

核纤层蛋白与核纤层病的研究进展

郑伟 曾晶 徐进*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

摘要 核纤层蛋白(lamin)是中间纤维蛋白家族的重要成员,其多聚体组成的网格状结构紧贴于核膜内侧,在维持细胞核的正常及有丝分裂过程中发挥着重要的作用。近年来,大量研究表明编码核纤层蛋白的基因尤其是lamin A编码基因(*LMNA*)突变会引起一系列的疾病,即核纤层病(laminopathy)。该文就核纤层蛋白和核纤层病的关系进行综述,有助于读者了解核纤层蛋白的重要性,也为核纤层病的治疗提供线索。

关键词 中间纤维;核纤层蛋白;核纤层病;*LMNA*基因

核纤层是细胞核内极其重要的结构。近年来有关核纤层蛋白的研究取得了较大进展。文中就国际上有关该领域研究的新进展从核纤层蛋白结构、分类、功能及核纤层病等方面进行了较系统的介绍和探讨。

1 核纤层蛋白

1.1 核纤层蛋白结构

核纤层蛋白(lamin)是中间纤维属V型中间纤维(intermediate filament, IF)蛋白家族的成员,IF的粒径平均长度在10~12 nm,介于微丝(7~10 nm)与微管(25 nm)之间。它是细胞骨架的重要组成部分,也是唯一一类存在于细胞核的IF蛋白^[1]。Lamin除了与细胞质IF蛋白类似的一个位于蛋白中部高度保守的 α 螺旋的杆状结构域(可分为1A、1B、2A、2B共4个螺旋区域和L1、L12、L2共3个链接区)和两侧的N端“头”部和C端“尾”部组成外,还有几个明显区别于其他IF蛋白的特征(如图1所示):与脊椎动物的细胞质IF蛋白相比,在lamin的 α 螺旋的杆状结构域1B区多了6个七肽重复^[2]。而且lamin的头部较其他细胞质IF蛋白短,其尾部含有一个核定位信号域,它是蛋白单体进入细胞核所必需的引导信号^[3]。核定位信号域附近还有一个免疫球蛋白样的模序, lamin可能通过该区域与其他类型的蛋白或细胞结构发生作用^[4]。大多数lamin(除哺乳动物的lamin C和lamin C₂)尾部包含一个“CAAX”模序,“CAAX”能够通过水解末位3个氨基酸,导致蛋白羧基端半胱氨酸残基甲基化,参与一系列翻译后的修饰过程^[5]。在lamin内还存在含有有丝分裂原活性蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的位点,它的磷酸化指示着有丝分裂

期间核纤层蛋白多聚体的解聚,同时伴随着核膜的裂解^[6]。

1.2 核纤层蛋白分类

依据生化、结构和等电点等的不同,哺乳动物细胞中lamin可以分为A型和B型。通常情况下,无脊椎动物(果蝇除外)只有单一的B型lamin基因;而脊椎动物(非洲蟾蜍属除外)则有一个A型lamin基因和两个B型lamin基因^[5,7]。A型lamin均由1个单基因*LMNA*编码, *LMNA*基因位于1号染色体q21.1~21.3上^[8]。根据mRNA剪切位点的不同,又可以将A型lamin分为lamin A、lamin A_{Δ10}、lamin C、lamin C₂^[9]。*LMNA*基因包含12个外显子,1号外显子负责编码N-端头部区域和中间杆状区域的第一部分,2-6号外显子编码剩余的中央杆状区域,7-9号外显子编码C-端尾部区域,包括核定位信号区域和核IF蛋白与DNA的结合区。lamin C和lamin A的N末端的566个氨基酸残基相同,在此之后lamin C缺失由部分10号外显子和全部的11、12号外显子编码的氨基酸序列,但在其C末端具有特异的6个氨基酸残基。A型核纤层蛋白前体(prelamin A) C末端567-664后的18个氨基酸残基是一个特殊的尾部结构,包含“CAAX”模序。lamin A_{Δ10}缺失了10号外显子编码的所有氨基酸残基,与lamin A相比缺失了30个氨基酸残基, lamin A_{Δ10}存在于多种细胞株、正常的结肠组织以及癌组织中,含有lamin A_{Δ10}的细胞核高度不规则^[7]。Lamin C₂是哺乳动物精

