

## ZABURZENIA FUNKCJI LAMIN A PATOFIZJOLOGIA LAMINOPATHII

### AFFLICTIONS OF LAMINS' FUNCTIONS AND THE PATHOPHYSIOLOGY OF LAMINOPATHIES

Anna LITWINIEC, Alina GRZANKA, Aleksandra STĘPIEŃ

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera  
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

*Streszczenie:* Laminy są elementami struktury jądra komórkowego, wpływającymi nie tylko na organizację i integralność otoczki jądrowej, ale także na procesy niezbędne dla zachowania i przetwarzania materiału genetycznego. Stąd, zaburzenia ich funkcji na skutek mutacji skupionych w różnych rejonach cząsteczki białka mogą mieć poważne konsekwencje dla utrzymania właściwej liczby oraz aktywności komórek w określonych tkankach. Od czasu zidentyfikowania i powiązania defektów lamin z szeregiem zespołów chorobowych trwają prace mające na celu wyjaśnienie tkankowo-specyficznych mechanizmów patofizjologii w poszczególnych syndromach. W rezultacie tych badań powstają różnorodne hipotezy, których weryfikacja wymaga uprzedniego poznania i uwzględnienia funkcji lamin oraz oddziałujących z nimi czynników.

*Słowa kluczowe:* laminy, laminopatie, blaszka jądrowa, emeryna.

*Summary:* Lamins are components of nucleus, which not only influence organization and integrity of nuclear envelope, but are also essential for the maintenance and processing of genetic material. Therefore, disturbance of their functioning as a result of mutations in various regions of the protein molecule can have serious consequences for the number and activity of cells in various tissues. Since identifying lamin defects as important factors in a vast range of diseases, research aimed at elucidation of tissue-specific mechanisms in the pathophysiology of particular syndroms has been in progress. Various hypotheses have been proposed; their verification requires knowledge of all the functions and interactions involving lamins and their binding partners.

*Keywords:* lamins, laminopathies, nuclear lamina, emeryne.

*Wykaz skrótów::* **NLS** – sekwencja decydująca o lokalizacji białka w jądrze komórkowym, **CaaX** – motyw sekwencji aminokwasów: cysteina – dwie reszty alifatyczne – dowolna reszta, **MAN1** – białko wewnętrznej błony jądra uczestniczące w szlakach sygnałowych dla TGF $\beta$  (transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ ), **LBR** – receptor laminy B, **LAP1**, **LAP2 $\beta$** , **LAP2 $\alpha$**  – polipeptydy zasocjowane z blaszką -1,-2 $\beta$ ,-2 $\alpha$ , **nesprin1- $\alpha$**  – białko wewnętrznej membrany jądra wiążące laminę A i emerynę, **UNC-84** – białko *C. elegans* niezbędne dla migracji i umiejscowienia jądra, lokalizacja tego białka jest zależna od

laminy **YA** (*Young Arrest*) – białko *Drosophila*, wiążące laminę Dm i chromatynę, **p34cdc2** – kinaza fosforylująca laminy i przez to sprzyjająca rozproszeniu otoczki jądrowej, **MOK2** – czynnik transkrypcyjny zawierający motywy palców cynkowych, oddziałujący z laminami A/C, **pRB** – białko retinoblastomy, **BAF** – czynnik oddziałujący z DNA (m.in. zapobiega integracji DNA retrowirusowego) oraz z białkami zawierającymi domenę LEM (LAP2, emeryna, MAN1), **SREBP** – czynnik transkrypcyjny istotny dla różnicowania adipocytów, **MAD** – dysplazja żuchwowo-obojęczykowa, **EDMD** – dystrofia mięśniowa Emery’ego-Dreifussa, **DCM** – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa, **LGMD1B** – ob ręczowo-kończynowa dystrofia typu 1B, **FPLD** – rodzinna lipodystrofia typu Dunningana, **CMT2B1** – choroba Charcot-Marie-Tooth 2B1, **HGPS** – syndrom progerii Hutchinsona-Gilforda, **RD** – dermatopatia restrykcyjna, **HEM** – dysplazja szkieletowa Greenberga, **PHA** – anomalia Pelger-Huët, **BOS** – syndrom Buschke-Ollendorff, **X-EDMD** – dystrofia mięśniowa Emery’ego-Dreifussa związana z mutacją genu emeryny (zlokalizowanego na chromosomie X), **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny pełniący funkcję antyapoptotyczną w komórkach poddanych stresowi mechanicznemu.

## 1. WPROWADZENIE

Laminy są głównymi komponentami blaszki jądrowej, która występuje w postaci włóknistej sieci wyściełającej powierzchnię wewnętrzną błony jądrowej od strony nukleoplazmy, zapewniając tym samym strukturalny zrzęb dla otoczki jądrowej [24, 81]. Składniki blaszki uczestniczą nie tylko w oddziaływaniach z integralnymi białkami wewnętrznej błony jądra, ale także wykazują skłonności do wiązania chromatyny [24, 69, 80, 92]. Poza tym typowym miejscem lokalizacji jądrowej stwierdzono również obecność lamin w skupieniach nukleoplazmatycznych, które mogą stanowić miejsca ich składania, modyfikacji bądź też replikacji DNA [48, 54, 57]. Istnieją doniesienia sugerujące, że białka te tworzą w nukleoplazmie dynamiczne struktury o wyższym poziomie uporządkowania, przypominające sieć umożliwiającą kompartmentację wewnętrznej przestrzeni jądra i prawidłową organizację procesów zachodzących na jego terytorium [42, 54, 74]. Wraz z poznawaniem wciąż nowych aspektów udziału lamin w różnorodnych procesach na terenie jądra, a zwłaszcza pod wpływem odkryć szeregu ich mutacji towarzyszących powiększającej się grupie opisanych chorób, białka te stały się jednymi z najintensywniej badanych elementów strukturalnych jądra [73]. To szczególne zainteresowanie odzwierciedlają liczne próby interpretacji mechanizmów, na skutek których defekty lamin lub oddziałujących z nimi czynników przyczyniają się do patofizjologii stanów chorobowych [4, 6, 39, 52].

## 2. LAMINY

### 2.1. Cechy wyróżniające laminy na tle innych filamentów pośrednich

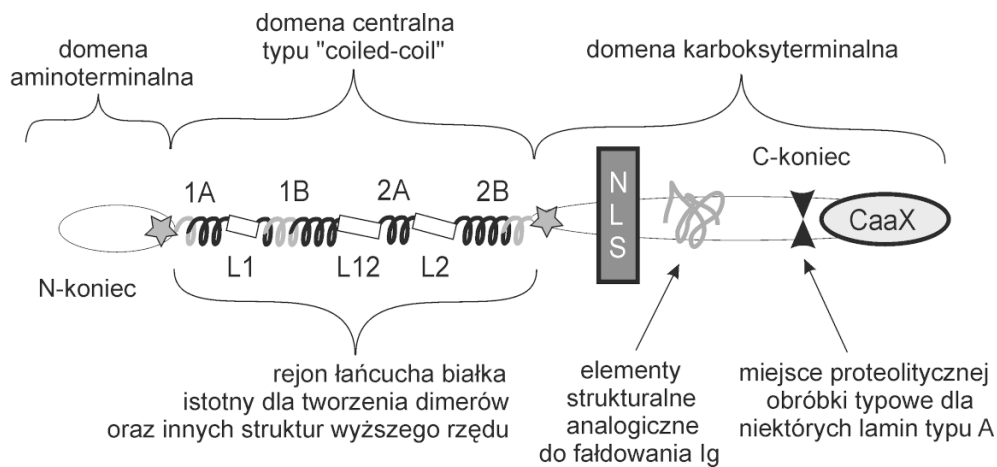
Ze względu na unikalne właściwości, laminy zostały zaklasyfikowane do typu V w obrębie filamentów pośrednich [8, 81]. Omawiane białka kręgowców wyróżniają się szczególnie ze względu na większe zbieżności sekwencyjne w stosunku do cytoplazmatycznych filamentów pośrednich bezkręgowców niż kręgowców. W związku z tym

uważa się, że wyodrębniły się na wczesnych etapach filogenezy – jako formy prekursorowe swoich odpowiedników cytoplazmatycznych [24, 38]. Cechy charakterystyczne dotyczą przede wszystkim obecności dodatkowych 42 reszt aminokwasowych tworzących 6 heptad zwoju 1B, sekwencji lokalizacji jądrowej NLS domeny karboksyterminalnej, jak również, w większości przypadków (za wyjątkiem lamin C), motywu C-końca CaaX podlegającego obróbce potranslacyjnej [24, 38] (ryc. 1).

