

УДК: 577.112.7

### Структура и функции ламинов: норма и патология

А.С.Забирник<sup>1,2,3</sup>, А.А.Костарева<sup>3</sup>, А.Б.Малашичева<sup>3</sup>, Е.А.Омельченко<sup>2</sup>, Е.Э.Перский<sup>1</sup>  
(1) Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина (Харьков, Украина), (2) Лаборатория клеточных биотехнологий «Вирола» (Харьков, Украина), (3) Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)  
e-mail: arseny-z@yandex.ru

Ламины – это белки, принадлежащие к классу промежуточных филаментов и формирующие «ядерный цитоскелет» – ламину. В обзоре приведены современные представления о структуре и функциях ламинов в норме и патологии. Наибольшее внимание уделено ламину А, как более важному с точки зрения разнообразия функций развитию патологий и разнообразия функций. Особое место предоставлено молекулярным механизмам патологий, возникающих в результате мутаций в генах ламиновых белков, а также роли ламинов в функционировании и дифференцировке стволовых клеток.

**Ключевые слова:** ламины, ламинопатии, дифференцировка, МСК, LMNA.

### Структура і функції ламінів: норма і патологія

А.С.Забірник, А.О.Костарєва, А.Б.Малашичева, О.А.Омельченко, Є.Е.Перський

Ламіни – це білки, що належать до класу проміжних філаментів і формують «ядерний цитоскелет» – ламіну. В огляді наведені сучасні уявлення про структуру та функції ламінів в нормі та патології. Найбільшу увагу приділено ламіну А, як більш важливому з точки зору розвитку патологій і різноманітності функцій. Особливе місце надано молекулярним механізмам патологій, які виникають в результаті мутацій в генах ламінових білків, а також ролі ламінів у функціонуванні та диференціюванні стовбурових клітин.

**Ключові слова:** ламіни, ламінопатії, диференціювання, МСК, LMNA.

### Structure and function of lamins: norm and pathology

A.Zabirnyk, A.Kostareva, A.Malashicheva, E.Omelchenko, E.Persky

Lamins are proteins belonging to the intermediate filaments and forming a "nuclear cytoskeleton" – lamina. This review presents the current understanding of the structure and functions of lamins in health and disease. Most attention is paid to lamin A as more important in terms of the development of pathologies and the variety of functions. Particular place is set aside for molecular mechanisms of pathologies resulting from mutations in the lamin proteins, and lamin role in the differentiation and functioning of stem cells.

**Key words:** lamin, laminopathies, differentiation, MSC, LMNA.

#### Введение

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает семейство *ламин* – белков V группы промежуточных филаментов, из которых построена *ядерная ламина* – ячеистая структура, расположенная под поверхностью внутренней мембраны ядра эукариотических клеток. Этот интерес определяется, прежде всего, непрерывно нарастающим потоком сведений о роли мутантных ламин в возникновении широкого круга различных наследственных патологий – *ламинопатий*.

Ещё недавно считалось, что ламины несут в клетке чисто структурную функцию и в основе ламинопатий лежат нарушения взаимодействия мутантных ламин с компонентами двухслойной ядерной мембраны, ядерного порового комплекса и, соответственно, цитоплазматических структур.

Однако в последнее время появилось много экспериментальных данных, которые свидетельствуют о том, что ламины участвуют и в других специализированных клеточных функциях, в частности, в процессах транскрипции и пост-транскрипционном процессинге РНК. Это указывает и на другие механизмы возникновения ламинопатий, кроме чисто структурных.

Несмотря на это, конкретные молекулярные процессы, приводящие к ламинопатиям, остаются пока, в основном, неизвестными.

В обзоре рассматриваются накопленные к настоящему времени сведения о структурно-функциональных особенностях ламин и их роли в развитии ламинопатий.

### Структура ламінов

**Строение, синтез и посттрансляционные модификации ядерных ламінов.** У человека и лабораторных животных (млекопитающих и птиц) обнаружены 7 изоформ ламінов, которые кодируются 3 отдельными генами. Номенклатура ламінов и их генов, а также характер синтеза и экспрессии изоформ ламінов в онтогенезе приведены в табл. 1.

Таблица 1.

### Номенклатура и характер синтеза и экспрессии изоламинів

Ламин		Структурный ген	Тип синтеза	Экспрессия		Литература
Тип	Изоформа			Тип клеток	Период онтогенеза	
А	А	LMNA	Альтернативный сплайсинг	Примордиальные мышечные клетки	Начало в среднем периоде эмбриогенеза	Rober et al., 1990
	С			Остальные ткани, кроме гематопоэтических и недифференцированных клеток		
	AD10			Небольшое количество присутствует в различных типах клеток	Половые клетки	Nakajima, Abe, 1995
	С2			Половые клетки		
В	В1	LMNB1	Обычный	Большинство клеток	Весь онтогенез	Schatten et al., 1985
	В2	LMNB2	Альтернативный сплайсинг			
	В3			Половые клетки		Furukawa, Hotta, 1993

Молекулы ламінов имеют массу 60–89 кДа и типичную для белков промежуточных филаментов трехчленную структуру, состоящую из центрального альфа-спирального стержня, ограниченного коротким глобулярным аминокислотным «головным» доменом и длинным карбокситерминальным «хвостовым» доменом. Центральный стержневой домен образован из четырех субспиральных участков, которые состоят из гептапептидных повторов и обозначаются как спирали 1А, 1В, 2А, и 2В. Эти отдельные спирали отделены друг от друга тремя короткими линкерными сегментами L1, L12, и L2, из которых L12 является наиболее гибким (Parry et al., 1986). Головной домен, как и хвостовой, не спирализован, однако последний содержит высококонсервативный структурный мотив, схожий с иммуноглобулиновым S-изгибом (Ig-fold) (Dhe-Raganon et al., 2002). Между карбокситерминальным концом центрального стержневого домена и хвостовым доменом у всех ламінов находится сигнал ядерной локализации (NLS), необходимый для транспортировки этих белков в ядро (Loewinger, McKeon, 1988).

Ламіны А, В1 и В2 экспрессируются в виде преламінов, которые нуждаются в множественной посттрансляционной модификации карбокситерминального СААХ-мотива (где С – это цистеин, А – чаще всего алифатическая аминокислота, Х – любая иная аминокислота). Ламіны В остаются перманентно фарнезилрованными и карбоксиметилированными. В то же время от карбоксильного конца фарнезилрованного/карбоксиметилированного преламінина А 15 аминокислот удаляются посредством цинк-металлопротеиназы Zmpste24. Этот заключительный этап процессинга приводит к образованию зрелого ламіна А, не несущего концевые фарнезил- и карбоксиметил-модификации. Ламин С, который короче зрелого ламіна А на 74 аминокислотных остатка, не содержит мотива СААХ и, следовательно, не модифицируется. Точное местоположение внутриклеточных сайтов посттрансляционной обработки для ламінов остается в значительной степени неизвестным на данный момент (Corrigan et al., 2005).

**Структура и свойства ламінов в пределах ламіны и нуклеоплазмы.** Об образовании, составе и структуре ламіновых полимеров *in vivo* известно мало. Ламіновые структуры в ядерной ламіне, которые были описаны на сегодняшний день, варьируют от однообразной сети из

филаментов размером 10–15 нм, наблюдаемой в ооцитах (Goldberg et al., 2008), до более неоднородной нитчатой сети, наблюдаемой в клетках млекопитающих (Schermelleh et al., 2008). В последнее время стало очевидно, что ламины А и В образуют отдельные сети в ламине. Хотя сети ламин А и В, в основном, являются отдельными структурами (Shimi et al., 2008), есть доказательства, что они пересекаются и взаимодействуют в различной степени. Так, сайленсинг или мутация одной из изоформ ламин приводит к изменениям или нарушениям во второй ламинной сети, иногда приводя к деформации ядра. Доказательства взаимодействия между этими двумя сетями ламин основаны на исследованиях с использованием передачи энергии посредством флуоресцентного резонанса (FRET) в сочетании с конфокальной иммунофлуоресценцией высокого разрешения (Delbarge et al., 2006).

