

# 中间纤维与疾病

曾 晶 陈东妮 徐 进\*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

**摘要** 中间纤维(intermediate filament, IF)与微管、微丝一起组成细胞骨架的蛋白质纤维网络体系。三种骨架纤维中最复杂的是IF, 它由最大的基因家族所编码, 组成了一个包含73个成员的蛋白大家族。IF除了支架作用还形成复杂的信息平台, 并与各种激酶、受体和凋亡蛋白相互作用。目前, 已知80多种人类相关疾病包括皮肤起泡、肌肉萎缩症、心肌病、早衰综合征、神经退行性疾病和白内障等与IF有关, 且数量仍在增长。其中, IF的变异至少与30多种人类组织特异性疾病有关, 在几种神经退行性疾病、肌肉疾病或其他相关疾病还会出现特征性的包涵体。IF可作为细胞类型的标志, 其抗体被广泛应用于病理诊断, 因此研究这些疾病与IF之间的相互联系、揭示它们的作用机制对全面认识IF在细胞和组织中所起的作用以及对临床疾病的治疗有着重要意义。

**关键词** 中间纤维; 角蛋白; 波形蛋白; 结蛋白; 神经丝蛋白; 核纤层蛋白; 晶状体蛋白

## 1 中间纤维的概述

中间纤维(intermediate filament, IF)由73种IF蛋白聚合而成, 不同的IF有很强的组织特异性。尽管不同的IF蛋白在其氨基酸组成和序列上是不同的, 但在空间结构上有着共同的特征(图1), IF蛋白肽链中部都有一段约310个氨基酸残基的 $\alpha$ -螺旋区, 即杆状区域。这个区域由螺旋1区和2区构成, 而两端则是非螺旋的头部区(N端)和尾部区(C端), 头尾两端高度可变。IF的很多特征区别于微管和微丝, 包括IF的结构多样性、组织和细胞特异性表达、在细胞中的分布、相对不溶性、不依赖核苷酸的组装、只在真核细胞中表达、无极性、无踏车行为且与人类80多种疾病有关<sup>[1]</sup>。

根据IF氨基酸序列的差异可将其分为六类(表1)。I型和II型是角蛋白(keratins), 存在于上皮细胞、毛发和指甲, 其中角质化的上皮角蛋白称为刺丝角蛋白, 其他的称为细胞角蛋白; III型包括结蛋白(desmin)、波形蛋白(vimentin)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、外周蛋白(peripherin)等, 它们分别主要存在于肌肉细胞、间充质细胞、星形胶质细胞和神经元中; IV型包括神经丝蛋白(有低、中、高分子量神经丝蛋白, light, medium and heavy chains neurofilaments)及其相关蛋白比如巢蛋白(nestin)、联丝蛋白(synemin)等, 主要存在于中枢神经系统; VI型主要存在于晶状体中, 包括晶状纤维蛋白即晶蛋白(phakinin)和珠状纤维蛋白

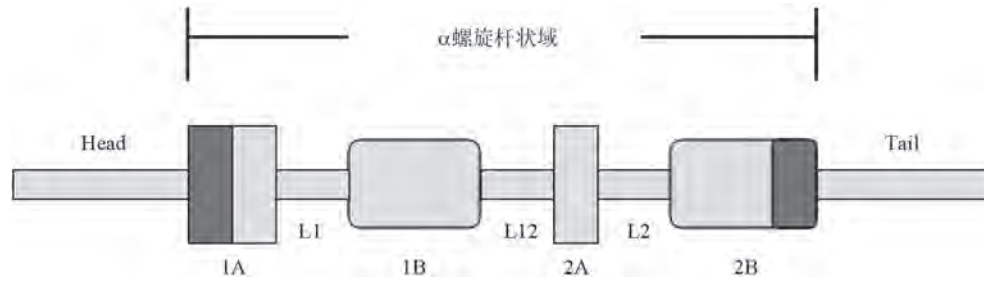
即晶纤蛋白(filensin); 以上的IF均存在于细胞质中, 另外还有一类存在于细胞核内, V型IF是核纤层蛋白(nuclear lamins)存在于细胞核内, 可分为核纤层蛋白A、B和C三类。

胞质IFs交织成网状, 纤维的一端与细胞核的核纤层相连, 另一端延伸至质膜与膜骨架成分联结。细胞骨架的功能几乎涉及所有的细胞生物学过程, 尤其在细胞运动、细胞分裂和生长、细胞形态构建、细胞物质运输及细胞信号转导等方面。与微管、微丝相比, IF不仅是细胞支架, 还构建了复杂的信号平台, 例如角蛋白与14-3-3蛋白的联系依赖其磷酸化水平且它们之间的相互作用可调节细胞生长和细胞周期<sup>[2]</sup>; IF也可以通过与凋亡相关分子作用直接参与凋亡调节<sup>[4]</sup>。IF除了参与细胞结构构成还与一些细胞质中的细胞器相互作用, 包括线粒体、高尔基体、内含小体和溶酶体, 并且锚定在核的表面。IF可以被几种蛋白质翻译后修饰调节, 如磷酸化修饰、糖基化修饰、法尼基化修饰、联合脱氨基作用, 这些修饰和相关蛋白对IF的动态和功能有重要作用<sup>[5]</sup>。正因IF有如此复杂、重要的功能, IF基因突变或蛋白功能的改变会导致多种疾病的发生。

收稿日期: 2011-04-20 接受日期: 2011-06-10

国家自然科学基金(No.30901216)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0574-87609603, Fax: 0574-87608638, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn



1A、1B、2A和2B代表四个七肽重复片段, L1、L12和L2代表三个链接区。

1A, 1B, 2A and 2B represent four heptad repeat-containing segments. L1, L12 and L2 represent three linker sequences.

