

· 综 述 ·

核纤层蛋白 B1 的功能及其在神经系统疾病和肿瘤中的研究新进展

刘思阳^{1,2}, 伍勇¹, 杨林飞², 李小花², 黄利华², 邢晓为²

1 中南大学湘雅三医院 检验科, 湖南 长沙 410013

2 中南大学湘雅三医院 医学实验室, 湖南 长沙 410013

刘思阳, 伍勇, 杨林飞, 等. 核纤层蛋白 B1 的功能及其在神经系统疾病和肿瘤中的研究新进展. 生物工程学报, 2018, 34(11): 1742–1749.

Liu SY, Wu Y, Yang LF, et al. Functions of Lamin B1 and the new progress of its roles in neurological diseases and tumors. Chin J Biotech, 2018, 34(11): 1742–1749.

摘 要: 核纤层蛋白 B1 (Lamin B1) 是核纤层蛋白家族重要成员之一, 其主要功能在于维持细胞核骨架完整性, 并通过影响染色体分布、基因表达及 DNA 损伤修复等参与细胞的增殖和衰老。其表达异常与多种疾病有关, 如神经系统疾病 (神经管畸形, ADLD) 及肿瘤 (胰腺癌) 等, 是潜在的药物靶点和肿瘤标志物。对 Lamin B1 功能的深入研究, 将有助于对相关神经系统疾病和肿瘤发生发展的分子机制的了解并为治疗靶点研究提供新方向。

关键词: 核纤层蛋白 B1, 细胞核骨架, 细胞活动, 神经管畸形, 肿瘤

Functions of lamin B1 and the new progress of its roles in neurological diseases and tumors

Siyang Liu^{1,2}, Yong Wu¹, Linfei Yang², Xiaohua Li², Lihua Huang², and Xiaowei Xing²

1 Department of Clinical Laboratory, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan, China

2 Center for Experimental Medicine Research, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan, China

Abstract: Lamin B1 is one of the essential members of the nuclear lamina protein family. Its main function is to maintain the integrity of nuclear skeleton, as well as to participate in the cell proliferation and aging by affecting the chromosome distribution, gene expression, and DNA damage repair. The abnormal expression of lamin B1 is related to certain diseases, including neurological diseases [e.g. neural tube defects (NTDs), adult-onset autosomal dominant leukodystrophy (ADLD)] and tumors (e.g. pancreatic cancer). It is also a potential tumor marker as well as drug target. Further research on lamin B1 will help people understand the molecular mechanism of the emergence and development of neural system diseases and tumors, and define a new future in drug target.

Received: February 2, 2018; **Accepted:** May 30, 2018

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 30600681), Scientific Research Fund of Hunan Health (No. B2015-041).

Corresponding author: Xiaowei Xing. Tel: +86-731-8618311; E-mail: davy2222@163.com

国家自然科学基金 (No. 30600681), 湖南省卫生厅项目 (No. B2015-041) 资助。

网络出版时间: 2018-06-22

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20180620.1618.003.html>

Keywords: lamin B1, nucleoskeleton, cell activity, neural tube defects, tumor

核纤层是真核细胞内层核被膜下由核纤层蛋白 (Lamins) 单体多聚成的纵横排列整齐的网络结构。核纤层蛋白为细胞核骨架的形成提供机械支撑,其分别与内层核膜蛋白和核内染色质特定区域相连,并参与核膜孔复合体在核膜的定位和有丝分裂的启动^[1]。近年来研究发现,核纤层蛋白还参与了多种细胞生命活动,如核膜的组装、DNA 的复制、基因转录和凋亡等^[2]。

核纤层蛋白根据其生化特性分为 A 型和 B 型。A 型包括 lamin A、lamin A Δ 10、lamin C 和 lamin C2,其均由 *LMNA* 基因所编码,为转录后不同剪接修饰的产物。B 型包括 lamin B1、lamin B2 和 lamin B3,分别由 *LMNB1* 和 *LMNB2* 基因编码,lamin B3 为 lamin B2 的短转录本^[3-4]。*LMNA* 基因表达异常与多种疾病有关,如扩张型心肌病伴心脏传导阻滞、肌营养不良,神经性疾病、膜性肾小球肾炎等^[5-6]。与此相反,由 *LMNB* 功能丧失或显性突变引起的疾病较少,这可能是由于 B 型核纤层蛋白是维持生命不可或缺的元素。小鼠的 lamin B 缺失会导致围产期死亡,并且伴随肺、骨骼、神经元迁移等多方面的功能缺陷^[4]。