收稿日期: 2012-07-06 接受日期: 2012-08-31

国家自然科学基金(No.30901216)、浙江省自然科学基金(No. LY12B07002)和宁波市科技创新团队(No.2011B82014)资助项目

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

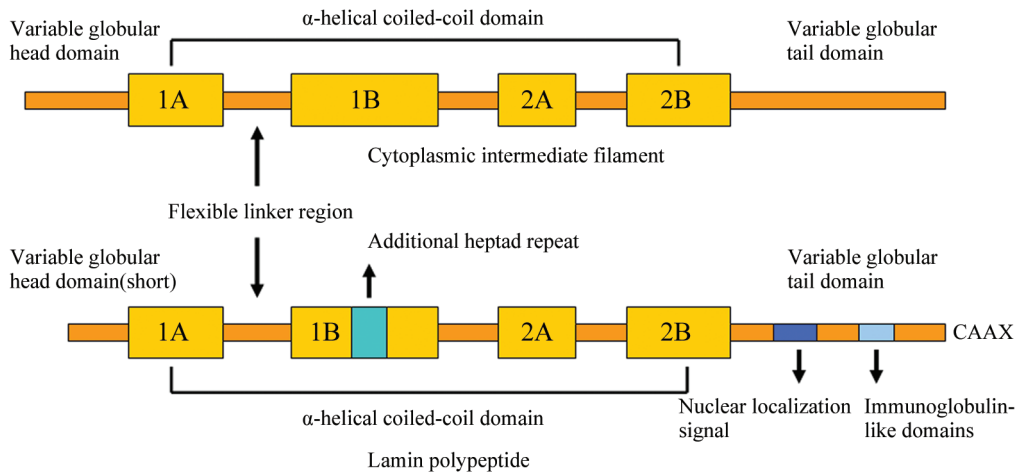


图1 细胞质中间纤维蛋白和核纤层蛋白的结构差异

Fig.1 Differences between structure of cytoplasmic intermediate filament proteins and nuclear lamins

母细胞在减数分裂时的特有成分,是lamin C的较短变型,和体细胞中的lamin C一样也不含“CAAX”模序,但与lamin C相比缺少非螺旋N末端和一部分 α 螺旋杆状区,而代之以独特的短的非螺旋序列(GNAE-GR)。Prelamin A的C末端是“CAAX”模序,“CAAX”引发模序中的“C”(半胱氨酸)被蛋白法尼酰基转移酶法尼基化,接着“CAAX”模序中的“AAX”被内切蛋白酶切除。这一过程很可能是金属蛋白酶Zmpste24(zinc metalloproteinase Ste24)和肽链内切酶(farnesylated proteins converting enzyme 2, FACE2)共同参与的结果。“AAX”被切除后,裸露的法尼半胱氨酸被内质网中的异戊烯半胱氨酸羧基端甲基转移酶(isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase, ICMT)甲基化。“CAAX”模序修饰使prelamin A的C末端疏水性更强,更容易定位于核内膜。最后,prelamin A的后15个氨基酸残基(包括法尼半胱氨酸甲酯)被Zmpste24切除,成熟lamin A释放出来^[10-11]。LMNB1和LMNB2基因分别位于5号染色体q23.3-q31.1和19号染色体p13.3上。人的B型lamin又分为lamin B1、B2、B3。LMNB1在5号染色体上编码lamin B1, LMNB2在19号染色体上编码lamin B2,这几乎在所有体细胞中都有表达。而lamin B3是编码lamin B2基因选择性剪切的产物^[8]。

1.3 核纤层蛋白功能

核纤层的主要功能是维持细胞核的形状,并调节核孔复合物的间距。核纤层还与许多不同的细胞功能相关,包括核组装、细胞凋亡、细胞信号传导、基因调控、染色体分离和DNA修复等^[12]。例

