

## ДВИЖЕНИЕ НЕМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК И РЕОРГАНИЗАЦИЯ АКТИНОВЫХ МИКРОФИЛАМЕНТОВ

Н. Б. ГУСЕВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

### MOVEMENT OF NON-MUSCLE CELLS AND REORGANIZATION OF ACTIN MICROFILAMENTS

N. B. GUSEV

*The structure of actin is described, along with the processes of controlled polymerization and depolymerization of actin. Modern concepts of how extracellular signals are transmitted into a cell, induce actin polymerization there, resulting in a change in the cell's shape and its migration in space, are discussed.*

*Описаны структура актина и процессы управляемой полимеризации и деполимеризации актина. Изложены современные представления о том, как внеклеточные сигналы передаются внутрь клетки, индуцируют полимеризацию актина и приводят к изменению формы и перемещению клетки в пространстве.*

[www.issep.rssi.ru](http://www.issep.rssi.ru)

### ВВЕДЕНИЕ

Практически все виды клеток обладают различными формами подвижности. Действительно, за время жизни почти все клетки подвергаются делению, изменяют свои размеры и/или форму или направленно перемещаются в пространстве. Например, фагоциты и фибробласты могут перемещаться подобно одноклеточной амебе. Такие клетки сначала как бы осматривают поверхность. При этом из тела клетки выдвигается подвижный и узкий микрошип, который в некоторых случаях обозначается как филоподия. Клетка ощупывает этим выростом поверхность и при благоприятном стечении обстоятельств закрепляется на субстрате. В других условиях клетка выпускает из своего переднего края тонкие пластинчатые отростки, обозначаемые ламеллоподиями. Ламеллоподии также способны прикрепляться к субстрату, и после их прикрепления клетка как бы подтягивается к этим вновь сформированным контактам и перемещается в нужном направлении.

Движение и изменение формы клеток обеспечиваются за счет специальных белков, формирующих цитоскелет [1–3]. При этом существуют два принципиально различных способа генерации движения. Первый способ передвижения состоит в том, что в клетке есть специальные структурные белки (актин и тубулин), способные формировать длинные нити, которые можно сравнить с рельсами. По этим рельсам (которые могут быстро собираться и разбираться и доходить до самых отдаленных участков клетки) перемещаются специальные подвижные белки (так называемые белки-моторы). Среди них наиболее подробно изучены миозин, кинезин и динеин. Эти белки можно сравнить с локомотивами, которые, используя энергию АТФ, могут двигаться по рельсам, перемещая при этом определенные грузы (клеточные органеллы) или переориентируя отдельные участки клетки друг относительно друга. Такой принцип генерации движения используется в высоко специализированных клетках различных типов мышц [4, 5]. Второй способ генерации движения состоит