长期以来人们对核纤层蛋白家族的研究主要集中在 A 型上,随着研究逐渐深入,B 型核纤层蛋白尤其是 lamin B1 的功能也逐渐受到重视。近年来研究发现,lamin B1 参与多种细胞活动,其异常表达与神经系统疾病以及肿瘤发生发展

有关^[1,7]。对 lamin B1 的深入研究,将为多种疾病的病理机制研究奠定基础,更有望为肿瘤研究找到新标志物和治疗靶点。文中就 lamin B1 的功能及其在神经系统疾病和肿瘤中的研究新进展综述如下。

1 Lamin B1 的结构、编码基因及分布

1.1 Lamin B1 蛋白结构

Lamins 家族蛋白结构高度保守,A 型和 B 型在一级结构上相同,与中间纤维蛋白类似,可以分为两端的球状结构域 (N 端和 C 端) 和中部杆状结构域 (图 1)。N 端头部球状结构域较短,而 C 端尾部较长,包括一个引导蛋白单体进入细胞核所必需的核定位序列 (Nuclear localization sequence, NLS) 和一个参与翻译后修饰的位点 CaaX 模序。Lamin B1 在内核膜的锚定是通过 CaaX 模序翻译后修饰使 C 端疏水化实现的,包括在半胱氨酸残基处加入 15 碳法尼基异戊二烯、CaaX 残基水解以及 C-末端的半胱氨酸的甲基化等。中间杆状结构域高度保守,由 4 个 α -卷曲螺旋二聚体组成,其中靠近 N 端的 16 个氨基酸和靠近 C 端的 30 个氨基酸和 lamin 单体的聚合密切相关。另外,lamin B1 还包含有丝分裂原激活的蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK) 位点,其磷酸化指示着有丝分裂期间 lamin 多聚体的解聚以及核膜的裂解^[1,8-10]。

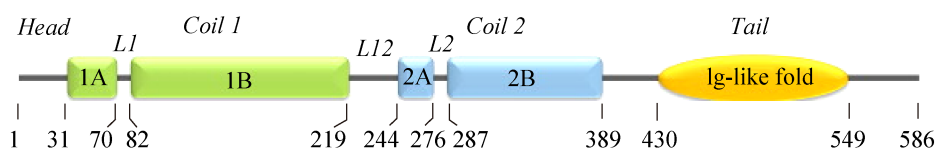


图 1 Lamin B1 蛋白结构示意图^[8]

Fig. 1 Schematic diagram of lamin B1 protein structure^[8]. Rectangles denote the long central α -helical rod domain including the coil 1 (segments 1A and 1B), and coil 2 (segments 2A and 2B). Linkers L1, L2 and L12 are shown as thin lines. The globular tail domain is shown as an oval^[8].

1.2 Lamin B1 编码基因

人类 lamin B1 由位于 5 号染色体 q23.3-31.1 上的 *LMNB1* 基因编码, 包括 11 个外显子和 10 个内含子。外显子 1 编码 lamin B1 的 N 端的头部和中央杆状区域的第一部分, 外显子 2-6 编码剩余的中央杆状区域, 外显子 7-11 编码 C 端尾部。另外, 编码 lamin B1 的 NLS 序列位于外显子 7, 编码 C 端 CaaX 模序的序列位于第 11 外显子^[8-11]。研究显示 *LMNB1* 序列同样高度保守, 人和小鼠的完全相同, 而与非洲爪蟾仅在第 6 个内含子插入位点有差异。小鼠的 *Lmna*、*Lmnb1* 和 *Lmnb2* 基因中有 9 个内含子的插入位点完全保守, 3 个基因具有高度同源性, 但 *Lmna* 较 *Lmnb* 在 3' 端多一个外显子, 且最后一个外显子略有差异; *Lmnb1* 仅比 *Lmnb2* 缺少一个内含子 (第一个内含子)。另外, *Lmnb1* 启动子区域 CG 序列明显多, 含有丰富的 SP1 结合位点^[11]。

