

Клинико-генетическая характеристика наследственных ламинопатий

Е.Л. Дадали¹, Д.С. Билева², И.В. Угаров¹

¹Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

²Кафедра генетики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Ламинопатии относятся к обширной аллельной серии болезней, вызванных мутациями одного гена – *LMNA*, кодирующего белок ламин А/С. Различные мутации в гене *LMNA* вызывают аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса, дилатационную кардиомиопатию 1А, семейную частичную липодистрофию, атипичный синдром Вернера, прогерия Хатчинсона–Гилфорда и моторно-сенсорную полинейропатию типа 2В1. В обзоре рассматриваются структура и функции ламин, клиническая характеристика наследственных ламинопатий, их этиопатогенез и молекулярные основы развития.

Ключевые слова: ламины, ламинопатии, этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики.

В последние годы в связи с успехами молекулярной генетики, приведшими к картированию и идентификации генов значительного числа моногенных наследственных заболеваний, стали возникать трудности в создании их классификационной структуры [1, 2]. Например, мутации в одном и том же гене могут привести как к проявлению различных по тяжести клинических форм одного заболевания (аллельная гетерогенность), так и к возникновению различных по клиническим проявлениям нозологических форм (так называемые «аллельные серии»). Наряду с этим мутации различных генов могут приводить к возникновению идентичных по клиническим проявлениям заболеваний (локусная гетерогенность). В настоящее время все чаще при систематическом объединении болезней их объединяют в группы заболеваний, имеющих сходные патогенетические механизмы и/или обусловленных нарушением функции белков, локализованных в определенных тканях или клеточных структурах. Так, выделяют болезни ионных каналов, коллагенопатии, лизосомные, пероксисомные, митохондриальные и др. (каждая из этих групп чрезвычайно гетерогенна). С другой стороны, в последние годы увеличивается количество заболеваний, которые можно отнести к аллельным сериям [3]. Определение нозологического спектра и изучение особенностей клинических проявлений таких заболеваний позволят спланировать объем и характер используемых при диагностике методов молекулярно-генетического анализа и повысить эффективность профилактических мероприятий в отягощенных семьях.

Одной из групп заболеваний, составляющих аллельные серии, являются ламинопатии. Они обусловлены мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*), приводящими к изменению структуры и функции белка ламина А. Цель настоящего обзора – обобщение современных представлений о структуре и функции ламин, описание особенностей клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *LMNA*, и их этиопатогенетических механизмов, а также представление показаний для направления больных на исследование мутаций в гене *LMNA*.

Структура и функция ламин

Известно, что оболочка клеточных ядер включает три основных компонента: наружную мембрану, внутреннюю мембрану и лежащую под ней тонкую ядерную пластинку – ламину, образованную белковыми комплексами, в состав которых входят различные группы ламин. Нити ламин образуют волокнистую сеть на нуклеоплазматической стороне внутренней ядерной мембраны, являясь якорем для мультипротеиновых комплексов как внутренней, так и внешней ядерной мембраны. Таким образом, ламины участвуют в механическом сцеплении и взаимодействии белков нуклеоскелета и цитоскелета, и их основная функция заключается в сохранении формы и размеров клеточного ядра посредством формирования комплексов с белками ядерной мембраны и цитоплазматическими структурами (рис.1) [7, 16, 34, 41, 42].

Выделяют два основных типа ламин – А и В. Ламины группы А (А, АД10, С и С2) – это продукты гена *LMNA*, локализованного в длинном плече первой хромосомы (1q21.2–q21.3) и состоящего из 12 экзонов [28]. Ламины В1 и В2 являются продуктами генов *LMNB1* и *LMNB2*, локализованных в хромосомах 5q23 и 19q13 соответственно. Установлено, что ламины В1 и В2 интенсивно экспрессируются в делящихся клетках, для которых их потеря леталь-

