

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Взаимосвязь ламинов с эпигенетическими факторами при старении

Р.Н. Мустафин¹✉, Э.К. Хуснутдинова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

✉ ruji79@mail.ru

Аннотация. Дисбаланс активации транспозонов – один из важнейших факторов нестабильности генома при старении. Причинами этого явления могут быть ассоциированные с возрастом изменения экспрессии ламинов, которые влияют на эпигенетическую регуляцию мобильных генетических элементов. Взаимосвязь ламинов и транспозонов может быть обусловлена специфическим физическим контактом между молекулами, а также опосредована эпигенетическими регуляторами, такими как SIRT7, BAF и микроРНК. Характерна взаиморегуляция ламинов с мобильными элементами, которые являются источниками микроРНК, влияющими на ламины. Ламины входят в состав NURD (nucleosome remodeling deacetylase complex), взаимодействуют с гистоновыми деацетилазами и регулируют экспрессию генов без изменения структуры нуклеотидных последовательностей. Роль ядерной ламинины в этиопатогенезе синдромов преждевременного старения может быть обусловлена взаимодействием с транспозонами, так как истощение ламинов приводит к активации мобильных генетических элементов. В различных клетках человека LINE1 представлены в связанных с ламинами гетерохроматиновых доменах генома, при этом SIRT7 способствует взаимодействию данного ретроэлемента с ядерной ламининой. В противовирусном ответе организмов важную роль играют как ретроэлементы, так и ядерная ламина. Это согласуется с ролью ламинов в защите как от вирусов, так и от транспозонов, которые характеризуются филогенетическим родством. Мобильные генетические элементы и ламины – вторичные мессенджеры средовых стрессорных воздействий, которые могут служить пусковыми факторами для старения и канцерогенеза. Транспозоны играют роль в развитии злокачественных новообразований, при этом происходящие от них микроРНК, участвующие в этиопатогенезе опухолей, имеют значение в старении человека. Сходные свойства типичны для ламинов, поскольку при злокачественных новообразованиях выявлена дисрегуляция ламинов, а влияющие на них микроРНК участвуют в канцерогенезе. Изменение экспрессии специфических микроРНК отмечено также при ламинопатиях. Определение точных эпигенетических механизмов взаимодействия ламинов с мобильными генетическими элементами при старении может стать основой для разработки методов продления жизни и таргетной терапии ассоциированных с возрастом злокачественных новообразований.
Ключевые слова: ламины; микроРНК; транспозоны; эпигенетические факторы.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Взаимосвязь ламинов с эпигенетическими факторами при старении. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(1):40-49. DOI 10.18699/VJGB-22-06

The relationship of lamins with epigenetic factors during aging

R.N. Mustafin¹✉, E.K. Khusnutdinova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

✉ ruji79@mail.ru

Abstract. The key factor of genome instability during aging is transposon dysregulation. This may be due to senile changes in the expression of lamins, which epigenetically modulate transposons. Lamins directly physically interact with transposons. Epigenetic regulators such as SIRT7, BAF, and microRNA can also serve as intermediaries for their interactions. There is also an inverse regulation, since transposons are sources of miRNAs that affect lamins. We suggest that lamins can be attributed to epigenetic factors, since they are part of the NURD, interact with histone deacetylases and regulate gene expression without changing the nucleotide sequences. The role of lamins in the etiopathogenesis of premature aging syndromes may be associated with interactions with transposons. In various human cells, LINE1 is present in the heterochromatin domains of the genome associated with lamins, while SIRT7 facilitates the interaction of this retroelement with lamins. Both retroelements and the nuclear lamina play an important role in the antiviral response of organisms. This may be due to the role of lamins in protection from both viruses and transposons, since viruses and transposons are evolutionarily related. Transposable elements and lamins are secondary messengers of environmental stressors that can serve as triggers for aging and carcinogenesis. Transposons play a role in the development of cancer, while the microRNAs derived from them, participating in the etiopathogenesis of tumors, are important in human aging. Lamins have similar properties, since lamins are dysregulated in cancer, and microRNAs

affecting them are involved in carcinogenesis. Changes in the expression of specific microRNAs were also revealed in laminopathies. Identification of the epigenetic mechanisms of interaction of lamins with transposons during aging can become the basis for the development of methods of life extension and targeted therapy of age-associated cancer.

Key words: lamins; microRNAs; transposons; epigenetic factors.

For citation: Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The relationship of lamins with epigenetic factors during aging. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(1):40-49. DOI 10.18699/VJGB-22-06

Введение

Ядерная ламина (ЯЛ) представляет собой белковую сеть, связанную с внутренней стороной ядерной оболочки клетки. Она выполняет структурные, сигнальные и регуляторные функции. При изучении эволюции ее компонентов обнаружено широкое разнообразие доменов и архитектуры последовательностей, которые выходят за рамки классических альфа-спиралей (Kollmar, 2015). Ядерная ламина состоит из ламин и ассоциированных с ними белков (Lemaitre, Bickmore, 2015). Основные компоненты – ламинны (Cibulka et al., 2012), гены которых присутствовали на самых ранних этапах эволюции эукариот. Они выявлены у многоклеточных, амёб и примитивных опистхококтов, таких как *Ichthyospora* и *Choanoflagellates* (Kollmar, 2015). Помимо поддержания формы ядра, ламинны необходимы для управления репликацией и транскрипцией. Они принадлежат к семейству белков промежуточных филаментов (класс V) и обладают их типичной структурой. Клетки млекопитающих образуют 4 типа ламин: А и С (сплайсинговые изоформы одного гена), В1 и В2 (Cibulka et al., 2012). Кроме ламин А и С, существуют минорные изоформы Аδ10 и С2. Преламин А – это белковый прекурсор ламина А, который подвергается посттрансляционной модификации С-концевой области, где происходит фарнезилирование, карбоксиметилирование и протеолиз мотива СааХ под влиянием металлопротеазы ZMPSTE24 (кодирует метаболизирующую ламин А металлопротеиназу) (Wang et al., 2016). Ламинны А, С, Аδ10 и С2 кодируются одним геном *LMNA* (Turgay et al., 2017).

К белкам, взаимодействующим с ламинами и тесно с ними связанным функционально, относятся LBR (lamin B receptor), BAF (barrier to autointegration factor), SUN1, SUN2, несприн. Они выполняют функции в структурной организации ядра и регуляции ядерных процессов. Белок LBR и эндопротеаза преламин А обладают ферментативными свойствами (Meinke et al., 2014).

На периферии ядра геномная ДНК связана с ламинами А и В в виде гетерохроматиновых доменов. Ламин А связан также с хроматином внутри ядра – нуклеоплазматическое окружение представлено главным образом эухроматином, что свидетельствует о роли ламина А в регуляции генной экспрессии всего генома (Briand et al., 2018). Ламин В взаимодействует с относительно бедными генами и транскрипционно неактивными доменами генома (Guelen et al., 2008). Предполагается, что у последнего общего предшественника всех эукариот (LECA – last eukaryotic common ancestor) конфигурации ядерной оболочки и связанной с ней ЯЛ играли важную роль в определении активности ядра.

В последующей эволюции изменялись механизмы регуляции генной экспрессии ламинов у разных таксо-

нов. Их белковое разнообразие у растений и трипаносом таксономически ограничено, тогда как у многоклеточных животных проявляется более широким диапазоном. Филогенетическое древо генов ламинов характеризуется вертикальной эволюцией. Например, два ламина протистов из сильно расходящихся таксонов имеют мишени в ядрах клеток млекопитающих и полимеризуются в нитевые структуры, что говорит о функциональном сохранении отдаленных гомологов ламинов. В определенных группах эукариот установлена выраженная эволюционная пластичность структур ЯЛ по механизмам связывания хроматина и эпигенетического контроля вследствие высокого уровня дивергенции гомологов ламинов (Koreny, Field, 2016).