图1 中间纤维蛋白共享的3个结构域示意图

Fig.1 Schematic representation of the tripartite domain structure shared by IF proteins

表1 中间纤维与疾病

Table 1 Intermediate filaments and diseases

类型 Type	细胞类型 Cell type	蛋白 Protein	相关疾病 Associated disease
I	Epithelia	Acidic keratins (pI<5.7) 17 human epithelial keratins; K9-K28	K14–epidermolysis bullosa simplex diseases K10, K16, K14–keratoderma disorders
	Hair	11 human hair keratins; K31-40 (Ha1-8)	K12–meesmann corneal dystrophy K13–white sponge nevus of cannon K16–pachyonychia congenita type I K17–pachyonychia congenita type II
II	Epithelia	Basic keratins (pI>6.0) 20 human epithelial keratins; K1-8, K71-80 6 human hair keratins: K81-86 (Hb1-6)	K5–epidermolysis bullosa simplex diseases K1, K9, K2–keratoderma disorders K3–meesmann corneal dystrophy K4–white sponge nevus of cannon K6a–pachyonychia congenita type I K6b–pachyonychia congenita type II K81 (Hb1), K83 (Hb3), K86 (Hb6)–monilethrix K85 (Hb5)–pure hair-nail type ectodermal dysplasia
	Hair		
III	Muscle	Desmin	Desmin–desmin related myopathy, dilated cardiomyopathy 1I, familial restrictive cardiomyopathy 2
	Mesenchymal	Vimentin	
	Neurons	Peripherin	Peripherin–amyotrophic lateral sclerosis
IV	Astrocytes and glia	GFAP	GFAP–Alexander disease
	Neurons	NF-L	NF-L, M and H–amyotrophic lateral sclerosis
	Neurons	NF-M	NF-L–charcot-marie-tooth diseases
	Neurons	NF-H	NF-M–Parkinson disease
	Neurons	a-internexin	NF-H–neuronal IF inclusion disease
	Muscle	Synemin α/β	
	Muscle	Syncoilin	
V	Neuroepithelia	Nestin	
	Ubiquitous	Lamins A/C	Lamins–large number of disorders, including lipodystrophies, muscular dystrophies, neurological disorders and premature aging
VI	Eye lens	B1/B2	
		Phakinin (CP49)	CP49–autosomal dominant cataract disease
		Filensin (CP115)	CP115–autosomal recessive cataract disease

注: 此表改编自参考文献[2]。

Note: This table is reorganized from reference [2].

## 2 角蛋白及相关疾病

I型和II型IF都是角蛋白, I型角蛋白也称酸性角蛋白, 由17号染色体上的基因编码, 主要在内皮细胞(K9-28)和头发(K31-40)内表达。II型角蛋白也称中性角蛋白, 由12号染色体上的基因编码, 主要在内皮细胞(K1-8)和头发(K81-86)内表达。角蛋白是内皮细胞的主要成分, 代表了约50个蛋白的家族, 在特异性的分化组织中表达。IF网络建立了一个致密的、立体的、高度动态的细胞骨架, 跨越细胞核和细胞膜, 它们与桥粒和半桥粒连接蛋白相互作用被锚定在膜上<sup>[6]</sup>。与角蛋白有关的疾病主要是由基因突变引起的, 比如K1和K10的显性突变与表皮的过度角化有关, 可引起先天性鱼鳞样红皮病(bullous congenital ichthyosiform erythroderma, EHK)<sup>[7]</sup>。K5和K14的突变在单纯大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa simplex, EBS)患者体内发现<sup>[8]</sup>。还有些突变可以使机体对普通疾病易感, K8、K18、K19突变后使人体对肝炎病毒, 尤其是丙肝病毒更加容易感染<sup>[9]</sup>。K17 Arg94Cys的突变会引起多发性脂囊瘤和先天性甲肥厚II型<sup>[10]</sup>。突变的位置决定了疾病的严重程度, 突变影响到杆状域的螺旋区序列时引起严重的疾病, 其他地方的突变通常引起较轻的疾病或导致对某些疾病的易感<sup>[11]</sup>。此外, 与角蛋白相互作用的连接蛋白异常也可以引起疾病, 如与半桥粒有关的大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa), 包括EB-MD (EB with muscular dystrophy)、EB-PA (EB with pyloric atresia)、GABEB (generalized atrophic benign EB), 近来已经确定该疾病与三个半桥粒相关结构蛋白的基因突变有关<sup>[6]</sup>。网蛋白杆状域的错义突变可以导致一种罕见的常染色体遗传病, 被称作EB的Ogna变异体, 最初在挪威人群中发现<sup>[12]</sup>。桥粒由三种蛋白家族组成, 其中血小板亲和蛋白1 (plakophilin 1, PKP1)突变引起外胚层皮肤营养不良易脆综合症和其他八个临床症状相似的不同疾病<sup>[13]</sup>。桥粒斑蛋白(desmoplakin, DSP)突变可以导致很多的临床异常, 包括一系列的皮肤、头发、心脏的表现型<sup>[14]</sup>, 如扩张性左心室心肌病、秃头症等。

K1和K10突变引起的EHK是一种相当罕见的常染色体显性遗传病, 其病理特点是由产生显性负效应的K1和K10异常引起, 突变主要涉及负责角蛋白分子间联系的高度保守螺旋杆状域的氨基酸残基<sup>[15]</sup>。K5和K14的突变引起的EBS是在分子水平上被描述的人