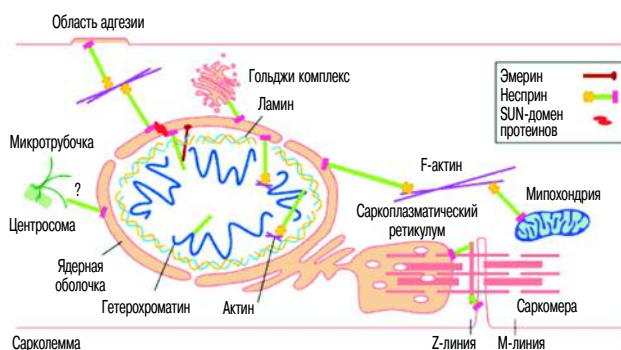


рис. 1: Взаимодействие ламин с хроматином и цитоплазматическими структурами (по: Maidment S., 2002)

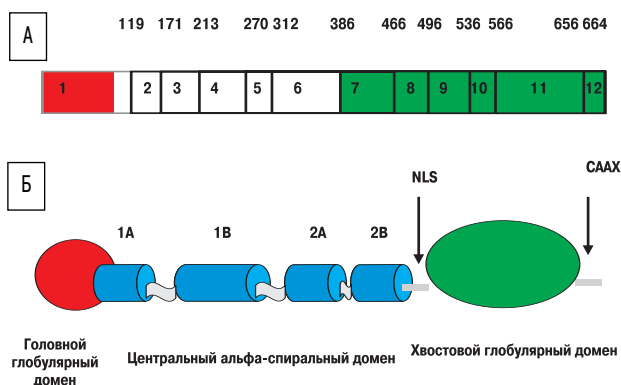


рис. 2: Структура гена *LMNA* и белка ламина А – структура гена *LMNA*. Большая часть 1-го экзона (выделена красным цветом) кодирует головной домен, а экзоны 7–12 (выделены зеленым цветом) – хвостовой домен. В хвостовом домене имеется ядерный локализационный сигнал, необходимый для транспорта белка из цитоплазмы в ядро. Б – доменная структура белка ламина.

на, а ламины А-типа встречаются в основном в дифференцированных тканях [18]. Таким образом, большинство наследственных ламинопатий обусловлено мутациями в гене *LMNA* и нарушением структуры и функции белка ламина А. Этот белок имеет доменную структуру и состоит из глобулярного головного домена (N-конца), центрального альфа-спирального домена и большого глобулярного хвостового домена (C-конца) (рис. 2).

Ламины А-типа относятся к числу основных белков, обеспечивающих синхронность протекания, распада и восстановления ядерной мембраны в процессе клеточного деления. Показано: в профазе митоза происходит фосфорилирование ламин, приводящее к их распаду, что является сигналом к разрушению ядерной оболочки [36]. В противоположность этому в телофазе происходит дефосфорилирование ламин, приводящее к их агрегации. Считается, что процесс реполяризации ламин стимулирует восстановление ядерной оболочки. Исследованиями последних лет установлено, что ламины тесно взаимодействуют с хроматином клеточного ядра и тем самым участвуют в осуществлении матричных процессов в клетке (транскрипции и репликации).

Клиническая характеристика наследственных ламинопатий

К настоящему времени показано, что мутации в гене *LMNA* являются этиологическим фактором 11 (!) самостоятельных нозологических форм, входящих в состав пяти групп наследственных болезней – прогрессирующих мышечных дистрофий, дилатационных кардиомиопатий, липодистрофий, наследственных моторно-сенсорных нейропатий и синдромов преждевременного старения. Наиболее часто мутации в гене *LMNA* приводят к поражению скелетных мышц, миокарда и жировой ткани, значительно реже они являются этиологическим фактором прогероидных синдромов, наследственных нейропатий и летальной рестриктивной дермопатии [29, 37, 43].