Изменения ламинов тесно связаны со старением, а также с ассоциированными с возрастом болезнями, такими как злокачественные новообразования. Например, при раке легкого выявлено значительное снижение уровня ламина В1 (Garvalov et al., 2019). Доказано, что активность mTOR (mechanistic target of rapamycin) регулируется ламинном А, тогда как низкая активность mTOR способствует увеличению продолжительности жизни. Ингибирование mTOR (например, при помощи рапамицина) приводит к деградации дефектных молекул и органелл, которые накапливаются в клетках во время старения, поскольку низкая активность аутофагии – характерная черта связанных со старением болезней (Cenni et al., 2020).

Ламинны можно отнести к эпигенетическим факторам, поскольку они обеспечивают наследование функционального статуса гена. Так, присоединение ламина В1 к специфическим локусам генома ведет к подавлению транскрипции расположенных в них генов. Для большинства дифференциально экспрессируемых генов характерна активация вследствие потери ламина В1. К таким генам относятся онкоген *RET* и его корепрессор *GFRα1*. Соответственно, при истощении ламина В1 с возрастом повышается риск развития опухолей. Другой механизм активации *RET* – метилирование гистона H3K27me3 (Garvalov et al., 2019).

К эпигенетическим факторам относятся ремоделирование хроматина, модификации гистонов и нуклеотидов ДНК, а также влияние некодирующих РНК (нкРНК). Во время клеточного старения у млекопитающих снижаются уровни H3K56ac и H4K16ac, что способствует изменению экспрессии генов, геномной нестабильности и повреждению теломер. При старении происходит глобальное снижение уровней метилирования ДНК, совпадающее с возрастной потерей гетерохроматина. В результате нарушается регуляция экспрессии генов и активации мобильных генетических элементов, TE (transposable elements). При этом участие ламинов в эпигенетической регуляции,

связанной со старением, происходит посредством прямого взаимодействия с хроматином в областях специфических последовательностей ДНК, называемых ламин-ассоциированными доменами (LAD).

Ламины способствуют эпигенетическим изменениям при старении путем функциональных взаимодействий с сиртуинами. Например, ламин А усиливает деацетилазную активность SIRT1, стимулирует функционирование SIRT6 при репарации ДНК, а также рекрутирует гистоновую деацетилазу 2 (HDAC2). Ламины А/С являются также непосредственными участниками эпигенетической регуляции, так как служат компонентами NURD (nucleosome remodeling deacetylase complex). Этот комплекс образован также из HDAC1, RBBP4, RBBP7 (Cenni et al., 2020). Кроме того, ламины А/С взаимодействуют с деацетилазой гистонов 2 (HDAC2) и ацетилтрансферазой PCAF (p300-CBP ассоциированный фактор) (Santi et al., 2020). Ламин В1 рекрутирует комплекс PRC2 (polycomb repressive complex 2), с помощью которого изменяется ландшафт H3K27me3 с репрессией специфических генов, участвующих в передаче сигналов и миграции клеток (Jia et al., 2019).

Роль ламин в синдромах преждевременного старения

Веским доказательством влияния ламин на продолжительность жизни является факт развития прогерии у больных с герминативными мутациями в генах этих белков. Для прогероидных ламинопатий (ПЛ) характерны преждевременное старение и смерть от осложнений атеросклероза, таких как инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность. Они обычно не наследуются, так как пациенты не доживают до половозрелого возраста.

Важная генетическая особенность прогерий – укорочение теломер с каждым циклом репликации (Ahmed et al., 2018). Наиболее известна прогерия Хатчинсона–Гилфорда (ПХГ), проявляющаяся выраженным укорочением теломер. Болезнь диагностируется с двухлетнего возраста, когда определяются заметные симптомы преждевременного старения. Продолжительность жизни у пациентов составляет 10–20 лет. У 90 % пациентов с ПХГ определяются мутации в гене *LMNA* (Ahmed et al., 2018). Частота встречаемости ПХГ составляет один случай на 8 млн новорожденных (Burla et al., 2018). Наиболее частая мутация в гене *LMNA*, C1824T, ведет к накоплению прогерина (доминантная негативная форма ламина А).

Интересно, что прогерин накапливается также в клетках при физиологическом старении как одна из редких сплайсинговых форм транскриптов ламина А. Однако при ПХГ наблюдаются более тяжелые, чем при физиологическом старении, эпигенетические изменения – ковалентные модификации гистонов с тенденцией к потере разделения на гетеро- и эухроматин, что сопровождается изменением пространственной компарментализации и конформации хроматина в ядре. В этом процессе участвуют микроРНК, такие как miR-9, которые могут быть использованы в качестве мишени для защиты центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с ПХГ (Arancio et al., 2014). MiR-9 взаимодействует с 3'-нетранслируемой областью (UTR) мРНК ламина А, не оказывая влияния на ламин С.

Выявлен также дополнительный сайт связывания с miR-9 в области 3'-UTR преламина А. В экспериментах на мышцах и клеточных культурах человека HeLa доказано, что экспрессия miR-9 значительно снижает уровни ламина А (Jung et al., 2012).

Подобно нормальному старению, при аккумуляции прогерина подавляются взаимодействия ламина А с SIRT1, HDAC2 и SIRT6. Кроме того, при ПХГ нарушается регуляция гетерохроматинового белка HP1, снижаются уровни H3K9me3, подавляется функция NURD (компонент которого – ламины А/С). При ПХГ взаимосвязь ламин А/С с HDAC2 вызывает активацию гена *CDKN1A*, важнейшего детерминанта клеточного старения (Cenni et al., 2020).

К прогероидным ламинопатиям, обусловленным мутациями в гене *LMNA*, относятся также атипичный синдром Вернера (AWS), мандибулоакральная дисплазия типа А (MADA), атипичный синдром прогерии (APS) (Burla et al., 2018). Они отличаются по специфическим для каждой болезни мутациям в *LMNA* и клиническим проявлениям. Семейная парциальная липодистрофия Дуннигана вызвана миссенс-мутацией R482W в ламине А, приводящей к нарушению влияния этого ламина на периферии и внутри ядра на трехмерную перегруппировку хроматина (Briand et al., 2018). Причиной MADA могут быть мутации в генах *LMNA* или *ZMPSTE24*. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся аномалиями костей с локальным остеолитом и генерализованным остеопорозом, пигментацией кожи, липодистрофией и ускоренным старением. Мутации вызывают накопление преламина А, что приводит к нарушению динамики хроматина. Подобные изменения обнаружены также при физиологическом старении (Cenni et al., 2018).

Прогероидные ламинопатии могут возникать вследствие мутаций в генах, взаимодействующих с ламинами. Так, прогерия Нестора–Гильермо (NGPS) развивается при мутации в гене *BAF* (Loi et al., 2016). Синдромы преждевременного старения могут быть обусловлены не только мутациями в генах ламин и взаимодействующих с ними белков, но и мутациями в генах ферментов репарации и поддержания ДНК. Например, мутации в генах геликаз вызывают синдромы Ротмунда–Томсона (ген *RECQL4*), Блума (ген *BLM*), Вернера (ген *WRN*); генов репарации ДНК – врожденный дискератоз (гены *DKC1*, *TERC*, *TERT*), синдром Коккейна (гены *ERCC8* или *ERCC6*). Однако, в отличие от этих синдромов преждевременного старения, для ПЛ характерны раннее начало, более тяжелые проявления старения и отсутствие предрасположенности к раку (Burla et al., 2018). При всех ПЛ определяются генерализованный остеопороз и остеолит, скученность зубов с нарушением прикуса. К ПЛ со специфическим поражением опорно-двигательной системы относится синдром «сердце-рука» словенского типа (HHS-S) (Gargiuli et al., 2018). Мутации в гене *ZMPSTE24* являются причинами развития ограничительной дермопатии (RD – restrictive dermopathy) и мандибулоакральной дисплазии типа В (MADB) (Burla et al., 2018).

