

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИЯ ЯДЕРНОЙ ОБОЛОЧКИ

© Н. В. Губанова,¹ Е. В. Киселева²

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;
электронный адрес: ¹nat@bionet.nsc.ru, ²elka@bionet.nsc.ru*

Мембранная компартментализация различных процессов у эукариот обеспечивает контроль биосинтетической активности в клетке. Одной из наиболее важных и сложно устроенных структур клетки является ядерная оболочка (ЯдО), состоящая из наружной и внутренней мембран, ламины и ядерных поровых комплексов (ЯПК). Она обеспечивает разделение процессов репликации и транскрипции ДНК в ядре от процессов трансляции РНК в цитоплазме и регулирует ядерно-цитоплазматический транспорт различных молекул. Настоящий обзор посвящен вопросам строения и биохимического состава компонентов ЯдО (за исключением ядерных поровых комплексов, которые представлены в предыдущем обзоре), их динамики в процессе митоза в условиях *in vitro* и *vivo*. Особое внимание уделено связи ЯдО с генетическими заболеваниями человека.

Ключевые слова: ядерная оболочка, ламина, динамика ядерной оболочки, митоз, ламинопатия.

Принятые сокращения: ЯдО — ядерная оболочка, ЯПК — ядерные поровые комплексы, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ПП — пористые пластинки, ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия.

Последние работы по ядерному матриксу и организации ядерной оболочки (ЯдО) подтвердили ее ведущую роль в регуляции жизнедеятельности клетки. Многими исследователями было показано, что гетерохроматин и теломерные области хромосом связаны с ламиной, подстилающей внутреннюю мембрану ядра, тогда как участки инициации репликации и транскрипции ДНК связаны с ламинами, распределенными во внутриядерном пространстве (Bridger et al., 1993; Moir et al., 2000), и прикреплены к филаментам ядерного матрикса (Nickerson et al., 1995; Pederson, 2000). Недавно получены данные о том, что внутренняя ядерная мембрана и ядерные поровые комплексы (ЯПК) могут непосредственно контактировать с внутриядерными филаментами, относящимися, возможно, к элементам ядерного матрикса (Kiseleva et al., 2004). С использованием конфокальной микроскопии было продемонстрировано, что в некоторых клетках ЯдО может образовывать глубокие инвагинации во внутриядерное пространство, формируя прямые или разветвленные трубочки диаметром 200—400 нм (Fricker et al., 1997). Эти инвагинации иногда достигают центра ядра, что, как предполагается, облегчает импорт в цитоплазму рибосомных субъединиц и других молекул за счет уменьшения расстояния от места их синтеза до ЯПК. Изучение ЯдО уделяется большое внимание в течение последних 10 лет, поскольку было установлено, что дефекты белков, входящих в ее состав, могут вызывать различные заболевания у человека. Таким образом, оболочка ядра представляет собой сложный мембранный комплекс, который выполняет не только функцию физического барьера и обеспечения обмена молекул между ядром и цитоплазмой, но и, взаимодействуя с регуляторными факто-

рами, модифицирует процессы репликации и транскрипции, что придает этому мембранному компартменту особую роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом.

Строение и белковый состав ядерной оболочки позвоночных

ЯдО состоит из пяти доменов: наружной и внутренней ядерных мембран, перинуклеарного пространства, ядерной ламины и ЯПК (Губанова и др., 2006). Наружная мембрана ЯдО содержит на своей поверхности рибосомы, а также контактирует и продолжается в мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭПР) (Moir et al., 1995; Fricker et al., 1997; Marshall, Wilson, 1997). По своему биохимическому составу наружная ядерная мембрана проявляет высокое сходство с мембранами ЭПР, в частности по содержанию таких интегральных белков, как p65 и NEP-B78 (Moir et al., 1995; Marshall, Wilson, 1997; Drummond et al., 1999). Недавние исследования продемонстрировали, что в наружной ядерной мембране содержатся также белки несприны, ответственные за расположение ядра в цитоплазме клетки (Zhang et al., 2001; Young, Kothary, 2005), нетипичные для большинства мембран ЭПР. Несприны характеризуются присутствием множественных спектринсодержащих повторов, обнаруженных первоначально в плазматической мембране и крупных структурных цитоплазматических белках, таких как дистрофин и альфа-актин (Worman, Courvalin, 2005). Структура спектринсодержащих белков включает в себя центральный домен, который способен

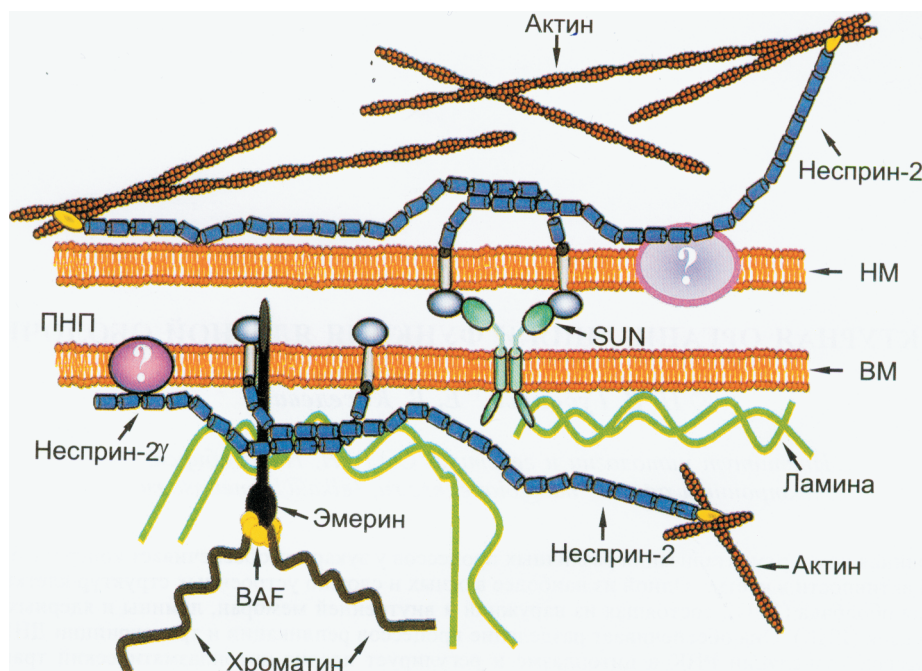


Рис. 1. Модель, иллюстрирующая взаимодействие несприна-2 и его изоформы несприна 2γ с различными цитоплазматическими и внутриядерными компонентами, встроенными в мембраны ядерной оболочки.

Неизвестные комплексы, которые могут включать в себя периферические (белки семейства 4.1) и интегральные элементы ядерных мембран, обозначены крупными овалами. НМ — наружная мембрана, ВМ — внутренняя мембрана; ПНП — перинуклеарное пространство, BAF — барьер-автоинтеграционный фактор (модифицированная схема из: Libotte et al., 2005).

ассоциироваться с аналогичными доменами других спектринсодержащих белков, N-концевой актинсвязывающий домен ABD (actin-binding domain) и C-концевой домен, ответственный за связывание с мембраной. Вследствие альтернативной транскрипции и альтернативного сплайсинга генов несприна-1 и несприна-2 в клетках синтезируется множество тканеспецифичных изоформ неспринов с мол. массой от 50 кДа до 1.01 мДа (Zhang et al., 2005). Эти белки способны перемещаться вдоль эндоплазматической мембраны и выявляются в мембранах ЯдО. Так, например, несприн-2 (Nuance) — белок с мол. массой 796 кДа — обнаруживается как во внутренней, так и в наружной ядерных мембранах (Libotte et al., 2005). Несприны, расположенные в наружной мембране ЯдО, способны через C-концевой домен связываться напрямую или опосредованно с доменами интегральных белков внутренней ядерной мембраны, таких как SUN1 и SUN2, а через цитоплазматический N-концевой ABD-домен — с микротрубочками, что обеспечивает определенное положение ядра в цитоплазме. Обнаружена также связь неспринов с белками семейства 4.1, которые вместе с актином входят в состав внутриядерных филаментов, прикрепленных к ЯПК (Kiseleva et al., 2004). Предполагают, что белки 4.1 входят в состав комплекса, стабилизирующего связь неспринов с мембраной (рис. 1) (Libotte et al., 2005). Помимо ЯдО изоформы несприна-2 обнаружены в мембране митохондрий, ЭПР и актиновом цитоскелете, что, как предполагают, создает внутриклеточный каркас и обеспечивает специфическую архитектуру различных клеток (Warren et al., 2005). Недавно был обнаружен еще один белок наружной мембраны ЯдО семейства неспринов — несприн-3 (Wilhelmsen et al., 2006). Лишенный актинсвязывающего домена, он способен связываться с промежуточными филаментами цито-

скелетной системы посредством цитоскелетного линкерного белка плектина, который в свою очередь связывается с белком интегрина $\alpha\beta4$, расположенным на клеточной мембране. Эти факты позволяют предположить наличие связи между ядром и внеклеточным матриксом через промежуточные филаменты цитоскелета (Wilhelmsen et al., 2006).

Между наружной и внутренней мембранами находится перинуклеарное пространство, которое сообщается с просветом ЭПР, что дает возможность ряду молекул и ионов, например Ca^{2+} , свободно диффундировать между этими компартментами. Слияние наружной и внутренней мембран ядра происходит в области мембранного компонента ядерных пор, который содержит интегральные мембранные белки gp210 и POM121. Внутренняя ядерная мембрана связана с ламиной и отличается по составу белков от наружной мембраны, поскольку содержит комплекс специфических интегральных белков (Worntan, Courvalin, 2000).

Ядерная ламина тесно прилегает к внутренней мембране ядерной оболочки и представляет собой регулярно организованную сеть промежуточных филаментов размером 10 нм, которые выявляются после обработки изолированной ЯдО детергентом (Aebi et al., 1986). В состав ламины входят несколько белков — ламинов, последовательные этапы полимеризации которых хорошо изучены (рис. 2). В клетках высших позвоночных экспрессируются два типа ламинов — В и А/С (Gerace et al., 1978; Stuurman et al., 1998). Обнаружено, что ген *LMNB1* кодирует ламин В1, а ген *LMNB2* — ламины В2 и В3 (Hoeger et al., 1988, 1990). Ламины В-типа постоянно присутствуют во всех соматических клетках, их C-концевой домен, содержащий СААХ-последовательность, необходим для прикрепления к внутренней ядерной

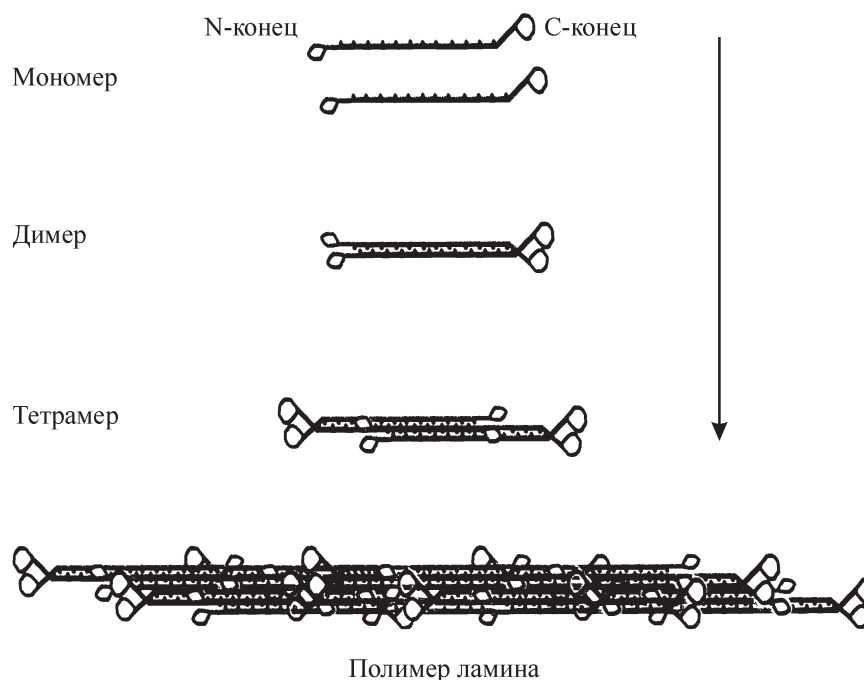


Рис. 2. Формирование полимеров ламина.