类第一个角蛋白疾病, EBS是一个由于表皮基底细胞脆性引起的临床异质性水泡症<sup>[11,16]</sup>。目前, 在EBS的不同形式已经识别了近100种不同的病理突变, 突变的位置可以归类为八个区域, 大多数的突变(60%)发生在两个热点区域, 即中央杆状域的起始和终末部位<sup>[6]</sup>。这两个位置的突变会产生严重的疾病表型, 而其他位点突变, 如II型角蛋白的头部区域或非螺旋的连接点都引起较轻的表型。EBS-DM (dowling-meara)是最严重的亚型, 其病理缺陷包括在K5和K14高度保守的 $\alpha$ -螺旋区的错义突变, 特别是K14的精氨酸密码子<sup>[6]</sup>。EBS-K (Köbner subtype of EBS)是较轻型, 由于KRT5或KRT14突变更广泛分布在高度保守的螺旋边界及以外和非螺旋连接段<sup>[17]</sup>。EBS-WC (EBS with weber-cocayne)存在最广泛, 也相对较轻, 多数的突变发生在螺旋边界以外也有在K5和K14的杆状域。EBS-MP (EBS with mottled pigmentation)是EBS中非常稀少的一类, 通常是由KRT5的外显子发生错义突变结果导致在K5的非螺旋头部区域脯氨酸代替了亮氨酸<sup>[18]</sup>。除了EBS和EHK, 角蛋白突变也可以引起一些其他的皮肤遗传病, 比如说由KRT5表达缺陷引起Dowling-Degos病<sup>[19]</sup>, KRT1的移码突变引起的Curth-Macklin的鱼鳞病<sup>[20]</sup>。

大多数角蛋白相关疾病的特征主要是影响到组织脆性, 还有内表皮起泡、角化过度 and 角蛋白丝聚集体的产生, 在某些病例还伴随有突变体角蛋白表达的组织增生<sup>[21]</sup>。突变可以改变翻译后修饰或者与细胞内其他蛋白的相互作用影响到IF的特性和功能进而促进了细胞的脆性引起疾病。大部分IF蛋白涉及代谢活动、信号通路和调节过程, 而不直接与他们的机械功能相关, 因此, IF基因突变造成其生理功能的改变就有可能引起相应的疾病。突变的IF对于IF网络的毒性不仅取决于它的内在特性, 而且也取决于冗余蛋白聚集体的数量和表达突变蛋白的能力<sup>[22]</sup>。K8/18变异体本身不会引起特异的肝疾病, 它们仅仅是肝疾病发展的危险因子。成熟肝细胞的简单内皮细胞中会各自表达K8、K18, 而其他有腺功能的内皮细胞会表达更加复杂的角蛋白, 肝细胞角蛋白网络是致密的, 特别是在胆小管和外周细胞周围<sup>[23]</sup>。K8/18变异体对肝疾病易感的机制可能是角蛋白保护细胞功能的紊乱, 例如, K8/18是抗凋亡蛋白, 角蛋白缺乏的动物抗凋亡能力就被抑制<sup>[4,24]</sup>。角蛋白和凋亡之间的相互作用联系是复杂繁多的,



K8/18可与几种凋亡蛋白结合。另外, K8/18变异体会干扰IF的基本特性, 如K8/18的纤维组装和可溶性, 导致蛋白形态构造的改变其中的一些则可能抑制保护细胞性的角蛋白磷酸化, 角蛋白磷酸化有保护作用的典型例子是人类肝疾病的相关突变K8甘氨酸<sup>61</sup>→半胱氨酸<sup>61</sup>, 转基因小鼠过度表达K8的突变体对肝损伤和凋亡更加易感<sup>[25]</sup>。K8/18变异体也可能影响细胞器的功能, 在K8敲除的小鼠体内可以看到线粒体形状、位置和几种线粒体蛋白的改变<sup>[26]</sup>。IFs的保护细胞功能也源于他们与决定细胞存活的信号通路的相互作用, K8/18的变异引起部分信号通路的改变, K18与14-3-3蛋白有较为密切的联系且与K18的磷酸化水平有关, 可以调节细胞的生长和细胞周期进而损坏角蛋白的保护功能, 增加细胞凋亡的可能性, 当细胞中缺乏K8/18的网络体系或者是在转基因小鼠中K18与14-3-3蛋白的结合位点丝氨酸<sup>33</sup>→丙氨酸<sup>33</sup>突变, 都会呈现出肝细胞有丝分裂的进程发生紊乱<sup>[27]</sup>。

### 3 III型主要中间纤维及相关疾病

在细胞水平, 波形蛋白与细胞器、细胞骨架的其他组成成分和膜粘附素等有联系<sup>[28]</sup>。还与应激反应蛋白有关, 如蛋白激酶C、cGMP激酶、Yes激酶, 有研究表明波形蛋白受磷酸化水平的调节<sup>[29]</sup>。波形蛋白可能会影响甘油三酯的稳定性, 但在没有波形蛋白的小鼠其脂肪代谢并没有表现出明显的缺陷<sup>[30]</sup>。在很多类型的细胞中, 波形蛋白呈现出与核有紧密联系, 纤维随着核移动而运动的现象说明它可能被固定在核膜上。Singh等<sup>[31]</sup>认为癌细胞中波形蛋白的高表达与细胞的侵袭性相关, 波形蛋白可通过作用于其他蛋白或者影响细胞侵袭过程较晚的阶段最终改变细胞的迁移能力。波形蛋白可能在细胞粘附、迁移, 细胞信号转导, 细胞生长、凋亡和炎症反应等过程中发挥其主要的功能<sup>[32-33]</sup>。近年来发现其与白内障的形成有关<sup>[34]</sup>。波形蛋白在晶状体内高度表达, 一直以来晶状体都被认为是提取波形蛋白进行生物分析的来源, 波形蛋白紧密地附着在晶状体纤维细胞的质膜上, 并且对晶状体中晶状纤维蛋白有一定的辅助作用。波形蛋白对晶状体功能是至关重要的, 基因突变可引起波形蛋白组装紊乱或蛋白酶体活性增强, 最终形成白内障。由波形蛋白引起的疾病还在进一步的研究当中, 并不是十分清楚, 很可能通过