При атаксии-телеангиэктазии накопление ламина В1 – причина изменения формы ядра и старения клеток. Оксидативный стресс при этом синдроме увеличивает уров-

ни ламина В1 путем стимуляции митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK). В экспериментах на клеточных культурах для определения влияния p38 MAPK на уровни ламина В1 использованы активатор MAPK аннотации и ингибитор MAPK SB203580. Показано, что активация p38 MAPK значительно повышает уровни ламина В1, тогда как ингибирование p38 MAPK снижает уровни ламина В1. При помощи метода PLA (proximity ligation assay) доказано, что p38 MAPK взаимодействует с ламин В1, вызывая его фосфорилирование (Varascu et al., 2012). Эти изменения характерны и для естественного старения. Прогероидным ламинопатиям свойственны также уменьшение перинуклеарного гетерохроматина и усиление клеточного старения – два состояния, которые коррелируют с дисрегуляцией ТЕ (Andrenacci et al., 2020). Можно предположить, что в эволюции ламины возникли как один из защитных механизмов, направленных на сайленсинг ТЕ для защиты хозяев от геномной нестабильности (Cavaliere et al., 2020). Поэтому ламинопатии, вызывающие преждевременное старение и ассоциированную со старением патологию, наиболее вероятно должны вызывать активацию ТЕ как ключевой механизм развития болезней (Andrenacci et al., 2020). Действительно, в эксперименте на моделях клеток, экспрессирующих прогерин, характерный для ПХГ, обнаружено выраженное повышение экспрессии LINE, SINE, HERV и ДНК-ТЕ (Arancio, 2019).

Взаимосвязь ламинов и транспозонов

Мобильные генетические элементы являются элементами генома, способными к транспозиции в его пределах. Различают два класса ТЕ: ретроэлементы (РЭ), размножающиеся с помощью обратной транскрипции и промежуточных РНК, и ДНК-ТЕ, которые перемещаются за счет транспозазы по механизму вырезания и вставки (Andrenacci et al., 2020). Все ТЕ подразделяют на автономные (содержат в своем составе гены ферментов транспозиции) и неавтономные (используют белковые продукты других ТЕ для своих перемещений). Ретроэлементы классифицируют на содержащие LTR (long terminal repeats – длинные концевые повторы) – LTR-РЭ и на non-LTR-РЭ. Наиболее распространены в геноме человека автономные non-LTR-РЭ – LINE1 (long interspersed nuclear elements) и неавтономные – SINE (small interspersed nuclear elements). К LTR-РЭ относятся эндогенные ретровирусы человека (HERV – human endogenous retrovirus) (Arancio, 2019). Сайленсинг ТЕ в норме обеспечивается деградацией их РНК и формированием гетерохроматина. Соответственно, ТЕ характеризуются активацией при старении организмов в результате возраст-ассоциированной дерегуляции гетерохроматина и микроРНК (Cavaliere et al., 2020).

Взаимосвязь между активацией ТЕ и старением продемонстрирована на термитах, у которых репродуктивные королевы живут десятки лет без значительного возрастания экспрессии ТЕ, а рабочие термиты живут всего несколько недель, что связано с дисрегуляцией ТЕ в их геномах вследствие изменения экспрессии рiРНК (Elsner et al., 2018). Интересно, что для представителей стрекающих (*Cnidaria*), характеризующихся практически неограниченными способностями к регенерации и бессмертием,

в соматических клетках также экспрессируются рiРНК и белки Piwi. Это сопровождается низкими уровнями активности ТЕ в их геномах. Эти свойства выявлены у гидры *Hydra vulgaris* (Juliano et al., 2014). Гомологи Piwi, названные Spiwi, обнаружены на всех стадиях развития *Podocoryne carnea* не только в половых, но и в дифференцированных соматических клетках (Seipel et al., 2004). Поскольку системы репарации ДНК у стрекающих не обладают специфической эффективностью, отличающей их от других животных, можно предположить, что экспрессия рiРНК в их организмах служит причиной замедленных процессов старения (Juliano et al., 2014).

У человека доказана прогрессирующая активация LINE1 при старении, которая ведет к активации интерфероновой ответа вследствие накопления кДНК LINE1. Эти изменения являются причиной асептического воспаления и активации интерферона, наблюдаемого с возрастом (De Cecco et al., 2019). В то же время повышение уровня провоспалительных цитокинов в миелоидных иммунных клетках в тимусе во время старения сопровождается постепенным снижением уровня ламина В1, который специфически функционирует для правильного органогенеза тимуса за счет поддержания экспрессии генов эпителиальных клеток. Обнаружено, что снижение уровня ламина В1 приводило к усилению транскрипции 533 специфических генов и подавлению экспрессии 778 генов. Анализ этих генов показал участие их в адгезии клеток, развитии иммунной системы, дифференцировке Т-лимфоцитов и продукции цитокинов (Yue et al., 2019). Интересно, что хроническое воспаление свойственно также прогероидным ламинопатиям. При этом STAT1-регулируемый интерферон-подобный ответ индуцируется гибридами ДНК:РНК через сигнальные пути cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) и STING (stimulator of interferon genes) (Kreienkamp et al., 2018).

Транспозоны – важнейшие сенсоры средовых стрессовых воздействий, оказывают адаптивное регуляторное влияние на белок-кодирующие гены (Мустафин, Хуснутдинова, 2019). Согласно теории «буферной функции хвоста ламин», ЯЛ также действует в качестве внутриклеточного сенсора реактивной формы кислорода (через консервативные изменения цистеинового остатка в хвостовом домене ламина). На протяжении всего филогенеза млекопитающих три остатка цистеина, C522, C588, C591, на С-конце ламина А являются консервативными. Из них C588 и C591 присутствуют также у других позвоночных, а C522 отсутствует у животных, не относящихся к млекопитающим.

В экспериментах на фибробластах кожи человека показано, что эти аминокислоты в функциональном хвостовом домене ламина А повышают чувствительность к активным формам кислорода, а их замена на аланин способствует клеточному старению (Pekovic et al., 2011). Таким образом, как ламины, так и ТЕ представляют собой сенсоры стрессорных воздействий, которые могут быть причиной их дисрегуляции. Более того, нарушения экспрессии ТЕ и ламинов могут потенцировать друг друга, способствуя старению. Действительно, в экспериментах на дрозофиле доказана взаимосвязь между возрастным уменьшением ламина В и активацией различных РЭ (Chen H. et al., 2016).

Старение может индуцироваться не только пониженными уровнями ламин, но также их повышенной выработкой (Dreesen et al., 2013). Сходные свойства имеют и ретроэлементы. Например, при исследовании 111 известных РЭ у молодых и старых дрозофил определено не только усиление экспрессии 18 специфических РЭ, но и снижение уровней других 18 РЭ (Chen H. et al., 2016). То есть при старении происходят не просто активация ТЕ или снижение уровней ламин, а разнообразные изменения их экспрессии, которые потенцируют друг друга.

Встает вопрос о том, что первично – дисрегуляция ламин или мобильные генетические элементы. Но в любом случае исследование взаимосвязей ламин с ТЕ может стать основой для определения ключевых механизмов физиологического старения и разработки новых путей продления жизни. Возможно, что изменение уровней ламин и экспрессии ТЕ при старении является корреляцией, а не причинно-следственной связью, однако имеющиеся данные об их взаимосвязях позволяют предположить взаимное потенцирование этих структур при старении.

В различных клетках в геноме человека LINE1 представлены в большом количестве в связанных с ламинами доменах гетерохроматиновых областей на периферии ядра. Сиртуин SIRT7 участвует в эпигенетической транскрипционной репрессии LINE1 по всему геному. Важную роль в этом процессе играет взаимодействие SIRT7 с ламинами А/С. При этом SIRT7 обеспечивает деацетилирование H3K18, способствуя взаимодействию LINE1 с ядерной ламиной. Деацетилирование H3K18 недостаточно для подавления экспрессии LINE1 при отсутствии ламин А/С, а истощение ламин приводит к транскрипционной активации LINE1, т. е. для репрессии LINE1 необходима их взаимосвязь с ламинами А/С (Vazquez et al., 2019).