Ламины представляют собой двухспиральную структуру, которая содержит небольшой N-концевой головной домен, за которым следуют прямой двухспиральный домен и C-концевой глобулярный хвост. За счет взаимодействия двухспиральных участков ламины способны формировать параллельные димеры, которые взаимодействуют друг с другом, располагаясь антипараллельно (голова—хвост), и формируют полимер ламины (модифицированная схема из: Dellaire et al., 2003).

мембране (Izumi et al., 2000). Эта связь сохраняется даже после разборки ЯдО на везикулы в процессе митоза (Gerace, Blobel, 1980). Ламины A/C-типа в отличие от B-ламинонов теряют СААХ-фрагмент либо в процессе их созревания, либо при их встраивании в ламину, что, как предполагают, обуславливает возможность перехода A-ламинонов в растворимую форму за счет их деполимеризации при каждой разборке оболочки ядра в митозе (Fisher et al., 1986; Izumi et al., 2000). Все белки A/C-типа — ламин A, AΔ10, C1 и C2 — являются продуктом альтернативного сплайсинга гена *LMNA*. Ламины A/C-типа экспрессируются только в дифференцированных клетках, что привело к заключению об их важной роли в процессе дифференцировки (Burke, Stewart, 2002). Это подтвердилось при исследовании мутаций гена *LMNA*, которые вызывали патологические изменения в мышечных, сердечных, нервных и жировых тканях (Chen et al., 2003; Eriksson et al., 2003).

Предполагается, что ламина необходима для поддержания формы ядра и организации гетерохроматина (Jenkins et al., 1995; Goldman et al., 2002; Gruenbaum et al., 2003; Martins et al., 2003). Следует отметить, что в нуклеоплазме присутствует внутриядерный ламин, не связанный с мембраной ЯдО (Bridger et al., 1993). Было показано, что он часто связан с сайтами репликации ДНК и необходим для продолжения синтеза ДНК, хотя не влияет на процесс инициации репликации (Moir et al., 2000). Ламина непосредственно взаимодействует с внутриядерным кольцом ЯПК (Golberg, Allen, 1996) и может, вероятно, участвовать в формировании и пространственной организации этих сложных органелл (Lenz-Böhme, 1997).

Тесный контакт между ламинной и внутренней ядерной мембраной обеспечивается посредством связи ламин

ном с интегральными мембранными белками. Основной характеристикой большинства таких белков является наличие трансмембранных доменов и сайтов связывания с ламинами A/C- и(или) B-типа. К ним относятся ламин-B-рецепторный белок LBR (Lamin-B Receptor), ламинассоциированные белки LAP1 и LAP2 (Lamina-Associated Polypeptide), несприн, эмерин, MAN1, отефин и нурим (рис. 3) (Holmer, Worman, 2001).

Ламин-B-рецепторный белок (LBR) был одним из первых полностью охарактеризованных интегральных белков внутренней мембраны ЯдО (Worman et al., 1988, 1990). Этот белок имеет мол. массу 60 кДа и 8 трансмембранных доменов, расположенных перед его C-концевым доменом. Показано, что первые 60 аминокислот LBR ответственны за связывание с ламинном B-типа, а в его N-концевом домене выявлены последовательности, обеспечивающие взаимодействие с гистоном H1 и негистоновым белком HMG1/2 (Duband-Goulet, Courvalin, 2000). У человека этот домен связывается с белками HP1^{Hsa} и HP1^{Hsy} (heterochromatin proteins), гомологичными гетерохроматиновым белкам дрозофилы (Eisenberg et al., 1990, 1992). Предполагается, что взаимодействие LBR с гетерохроматиновыми белками может обеспечивать связь транскрипционно неактивных участков генома с внутренней ядерной мембраной (Holmer, Worman, 2001), поскольку LBR сохраняет связь с внутренней ядерной мембраной даже на поздних стадиях апоптоза (Duband-Goulet et al., 1998; Buendia et al., 1999), что свидетельствует о стабильном прикреплении хромосом к ЯдО. Показано, что LBR вместе с HP1-белками фосфорилируется во время митоза (Courvalin et al., 1992; Eisenberg et al., 1994), что наряду с другими факторами может обуславливать реорганизацию хроматина и динамические изменения в структуре ядра в этот период.

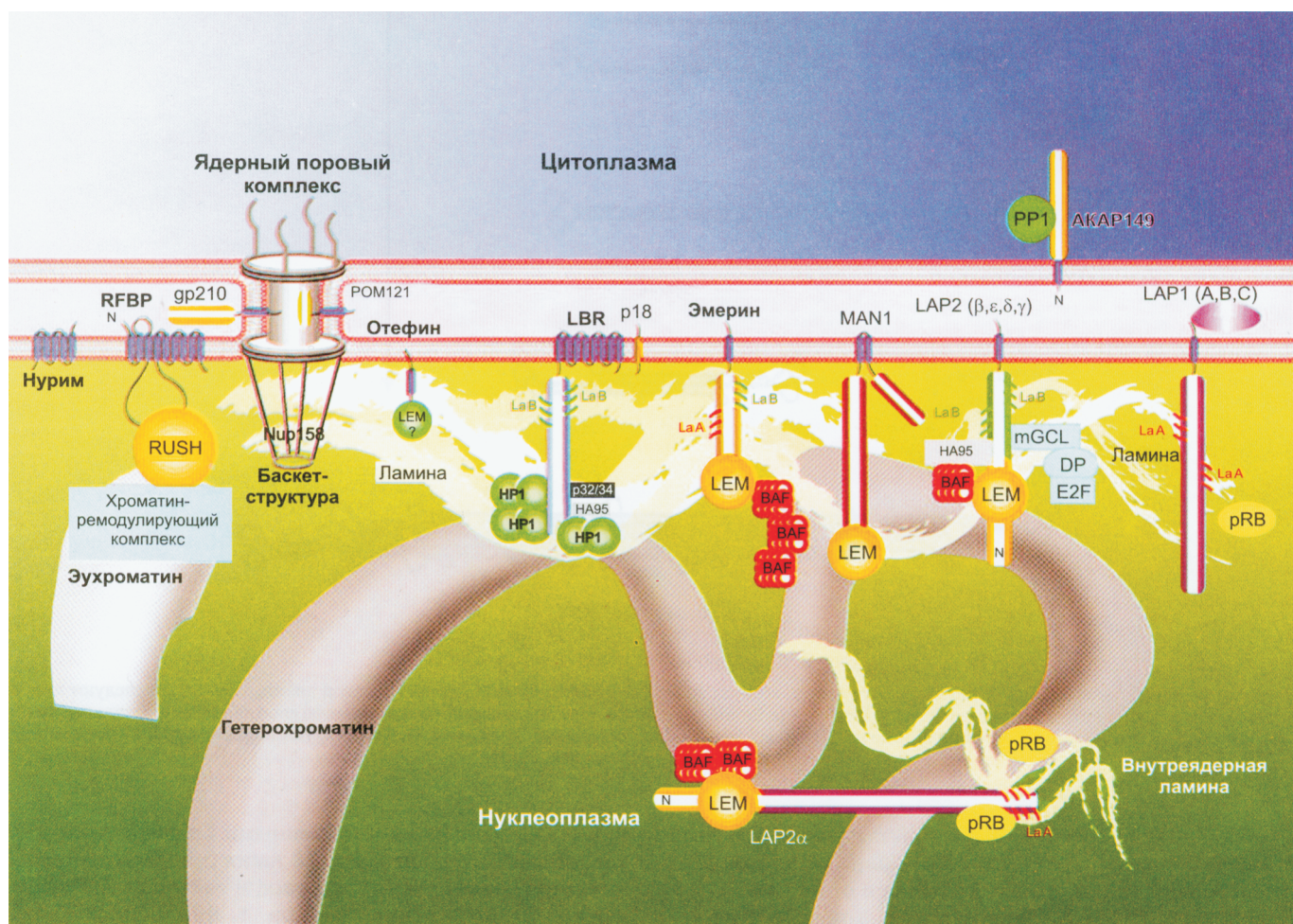


Рис. 3. Белки внутренней ядерной мембраны и ядерная ламина (модифицировано из: Foisner, 2001).

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможном участии белка LBR в регуляции генов за счет его взаимодействия с ядерными рецепторами (Holmer, Worman, 2001). Так, например, один из фрагментов LBR имеет высокую степень гомологии со стероидной редуктазой (sterol reductases) человека, растений и дрожжей (Holmer et al., 1998). В нескольких экспериментах было показано, что LBR способен восстанавливать структуру дефектной редуктазы в мутантных штаммах дрожжей и нейроспор (Silve et al., 1998; Prakash et al., 1999), однако пока неизвестно, функционирует ли этот белок таким же образом у человека.

LAP1. Группа белков, обозначаемых как LAP1 (Lamin Association Protein), была впервые обнаружена при изучении белкового состава ядерной оболочки гепатоцитов крыс (Senior, Gerace, 1988; Foisner, Gerace, 1993). Вестерн-блот-анализ выявил три белка внутренней ядерной мембраны с мол. массами 75, 68 и 55 кДа, обозначенных как LAP1A, LAP1B и LAP1C соответственно. В настоящее время нуклеотидная последовательность полностью определена только для LAP1C кДНК крысы. Анализ кДНК других LAP1-белков показал, что все три белка кодируются одним геном и являются результатом альтернативного сплайсинга (Martin et al., 1995). Каждая изоформа LAP1 имеет один трансмембранный домен (рис. 3) и связывается с ламинами с разной аффинностью (Senior, Gerace, 1988; Foisner, Gerace, 1993). Так, для

LAP1C было показано, что для его аккумуляции во внутренней мембране ЯдО необходимы ламины A и C (Powell, Burke, 1990), также продемонстрирована его способность свободно перемещаться вдоль мембран ЯдО и ЭПР (Powell, Burke, 1990).

