

УДК 576.385

ЛАМИН А КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЯДРА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Обзор

© 2021 Н.Л. Овсянникова^{1,2*}, С.В. Лаврушкина^{1,2}, А.В. Иванова³,
Л.М. Мазина³, О.А. Жиронкина¹, И.И. Киреев^{1,3,4}

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия; электронная почта: nat.ovs94@gmail.com

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, 119234 Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119234 Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, 117198 Москва, Россия

Поступила в редакцию 01.07.2021

После доработки 31.07.2021

Принята к публикации 02.08.2021

Одним из основных факторов, ухудшающих прогноз онкологических заболеваний, является метастазирование, в основе которого лежит способность опухолевых клеток к миграции из первичного очага с последующим формированием вторичных метастатических узлов. Поиск способов контроля миграции метастатических клеток является одной из актуальных задач в биомедицине. Одним из возможных подходов может стать регуляция эластических свойств клеточного ядра, поскольку именно ядро, являясь самым крупным и жестким компонентом, отвечает за механические свойства всей клетки в целом и может препятствовать ее эффективной миграции в трехмерном пространстве внеклеточного матрикса. При этом жесткость ядра может определяться ядерной ламинной – двумерной сетью промежуточных филаментов, расположенной на внутренней ядерной мембране. В этом обзоре представлены данные о наиболее значимых факторах, определяющих жесткость ядра, обсуждается роль состава ядерной оболочки в миграции клетки, а также предлагаются возможные подходы к регулированию состава ламины для изменения пластичности клеточного ядра и способности клетки к метастазированию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ядерная ламина, ламин А, ZMPSTE24, хроматин, клеточная миграция, ламинопатии, старение, канцерогенез.

DOI: 10.31857/S0320972521100110

ВВЕДЕНИЕ

При миграции через плотный трехмерный внеклеточный матрикс клетке необходимо изменять свою форму [1–3]. Большинство исследований подтверждает, что интерфазное ядро является значительно более жестким, чем окру-

жающая цитоплазма. Например, эксперименты по сжатию клеток между параллельными пластинами показали эффективную эластичность ядер эндотелия, равную 8 кПа, тогда как для цитоплазмы это значение составляет 0,5 кПа [4, 5]. Таким образом, цитоплазма обладает практически неограниченной пластичностью [6], в то время как ядро, в частности из-за жесткости ядерной оболочки, ограничивает способность клетки к миграции [2, 7]. Способность изменять форму ядра в соответствии с размером отверстия для миграции зависит от типа клеток, однако для любого типа клеток способность мигрировать через поры линейно падает с уменьшением размера пор. Показано, что существует пороговое значение этого параметра пор, через которое клетка не в состоянии проникнуть – в сред-

Принятые сокращения: ЭПР – эндоплазматический ретикулум; BRD4 – бромодоменсодержащий белок 4 (bromodomain-containing protein 4); H3K27me3 – триметилированный лизин-27 гистона H3; HGPS – прогерия Хатчинсона–Гилфорда (Hutchinson–Gilford progeria syndrome); LBR – рецептор ламина В (Lamin B receptor); PRC2 – репрессивный комплекс поликомб 2 (polycomb repressive complex 2); ZMPSTE24 – цинк-зависимая металлопептидаза STE24 (zinc metalloproteinase STE24).

* Адресат для корреспонденции.

нем оно составляет 10% от диаметра ядра клетки в нормальных не деформирующих условиях [7]. Таким образом, именно ограниченная способность ядра к изменению своей формы является лимитирующим фактором при миграции клеток в трехмерном пространстве.

При этом генетический материал нуждается в защите от механических повреждений и, если не способные к миграции дрожжевые клетки имеют прочную внешнюю клеточную стенку, то животные клетки делегировали эту функцию ядерной оболочке.

Ядерная оболочка — многокомпонентная клеточная структура — помимо поддержания целостности генетического материала, оказывает регуляторное воздействие на репликацию, репарацию ДНК и регуляцию транскрипции благодаря глубокой интеграции с хроматином. Она состоит из внешней и внутренней мембран, разделенных перинуклеарным пространством шириной около 50 нм. Мембраны соприкасаются в местах расположения ядерных поровых комплексов, обеспечивающих селективный транспорт макромолекул внутрь ядра и из него в цитоплазму [8]. Внешняя мембрана обращена наружу к цитоплазме и переходит непосредственно в эндоплазматический ретикулум (ЭПР). Внутренняя мембрана тесно ассоциирована с ядерной ламиной [9].

Ядерная ламина выстилает внутреннюю поверхность ядерной оболочке. Она представляет собой белковую сеть, основными компонентами которой являются белки ламины, промежуточные филаменты V-го типа, которые подразделяют на два типа: А и В. Ген *LMNA* кодирует ламины А-типа: 2 мажорных (А и С) и 4 минорных. Ламины В-типа, В1 и В2, закодированы генами *LMNB1* и *LMNB2* соответственно [10].

Ламины являются высококонсервативными белками и имеют типичное для промежуточных филаментов строение — обладают трехчастной структурой, состоящей из центрального α -спирального стержневого центрального домена, фланкированного коротким глобулярным N-концевым доменом, «головой», и длинным C-концевым «хвостом». Центральный стержневой домен организован в четыре α -спиральных сегмента — coil 1a, 1b, 2a и 2b, содержащих в себе повторы из семи аминокислот (гептад). Эти отдельные спирали отделены друг от друга короткими линкерами — L1, L12 и L2, из которых L12 является самым гибким. «Голова» ламина не структурирована, хвостовой же домен содержит высококонсервативный иммуноглобулин-подобный мотив — домен, вовлеченный в белок-белковые взаимодействия, а также во взаимодействия между белком и ДНК [11]. В отличие

от других типов промежуточных филаментов, ламины имеют последовательность (сигнал) ядерной локализации между C-концевым участком центрального домена и иммуноглобулин-подобным участком [12, 13].

Ламины А и В синтезируются в виде предшественников, преламинов, которые затем проходят несколько стадий посттрансляционных модификаций, затрагивающих C-конец белков, на котором располагается характерный СААХ-мотив, где С — цистеин, А — остаток любой алифатической аминокислоты, Х — остаток любой аминокислоты. Посттрансляционные модификации включают фарнезилирование по остатку цистеина в СААХ-последовательности, терминальное карбоксиметилирование (процессы, универсальные для ламин А и В), а также специфичные для преламина А две стадии протеолиза под действием цинковой протеиназы ZMPSTE24. В итоге фарнезилированный C-конец у ламина А утрачивается, а у ламина В — сохраняется [10]. Как предполагается, фарнезилирование необходимо для таргетинга ламин к внутренней ядерной мембране [14, 15]. Эти особенности созревания разных типов ламин определяют характер их взаимодействия с ядерной мембраной, что наглядно проявляется при распаде ядерной оболочке по завершении профазы митоза: ламин А переходит в растворенное состояние в цитозоль, тогда как ламин В сохраняет связь с мембранными везикулами [16].

Подобно белкам цитоплазматических промежуточных филаментов ламины способны к полимеризации, однако механизмы этого процесса остаются не до конца исследованы. Анализ сборки ламин *in vitro* предполагает, что в результате взаимодействия coil-доменов ламин А и В типов формируют гомодимеры с параллельным расположением цепей [17, 18]. Димеры ламин взаимодействуют по принципу «голова к хвосту», что приводит к формированию протофиламента. Взаимодействие четырех протофиламентов ведет к образованию фибрилл диаметром 10 нм [19], а затем — высокоупорядоченных паракристаллических структур [20]. С другой стороны, исследования структуры ламин в соматических клетках млекопитающих методом криоэлектронной томографии показали, что сборка ламин *in situ* происходит с образованием не димеров, а тетрамеров. Последующая сборка протофиламентов не сопровождается их латеральной ассоциацией, таким образом, превалирующей формой ламин в ядерной оболочке являются фибриллы толщиной 3,5 нм [21]. Следует, однако, отметить, что данные исследования проводились на пермеабелизованных клетках, из которых основная масса хрома-

тина, маскирующего структуру ламины, была удалена в результате эндонуклеазной обработки.

Относительно организации протофиламентов в составе ламины также имеются противоречивые сведения. Ультраструктурный анализ изолированных вручную ядерных оболочек из ооцитов *X. laevis* продемонстрировал наличие ортогональной сети филаментов, ассоциированных с внутренней ядерной мембраной, легко наблюдаемой благодаря практически полному отсутствию контактов ламины с хроматином [17]. В то время как в соматических клетках сеть ламин гораздо менее плотная и в значительной степени хаотизирована [21]. Кроме того, использование световой микроскопии сверхвысокого разрешения позволило установить, что в соматических клетках ламины А и В формируют независимые, хотя и взаимодействующие системы, представленные в виде микродоменов [22, 23]. Процессы сборки и разборки ядерной ламины в митозе также регулируются посттрансляционными модификациями ламин, а именно фосфорилированием под действием киназ CDK1 и PKC [16]. Таким образом, структура ламины определяется и регулируется на нескольких уровнях: взаимодействием мономеров ламин в составе протофиламентов, взаимодействием протофиламентов в составе микродоменов, а также прочностью контактов между микродоменами.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЖЕСТКОСТЬ ЯДРА

Несмотря на обнаруженное разнообразие регуляторных функций ламин, основная функция ламины состоит в защите генетического материала от механических повреждений [24]. Ясно, что разные клетки организма подвергаются различным механическим воздействиям в соответствии с выполняемыми ими функциями. Это отражается в различной жесткости тканей: ткани костей, хрящей, скелетных и сердечных мышц более жесткие, что делает их более устойчивыми к ежедневным физическим нагрузкам [25]. Показана тесная корреляция как между количеством фиброзного коллагена внеклеточного матрикса и микроэластичностью ткани, так и между эластичностью ткани и количеством ламин в ядерной оболочке [26]. То есть жесткость ламины отражает жесткость ткани: в более жестких тканях ядра также будут жестче из-за более высокого содержания ламин.