Хотя основная фракция различных ламинных изоформ связана с ядерной ламинной, эти белки присутствуют также в нуклеоплазме, особенно в интерфазе. Такие нуклеоплазматические ламинные выполняют различные функции, например, в репликации ДНК и транскрипции, и небольшая их часть может представлять промежуточные этапы сборки ламинных белков, которые затем включаются в ядерную ламину (Dechat et al., 2008). Когда ядерная мембрана разбирается во время поздней профазы, ламинные А рассеиваются по всему объему цитоплазмы, по-видимому, в свободно диффундирующем состоянии, в то время как большинство ламинных В остаются связанными с ядерными мембранами, рассеянными, главным образом, в эндоплазматическом ретикулуме (Rusinol, Sinensky, 2006). Интересно, что ламинные А и В-типа в нуклеоплазме оказываются весьма различными по подвижности. Эти различия в свойствах нуклеоплазматических ламинных А и В показаны опытами по экстрагируемости и динамическим свойствам *in vivo* посредством FRAP и флуоресцентной корреляционной спектроскопии (FCS). Так, измерения FCS с GFP-слитыми ламинными А/С и ламинными В1/В2 показали, что нуклеоплазматические ламинные А/С очень подвижны, в то время ламинные В1 и В2, в основном, иммобилизованы (Shimi et al., 2008).

#### **Функции ламинных**

**Регуляция ядерной формы и механической стабильности.** Наиболее изученная функция ламинных – поддержание формы и определение механических свойств клеточного ядра. В эмбриональных стволовых клетках человека (ЭСК), в которых отсутствует ламин А, наблюдается увеличение степени деформируемости ядер. Деформированные ядра присутствуют и в клетках, которые содержат мутантные формы ламинных (Goldman et al., 2004). Этот эффект не обнаружен в ядрах дифференцированных клеток, экспрессирующих нормальный ламин А (Pajerowski et al., 2007).

В одном из современных исследований с помощью компьютерной модели ламинных сетей были получены данные в пользу предложенного авторами механизма пузырения ядерной мембраны при ламинных патологиях. Показано, что, как минимум, одной из причин этого явления может быть увеличение размера ячеек в ламинной сети (Funkhouser et al., 2013).

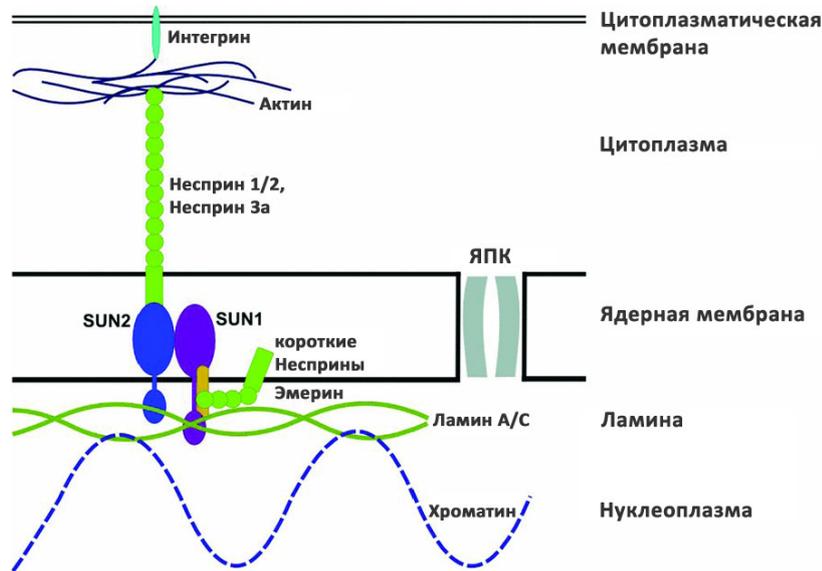
В последние годы показано также, что ламинная сеть связывает нуклеоплазму с цитоплазмой с помощью т.н. LINC-комплекса (Crisp et al., 2006; Wheeler et al., 2007). Взаимодействие этой сети с актиновыми филаментами цитоскелета определяет возможность движения и перемещения ядра в клетке, в частности, в процессах её деления (Vorregero-Pinto et al., 2012) (рис. 1).

**Организация хроматина и регуляция экспрессии генов.** Взаимодействуя с хроматином, ламинные играют важную роль в регуляции генной активности (Shumaker et al., 2006). Показано, что как в ядерной ДНК, так и в молекулах ламинных существуют участки специфического взаимного связывания. В ДНК – это т.н. ламин-ассоциированные домены (LAD) с малой плотностью генов и низким уровнем экспрессии (Guelen et al., 2008). В ламинных обнаружены как минимум 2 хроматинсвязывающих региона. Один из них расположен в хвостовой части молекулы между концом стержневого участка и иммуноглобулиновым мотивом хвостового домена. Второй расположен в области центрального стержневого домена (Bruston et al., 2010).

Кроме непосредственного связывания с ДНК, по-видимому, в областях MAPs/SARs, ламинные могут взаимодействовать с хроматином и опосредованно – связываясь с гистонами (Mattout et al., 2007).

Наблюдения в ряде исследований показывают, что существует тесная связь между периферически локализованным гетерохроматином и ядерной ламинной. Это говорит о том, что ламинные могут быть вовлечены в закрепление или организацию интерфазных хромосом (Sullivan et al., 1999; Goldman et al., 2004).

Таким образом, изменяя организацию хроматина, ламины могут влиять на процесс транскрипции. Например, репрессия генной активности коррелирует с взаимодействием ламины с доменами LAD и одновременным перемещением хромосом на периферию ядра. Эти процессы наблюдаются при изменении активности генов при дифференцировке (Szczerbal et al., 2009).



**Рис. 1. Схема структурного взаимодействия ядерной ламины с промежуточными актиновыми филаментами цитоскелета и интегральными белками плазматической мембраны с помощью белкового LINC-комплекса**

*Примечания: SUN1, SUN2 – короткие несприны, эмерин – интегральные ламинсвязывающие белки внутренней ядерной мембраны, несприн 1/2, несприн 3а – интегральные белки внешней ядерной мембраны, ЯПК – ядерный поровый комплекс (по: Crisp et al., 2006; Wheeler et al., 2007, с изменениями).*

В работе по изучению взаимосвязи механического стресса и ацетилирования гистонов в мезинхимальных стволовых клетках (МСК) было показано, что ламин А играет ключевую роль в механотрансдукции и отрицательной регуляции активности деацетилазы гистонов (Li et al., 2011). В свете недавних исследований, показывающих активную роль ламин А в организации генома путем специфического связывания больших сегментов генома, открываются новые возможности для объяснения дифференциального характера ламинопатий в различных тканях (Kind, van Steensel, 2010).