如, Lamin A能与众多结构蛋白相互作用,如emerin、NUP153、LAP2a、nesprins、actin和4.1R^[13]。而且lamin A与emerin、4.1R和actin在核膜处形成网络结构,这更加增强了细胞核的稳定性^[14]。有研究表明,核膜和核骨架还参与细胞内信号通路和转录的调控^[15]。Lamin与众多转录因子的作用可调控细胞增殖、分化和凋亡。A型lamin可以通过多种机制调节细胞信号,例如封闭无效的转录因子复合物,调节翻译后修饰,影响转录复合物等^[10]。如Lamin A和lamin C可通过和视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb)作用进而改变细胞周期。Lamin A与pRb和LAP2a形成的复杂结构调控pRb核质的锚固以及E2F依赖的转录。此外,lamin A还是细胞外信号调节激酶1和细胞外信号调节激酶2(extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)及pRb的特异性结合蛋白。激活的ERK1/2破坏lamin A与pRb的复合物从而促进了E2F的激活^[16-17]。除此之外,还有研究发现lamin A还与FOS蛋白、SREBP1蛋白、MEL18蛋白以及GCL蛋白特异性结合产生多种生物学功能^[18-19]。B型lamin则在OCT1-依赖的基因调控中扮演重要角色并可调节活性氧含量^[11]。另外,lamin还可能通过在核边缘改变染色质的结构及组成来调控转录过程^[20]。任何lamin的缺失都会影响细胞核和骨架蛋白,例如缺失A型lamin造成细胞核定位错误并且破坏细胞骨架造成细胞结构不稳定;缺失B型lamin影响运动神经元的核迁移;缺失lamin B1的细胞出现持续的自发性核旋转^[21-22]。Lamin C缺失与细胞DNA稳定性下降和

pRb缺失有关, Rb缺失导致DNA稳定性下降的细胞进入合成期活跃复制, 因此激活了p53基因, 导致发生细胞过度凋亡、组织退行性变^[23]。

2 核纤层病

近年来, 大量研究表明编码lamin的基因尤其是LMNA基因突变会引起一系列的疾病, 即核纤层病(laminopathy)。LMNA突变被认为可导致横纹肌疾病、脂肪代谢障碍综合征、周围神经病变、早衰综合征等^[12]。LMNA基因不同突变位点可导致不同组织特异性的疾病。关于核纤层病分类, 如表1所示。然而, 编码B型lamin以及编码直接或间接与核纤层蛋白相关蛋白基因突变所导致的疾病有时也可称为核纤层病^[24]。LMNB1的复制使lamin B1表达增加可导致成人发生常染色体显性脑白质营养不良。LMNB2突变可增加后天局部脂肪代谢障碍的易感性^[25]。编码lamin结合蛋白emerin的EMD突变引起埃默里-德赖富斯肌营养不良症(Emery Dreifuss muscular dystrophy, EDMD)。编码lamin结合蛋白MAN1的LEMD3突变可引起硬化性骨发育不良。编码lamin结合蛋白Nesprin 1的SYNE1突变可引起小脑共济失调。编码prelamin A内切蛋白酶的ZMPSTE24突变引起限制性皮肤病和早老症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)^[24]。还有一些核纤层病例呈现多类型的核纤层病重叠的

多临床症状特征我们称其为多重核纤层病综合征^[14]。

EDMD是第一类被发现的核纤层病。EDMD的临床特征是早期肘关节和肌腱痉挛, 伴随以进行性肌肉萎缩和心肌病并伴有不同程度的传导阻滞^[25]。在所有核纤层病中, 导致EDMD的LMNA基因突变位点最多, 已经发现约40种。突变主要为发生在进化过程中比较保守的氨基酸序列上的错义突变, 也有移码突变和导致翻译提前终止的无义突变^[26]。这些突变位点遍布整个基因, 除个别发生在第12外显子上外, 大多分布在LMNA基因的前10个外显子上^[14]。EDMD的主要遗传方式有X连锁(XL-EDMD)、常染色体显性(AD-EDMD)和隐性遗传(AR-EDMD), 与XL-EDMD有关的基因是EMD, 编码emerin。emerin是一种与A型lamin相互作用发挥生物学功能的结合蛋白。编码lamin A/C的LMNA基因突变引起AD/AR-EDMD^[27]。EDMD被发现不久, 由LMNA突变引起的影响肌肉组织的显性基因遗传疾病扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy, DCM)与肢带型肌营养不良1B型(limb girdle muscular dystrophy 1B, LGMD1B)相继被发现。

DCM是一种以心腔(左心室和/或右心室)扩大、心肌收缩功能障碍为主要特征的心肌疾病, 它是导致心力衰竭的主要原因之一^[8]。先天的扩张性心肌病患者中6%~8%与lamin A/C突变有关联, 而在有传导障碍的先天扩张性心肌病患者中更是高达40%。