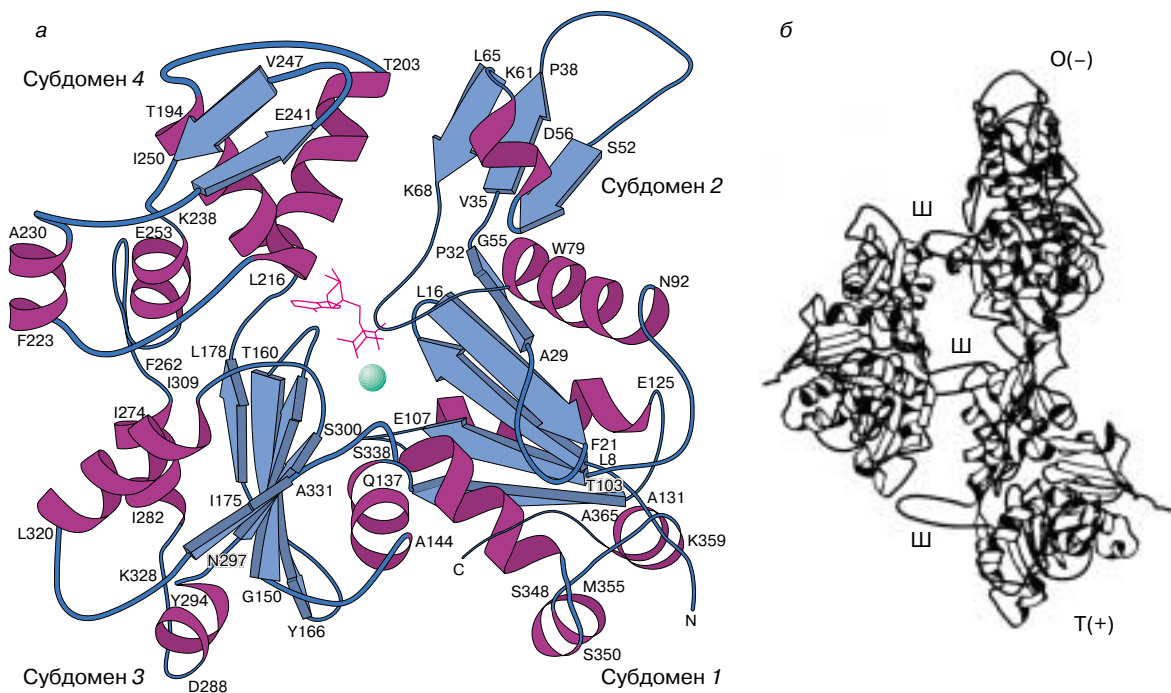
в том, что упомянутые выше структурные белки, актин и тубулин, могут подвергаться обратимым процессам полимеризации и деполимеризации. Полимеры актина (микрофиламенты) и полимеры тубулина (микротрубочки) могут взаимодействовать с определенными белками в составе клеточной мембраны или внутри клетки, поэтому управляемая полимеризация этих структурных белков может обеспечивать формирование шипов и выростов на поверхности клетки и в конечном счете обеспечивать перемещение клетки в пространстве. Мы попытаемся изложить последние литературные данные о том, как осуществляется регуляция полимеризации актина и как полимерные нити актина (микрофиламенты) обеспечивают подвижность живых клеток.

## СТРУКТУРА И СВОЙСТВА АКТИНА

Актин был впервые выделен венгерским биохимиком Б. Штраубом в 1948 году. В исследованиях последующих лет установлено, что актин является вездесущим и очень консервативным белком, экспрессируемым прак-

тически во всех органах и тканях. Как уже отмечалось, актин может находиться как в мономерной, так называемой глобулярной форме (G-актин), так и в полимерной фибриллярной форме (F-актин). Глобулярный актин представляет собой сравнительно небольшой белок с молекулярной массой около 42 кДа и изоэлектрической точкой при кислых значениях pH. В 1990 году в лаборатории профессора К. Холмса в Германии удалось закристаллизовать актин и определить его трехмерную структуру (рис. 1).

Мономерный актин имеет форму глобулы (шарика), поверхность которой покрыта глубокими щелями и выступами. Глубокая щель разделяет молекулу актина на две не совсем равные половины (рис. 1, а). Правая (чуть меньшая по размеру) половина состоит из двух компактно уложенных участков полипептидной цепи, так называемых субдоменов 1 и 2. Левая (чуть большая по размеру) половина мономерного актина состоит из субдоменов 3 и 4 (см. рис. 1, а). Каждый из субдоменов содержит в своем составе  $\alpha$ -спиральные



**Рис. 1.** Структура мономерного (а) и полимерного (б) актина: а – трехмерная структура молекулы глобулярного актина. Буквами латинского алфавита и цифрами обозначены первые и последние аминокислотные остатки  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -складок. В центре щели изображены нуклеотид (красный ломаный многоугольник) и ион двухвалентного металла (зеленый шарик) (по: *Kabsch W., Mannherz H.G., Suck D. et al. Atomic Structure of the Actin: Dnase I Complex // Nature. 1990. Vol. 347. P. 37–49*); б – модель строения фибриллярного актина, состоящего из трех мономеров. Острый минус-конец и тупой плюс-конец обозначены как O(-) и T(+) соответственно. Гидрофобные шпильки обозначены Ш (по: *Pollard T.D., Almo S., Quik S. et al. Structure of Actin Binding Proteins: Insight about Function at Atomic Resolution / Annu. Rev. Cell Biol. 1994. Vol. 10. P. 207–249* с изменениями и упрощениями)

участки (изображены в виде спиралей разной длины),  $\beta$ -складчатые структуры (изображены в виде стрелок) и неупорядоченные участки полипептидной цепи (изображены в виде изогнутых линий). В глубине щели, разделяющей молекулу актина почти на две равные части, располагаются участки связывания АТФ или АДФ (изображены в виде ломаного многоугольника в центре щели) и участки связывания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Mg}^{2+}$  (катион металла изображен в виде зеленого кружка в центре щели) (см. рис. 1, а).