При исследовании дифференцировки нейтрофилов человека показано, что при суперкомпактизации их генома происходит перемещение центромер, прицентромер и LINE в область ядерной ламин. В дефицитных по LBR клетках это свойство сохранялось для LINE, тогда как для других гетерохроматиновых участков утрачивалось (Zhu et al., 2017). Имеются доказательства взаимосвязи ретроэлементов LTR7/HERV-H, LTR5_{Hs} и L1HS человека с ламин B1. Эти РЭ формируют специфические регуляторные области в геноме, характеризующиеся селективным и сайт-специфическим связыванием с ламин B1, наряду с NANOG гомеобоксом, POU5F1 и CCCEC-связывающимся фактором (Glinsky, 2015).

В то же время существует обратная взаимосвязь, когда ламин В поддерживает целостность ядерного генома путем репрессии ТЕ, что обнаружено в экспериментах на дрозофиле (Chen C.K. et al., 2016). Имеются также сведения о взаимосвязи преламина А с ТЕ, опосредованной фактором BAF, который ингибирует интеграцию ретровирусов, а также находится в белковых комплексах, содержащих транспозазу Sleeping Beauty (Wang et al., 2014). Фактор BAF необходим для модулирования эффекта преламина А на структуру хроматина, так как вызывает индукцию триметилирования гистона H3K9, а также реклокализацию в ядре ассоциированных с ламинами белков LAP2-α и HP1-α (Loi et al., 2016).

Взаимосвязь ламин и транспозонов с вирусами

Поскольку и ламин (Pekovic et al., 2011), и транспозоны (Mustafin, Khusnutdinova, 2019) являются сенсорами средовых стрессорных воздействий, характеризуясь при этом взаимосвязью и возможным потенцированием дисрегуляции при старении, необходимо рассмотреть другие возможные механизмы, влияющие на их активность при старении. В качестве средовых факторов, вызывающих дисрегуляцию ламин и ТЕ, могут служить экзогенные вирусы. Кроме того, участие ламин в вирусной инфекции может стать основой для определения возможных новых путей противовирусной терапии, а также использования вирусных векторов для коррекции процессов старения путем воздействия на специфические ламин.

Индукция ламин А/С происходит в наивных CD4⁺ Т-клетках при распознавании антигена. При этом ламин А/С действуют как связующее звено между ядром и плазматической мембраной во время активации Т-клеток. В экспериментах на мышах показано, что ламин А/С играют роль в ответе на вирус коровьей оспы (Toribio-Fernandez et al., 2018). Белки hnRNP и ламин А/С служат в качестве носителей и медиаторов для перемещения белка p17 между ядром и цитоплазмой реовируса птиц (Chiu et al., 2019). Латентность ВИЧ-1 после интеграции характеризуется обратимым сайленсингом транскрипции, управляемой при помощи LTR генома ВИЧ. Взаимодействующий с ламинами белок SUN2 поддерживает репрессивный хроматин и ингибирует транскрипцию провирусной ДНК, которая регулируется при помощи LTR ВИЧ через взаимосвязь с ламинами А/С. Для блокирования инициации и элонгации транскрипции вируса ламин А/С связывают SUN2 с нуклеосомами к 5'-LTR ВИЧ-1 (Sun et al., 2018).

Выход герпесвирусов из ядра сопровождается изменением архитектуры ЯЛ (Vu et al., 2016). Вирус простого герпеса первого типа индуцирует фосфорилирование и реорганизацию ламин А/С через фактор вирулентности – продукт гена *γ134.5*, что позволяет вирусу выходить через ядро (Wu et al., 2016). В свою очередь, ламин облегчают доступ капсида к внутренней ядерной мембране и искривление ее участков вокруг капсида вируса герпеса во время почкования (Vu et al., 2016).

Лигаза TRIM E3 контролирует репликацию герпесвирусов HSV-1 за счет влияния на целостность ламин через изменение структуры центросом клетки хозяина. TRIM43 убиквитинирует центросомный белок перичентрин, вызывая его протеасомную деградацию. Это приводит к изменениям в ламинах, которые подавляют активное состояние вирусного хроматина (Full et al., 2019). Механизм этого явления связан с тем, что ламин А/С специфически взаимодействует с геномной ДНК вируса на периферии клеточного ядра. При этом ламин подавляет образование гетерохроматина в области промоторов HSV (Silva et al., 2008).

Для проникновения вируса *SV40* важное значение имеет зависящее от каспазы-6 дефосфорилирование ламин А/С (Butin-Israeli et al., 2011). Бакуловирус способствует фосфорилированию ламин В и разрушению ядерной ламин во время инфекции (Zhang et al., 2017). Парвовирус собак

(CPV – canine parvovirus) на поздней стадии инфекции реорганизует ЯЛ со снижением уровней ламинов А/С в апикальной части ядра (Mantyla et al., 2015).

Связь ламинов с вирусами может свидетельствовать о возможном участии ЯЛ во взаимопревращениях вирусов с ТЕ, а также в контролируемых транспозонами регуляторных сетях геномов. Аналогично ламинам, ТЕ участвуют в противовирусном ответе, который может быть обусловлен их филогенетическим родством. В эволюции LTR-РЭ стали источниками возникновения экзогенных ретровирусов (Xiong, Eickbush, 1990). Для ERV различных видов млекопитающих показаны способность переходить в инфекционную форму и превращение обратно в РЭ (Zhuo, Feschotte, 2015). Продукты генов *env* LTR-РЭ вызывают рестрикцию экзогенных ретровирусов у животных (Malfavon-Bořja, 2015). Ферменты РЭ можно использовать также для интеграции экзогенных вирусов в геномы хозяев (Speiseder et al., 2014), а сами вирусы способны оказывать регуляторное влияние на мобильные генетические элементы. Так, цитомегаловирус человека вызывает тканеспецифическую активацию LTR-РЭ (Assinger et al., 2013). Возможными посредниками во взаимодействиях вирусов с ТЕ и ламинами могут служить микроРНК, исследование которых перспективно как для разработки методов замедления процессов старения, так и для противовирусной терапии.

Взаимосвязь ламинов с транспозонами и микроРНК при старении

МикроРНК тесно связаны с регуляцией ламинов (Sylvius et al., 2011; Togo et al., 2018) и мобильных генетических элементов. Более того, доказано происхождение генов микроРНК от транспозонов человека. Впервые данные сведения получены в 2007 г. для 55 (Piriyaongsa et al., 2007), в 2009 г. – 73 (Gu et al., 2009) микроРНК человека, происходящих от мобильных генетических элементов. В 2011 г. выявлена 191 микроРНК. Они возникли от ТЕ (Filshstein et al., 2012). В том же году другой исследовательской группой определено 226 микроРНК человека, произошедших от ТЕ (Yuan et al., 2011). В 2012 г. идентифицировано 235 (Tempel et al., 2012), в 2015 г. – 409 (Qin et al., 2015), а в 2020 г. – 34 новых микроРНК, образованных из генов мобильных генетических элементов. В связи с появлением большого объема информации о возникновении микроРНК из ТЕ создана база данных MDTE (miRNAs derived from TEs). В ней содержатся сведения о микроРНК, происходящих непосредственно из ТЕ (Wei et al., 2016).

Старение – важнейший фактор риска развития онкопатологии, что может быть связано с едиными эпигенетическими механизмами, поскольку при старении происходят глобальное гипометилирование ДНК, активация ТЕ и развитие геномной нестабильности (Anwar et al., 2017). Это подтверждают данные о роли микроРНК в канцерогенезе и старении. Накоплено множество сведений об ассоциации с развитием опухолей различных микроРНК. Создана биоинформационная база данных OncomiR (www.oncomir.org) (Wong et al., 2018). Нами проведен анализ 410 различных микроРНК, представленных в OncomiR, при помощи базы данных MDTE (Wei et al., 2016). Оказалось,

что 94 из этих микроРНК произошли от ТЕ, что говорит об их роли в развитии злокачественных образований и о возможности использования их в качестве мишени для противоопухолевой терапии.