表1 核纤层病分类

Table 1 Classification of laminopathy

核纤层病分类 Laminopathy type	相关疾病 Associated disease
Muscular dystrophy type	Autosomal dominant/recessive Emery Dreifuss muscular dystrophy(AD/AR-EDMD) Emery Dreifuss muscular dystrophy-X linked(XL-EDMD) Limb-girdle muscular dystrophy type 1B(LGMD1B) Dilated cardiomyopathy(DCM) 'Heart-hand' syndrome(HHS)
Abnormal distribution of adipose tissue type	Familial partial lipodystrophy 2(FPLD2) Acquired partial lipodystrophy(APL) Type A insulin resistance
Progeria type	Hutchinson-Gilford progeria syndrome(HGPS) Atypical Werner syndrome(AWS) Restrictive dermatopathy(RD) Mandibuloacral dysplasia type A(MADA) Atypical Progeria syndrome
Neuropathy type	Charcot-Marie-Tooth disease type 2B1(CMT2B1) Adult-autosomal dominant leukodystrophy(ADLD)

此表改编自参考文献[12]。

This table is reorganized from reference [12].

Lamin A/C突变引起的DCM往往出现心脏衰竭、骨骼肌异常、房室传导阻滞和/或心律失常。此外, lamin A/C突变引起的DCM预后较差, 心源性猝死发生率高并且心脏衰竭严重^[28]。近年来, 随着对DCM家系的越来越多研究, 已发现近40个LMNA基因突变可导致DCM伴传导系统异常, 12个外显子上均有突变, 但多数突变位于lamin A/C蛋白的“杆”状功能区^[21], 已发现的突变位点中约80%是错义突变, 少数为无义突变、框架缺失/插入突变等^[22]。LGMD1B特点是髂肩带肌无力萎缩, 进行性发展至远端肌肉。LGMD患者的心脏有可能会受到影响, 但这种情况不像在EDMD那样常见。近些年, 研究发现由LMNA突变引起的肌营养不良型疾病还包括先天性肌营养不良和心-手综合征^[29]。

关于LMNA突变引起的肌营养不良疾病的分子机制存在着几种假说。首先, LMNA突变可影响核定位与运动, 减弱整个核质骨架网络的结构稳定性使核质骨架网络更易受到破坏。除此之外, LMNA突变引起的EDMD也可毁坏核苷酸骨架的耦合导致神经肌肉连接处的突触核损伤^[30]。越来越多的证据表明, lamin和细胞骨架与核膜连接复合物相互作用可通过转化机械力和变形为生化信号激活不同的细胞信号通路来参与机械传导, 从而引起不同的疾病^[31]。目前, 包括MAPK、PRB、MyoD、WNT和TGF- β 在内的多条细胞通路已证实与LMNA突变引起肌营养不良症相关^[32]。由LMNA基因突变引起的心肌病的病理生理基础可能为信号转导的异常。同属MAPK家族的ERK和c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)异常活化可影响细胞内信号传导^[17]。在LMNA基因突变小鼠中对ERK和MAPK进行药理封锁, 可防止左心室扩张和心肌收缩力下。小鼠心脏功能恶化后用药也可改善心脏射血分数缓解左心室扩张。治疗也减少了心肌纤维化和由LMNA基因突变引起的心肌病终末期不可逆转的特点。尽管A型lamin如何改变才引起心脏内MAPK信号激活还不很清楚, 但是, 这些研究清晰地表明异常活化是由LMNA基因突变引起的扩张型心肌病的病理生理学改变。ERK信号抑制剂已在临床试验并有可能在LMNA型心肌病的患者中测试^[16-17]。还有一种假设, lamin A/C与转录因子相互作用参与转录调控。有研究表明, 过量表达的转录因子Nkx2.5使小鼠模型四腔扩大, 心脏衰竭, 连接蛋白和RNA的表达急剧减少。

LMNA基因突变如何影响转录因子, 需要进一步探讨^[18]。LMNA基因突变还会引起异染色质的大量损失, 染色质组织的变化可进一步影响基因的表达以及增加DNA损伤的敏感性和影响DNA自我修复^[33]。