## 2.2. Opis struktury cząsteczki z zaznaczeniem rejonów konserwatywnych

*Chodzi o rejonny konserwatywne pod względem układu aminokwasów oraz funkcjonalnie istotnych domen, w obrębie których mutacje mogą przyczyniać się do wykształcenia laminopatii.*

Centralnym elementem strukturalnym lamin, podobnie jak pozostałych filamentów pośrednich, jest domena typu „coiled-coil”, zawierająca cztery  $\alpha$ -helikalne segmenty (1A, 1B, 2A i 2B) przedzielone odpowiednimi odcinkami łącznikowymi (L1, L12 i L2) [76] (ryc. 1). Natomiast jej obszary karboksy- i aminoterminalne odznaczają się wyraźnie wyższymi poziomami sekwencyjnego konserwatyzmu w porównaniu z pozostałymi fragmentami cząsteczki. Te składające się z około 30 aminokwasów rejonny mają prawdopodobnie decydujące znaczenie dla prawidłowego formowania struktur wyższego rzędu, takich jak oligomery czy liniowe polimery [81]. Na podstawie analiz sekwencyj-



RYCINA 1. Schemat przedstawiający strukturę lamin z zaznaczeniem wybranych elementów funkcjonalnie istotnych, szczególnie dla lamin typu A. Zgodnie z [73, 81], zmodyfikowany. W domenie centralnej (typu „coiled-coil”) widoczne helikalne segmenty przedzielone odcinkami łącznikowymi. Na krańcach domeny centralnej jaśniejszy kolor odpowiada rejonom znacznego konserwatyzmu (o wysokiej homologii sekwencji aminokwasowej wśród lamin), uczestniczącym w tworzeniu struktur wyższego rzędu; w segmencie 1B wyróżniono dodatkowe 42 reszty aminokwasowe w stosunku do filamentów pośrednich kręgowców. Gwiazdką oznaczono miejsca fosorylacji, niezbędnej dla rozpraszania sieci lamin, np. podczas mitozy. Wyróżniono również elementy fałdowania typowego dla immunoglobulin obecne w domenie C-końcowej lamin typu A. NLS – sygnał lokalizacji jądrowej, CaaX – motyw sekwencyjny istotny dla właściwej lokalizacji w otoczkę jądrowej (nie występuje w laminie C ssaczej i *Drosophila*)

nych wywnioskowano o umiejscowieniu domeny centralnej (ok. 40 kDa) między dwoma odcinkami: N-końcowym (ok. 30 reszt aminokwasowych) i C-końcowym (ok. 20 kDa) [41] (ryc.1). Unikalne różnice strukturalne skupiają się głównie w obrębie tych właśnie domen o skrajnych pozycjach w łańcuchu białka [76], jednakże Dhe-Paganon i in. (2002) zidentyfikowali, poza domeną centralną, odrębny, zlokalizowany w pobliżu C-końca region o wysokiej homologii wśród kręgowców i bezkręgowców [13]. Stwierdzono, że C-terminalna domena lamin A/C przyjmuje strukturę przestrzenną podobną do fałdowania immunoglobulin, obejmując 9 łańcuchów tworzących układy  $\beta$ -harmonijek, połączonych ze sobą kilkoma pętlami [13, 41] (ryc.1). Dwa z łańcuchów składowych są charakterystyczne wyłącznie dla lamin [41]. Powstawanie przejściowych mostków dwusiarczkowych oraz znaczna elastyczność tej domeny mogą odzwierciedlać jej natywne właściwości, istotne dla dostosowywania konformacji do oddziaływań z różnorodnymi czynnikami biologicznymi [41]. Zaburzenia takich interakcji, czy też zmiany struktury oraz stabilności białek powstałe w wyniku specyficznych mutacji globularnego C-końca ludzkich lamin A/C są przyczyną laminopatii – kardiomiopatii rozstrzeniowej, dystrofii mięśniowych oraz lipodystrofii [13, 41]. Niektóre schorzenia tego typu mogą jednakże towarzyszyć mutacjom N-końca, jak również domeny centralnej lamin A/C [23, 41] (ryc. 3).

W obrębie ostatniego z wymienionych obszarów aminokwasy hydrofobowe, polarne i obdarzone ładunkiem tworzą regularne układy heptadowych powtórzeń, umożliwiając owinięcie dwóch podjednostek  $\alpha$ -helikalnych równolegle wokół siebie [81]. Uformowane w ten sposób dwuniciowe zwoje mogą z kolei łączyć się do postaci oligomerów i struktur wyższego rzędu dzięki stabilizującym oddziaływaniom między bocznymi łańcuchami aminokwasowymi [72, 81]. Dodatkowo, domeny N- i C-terminalne lamin przyczyniają się do asocjacji bocznej tetramerycznych protofilamentów w oktamery, a następnie typowe filamenty 10-nm [74, 81].

### 2.3. Klasyfikacja lamin

Różnice w ekspresji tkankowej genów kodujących poszczególne typy tych białek stanowią potencjalny czynnik wpływający na moment i zakres ujawnienia mutacji w ontogenezie.

Na podstawie odmiennych właściwości, a zwłaszcza sekwencji pierwszorzędowej laminy są klasyfikowane jako przynależne do A- bądź B-typu [54]. Różnice między wyodrębnionymi grupami dotyczą także wartości punktu izoelektrycznego (neutralny dla lamin typu A, kwaśny dla typu B) oraz zachowania tych białek podczas mitozy w momencie przejściowej dezorganizacji blaszki jądrowej (rozproszenie pierwszych, a jednocześnie łączenie z błoną siateczki śródplazmatycznej tych drugich) [27, 81, 85]. Ewolucji zwierząt tkankowych towarzyszył równocześnie wzrost liczby i złożoności genów kodujących laminy [24]. Organizmy o niższym poziomie organizacji, a jednocześnie mniejszej różnorodności poszczególnych typów tych białek (tj. *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*) stanowią doskonałe obiekty do badań modelowych poświęconych funkcji lamin, których występowania nie stwierdzono z kolei w komórkach drożdży i roślin [8, 36]. Laminę typu B kręgowców, takie jak: lamina B1, B2 i B3

powstają na bazie dwóch odrębnych genów – stosownie do tego *Lmnb1* koduje pierwsze z wymienionych białek, a *Lmnb2* – dwa pozostałe. Z kolei laminy typu A, a mianowicie: lamina A, C, C2 i AΔ10 są produktami alternatywnego składowania pre-mRNA pochodzącego z pojedynczego genu *Lmna* [28, 81]. Różnice sekwencyjne między najbardziej rozpowszechnionymi laminami omawianego typu skupiają się w rejonie C-terminalnym cząsteczki; lamina A ma 90-aminokwasowy odcinek nieobecny w łańcuchu laminy C, która z kolei zawiera 5 unikalnych aminokwasów [69]. Specyficzne izotypy spośród obu typów ulegają ekspresji w komórkach somatycznych, inne – jedynie w komórkach płciowych [34, 84], np. lamina C2 jest białkiem mysich spermatocytów [81], natomiast lamina B3 występuje w oocytach i na wczesnych etapach życia zarodkowego *Xenopus* [69].

Poza tym, w poszczególnych typach komórek wraz z rozwojem organizmu następują zmiany ekspresji genów kodujących te białka. Podczas gdy obecność przynajmniej jednej z lamin typu B jest konieczna począwszy już od wczesnych etapów życia embrionalnego, laminy typu A pojawiają się później – w trakcie różnicowania specyficznych tkanek lub nawet po jego ukończeniu [24, 72]. Chociaż mutacje lamin B-typu, w przeciwieństwie do A-typu, nie zostały opisane jako przyczyny laminopatii, Vergnes i in. (2004) dowiedli, że myszy mające zmutowaną formę laminy B1 o ograniczonej aktywności przeżywają jedynie stadium embrionalne, a pochodzące od nich fibroblasty wykazują szereg anomalii, włącznie z zaburzeniami różnicowania i przedwczesnym starzeniem [85]. Z drugiej strony, mutacje lamin typu A ujawniające się na określonych etapach rozwoju mogą wywoływać tkankowo-specyficzne objawy poprzez modyfikację oddziaływań tych białek z czynnikami istotnymi funkcjonalnie w określonych typach komórek [9].