Подобно ТЕ, ламинины также играют роль в канцерогенезе. Показано, что дефицит ламинина А/С можно использовать как независимый фактор риска развития рака шейки матки (Caro-chichi et al., 2016). Обнаружено, что уровень ламинина В1 значительно повышается у больных с гепатоцеллюлярным раком (Abdelghany et al., 2018). Ламин В2 экспрессируется на высоком уровне при немелкоклеточном раке легкого и положительно коррелирует с метастазами в лимфоузлы. Это связано со взаимодействием ламинина В2 с циклином D1, активирующим влиянием на экспрессию G9α и повышением уровней H3K9me2. В результате H3K9me2 связывается с промоторной областью гена Е-кадгерина *CDH1* и стимулирует клеточную миграцию (Zhang et al., 2020).

В то же время при раке желудка экспрессия ламинина В1 снижается в ткани опухоли, а низкие уровни ламинина В1 значительно коррелируют с тяжестью клинической стадии, глубиной инвазии и плохим прогнозом. Более того, в экспериментах продемонстрировано, что ингибирование ламинина В1 вызывает пролиферацию и миграцию клеток рака желудка, что обусловлено активацией путей PI3K/PTEN/Akt и MAPK/ERK, а также подавлением p53/h21WAF1/CIP1 (Yu et al., 2020).

Низкие уровни экспрессии ламинина А/С при раке специфичны для плохого прогноза. При раке молочной железы (РМЖ) потеря или снижение экспрессии ламинина А/С значительно ассоциировали с большими размерами опухоли, плохим прогнозом и развитием отдаленных результатов (снижение сроков выживаемости) (Alhudiri et al., 2019). При сравнении клеточных линий остеобластов и клеток остеосаркомы показана экспрессия у последних более низких уровней ламинина А. При этом способность к миграции раковых клеток снижается, когда уровни ламинина А повышены (Evangelisti et al., 2020). Таким образом, канцерогенез может быть обусловлен как усилением, так и (наиболее часто) снижением экспрессии или инактивацией ламинов, т. е. их дисрегуляцией.

Такие явления обусловлены глобальным регуляторным влиянием ламинов на экспрессию различных генов. Поэтому важно определить специфические особенности изменения экспрессии ламинов в каждом типе опухоли для таргетного воздействия на них при противоопухолевой терапии. Большинству опухолей свойственно снижение экспрессии ламинов, что может быть одним из ключевых механизмов инициации и поддержания канцерогенеза, поскольку ламинины служат защитными системами хозяев, направленными на сайленсинг мобильных генетических элементов. Соответственно, потеря контроля со стороны ламинов приводит к патологической активации ТЕ с последующей геномной нестабильностью и развитием опухоли. Влияние не только сниженных, но и повышенных уровней ламинов на развитие опухолей, вероятно, обусловлено возможностью противоположных регуляторных эффектов ламинов на ТЕ, в зависимости от локализации транспозонов в активных или репрессированных областях генома (Cavaliere et al., 2020).

Аналогично ТЕ, дисрегуляция ламин при старении и канцерогенезе также характеризуется взаимосвязью с изменением уровней микроРНК. Так, мишенью онкогенной miR-129, экспрессия которой повышается при РМЖ, служит ламин А, а мишенью онкосупрессорной miR-218, уровень которой снижается при РМЖ, – ламин В1 (Setijono et al., 2018). Экспрессию *LMNA* в клетках РМЖ подавляет miR-9, что ведет к прогрессированию болезни из-за изменения деформируемости ядра и инвазивной способности клеток (Guinde et al., 2018). Обнаружена способность miR-122 ингибировать пролиферацию клеток гепатоцеллюлярного рака за счет подавления экспрессии ламина В2 (Li et al., 2019). Регулирующая экспрессию ламина В1 miR-351-5p способствует индуцированному флоксуридином апоптозу опухолевых клеток (Sato et al., 2020). Белок LBR является прямой мишенью для miR-222, экспрессия которой повышена в ассоциированных с РМЖ фибробластах по сравнению с нормальными клетками, в связи с чем рассматривается для таргетной терапии (Chatterjee et al., 2019).

В старости у людей снижаются уровни белковых продуктов *LMNB1* в фибробластах и кератиноцитах кожи, что опосредуется влиянием miR-23a (Dreesen et al., 2013). В то же время повышение экспрессии *LMNB1* вследствие дубликации гена при аутосомно-доминантной лейкодистрофии у взрослых ведет к прогрессирующей демиелинизации ЦНС. Это связано с ролью ламина В1 в регуляции формирования миелина и его поддержании при старении. Мишенями miR-23a служат также транскрипт гена *PTEEN* (phosphatase and tensin homolog on chromosome 10) и длинная некодирующая РНК 2700046G09Rik (Lin et al., 2014). Экспрессия *LMNA* подавляется также при помощи miR-124-3p, которая связывается с 3'-UTR гена (Bao et al., 2019). Активация miR-141-3p при репликативном старении снижает активность HDAC1 и HDAC2. Мишенью miR-141-3p является эндопроtease ZMPSTE24 преламина А (Yu et al., 2013).

Как и ТЕ, микроРНК влияют на ламин по принципу взаиморегуляции, поскольку гены микроРНК располагаются в связанных с ламинами областях генома. Так, у мыши обнаружены ассоциированные со старением гены микроРНК на X-хромосоме в кластере, расположенном в связанном с ламиндомомене (Elias et al., 2019). Длинная некодирующая РНК *Xist* участвует в инактивации X-хромосомы за счет прямого взаимодействия с LBR и ее рекрутирования к ядерной ламине. Это приводит к моделированию трехмерной структуры ДНК, что позволяет *Xist* распределяться по X-хромосоме и вызывать сайленсинг транскрипционно активных генов (Chen C.K. et al., 2016).

В скелетных мышцах больных мышечными дистрофиями, обусловленными мутациями в гене *LMNA*, показана выраженная дисрегуляция 16 различных микроРНК, которые вовлечены в Wnt-сигнальные пути, MAPK и регуляция трансформирующего фактора роста β . Из них 9 микроРНК участвуют в регенеративных процессах (miR-100, -127-3p, -148a, -136*, -192, -335, -376c, -489, -502-3p), а их концентрации выявляются на высоких уровнях в мышцах плода (Sylvius et al., 2011). Экспрессия *LMNA* с мутацией R482W сопровождается увеличением

уровней miR-335, обладающей антилипогенным свойством (Briand et al., 2018). Обнаружено значительное повышение экспрессии *let-7a-5p*, miR-142-3p, miR-145-5p и miR-454-3p у больных с семейной дилатационной кардиомиопатией, связанной с мутациями в *LMNA* (Togo et al., 2018).

Среди микроРНК, ассоциированных с патологией ламин, происхождение от LINE2 доказано для miR-192 и miR-502, от MIR (SINE-PЭ) – для miR-335, согласно базе данных MDTE (Wei et al., 2016). Интересно, что miR-335 играет роль также в физиологическом старении человека и ассоциированной с возрастом неврологической патологии (Raihan et al., 2018). Это, вероятно, обусловлено участием ламин в защите геномов от транспозиций (Cavaliere et al., 2020), а также влиянием ТЕ на эпигенетическую регуляцию ламин. Таким образом, структурно-функциональная взаимосвязь ламин и ТЕ является двусторонней. С одной стороны, ламин участвуют в управлении активностью мобильных генетических элементов, с другой, ТЕ могут оказывать эпигенетическое регуляторное воздействие на ЯЛ, что опосредовано влиянием микроРНК, происходящих из мобильных генетических элементов.

