

果蝇非常规肌球蛋白的结构与功能^{*}

曹 洋 沈 梅 张 洁 李向东^{**}

(中国科学院动物研究所 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室 北京 100101)

摘 要 肌球蛋白是一类重要的分子马达,可以将 ATP 水解产生的能量转化成动能,沿由肌动蛋白组成的细丝运动。肌球蛋白构成一个大的基因家族,在许多细胞活动中起着重要作用,包括肌肉收缩、胞内转运、听觉、视觉等。果蝇基因组有 13 种肌球蛋白基因,包括 2 种常规肌球蛋白和 11 种非常规肌球蛋白。本文综述了近年来果蝇非常规肌球蛋白的研究进展。

关键词 肌球蛋白,肌动蛋白,分子马达,胞内转运,果蝇

Structure and function of *Drosophila* unconventional myosin

CAO Yang SHEN Mei ZHANG Jie LI Xiang-Dong^{**}

(State Key Laboratory of Integrated Management of Pest and Rodents, Institute of Zoology,
Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)

Abstract Myosins are important molecular motor proteins that convert energy from ATP hydrolysis into mechanical movement along the actin filaments. Myosins constitute a large superfamily and play key roles in a number of cellular processes including muscle contraction, intracellular trafficking, hearing, vision *et al.* *Drosophila melanogaster* has 13 myosin genes, including 2 conventional myosins and 11 unconventional myosins. In this review, we summarize recent progress in *Drosophila* unconventional myosins.

Key words myosin, actin, molecular motor, intracellular trafficking, *Drosophila*

真核细胞胞内的物质转运不仅仅依赖于非特异性扩散,更依赖于主动运输。真核细胞的细胞骨架(cytoskeleton)系统是胞内运输的主要通路。在细胞骨架上运输物质的运载工具被称为分子马达蛋白(molecular motor protein)。分子马达可以将 ATP 水解产生的化学能转化成机械能。分子马达蛋白可分为三类:肌球蛋白(myosin)、驱动蛋白(kinesin)和动力蛋白(dynein)。驱动蛋白和动力蛋白在微管(microtubule)上运动,而肌球蛋白是在由肌动蛋白(actin)组成的细丝上运动的。

目前,肌球蛋白可分为 30 多类(Foth *et al.*, 2006; Odronitz and Kollmar, 2007)。其中 II 型肌球蛋白又被称为常规肌球蛋白(conventional myosin),而其它类别的肌球蛋白又被称为非常规肌球蛋白(unconventional myosin)。常规肌球蛋白的主要功能是肌肉收缩,而非常规肌球蛋白在细

胞运动和细胞内各种物质转运中起着关键的作用。果蝇基因组有 13 种肌球蛋白基因(图 1),分属 9 类,包括 2 种常规肌球蛋白和 11 种非常规肌球蛋白,其中 XX 型是昆虫特有的肌球蛋白。

所有的肌球蛋白都有类似的结构域(domain)排列(图 1):包括位于 N' 端的马达头部(motor domain)(简称头部)、颈部(neck region),以及 C' 端的尾部(tail domain)。肌球蛋白的头部有大约 700 个氨基酸残基组成,包含有两个重要的活性位点:ATP 结合位点和 actin 结合位点。头部的功能是将 ATP 水解产生的化学能转化成机械能。虽然肌球蛋白头部的同源性很高,它们的活性却各有特点。有些肌球蛋白(如 I 型和 II 型肌球蛋白)的头部与细丝的相互作用的时间很短,因此,这类肌球蛋白只有以多分子状态才能产生有效的机械效应;与此相反,有些肌球蛋白(如 V 型和 VI