Большая часть *LMNA*-ассоциированных мышечных дистрофий (три из четырех вариантов) наследуется по аутомно-доминантному типу: мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса, поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В-типа, дилатационная кардиомиопатия 1А-типа и наследственная моторно-сенсорная полинейропатия 2В1-

типа. К аутомно-рецессивным ламинопатиям относятся часть случаев мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, мандибулоакральная дистрофия и некоторые случаи атипичного синдрома Вернера.

Наибольшее количество описанных к настоящему времени больных, имеющих мутацию в гене *LMNA*, клинически характеризовалось симптомами поражения скелетных и сердечной мышц в рамках двух нозологических форм из группы прогрессирующих мышечных дистрофий – мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и дилатационной кардиомиопатии 1А-типа. Эти варианты составляют более 66% всех описанных к настоящему времени ламинопатий. Второй по частоте группой ламинопатий являются наследственные липодистрофии, включающие три нозологические формы – семейную парциальную липодистрофию 2-го типа, мандибулоакральную дисплазию с липодистрофией типа А и липодистрофию с диабетом, печеночным стеатозом, гипертрофической кардиомиопатией и лейко-меланодермой. На долю этих вариантов приходится чуть более 13% всех ламинопатий.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса

Известно, что в большинстве случаев прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и обусловлена нарушением функции белка эмерина, формирующего единый комплекс с ламинем на ядерной мембране [13]. Однако в последние годы показано, что у ряда больных с типичными клиническими проявлениями этого заболевания этиологическим фактором выступают мутации в гене *LMNA*, для которых характерен аутомно-доминантный или аутомно-рецессивный тип наследования. Первые клинические проявления заболевания возникают до 10-летнего возраста и характеризуются слабостью, гипотрофией и снижением силы мышц плечевого и тазового поясов, а также перонеальной группы. Характерные особенности этого заболевания – раннее возникновение контрактур в голеностопных и локтевых суставах, ограничение подвижности в межпозвоночных суставах, а также дилатационная кардиомиопатия, сопровождающаяся нарушением сердечной проводимости и аритмиями. В большинстве случаев симптомы мышечной слабости больше выражены в мышцах верхних конечностей и плечевого пояса. Повышение уровня активности креатинфосфокиназы не достигает значительных величин, а в ряде случаев активность фермента может быть на уровне контрольных значений. При проведении электромиографического обследования регистрируются показатели, характерные для первично-мышечного поражения, которые в ряде случаев сочетаются с признаками денервации в дистальных отделах мышц конечностей. В большинстве случаев отмечается умеренное прогрессирование заболевания, не приводящее к значительной инвалидизации. Однако вовлечение в процесс сердечной мышцы, как правило, приводит к ранней гибели больных, в том числе в результате синдрома внезапной смерти [35].

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В1-типа

Этот вариант ламинопатий отмечен у 7,3% больных с идентифицированной мутацией в гене *LMNA* [26, 32]. Заболевание наследуется по аутомно-доминантному типу, манифестирует до 20-летнего возраста и по клиническим проявлениям сходно с мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса. Характерно также сочетание симптомов поясно-конечностной прогрессирующей мышечной

дистрофии с дилатационной кардиомиопатией и нарушением сердечной проводимости. Показано, что для этого варианта ламинопатий не характерны контрактуры в крупных суставах и ригидность позвоночника.

Помимо этих нозологических форм прогрессирующих мышечных дистрофий мутации в гене ламина обнаружены и у отдельных больных с другими фенотипическими проявлениями мышечных дистрофий. Так, мутации в гене *LMNA* отмечены у больных с миопатией четырехглавой мышцы в сочетании с кардиомиопатией, а также у пациентов с врожденной мышечной дистрофией, сочетающейся с ригидностью позвоночника.

Таким образом, характерной особенностью «ламинопатических» прогрессирующих мышечных дистрофий является сочетание признаков поражения скелетных мышц с кардиомиопатией, сопровождающейся нарушением ритма.

