

рина, придающего повышенную устойчивость ядер к деформации (Verstraeten et al., 2008), приводит к снижению эффективности миграции через микропоры или плотный внеклеточный матрикс (Rowat et al., 2013), но не при миграции на плоском субстрате или при размерах пор больше 10 мкм.

Повышение жесткости ядерной оболочки может быть достигнуто разными способами — как за счет изменения уровня экспрессии ламинов, так и за счет привнесения в состав ядерной оболочки прогерина. Важно подчеркнуть, что присутствие даже небольших количеств прогерина в составе ядерной ламины оказывает стабилизирующее влияние на ее динамику и повышает ее жесткость. Поскольку образование прогерина возможно не только вследствие аберрантного сплайсинга, но и в результате ингибирования последней стадии процессинга преламина А — протеолитической деградации фарнезилированного С-конца (см. рисунок), Zn-металлопротеаза Zmpste24 может служить мишенью для экспериментальной индукции накопления прогерина при помощи проникающих в клетку малых молекул. Прототипами таких низкомолекулярных ингибиторов могут служить ингибиторы металлопротеаз, участвующих в протеолизе gag-pol-белков вируса HIV с образованием пептидов, необходимых для формирования вирионов. Действительно, побочным действием этих ингибиторов при терапии ВИЧ является развитие липодистрофии как следствие off-target-эффекта на Zmpste24 (Coffiner et al., 2007). Таким образом, поиск новых соединений с повышенной эффективностью для направленного фармакологического влияния на процесс созревания ламина типа А открывает новые возможности для ингибирования процессов метастазирования раковых опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 17-15-01290).

Список литературы

- Butin-Israeli V., Adam S., Goldman A. E., Goldman R. D. 2012. Nuclear lamin functions and disease. *Trends Genet.* 28 : 464—471.
- Coffinier C., Hudon S. E., Farber E. A., Chang S. Y., Hrycyk C. A., Young S. G., Fong L. G. 2007. HIV protease inhibitors block the zinc metalloproteinase ZMPSTE24 and lead to an accumulation of prelamin A in cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 104 : 13 432—13 437.
- Denais C. M., Gilbert R. M., Isermann P., Mcgregor A. L., Lindert M., Weigelin B., Davidson P. M., Friedl P., Wolf K., Lammerding J. 2016. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science.* 352 : 353—358.
- Harada T., Swift J., Irianto J., Shin J. W., Spinler K. R., Athirasala A., Diegmiller R., Dingal P. C., Ivanovska I. L., Discher D. E. 2014. Nuclear lamin stiffness is a barrier to 3D migration, but softness can limit survival. *J. Cell Biol.* 204 : 669—682.
- Matsumoto A., Hieda M., Yokoyama Y., Nishioka Y., Yoshidome K., Tsujimoto M., Matsuura N. 2015. Global loss of a nuclear lamina component, lamin A/C, and LINC complex components SUN1, SUN2, and nesprin-2 in breast cancer. *Cancer Med.* 4 : 1547—1557.
- Rowat A. C., Lammerding J., Ipsen J. H. 2006. Mechanical properties of the cell nucleus and the effect of emerin deficiency. *Biophys. J.* 91 : 4649—4664.
- Verstraeten V. L., Ji J. Y., Cummings K. S., Lee R. T., Lammerding J. 2008. Increased mechanosensitivity and nuclear stiffness in Hutchinson—Gilford progeria cells: effects of farnesyltransferase inhibitors. *Aging Cell.* 7 : 383—393.

Поступила 14 VI 2018

CARCINOGENESIS AND AGEING: A VIEW FROM NUCLEAR LAMINA

S. V. Lavrushkina,¹ N. L. Ovsyannikova,² A. S. Yudina,² O. S. Strelkova,³
O. A. Zhironkina,³ I. I. Kireev^{1, 3, 4, *}

¹ Biology Faculty, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234,

² Faculty of Bioengineering and Bioinformatics M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234,

³ A. N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, and

⁴ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 117198;

* e-mail: iikireev@gmail.com

The mechanical stiffness of the nucleus is largely determined by the composition of the nuclear lamina, in particular, the content of A- and B-type lamins. Rigidity of the nucleus as the largest cell organelle limits the ability of cells to migrate in narrow intercellular spaces or in a dense intercellular matrix. In this case, malignant transformation is often accompanied by a decrease in expression of lamina A, which can serve as an additional factor facilitating metastasis due to increased plasticity of the nucleus. For the same reason, the reduced resistance of cancer cell nuclei to mechanical stress can lead to increased genetic instability and further malignancy of tumors. In contrast, in progeroid syndromes associated with lamina A maturation defects (Hutchinson—Gilford progeria, restrictive dermopathy, etc.), the expression of progerin increases the mechanical stiffness of the nuclear envelope. It is suggested that reversible progerin expression by inhibitors of late stages of lamin A processing can be used to suppress tumor metastasis.

Key words: nuclear lamina, progeria, carcinogenesis, mechanotransduction, metastasis