^{*} 资助项目:中国科学院百人计划、国家自然科学基金(31071973)。

^{**} 通讯作者, E-mail: lixd@ioz.ac.cn or lixd001@gmail.com

收稿日期:2010-10-21,接受日期:2011-02-20

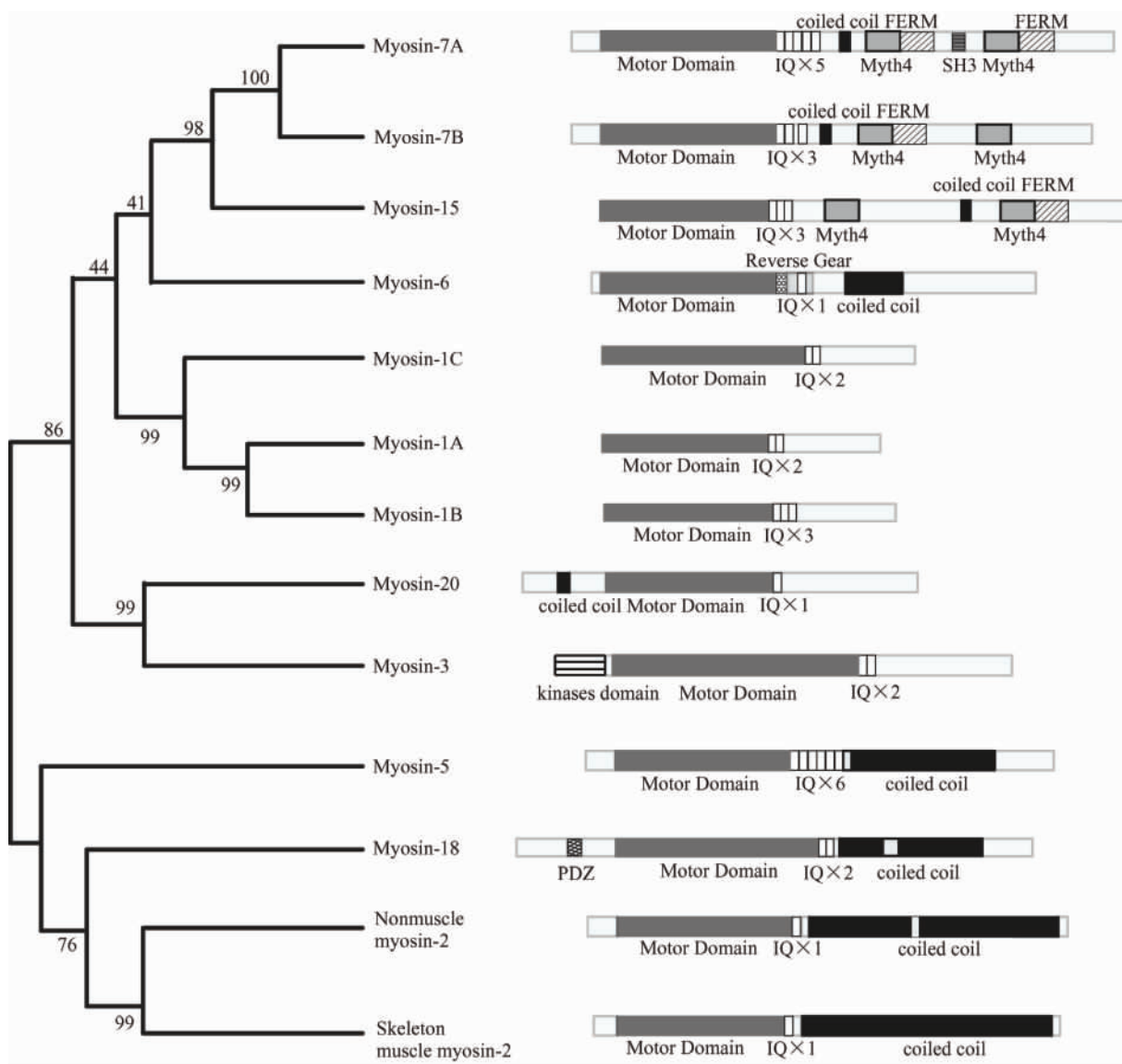


图1 果蝇肌球蛋白系统分类及结构示意图

Fig. 1 Classification of *Drosophila* myosins and schematic diagram of their domain structure

肌球蛋白的结构由 SMART 软件 (<http://smart.embl-heidelberg.de/>) 预测。肌球蛋白的分类依照肌球蛋白马达头部氨基酸顺序采用 Clustalw2 软件 (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/>) 进行计算。

The domain structure of *Drosophila* myosin is predicted by SMART (<http://smart.embl-heidelberg.de/>). The classification of *Drosophila* myosins is calculated with Clustalw2 (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/>) based on the amino acid sequence of the motor domain.

型肌球蛋白) 的头部与细丝的相互作用的时间很长, 这样单个或几个肌球蛋白分子就可以携带着运载物质在细丝上运动。前者被称为非持续性马达 (none processive motor), 而后者被称为持续性马达 (processive motor)。

颈部是肌球蛋白的调节部位, 它包含有一系列被称为 IQ 序列的重复序列。IQ 序列由 20 ~ 30

个氨基酸残基组成, 包含有 IQXXRGXXR 的顺序 (X 代表任意氨基酸) (Cheney and Mooseker, 1992), 它是钙调蛋白 (calmodulin) 或钙调蛋白的类似蛋白的结合部位。除了具有调节头部活性的功能外, 颈部还起着放大头部在 ATP 水解过程中产生的构象变化的作用。肌球蛋白的颈部相当于杠杆, 颈部越长, 肌球蛋白的构象变化就越大, 这

样每个 ATP 分子水解引起的肌球蛋白的移动就越大(Sakamoto *et al.*, 2005)。

肌球蛋白的尾部结构各异。一些肌球蛋白(如 II 型和 V 型)的尾部包含有较长的 coiled-coil 结构,可以形成稳定的双头结构;另一些肌球蛋白(如 I 型和 III 型)完全没有 coiled-coil 结构,不能形成双头结构;还有一些肌球蛋白(如 VI 型, VII 型和 X 型)的尾部包含较短的 coiled-coil 结构,它们在特定的条件下可以形成不稳定的双头结构。一般认为肌球蛋白通过其尾部与被运载的蛋白相互作用,因此,肌球蛋白的尾部结构决定了其转运物质的种类(Krendel and Mooseker, 2005)。此外一些肌球蛋白(如 V 型和 VII 型)的尾部具有抑制头部活性的功能(Li *et al.*, 2006; 2008; Umeki *et al.*, 2009)。

本文着重介绍几种果蝇中研究比较深入的非常规肌球蛋白,包括 V, VI 和 VII 型,以及昆虫特有的 XX 型肌球蛋白。

1 I 型肌球蛋白(Myosin-I)

I 型肌球蛋白是一种分子量相对较小的肌球蛋白,由 1 000 至 1 500 个氨基酸残基组成。其 N 端是马达头部,之后是由 1 至 3 个 IQ 序列组成的颈部,与 II 型肌球蛋白不同, I 型肌球蛋白没有尾部的 coiled-coil 结构,不能形成双头结构。