Заключение

Ламин играют важную роль в управлении экспрессией генов и в замалчивании транспозонов, предотвращая, таким образом, геномную нестабильность. Ввиду этого дисрегуляция ламин, главным образом связанная с инактивирующими мутациями в их генах или снижением экспрессии, ведет к активации мобильных генетических элементов. Это обстоятельство согласуется с обнаруженными изменениями уровней ламин при злокачественных новообразованиях, в развитии которых важное значение имеют патологическая активация ТЕ и возникающая вследствие этого геномная нестабильность. Приведенные в настоящем обзоре данные о роли ламин в вирусной инфекции подтверждают это предположение.

Существуют сходные свойства ТЕ и ламин – их дисрегуляция при старении и канцерогенезе, взаимодействие с микроРНК. Кроме того, описанные свойства взаиморегуляции ламин и ТЕ свидетельствуют о потенцировании ТЕ в отношении дисрегуляции ламин, которые, в свою очередь, нарушают экспрессию ТЕ при ламинопатиях, канцерогенезе и физиологическом старении. Определение ключевых изменений ТЕ и происходящих от них микроРНК может стать основой для проведения таргетной терапии ламинопатий, злокачественных новообразований и для продления жизни. Изучение роли ламин во взаимодействии с ТЕ и вирусами является также перспективным направлением в разработке противовирусной терапии и вакцинации.

Список литературы / References

- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506.
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under the influence of stress. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Ge-*

- netics and Breeding*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506. (in Russian)]
- Abdelghany A.M., Rezk N.S., Osman M.M., Hamid A.I., Al-Breedy A.M., Abdelsattar H.A. Using Lamin B1 mRNA for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma: a cross-selectional diagnostic accuracy study. *F1000Res*. 2018;7:1339. DOI 10.12688/f1000research.14795.1.
- Ahmed M.S., Ikram S., Bibi N., Mir A. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: a premature aging disease. *Mol. Neurobiol*. 2018;55:4417-4427. DOI 10.1007/s12035-017-0610-7.
- Alhudiri I.M., Nolan C.C., Ellis I.O., Elzagheid A., Rakha E.A., Green A.R., Chapman C.J. Expression of Lamin A/C in early-stage breast cancer and its prognostic value. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019;174(3):661-668. DOI 10.1007/s10549-018-05092-w.
- Andrenacci D., Cavaliere V., Lattanzi G. The role of transposable elements activity in aging and their possible involvement in laminopathic diseases. *Ageing Res. Rev.* 2020;57:1000995. DOI 10.1016/j.arr.2019.100995.
- Anwar S.L., Wulaningsih W., Lehmann U. Transposable elements in human cancer: causes and consequences of deregulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:974. DOI 10.3390/ijms1850974.
- Arancio W. Progerin expression induces a significant downregulation of transcription from human repetitive sequences in iPSC-derived dopaminergic neurons. *Geroscience*. 2019;41:39-49. DOI 10.1007/s11357-018-00050-2.
- Arancio W., Pizzolanti G., Genovese S.I., Pitrone M., Giordano C. Epigenetic involvement in Hutchinson–Gilford progeria syndrome: a mini-review. *Gerontology*. 2014;60:197-203. DOI 10.1159/000357206.
- Assinger A., Yaiw K.C., Gottesdorfer I., Leib-Mosch C., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus (HCMV) induces human endogenous retrovirus (HERV) transcription. *Retrovirology*. 2013;10:132. DOI 10.1186/1742-4690-10-132.
- Bao H., Li H.P., Shi Q., Huang K., Chen X., Chen Y., Han Y., Xiao Q., Yao Q., Qi Y. Lamin A/C negatively regulated by miR-124-3p modulates apoptosis of vascular smooth muscle cells during cyclic stretch application in rats. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2019;8:e13374. DOI 10.1111/apha.13374.
- Barascu A., Le Chalony C., Pennarun G., Genet D., Imam N., Lopez B., Bertrand P. Oxidative stress induces an ATM-independent senescence pathway through p38 MAPK-mediated lamin B1 accumulation. *EMBO J*. 2012;31:1080-1094. DOI 10.1038/emboj.2011.492.
- Briand N., Cahyani I., Madsen-Osterbye J., Paulen J., Ronningen T., Sorensen A.L., Collas P. Lamin A, chromatin and FPLD2: not just a peripheral *menage-a-trois*. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018;6:73. DOI 10.3389/fcell.2018.00073.
- Burla R., La Torre M., Merigliano C., Verni F., Saggio I. Genomic instability and DNA replication defects in progeroid syndromes. *Nucleus*. 2018;9(1):368-379. DOI 10.1080/19491034.2018.1476793.
- Butin-Israeli V., Ben-nun-Shaul O., Kopatz I., Adam S.A., Shimi T., Goldman R.D., Oppenheim A. Simian virus 40 induces lamin A/C fluctuations and nuclear envelope deformation during cell entry. *Nucleus*. 2011;2(4):320-330. DOI 10.4161/nucl.2.4.16371.
- Capo-chichi C.D., Aguida B., Chabi N.W., Cai Q.K., Offrin G., Agosou V.K., Sanni A., Xu X. Lamin A/C deficiency is an independent risk factor for cervical cancer. *Cell. Oncol. (Dordr.)*. 2016;39:59-68. DOI 10.1007/s13402-015-0252-6.
- Cavaliere V., Lattanzi G., Andrenacci D. Silencing of euchromatic transposable elements as a consequence of nuclear lamina dysfunction. *Cells*. 2020;9(3):625. DOI 10.3390/cells9030625.
- Cenni V., Capanni C., Mattioli E., Schena E., Squarzone S., Bacalini M.G., Garagnani P., Salvioli S., Franceschi C., Lattanzi G. Lamin A involvement in aging processes. *Ageing Res. Rev.* 2020;62:101073. DOI 10.1016/j.arr.2020.101073.
- Cenni V., D'Apice M.R., Garagnani P., Colombaro M., Novelli G., Franceschi C., Lattanzi G. Mandibuloacral dysplasia: A premature ageing disease with aspects of physiological ageing. *Ageing Res. Rev.* 2018;42:1-13. DOI 10.1016/j.arr.2017.12.001.
- Chatterjee A., Jana S., Chatterjee S., Wastall L.M., Nargis N., Roy H., Hughes T., Bhattacharyya A. MicroRNA-222 reprogrammed cancer-associated fibroblasts enhance growth and metastasis of breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2019;121(8):679-689. DOI 10.1038/s41416-019-0566-7.
- Chen C.K., Blanco M., Jackson C., Aznauryan E., Ollikainen N., Surka C., Chow A., Ceras A., McDonel P., Guttman M. Xist recruits the X chromosome to the nuclear lamina to enable chromosome-wide silencing. *Science*. 2016;354(6311):468-472. DOI 10.1126/science.aae0047.
- Chen H., Zheng X., Xiao D., Zheng Y. Age-associated de-repression of retrotransposons in the *Drosophila* fat body, its potential cause and consequence. *Ageing Cell*. 2016;15(3):542-552. DOI 10.1111/accel.12465.
- Chiu H.C., Huang W.R., Wang Y.Y., Li J., Liao T., Nielsen B.L., Liu H. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 and lamin A/C modulate nucleocytoplasmic shuttling of avian reovirus p17. *J. Virol*. 2019;93(20):e00851-19. DOI 10.1128/JVI.00851-19.
- Cibulka J., Fraiberk M., Forstova J. Nuclear actin and lamins in viral infections. *Viruses*. 2012;4(3):325-347. DOI 10.3390/v4030325.
- De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P., Elias A., Skvir N.J., Criscione S.W., Caligiana A., Broccoli G., Neretti N., Sedivy J.M. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*. 2019;572(7767):E5. DOI 10.1038/s41586-019-1350-9.
- Dreesen O., Cojnowski A., Ong P.F., Zhao T.Y., Common J.E., Lunny D., Lane E.B., Vardy L.A., Stewart C.L., Colman A. Lamin B1 fluctuations have differential effects on cellular proliferation and senescence. *J. Cell. Biol.* 2013;200(5):605-617. DOI 10.1083/jcb.201206121.
- Elias A.E., Kun B., Sabula I.M.C. The mir-465 family is upregulated with age and attenuates growth hormone signaling in mouse liver. *Ageing Cell*. 2019;18(2):e12892. DOI 10.1111/accel.12892.
- Elsner D., Meusemann K., Korb J. Longevity and transposon defense, the case of termite reproductives. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018;115(21):5504-5509. DOI 10.1073/pnas.1804046115.
- Evangelisti C., Paganelli F., Giuntini G., Mattioli E., Cappellini A., Ramazzotti G., Faenza I., Maltarello M.C., Martelli A.M., Scotlandi K., Chiarini F., Lattanzi G. Lamin A and prelamin A counteract migration of osteosarcoma cells. *Cells*. 2020;9(3):774. DOI 10.3390/cells9030774.
- Filshtein T.J., Mackenzie C.O., Dale M.D., Dela-Cruz P.S., Ernst D.M., Frankenberger E.A., He C., Heath K.L., Jones A.S., Jones D.K., King E.R., Maher M.B., Mitchell T.J., Morgan R.R., Sirobushnam S., Halkyard S.D., Tiwari K.B., Rubin D.A., Borchert G.M., Larson E.D. Origin-based identification of microRNA targets. *Mob. Genet. Elements*. 2012;2(4):184-192. DOI 10.4161/mge.21617.
- Full F., van Gent M., Sparrer K.M.J., Chiang C., Zurenski M.A., Scherer M., Brockmeyer N.H., Heinzerling L., Sturz M., Korn K., Stamminger T., Ensser A., Gack M.U. Centrosomal protein TRIM43 restricts herpesvirus infection by regulating nuclear lamina integrity. *Nat. Microbiol.* 2019;4:164-176. DOI 10.1038/s41564-018-0285-5.
- Gargiuli C., Schena E., Mattioli E., Greggi T., Lattanzi G. Lamins and bone disorders: current understanding and perspectives. *Oncotarget*. 2018;9(32):22817-22831. DOI 10.18632/oncotarget.25071.
- Garvalov B.K., Muhammad S., Dobrova G. Lamin B1 in cancer and aging. *Ageing (Albany NY)*. 2019;11:7336-7338. DOI 10.18632/ageing.102306.
- Glinsky G.V. Transposable elements and DNA methylation create in embryonic stem cells human-specific regulatory sequences associated with distal enhancers and noncoding RNAs. *Genome Biol. Evol.* 2015;7(6):1432-1454. DOI 10.1093/gbe/evv081.
- Gu T.J., Yi X., Zhao X.W., Zhao Y., Yin J.Q. Alu-directed transcriptional regulation of some novel miRNAs. *BMC Genomics*. 2009;10:563. DOI 10.1186/1471-2164-10-563.
- Guelen L., Pagie L., Brassat E., Meuleman W., Faza M.B., Talhout W., Eussen B.H., de Klein A., Wessels L., de Laat W., van Steensel B. Domain organization of human chromosomes revealed by mapping