Kubben и др. (Kubben et al., 2012) показали ограниченную роль ламин A/C в регуляции уровня экспрессии генов: при том, что локализация неактивных генов у периферии ядра в первую очередь зависит от ламинных взаимодействий, потеря контакта участков гена с ламинами не всегда ведет к активации гена. Иными словами, ассоциация ламин A/C с хроматином – это лишь один из этапов, обуславливающих сайленсинг генов, но не приводящих к последнему в одиночку. Подтверждающие это утверждение факты были получены в исследованиях изменений хроматиновой организации при мутациях, ассоциированных с дилатационной кардиомиопатией (Mewborn et al., 2010). Для всех исследованных мутаций было показано смещение 13 хромосомы в ядре. В частности, в мутации E161K хромосома 13 была смещена к центральной области ядра. Для двух других мутаций было показано примыкание 13 хромосомы к периферии ядра с меньшим числом aberrантно экспрессированных генов. Интересно, что ряд генов, связанных с мышечной патологией, несмотря на потерю связи с ламинной, были репрессированы по сравнению с контрольным профилем. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что мутации в ламинах могут влиять на позиционирование и экспрессионное состояние хроматина и, отчасти, объясняют вариации синдромов для различных мутаций и затрагиваемых тканей. В работе (Melcer et al., 2012) показано, что во время ранней дифференцировки ЭСК ламин А уменьшает пластичность гетерохроматина за счет ограничения подвижности хроматиновых белков. Одним из потенциальных связующих между ламинами и

модификациями хроматина может быть опухолевый супрессор ING1, который стабилизируется и ориентируется в ядре при взаимодействии с ламинами типа А (Han et al., 2008). В работе (Peric-Nurkes et al., 2010) показаны значительные изменения в ламин-хроматиновых взаимодействиях в дифференцирующихся ЭСК, связанные с активацией и подавлением экспрессии определенных групп генов. В процессе дифференцировки гены «стволовости», активные в ЭСК и находящиеся ближе к центру ядра, связывались с ламинами, и их экспрессия подавлялась. Обратное наблюдалось для генов астроцитов – конечной стадии дифференцировки в этом эксперименте. Эти данные согласуются с теорией, предложенной авторами – связывание генов с ламинной или их освобождение является одним из этапов активации/репрессии генов. При этом меняется доступность генов для транскрипции, и не обязательно активация генов происходит сразу после потери связи с ламинной – транскрипция генов может начинаться на последующих стадиях дифференцировки.

**Роль ламин в транскрипции и репликации ДНК.** В настоящий момент показано, что ламин играют также существенную роль в транскрипции ДНК. Доминантно-негативный ламин А с аминоконцевой делецией, который расформировывает ламинную сеть, специфически подавляет РНК-полимеразу II в клетках хомяков или в ядрах, изолированных из эмбрионов *Xenopus* (Spann et al., 2002). Кроме того, сверхэкспрессия ламин А/С или сайленсинг ламин В1 приводит к ингибированию РНК-полимеразы II в клетках HeLa (Shimi et al., 2008). Ламин А/С также взаимодействует с факторами транскрипции c-Fos, MOK2 и SREBP1 (Ivorra et al., 2006; Dreuillet et al., 2008; Rajendran et al., 2012). Хотя доказательства, подтверждающие роль ламин в регуляции транскрипции, весьма убедительны, остается неясным, осуществляется ли это регулирование напрямую или косвенно – связыванием с транскрипционными факторами. Вдобавок к регуляции функции транскрипционных факторов путем прямого взаимодействия, ламин также ассоциированы с факторами транскрипции опосредованно, через несколько ламин-связывающих белков, включая эмерин, LAP2b и PRB. Ламин также вовлечены в репарацию ДНК, хотя детальный механизм этого процесса остается неясным. Так, экспрессия вызывающих заболевания мутантных ламин ухудшает образование очагов репарации ДНК (Manju et al., 2006).

**Роль ламин в интерфазной организации хромосом.** Организация хромосомных доменов находится под тесным влиянием уровня экспрессии ламин. Ламин А преимущественно связаны с геннобогатых регионами хроматина, а ламин В, в основном, связаны с геннобедных регионами хромосом. Ламин могут также играть роль в локализации функции центромер и теломер в ядре. Центромеры в интерфазных ядрах, как правило, расположены вблизи периферии ядра (Solovei et al., 2004). Тем не менее, в ламин А/С-богатых, ламин В2-дефицитных пузырьках ядерной оболочки, которые формируются в клетках с сайленсингом по ламин В1, нет центромер, что свидетельствует в пользу того, что ламин В принимают участие в закреплении гетерохроматиновых структур на ядерной ламин (Shimi et al., 2008). Теломеры также подвержены влиянию состава и структуры ламин, так как в клетках MEF LMNA<sup>-/-</sup>, распределение, длина и структура теломер существенно изменяется, что приводит к увеличению нестабильности генома по сравнению с контрольными MEFs (Gonzalez-Suarez et al., 2009).

**Роль ламин в клеточном цикле и связанным с ним процессах.** Ламин, как белки ядерной оболочки, естественным образом вовлечены в клеточное деление. Так, ряд фактов свидетельствует в пользу непосредственной роли ламин в ядерной сборке и разборке. Микроинъекции антител к ламин в митотических клетках приводили к аресту в телофазоподобной стадии с хромосомами, оставшимися в конденсированном состоянии (Benavente, Krohne, 1986). Показано непосредственное взаимодействие ламин А/С с pRb и циклином D3 – важными регуляторами прохождения стадии G1 клеточного цикла (Johnson et al., 2004; Mariappan et al., 2007). В *Caenorhabditis elegans* понижение экспрессии ламин приводит к потере хромосом, дефектам в разделении хромосом и аномальной конденсации хроматина (Liu et al., 2000). Экспрессия мутантного ламин, который является причиной синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), приводит к дефектам в делении клеток, включая задержку цитокинеза и ядерной сборки в конце митоза (Cao et al., 2007).

Показано также, что ламин В играют существенную роль в формировании митотического веретена. В культуре клеток можно наблюдать диффузно локализованные связанные с митотическим веретеном ламин В (Moir et al., 2000; Tsai et al., 2006). В экстрактах из лягушачьих яиц может быть индуцировано формирование митотического веретена вокруг добавленной ДНК или гранул, покрытых различными факторами, важными для образования митотического веретена (Tsai, Zheng, 2005). В этих лизатах для организации структуры «матрикса веретена» необходим ламин В3 – основной ламин

лягушачьих яиц. Известно, что добавление к экстракту лягушачьих яиц антител к ламину В3 или доминантно-негативных доменов последнего приводит к прерыванию сборки ламин и нарушению образования митотического веретена (Tsai et al., 2006). Кроме того, в недавних работах показана связь между ламинами и такими процессами, как апоптоз и злокачественное перерождение. Maresca et al., 2012 исследовали связь между ролью ламина А/С в клеточной дифференцировке и опухолевым перерождением. Так, нокаут гена LMNA в клетках нейробластомы приводил к блокированию дифференцировки под действием ретиноевой кислоты. Кроме того, подавление экспрессии LMNA приводило к приобретению клетками более агрессивного опухолевого фенотипа. С другой стороны, в ряде работ показана положительная связь увеличения экспрессии ламина А и активации апоптоза в клетках. Так, продемонстрировано увеличение экспрессии каспазы-3 (медиатора апоптоза в хондроцитах) в ответ на трансфекционную сверхэкспрессию ламина А в клетках, а также непосредственная активация апоптоза и запуск фрагментации ДНК (Attur et al., 2012).