#### 2.4. Niezaburzony układ w obrębie blaszki jądrowej, ale również prawidłowe interakcje z różnorodnymi czynnikami – warunki właściwej funkcji lamin w komórce

Interesującym zagadnieniem wydaje się lokalizacja poszczególnych izotypów lamin w komórce, zwłaszcza w kontekście ich organizacyjnego uporządkowania podczas formowania prawidłowej blaszki jądrowej oraz współdziałania wzajemnego, ale także z pozostałymi komponentami wewnętrznej błony jądrowej i innymi czynnikami. W liniach komórkowych o obniżonym poziomie ekspresji laminy A (bądź jej braku) zaobserwowano zmienioną dystrybucję znacznej frakcji laminy C oraz emeryny, które podlegały akumulacji, odpowiednio: w jąderku i siateczce śródplazmatycznej [83]. W tych warunkach, spośród wszystkich przetestowanych izotypów, jedynie transfekcja komórek laminą A skutkowałą odwróceniem nietypowego rozmieszczenia analizowanych białek. Jednocześnie wykazano, iż zmutowane formy laminy B1 mogą wpływać na wzmożone przemieszczanie lamin A i C oraz emeryny z obszarów peryferycznych jądra do nukleoplazmy [83]. Wyniki tych badań sugerują zatem wyraźnie hierarchiczną asocjację elementów składowych w obrębie otoczki jądrowej. Konsekwentnie, inkorporacja laminy A do blaszki następuje za pośrednictwem lamin typu B i warunkuje dalsze połączenia z laminą C, która z kolei oddziałuje z emeryną. Zgodne z tym pozostają wskazania, że w





jądrowej [28, 36], stąd w tym zakresie wiele jeszcze pozostaje do wyjaśnienia [27]. Oprócz białek, towarzyszących błonom jądrowym oraz wykazujących skłonności do wiązania się z laminami, takich jak: emeryna, MAN1, LBR, LAP1, LAP2 $\beta$ , nesprin1- $\alpha$ , UNC-84, YA i otefina, istnieje szereg innych, uczestniczących w różnorodnego typu interakcjach z omawianymi komponentami blaszki jądrowej, m.in. dimery histonów H2A i H2B, kinaza p34cdc2, LAP2 $\alpha$ , białko MOK2, aktyna, pRB, czynnik BAF, białko SREBP oraz pewne składniki kompleksów replikacji DNA i kompleksów transkrypcyjnych zależnych od polimerazy RNA II [8, 15, 21, 27, 28, 40, 44, 45, 47, 50, 51, 53, 54, 69, 70, 93] (ryc. 2). Funkcje lamin i wymienionych czynników uzupełniają się bądź są ze sobą ściśle sprzężone w procesach wzrostu, utrzymania właściwego kształtu i lokalizacji jądra [4, 28, 45, 54, 66, 84], organizacji/dezorganizacji otoczki jądrowej, w tym jej odtwarzania po ukończonej mitozie [48, 83], rozpraszania przed podziałem komórki [54] i w trakcie apoptozy [8] oraz formowania kompleksów porów jądrowych o prawidłowej morfologii [24, 32, 84]. Poza tymi zjawiskami, w których udział składników blaszki jądrowej nie wydaje się zaskakujący, laminy i oddziałujące z nimi białka uczestniczą także w integralnych na terenie jądra procesach, związanych z zachowaniem i przetwarzaniem materiału genetycznego, takich jak: organizacja struktury chromatyny i stabilizacja jej zmian towarzyszących różnicowaniu [17, 54], replikacja DNA [24, 38], transkrypcja [15, 59, 78]. Dodatkowo laminy mogą pośredniczyć w połączeniu cytoszkieletu ze szkieletem jądrowym [3, 30, 45, 46, 79, 94, 95] (ryc. 2) oraz odgrywają zasadniczą rolę w organizacji cytoplazmatycznej i polarności pewnych typów komórek [29]. Z drugiej strony, ciekawa jest koncepcja funkcjonowania blaszki jądrowej jako pewnego rodzaju zabezpieczenia zawartości jądra przed stresem mechanicznym działającym na poziomie komórkowym. Wywodzi się ona z obserwacji znacznej elastyczności, a jednocześnie ograniczonej ściśliwości sieci sztywnych filamentów poddanych działaniu przeciwnych naprężeń w jądrach oocytów *Xenopus* [10].

Reasumując, wielopostaciowość i zmienny rozkład tkankowy lamin sugerują, iż oprócz funkcji podstawowych, niezależnych od typu komórki, białka te spełniają specyficzne tkankowo role, których zaburzenia wskutek mutacji mogą być związane z określonymi schorzeniami [90].

### 3. LAMINOPATIE – W KIERUNKU ROZUMIENIA PATOFIZJOLOGII

#### 3.1. Wielorakie możliwe uwarunkowania wykształcenia podobnego fenotypu oraz zbieżności fenotypowe pomiędzy laminopatiami

Wyrazem nieodzownego udziału lamin w wielu fundamentalnych procesach komórkowych jest fakt, że defekty tych białek niezwykle często leżą u podstaw różnorodnych stanów chorobowych, określanых wspólnym mianem laminopatii [4, 31, 56]. Zależności tego rodzaju dla lamin typu B nie zostały dotychczas zidentyfikowane, a za prawdopodobną przyczynę tego zjawiska można uznać letalność w następstwie

mutacji na wczesnych etapach rozwoju [85]. Z kolei dla genu *Lmna* opisano ponad 230 mutacji ujawniających się przede wszystkim w postaci potencjalnie patogennych substytucji pojedynczych aminokwasów [74]. Poza tym spotykane mogą być delecje dotyczące dłuższych fragmentów łańcucha polipeptydowego, jak np. w progerii Hutchinsona-Gilforda [11, 16]. Dodatkowo dowiedziono, że fenotypy chorobowe charakteryzujące się znacznym podobieństwem mogą wykształcić się nie tylko w efekcie mutacji samego genu kodującego laminę A/C, ale także na skutek anomalii lub niedoboru innych czynników, zwłaszcza uczestniczących w prawidłowej obróbce potranslacyjnej laminy A [1, 2, 65]. Przykładowo, podłożem do powstania MAD, czyli dysplazji żuchwowo-obończykowej są zarówno homozygotyczne mutacje zmiany sensu genu *Lmna* (Arg527His, Ala529Val), prawdopodobnie skutkujące nadmierną akumulacją prelaminę A [5, 18, 22, 61], bądź też defekty istotnych funkcjonalnie sekwencji genu *Zmpste24*, kodującego metaloproteinazę cynkową, odpowiedzialną za proteolityczne przetwarzanie prelaminę A [1]. Równocześnie Agarwal i in. (2003) oraz Simha i in. (2003) nie zidentyfikowali żadnych zaburzeń w obrębie genów *Zmpste24* i *Lmna* u niektórych pacjentów z cechami fenotypowymi MAD, sugerując wpływ innych, niepoznanych dotąd loci na dojrzewanie produktów białkowych lub na interakcje typowe dla lamin A/C [1, 75]. Analogicznie, istnieją doniesienia dotyczące autosomalnej dominującej formy dystrofii mięśniowej Emery'ego-Dreifussa (EDMD) wskazujące, że członkowie rodzin z tą chorobą mogą mieć niezmienny gen *Lmna*, a zatem w tym przypadku do wykształcenia nieprawidłowego fenotypu przyczynia się przynajmniej jeden inny gen [89]. Stąd też do grupy laminopatii, czyli patologii towarzyszących zaburzeniom białek laminowych [31], czy też raczej (w szerszym zakresie) do chorób otoczki jądrowej bądź nukleopatii [31, 38, 77] zalicza się schorzenia warunkowane mutacjami samych lamin oraz, z drugiej strony, te skutkujące często wykształceniem podobnego fenotypu, ale spowodowane defektami innych czynników, np. innych elementów architektury jądra, takich jak LAP2 $\alpha$ , LBR czy emeryna [38, 82, 88].

Oprócz możliwości tak różnorodnych uwarunkowań, typowym dla laminopatii zjawiskiem jest występowanie pewnych zbieżności między poszczególnymi zaburzeniami, które z tego względu niejednokrotnie postrzegane są raczej jako swego rodzaju spektrum kliniczne modyfikowane wpływem wielu czynników niż jako odrębne jednostki chorobowe [4, 23, 24, 55]. Zgodnie z tymi spostrzeżeniami Burke i Stewart (2002) podają informacje o sytuacji, w której wśród członków jednej rodziny na podstawie objawów zdiagnozowano trzy różne miopatie towarzyszące defektom genu *Lmna*, a mianowicie: autosomalną odmianę dystrofii Emery'ego-Dreifussa (EDMD), idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM) oraz obręczowo-kończynową dystrofię typu 1B (LGMD1B) [4]. Podobnie Garg i in. (2002) zidentyfikowali u dwóch rodzin z rodzinną lipodystrofią typu Dunningana (FPLD) dwie unikalne mutacje *Lmna* (skupiające się w domenach N-końcowej i centralnej lamin). Stwierdzili oni jednocześnie, że symptomy przypominające kardiomiopatię oraz łagodną dystrofię mięśniową pojawiły się prawdopodobnie w efekcie tych samych zaburzeń genetycznych co FPLD, a to z kolei stanowi odzwierciedlenie wykształcenia złożonego syndromu dystroficznego u zbadanych pacjentów [23].