1.3 Lamin B1 的分布

作为核膜蛋白之一, lamin B1 主要定位于内层核膜, 锚定在脂质层, 可与染色质连接, 对细胞骨架的维持有重要作用^[7,12]。现有研究表明, 除肌肉组织和结缔组织外, lamin B1 在大多数组织细胞中均有表达。在啮齿类动物中, lamin B1 在脑部高表达, 如果 *Lmnb1* 基因缺陷, 将导致小鼠脑部发育异常^[12]。在哺乳动物精子发生过程中, lamin A/C 和 B2 呈阶段性表达, 仅有 lamin B1 全程表达, 且其定位随着精子的成熟而从核周逐渐向后移至核的后极, 在睾丸精子中定位于顶体后核后极部位^[13]。

2 Lamin B1 的功能

Lamin B1 是核纤层蛋白家族重要成员之一, 是细胞核骨架的重要组成蛋白, 除维持细胞核形状和完整性外, 其还在细胞增殖与衰老的调控、染色体分布凝集、DNA 复制和基因表达以及细胞

DNA 损伤修复过程中起重要作用。

2.1 Lamin B1 维持核形状和完整性

核纤层蛋白 A/C 和 B 均有亲膜结合能力, 尤以 lamin B 最强。在有丝分裂过程中, lamin B 参与并促进核膜的重建。在有丝分裂早期, 有丝分裂促进因子 (M-phase promoting factor, MPF) 使三种核纤层蛋白的特定丝氨酸残基磷酸化, 引起核纤层去聚合, 核纤层蛋白分散进入胞质中; 细胞分裂后期到末期阶段, lamin B1 开始浓缩到染色体表面, 当染色体到达纺锤体两极时, lamin B1 已经在染色体表面聚集。随后, 核纤层蛋白迅速将两个子细胞浓缩的染色体周边封闭, lamin B1 重新形成稳定的多聚体, 说明 lamin B1 对于有丝分裂中核膜重建具有重要作用^[14]。在对果蝇减数分裂的研究过程中也发现, lamin B 可通过与核孔复合体 Nup107 共定位, 参与减数分裂过程, lamin B 被干扰后, 减数分裂失败^[15]。对人精子发生过程的研究发现, lamin B1 参与圆形精子核膜和精子头部的形成, 主要通过形成 SEPT12/SPAG4/LAMINB1 蛋白复合物实现, 该复合物对维持减数分裂后雄性生殖细胞核膜的完整性是必需的^[16]。

2.2 Lamin B1 调控细胞增殖与衰老

Lamin B1 的异常表达影响细胞增殖。Dreesen 等^[17]研究表明, 在成纤维细胞中, 当 *LMNB1* 表达被干扰时, 核空泡率明显增高, 细胞增殖受到破坏; 但当 *LMNB1* 过表达后, 细胞增殖同样受损, 而且细胞出现了衰老特征, 包括 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞比率明显上升、DNA 损伤、p53 通路激活等。这种由于 *LMNB1* 过表达所引起的 p53 活化可以通过负显性基因 (p53DD) 的表达而受到抑制, 细胞衰老被阻滞, 细胞增殖受损被纠正。最近, Hu 等^[18]研究发现, 槐耳能够通过降低 lamin B1 表达, 上调 NOV (Nephroblastoma overexpressed), 从而抑制人肝癌 SKHEP-1 细胞的增殖和侵袭潜能。

衰老细胞中 lamin B1 表达下降。Dreesen 等^[17]在 Hutchinson-Gilford 早老综合症 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS) 研究中发现, 患者的成纤维细胞中 *LMNB1* 表达量明显下降。正常培养的原代成纤维细胞和角质细胞进入衰老阶段后, 其 *LMNB1* 表达也明显下调。另外, 对于不同年龄阶段的捐赠者的表层角质细胞进行 *LMNB1* 检测发现, *LMNB1* 在老年捐赠者中表达明显下降且主要定位于基底层细胞。那么, *LMNB1* 的表达减少是衰老的原因还是结果? Lukášová 等^[19]研究发现, *LMNB1* 表达降低的细胞中衰老特征并不明显, 说明衰老并非由于 *LMNB1* 的表达量减少引起的。最近 Lukášová 等^[20]阐述的观点认为, 异染色质通过 lamin B 受体介导与核纤层蛋白 lamin B1 相互作用。在衰老开始时, lamin B1 表达下调, 而异染色质蛋白表达也下调, 这些蛋白的下调将导致着丝粒与内核膜解离, 重新定位核质中, 这可能是衰老细胞失去增殖能力的一个重要原因。

