

РОЛЬ БЕЛКОВ LINC-КОМПЛЕКСА В ФОРМИРОВАНИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

С. Ю. Курчашова¹✉, Т. В. Гасанова³, Е. Е. Брагина^{1,2}¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия² Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия³ Биологический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Процесс сперматогенеза характеризуется значительными изменениями в трехмерной организации ядер в сперматоцитах, сперматиде и сперматозоиде. Элонгация ядра, биогенез акросомы, формирование жгутика требуют функциональной кооперации между белками ядерной оболочки и акроплаксомы/манжеты. Помимо этого, ядерная оболочка обеспечивает неслучайное распределение хромосом в ядре. Белки комплекса, связывающего нуклеоскелет и цитоскелет (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC), участвуют во взаимодействии цито- и нуклеоскелета, а также управляют механотрансдукцией. В состав LINC-комплекса входят белки внешней и внутренней мембраны KASH и SUN соответственно. Белки LINC-комплекса вовлечены в формирование головки и жгутика сперматозоида, таким образом, они необходимы для мужской фертильности. В обзоре представлены вопросы локализации белков LINC-комплекса в клетках на последовательных стадиях сперматогенеза, роль в регуляции созревания сперматозоидов и мутации белков LINC-комплекса, приводящие к мужскому бесплодию.

Ключевые слова: LINC-комплекс, ядерная ламина, ядерные поры, глобулозооспермия, бесплодие**Финансирование:** работа была выполнена при поддержке Научно-образовательной школы МГУ им. М. В. Ломоносова «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология».✉ **Для корреспонденции:** Светлана Юрьевна Курчашова
Ленинские горы, д. 1, стр. 40, г. Москва, 119992; svetlanak@belozersky.msu.ru svetak99@mail.ru**Статья получена:** 27.05.2022 **Статья принята к печати:** 11.06.2022 **Опубликована онлайн:** 30.06.2022**DOI:** 10.47183/mes.2022.023

ROLE OF LINC COMPLEX PROTEINS IN SPERM FORMATION

Kurchashova SYu¹✉, Gasanova TV³, Bragina EE^{1,2}¹ Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia² Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia³ Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Spermatogenesis is characterized by the significant changes of three-dimensional organization of the nucleus in spermatocytes, spermatides and spermatozoa. The functional cooperation between the nuclear envelope proteins and the acroplaxome/manchette is essential for nuclear elongation, acrosome biogenesis, formation of the flagellum. Furthermore, the nuclear envelope ensures the non-random chromosome arrangement within the nucleus. The LINC (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton) complex proteins are involved in interaction between the cytoskeleton and the nucleoskeleton, as well as in the control of mechanotransduction. The LINC complex contains proteins of the outer and inner nuclear membranes: KASH and SUN, respectively. The LINC complex proteins are involved in formation of the sperm head and flagellum, and are, therefore, essential for male fertility. This review will consider the issues of the LINC complex protein localization in cells during the successive stages of spermatogenesis, the role in regulation of sperm maturation, and mutations of the LINC complex proteins resulting in male infertility.

Keywords: LINC complex, nuclear lamina, nuclear pores, globozoospermia, male infertility**Funding:** this research was supported by the Interdisciplinary Scientific and Educational School of Lomonosov Moscow State University "Molecular Technologies of the Living Systems and Synthetic Biology".✉ **Correspondence should be addressed:** Svetlana Yu. Kurchashova
Leninskie gory, 1–40, Moscow, 119992, Russia; svetak99@mail.ru**Received:** 27.05.2022 **Accepted:** 11.06.2022 **Published online:** 30.06.2022**DOI:** 10.47183/mes.2022.023

Процесс сперматогенеза, ответственный за дифференцировку сперматозоидов, координирован в пространстве и времени. В ходе него мужские зародышевые клетки проходят три фундаментальные фазы изменений: самообновление сперматогонимальных стволовых клеток; пролиферация сперматогониев; мейоз сперматоцитов до гаплоидных круглых сперматид и морфогенез сперматид до сперматозоидов. Сперматозоид приобретает гидродинамическую форму, структуры ядра изменяются, что обеспечивает спаривание в мейозе гомологичных хромосом, формирование гаплоидных клеток, экстремальную конденсацию хроматина для защиты родительского генома от химического и физического стресса и уменьшения размера головки. Во время сперматогенеза в круглых сперматиде происходят формирование акросомы и жгутика, элиминация цитоплазмы, а также конденсация ядра, что требует замещения гистонов

хроматина на протамины. Изменения, затрагивающие ядерную оболочку, захватывают как внутреннюю, так и внешнюю мембраны. Внешняя мембрана вовлечена в позиционирование и перемещение ядра, внутренняя ассоциирована с ламинной — белковой трехмерной сетью из ламин и ламинноассоциированных белков, а также хроматином. Она регулирует широкий спектр функций ядра, таких как организация хроматина, транскрипция и репликация ДНК. В ядре клетки хромосомы занимают определенные области, называемые хромосомными территориями. Для хромосом в сперматозоидах характерно радиальное расположение в ядре, что влияет на процесс экспрессии генов. Ядерная оболочка и интегральные белки внутренней ядерной мембраны играют центральную роль в позиционировании хромосом и формировании головки сперматозоида [1]. Перестройка структур ядра характерна как для сперматоцитов, так и для сперматид. В профазе

мейоза белки ядерной оболочки вместе с элементами цитоскелета управляют позиционированием хромосом. Ядерная оболочка представляет собой платформу для сборки мультибелковых комплексов, управляющих генной экспрессией, что приводит к морфологическим изменениям клетки, таким как удлинение ядра, формирование акросомы и жгутика [2]. Нуклеоскелет физически взаимодействует с цитоскелетом, что необходимо для позиционирования ядра в клетке и его перемещений. Связывающий их белковый комплекс LINC (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton) сформирован двумя системами трансмембранных белков: семейством nuclear envelope spectrin repeat protein (NESPRIN), расположенным во внешней мембране, и Sad1p-UNC84 (SUN), находящимся во внутренней мембране [3–5]. NESPRIN-белки обладают центральными доменами разной длины, C-концевым Klarsicht / ANC-1 / Syne homology (KASH) трансмембранным доменом, который облегчает локализацию в ядерной оболочке и N-концевым доменом, связанным с цитоскелетом [6–8]. SUN-белок, напротив, характеризуется нуклеоплазматическим N-терминальным доменом, связанным с нуклеоскелетом, и C-терминальным доменом, направленным в перинуклеарное пространство [2]. Семейство NESPRIN-белков включает четыре белка, идентифицированных как KASH-белки, кодируемые четырьмя генами, известными как SYNE1, SYNE2, SYNE3 и SYNE4. SUN-семейство состоит из пяти белков (SUN1–5) [6, 9, 10]. Наиболее распространенные изоформы NESPRIN-белков, KASH1 и KASH2, способны взаимодействовать с F-актином. KASH3 ассоциирован с промежуточными филаментами при помощи плектинсвязывающей последовательности [11]. KASH4 взаимодействует с kif5b, субъединицей кинезина-1, молекулярного мотора микротрубочек, и, следовательно, с микротрубочками [2]. N-конец еще одного KASH-белка, KASH5, взаимодействует с динеином–динактином. KASH5 опосредуют связывание микротрубочек с хромосомами, и способствуют быстрому перемещению хромосом в ядре, что облегчает их спаривание. Кроме того, этот белок играет важную роль в обеспечении фертильности у человека [12]. Среди белков семейства SUN, SUN1 и SUN2 экспрессируются среди соматических клеток. А экспрессия SUN3, SUN4 (альтернативное название — SPAG4) и SUN5 (альтернативное название — SPAG4L) ограничено семенниками [2, 9, 13]. Пути передачи сигналов между цитоплазмой и ядром проходят не только через LINC-комплекс, но и через комплекс белков ядерных пор [14]. Во-первых, расположение SUN-белков во внутренней ядерной мембране требует транспорта белков в ядро, т. е. наличия функциональных ядерных пор. Во-вторых, SUN1 колокализован рядом с нуклеопорином Nup153 и влияет на расположение поровых комплексов [15]. SUN1 в комбинации с SUN2 взаимодействует с частицами МРНП и непосредственно участвует в экспорте МРНК через поры в клетках млекопитающих [16]. Регуляторное действие LINC-комплекса в течении сперматогенеза было исследовано в ряде работ. Показано, что белки LINC комплекса участвуют в мейотической рекомбинации хромосом, в частности, в обеспечении правильного спаривания хромосом, движения и соприкосновения теломер. Отсутствие SUN1 у мышей препятствует ассоциации теломер с ядерной оболочкой, эффективному спариванию гомологичных хромосом и формированию синапсов в профазе мейоза. KASH5, являясь специфическим партнером SUN1, тоже принимает участие в этих событиях. SUN2 взаимодействует с KASH5, формируя комплекс SUN1-SUN2-KASH5, участвующий