第二类核纤层病是LMNA基因突变会引起脂肪组织疾病, 尤其是邓尼根型家族性局部脂肪代谢障碍(familial partial lipodystrophy, FPLD)^[19,34-35]。FPLD是常染色体显性遗传病, 常青春期发病, 表现为四肢脂肪组织的缺失, 随之而来的胰岛素抵抗、糖尿病、高甘油三酯血症和脂肪肝等并发症^[19]。导致FPLD的LMNA基因突变大多集中在第8外显子482和486密码子上, 其他还有分布在1、7、9、10和11外显子上的突变, 而在LMNA基因编码蛋白lamin A/C的杆状功能区核心区域(2-6外显子)则没有发现突变。FPLD突变位点的分布特点提示: 尽管lamin A/C蛋白表达于多数末端分化细胞中, 但该蛋白的不同功能区有着组织特异性, 蛋白突变可能引起特定部位特定类型细胞的凋亡, 进而导致相应疾病。发生在11外显子上的突变由于仅影响lamin A而不影响lamin C, 提示lamin A独有(即lamin C没有)的部分功能可能与该病的发生相关^[35-37]。其中, 纯合突变造成精氨酸对蛋氨酸的替代, 引起主要影响胞骨架的局部脂肪代谢障碍综合征和先天性畸形^[38]。许多研究表明, LMNA基因其他的突变也可导致脂肪组织代谢异常, 胰岛素的敏感性下降但并不伴随典型的FPLD症状^[39-40]。

第三类核纤层病是多组织病变型, 它以加速衰老为信号。早老症是一种常染色体显性遗传病, 其特点是加速老化, 包括皮肤硬化、关节挛缩、小颌畸形、脱发、指尖簇绒、远端关节异常、生长损伤和血管畸形, 一般在发病的第二个十年期间因心肌梗塞或中风死亡^[41]。研究表明, 80%以上的HGPS患者1q中的LMNA基因的一个等位基因发生单核苷酸碱基置换(G608G; GGC→GGT)^[42]。尽管是同义突变, 但激活了外显子11上的一个隐蔽的剪接位点, 导致prelamin A肽链上被切除了50个氨基酸残基。这个被截断了的prelamin A, 通常称为Progerin。Progerin保留了“CAAX”模序, 能被法尼基化。Progerin缺失Zmpste24酶切位点, 导致其C末端区域不能被释放, 保留法尼半胱氨酸甲酯, Progerin向核膜移动而发生蓄积^[42]。另有研究发现, LMNA基因上其他位点的突变, 如T623S、G608S、R527C、R471、K542等位点突变同样能引起HGPS^[43]。HGPS患者和正常人成纤

维细胞基因芯片分析结果显示,当Progerin蓄积,352个基因表达发生改变。但这些改变不能说明基因表达异常与HGPS致病机制存在直接相关性。由于Progerin可严重影响组蛋白修饰并且可以大幅减少外周异染色质,其程度取决于Progerin蓄积量。同样,这些改变也影响了细胞对于DNA损伤的修复能力,而这些都与HGPS发病有关^[44]。此外,在人的成纤维细胞内观察发现突变的A型lamin加速端粒缩短,端粒功能障碍以及使DNA损伤诱导信号失控,这些都加快HGPS的发展^[45]。而在小鼠与人体中,如果金属蛋白酶Zmpste24缺乏,内切酶无法进行切除,导致prolamin A不能正常代谢为成熟lamin A,同样可引发与HGPS相似的症状^[43]。下颌骨末端发育不良症(mandibulo-acral dysplasia, MAD)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,病人表现为出生后生长迟滞、脱发、颅面异常、骨畸形、关节僵直、皮肤萎缩及斑点色素沉着等,曾被认为是早老症的一种。由于LMNA突变引起MAD患者不仅会出现局部脂肪代谢障碍,而且下颌和锁骨发育不全,远端手指、颅缝闭合延迟,关节挛缩,生长发育迟缓,成人身材短^[46]。还有一种加速衰老的典型综合症为沃纳综合征(Werner syndrome, WS),尽管WS主要是由编码RecQ解旋酶基因WRN的突变引起的,但是也有研究发现由LMNA基因A57P、R133L、L140R和E578V突变比由RECQL2基因突变引起的WS症状严重,被称为非典型性沃纳综合征(AWS)^[44]。

