

综述

SUN结构域家族蛋白研究进展

沙志强 许 琪*

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院生物化学与分子生物学系,
医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005)

摘要 SUN(Sad-1, UNC-84)结构域家族蛋白是一种广泛分布于酵母、线虫等真核生物的膜蛋白, 主要定位于细胞核膜以及内质网。由于在酵母中发现Sad-1突变后的表型与线虫中UNC-84突变的表型一致, 并且两者C-端有近一半的同源相似性, 因此得名SUN结构域, 其家族成员也都具有SUN结构域。根据SUN结构域所在家族成员中蛋白质一级序列位置的不同, 分为经典及非经典家族蛋白, 经典的家族蛋白一般通过与KASH(Klarsicht、ANC-1、Syne homology)蛋白相互作用行使功能。越来越多的研究表明, SUN蛋白可能参与核膜锚定、核膜重塑、细胞迁移和DNA损伤修复等过程, 其形成的复合体与人类进行性肌营养不良等疾病的发生发展也有紧密联系。该文就SUN家族各成员蛋白的结构特性以及功能特点的研究进展进行简要综述。

关键词 SUN结构域; 核膜锚定; 细胞迁移; 进行性肌营养不良

Progress in Researches of SUN-domain Protein Family

Sha Zhiqiang, Xu Qi*

(State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract SUN (Sad-1, UNC-84) proteins widely exist in eukaryotic organisms including *Saccharomyces* lysate and *C. elegant*, localizing in nuclear envelop and endoplasmic reticulum (ER) as a family of membrane binding proteins. The phenotypes of mutant UNC-84 in *Saccharomyces* lysate are consistent with those of mutant Sad-1, and these species share high sequence homology in the C-terminal of the domain (about 50 percent). So we call it SUN domain, and the family members all consist of SUN domain. According to different localization of SUN domain in protein primary structure, we divide them into classic and non-classic proteins. Classic proteins often function in interacting with KASH (Klarsicht, ANC-1, and Syne homology) proteins. Many studies indicated that SUN-domain proteins might participate in nuclear positioning, nuclear envelope remodeling, cell migration and protein synthesis. The complex formed with SUN proteins has a significant relationship with the formation and development of progressive muscular dystrophy. This review focuses on the recent progress in the structure and functions of SUN-domain family of proteins.

Key words SUN domain; nuclear positioning; cell migration; progressive muscular dystrophy

收稿日期: 2014-04-08 接受日期: 2014-06-04

*通讯作者。Tel: 010-69156432, E-mail: qixu@vip.sina.com

Received: April 8, 2014 Accepted: June 4, 2014

*Corresponding author. Tel: +86-10-69156432, E-mail: qixu@vip.sina.com

网络出版时间: 2014-09-23 14:18 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.10.0109.html>

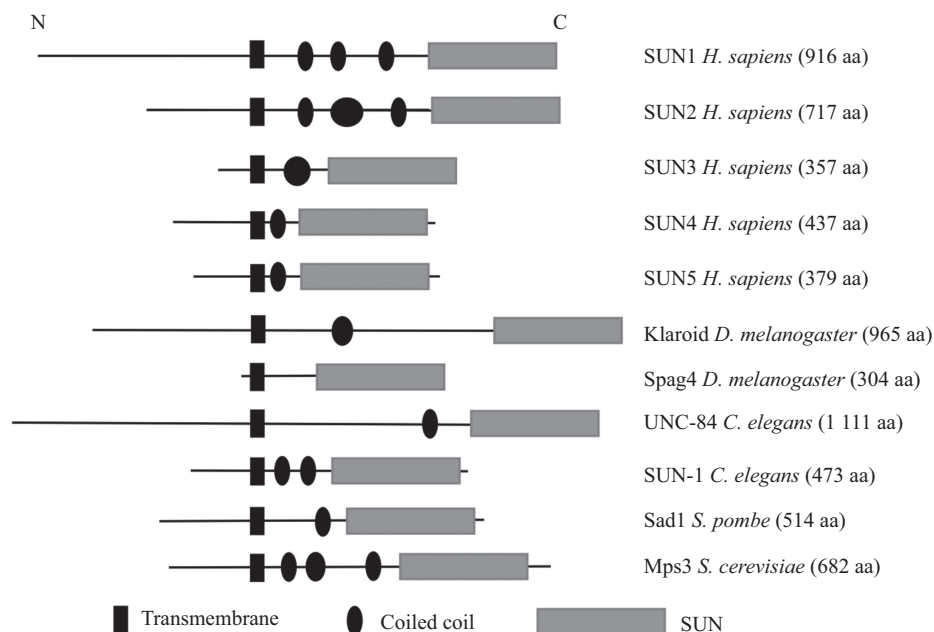
早在1999年, Malone等^[1]首次在线虫中鉴定出SUN蛋白, 并发现在幼虫发育L1期过程中, 其腹部的6个P细胞会在腹侧伸长进而迁移到腹中线位置, 而背部的17个hyp7(hypocotyl 7)细胞则会迁移到背部另一侧。通过遗传突变筛查发现, 线虫UNC-84突变后会导致两种结果: 一种是P细胞不能迁移到腹侧, 另一种是hyp7也不能发生迁移, 并且在形成合胞体过程中, 细胞核出现异常聚集。此后, Starr等^[2]发现, UNC-83突变造成的表型与UNC-84的突变类似, 通过同源比对, 线虫中UNC-84蛋白C-端120个氨基酸与酵母中Sad-1蛋白C-端序列有34%的相似性, 因此将这段序列构成的结构域命名为Sad-1/UNC-84(SUN)结构域。此后不久发现, 从低等真核生物到动植物中都有SUN同源蛋白存在, 如酵母的Sad-1、线虫的UNC-84和SUN1、果蝇的Klaroid和Dm等, 动植物体内同样存在SUN1、SUN2、SUN3和SUN4四种同源蛋白。按照SUN结构域所在家族成员中蛋白质一级序列位置的不同, 可分为经典家族蛋白和非经典家族蛋白, 经典SUN结构域蛋白包括SUN1~5、Klaroid、Spag4、UNC-84、SUN1、Sad-1和Mps3, 非经典SUN蛋白有SUCO、Slp1以及SUN4等(图1和图2)。这些蛋白大多都存在一个跨膜结构域, 个