в позиционировании мейотических теломер на ядерной оболочке [2, 17]. SUN5 вовлечен также в мейотическую рекомбинацию. Предполагается, что комплекс SUN5-KASH2-LINC вовлечен в мейотическое деление сперматоцитов мыши [18]. Эта функция связана с наличием в клетках функциональной ламины — фиброзного слоя, подстилающего внутреннюю ядерную мембрану. В клетках млекопитающих KASH5 колокализован вместе с ламинем B1 и участвует в перемещениях ядра во время мейоза [19]. LINC-комплекс участвует также в формировании головки сперматозоида и в соединении головки со жгутиком. Таким образом, белки LINC-комплекса играют важную роль в обеспечении мужской фертильности [13, 20, 21]. Дальнейшее изучение характеристик белков данного комплекса позволит создать релевантную экспресс-систему, позволяющую оценивать вклад каждого из белков в развитие сперматозоидов, нарушение сперматогенеза и коррекции лечения бесплодия.

В обзоре будут затронуты вопросы, касающиеся роли белков в формировании зрелых сперматозоидов, а также роль мутаций в белках LINC-комплекса в мужском бесплодии.

Роль LINC-комплекса в механотрансдукции

Механобиология оценивает влияние механических воздействий на общую морфологию и физиологию клетки. Такие воздействия участвуют в регуляции развития и дифференцировки клеток. Большинство механических воздействий приводит к перемещениям ядра, изменению его формы, а также структуры хроматина и экспрессии генов. В этих событиях LINC-комплекс играет критически важную роль. При помощи механотрансдукции клетка трансформирует механические стимулы в биохимические, таким образом осуществляется взаимодействие цитоскелета с нуклеоскелетом. Механическая сила, приложенная к клетке, трансформируется в биохимический сигнал, который передается через цитоскелет в ядро, где модулирует состав ядерной оболочки, форму ядра и экспрессию генов. Узлом передачи сигнала от цитоскелета к клеточному ядру является LINC-комплекс. Эта идея возникла после изучения изолированных ядер, подвергнутых механическим воздействиям. Оно показало, что разрушение LINC-комплекса или нарушение взаимодействия между LINC-комплексом и ламинной вызывает дезорганизацию цитоскелета и влияет на передачу сигнала через цитоскелет в ядро, а также на экспрессию генов [22]. Ведущая роль в механотрансдукции принадлежит актину. Актин играет роль в обеспечении клеточной подвижности, передаче сигнала, реагировании на механические стрессы. Недавно были обнаружены дополнительные функции актина: сеть, образуемая актиновыми филаментами около ядерной оболочки, может участвовать в регуляции перемещения ядра клетки и влиять на экспрессию генов [23]. LINC-комплекс механически связывает ядро с актином цитоскелета, который влияет на движение и положение ядра в клетке. Взаимодействие актина с LINC-комплексом опосредовано KASH-белками, которые, с одной стороны, взаимодействуют с SUN-белками в ядерной оболочке, а с другой стороны, с цитоскелетом через актинсвязывающий домен [24]. Актин формирует нитевидные структуры, покрывающие поверхность ядра. В этих структурах актин взаимодействует с KASH2 или KASH3 и участвует в определении ориентации и формы ядра, а также его защите от механической деформации.

Мутации KASH2 / KASH3 ассоциированы с ингибированием сборки перинуклеарного актинового кэпа и отрицательно сказываются на механотрансдукции [26]. Одним из главных путей передачи сигнала от механорецепторов является Hippo-киназный сигнальный путь (Hippo kinase signaling cascade). Это эволюционно консервативный путь, вовлеченный в регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки тканей, а также в определение размеров органов. Каскад реакций индуцирует активацию актина. Сигнальный путь включает YAP-белок (Yes-associated protein) и гомологичный ему белок TAZ с PDZ-связывающим мотивом (transcription co-activator with PDZ binding motif). PDZ-мотив представляет собой последовательность из 80–90 аминокислот, организованных в шесть β -слоев (βA – βF) и две α -спирали (αA , αB). YAP и TAZ, перемещаясь между ядром и цитоплазмой, передают сигнал от механорецепторов в ядро [27]. В процессе митоза актин и белки LINC-комплекса регулируют позиционирование centrosомы и хромосом, а во время мейоза актин также участвует в процессах перемещения ядра [26]. Актин и белки LINC-комплекса контролируют экспрессию генов. Так, актин участвует в определении объема ядра и регуляции конформации хроматина, его доступности для факторов транскрипции, определяющих генную экспрессию. Изменения в экспрессии генов можно наблюдать в результате аномалий LINC-комплекса и зависимых от белков LINC-комплекса механизмов. Снижение уровня синтеза KASH-белков приводит к изменению генной экспрессии в эпителиальных клетках [28]. Другими словами, регуляция транскрипции осуществляется не только через механосигналинг, но и зависит непосредственно от целостности белков LINC-комплекса. В настоящий момент до конца не выяснено, участвуют белки LINC-комплекса непосредственно в обеспечении контактов с хроматином или взаимодействие осуществляется через ядерную ламину. Кроме этого, в постмейотических зародышевых клетках происходит замена гистонов на протамины. В соматических клетках интегральный белок внутренней ядерной мембраны — рецептор ламина B1 (lamin B receptor, LBR) взаимодействует с ламин B1 и связывает ядерную ламину с хроматином. В обеспечении взаимодействия участвуют белок гетерохроматина HP1 и белок BAF (barrier to autointegration factor) [29, 30]. В зародышевых клетках LBR способен временно связываться с протамином 1. В процессе сперматогенеза млекопитающих протамины фосфорилируются для связывания с хроматином сперматид и полностью дефосфорилируются во время созревания сперматозоидов [31]. В удлинённых сперматидеях фосфорилирование необходимо для временной ассоциации протамин P1 и LBR [32]. Была изучена локализация ряда белков ядерной оболочки в процессе сперматогенеза человека [30]. При помощи полимеразной цепной реакции и иммунофлуоресцентного анализа было показано, что белок LEMD1, короткая изоформа белка LEMD2, ANKLE2 и LAP2 β присутствуют в сперматидеях, тогда как эмерин, LBR, полноразмерная форма белка LEMD2 и LEMD3 не обнаруживаются в образцах. В зрелых сперматозоидах белки LEMD1, ANKLE2, LAP2 β , эмерин, LBR, полноразмерная форма белка LEMD2 и LEMD3, а также ламины A, C и B2 не обнаруживаются. Таким образом, белки ядерной оболочки, участвующие в обеспечении взаимодействия с хроматином в соматических клетках, изменяют свое положение в ядрах сперматид и сперматозоидов, в соответствии с позиционированием хромосом и их стабилизацией в специфических