2.3 Lamin B1 影响细胞核染色体的分布和凝集

Malhas 等^[21]研究发现, 在哺乳动物的细胞核中, 染色体的分布与其基因含量有关, 如基因含量丰富的染色体倾向于定位在核内部, 而含基因量匮乏的染色体一般分布在边缘。对 *Lmnbl* 基因敲除的小鼠原代成纤维细胞中 18 和 19 号染色体的定位进行了研究, 发现富含基因的 19 号染色体依然分布在靠近核内部的位置, 而基因含量匮乏的 18 号染色体, 其染色体定位发生了明显的改变, 其不再定位于核边缘, 而是朝核内发生了迁移。然而, 近年来研究发现, 将结肠癌 DLD-1 细胞中 *LMNB1* 进行干扰, 18 号和 19 号染色体的定位虽然没有发生变化, 但是其体积和表面积增大, 说明在 DLD-1 细胞中核染色体的定位不依赖于 lamin B1^[7]。

在 *LMNB1* 干扰的 DLD-1 细胞中, 针对染色

体体积和表面积增大是否由于 DNA 复制引起, Camps 等^[22]用能够使微管解聚的抗肿瘤药物诺考达唑处理 *LMNB1* 干扰的人 DLD-1 细胞, 诺考达唑可以干扰微管的聚合, 从而使细胞停留在细胞周期的 G2/M 期, 以使细胞同步化。该研究小组发现, 诺考达唑处理细胞后, DLD-1 细胞周期停滞在 G2/M 期, 细胞核染色质结构不会因为 DNA 复制而变得疏松; 而去除诺考达唑后, DLD-1 细胞核染色体的压缩程度明显降低, 说明 lamin B1 表达下降影响核染色体的凝集。此外, 在 *LMNB1* 干扰的 DLD-1 细胞中, 与染色质浓缩有关的表观遗传标志物 H3K27me3 的水平下降, 提示 lamin B1 影响细胞核染色体的凝集可能是通过调节 H3K27me3 的表达来实现的^[7]。

2.4 Lamin B1 影响 DNA 复制及基因表达

在细胞周期中, DNA 复制主要发生在 S 期, 而 lamin B1 干扰的细胞在 S 期停留的时间最久, 这可能是 DNA 复制受限造成的。小鼠胚胎成纤维细胞的研究表明, 在 S 期晚期, 细胞核内的 *LMNB1* 已经同增殖细胞核抗原 (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 相结合。当 *LMNB1* 缺乏时, 处于 S 期的细胞比例下降多达 50%, 但处于 S 期中晚期的细胞比例有所增加, 这可能是由于 *LMNB1* 表达量下降, 导致 S 期延长和 DNA 复制失败^[23]。在结肠癌 DLD-1 细胞的研究中发现, *LMNB1* 干扰后 DLD-1 细胞尽管没有出现细胞周期的停滞, 但 S 期明显延长, 细胞分裂周期蛋白 6 (Cell division control protein 6, CDC6) 表达增高。Yoshida 等^[24]研究表明, CDC6 通过与 ATR 作用有助于复制检测点的激活, 这说明 S 期的阻滞可能是发生于复制复合体前体的形成阶段。另一方面, 可能是 CDC6 表达的增加和磷酸化 H2AX 蛋白的活化, 导致了复制抑制因子如细胞周期检测点激酶 1 (Checkpoint kinase 1, CHK1) 的活化进而引起 S 期的延长。