非常规肌球蛋白中, I 型肌球蛋白的种类最多,分布最广。从低等的酵母到高等的哺乳动物都有 I 型肌球蛋白的分布。果蝇基因组有 3 个 I 型肌球蛋白基因: Myosin-4A (Myo31DF), Myosin-1B (Myo61D), 以及 Myosin-1C (Myo95F) (括号中为通俗名), 它们分别属于 I 型中的第四亚类(Myosin-4A), 第三亚类(Myosin-1B) 和第二亚类(Myosin-1C) (Foth *et al.*, 2006)。

果蝇的 I 型肌球蛋白中, 目前研究较为深入的是 Myosin-4A 和 Myosin-1B。这两种肌球蛋白的表达分布不同, Myosin-4A 主要在消化道中表达, 而 Myosin-1B 在卵室中高表达, 另外在肠道中也有较高表达。与哺乳动物 Myo1A 相似, Myosin-1B 在肠道上皮细胞中定位于微绒毛(microvilli) (Morgan *et al.*, 1994; 1995)。因此, 一般认为 Myosin-1B 在肠道中也起着类似哺乳动物 Myo1A 的功能: 维持微绒毛的结构完整。Myosin-1B 突变会导致肠道绒毛膜结构破坏, 突变的果蝇对肠道病菌如

Pseudomonas entomophila 的感染变得高度敏感(Hegan *et al.*, 2007)。

Myosin-4A 与果蝇左右不对称发育有关。Myosin-4A 突变后, 果蝇后肠的手性(handedness)与野生型相反(Hozumi *et al.*, 2006; Speder *et al.*, 2006)。酵母双杂交实验证明 Myosin-4A 与 β -catenin 有直接的相互作用, 细胞染色显示 Myosin-4A 与 β -catenin 的定位重叠, 因此推测 Myosin-4A 参与果蝇的左右不对称发育可能是通过 Wnt/ β -catenin 通路(Speder *et al.*, 2006)。

2 III 型肌球蛋白(Myosin-3)

在果蝇中, III 型肌球蛋白又称为 NinaC (neither inactivation nor afterpotential C), 最早发现于果蝇复眼感光细胞中, 根据其分子量不同分为 p132、p174 两种不同的剪切体(isoform)。NinaC 的 N 端马达头部之前有一个其特有的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域, 可进行自我磷酸化并激活下游级联反应。马达头部之后是由一个(p132)或两个(p174) IQ 序列组成颈部。NinaC 的尾部没有 coiled-coil 结构, 一般认为它是以单体形式行使功能。NinaC 两种剪切体的尾部差异性较大, p132 尾部长度较短, p174 较长, 它们定位于感光细胞中不同位置。

在果蝇 NinaC 突变体中, 光感受器需要经历较长的时间才能去极化, 并导致依赖于光和年龄的视网膜降解(Porter *et al.*, 1992)。通过细胞水平的研究发现 NinaC 的突变可导致视紫红质水平降低, 并且打乱杆状细丝骨架排列, 最终使得光感受器功能丧失(Hicks *et al.*, 1996)。两种不同的剪切体均在光信号传导及保持光感受器完整性中起着重要的作用, p132 突变体可导致光激活过程中视紫红质抑制蛋白易位从而终止光感受器中信号级联反应, p174 突变体可改变视网膜电信号并最终导致视网膜降解(Porter *et al.*, 1992)。

NinaC 的两种剪切体中研究最为深入的为 p174。p174 通过其尾部与 INAD 相结合(Wes *et al.*, 1999), INAD 是一个包含 5 个蛋白-蛋白相互作用结构域的接头蛋白, 它们形成一个信号复合体框架, 可以与其他多种光信号传导机制元件相互作用, 如视紫红质、磷脂酶 C、蛋白激酶 C, 光敏感通道亚体 TRP 及 TRP 类似体(Shieh and Zhu, 1996), 这些光信号传导元件可被 III 型肌球蛋白 N

端激酶结构域激活从而开启下游级联反应。INAD 还可以同钙调蛋白相结合,使钙调蛋白定位于光感受器感杆上,这对光信号传导是极为重要的,钙调蛋白定位偏差或表达量降低均可导致光感受能力丧失(Huber *et al.*, 1996)。

3 V 型肌球蛋白(Myosin-5)

V 型肌球蛋白是一种起源古老,分布广泛的肌球蛋白,从低等生物酵母到高等的哺乳动物都有分布。酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)有两种 V 型肌球蛋白基因,果蝇只有一种,鸟类和哺乳动物有三种:Myo5a, Myo5b 和 Myo5c (Berg *et al.*, 2001)。许多种类的 V 型肌球蛋白是持续马达,即单个或几个肌球蛋白分子就可以携带着运载物质在细丝上运动(Mehta *et al.*, 1999; Forkey *et al.*, 2003; Yildiz *et al.*, 2003)。这一特点使 V 型肌球蛋白成为理想的细胞内运载工具。酵母的 V 型肌球蛋白参与 mRNA 和内质网的转运(Dunn *et al.*, 2007)。哺乳动物 V 型肌球蛋白参与多种细胞器的运输,包括色素细胞中的黑色素体(melanosome),神经细胞中 AMPA 受体,乙酰胆碱受体以及 mRNA 等。