При этом ламины А- и В-типов демонстрируют различный ответ на повышение механической нагрузки: именно ламины А-типа корре-

лируют с различиями в жесткости ядерной оболочки, тогда как уровень экспрессии ламин В практически неизменен [27–29]. Предполагается, что в случае тканей, подвергающихся механическому стрессу, именно ламины А-типа вносят основной вклад в жесткость ядерной оболочки [27, 28].

Этот вывод хорошо соотносится с тем, что ламины А являются более поздним приобретением с эволюционной точки зрения по сравнению с ламинами В, которые присутствуют практически у всех *Metazoa* [30, 31]. Помимо эволюционного аспекта, экспрессия ламин зависит от стадии онтогенеза [32]. Ламин В синтезируется во всех клетках многоклеточных организмов на всем протяжении развития. В то же время экспрессия ламин А-типа меняется при коммитировании клеток: ламин А/С отсутствует в стволовых и эмбриональных клетках, а обнаруживается только в дифференцированных клетках [33, 34], которые оказываются жестче своих эмбриональных предшественников [27]. Более того, искусственная экспрессия ламин А в ооцитах лягушек, где он в нормальных условиях отсутствует, приводит к зависящему от уровня экспрессии ламин А увеличению жесткости ядра [35].

Поскольку жесткость ядерной оболочки напрямую влияет на эффективность миграции, уровень экспрессии ламин А является важным прогностическим параметром при оценке способности клеток к миграции в трехмерном пространстве [36]. Действительно, показано, что искусственное увеличение на 10% уровня ламин А снижает эффективность миграции клеток сквозь поры диаметром 3 мкм на 90%, и наоборот, его нокадаун повышает способность клеток проникать сквозь поры малого размера [36, 37].

Важно подчеркнуть, что снижение содержания ламин А повышает эффективность миграции клеток сквозь узкие поры лишь до определенного предела. Миграция через поры малого размера требует значительной деформации ядра, которая, в свою очередь, может приводить к разрыву ядерной оболочки и повреждению ДНК [24, 38]. Причем большая деформация, связанная с повышением эластичности, увеличивает количество разрывов ДНК и вероятность клеточной гибели. Действительно, снижение количества ламин более чем на 50% от нормального уровня увеличивает вероятность апоптоза в 23 раза при миграции сквозь поры малого размера [1, 36]. Таким образом, состав ламин определяет способность клеток, с одной стороны, проникать сквозь узкие пространства, а с другой стороны, выживать после сильного механического стресса. Ярким примером справедливости

этих выводов могут служить полиморфноядерные лейкоциты, которые экспрессируют ламинны на низком уровне [39], могут внедряться в любые ткани во время воспаления, но при этом гибнут путем апоптоза в течение нескольких дней [40]. Подобные наблюдения были сделаны и для гемопоэтических клеток: наиболее высокий уровень ламинов характерен для клеток-резидентов костного мозга, что препятствует их миграции сквозь эндотелиальные микропоры и выходу в кровоток [41].

Интересно отметить, что некоторые типы клеток, имея способность изменять размеры пор внеклеточного матрикса за счет работы металлопротеиназ, расширяют поры до размера ядра и таким образом избегают значительных изменений формы ядра, минимизируя его деформацию [7].

В отличие от ламин А, экспрессия которого коррелирует с жесткостью ядерной оболочки и способностью клетки к миграции, роль ламин В-типа в этих процессах менее однозначна.

Ламинны В-типа обеспечивают каркасную функцию ядерной оболочки и отвечают за местоположение ядерных поровых комплексов внутри ламинны [42]. Ключевую роль в поддержании доменной структуры ламинны играет ламин В1. Нокдаун ламин В1 приводит к нарушению организации структуры микродоменов ламин А/С и В2 и нарушению пространственной организации ядерной оболочки, выражающемуся в формировании «почек», обогащенных ламин А/С и не имеющих В2 в своем составе [22]. Кроме того, скорость обмена ламин В ниже скорости обмена ламин А [23, 43].

Ключевую роль играют ламинны В в ходе нейrogenеза. Нокауты ламин В1 и В2 летальны, мышата погибали в течение нескольких часов после рождения [44, 45]. У новорожденных обнаружена микроцефалия и снижена клеточность переднего мозга, что указывает на снижение выживаемости нейронов [45]. Скорее всего, дефекты связаны с ослаблением ядерной ламинны из-за отсутствия ламин В-типа, в результате чего в процессе миграции нейронов при кортикогенезе возникают разрывы ядерной мембраны, ведущие к повреждению ДНК и гибели клеток [46]. В этом же исследовании была показана ограниченная способность ламин В2 замещать ламин В1 — в нейронах с нокаутом *LMNB1* гиперэкспрессия ламин В2 снижает, но не предотвращает разрывы ядерной мембраны и гибель клеток.

Все эти факты указывают на определяющую роль ламин В-типа для функционирования клетки. При этом, однако, вклад ламин В выражен на стадии эмбриогенеза и в постнатальном

развитии мягких тканей, таких как ткани мозга, где ламинны А-типа представлены ламинном С или не обнаружены. Таким образом, ламинны В-типа также являются важными участниками в ответе на механический стресс, однако их вклад в жесткость и прочность наиболее заметен при отсутствии ламин А-типа, в частности в мягких тканях.

Помимо ядерной оболочки, в стабилизации формы ядра в условиях механического стресса участвует хроматин. Эксперименты с изолированными ядрами, обработанными микрококковой нуклеазой для удаления всей ДНК, показали, что сами по себе ламинны не могут поддерживать форму ядра. В отсутствие хроматина ядро демонстрирует высокую пластичность под механической нагрузкой [47].

С биофизической точки зрения хроматин представляет собой полимер с различной степенью уплотнения [48]. Само же ядро описывают с помощью хемомеханической модели, согласно которой на периферии ядра располагается полужесткая сеть ламинов, а внутри — вязкоупругий полимерный хроматиновый гель [47]. Исследования показывают, что при небольших (на несколько микрон) кратковременных деформациях хроматин действует подобно упругой пружине [49, 50]. При этом длительное (более 30 мин) или большое по величине приложение силы вызывает реорганизацию ядерного пространства, в том числе изменение компактизации хроматина и перемещение ядерных телц [51]. Хотя и с точки зрения реологии увеличение жесткости при уплотнении [52, 53] закономерно для подобного полимера, нельзя исключать вариант компактизации за счет изменения эпигенетического состояния, активированного через сигнальные пути в результате стресса.

Таким образом, хроматин, вероятно, играет главную роль в ответе на малые и краткие воздействия, где он ведет себя подобно упругой пружине. Также он отвечает за первичный ответ при более длительных и сильных стрессах, когда нивелирование воздействия происходит за счет реорганизации хроматина. В то же время ядерная ламинна обуславливает вторичный ответ и адаптацию к механическим воздействиям за счет увеличения своей жесткости.

Существуют и другие компоненты ядерной ламинны, которые поддерживают ее целостность и вовлечены в регуляцию жесткости ядра. Действительно, ядерная оболочка — многокомпонентная структура, где мажорные белки-ламинны взаимодействуют с более чем 100 ламин-ассоциированными белками, функции которых варьируют от передачи механического сигнала между ядром и цитоплазмой до участия в регуля-

ции миграции и дифференцировки клеток [54]. Для некоторых из этих белков была показана связь между уровнем их экспрессии и жесткостью ядерной оболочки. В частности, эмерин [55], а также SUN-белки совместно с неспринами [56], отвечающие за передачу механического сигнала от цитоскелета к ядерной ламине и хроматину, изменяют свой уровень экспрессии в тканях разной жесткости [57]. Тем не менее их функционирование и локализацию во многом определяет ламин А. Действительно, было показано, что при экспрессии ламина А без сигнала ядерной локализации эмерин агрегирует с ним на ЭПР [58]. Нарушение локализации эмерина в присутствии прогерина, мутантной формы ламина А, наблюдали и в митозе, где эмерин с задержкой диффундирует в цитоплазму и рекрутируется к ядерной ламине после цитокинеза, образуя агрегаты с прогеринном в цитоплазме [59]. Для SUN-белков получены аналогичные результаты. Chen et al. [60] показали, что SUN1 не только колокализуется с прогеринном, но и накапливается в ядерных складках, в то время как для SUN2-белков было описано снижение мобильности [61]. Кроме того, во время митоза SUN1 не деградирует, а образует агрегаты в перинуклеарном пространстве, тем самым нарушая структуру ядерной оболочки и ЭПР [60]. Эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на корреляцию между жесткостью ядра и уровнем экспрессии эмерина, SUN-белков и неспринов, именно ламин А является главным регулятором их локализации и функционирования.

Сходные результаты были получены для LBR, рецептора ламина В, однако, в отличие от обсуждаемых выше белков, для LBR была показана обратная зависимость уровня экспрессии относительно ламина А. Действительно, в экспериментах, где уровень экспрессии ламина А повышался в ответ на увеличение жесткости подложки, на которой культивировали клетки [26], для LBR была показана обратная корреляция. В случае LBR оказалось, что его экспрессия максимальна в клетках, культивируемых на мягких подложках, и снижается при увеличении жесткости [62]. Однако, в отличие от ламин В, LBR, скорее всего, не является структурным элементом и не обеспечивает прочность ядра сам по себе. Основной функцией LBR считается прикрепление гетерохроматина к ядерной ламине, причем ламин А составляет ему конкуренцию в этом взаимодействии [63]. Предположительно, по мере дифференцировки ламин А вытесняет часть LBR из взаимодействия с гетерохроматином, а также, возможно, подавляет экспрессию LBR. Таким образом, выполняя свою основную функцию, прикрепление пери-

ферического гетерохроматина к ядерной ламине, LBR лишь опосредованно участвует в ответе на механический стресс.