别会出现多次跨膜现象, 在胞内定位于内核膜或内质网上。SUN结构域通过与KASH结构域结合形成LINC(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton)复合体, 锚定于核膜^[4]。在果蝇体内, Mps-300通过其微丝结合结构域与细胞骨架和细胞核相互连接, 控制滋养细胞中细胞核的锚定。在小鼠神经系统发育过程中, SUN通过与KASH蛋白相互结合调控神经元细胞核锚定, 进而介导神经元的迁移过程。不仅如此, SUN蛋白还调节MAPK和 β -catenin等信号通路, 参与中心体和端粒锚定以及精子发生等过程, 在机体中发挥重要作用^[5-6]。下面就SUN结构域蛋白结构、细胞中定位以及生物学功能分别作一综述。

1 SUN家族蛋白质基本特性

经典SUN家族蛋白的基本特点: N-端定位于核内, 而C-端定位于核膜或内质网管腔中, SUN结构域定位在C-端, 结构上除保守的SUN结构域外, 通常还具有卷曲螺旋结构域。同时, 由于C-端卷曲螺旋的存在, SUN结构域蛋白常以寡聚体的形式存在^[7-9]。

SUN2是SUN蛋白家族中第一个被解析出结构的三聚体蛋白, 三个SUN结构域形成棒状头部, 整体形成右手超螺旋^[10-11]。这种三聚体形式比较有利

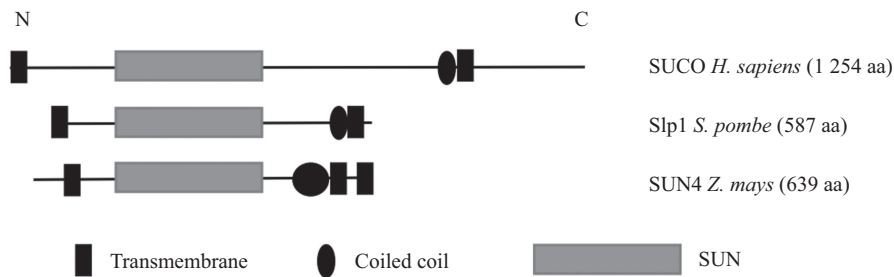


经典SUN家族蛋白N-端位于细胞质区域, 而包含有卷曲螺旋以及SUN结构域的C-端则在核膜内。

N-terminal portions of these classic SUN proteins localize in the cytoplasm, while their C-terminal portions, consisting of a coiled coil region and the conserved SUN domain, are exposed to the lumen of the nuclear envelope.

图1 经典SUN结构域家族蛋白成员(根据参考文献[3]修改)

Fig.1 The members of typical SUN domain proteins (modified from reference [3])



非经典SUN家族蛋白中SUN结构域定位在N-端和C-端之间,而卷曲螺旋结构域却定位在N-端或C-端。蛋白质的两个末端可能都锚定在膜上,进而起到桥梁作用。

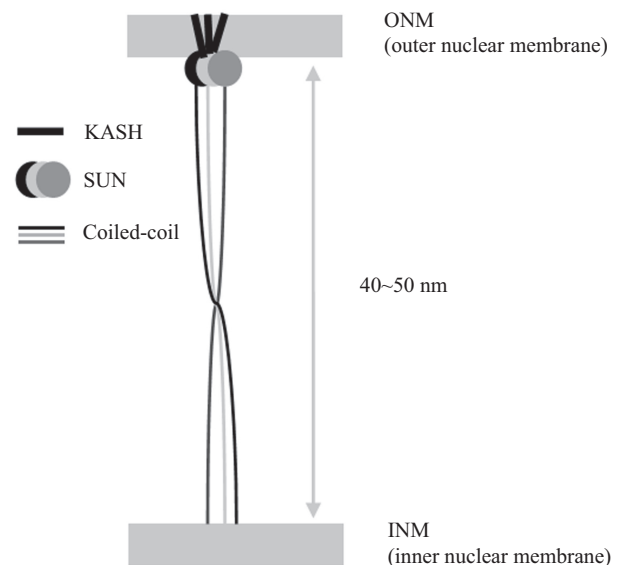
In the non-classic proteins, SUN domain localizes between N-terminal and C-terminal, but the coiled coil domain localizes in the N-terminal or C-terminal. The proteins are potentially membrane-anchored at both their terminals, and then function like bridges.

图2 非经典SUN结构域家族蛋白成员(根据参考文献[3]修改)

Fig.2 The members of atypical SUN domain proteins (modified from reference [3])

于LINC复合体的形成(图3)。体内和体外实验表明, SUN缺陷型蛋白常以单体形式存在, 并多缺乏募集KASH蛋白的能力。另外, 由于SUN1的N-端与内核膜结合^[12], 并可A型核纤层直接结合, 而SUN2蛋白的N端在与内核膜结合的同时, 其C-端还可与内核膜和外核膜之间的囊腔结合^[13], 提示这两种蛋白的拓扑学结构有相似性。

SUN结构域形成具有三重对称的类似于“三叶草”形状的同源三聚体与KASH结构域相互作用^[14], KASH形成“盖子”构象与SUN相互作用^[10]。在两者相互结合的界面上, KASH的结合使SUN结构域中的氨基酸环发生明显构象变化, 形成分子间 β 折叠, 从而使SUN-KASH以3:3比例形成异源六聚体^[14]。其中, KASH结构域C-端的PPPT(proline proline proline threonine)模体以及SUN结构域中的20个氨基酸环和两个 β 折叠形成的BI“疏水口袋”都参与了复合体的形成^[14]。两者相互作用过程中有三个结合位点, 第一个位点: KASH结构域上C-端的PPPT模体与SUN结构域上的BI“疏水口袋”结合形成疏水区域, 而KASH其余部分夹在SUN中的氨基酸环以及 β 折叠结构之间。第二个位点: KASH主链以及Thr6879与SUN结构域氨基酸环中的Thr569和Tyr583形成氢键。第三个结合位点: KASH中的Met6875与SUN中的Ile559形成疏水键, KASH主链以及Tyr6873与SUN中的His584和Arg589形成氢键, 同时, KASH中的Phe6872与SUN中的Trp582相互结合^[14]。此外, SUN结构域上游的两个卷曲螺旋结构域也有助于复合体的形成^[9]。Zhou等^[11]发现, 第二个卷曲螺旋抑制两个结构域的相互结合, 而第一个卷曲螺旋恰好可以