- of nuclear lamina interactions. *Nature*. 2008;453(7197):948-951. DOI 10.1038/nature06947.
- Guinde J., Frankel D., Perrin S., Kaspi E. Lamins in lung cancer: Biomarkers and key factors for disease progression through miR-9 regulation? *Cells*. 2018;7(7):78. DOI 10.3390/cells7070078.
- Jia Y., Vong J.S., Asafova A., Garvalov B.K., Caputo L., Cordero J., Singh A., Boettger T., Gunther S., Fink L., Acker T., Barreto G., Seeger W., Braun T., Savai R., Dobreva G. Lamin B1 loss promotes lung cancer development and metastasis by epigenetic derepression of RET. *J. Exp. Med.* 2019;216(6):1377-1395. DOI 10.1084/jem.20181394.
- Juliano C.E., Reich A., Liu N., Gotzfriend J., Zhong M., Uman S., Reenan R.A., Wessel G.M., Steele R.E., Lin H. PIWI proteins and PIWI-interacting RNAs function in *Hydra* somatic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(1):337-342. DOI 10.1073/pnas.1320965111.
- Jung H.J., Coffinier C., Choe Y., Beigneux A.P., Davies B.S.J., Yang S.H., Barnes R.H. 2nd, Hong J., Sun T., Pleasure S.J., Young S.G., Fong L.G. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109(7):E423-E431. DOI 10.1073/pnas.1111780109.
- Kollmar M. Polyphyly of nuclear lamin genes indicates an early eukaryotic origin of the metazoan-type intermediate filament proteins. *Sci. Rep.* 2015;5:10652. DOI 10.1038/srep10652.
- Koreny L., Field M.C. Ancient eukaryotic origin and evolutionary plasticity of nuclear lamina. *Genome Biol. Evol.* 2016;8(9):2663-2671. DOI 10.1093/gbe/evw087.
- Kreienkamp R., Graziano S., Coll-Bonfill N., Bedia-Diaz G., Cybulka E., Vindigni A., Dorsett D., Kubben N., Batista L.F.Z., Gonzalo S. A cell-intinsic interferon-like response links replication stress to cellular ageing caused by progerin. *Cell Rep.* 2018;22(8):2006-2015. DOI 10.1016/j.celrep.2018.02.090.
- Lemaitre C., Bickmore W.A. Chromatin at the nuclear periphery and the regulation of genome functions. *Histochem. Cell Biol.* 2015;144(2):111-122. DOI 10.1007/s00418-015-1346-y.
- Li X.N., Yang H., Yang T. MiR-122 inhibits hepatocarcinoma cell progression by targeting LMNB2. *Oncol. Res.* 2019;28:41-49. DOI 10.3727/096504019X1561579.
- Lin S., Heng M.Y., Ptacek L.J., Fu Y. Regulation of myelination in the central nervous system by nuclear lamin B1 and non-coding RNAs. *Transl. Neurodegener.* 2014;3(1):4. DOI 10.1186/2047-9158-3-4.
- Loi M., Cenni V., Duchi S., Squarzone S., Lopez-Otin C., Foisner R., Lattanzi G., Capanni C. Barrier-to-autointegration factor (BAF) involvement in preamin A-related chromatin organization changes. *Oncotarget*. 2016;7(13):15662-15677. DOI 10.18632/oncotarget.6697.
- Malfavon-Borja R., Feschotte C. Fighting fire with fire: endogenous retrovirus envelopes as restriction factors. *J. Virol.* 2015;89(8):4047-4050. DOI 10.1128/JVI.03653-14.
- Mantyla E., Niskanen E.A., Ihalainen T.O., Vihinen-Ranta M. Reorganization of nuclear pore complexes and the lamina in late-stage parvovirus infection. *J. Virol.* 2015;89(22):11706-11710. DOI 10.1128/JVI.01608-15.
- Meinke P., Mattioli E., Haque F., Antoku S., Columbaro M., Straatman K.R., Worman H.J., Gundersen G.G., Lattanzi G., Wehnert M., Shackleton S. Muscular dystrophy-associated SUN1 and SUN2 variants disrupt nuclear-cytoskeletal connections and myonuclear organization. *PLoS Genet.* 2014;10(9):e1004605. DOI 10.1371/journal.pgen.1004605.
- Pekovic V., Gibbs-Seymour I., Markiewicz E., Alzogaiba F., Benham A.M., Edwards R., Wehnert M., von Zglincki T., Hutchison C.J. Conserved cysteine residues in the mammalian lamin A tail are essential for cellular responses to ROS generation. *Aging Cell*. 2011;10(6):1067-1079. DOI 10.1111/j.1474-9726.2011.00750.x.
- Piriyaopongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics*. 2007;176(2):1323-1337. DOI 10.1534/genetics.107.072553.
- Raihan O., Brishti A., Molla M.R., Li W., Zhang Q., Xu P., Khan M.I., Zhang J., Liu Q. The age-dependent elevation of miR-335-3p leads to reduced cholesterol and impaired memory in brain. *Neuroscience*. 2018;390:160-173. DOI 10.1016/j.neuroscience.2018.08.003.
- Qin S., Jin P., Zhou X., Chen L., Ma F. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131365. DOI 10.1371/journal.pone.0131365.
- Santi S., Cenni V., Capanni C., Lattanzi G., Mattioli E. PCAF Involvement in Lamin A/C-HDAC2 interplay during the early phase of muscle differentiation. *Cells*. 2020;9(7):1735. DOI 10.3390/cells9071735.
- Sato A., Ogino Y., Shimotsuma A., Hiramoto A., Kim H., Wataya Y. Direct interaction analysis of microRNA-351-5p and nuclear scaffold lamin B1 mRNA by the cell-free in vitro mRNA/miRNA binding evaluation system. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2020;39(6):799-805. DOI 10.1080/15257770.2019.1702675.
- Seipel K., Yanze N., Schmid V. The germ line and somatic stem cell gene *Cniwi* in the jellyfish *Podocoryne carnea*. *Int. J. Dev. Biol.* 2004;48(1):1-7. DOI 10.1387/ijdb.15005568.
- Setijono S.R., Park M., Kim G., Kim Y., Cho K.W., Song S.J. miR-218 and miR-129 regulate breast cancer progression by targeting Lamins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;496:826-833. DOI 10.1016/j.bbrc.2018.01.146.
- Silva L., Cliffe A., Chang L., Knipe D.M. Role for A-type lamins in herpesviral DNA targeting and heterochromatin modulation. *PLoS Patholog.* 2008;4(5):e1000071. DOI 10.1371/journal.ppat.1000071.
- Speiseder T., Nevels M., Dobner T. Determination of the transforming activities of adenovirus oncogenes. *Methods Mol. Biol.* 2014;1089:105-115. DOI 10.1007/978-1-62703-679-5_8. PMID: 24132481.
- Sun W.W., Jiao S., Sun L., Zhou Z., Jin X., Wang J. SUN2 modulates HIV-1 infection and latency through association with lamin A/C to maintain the repressive chromatin. *mBio*. 2018;9:e02408-17. DOI 10.1128/mBio.02408-17.
- Sylvius N., Bonne G., Straatman K., Reddy T., Gant T.W., Shackleton S. MicroRNA expression profiling in patients with lamin A/C-associated muscular dystrophy. *FASEB J.* 2011;25:3966-3978. DOI 10.1096/fj.11-182915.
- Tempel S., Pollet N., Tahi F. NcRNAClassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics*. 2012;13:246-258. DOI 10.1186/1471-2105-13-246.
- Toribio-Fernandez R., Zorita V., Rocha-Perugini V., Iborra S., Hoyo G.M., Andres V., Gonzalez-Granado J. Lamin A/C augments Th1 differentiation and response against vaccinia virus and *Leishmania major*. *Cell Death Dis.* 2018;9:9. DOI 10.1038/s41419-017-0007-6.
- Toro R., Blasco-Turrion S., Morales-Ponce F.J., Gonzalez P., Mangas A., Llorente-Cortes V., Gonzalo-Calvo D. Plasma microRNA as biomarkers for Lamin A/C-related dilated cardiomyopathy. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2018;96(8):845-856. DOI 10.1007/s00109-018-1666-1.
- Turgay Y., Eibauer M., Goldman A.E., Shimi T., Khayat M., Ben-Harush K., Dubrovsky-Gaupp A., Sapra K.T., Goldman R.D., Medaglia O. The molecular architecture of lamins in somatic cells. *Nature*. 2017;543(7644):261-264. DOI 10.1038/nature21382.
- Vazquez B.N., Thackray J.K., Simonet N.G., An W., Vaquero A., Tischfield J.A., Serrano L. SIRT7 mediates L1 elements transcriptional repression and their association with the nuclear lamina. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(15):7870-7885. DOI 10.1093/nar/gkz519.
- Vu A., Poyzer C., Roller R. Extragenic suppression of a mutation in herpes simplex virus 1 UL34 that affects lamina disruption and nuclear egress. *J. Virol.* 2016;90(23):10738-10751. DOI 10.1128/JVI.01544-16.
- Wang Y., Lichter-Konecki U., Anyane-Yeboah K., Shaw J.E., Lu J.T., Ostlund C., Shin J., Clark L.N., Gundersen G.G., Nagy P.L., Worman H.J. A mutation abolishing the ZMPSTE24 cleavage site in prelamin A causes a progeroid disorder. *J. Cell. Sci.* 2016;129(10):1975-1980. DOI 10.1242/jcs.187302.