Можно заключить, что для многочисленных компонентов ядерной мембраны взаимодействие с ламинном А важно для их правильной локализации и функционирования. Вероятно, в случае механической нагрузки ламин А выступает в качестве первичного сенсора, который далее активизирует ремоделирование ядерной оболочки. В то же время большое разнообразие взаимодействий ламина А обеспечивает разнообразие ответов на механический стресс, которые могут быть специфичными как для ткани, так и для конкретной клетки.

ЛАМИН А И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

В связи с тем, что жесткость ядерной оболочки определяет как защиту генетического материала от внешних повреждений, так и способность клетки к миграции, можно ожидать, что в трансформированных и нормальных клетках пластичность ядра, а значит и состав ламины, будет различаться. Действительно, частым следствием опухолевой трансформации является изменение морфологии ядер клеток. Это выражается в увеличенных размерах, деформации ядерной оболочки, а также в нарушении локализации внутриядерных доменов и хроматина [64]. При этом показано, что приобретение иного ядерного фенотипа опухолевыми клетками по сравнению с клетками нормальной ткани часто связано с изменением экспрессии генов структурных белков ядерной ламины. Уровни ламин А/С, как и ламин В, изменяются при различных опухолевых заболеваниях, из чего следует, что ламины либо играют важную роль в прогрессировании рака, либо их уровень экспрессии меняется вследствие злокачественных изменений. Тем не менее не существует единой закономерности, описывающей изменение экспрессии ламин при опухолевой трансформации. Например, гиперэкспрессия ламин А/С отчетливо проявляется при карциноме яичников, сквамозно-клеточной карциноме и колоректальном раке [65–67]. При этом уровень их экспрессии снижается при базальноклеточной карциноме, лимфоме, раке молочной железы и желудка [68–71]. Для ламин В также нет единой для всех видов опухолей тенденции: так, повышенная экспрессия ламина В наблюдается при раке простаты, яичников, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, пониженная — при раке молочной железы и раке толстого кишечника [25].

Такие различия указывают на то, что развитие определенных видов опухолей либо стадий опухолевой прогрессии связано с разными функциями ламин и опосредовано их влиянием на множество процессов, таких как пролиферация, передача сигнала, дифференцировка и миграция [37].

При этом в пределах определенной группы опухолей с аналогичными характеристиками экспрессия ламин в некоторых случаях используется в качестве маркера для разделения на подтипы. Так, среди различных видов рака легких — мелкоклеточного рака легких, сквамозноклеточной карциномы и аденокарциномы — была описана дифференциальная экспрессия генов ламин А и В [72]. В некоторых случаях явная корреляция между уровнем экспрессии ламин А и прогрессией опухоли позволяет использовать ламин В в качестве диагностического маркера: циркулирующий ламин В в сочетании с виментином используется для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы [73]. Также уровень экспрессии ламин А может служить для оценки благоприятности прогноза — например, у больных раком толстой кишки II и III стадии повышен риск рецидива, если опухолевые клетки не содержат ламин А/С в составе ядерной оболочки [74]. Снижение экспрессии ламин А при ранних стадиях карциномы молочных желез коррелирует с худшим прогнозом и предположенностью к сосудистой инвазии [70].

Предполагается, что снижение концентрации ламин в составе ядерной ламин приводит к образованию более пластичных ядер. Способность к сильной деформации может благоприятствовать успешному прохождению клеток сквозь базальную мембрану и сужения, сформированные внеклеточным матриксом, и таким образом облегчать распространение злокачественных клеток и формирование метастазов [75, 76]. Так, определяющая роль сниженного уровня экспрессии ламин А для образования метастазов показана для клеток легочной аденокарциномы [77]. Прямую связь между уровнем экспрессии ламин А, жесткостью ядра, способностью к метастазированию и агрессивностью опухоли показали для рака простаты [78]. При раке яичника сниженный уровень экспрессии ламин А коррелирует с худшим прогнозом, тогда как его более высокий уровень экспрессии ассоциирован с лучшей выживаемостью пациентов [79]. Интересно, что в той же работе показали, что снижение уровня ламин А/С на 30–40% позволяло клеткам с большей эффективностью мигрировать через поры малого размера (3 мкм), однако при подавлении экспрессии на 70–80% миграция снижалась до конт-

рольной. Также при значительном нокдауне наблюдалось формирование микроядер и увеличение повреждения ДНК, нарушения системы репарации ДНК, что вероятно и было причиной снижения миграции. Таким образом, может существовать отбор, где, с одной стороны, недостаточное снижение экспрессии белка приводит к неэффективному метастазированию, а с другой — значительная потеря ведет к повреждению ДНК при миграции и к гибели клетки.

Действительно, было показано, что клетки аденокарциномы меньше подвержены апоптозу после аспирации, чем неопухолевые клетки, однако нокдаун ламин А значительно снижает их устойчивость к механическому стрессу [80]. В то же время в другом исследовании показали, что снижение ламин А в мышечных клетках меланомы и карциномы легкого ведет к увеличению миграции *in vitro* через узкие поры (3 мкм). Тем не менее нокдаун белка не давал преимуществ *in vivo* при экстравазации из сосудов легкого мыши. Кроме того, клетки, дефицитные по ламин А, формировали меньше вторичных очагов в паренхиме легкого, а при культивировании на мягком агаре — сфериды меньшего объема. Несмотря на сравнимое с контролем число повреждений ДНК и апоптотическую активность, клетки со сниженным уровнем белка демонстрировали низкую пролиферативную активность [81]. Таким образом, снижение ламин А/С не всегда дает преимущества для опухолевых клеток в инвазии. Кроме того, как показано выше, дефицит ламин А/С может быть ассоциирован со снижением пролиферативной активности и клеточным старением, однако молекулярные механизмы данных процессов остаются не до конца изученными.

Возможно, помимо физической защиты хроматина от повреждения, ламин А работает как регулятор транскрипции. Подобное свойство обнаружено у ламин В. Известно, что снижение уровня ламин В ассоциировано с раком легких: подавление ламин В1 в эпителиальных клетках легких способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, миграции клеток, росту опухоли и метастазированию [82]. Оказалось, что этот эффект обусловлен не только непосредственным влиянием количества ламин В на жесткость ламин, но и их регуляторными функциями. Ламин В1 связывает определенные области генома, которые характеризуются репрессивным состоянием хроматина и низким уровнем транскрипции [83], а значит, изменение уровня экспрессии ламин В1 будет оказывать влияние на всех партнеров этого белка. В работе Jia et al. было показано, что ламин В рекрутирует комплекс PRC2, который за счет эпигенетических меток H3K27me3

индуцирует сайленсинг генов, в том числе вовлеченных в миграцию клеток. Было показано, что потеря даже одного из аллелей ламина В1 индуцировала активацию протоонкогена *RET* и его корецептора *GFRα1* и приводила к образованию спонтанных опухолей легких. По-видимому, рецептор, кодируемый *RET*, является важным медиатором каскада, индуцированного снижением экспрессии ламина В1, поскольку одновременное подавление экспрессии гена *RET* и ламина В блокирует миграцию, рост опухоли и метастазирование. Клиническая значимость этих результатов была подтверждена анализом образцов опухоли легких человека, который показал обратную корреляцию между уровнем ламина В1 и экспрессией гена *RET* [82].

Эффекты, наблюдаемые при снижении уровня ламина В1, могут быть также обусловлены взаимодействием ламина В с гистоновыми метилтрансферазами *EZH1* и *EZH2*, которые катализируют появление гистоновой метки *H3K27me3*, характерной для гетерохроматина. При подавлении *EZH1* наблюдается тот же злокачественный фенотип, обусловленный активацией гена *RET*, что и при недостатке ламина В. Пациенты с раком легких, в тканях которых наблюдались низкие уровни экспрессии *EZH1*, имели значительно худший прогноз, чем пациенты с более высокой экспрессией *EZH1* [84].

Эти результаты подтверждают, что снижение уровня экспрессии ламина В1 может играть роль в стимулировании инициации, прогрессирования и злокачественности рака легких. Ламин В1 действует как опухолевый супрессор при раке легких, а эпигенетическая дерепрессия *RET* из-за потери рекрутирования *PRC2* и *EZH1* на хроматин индуцирует злокачественный фенотип в эпителиальных клетках легких со сниженным уровнем ламина В1.

Как уже было сказано выше, снижение жесткости ламин и, соответственно, увеличение ее пластичности может происходить лишь до определенного предела, т.к. избыточная деформация ядра связана с повреждением генетического материала. Можно предположить, что именно по этой причине в случае некоторых опухолей наблюдается не снижение, а повышение уровня экспрессии ламин. Действительно, в клетках аденокарциномы с повышенным уровнем ламина А снижается частота повреждений ДНК при миграции через узкие поры (3 мкм) [79]. Аналогично, для клеток рака поджелудочной железы показано, что повышенная экспрессия ламина А коррелирует и с жесткостью ядра, и с инвазивным потенциалом клетки [85]. Повышение уровня экспрессии ламина А обнаружено и в клетках рака простаты и коррелирует со степенью инва-

зии [86]. В том же исследовании показано, что гиперэкспрессия ламина А усиливает активность клеточного пути *PI3K/AKT/PTEN* за счет петли обратной связи ламин А — *PI3K*.

Кроме того, повышение уровня ламина А может быть важным для формирования вторичного очага циркулирующими опухолевыми клетками. Оказалось, что при переводе клеток в суспензию разрушение цитоскелета компенсируется стабилизацией ламина А. При повторном прикреплении к подложке клетки обладали большей адгезией, формировали больше фокальных контактов и стресс-фибрилл по сравнению с клетками, постоянно культивируемыми на подложке. В то же время подвижность повторно прикрепленных клеток была снижена, что, вероятно, связано с увеличением адгезии. Через 48 ч после прикрепления содержание в них ламина А снижалось до характерного для адгезионной культуры. Жесткость поверхности также была повышена как минимум в течение 12 ч. Кроме того, нокдаун ламина А приводил к снижению эффективности повторного прикрепления, что подтверждает гипотезу о том, что ламин А может координировать восстановление цитоскелета и, в частности, организацию актина [87]. Таким образом, гиперэкспрессия ламина А может давать преимущество за счет более эффективного прикрепления циркулирующих опухолевых клеток к эндотелию, однако значительное повышение уровня белка может снизить дальнейшую экстравазацию из-за низкой подвижности, связанной как с высокой адгезией, так и с высокой жесткостью клетки. Также следует отметить, что на данный момент случаев, когда повышение уровня экспрессии ламина А связано с повышением метастатической активности, известно намного меньше, чем примеров обратной зависимости.