果蝇的 V 型肌球蛋白(Myosin-5)基因,位于果蝇 2 号染色体上,此基因在果蝇一生都会表达,在胚胎发育早期、消化系统、果蝇成体头部表达最丰富(MacIver *et al.*, 1998)。果蝇的 Myosin-5 主要发挥物质转运的功能。Myosin-5 参与果蝇复眼中色素囊泡的转运,Myosin-5 的表达减少会造成视紫质转运异常,视紫质累积在细胞质内,同时阻碍复眼杆状小体的生长(Li *et al.*, 2007; Satoh *et al.*, 2008)。在发育过程中,胚胎发育需要 oskar mRNA 转运到卵母细胞后极,Myosin-5 突变会造成 oskar mRNA 错误定位(Krauss *et al.*, 2009)。幼虫的 Myosin-5 突变的果蝇会出现幼虫发育迟缓,并且大多数 Myosin-5 突变果蝇会在三龄幼虫期前死亡,但是少部分幸存者表现为雄性果蝇生育能力丧失,这是因为 Myosin-5 在精子细胞成熟过程中(个体化)发挥重要作用(Mermall *et al.*, 2005)。另外果蝇 Myosin-5 还参与分泌囊泡的转运(Massarwa *et al.*, 2009)。

体外实验表明 V 型肌球蛋白的运动活性受其运载的物质及钙离子(Ca^{2+})调节的。例如,小鼠 Myo5a 的 ATPase 活力在低钙条件下很低,当与其

运载的蛋白 melanophilin 结合后或在高钙条件下,其 ATPase 活力大大提高(Li *et al.*, 2004; 2005; 2008; Thirumurugan *et al.*, 2006)。V 型肌球蛋白的活力调节具有重要的生理意义。一是避免了能量的浪费;二是避免了 Myo5a 在细丝的正末端大量积累。只有位于细丝的负末端(起始端)时,这类肌球蛋白才能行使功能。

Myosin-5 在果蝇复眼对光适应过程中起着关键的作用(Satoh *et al.*, 2008)。果蝇复眼中存在一套精细的自动增益调控系统用以控制光进量:在强光下色素颗粒会迁移至杆状小体(rhabdomere, 一种感光的细胞器)的表面,形成一个纵向瞳孔,进光量减少 6 倍。Myosin-5 在这一过程中起着关键作用:光信号使胞浆内钙离子浓度升高,进而激活 Myosin-5,活化的 Myosin-5 运载色素囊泡沿 actin 细丝到杆状小体的表面,进而减少进光量。值得指出的是,在低钙条件下,果蝇 Myosin-5 可以结合但并不转运色素囊泡。这一结果说明当非所有的运载物质都能激活 Myosin-5。由于果蝇复眼在分子水平和遗传水平上易于操作,使其成为研究 Myosin-5 功能与调节的理想材料。

4 VI 型肌球蛋白(Myosin-6)

VI 型肌球蛋白在进化中十分保守,从线虫到人类的很多物种中均有表达(Avraham *et al.*, 1995)。VI 型肌球蛋白是一种非常特殊的肌球蛋白。在目前已鉴定的各类肌球蛋白中,哺乳动物 VI 型肌球蛋白是唯一向细丝负极运动的肌球蛋白(Wells *et al.*, 1999)。同时,哺乳动物 VI 型肌球蛋白也是少数几种被证明具有持续运动能力的肌球蛋白之一。

果蝇 Myosin-6 的氨基酸顺序与哺乳动物非常相近,因此可以推断果蝇 Myosin-6 也是具有较高的运动持续性并且向微丝负极运动的肌球蛋白。Myosin-6 在果蝇的很多细胞内发挥着作用。在果蝇幼虫发育的不同阶段和成虫体内,均能检测到不同剪接形式和不同表达程度的 Myosin-6(Wells *et al.*, 1999)。将 Myosin-6 抗体微注射到合胞体胚盘胚中,会引起微丝形成卵裂沟功能的缺失,这可能是由于形成卵裂沟的成分不能被正常运输造成的(Mermall and Miller, 1995)。果蝇精巢不能表达 Myosin-6 的突变(jar 1 and jar mmw14)将导

致精子细胞不能进行个体化而使雄性不育。另外,Myosin-6 与果蝇卵子发生过程中边界细胞的迁移有关,且果蝇胚胎发育后期组织的完整性、幼虫的角质层发育、变态过程中成虫盘的形态发生等过程也需要 Myosin-6 的参与 (Geisbrecht and Montell, 2002)。在果蝇胚胎发育后期 Myosin-6 的表达缺失突变 (jarR39) 和缺乏 ATP 结合位点的 Myosin-6 的表达突变 (jar R235), 会影响胚胎背封阶段上皮细胞层的完整性, 因此对果蝇胚胎是致死的 (Millo *et al.*, 2004)。Myosin-6 的一个空白等位基因 (jar322) 会引起不对称分裂中命运决定子的分布异常, 从而影响神经发育的命运 (Petritsch *et al.*, 2003)。