Trudnościom związanym z ustaleniem przyczyn i mechanizmów laminopatii towarzyszą także niedogodności w przeprowadzaniu analiz spowodowane faktem, że większość tych chorób ma autosomalny dominujący charakter [31, 74], a zatem niezmieniony allel koduje prawidłowe białko, które może wystąpić jako produkt obok swojej zmutowanej formy [37]. Ostatecznie, mimo wielu kwestii kontrowersyjnych oraz pewnych cech fenotypowych pokrywających się między poszczególnymi zaburzeniami, na podstawie zidentyfikowanych specyficznych mutacji i unikalnych objawów wśród heterogennej grupy laminopatii wyróżnia się między innymi: dystrofię mięśniową Emery'ego-Dreifussa (EDMD), obręczowo-kończynową dystrofię typu 1B (LGMD1B), izolowaną, czyli idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM), chorobę Charcot-Marie-Tooth 2B1 (CMT2B1), rodzinną lipodystrofię typu Dunningana (FPLD), dysplazję żuchwowo-objęczykową (MAD), progerię Hutchinsona-Gilforda (HGPS), pewne przypadki nietypowego syndromu Wernera oraz niedawno opisaną dermopatię restrykcyjną (RD) [4, 7, 12, 16, 31, 56, 58, 61]. Oprócz anomalii związanych z mutacjami samych lamin, do szeregu laminopatii zaliczane mogą być również schorzenia, kształtowane defektami innych białek uczestniczących w oddziaływaniach z laminami, takie jak: postać EDMD towarzysząca mutacji emeryny (X-EDMD), dysplazja szkieletowa Greenberga (HEM), anomalia Pelger-Huët (PHA), syndrom Buschke-Ollendorff (BOS), melorheostoza, czy też osteopoikiloza [4, 31, 33, 35, 88]. Najczęściej spotykane zmiany w wymienionych zespołach chorobowych dotyczą: zaburzeń funkcjonowania mięśni poprzecznie prążkowanych zarówno szkieletowych, jak i mięśnia sercowego (EDMD, X-EDMD, LGMD1B, DCM), anomalii rozmieszczenia głównie tkanki kostnej (BOS, melorheostoza, osteopoikiloza), tkanki tłuszczowej i kostnej (FPLD, MAD), defektów przewodzenia nerwowego na skutek demielinacji włókien nerwowych ruchowych (CMT2B1), wadliwego rozwoju skóry (RD), tkanki chrzęstnej (HEM), nieprawidłowej budowy jąder neutrofilii (PHA), a także szczególnie interesującego zjawiska przypominającego przedwczesne starzenie się organizmu (HGPS, nietypowy syndrom Wernera) oraz przyspieszonej śmierci (HGSP, nietypowy syndrom Wernera, RD, HEM) [4, 24, 33, 35, 56, 58, 88].

### 3.2. Zmiany na poziomie komórkowym towarzyszące laminopatiom

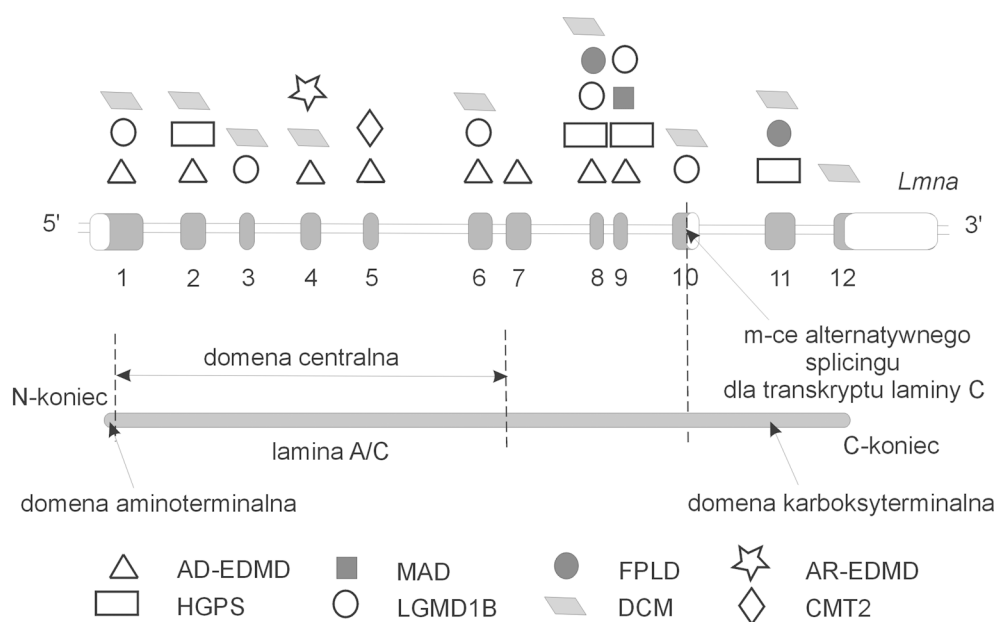
Równocześnie obserwowane mogą być nieprawidłowości na poziomie komórkowym, wyrażające się głównie nietypowym kształtem jądra, wadami organizacji heterochromatyny oraz lokalizacji różnych komponentów otoczki jądrowej [4, 25, 62, 63, 86]. Z wykorzystaniem metody transfekcji cDNA do mioblastów dowiedziono, że określone defekty *Lmna* powodujące DCM czy EDMD przyczyniają się prawdopodobnie do tworzenia dużych nukleoplazmatycznych skupień zmutowanych białek, którym towarzyszą także natywne formy lamin, podlegające częściowemu przemieszczeniu z peryferii jądra oraz zwiększona utrata emeryny z otoczki jądrowej [62]. Również analizy immunofluorescencyjne prawidłowych komórek transfekowanych odpowiednimi zmutowanymi konstruktami oraz fibroblastów skórnych pochodzących od pacjentów z FPLD wykazały istnienie znaczących analogii między tymi typami komórek, przejawiających się w anomaliach morfologii jądra, rozmieszczenia składników wewnętrznej błony

jądrowej i kompleksów porów jądrowych, a także w miejscowej dekondensacji chromatyny i w zaburzeniach organizacji lamin, a w szczególności nietypowych dla lamin typu A struktur, przypominających plaster miodu. Łącznie ze zwiększoną podatnością zdeformowanych jąder na uszkodzenia w warunkach stresowych, wyniki te jednoznacznie sugerują udział nieprawidłowych form laminy A w wykształceniu obserwowanych na poziomie komórkowym zmian, co w konsekwencji determinuje również właściwości tkanki [86]. Podobne wyniki odnośnie defektów kształtu jąder oraz wzrostu wrażliwości na szok cieplny dostrzeżono także w podgrupie fibroblastów pochodzących od pacjentów z HGPS. Jednakże, w trakcie tych badań prowadzonych na wczesnych etapach kultury komórkowej nie wykazano drastycznych zaburzeń w rozmieszczeniu chromatyny ani w lokalizacji lamin typu A, laminy B1 czy emeryny, a nawet wahań poziomów ekspresji wymienionych białek [63]. W przeciwieństwie do tego, Goldman i in. (2004) zwrócili uwagę na znaczące nieregularności w morfologii jąder fibroblastów z mutacją typową dla HGPS, związane nie tylko z powstawaniem uwypukleń otoczki jądrowej, ale również utratą peryferyjnej heterochromatyny skorelowaną z pogrubieniem blaszki jądrowej i skupianiem się porów jądrowych [25]. Poza tym obserwowano osłabione oddziaływania między laminami typu A i B oraz podniesiony poziom lamin typu A, a w szczególności zmutowanego białka (laminy A z delecją 50 aminokwasów), przy czym wszystkie te nieprawidłowości nasilały się bądź dopiero pojawiały wraz ze wzrostem liczby pasażu w kulturze komórkowej. W tej sytuacji zasugerowano, że na wykształcenie takich postępujących zmian fenotypowych wpływa przede wszystkim kumulacja wadliwej formy laminy, powodująca dysfunkcję jądra w szerokim zakresie [25]. W fibroblastach pochodzących od pacjentów z HGPS czy w komórkach tłuszczowych i mięśniowych z defektem występującym w FPLD nie stwierdzono natomiast przemieszczania się emeryny do siateczki śródplazmatycznej ani jej utraty z otoczki jądrowej, co miało miejsce w przypadku mioblastów z niektórymi mutacjami typowymi w EDMD [25, 37, 62, 63]. Mogłoby się zatem wydawać, że zaburzenia oddziaływań emeryny z laminami są przyczyną ostatniej z wymienionych chorób, tym bardziej, że istnieje także jej odmiana związana z mutacją samej emeryny [4, 39, 52]. Różnice podkreślone w toku późniejszych badań autosomalnej dominującej postaci EDMD, dotyczące lokalizacji znacznej puli LBR w siateczce śródplazmatycznej, jak również, zwłaszcza w komórkach mięśniowych, organizacji aktywnej polimerazy II RNA mogą odzwierciedlać odmienną analizowanych substytucji genowych w stosunku do opisanych uprzednio [62, 68], niemniej jednak wszystkie te mutacje leżą u podstaw tego samego schorzenia. Reasumując, zmiany na poziomie komórkowym towarzyszące laminopatii, chociaż często ujawniają wiele cech wspólnych, mogą równocześnie dostarczyć wskazówek cennych dla rozumienia podłoża poszczególnych syndromów tej grupy, związanych z określonymi mutacjami.