Дилатационная кардиомиопатия 1А-типа

Еще один вариант наследственных ламинопатий – дилатационная кардиомиопатия 1А-типа [14]. По данным различных авторов, на долю этого варианта приходится не менее 30% всех случаев дилатационных кардиомиопатий, протекающих с нарушением сердечного ритма. Возраст манифестации заболевания широко варьирует от 15 до 60 лет, однако наиболее часто клинические проявления отмечаются в возрасте 35–40 лет. Характерная особенность этого генетического варианта дилатационных кардиомиопатий – длительный бессимптомный период, во время которого носитель мутации не предъявляет жалоб. Однако при проведении даже рутинного электрокардиографического обследования выявляются нарушения сердечного ритма в виде синусовой брадикардии, а также атриовентрикулярная блокада, предсердные и желудочковые экстрасистолы, фибрилляции предсердий, блокады ножек пучка Гиса. По мере прогрессирования заболевания примерно у половины больных формируется дилатация камер сердца, приводящая к сердечной недостаточности. У остальных нарушение сердечной проводимости – единственное клиническое проявление носительства мутаций в гене ламина, однако его обнаружение служит показанием для постановки кардиостимулятора с целью уменьшения риска внезапной смерти. Интересно отметить, что при тщательном клиническом обследовании больных с дилатационной кардиомиопатией 1А-типа достаточно часто выявляются симптомы поражения скелетной мускулатуры, сходные с таковыми при ПМД Эмери–Дрейфуса – тугоподвижность в голеностопных и локтевых суставах, снижение сухожильных рефлексов и мышечной силы [35]. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос о том, являются ли ламинопатии, протекающие с поражением скелетной и сердечной мускулатуры, истинными аллельными сериями. Возможно, было бы правильнее рассматривать их в рамках аллельных вариантов, характеризующихся различиями в степени поражения отдельных мышечных групп. В пользу этого свидетельствуют описания выраженного полиморфизма клинических проявлений заболевания у пораженных членов одной семьи.

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия 2В1-типа

Очень редко мутации в гене *LMNA* являются причиной возникновения аксонального варианта наследственной моторно-сенсорной нейропатии [29]. Описано лишь не-

сколько больных с клиническими проявлениями нейропатии, что привело к выделению отдельного генетического варианта этой группы заболеваний – невралной амиотрофии 2В1-типа с аутомно-рецессивным типом наследования. Известно, что невралные амиотрофии – генетически гетерогенная группа заболеваний, сходных по клиническим проявлениям. Установлено, что особенностью генетического варианта, обусловленного мутациями в гене ламина, являются быстрое прогрессирование и большая генерализация процесса. Манифестируя в широком возрастном диапазоне – от 4 лет до 21 года, заболевание быстро прогрессирует и в течение 4 лет приводит к вовлечению в процесс мышц проксимальных отделов рук и ног, плечевого и тазового поясов, кифосколиозу.

Детальное рассмотрение фенотипов других, «неврологических» ламинопатий лежит за пределами тематики неврологического журнала.

Анализ клинических проявлений описанных к настоящему времени нозологических форм наследственных ламинопатий позволил нам определить следующие показания к направлению больных на молекулярно-генетическое тестирование с целью идентификации мутаций в гене ламина:

- 1) прогрессирующие мышечные дистрофии, характеризующиеся ранним возникновением контрактур в голеностопных и локтевых суставах и сопровождающиеся нарушением сердечного ритма и дилатационной кардиомиопатией;
- 2) дилатационная кардиомиопатия, протекающая с нарушением сердечного ритма и субклиническими симптомами поражения скелетных мышц;
- 3) частичные или генерализованные липодистрофии, сопровождающиеся симптомами сахарного диабета, преждевременного старения и/или лицевыми дизморфиями (клювовидный нос, птичье лицо, гипоплазия нижней челюсти), участками гиперпигментации кожи.