影响IF的组装产生异常, 波形蛋白异常在动物中没有引起致命的疾病, 在敲除波形蛋白基因的小鼠里, 仅仅导致非常轻微的表型并与细胞的脆性没有明显的相关性<sup>[29]</sup>。

结蛋白在所有的肌肉细胞中都有表达, 结蛋白突变可以引起严重的肌病, 结蛋白肌病是在1998年认定的第一个非角蛋白中间纤维疾病<sup>[35]</sup>。αB-晶状蛋白是调节IF的一种分子伴侣, 包括调节结蛋白和眼睛中的晶纤蛋白, 因此αB-晶状蛋白获得性功能突变会引起结蛋白相关肌病, 丧失功能性突变会引起先天性白内障<sup>[36-37]</sup>。结蛋白突变会影响到IF的组装, 影响到细胞骨架的组织, 已经有超过40种结蛋白疾病与突变有关。结蛋白突变后不能形成规则的IF, 仅仅形成不规则的、截短的纤维。最近一项关于扩张型心肌病患者的调查显示, 其中1%~2%的病人都有关结蛋白的突变, 说明结蛋白有非常频繁的突变<sup>[38]</sup>。所有报道的结蛋白肌病突变最终都导致聚集体的产生, 聚集体中包含有突变的结蛋白、野生型结蛋白, 还有很多心肌细胞骨架蛋白, 结蛋白突变可能会影响组成心肌细胞结构和生理功能的异源多聚体的功能<sup>[39]</sup>。

胶质纤维酸性蛋白也属于III型IF, 在神经系统IF出现在神经元和星形胶质细胞, 不出现在少突胶质细胞中, 在星形胶质细胞中主要的IF是GFAP, 其他还有一些低表达的IF包括巢蛋白、连丝蛋白、波形蛋白等<sup>[40]</sup>。GFAP在星形胶质细胞中的结构支撑功能一直广为接受, 但近来还发现GFAP参与星形胶质细胞的再生、突触可塑性和胶质细胞的增生反应等细胞功能<sup>[41]</sup>。目前, 与星形胶质细胞中IF有关的疾病主要是GFAP的α亚基突变的脑白质营养不良神经退行性疾病, 被称作Alexander病<sup>[40]</sup>。Alexander病是一种极为罕见的脑白质营养不良性疾病, 是由编码GFAP的基因显性突变导致<sup>[42]</sup>, 该疾病的典型病理特征是蛋白聚集体在星形胶质细胞的胞质中出现, 被称作Rosenthal纤维小体<sup>[40]</sup>。这些纤维小体是复杂的泛素化应激蛋白包涵体, 除了GFAP外还有一定数量的其他组成蛋白。Alexander病相关的GFAP突变可能导致GFAP蛋白的积累, 这些蛋白的积累对星形胶质细胞的影响可能比突变本身更加有害<sup>[40]</sup>。有研究表明表达突变GFAP的胶质细胞里有对几种应激反应途径的激活<sup>[43]</sup>, 例如, Alexander病最普遍的突变GFAP的R239C可以激活JNK和p38激酶结果导致

蛋白酶体功能的损伤。在表达突变GFAP的星形胶质细胞里的氧化应激很可能导致GFAP基因的转化, 而转化的增加和降解的减少都促进了蛋白的积累<sup>[40]</sup>。自噬小体可以降低GFAP的水平和包涵体的数量<sup>[44]</sup>, 但自噬小体的刺激作用并不能抵消蛋白酶体的抑制效应, 因此, GFAP的蛋白积累仍继续发生。大多数病人在两岁以前经历首发症状(例如癫痫发作或发育迟缓), 然后患者的病情进一步恶化, 在6岁以前死亡。此外, 体液中GFAP的水平可以用于检测和诊断疾病, 如蛛网膜下腔出血病人体液GFAP的水平随着发病时间的延长而增加, 死亡时GFAP水平几乎是正常的8倍<sup>[45]</sup>。

外周蛋白已被证实运动神经元的核周体与神经丝蛋白一起存在, 外周蛋白表达较多的Lewy小体, 类似于包涵体, 在40个肌肉萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)病例中就有9个患者运动神经元内可以观察到<sup>[46]</sup>。外周蛋白的突变可以引起ALS。现在的研究大多说明外周蛋白与ALS疾病有关, 其余相关疾病的研究资料相对较少。

#### 4 神经丝蛋白及相关疾病

在中枢和外周神经系统主要的神经丝蛋白(neurofilament triplet protein, NFTP)包括低、中和高分子量神经丝蛋白亚基, 在中枢神经系统还有 $\alpha$ -连接蛋白( $\alpha$ -internexin)、巢蛋白<sup>[47]</sup>, 而外周神经系统有外周蛋白(peripherin)表达。