LAP2-белки, также как и белки LAP1, представлены несколькими изоформами, кодируются одним геном и образуются в результате альтернативного сплайсинга (Harris et al., 1995). Наиболее полно охарактеризованы три изоформы LAP2-белков — α , β и γ . Известно, что LAP2 β и LAP2 γ (51 и 39 кДа соответственно) являются интегральными мембранными белками (Gant et al., 1999), тогда как LAP2 α (75 кДа) не имеет трансмембранного домена и расположен на периферии нуклеоплазмы (Furukawa et al., 1995; Harris et al., 1995). LAP2 β -белок содержит один трансмембранный домен, который располагается вблизи N-концевого домена и связывается с α -спиралью ламина B1 (рис. 3). Известно, что взаимодействие LAP2 β с ламин B1 и хроматином ингибируется митотическим фосфорилированием (Foisner, Gerace, 1993).

SUN-белки. При исследовании ядерной оболочки *Caenorhabditis elegans* был обнаружен белок UNC-84, который необходим для миграции ядер и обеспечивает их позиционирование в цитоплазме клеток в процессе развития (Lee et al., 2002). У *Schizosaccharomyces pombe* был обнаружен белок Sad1, локализованный в полярных тельцах, а также в ЯдО при его гиперэкспрессии (Hagan,

Yanagida, 1995). Белки UNC-84 и Sad1 имеют общий С-концевой домен размером около 200 аминокислот, названный SUN (Sad1 and UNC-84) (Raff, 1999). У млекопитающих SUN-домен присутствует в составе двух белков, названных SUN1 и SUN2 (100 и 85 кДа соответственно) (Malone et al., 1999; Hodzic et al., 2004; Padmakumar et al., 2005). Исследования показали, что эти белки являются высококонсервативными и связаны С-концевыми доменами с семействами белков неспринов (рис. 1), что объясняет их роль в миграции и позиционировании ядер. Эти белки имеют трансмембранный N-концевой домен, обеспечивающий их закрепление во внутренней ядерной мембране. Предварительные биохимические данные позволяют предположить, что SUN2 взаимодействует с ламинной (Hodzic et al., 2004), однако для белка SUN1 показано, что его локализация не связана с ламинной (Padmakumar et al., 2005).

Несприны. Несприн-1 α (myne-1 и syne-1, согласно другой номенклатуре), обладающий мол. массой 131 кДа (Mislow et al., 2002a, 2002b), и описанный выше несприн-2 с мол. массой 796 кДа (Libbott et al., 2005) и его изоформы были обнаружены во внутренней ядерной мембране культуры клеток человека (рис. 1). Было установлено, что С-концевой домен этих белков связывается с эмеринем и ламинном А/С *in vivo* и *in vitro* и проявляет совместную локализацию с последним (Mislow et al., 2002b; Libbott et al., 2005). В фибробластах, нокаутных по ламину А/С, изоформы несприна-2 локализованы в цитоплазме, а при мутации, вызывающей агрегацию ламин А/С в нуклеоплазме, несприны-2 колокализуются с мутантными белками. Изменение локализации ламин А/С вызывает нарушение распределения неспринов как во внутренней, так и в наружной мембранах ЯДО (Libbott et al., 2005). Это позволяет предположить наличие единой сети, связывающей внешние и внутренние несприны с белками ламинны. Способность неспринов образовывать связи с актином через N-концевой домен свидетельствует о важной функциональной роли этого белка в организации архитектурного каркаса клетки. С одной стороны, он может связывать актин в составе внутриядерного матрикса с ламинной и ЯДО, а с другой — обеспечивает взаимодействие актинового цитоскелета с наружной мембраной ядра (рис. 1). Предполагается, что связь несприна-2 и несприна-1 α с эмеринем способствует закреплению эмерина во внутренней ядерной мембране (Mislow et al., 2002a; Libbott et al., 2005). Показано, что в клетках, где синтез несприна-2 заблокирован, наблюдается накопление эмерина в цитоплазме, хотя ламин-А сохраняет свою локализацию в ядерной оболочке (Libbott et al., 2005). Это демонстрирует исключительную роль неспринов в распределении эмерина и возможное его участие в инициации ламинапатии.

Эмерин был открыт в 1994 г. при клонировании гена, находящегося в хромосоме 28 человека, мутация которого вызывала прогрессирующую мышечную дистрофию Эмери—Дрейфусса (Bione et al., 1994). Эмерин имеет мол. массу 34 кДа, содержит внутриядерный и мембранный домены и связан с А/С- и В-ламинами, а также с неспринами-2 и 1 α (Burke, Stewart, 2002; Goldman et al., 2002). Показано, что эмерин может влиять на длительность клеточного цикла. Так, например, избыточная экспрессия его внутриядерного домена увеличивает продолжительность клеточного цикла млекопитающих на 7 ч (Dreger et al., 2002; Fairley et al., 2002). Отметим, что эмерин связывается *in vivo* с α - и β -актинами,

которые присутствуют в ядрах эукариотических организмов (Pederson, Aebi, 2002; Shumaker et al., 2003; Kiseleva et al., 2004). При этом эмерин распознает как глобулярный, так и фибриллярный актин *in vitro* и может усиливать его полимеризацию в 10—15 раз. Предполагают, что взаимодействие с актином и способность стабилизировать его полимеры вблизи ЯДО является специфической функцией эмерина, поскольку другие белки, например LAP2 β , связываются с актином существенно слабее (Bengtsson, Wilson, 2004). Обнаружено, что эмерин может также связываться со специфичной для ядра изоформой миозина I, который способен влиять на транскрипцию с участием РНК-полимеразы II (Pestic-Dragovich et al., 2000).

Эмерин взаимодействует также с двумя белками — Btf (Bcl-2-associated transcription factor) и YT521-B, которые участвуют в регуляции экспрессии генов (Wilkinson et al., 2003). Белок Btf является репрессором транскрипции и индуцирует гибель клеток в случае его избыточного синтеза (Kasof et al., 1999), а белок YT521-B влияет на выбор участка альтернативного сплайсинга мРНК (Wilkinson et al., 2003). Эмерин может также взаимодействовать с регуляторными белками и опосредованно. Так, например, он содержит два сайта связывания с белком-репрессором GCL (germ-cell-less protein), перекрывающихся с сайтами связывания для BAF-белка (barrier-autointegration factor) и ламин А/С (Nili et al., 2001; Holaska et al., 2003). Эмерин может формировать стабильные комплексы либо с ламином А/С и BAF (рис. 1), либо с ламином А/С и GCL, однако он не может связываться одновременно с BAF- и GCL-белками.

Эксперименты на эмерин-дефицитных эмбрионах *Caenorhabditis elegans*, которые в норме содержат только два интегральных белка внутренней мембраны ЯДО — MAN1 (см. ниже) и эмерин, показали, что потеря эмерина не оказывает эффекта на жизнеспособность эмбрионов (Liu et al., 2003), однако одновременное снижение экспрессии MAN1 и эмерина вызывает их гибель. При этом погибающие эмбрионы имеют необычно плотный хроматин, который аномально дробится во время митоза, что говорит о перекрывающихся функциях эмерина и MAN1 (Liu et al., 2003). При изучении динамики эмерина в процессе митоза установлено, что он должен сначала связаться с BAF, чтобы встроиться в ЯДО после окончания митоза (Haraguchi et al., 2001). Эксперименты с GFP-мечеными белками (green fluorescent protein) показали, что BAF и эмерин накапливаются в центральных областях хромосом во время телофазы.

MAN1. В 2000 г. был охарактеризован новый белок внутренней мембраны ЯДО MAN1. Этот белок был обнаружен благодаря выявлению антител к нему в крови пациентов, страдающих коллагеновым сосудистым заболеванием («MAN antigens») (Lin et al., 2000). MAN1 имеет N-концевой домен (размером около 470 аминокислот), который, так же как и С-концевой домен, расположен со стороны нуклеоплазмы, и два трансмембранных сегмента, при помощи которых белок закрепляется во внутренней мембране ЯДО. С использованием ДНК-ДНК-гибридизации было показано, что данный белок экспрессируется во всех типах тканей человека, но с наибольшей интенсивностью — в плаценте человека (Lin et al., 2000). Функция этого белка и его взаимодействие с филаментами и белками ламинны пока до конца не изучены, однако известно, что он, так же как и другие интегральные белки внутренней мембраны, диффундирует из ЭПР, где

происходит его синтез, на внутреннюю мембрану ядра (Wu et al., 2002). Ответственным за этот процесс является N-концевой домен белка с мол. массой 50 кДа. Если в результате мутации происходит увеличение мол. массы N-концевого домена MAN1 до 100 кДа, то белок остается в ЭПР и не достигает внутренней мембраны ядерной оболочки (Wu et al., 2002).

Нурим, который был впервые описан в 1999 г., имеет мол. массу около 29 кДа и содержит 5 трансмембранных доменов (Rolls et al., 1999). Этот белок характеризуется отсутствием большого гидрофильного N-концевого домена, что отличает его от других белков внутренней мембраны ядра (Rolls et al., 1999). Из-за отсутствия сходства его последовательностей с другими интегральными белками ЯДО он был классифицирован как новый тип белков, связанных с внутренней ядерной мембраной (Hofemeister, O'Hare, 2005). В исследованиях процесса восстановления этого белка после его разрушения при использовании FRAP-метода (fluorescence recovery after photo bleaching) была выявлена его тесная связь с ламинной и хроматином (Rolls et al., 1999). Основная функция белка нурима, а также его потенциальные партнеры для связывания остаются неизвестными (Holmer, Worman, 2001), однако на основании его частичной гомологии с трансферазами предполагают, что он может обладать ферментной функцией, связанной с процессингом белков (Hofemeister, O'Hare, 2005). Эти же авторы обнаружили некоторое сходство нурима с белком Rv3238 микобактерий *Mycobacterium tuberculosis*.

Белки, содержащие LEM-домен. Три типа белков (все изоформы LAP2, MAN1 и эмерин), а также ряд неохарактеризованных белков внутренней мембраны (Foisner, 2003; Schirmer et al., 2003) содержат глобулярный LEM-домен (LAP2, MAN1, Emerin), размером примерно в 40 аминокислот, который располагается вблизи N-концевого домена перечисленных белков. Вторичная структура LEM-домена включает в себя две α -спирали, разделенные петлей. Подчеркнем особенность этого домена — его способность связываться с BAF-белком, влияющим на конформационную структуру хроматина (Lee et al., 2001; Shumaker et al., 2001), является существенной для функциональной активности клеток (Segura-Totten et al., 2002; Wang et al., 2002). Взаимодействию с белками, содержащими LEM-домен, BAF-белок в каждом отдельном случае может выполнять специфическую функцию. LEM-домен эмерина является высокостабильным, в то время как остальные его домены более пластичны и изменяют структурную конформацию при связывании с другими белками (Wolff et al., 2001).

Строение и белковый состав ядерной оболочки дрозифилы

Белковый состав внутренней мембраны ЯДО у высших эукариот может существенно различаться. Так, например, исследования состава внутренней ядерной мембраны и ламин у дрозифилы показали, что они включают в себя белки, отличающиеся от тех, что выявлены у позвоночных. К ним относятся белок YA (young arrest protein) (Lopez et al., 1994; Liu et al., 1995), отефин (Harel et al., 1989; Ashery-Padan et al., 1997), ламин Dm₀, проявляющий общие свойства и функции с B-ламинном по-

звоночных (Smith et al., 1987; Gruenbaum et al., 1988), а также ламин C, который является аналогом ламин A/C позвоночных (Bossie, Sanders, 1993; Riemer et al., 1995).