第四类核纤层病为神经性疾病。常染色体隐性遗传的腓骨肌萎缩症2型(Charcot-Marie-Tooth type 2B1, CMT2B1),它表现为轴突变性和没有髓鞘,但神经传导速度正常或仅轻微地降低^[47]。CMT2B1是由纯合LMNA基因R298C突变导致的隐性遗传的CMT。成人常染色体显性遗传性脑白质营养不良(adult-onset autosomal dominant leukodystrophy, ADLD)是lamin B蛋白在脑组织的增加引起的,是一个缓慢渐进的神经系统疾病,其特点是中枢神经系统对称的广泛脱髓鞘^[48]。

关于核纤层病影响的部位具有选择性这一特点存在着多种假说。“机械压力”假说,认为lamin A/C突变减弱了整个核质骨架网络的结构稳定性,可引起细胞死亡以及受机械压力相关组织如肌肉组织发生进行性的病变^[49]。“基因表达”假说认为,突变的A型lamin可以使组织特异性基因调节异常,该假说提出的基础是发现了A型lamin及其相互作用蛋白与染

色质和转录调节因子相关,如前面所提到的核纤层结合蛋白(emerin、nesprin、LBR、LAP、MAN1)、LINC复合物(SUN)、核孔复合物(Nup153、Nup53)、转录因子(SREBP1、MOK2、pRb、c-Fos、Oct-1)、与信号通路相关的蛋白(PKC α 、PP1、PP2)、DNA或染色质(H2A、H2B、组蛋白二聚体、异染色质蛋白-1)^[49-50]。另外,还有一种假说认为lamin突变可引起成人干细胞功能失调引起分化异常,这也许可以解释lamin突变对不同组织影响不同^[51]。近期有研究表明,lamin表达改变与一些癌症存在潜在关联性。如A型lamin表达上调出现在皮肤癌和卵巢癌;而lamin A或lamin C表达下调在白血病、淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌、胃癌和卵巢癌中也有发现;B型lamin上调出现在前列腺癌与肝癌患者中。与此同时,高水平的lamin支持肿瘤内增加的机械压力,lamin水平改变还可以调节细胞增殖、分化、上皮间质细胞转化和迁移,每一步都是癌症进展中的重要环节^[49]。

3 总结与展望

编码核纤层蛋白的基因突变可引起一系列表型不同的疾病,目前已开展大量研究来探索致病机制。虽然核纤层病属于罕见疾病,但由于编码核纤层蛋白基因突变引起的是常见疾病表型,如扩张型心肌病、胰岛素抵抗甚至早衰症。这些罕见疾病的研究成果可为常见疾病的研究提供思路。HGPS和DCM作为核纤层病中最常见的两类,正得到越来越广泛的关注。HGPS与生理性衰老有着类似的分子机制:lamin A参与健康人的衰老进程,而HGPS放大了的生理性衰老机制;老年人的细胞核也出现与HGPS患者细胞相似的缺陷,包括组蛋白修饰改变,DNA损伤增多。而LMNA基因突变引起的DCM较其他类型DCM虽然临床症状相似,但病程发展更加迅速,预后更差。通过对LMNA基因突变引起的HGPS和DCM的分子机理研究,完善了我们对衰老和心肌病的认识,为临床诊治和新药研发提供了新的思路。而随着越来越多核纤层病的发现,我们对LMNA基因功能的认识也将会越来越全面。

参考文献 (References)

- 1 Dittmer TA, Misteli T. The lamin protein family. *Genome Biol* 2011; 12(5): 222.
- 2 Hutchison CJ, Worman HJ. A-type lamins: Guardians of the soma. *Nat Cell Biol* 2004; 6(11): 1062-7.