- Wang Y., Wang J., Devaraj A., Izsvak Z. Suicidal autointegration of sleeping beauty and piggyBac transposons in eukaryotic cells. *PLoS Genet.* 2014;10(3):e1004103. DOI 10.1371/journal.pgen.1004103.
- Wei G., Qin S., Li W., Chen L., Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016;13(6):1155-1160. DOI 10.1109/TCBB.2015.2511767.
- Wong N.W., Chen Y., Chen S., Wang X. OncomiR: an online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics.* 2018;34:713-715.
- Wu S., Pan S., Zhang L., Baines J., Roller R., Zhang C., Cao Y., He B. Herpes simplex virus 1 induces phosphorylation and reorganization of lamin A/C through the y134.5 protein that facilitates nuclear egress. *J. Virol.* 2016;90(22):10414-10422. DOI 10.1128/JVI.01392-16.
- Xiong Y., Eickbush T.H. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequence. *EMBO J.* 1990;9(10):3353-3362.
- Yu K.R., Lee S., Jung J.W., Hong I., Kim H., Seo Y., Shin T., Kang K.S. MicroRNA-141-3p plays a role in human mesenchymal stem cell ageing by directly targeting ZMPSTE24. *J. Cell Sci.* 2013;126:5422-5431. DOI 10.1242/jcs.133314.
- Yu Z.Y., Jiang X.Y., Zhao R.R., Luo C.J., Ren Y.X., Ma Z.J., Ye H.L., Shi W.G., Wang C., Jiao Z.Y. Lamin B1 deficiency promotes malignancy and predicts poor prognosis in gastric cancer. *Neoplasma.* 2020;67(6):1303-1313. DOI 10.4149/neo_2020_200109N33.
- Yuan Z., Sun X., Liu H., Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes. *PLoS One.* 2011;6:e17666. DOI 10.1371/journal.pone.0017666.
- Yue S., Zheng X., Zheng Y. Cell-type-specific role of lamin-B1 in thymus development and its inflammation-driven reduction in thymus aging. *Aging Cell.* 2019;18:e12952. DOI 10.1111/ace1.12952.
- Zhang M.Y., Han Y.C., Han Q., Liang Y., Luo Y., Wei L., Yan T., Yang Y., Liu S.L., Wang E.H. Lamin B2 promotes the malignant phenotype of non-small cell lung cancer cells by upregulating dimethylation of histone 3 lysine 9. *Exp. Cell Res.* 2020;393(2):112090. DOI 10.1016/j.yexcr.2020.112090.
- Zhang X., Xu K., Wei D., Wu W., Yang K., Yuan M. Baculovirus infection induces disruption of the nuclear lamina. *Sci. Rep.* 2017;7(1):7823. DOI 10.1038/s41598-017-08437-5.
- Zhu Y., Gong K., Denholtz M., Chandra V., Kamps M.P., Alber F., Murre C. Comprehensive characterization of neutrophil genome topology. *Genes Dev.* 2017;31(2):141-153. DOI 10.1101/gad.293910.116.
- Zhuo X., Feschotte C. Cross-species transmission and differential fate of an endogenous retrovirus in three mammal lineages. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1005279. DOI 10.1371/journal.ppat.1005279.

ORCID ID

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.03.2021. После доработки 23.05.2021. Принята к публикации 28.09.2021.