核散斑是一种亚核结构,直径大约 $1\ \mu\text{m}$,其中富含与 mRNA 前体代谢有关的蛋白。在转录激活后,细胞中核散斑呈不规则形状,散在分布,而在细胞转录受抑制时,细胞中核散斑呈球形凝集状^[25]。Tang 等^[23]研究发现,在 *LMNB1* 干扰的细胞中,核散斑的形态结构发生了改变。将 HeLa 细胞中的 *LMNB1* 干扰,将会抑制 RNA 的合成,核散斑数量明显增加,呈不同形态的核散斑比例发生变化,如呈突出形态的散斑比例下降至少 3 倍,呈凝集状的散斑比例由 20% 增加到 60% 等。这一方面使散斑丧失了正常的结构,出现与 mRNA 前体合成受阻时的类似表现,另一方面导致了决定核散斑空间表达形式的核靶点的丢失。这些改变可能是由于 *LMNB1* 的干扰影响了染色质抑制的环境,引起端粒位置效应 (Telomere position effect, TPE) 使得端粒酶缩短,最终导致基因的选择性剪切明显增多^[7]。

2.5 Lamin B1 参与调节紫外和放射线照射诱导的 DNA 损伤修复

紫外照射主要引起 DNA 的碱基错配,出现嘧啶二聚体等,造成 DNA 局部变形和单链损伤。用 $20\ \text{J}/\text{m}^2$ 紫外线照射 *LMNB1* 干扰后的 U2OS 细胞 48 h 后,实验组细胞凋亡率 (42%) 远远超过对照组 (18%),提示可能是 *LMNB1* 干扰造成紫外线诱导的 DNA 损伤应答和修复途径受损^[26]。紫外线照射引起的环丁烷嘧啶二聚体 (Cyclobutane pyrimidine dimer, CPD) 是由核苷酸剪切修复 (Nucleotide excision repair, NER) 途径清除的,但 Lamin B1 干扰后的细胞中损伤 DNA 结合蛋白 1 (DNA damage-binding protein 1, DDB1) 和 Cockayne 综合征 B 基因 (Cockayne syndrome B, CSB) 这些在 NER 途径起始阶段起重要作用的因子的表达都明显下调,且能与 DNA 单链区损伤部位相结合促进损伤修复的磷酸化 pRPA32 表达延迟、水平明显下调,致使 *LMNB1* 干扰细胞系

完成清除所需时间需要延长的 72 h (正常细胞需要 48h)^[26-29]。

电离辐射所引起 DNA 双链断裂是致死性病变,而维持基因组完整性的最重要的途径是依赖 RAD51 蛋白的同源重组修复途径。现有研究表明,lamin B1 可与 RAD51 蛋白发生相互作用,且 lamin B1 干扰的细胞接受放射线照射后,细胞内 RAD51 蛋白的表达受到明显抑制,无法在核内聚集,RAD51 依赖的 DNA 损伤修复途径受损,细胞存活率与对照组相比明显降低^[30]。

3 Lamin B1 与疾病的关系

3.1 Lamin B1 与神经系统疾病的关系

B 型核纤层蛋白不仅对于发育中的脑神经元的迁移具有关键性作用,在成人脑中其功能缺陷同样会导致疾病发生,这可能是由于 *LMNB1* 对 *LMNA/C* 低水平敏感,导致其在 *LMNA/C* 含量较低的中枢神经系统中异常表达且容易累积。

3.1.1 Lamin B1 与神经管畸形

神经管畸形 (Neural tube defects, NTDs) 是一种由于胚胎发育期间神经管闭合异常导致的严重先天畸形,主要表现为脊柱裂和无脑畸形等^[31]。目前常用的 NTDs 动物模型是转录因子 Grhl3 (Grainyhead-like 3) 等位基因的无效突变的曲尾变异小鼠,表现为 100% 的脊柱裂外显率,且 lamin B1 变异缺失了一段含 9 个谷氨酸残基序列中的一个残基,当导入野生型 lamin B1 基因后其脊柱裂和无脑畸形发生率可下降 3 倍^[32-34]。进一步的研究发现,lamin B1 是 Grhl3 无效突变的主要修饰蛋白,其功能的改变进一步加重了 Grhl3 介导的细胞增殖缺陷和 NTDs 易感性,这可能与维持细胞核完整性和保证细胞周期正常进行的基本功能有关^[35]。

3.1.2 Lamin B1 与常染色体显性遗传性脑蛋白质营养不良

常染色体显性遗传成人型脑白质营养不良

(Adult-onset autosomal dominant leukodystrophy, ADLD) 是目前唯一明确与 lamin B1 异常表达上调有关的疾病, 该病严重影响中枢神经系统髓鞘的形成, 进而导致中枢神经功能障碍^[36-37]。研究表明, lamin B1 在少突胶质细胞中的过表达引发与年龄相关的表观遗传修饰, 如脂肪生成基因表达下调, 造成髓鞘中丰富的脂质明显减少, 脂肪损失可能是脱髓鞘表型的主要驱动力。这一理论可以部分地解释 ADLD 致病的年龄特性和细胞特性^[38]。