В работе (Peter et al., 2008) показано, что эктопическая экспрессия ламина А в эмбриональных стволовых клетках индуцирует апоптоз. Причем предполагается, что это вызвано прежде всего отсутствием нормальных этапов созревания ламина, а именно – накоплением пренилированного предшественника ламина А (Peter, Stick, 2008). Более того, апоптоз, сам по себе, был показан как один из механизмов, формирующих картину ламинопатий. Интересно, что Wolf et al., 2008, которые исследовали дилатационную кардиомиопатию (DCM) на мышинной модели *Lmna*<sup>+/-</sup>, показали атипичное увеличение уровня апоптоза через 4 недели после рождения мышей. Таким образом, не только увеличение, как в вышеупомянутых работах, но и уменьшение уровня экспрессии ламина может вызывать апоптоз, правда, посредством других механизмов. В работе (Lu et al., 2010) было показано 8-кратное увеличение уровня апоптоза (измерялись уровни FAS, каспаз 3, 8, 9, цитохрома с) на модельных трансгенных мышах, несущих вызывающую DCM мутацию гена LMNA E82K, в сравнении с контролями. Апоптоз был активирован посредством как митохондриального, так и FAS-пути. Meaburn и др. (Meaburn et al., 2007) исследовали сравнительные уровни апоптоза в культурах фибробластов уже для нескольких мутаций гена LMNA, ассоциированных с ламинопатиями. Полученные результаты также свидетельствовали в пользу увеличения уровня апоптоза в исследованных культурах, причем наибольший уровень апоптоза показан для мутаций в хвостовом ДНК-связывающем домене R482L, R527H. Интересно, что подобная картина наблюдалась также в культуре с мутацией ламинового партнера – эмерина. di Masi с коллегами (di Masi et al., 2008) была предпринята попытка подтвердить гипотезу о том, что в основе синдрома, ассоциированного с вышеупомянутой мутацией (R527H) – мандибулоакральной дисплазии типа А – лежит нарушение генетической стабильности. Действительно, при воздействии радиации на фибробласты, несущие мутацию ламина А R527H, показано значительное снижение репаративных способностей фибробластов, а также повышенный уровень апоптоза, как предполагается, за счет аккумуляции незрелой формы ламина – преламина А.

**Роль ламин в функционировании и дифференцировке стволовых клеток.** Ламин А/С недавно был описан как маркер эмбриональной дифференцировки у мыши и человека. Регуляция экспрессии ламин А- и В-типа наглядна в процессе дифференцировки стволовых клеток в культуре. Например, недифференцированные человеческие и мышинные эмбриональные стволовые клетки не экспрессируют ламин А и С, но содержат ламин В1 и В2. В процессе же дифференцировки и созревания практически все соматические клетки начинают экспрессировать ламин А/С (Constantinescu et al., 2006). Показано, что мышинные эмбриональные фибробласты (MEF), полученные от нокаутных по LMNA мышей, демонстрируют отсутствие различия в пролиферативном паттерне по сравнению MEF от мышей дикого типа (Sullivan et al., 1999). Однако фибробласты от ранних постнатальных мышей, нокаутных по LMNA, обнаруживают тяжелые нарушения пролиферации и быстро погибают (Mounkes, Stewart, 2004). Было показано, что в эмбриональных стволовых клетках именно ламин А регулирует динамику белков гетерохроматина, что необходимо для нормальной хроматиновой организации в процессе дифференцировки ЭСК. Продемонстрированы невозможность правильного ограничения динамики хроматиновых белков, формирования адекватной ядерной конформации и изменение дифференцировочного потенциала ЭСК в отсутствие ламин А (Melcer et al., 2012). У взрослых организмов ламин А экспрессируется в большинстве дифференцированных клеток, но их экспрессия снижена или отсутствует в пролиферирующих и недифференцированных клетках, например в недифференцированных лимфоидных клетках селезенки, вилочковой железы, крови, костного мозга и покоящихся стволовых клетках. Кроме того, в нервных и нейроэндокринных клетках

взрослых мышей также отсутствуют ламины А (Broers et al., 1997). В тканях взрослых млекопитающих экспрессия ламина А/С снижена или отсутствует в недифференцированных или пролиферирующих клетках, но наблюдается в дифференцированных или неделящихся клетках, таких как покоящиеся стволовые клетки взрослого человека.

Нами было проведено исследование, целью которого было проверить, действительно ли в основе ламинопатий может лежать нарушение дифференцировки МСК взрослого организма. Как модель для исследования были выбраны дифференцируемые в адипогенном направлении культуры МСК из жировой ткани, несущие мутации, ассоциированные с несколькими синдромами ламинопатий. Было показано, что введение генетических конструкций гена LMNA с точечными мутациями G465D, R482L и R527C в разной степени повышало адипоцитарную дифференцировку МСК по сравнению с введением ламина дикого типа, в то время как мутация R471C снижала эффективность дифференцировки. Кроме того, продемонстрировано, что введение ламина с мутацией R471C или R527C существенно повышало уровень экспрессии маркерных генов жировой дифференцировки PPAR $\gamma$ , SREBP1 и адипина. Интересно, что наименее выраженное морфологическое влияние на дифференцировку оказывала мутация R471C, в то же время именно эта мутация оказывала наибольшее влияние на экспрессию адипогенных маркеров PPAR $\gamma$ , SREBP и адипина. Это, вероятно, связано с тем, что R471C ассоциирована с кардиомиопатийным фенотипом, и для нее не было описано вовлечения в патогенез жировой ткани. Таким образом, нам удалось показать справедливость предположения о значительном вовлечении нарушений дифференцировки МСК в формировании патогенеза ламинопатий (Malashicheva et al., 2013).

В последнее время было показано, что ламин А и прогерин вовлечены в процесс нормального старения (Scaffidi, Misteli, 2006; Cao et al., 2007; Candelario et al., 2008). Так, прогерин может быть обнаружен в клетках здоровых людей и может накапливаться с возрастом (Cao et al., 2007). Кроме того, фибробласты кожи, полученные от людей старшего возраста (Scaffidi, Misteli, 2008), и клетки состарившихся *Caenorhabditis elegans* (Haithcock et al., 2005) демонстрируют изменения в форме ядра, подобные наблюдаемым при преждевременном старении. В пораженных при мутации ламина А/С тканях часто наблюдаются дегенеративные изменения, сопровождаемые усиленным фиброзом и/или липидным накоплением (Hutchison, Worman, 2004). Множество мезенхимных дегенеративных заболеваний, связанных с увеличением возраста, демонстрируют значительное клиническое совпадение с болезнями, вызванными мутациями ламина А/С, что свидетельствует в пользу вовлечения МСК в патогенез ламинопатий.

Как же ламины А регулируют функции стволовых клеток взрослого организма и время начала/скорость их старения? Ламины А взаимодействуют с широким спектром партнеров, которые вместе с ними образуют ядерную сигнальную сеть (Lammerding et al., 2005), способную принимать внешние сигналы из внеклеточного матрикса и цитозоля и преобразовывать их в наследственный контроль экспрессии генов. Показана связь сигнальных путей, регулирующих гомеостаз стволовых клеток взрослого организма, и клеточных реакций на стресс, с функцией ламина А как «ядерного сигнального рецептора». Регуляция этих путей ламин А и его прямыми связывающими партнерами может обеспечить дополнительный уровень сложности, который может определять степень перекрестного взаимодействия между различными путями. В настоящий момент известно как минимум три сигнальных пути, задействованных в регенерации стволовых клеток взрослого организма, которые связаны с функциями ламина А и его партнеров: сигнальные пути Rb/E2F и Rb/MyoD, путь Wnt/ $\beta$ -катенин, а также TGF- $\beta$ /Smad-сигналинг. Так, ламины А можно рассматривать как ядерные «сигнальные рецепторы», которые могут получать и преобразовывать сигналы от внеклеточного матрикса и цитозоля посредством ковалентных и нековалентных изменений (Pekovic et al., 2007). Мутации в ламиновых белках в последнее время связывают с нарушениями взаимодействий между вышеупомянутыми сигнальными путями, что в свою очередь может приводить к индукции преждевременного старения в резидентных стволовых клетках взрослого организма. Кроме того, в случаях, когда пораженные ткани демонстрируют тяжелую дегенерацию, поврежденные миофибриллы могут посылать сигналы, которые запускают усиленное обновление сателлитных клеток, таким образом замыкая порочный круг преждевременного истощения стволовых клеток. Накопление повреждений ДНК в тканях при мутации ламина А/С в результате уменьшения NF- $\kappa$ B-зависимых адаптивных реакций, нарушения репарации ДНК (Manju et al., 2006), неспособность клеток предотвратить незапланированные репликации ДНК посредством Rb (Johnson et al., 2004) или повышение окислительного стресса посредством стрессового сигналинга MAPK (Muchir et al., 2007) могут

мимикрировать повреждения в окружающей среде в нишах стволовых клеток и приводит к постоянным циклам регенерации стволовых клеток в этих тканях и, как следствие, истощению этих резервов. Такой сценарий ведет к стресс-индуцированному преждевременному старению стволовых клеток через стимуляцию сигналинга p53/p21 и/или Rb/p16 в зависимости от того, интактен ли последний.