### 3.3. Hipotezy przybliżające mechanizmy wykształcenia laminopatii

Kwestią kontrowersyjną pozostaje wciąż zjawisko tak rozległej specyfiki tkankowej i różnorodności chorób, będących przecież wynikiem defektów w obrębie jednego genu *Lmna* [4, 39, 56, 89, 90]. Zaistniała sytuacja doprowadziła do wyłonienia kilku hipotez

badawczych wyjaśniających ten fenomen [38, 52]. Podstawą ich stały się doniesienia sugerujące, że mutacje lamin i zaburzenia tkankowo-specyficznych interakcji tych białek z innymi czynnikami mogą przyczyniać się do wykształcenia laminopatii na skutek: działania stresu mechanicznego na otoczkę jądrową o naruszonej integralności, wadliwego funkcjonowania i struktury siateczki śródplazmatycznej, zakłóceń replikacji i cyklu komórkowego czy nieprawidłowej ekspresji genów istotnych dla właściwego różnicowania i utrzymania aktywności komórek w tkance [3, 8, 24, 38, 39, 52, 68, 77, 89, 90]. W kontekście obserwowanych na poziomie komórkowym zmian organizacji peryferyjnej heterochromatyny [25, 86] szczególnie atrakcyjna wydaje się ostatnia z powyższych hipotez, tym bardziej, że czynniki oddziałujące z laminami typu A, takie jak MOK2 czy BAF, uczestniczą w represji transkrypcji [15, 52]. Dalszym potwierdzeniem może być porównanie profili ekspresji genów fibroblastów normalnych i pobranych od pacjentów z HGPS, wskazujące na wyraźne różnice, dotyczące zwłaszcza czynników transkrypcyjnych niezbędnych dla rozwoju i różnicowania komórek mezenchymatycznych, z których wywodzą się tkanki dotknięte zaburzeniami w HGPS [9]. Jednakże, zaproponowane mechanizmy powstawania laminopatii nie zawsze wykluczają się wzajemnie. Przykładowo, Lammerding i in. (2004) zaproponowali uzupełnianie się hipotez strukturalnej i ekspresji genów na podstawie obserwacji, że pod wpływem stresu mechanicznego aktywność czynnika transkrypcyjnego o potencjalnej funkcji antyapoptotycznej, czyli NF- $\kappa$ B, jest



RYCINA 3. Schematyczne odwzorowanie rozkładu mutacji związanych z wybranymi lamiopatiami wzdłuż genu *Lmna*. Zgodnie z [49, 60], zmodyfikowany. Cyframi oznaczono kolejne eksony (1–12), jaśniejsze obszary to sekwencje niepodlegające translacji. W eksonie 10 widoczne miejsce alternatywnego splicingu. Równolegle przedstawiono rozkład domen w cząsteczce białka, zgodnie z [4], zmodyfikowany. AD – mutacja autosomalna dominująca, AR – mutacja recesywna; pozostałe skróty według wykazu skrótów

znacznie osłabiona w fibroblastach mysich pozbawionych genu *Lmna* [43]. Z drugiej strony odrębne hipotetyczne mechanizmy mają prawdopodobnie zmienny udział w wykształceniu poszczególnych fenotypów chorobowych. Chociaż na gruncie stresu mechanicznego stosunkowo łatwo zinterpretować patologie tkanki mięśniowej, jest to już znacznie trudniejsze w przypadku innych tkanek [56, 89]. Pewnych sugestii może dostarczyć również analiza lokalizacji określonych mutacji poprzez wytypowanie obszarów w domenach trójwymiarowej struktury białka, w których defekty te przyczyniają się do zaburzeń określonych funkcji czy oddziaływań [41, 74] (ryc. 3). Zgodnie z tym substytucje towarzyszące patologiom tkanki mięśniowej sprzyjają destabilizacji domeny analogicznej do immunoglobulin, podczas gdy zmiany ładunku w miejscach predysponowanych do istotnych interakcji towarzyszą FPLD [13, 41].

Jednocześnie, ustalenie podłoża i mechanizmów wykształcenia laminopatii dodatkowo utrudnia fakt, że unikalny skład poszczególnych podtypów lamin związany ze zmienną stabilnością kształtujących się między nimi oddziaływań może być czynnikiem modyfikującym właściwości blaszki jądrowej w komórkach o różnorodnym pochodzeniu tkankowym i na różnych etapach różnicowania [72].

#### 4. PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY

Dążenie do poznania istoty powstawania różnych syndromów na skutek mutacji jednego genu *Lmna* jest nieodłącznie związane z odkrywaniem nieznanych jeszcze funkcji lamin, a także z powiększaniem się grupy zidentyfikowanych czynników, zwłaszcza elementów otoczki jądrowej, które oddziałują z tymi białkami bądź bezpośrednio wpływają na wykształcenie fenotypu chorobowego [27, 31, 52, 73]. Towarzyszy temu coraz pełniejsze rozumienie interakcji zachodzących na terenie jądra [27]. Istnieją nowe dowody na potwierdzenie sugestii, że regulowane poprzez fosforylację oddziaływania lamin A/C, emeryny i aktyny na terenie jądra mogą mieć decydujący wpływ na przekształcenia chromatyny, jednakże bezpośrednie zależności w tym zakresie pozostają wciąż niejasne [6, 52, 73].

Z drugiej strony pojawiają się doniesienia o nieopisanych uprzednio przypadkach laminopatii [26], a cel – zrozumienie ich patofizjologii – wyznacza kolejne kierunki badań [52]. Ostatnio dowiedziono, że przyczyną zespołu oporności insulinowej typu A może być mutacja zmiany sensu w układzie heterozygotycznym, powodująca substytucję aminokwasową G602S laminy A, a w konsekwencji zakłócająca metabolizm insuliny w bliżej nieokreślony sposób [91]. Jednocześnie prace poświęcone niektórym z omawianych schorzeń owocują propozycjami nowoczesnych metod terapii. Scaffidi i Misteli (2005) wykazali, że z zastosowaniem zmodyfikowanych oligonukleotydów możliwe jest przywrócenie prawidłowego składania pre-mRNA oraz właściwej morfologii i funkcji jąder fibroblastów z mutacją typową dla HGPS [71]. Następnie, Fong i in. (2006) stwierdzili, że myszy produkujące tylko laminę C (*Lmna*<sup>LCO/LCO</sup>) nie chorują, a w komórkach o nieprawidłowym przetwarzaniu prelaminy A redukcja jej poziomu przy pomocy specyficznych oligonukleotydów skutkuje spadkiem częstotliwości

zdeformowanych jąder. Metoda ta mogłaby zatem stanowić podstawę terapii wszystkich zaburzeń laminy A, jednak uprzednio konieczne są badania potwierdzające bezpieczeństwo jej stosowania [19].