Белок YA с мол. массой 97 кДа является компонентом ЯДО, регулирующим развитие дрозифилы (Mani et al., 2003). Он важен для процессов активации яйца при оплодотворении и обнаруживается только в яйцах и ранних эмбрионах мух (Lin, Wolfner, 1991). В отсутствие белка YA развитие яйца прекращается на стадии перехода от мейоза к митотическому делению зиготы (Lin, Wolfner, 1991; Lopez et al., 1994). На стадии интерфазы белок локализуется в ЯДО и связан с хроматином (Lopez, Wolfner, 1997; Yu, Wolfner, 2002), чем способствует ассоциации хромосом с ламинной и, таким образом, влияет на их организацию (Liu et al., 1995; Lopez, Wolfner, 1997). На стадии метафазы белок YA диссоциирует из ядерной оболочки и выявляется в ней вновь только в начале следующей интерфазы, после сборки ламинной (Lin, Wolfner, 1991). Исследование яиц и эмбрионов дрозифилы, содержащих мутацию, вызывающую снижение уровня синтеза белка YA, показало, что при этом нарушается процесс компактизации хромосом (Liu et al., 1995). Это согласуется с данными о том, что белок YA может связываться с политенными хромосомами *in vivo* и с хроматином *in vitro* (Lopez, Wolfner, 1997).

К интегральным белкам внутренней мембраны ЯДО дрозифилы относится белок отефин, имеющий мол. массу 45 кДа и содержащий гидрофильный и короткий C-терминальный гидрофобный районы (Padan et al., 1990). Отефин отличается большим содержанием серина и треонина и присутствует в ЯДО всех клеток дрозифил, за исключением зрелых сперматозоидов. В неоплодотворенных яйцах и ранних эмбрионах отефин выявляется также во фракции мембранных пузырьков, имеющих материнское происхождение (Ashery-Padan et al., 1997). Показано, что C-концевой гидрофобный домен отефина обеспечивает его прикрепление к внутренней мембране ЯДО (Ashery-Padan et al., 1997). Было установлено, что отефин и белок YA взаимодействуют с ламинной, но не связываются друг с другом, что предполагает их различное распределение вдоль внутренней ядерной мембраны (Goldberg et al., 1998).

Производные ламин Dm₀ включают в себя три белка — Dm₁, Dm₂ и Dm_{mit}, которые являются основным компонентом ламинной и обнаруживаются во всех клетках дрозифилы, за исключением зрелых сперматозоидов (Liu et al., 1997). Ламин Dm₁ и Dm₂ (74 и 76 кДа соответственно) присутствуют в оболочке интерфазных ядер в виде нерастворимых полимеров (Smith et al., 1987) и переходят во время митоза и мейоза в растворимую форму, обозначаемую как ламин Dm_{mit} (75 кДа) (Smith, Fisher, 1989; Rzepecki et al., 1998). Все производные ламин Dm₀ содержат СААХ-фрагмент в C-концевом домене, чем отличаются от ламин C (Riemer et al., 1995). Ламин C появляется в клетках только после 12-й стадии синцитиального развития дрозифилы, а также присутствует в дифференцированных клетках (Riemer et al., 1995). Этот белок лишен C-концевого СААХ-фрагмента, чем проявляет сходство с ламин A позвоночных, который теряет подобный фрагмент в процессе встраивания в ламину (Riemer et al., 1995).

Так же как и для ЯДО позвоночных, ламин Dm₀ и C дрозифилы являются белками, которые необходимы для регуляции функциональной активности ядра. Мутантные мухи, у которых синтез ламин Dm₀ нарушен, погибают к 9—14-му ч эмбрионального развития (Goldberg

et al., 1998). При мутациях, сопровождающихся снижением уровня экспрессии гена ламина Dm₀ ниже 20 % от нормы, в нервных клетках наблюдаются ядра с неравномерным распределением ЯПК, а в цитоплазме регистрируется накопление пористых пластинок — специфического компартмента ЭПР, содержащего структуры, сходные по морфологии и биохимическому составу с ЯПК (Lenz-Böhme et al., 1997; Морозова и др., 2005). Предполагается, что ламин Dm₀ играет ключевую роль в организации ядра, а также опосредует ассоциацию хромосом с ЯдО (Zhao et al., 1996; Yang et al., 1997).

Динамика ядерной оболочки в процессе митоза

Механизм разборки ядерной оболочки. В клетках высших эукариот процесс деления происходит по типу открытого митоза и регулируется многими факторами, среди которых главным является циклинзависимая киназа cdk1. На стадии ранней профазы под действием конденсинов (Hirano, 2005) начинается конденсация хромосом, ядерная ламина разбирается и ЯдО частично (для эмбрионов дрозофилы) или полностью (для позвоночных) распадается на везикулы (Stafstrom, Staehelin, 1984; Fields, Thompson, 1995).

Ключевую роль в разборке ЯдО играет цитоплазматический динеин — молекулярный моторный белок, который, связываясь с оболочкой ядра и микротрубочками веретена деления через динактин, обеспечивает разрыв оболочки, а также перемещение ее фрагментов вдоль микротрубочек (Lippincott-Schwartz, 2002). Электронно-микроскопические исследования клеток на стадии профазы выявили также присутствие глубоких инвагинаций ЯдО вблизи центросом (Robbins, Gonatas, 1964). Сначала полагали, что эти инвагинации представляют собой места, в которых микротрубочки веретена «пронизывают» ЯдО. Однако, как было установлено, инвагинации возникают, когда микротрубочки веретена, связываясь с наружной мембраной ЯдО посредством взаимодействия динеин—динактин, тянут оболочку ядра в направлении центросом, что деформирует ядерную мембрану (Beaudouin et al., 2002). Последующие разрывы ЯдО происходят не в местах ее инвагинаций, а на противоположной стороне ядра по местам локализации ЯПК, где натяжение мембран максимальное. Разборка ЯПК значительно опережает разрывы ЯдО (Terasaki et al., 2001). При этом комплекс MPF (Mature Promoter Factor), включающий в себя митотическую киназу cdk1 и циклин В, фосфорилирует белки ядерной поры (Onischenko et al., 2005), в результате чего они постепенно разбираются и пора становится проницаемой для крупных молекул. Подобный механизм разборки ЯПК подтвердился при исследовании этого процесса в сканирующем электронном микроскопе (Kiseleva et al., 2001). Таким образом, на стадии ранней профазы ЯдО теряет свою форму и целостность, а цитоплазматические белки, в том числе и митотические киназы, поступают во внутриядерное пространство (Lippincott-Schwartz, 2002). К поздней профазе в результате фосфорилирования ламинов комплексом MPF (Gerace, Blobel, 1980; Heald, McKeon, 1990) происходит массивный выброс мономеров ламина А в цитоплазму (Georgatos et al., 1997). Затем на стадии перехода от профазы к прометафазе происходит полная везикуляция ЯдО и начинается фрагментация ламинов

В-типа, причем одна часть этих белков обнаруживается на компактизирующихся хромосомах (Georgatos et al., 1997), а другая их часть остается ассоциированной с мембранами ЯдО. На стадии метафазы ламин В обнаруживается в области митотического веретена (Georgatos et al., 1997), белки MAN1, LAP1 и LAP2, как было показано методом конфокальной микроскопии, располагаются в мембранах ЭПР, так же как интегральный мембранный белок ядерной поры gp210 (Yang et al., 1998; Wu et al., 2002).

Считалось, что выявление мембранных белков ЯдО в цитоплазме в составе везикул связано с разборкой оболочки на пузырьки и их последующей миграцией. Однако прямое наблюдение *in vivo* митотических клеток, в которых экспрессировался GFP-меченный белок LBR, показало, что он способен свободно перемещаться между мембранами ЭПР и ядерной оболочкой без формирования промежуточных пузырьков (Ellenberg et al., 1997; Terasaki et al., 2001). Это привело к созданию модели, согласно которой везикуляции ЯдО предшествуют фосфорилирование мембранных белков и их перемещение в ЭПР, что разрушает белковые взаимодействия, необходимые для обеспечения целостности оболочки ядра.

Следует отметить, что механизм разборки ЯдО и последовательность этапов этого процесса во многом проявились в результате микроскопических исследований, проведенных в системе *in vitro* (Marshall, Wilson, 1997; Wiese et al., 1997). Было установлено, что при распаде ядерной оболочки формируются два типа мембранных пузырьков: одни несут на своей поверхности рибосомы — шероховатые везикулы, в то время как другие пузырьки не содержат рибосом — гладкие везикулы (рис. 4). Сначала предполагалось, что шероховатые везикулы формируются из наружной мембраны ядерной оболочки, не содержат белков внутренней ядерной мембраны и, следовательно, не способны связываться с хроматином и принимать участие в первых этапах формирования ЯдО (рис. 4, а). Однако последующие электронно-микроскопические исследования показали, что с хроматином первыми связываются именно везикулы, содержащие рибосомы (Wiese et al., 1997).

Механизм сборки ядерной оболочки. Оболочка ядра начинает формироваться в процессе митоза на стадии ранней телофазы. Этот процесс был подробно исследован в условиях *in vitro* при инкубации грубого экстракта цитоплазмы из ооцитов амфибий и компактного хроматина спермы (Wiese et al., 1997; Lohka, 1998). Было показано, что на начальном этапе формирования ЯдО происходит связывание везикул, содержащих рибосомы, с поверхностью декомпактизирующегося хроматина спермы. Затем с шероховатыми пузырьками сливаются гладкие пузырьки, что приводит к формированию крупных фрагментов ЯдО (рис. 4, б). Далее эти фрагменты сливаются, поверхность ядра выравнивается и происходит перераспределение интегральных мембранных белков между наружной и внутренней мембранами ЯдО (Wiese et al., 1997).

На стадии ранней телофазы в ядерной оболочке появляются белки LAP2, LBR, эмерин и мембранный белок ядерной поры POM 121 (Burke, Ellenberg, 2002). Сборка ЯПК в этой системе начинается с формирования инвагинаций двух мембран с последующим их сливанием в месте контакта, в результате чего образуется отверстие ядерной поры. Затем в этом участке собираются

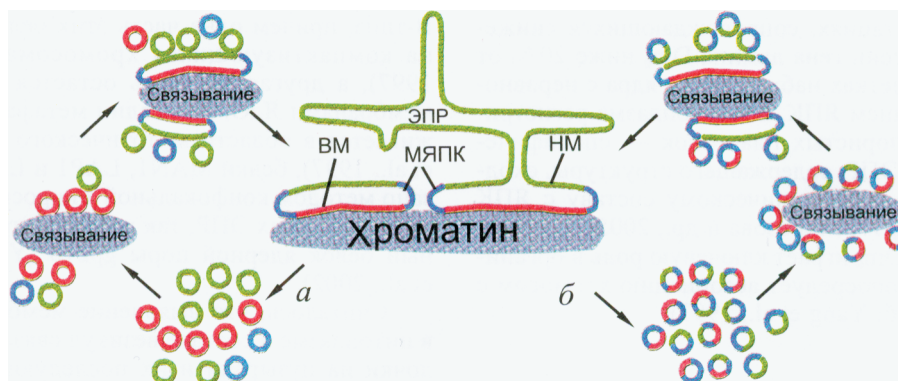


Рис. 4. Две возможные модели разборки ядерных мембран в митозе и их последующее участие в формировании ядерной оболочки.

a — модель специфичной разборки: наружная и внутренняя мембраны ядерной оболочки и мембранный компонент ядерной поры разбираются независимо, превращаясь в смешанную популяцию везикул; согласно этой модели, белки из разных мембран расположены в разных везикулах. *б* — модель независимой разборки (смешанная разборка): в процессе разборки ядерной оболочки все мембраны и входящие в их состав белки смешиваются; при формировании ядерной оболочки различные везикулы последовательно взаимодействуют друг с другом и сливаются, после чего следует распределение белков по внутренней и наружной ядерным мембранам. В случае *a* везикулы, связывающиеся с хроматином, содержат только белки внутренней ядерной мембраны; в случае *б* везикулы, связывающиеся с хроматином, несут дополнительные белки. ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ВМ — внутренняя мембрана ядерной оболочки, НМ — наружная мембрана ядерной оболочки, МЯПК — мембрана ядерного порового комплекса (модифицировано из: Wiese et al., 1997).