областях ядра. У человека такое изменение состава ядерной оболочки в сперматидеях может определять отхождение хроматина от ядерной оболочки и ламины для увеличения способности гистонно-протаминового обмена [30]. В сперматозоидах были выявлены белки BAF и BAF-L (BAF-like) [33]. Гомодимеры BAF вовлечены в индукцию конденсации хроматина, BAF/BAF-like-гетеродимеры могут усиливать массивный обмен между гистонами и протаминами вследствие более «открытой» конформации хроматина [30]. Являясь традиционным компонентом цитоскелета, осуществляющим контакты с LINC-комплексом, актин циркулирует между ядром и цитоплазмой. В ядре он регулирует активность транскрипционных факторов, участвует в формировании ряда хроматинремоделирующих комплексов, а также ассоциирован с тремя РНК-полимеразами [34]. Один из механизмов механотрансдукции выглядит так: механические стимулы способны индуцировать физические изменения в комплексах пор независимо от LINC-комплекса [35]. Механические изменения могут также модулировать статус фосфорилирования белков ядерной оболочки. Ламин A и C являются примерами белков, фосфорилирование которых определяет жесткость ядра в ответ на механические стимулы [36]. Организация хроматина способна изменяться под действием внешних воздействий на клетку и реорганизации цитоскелета; такое изменение статуса хроматина влияет на экспрессию генов. Перинуклеарный актин через белки LINC-комплекса управляет гиперацетилированием ламин A и C, деконденсацией хроматина и активацией генной экспрессии. Альтернативным механизмом регуляции генной экспрессии, индуцированной механотрансдукцией, является ядерный импорт гистон/лизин N-метилтрансферазы EZH2 и диацетилазы гистонов (HDAC), вызывающих сайленсинг генов вследствие метилирования гистонов или подавление экспрессии вследствие гипoaцетилирования [37, 38].

Белки LINC-комплекса и головка сперматозоида

В головке сперматозоида выделяют акросомальный и постакросомальный отделы. Ядро с высококомпактным хроматином почти полностью занимает головку сперматозоида и частично покрыто акросомой — чашеобразной органеллой, происходящей из аппарата Гольджи, которая содержит белки и рецепторы, необходимые для связывания ооцитов. Акроплакса — структура, расположенная между акросомальной мембраной и ядерной мембраной, окружает развивающуюся акросому и прикрепляет ее к ядерной оболочке. В состав акроплаксы входят кератин 5, F-актин и профилин IV. Манжета представляет собой транзитное образование, в состав которого входят микротрубочки centrosомы [39]. В женских половых путях сперматозоиды подлежат процессу капацитации, включающему биохимические модификации, необходимые для оплодотворения ооцита. В этой цепочке реакций большой интерес представляет специфичная для яичка форма белка SUN (SUN1 η [20]). SUN1 η располагается на переднем полюсе ядра и направлен на мембрану акросомы вместо внутренней ядерной мембраны. Этот белок участвует в формировании неядерного комплекса LINC с KASH3, который через плектин взаимодействует с акроплаксомой. Такой же комплекс образуется на заднем полюсе ядра, исключая область имплантационной ямки [40]. Недавние исследования показали, что SUN3 и SUN4 незаменимы

при формировании головки сперматозоида. Уровень экспрессии SUN3 во время сперматогенеза увеличивается при формировании круглых и затем удлинённых сперматид. SUN3 локализован в боковых и задней областях ядра сперматиды, но не выявляется в имплантационной ямке и в самой задней части ядра. Партнером SUN3 в головке сперматозоида служит KASH1, который колокализован с SUN3 и формирует LINC-комплекс, способный связывать актин посредством актинсвязывающего домена или микротрубочки через динеин-динактиновый комплекс и усилить взаимодействие между манжетой и внешней ядерной мембраной [20]. SUN4 экспрессируется только во время сперматогенеза и локализуется на заднем полюсе ядра круглых и, затем, удлинённых сперматид. Белковый комплекс SUN3-SUN4-KASH1 связывает манжету с ядерной оболочкой. У мышей с нокаутом *Sun4* можно наблюдать аномальное количество круглых сперматид, нарушение стадии элонгации сперматозоида, нарушение целостности ядерной оболочки с последующей продукцией деформированных сперматозоидов. Уменьшение количества SUN4 индуцирует перемещение в цитоплазму белка SUN3, дезорганизацию манжеты, что указывает на необходимость SUN4 в нормальном расположении в клетке SUN3 и KASH1 [13]. У человека SUN4 образует комплекс с локализованным в яичках белком цитоскелета септином (Septin, SEPT12) и с ламин B1, участвующим в формировании головки сперматозоида в постмейотических зародышевых клетках, а также организации жгутика [41]. Помимо актиновых филаментов, микротрубочек и промежуточных филаментов, цитоскелет включает также септины, вовлеченные в разные физиологические функции. В частности, SEPT12 вовлечен в сперматогенез млекопитающих и экспрессируется вокруг манжеты, в «шейке» удлинённой сперматиды и кольцевой области зрелого сперматозоида [42]. При изучении роли LINC-комплекса в биогенезе акросомы был охарактеризован новый, специфичный для яичка, белок SPAG4L-2, который относится к семейству SPAG4L. Белок экспрессируется на высоком уровне во время сперматогенеза и локализован в апикальной области ядра круглых сперматид, направленной на акросому [43]. Во время элонгации ядра SUN5 прогрессивно мигрирует к заднему полюсу ядра удлинённой сперматиды, чтобы, в конце концов, достичь имплантационной ямки. Такое перераспределение белка исключает белок из процесса формирования головки сперматозоида. У мышей, нокаутных по гену *Sun5*, отсутствовали дефекты в образовании акросомы, но были обнаружены пороки развития жгутика сперматозоида [44, 45]. В биогенез акросомы включаются и компоненты ламин. Ламин A и C были охарактеризованы как компоненты акроплазмы, требуемой для биогенеза акросомы и формирования головки сперматиды, причем важным механизмом, отвечающим за локализацию ламин A/C в цитоплазме, нуклеоплазме или ламине, является процесс фосфорилирования [46]. Ламин B1 взаимодействует с белком DRY19L2, специфичным для яичек, который синтезируется, в основном, в сперматиде. Разрушение белка приводит к изменению локализации ламин B1 в процессе сперматогенеза и дестабилизации взаимодействия между ядерной оболочкой и акроплазмой во время биогенеза акросомы. Ядро сперматозоида при этом выглядит плохо компактизованным, не происходит замены гистонов на протамины, как следствие, возникает глобулооспермия — патология сперматозоидов, при которой их головка приобретает округлую форму

[47]. Присутствие KASH2 и KASH4 не было обнаружено ни на одной из постмейотических стадий развития сперматозоидов. Локализация белка KASH5, специфичного для зародышевых клеток, ограничена цитоплазмой, в комплексе с SUN1 и SUN2 опосредует прикрепление теломера к цитоскелету и перемещение хромосом в сперматоцитах [2, 20, 48].