## LITERATURA

- [1] AGARWAL AK, FRYNS J-P, AUCHUS RJ, GARG A. Zinc metalloproteinase, *ZMPSTE24*, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 1995–2001.
- [2] BERGO MO, GAVINO B, ROSS J, SCHMIDT WK, HONG C, KENDALL LV, MOHR A, META M, GENANT H, JIANG Y, WISNER ER, van BRUGGEN N, CARANO RAD, MICHAELIS S, GRIFFEY SM, YOUNG SG. *Zmpste24* deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle weakness, and a prelamin A processing defect. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 13049–13054.
- [3] BROERS JLV, PEETERS EAG, KUIJPERS HJH, ENDERT J, BOUTEN CVC, OOMENS CWJ, BAAIJENS FPT, RAMAEKERS FCS. Decreased mechanical stiffness in LMNA-/- cells is caused by defective nucleocyto-skeletal integrity: implications for the development of laminopathies. *Hum Mol Genet* 2004; **13**: 2567–2580.
- [4] BURKE B, STEWART CL. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Mol Cell Biol* 2002; **3**: 575–585.
- [5] CAPANNI C, MATTIOLI E, COLUMBARO M, LUCARELLI E, PARNAIK VK, NOVELLI G, WEHNERT M, CENNI V, MARALDI NM, SQUARZONI S, LATTANZI G. Altered pre-lamin A processing is a common mechanism leading to lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2005; **14**: 1489–1502.
- [6] CENNI V, SABATELLI P, MATTIOLI E, MARMIROLI S, CAPANNI C, OGNIBENE A, SQUARZONI S, MARALDI M, BONNE G, COLUMBARO M, MERLINI L, LATTANZI G. Lamin A N-terminal phosphorylation is associated with myoblast activation: impairment in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Med Genet* 2005; **42**: 214–220.
- [7] CHEN L, LEE L, KUDLOW BA, DOS SANTOS HG, SLETVOLD O, SHAFEGHATI Y, BOTH A EG, GARG A, HANSON NB, MARTIN GM, MIAN IS, KENNEDY BK, OSHIMA J. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 2003; **362**: 440–445.
- [8] COHEN M, LEE KK, WILSON KL, GRUENBAUM Y. Transcriptional repression, apoptosis, human disease and the functional evolution of the nuclear lamina. *Trends Biochem Sci* 2001; **26**: 41–47.
- [9] CSOKA AB, ENGLISH SB, SIMKEVICH CP, GINZINGER DG, BUTTE AJ, SCHATTEN GP, ROTHMAN FG, SEDIVY JM. Genome-scale expression profiling of Hutchinson-Gilford progeria syndrome reveals widespread transcriptional misregulation leading to mesodermal/mesenchymal defects and accelerated atherosclerosis. *Aging Cell* 2004; **3**: 235–243.
- [10] DAHL KN, KAHN SM, WILSON KL, DISCHER DE. The nuclear envelope lamina network has elasticity and a compressibility limit suggestive of a molecular shock absorber. *J Cell Sci* 2004; **117**: 4779–4786.
- [11] DE SANDRE-GIOVANNOLI A, BERNARD R, CAU P, NAVARRO C, AMIEL J, BOCCACCIO I, LYONNET S, STEWART CL, MUNNICH A, LE MERRER M, LÉVY N. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; **300**: 2055.
- [12] DE SANDRE-GIOVANNOLI A, CHAOUCH M, KOZLOV S, VALLAT J-M, TAZIR M, KASSOURIN, SZEPE-TOWSKI P, HAMMADOUCHE T, VANDENBERGHE A, STEWART CL, GRID D, LÉVY N. Homozygous defects in *LMNA*, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; **70**: 726–736.
- [13] DHE-PAGANON S, WERNER ED, CHI Y-I, SHOELSON SE. Structure of the globular tail of nuclear lamin. *J Biol Chem* 2002; **277**: 17381–17384.
- [14] DREGER M, BENGTSSON L, SCHÖNEBERG T, OTTO H, HUCHO F. Nuclear envelope proteomics: novel integral membrane proteins of the inner nuclear membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 11943–11948.
- [15] DREUILLET C, TILLIT J, KRESS M, ERNOULT-LANGE M. *In vivo* and *in vitro* interaction between human transcription factor MOK2 and nuclear lamin A/C. *Nucleic Acids Res* 2002; **30**: 4634–4642.
- [16] ERIKSSON M, BROWN WT, GORDON LB, GLYNN MW, SINGER J, SCOTT L, ERDOS MR, ROBBINS CM, MOSES TY, BERGLUND P, DUTRA A, PAK E, DURKIN S, CSOKA AB, BOEHNKE M, GLOVER TW, COLLINS FS. Recurrent *de novo* point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; **423**: 293–298.



- [17] FAVREAU C, HIGUET D, COURVALIN J-C, BUENDIA B. Expression of a mutant lamin A that causes Emery-Dreifuss muscular dystrophy inhibits *in vitro* differentiation of C2C12 myoblasts. *Mol Cell Biol* 2004; **24**: 1481–1492.
- [18] FILESI I, GULLOTTA F, LATTANZI G, D'APICE MR, CAPANNI C, NARDONE AM, COLUMBARO M, SCARANO G, MATTIOLI E, SABATELLI P, MARALDI NM, BIOCCA S, NOVELLI G. Alterations of nuclear envelope and chromatin organization in mandibuloacral dysplasia, a rare form of laminopathy. *Physiol Genomics* 2005; **23**: 150–158.
- [19] FOISNER R. Inner nuclear membrane proteins and the nuclear lamina. *J Cell Sci* 2001; **114**: 3791–3792.
- [20] FONG LG, NG JK, LAMMERDING J, VICKERS TA, META M, COTÉ N, GAVINO B, QIAO X, CHANG SY, YOUNG SR, YANG SH, STEWART CL, LEE RT, BENNETT CF, BERGO MO, YOUNG SG. Prelamin A and lamin A appear to be dispensable in the nuclear lamina. *J Clin Invest* 2006; **116**: 743–752.
- [21] FURUKAWA K, SUGIYAMA S, OSOUDA S, GOTO H, INAGAKI M, HORIGOME T, OMATA S, MCCONNELL M, FISHER PA, NISHIDA Y. Barrier-to-autointegration factor plays crucial roles in cell cycle progression and nuclear organization in *Drosophila*. *J Cell Sci* 2003; **116**: 3811–3823.
- [22] GARG A, COGULU O, OZKINAY F, ONAY H, AGARWAL AK. A novel homozygous Ala529Val *LMNA* mutation in Turkish patients with mandibuloacral dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5259–5264.
- [23] GARG AM, SPECKMAN RA, BOWCOCK AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med* 2002; **112**: 549–555.
- [24] GOLDMAN RD, GRUENBAUM Y, MOIR RD, SHUMAKER DK, SPANN TP. Nuclear lamins: building blocks of nuclear architecture. *Genes & Dev* 2002; **16**: 533–547.
- [25] GOLDMAN RD, SHUMAKER DK, ERDOS MR, ERIKSSON M, GOLDMAN AE, GORDON LB, GRUENBAUM Y, KHUON S, MENDEZ M, VARGA R, COLLINS FS. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 8963–8968.
- [26] GOIZET C, BEN YAOU R, DEMAY L, RICHARD P, BOUILLOT S, ROUANET M, HERMOSILLA E, LE MASSON G, LAGUENY A, BONNE G, FERRER X. A new mutation of the lamin A/C gene leading to autosomal dominant axonal neuropathy, muscular dystrophy, cardiac disease, and leuconychia. *J Med Genet* 2004; **41**: e29.
- [27] GRUENBAUM Y, MARGALIT A, GOLDMAN RD, SHUMAKER DK, WILSON K. The nuclear lamina: comes of age. *Mol Cell Biol* 2005; **6**: 21–31.
- [28] GRUENBAUM Y, WILSON KL, HAREL A, GOLDBERG M, COHEN M. Review: nuclear lamins – structural proteins with fundamental functions. *J Struct Biol* 2000; **129**: 313–323.
- [29] GUILLEMIN K, WILLIAMS T, KRASNOW MA. A nuclear lamin is required for cytoplasmic organization and egg polarity in *Drosophila*. *Nat Cell Biol* 2001; **3**: 848–851.
- [30] HAQUE F, LLOYD DJ, SMALLWOOD DT, DENT CL, SHANAHAN CM, FRY AM, TREMBATH RC, SHACKLETON S. SUN1 interacts with nuclear lamin A and cytoplasmic nesprins to provide a physical connection between the nuclear lamina and the cytoskeleton. *Mol Cell Biol* 2006; **26**: 3738–3751.
- [31] HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. Laminopatie – wspólny mianownik wielu stanów chorobowych (nowy rozdział neuromiologii i nie tylko). *Neurol i Neurochir Pol* 2004; **38**: 1–2.
- [32] HAWRYLUK-GARA LA, SHIBUYA EK, WOZNIAK RW. Vertebrate Nup53 interacts with the nuclear lamina and is required for the assembly of a Nup93-containing complex. *Mol Biol Cell* 2005; **16**: 2382–2394.
- [33] HELLEMANS J, PREOBRAZHENSKA O, WILLAERT A, DEBEER P, VERDONK PCM, COSTA T, JANSSENS K, MENTEN B, VAN ROY N, VERMEULEN SJT, SAVARIRAYAN R, VAN HUL W, VANHOENACKER F, HUYLEBROECK D, DE PAEPE A, NAEYAERT J-M, VANDESOMPELE J, SPELMAN F, VERSCHUEREN K, COUCKE PJ, MORTIER GR. Loss-of-function mutations in *LEMD3* result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004; **36**: 1213–1218.
- [34] HOFEMEISTER H, KUHN C, FRANKE WW, WEBER K, STICK R. Conservation of the gene structure and membrane-targeting signals of germ cell-specific lamin LIII in amphibians and fish. *Eur J Cell Biol* 2002; **81**: 51–60.
- [35] HOFFMANN K, DREGER CK, OLINS AL, OLINS DE, SHULTZ LD, LUCKE B, KARL H, KAPS R, MÜLLER D, VAYÁ A, AZNAR J, WARE RE, SOTELO CRUZ N, LINDNER TH, HERRMANN H, REIS A, SPERLING K. Mutations in the gene encoding the lamin B receptor produce an altered nuclear morphology in granulocytes (Pelger-Huët anomaly). *Nat Genet* 2002; **31**: 410–414.
- [36] HOLASKA JM, WILSON KL, MANSHARAMANI M. The nuclear envelope, lamins and nuclear assembly. *Curr Opin Cell Biol* 2002; **14**: 357–364.