компоненты центрального и далее периферических отделов поры (Губанова и др., 2006). При этом ламины (сначала В и затем А/С) появляются в ядре в конце телофазы только после сборки функциональных ЯПК (Wiese et al., 1997; Burke, Ellenberg, 2002). В этих же экспериментах было установлено, что при нарушении формирования нормальных пор внутренняя и внешняя мембраны ЯдО не располагаются параллельно, а образуют вздутия и инвагинации относительно друг друга, что, как полагают, связано с нарушением формирования ламин.

В настоящее время показано, что цитоплазматические компоненты клетки могут принимать активное участие в сборке оболочки ядра. Например, при исследовании процесса сборки ядер *in vitro* после добавления в инкубационную смесь реагентов, разрушающих микротрубочки, было установлено, что полимеризация микротрубочек необходима для формирования ЯдО (Ewald et al., 2001). Высказано также предположение об участии пористых пластинок (ПП), входящих в состав ЭПР, в сборке ЯдО и ЯПК (Морозова и др., 2005). Отличительной чертой ПП является присутствие в них структур, сходных по своей морфологии с ЯПК, которые получили название пороподобных комплексов или цитоплазматических пор (Морозова и др., 2005). Цитоплазматические поры разбираются и собираются в митозе синхронно с ядерными порами (Stafstrom, Staehelin, 1984), и в них присутствуют белки, характерные для центрального и цитоплазматического отделов ЯПК (Cordes et al., 1995, 1996). В пользу участия ПП в сборке ЯдО свидетельствуют данные по изучению строения ооцита коров после оплодотворения (Sutovsky et al., 1998). Слияние сперматозоида с ооцитом запускает сборку ПП, которые накапливаются вокруг хроматина спермы и формируют в дальнейшем ЯдО мужского пронуклеуса. При этом разрушение микротрубочек, вызванное обработкой ооцита нокадазолом, предотвращает накопление ПП вблизи хроматина и блокирует нормальное развитие пронуклеуса. Согласно нашим исследованиям, ПП не играют существенной роли в формировании ЯдО быстро делящихся

ядер синцитиальных эмбрионов дрозофилы (Onicshenko et al., 2004). Это свидетельствует о том, что сборка ЯдО может различаться в разных типах клеток.

Ядерная оболочка и генетические заболевания человека

В настоящее время большое внимание уделяется группе заболеваний человека, известной как ламинопатия (Lamerding, Lee, 2005; Wilson et al., 2005). Эта патология вызывается мутациями в генах, которые кодируют эмерин и ламин А/С. Первым из этих заболеваний в 1961 г. была обнаружена сцепленная с X-хромосомой прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Эмери—Дрейфусса, сопровождающаяся значительным поражением сердечно-сосудистой системы (Dreifuss, Hogan, 1961; Белозеров и др., 1997). Ген, ответственный за возникновение данной ПМД, был картирован в дистальном отделе длинного плеча X-хромосомы — X q 28 (Yates et al., 1986), а его продукт — белок внутренней мембраны ЯдО — был назван эмерином (Bione et al., 1994). Наиболее важной характеристикой ПМД является отсутствие эмерина в области внутренней ядерной мембраны, что, как было показано, является результатом нонсенс-мутации, вызывающей синтез растворимой формы эмерина. Мутантные формы эмерина обнаруживаются крайне редко, хотя в некоторых случаях выявляются нестабильные формы белка, содержащие либо укороченный С-концевой домен, либо белок с измененной локализацией в цитоплазме. Также была обнаружена аутосомно-доминантная форма ПМД Эмери—Дрейфусса, вызываемая мутациями в гене *LMNA*, кодирующем А/С-ламин. Ген *LMNA* находится в q-плече хромосомы 1 человека (1q 22) (Bonne et al., 2000) и содержит экзон, кодирующий общие последовательности для А- и С-ламина. При считывании мутантного гена синтезируются дефектные белки, утратившие часть своих функций, и наблюдаются существенные нарушения в организации ЯдО, ЯПК и гетерохроматина (Sullivan et al., 1999). Мутации в

этом гене вызывают также скелетную миопатию, симптомами которой является мышечная дистрофия конечностей, и кардиомиопатию, приводящую к нарушениям проводимости сердца (Белозеров и др., 1997). Кроме поражения мышечных клеток мишенью для ламинопатии являются также клетки нервной системы. Наследственная мотосенсорная нейропатия (или болезнь Шарко—Мари—Тута) характеризуется нарушением образования миелиновой оболочки аксона и его дегенерацией (Holmer, Wortman, 2001). Установлено, что это вызвано заменой аргинина на цистеин в позиции 298 гена *LMNA*, приводящей к нарушению латерального взаимодействия между этими белками (Holmer, Wortman, 2001).

Было показано, что два экзона, кодирующих С-концевой домен ламин А и С, содержат горячие точки миссенс-мутаций, которые вызывают семейную липодистрофию Даннигана (Cao, Hegele, 2000). Это заболевание проявляется в период полового созревания и характеризуется избирательным отсутствием подкожного жира на конечностях и туловище с преобладающим накоплением его в верхней части тела, особенно в районе шеи и лица (Shackleton et al., 2000; Speckman et al., 2000). У пациентов выявляется синдром устойчивости к воздействию инсулина, обозначаемый как «синдром инсулиновой резистентности», который повышает риск развития коронарной сердечной недостаточности (Белозеров и др., 1997).

Поскольку гены, кодирующие ламин А/С и эмерин, экспрессируются в большинстве клеток и тканей взрослого организма, возникает вопрос: каким образом мутантные аллели этих генов дают существенное преобладание тканеспецифичных фенотипов? Проведенные исследования выявили дополнительные функции белков, мутации которых вызывают описанные выше генетические заболевания. Оказалось, что ядра, содержащие мутантный эмерин и ламин А, являются механически более хрупкими по сравнению с нормальными ядрами, что приводит к их быстрому разрушению и гибели клеток (Morris, Manial, 1999; Hutchison et al., 2001). Это особенно существенно для мышечных клеток, которые подвержены значительным механическим нагрузкам. В то же время мутации в гене *LMNA*, изменяющие белковый состав ЯДО, могут приводить к нарушению организации окооядерного ЭПР (Vigouroux et al., 2001), что может являться причиной липодистрофии. При отсутствии ламин А и С несприны и эмерин перемещаются из области ЯДО в ЭПР (Sullivan et al., 1999), что может вызывать ненормальный липогенез в мутантных клетках.

Как было показано, ламин А оказывает влияние на локализацию в ЯДО неспринов (Mislow et al., 2002b) и широко представлен в синаптических ядрах нейромышечных соединений (Apel et al., 2000). Известно, что мышечное волокно является синцитием и что только несколько ядер, мигрирующих в процессе развития к синаптической мембране, выполняют специализированную функцию в синтезе белков, необходимых для передачи нервного сигнала (Merlie, Sanes, 1985; Burden, 1993). Несприны, как было описано выше, имеют связь с актином, отвечают за локализацию ядра в цитоплазме клетки и колокализуются с ламин А/С. Таким образом, мутация в гене, кодирующем ламин А/С, может изменять локализацию неспринов, а это, как предполагают, нарушает миграцию ядер в постсинаптическое пространство. Вследствие этого затрудняется передача сигнала от нерва к мышечному волокну и инициируется развитие нейропатии (Burke, Steward, 2002).

Оболочка ядра участвует в регуляции генной экспрессии посредством взаимодействия с транскрипционными факторами и организации хроматина в ядре. Нарушение этой функции ЯДО может вызывать описанные выше заболевания. Так, для пациентов, страдающих ПМД, описаны случаи изменения в организации хроматина, что может изменять его транскрипционную активность (Fidzianska et al., 1998). Существуют также свидетельства того, что А-лаminy взаимодействуют со SREBP1 (sterol response element binding protein 1) — транскрипционным фактором, отвечающим за дифференцировку адипоцитов, и нарушение этого взаимодействия также может инициировать развитие липодистрофии (Lloyd et al., 2002).

Заключение

В работе приведены данные, посвященные структурной организации и составу ЯДО, ее связи с цитоплазматическими компонентами клетки, поведению в процессе митоза, а также участию в трехмерной организации клетки. Особый интерес к этому компартменту, проявляемый в последние годы, обусловлен открытием серии мутаций в генах, кодирующих белки ЯДО, которые приводят к серьезным генетическим заболеваниям человека. Подробное изучение этих мутаций выявило множество функциональных взаимосвязей между ЯДО и процессами транскрипции и репликации, организации хроматина и внутриядерного матрикса. Несмотря на большой интерес и огромное количество работ, посвященных изучению ЯДО, многие вопросы до сих пор остаются невыясненными. Исследования последних лет выявили много новых белков, входящих в состав ядерной оболочки (Schirmer et al., 2003), структура и функция которых пока неизвестны. Поведение некоторых белков предполагает существование дополнительных факторов, определяющих их динамику, или наличие дополнительных, невыявленных функций у известных уже белков. Последние работы продемонстрировали участие ЯДО в организации хроматина, однако механизм этих взаимодействий остается во многом неизученным. Дальнейшие исследования обеспечат основу для понимания роли оболочки ядра в процессе организации, дифференцировки и эволюции клеток, а также причин и механизмов возникновения заболеваний человека.

Авторы выражают благодарность И. К. Захарову за критическую оценку рукописи и ценные замечания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 04-48261-а), а также гранта СО РАН для молодых ученых им. акад. Лаврентьева (проект 106).

Список литературы

- Белозеров Ю. М., Страхова О. С., Темин П. А., Никанорова М. Ю., Шаховская Н. И., Родникова Н. И. 1997. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфусса. В кн.: Актуальные вопросы кардиологии детского возраста. М. 2 : 165—178.
- Губанова Н. В., Морозова К. Н., Киселева Е. В. 2006. Структурная организация, функция и динамика ядерных пор. Цитология. 48 (11) : 887—899.