LINC复合体形成于细胞核膜上, 分别横跨于内核膜与外核膜之间, 并且决定了核膜的形态。

The LINC complex forms in the nuclear membrane, stretching across the outer nuclear membrane (ONM) and inner nuclear membrane (INM), determining the regular shape of the nuclear envelope.

图3 LINC复合体的结构(根据参考文献[3]修改)

Fig.3 The structure of the LINC complex (modified from reference [3])

抑制第二个卷曲螺旋的功能, 因此有助于两者结合, 进而影响行使正常功能。

非经典SUN蛋白的基本特点: 非经典SUN家族蛋白包括SUCO、SLP1和ZmSUN4蛋白, 其与经典SUN蛋白不同之处在于其SUN结构域定位在N-端和C-端之间, 这提示非经典SUN蛋白可能有助于形成蛋白桥梁, 进而支撑起核间距。非经典SUN蛋白是否与KASH结合, 是否也对膜融合以及核膜内蛋白桥梁的形成有影响尚不清楚。但是很可能, 这些蛋

白中三个结构域(卷曲螺旋、SUN、跨膜结构域)位置顺序的改变标志其唯一性的作用。

2 SUN家族蛋白的表达分布

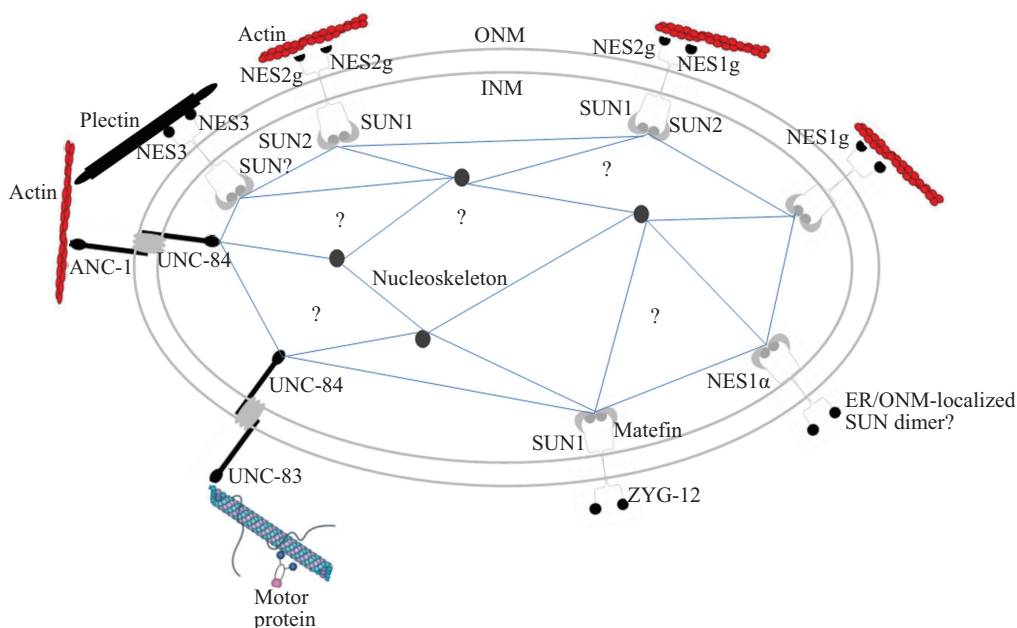
SUN1和SUN2蛋白几乎在各种组织器官中都有不同程度的表达,而SUN3~5仅在精细胞中特异性表达^[15]。经典或非经典家族蛋白分布于细胞中不同位置:经典SUN家族蛋白主要定位于内核膜^[16],通过与定位于外核膜上的KASH蛋白相互结合形成“蛋白桥”,进而维持核膜的稳定;而非经典家族蛋白则主要定位于内质网,如SUCO及其酵母中的同源体Slp1蛋白均定位在粗面内质网上^[17],并且对于胶原蛋白的合成以及骨骼的发育等都有影响;玉米中的ZmSUN4也被鉴定出定位于内质网上^[18]。

3 SUN家族蛋白的生物学功能

3.1 细胞核的锚定

该功能首先在研究线虫的UNC-84时发现:UNC-84使KASH/ANC-1定位在外核膜上,调节细胞核在细胞中的锚定^[1,4]。在果蝇中,KASH结构域蛋白Msp-300通过N-端微丝结合域连接微丝细胞骨架

以及细胞核,调控细胞核锚定^[5]。果蝇中的另一个KASH结构域蛋白Klarsicht通过内核膜上的SUN结构域蛋白Klaroid定位在外核膜上,Klarsicht与微管动力蛋白dynein相互作用,调控眼原基中R细胞核与中心体的偶联,锚定细胞核于顶侧^[19]。线虫中Syne-1同源体蛋白ANC-1与actin相互结合,特异性介导细胞核锚定^[4]。哺乳动物中的Syne-1/Nesprin-1和Syne-2/Nesprin-2从属于巨大KASH蛋白,都含有N-端actin结合域^[20-21],因此Syne-1/Nesprin-1在骨骼肌细胞核定位中的作用是必不可少的^[22-23]。在SUN1与SUN2敲除小鼠体内及体外实验中发现,它们为Syne-1与Syne-2在核膜上的定位所必需^[12,24]。以上结果提示,SUN1和SUN2这两种蛋白很可能与Syne-1蛋白一起,将Syne-1蛋白定位于外核膜,连接微丝细胞骨架与细胞核,进而参与调控细胞核的正确定位。有实验表明,SUN1/2可以与LaminA/C相互作用,在LaminA/C敲除鼠中发现,SUN2异位表达^[25]。在LaminB敲除小鼠中发现,其表型与SUN1/2敲除鼠以及Syne1/2敲除鼠表型极为相似^[26]。以上结果说明,LINC复合体通过联系细胞核纤层LaminA与微丝或微管等细胞骨架的方式确保细胞核的正确锚定。