LINC-комплекс и жгутик сперматозоида

Жгутик сперматозоида разделен на соединительный, средний, основной и дистальный отделы (см. рисунок). Центральной структурой жгутика является аксонема, в состав которой входят две центральные и девять пар периферических микротрубочек. Вокруг аксономы расположены периаксономные структуры: девять продольно ориентированных наружных плотных фибрилл в среднем и основном отделах жгутика, фиброзная оболочка в основном отделе жгутика, и митохондрии, которые формируют митохондриальную спираль вокруг наружных плотных фибрилл в среднем отделе жгутика. Жгутик определяет подвижность сперматозоида, что является необходимым условием для оплодотворения. Подвижность жгутика обусловлена нормальным функционированием цитоскелета, продукцией АТФ митохондриями, а также корректной организацией компонентов аксономы. Синтез АТФ обеспечен как гликолизом, так и окислительным фосфорилированием. Имплантационная ямка, т. е. место соединения головки и жгутика, играет важную роль в функционировании сперматозоида. Сопрягающий аппарат представляет собой асимметричную структуру, которая формируется во время сперматогенеза и содержит центриоли (проксимальную и дистальную), плотную волокнистую структуру (капитулум) и сегментированные колонки [2]. Белки LINC-комплекса вовлечены во взаимодействие сопрягающего аппарата и головки сперматозоида, в частности, SUN4 и SUN5 участвуют в связывании головки и жгутика [21]. Белок SUN4 участвует в позиционировании наружных плотных фибрилл жгутика, действуя как связующее звено между микротрубочками аксономы и плотными фибриллами. Исследователи изучают механизмы обеспечения такого взаимодействия [9]. Описаны нокаутные по SUN4 мыши [13] со сперматозоидами, в которых жгутик закручен вокруг головки, что позволяет предположить некорректное соединение этих структур. Не удалось обнаружить нарушения в сопрягающей структуре в отсутствие SUN4, однако отмечена меньшая эффективность связывания жгутика сперматозоида с головкой [48]. Сопрягающий аппарат в меньшей степени прикреплен к латеральным областям ядра, что предполагает роль SUN4 в обеспечении взаимодействия. Партнерами SUN4 являются белки ODF1, SEPT12 и ламин B1. SEPT12 вовлечен в формирование жгутика и вместе с SUN4 и ламин B1 ассоциирован с «шейкой» сперматозоида [49]. По имеющимся данным, SUN5 необходим для взаимодействия головки и жгутика. В течение сперматогенеза SUN5 локализуется в составе ядерной оболочки, однако в зрелых сперматозоидах находится строго в сопрягающем комплексе (HTCA) в имплантационной ямке, необходимом для взаимодействия головки и жгутика. В удлинённых сперматиде мышей, нокаутных по гену *Sun5*, выявлены нарушения в связывании сопрягающего аппарата и головки сперматозоида с последующим освобождением жгутиков в просвет семиноферовых трубочек и задержкой головок

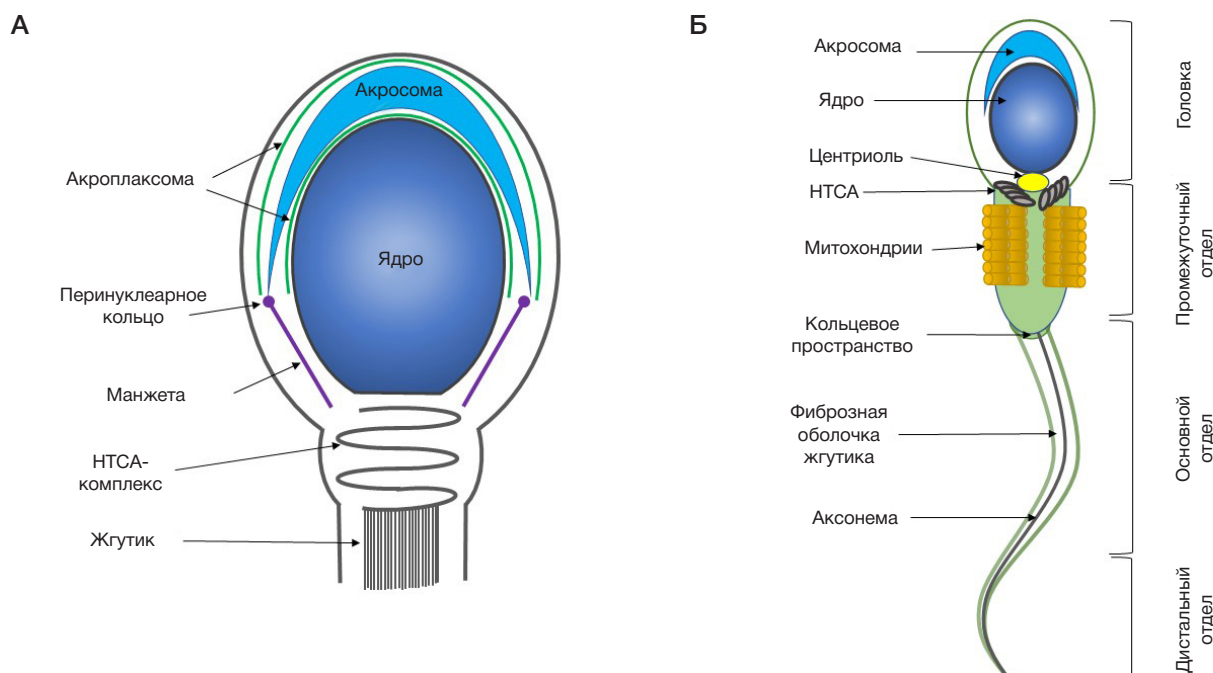


Рис. А. Схема строения сперматиды. Б. Схема строения сперматозоида

сперматозоидов в эпителии трубочек [45]. Схожая картина патологии обнаружена у мужчин с гомозиготными делеционными вариантами *SUN5*, при которой сперматозоиды не имеют головки [50]. Для обеспечения взаимодействия *SUN5* может кооперироваться с белком *DNAJB13*, членом семейства белков теплового шока, структурным компонентом аксома в сперматиде и сперматозоиде. Предполагают, что *SUN5* не дает головке сперматозоида отделиться от жгута при миграции сперматозоидов в просвет семиноферовых трубочек [45].

LINC-комплекс и бесплодие

Белки LINC-комплекса играют ключевую роль в процессе дифференцировки сперматозоидов. Нарушения взаимодействия белков *SUN-KASH* существенно ухудшают свойства сперматозоидов.

1) Нокаут *Sun1* у мышей приводит к бесплодию вследствие нарушения взаимодействия *SUN1* и теломера во время рекомбинации в первичных сперматоцитах. Так как комплекс *SUN1-KASH5* регулирует перемещение теломера с ядерной оболочкой, а также в связывании гомологичных хромосом [17]. Было показано, что нокаутные по *Sun1* мыши бесплодны, кроме того, в их клетках нет кодирующих и некодирующих РНК, необходимых для сперматогенеза. Данный факт показывает новую роль белка *SUN1* в регуляции генной экспрессии [2].

2) У мышей, нокаутных по *Sun3*, развивается бесплодие, при этом разрушается и жгут, и головка. Основные дефекты появляются при развитии удлинённых сперматид, так как ядра сперматид не способны удлиняться из-за нарушений передачи сигналов между цитоскелетом и ядерной оболочкой. Немногочисленные сперматозоиды развиваются с дефектной акросомой, низкой подвижностью и фенотипом глобулозооспермии. Было показано, что *SUN3* участвует в связывании манжеты с ядерной оболочкой при помощи *SUN3-SUN4-KASH1* [13]. Мыши, нокаутные по *Sun3*, демонстрируют более низкую экспрессию белка *SUN4*, а также нарушение

формирования манжеты. Сперматогенез у мышей, дефектных по *Sun4*, нормально прогрессирует до мейоза, однако нарушения постмейотической дифференцировки приводят к бесплодию. Ядра сперматид имеют круглую или изменённую форму, нарушено ремоделирование хроматина. Дезорганизованная манжета не способна связаться с ядерной оболочкой, что было бы необходимо для формирования головки сперматозоида. Происходят изменения акросомы и формирование сперматозоидов с симптомами глобулозооспермии. У мышей, имеющих нокаут по гену *Sun4*, в сперматиде уменьшается количество *SUN3*, нарушается элонгация головки сперматозоида. Вместо типичного распределения *SUN3* на заднем полюсе ядерной оболочки этот белок перемещается в цитоплазму. Изменения в количестве *SUN4* коррелируют с неэффективным связыванием головки и жгута сперматозоида. В частности, сперматиды мышей, нокаутных по гену *Sun4*, демонстрируют отхождение сопрягающего комплекса от ядерной мембраны, что негативно сказывается на взаимодействии головки и жгута [48]. С учетом способности *SUN4* связываться с *SEPT12* становится понятной необходимость проанализировать роль *SEPT12* в развитии бесплодия. Действительно, мыши, нокаутные по *Sept12*, образуют сперматозоиды с многочисленными дефектами головки и жгута, разрушением ядра и преждевременной конденсацией хромосом. Сперматозоиды, полученные от таких мышей, вызывают остановку развития предимплантационных эмбрионов [2].

3) Мыши, нокаутные по гену *Sun5*, образуют ацефалические сперматозоиды. Белок *SUN5* необходим для соединения головки и жгута в сперматозоидах, нокаут приводит к их разделению в удлинённых сперматиде, что вызывает бесплодие [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мужское бесплодие остается актуальной проблемой репродукции человека. С infertility в мире сталкиваются 15% пар репродуктивного

Таблица. Белки ядерной оболочки, вовлеченные в сперматогенез человека

Название белка	Клетки	Локализация	Функции	Ссылка
Ламин В1	Сперматоциты	Ядерная оболочка (ЯО)	Снижающийся уровень ламина В1 нужен для уменьшения механического воздействия ЯО, что необходимо для обеспечения перемещения хромосом в профазе мейоза. Обеспечение специфического для созревающих клеток неслучайного расположения хромосом в ядрах. Прогрессивное уменьшение количества ламина В1 необходимо для обеспечения формирования головок сперматозоидов	[51]
	Круглые сперматиды	Ядерная оболочка, задний полюс ядра, Нуклеоплазма		
	Удлиняющиеся сперматиды	Задний полюс ядра		
	Удлиненные сперматиды	Задний полюс ядра		
	Зрелые сперматозоиды	Задний полюс ядра		
LAP1	Сперматогонии	Ядерная оболочка	Обеспечение специфического для созревающих клеток неслучайного расположения хромосом в ядрах. Обеспечение формирования манжеты	[52]
	Сперматоциты	Ядерная оболочка, цитоплазма		
	Круглые сперматиды	Задний полюс ядра		
	Удлиняющиеся сперматиды	Задний полюс ядра		
	Удлиненные сперматиды	Задний полюс ядра		
LAP2	Круглые сперматиды	Ядерная оболочка, нуклеоплазма (для LAP2beta)	Обеспечение специфического для созревающих клеток неслучайного расположения хромосом в ядрах. Обеспечение компактизации хроматина (совместно с BAF, BAF-L)	[30]
LEMD1	Круглые сперматиды	Нуклеоплазма, задний полюс ядра	Обеспечение компактизации хроматина (совместно с BAF, BAF-L)	[30]
	Удлиняющиеся сперматиды	Задний полюс ядра		
	Удлиненные сперматиды	Задний полюс ядра		
SUN4	Круглые сперматиды	Ядерная оболочка	Связывание микротрубочек манжеты с ядром, вместе с SUN3 и несприном-1. Латеральное связывание сопрягающего комплекса в имплантационной ямке, необходимое для прочного взаимодействия головки и жгутика сперматозоида. Организация жгутика сперматозоида в течении спермиогенеза, совместно с белком ODF1	[13]
	Удлиняющиеся сперматиды	Шейка		
	Удлиненные сперматиды	Шейка		
	Зрелые сперматозоиды	Аксонема		

возраста. Для оценки фертилизационного потенциала сперматозоидов рассматривают их количественные, кинематические и морфологические характеристики. Согласно последнему изданию Рекомендаций ВОЗ по проведению спермиологического исследования (WHO, 2021), в эякуляте 95% фертильных мужчин содержится не менее 4% сперматозоидов, морфология которых типична для потенциально оплодотворяющей субпопуляции, прошедшей *in vivo* цервикальную слизь после коитуса. Остальная субпопуляция сперматозоидов имеет гетерогенную морфологию с различными нарушениями структуры головки, акросомы, шейки и жгутика. В частности, диагноз глобулозооспермия ставят на основании данных морфологического исследования сперматозоидов, при котором выявляют дефект головки в виде ее округлой формы (в 100% сперматозоидов для глобулозооспермии первого типа и 40–80% для второго типа), а также отсутствие или выраженный дефект акросомы [53].

Изучение патологических состояний, связанных с мужским бесплодием, является актуальной задачей. Целостность яичек и качество спермы зависит как от генетических, так и от эпигенетических факторов. Влияние вредных химических соединений, стрессов, диет может оказаться критическим для развития сперматозоидов и образования эмбриона. Разнообразные белковые комплексы и гормоны управляют процессом дифференцировки сперматозоидов. В частности, белки LINC-комплекса участвуют в обеспечении функций сперматозоидов и их предшественников в течение всего процесса дифференцировки (см. таблицу). Для более точного определения функций каждого из белков комплекса требуется применять нокаутные модели животных. Необходим также анализ состава ядерной оболочки при дифференцировке сперматозоидов. Это позволит определить новые цели для терапевтических вмешательств у животных, и, впоследствии, у человека, чтобы преодолеть проблему бесплодия.

Литература

- Hazzouri M, Rousseaux S, Monegelard F, Usson Y, Pelletier R, Faure AK, et al. Genome organization in the human sperm nucleus studied by FISH and confocal microscopy. *Mol Reprod Dev.* 2000; 55: 307-315.
- Manfreola F, Guillou F, Fasano S, Pierantoni R, Chianese R. LINCKing the Nuclear Envelope to Sperm Architecture. *Genes.* 2021; 12: 658.
- Crisp M, Liu Q, Roux K, Rattner JB, Shanahan C, Burke B, et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: Role of the LINC complex. *J Cell Biol.* 2006; 172: 41–53.
- Stewart-Hutchinson PJ, Hale CM, Wirtz D, Hodzic D. Structural requirements for the assembly of LINC complexes and their function in cellular mechanical stiffness. *Exp Cell Res.* 2008; 314: 1892–905.
- Sosa BA, Rothballer A, Kutay U, Schwartz TU. LINC complexes form by binding of three KASH peptides to domain interfaces of

- trimeric SUN proteins. *Cell*. 2012; 149: 1035–47.
6. Hodzic DM, Yeater DB, Bengtsson L, Otto H, Stahl PD. Sun2 is a novel mammalian inner nuclear membrane protein. *J Biol Chem*. 2004; 279: 25805–12.
7. Padmakumar VC, Libotte T, Lu W, Zaim H, Abraham S, Noegel AA, et al. The inner nuclear membrane protein Sun1 mediates the anchorage of Nesprin-2 to the nuclear envelope. *J Cell Sci*. 2005; 118: 3419–30.
8. Starr DA. A nuclear–envelope bridge positions nuclei and moves chromosomes. *J Cell Sci*. 2009; 122: 577–86.
9. Shao X, Tarnasky HA, Lee J.P, Oko R, van der Hoorn FA. Spag4, a Novel Sperm Protein, Binds Outer Dense-Fiber Protein Odf1 and Localizes to Microtubules of Manchette and Axoneme. *Dev Biol*. 1999; 211: 109–23.
10. Kim DI, Kc B, Roux KJ. Making the LINC: SUN and KASH protein interactions. *Biol Chem*. 2015; 396: 295–310.
11. Wilhelmsen K, Litjens SH, Kuikman I, Tshimbalanga N, Janssen H, van den Bout I, Raymond K et al, Nesprin-3, a novel outer nuclear membrane protein, associates with the cytoskeletal linker protein plectin. *J Cell Biol*. 2005; 171: 799–810.
12. Gurusaran M, Davies OR. A molecular mechanism for LINC complex branching by structurally diverse SUN-KASH 6:6 assemblies. *eLife*. 2021; 10: e60175.
13. Pasch E, Link J, Beck C, Scheuerle S, Alsheimer M. The LINC complex component Sun4 plays a crucial role in sperm head formation and fertility. *Biol Open*. 2015; 4: 1792–802.
14. Jahed Z, Soheilypour M, Peyro M, Mofrad MR. The LINC and NPC relationship—it's complicated! *J Cell Sci*. 2016; 129: 3219–29.
15. Liu Q, Pante N, Misteli T, Elsagga M, Crisp M, Hodzic D, et al. Functional association of Sun1 with nuclear pore complexes. *J Cell Biol*. 2007; 178: 785–98.
16. Li P, Noegel AA. Inner nuclear envelope protein SUN1 plays a prominent role in mammalian mRNA export. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43: 9874–88.
17. Horn HF, Kim DI, Wright GD, Wong ESM, Stewart CL, Burke B, et al. A mammalian KASH domain protein coupling meiotic chromosomes to the cytoskeleton. *J Cell Biol*. 2013; 202: 1023–39.
18. Li X, Wu Y, Huang L, Yang L, Xing X. SPAG4L/SPAG4Lβ interacts with Nesprin2 to participate in the meiosis of spermatogenesis. *Acta Biochim Biophys. Sin*. 2019; 51: 669–76.
19. Jiang XZ, Yang MG, Huang LH, Li CQ, Xing XW. SPAG4L, a novel nuclear envelope protein involved in the meiotic stage of spermatogenesis. *DNA Cell Biol*. 2011; 30: 875–82.
20. Göb E, Schmitt J, Benavente R, Alsheimer M. Mammalian Sperm Head Formation Involves Different Polarization of Two Novel LINC Complexes. *PLoS ONE*. 2010; 5: e12072.
21. Kmonickova V, Frolikova M, Steger K, Komrskova K. The Role of the LINC Complex in Sperm Development and Function. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 9058.
22. Ramdas NM, Shrivashankar GV. Cytoskeletal control of nuclear morphology and chromatin organization. *J Mol Biol*. 2015; 427: 695–706.
23. Davidson PP, Bruno Cadot B. Actin on and around the Nucleus. *Trends Cell Biol*. 2021; 31: 211–23.
24. Palazzo AF, Joseph HL, Chen YJ, Dujardin DL, Alberts AS, Pfister KK, et al. Cdc42, dynein, and dynactin regulate MTOC reorientation independent of Rho-regulated microtubule stabilization. *Curr Biol*. 2001; 11: 1536–41.
25. Chambliss AB, Khatau SB, Erdenberger N, Robinson DK, Hodzic D, Longmore GD, et al. The LINC-anchored actin cap connects the extracellular milieu to the nucleus for ultrafast mechanotransduction. *Sci Rep*. 2013; 3: 1087.
26. Ramos A, Camargo FD. The Hippo signaling pathway and stem cell biology. *Trends Cell Biol*. 2012; 22: 339–46.
27. Booth AJ, Yue Z, Eykelboom JK, Stiff T, Luxton GG, Hohegger H, et al. Contractile acto-myosin network on nuclear envelope remnants positions human chromosomes for mitosis. *eLife*. 2019; 8: e46902.
28. Déjardin T, Carollo PS, Sipieter F, Davidson PM, Seiler C, Cuvelier D et al. Nesprins are mechanotransducers that discriminate epithelial–mesenchymal transition programs. *J Cell Biol*. 2020; 219: e201908036.
29. Segura-Totten M, Wilson KL. BAF: Roles in chromatin, nuclear structure and retrovirus integration. *Trends Cell Biol*. 2004; 14: 261–6.
30. Elkhatib RA, Paci M, Boissier R, Longepied G, Auguste Y, Achard V et al. LEM-domain proteins are lost during human spermiogenesis but BAF and BAF-L persist. *Reproduction*. 2017; 154: 387–401.
31. Wu JY, Ribar TJ, Cummings DE, Brton KA, McKnight GS, Means AR. Spermiogenesis and exchange of basic nuclear proteins are impaired in male germ cells lacking Camk4. *Nat Genet*. 2000; 25: 448–52.
32. Mylonis I, Drosou V, Brancorsini S, Nikolakaki E, Sassone-Corsi P, Giannakouros T. Temporal association of protamine 1 with the inner nuclear membrane protein lamin B receptor during spermiogenesis. *J Biol Chem*. 2004; 279: 11626–31.
33. Skoko D, Li M, Huang Y, Mizuuchi M, Cai M, Bradley CM, et al. Barrier-to-autointegration factor (BAF) condenses DNA by looping. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2009; 106: 16610–15.
34. Dopie J, Skarp KP, Rajakylä EK, Tanhuanpää K, Vartiainen MK. Active maintenance of nuclear actin by importin 9 supports transcription. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2012; 109: E544–E552.
35. García-González A, Jacchetti E, Marotta R, Tunesi M, Rodríguez Matas JF, Raimondi MT. The Effect of Cell Morphology on the Permeability of the Nuclear Envelope to Diffusive Factors. *Front Physiol*. 2018; 9: 925.
36. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, Harada T, Dingal PCDP, Pinter J, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science*. 2013; 341: 1240104.
37. Li Y, Chu JS, Kurpinski K, Li X, Bautista DM, Yang L et al. Biophysical regulation of histone acetylation in mesenchymal stem cells. *Biophys J*. 2011; 100: 1902–9.
38. Le HQ, Ghatak S, Yeung CYC, Tellkamp F, Günschmann C, Dieterich C, et al. Mechanical regulation of transcription controls Polycomb-mediated gene silencing during lineage commitment. *Nat Cell Biol*. 2016; 18: 864–75.
39. Russell LD, Russell JA, MacGregor GR, Meistrich ML. Linkage of manchette microtubules to the nuclear envelope and observations of the role of the manchette in nuclear shaping during spermiogenesis in rodents. *Am J Anat*. 1991; 192: 97–120.
40. Pereira CD, Serrano JB, Martins F, da Cruz E Silva OAB, Rebelo S. Nuclear envelope dynamics during mammalian spermatogenesis: New insights on male fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2019; 94: 1195–219.
41. Lin YH, Lin YM, Wang YY, Yu IS, Lin YW, Wang YH, et al. The expression level of septin12 is critical for spermiogenesis. *Am J Pathol*. 2009; 174: 1857–68.
42. Mostowy S, Cossart P. Septins: The fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012; 13: 183–94.
43. Frohnert C, Schweizer S, Hoyer-Fender S. SPAG4L/SPAG4L-2 are testis-specific SUN domain proteins restricted to the apical nuclear envelope of round spermatids facing the acrosome. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17: 207–18.
44. Yassine S, Escoffier J, Abi Nahed R, Pierre V, Karaouzene T, Ray PF, et al. Dynamics of Sun5 localization during spermatogenesis in wild type and Dpy19l2 knock-out mice indicates that Sun5 is not involved in acrosome attachment to the nuclear envelope. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0125452.
45. Shang Y, Yan J, Tang W, Liu C, Xiao S, Guo Y, Yuan L, Chen L, Jiang H, Guo X, et al. Mechanistic insights into acephalic spermatozoa syndrome-associated mutations in the human SUN5 gene. *J Biol Chem*. 2018; 293: 2395–407.
46. Shen J, Chen W, Shao B, Qi Y, Xia Z, Wang F, et al. Lamin A/C proteins in the spermatid acroplaxome are essential in mouse spermiogenesis. *Reproduction*. 2014; 148: 479–87.
47. Pierre V, Martinez G, Coutton C, Delaroché J, Yassine S, Novella C et al. Absence of Dpy19l2, a new inner nuclear membrane protein, causes globozoospermia in mice by preventing the anchoring of the acrosome to the nucleus. *Development*. 2012; 139: 2955–65.
48. Yang K, Adham IM, Meinhardt A, Hoyer-Fender S. Ultra-structure of the sperm head-to-tail linkage complex in the absence of the spermatid-specific LINC component SPAG4. *Histochem Cell Biol*. 2018; 150: 49–59.
49. Yeh CH, Kuo PL, Wang YY, Wu YY, Chen MF, Lin DY, et al. SEPT12/SPAG4/LAMINB1 complexes are required for maintaining the integrity of the nuclear envelope in postmeiotic male germ cells.

- PLoS ONE. 2015; 10: e0120722.
50. Elkhatib RA, Paci M, Longepied G, Saias-Magnan J, Courbière B, Guichaoua MR et al. Homozygous deletion of SUN5 in three men with decapitated spermatozoa. *Hum Mol Genet.* 2017; 26: 3167–71.
 51. Elkhatib R, Longepied G, Paci M, Achard V, Grillo JM, Levy N et al. Nuclear envelope remodelling during human spermiogenesis involves somatic B-type lamins and a spermatid-specific B3 lamin isoform. *Mol Hum Reprod.* 2015; 21 (3): 225–36.
 52. Serrano JB, Martins F, Sousa JC, Pereira CD, van Pelt AMM, Rebelo S, et al. Descriptive Analysis of LAP1 Distribution and That of Associated Proteins throughout Spermatogenesis. *Membranes (Basel).* 2017; 7 (2): 22.
 53. Литвинов В. В., Сулима А. Н., Харитонов М. А., Клепуков А. А., Ермилова И. Ю., Маклыгина Ю. Ю. Клинический случай преодоления бесплодия, обусловленного мужским фактором (глобозооспермией 1-го типа), методом интрацитоплазматической инъекции морфологически нормального сперматозоида с активацией ооцитов Са²⁺-ионофором. *Андрология и генитальная хирургия.* 2019; 20 (3): 78–85.
- ## References
1. Hazzouri M, Rousseaux S, Monegelard F, Usson Y, Pelletier R, Faure AK, et al. Genome organization in the human sperm nucleus studied by FISH and confocal microscopy. *Mol Reprod Dev.* 2000; 55: 307–315.
 2. Manfrevola F, Guillou F, Fasano S, Pierantoni R, Chianese R. LINCKing the Nuclear Envelope to Sperm Architecture. *Genes.* 2021; 12: 658.
 3. Crisp M, Liu Q, Roux K, Rattner JB, Shanahan C, Burke B, et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: Role of the LINC complex. *J Cell Biol.* 2006; 172: 41–53.
 4. Stewart-Hutchinson PJ, Hale CM, Wirtz D, Hodzic D. Structural requirements for the assembly of LINC complexes and their function in cellular mechanical stiffness. *Exp Cell Res.* 2008; 314: 1892–905.
 5. Sosa BA, Rothballer A, Kutay U, Schwartz TU. LINC complexes form by binding of three KASH peptides to domain interfaces of trimeric SUN proteins. *Cell.* 2012; 149: 1035–47.
 6. Hodzic DM, Yeater DB, Bengtsson L, Otto H, Stahl PD. Sun2 is a novel mammalian inner nuclear membrane protein. *J Biol Chem.* 2004; 279: 25805–12.
 7. Padmakumar VC, Libotte T, Lu W, Zaim H, Abraham S, Noegel AA, et al. The inner nuclear membrane protein Sun1 mediates the anchorage of Nesprin-2 to the nuclear envelope. *J Cell Sci.* 2005; 118: 3419–30.
 8. Starr DA. A nuclear-envelope bridge positions nuclei and moves chromosomes. *J Cell Sci.* 2009; 122: 577–86.
 9. Shao X, Tarnasky HA, Lee J.P, Oko R, van der Hoorn FA. Spag4, a Novel Sperm Protein, Binds Outer Dense-Fiber Protein Odf1 and Localizes to Microtubules of Manchette and Axoneme. *Dev Biol.* 1999; 211: 109–23.
 10. Kim DI, Kc B, Roux KJ. Making the LINC: SUN and KASH protein interactions. *Biol Chem.* 2015; 396: 295–310.
 11. Wilhelmsen K, Litjens SH, Kuikman I, Tshimbalanga N, Janssen H, van den Bout I, Raymond K et al, Nesprin-3, a novel outer nuclear membrane protein, associates with the cytoskeletal linker protein plectin. *J Cell Biol.* 2005; 171: 799–810.
 12. Gurusaran M, Davies OR. A molecular mechanism for LINC complex branching by structurally diverse SUN-KASH 6:6 assemblies. *eLife.* 2021; 10: e60175.
 13. Pasch E, Link J, Beck C, Scheuerle S, Alsheimer M. The LINC complex component Sun4 plays a crucial role in sperm head formation and fertility. *Biol Open.* 2015; 4: 1792–802.
 14. Jahed Z, Soheilypour M, Peyro M, Mofrad MR. The LINC and NPC relationship—it's complicated! *J Cell Sci.* 2016; 129: 3219–29.
 15. Liu Q, Pante N, Misteli T, Elsagga M, Crisp M, Hodzic D, et al. Functional association of Sun1 with nuclear pore complexes. *J Cell Biol.* 2007; 178: 785–98.
 16. Li P, Noegel AA. Inner nuclear envelope protein SUN1 plays a prominent role in mammalian mRNA export. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43: 9874–88.
 17. Horn HF, Kim DI, Wright GD, Wong ESM, Stewart CL, Burke B, et al. A mammalian KASH domain protein coupling meiotic chromosomes to the cytoskeleton. *J Cell Biol.* 2013; 202: 1023–39.
 18. Li X, Wu Y, Huang L, Yang L, Xing X. SPAG4L/SPAG4Lβ interacts with Nesprin2 to participate in the meiosis of spermatogenesis. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2019; 51: 669–76.
 19. Jiang XZ, Yang MG, Huang LH, Li CQ, Xing XW. SPAG4L, a novel nuclear envelope protein involved in the meiotic stage of spermatogenesis. *DNA Cell Biol.* 2011; 30: 875–82.
 20. Göb E, Schmitt J, Benavente R, Alsheimer M. Mammalian Sperm Head Formation Involves Different Polarization of Two Novel LINC Complexes. *PLoS ONE.* 2010; 5: e12072.
 21. Kmonickova V, Frolíkova M, Steger K, Komrskova K. The Role of the LINC Complex in Sperm Development and Function. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 9058.
 22. Ramdas NM, Shivashankar GV. Cytoskeletal control of nuclear morphology and chromatin organization. *J Mol Biol.* 2015; 427: 695–706.
 23. Davidson PP, Bruno Cadot B. Actin on and around the Nucleus. *Trends Cell Biol.* 2021; 31: 211–23.
 24. Palazzo AF, Joseph HL, Chen YJ, Dujardin DL, Alberts AS, Pfister KK, et al. Cdc42, dynein, and dynactin regulate MTOC reorientation independent of Rho-regulated microtubule stabilization. *Curr Biol.* 2001; 11: 1536–41.
 25. Chambliss AB, Khatau SB, Erdenberger N, Robinson DK, Hodzic D, Longmore GD, et al. The LINC-anchored actin cap connects the extracellular milieu to the nucleus for ultrafast mechanotransduction. *Sci Rep.* 2013; 3: 1087.
 26. Ramos A, Camargo FD. The Hippo signaling pathway and stem cell biology. *Trends Cell Biol.* 2012; 22: 339–46.
 27. Booth AJ, Yue Z, Eykelenboom JK, Stiff T, Luxton GG, Hochegger H, et al. Contractile acto-myosin network on nuclear envelope remnants positions human chromosomes for mitosis. *eLife.* 2019; 8: e46902.
 28. Déjardin T, Carollo PS, Sipieter F, Davidson PM, Seiler C, Cuvelier D et al. Nesprins are mechanotransducers that discriminate epithelial-mesenchymal transition programs. *J Cell Biol.* 2020; 219: e201908036.
 29. Segura-Totten M, Wilson KL. BAF: Roles in chromatin, nuclear structure and retrovirus integration. *Trends Cell Biol.* 2004; 14: 261–26.
 30. Elkhatib RA, Paci M, Boissier R, Longepied G, Auguste Y, Achard V et al. LEM-domain proteins are lost during human spermiogenesis but BAF and BAF-L persist. *Reproduction.* 2017; 154: 387–401.
 31. Wu JY, Ribar TJ, Cummings DE, Brton KA, McKnight GS, Means AR. Spermiogenesis and exchange of basic nuclear proteins are impaired in male germ cells lacking Camk4. *Nat Genet.* 2000; 25: 448–52.
 32. Mylonis I, Drosou V, Brancorsini S, Nikolakaki E, Sassone-Corsi P, Giannakouros T. Temporal association of protamine 1 with the inner nuclear membrane protein lamin B receptor during spermiogenesis. *J Biol Chem.* 2004; 279: 11626–31.
 33. Skoko D, Li M, Huang Y, Mizuuchi M, Cai M, Bradley CM, et al. Barrier-to-autointegration factor (BAF) condenses DNA by looping. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2009; 106: 16610–15.
 34. Dopie J, Skarp KP, Rajakylä EK, Tanhuanpää K, Vartiainen MK. Active maintenance of nuclear actin by importin 9 supports transcription. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2012; 109: E544–E552.
 35. García-González A, Jacchetti E, Marotta R, Tunesi M, Rodríguez Matas JF, Raimondi MT. The Effect of Cell Morphology on the Permeability of the Nuclear Envelope to Diffusive Factors. *Front Physiol.* 2018; 9: 925.
 36. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, Harada T, Dingal PCDP, Pinter J, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science.* 2013; 341: 1240104.
 37. Li Y, Chu JS, Kurpinski K, Li X, Bautista DM, Yang L et al. Biophysical regulation of histone acetylation in mesenchymal stem cells. *Biophys J.* 2011; 100: 1902–9.