Для ламин В в ряде работ также показана прямая связь между уровнем его экспрессии и метастазированием. Обнаружено, что в опухолях поджелудочной железы повышенная экспрессия ламина В1 коррелирует с низким уровнем дифференцировки и высоким метастатическим и пролиферативным потенциалом [88]. Напротив, сниженная экспрессия ламина В1 ингибирует формирование рака толстой кишки за счет запуска процессов старения и экспрессии белков *p53* и *p21* [89]. По-видимому, как и во время эмбрионального развития [45], ламин В1 поддерживает жизнеспособность мигрирующих клеток, защищая геном от механических повреждений.

Тем не менее и в случае канцерогенеза не следует все эффекты повышения уровня экспрессии ламин сводить только к механическим свойствам ядерной оболочки и недо-

оценивать регуляторный аспект. Так, один из возможных механизмов, объясняющих влияние ламина В на миграцию клеток, основан на регуляции связи ядра с цитоскелетом. На клетках меланомы было показано, что повышение уровня экспрессии ламина В1 предотвращает образование перинуклеарного актина и приводит к увеличению эффективности клеточной миграции. По-видимому, повышенный уровень экспрессии ламина В1 может способствовать миграции клеток за счет ингибирования ассоциации ядерной оболочки с актиновыми филаментами, что увеличивает пластичность клетки [90].

Таким образом, современные данные показывают, что ламины играют важную роль при опухолевой трансформации клеток и могут быть важной мишенью для противоопухолевой терапии. При этом следует учитывать, что разнообразие механизмов канцерогенеза, широкий спектр функций ламин, а также иногда противоположные эффекты, наблюдаемые при изменении уровня экспрессии ламин в разных типах опухолей, не позволяют ожидать единого решения для всех видов злокачественных новообразований. Поиск терапевтических решений, нацеленных на ламины, требует тщательного изучения роли ламин в каждом виде опухоли и их влияния на каждом этапе ее малигнизации и прогрессии.

ЛАМИНОПАТИИ: ОДИН ГЕН – МНОЖЕСТВО ФУНКЦИЙ

В связи с тем, что ламины являются перспективной мишенью для противоопухолевой терапии, важным объектом изучения являются ламинопатии – группа заболеваний, связанных с нарушением экспрессии одного из генов ламин. На данный момент известно как минимум 500 мутаций в ламине А/С и 15 связанных с ними патологий [91]. Совершенно иначе обстоит дело с ламинами В-типа. До недавнего времени было известно только два заболевания – аутосомно-доминантная лейкодистрофия и приобретенная частичная липодистрофия (синдром Барракера). Первое является нейродегенеративным заболеванием, вызывающим потерю миелина в центральной нервной системе в зрелом возрасте. Оно обусловлено дупликацией гена *LMNB1*, приводящей к гиперэкспрессии белка [92]. Предрасположенность к развитию синдрома Барракера ассоциирована с однонуклеотидными полиморфизмами в гене *LMNB2* [93]. Кроме того, недавно была описана группа мутаций *LMNB1* в *coil*-доменах, ассоциированная с аутосомно-доминантной микроцефалией [94].

Ламинопатии можно условно разделить на две подгруппы. К первой относят заболевания, при которых критическим изменениям подвергаются клетки определенного происхождения, такие ламинопатии являются тканеспецифичными [95]. Чаще всего они поражают клетки жировой или мышечной ткани. К этой подгруппе относят мандибулоакральную дисплазию [96], семейную парциальную липодистрофию 2-го типа [97], генерализованную липоатрофию [98], при которых наблюдается нарушение развития жировой и костной тканей. Некоторые мутации вызывают мышечные дистрофии и миопатии. У пациентов с данным видом ламинопатий также развивается дилатационная кардиомиопатия, что чаще всего и является причиной летального исхода. Также был описан другой вид мутаций *LMNA*, которые опосредуют проявления признаков дилатационной кардиомиопатии, но при этом скелетные мышцы не подвергаются повреждениям [99]. Ламинопатии нервной ткани редки и включают на текущий момент одно заболевание – болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 2В1, которая ассоциирована с гомозиготной мутацией *LMNA* R298С и является крайне редким нарушением функционирования моторных и сенсорных волокон периферической нервной системы [100].

Вторую подгруппу ламинопатий формируют прогероидные синдромы, при которых наблюдается повреждение нескольких систем организма и некоторые признаки преждевременного старения. Прогерия Хатчинсона–Гилфорда (HGPS) является наиболее изученным заболеванием в этой категории. Данная патология отличается ранней манифестацией: первые признаки прогерии проявляются в первые годы постнатального развития и включают задержку роста, запоздалое прорезывание зубов, микрогнатию, алопецию и склеродермальные изменения кожи. С возрастом также развиваются заболевания коронарных артерий и остеопороз. Пациенты с прогерией, как правило, умирают до достижения 20 лет в результате инфаркта или инсульта [101, 102]. Распространенной мутацией *LMNA*, сопряженной с фенотипом HGPS, является G608G (с.1824C>T), которая активирует скрытый сайт сплайсинга – в результате зрелая мРНК содержит делецию в 150 н.о. Полученный усеченный белок не содержит сайта узнавания протеиназы ZMPSTE24, что ведет к неправильному созреванию белка и образованию стабильно фарнезилированной и карбоксиметилированной изоформы белка ламина А, называемой прогерином или ламинотомом АΔ50. Сформированный белок по своему строению напоминает проламин А [101].

К ламинопатиям также относят заболевания, вызываемые мутациями белков, взаимодействующих с ламинами. Так, мутации в гене *ZMPSTE24*, в результате которых теряется каталитическая активность, ассоциированы как с тканеспецифическими [103], так и с мультисистемными заболеваниями: атипичным HGPS и рестриктивной дермопатией. Последняя связана с полной потерей активности фермента, которая может быть вызвана одной из 10 обнаруженных мутаций [104]. Рестриктивная дермопатия отличается высокой тяжестью фенотипа [105] и встречается достаточно редко — на данный момент описано около 60 случаев [106]. Клинические проявления наблюдаются при рождении и легко узнаваемы: тонкая, но при этом жесткая кожа с возникающими эрозиями в местах изгибов, поверхностные сосуды, типичный дисморфизм лица, а также множественные контрактуры суставов. Большинство младенцев с рестриктивной дермопатией погибают на первой неделе жизни [107]. Из-за снижения активности *ZMPSTE24* в случае как атипичного HGPS, так и рестриктивной дермопатии, на ядерной оболочке накапливается преламин А, который сохраняет свой фарнезилированный хвост подобно прогерину и отвечает за те же ядерные дефекты [108].

Интересно отметить, что и преламин А и прогерин детектируются и при нормальном старении. Так, у единичных клеток в первичной культуре фибробластов, полученных от пожилых здоровых людей (81–96 лет), наблюдаются нарушение формы ядра, изменение эпигенетических паттернов и другие ядерные аномалии, похожие на проявления HGPS [109]. Кроме того, в клетках пожилых людей, как и в клетках пациентов с HGPS, ядерные дефекты усиливаются с пассажем, что не наблюдается для первичных фибробластов молодых здоровых доноров (3–11 лет). Дефекты в основном связаны с асимметрией ядра и повышением числа не восстановленных повреждений ДНК, которые детектируются как фокусы фосфорилированного гистона H2AX.

На данный момент механизмы, лежащие в основе патогенеза и разнообразия ламинопатий, не совсем ясны. Существует несколько гипотез, основанных на изученных функциях ядерной ламины. Согласно первой («структурной») гипотезе, предполагается, что нарушение структуры ламин приводит к формированию хрупких ядер и способствует разрушению клеток и тканей, подверженных постоянному механическому воздействию [72, 110]. Вторая гипотеза утверждает, что ядерная ламина скорее регулирует экспрессию генов, чем играет роль

каркаса. Действительно, неоспоримо участие ядерной ламины в изменении активности генов на разных уровнях, например, за счет организации хроматина, секвестирования белков, вовлеченных в различные клеточные пути [72, 111]. Однако с накоплением данных в области механотрансдукции стало понятно, насколько сильно связаны между собой механические свойства ядерной оболочки, ее контакт с цитоскелетом и регуляция активности генов. На основе полученных знаний была сформулирована новая гипотеза, объединяющая две вышеописанные. Она постулирует, что при ламинопатиях нарушаются сложные взаимосвязанные механизмы механотрансдукции, организации хроматина и регуляции экспрессии, главным звеном которых является ядерная ламина [112].

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЯДЕРНОЙ ЛАМИНЫ ПРИ ПРОГЕРИИ

Прогерин, накапливающийся в клетках при прогерии Хатчинсона–Гилфорда, представляет собой чрезвычайно интересный объект для изучения в первую очередь в связи с тем, что он способствует снижению пластичности ядра. Отсутствие сайта узнавания протеиназы *ZMPSTE24* и неправильное созревание белка приводит к накоплению стабильно фарнезилированной и карбоксиметилированной изоформы белка ламина А. По своему строению прогерин напоминает ламины В-типа, в норме сохраняющие фарнезильную группу, что обеспечивает их хорошее взаимодействие с ядерной мембраной [113, 114].