SUN蛋白和KASH蛋白在内核膜和外核膜之间相互结合形成复合体,这种复合体在细胞质中可能与细胞骨架相互结合,而在核内可能与核内骨架相互作用起到连接作用。

Schematic depiction (not to scale) of the interactions between SUN-domain proteins and KASH-domain proteins at the inner and outer nuclear membranes (INM and ONM, respectively) of the nuclear envelope. These complex interact with the cytoskeleton in the cytoplasm and nucleoskeleton in the nucleus.

图4 SUN家族蛋白跨核膜模型(根据参考文献[30]修改)

Fig.4 Models for mechanical bridging of the nuclear envelope by SUN-domain proteins (modified from reference [30])

透射电镜结果显示,同时敲低SUN1/2蛋白后会导致外核膜异常膨胀^[27],这可能是因为LINC复合体存在于内核膜和外核膜之间,如同“桥梁”一样对核膜的形态及内外核膜间距的调节起重要作用^[28]。SUN家族蛋白对于膜间距的影响可能取决于蛋白序列中卷曲螺旋的残基数目,实验表明,SUN3-5中卷曲螺旋残基数目(80~130 aa)比SUN1/2(约300 aa)要少很多,电镜结果同样也观察到精细胞中两层核膜间距更加狭窄^[29]。这种功能不仅局限于这两种蛋白,在其他家族成员中也同样存在(图4)。SUN3特异性地定位于精细胞的核膜,包含有SUN3的LINC复合体将微管与核膜相互结合,以便于核膜的重塑^[31]。在精细胞形成过程中,SUN4的定位对于中心体向核膜附近移动也有很大影响^[32-33]。

3.2 细胞迁移

SUN和KASH蛋白在细胞核迁移中的作用在线虫中被首次发现。SUN蛋白的同源体UNC-84锚定KASH的同源体UNC-83到核膜上,进而调控P细胞以及hyp7细胞中细胞核的迁移。在斑马鱼的视网膜细胞中,表达Syne-2的KASH结构域蛋白会影响光感受细胞的迁移,进而影响视网膜的发育,但是迄今为止并没有在斑马鱼体内找到SUN的同源体^[19,34]。在小鼠中发现,SUN1/2与Syne-1/2相互作用对于神经细胞发生和迁移过程都发挥了重要作用。通过胚胎电转技术观察到SUN1/2^{-/-}和Syne-1/2^{-/-}小鼠神经元定向迁移失败,神经元中心体-细胞核偶联被打破,因此细胞核转位未能完成。Syne-2^{+/-}单敲或SUN1/2^{-/-}双敲小鼠的视网膜外核膜严重变薄,光感受细胞核定位异常以及明显的视网膜电生理缺陷^[35-36]。以上结果提示,LINC复合体在不同物种中可能有共同特性,即介导细胞核的锚定、核膜结构重塑以及细胞迁移等。有一种假说认为,Syne-2中ABD结构域与dynein/dynactin复合体相互作用^[35],而dynactin中Arp1亚基与含有spectrin结构域的蛋白相互结合形成微丝样八聚体^[37-38],βIII-spectrin蛋白通过其CH结构域与Arp1亚基相互作用^[39],因此在细胞迁移过程中,SUN-KASH复合体就将核膜与细胞骨架紧密联系在一起,进而起到调控作用。虽然迄今为止还没有实验结果表明Syne-2中的ABD或CH结构域可以与Arp1相互结合,但这种假说仍然被认为是一种较好的解释,LINC复合体通过哪些机制介导下游的表型还需要进一步的探索。

3.3 DNA损伤修复

SUN除与KASH相互结合以外,还与LaminA/C相互作用稳定细胞核结构^[40],LaminA/C的突变可以引起DNA损伤修复缺陷^[41],破坏基因组稳定性。在人类早衰综合征(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)中的LaminA/C突变使得SUN1/2与其相互作用变弱^[42],这提示SUN1/2可能参与维持基因组稳定,它们的突变也可能引起HGPS相关病症。SUN1/2也与Rcn2、DNA-PKcs、Ku70以及Ku80相互结合介导DNA损伤修复以及调控MAPK信号通路^[43],在DNA损伤时,ErbB蛋白通过将SUN结构域蛋白募集进而介导下游修复过程^[44]。Lei等^[43]通过构建稳定表达SUN1蛋白细胞系以及质谱鉴定方法找到与SUN1相互作用蛋白,并在细胞核膜上进行共定位,这些蛋白都与DNA损伤修复相关。在SUN1和SUN2双敲小鼠细胞中发现,ERK1/2被磷酸化的速度滞后一倍时间,由于Rcn2可以激活MAPK信号通路,并且细胞中的DNA损伤反应分子的磷酸化需要ERK1/2^[45],因此这一结果提示,SUN1和SUN2很可能通过Rcn2激活ERK1/2。我们可以提出这样的假设:SUN1和SUN2与定位于内质网上的Rcn2相互作用,以某种机制调控MAPK信号通路,当DNA发生损伤时,DNA损伤反应分子,如DNA-PKcs/Ku70将DNA拉向核膜,通过SUN1/2-Rcn2激活细胞质中的ERK1/2,并使其磷酸化进入细胞核,进一步磷酸化ATM、ATR以及γ-H2AX等DNA损伤反应信号蛋白,从而使得DNA损伤得以及时修复。