Этиопатогенез наследственных ламинопатий

Описаны различные типы мутаций в гене *LMNA*, однако в подавляющем большинстве случаев зарегистрированы однонуклеотидные замены, приводящие к нарушению аминокислотной последовательности в полипептидной цепи. На долю миссенс-мутаций приходится 74,5% всех зарегистрированных мутаций, 6,8% составляют делеции, 1,4% – дубликации. Частота нонсенс-мутаций не превышает 3,6%, а инсерций – 1% [17, 23]. Наибольшее число мутаций отмечено в экзонах 1 (12,8%), 6 (12%), 11 (15,8%). Это свидетельствует о важности экзонов, расположенных с 5'- и 3'-сторон гена, а также экзона 6, который кодирует пограничный участок белка ламина между центральным и хвостовым доменами. Наименьшее число мутаций выявлено в экзонах 10 (0,8–2,5%) и 12 (2,2%). Возможно, мутации в этих экзонах, а также в смежных с ними интронах, возникают с не меньшей частотой, но они могут быть сублетальны или летальны [33].

Показано, что мутации в гене *LMNA*, приводящие к возникновению мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и дилатационной кардиомиопатии 1А, нарушают функционирование всех белковых доменов. В настоящее время у боль-

ных невральной амиотрофией Шарко–Мари–Тут 2В1 зарегистрированы только три миссенс-мутации (Glu33Asp, Arg298Cys, Asn459Tyr); эти аминокислоты относятся к трем разным доменам ламина А [23, 40]. Большая часть мутаций, вызвавших различные варианты наследственных липодистрофий, зарегистрирована в экзонах, кодирующих хвостовой домен ламина А. Интересно отметить, что замены одной и той же аминокислоты на разные аминокислоты могут приводить к проявлению различных заболеваний. Например, миссенс-мутация Arg527Pro приводит к возникновению мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, Arg527Cys – прогерии Гетчинсона–Гилфорда, а Arg527His – мандибуло-акральной дисплазии.

В литературе обсуждаются различные гипотезы, объясняющие механизмы возникновения ламинопатий, основными из которых являются три – механический стресс [27], нарушения регуляции геной экспрессии [20] и аккумуляция предшественника ламина А в нуклеоплазме [44]. Согласно первой гипотезе, мутации в гене ламина, нарушая стабильность и структурную интеграцию ядра, делают клетку более чувствительной к механическому стрессу. Известно, что в сокращающихся клетках ядро постоянно подвергается механическому стрессу; таким образом, скелетные и сердечная мышца являются наиболее чувствительными к нарушению структуры ядра при изменении состава аминокислот в структурах ядерной оболочки (в том числе в ламине). Этот патогенетический механизм наиболее вероятен при прогрессирующих мышечных дистрофиях и дилатационной кардиомиопатии.

Согласно второй гипотезе, наибольшее значение в возникновении патологии придается не структурной роли ламина, а его участию в матричных процессах (репликации и транскрипции) [38, 39]. Поскольку ламина является промежуточным звеном между ядерной оболочкой и хроматином, то нарушение этого взаимодействия при изменении аминокислотной последовательности в полипептидной цепи ламина приводит к тяжелым последствиям в функционировании хроматина. Кроме того, в качестве одного из патогенетических механизмов рассматривается гипотеза стимуляции апоптоза клеток-мишеней при мутациях в гене ламина. Известно, что ламин – один из белков ядерной мембраны, являющихся мишенью для каспаз (ключевых ферментов, запускающих процесс апоптоза) [25].

Согласно третьей гипотезе, основные клинические проявления связаны с накоплением предшественника ламина А в нуклеоплазме в результате нарушения процессинга преламина [44]. Показано, что ламин А и С образуются из преламина А в результате альтернативного сплайсинга по 10-му экзону и процессинга его С-конца, имеющего в своем составе мотив из аминокислот СААХ (С – цитозин, А – алифатические аминокислоты, Х – любая аминокислота). Нарушение превращения преламина А в зрелый ламин приводит к его накоплению в клетке и изменению ее функций. Этот патогенетический механизм установлен для наиболее распространенного варианта ламинопатий из группы синдромов, сопровождающихся преждевременным старением – прогерии Хатчинсона–Гилфорда.