В определенных условиях мономеры актина оказываются способными взаимодействовать друг с другом и формировать полимерные микрофиламенты. Внешне эти структуры похожи на две перекрученные нитки бус, где каждая бусина представляет собой мономер актина (рис. 1, б, 2). Контакты между соседними мономерами актина обеспечиваются за счет гидрофобных и электростатических взаимодействий. Мономеры актина как бы протягивают друг другу руки (гидрофобные выступы) и, взявшись за руки, образуют прочную полимерную конструкцию.

Как уже отмечалось, процесс полимеризации актина строго упорядочен и мономеры актина могут взаимодействовать друг с другом, только будучи правильно ориентированными друг относительно друга. Вследствие этого мономер актина, расположенный на одном конце филамента, будет контактировать с растворителем своими субдоменами 1 и 3, а мономер актина, расположенный на противоположном конце филамента, будет контактировать с растворителем своими доменами 2 и 4. Следствием этого является так называемая полярность нити актина. На одном конце нити (там, где с растворителем контактируют субдомены 2 и 4) присоединение новых мономеров актина затруднено. Поэтому процесс полимеризации на этом конце нити идет медленно. Этот конец нити называют острым, медленным или минус-концом филамента. На другом конце нити (там, где с растворителем контактируют субдомены 1 и 3) присоединение новых мономеров актина более вероятно. На этом конце нити преимущественно происходит процесс удлинения (полимеризации) нити. Этот конец нити называют тупым, быстрым или плюс-концом (см. рис. 1, б).

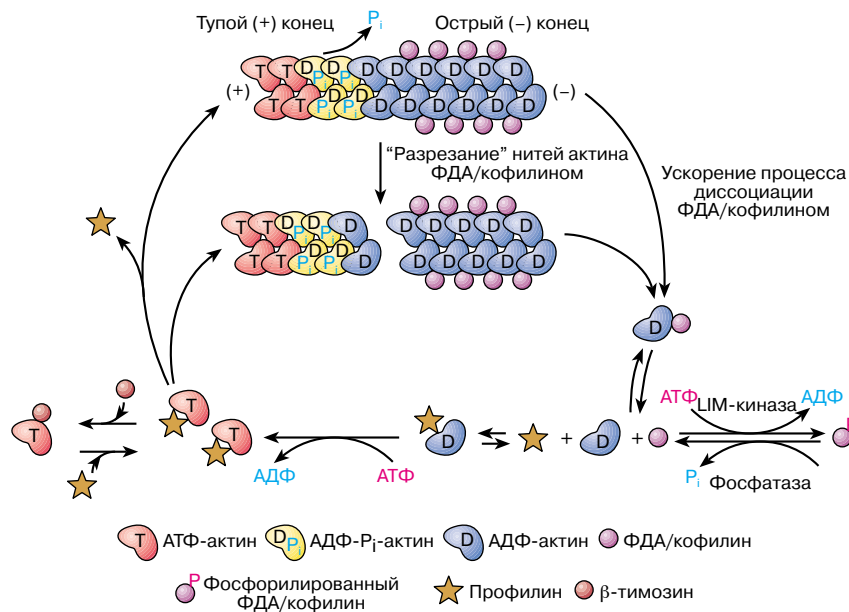
## ДИНАМИКА СФОРМИРОВАННЫХ АКТИНОВЫХ МИКРОФИЛАМЕНТОВ

Рассмотрим процессы, происходящие с уже сформированным актиновым филаментом. Как уже отмечалось, вероятность присоединения мономера актина к тупому (плюс) концу филамента больше вероятности присоединения мономера актина к противоположному концу полимера. Поэтому нить актина преимущественно растет со стороны тупого конца и преимущественно укорачивается со стороны острого (минус) конца (рис. 2).

Строительным материалом, используемым для удлинения микрофиламентов, является мономер актина, содержащий в своем составе молекулу АТФ (такой мономер актина помечен красным цветом и буквой Т на рис. 2). Таким образом, на быстро растущем конце нити актина располагаются в основном мономеры актина, содержащие в своем составе молекулу АТФ. После встраивания в состав микрофиламента мономер актина приобретает способность гидролизовать АТФ. Поэтому часть мономеров актина, сравнительно долго пребывающих в составе полимера, содержит в своем составе АДФ и неорганический фосфат (помечены желтым цветом и буквами D и P на рис. 2). Мономеры актина, находящиеся в составе полимера продолжительное время, оказываются способными не только прогидролизовать АТФ до АДФ и неорганического фосфата, но и выбросить неорганический фосфат из своей центральной щели. Именно поэтому мономеры актина, расположенные вблизи острого (минус) конца микрофиламента, содержат в своем составе только АДФ (отмечены синим цветом и буквой D на рис. 2). Таким образом, мономеры актина, расположенные в различных участках полимера актина, содержат в своем составе либо АТФ, либо АДФ и неорганический фосфат, либо, наконец, только АДФ. Прочность контакта соседних мономеров актина зависит от того, какой нуклеотид находится в активном центре актина. Мономеры актина, содержащие в своем составе АТФ, прочнее взаимодействуют друг с другом, чем мономеры актина, содержащие в своем составе АДФ.

Особая группа белков, получившая название факторов деполимеризации актина (ФДА или ADF, actin depolymerizing factors), а также белок кофилин способны взаимодействовать с той частью актинового филамента, которая преимущественно содержит мономеры актина, насыщенные АДФ (см. рис. 2). Связывание ФДА или кофилина с мономером актина в составе микрофиламента сопровождается небольшим поворотом мономеров актина друг относительно друга. При этом ослабевают контакты двух соседних мономеров актина и возрастает вероятность разрыва актинового филамента или диссоциации мономера актина с острого (минус) конца актинового филамента (см. рис. 2). Таким образом, факторы деполимеризации актина и кофилин могут разрезать нить полимерного актина на несколько частей и убыстряют процесс деполимеризации актина на остром конце микрофиламента.

Диссоциировавший с острого конца микрофиламента мономер актина содержит в своем составе АДФ и связан с кофилином или одним из факторов деполимеризации актина. Такой мономер актина неспособен вступать в реакцию полимеризации до тех пор, пока не



**Рис. 2.** Динамика сформированных нитей актина в клетке. Кофилин и факторы деполимеризации актина (ФДА) ускоряют процесс деполимеризации актина с острого (минус) конца микрофиламента. Комплекс актин–кофилин или актин–ФДА диссоциирует при фосфорилировании кофилина или ФДА под действием специфической протеинкиназы (так называемой LIM-киназы). Кофилин и ФДА могут дефосфорилироваться фосфатазой. Профилин ускоряет процесс обмена АДФ на АТФ на мономере актина. АТФ-актин из комплекса с профиллином может встраиваться на тупом (плюс) конце в микрофиламент или вступать в комплекс с  $\beta$ -тимозином и таким образом выводиться на определенное время из процесса полимеризации (по: *Chen H., Bernstein B.W., Bamburg J.R. Regulating Actin-Filament Dynamics in vivo // Trends Biochem. Sci. 2000. Vol. 25. P. 19–23 с изменениями и упрощениями*)

обменяет АДФ на АТФ. Кофилин и факторы деполимеризации актина препятствуют обмену АДФ на АТФ. Диссоциация комплекса актин–кофилин или актин–ФДА становится возможной после того, как кофилин или факторы деполимеризации актина окажутся фосфорилированными специальными протеинкиназами (ферментами, переносящими фосфат с АТФ на определенные аминокислотные остатки в составе белка). После фосфорилирования кофилин или ФДА диссоциируют от мономера актина и в клетке накапливаются мономеры актина, содержащие в своем составе АДФ (см. рис. 2). Такие мономеры актина взаимодействуют с профиллином, низкомолекулярным белком (молекулярная масса около 12–15 кДа), который ускоряет процесс обмена АДФ на АТФ. Вследствие всех этих реакций в клетке накапливается комплекс АТФ–актин–профилин (см. рис. 2). Этот комплекс довольно лабилен. Под действием различных внешних факторов, способствующих, например, фосфорилированию определенных липидов (фосфатидилинозитидов) в составе биологических мембран, комплекс профиллин–актин–АТФ диссоциирует и мономерный актин, содержащий в своем составе АТФ, оказывается способным вступить