神经纤维包涵体是很多不同神经退行性疾病的主要标志, Cairns等<sup>[48]</sup>于2004年第一次报道了与神经丝蛋白有关的疾病——神经丝蛋白包涵体疾病(neuronal IF inclusion disease, NIFID)。与其他神经包涵体疾病有明显的不同是这个包涵体不含有突触核蛋白, 主要组成物是 $\alpha$ -连接蛋白, 其临床显著表现是额颞痴呆, 常见的症状是行为和个性的改变<sup>[40]</sup>。NIFID由于患者数量少, 目前尚不清楚是哪个基因突变导致的。神经纤维的过度表达可以形成神经纤维包涵体, 但并不是所有的包涵体都会引起神经退行性疾病。基因突变与神经退行性疾病之间的关系还没有完全清楚, 但我们知道NEFL突变与一种神经退行性疾病腓骨肌萎缩症(charcot-marie-tooth disease, CMT)有关系<sup>[49]</sup>。CMT是一种周围神经遗传性疾病, 较为常见的感觉运动神经病变, 全球几乎每2 500人中就有1个患者。此病与多种基因

的突变有关, 并且可以根据神经传导速度分为两个亚型CMT1和CMT2。CMT1有较低的传导速度, 一般是髓鞘病变, 而CMT2有相对正常的传导速度, 一般是轴突病变。与CMT有关的NEFL突变常发生在NFL的杆状域和头部区域, 这两个突变会引起纤维组装的混乱, 其他位置的突变也已经在家族性和个别CMT病例中被报道。还有两种与神经丝蛋白相互作用的蛋白基因突变也可以引起CMT, 这两种蛋白分别是HSPB1 (也叫做Hsp27)和肌管素相关蛋白2(myotubularin-related protein 2, MTMR2)<sup>[50]</sup>。另外一种与神经纤维积累有关的疾病是肌肉萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 是由运动神经元退化引起的一种进展性、致命性的神经退行性疾病。在ALS病人的运动神经元里积累了神经丝蛋白的聚集体, 在散发的病例中发现有NFH尾部区域的密码子缺失突变和NFM尾部区域的潜在突变<sup>[51]</sup>。然而在家族性的ALS病例中还没有发现NFTP的基因突变。

#### 5 核纤层蛋白及相关疾病

核纤层蛋白(nuclear lamin)是唯一一种存在于细胞核内的IF蛋白, LaminA有最多数量的变异体, 核纤层相关的疾病大多是由基因突变引起。编码中间纤维核纤层蛋白和相关蛋白的基因突变引起一系列的疾病被称作核纤层疾病。LMNA突变被认为导致4类不同的疾病: (1) 横纹肌疾病; (2) 脂肪代谢障碍综合征; (3) 周围神经病变; (4) 早衰综合征<sup>[52]</sup>。在过去的几十年里, 对核纤层蛋白基因突变引起疾病的研究发展较快, 发现由突变引起的第一个常染色体显性遗传病是Emery-Dreifuss肌营养不良症, 有时也会引起较罕见的Emery-Dreifuss常染色体隐性遗传肌营养不良病<sup>[53]</sup>, X-连锁Emery-Dreifuss肌营养不良症。Emery-Dreifuss肌营养不良症通常是由核膜蛋白基因突变引起, 常染色体显性遗传时的常见病因为LMNA突变, X-连锁由一种编码核膜内跨膜蛋白的EMERIN基因突变引起, 另外, 也可由编码其它核膜蛋白的SYNE1和SYNE2等基因突变引起<sup>[54]</sup>。此病有明显的临床特征, 如早期痉挛、伴有传导阻滞的扩张型心肌病, 随后LMNA突变显示会引起扩张型心肌病1A型和肢带型肌营养不良症1B型。在报道引起Emery-Dreifuss病一年后有研究显示, 突变可引起邓尼根型家族性局部脂肪代谢障碍<sup>[55]</sup>, 此

病患者在童年早期有正常的脂肪分布,但渐渐地上部和下部的皮下脂肪组织消失,到青春期时脂肪就积累在面部和颈部,所有患者都有胰岛素依赖,很多发展为糖尿病,还可能引起脂肪代谢障碍,伴有糖尿病、肝硬化、心肌肥大、皮肤丘疹突起的一种常染色体显性遗传病。还有一种常染色体隐性遗传病为下颌骨颜面发育不全,其特征为出生后生长智力发育迟缓阻滞、颅面畸形异常、骨架畸形和皮肤有斑点样着色,常与局部性脂肪代谢障碍和胰岛素依赖有关<sup>[52]</sup>,可能是由*LMNA* R527H位上的错义突变引起<sup>[56]</sup>。CMT2B1型是*LMNA*的一个错义突变引起的常染色体隐性遗传病,是一种外周神经病变。Hutchinson-Gilford早衰综合征是一种罕见的、散发的、多系统性疾病,其特征是早熟老化,大多数患者在10~20岁之间死于心血管疾病,可能是因为前核纤层蛋白A的异常修饰引起的。另外,一种常染色体显性致死限制性皮肤病(autosomal dominant restrictive dermopathy lethal),其特征是严重的子宫内智力生长迟缓、先天的挛缩和皮肤紧绷,同样可能是由*LMNA*的剪切突变和编码蛋白酶体的基因突变引起<sup>[57]</sup>。还有一种早衰疾病是常染色体显性遗传非典型沃纳综合征(autosomal dominant atypical Werner syndrome),也是由*LMNA*错义突变引起的。编码LaminB的基因异常与两种不同的疾病有关,一种是成年发病的常染色体显性遗传病脑白质营养不良症,是一种进展慢的疾病,特征是中枢神经系统的轴突消失,其表现型与慢性进展性多样化硬化症相似<sup>[58]</sup>,*LaminB1*的复制和过度表达是其病因。另一种不同的疾病就是Barraquer-Simons syndrome是一种散发的、进行性脂肪代谢障碍相关病,发现患者体内有较多的变异<sup>[59]</sup>。目前关于*LaminB*是如何突变的资料还不太多。