По-видимому, все эти патогенетические механизмы играют определенную роль в возникновении многих клинических вариантов ламинопатий. Однако их значимость может быть различной при поражении мышц, кожи и жировой ткани. Известно, что ламин структурно и функ-

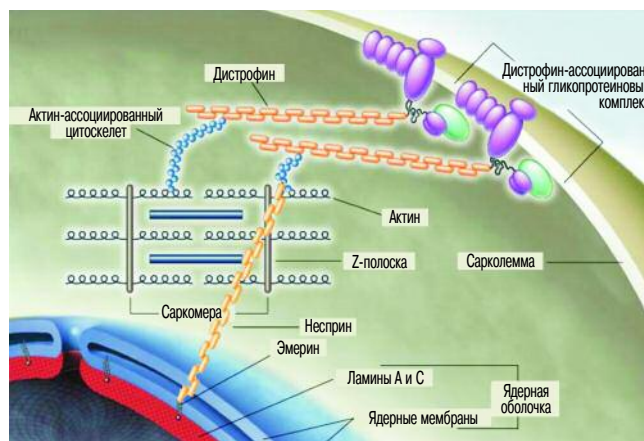


рис. 3: Связь ламина с актином и белками дистрофин-саркогликанового комплекса

ционально взаимосвязаны со многими белками ядерной оболочки и цитоплазмы, что свидетельствует о сложности процессов, происходящих с участием ламина, и дает основание предположить: конечный клинический фенотип зависит не только от структуры мутантного ламина, но и от характера его взаимодействия с тканеспецифическими белками.

В настоящее время изучаются различные «партнеры» ламин А и С, что вселяет надежду как на теоретическое осмысление механизмов ламинопатий, так и на идентификацию других генов, мутации в которых могут приводить к возникновению прогрессирующих мышечных дистрофий, кардиомиопатий и липодистрофий [45]. В частности, установлено, что ламин А посредством взаимодействия с неспринами как в нуклеоплазме, так и в цитоплазме, тесно связан с актином – одним из двух основных белков, обеспечивающих процесс сокращения поперечнополосатых мышц, а также с белками дистрофин-саркогликанового комплекса (рис. 3) [30, 42]. Нарушение одного из звеньев в этой цепи белок-белковых взаимодействий неизбежно сказывается на функционировании мышечных волокон и может быть причиной возникновения симптомов мышечных дистрофий и дилатационных кардиомиопатий. Кроме того, показано, что мутации в гене ламина оказывают влияние на экспрессию ряда генов в раннем эмбриогенезе. Так, установлено, что мутация Arg453Trp снижает экспрессию белков кателпина и миогеина, которым отводится значительная роль в обеспечении миогенеза [15].

Полученные к настоящему времени данные о природе ламинопатий еще недостаточны для понимания всех патогенетических механизмов этих заболеваний. Требуются дальнейшие экспериментальные исследования, направленные на анализ фрагментов кДНК при различных мутациях в гене ламина, а также на изучение экспрессии связанных с ламинном белков на разных стадиях онтогенеза. Известно, что у части больных с типичными клиническими проявлениями мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса не обнаружено мутаций в гене ламина и эмерина. Таким образом, есть основание предположить, что в этих случаях этиологическим фактором могут быть мутации в генах, белковые продукты которых образуют единый комплекс с белками ядерной ламин и выполняют сходные функции по обеспечению синхронизации мышечных сокращений.