- [37] HOLT I, CLEMENTS L, MANILAL S, BROWN SC, MORRIS GE. The R482Q lamin A/C mutation that causes lipodystrophy does not prevent nuclear targeting of lamin A in adipocytes or its interaction with emerin. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 204–208.
- [38] HUTCHISON CJ. Lamins: building blocks or regulators of gene expression? *Mol Cell Biol* 2002; **3**: 848–858.
- [39] HUTCHISON CJ, ALVAREZ-REYES M, VAUGHAN OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci* 2001; **114**: 9–19.
- [40] JOHNSON BR, NITTA RT, FROCK RL, MOUNKES L, BARBIE DA, STEWART CL, HARLOW E, KENNEDY BK. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 9677–9682.
- [41] KRIMM I, ÖSTLUND C, GILQUIN B, COUPRIE J, HOSSENLOPP P, MORNON J-P, BONNE G, COURVALIN J-C, WORMAN HJ, ZINN-JUSTIN S. The Ig-like structure of the C-terminal domain of Lamin A/C, mutated in muscular dystrophies, cardiomyopathy, and partial lipodystrophy. *Structure* 2002; **10**: 811–823.
- [42] KUMARAN RI, MURALIKRISHNA B, PARNAIK VK. Lamin A/C speckles mediate spatial organization of splicing factor compartments and RNA polymerase II transcription. *J Cell Biol* 2002; **159**: 783–793.
- [43] LAMMERDING J, SCHULZE PC, TAKAHASHI T, KOZLOV S, SULLIVAN T, KAMMRD, STEWART CL, LEE RT. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest* 2004; **113**: 370–378.
- [44] LEE KK, HARAGUCHI T, LEE RS, KOUJIN T, HIRAOKA Y, WILSON KL. Distinct functional domains in emerin bind lamin A and DNA-bridging protein BAF. *J Cell Sci* 2001; **114**: 4567–4573.
- [45] LEE KK, STARR D, COHEN M, LIU J, HAN M, WILSON KL, GRUENBAUM Y. Lamin-dependent localization of UNC-84, a protein required for nuclear migration in *C. elegans*. *Mol Biol Cell* 2002; **13**: 892–901.
- [46] LIBOTTE T, ZAIM H, ABRAHAM S, PADMAKUMAR VC, SCHNEIDER M, LU W, MUNCK M, HUTCHISON C, WEHNERT M, FAHRENKROG B, SAUDER U, AEBI U, NOEGEL AA, KARAKESI-SOGLU I. Lamin A/C-dependent localization of nesprin-2, a giant scaffold at the nuclear envelope. *Mol Biol Cell* 2005; **16**: 3411–3424.
- [47] LLOYD DJ, TREMBATH RC, SHACKLETON S. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 769–777.
- [48] LOPEZ-SOLER RI, MOIR RD, SPANN TP, STICK R, GOLDMAN RD. A role for nuclear lamins in nuclear envelope assembly. *J Cell Biol* 2001; **154**: 61–70.
- [49] MAIDMENT SL, ELLIS JA. Muscular dystrophies, dilated cardiomyopathy, lipodystrophy and neuropathy: the nuclear connection. *Expert Rev Mol Med* 2002; **4**: 1–21.
- [50] MANI SS, RAJAGOPAL R, GARFINKEL AB, FAN X, WOLFNER MF. A hydrophilic lamin-binding domain from the *Drosophila* YA protein can target proteins to the nuclear envelope. *J Cell Sci* 2003; **116**: 2067–2072.
- [51] MANSHARAMANI M, WILSON KL. Nuclear membrane protein MAN1: Direct binding to emerin *in vitro* and two modes of binding to BAF. *J Biol Chem* 2005; **280**: 13863–13870.
- [52] MARALDI NM, SQUARZONI S, SABATELLI P, CAPANNI C, MATTIOLI E, OGNIBENE A, LAT-TANZI G. Laminopathies: involvement of structural nuclear proteins in the pathogenesis of an increasing number of human diseases. *J Cell Physiol* 2005; **203**: 319–327.
- [53] MARKIEWICZ E, DECHAT T, FOISNER R, QUINLAN RA, HUTCHISON CJ. Lamin A/C binding protein LAP2 $\alpha$  is required for nuclear anchorage of retinoblastoma protein. *Mol Biol Cell* 2002; **13**: 4401–4413.
- [54] MOIR RD, SPANN TP, LOPEZ-SOLER RI, YOON M, GOLDMAN AE, KHUON S, GOLDMAN RD. Review: the dynamics of the nuclear lamins during cell cycle – relationship between structure and function. *J Struct Biol* 2000; **129**: 324–334.
- [55] MOUNKES LC, KOZLOV S, HERNANDEZ L, SULLIVAN T, STEWART CL. A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. *Nature* 2003; **423**: 298–301.
- [56] MOUNKES LC, STEWART CL. Aging and nuclear organization: lamins and progeria. *Curr Opin Cell Biol* 2004; **16**: 322–327.
- [57] MURALIKRISHNA B, THANUMALAYAN S, JAGATHEESAN G, RANGARAJ N, KARANDE AA, PARNAIK VK. Immunolocalization of detergent-susceptible nucleoplasmic lamin A/C foci by a novel monoclonal antibody. *J Cell Biochem* 2004; **91**: 730–739.
- [58] NAVARRO CL, DE SANDRE-GIOVANNOLIA, BERNARD R, BOCCACCIO I, BOYER A, GENEVIÈVE D, HADJ-RABIA S, GAUDY-MARQUESTE C, SMITT HS, VABRES P, FAIVRE L, VERLOES A, VAN ESSEN T, FLORI E, HENNEKAM R, BEEMER FA, LAURENT N, LE MERRER M, CAU P, LÉVY N. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 2004; **13**: 2493–2503.