## 6 珠状纤维结构蛋白及相关疾病

晶状体中特异的IF蛋白是珠状纤维结构蛋白(beaded filament structural proteins 1 and 2, BFSP1和BFSP2),这些蛋白及其纤维多聚体在建立晶状体的可视特性和维持晶状体的透明度有很重要的作用,珠状纤维可以调和缓解晶状体的衰老,而BFSP1和BFSP2的突变则可以引起人类疾病白内障<sup>[60]</sup>。

珠状纤维因为其独特的纤维状结构而得名,此纤维有5~6 nm的纤维骨干,上面还分布有12~15 nm的

小珠,由于其不寻常的序列特征,珠状纤维被定义为IF家族中单独的一类,如BFSP2缺乏C端区域, BFSP1和BFSP2都有明显的LNDR和TYRKLLEGE序列,使它们与其他IF蛋白区分开来<sup>[61]</sup>,BFSP1和BFSP2都不能在体外单独组装为IF,它们必须混合在一起形成纤维。

一个可视的系统主要包括角膜、晶状体、玻璃体、内部视网膜和外部视网膜的光感受器,高度有序的细胞和组织结构对晶状体的功能是至关重要的,晶状体主要是折射光子到视网膜及帮助聚焦成像。晶状体特异的IF,如已知的BFSP1和BFSP2,它们的紊乱会影响到晶状体的视觉功能。哺乳动物的晶状体在发育和分化为成熟晶状体细胞的过程中表达大量的IF蛋白,包括BFSP1、BFSP2、波形蛋白、GFAP、内皮角蛋白、巢蛋白和联丝蛋白。其中波形蛋白和BFSP1、BFSP2是最主要的IF蛋白,并且当其突变时可引起白内障<sup>[61]</sup>。晶状体是一个高度特异的组织,组成纤维细胞的质膜有非常精确的排列目的是为了缩小细胞内的空间以至于细胞质蛋白浓度较高,这个珠状纤维就是帮助细胞精确组织并且通过与分子伴侣的相互作用帮助稳定高蛋白浓度来完成达到晶状体的高折射性<sup>[62]</sup>。所以,当珠状纤维表达突变功能紊乱不能形成精确的排列时,就造成晶状体生理功能改变而导致白内障。

## 7 展望

中间纤维从发现至今刚好过去50年,在这半个世纪的研究中,从分类、功能、相关的疾病和临床诊断应用等方面对IF进行了系统的探索,并发现近百种疾病的发生与IF异常有关。由于IF家族较为庞大,众多的成员参与了主要的细胞信号转导通路,因此,其致病的分子机制极其复杂,还有很多问题有待进一步的研究。一方面,IF仍有大量未知问题有待研究;另一方面,在本文写作过程中我们发现国内系统研究IF的实验室非常少。作为重要的细胞器和细胞功能的重要参与者,IF需要细胞生物学领域的研究者给予更多的关注。在前期的蛋白质组学研究中,我们意外发现微囊藻毒素(microcystin, MC)暴露的肝细胞株中大量IF蛋白表达发生改变<sup>[63]</sup>。在国家自然科学基金的资助下,我们对MC如何通过IF蛋白造成肝损伤进行系统研究,目前已取得可喜的进展。本文对IF与疾病的研究进展作了介绍,希望能引起



国内更多研究者的关注和参与。伴随着蛋白质组学、基因组学、表观遗传学理论和技术的发展, 将会有越来越多的IF功能被发现, 与IF相关的疾病机理也将得到进一步的阐释。