3.2 Lamin B1 与肿瘤性疾病的关系

Lamin B1 的生物学功能与细胞增殖密切相关, 其高量表达可能与细胞生长特性改变、潜在成瘤性隐患密切相关。现有研究表明, 在不同的癌症中, lamin B1 的表达情况不同, 如在肺癌、结肠癌、胃癌中表达明显下调, 而在胰腺癌、肝癌、前列腺癌中则表达上调。

在肝癌早期阶段, 血浆中 lamin B1 检出的灵敏度 (76%) 远远超过了公认的肝癌检测首要指标甲胎蛋白 (Alpha fetoprotein, AFP, 39%–65%), 其特异性 (82%) 也与 AFP 接近 (76%–94%)。此外, lamin B1 的表达水平与肝癌肿瘤分期、肿瘤大小、结节数目都呈正相关^[39], 这提示 lamin B1 是一种潜在的肝癌标志物。

在胰腺癌中, lamin B1 的表达上调与肿瘤细胞低分化、远处转移发生率高、患者预后差等直接相关。用 lamin B1 干扰体外培养的 AsPC-1 和 PANC-1 胰腺癌细胞系后, 肿瘤细胞增殖侵袭能力受到抑制, 其生长阻滞在 G1 期。参与胰腺癌发生发展的 SP 家族抑制剂光神霉素 A 也可明显抑制 lamin B1 在胰腺癌中的表达, 说明 lamin B1 可能与 SP 家族共同参与胰腺癌的发生发展。使用对胰腺癌细胞具有明显细胞毒性的白桦脂酸处理体外培养的胰腺癌细胞和异种移植模型后发现, 胰腺癌中 lamin B1 的表达显著下调, 癌细胞侵袭转移能力明显降低, 表明其可能是白桦脂酸治疗

的靶点^[40]。最近, Izdebska 等^[41]对结肠癌研究发现, 过表达 lamin B1 将导致结肠癌细胞 LoVo 发生有丝分裂灾难。

4 总结与展望

Lamin B1 作为核纤层蛋白家族的重要一员, 参与多种重要的细胞活动, 包括细胞核骨架和功能的维持, DNA 的复制、转录和损伤修复, 细胞的发育分化和增殖衰老, 细胞周期的调控, 核的迁移, 氧化应激反应等。Lamin B1 还与多种神经系统疾病以及肿瘤性疾病的发生发展相关, 但些疾病发生发展的分子机制仍不是特别清楚, 有待于更深入的研究。此外, lamin B1 在精子发生的各个阶段均有表达。对精子发生过程的研究发现, 另一核膜蛋白家族——SUN 蛋白家族在核膜上的锚定是通过与分布在内核膜的核纤层蛋白相互作用来实现的^[42]。SUN 蛋白家族包括 SUN1、SUN2、SUN3、SPAG4、SPAG4L。其中 SPAG4L (也称 TSARG4 或 SUN5) 是由本课题组首次克隆并提交国际 GenBank 登录的^[43]。目前已经证实 SUN1、SUN2、SPAG4 能够与 lamin B1 相互作用, 如 SPAG4 能够与 lamin B1 和 SEPT12 形成 SEPT12/SPAG4 (SUN4)/LAMINB1 复合物, 在精子头部生成和核膜完整性的维持中起重要作用^[16]。但是, lamin B1 是否与 SPAG4L 相互作用、其功能如何, 目前尚不清楚。因此, lamin B1 在精子发生过程中的功能及其机制可能是该蛋白研究的新方向, 对其深入研究将有利于阐明多种男性不育疾病的分子机制, 为男性不育的治疗提供新的靶标。

REFERENCES

- [1] Gigante CM, Dibattista M, Dong FN, et al. Lamin B₁ is required for mature neuron-specific gene expression during olfactory sensory neuron differentiation. *Nat Commun*, 2017, 8: 15098.
- [2] De Leeuw R, Gruenbaum Y, Medalia O. Nuclear