### Ламинопатии

Заболевания, развивающиеся в результате мутаций в генах белков ядерной ламины, называют ламинопатиями. При этом, вышеуказанные синдромы могут вызываться мутациями как в генах собственно ламин, так и их партнеров и ферментов, участвующих в процессинге ламин. В этой статье мы более подробно остановимся на ламинопатиях, ассоциированных с мутациями в генах ламин. Первые синдромы ламинопатий были описаны еще в конце позапрошлого столетия, однако лишь в 1999 году с мутацией в гене ламина A/C было ассоциировано первое заболевание – аутосомальная доминантная мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса (EDMD) (Bonne et al., 1999). Позже с ламиновыми мутациями были ассоциированы более десятка клинических расстройств, формирующих хорошо описанные синдромы. Их можно разделить на несколько моногрупп, поражающих, преимущественно, определенный вид ткани: поперечно-полосатые мышцы, жировую ткань, периферические нервы или множественные ткани в результате прогероидных фенотипов (Worman et al., 2010). При этом точный механизм развития ламин-ассоциированных заболеваний до сих пор не ясен. В настоящий момент ряд доказательств получили следующие теории: теория aberrаций ядерной структуры и механики, теория механического стресса, теория нарушения ламин-опосредованной экспрессии генов и сигналинга, теория нарушения работы в системе протеасомной деградации, тканеспецифичная теория (предполагает существование в различных тканях специфических партнеров ламина A/C, взаимодействие с которыми нарушается с определенными мутантами ламина, таким образом вызывая тканеспецифичные синдромы), теория нарушения дифференцировки и самообновления стволовых клеток взрослого организма. В табл. 2 приведены известные в настоящий момент синдромы человеческих заболеваний, ассоциированные с ламиновыми мутациями. Также, кроме перечисленных в таблице с мутациями в гене LMNA, были ассоциированы 2 других редких и малоизученных синдрома – синдром Малюфа и конгенитальная ламин-ассоциированная мышечная дистрофия.

На основе комбинированного анализа фенотипических и генетических данных, в работе (Brodsky et al., 2000) была использована удачная формулировка «дилатационная кардиомиопатия с переменным поражением скелетных мышц» для обозначения болезней поперечно-полосатых мышц, вызываемых мутациями в LMNA. Хотя большинство мутаций LMNA, вызывающие мышечные расстройства, проявляются в детском или юношеском возрасте, существуют более редкие случаи конгенитальных мышечных дистрофий, проявляющихся при рождении или вскоре после него (Quijano-Roy et al., 2008). В работе (Cattin et al., 2013) был оригинально исследован патогенез развития дилатационных кардиомиопатий на модели гетерозиготных по делеции ΔK32 в LMNA мышей. Исследователи обнаружили, что общий уровень ламина в миокарде у молодых мышей составлял 50% от нормального (при неизменном уровне мРНК) и нормализовался к 57 неделям – моменту развития кардиомиопатийного синдрома. Уменьшение уровня ламина было вызвано его деградацией в убиквитин-протеасомной системе. Причем деградация мутантного ламина была гораздо более выражена – его часть составляла 8% от общего уровня ламина на всех сроках. Исследователи выдвинули гипотезу, согласно которой нарушения формирования фибрилл мутантным ламиним инициируют ламиновую деградацию, с одной стороны уменьшая токсичный эффект мутантного ламина, с другой – формируя ламиновую гаплонедостаточность. Последняя вызывает ремоделирование миокарда, оказывая, в том числе, негативное воздействие на протеасомную систему – уровень мутантного ламина растет и ведет к необратимому развитию DCM и смерти.

В работе Hegele (Hegele, 2005) был проведен кластерный анализ 91 мутации гена LMNA, показано, что мутации в последовательности гена LMNA до NLS преимущественно вызывают ламинопатии, затрагивающие поперечно-полосатые мышцы, тогда как мутации, расположенные после NLS, в основном, вызывают липодистрофии и прогероидные синдромы. Регион до NLS включает центральный стержневой домен, необходимый для сборки ламиновой сети и целостности нуклеоскелета. Напротив, регион после NLS вовлечен в более тесное взаимодействие с нуклеоскелетными элементами, такими как хроматин и/или транскрипционные факторы. Предполагается, что затрагивающие мышечную ткань ламинопатии могут быть результатом

нарушенного формирования ламиновой сети и механических дефектов, а LMNA-ассоциированные липодистрофии и прогероидные синдромы являются следствием нарушения взаимодействия и регуляции клеточных сигнальных путей.

Таблица 2.

Заболевания, вызванные мутациями в гене ламина А/С (LMNA) человека

Ламинапатия	Клинические проявления	Тип наследования	Примеры мутаций	Литература
Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 2 (EDMD2)	Ранние контрактуры локтя, ахиллова сухожилия и задней части шеи, жесткость позвоночника, медленно прогрессирующая мышечная слабость в руках и голени, дилатационная кардиомиопатия	Аутосомно-доминантный	R453W	Bonne et al., 1999
Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 3 (EDMD3)	Общая схожесть с EDMD2. Контрактуры, диффузная мышечная дистрофия, отсутствие кардиомиопатии	Аутосомно-рецессивный	H222Y	Raffaele di Barletta et al., 2000
Дилатационная кардиомиопатия 1А (CMD1A)	Дилатация миокарда, нарушения ритма и проводимости, мышечная слабость, мышечная дистрофия, ограничение подвижности в суставах/контрактуры	Аутосомно-доминантный	R60G	Fatkin et al., 1999
Конечностно-поясная мышечная дистрофия 1В (LGMD1B)	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость и гипотрофии, симптомы «крыловидных лопаток», «утиной походки», поясничный гиперлордоз	Аутосомно-доминантный	R377H	Muchir et al., 2000
Частичная семейная липодистрофия Даннигана (FPLD2)	Пациенты рождаются с нормальным распределением жира, но после наступления половой зрелости проявляются региональные потери жира конечностей, сопутствуемые сахарным диабетом и резистентностью к инсулину	Аутосомно-доминантный	R482Q	Cao, Hegele, 2000
Болезнь Шарко-Мари-Тута 2 типа (CMT2B1)	Характерно небольшое снижение нервной чувствительности, потеря больших миелинизированных волокон и аксональная дегенерация	Аутосомно-рецессивный	R298C	De Sandre-Giovannoli et al., 2003
Мандибулоакральная дисплазия тип А (MADA)	Характерна задержка роста, пациенты имеют уменьшенную челюсть, недоразвитие ключиц, другие врожденные аномалии скелета, частичную липодистрофию и прогероидные признаки	Аутосомно-рецессивный	R527H	Novelli et al., 2002