38. Le HQ, Ghatak S, Yeung CYC, Tellkamp F, Günschmann C, Dieterich C, et al. Mechanical regulation of transcription controls Polycomb-mediated gene silencing during lineage commitment. *Nat Cell Biol.* 2016; 18: 864–75.
39. Russell LD, Russell JA, MacGregor GR, Meistrich ML. Linkage of manchette microtubules to the nuclear envelope and observations of the role of the manchette in nuclear shaping during spermiogenesis in rodents. *Am J Anat.* 1991; 192: 97–120.
40. Pereira CD, Serrano JB, Martins F, da Cruz E Silva OAB, Rebelo S. Nuclear envelope dynamics during mammalian spermatogenesis: New insights on male fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2019; 94: 1195–219.
41. Lin YH, Lin YM, Wang YY, Yu IS, Lin YW, Wang YH, et al. The expression level of septin12 is critical for spermiogenesis. *Am J Pathol.* 2009; 174: 1857–68.
42. Mostowy S, Cossart P. Septins: The fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13: 183–94.
43. Frohnert C, Schweizer S, Hoyer-Fender S. SPAG4L/SPAG4L-2 are testis-specific SUN domain proteins restricted to the apical nuclear envelope of round spermatids facing the acrosome. *Mol Hum Reprod.* 2011; 17: 207–18.
44. Yassine S, Escoffier J, Abi Nahed R, Pierre V, Karaouzene T, Ray PF, et al. Dynamics of Sun5 localization during spermatogenesis in wild type and Dpy19l2 knock-out mice indicates that Sun5 is not involved in acrosome attachment to the nuclear envelope. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0125452.
45. Shang Y, Yan J, Tang W, Liu C, Xiao S, Guo Y, Yuan L, Chen L, Jiang H, Guo X, et al. Mechanistic insights into acephalic spermatozoa syndrome-associated mutations in the human SUN5 gene. *J Biol Chem.* 2018; 293: 2395–407.
46. Shen J, Chen W, Shao B, Qi Y, Xia Z, Wang F, et al. Lamin A/C proteins in the spermatid acroplaxome are essential in mouse spermiogenesis. *Reproduction.* 2014; 148: 479–87.
47. Pierre V, Martinez G, Coutton C, Delaroche J, Yassine S, Novella C et al. Absence of Dpy19l2, a new inner nuclear membrane protein, causes globozoospermia in mice by preventing the anchoring of the acrosome to the nucleus. *Development.* 2012; 139: 2955–65.
48. Yang K, Adham IM, Meinhardt A, Hoyer-Fender S. Ultra-structure of the sperm head-to-tail linkage complex in the absence of the spermatid-specific LINC component SPAG4. *Histochem Cell Biol.* 2018; 150: 49–59.
49. Yeh CH, Kuo PL, Wang YY, Wu YY, Chen MF, Lin DY, et al. SEPT12/SPAG4/LAMINB1 complexes are required for maintaining the integrity of the nuclear envelope in postmeiotic male germ cells. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0120722.
50. Elkhatib RA, Paci M, Longepied G, Saia-Magnan J, Courbière B, Guichaoua MR et al. Homozygous deletion of SUN5 in three men with decapitated spermatozoa. *Hum Mol Genet.* 2017; 26: 3167–71.
51. Elkhatib R, Longepied G, Paci M, Achard V, Grillo JM, Levy N et al. Nuclear envelope remodelling during human spermiogenesis involves somatic B-type lamins and a spermatid-specific B3 lamin isoform. *Mol Hum Reprod.* 2015; 21 (3): 225–36.
52. Serrano JB, Martins F, Sousa JC, Pereira CD, van Pelt AMM, Rebelo S, et al. Descriptive Analysis of LAP1 Distribution and That of Associated Proteins throughout Spermatogenesis. *Membranes (Basel).* 2017; 7 (2): 22.
53. Litvinov VV, Sulima AN, Xaritonova MA, Klepukov AA, Ermilova IYu, Maklygina YuYu. Klinicheskij sluchaj preodoleniya besplodiya, obuslovlennogo muzhskim faktorom (globozoospermiej 1-go tipa), metodom intracitoplazmaticheskoj in'ekcii morfologicheskij normal'nogo spermatozoida s aktivaciej oocitov Ca²⁺ - ionoforom. *Andrologiya i genital'naya xirurgiya* 2019; 20 (3): 78–85. Russian.