### 参考文献 (References)

- 1 Szeverenyi I, Cassidy AJ, Chung CW, Lee BT, Common JE, Ogg SC, *et al.* The human intermediate filament database: Comprehensive information on a gene family involved in many human diseases. *Hum Mutat* 2008; 29(3): 351-60.
- 2 Godsel LM, Hobbs RP, Green KJ. Intermediate filament assembly: Dynamics to disease. *Trends Cell Biol* 2008; 18(1): 28-37.
- 3 Kim S, Coulombe PA. Intermediate filament scaffolds fulfill mechanical, organizational, and signaling functions in the cytoplasm. *Genes Dev* 2007; 21(13): 1581-97.
- 4 Marceau N, Schutte B, Gilbert S, Loranger A, Henfling ME, Broers JL, *et al.* Dual roles of intermediate filaments in apoptosis. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2265-81.
- 5 Omary MB, Coulombe PA, McLean WH. Intermediate filament proteins and their associated diseases. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2087-100.
- 6 Uitto J, Richard G, McGrath JA. Diseases of epidermal keratins and their linker proteins. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 1995-2009.
- 7 Cheng J, Syder AJ, Yu QC, Letal A, Paller AS, Fuchs E. The genetic basis of epidermolytic hyperkeratosis: A disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes. *Cell* 1992; 70(5): 811-9.
- 8 Bonifas JM, Rothman AL, Epstein EH Jr. Epidermolysis bullosa simplex: Evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science* 1991; 254(5035): 1202-5.
- 9 Omary MB, Ku NO, Strnad P, Hanada S. Toward unraveling the complexity of simple epithelial keratins in human disease. *J Clin Invest* 2009; 119(7): 1794-805.
- 10 Irvine AD, McLean WH. Human keratin diseases: The increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Brit J Dermatol* 1999; 140(5): 815-28.
- 11 Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: A paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest* 2009; 119(7): 1784-93.
- 12 Koss-Harnes D, Høyheim B, Anton-Lamprecht I, Gjesti A, Jørgensen RS, Jahnsen FL, *et al.* A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Ogna: Two identical *de novo* mutations. *J Invest Dermatol* 2002; 118(1): 87-93.
- 13 Ersoy-Evans S, Erkin G, Fassihi H, Chan I, Paller AS, Sürücü S, *et al.* Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome resulting from a new homozygous mutation, 888delC, in the desmosomal protein plakophilin 1. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1): 157-61.
- 14 Cheong JE, Wessagowit V, McGrath JA. Molecular abnormalities of the desmosomal protein desmoplakin in human disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(3): 261-6.
- 15 Tal O, Bergman R, Alcalay J, Indelman M, Sprecher E. Epidermolytic hyperkeratosis type PS-1 caused by aberrant splicing of KRT1. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1): 64-7.
- 16 Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of epidermolysis bullosa simplex. *Brit J Dermatol* 2000; 142(3): 468-72.
- 17 Chen H, Bonifas JM, Matsumura K, Ikeda S, Leyden WA, Epstein EH. Keratin 14 gene mutations in patients with epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 1995; 105(4): 629-32.
- 18 Shurman D, Losi-Sasaki J, Grimwood R, Kivirikko S, Tichy E, Uitto J, *et al.* Epidermolysis Bullosa Simplex with mottled pigmentation: Mutation analysis in the first reported Hispanic pedigree with the largest single generation of affected individuals to date. *Eur J Dermatol* 2006; 16(2): 132-5.
- 19 Liao H, Zhao Y, Baty DU, McGrath JA, Mellerio JE, McLean WH. A heterozygous frameshift mutation in the V1 domain of keratin 5 in a family with Dowling-Degos disease. *J Invest Dermatol* 2006; 127(2): 298-300.
- 20 Richardson ES, Lee JB, Hyde PH, Richard G. A novel mutation and large size polymorphism affecting the V2 domain of keratin 1 in an African-American family with severe, diffuse palmoplantar keratoderma of the ichthyosis hystrix Curth-Macklin type. *J Invest Dermatol* 2006; 126(1): 79-84.
- 21 Chamcheu JC, Siddiqui IA, Syed DN, Adhami VM, Liovic M, Mukhtar H. Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508(2): 123-37.
- 22 Herrmann H, Hesse M, Reichenzeller M, Aebi U, Magin TM. Functional complexity of intermediate filament cytoskeletons: From structure to assembly to gene ablation. *Int Rev Cytol* 2002; 223: 83-175.
- 23 Zatloukal K, Stumtner C, Fuchsbichler A, Fickert P, Lackner C, Trauner M, *et al.* The keratin cytoskeleton in liver diseases. *J Pathol* 2004; 204(4): 367-76.
- 24 Habtezion A, Toivola DM, Asghar MN, Kronmal GS, Brooks JD, Butcher EC, *et al.* Absence of keratin 8 confers a paradoxical microflora-dependent resistance to apoptosis in the colon. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(4): 1445-50.
- 25 Ku NO, Omary MB. A disease- and phosphorylation-related non-mechanical function for keratin 8. *J Cell Biol* 2006; 174(1): 115-25.
- 26 Toivola DM, Ku NO, Resurreccion EZ, Nelson DR, Wright TL, Omary MB. Keratin 8 and 18 hyperphosphorylation is a marker of progression of human liver disease. *Hepatology* 2004; 40(2): 459-66.
- 27 Pallari HM, Eriksson JE. Intermediate filaments as signaling platforms. *Sci STKE* 2006; 2006(366): pe53.
- 28 Georgatos SD, Maison C. Integration of intermediate filaments into cellular organelles. *Int Rev Cytol* 1996; 164: 91-138.
- 29 Evans RM. Vimentin: The conundrum of the intermediate filament gene family. *Bioessays* 1998; 20(1): 79-86.
- 30 Colucci-Guyon E, Portier MM, Dunia I, Paulin D, Pournin S,