Прогерия Хатчинсона-Гилфорда (HGPS)	Проявляются признаки ускоренного или преждевременного старения. Обычно пациенты умирают на втором десятилетии жизни от инфаркта миокарда или инсульта. Другими признаками являются склеротические изменения кожи, контрактуры суставов, выпуклые глаза, уменьшенные челюсти, уменьшение подкожно-жировой клетчатки, выпадение волос, пятнистость кожи, видную сквозь кожу сосудистую сеть и нарушения роста	Аутосомно-доминантный	G608G (1824C-T)*	Eriksson et al., 2003
Рестриктивная дермопатия	Задержка роста, плотная и жесткая кожа, с эрозией на месте сгибов, поверхностные сосуды, облысение, микрогнатия и другие нарушения костей	Аутосомно-рецессивный	1968+1G-A**	Navarro et al., 2004
Синдром рука-сердце, словенский тип	Сочетание варьирующих пороков развития верхних конечностей и врожденных пороков сердца. Степень мальформации рук различна. Кроме этого, характерны другие нарушения скелета. Наблюдаются дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана	Аутосомно-доминантный	1609-12T-G**	Sinkovec et al., 2005

*Примечания:* \* сайленс-мутация, не приводящая к замене аминокислоты, но нарушающая посттранскрипционный процессинг Ламина А; \*\* обозначения мутаций в интронных областях гена LMNA.

В другом исследовании был проведен анализ 27 пациентов с кардиологическими и/или нейромышечными симптомами и мутациями гена LMNA (Benedetti et al., 2007). Авторами было продемонстрировано, что 89% пациентов с ранним проявлением симптомов были носителями мутаций, не смещающих рамку считывания, в то время как 37% пациентов с поздним проявлением симптомов (и 60% последних с кардиологическим синдромом) были носителями мутаций, смещающих рамку считывания, что, предположительно, приводило к экспрессии укороченного белка. Вдобавок, миссенс-мутации при раннем проявлении симптомов, в основном, локализовались в спирали 2В, а мутации с ранним проявлением были, преимущественно, найдены в иммуноглобулин-подобном домене и спирали 2А. Высказывается предположение, что фенотипы с поздним проявлением симптомов могут возникать из-за потери функций ламина вторично, после гаплонедостаточности, и что остаточная функциональность ламина может обуславливать отсрочку в проявлении клинических симптомов. С другой стороны, большинство пациентов с поздним проявлением симптомов были носителями мутаций в иммуноглобулин-подобном домене, не изменяющих размер синтезированного белка. Таким образом, эти миссенс-мутации, предположительно, нарушают межмолекулярные взаимодействия ламина и дерегулируют

критические сигнальные пути. В еще одной работе с помощью компьютерного моделирования молекулярной динамики и анализа биомолекулярного связывания было изучено взаимодействие нормального и мутантного (R482W) ламин с белками-партнерами – SREBP1 и эмерином (Rajendran et al., 2012). Было показано, что в мутантном ламине аминокислотные остатки, вовлеченные во взаимодействие с SREBP1 и эмерином, обладают большей гибкостью в молекуле по сравнению с диким типом, что делает их более доступными для контакта с белком-партнером. Как следствие этого, а также увеличенной площади контакта молекул, показана большая аффинность взаимодействия мутантного ламин с изученными партнерами. Предполагается, что подобные изменения в ламиновом взаимодействии являются одним из механизмов, вызывающих FPLD и ламинопатии в целом. Тем не менее, для ламинопатий изменения взаимодействия ламин с SREBP1 не могут объяснить всех аспектов того, как ламиновые мутации вызывают липодистрофии, так как пациенты испытывают как прирост, так и потерю жира.

В настоящий момент известно более 450 мутаций в гене ламин A/C ([www.umd.be/LMNA](http://www.umd.be/LMNA)), однако описано очень мало мутаций в генах LMNB1 и LMNB2. Это объяснимо в свете общей летальности мутаций ламин B и открытий перинатальной смертности делеций гена LMNB1 (Vergnes et al., 2004) или LMNB2 (Coffinier et al., 2010), а также перманентной экспрессии ламин B во всех типах клеток. Миссенс-мутации в ламине B2 были связаны с частичной дистрофией (Hegele et al., 2006), а дупликация ламин B1 выявлена у пациентов с развитием лейкодистрофии во взрослом возрасте (Padiath et al., 2006).

Золотым стандартом диагностики ламинопатий является относительно трудоемкий и дорогостоящий генетический анализ. В поисках более подходящего диагностического подхода ламинопосредованных дилатационных кардиомиопатий (DCM) Narula et al., 2012 показали, что вне зависимости от типа мутации, уровень мРНК ламин A/C значимо снижен как в миокарде, так и в периферической крови исследованных пациентов. Сравнение проводили относительно группы здоровых доноров и больных (DCM), что открывает перспективу использовать исследованный показатель как маркер ламинопосредованных DCM. Еще одной попыткой предложить удобный в использовании маркер для детекции ламинопатий в целом является работа Houben и соавт. (Houben et al., 2012). В ней изучалось присутствие в цитоплазме фибробластов кандидатов на роль маркера – частиц PML – больших протеиновых комплексов, в норме присутствующих внутри клеточного ядра. Было показано, что PML обнаруживаются в большем количестве в цитоплазме фибробластов от больных с ламинопатиями по сравнению с контрольными и что количество PML коррелирует с тяжестью ламинопатии у данного пациента. Последний факт придает дополнительную ценность предложенному маркеру как способу предсказания тяжести развития ламинопатии у пациентов с выявлением мутации в гене ламин A/C.

#### Список литературы

- Attur M., Ben A.-Artzi, Yang Q. et al. Perturbation of nuclear lamin A causes cell death in chondrocytes // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol.64 (6). – P. 1940–1949.
- Benavente R., Krohne G. Involvement of nuclear lamins in postmitotic reorganization of chromatin as demonstrated by microinjection of lamin antibodies // *J. Cell Biol.* – 1986. – Vol.103. – P. 1847–1854.
- Benedetti S., Menditto I., Degano M. et al. Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients // *Neurology.* – 2007. – Vol.69. – P. 1285–1292.
- Bonne G., Di Barletta M.R., Varnous S. et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy // *Nat Genet.* – 1999. – Vol.21. – P. 285–288.
- Borrego-Pinto J., Jegou T., Osorio D. et al. Samp1 is a component of TAN lines and is required for nuclear movement // *J. Cell Sci.* – 2012. – Vol.125 (5). – P. 1099–1105.
- Brodsky G.L., Muntoni F., Miodini S. et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement // *Circulation.* – 2000. – Vol.101. – P. 473–476.
- Broers J.L., Machiels B.M., Kuijpers H.J. et al. A- and B-type lamins are differentially expressed in normal human tissues // *Histochem. Cell Biol.* – 1997. – Vol.107 (6). – P. 505–517.
- Bruston F., Delbarre E., Ostlund C. et al. Loss of a DNA binding site within the tail of prelamin A/Contributes to altered heterochromatin anchorage by progerin // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol.584 (14). – P. 2999–3004.
- Candelario J., Sudhakar S., Navarro S. et al. Perturbation of wild-type lamin A metabolism results in a progeroid phenotype // *Aging Cell.* – 2008. – Vol.7. – P. 355–367.