3.4 其他

SUN家族蛋白除以上介绍的经典功能以外,近些年的研究表明,这种家族蛋白还有许多新的功能等待我们去探索。在酵母中,研究人员发现,减数分裂过程中端粒酶会聚集到细胞核膜附近的纺锤体极体上,而Sun蛋白与酵母中的同源体Sad1和Bqt1相互结合介导这一过程,Sad-1同时也与KASH同源体Kms1相互作用稳定这个过程^[46-47]。Mps3蛋白通过影响Ebp2以及Rrs1蛋白在酵母中的定位进而影响核糖体的形成^[48],Erp2以及Rrs1蛋白与Sir4相互作用调控端粒募集和端粒沉默,而Sir4又与Mps3相互结合,提示Mps3蛋白可能参与端粒沉默过程^[49]。同时,Eco1蛋白对Mps3进行乙酰化修饰,进而调节姐妹染色单体融合^[50]。在线虫中,SUN蛋白不仅影响核膜的锚定,而且还会影响其他表型,例如性腺顶

端细胞的迁移、产卵率等, 这些现象提示, SUN蛋白与其他伴侣蛋白结合从而介导此类表型^[51-53]。另外, Sohaskey等^[17]发现, 非经典SUN蛋白中的SUCO蛋白由于定位在糙面内质网, 可能介导蛋白质的合成, 从而影响小鼠的胚胎发育。

4 SUN家族蛋白与进行性肌营养不良疾病的关系

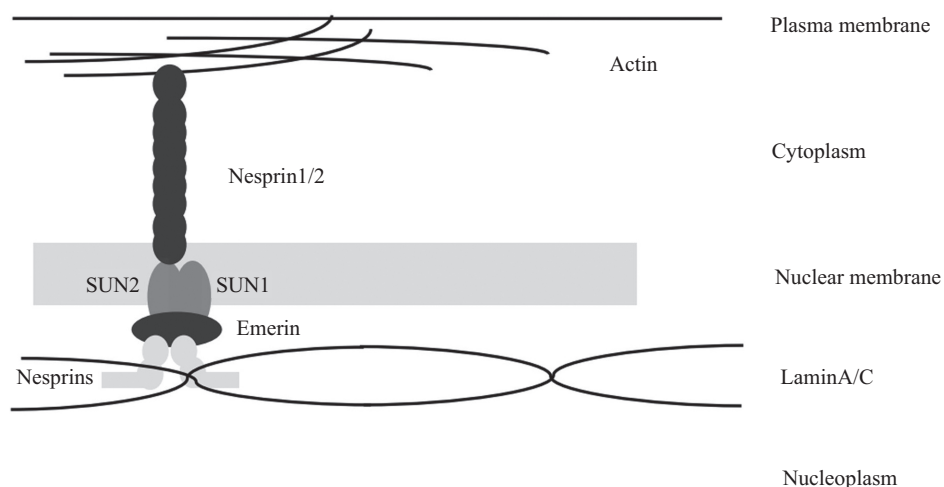
随着人们对SUN家族蛋白重视程度的增加, 对其功能和结构研究得越来越深, 发现其与人类疾病有着密切联系, 例如进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy)。除此之外, 核纤层蛋白病(laminopathies)^[54-55]、腓骨肌萎缩轴突神经病变(Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy)^[56]、成年型常染色体显性脑白质营养不良(adult-onset autosomal dominant leukodystrophy)^[57]以及常染色体隐性小脑共济失调(autosomal recessive cerebellar ataxia)^[58], 甚至听觉丧失(hearing-loss)^[59]等也都与SUN蛋白有着间接的联系。

LINC复合体通过核膜联系核骨架与细胞骨架, 包括emerin、laminA/C、SUN1、SUN2、nesprin-1和nesprin-2等组分, 此外, 也与微丝与B型核纤层相互连接调节骨架蛋白, 同时还参与信号转导和基因调控等功能(图5)。其中, emerin是第一个被发现可能与Emery-Dreifuss型肌营养不良(Emery-

Dreifuss muscular dystrophy, EDMD)疾病相关的蛋白。在该病46%的患者中发现, 突变的基因与编码LINC复合体和非LINC复合体中各组分蛋白相关, 这些候选基因包括STA/EMD、LUMA(TMEM43)以及SYNE1等。

STA/EMD基因定位于Xq28, 编码emerin蛋白, 其功能主要调控核结构的稳定性以及细胞受到损伤时对细胞分化和增殖的调控^[61], 该基因的突变阻断了emerin与Btf、GCL以及BAF蛋白之间的相互作用。在该基因上的100多个突变位点中, 出现在C-端锚定结构域的频率要高于基因其他地方, 提示此结构域在下游信号转导中的重要作用^[62]。LUMA基因定位于1q21-q2, 编码lamin蛋白, 该蛋白在核内参与DNA复制、染色质重塑以及核孔定位等过程, 因此LUMA基因的突变可能改变了基因水平上的调控过程^[61]。SYNE1基因定位于6q25和14q23, 编码nesprin1/2蛋白, 该基因突变阻断了nesprin-emerin-lamin三者之间的相互作用^[64-66]。由于nesprin中包含KASH结构域, 因此也会影响LINC复合体的形成, 进而失去细胞核骨架与细胞骨架之间的联系, 导致进行性肌营养不良。因此可以看出, nesprin-emerin-lamin三种蛋白之间相互作用的失调可能与EDMD的发生有紧密联系。

但是, 这让我们猜想下一个候选致病基因可能是编码LINC复合体中其他组分蛋白的基因, 例



内核膜上存在一些特定的整合蛋白, 包括emerin, lamin A, lamin C, SUN1, SUN2, nespin-1, nesprin-2, 这些蛋白可能通过形成LINC复合体的方式锚定在核膜上, 进而将核骨架与细胞骨架联系起来。

The INM contains specific integral proteins, including emerin, lamin A, lamin C, SUN1, SUN2, nesprin-1 and nesprin-2 that are proposed to form the LINC complex, connecting the nucleo- with cyto-skeleton via the NE.