- lamins: thin filaments with major functions. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(1): 34–45.
- [3] Rzepecki R, Gruenbaum Y. Invertebrate models of lamin diseases. *Nucleus*, 2018, 9(1): 227–234.
- [4] Kim Y, Sharov AA, Mcdole K, et al. Mouse B-type lamins are required for proper organogenesis but not by embryonic stem cells. *Science*, 2011, 334(6063): 1706–1710.
- [5] Fujita K, Hatta K. Membranous glomerulonephritis with an *LMNA* mutation. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 98–100.
- [6] Kawakami H, Ogimoto A, Tokunaga N, et al. A novel truncating *LMNA* mutation in patients with cardiac conduction disorders and dilated cardiomyopathy. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 531–541.
- [7] Camps J, Erdos MR, Ried T. The role of lamin B1 for the maintenance of nuclear structure and function. *Nucleus*, 2015, 6(1): 8–14.
- [8] Ruan JB, Xu C, Bian CB, et al. Crystal structures of the coil 2B fragment and the globular tail domain of human lamin B1. *FEBS Lett*, 2012, 586(4): 314–318.
- [9] Maeno H, Sugimoto K, Nakajima N. Genomic structure of the mouse gene (*Lmnbl*) encoding nuclear lamin B1. *Genomics*, 1995, 30(2): 342–346.
- [10] Barascu A, Le Chalony C, Pennarun G, et al. Oxidative stress induces an ATM-independent senescence pathway through p38 mapk-mediated lamin B1 accumulation. *EMBO J*, 2012, 31(5): 1080–1094.
- [11] Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene (*LMNB1*) encoding nuclear lamin B1. *Genomics*, 1995, 27(2): 230–236.
- [12] Giacomini C, Mahajani S, Ruffilli R, et al. Lamin B1 protein is required for dendrite development in primary mouse cortical neurons. *Mol Biol Cell*, 2015, 27(1): 35–47.
- [13] Elkhatib R, Longepied G, Paci M, et al. Nuclear envelope remodelling during human spermiogenesis involves somatic B-type lamins and a spermatid-specific B3 lamin isoform. *Basic Sci Reproduct Med*, 2015, 21(3): 225–236.
- [14] Moir RD, Yoon M, Khuon S, et al. Nuclear lamins A and B1: different pathways of assembly during nuclear envelope formation in living cells. *J Cell Biol*, 2000, 151(6): 1155–1168.
- [15] Hayashi D, Tanabe K, Katsube H, et al. B-type nuclear lamin and the nuclear pore complex Nup107–160 influences maintenance of the spindle envelope required for cytokinesis in *Drosophila* male meiosis. *Biol Open*, 2016, 5(8): 1011–1021.
- [16] Yeh CH, Kuo PL, Wang YY, et al. SEPT12/SPAG4/LAMINB1 complexes are required for maintaining the integrity of the nuclear envelope in postmeiotic male germ cells. *PLoS ONE*, 2015, 10(3): e0120722.
- [17] Dreesen O, Chojnowski A, Ong PF, et al. Lamin B1 fluctuations have differential effects on cellular proliferation and senescence. *J Cell Biol*, 2013, 200(5): 605–617.
- [18] Hu ZD, Yang AL, Su GZ, et al. Huaier restrains proliferative and invasive potential of human hepatoma SKHEP-1 cells partially through decreased lamin B1 and elevated NOV. *Sci Rep*, 2016, 6: 31298.
- [19] Lukášová E, Kovařík A, Bacíková A, et al. Loss of lamin B receptor is necessary to induce cellular senescence. *Biochem J*, 2017, 474(2): 281–300.
- [20] Lukášová E, Kovařík A, Kozubek S. Consequences of lamin B1 and lamin B receptor downregulation in senescence. *Cells*, 2018, 7(2): 11.
- [21] Malhas A, Lee CF, Sanders R, et al. Defects in lamin B1 expression or processing affect interphase chromosome position and gene expression. *J Cell Biol*, 2007, 176(5): 593–603.
- [22] Camps J, Wangsa D, Falke M, et al. Loss of lamin B1 results in prolongation of S phase and decondensation of chromosome territories. *FASEB J*, 2014, 28(8): 3423–3434.
- [23] Tang CW, Maya-Mendoza A, Martin C, et al. The integrity of a lamin-B1-dependent nucleoskeleton is a fundamental determinant of RNA synthesis in human cells. *J Cell Sci*, 2008, 121(7): 1014–1024.
- [24] Yoshida K, Sugimoto N, Iwahori S, et al. CDC6 interaction with ATR regulates activation of a replication checkpoint in higher eukaryotic cells. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 2): 225–235.
- [25] Galganski L, Urbanek MO, Krzyzosiak WJ. Nuclear speckles: molecular organization, biological function and role in disease. *Nucl Acids Res*, 2017, 45(18): 10350–10368.
- [26] Butin-Israeli V, Adam SA, Goldman RD. Regulation of nucleotide excision repair by nuclear lamin B1. *PLoS*