- Cao H., Hegele R.A. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol.9. – P. 109–112.
- Cao K., Capell B.C., Erdos M.R. et al. A lamin A protein isoform overexpressed in Hutchinson-Gilford progeria syndrome interferes with mitosis in progeria and normal cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2007. – Vol.104. – P. 4949–4954.
- Cattin M.E., Bertrand A.T., Schlossarek S. et al. Heterozygous Lm $\alpha$ delK32 mice develop dilated cardiomyopathy through a combined pathomechanism of haploinsufficiency and peptide toxicity // *Hum. Mol. Genet.* – 2013. – Vol.22. – P. 3152–3164.
- Coffinier C., Chang S., Nobumori C. et al. Abnormal development of the cerebral cortex and cerebellum in the setting of lamin B2 deficiency // *PNAS.* – 2010. – Vol.107. – P. 5076–5081.
- Constantinescu D., Gray H.L., Sammak P.J. et al. Lamin A/C expression is a marker of mouse and human embryonic stem cell differentiation // *Stem Cells.* – 2006. – Vol.24. – P. 177–185.
- Corrigan D.P., Kuszczak D., Rusinol A.E. et al. Prelamin A endo-proteolytic processing in vitro by recombinant Zmpste24 // *Biochem. J.* – 2005. – Vol.387. – P. 129–138.
- Crisp M., Liu Q., Roux K. et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: Role of the LINC complex // *J. Cell. Biol.* – 2006. – Vol.172. – P. 41–53.
- De Sandre-Giovannoli A., Bernard R., Cau P. et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria // *Science.* – 2003. – Vol.300. – P.2055.
- Dechat T., Adam S., Goldman R. Lamins and chromatin: When structure meets function // *Nuclear Adv. Enzyme Regul.* – 2008. – Vol.49. – P. 157–166.
- Delbarre E., Tramier M., Coppey-Moisan M. et al. The truncated prelamin A in Hutchinson-Gilford progeria syndrome alters segregation of A-type and B-type lamin homopolymers // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol.15. – P. 1113–1122.
- Dhe-Paganon S., Werner E.D., Chi Y.I., Shoelson S.E. Structure of the globular tail of nuclear lamin // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol.277. – P. 17381–17384.
- di Masi A., D'Apice M., Ricordy R. et al. The R527H mutation in LMNA gene causes an increased sensitivity to ionizing radiation // *Cell Cycle.* – 2008. – Vol.7. – P. 2030–2037.
- Dreuillet C., Harper M., Tillit J. et al. Mislocalization of human transcription factor MOK2 in the presence of pathogenic mutations of lamin A/C // *Biol. Cell.* – 2008. – Vol.100. – P. 51–61.
- Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Nature.* – 2003. – Vol.423. – P. 293–298.
- Fatkin D., MacRae C., Sasaki T. et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.341. – P. 1715–1724.
- Funkhouser C., Sknepnek R., Shimi T. et al. Mechanical model of blebbing in nuclear lamin meshworks // *PNAS.* – 2013. – Vol.110. – P. 3248–3253.
- Furukawa K., Hotta Y. cDNA cloning of agerml cell specific lamin B3 from mouse spermatocytes and analysis of its function by ectopic expression in somatic cells // *Embo J.* – 1993. – Vol.12. – P. 97–106.
- Goldberg M.W., Fiserova J., Huttenlauch I., Stick R. A new model for nuclear lamina organization // *Biochem. Soc/ Trans.* – 2008. – Vol.36. – P. 1339–1343.
- Goldman R.D., Shumaker D.K., Erdos M.R. et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2004. – Vol.101. – P. 8963–8968.
- Gonzalez-Suarez I., Redwood A., Perkins S. et al. Novel roles for A-type lamins in telomere biology and the DNA damage response pathway // *Embo J.* – 2009. – Vol.28. – P. 2414–2427.
- Guelen L., Pagie L., Brasset E. et al. Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions // *Nature.* – 2008. – Vol.453 (7197). – P. 948–951.
- Haithcock E., Dayani Y., Neufeld E. et al. Age-related changes of nuclear architecture in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol.102. – P. 16690–16695.
- Han X., Feng X., Rattner J.B. et al. Tethering by lamin A stabilizes and targets the ING1 tumour suppressor // *Nat Cell Biol.* – 2008. – Vol.10. – P. 1333–1340.
- Hegele R. LMNA mutation position predicts organ system involvement in laminopathies // *Clin Genet.* – 2005. – Vol.68 (1). – P. 31–34.

- Hegele R.A., Cao H., Liu D.M. et al. Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol.79 (2). – P. 383–389.
- Houben F., De W.H.Vos, Krapels I.P. et al. Cytoplasmic localization of PML particles in laminopathies // *Histochem. Cell. Biol.* – 2012. – Vol.139 (1). – P. 119–134.
- Hutchison C.J., Worman H.J. A-type lamins: guardians of the soma // *Nat. Cell. Biol.* – 2004. – Vol.6. – P. 1062–1067.
- Ivorra C., Kubicek M., Gonzalez J.M. et al. A mechanism of AP-1 suppression through interaction of c-Fos with lamin A/C // *Genes Dev.* – 2006. – Vol.20. – P. 307–320.
- Johnson B.R., Nitta R.T., Frock R.L. et al. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2004. – Vol.101. – P. 9677–9682.
- Kind J., van Steensel B. Genome-nuclear lamina interactions and gene regulation // *Curr Opin Cell Biol.* – 2010. – Vol.22 (3). – P. 320–325.
- Kubben N., Adriaens M., Meuleman W. et al. Mapping of lamin A- and progerin-interacting genome regions // *Chromosoma.* – 2012. – Vol.121 (5). – P. 447–464.
- Lammerding J., Hsiao J., Schulze P.C. et al. Abnormal nuclear shape and impaired mechanotransduction in emerin-deficient cells // *J. Cell. Biol.* – 2005. – Vol.170. – P. 781–791.
- Li Y., Chu J.S., Kurpinski K. et al. Biophysical regulation of histone acetylation in mesenchymal stem cells // *Biophys J.* – 2011. – Vol.100 (8). – P. 1902–1909.
- Liu J., Rolef Ben-Shahar T., Riemer D., et al. Essential roles for *Caenorhabditis elegans* lamin gene in nuclear organization, cell cycle progression, and spatial organization of nuclear pore complexes // *Mol. Biol. Cell.* – 2000. – Vol.11. – P. 3937–3947.
- Loewinger L., McKeon F. Mutations in the nuclear lamin proteins resulting in their aberrant assembly in the cytoplasm // *EMBO J.* – 1988. – Vol.7 (8). – P. 2301–2309.
- Lu D., Lian H., Zhang X. et al. Lmna E82k mutation activates Fas and mitochondrial pathways of apoptosis in heart tissue specific transgenic mice // *PLoS One.* – 2010. – Vol.5. – e15167.
- Malashicheva A., Zabirnik A., Smolina N. et al. Lamin A/C mutations alter differentiation potential of mesenchymal stem cells // *Cell and Tissue Biol.* – 2013. – Vol.7 (4). – P. 325–328.
- Manju K., Muralikrishna B., Parnaik V.K. Expression of disease-causing lamin A mutants impairs the formation of DNA repair foci // *J. Cell. Sci.* – 2006. – Vol.119. – P. 2704–2714.
- Maresca G., Natoli M., Nardella M. et al. LMNA knock-down affects differentiation and progression of human neuroblastoma cells // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7 (9). – e45513.
- Mariappan I., Gurung R., Thanumalayan S., Parnaik K. Identification of cyclin D3 as a new interaction partner of lamin A/C // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol.355. – P. 981–985.
- Mattout A., Goldberg M., Tzur Y. et al. Specific and conserved sequences in *D melanogaster* and *C elegans* lamins and histone H2A mediate the attachment of lamins to chromosomes // *J. Cell. Sci.* – 2007. – Vol.120. – P. 77–85.
- Meaburn K., Cabuy E., Bonne G. et al. Primary laminopathy fibroblasts display altered genome organization and apoptosis // *Aging Cell.* – 2007. – Vol.6. – P. 139–153.
- Melcer S., Hezroni H., Rand E. et al. Histone modifications and lamin A regulate chromatin protein dynamics in early embryonic stem cell differentiation // *Nat. Commun.* – 2012. – Vol.3. – P.910.
- Mewborn S.K., Puckelwartz M.J., Abuisneineh F. et al. Altered chromosomal positioning, compaction, and gene expression with a lamin A/C gene mutation // *PLoS One.* – 2010. – Vol.5 (12). – e14342.
- Moir R., Yoon M., Khuon S., Goldman R. Nuclear lamins A and B1: Different pathways of assembly during nuclear envelope formation in living cells // *J. Cell. Biol.* – 2000. – Vol.151. – P. 1155–1168.
- Mounkes L.C., Stewart C.L. Aging and nuclear organization: lamins and progeria // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2004. – Vol.16. – P. 322–327.
- Muchir A., Bonne G., van der Kooij A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B) // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol.9. – P. 1453–1459.
- Muchir A., Pavlidis P., Decostre V. et al. Activation of MAPK pathways links LMNA mutations to cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol.117. – P. 1282–1293.