Список литературы

1. Билева Д.С., Дадали Е.Л., Барышникова Н.В. и др. О классификации наследственных моногенных заболеваний на примере спинальной мышечной атрофии. Вестник РГМУ 2006; 3: 59–65.
2. Билева Д.С., Ситников В.Ф., Дадали Е.Л. О классификации и нозологии генетически гетерогенной моторно-сенсорной невропатии. Вестник РГМУ 2007; 3: 44–49.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова–Смоленская И.Ф., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
4. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями в гене LMNA. Мед. генетика 2004; 12: 569–576.
5. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Поляков А.В. Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса: клинико-генетическое разнообразие и генодиагностика. Мед. генетика 2002; 2: 50–56.
6. Тверская С.М., Чухрова А.Л., Дадали Е.Л. и др. Разнообразие клинических проявлений моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в одном гене. Мед. генетика 2007; 3: 3–10.
7. Aebi U., Cohn J., Buhle E.L. et al. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. Nature 1986; 323: 560–564.
8. Barletta M.R.D., Galluzzi G.R.E. et al. Different mutations in the LMNA gene cause auto-somal dominant and autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy. Am. J. Hum. Genet. 2000; 66: 1407–1412.
9. Caux F., Dubosclard E., Lascols O. et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leu-komelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. J. Clin. Endocr. Metab. 2003; 88: 1006–1013.
10. Chen L., Lee L., Kudlow B.A. et al. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. Lancet 2003; 362: 440–445.
11. Cogulu O., Gunduz C., Darcan S. et al. Mandibuloacral dysplasia with absent breast development. Am. J. Med. Genet. 2003; 119A: 391–392.
12. Dörner D., Gotzmann J., Foisner R. Nucleoplasmic lamins and their interaction partners, LAP2alpha, Rb, and BAF, in transcriptional regulation. FEBS J. 2007; 274: 1362–1373.
13. Emery A.E., Dreifuss F.E. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1966; 29: 338–342.
14. Fatkin D., MacRae C., Sasaki T. et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1715–1724.
15. Favreau C., Higuier D., Courvalin J. et al. 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.
16. Fisher D., Chaudhary N., Blobel G. et al. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structure homology to intermediate filament proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986; 83: 6450–6454.
17. Fokkema I.F., Dunnen J.T., Taschner P.E. LOVD: Easy creation of a locus-specific sequence variation database using an «LSDB-in-a-box» approach. Hum. Mutat. 2005; 26: 63–68.
18. Fong L.G., Ji J.Y., Reue K. et al. Lamins A and C but not lamin B1 regulate nuclear mechanics. J. Biol. Chem. 2006; 281: 25768–25780.
19. Gilford H. Ateleiosis and progeria: continuous youth and premature old age. Brit. Med. J. 1904; 2: 914–918.
20. Goldman R.D., Gruenbaum Y., Moir R.D. et al. Nuclear lamins: building blocks of nuclear architecture. Genes & Development 2002; 16: 533–547.
21. Hennekam R.C.M. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. Am. J. Med. Genet. 2006; 140A: 2603–2624.
22. Holaska J.M., Lee K.K., Kowalski A.K. et al. Transcriptional repressor germ cellless (GCL) and barrier to autointegration factor (BAF) compete for binding to emerin in vitro. J. Biol. Chem. 2003; 278: 6969–6975.
23. Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. Lancet 1886; 1: 923.
24. Hutchison C.J. & Worman H.J. A-type lamins: guardians of the soma? Nat. Cell Biol. 2004; 6: 1062–1067.
25. Kitaguchi T., Matsubara S., Sato M. et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. Neuro-muscul. Disord. 2001; 11: 542–546.
26. Lammerding J., Schulze P.C., Takahashi T. et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. J. Clin. Invest. 2004; 113: 370–378.
27. Leiden Muscular Dystrophy page. http://www.dmd.nl/nmdb/index.php?select_db=LMNA.