- Babinet C. Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype. *Cell* 1994; 79(4): 679-94.
- 31 Singh S, Sadacharan S, Su S, Beldegrun A, Persad S, Singh G. Overexpression of vimentin: Role in the invasive phenotype in an androgen-independent model of prostate cancer. *Cancer Res* 2003; 63(9): 2306-11.
- 32 潘燕, 韩婧, 张晔, 李学军. Vimentin在肿瘤转移中的作用及药物研究进展. *生理科学进展* 2011; 41(6): 413-6.
- 33 徐浩翔, 闫言. 波形蛋白表达和功能的研究进展. *北京大学学报(医学版)* 2009; 41(5): 605-7.
- 34 Muller M, Bhattacharya SS, Moore T, Prescott Q, Wedig T, Herrmann H, *et al.* Dominant cataract formation in association with a vimentin assembly disrupting mutation. *Hum Mol Genet* 2009; 18(6): 1052-7.
- 35 Munoz-Marmol AM, Strasser G, Isamat M, Coulombe PA, Yang Y, Roca X, *et al.* A dysfunctional desmin mutation in a patient with severe generalized myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(19): 11312-7.
- 36 Andley UP, Hamilton PD, Ravi N, Wehl CC. A knock-in mouse model for the R120G mutation of alphaB-crystallin recapitulates human hereditary myopathy and cataracts. *PLoS One* 2011; 6(3): e17671.
- 37 Berry V, Francis P, Reddy MA, Collyer D, Vithana E, MacKay I, *et al.* Alpha-B crystallin gene (CRYAB) mutation causes dominant congenital posterior polar cataract in humans. *Am J Hum Genet* 2001; 69(5): 1141-5.
- 38 Taylor MR, Slavov D, Ku L, Di Lenarda A, Sinagra G, Carniel E, *et al.* Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2007; 115(10): 1244-51.
- 39 Herrmann H, Strelkov SV, Burkhard P, Aebi U. Intermediate filaments: primary determinants of cell architecture and plasticity. *J Clin Invest* 2009; 119(7): 1772-83.
- 40 Liem RK, Messing A. Dysfunctions of neuronal and glial intermediate filaments in disease. *J Clin Invest* 2009; 119(7): 1814-24.
- 41 Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol* 2011; 93(3): 421-43.
- 42 Li R, Johnson AB, Salomons G, Goldman JE, Naidu S, Quinlan R, *et al.* Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease. *Ann Neurol* 2005; 57(3): 310-26.
- 43 Hagemann TL, Connor JX, Messing A. Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and a white matter stress response. *J Neurosci* 2006; 26(43): 11162-73.
- 44 Tang G, Yue Z, Tallozy Z, Hagemann T, Cho W, Messing A, *et al.* Autophagy induced by Alexander disease-mutant GFAP accumulation is regulated by p38/MAPK and mTOR signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2008; 17(11): 1540-55.
- 45 Petzold A, Keir G, Kerr M, Kay A, Kitchen N, Smith M, *et al.* Early identification of secondary brain damage in subarachnoid hemorrhage: A role for glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma* 2006; 23(7): 1179-84.
- 46 He CZ, Hays AP. Expression of peripherin in ubiquitinated inclusions of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 217(1): 47-54.
- 47 Ishiwata T, Teduka K, Yamamoto T, Kawahara K, Matsuda Y, Naito Z. Neuroepithelial stem cell marker nestin regulates the migration, invasion and growth of human gliomas. *Oncol Rep* 2011; doi: 10.3892/or.2011.1267.
- 48 Cairns NJ, Zhukareva V, Uryu K, Zhang B, Bigio E, Mackenzie IR, *et al.* Alpha-internexin is present in the pathological inclusions of neuronal intermediate filament inclusion disease. *Am J Pathol* 2004; 164(6): 2153-61.
- 49 De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E, Del Favero J, Martin JJ, Van Broeckhoven C, *et al.* Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 245-9.
- 50 Goryunov D, Nightingale A, Bornfleth L, Leung C, Liem RK. Multiple disease-linked myotubularin mutations cause NFL assembly defects in cultured cells and disrupt myotubularin dimerization. *J Neurochem* 2008; 104(6): 1536-52.
- 51 Garcia ML, Singleton AB, Hernandez D, Ward CM, Evey C, Sapp PA, *et al.* Mutations in neurofilament genes are not a significant primary cause of non-SOD1-mediated amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 2006; 21(1): 102-9.
- 52 Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": A wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2121-33.
- 53 Raffaele di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, *et al.* Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66(4): 1407-12.
- 54 Puckelwartz M, McNally EM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155-66.
- 55 Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000; 9(1): 109-12.
- 56 Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, *et al.* Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002; 71(2): 426-31.
- 57 Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Genevieve D, *et al.* Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 2004; 13(20): 2493-503.
- 58 Schwankhaus JD, Katz DA, Eldridge R, Schlesinger S, McFarland H. Clinical and pathological features of an autosomal dominant, adult-onset leukodystrophy simulating chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51(8): 757-66.
- 59 Hegele RA, Cao H, Liu DM, Costain GA, Charlton-Menys V, Rodger NW, *et al.* Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lip-



- odystrophy. *Am J Hum Genet* 2006; 79(2): 383-9.
- 60 Song S, Landsbury A, Dahm R, Liu Y, Zhang Q, Quinlan RA. Functions of the intermediate filament cytoskeleton in the eye lens. *J Clin Invest* 2009; 119(7): 1837-48.
- 61 Perng MD, Zhang Q, Quinlan RA. Insights into the beaded filament of the eye lens. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2180-8.
- 62 Michael R, van Marle J, Vrensen GF, van den Berg TJ. Changes in the refractive index of lens fibre membranes during maturation-impact on lens transparency. *Exp Eye Res* 2003; 77(1): 93-9.
- 63 Fu WY, Xu LH, Yu YN. Proteomic analysis of cellular response to microcystin in human amnion FL cells. *J Proteome Res* 2005; 4(6): 2207-15.

## Intermediate Filaments and Diseases

Zeng Jing, Chen Dongni, Xu Jin\*

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Intermediate filaments (IFs) together with microtubules and microfilaments form the cytoskeleton network. IFs represent a large family of proteins comprising 73 members, which form the most complex system among three cytoskeletons. In addition to scaffolding function, IFs form complicated signaling platforms and interact with various kinases, receptors, and apoptotic proteins. The number of IF-related diseases is still growing, at least 80 distinct human diseases, including skin blistering, muscular dystrophy, cardiomyopathy, premature aging syndromes, neurodegenerative disorders, and cataract. Furthermore, IF-containing inclusion bodies are characteristic features of several neurodegenerative, muscular, and other disorders. IFs can be used as tags of specific cell types and IF antibodies are widely used in pathological diagnosis. This review introduces the progress of IF-related diseases, especially the mechanisms, which will enhance the readers to understand the role of IFs.

**Key words** intermediate filaments; keratins; vimentin; desmin; neurofilaments; nuclear lamins; plectin and filensin

---

Received: April 20, 2011 Accepted: June 10, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30901216)

\*Corresponding author. Tel: 86-574-87609603, Fax: 86-574-87608638, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn