

Rola lamin w fizjologicznym i przedwczesnym starzeniu

Z ogromną przyjemnością przedstawiamy Państwu artykuł Pani mgr Małgorzaty Alicji Śliwińskiej. Nie tylko jest on bardzo ciekawy, ale dotyczy tematu ważnego dla każdego z nas – starzenia. Tym razem dowiecie się Państwo jaki związek mają ze starzeniem laminy, białka jeszcze niedawno traktowane wyłącznie jako element strukturalny jądra komórkowego. Okazuje się, że są czymś o wiele, wiele więcej.

■ MAŁGORZATA ALICJA ŚLIWIŃSKA

Wykaz skrótów użytych w artykule: ER-retikulum endoplazmatyczne, FTI (ang. *farnesyl transferaze inhibitor*) – inhibitor transferazy farnazylowej, HGPS- progeria Hutchinsona-Gilforda, INM (ang. *inner nuclear membrane*) – wewnętrzna błona jądrowa, ONM (ang. *outer nuclear membrane*) – zewnętrzna błona jądrowa, Rb – retinoblastoma.

Wprowadzenie

Jedną z cech odróżniających komórkę eukariotyczną od prokariotycznej jest obecność jądra komórkowego, organellum wydzielonego z cytoplazmy otoczką jądrową. W skład otoczki jądrowej wchodzi: podwójna błona jądrowa, kompleksy białek porów jądrowych oraz lamina jądrowa (ang. *nuclear lamina*), zwana także blaszką jądrową.

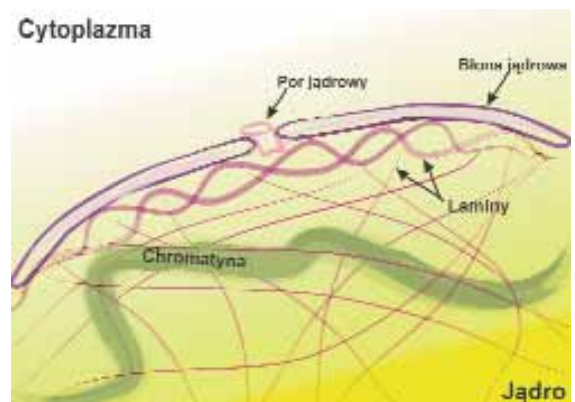
Błonę jądrową tworzą dwie błony, zewnętrzna (ONM, ang. *outer nuclear membrane*) i wewnętrzna (INM, ang. *inner nuclear membrane*), łączące się w miejscach, gdzie znajdują się pory jądrowe – kompleksy białek regulujących transport pomiędzy jądrem a cytoplazmą.

ONM przechodzi w retikulum endoplazmatyczne i posiada podobne biochemiczne i funkcjonalne właściwości, natomiast cechą charakterystyczną dla INM jest

obecność białek błonowych zwanych transbłonowymi białkami otoczki jądrowej, kotwiczonych w błonie podczas interfazy.

Tuż pod wewnętrzną błoną jądrową znajduje się blaszka jądrowa, będąca siecią białkową oddziałującą z różnymi białkami i chromatyną, zapewniającą strukturalną integralność otoczki jądrowej. Głównym składnikiem blaszki jądrowej są laminy (ang. *lamins*) – białka należące do rodziny filamentów pośrednich (Rys 1.).

Karioszkielet tworzony przez laminy pomaga w organizacji kompleksów białkowych w obrębie jądra, ich interakcji z chromatyną,



Rys. 1. Rozmieszczenie lamin w jądrze. Zaznaczono główne elementy budowy jądra: podwójną błonę lipidową, por oraz laminy tworzące blaszkę jądrową

jak również zapewnia strukturalną podporę jądra. Laminy uczestniczą także w regulacji ekspresji genów i replikacji DNA, niestety nie do końca wiadomo jak to czynią.

Zainteresowanie otoczką jądrową znacznie wzrosło od kiedy odkryto, że mutacje w genach zarówno białek błony jądrowej, jak i lamin czy białek kompleksów porów jądrowych, są przyczyną licznych chorób dziedzicznych określanych wspólną nazwą laminopatii (*ang. laminopathies*), jeśli mutacja dotyczy genów lamin lub otoczkopatii (*ang. envelopopathies*) jeśli mutacje zaszły w obrębie genów białek INM lub porów jądrowych. Ponadto zmiany w ekspresji lamin coraz częściej łączy się z rozwojem nowotworów.

Laminy – pierwsza odłona

Laminy są to białka należące do rodziny filamentów pośrednich i jak wszystkie filamenty pośrednie składają się z trzech części: krótkiej N-końcowej domeny zwanej w literaturze anglojęzycznej *head domain*, centralnej α -helikalnej domeny (*ang. rod domain*) oraz C-końcowej domeny globularnej (*ang. tail domain*). Ze względu na strukturę białek i wzór ekspresji laminy podzielono na laminy typu A i B.

■ Laminy typu A

U ludzi występują trzy różne geny lamin (*LMNA*, *LMNB1* i *LMNB2*) kodujące w sumie siedem różnych białek (cztery laminy typu-A oraz trzy laminy typu-B). Wszystkie cztery laminy typu-A (A, A Δ 10, C, C2) są produktami alternatywnego składowania mRNA (*ang. splicing*) kodowanego przez gen *LMNA*. W większości zróżnicowanych komórek głównymi produktami ekspresji genu *LMNA* są laminy A i C. mRNA laminy A Δ 10 pozbawiona jest egzonu 10, a w konsekwencji kodowanego przez ten egzon polipeptydu. Laminę tą wykryto w komórkach nowotworowych, ale też w licznych typach komórek prawidłowych, natomiast lamina C2 jest produktem ekspresji genu *LMNA*, specyficznym dla komórek linii rozrodczej.

■ Laminy typu B

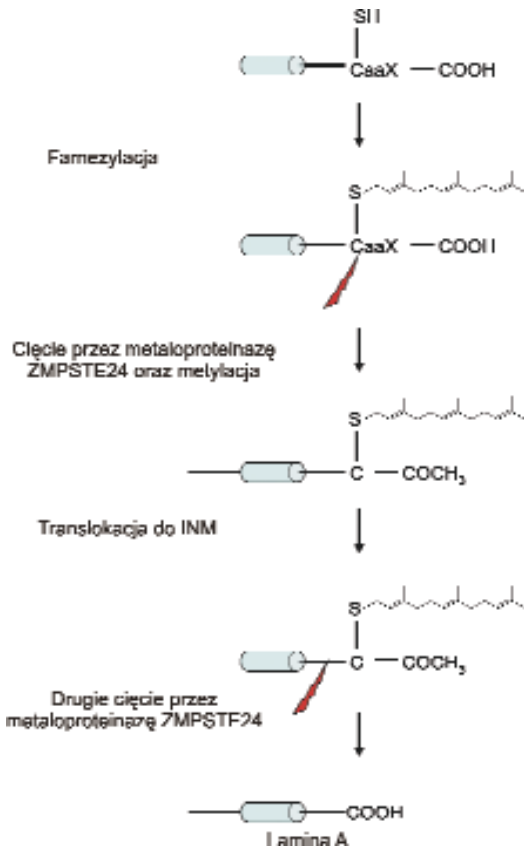
Jak dotąd opisano trzy laminy typu-B. Lamina B1 wydaje się unikalnym produktem ekspresji genu *LMNB1*, natomiast w wyniku różnicowego składowania mRNA genu *LMNB2* powstaje lamina B2 występująca w większości komórek oraz lamina B3, która pojawia się jedynie w spermatocytach.

Podczas interfazy i mitozy laminy ulegają fosforylacji, blaszka jądrowa rozpada się, zaś tworzące ją laminy typu-A (A i C) rozpraszają się w postaci rozpuszczalnych dimerów, podczas gdy laminy typu-B (B1 i B2) pozostają w kontakcie z błonami. Laminy typu-A i B różnią się nie tylko zachowaniem podczas mitozy, ale także odmiennym wzorem ekspresji w komórkach. Laminy typu-B zapewniają integralność jądra komórkowego, są niezbędne aby komórka przeżyła, jak też dla normalnego jej rozwoju. Laminy B1 i B2 występują w większości komórek, zarówno w życiu płodowym jak i u organizmów dorosłych. W przeciwieństwie do lamin typu-B, które uważa się za podstawowe elementy budujące laminę jądrową, laminy typu-A wydają się pełnić bardziej wyspecjalizowane funkcje, a ich ekspresja zazwyczaj skorelowana jest z różnicowaniem komórki.

■ Od prelamin do laminy

Wszystkie laminy z wyjątkiem laminy C powstają jako pre-laminy z motywem CaaX (cysteina, dwa aminokwasy alifatyczne, dowolny aminokwas), zwanym również Caax-box na C-końcu. Motyw ten podlega procesom prowadzącym do farnezytacji i metylacji zawartej w nim cysteiny. Przyłączenie grupy farnezylowej do reszty cysteiny zachodzi w nukleoplazmie i jest sygnałem do proteolitycznego odcięcia grupy aaX, a następnie metylacji cysteiny (Rys. 2).

Zarówno farnezytacja, jak i metylacja, są procesami niezbędnymi by lamina A i laminy typu-B mogły zostać zakotwiczone w INM. Jednakże z chwilą przemieszczenia do INM drogi laminy A i lamin typu-B rozchodzą się. Podczas gdy laminy typu-B pozostają farnezylowane przez cały okres ich



Rys. 2 Od pre-laminy do laminy. Schemat przedstawiający modyfikacje potranslacyjne, jakim ulega pre-lamina A nim stanie się laminą A

trwania, lamina A ulega cięciu w obrębie sekwencji zlokalizowanej piętnaście aminokwasów powyżej farnazylowanej cysteiny. W ten sposób powstaje ostateczna forma laminy A. Utracie grupy farnazyłowej lamina A zawdzięcza swoją rozpuszczalność podczas mitozy, gdyż w tej formie białko to nie jest w stanie pozostać związane z błoną z chwilą gdy dochodzi do rozpadu blaszki jądrowej.

Drastyczne skutki drobnej zmiany, czyli mutacje genu *LMNA*

Jak dotąd nie znane są choroby dziedziczne związane z mutacjami w genach *LMNB1* i *LMNB2*, przypuszczalnie mutacje takie są letalne. Wykazano, że obniżenie ekspresji

LMNB1, czy *LMNB2* w komórkach HeLa wywołuje apoptozę. Natomiast wykryto już ponad 150 mutacji w genie *LMNA* odpowiadających za różne choroby dziedziczne zwane laminopatiami (stale uaktualniany wykaz dostępny jest na stronie internetowej „Leiden muscular dystrophy pages” pod adresem http://www.dmd.nl/lmna_home.html).

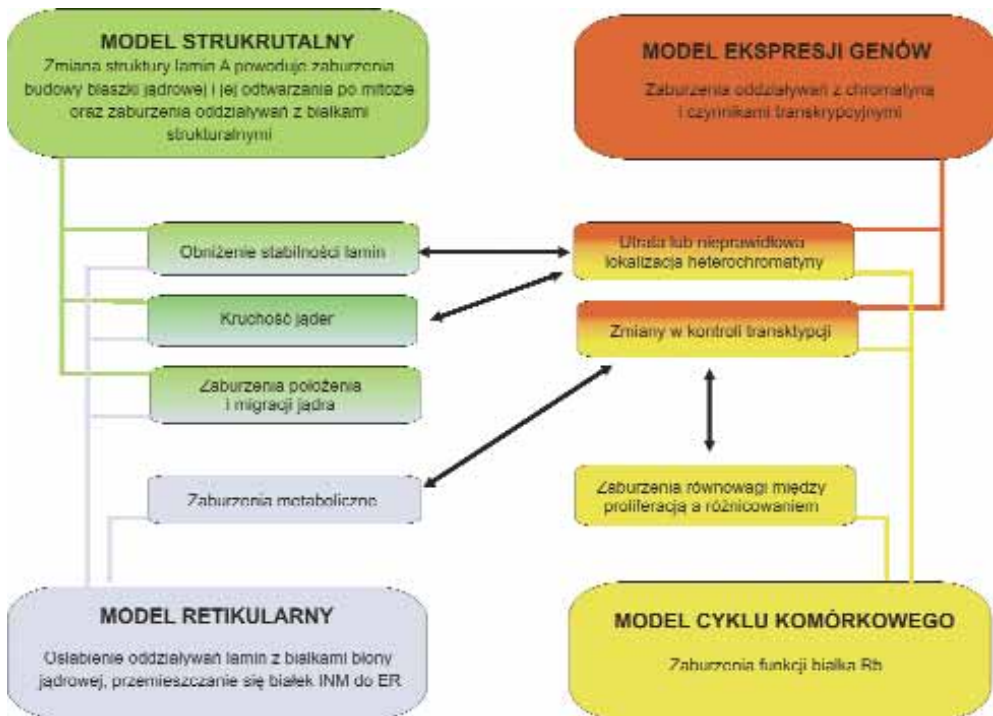
Wśród chorób wynikających z mutacji w genie kodującym laminę typu A są choroby dotyczące układu mięśniowego (dystrofia Emery-Dreifuss), tkanki tłuszczowej (syndrom Seip) oraz aksonów (choroba Charcot-Marie-Tooth typu 2). Niedawno wykazano również związek mutacji w genie *LMNA* z chorobami objawiającymi się przedwczesnym starzeniem, m. in. progerią Hutchinson-Gilford (HGPS), czy nietypowym syndromem Wernera.

Pytanie jak to się dzieje, że mutacje jednego genu powodują tak liczne i różnorodne choroby nadal pozostaje otwarte. Zaproponowano cztery modele próbujące na nie odpowiedzieć (Rys. 3).

Pierwszy model, zwany strukturalnym, opiera się na założeniu, że podstawową funkcją lamin jest ochrona strukturalnej integralności jądra komórki. Zgodnie z tym modelem mutacje zmieniające laminę A osłabiają strukturę blaszki jądrowej i zmieniają jej właściwości mechaniczne czyniąc ją bardziej podatną na czynniki stresowe. Ponadto zmieniają one budowę cząsteczek lamin, co może wpływać na łączenie się tych białek podczas odtwarzania blaszki jądrowej po podziale mitotycznym, czy też podczas wzrostu jądra w interfazie. Osłabienie struktury blaszki jądrowej może także destabilizować wiązanie lamin z cytoszkieletem aktynowym, co z kolei może się przyczynić do nieprawidłowości w kotwiczeniu i lokalizowaniu jądra komórkowego.

Laminy A zmienione na skutek mutacji nie są w stanie zapewnić prawidłowego rozmieszczenia białek błony jądrowej, co także może być przyczyną choroby. Na takim założeniu opiera się model retikularny.

Jeżeli powstałe, na wskutek ekspresji zmutowanego genu, laminy nie oddziałują



Rys. 3. Hipotetyczne modele próbujące wyjaśnić dlaczego mutacje jednego genu (*LMNA*) mogą mieć tak różne skutki [na podstawie Gotzmann J, Foisner R (2006)]

z białkami błony jądrowej w sposób prawidłowy, to białka te mogą zacząć się przemieszczać w obrębie dwuwarstwy lipidowej, jak też poprzez pory jądrowe i w ten sposób znaleźć się w retikulum endoplazmatycznym (ER). Niewykluczone, że białka jądrowe obecne w ER oddziałują w sposób нефизjologiczny z białkami tego przedziału komórkowego, co może mieć wpływ na funkcje metaboliczne np. metabolizm kwasów tłuszczowych w adipocytach, czy homeostazę wapniową w komórkach mięśniowych.

Inny model zakłada, że laminy typu A oraz białka z nimi związane mogą być zaangażowane w regulację ekspresji genów, również tych specyficznych tkankowo. Dlatego też mutacje genu *LMNA* mogą mieć różny skutek w różnych komórkach. **Laminy A powstałe ze zmutowanego genu mogą powodować zaburzenia ekspresji genów**

zarówno bezpośrednio, jak i na poziomie epigenetycznym. Przypuszczalnie laminy wpływają na regulację genów modyfikując tworzenie heterochromatyny oraz poprzez interakcję z czynnikami transkrypcyjnymi.

Niedawno zaproponowano czwarty model nazwany modelem cyklu komórkowego. W ten sposób podkreślono rolę lamin typu A w proliferacji komórek. Zgodnie z tą hipotezą mutacje genu *LMNA* przyczyniają się do zaburzeń kontroli proliferacji komórek, zwłaszcza ponownego wejścia w cykl komórkowy komórek organizmu dorosłego. Molekularne podstawy tego procesu nie są jeszcze znane. Przypuszczalnie laminy uczestniczą w zależnym od białka Rb mechanizmie kontroli równowagi między proliferacją a różnicowaniem komórek. Badania przeprowadzone na mioblastach ze zmutowaną, powodującą dystrofię, formą laminy wykazały, że komórki te nie

są w stanie różnicować się *in vitro*, zaś w komórkach myszy *LMNA*-null (myszy pozbawione genu *LMNA*) poziom białka Rb jest znacznie obniżony.

Wykazano, że w komórkach myszy *LMNA*-null białko Rb jest gwałtownie degradowane przez proteasom. Obserwacja ta sugeruje, że w warunkach normy najprawdopodobniej kompleksy lamin A/C chronią białko Rb przed degradacją przez proteasom. Ponadto hypofosforylowane białko Rb i laminy A/C kolokalizują się, *in vivo*, na obrzeżu jądra oraz *in vitro* Rb wiąże laminy A/C. Oznacza to, że aktywność tego białka jako represora transkrypcji koreluje z wiązaniem przez nie lamin.

Białko Rb odgrywa bardzo ważną rolę w procesie starzenia replikacyjnego (opisane w dalszej części tego artykułu), zatem fakt, iż laminy wpływają na funkcje tego białka może tłumaczyć obserwowane w przypadku niektórych mutacji genu *LMNA* symptomy przedwczesnego starzenia.

Zaproponowane modele nie wykluczają się wzajemnie, a wręcz przeciwnie, wydaje się, że najprawdopodobniej to właśnie kombinacja wszystkich tych mechanizmów – w różnym stopniu – odpowiada za różnorodność patologicznych fenotypów obserwowanych u pacjentów z laminopatiami.

Progeria hutchinson-gilford chorobą "dojrzewania laminy"

Progeria Hutchinson-Gilford (HGPS) to rzadka choroba genetyczna (autosomalna dominująca). Osoby nią dotknięte szybko i przedwcześnie się starzeją. Progerię Hutchinsona-Gilforda opisano ponad sto lat temu. Szacuje się, że zapada na nią jedna z spośród ośmiu milionów osób. Ludzie dotknięci HGPS wydają się zdrowi w momencie urodzenia, jednakże zazwyczaj już w przeciągu pierwszych dwóch lat życia pojawiają się u nich pierwsze oznaki choroby takie jak spowolniony wzrost, utrata włosów, rzęs, brwi oraz lipodystrofia (w szczególności znaczna utrata podskórnej tkanki tłuszczowej), a w późniejszych latach problemy ze stawami, co prowadzi do upośle-

dzenia zdolności ruchowych. Średnia długość życia chorych na HGPS to 13,4 lat. Najczęstszą przyczyną ich śmierci jest zawał serca lub zastoinowa niewydolność serca.

Fibroblasty pobrane od pacjentów z HGPS wykazują szereg zmian strukturalnych w jądrach komórkowych i upośledzenia ich funkcjonowania. Cechą charakterystyczną jąder tych komórek jest zmieniony kształty (często wielopłatowość, wpuklenia, czy przepuklina jądrowa), wzrost uszkodzeń DNA oraz spadek ekspresji licznych białek jądrowych oraz białek związanych z laminami A-LAP2 (*ang. lamin associated protein 2*).

U podłoża progerii Hutchinson-Gilford leży mutacja genu *LMNA* kodującego laminę A. Najczęstsza mutacja w HGPS (heterozygotyczna Gly⁶⁰⁸ → Gly⁶⁰⁸ z zamianą cytozyny na tyminę) powoduje zaburzenia alternatywnego składania mRNA, a w konsekwencji powstawanie skróconej o 50 aminokwasów, dominującej pod względem funkcji, wersji laminy A, laminy A50 zwanej też progeryną. Przewidywana sekwencja aminokwasowa progeryny posiada miejsce farnetylacji, natomiast jest pozbawiona motywu niezbędnego by mogło dojść do endoproteolitycznego cięcia białka (patrz wyżej), co blokuje ostatni etap dojrzewania laminy A.

■ Potencjalne strategie terapeutyczne

W komórkach pacjentów z HGPS obecności zmutowanej formy laminy A towarzyszy spadek poziomu prawidłowej formy tego białka, zatem obserwowane zmiany w komórkach mogą być spowodowane zarówno spadkiem poziomu funkcjonalnej, prawidłowej formy laminy A, jak też dominującym, negatywnym efektem laminy AΔ50. Przeprowadzono serię doświadczeń polegających na wprowadzeniu dzięki formie laminy A do komórek pobranych od pacjentów z HGPS i zaobserwowano, że podwyższenie poziomu prawidłowej formy laminy A nie jest w stanie przywrócić prawidłowej morfologii komórki, a ponadto obecność zmutowanej formy laminy wpły-

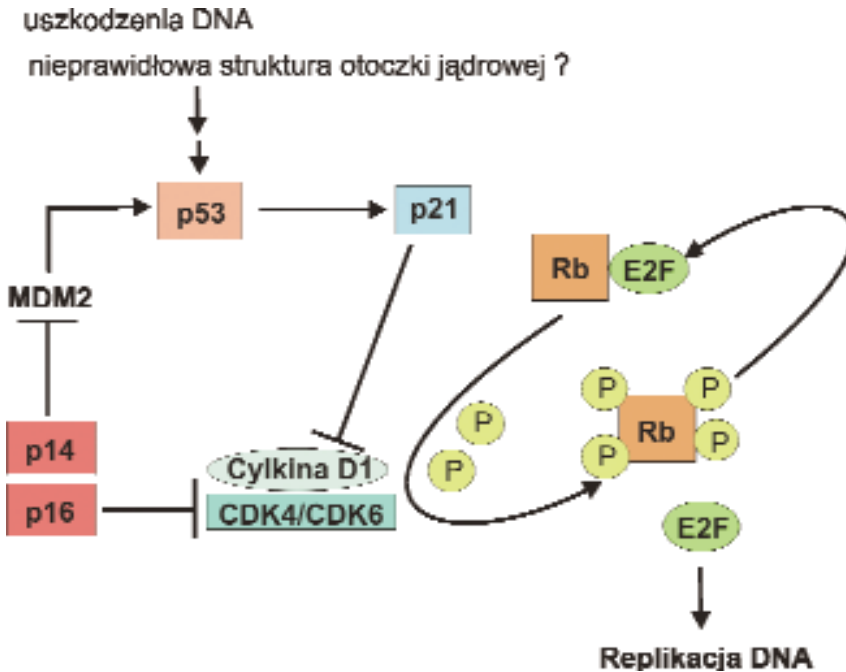
wa na właściwości formy prawidłowej. Zmiana właściwości laminy A w obecności laminy A Δ 50 sugeruje iż ta druga wywiera negatywny, dominujący wpływ na laminę typu dzikiego w komórkach osób z HGPS. Ponadto wykazano, że wprowadzenie laminy A50 do zdrowych fibroblastów indukuje zmiany morfologii jąder komórkowych przypominające te obserwowane w komórkach HGPS. Zatem aby przywrócić prawidłową morfologię komórkom chorych na HGPS należy usunąć z tych komórek laminę A Δ 50.

Kolejnych, ważnych informacji dostarczyły badania na myszach posiadających jedynie laminę C (utworzono zmutowany allel genu *LMNA*), nie produkujących mRNA prelaminy A. Zarówno zdolność wzrostu, długość życia, struktura kości i mięśni tych myszy nie odróżnia ich od myszy dzikich. Podobnie analiza histopatologiczna nie wykazała żadnych nieprawidłowości w tkankach pobranych od tych zwierząt. Natomiast zwierzęta z mutacją, która pozbawia je zarówno laminy A jak i C przejawiają symptomy dystrofii mięśniowej i żyją krócej. Wydaje się zatem, że sama lamina C w zupełności wystarczy by zapewnić myszom dobrą kondycję, zaś lamina A nie pełni istotnej funkcji, przynajmniej w warunkach przeprowadzonego doświadczenia. Świadczy to również o tym, że nie tyle brak laminy A jest sprawcą zmian morfologicznych obserwowanych w komórkach pochodzących od pacjentów z laminopatią, co gromadzenie się lub dominujący, negatywny efekt zmutowanej formy tego białka. Potencjalną strategią terapeutyczną mogłoby być zatem wyeliminowanie prelaminy A przy pomocy np. antysensownych oligonukleotydów lub RNAi (Biologia w Szkole 6/2006).

Inny sposób usunięcia laminy A Δ 50 z komórki opiera się na obserwacji, że za powstawanie laminy A Δ 50 odpowiedzialna jest mutacja prowadząca do powstania kryptycznego miejsca składania mRNA. Dlatego zaprojektowano oligonukleotyd (morfolino *exo11*), który całkowi-

cie blokuje region w egzonie 11 zawierający mutację uniemożliwiając maszynierii alternatywnego składania mRNA dostęp do niego. Badania z użyciem tego oligonukleotydu wykazały, iż przy jego zastosowaniu możliwe jest przywrócenie prawidłowego alternatywnego składania mRNA minigenu laminy A wprowadzonego do komórek HeLa. Aby sprawdzić, czy przy pomocy oligonukleotydu *exo11* możliwe jest przywrócenie prawidłowego alternatywnego składania mRNA endogennego transkryptu genu *LMNA*, wprowadzono *exo11* do hodowanych *in vitro* fibroblastów osoby dotkniętej HGPS. Wzór alternatywnego składania mRNA endogennej laminy A analizowano przy pomocy RT-PCR (odwrotna transkrypcja + PCR, metoda polegająca najpierw na syntezie cDNA na matrycy RNA wyizolowanego z komórki, a następnie amplifikacji pożądanego cDNA). Wykazano, że po czterech dniach od wprowadzenia *exo11* udało się wyeliminować nawet do 90% błędnie składanego mRNA laminy A. Podobny efekt uzyskano również w pięciu innych liniach komórkowych wyprowadzonych z komórek pacjentów dotkniętych HGPS (w trzech liniach fibroblastów skóry i limfocytach B). Przywrócenie prawidłowego składania mRNA genu *LMNA* doprowadziło do wyeliminowania laminy A50, przywrócenia prawidłowej morfologii jąder oraz prawidłowego poziomu laminy B i metylacji lizyny dziewiątej histonu H3 (Tri-Me-K9), a także regulacji licznych genów, których nieprawidłowa ekspresja charakteryzuje komórki HGPS.

Krótko po odkryciu, że laminy ulegają farnezytacji wykazano, iż podobnie modyfikowane jest również białko Ras. Liczne badania na drożdżach wykazały, że modyfikacja potranslacyjna białka Ras wymagana jest by białko to mogło pełnić funkcje sygnałowe, zaś farnezytacja jest niezbędna by mogła zajść transformacja nowotworowa w onkogennych mutantach Ras. Obserwacja ta zwróciła uwagę badaczy na możliwość zastosowania inhibitorów transferazy



Rys. 4. Regulacja cyklu komórkowego. Na uproszczonym schemacie przedstawiono mechanizm regulacji cyklu komórkowego, z uwzględnieniem białek istotnych w procesie starzenia, m.in. p16 – inhibitor kinaz cyklozależnych, Rb i p53 – produkty genów supresorów nowotworów (opis w tekście)

farnezylowej (FTI, *ang. farnesyl transferaze inhibitor*) w leczeniu nowotworów. Liczne FTI zostały zsyntezowane, a badania z ich zastosowaniem objęły także HGPS.

Patologiczny fenotyp obserwowany w HGPS jest powodowany obecnością farnezylowanej prelamininy A, zatem przypuszczano, że zahamowanie farnezytacji mogłoby odwrócić objawy choroby. Zachęcające wyniki uzyskano traktując FTI fibroblasty pobrane od pacjentów z HGPS. Okazało się, że liczne wypuklenia błony jądrowej tych komórek pod wpływem FTI zanikają, jednakże trzeba zaznaczyć, że nie wykazano wprost, że farnezyłacja została zahamowana. Ponadto z roku na rok odkrywano kolejne białka, na których funkcję wpływa proces farnezyłacji, zatem specyficzne zahamowanie tego procesu w przypadku tylko jednego z nich wydaje się bardzo trudne, zaś globalne może mieć nieprzewidywalne skutki.

Laminy w procesie fizjologicznego starzenia

Ponad 40 lat temu Hayflick i Moorehead zauważyli, że fibroblasty hodowane *in vitro* dzielą się tylko określoną liczbę razy. Obecnie zjawisko to zwane jest limitem Hayflicka, zaś szereg zmian, które zachodzą w komórce prowadząc do nieodwracalnego zatrzymania jej podziałów określane są jako starzenie replikacyjne (*ang. replicative senescence*). Wiadomo, że komórki, które uległy starzeniu replikacyjnemu są nieodwracalnie zatrzymane w fazie G1 cyklu komórkowego, co następuje na skutek skracania z każdą rundą replikacji końców chromosomów – tzw. telomerów. Ostatnio wykazano, że nie tyle samo skracanie telomerów, co powstające w nich uszkodzenia DNA wywołują odpowiedź komórki prowadzącą do wzrostu poziomu i aktywności białka p53. Z kolei białko p53 aktywuje transkrypcję genu p21, którego produkt

białkowy jest inhibitorem kinaz cyklicznych CDK4/CDK6. W komórkach starzejących się replikacyjnie obserwuje się również wzrost poziomu innego inhibitora CDK4/CDK6, białka p16. Ponadto p16 wpływa na degradację białka p53 wiążąc ligazę ubikwitylową MDM2. Tak więc zarówno p16, jak i p21 przyczyniają się do hypofosforylacji białka Rb, które w tej postaci pozostaje związane z czynnikiem transkrypcyjnym E2F. Białko E2F w kompleksie z Rb nie aktywuje ekspresji genów niezbędnych do przeprowadzenia replikacji DNA, zatem podziały komórki są zatrzymane (Rys. 4).

W 2006 roku ukazała się praca wskazująca na obecność uszkodzeń DNA telomero-owego w komórkach starych małp. Wiadomo również, że w skórze osób w podeszłym wieku obserwuje się występowanie innego markera starzenia, tzn. SA- β -galaktozydazy (*ang. senescence associated β -galactosidase*). Wydaje się zatem, że proces starzenia komórkowego wpływa na starzenie się całego organizmu.

Niedawno opublikowane wyniki wskazują na rolę laminy A w procesie starzenia fizjologicznego. Wykazano obecność progeryny w fibroblastach pobranych od ludzi w wieku 81–96 lat. Komórki te miały zmienioną morfologię w sposób przypominający zmiany obserwowane w komórkach pacjentów z HGPS. Zaobserwowano, że w hodowli komórek zarówno pobranych od młodych (3–11 lat) jak i starszych osób (81–96 lat) przybiera komórek o zmienionej morfologii jąder wraz z każdym kolejnym pasażem (przeniesieniem komórek na świeżą pożywkę co pobudza ich podziały). W hodowli komórek pobranych od osób starszych akumulacja komórek ze zdeformowanymi jądrami zachodzi gwałtowniej niż w przypadku komórek pobranych od młodszych osób, jednakże nie zaobserwowano gromadzenia się progeryny wraz z wiekiem, zatem nie tyle wzrost zawartości zmutowanej formy laminy A w komórce, co moment obecności tej formy w jądrze wydaje się być odpowiedzialny

za jej patogenny efekt. Prawdopodobnie te same mechanizmy molekularne, które są odpowiedzialne za przedwczesne starzenie komórek HGPS przyczyniają się do starzenia komórek prawidłowych. Różnica polegałaby zatem na tempie zachodzenia wspomnianych procesów. Niewykluczone również, że program starzenia aktywują nieprawidłowości struktury blaszki jądrowej i w konsekwencji działania mechanizmu zależnego od białka p53 (Rys. 4).

Uwagi końcowe

Chociaż od czasu gdy Hutchinson i Gilford opisali chorobę nazwaną później od ich nazwisk – progerię Hutchinson-Gilford (HGPS), minęło już ponad 100 lat to przyczyna tego schorzenia pozostawała tajemnicą aż do roku 2003, kiedy to dwie grupy badawcze niezależnie opublikowały wyniki wskazujące, że to mutacja genu *LMNA* kodującego laminy typu A powoduje HGPS. Mimo iż HGPS jest choroba niezmiernie rzadką (1 przypadek na 8 milionów urodzeń, od 1889 roku opisano na świecie około 100 jej przypadków), wzbudza bardzo duże zainteresowanie badaczy. Zaproponowano szereg strategii terapeutycznych, których zastosowanie *in vitro* w przypadku komórek pobranych od pacjentów oraz *in vivo* w przypadku myszy dało bardzo dobre rezultaty. Jednakże możliwość zastosowania którejkolwiek z nich w przypadku ludzi wydaje się mało realna, przynajmniej w świetle dotychczas posiadanych informacji o laminach i ich funkcji oraz braku wiedzy np. o skali zjawiska farnezytacji w komórce, pomijając już prozaiczne kwestie techniczne. Lamina A pełni wiele istotnych funkcji, zatem strategia proponująca jej usunięcie z komórki, nawet jeśli w krótkoterminowych badaniach *in vitro* dawała obiecujące rezultaty, uderzałaby w zbyt wiele procesów komórkowych, czego skutki w przypadku całego organizmu trudno przewidzieć. Podobnie zastosowanie inhibitorów transferazy farnezylowej w momencie, gdy jeszcze nie wiadomo tak na prawdę ile i jakie białka pod-

legają farnazytacji wydaje się ryzykowne. Ponadto za HGPS odpowiada autosomalna mutacja dominującą, a objawy choroby pojawiają się w przeciągu pierwszych dwóch lat życia, zatem powstaje pytanie kiedy rozpocząć ewentualną terapię i w jaki sposób.

Niemniej badania HGPS są bardzo ważne również z punktu widzenia poznawczego. Są one źródłem informacji na temat roli lamin w komórkach, jak też w pewnym stopniu przyczyniają się do poznania procesu starzenia fizjologicznego.

mgr MAŁGORZATA ALICJA ŚLIWIŃSKA

Pracownia Molekularnych Podstaw Starzenia, Zakład Biochemii Komórki, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN.

Rozszerzona wersja powyższego artykułu ukazała się w pierwszym numerze Postępów Biochemii w 2007 roku.

PIŚMIENNICTWO

- Broers JLV, Ramaekers FCS, Bone G, Yaou RB, Huthinson CJ (2006) Nuclear Lamins: Laminopathies and Their Role in Premature Ageing. *Physiol Rev* 86: 967–1008
- Mattout A, Dechat T, Adam SA, Goldman RD, Gruenbaum Y (2006) Nuclear lamins, disease and aging. *Current Opinion in Cell Biology* 18: 335–341
- Gruenbaum Y, Margalit A, Goldman RD, Shumaker DK, Wilson KL (2005) The nuclear lamina comes of age. *Nature Rev* 6: 21–31
- Scaffidi P, Misteli T (2006) Lamin A -dependent nuclear defects in human aging. *Science* 312: 1059–1063
- Scaffidi P, Misteli T (2006) Good news in the nuclear envelope, loss of lamin A might be a gain. *JCI* 116: 632–634
- Hayflick L, Moorhead PS (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25: 585–621
- Gotzmann J, Foisner R (2006) A-type lamin complexes and regenerative potential: a step towards understanding laminopathic diseases. *Histochem Cell Biol* 125: 33–41

Zdjęcie
numeru



Przeplatka aurelia (*Melitaea aurelia*)