В связи с тем, что пластичность ядра оказывает определяющее влияние на способность клеток к миграции, можно предположить, что накопление прогерина будет препятствовать этому процессу. Действительно, при экспрессии прогерина в клетках аденокарциномы человека A549 эффективность миграции снижалась вдвое в трансвеллах с порами диаметром 8 мкм, покрытых матригелем [115]. Это верно и для первичных фибробластов, взятых у пациентов с прогерией: только около 30% клеток мигрировали через микрофлюидные камеры с порами размером 6–10 мкм, в то время как для первичных фибробластов здоровых людей доля мигрировавших клеток достигает 80% [116]. Наши систематические исследования на клеточной линии фибросаркомы человека HT1080 подтверждают изложенные выше данные: при экспрессии прогерина доля мигрировавших клеток через поры с диаметром 3 мкм снижалась в три раза [117].

При этом, несмотря на общее увеличение жесткости в присутствии прогерина и преламина, ядро становится более хрупким на излом. Так, в клетках, взятых у больных прогерией, чаще обнаруживают ядерные почки — свидетельства недавних разломов ядерной оболочки [118]. При миграции через узкие поры в ядре в норме также могут возникать разрывы [119], однако в случае клеток HGPS-пациентов их содержание повышено [120]. Кроме того, нарушение целостности ядерной оболочки, по-видимому, индуцирует разрывы ДНК, что объясняет повышенную вероятность повреждения как у больных прогерией [121], так и в случае миграции клеток в узких пространствах [122].

Любопытно, что несмотря на чрезвычайно высокий уровень повреждения ДНК, у пациентов с прогерией Хатчинсона—Гилфорда не было выявлено случаев формирования очагов опухолевого роста [121], что, с одной стороны, может быть связано с ранней смертностью больных, а с другой, с активацией сигнальных путей, препятствующих дедифференцировке клеток в результате экспрессии прогерина [123]. Показано, что в клетках HGPS повышена онкосупрессорная активность белка BRD4 [123], причем его действие независимо от p53- и Rb-сигнальных путей. Предполагается, что BRD4 обеспечивает устойчивость к онкогенной трансформации за счет индуцируемого прогеринном перераспределения его сайтов связывания по всему геному.

По-видимому, экспрессия прогерина и преламина может ингибировать метастазирование не только за счет увеличения жесткости ядра, но и за счет подавления путей дедифференцировки и пролиферации или активации «старения».

Таким образом, изменение состава ядерной оболочки действительно может быть эффективным способом регуляции способности клетки к миграции.

Важно отметить, что накопление преламина А можно индуцировать с помощью ингибирования последней стадии созревания ламина А, за которую отвечает специфическая протеиназа ZMPSTE24. В связи с этим ZMPSTE24 является потенциальной мишенью для терапии, направленной на подавление метастазирования [124]. Интересно, что сегодня уже существуют фармацевтические препараты, способные ингибировать активность ZMPSTE24. В частности, прототипами потенциальных низкомолекулярных ингибиторов могут служить ингибиторы ВИЧ-протеиназ, например лопинавир, который наиболее эффективно ингибирует активность ZMPSTE24 и приводит к накоплению преламина [125]. Лопинавир является хорошо исследованным фармацевтическим препаратом с долгой историей

применения и тщательно изученными эффектами. Важно подчеркнуть, что большинство исследований по индукции накопления преламина А с помощью ингибирования ZMPSTE24 показывают полную обратимость эффектов после удаления лопинавира. Например, через 5–7 ч после отмывки от лопинавира в клетках остеосаркомы человека Saos-2 уровень преламина А падает примерно в 2 раза и через 24 ч уже не детектируется вестерн-блоттингом [126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность регулировать механические свойства ядерной оболочки, а значит, и способность клетки к миграции и, в частности, к метастазированию, является заманчивой перспективной и, по-видимому, достижимым результатом. Пониженная экспрессия ламина А в опухолях приводит к повышению пластичности ядра, что, в свою очередь, облегчает миграцию опухолевых клеток в ограниченном пространстве при метастазировании, и повышению уровня генетической нестабильности трансформированных клеток из-за возникновения разрывов ДНК при деформации ядер. С другой стороны, нарушение созревания ламина А, например, при прогероидных синдромах ламинопатийного происхождения (прогерия Хатчинсона—Гилфорда, рестриктивная дермопатия и др.) приводит к увеличению жесткости ядерной оболочки. Анализ этих данных позволяет предположить, что возможным эффективным путем изменения пластичности ядра может быть направленное воздействие на ферменты созревания ламина А, в первую очередь ZMPSTE24. Использование ингибиторов ZMPSTE24 для индукции накопления непротессированной формы ламина А и увеличения жесткости ядер может рассматриваться в качестве элемента комплексной терапии некоторых типов опухолей для торможения метастазирования после удаления первичного очага. Однако важно подчеркнуть, что увеличение жесткости ядерной оболочки не всегда связано со сниженной способностью к метастазированию, в некоторых случаях наблюдается обратная зависимость. В связи с тем, что причины такой вариабельности неизвестны, требуются дальнейшие исследования роли ядерной оболочки при метастазировании, а также механизмов влияния уровня экспрессии ламин на этот процесс.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фунда-

