

LINC复合体在哺乳动物中的功能

吴琳娜¹, 赵金玥¹, 范锦博²

¹西安医学院医学技术学院, 陕西 西安

²西安市病原微生物与肿瘤免疫重点实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月15日; 录用日期: 2022年7月12日; 发布日期: 2022年7月19日

摘要

核骨架与细胞骨架的连接体(LINC)是真核生物中贯穿细胞核膜的蛋白复合体, 目前已在多种模式生物中被发现。LINC复合体是建立细胞核骨架与细胞骨架联系的桥梁, 目前被发现在细胞迁移、机械力传导、维持稳态等多种细胞活动中起重要作用。本文就LINC复合体在哺乳动物中的各项功能予以综述, 以期为人类中的相关研究提供理论依据和线索。

关键词

LINC复合体, SUN蛋白, KASH蛋白, 细胞骨架

Functions of the Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton Complex in Mammals

Linna Wu¹, Jinyue Zhao¹, Jinbo Fan²

¹College of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Xi'an Key Laboratory of Pathogenic Microorganism and Tumor Immunity, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 15th, 2022; accepted: Jul. 12th, 2022; published: Jul. 19th, 2022

Abstract

The linker of nucleoskeleton and cytoskeleton (LINC) complex is a protein complex across the nuclear envelope in eukaryotes and has been identified in many model organisms. The LINC complex is the bridge between the nucleoskeleton and the cytoskeleton. It plays diverse roles in cell migration, mechanotransduction, protein stability, etc. This review summarizes the distinct functions of LINC complex in mammals and we wish this would provide evidence for relevant studies for humans.

Keywords

LINC Complex, SUN Protein, KASH Protein, Cytoskeleton

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

核骨架与细胞骨架之间的连接体(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC)由一对 SUN (Sad1/UNC84)蛋白和 KASH (Klar-sicht/Anc/Syne-1)蛋白组装而成[1]。哺乳动物基因组编码至少五种 SUN 蛋白(SUN1-5)和六种 KASH 蛋白(Nesprin1-4、KASH5、LRMP)。LINC 复合体将细胞骨架中产生的机械力传递到细胞核,从而将细胞核定位在细胞和组织中,具有建立细胞极性、细胞迁移、细胞机械传感和基因表达等关键功能[2]。LINC 复合体在人类细胞中对 DNA 具有修复作用,在骨骼肌当中具有力传导作用,并且与神经退行性形变等有关[3]。因此,关于 LINC 复合体的功能研究对人类健康有重要意义,本文综述了近几年来 LINC 复合体在哺乳动物中的研究进展。

2. LINC 复合体的功能

2.1. 细胞迁移

LINC 复合体具有细胞迁移的功能,细胞发生迁移的必要条件是哺乳动物体细胞能够表达 SUN1 和 SUN2。LINC 复合体当中 SUN1 蛋白的剪接变体对于细胞迁移有双重调节作用。SUN1 能够产生超过 10 个剪接变体,例如最大的人类 SUN1 剪接变体 SUN1_916, SUN1_785 和 SUN1_888。不同的 SUN1 剪接变体对于细胞迁移的作用机制不尽相同。研究发现, SUN1_916 在过表达的情况下会抑制细胞转移,而 SUN1_785 和 SUN1_888 在过表达时则会促进细胞转移。此外, SUN2 也是 X 射线增强时细胞迁移所必需的[4]。

2.2. 机械传导

LINC 复合物的接头是由 Nesprin、SUN 和 lamin 蛋白组成的结构。LINC 复合体的接头能够与肌纤维骨架结合,将机械力转变为生物信息从而进一步激活下游细胞的反应,这种信息转化过程对于肌纤维的功能至关重要。细胞骨架当中的主要结构成分是中间丝(intermediate filament, IF),有助于骨骼肌当中的力传递。在哺乳动物当中,一方面,包含 KASH 结构域的 Nesprins 能够跨越外核膜并与核膜细胞质侧的微管、肌动蛋白和 IF 相互作用;另一方面, SUN 蛋白能够跨越内核膜并直接与核膜核质侧的核层和染色质相互作用。LINC 复合体对于维持核膜之间的间距起到重要的作用[5]。