5 VII型肌球蛋白 (Myosin-7)

在果蝇中共存在两种 VII 型肌球蛋白, 分别称为 Myosin-7a (crinkled, ck) 和 Myosin-7b (Myo28B1), 它们具有 61% 的一致性和 75% 的相似性 (Tzolovsky *et al.*, 2002), 其结构及动力学特征有一定的差异。N 端为肌球蛋白头部, 由保守的马达头部组成, 之后由 5 个 (Myosin-7a) 或 3 个 (Myosin-7b) IQ 序列组成颈部。在 IQ 序列之后有一个短的 coiled-coil 结构, 因此蛋白具有形成二聚体的可能。尾部结构是 VII 型肌球蛋白所特有的, 它是一个含有多种结构域的复杂结构: 包含 2 个较长的重复结构, 每个结构由 MyTH4 (myosin tail homology 4) 和 FERM (band 4.1, ezrin, radixin, moesin) 两个结构域组成, 这两个重复结构之间由 SH3 结构域分开。

组织学证据显示, VII 型肌球蛋白是另一类与感觉器官有关的一类肌球蛋白, 它们广泛表达于各类组织中。由于 VII 型肌球蛋白含有多种不同类型的结构域, 决定了其可与多种配体相结合, 其中多数配体可起到连接支持的作用, 对于其维持细胞骨架结构方面起到了重要的作用 (Yang *et al.*, 2005)。目前, 对果蝇 Myosin-7a 研究较为深入, ck 突变严重可导致胚胎或幼虫致死, 轻微突变则表现出微绒毛变短变粗且数量增多分布不均, 触角分叉或者翅膜褶皱呈波浪型等表型 (Kiehart *et al.*, 2004; Todi *et al.*, 2005)。在果蝇听觉感受器分布于触角顶端, 当触角形态异常时则可导致听力丧失 (Todi *et al.*, 2008)。

同 V 型肌球蛋白相似, 果蝇 Myosin-7a 的尾部

可以抑制马达头部的活性。在低 Ca^{2+} 浓度下, 尾部与头颈部相结合并抑制头部的 ATPase 活性, 在高浓度 Ca^{2+} 下, 尾部不能抑制头部活性 (Umeki *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2009)。一般认为 Ca^{2+} 对尾部抑制的调节是通过钙调蛋白实现的: 结合在 IQ 序列上的钙调蛋白与高浓度 Ca^{2+} 结合后抑制了尾部与头颈部相结合, 进而恢复了头部的 ATPase 活性。

6 XV 型肌球蛋白 (Myosin-15)

果蝇有一种 XV 型肌球蛋白基因。目前已发现长型和短型两种转录体, 对应的氨基酸长度分别为 2 424 (长型) 和 2 333 (短型)。二者的表达以短型为主; 长型占 5% 以下。与长型相比, 短型缺少第二个外显子。果蝇 Myosin-15 马达头部氨基酸顺序与人和小鼠的 Myosin-15a 有很高的同源性 (47% 相同, 64% 相似)。颈部包含有 3 个 IQ 序列, 尾部包括一个很短的 coiled-coil (841—910), 一个 MyTH4 结构域 (1014—1173), 一个 FERM 结构域 (2220—2424)。

哺乳动物 XV 型肌球蛋白的突变与耳聋和方位识别有关。小鼠 Myosin-15a 突变的表型是耳聋和原地打转。小鼠 Myosin-15a 的表达局限在内耳细胞和一些神经内分泌细胞。在内耳细胞, Myosin-15a 定位于毛细胞 (hair cell) 的静纤毛 (stereocilia) 的顶部。声波信号转换位电信号依赖于静纤毛的结构完整和正确排列。Myosin-15a 突变会造成静纤毛变短, 并且不呈阶梯状分布 (Belyantseva *et al.*, 2003)。

Myosin-15 在果蝇背部融合过程中起着重要作用。在背部融合过程中, Myosin-15 在细胞前沿和突出处高表达。Myosin-15 被 knock down 后, 背部融合时间延长, 背部细胞的排列紊乱。目前已知的 Myosin-15 结合蛋白包括: DE-cadherin, 微管相关蛋白 Katanin-60, EB1, Milton 和 a-PKC。这些运载物质都结合于 Myosin-15 的 FERM 结构域 (Liu *et al.*, 2008)。Myosin-15 参与果蝇背部融合可能与其转运 DE-cadherin 有关。

7 XV III 型肌球蛋白 (Myosin-18)

果蝇有一个 XV III 型肌球蛋白基因, 但其剪切变异体至少有 6 种, 可翻译为 920aa 至 2194aa, 其中大部分包含有马达头部。果蝇 Myosin-18 的马

达头部与其他物种的 Myosin-18 有大约 40% 的氨基酸顺序相同,其马达头部之前是这类肌球蛋白特有的 PDZ 结构域。马达头部之后是两个 IQ 序列,然后是长长的尾巴,包括两个 coiled-coil 结构(长度分别为 111aa 和 200—500aa)。因此果蝇 Myosin-18 很可能会形成类似 II 型肌球蛋白的双头结构。哺乳动物有两个 XV 型肌球蛋白,其中 Myosin-18a 与上皮细胞的迁移有关(Hsu *et al.*, 2010)。果蝇 Myosin-18 可能与神经系统发育有关,RNA 干扰 Myosin-18 的表达会使果蝇的神经系统结构紊乱,神经元丧失(Ivanov *et al.*, 2004)。目前对哺乳动物和果蝇的 XV 型肌球蛋白的结构与功能的研究都很不深入。