в реакцию полимеризации и встраиваться в микрофиламент со стороны его тупого (плюс) конца. Есть и альтернативный путь диссоциации комплекса АТФ–актин–профилин. В этом случае мономер актина переходит от профиллина к другому низкомолекулярному белку,  $\beta$ -тимозину. Комплекс АТФ–актин– $\beta$ -тимозин не может вступить в реакцию полимеризации, поэтому в клетке накапливается определенный запас мономерного актина, содержащего в своем составе АТФ и способного при определенных условиях возвращаться в комплекс с профиллином, а оттуда встраиваться в активный микрофиламент (см. рис. 2).

Суммируя изложенное, можно заключить, что актиновый филамент является очень динамичной структурой. На одном конце микрофиламента преимущественно идет процесс полимеризации, а на другом конце нити – процесс деполимеризации актина. Скорости процессов полимеризации и деполимеризации зависят от того, какой нуклеотид находится в активном центре актина. Факторы деполимеризации актина и кофилин способствуют диссоциации мономеров актина с острого конца микрофиламента. В клетке есть специальные белки (профилин), ускоряющие процессы обмена АДФ

на АТФ на мономере актина, и специальные белки (тимозин), связывающие мономеры актина и препятствующие их встраиванию в состав микрофиламента. Белки, взаимодействующие с мономерным актином, находятся под контролем специальных систем, управляемых внеклеточными факторами. Так, диссоциация комплекса актин–кофилин или актин–ФДА становится возможной после фосфорилирования актинсвязывающих белков протеинкиназой, регулируемой растворимыми ГТФ-связывающими белками, активность которых, в свою очередь, управляется гормонами и факторами роста. Диссоциация комплекса актин–профилин также становится возможной только после появления в клетке специальных вторичных посредников, синтезируемых в ответ на связывание рецепторов клетки с гормонами или факторами роста. Таким образом, сборка актинового филамента находится под контролем внешних факторов.

Все описанные события рассматривались исходя из предположения, что в клетке есть уже сформированные нити актина и что оба конца нити актина совершенно свободны и не заблокированы специальными белками-заглушками, которые могли бы создавать затруднения для полимеризации или деполимеризации актина на концах микрофиламента. На самом деле в клетке постоянно происходит процесс создания новых нитей актина, а преобразованные нити актина обслуживаются специальными белками-заглушками, которые обозначаются в английской литературе как кепирующие (от англ. сар – шапочка) белки.

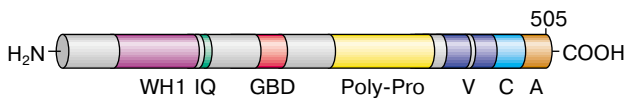
## ФОРМИРОВАНИЕ НОВЫХ АКТИНОВЫХ ФИЛАМЕНТОВ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОФИЛАМЕНТОВ МЕЖДУ СОБОЙ

Процесс возникновения новых нитей актина оказался довольно сложным. Для того чтобы мог сформироваться новый актиновый филамент, необходимо, чтобы несколько мономеров актина образовали своеобразное ядро или зародыш, состоящий не менее чем из трех-четырех связанных между собой мономеров актина. Проблема состоит в том, что в коротких полимерах актина вероятность присоединения и диссоциации мономеров актина сопоставимы и вследствие этого, не успев сформироваться, зародыш полимеризации диссоциирует до составляющих его мономеров. Один из путей стабилизации зародыша полимеризации состоит в том, чтобы препятствовать диссоциации мономеров с острого (минус) конца полимера. По такому пути функционирует специальный белковый комплекс, получивший обозначение Atp2/3. Этот комплекс состоит из семи прочно связанных между собой белков. Два белка, входящие в состав этого комплекса, похожи на актин (actin-related proteins (Arp), то есть похожие на актин бел-