- ONE, 2013, 8(7): e69169.
- [27] Sertic S, Pizzi S, Lazzaro F, et al. NER and DDR: classical music with new instruments. *Cell Cycle*, 2012, 11(4): 668–674.
- [28] Jiang KC, Pereira E, Maxfield M, et al. Regulation of chk1 includes chromatin association and 14–3–3 binding following phosphorylation on ser-345. *J Biol Chem*, 2003, 278(27): 25207–25217.
- [29] Nam EA, Cortez D. ATR signalling: more than meeting at the fork. *Biochem J*, 2011, 436(3): 527–536.
- [30] Liu NA, Sun JY, Kono K, et al. Regulation of homologous recombinational repair by lamin B1 in radiation-induced DNA damage. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2514–2525.
- [31] Tan CY, Meng FT, Albert E, et al. Modulation of nuclear factor- κ B signaling and reduction of neural tube defects by quercetin-3-glucoside in embryos of diabetic mice. *Am J Obst Gynecol*, 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.045.
- [32] Gustavsson P, Greene NDE, Lad D, et al. Increased expression of *Grainyhead-like-3* rescues spina bifida in a folate-resistant mouse model. *Human Mol Genet*, 2007, 16(21): 2640–2646.
- [33] Hutchison CJ. B-type lamins in health and disease. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 29: 158–163.
- [34] Robinson A, Partridge D, Malhas A, et al. Is *LMNB1* a susceptibility gene for neural tube defects in humans? *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*, 2013, 97(6): 398–402.
- [35] De Castro SCP, Malhas A, Leung KY, et al. Lamin B1 polymorphism influences morphology of the nuclear envelope, cell cycle progression, and risk of neural tube defects in mice. *PLoS Genet*, 2012, 8(11): e1003059.
- [36] Padiath QS, Fu YH. Autosomal dominant leukodystrophy caused by lamin B1 duplications a clinical and molecular case study of altered nuclear function and disease. *Methods Cell Biol*, 2010, 98: 337–357.
- [37] Lo Martire V, Alvente S, Bastianini S, et al. Mice overexpressing lamin B1 in oligodendrocytes recapitulate the age-dependent motor signs, but not the early autonomic cardiovascular dysfunction of autosomal-dominant leukodystrophy (ADLD). *Exp Neurol*, 2017, 301: 1–12.
- [38] Padiath QS. Lamin B1 mediated demyelination: linking lamins, lipids and leukodystrophies. *Nucleus*, 2016, 7(6): 547–553.
- [39] Sun S, Xu MZ, Poon RT, et al. Circulating lamin B1 (*LMNB1*) biomarker detects early stages of liver cancer in patients. *J Prot Res*, 2010, 9(1): 70–78.
- [40] Li L, Du YQ, Kong XY, et al. Lamin B1 is a novel therapeutic target of betulinic acid in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4651–4661.
- [41] Izdebska M, Gagat M, Grzanka A. Overexpression of lamin B1 induces mitotic catastrophe in colon cancer LoVo cells and is associated with worse clinical outcomes. *Int J Oncol*, 2017, 52(1): 89–102.
- [42] Gerace L, Tapia O. Messages from the voices within: regulation of signaling by proteins of the nuclear lamina. *Curr Opin Cell Biol*, 2018, 52: 14–21.
- [43] Jiang XZ, Yang MG, Huang LH, et al. SPAG4L, a novel nuclear envelope protein involved in the meiotic stage of spermatogenesis. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(11): 875–882.

(本文责编 陈宏宇)