ментальных исследований (проект № 19-315-90069) и Российского научного фонда (проект № 171501290П).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Екатерине Рюминой за помощь в технической подготовке текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raab, M., Gentili, M., de Belly, H., Thiam, H.-R., Vargas, P., et al. (2016) ESCRT III repairs nuclear envelope ruptures during cell migration to limit DNA damage and cell death, *Science*, **352**, 359-362, doi: 10.1126/science.aad7611.
2. Lämmermann, T., Bader, B.L., Monkley, S. J., Words, T., Wedlich-Söldner, R., et al. (2008) Rapid leukocyte migration by integrin-independent flowing and squeezing, *Nature*, **453**, 51-55, doi: 10.1038/nature06887.
3. Denais, C.M., Gilbert, R. M., Isermann, P., McGregor, A. L., te Lindert, M., et al. (2016) Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration, *Science*, **352**, 353-358, doi: 10.1126/science.aad7297.
4. Caille, N., Thoumine, O., Tardy, Y., and Meister, J.-J. (2002) Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells, *J. Biomech.*, **35**, 177-187, doi: 10.1016/S0021-9290(01)00201-9.
5. Guilak, F., Tedrow, J. R., and Burgkart, R. (2000) Viscoelastic properties of the cell nucleus, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269**, 781-786, doi: 10.1006/bbrc.2000.2360.
6. Shankar, A., Syamala, S., and Kalidindi, S. (2010) Insufficient rest or sleep and its relation to cardiovascular disease, diabetes and obesity in a national, multiethnic sample, *PLoS One*, **5**, e14189, doi: 10.1371/journal.pone.0014189.
7. Wolf, K., te Lindert, M., Krause, M., Alexander, S., te Riet, J., et al. (2013) Physical limits of cell migration: Control by ECM space and nuclear deformation and tuning by proteolysis and traction force, *J. Cell Biol.*, **201**, 1069-1084, doi: 10.1083/jcb.201210152.
8. Finlan, L.E., and Bickmore, W.A. (2008) Porin new light onto chromatin and nuclear organization, *Genome Biol.*, **9**, 222, doi: 10.1186/gb-2008-9-5-222.
9. Mewborn, S. K., Puckelwartz, M. J., Abuisneineh, F., Fahrenbach, J. P., Zhang, Y., et al. (2010) Altered chromosomal positioning, compaction, and gene expression with a lamin A/C gene mutation, *PLoS One*, **5**, e14342, doi: 10.1371/journal.pone.0014342.
10. Dechat, T., Adam, S. A., Taimen, P., Shimi, T., and Goldman, R. D. (2010) Nuclear lamins, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2**, 1-23, doi: 10.1101/cshperspect.a000547.
11. Schirmer, E.C., Guan, T., and Gerace, L. (2001) Involvement of the lamin rod domain in heterotypic lamin interactions important for nuclear organization, *J. Cell Biol.*, **152**, 479-489, doi: 10.1083/jcb.153.3.479.
12. Fuchs, E., Weber, K. (1994) Intermediate filaments: structure, dynamics, function and disease, *Annu. Rev. Biochem.*, **63**, 345-82, doi: 10.1146/annurev.bi.63.070194.002021.
13. McKeon, F. D., Kirschner, M. W., and Caput, D. (1986) Homologies in both primary and secondary structure between nuclear envelope and intermediate filament proteins, *Nature*, **319**, 463-468, doi: 10.1038/319463a0.
14. Rusiñol, A. E., Sinensky, M. S. (2006) Farnesylated lamins, progeroid syndromes and farnesyl transferase inhibitors, *J. Cell Sci.*, **119**, 3265-3272, doi: 10.1242/jcs.03156.
15. Adam, S.A., Butin-Israeli, V., Cleland, M. M., Shimi, T., and Goldman, R. D. (2013) Disruption of lamin B1 and lamin B2 processing and localization by farnesyltransferase inhibitors, *Nucleus*, **4**, 142-150, doi: 10.4161/nucl.24089.
16. Güttinger, S., Laurell, E., and Kutay, U. (2009) Orchestrating nuclear envelope disassembly and reassembly during mitosis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 178-191, doi: 10.1038/nrm2641.
17. Aebi, U., Cohn, J., Buhle, L., Gerace, L. (1986) The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments, *Nature*, **323**, 560-564, doi: 10.1038/323560a0.
18. Hennekes, H., Nigg, E.A. (1994) The role of isoprenylation in membrane attachment of nuclear lamins. A single point mutation prevents proteolytic cleavage of the lamin A precursor and confers membrane binding properties, *J. Cell Sci.*, **107**, 1019-29.
19. Stuurman, N., Heins, S., and Aebi, U. (1998) Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions, *J. Struct. Biol.*, **122**, 42-66, doi: 10.1006/jsbi.1998.3987.
20. Shimi, T., Butin-Israeli, V., Adam, S. A., and Goldman, R. D. (2010) Nuclear lamins in cell regulation and disease, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **75**, 525-531, doi: 10.1101/sqb.2010.75.045.
21. Turgay, Y., Eibauer, M., Goldman, A. E., Shimi, T., Khayat, M., et al. (2017) The molecular architecture of lamins in somatic cells, *Nature*, **543**, 261-264, doi: 10.1038/nature21382.
22. Shimi, T., Pflieger, K., Kojima, S. I., Pack, C. G., Solovei, I., et al. (2008) The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription, *Genes Dev.*, **22**, 3409-3421, doi: 10.1101/gad.1735208.
23. Zhironkina, O. A., Kurchashova, S. Y., Pozharskaia, V. A., Cherepanynets, V. D., Strelkova, O. S., et al. (2016) Mechanisms of nuclear lamina growth in interphase, *Histochem. Cell Biol.*, **145**, 419-432, doi: 10.1007/s00418-016-1419-6.
24. Cho, S., Vashisth, M., Abbas, A., Majkut, S., Vogel, K., Xia, Y., et al. (2019) Mechanosensing by the lamina protects against nuclear rupture, DNA damage, and cell-cycle arrest, *Dev. Cell*, **49**, 920-935, doi: 10.1016/j.devcel.2019.04.020.
25. Irianto, J., Pfeifer, C. R., Ivanovska, I. L., Swift, J., and Discher, D. E. (2016) Nuclear lamins in cancer, *Cell. Mol. Bioeng.*, **9**, 258-267, doi: 10.1007/s12195-016-0437-8.
26. Swift, J., Ivanovska, I. L., Buxboim, A., Harada, T., Dingal, P. C. D. P., et al. (2013) Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation, *Science*, **341**, 1240104, doi: 10.1126/science.1240104.
27. Pajerowski, J. D., Dahl, K. N., Zhong, F. L., Sammak, P. J., and Discher, D. E. (2007) Physical plasticity of the nucleus in stem cell differentiation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 15619-24, doi: 10.1073/pnas.0702576104.
28. Lammerding, J., Fong, L. G., Ji, J. Y., Reue, K., Stewart, C. L., et al. (2006) Lamins A and C but Not Lamin B1 regulate nuclear mechanics, *J. Biol. Chem.*, **281**, 25768-25780, doi: 10.1074/jbc.M513511200.
29. Jung, H.J., Coffinier, C., Choe, Y., Beigneux, A. P., Davies, B. S. J., et al. (2012) Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA, *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E423-31, doi: 10.1073/pnas.1111780109.
30. Constantinescu, D., Gray, H. L., Sammak, P. J., Schatten, G. P., and Csoka, A. B. (2006) Lamin A/C expression is a marker of mouse and human embryonic stem cell differentiation, *Stem Cells*, **24**, 177-185, doi: 10.1634/stemcells.2004-0159.
 31. Pekovic, V., and Hutchison, C. J. (2008) Adult stem cell maintenance and tissue regeneration in the ageing context: the role for A-type lamins as intrinsic modulators of ageing in adult stem cells and their niches, *J. Anat.*, **213**, 5-25, doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00928.x.
 32. Mounkes, L.C., Kozlov, S., Hernandez, L., Sullivan, T., and Stewart, C. L. (2003) A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins, *Nature*, **423**, 298-301, doi: 10.1038/nature01631.
 33. Prather, R. S., Kubiak, J., Maul, G. G., First, N. L., and Schatten, G. (1991) The expression of nuclear lamin A and C epitopes is regulated by the developmental stage of the cytoplasm in mouse oocytes or embryos, *J. Exp. Zool.*, **257**, 110-114, doi: 10.1002/jez.1402570114.
 34. Rober, R.A., Sauter, H., Weber, K., and Osborn, M. (1990) Cells of the cellular immune and hemopoietic system of the mouse lack lamins A/C: distinction versus other somatic cells, *J. Cell Sci.*, **95**, 587-598.
 35. Schäpe, J., Prauße, S., Radmacher, M., and Stick, R. (2009) Influence of lamin A on the mechanical properties of amphibian oocyte nuclei measured by atomic force microscopy, *Biophys. J.*, **96**, 4319-4325, doi: 10.1016/j.bpj.2009.02.048.
 36. Harada, T., Swift, J., Irianto, J., Shin, J.-W., Spinler, K. R., et al. (2014) Nuclear lamin stiffness is a barrier to 3D migration, but softness can limit survival, *J. Cell Biol.*, **204**, 669-682, doi: 10.1083/jcb.201308029.
 37. Rowat, A. C., Jaalouk, D. E., Zwerger, M., Ung, W. L., Eydelnant, I. A., et al. (2013) Nuclear envelope composition determines the ability of neutrophil-type cells to passage through micron-scale constrictions, *J. Biol. Chem.*, **288**, 8610-8618, doi: 10.1074/jbc.M112.441535.
 38. Shah, P., Hobson, C. M., Cheng, S., Colville, M. J., Paszek, M. J., et al. (2021) Nuclear deformation causes DNA damage by increasing replication stress, *Curr. Biol.*, **31**, 753-765, doi: 10.1016/j.cub.2020.11.037.
 39. Olins, A. L., Herrmann, H., Lichter, P., Kratzmeier, M., Doenecke, D., and Olins, D. E. (2001) Nuclear Envelope and chromatin compositional differences comparing undifferentiated and retinoic acid- and phorbol ester-treated HL-60 cells, *Exp. Cell Res.*, **268**, 115-127, doi: 10.1006/excr.2001.5269.
 40. Pillay, J., den Braber, I., Vriskoop, N., Kwast, L. M., de Boer, R. J., et al. (2010) *In vivo* labeling with 2H₂O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days, *Blood*, **116**, 625-627, doi: 10.1182/blood-2010-01-259028.
 41. Shin, J.W., Swift, J., Ivanovska, I., Spinler, K. R., Buxboim, A., and Discher, D. E. (2013) Mechanobiology of bone marrow stem cells: from myosin-II forces to compliance of matrix and nucleus in cell forms and fates, *Differentiation*, **86**, 77-86, doi: 10.1016/j.diff.2013.05.001.
 42. Kittisopikul, M., Shimi, T., Tatli, M., Tran, J. R., Zheng, Y., et al. (2021) Computational analyses reveal spatial relationships between nuclear pore complexes and specific lamins, *J. Cell Biol.*, **220**, e202007082, doi: 10.1083/JCB.202007082.
 43. Moir, R. D., Spann, T. P., Herrmann, H., and Goldman, R. D. (2000) Disruption of nuclear lamin organization blocks the elongation phase of DNA replication, *J. Cell Biol.*, **149**, 1179-91, doi: 10.1083/jcb.149.6.1179.
 44. Vergnes, L., Péterfy, M., Bergo, M. O., Young, S. G., and Reue, K. (2004) Lamin B1 is required for mouse development and nuclear integrity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10428-33, doi: 10.1073/pnas.0401424101.
 45. Coffinier, C., Jung, H. J., Nobumori, C., Chang, S., Tu, Y., et al. (2011) Deficiencies in lamin B1 and lamin B2 cause neurodevelopmental defects and distinct nuclear shape abnormalities in neurons, *Mol. Biol. Cell*, **22**, 4461-4703, doi: 10.1091/mbc.E11-06-0504.
 46. Chen, N. Y., Yang, Y., Weston, T. A., Belling, J. N., Heizer, P., et al. (2019) An absence of lamin B1 in migrating neurons causes nuclear membrane ruptures and cell death, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 25870-25879, doi: 10.1073/pnas.1917225116.
 47. Banigan, E. J., Stephens, A. D., Marko, J. F. (2017) Mechanics and buckling of biopolymeric shells and cell nuclei, *Biophys. J.*, **113**, 1654-63, doi: 10.1016/j.bpj.2017.08.034.
 48. Ou, H. D., Phan, S., Deerinck, T. J., Thor, A., Ellisman, M. H., and O'Shea, C. C. (2017) ChromEMT: visualizing 3D chromatin structure and compaction in interphase and mitotic cells, *Science*, **357**, eaag0025, doi: 10.1126/science.aag0025.
 49. Bouck, D. C., and Bloom, K. (2007) Pericentric Chromatin is an elastic component of the mitotic spindle, *Curr. Biol.*, **17**, 741-748, doi: 10.1016/j.cub.2007.03.033.
 50. Stephens, A. D., Banigan, E. J., Adam, S. A., Goldman, R. D., and Marko, J. F. (2017) Chromatin and lamin A determine two different mechanical response regimes of the cell nucleus, *Mol. Biol. Cell*, **28**, 1984-1996, doi: 10.1091/mbc.E16-09-0653.
 51. Booth-Gauthier, E. A., Alcoser, T. A., Yang, G., and Dahl, K. N. (2012) Force-induced changes in subnuclear movement and rheology, *Biophys. J.*, **103**, 2423-2431, doi: 10.1016/j.bpj.2012.10.039.
 52. Chalut, K. J., Höpfler, M., Lautenschläger, F., Boyde, L., Chan, C. J., et al. (2012) Chromatin decondensation and nuclear softening accompany Nanog downregulation in embryonic stem cells, *Biophys. J.*, **103**, 2060-2070, doi: 10.1016/j.bpj.2012.10.015.
 53. Spagnol, S. T., and Dahl, K. N. (2016) Spatially resolved quantification of chromatin condensation through differential local rheology in cell nuclei fluorescence lifetime imaging, *PLoS One*, **11**, e0146244, doi: 10.1371/journal.pone.0146244.
 54. Gerace, L., and Tapia, O. (2018) Messages from the voices within: regulation of signaling by proteins of the nuclear lamina, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **52**, 14-21, doi: 10.1016/j.ccb.2017.12.009.
 55. Koch, A. J., and Holaska, J. M. (2014) Emerin in health and disease, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **29**, 95-106, doi: 10.1016/j.semcdb.2013.12.008.
 56. Bouzid, T., Kim, E., Riehl, B. D., Esfahani, A. M., Rosenbohm, J., et al. (2019) The LINC complex, mechanotransduction, and mesenchymal stem cell function and fate, *J. Biol. Eng.*, **13**, 1-12, doi: 10.1186/s13036-019-0197-9.
 57. Buxboim, A., Irianto, J., Swift, J., Athirasala, A., Shin, J.-W., et al. (2017) Coordinated increase of nuclear tension and lamin-A with matrix stiffness outcompetes lamin-B receptor that favors soft tissue phenotypes, *Mol. Biol. Cell*, **28**, 3333-3348, doi: 10.1091/mbc.E17-06-0393.
 58. Wu, D., Flannery, A.R., Cai, H., Ko, E., and Cao, K. (2014) Nuclear localization signal deletion mutants of lamin A and progerin reveal insights into lamin A processing and emerin targeting, *Nucleus*, **5**, 66-74, doi: 10.4161/nucl.28068.
 59. Eisch, V., Lu, X., Gabriel, D., and Djabali, K. (2016) Progerin impairs chromosome maintenance by depleting CENP-F from metaphase kinetochores in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts, *Oncotarget*, **7**, 24700-24718, doi: 10.18632/oncotarget.8267.