图5 LINC复合体在核骨架和细胞骨架中的作用(根据参考文献[60]修改)

Fig.5 Functions of the LINC complex in the nucleoskeleton and cytoskeleton (modified from reference [60])

如*SUN1*或者*SUN2*等。最近, Taranum等^[67]在两例EDMD患者中发现*SUN1*和*SUN2*基因存在突变, 这些突变位点影响了核与中心体之间的距离、LINC复合体中组成蛋白的错误定位、细胞的迁移以及黏附性。作者认为这两个基因可能并不能作为致病候选基因, 而是起到加剧疾病的作用。同时, Ping等^[68]在两例EDMD患者中发现, *SUN1*基因突变所导致的表型与上述相似, 并且其突变影响与其他蛋白相互作用的能力。由此得出, LINC复合体中各种组分的协同作用对于EDMD疾病的影响为我们理解其在细胞中的功能提供了新的角度。

核纤层蛋白病与A型核纤层(即Lamins A和C)相关, 而A型核纤层由*LMNA*基因编码。在患者中发现, 编码该蛋白的基因(即*LMNA*基因)上存在200多个错义突变的位点^[55], 该基因的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^[69]。大量核纤层病小鼠模型中都显示可能与LINC复合体相关, 在*LUMA*基因敲除小鼠中发现, A型核纤层的缺失导致*SUN2*和Nesprin-1的异位表达以及神经肌肉接头细胞骨架重排^[25]。腓骨肌萎缩轴突神经病变在儿童期和青少年期都表现出肌无力、肌萎缩以及肢体末梢失去知觉等症状, 该病同样也与*LMNA*基因的突变相关。通过遗传筛查发现, 患者中该基因上发生的突变导致第298位的氨基酸由精氨酸转换成半胱氨酸, 进而影响Lamin蛋白中 α 螺旋结构, 也影响该基因编码的四种同源异构体(A、A Δ 10、C1和C2)的产生以及与SUN蛋白的相互结合^[56]。成年型常染色体显性脑白质营养不良伴随着神经系统广泛脱髓鞘化, 与*LMNB1*基因重复相关。在患者中发现, *LMNB1*基因剂量在脑中表达呈上升趋势, 在果蝇和哺乳动物细胞中过表达该基因可以表现出不正常的核形态以及与退行性病变相似的表型^[57], 在原代少突细胞中利用病毒侵染方式对该基因进行过表达发现, 髓磷脂蛋白呈显著性下调, 并且影响细胞分化程度^[70]。常染色体隐性小脑共济失调一种表现为行走不稳、步态蹒跚以及动作不协调的神经系统类疾病, 该病可能与*SYNE-1*基因突变相关。基因突变导致所编码蛋白的缺失, 进而影响小脑结构^[56]。最近, Horn等^[59]通过两个听力丧失家系筛选出可能的致病基因*SYNE4*, 无论*SUN1*^{-/-}还是*SYNE4*^{-/-}敲除小鼠都表现出部分听觉障碍, 这也提示*SUN1*基因与听觉障碍有关。

5 小结

综上所述, 经典SUN结构域家族蛋白与KASH蛋白相互结合介导核膜的锚定, 但是对于非经典家族蛋白成员是否与KASH结构域结合, 是否也介导其他膜性细胞器上的锚定仍需深入研究。同时, SUN与其他蛋白分子间的相互作用有赖于其拓扑结构及其取向, 因此有必要阐释其拓扑学结构及其分子构象。另外, 虽然以往曾发现SUN结构域家族蛋白可影响神经元迁移, 进而影响神经发育甚至相关器官的发育, 提示SUN家族蛋白在组织发育过程中起着非常重要的作用, 但其调控机制现在仍不清楚。最后, *SUN1*和*SUN2*是否可能作为下一个进行性肌营养不良疾病的致病候选基因, 其突变位点是否通过影响LINC复合体的形成进而导致疾病的发生也需要进一步探索。

参考文献 (References)

- 1 Malone CJ, Fixsen WD, Horvitz HR, Han M. UNC-84 localizes to the nuclear envelope and is required for nuclear migration and anchoring during *C. elegans* development. *Development* 1999; 126(14): 3171-81.
- 2 Starr DA, Hermann GJ, Malone CJ, Fixsen W, Priess JR, Horvitz HR, *et al.* unc-83 encodes a novel component of the nuclear envelope and is essential for proper nuclear migration. *Development* 2001; 128(24): 5039-50.
- 3 Rothballer A, Schwartz TU, Kutay U. LINCing complex functions at the nuclear envelope: What the molecular architecture of the LINC complex can reveal about its function. *Nucleus* 2013; 4(1): 29-36.
- 4 Starr DA, Han M. Role of ANC-1 in tethering nuclei to the actin cytoskeleton. *Science* 2002; 298(5592): 406-9.
- 5 Yu J, Starr DA, Wu X, Parkhurst SM, Zhuang Y, Xu T, *et al.* The KASH domain protein MSP-300 plays an essential role in nuclear anchoring during *Drosophila* oogenesis. *Dev Biol* 2006; 289(2): 336-45.
- 6 Volk T. A new member of the spectrin superfamily may participate in the formation of embryonic muscle attachments in *Drosophila*. *Development* 1992; 116(3): 721-30.
- 7 Burke B, Roux KJ. Nuclei take a position: Managing nuclear location. *Dev Cell* 2009; 17(5): 587-97.
- 8 Fridkin A, Penkner A, Jantsch V, Gruenbaum Y. SUN-domain and KASH-domain proteins during development, meiosis and disease. *Cell Mol Life Sci*; 66(9): 1518-33.
- 9 Starr DA, Fridolfsson HN. Interactions between nuclei and the cytoskeleton are mediated by SUN-KASH nuclear-envelope bridges. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 421-44.
- 10 Sosa BA, Rothballer A, Kutay U, Schwartz TU. LINC complexes form by binding of three KASH peptides to domain interfaces of trimeric SUN proteins. *Cell* 2012; 149(5): 1035-47.
- 11 Zhou Z, Du X, Cai Z, Song X, Zhang H, Mizuno T, *et al.* Structure of Sad1-UNC84 homology (SUN) domain defines features