- Морозова К. Н., Губанова Н. В., Киселева Е. В. 2005. Структурная организация и возможная функциональная роль пористых пластинок, содержащих цитоплазматические поры. Цитология. 47 (8) : 667—678.
- Aebi U., Cohn J., Buhle L., Gerace L. 1986. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. *Nature*. 323 : 560—564.
- Apel E. D., Lewis R. M., Grady R. M., Sanes J. P. 2000. Syn-1, a dystrophin and Klarsicht-related protein associated with synaptic nuclei at the neuromuscular junction. *J. Biol. Chem.* 275 : 31 986—31 995.
- Ashery-Padan R., Weiss A. M., Feinstein N., Gruenbaum Y. 1997. Distinct regions specify the targeting of otefin to the nucleoplasmic side of the nuclear envelope. *J. Biol. Chem.* 272 : 2493—2499.
- Beaudouin J., Gerlich D., Daigle N., Eils R., Ellenberg J. 2002. Nuclear envelope breakdown proceeds by microtubule-induced tearing of the lamina. *Cell*. 108 : 83—96.
- Bengtsson L., Wilson K. L. 2004. Multiple and surprising new functions for emerin, a nuclear membrane protein. *Curr. Opin. Cell Biol.* 16 : 73—79.
- Bione S., Maestrini E., Rivella S., Mancini M., Regis S., Romeo G., Toniolo D. 1994. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 8 : 323—327.
- Bonne G., Mercuri E., Muchir A., Urtizberea A., Becane H. M., Recan D., Merlini L., Wehnert M., Boor R., Reuner U., Vorgerd M., Wicklein E. M., Eymard B., Duboc D., Penisson-Besnier I., Cuisset J. M., Ferrer X., Desguerre I., Lacombe D., Bushby K., Pollitt C., Toniolo D., Fardeau M., Schwartz K., Muntoni F. 2000. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery—Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann. Neurol.* 48 : 170—180.
- Bossie C. A., Sanders M. M. 1993. C-like intermediate filament protein. *J. Cell. Sci.* 104 : 1263—1272.
- Bridger J. M., Kill I. R., O'Farrell M., Hutchison C. J. 1993. Internal lamin structures within G1 nuclei of human dermal fibroblasts. *J. Cell Sci.* 104 : 297—306.
- Buendia B., Santa-Maria A., Courvalin J. C. 1999. Caspase-dependent proteolysis of integral and peripheral proteins of nuclear membranes and nuclear pore complex proteins during apoptosis. *J. Cell Sci.* 112 : 1743—1753.
- Burden S. J. 1993. Synapse-specific gene expression. *Trends Genet.* 9 : 12—16.
- Burke B., Ellenberg J. 2002. Remodeling the walls of the nucleus. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3 : 487—497.
- Burke B., Stewart C. L. 2002. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3 : 575—578.
- Cao H., Hegele R. A. 2000. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 9 : 109—112.
- Chen L., Lee L., Kudlow B. A., Dos Santos H. G., Sletvold O., Shafeghati Y., Botha E. G., Garg A., Hanson N. B., Martin G. M. 2003. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet*. 362 : 440—445.
- Cordes V. C., Riedebach S., Franke W. 1995. High content of a nucleat pore complex protein in cytoplasmic annulate lamellae of *Xenopus* oocytes. *Eur. J. Cell Biol.* 68 : 240—255.
- Cordes V. C., Reidenbach S., Franke W. 1996. Cytoplasmic annulate lamellae in cultured cells: composition, distribution, and mitotic behavior. *Cell Tissue Res.* 177—191.
- Courvalin J. C., Segil N., Blobel G., Worman H. J. 1992. The lamin B receptor of the inner nuclear membrane undergoes mitosis-specific phosphorylation and is a substrate for p34cdc2-type protein kinase. *J. Biol. Chem.* 267 : 19 035—19 038.
- Dellaire G., Farrall R., Bickmore W. A. 2003. The Nuclear Protein Database (NPD): subnuclear localization and functional annotation of the nuclear proteome. *Nucl. Acids Res.* 31 : 328—330.
- Dreger C. K., Konig A. R., Spring H., Lichter P., Herrmann H. 2002. Investigation of nuclear architecture with a domain-presenting expression system. *J. Struct. Biol.* 140 : 100—115.
- Dreifuss F. E., Hogan G. R. 1961. Survival in X-chromosomal muscular dystrophy. *Neurology*. 11 : 734—737.
- Drummond S., Ferrigno P., Lyon C., Murphy J., Goldberg M., Allen T., Smythe C., Hutchison C. J. 1999. Temporal differences in the appearance of NEP-B78 and an LBR-like protein during *Xenopus* nuclear envelope reassembly reflect the ordered recruitment of functionally discrete vesicle types. *J. Cell Biol.* 144 : 225—240.
- Duband-Goulet I., Courvalin J. C. 2000. Inner nuclear membrane protein LBR preferentially interacts with DNA secondary structures and nucleosomal linker. *Biochemistry*. 39 : 6483—6488.
- Duband-Goulet I., Courvalin J. C., Buendia B. 1998. LBR, a chromatin and lamin binding protein from the inner nuclear membrane, is proteolyzed at late stages of apoptosis. *J. Cell Sci.* 111 : 1441—1451.
- Eissenberg J. C., Ge Y. W., Hartnett T. 1994. Increased phosphorylation of HP1, a heterochromatin-associated protein of *Drosophila*, is correlated with heterochromatin assembly. *J. Biol. Chem.* 269 : 21 315—21 321.
- Eissenberg J. C., James T. C., Foster-Hartnett D. M., Hartnett T., Ngan V., Elgin S. C. 1990. Mutation in heterochromatin-specific chromosomal protein is associated with suppression of position-effect variegation in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 87 : 9923—9927.
- Eissenberg J. C., Morris G. D., Reuter G., Hartnett T. 1992. The heterochromatin-associated protein HP-1 is an essential protein in *Drosophila* with dosage-dependent effects on position-effect variegation. *Genetics*. 131 : 345—352.
- Ellenberg J., Siggia E. D., Moreira J. E., Smith C. L., Presley J. F., Worman H. J., Lippincott-Schwartz J. 1997. Nuclear membrane dynamics and reassembly in living cells: targeting of an inner nuclear membrane protein in interphase and mitosis. *J. Cell Biol.* 138 : 1193—1206.
- Eriksson M., Brown W. T., Gordon L. B., Glynn M. W., Singer J., Scott L., Erdos M. R., Robbins C. M., Moses T. Y., Berglund P. 2003. Recurrent *de novo* point mutations in lamin A cause Hutchinson—Gilford progeria syndrome. *Nature*. 423 : 293—298.
- Ewald A., Zunkler C., Lourim D., Dabauvalle M.-C. 2001. Microtubule-dependent assembly of nuclear envelope in *Xenopus laevis* egg extract. *Eur. J. Cell Biol.* 80 : 678—691.
- Fairley E. A., Riddell A., Ellis J. A., Kendrick-Jones J. 2002. The cell cycle dependent mislocalization of emerin may contribute to the Emery—Dreifuss muscular dystrophy phenotype. *J. Cell Sci.* 115 : 341—354.
- Fidzianska A., Toniolo D., Hausmanowa-Petrusewicz I. 1998. Ultrastructural abnormality of sarcolemmal nuclei in Emery—Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *J. Neurol. Sci.* 159 : 88—93.
- Fields A. P., Thompson L. J. 1995. The regulation of mitotic nuclear envelope breakdown: a role for multiple lamin kinases. *Prog. Cell Cycle Res.* 1 : 271—286.
- Fisher D. Z., Chaudhary N., Blobel G. 1986. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structural homology to intermediate filament proteins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 83 : 6450—6454.
- Foisner R. 2001. Inner nuclear membrane proteins and nuclear lamina. *J. Cell Sci.* 114 : 3791—3792.
- Foisner R. 2003. Cell cycle dynamics of the nuclear envelope. *Sci. World J.* 3 : 1—20.
- Foisner R., Gerace L. 1993. Integral membrane proteins of the nuclear envelope interact with lamins and chromosomes, and binding is modulated by mitotic phosphorylation. *Cell*. 73 : 1267—1279.
- Fricker M., Hollinshead M., White N., Vaux D. 1997. Interphase nuclei of many mammalian cell types contain deep, dynamic, tubular membrane-bound invaginations of the nuclear envelope. *J. Cell Biol.* 136 : 531—544.
- Furukawa K., Pante N., Aebi U., Gerace L. 1995. Cloning of a cDNA for lamina-associated polypeptide 2 (LAP2) and identification of regions that specify targeting to the nuclear envelope. *EMBO J.* 14 : 1626—1636.
- Gant T. M., Harris C. A., Wilson K. L. 1999. Roles of LAP2 proteins in nuclear assembly and DNA replication: truncated LAP2 proteins alter lamina assembly, envelope formation, nuclear size,

and DNA replication efficiency in *Xenopus laevis* extracts. *J. Cell Biol.* 144 : 1083—1096.

Georgatos S. D., Pyrasopoulou A., Theodoropoulos P. A. 1997. Nuclear envelope breakdown in mammalian cells involves stepwise lamina disassembly and microtubule-drive deformation of the nuclear membrane. *J. Cell Sci.* 110 : 2129—2140.

Gerace L., Blobel G. 1980. The nuclear envelope lamina is reversibly depolymerized during mitosis. *Cell.* 19 : 277—287.

Gerace L., Blum A., Blobel G. 1978. Immunocytochemical localization of the major polypeptides of the nuclear pore complex-lamina fraction. Interphase and mitotic distribution. *J. Cell Biol.* 79 : 546—566.

Goldberg M. W., Allen T. D. 1996. The nuclear pore complex and lamina: three-dimensional structures and interactions determined by field emission ion-lens scanning electron microscopy. *J. Mol. Biol.* 257 : 848—865.

Goldberg M. W., Lu H., Stuurman N., Ashery-Padan R., Weiss A. M., Yu J., Bhattacharyya D., Fisher P. A., Gruenbaum Y., Wolfner M. F. 1998. Interactions among *Drosophila* nuclear envelope proteins lamin, otefin, and YA. *Mol. Cell. Biol.* 18 : 4315—4323.

Goldman R. D., Gruenbaum Y., Moir R. D., Shumaker D. K., Spann T. P. 2002. Nuclear lamins: building blocks of nuclear architecture. *Genes Develop.* 16 : 533—547.

Gruenbaum Y., Goldman R. D., Meyuhas R., Mills E., Margalit A., Fridkin A., Dayani Y., Prokocimer M., Enosh A. 2003. The nuclear lamina and its functions in the nucleus. *Int. Rev. Cytol.* 226 : 1—62.

Gruenbaum Y., Landesman Y., Drees B., Bare J. W., Saumweber H., Paddy M. P., Sedat J. W., Smith D. E., Benton B. M., Fisher P. A. 1988. *Drosophila* nuclear lamin precursor Dm0 is translated from either of two developmentally regulated mRNA species apparently encoded by a single gene. *J. Cell Biol.* 106 : 585—596.

Hagan L., Yanagida M. 1995. The product of the spindle formation gene sad1 + associates with the fission yeast spindle pole body and is essential for viability. *J. Cell Biol.* 129 : 1033—1047.

Harel A., Zlotkin E., Nainudel-Epszteyn S., Feinstein N., Fisher P., Gruenbaum Y. 1989. Persistence of major nuclear envelope antigens in an envelope-like structure during mitosis in *Drosophila melanogaster* embryos. *J. Cell Sci.* 94 : 463—470.