ки), а остальные пять белков не похожи на актин, но могут участвовать в связывании комплекса Atp2/3 с актиновым филаментом. Комплекс Atp2/3 с высоким сродством взаимодействует с короткими филаментами актина, при этом Atp2/3 закрепляется на остром (минус) конце зародышевого актинового филамента и тем самым препятствует диссоциации мономеров актина. Возникает своеобразная заглушка, которая не позволяет мономерам актина диссоциировать от полимера с острого (минус) конца и не мешает при этом присоединению новых мономеров актина с тупого (плюс) конца полимера. Таким образом, комплекс Atp2/3 стабилизирует зародыши актиновых филаментов и способствует переходу актина из мономерного в полимерное состояние.

Любопытно отметить, что комплекс Atp2/3 играет важную роль в перемещении некоторых патогенных бактерий (таких, как *Listeria*) внутри клеток. На поверхности этих бактерий есть специальный белок (ActA), который связывается с комплексом Atp2/3 и увеличивает его способность инициировать полимеризацию актина. Вследствие этого сзади бактерии образуется пучок актиновых филаментов, который, как струя реактивного двигателя, толкает бактерию в противоположном направлении. Таким образом, бактерия пользуется набором белков клетки хозяина, индуцирует полимеризацию актина и за счет этого процесса перемещается внутри клетки и от инфицированной к здоровой клетке.

Вернемся, однако, к процессам полимеризации в здоровой клетке. Процесс полимеризации актина должен быть строго упорядочен. Поэтому если бы комплекс Atp2/3 функционировал постоянно, то весь актин, имеющийся в клетке, перешел бы в полимеризованное состояние, что совершенно недопустимо. Таким образом, необходимо предположить, что в клетке есть специальный механизм, который может регулировать функционирование Atp2/3. В последнее время в литературе была описана группа родственных белков, относящихся к группам WASp (Wiscott–Aldrich Syndrom proteins – белки, имеющие отношение к синдрому Вискота–Альдриха) и Scar (Supressor of cyclic AMP repressor или супрессор рецептора циклических нуклеотидов). Эти сравнительно небольшие по размеру белки (молекулярная масса около 55–60 кДа) содержат в своем составе несколько функционально важных участков (рис. 3). На самом С-конце белков семейства WASp/Scar располагается один (или два) участок V, обеспечивающий связывание с мономерным актином, и кислый участок A, обеспечивающий прикрепление к этому комплексу Atp2/3 (см. рис. 3). Таким образом, на С-конце белков семейства WASp/Scar может собраться комплекс, состоящий из мономерного актина и Atp2/3. При этом создаются



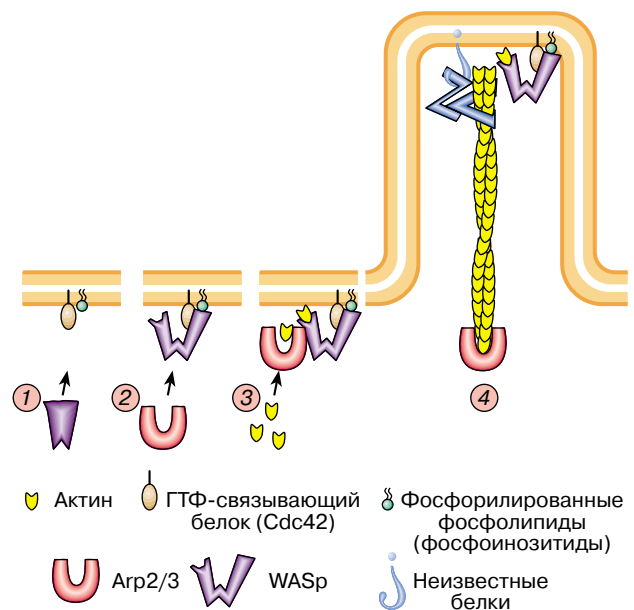
**Рис. 3.** Схема строения нейронального белка WASp человека. Сиреневым помечен участок WH1, способный обеспечивать взаимодействие с фосфоинозидами. Зеленый участок IQ (включает в свой состав аминокислотную последовательность, содержащую изолейцин (I) и глутамин(Q)) может участвовать в связывании Ca-связывающего белка кальмодулина. Красный GBD участок (GTPase binding domain, участок, обеспечивающий связывание ГТФаз) вовлечен в связывание малых ГТФ-связывающих белков. Полипролиновый участок (Poly-Pro, окрашен желтым цветом) обеспечивает связывание кофилина и некоторых протеинкиназ. Два участка, окрашенные в синий цвет и обозначенные V, участвуют в связывании актина. Голубой участок, обозначенный C, имеет первичную структуру, в определенной степени похожую на структуру кофилина. С-концевой участок, окрашенный в коричневый цвет и обозначенный A, взаимодействует с комплексом Arp2/3. N- и C-концы молекулы обозначены как NH<sub>2</sub> и COOH. Цифра на C-конце обозначает, что белок содержит 505 аминокислотных остатков (по: *Higgs H.N., Pollard T.D. Regulation of Actin Polymerization by Arp2/3 Complex and WASp/Scar Proteins // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 32531–32534 с упрощениями*)