研究发现,在黑腹果蝇幼虫肌肉中删除 LINC 复合体接头的成分会消除受控和同步的 DNA 核内复制,这是肌纤维间细胞核的典型特征,从而导致单个肌纤维的肌核中 DNA 含量增加和变化。同样的,在幼虫肌肉中敲低 β -整合素后, LINC 非依赖性机械输入的扰动同样导致肌核中 DNA 含量增加[6]。

研究还发现通过 LINC 复合体的接头对细胞核的张力需要整合素参与未分化的表皮干细胞,并在分化过程中释放,同时 A 型核纤层蛋白的张力降低。小鼠中的 LINC 复合物消融表明 LINC 复合物需要在体内和体外抑制表皮分化并影响表皮分化基因的可及性,表明从接合的整合素到细胞核的力传导在维持

角质形成细胞祖细胞中起作用[2] [7]。

2.3. 维持蛋白质稳态

在细胞当中，易于聚集的蛋白质亚群会形成有毒的聚集物(蛋白毒性)，在某些情况下，这些聚集物是神经退行性疾病发展的基础。聚集物会沉积在细胞核附近，这个过程依赖于细胞骨架。因此，细胞骨架功能若发生障碍会导致各种神经退行性疾病的病理特征，如阿尔茨海默病和亨廷顿病通过考虑是否需要 LINC 复合物的接头来连接核膜上的这些细丝，以维持蛋白质稳态。研究发现，使用模式生物线虫敲除 LINC 复合体成分会削弱线虫应对蛋白质毒性的能力。在 *anc-1* 敲除突变体中，由于 LINC 复合物的关键成分缺少会调节转录因子和 E3 泛素连接酶的表达，从而影响蛋白质泛素化速率并削弱蛋白酶体介导的蛋白质降解[3]。

2.4. 维持细胞稳态

研究发现，人乳腺上皮 MCF-10A 细胞和犬肾上皮 MDCKII 细胞中的 LINC 复合物若被破坏，会机械地破坏腺泡的稳定性。腺泡对由 Rho 激酶依赖性非肌肉肌球蛋白 II 运动活性上调引起的机械张力增加不稳定从而发生管腔塌陷。LINC 复合物破坏会破坏现有腺泡的稳定性，表明组织中的 LINC 复合物改变可能导致组织结构的丧失[8]。

2.5. 内皮细胞黏附以及适应剪切应力和循环拉伸

内皮细胞排列在血管的最内表面，对血管屏障功能至关重要。研究发现，利用显性负性 KASH (DN-KASH)，一种显性失活蛋白，可将内源性 Nesprins 从核膜中置换出来并破坏核-细胞骨架连接[9]。表达 DN-KASH 的内皮细胞改变了细胞-细胞粘附和屏障功能，以及改变了细胞-基质粘附和粘着斑动力学。在伤口愈合和血管生成测定中，表达 DN-KASH 的细胞表现出受损的集体细胞迁移。此外，表达 DN-KASH 的细胞未能正确适应剪切应力或循环拉伸。表明完整的 LINC 复合物在内皮细胞功能和体内平衡中的重要性。

2.6. 减数分裂

LINC 复合体可在减数分裂中发挥作用，但一般需要特殊的 SUN 或 KASH 蛋白参与。例如在人体细胞中，SUN1 和 KASH5 配对组成 LINC 复合体。在生发囊泡破裂后，SUN1 和 KASH5 在纺锤体形成期间发生迁移并在减数分裂 II 期定位到纺锤体两极。当 SUN1 或 KASH5 缺失时，大多数卵母细胞在生泡阶段停滞。在缺失 SUN1 的卵母细胞中触发了 DNA 损伤反应，从而产生了 G2/M 检查点蛋白 p-CHK1。处于生泡破裂期的卵母细胞具有相对较小的异常纺锤体和较低水平的细胞质 F-肌动蛋白网。免疫荧光结果也表明当 SUN1 或 KASH5 缺失时，会导致外周蛋白和 P150 的错误定位。此外，当 SUN1 缺失时，KASH5 仅定位于卵母细胞皮质附近，但在缺失 KASH5 的卵母细胞中，SUN1 定位不受影响。总之，结果表明 SUN1 和 KASH5 是调节减数分裂恢复和纺锤体形成的重要因素[10]。