Harris C. A., Andryuk P. J., Cline S. W., Mathew S., Siekierka J. J., Goldstein G. 1995. Structure and mapping of the human thymopoietin (TMPO) gene and relationship of human TMPO beta to rat lamin-associated polypeptide 2. *Genomics.* 28 : 198—205.

Heald R., McKeon F. 1990. Mutations of phosphorylation sites in lamin A that prevent nuclear lamina disassembly in mitosis. *Cell.* 61 : 579—589.

Hirano T. 2005. Condensins: organizing and segregating the genome. *Curr. Biol.* 15 : 265—275.

Hodczic D. M., Yeater D. B., Bengtsson L., Otto H., Stahl P. D. 2004. Sun2 is novel mammalian inner nuclear membrane protein. *J. Biol. Chem.* 279 : 25 805—25 812.

Hoeger T. H., Krohne G., Franke W. W. 1988. Amino acid sequence and molecular characterization of murine lamin B as deduced from cDNA clone. *Eur. J. Cell Biol.* 47 : 283—290.

Hoeger T. H., Zatloukal K., Waizenegger I., Krohne G. 1990. Characterization of a second highly conserved B-type lamin present in cells previously thought to contain only a single B-type lamin. *Chromosoma.* 99 : 379—390.

Hofmeister H., O'Hare P. 2005. Analysis of the localization and topology of nurim, a polytopic protein tightly associated with the inner nuclear membrane. *J. Biol. Chem.* 280 : 2512—2521.

Holaska J. M., Lee K. K., Kowalski A. K., Wilson K. L. 2003. Transcriptional repressor germ cell-less (GCL) and barrier to auto-integration factor (BAF) compete for binding to emerin *in vitro*. *J. Biol. Chem.* 278 : 6969—6975.

Holmer L., Pezhman A., Worman H. J. 1998. The human lamin B receptor/sterol reductase multigene family. *Genomics.* 54 : 469—476.

Holmer L., Worman H. J. 2001. Inner nuclear membrane proteins: functions and targeting. *J. Cell Biol.* 146 : 29—44.

Hutchison C. J., Alvarez-Reyes M., Vaughan O. A. 2001. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J. Cell Sci.* 114 : 9—19.

Izumi M., Vaughan O. A., Hutchison C. J., Gilbert D. M. 2000. Head and/or CAAAX domain deletions of lamin proteins disrupt preformed lamin A and C but not lamin B structure in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell.* 11 : 4323—4337.

Jenkins H., Whitfield W. G., Goldberg M. W., Allen T. D., Hutchison C. J. 1995. Evidence for the direct involvement of lamins in the assembly of a replication competent nucleus. *Acta. Biochem. Pol.* 42 : 133—143.

Kasof G. M., Goyal L., White E. 1999. Btf, a novel death-promoting transcriptional repressor that interacts with Bcl-2-related proteins. *Mol. Cell. Biol.* 19 : 4390—4404.

Kiseleva E., Drummond S. P., Goldberg M. W., Rutherford S. A., Allen T. D., Wilson K. L. 2004. Actin- and protein-4.1-containing filaments link nuclear pore complexes to subnuclear organelles in *Xenopus* oocyte nuclei. *J. Cell Sci.* 117 : 2481—2490.

Kiseleva E., Rutherford S., Cotter L. M., Allen T. D., Goldberg M. W. 2001. Steps of nuclear pore assembly and reassembly during mitosis in early *Drosophila* embryos. *J. Cell Sci.* 114 : 3607—3618.

Lammerding J., Lee R. T. 2005. The nuclear membrane and mechanotransduction: impaired nuclear mechanics and mechanotransduction in lamin A/C deficient cells. *Novartis Found Symp.* 264 : 278.

Lee K. K., Haraguchi T., Lee R. S., Koujin T., Hiraoka Y., Wilson K. L. 2001. Distinct functional domains in emerin bind lamin A and DNA-bridging protein BAF. *J. Cell Sci.* 114 : 4567—4573.

Lee K. K., Starr D., Cohen M., Liu J., Han M., Wilson K. L., Gruenbaum Y. 2002. Lamin-dependent localization of UNC-84, a protein required for nuclear migration of *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Biol. Cell.* 13 : 892—901.

Lenz-Böhme B., Wismar J., Fuchs S., Reifegerste R., Buchner E., Betz H., Schmitt B. 1997. Insertional mutagenesis of the *Drosophila* nuclear lamin Dm0 gene results in defective nuclear envelopes, clustering of nuclear pore complexes, and accumulation of annulate lamellae. *J. Cell Biol.* 137 : 1001—1016.

Libotte T., Zaim H., Abraham S., Padmakumar V. C., Schneider M., Lu W., Munck M., Hutchison C., Wehnert M., Fahrenkrog B., Sauder U., Aebi U., Noegel A. A., Karakesisoglou I. 2005. Lamin A/C-dependent localization of Nesprin-2, a giant scaffolder at the nuclear envelope. *Mol. Biol. Cell.* 16 : 3411—3424.

Lin F., Blake D. L., Callebaut I., Skerjanc I. S., Holmer L., McBurney M. W., Paulin-Levasseur M., Worman H. J. 2000. MAN1, an inner nuclear membrane protein that shares the LEM domain with lamina-associated polypeptide 2 and emerin. *J. Biol. Chem.* 18 : 4840—4847.

Lin H., Wolfner M. F. 1991. The *Drosophila* maternal-effect gene fs(1)Ya encodes a cell cycle-dependent nuclear envelope component required for embryonic mitosis. *Cell.* 64 : 49—62.

Lippincott-Schwartz J. 2002. Ripping up the nuclear envelope. *Nature.* 416 : 31—32.

Liu J., Lee K. K., Segura-Totten M., Neufeld E., Wilson K. L., Gruenbaum Y. 2003. MAN1 and emerin have overlapping function(s) essential for chromosome segregation and cell division in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 100 : 4598—4603.

Liu J., Song K., Wolfner M. F. 1995. Mutational analyses of fs(1)Ya, an essential, developmentally regulated, nuclear envelope protein in *Drosophila*. *Genetics.* 141 : 1473—1481.

Lloyd D. J., Trembath R. C., Shackleton S. 2002. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum. Mol. Genet.* 11 : 769—777.

Lohka M. J. 1998. Analysis of nuclear envelope assembly using extracts of *Xenopus* eggs. *Methods Cell Biol.* 53 : 367—395.

Lopez J. M., Song K., Hirshfeld A. B., Lin H., Wolfner M. F. 1994. The *Drosophila* fs(1)Ya protein, which is needed for the first mitotic division, is in the nuclear lamina and in the en-

velopes of cleavage nuclei, pronuclei, and nonmitotic nuclei. *Development. Biol.* 163 : 202—211.

Lopez J. M., Wolfner M. F. 1997. The developmentally regulated *Drosophila* embryonic nuclear lamina protein «Young Arrest» (fs(1)Ya) is capable of associating with chromatin. *J. Cell Sci.* 110 : 643—651.

Malone C. J., Fixsen W. D., Horvitz H. R., Han M. 1999. UNC-84 localizes to the nuclear envelope and is required for nuclear migration and anchoring during *Caenorhabditis elegans* development. *Development.* 126 : 3171—3181.

Mani S. S., Rajagopal R., Garfinkel A. B., Fan X., Wolfner M. F. 2003. A hydrophilic lamin-binding domain from the *Drosophila* YA protein can target proteins to the nuclear envelope. *J. Cell Sci.* 116 : 2067—2072.

Marshall C., Wilson K. L. 1997. Nuclear envelope assembly after mitosis. *Trends Cell Biol.* 7 : 69—74.

Martin L., Crimando C., Gerace L. 1995. cDNA cloning and characterization of lamina-associated polypeptide 1C (LAP1C), an integral protein of the inner nuclear membrane. *J. Biol. Chem.* 270 : 8822—8828.

Martins S., Eikvar S., Furukawa K., Collas P. 2003. HA95 and LAP2 beta mediate a novel chromatin-nuclear envelope interaction implicated in initiation of DNA replication. *J. Cell Biol.* 160 : 177—188.

Merlie J. P., Sanes J. R. 1985. Concentration of acetylcholine receptor mRNA in synaptic regions of adult muscle fibres. *Nature.* 317 : 66—68.

Mislow J. M., Holaska J. M., Kim M. S., Lee K. K., Segura-Totten M., Wilson K. L., McNally E. M. 2002a. Nesprin-1 alpha self-associates and binds directly to emerin and lamin A *in vitro*. *FEBS Lett.* 525 : 135—140.

Mislow J. M., Kim M. S., Davis D. B., McNally E. M. 2002b. Myne-1, a spectrin repeat transmembrane protein of the myocyte inner nuclear membrane, interacts with lamin A/C. *Nat. Genet.* 8 : 323—327.

Moir R. D., Spann T. P., Goldman R. D. 1995. The dynamic properties and possible functions of nuclear lamins. *Int. Rev. Cytol.* 162 : 141—182.

Moir R. D., Spann T. P., Herrmann H., Goldman R. D. 2000. Disruption of nuclear lamin organization blocks the elongation phase of DNA replication. *J. Cell Biol.* 149 : 1179—1192.

Morris G. E., Manilal S. 1999. Heart to heart: from nuclear proteins to Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 8 : 1847—1851.

Nickerson J. A., Blencowe B. J., Penman S. 1995. The architectural organization of nuclear metabolism. *Int. Rev. Cytol.* 162 : 67—123.

Nili E., Cojocaru G. S., Kalma Y., Ginsberg D., Copeland N. G., Gilbert D. J., Jenkins N. A., Berger R., Shaklai S., Amariglio N. 2001. Nuclear membrane protein LAP2b mediates transcriptional repression alone and together with its binding partner GCL (germ-cell-less). *J. Cell Sci.* 114 : 3297—3307.

Onischenko E. A., Gubanov N. V., Kieselbach T., Kiseleva E. V., Hallberg E. 2004. Annulate lamellae play only a minor role in the storage of excess nucleoporins in *Drosophila* embryos. *Traffic.* 5 : 152—164.

Onischenko E. A., Gubanov N. V., Kiseleva E. V., Hallberg E. 2005. Cdk1 and okadaic acid-sensitive phosphatases control assembly of nuclear pore complexes in *Drosophila* embryos. *Mol. Biol. Cell.* 16 : 5152—5162.

Padan R., Nainudel-Epshteyn S., Goitein R., Fainsod A., Gruenbaum Y. 1990. Isolation and characterization of the *Drosophila* nuclear envelope otefin cDNA. *J. Biol. Chem.* 265 : 7808—7813.

Padmakumar V. C., Libotte T., Lu W., Zaim H., Abraham S., Noegel A., Gotzmann J., Foisner R., Karakesiosoglou I. 2005. The inner nuclear membrane protein Sun1 mediates the anchorage of Nesprin-2 to the nuclear envelope. *J. Cell Sci.* 118 : 3419—3430.

Pederson T. 2000. Half a century of «the nuclear matrix». *Mol. Biol. Cell.* 11 : 799—805.

Pederson T., Aebi U. 2002. Actin in the nucleus: what form and what for? *J. Struct. Biol.* 140 : 3—9.