60. Chen, Z.-J., Wang, W.-P., Chen, Y.-C., Wang, J.-Y., Lin, W.-H., et al. (2014) Dysregulated interactions between lamin A and SUN1 induce abnormalities in the nuclear envelope and endoplasmic reticulum in progeric laminopathies, *J. Cell Sci.*, **127**, 1792-1804, doi: 10.1242/jcs.139683.
61. Chang, W., Wang, Y., Luxton, G. W. G., Östlund, C., Worman, H. J., and Gundersen, G. G. (2019) Imbalanced nucleocytoskeletal connections create common polarity defects in progeria and physiological aging, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 3578-3583, doi: 10.1073/pnas.1809683116.
62. Subramanian, G., Chaudhury, P., Malu, K., Fowler, S., Manmode, R., et al. (2012) Lamin B receptor regulates the growth and maturation of myeloid progenitors via its sterol reductase domain: implications for cholesterol biosynthesis in regulating myelopoiesis, *J. Immunol.*, **188**, 85-102, doi: 10.4049/jimmunol.1003804.
63. Solovei, I., Wang, A. S., Thanisch, K., Schmidt, C. S., Krebs, S., et al. (2013) LBR and lamin A/C sequentially tether peripheral heterochromatin and inversely regulate differentiation, *Cell*, **152**, 584-598, doi: 10.1016/j.cell.2013.01.009.
64. Zink, D., Fischer, A. H., Nickerson, J. A. (2004) Nuclear structure in cancer cells, *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 677-87, doi: 10.1038/nrc1430.
65. Hudson, M. E., Pozdnyakova, I., Haines, K., Mor, G., and Snyder, M. (2007) Identification of differentially expressed proteins in ovarian cancer using high-density protein microarrays, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 17494-9, doi: 10.1073/pnas.0708572104.
66. Tilli, C. M. L. J., Ramaekers, F. C. S., Broers, J. L. V., Hutchison, C. J., and Neumann, H. A. M. (2003) Lamin expression in normal human skin, actinic keratosis, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma, *Br. J. Dermatol.*, **148**, 102-109, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05026.x.
67. Willis, N. D., Cox, T. R., Rahman-Casañs, S. F., Smits, K., Przyborski, S. A., et al. (2008) Lamin A/C is a risk biomarker in colorectal cancer, *PLoS One*, **3**, e2988, doi: 10.1371/journal.pone.0002988.
68. Venables, R. S., McLean, S., Luny, D., Moteleb, E., Morley, S., et al. (2001) Expression of individual lamins in basal cell carcinomas of the skin, *Br. J. Cancer*, **84**, 512-519, doi: 10.1054/bjoc.2000.1632.
69. Agrelo, R., Setien, F., Espada, J., Artiga, M. J., Rodriguez, M., et al. (2005) Inactivation of the lamin A/C gene by cpg island promoter hypermethylation in hematologic malignancies, and its association with poor survival in nodal diffuse large B-Cell lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 3940-3947, doi: 10.1200/JCO.2005.11.650.
70. Alhudiri, I. M., Nolan, C. C., Ellis, I. O., Elzagheid, A., Rakha, E. A., et al. (2019) Expression of Lamin A/C in early-stage breast cancer and its prognostic value, *Breast Cancer Res. Treat.*, **174**, 661-8, doi: 10.1007/s10549-018-05092-w.
71. Moss, S. F., Krivosheyev, V., de Souza, A., Chin, K., Gaetz, H. P., et al. (1999) Decreased and aberrant nuclear lamin expression in gastrointestinal tract neoplasms, *Gut*, **45**, 723-729, doi: 10.1136/gut.45.5.723.
72. Broers, J. L. V., Peeters, E. A. G., Kuijpers, H. J. H., Endert, J., Bouten, C. V. C., et al. (2004) Decreased mechanical stiffness in LMNA^{-/-} cells is caused by defective nucleo-cytoskeletal integrity: implications for the development of laminopathies, *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 2567-2580, doi: 10.1093/hmg/ddh295.
73. Wong, K.-F., and Luk, J. M. (2012) in *Liver Proteomics*, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 295-310.
74. Belt, E. J. T., Fijneman, R. J. A., van den Berg, E. G., Bril, H., Delis-van Diemen, P. M., et al. (2011) Loss of lamin A/C expression in stage II and III colon cancer is associated with disease recurrence, *Eur. J. Cancer*, **47**, 1837-1845, doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.025.
75. Friedl, P., Wolf, K., and Lammerding, J. (2011) Nuclear mechanics during cell migration, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **23**, 55-64, doi: 10.1016/j.ceb.2010.10.015.
76. Van Helvert, S., Storm, C., Friedl, P. (2018) Mechanoreciprocity in cell migration, *Nat. Cell Biol.*, **20**, 8-20, doi: 10.1038/s41556-017-0012-0.
77. Kaspi, E., Frankel, D., Guinde, J., Perrin, S., Laroumagne, S., et al. (2017) Low lamin A expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusions is a pejorative factor associated with high number of metastatic sites and poor performance status, *PLoS One*, **12**, e0183136, doi: 10.1371/journal.pone.0183136.
78. Khan, Z. S., Santos, J. M., and Hussain, F. (2018) Aggressive prostate cancer cell nuclei have reduced stiffness, *Biomicrofluidics*, **12**, 014102, doi: 10.1063/1.5019728.
79. Wang, Y., Jiang, J., He, L., Gong, G., and Wu, X. (2019) Effect of lamin-A expression on migration and nuclear stability of ovarian cancer cells, *Gynecol. Oncol.*, **152**, 166-176, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.030.
80. Mitchell, M. J., Denais, C., Chan, M. F., Wang, Z., Lammerding, J., and King, M. R. (2015) Lamin A/C deficiency reduces circulating tumor cell resistance to fluid shear stress, *Am. J. Physiol. Physiol.*, **309**, C736-746, doi: 10.1152/ajpcell.00050.2015.
81. Roncato, F., Regev, O., Feigelson, S. W., Yadav, S. K., Kaczmarczyk, L., et al. (2021) Reduced lamin A/C Does not facilitate cancer cell transendothelial migration but compromises lung metastasis, *Cancers (Basel)*, **13**, 2383, doi: 10.3390/cancers13102383.
82. Jia, Y., Vong, J. S.-L., Asafova, A., Garvalov, B. K., Caputo, L., et al. (2019) Lamin B1 loss promotes lung cancer development and metastasis by epigenetic derepression of RET, *J. Exp. Med.*, **216**, 1377-1395, doi: 10.1084/jem.20181394.
83. Guelen, L., Pagie, L., Brasset, E., Meuleman, W., Faza, M. B., et al. (2008) Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions, *Nature*, **453**, 948-951, doi: 10.1038/nature06947.
84. Shah, P. P., Donahue, G., Otte, G. L., Capell, B. C., Nelson, D. M., et al. (2013) Lamin B1 depletion in senescent cells triggers large-scale changes in gene expression and the chromatin landscape, *Genes Dev.*, **27**, 1787-99, doi: 10.1101/gad.223834.113.
85. Nguyen, A. V., Nyberg, K. D., Scott, M. B., Welsh, A. M., Nguyen, A. H., et al. (2016) Stiffness of pancreatic cancer cells is associated with increased invasive potential, *Integr. Biol.*, **8**, 1232-1245, doi: 10.1039/C6IB00135A.
86. Kong, L., Schäfer, G., Bu, H., Zhang, Y., Zhang, Y., and Klocker, H. (2012) Lamin A/C protein is overexpressed in tissue-invasive prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth, migration and invasion through the PI3K/AKT/PTEN pathway, *Carcinogenesis*, **33**, 751-759, doi: 10.1093/carcin/bgs022.
87. Zhang, X., and Lv, Y. (2017) Suspension state increases reattachment of breast cancer cells by up-regulating lamin A/C, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1864**, 2272-2282, doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.09.006.
88. Li, L., Du, Y., Kong, X., Li, Z., Jia, Z., et al. (2013) Lamin B1 is a novel therapeutic target of betulinic acid in pancreatic cancer, *Clin. Cancer Res.*, **19**, 4651-4661, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3630.
89. Liu, L., Wang, J., Shi, L., Zhang, W., Du, X., et al. (2013) β -Asarone induces senescence in colorectal cancer cells by inducing lamin B1 expression, *Phytomedicine*, **20**, 512-20, doi: 10.1016/j.phymed.2012.12.008.
90. Fracchia, A., Asraf, T., Salmon-Divon, M., and Gerlitz, G. (2020) Increased lamin B1 levels promote cell migration by altering perinuclear actin organization, *Cells*, **9**, 2161, doi: 10.3390/cells9102161.