8 XX 型肌球蛋白(Myosin-20)

XX 型肌球蛋白为昆虫所特有的。序列分析显示,XX 型肌球蛋白存在于果蝇、埃及伊蚊 *Aedes aegypti*、致倦库蚊 *Culex quinquefasciatus*、拟赤谷盗 *Tribolium castaneum*、蜜蜂 *Apis mellifera*、豌豆蚜 *Acyrtosiphon pisum*、肩突硬蜱 *Ixodes scapularis*、丽蝇蜂 *Nasonia vitripennis* 等物种,其中果蝇与埃及伊蚊马达头部相似性可高达 87%。果蝇 XX 型肌球蛋白根据其在染色体上的定位命名为 Myo29D,又称 Dachs。

Myo29D 与果蝇成虫足和翅的发育有关。果蝇 Myo29D 的基因的突变会大大抑制足和翅的生长发育。遗传学分析显示 Myo29D 是 Fat 信号传导通路下游的关键组份,Myo29D 突变可以抑制 Fat 突变对果蝇发育的影响。细胞生物学研究表明,Myo29D 定位于细胞的膜结构上,这表明 Myo29D 与膜结构的转运可能有关(Cho and Irvine, 2004; Feng and Irvine, 2009)。与遗传学分析的结构一致,Myo29D 在膜结构上的定位受 fat 信号通路上的一系列蛋白,如 Fat, Four-Jointed 和 Dachshous 的影响,当 Dachshous 在膜结构上表达时可与 Fat 蛋白相互作用,阻止 Myo29D 在膜结构上的聚集,从而抑制了依赖于 Myo29D 的物质转运及基因表达,使得翅及足的发育受到抑制;当 Four-Jointed 表达对 Dachshous 进行修饰,使其无法与 Fat 相互作用,使得 Myo29D 能够在膜结构上大量聚集,促进了翅及足的生长整合及基因表达(Cho and Irvine, 2004; Mao *et al.*, 2006)。但是目前还不清楚 Myo29D 是如何参与果蝇发育的。

Myo29D 的结构与众不同,其 N 端独特延长段不但其他肌球蛋白没有类似的结构,在其他蛋白中也没有同源序列,因此目前还无法推测 N 端延长段的结构。马达头部是 Myo29D 中最保守的区域,但它与已知肌球蛋白的相似性并不很高,与之同源性最高的是 VII, X 和 V 型肌球蛋白(一致性大约 29%, 相似性大约 45%),马达头部上有两个重要的活性位点:ATP 结合位点和 actin 结合位点。Myo29D 的马达头部之后有 3 个 IQ 序列,为其轻链结合位点。作者最近的研究表明 Myo29D 的 IQ 序列可以与钙调蛋白结合,这一结果暗示 Myo29D 的功能可能受钙离子的调节。Myo29D 的 C 端 180 个残基构成尾部域。尾部域通常是肌球蛋白与其运载物质结合的部位,但目前还不知道 Myo29D 运载的物质种类。Myo29D 的尾部域包含有一段可能的跨膜序列,因此推测 Myo29D 可能通过这段跨膜序列直接与膜结构结合。

9 展望

作为一种模式生物,果蝇是最早完成基因组全序列测定的多细胞生物。许多非常规肌球蛋白就是最早从果蝇中鉴定出来的,包括 III 型, VI 型, 和 VII 型肌球蛋白。对果蝇肌球蛋白的研究极大地丰富了我们这类重要功能分子的认识。

缺失果蝇基因组中任何一种肌球蛋白基因都造成果蝇的表型变化,严重的缺损致死,如肌肉 Myosin-2, Myosin-6, Myosin-7a, 温和的只影响果蝇正常发育,如 Myosin-15, Myosin-20。今后的挑战是对肌球蛋白突变引起表型变化机理的认识。为此,有必要从以下几个方面对果蝇肌球蛋白进行深入的研究:1) 果蝇肌球蛋白高级结构的确定; 2) 与果蝇肌球蛋白相互作用的蛋白的鉴定; 3) 果蝇肌球蛋白活性的调节。

参考文献(References)