- 3 Frangioni JV, Neel BG. Use of a general purpose mammalian expression vector for studying intracellular protein targeting: Identification of critical residues in the nuclear lamin A/C nuclear localization signal. *J Cell Sci* 1993; 105(2): 481-8.
- 4 Dechat T, Adam SA, Taimen P, Shimi T, Goldman RD. Nuclear lamins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(11): a000547.
- 5 Rusinol AE, Sinensky MS. Farnesylated lamins, progeroid syndromes and farnesyl transferase inhibitors. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 16): 3265-72.
- 6 Heald R, McKeon F. Mutations of phosphorylation sites in lamin A that prevent nuclear lamina disassembly in mitosis. *Cell* 1990; 61(4): 579-89.
- 7 Cao K, Capell BC, Erdos MR, Djabali K, Collins FS. A lamin A protein isoform overexpressed in Hutchinson-Gilford progeria syndrome interferes with mitosis in progeria and normal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(12): 4949-54.
- 8 Parnaik VK, Chaturvedi P, Muralikrishna B. Lamins, laminopathies and disease mechanisms: Possible role for proteasomal degradation of key regulatory proteins. *J Biosci* 2011; 36(3): 471-9.
- 9 Gruenbaum Y, Margalit A, Goldman RD, Shumaker DK, Wilson KL. The nuclear lamina comes of age. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(1): 21-31.
- 10 Wilson KL, Berk JM. The nuclear envelope at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 12): 1973-8.
- 11 Wilson KL, Foisner R. Lamin-binding proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(4): a000554.
- 12 Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": A wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2121-33.
- 13 Al-Haboubi T, Shumaker DK, Koser J, Wehnert M, Fahrenkrog B. Distinct association of the nuclear pore protein Nup153 with A- and B-type lamins. *Nucleus* 2011; 2(5): 500-9.
- 14 Zaremba-Czogalla M, Dubinska-Magiera M, Rzepecki R. Laminopathies: the molecular background of the disease and the prospects for its treatment. *Cell Mol Biol Lett* 2011; 16(1): 114-48.
- 15 Simon DN, Wilson KL. The nucleoskeleton as a genome-associated dynamic 'network of networks'. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(11): 695-708.
- 16 Wu W, Muchir A, Shan J, Bonne G, Worman HJ. Mitogen-activated protein kinase inhibitors improve heart function and prevent fibrosis in cardiomyopathy caused by mutation in lamin A/C gene. *Circulation* 2011; 123(1): 53-61.
- 17 Wu W, Shan J, Bonne G, Worman HJ, Muchir A. Pharmacological inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling prevents cardiomyopathy caused by mutation in LMNA gene. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(7/8): 632-8.
- 18 Sun LP, Wang L, Wang H, Zhang YH, Pu JL. Connexin 43 remodeling induced by LMNA gene mutation Glu82Lys in familial dilated cardiomyopathy with atrial ventricular block. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(8): 1058-62.
- 19 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.
- 20 Malhas AN, Lee CF, Vaux DJ. Lamin B1 controls oxidative stress responses via Oct-1. *J Cell Biol* 2009; 184(1): 45-55.
- 21 Lu JT, Muchir A, Nagy PL, Worman HJ. LMNA cardiomyopathy: Cell biology and genetics meet clinical medicine. *Dis Model Mech* 2011; 4(5): 562-8.
- 22 Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354(2): 209-10.
- 23 Cai MY, Liang H, Li M, Bi Y, Chen X, Sun WP, *et al.* Lamin C protein deficiency in the primary fibroblasts from a new laminopathy case with ovarian cystadenoma. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(16): 2237-43.
- 24 Worman HJ, Ostlund C, Wang Y. Diseases of the nuclear envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(2): a000760.
- 25 Worman HJ. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol* 2012; 226(2): 316-25.
- 26 Brown CA, Lanning RW, McKinney KQ, Salvino AR, Cherniske E, Crowe CA, *et al.* Novel and recurrent mutations in lamin A/C in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 2001; 102(4): 359-67.
- 27 Mercuri E, Poppe M, Quinlivan R, Messina S, Kinali M, Demay L, *et al.* Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the lamin A/C gene: From congenital onset with severe phenotype to milder classic Emery-Dreifuss variant. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 690-4.
- 28 Malek LA, Labib S, Mazurkiewicz L, Saj M, Ploski R, Tesson F, *et al.* A new c.1621 C>G, p.R541G lamin A/C mutation in a family with DCM and regional wall motion abnormalities (akinesis/dyskinesis): Genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 2011; 56(1): 83-6.
- 29 Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemenn CG, Jeannet PY, Colomer J, Clarke NF, *et al.* *De novo* LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 177-86.
- 30 Kubben N, Voncken JW, Demmers J, Calis C, van Almen G, Pinto Y, *et al.* Identification of differential protein interactors of lamin A and progerin. *Nucleus* 2010; 1(6): 513-25.
- 31 Dahl KN, Booth-Gauthier EA, Ladoux B. In the middle of it all: Mutual mechanical regulation between the nucleus and the cytoskeleton. *J Biomech* 2010; 43(1): 2-8.
- 32 Andres V, Gonzalez JM. Role of A-type lamins in signaling, transcription, and chromatin organization. *J Cell Biol* 2009; 187(7): 945-57.
- 33 Mattout A, Pike BL, Towbin BD, Bank EM, Gonzalez-Sandoval A, Stadler MB, *et al.* An EDMD mutation in *C. elegans* lamin blocks muscle-specific gene relocation and compromises muscle integrity. *Curr Biol* 2011; 21(19): 1603-14.
- 34 Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, *et al.* LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24(2): 153-6.
- 35 Speckman RA, Garg A, Du F, Bennett L, Veile R, Arioglu E, *et al.* Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2000; 66(4): 1192-8.
- 36 Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med* 2002; 112(7): 549-55.
- 37 Vigouroux C, Magre J, Vantghem MC, Bourut C, Lascols O, Shackleton S, *et al.* Lamin A/C gene: Sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and

- absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2000; 49(11): 1958-62.
- 38 Novelli G, Muchir A, Sangiulio 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.
- 39 Caux F, Dubosclard E, Lascols O, Buendia B, Chazouilleres O, Cohen A, *et al.* A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1006-13.
- 40 Decaudain A, Vantyghem MC, Guerci B, Hecart AC, Auclair M, Reznik Y, *et al.* New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4835-44.
- 41 Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith AC, Perry MB, *et al.* Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 592-604.
- 42 Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, *et al.* Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(24): 8963-8.
- 43 Smith ED, Kudlow BA, Frock RL, Kennedy BK. A-type nuclear lamins, progerias and other degenerative disorders. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(4): 447-60.
- 44 Marji J, O'Donoghue SI, McClintock D, Satagopam VP, Schneider R, Ratner D, *et al.* Defective lamin A-Rb signaling in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and reversal by farnesyl-transferase inhibition. *PLoS One* 2010; 5(6): e11132.
- 45 Benson EK, Lee SW, Aaronson SA. Role of progerin-induced telomere dysfunction in HGPS premature cellular senescence. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 15): 2605-12.
- 46 Renou L, Stora S, Yaou RB, Volk M, Sinkovec M, Demay L, *et al.* Heart-hand syndrome of Slovenian type: A new kind of laminopathy. *J Med Genet* 2008; 45(10): 666-71.
- 47 de Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, *et al.* Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70(3): 726-36.
- 48 Padiath QS, Saigoh K, Schiffmann R, Asahara H, Yamada T, Koepfen A, *et al.* Lamin B1 duplications cause autosomal dominant leukodystrophy. *Nat Genet* 2006; 38(10): 1114-23.
- 49 Zwerger M, Ho CY, Lammerding J. Nuclear mechanics in disease. *Annu Rev Biomed Eng* 2011; 13: 397-428.
- 50 Muchir A, Pavlidis P, Decostre V, Herron AJ, Arimura T, Bonne G, *et al.* Activation of MAPK pathways links LMNA mutations to cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1282-93.
- 51 Meshorer E, Gruenbaum Y. Gone with the Wnt/Notch: Stem cells in laminopathies, progeria, and aging. *J Cell Biol* 2008; 181(1): 9-13.

Nuclear Lamins and Laminopathies

Zheng Wei, Zeng Jing, Xu Jin*

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

Abstract Nuclear lamins are type V intermediate filament proteins that polymerize to meshwork on the inner aspect of the inner nuclear membrane. Long known to be essential for maintaining nuclear structure and playing an important role during mitosis, research over the past dozen years has shown that mutations in genes encoding nuclear lamins, particularly *LMNA* encoding the A-type lamins, cause a broad range of diverse diseases, often referred to as laminopathies. To help readers understand the importance of lamin and also provide clues for the treatment of laminopathies, this review summarize current state of knowledge about the functions of lamins and pathogenic mechanisms underlying the laminopathies.

Key words lamin; laminopathy; *LMNA*; intermediate filament

Received: July 6, 2012 Accepted: August 31, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30901216), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No.LY12B07002) and the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (No.2011B82014)

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