



## 生化与细胞所揭示跨核膜复合物SUN-KASH 作为细胞质与细胞核之间分子桥梁的组装与调控机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2012-09-06

【字号：小 中 大】

国际学术期刊*Cell Research*近日以封面文章形式在线发表了中科院上海生命科学研究院生化与细胞所周兆才研究组的最新研究成果，报道了跨核膜蛋白质复合物SUN-KASH作为细胞质与细胞核之间分子桥梁在细胞机械力传递过程中的结构与功能机制。

真核细胞的核膜是介于细胞质与细胞核之间的一种具有选择性通透作用的基因组容器。核膜对于建立和维持真核细胞的遗传物质完整性，以及保持细胞正常运转所需的机械特性都具有根本重要性。核膜最显著的特征是其由内核膜和外核膜构成的双层结构。内外核膜之间的夹层，也即核膜内腔的径向跨度约为30-50纳米。内核膜镶嵌一系列独特的膜蛋白，其面向核的一侧是由核纤层蛋白形成的薄层网状组织，即核基质。因此，内核膜与细胞核骨架以及核内染色质直接相连。而外核膜则与细胞质骨架以及外周内质网膜相连并共享部分功能特征。因此，内质网膜，内核膜与外核膜代表了同一个膜体系当中的三个独立的结构与功能区域。

跨越核膜的机械力传递是一系列包括细胞核定位，染色质重构，以及基因表达调控等重要生物学过程的物理基础。核膜蛋白的功能变异将改变细胞的机械特性，导致包括心肌病，骨骼肌病，部分脂肪代谢障碍，以及外周性神经疾病等。核膜蛋白可与细胞调控分子，转录抑制因子，染色质组成成分，以及染色质修饰蛋白相互租用，参与调节基因表达和细胞分化。此外，病毒能够通过某些未知的分子机制来颠覆或绕过宿主细胞的核转运通道，从而达到复制自身的目的。

核膜蛋白缺陷与多种人类疾病之间的相互关联，促使人们重新思考和定义整个核膜的结构以及潜在的生物学功能。人们开始对核膜作为一个机械能与信号转导平台进行深入研究，探索其作为细胞质与细胞核之间桥梁纽带的生物学功能。在这一背景下，科学家发现进化上高度保守的内核膜蛋白SUN和外核膜蛋白KASH在核膜双层结构的内腔中相互作用，形成一个跨越核膜而连接细胞质骨架与细胞核骨架的分子链条，为一系列细胞过程中提供基础。本课题合作研究团队前期的结构研究发现，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 (Zhou et al. *JBC*, 2012)。

在本项研究中，周兆才实验室的汪雯佳、史竹兵和焦石等人对跨核膜复合物SUN-KASH进行了晶体结构分析，并在结构指导下，通过突变研究，从生化、细胞等多个层面对SUN-KASH复合物发挥功能的结构与分子机制进行了阐释。该项研究建立了SUN-KASH复合物的装配模型与调控特征，提供了关于核膜双层结构及其内部分子架构的准确信息，促进了深入认识这一新型的跨越核膜的细胞质与细胞核之间的联接桥梁。

研究亮点主要包括：发现SUN-KASH复合物与单独SUN结构域具有类似的整体构象，但KASH结构域的结合使SUN结构域中一个关键loop发生明显构象变化，形成分子间 $\beta$ 片，从而使SUN-KASH以3:3比例形成异源六聚体；鉴定相互作用界面上对于SUN-KASH复合物组装的关键位点以及SUN结构域氮端卷曲螺旋结构域对复合物组装的影响，并揭示生理条件下这些位点对细胞迁移等功能的影响。

该研究工作得到国家自然科学基金委、科技部和上海市科委的经费资助。