- Avraham KB, Hasson T, Steel KP, Kingsley DM, Russell LB, Mooseker MS, Copeland NG, Jenkins NA, 1995. The mouse Snell's waltzer deafness gene encodes an unconventional myosin required for structural integrity of inner ear hair cells. *Nat. Genet.*, 11(4): 369—375.
- Belyantseva IA, Boger ET, Friedman TB, 2003. Myosin XVa localizes to the tips of inner ear sensory cell stereocilia and is essential for staircase formation of the hair bundle. *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 100 (24) : 13958—13963.
- Berg JS , Powell BC , Cheney RE , 2001. A millennial myosin census. *Mol. Biol. Cell* , 12 (4) : 780—794.
- Cheney RE , Mooseker MS , 1992. Unconventional myosins. *Current Opinion in Cell Biology* 4 (1) : 27—35.
- Cho E , Irvine KD , 2004. Action of fat , four-jointed , dachsous and dachs in distal-to-proximal wing signaling. *Development* , 131 (18) : 4489—4500.
- Dunn BD , Sakamoto T , Hong MS , Sellers JR , Takizawa PA , 2007. Myo4p is a monomeric myosin with motility uniquely adapted to transport mRNA. *J. Cell. Biol.* , 178 (7) : 1193—1206.
- Feng Y , Irvine KD , 2009. Processing and phosphorylation of the Fat receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 106 (29) : 11989—11994.
- Forkey JN , Quinlan ME , Shaw MA , Corrie JE , Goldman YE , 2003. Three-dimensional structural dynamics of myosin V by single-molecule fluorescence polarization. *Nature* , 422 (6930) : 399—404.
- Foth BJ , Goedecke MC , Soldati D , 2006. From the Cover: New insights into myosin evolution and classification. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 103 (10) : 3681—3686.
- Geisbrecht ER , Montell DJ , 2002. Myosin VI is required for E-cadherin-mediated border cell migration. *Nat. Cell Biol.* , 4 (8) : 616—620.
- Hegan PS , Mermall V , Tilney LG , Mooseker MS , 2007. Roles for *Drosophila melanogaster* myosin IB in maintenance of enterocyte brush-border structure and resistance to the bacterial pathogen *Pseudomonas entomophila*. *Mol. Biol. Cell* , 18 (11) : 4625—4636.
- Hicks JL , Liu X , Williams DS , 1996. Role of the ninaC proteins in photoreceptor cell structure: ultrastructure of ninaC deletion mutants and binding to actin filaments. *Cell Motil. Cytoskeleton* , 35 (4) : 367—379.
- Hozumi S , Maeda R , Taniguchi K , Kanai M , Shirakabe S , Sasamura T , Speder P , Noselli S , Aigaki T , Murakami R , Matsuno K , 2006. An unconventional myosin in *Drosophila* reverses the default handedness in visceral organs. *Nature* , 440 (7085) : 798—802.
- Hsu RM , Tsai MH , Hsieh YJ , Lyu PC , Yu JS , 2010. Identification of MYO18A as a novel interacting partner of the PAK2/betaPIX/GIT1 complex and its potential function in modulating epithelial cell migration. *Mol. Biol. Cell* , 21 (2) : 287—301.
- Huber A , Sander P , Gobert A , Bahner M , Hermann R , Paulsen R , 1996. The transient receptor potential protein (Trp) , a putative store-operated Ca^{2+} channel essential for phosphoinositide-mediated photoreception , forms a signaling complex with NorpA , InaC and InaD. *EMBO J.* , 15 (24) : 7036—7045.
- Ivanov AI , Rovescalli AC , Pozzi P , Yoo S , Mozer B , Li HP , Yu SH , Higashida H , Guo V , Spencer M , Nirenberg M , 2004. Genes required for *Drosophila* nervous system development identified by RNA interference. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 101 (46) : 16216—16221.
- Kiehart DP , Franke JD , Chee MK , Montague RA , Chen TL , Roote J , Ashburner M , 2004. *Drosophila* crinkled , mutations of which disrupt morphogenesis and cause lethality , encodes fly myosin VII A. *Genetics* , 168 (3) : 1337—1352.
- Krauss J , Lopez de Quinto S , Nusslein-Volhard C , Ephrussi A , 2009. Myosin-V regulates oskar mRNA localization in the *Drosophila* oocyte. *Curr. Biol.* , 19 (12) : 1058—1063.
- Krendel M , Mooseker MS , 2005. Myosins: tails (and heads) of functional diversity. *Physiology (Bethesda)* , 20 : 239—251.
- Li BX , Satoh AK , Ready DF , 2007. Myosin V , Rab11 , and dRip11 direct apical secretion and cellular morphogenesis in developing *Drosophila* photoreceptors. *J. Cell Biol.* , 177 (4) : 659—669.
- Li XD , Ikebe R , Ikebe M , 2005. Activation of Myosin Va function by melanophilin , a specific docking partner of Myosin Va. *J. Biol. Chem.* , 280 (18) : 17815—17822.
- Li XD , Jung HS , Mabuchi K , Craig R , Ikebe M , 2006. The globular tail domain of myosin Va functions as an inhibitor of the myosin Va motor. *J. Biol. Chem.* , 281 (31) : 21789—21798.
- Li XD , Jung HS , Wang Q , Ikebe R , Craig R , Ikebe M , 2008. The globular tail domain puts on the brake to stop the ATPase cycle of myosin Va. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 105 (4) : 1140—1145.
- Li XD , Mabuchi K , Ikebe R , Ikebe M , 2004. Ca^{2+} -induced activation of ATPase activity of myosin Va is accompanied with a large conformational change. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* , 315 (3) : 538—545.
- Liu R , Woolner S , Johndrow JE , Metzger D , Flores A , Parkhurst SM , 2008. Sisypheus , the *Drosophila* myosin XV homolog , traffics within filopodia transporting key sensory and adhesion cargos. *Development* , 135 (1) : 53—63.
- MacIver B , McCormack A , Slee R , Bowles M , 1998. Identification of an essential gene encoding a class-V unconventional myosin in *Drosophila melanogaster*. *Eur. J. Biochem.* , 257 (3) : 529—537.
- Mao Y , Rauskolb C , Cho E , Hu WL , Hayter H , Miniham G ,