- Nakajima N., Abe K. Genomic structure of the mouse A-type lamin gene locus encoding somatic and germ cell-specific lamins // *FEBS Lett.* – 1995. – Vol.365. – P. 108–114.
- Narula N., Favalli V., Tarantino P. et al. Quantitative expression of the mutated lamin A/C gene in patients with cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol.60 (19). – P. 1916–1920.
- Navarro C., De Sandre-Giovannoli A., Bernard R. et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identity restrictive dermatopathy as a lethal neonatal laminopathy // *Hum. Molec. Genet.* – 2004. – Vol.13. – P. 2493–2503.
- Novelli G., Muchir A., Sanguolo F. et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol.71. – P. 426–431.
- Padiath Q.S., Saigoh K., Schiffmann R. et al. Lamin B1 duplications cause autosomal dominant leukodystrophy // *Nat Genet.* – 2006. – Vol.38 (10). – P. 1114–1123.
- Pajerowski J.D., Dahl K.N., Zhong F.L. et al. Physical plasticity of the nucleus in stem cell differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2007. – Vol.104. – P. 15619–15624.
- Parry D.A., Conway J.F., Steinert P.M. Structural studies on lamin. Similarities and differences between lamin and intermediate-filament proteins // *Biochem J.* – 1986. – Vol.238. – P. 305–308.
- Pekovic V., Harborth J., Broers J.L. et al. Nucleoplasmic LAP2alpha-lamin A complexes are required to maintain a proliferative state in human fibroblasts // *J. Cell Biol.* – 2007. – Vol.176. – P. 163–172.
- Peric D.-Hupkes, Meuleman W., Pagie L. et al. Molecular maps of the reorganization of genome-nuclear lamina interactions during differentiation // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol.38 (4). – P. 603–613.
- Peter A., Stick R. Ectopic expression of prelamin a in early *Xenopus* embryos induces apoptosis // *Eur. J. Cell Biol.* – 2008. – Vol.87. – P. 879–891.
- Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bonnemann C.G. et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy // *Ann Neurol.* – 2008. – Vol.64. – P. 177–186.
- Raffaele di Barletta M., Ricci E., Galluzzi G. et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol.66. – P. 1407–1412.
- Rajendran V., Purohit R., Sethumadhavan R. In silico investigation of molecular mechanism of laminopathy caused by a point mutation (R482W) in lamin A/C protein // *Amino Acids.* – 2012. – Vol.43 (2). – P. 603–615.
- Rober R.A., Sauter H., Weber K., Osborn M. Cells of the cellular immune and hemopoietic system of the mouse lack lamins A/C: distinction versus other somatic cells // *J. Cell Sci.* – 1990. – Vol.95. – P. 587–598.
- Rusinol A., Sinensky M. Farnesylated lamins, progeroid syndromes and farnesyl transferase inhibitors // *J. Cell Sci.* – 2006. – Vol.119. – P. 3265–3272.
- Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing // *Nat. Cell Biol.* – 2008. – Vol.10. – P. 452–459.
- Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging // *Science.* – 2006. – Vol.312. – P. 1059–1063.
- Schatten G., Maul G., Schatten H. et al. Nuclear lamins and peripheral nuclear antigens during fertilization and embryogenesis in mice and sea urchins // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1985. – Vol.82. – P. 4727–4731.
- Schermelleh L., Carlton P.M., Haase S. et al. Subdiffraction multicolor imaging of the nuclear periphery with 3D structured illumination microscopy // *Science.* – 2008. – Vol.320. – P. 1332–1336.
- Shimi T., Pflieger K., Kojima S. et al. The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription // *Genes Dev.* – 2008. – Vol.22. – P. 3409–3421.
- Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A. et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2006. – Vol.103. – P. 8703–8708.
- Sinkovec M., Petrovic D., Volk M., Peterlin B. Familial progressive sinoatrial and atrioventricular conduction disease of adult onset with sudden death, dilated cardiomyopathy, and brachydactyly: a new type of heart-hand syndrome? // *Clin Genet.* – 2005. – Vol.68. – P. 155–160.
- Solovei I., Schermelleh L., Doring K. et al. Differences in centromere positioning of cycling and postmitotic human cell types // *Chromosoma.* – 2004. – Vol.112. – P. 410–423.
- Spann T.P., Goldman A.E., Wang C. et al. Alteration of nuclear lamin organization inhibits RNA polymerase II-dependent transcription // *J. Cell Biol.* – 2002. – Vol.156. – P. 603–608.
- Sullivan T., Escalante-Alcalde D., Bhatt H. et al. Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity leading to muscular dystrophy // *J. Cell Biol.* – 1999. – Vol.147. – P. 913–920.

---

Szczerbal I., Foster H.A., Bridger J.M. The spatial repositioning of adipogenesis genes is correlated with their expression status in a porcine mesenchymal stem cell adipogenesis model system // *Chromosoma*. – 2009. – Vol.118 (5). – P. 647–663.

Tsai M., Wang S., Heidinger J. et al. A mitotic lamin B matrix induced by RanGTP required for spindle assembly // *Science*. – 2006. – Vol.311. – P. 1887–1893.

Tsai M., Zheng Y. Aurora A kinase-coated beads function as microtubule-organizing centers and enhance RanGTP-induced spindle assembly // *Curr. Biol.* – 2005. – Vol.15. – P. 2156–2163.

Vergnes L., Péterfy M., Bergo M. et al. Lamin B1 is required for mouse development and nuclear integrity // *PNAS*. – 2004. – Vol.101. – P. 10428–10433.

Wheeler M.A., Davies J.D., Zhang Q. et al. Distinct functional do-mains in nesprin-1a and nesprin-2b bind directly to emerin and both interactions are disrupted in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy // *Exp. Cell Res.* – 2007. – Vol.313. – P. 2845–2857.

Wolf M., Wang L., Alcalai R. et al. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2008. – Vol.44. – P. 293–303.

Worman H., Ostlund C., Wang Y. Diseases of the nuclear envelope // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2010. – Vol.2. – P. 760–776.

---

**Представлено: О.П.Білозоров / Presented by: O.P.Bilozorov**

**Рецензент: Н.І.Буланкіна / Reviewer: N.I.Bulankina**

*Подано до редакції / Received: 01.11.2013*