- of molecular bridge in nuclear envelope. *J Biol Chem* 2012; 287(8): 5317-26.
- 12 Crisp M, Liu Q, Roux K, Rattner JB, Shanahan C, Burke B, *et al.* Coupling of the nucleus and cytoplasm: Role of the LINC complex. *J Cell Biol* 2006; 172(1): 41-53.
 - 13 Hodzic DM, Yeater DB, Bengtsson L, Otto H, Stahl PD. Sun2 is a novel mammalian inner nuclear membrane protein. *J Biol Chem* 2004; 279(24): 25805-12.
 - 14 Wang W, Shi Z, Jiao S, Chen C, Wang H, Liu G, *et al.* Structural insights into SUN-KASH complexes across the nuclear envelope. *Cell Res* 2012; 22(10): 1440-52.
 - 15 Gob E, Schmitt J, Benavente R, Alsheimer M. Mammalian sperm head formation involves different polarization of two novel LINC complexes. *PLoS One* 2010; 5(8): e12072.
 - 16 Lee KK, Starr D, Cohen M, Liu J, Han M, Wilson KL, *et al.* Lamin-dependent localization of UNC-84, a protein required for nuclear migration in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Biol Cell* 2002; 13(3): 892-901.
 - 17 Sohaskey ML, Jiang Y, Zhao JJ, Mohr A, Roemer F, Harland RM. Osteopotential regulates osteoblast maturation, bone formation, and skeletal integrity in mice. *J Cell Biol* 2010; 189(3): 511-25.
 - 18 Murphy SP, Simmons CR, Bass HW. Structure and expression of the maize (*Zea mays* L.) SUN-domain protein gene family: Evidence for the existence of two divergent classes of SUN proteins in plants. *BMC Plant Biol* 2010; 10: 269.
 - 19 Kracklauer MP, Banks SM, Xie X, Wu Y, Fischer JA. *Drosophila* klaroid encodes a SUN domain protein required for Klarsicht localization to the nuclear envelope and nuclear migration in the eye. *Fly* 2007; 1(2): 75-85.
 - 20 Starr DA, Fischer JA. KASH 'n Karry: the KASH domain family of cargo-specific cytoskeletal adaptor proteins. *BioEssays* 2005; 27(11): 1136-46.
 - 21 Wilhelmsen K, Ketema M, Truong H, Sonnenberg A. KASH-domain proteins in nuclear migration, anchorage and other processes. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 24): 5021-9.
 - 22 Grady RM, Starr DA, Ackerman GL, Sanes JR, Han M. Syne proteins anchor muscle nuclei at the neuromuscular junction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(12): 4359-64.
 - 23 Zhang X, Xu R, Zhu B, Yang X, Ding X, Duan S, *et al.* Syne-1 and Syne-2 play crucial roles in myonuclear anchorage and motor neuron innervation. *Development* 2007; 134(5): 901-8.
 - 24 Padmakumar VC, Libotte T, Lu W, Zaim H, Abraham S, Noegel AA, *et al.* The inner nuclear membrane protein Sun1 mediates the anchorage of Nesprin-2 to the nuclear envelope. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 15): 3419-30.
 - 25 Mejat A, Decostre V, Li J, Renou L, Kesari A, Hantai D, *et al.* Lamin A/C-mediated neuromuscular junction defects in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Cell Biol* 2009; 184(1): 31-44.
 - 26 Vergnes L, Peterfy M, Bergo MO, Young SG, Reue K. Lamin B1 is required for mouse development and nuclear integrity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(28): 10428-33.
 - 27 Salpingidou G, Smertenko A, Hausmanowa-Petruciewicz I, Hussey PJ, Hutchison CJ. A novel role for the nuclear membrane protein emerin in association of the centrosome to the outer nuclear membrane. *J Cell Biol* 2007; 178(6): 897-904.
 - 28 Fridkin A, Mills E, Margalit A, Neufeld E, Lee KK, Feinstein N, *et al.* Matefin, a *Caenorhabditis elegans* germ line-specific SUN-domain nuclear membrane protein, is essential for early embryonic and germ cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(18): 6987-92.
 - 29 Russell LD, Russell JA, MacGregor GR, Meistrich ML. Linkage of manchette microtubules to the nuclear envelope and observations of the role of the manchette in nuclear shaping during spermiogenesis in rodents. *Am J Anat* 1991; 192(2): 97-120.
 - 30 Tzur YB, Wilson KL, Gruenbaum Y. SUN-domain proteins: 'Velcro' that links the nucleoskeleton to the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(10): 782-8.
 - 31 McGee MD, Rillo R, Anderson AS, Starr DA. UNC-83 IS a KASH protein required for nuclear migration and is recruited to the outer nuclear membrane by a physical interaction with the SUN protein UNC-84. *Mol Biol Cell* 2006; 17(4): 1790-801.
 - 32 Mouassite M, Camougrand N, Schwob E, Demaison G, Laclau M, Guerin M. The 'SUN' family: Yeast SUN4/SCW3 is involved in cell septation. *Yeast* 2000; 16(10): 905-19.
 - 33 Tokuyasu KT. Dynamics of spermiogenesis in *Drosophila melanogaster*. IV. Nuclear transformation. *J Ultrastruct Res* 1974; 48(2): 284-303.
 - 34 Del Bene F, Wehman AM, Link BA, Baier H. Regulation of neurogenesis by interkinetic nuclear migration through an apical-basal notch gradient. *Cell* 2008; 134(6): 1055-65.
 - 35 Zhang XC, Lei K, Yuan XB, Wu XH, Zhuang Y, Xu T, *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): 173-87.
 - 36 Yu J, Lei K, Zhou M, Craft CM, Xu G, Xu T, *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): 1061-73.
 - 37 Holleran EA, Tokito MK, Karki S, Holzbaur EL. Centractin (ARPI) associates with spectrin revealing a potential mechanism to link dynactin to intracellular organelles. *J Cell Biol* 1996; 135(Pt 2): 1815-29.
 - 38 Schroer TA. Dynactin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 759-79.
 - 39 Luke Y, Zaim H, Karakesisoglou I, Jaeger VM, Sellin L, Lu W, *et al.* Nesprin-2 Giant (NUANCE) maintains nuclear envelope architecture and composition in skin. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 11): 1887-98.
 - 40 Liu B, Zhou Z. Lamin A/C, laminopathies and premature ageing. *Histol Histopathol* 2008; 23(6): 747-63.
 - 41 Gonzalez BE, Brust DG. Novel influenza A (H1N1) presenting as an acute febrile encephalopathy in a mother and daughter. *Clin Infect Dis* 2009; 49(12): 1966-7.
 - 42 Haque F, Mazzeo D, Patel JT, Smallwood DT, Ellis JA, Shanahan CM, *et al.* Mammalian SUN protein interaction networks at the inner nuclear membrane and their role in laminopathy disease processes. *J Biol Chem* 2010; 285(5): 3487-98.
 - 43 Lei K, Zhu X, Xu R, Shao C, Xu T, Zhuang Y, *et al.* Inner nuclear envelope proteins SUN1 and SUN2 play a prominent role in the DNA damage response. *Curr Biol* 2012; 22(17): 1609-15.
 - 44 Runkle EA, Zhang H, Cai Z, Zhu Z, Karger BL, Wu SL, *et al.* Reversion of the ErbB malignant phenotype and the DNA damage response. *Exp Mol Pathol* 2012; 93(3): 324-33.