91. Bérout, C., Collod-Bérout, G., Boileau, C., Soussi, T., and Junien, C. (2000) UMD (Universal Mutation Database): a generic software to build and analyze locus-specific databases, *Hum. Mutat.*, **15**, 86-94, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<86::AID-HUMU16>3.0.CO;2-4.
92. Padiath, Q.S., Saigoh, K., Schiffmann, R., Asahara, H., Yamada, T., et al. (2006) Lamin B1 duplications cause autosomal dominant leukodystrophy, *Nat. Genet.*, **38**, 1114-1123, doi: 10.1038/ng1872.
93. Hegele, R. A., Cao, H., Liu, D. M., Costain, G. A., Charlton-Menys, V., et al. (2006) Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy, *Am. J. Hum. Genet.*, **79**, 383-389, doi: 10.1086/505885.
94. Cristofoli, F., Moss, T., Moore, H. W., Devriendt, K., Flanagan-Steele, H., et al. (2020) *De novo* variants in LMNB1 cause pronounced syndromic microcephaly and disruption of nuclear envelope integrity, *Am. J. Hum. Genet.*, **107**, 753-762, doi: 10.1016/j.ajhg.2020.08.015.
95. Östlund, C., Chang, W., Gundersen, G. G., and Worman, H. J. (2019) Pathogenic mutations in genes encoding nuclear envelope proteins and defective nucleocytoplasmic connections, *Exp. Biol. Med.*, **244**, 1333-1344, doi: 10.1177/1535370219862243.
96. Novelli, G., Muchir, A., Sangiuolo, F., Helbling-Leclerc, A., D'Apice, M. R., et al. (2002) Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding Lamin A/C, *Am. J. Hum. Genet.*, **71**, 426-431, doi: 10.1086/341908.
97. Vigouroux, C., Magré, J., Vantghem, M. C., Bourut, C., Lascols, O., et al. (2000) Lamin A/C gene: Sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy, *Diabetes*, **49**, 1958-1962, doi: 10.2337/diabetes.49.11.1958.
98. Caux, F., Dubosclard, E., Lascols, O., Buendia, B., Chazouillères, O., et al. (2003) A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins a and c with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 1006-1013, doi: 10.1210/jc.2002-021506.
99. Fatkin, D., MacRae, C., Sasaki, T., Wolff, M. R., Porcu, M., et al. (1999) 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.*, **341**, 1715-1724, doi: 10.1056/NEJM199912023412302.
100. Hamadouche, T., Poitelon, Y., Genin, E., Chaouch, M., Tazir, M., et al. (2008) Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot-Marie-Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa, *Ann. Hum. Genet.*, **72**, 590-597, doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00456.x.
101. Eriksson, M., Brown, W. T., Gordon, L. B., Glynn, M. W., Singer, J., et al. (2003) Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Nature*, **423**, 293-298, doi: 10.1038/nature01629.
102. De Sandre-Giovannoli, A., Bernard, R., Cau, P., Navarro, C., Amiel, J., et al. (2003) Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria, *Science*, **300**, 2055, doi: 10.1126/science.1084125.
103. Agarwal, A. K. (2003) Zinc metalloproteinase, ZMP-STE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia, *Hum. Mol. Genet.*, **12**, 1995-2001, doi: 10.1093/hmg/ddg213.
104. Smigielski, R., Jakubiak, A., Esteves-Vieira, V., Szela, K., Halon, A., et al. (2010) Novel frameshifting mutations of the ZMPSTE24 gene in two siblings affected with restrictive dermopathy and review of the mutations described in the literature, *Am. J. Med. Genet. Part A*, **152**, 447-452, doi: 10.1002/ajmg.a.33221.
105. Navarro, C.L., Cau, P., and Lévy, N. (2006) Molecular bases of progeroid syndromes, *Hum. Mol. Genet.*, **15**, R151-61, doi: 10.1093/hmg/ddl214.
106. Chong, J. X., Ouwenga, R., Anderson, R. L., Waggoner, D. J., and Ober, C. (2012) A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population, *Am. J. Hum. Genet.*, **91**, 608-620, doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.007.
107. Khanna, P., Opitz, J. M., and Gilbert-Barnes, E. (2008) Restrictive dermopathy: report and review, *Fetal Pediatr. Pathol.*, **27**, 105-118, doi: 10.1080/15513810802077586.
108. Goldman, R. D., Shumaker, D. K., Erdos, M. R., Eriksson, M., Goldman, A. E., et al. (2004) Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 8963-8968, doi: 10.1073/pnas.0402943101.
109. Scaffidi, P., and Misteli, T. (2006) Lamin A-dependent nuclear defects in human aging, *Science*, **312**, 1059-1063, doi: 10.1126/science.1127168.
110. Davidson, P. M., and Lammerding, J. (2014) Broken nuclei – lamins, nuclear mechanics, and disease, *Trends Cell Biol.*, **24**, 247-56, doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.004.
111. Worman, H. J., and Schirmer, E. C. (2015) Nuclear membrane diversity: underlying tissue-specific pathologies in disease? *Curr. Opin. Cell Biol.*, **34**, 101-112, doi: 10.1016/j.ceb.2015.06.003.
112. Osmanagic-Myers, S., and Foisner, R. (2019) The structural and gene expression hypotheses in laminopathic diseases – not so different after all, *Mol. Biol. Cell*, **30**, 1786-1790, doi: 10.1091/mbc.E18-10-0672.
113. Lutz, R. J., Trujillo, M. A., Denham, K. S., Wenger, L., and Sinensky, M. (1992) Nucleoplasmic localization of prelamin A: implications for prenylation-dependent lamin A assembly into the nuclear lamina, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 3000-3004, doi: 10.1073/pnas.89.7.3000.
114. Black, S. D. (1992) Development of hydrophobicity parameters for prenylated proteins, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **186**, 1437-1442, doi: 10.1016/S0006-291X(05)81567-0.
115. Hu, X.-T., Song, H.-C., Yu, H., Wu, Z.-C., Liu, X.-G., and Chen, W.-C. (2020) Overexpression of progerin results in impaired proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells, *Oncotargets. Ther.*, **13**, 2629-2642, doi: 10.2147/OTT.S237016.
116. Booth-Gauthier, E. A., Du, V., Ghibaud, M., Rape, A. D., Dahl, K. N., and Ladoux, B. (2013) Hutchinson-Gilford progeria syndrome alters nuclear shape and reduces cell motility in three dimensional model substrates, *Integr. Biol.*, **5**, 569, doi: 10.1039/c3ib20231c.
117. Ovsianikova, N., Lavrushkina, S., Yudina, A., Strelkova, O., Zhironkina, O., and Kireev, I. (2019) The role of the nuclear lamina in cell migration: the connection with aging and metastasis, *Biopolym. Cell*, **35**, 227-228, doi: 10.7124/bc.0009F2.
118. De Vos, W. H., Houben, F., Kamps, M., Malhas, A., Verheyen, F., et al. (2011) Repetitive disruptions of the nuclear envelope invoke temporary loss of cellular compartmentalization in laminopathies, *Hum. Mol. Genet.*, **20**, 4175-4186, doi: 10.1093/hmg/ddr344.
119. Hatch, E. M., and Hetzer, M. W. (2016) Nuclear envelope rupture is induced by actin-based nucleus confinement, *J. Cell Biol.*, **215**, 27-36, doi: 10.1083/jcb.201603053.
120. Cho, S., Abbas, A., Irianto, J., Ivanovska, I. L., Xia, Y., et al. (2018) Progerin phosphorylation in interphase is lower and less mechanosensitive than lamin-A,C in iPSC-derived mesenchymal stem cells, *Nucleus*, **9**, 235-250, doi: 10.1080/19491034.2018.1460185.

121. Gordon, L. B., Rothman, F. G., López-Otín, C., and Misteli, T. (2014) Progeria: a paradigm for translational medicine, *Cell*, **156**, 400-407, doi: 10.1016/j.cell.2013.12.028.
122. Pfeifer, C. R., Xia, Y., Zhu, K., Liu, D., Irianto, J., et al. (2018) Constricted migration increases DNA damage and independently represses cell cycle, *Mol. Biol. Cell*, **29**, 1948-1962, doi: 10.1091/mbc.E18-02-0079.
123. Fernandez, P., Scaffidi, P., Markert, E., Lee, J.-H., Rane, S., and Misteli, T. (2014) Transformation resistance in a premature aging disorder identifies a tumor-protective function of BRD4, *Cell Rep.*, **9**, 248-260, doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.069.
124. Clarke, S. G. (2007) HIV protease inhibitors and nuclear lamin processing: Getting the right bells and whistles, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 13857-13858, doi: 10.1073/pnas.0706529104.
125. Coffinier, C., Hudon, S. E., Lee, R., Farber, E. A., Nobumori, C., et al. (2008) A Potent HIV protease inhibitor, darunavir, does not inhibit ZMPSTE24 or lead to an accumulation of farnesyl-prelamin A in cells, *J. Biol. Chem.*, **283**, 9797-9804, doi: 10.1074/jbc.M709629200.
126. Liu, Q., Kim, D. I., Syme, J., LuValle, P., Burke, B., and Roux, K. J. (2010) Dynamics of lamin-A processing following precursor accumulation, *PLoS One*, **5**, e10874, doi: 10.1371/journal.pone.0010874.

LAMIN A AS A DETERMINANT OF MECHANICAL PROPERTIES OF THE NUCLEUS IN HEALTH AND DISEASE

Review

N. L. Ovsianikova^{1,2*}, S. V. Lavrushkina^{1,2}, A. V. Ivanova³, L. M. Mazina³,
O. A. Zhironkina¹, and I. I. Kireev^{1,3,4}

¹ Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia; e-mail: nat.ovs94@gmail.com

² Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia

³ Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Kulakov, 117198 Moscow, Russia

Metastases are one of the main factors associated with poor prognosis in the development of oncological disease. However, the spread of cancer cells can be inhibited *via* the regulation of nuclear elasticity. The nucleus being the biggest and stiffest cellular compartment determines the mechanical properties of the cell and hence could prevent cell migration through a three-dimensional extracellular matrix. At the same time, the nuclear rigidity is maintained basically by the nuclear lamina, a meshwork embedded in the INM and formed by A and B type lamins. Here we review the role of nuclear lamina in cell mobility and carcinogenesis. Furthermore, we observe a possible way of fighting metastasis through the alteration of nuclear lamina composition and nuclear plasticity.

Keywords: nuclear lamina, lamin A, ZMPSTE24, chromatin, cell migration, laminopathies, aging, metastasis