研究还发现，LINC 复合体在减数分裂过程中是同源染色体配对和快速染色体运动的关键参与者，LINC 复合体通过连接染色体上的端粒蛋白，从而利用细胞骨架调控染色体的运动。此外，LINC 复合体位于细胞质的这一部分在精子发生过程中对精子头部发育和适当的顶体形成起着关键作用。完整的 LINC 复合体对于生育精子至关重要[1]。

3. 小结

LINC 复合体是真核生物细胞核膜上的重要复合体，它将细胞骨架与细胞核骨架连接在一起，使得细

胞能够精密地调控核内外的运动。除了前文提到的功能外, LINC 复合体还在发育调控[11]、诱导细胞极化运动[12]等方面有重要作用。LINC 复合体的失常是 Emery-Dreifuss 肌营养不良综合征、扩张型心肌病和遗传性运动感觉神经病变等疾病的重要因素。然而, 目前对于这些疾病的治疗方法尚不明确, 原因是我们对 LINC 复合体的结构与功能还未充分了解。在今后的工作中, 亟需加强关于 LINC 复合体的基础研究, 以期对相关疾病的病因与治疗提供更多线索。

基金项目

陕西省科技厅青年项目 2021JQ-774, 主持人: 范锦博。

陕西省教育厅一般专项项目 21JK0886, 主持人: 范锦博。

西安医学院博士启动基金 2020DOC17, 主持人: 范锦博。

参考文献

- [1] Kmonickova, V., Frolikova, M., Steger, K. and Komrskova, K. (2020) The Role of the LINC Complex in Sperm Development and Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 9058. <https://doi.org/10.3390/ijms21239058>
- [2] Hieda, M. (2019) Signal Transduction across the Nuclear Envelope: Role of the LINC Complex in Bidirectional Signaling. *Cells*, **8**, Article No. 124. <https://doi.org/10.3390/cells8020124>
- [3] Levine, A., Grushko, D. and Cohen, E. (2019) Gene Expression Modulation by the Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton Complex Contributes to Proteostasis. *Aging Cell*, **18**, e13047. <https://doi.org/10.1111/acer.13047>
- [4] Imaizumi, H., Sato, K., *et al.* (2018) X-Ray-Enhanced Cancer Cell Migration Requires the Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton Complex. *Cancer Science*, **109**, 1158-1165. <https://doi.org/10.1111/cas.13545>
- [5] Iyer, S.R., Folker, E.S. and Lovering, R.M. (2021) The Nucleoskeleton: Crossroad of Mechanotransduction in Skeletal Muscle. *Front Physiol*, **12**, Article ID: 724010. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.724010>
- [6] Wang, S., Stoops, E., *et al.* (2018) Mechanotransduction via the LINC Complex Regulates DNA Replication in Myonuclei. *Journal of Cell Biology*, **217**, 2005-2018. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708137>
- [7] Carley, E., Stewart, R.K., Zieman, A., *et al.* (2021) The LINC Complex Transmits Integrin-Dependent Tension to the Nuclear Lamina and Represses Epidermal Differentiation. *eLife*, **10**, e58541. <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.075085>
- [8] Zhang, Q., Narayanan, V., Mui, K.L., *et al.* (2019) Mechanical Stabilization of the Glandular Acinus by Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton Complex. *Current Biology*, **29**, 2826-2839. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.021>
- [9] Denis, K.B., Cabe, J.I., *et al.* (2021) The LINC Complex Is Required for Endothelial Cell Adhesion and Adaptation to Shear Stress and Cyclic Stretch. *Molecular Biology of the Cell*, **32**, 1654-1663. <https://doi.org/10.1091/mbc.E20-11-0698>
- [10] Luo, Y., Lee, I.-W., Jo, Y.-J., Namgoong, S. and Kim, N.-H. (2016) Depletion of the LINC Complex Disrupts Cytoskeleton Dynamics and Meiotic Resumption in Mouse Oocytes. *Scientific Reports*, **6**, Article ID: 20408. <https://doi.org/10.1038/srep20408>
- [11] Razafsky, D.S. (2013) Developmental Regulation of Linkers of the Nucleoskeleton to the Cytoskeleton during Mouse Postnatal Retinogenesis. *Nucleus*, **4**, 399-409. <https://doi.org/10.4161/nucl.26244>
- [12] Kim, D.H. and Wirtz, D. (2015) Cytoskeletal Tension Induces the Polarized Architecture of the Nucleus. *Biomaterials*, **48**, 161-72. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.023>