- 45 Wei F, Xie Y, He L, Tao L, Tang D. ERK1 and ERK2 kinases activate hydroxyurea-induced S-phase checkpoint in MCF7 cells by mediating ATR activation. *Cell Signal* 2011; 23(1): 259-68.
- 46 Chikashige Y, Tsutsumi C, Yamane M, Okamasa K, Haraguchi T, Hiraoka Y. Meiotic proteins bqt1 and bqt2 tether telomeres to form the bouquet arrangement of chromosomes. *Cell* 2006; 125(1): 59-69.
- 47 Niwa O, Shimanuki M, Miki F. Telomere-led bouquet formation facilitates homologous chromosome pairing and restricts ectopic interaction in fission yeast meiosis. *EMBO J* 2000; 19(14): 3831-40.
- 48 Horigome C, Mizuta K. Ribosome biogenesis factors working with a nuclear envelope SUN domain protein: New players in the solar system. *Nucleus* 2012; 3(1): 22-8.
- 49 Ferreira HC, Luke B, Schober H, Kalck V, Lingner J, Gasser SM. The PIAS homologue Siz2 regulates perinuclear telomere position and telomerase activity in budding yeast. *Nat Cell Biol* 2011; 13(7): 867-74.
- 50 Ghosh S, Gardner JM, Smoyer CJ, Friederichs JM, Unruh JR, Slaughter BD, *et al.* Acetylation of the SUN protein Mps3 by Eco1 regulates its function in nuclear organization. *Mol Biol Cell* 2012; 23(13): 2546-59.
- 51 Hasan S, Guttinger S, Muhlhauser P, Anderegg F, Burgler S, Kutay U. Nuclear envelope localization of human UNC84A does not require nuclear lamins. *FEBS Lett* 2006; 580(5): 1263-8.
- 52 Horvitz HR, Sulston JE. Isolation and genetic characterization of cell-lineage mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 1980; 96(2): 435-54.
- 53 Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005; 24(50): 7410-25.
- 54 Wilson KL, Foisner R. Lamin-binding Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(4): a000554.
- 55 Razafsky D, Hodzic D. Bringing KASH under the SUN: the many faces of nucleo-cytoskeletal connections. *J Cell Biol* 2009; 186(4): 461-72.
- 56 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.
- 57 Padiath QS, Saigoh K, Schiffmann R, Asahara H, Yamada T, Koeppen A, *et al.* Lamin B1 duplications cause autosomal dominant leukodystrophy. *Nat Genet* 2006; 38(10): 1114-23.
- 58 Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, Fox MA, Laurent S, Verreault S, *et al.* Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nat Genet* 2007; 39(1): 80-5.
- 59 Horn HF, Brownstein Z, Lenz DR, Shivatzki S, Dror AA, Dagan-Rosenfeld O, *et al.* The LINC complex is essential for hearing. *J Clin Invest* 2013; 123(2): 740-50.
- 60 Meinke P, Nguyen TD, Wehnert MS. The LINC complex and human disease. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(6): 1693-7.
- 61 Muchir A, Worman HJ. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7(1): 78-83.
- 62 Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, *et al.* Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8(4): 323-7.
- 63 Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, *et al.* Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21(3): 285-8.
- 64 Libotte T, Zaim H, Abraham S, Padmakumar VC, Schneider M, Lu W, *et al.* Lamin A/C-dependent localization of Nesprin-2, a giant scaffold at the nuclear envelope. *Mol Biol Cell* 2005; 16(7): 3411-24.
- 65 Zhang Q, Bethmann C, Worth NF, Davies JD, Wasner C, Feuer A, *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): 2816-33.
- 66 Noegel AA, Neumann S. The role of nesprins as multifunctional organizers in the nucleus and the cytoskeleton. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(6): 1725-8.
- 67 Taranum S, Vaylann E, Meinke P, Abraham S, Yang L, Neumann S, *et al.* LINC complex alterations in DMD and EDMD/CMT fibroblasts. *Eur J Cell Biol* 2012; 91(8): 614-28.
- 68 Li P, Meinke P, Huong le TT, Wehnert M, Noegel AA. Contribution of SUN1 mutations to the pathomechanism in muscular dystrophies. *Hum Mutat* 2014; 35(4): 452-61.
- 69 Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": A wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2121-33.
- 70 Lin EJ, Lin S, Aljanova A, During MJ, Herzog H. Adult-onset hippocampal-specific neuropeptide Y overexpression confers mild anxiolytic effect in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20(3): 164-75.