- [59] NILI E, COJOCARU GS, KALMA Y, GINSBERG D, COPELAND NG, GILBERT DJ, JENKINS NA, BERGER R, SHAKLAI S, AMARIGLION, BROK-SIMONI F, SIMON AJ, RECHAVI G. Nuclear membrane protein LAP2 $\beta$  mediates transcriptional repression alone and together with its binding partner GCL (germ-cell-less). *J Cell Sci* 2001; **114**: 3297–3307.
- [60] NOVELLI G, D'APICE MR. The strange case of the 'lumper' lamin A/C gene and human premature ageing. *Trends Mol Med* 2003; **9**: 370–375.
- [61] NOVELLI G, MUCHIR A, SANGIUOLO F, HELBLING-LECLERC A, D'APICE MR, MASSART C, CAPON F, SBRACCIA P, FEDERICI M, LAURO R, TUDISCO C, PALLOTTA R, SCARANO G, DALLAPICCOLA B, MERLINI L, BONNE G. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in *LMNA*-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002; **71**: 426–431.
- [62] ÖSTLUND C, BONNE G, SCHWARTZ K, WORMAN J. Properties of lamin A mutants found in Emery-Dreifuss muscular dystrophy, cardiomyopathy and Dunnigan-type partial lipodystrophy. *J Cell Sci* 2001; **114**: 4435–4445.
- [63] PARADISI M, McCLINTOCK D, BOGUSLAVSKY RL, PEDICELLI C, WORMAN HJ, DJABALI K. Dermal fibroblasts in Hutchinson-Gilford progeria syndrome with the lamin A G608G mutation have dysmorphic nuclei and are hypersensitive to heat stress. *BMC Cell Biol* 2005; **6**: 27.
- [64] PARNAIK VK, MANJU K. Laminopathies: Multiple disorders arising from defects in nuclear architecture. *J Biosci* 2006; **31**: 405–421.
- [65] PENDÁS AM, ZHOU Z, CADIÑANOS J, FREIJE JMP, WANG J, HULTENBY K, ASTUDILLO A, WERNERSON A, RODRÍGUEZ F, TRYGGVASON K, LÓPEZ-OTÍN C. Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in *Zmpste24* metalloproteinase-deficient mice. *Nat Genet* 2002; **31**: 94–99.
- [66] PRÜFERT K, VOGEL A, KROHNE G. The lamin CxxM motif promotes nuclear membrane growth. *J Cell Sci* 2004; **117**: 6105–6116.
- [67] RAHARJO WH, ENARSON P, SULLIVAN T, STEWART CL, BURKE B. Nuclear envelope defects associated with *LMNA* mutations cause dilated cardiomyopathy and Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Cell Sci* 2001; **114**: 4447–4457.
- [68] REICHART B, KLAFKE R, DREGER C, KRÜGER E, MOTSCH I, EWALD A, SCHÄFER J, REICHMANN H, MÜLLER CR, DABAUVALLE M-C. Expression and localization of nuclear proteins in autosomal-dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy with *LMNA* R377H mutation. *BMC Cell Biol* 2004; **5**: 12.
- [69] RZEPECKI R. The nuclear lamins and the nuclear envelope. *Cell Mol Biol Lett* 2002; **7**: 1019–1035.
- [70] SAKAKI M, KOIKE H, TAKAHASHI N, SASAGAWA N, TOMIOKA S, ARAHATA K, ISHIURA S. Interaction between emerin and nuclear lamins. *J Biochem* 2001; **129**: 321–327.
- [71] SCAFFIDI P, MISTELI T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Nat Med* 2005; **11**: 440–445.
- [72] SCHIRMER EC, GERACE L. The stability of the nuclear lamina polymer changes with the composition of lamin subtypes according to their individual binding strengths. *J Biol Chem* 2004; **279**: 42811–42817.
- [73] SHUMAKER DK, KUCZMARSKI ER, GOLDMAN RD. The nucleoskeleton: lamins and actin are major players in essential nuclear functions. *Curr Opin Cell Biol* 2003; **15**: 358–366.
- [74] SHUMAKER DK, LOPEZ-SOLER RI, ADAM SA, HERRMANN H, MOIR RD, SPANN TP, GOLDMAN RD. Functions and dysfunctions of the nuclear lamin Ig-fold domain innuclear assembly, growth, and Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 15494–15499.
- [75] SIMHA V, AGARWAL AK, ORAL EA, FRYNS J-P, GARG A. Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2821–2824.
- [76] SMITH TA, STRELKOV SV, BURKHARD P, AEBI U, PARRY DAD. Sequence comparisons of intermediate filament chains: evidence of a unique functional/structural role for coiled-coil segment 1A and linker L1. *J Struct Biol* 2002; **137**: 128–145.
- [77] SOMECH R, SHAKLAI S, AMARIGLION, RECHAVI G, SIMON AJ. Nuclear envelopopathies – raising the nuclear veil. *Pediatr Res* 2005; **57**: 8R–15R.
- [78] SPANN TP, GOLDMAN AE, WANG C, HUANG S, GOLDMAN RD. Alteration of nuclear lamin organization inhibits RNA polymerase II-dependent transcription. *J Cell Biol* 2002; **156**: 603–608.
- [79] STARR DA, HAN M. Role of ANC-1 in tethering nuclei to the actin cytoskeleton. *Science* 2002; **298**: 406–409.

- [80] STIERLÉ V, COUPRIE J, ÖSTLUND C, KRIMM I, ZINN-JUSTIN S, HOSSENLOPP P, WORMAN HJ, COURVALIN J-C, DUBAND-GOULET I. The carboxyl-terminal region common to lamins A and C contains a DNA binding domain. *Biochemistry* 2003; **42**: 4819–4828.
- [81] STUURMAN N, HEINS S, AEBI U. Nuclear lamins: their structure, assembly and interactions. *J Struct Biol* 1998; **122**: 42–66.
- [82] TAYLOR MRG, SLAVOV D, GAJEWSKI A, VLCEK S, KU L, FAIN PR, CARNIEL E, DI LENARDA A, SINAGRA G, BOUCEK MM, CAVANAUGH J, GRAW SL, RUEGG P, FEIGER J, ZHU X, FERGUSON DA, BRISTOW MR, GOTZMANN J, FOISNER R, MESTRONI L. Thymopoietin (lamina-associated polypeptide 2) gene mutation associated with dilated cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2005; **26**: 566–574.
- [83] VAUGHAN OA, ALVAREZ-REYES M, BRIDGER JM, BROERS JLV, RAMAEKERS FCS, WEHNERT M, MORRIS GE, WHITFIELD WGF, HUTCHISON CJ. Both emerin and lamin C depend on lamin A for localization at the nuclear envelope. *J Cell Sci* 2001; **114**: 2577–2590.
- [84] VAUGHAN OA, WHITFIELD WGF, HUTCHISON CJ. Functions of the nuclear lamins. *Protoplasma* 2000; **211**: 1–7.
- [85] VERGNES L, PÉTERFY M, BERGO MO, YOUNG SG, REUE K. Lamin B1 is required for mouse development and nuclear integrity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 10428–10433.
- [86] VIGOUROUX C, AUCLAIR M, DUBOSCLARD E, POUCHELET M, CAPEAU J, COURVALIN J-C, BUENDIA B. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J Cell Sci* 2001; **114**: 4459–4468.
- [87] WARREN DT, ZHANG Q, WEISSBERG PL, SHANAHAN CM. Nesprins: intracellular scaffolds that maintain cell architecture and coordinate cell function? *Expert Rev Mol Med* 2005; **7**: 1–15.
- [88] WATERHAM HR, KOSTER J, MOOYER P, VAN NOORT G, KELLEY RI, WILCOX WR, WANDERS RJA, HENNEKAM RCM, OOSTERWIJK JC. Autosomal recessive HEM/Greenberg skeletal dysplasia is caused by 3 $\beta$ -hydroxysterol  $\Delta^{14}$ -reductase deficiency due to mutations in the lamin B receptor gene. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 1013–1017.
- [89] WILSON KL. The nuclear envelope, muscular dystrophy and gene expression. *Trends Cell Biol* 2000; **10**: 125–129.
- [90] WILSON KL, ZASTROW MS. Lamins and disease: insights into nuclear infrastructure. *Cell* 2001; **104**: 647–650.
- [91] YOUNG J, MORBOIS-TRABUT L, COUZINET B, LASCOLS O, DION E, BÉRÉZIAT V, FČVE B, RICHARD I, CAPEAU J, CHANSON P, VIGOUROUX C. Type A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin A mutation. *Diabetes* 2005; **54**: 1873–1878.
- [92] YU J, WOLFNER MF. The *Drosophila* nuclear lamina protein YA binds to DNA and histone H2B with four domains. *Mol Biol Cell* 2002; **13**: 558–569.
- [93] ZASTROW MS, VLCEK S, WILSON KL. Proteins that bind A-type lamins: integrating isolated clues. *J Cell Sci* 2004; **117**: 979–987.
- [94] ZHANG Q, RAGNAUTH CD, SKEPPER JN, WORTH NF, WARREN DT, ROBERTS RG, WEISSBERG PL, ELLIS JA, SHANAHAN CM. Nesprin-2 is a multi-isomeric protein that binds lamin and emerin at the nuclear envelope and forms a subcellular network in skeletal muscle. *J Cell Sci* 2005; **118**: 673–687.
- [95] ZHANG Q, SKEPPER JN, YANG F, DAVIES JD, HEGYL L, ROBERTS RG, WEISSBERG PL, ELLIS JA, SHANAHAN CM. Nesprins: a novel family of spectrin-repeat-containing proteins that localize to the nuclear membrane in multiple tissues. *J Cell Sci* 2001; **114**: 4485–4498.

*Redaktor prowadzący – Janusz Kubrakiewicz*

*Otrzymano: 28.06. 2006 r.*

*Przyjęto: 30.10. 2006 r.*

*ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz*

*e-mail: annalitwiniec@gazeta.pl*