Pestic-Dragovich L., Stojilkovic L., Philimonenko A. A., Nowak G., Ke Y., Settlege R. E., Shabanowitz J., Hunt D. F., Hozak P., de Lanerolle P. 2000. A myosin I isoform in the nucleus. *Science.* 290 : 337—341.

Powell L., Burke B. 1990. Internuclear exchange of an inner nuclear membrane protein (p55) in heterokaryons: *in vivo* evidence for the interaction of p55 with the nuclear lamina. *J. Cell Biol.* 111 : 2225—2234.

Prakash A., Sengupta S., Aparna K., Kasbekar D. P. 1999. The erg-3 (sterol delta14, 15-reductase) gene of *Neurospora crassa*: generation of null mutants by repeat-induced point mutation and complementation by proteins chimeric for human lamin B receptor sequences. *Microbiology.* 145 : 1443—1451.

Raff J. W. 1999. The missing (L) UNC? *Curr. Biol.* 9 : 708—710.

Riemer D., Stuurman N., Berrios M., Hunter C., Fisher P. A., Weber K. 1995. Expression of *Drosophila* lamin C is developmentally regulated: analogies with vertebrate A-type lamins. *J. Cell Sci.* 108 : 3189—3198.

Robbins E., Gonatas N. K. 1964. The ultrastructure of a mammalian cell during the mitotic cycle. *J. Cell Biol.* 21 : 429—463.

Rolls M. M., Stein P. A., Taylor S. S., Ha E., McKeon F., Rapoport T. A. 1999. A visual screen of a GFP-fusion library identifies a new type of nuclear envelope membrane protein. *Cell Mol. Life Sci.* 58 : 1741—1747.

Rzepecki R., Bogachev S., Kokoza E., Stuurman N., Fisher P. A. 1998. *In vivo* association of lamins with nucleic acids in *Drosophila melanogaster*. *J. Cell Sci.* 111 : 121—129.

Schirmer E. C., Florens L., Guan T., Yates J. R. I., Gerace L. 2003. Nuclear membrane proteins with potential disease links found by subtractive proteomics. *Science.* 301 : 1380—1382.

Segura-Totten M., Kowalski A. K., Craigie R., Wilson K. L. 2002. Barrier-to-autointegration factor: major roles in chromatin decondensation and nuclear assembly. *J. Cell Biol.* 158 : 475—485.

Senior A., Gerace L. 1988. Integral membrane proteins specific to the inner nuclear membrane and associated with the nuclear lamina. *J. Cell Biol.* 107 : 2029—2036.

Shackleton S., Lloyd D. J., Jackson S. N., Evans R., Niermeijer M. F., Singh B. M., Schmidt H., Brabant G., Kumar S., Durrington P. N., Gregory S., O'Rahilly S., Trembath R. C. 2000. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat. Genet.* 24 : 153—156.

Shumaker D. K., Kuczmarski E. R., Goldman R. D. 2003. The nucleoskeleton: lamins and actin are major players in essential nuclear functions. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15 : 358—366.

Silve S., Dupuy P. H., Ferrara P., Loison G. 1998. Human lamin B receptor exhibits sterol C14-reductase activity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. biophys. acta.* 1392 : 233—244.

Smith D. E., Fisher P. A. 1989. Interconversion of *Drosophila* nuclear lamin isoforms during oogenesis, early embryogenesis, and upon entry of cultured cells into mitosis. *J. Cell Biol.* 108 : 255—265.

Smith D. E., Gruenbaum Y., Berrios M., Fisher P. A. 1987. Biosynthesis and interconversion of *Drosophila* nuclear lamin isoforms during normal growth and in response to heat shock. *J. Cell Biol.* 105 : 771—790.

Speckman R. A., Gard A., Du F., Bennett L., Veile R., Arioglu E., Taylor S. I., Lovett M., Bowcock A. M. 2000. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. *Amer. J. Hum. Genet.* 66 : 1192—1198.

Stafstrom J. P., Staehelin L. A. 1984. Dynamics of the nuclear envelope and of nuclear pore complexes during mitosis in the *Drosophila* embryo. *Eur. J. Cell Biol.* 34 : 179—189.

Stuurman N., Heins S., Aebi U. 1998. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J. Struct. Biol.* 122 : 42—66.

Sullivan T., Escalante-Alcalde D., Bhatt H., Anver M., Bhat N., Nagashima K., Stewart C. L., Burke B. 1999. Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity leading to muscular dystrophy. *J. Cell Biol.* 147 : 913—920.

Sutovsky P., Simerly C., Hewitson L., Schatten G. 1998. Assembly of nuclear pore complexes and annulate lamellae promotes

normal pronuclear development in fertilized mammalian oocytes. *J. Cell Sci.* 111 : 2841—2854.

Terasaki M., Campagnola P., Rolls M. M., Stein P. A., Ellenberg J., Hinkle B., Slepchenko B. 2001. A new model for nuclear envelope breakdown. *Mol. Biol. Cell.* 12 : 503—510.

Vigouroux C., Auclair M., Dubosclard E., Pouchelet M., Capeau J., Courvalin J. C., Buendia B. 2001. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J. Cell Sci.* 114 : 4459—4468.

Wang X., Xu S., Rivolta C., Li L. Y., Peng G. H., Swain P. K., Sung C. H., Swaroop A., Berson E. L., Dryja T. P. 2002. Barrier to autointegration factor interacts with the cone-rod homeobox and represses its transactivation function. *J. Biol. Chem.* 277 : 43 288—43 300.

Warren D. T., Zhang Q., Weissberg P. L., Shanahan C. M. 2005. Nesprins: intracellular scaffolds that maintain cell architecture and coordinate cell function? *Exp. Rev. Mol. Med.* 7 : 1—15.

Wiese C., Goldberg M. W., Allen T. D., Wilson K. L. 1997. Nuclear envelope assembly in *Xenopus* extracts visualized by scanning EM reveals a transport-dependent «envelope smoothing» event. *J. Cell Sci.* 110 : 1489—1502.

Wilhelmsen K., Litjens S., Kuikman I., Tshimbalanga N., Janssen H., van den Bout I., Raymond K., Sonnenberg A. 2006. Nesprin-3, a novel outer nuclear membrane protein, associates with the cytoskeletal linker protein plectin. *J. Cell Biol.* 171 : 799—810.

Wilkinson F. L., Holaska J. M., Zhang Z., Sharma A., Mani-lal S., Holt I., Stamm S., Wilson K. L., Morris G. E. 2003. Emerin interacts *in vitro* with the splicing-associated factor, YT521-B. *Eur. J. Biochem.* 270 : 2459—2466.

Wilson K. L., Holaska J. M., de Oca R. M., Tiffit K., Zastrow M., Segura-Totten M., Mansharamani M., Bengtsson L. 2005. Nuclear membrane protein emerin: roles in gene regulation, actin dynamics and human disease. *Novartis Found Symp.* 264 : 51—58.

Wolff N., Gilquin B., Courchay K., Callebaut I., Worman H. J., Zinn-Justin S. 2001. Structural analysis of emerin, an inner nuclear membrane protein mutated in X-linked Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *FEBS Lett.* 501 : 171—176.

Worman H. J., Courvalin J. C. 2000. The inner nuclear membrane. *J. Membr. Biol.* 177 : 1—11.

Worman H. J., Courvalin J. C. 2005. Nuclear envelope, nuclear lamina, and inherited disease. *Int. Rev. Cytol.* 246 : 231—279.

Worman H. J., Evans C. D., Blobel G. 1990. The lamin B receptor of the nuclear envelope inner membrane: a polytopic protein

with eight potential transmembrane domains. *J. Cell Biol.* 111 : 1535—1542.

Worman H. J., Yuan J., Blobel G., Georgatos S. D. 1988. A lamin B receptor in the nuclear envelope. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 85 : 8531—8534.

Wu W., Lin F., Worman H. J. 2002. Intracellular trafficking of MAN1, an integral protein of the nuclear envelope inner membrane. *J. Cell Sci.* 115 : 1361—1372.

Yang L., Guan T., Gerace L. 1997. Integral membrane proteins of the nuclear envelope are dispersed throughout the endoplasmic reticulum during mitosis. *J. Cell Biol.* 137 : 1199—1210.

Yang Q., Rout M. P., Akey C. W. 1998. Three-dimensional architecture of the isolated yeast nuclear pore complex: functional and evolutionary implications. *Mol. Cell.* 6 : 75—186.

Yates J. R., Affara N. A., Jamieson D. M., Ferguson-Smith M. A., Hausmanowa-Petrusewicz I., Zaremba J., Borkowska J., Johnston A. W., Kelly K. 1986. Emery—Dreifuss muscular dystrophy: localization to Xq27.3-qter confirmed by linkage to the factor VIII gene. *J. Med. Genet.* 23 : 587—590.

Young R. G., Kothary R. 2005. Spectrin repeat proteins in the nucleus. *BioEssays.* 27 : 144—152.

Yu J., Wolfner M. F. 2002. The *Drosophila* nuclear lamina protein YA binds to DNA and histone H2B with four domains. *Mol. Biol. Cell.* 13 : 558—569.

Zhang Q., Ragnauth C., Greener M. J., Shanahan C. M., Roberts R. G. 2002. The nesprins are giant actin-binding proteins, orthologous to *Drosophila melanogaster* muscle protein MSP-300. *Genomics.* 80 : 473—481.

Zhang Q., Ragnauth C. D., Skepper J. N., Worth N. F., Warren D. T., Roberts R. G., Weissberg P. L., Ellis J. A., Shanahan C. M. 2005. 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.* 118 : 673—687.

Zhang Q., Skepper J. N., Yang F., Davies J. D., Hegyi L., Roberts R. G., Weissberg P. L., Ellis J. A., Shanahan C. M. 2001. Nesprins: a novel family of spectrin-repeat-containing proteins that localize to the nuclear membrane in multiple tissues. *J. Cell Sci.* 114 : 4485—4498.

Zhao K., Harel A., Stuurman N., Guedalia D., Gruenbaum Y. 1996. Binding of matrix attachment regions to nuclear lamin is mediated by the rod domain and depends on the lamin polymerization state. *FEBS Lett.* 380 : 161—164.

Поступила 12 V 2006

STRUCTURAL ORGANIZATION AND FUNCTION OF NUCLEAR ENVELOPE

N. V. Gubanova,¹ E. V. Kiseleva²

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk;

¹ e-mail: nat@bionet.nsc.ru; ² elka@bionet.nsc.ru

Higher-eukaryotic membrane compartmentalization of different processes provides the control of functional activity in cells. The nuclear envelope that consists of outer and inner nuclear membranes, lamina, and nuclear pore complexes is one of the most significant and complex cell compartments. It separates DNA replication and transcription in the nucleus from RNA translation in the cytoplasm and regulates the nuclear-cytoplasmic transport of different molecules. This review describes and discusses the structural organization and biochemical composition of different nuclear envelope components (except nuclear pore complexes, which were discussed in our previous review) as well as its dynamics during mitosis *in vitro* and *in vivo*. Special attention is given to the role of lamina in a group of human genetic diseases, collectively referred to as laminopathies.

Key words: nuclear envelope, lamina, nuclear envelope dynamic, mitosis, laminopathies.