28. Lin F., Worman H.J. Structural organization of the human gene encoding nuclear Lamin A and nuclear Lamin C. J. Biol. Chem. 1993; 268: 16321–16326.
29. Maidment S.L., Ellis J.A. Muscular dystrophies, dilated cardiomyopathy, lipodystrophy and neuropathy: the nuclear connection. Exp. Rev. Mol. Med. 2002; <http://www.expertreviews.org/02004842h.htm>.
30. Margalit A.Y., Gruenbaum Y., Goldman R.D. et al. The nuclear lamina comes of age. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2005; 6: 21–31.
31. Miller R.G., Layzer R.B., Mellenthin M.A. et al. Emery–Dreifuss muscular dystrophy with autosomal dominant transmission. Neurology 1985; 35: 1230–1233.
32. Muchir A., Bonne G., van der Kooij A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). Hum. Mol. Genet. 2000; 9: 1453–1459.
33. Navarro C.L., De Sandre-Giovannoli A., Bernard R. et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identity restrictive dermatopathy as a lethal neonatal laminopathy. Hum. Mol. Genet. 2004; 13: 2493–2503.
34. Parry D.A., Conway J.F., Steinert P.M. Structural studies on lamin. Similarities and differences between lamin and intermediate filament proteins. Biochem. J. 1986; 238: 305–308.
35. Raharjo W.H., Enarson P., Sullivan T. et al. Nuclear envelope defects associated with LMNA mutations cause dilated cardiomyopathy and Emery–Dreifuss muscular dystrophy. J. Cell Sci. 2001; 114: 4447–4457.
36. Skalli O., Chou Y.H., Goldman R.D. Cell cycle-dependent changes in the organization of an intermediate filament-associated protein: correlation with phosphorylation by p34cdc2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89: 11959–11963.
37. Somech R., Shaklai S., Amariglio N. et al. Nuclear envelopopathies – raising the nuclear veil. Pediatr. Res. 2005; 57: 8–15.
38. Spann T., Moir R.D., Goldman A.E. et al. Disruption of nuclear lamin organization alters the distribution of replication factors and inhibits DNA synthesis. J. Cell Biol. 1997; 136: 1201–1212.
39. Spann T.P., Goldman A.E., Wang C. et al. Alteration of nuclear lamin organization inhibits RNA polymerase II-dependent transcription. J. Cell Biol. 2002; 156: 603–608.
40. Tasir M., Azzedine H., Assami S. et al. Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot–Marie–Tooth disease due to the R298C mutation in lamin A/C. Brain 2004; 127: 154–163.
41. Tzur Y.B., Wilson K.L., Gruenbaum Y. SUN-domain proteins: 'Velcro' that links the nucleoskeleton to the cytoskeleton. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2006; 7: 782–788.
42. Warren D.T., Zhang Q., Weissberg P.L. et al. Nesprins: intracellular scaffolds that maintain cell architecture and coordinate cell function? Expert Rev. Mol. Med. 2005; 7: 1–15.

43. Wilkie G.S., Schirmer E.C. Guilt by association. The nuclear envelope proteome and disease. *Mol. Cell. Proteomics* 2006; 5: 1865–1875.

44. Young S.G., Meta M., Yang S.H. et al. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 39741–39745.

45. Zastrow M.S., Vlcek S., Wilson R.L. Proteins that bind A-type lamins: integrating isolated clues. *J. Cell Sci.* 2004; 117: 979–987.

Clinical and genetic characteristics of hereditary laminopathies

E.L. Dadaly¹, D.S. Bileva², I.V. Ugarov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Department of Genetics, Medical-Biologic Faculty, Russian State Medical University, Moscow

Key words: lamins, laminopathies, etiology, pathogenesis, clinical-genetic characteristics.

Laminopathies belong to a wide allelic series of diseases caused by mutations of one gene, *LMNA*, encoding for protein lamin A/C. Different mutations in the *LMNA* gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy, dilated cardio-myopathy 1A, familial partial lipodys-

trophy, atypical Werner's syndrome, Hutchinson–Gilford progeria and motor-sensory neuropathy type 2B1. In the review, the lamin structure and functions, clinical characteristics of hereditary laminopathies, their etiology, pathogenesis and molecular bases are discussed.