- Katz FN , Irvine KD , 2006. Dachs: an unconventional myosin that functions downstream of Fat to regulate growth , affinity and gene expression in *Drosophila*. *Development* , 133(13) : 2539—2551.
- Massarwa R , Schejter ED , Shilo BZ , 2009. Apical secretion in epithelial tubes of the *Drosophila* embryo is directed by the Formin-family protein *Diaphanous*. *Dev. Cell* , 16(6) : 877—888.
- Mehta AD , Rock RS , Rief M , Spudich JA , Mooseker MS , Cheney RE , 1999. Myosin-V is a processive actin-based motor. *Nature* , 400(6744) : 590—593.
- Mermal V , Bonafe N , Jones L , Sellers JR , Cooley L , Mooseker MS , 2005. *Drosophila* myosin V is required for larval development and spermatid individualization. *Dev. Biol.* , 286(1) : 238—255.
- Mermall V , Miller KG , 1995. The 95F unconventional myosin is required for proper organization of the *Drosophila* syncytial blastoderm. *J. Cell Biol.* , 129(6) : 1575—1588.
- Millo H , Leaper K , Lazou V , Bownes M , 2004. Myosin VI plays a role in cell-cell adhesion during epithelial morphogenesis. *Mech. Dev.* , 121(11) : 1335—1351.
- Morgan NS , Heintzelman MB , Mooseker MS , 1995. Characterization of myosin-IA and myosin-IB , two unconventional myosins associated with the *Drosophila* brush border cytoskeleton. *Developmental Biology* , 172(1) : 51—71.
- Morgan NS , Skovronsky DM , Artavanis-Tsakonas S , Mooseker MS , 1994. The molecular cloning and characterization of *Drosophila melanogaster* myosin-IA and myosin-IB. *J. Mol. Biol.* 239(3) : 347—356.
- Ordonitz F , Kollmar M , 2007. Drawing the tree of eukaryotic life based on the analysis of 2 269 manually annotated myosins from 328 species. *Gen. Biol.* , 8(9) : R196.
- Petritsch C , Tavosanis G , Turck CW , Jan LY , Jan YN , 2003. The *Drosophila* myosin VI Jaguar is required for basal protein targeting and correct spindle orientation in mitotic neuroblasts. *Dev. Cell* , 4(2) : 273—281.
- Porter JA , Hicks JL , Williams DS , Montell C , 1992. Differential localizations of and requirements for the two *Drosophila* ninaC kinase/myosins in photoreceptor cells. *J. Cell Biol.* , 116(3) : 683—693.
- Sakamoto T , Yildiz A , Selvin PR , Sellers JR , 2005. Step-size is determined by neck length in myosin V. *Biochemistry* , 44(49) : 16203—16210.
- Sato AK , Li BX , Xia H , Ready DF , 2008. Calcium-activated Myosin V closes the *Drosophila* pupil. *Curr. Biol.* , 18(13) : 951—955.
- Shieh BH , Zhu MY , 1996. Regulation of the TRP Ca^{2+} channel by INAD in *Drosophila* photoreceptors. *Neuron* , 16(5) : 991—998.
- Speder P , Adam G , Noselli S , 2006. Type ID unconventional myosin controls left-right asymmetry in *Drosophila*. *Nature* , 440(7085) : 803—807.
- Thirumurugan K , Sakamoto T , Hammer JA , Sellers JR , Knight PJ , 2006. The cargo-binding domain regulates structure and activity of myosin 5. *Nature* , 442(7099) : 212—215.
- Todi SV , Franke JD , Kiehart DP , Eberl DF , 2005. Myosin VII A defects , which underlie the Usher 1B syndrome in humans , lead to deafness in *Drosophila*. *Curr. Biol.* , 15(9) : 862—868.
- Todi SV , Sivan-Loukianova E , Jacobs JS , Kiehart DP , Eberl DF , 2008. Myosin VII A , important for human auditory function , is necessary for *Drosophila* auditory organ development. *PLoS One* , 3(5) : e2115.
- Tzolovsky G , Millo H , Pathirana S , Wood T , Bownes M , 2002. Identification and phylogenetic analysis of *Drosophila melanogaster* myosins. *Mol. Biol. Evol.* , 19(7) : 1041—1052.
- Umeki N , Jung HS , Watanabe S , Sakai T , Li XD , Ikebe R , Craig R , Ikebe M , 2009. The tail binds to the head-neck domain , inhibiting ATPase activity of myosin VII A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 106(21) : 8483—8488.
- Wells AL , Lin AW , Chen LQ , Safer D , Cain SM , Hasson T , Carragher BO , Milligan RA , Sweeney HL , 1999. Myosin VI is an actin-based motor that moves backwards. *Nature* , 401(6752) : 505—508.
- Wes PD , Xu XZ , Li HS , Chien F , Doberstein SK , Montell C , 1999. Termination of phototransduction requires binding of the NINAC myosin III and the PDZ protein INAD. *Nat. Neurosci.* , 2(5) : 447—453.
- Yang Y , Baboolal TG , Siththanandan V , Chen M , Walker ML , Knight PJ , Peckham M , Sellers JR , 2009. A FERM domain autoregulates *Drosophila* myosin 7a activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 106(11) : 4189—4194.
- Yang Y , Kovacs M , Xu Q , Anderson JB , Sellers JR , 2005. Myosin VII B from *Drosophila* is a high duty ratio motor. *J. Biol. Chem.* , 280(37) : 32061—32068.
- Yildiz A , Forkey JN , McKinney SA , Ha T , Goldman YE , Selvin PR , 2003. Myosin V walks hand-over-hand: single fluorophore imaging with 1.5-nm localization. [comment]. *Science* , 300(5628) : 2061—2065.