все условия для инициации полимеризации актина. Вследствие этого белки WASp/Scar выполняют функцию своеобразной сборочной площадки и резко увеличивают способность Arp2/3 инициировать полимеризацию актина.

В N-концевой и центральной частях молекулы WASp/Scar располагается серия специальных регуляторных участков. Участок WH1 способен связываться с фосфорилированными фосфолипидами (фосфоинозидами) биологических мембран. Расположенный в центральной части молекулы белка участок GBD обеспечивает взаимодействие белков семейства WASp с низкомолекулярными растворимыми ГТФ-связывающими белками. И наконец, участок, богатый остатками пролина (Poly-Pro на рис. 3), обеспечивает связывание WASp/Scar с профилином и некоторыми протеинкиназами. Таким образом, WASp/Scar содержит в своем составе несколько регуляторных участков, обеспечивающих его взаимодействия со специальными белками и фосфолипидами, и специальные участки, обеспечивающие связывание актина и Arp2/3 и управляющие процессом полимеризации актина.

Предполагается, что в состоянии покоя, когда нет нужды в полимеризации актина, белки семейства WASp/Scar находятся в неактивном состоянии. При этом кислый C-концевой участок молекулы WASp/Scar взаимодействует с щелочным участком, расположенным в центральной части той же молекулы белка. В та-

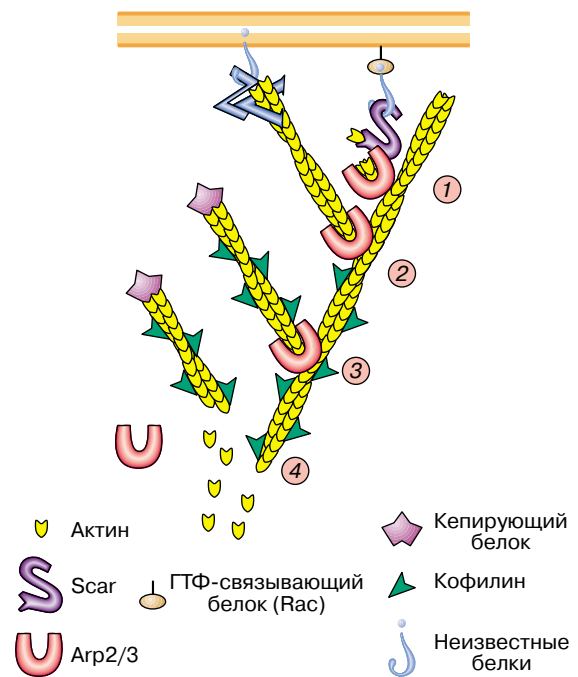
ком согнутом состоянии WASp/Scar неспособны взаимодействовать с актином и Arp2/3 и инициировать полимеризацию актина. Если расположенные на наружной мембране клетки рецепторы связывают специфические гормоны, хемоаттрактанты или какие-то иные сигнальные молекулы, то внутри клетки синтезируются вторичные посредники. Вследствие этого на внутренней стороне наружной мембраны образуются фосфорилированные фосфолипиды (фосфатидилинозитол-4,5-дифосфаты, PIP<sub>2</sub>, зеленый шарик на рис. 4, состояние 1), а растворимые низкомолекулярные ГТФ-связывающие белки (Cdc42, коричневый овал) избавляются от своих ингибиторов и тоже закрепляются на



**Рис. 4.** Схема образования филоподий. При стимуляции клетки на внутренней поверхности наружной мембраны (нижняя оранжевая линия) синтезируются фосфорилированные фосфолипиды (зеленый кружок) и к мембране прикрепляется активированный ГТФ-связывающий белок (коричневый овал) (состояние 1). Взаимодействие инактивированного белка WASp/Scar (фиолетовый четырехугольник) с этой посадочной площадкой переводит WASp/Scar в активированное состояние (обозначено фиолетовой буквой W) (состояние 2). На активированный WASp/Scar садится комплекс Arp2/3 (красная дуга) и начинается процесс полимеризации актина (изображен в виде желтого шеврона) (состояние 3). Быстро растущий конец микрофиламента взаимодействует с вспомогательными и белками (обозначены буквами Z и V), контактирующими с мембраной, а деполимеризация актина на остром (минус) конце блокируется комплексом Arp2/3. Результатом всех этих событий является формирование микрошипа (филоподии). (по: *Svitkina T.M., Borisy G.G. Progress in Protrusion: The Tell-Tale Scar // Trends Biochem. Sci. 1999. Vol. 11. P. 432–436 с упрощениями*)

внутренней стороне наружной мембраны (см. рис. 4, состояние 1). Таким образом, формируется площадка для посадки белков WASp/Scar на мембране. При переходе на мембрану и взаимодействии с фосфорилированными фосфолипидами и ГТФ-связывающими белками молекула WASp/Scar переходит из ингибированного (фиолетовый четырехугольник) в активированное состояние (фиолетовая буква W на рис. 4, состояние 2). В этом состоянии WASp/Scar оказывается способной связывать мономерный актин (желтый шеврон) и комплекс Arp2/3 (красный полукруг) (см. рис. 4, состояние 3). В примембранном слое создаются оптимальные условия для инициации полимеризации актина, при этом Arp2/3 блокирует острый (минус) конец образующегося микрофиламента, и рост филамента идет за счет присоединения мономеров актина к тупому (плюс) концу вновь образуемого филамента. Со временем с быстро растущим концом микрофиламента начинают взаимодействовать дополнительные белки (обозначены буквами Z и V на рис. 4, состояние 4). Эти белки не мешают процессу полимеризации, а, скользя по вновь образуемому филаменту актину, обеспечивают его постоянное прикрепление к наружной мембране. Такой механизм может обеспечить выдвигание микрошипов (филоподий) на переднем крае движущейся клетки.

Несколько иной механизм полимеризации актина функционирует при формировании ламеллоподий – пластинчатых выростов лидирующего края движущейся клетки. В этом случае пришедший снаружи сигнал (гормон, фактор роста или хемоаттрактант) приводит к тому, что низкомолекулярные ГТФ-связывающие белки (семейства Rac) избавляются от своих ингибиторов и транслоцируются на внутреннюю поверхность наружной мембраны. На рис. 5 закрепленный в мембране ГТФ-связывающий белок изображен в виде маленького коричневого овала, связанного с мембраной. Белки семейства WASp/Scar (обозначены в виде фиолетовой буквы S) взаимодействуют с закрепленным в мембране ГТФ-связывающим белком и переходят в активное состояние. Активированные белки WASp/Scar связывают комплекс Arp2/3 (красный полукруг на рис. 5, состояние 1) и прикрепляют его к боковой поверхности уже сформированных нитей актина (желтые перекрученные нити, состоящие из шевронов). Прикрепленный к нити актина комплекс Arp2/3 инициирует полимеризацию актина, при этом новая нить актина начинает расти под углом около 70° по отношению к ранее сформированной нити актина (рис. 5, состояние 2). Как и в случае филоподий, быстро растущий конец ламеллоподий какое-то время бывает закреплен на наружной мембране клеток с помощью специальных вспомогательных белков (обозначены буквами Z и V на рис. 5, состояние 2). Спустя некоторое время быстрорасту-



**Рис. 5.** Схема формирования ламеллоподий. Стимуляция сопровождается транслокацией малых ГТФ-связывающих белков (коричневый овал) на клеточную мембрану. С этими белками связываются представители семейства WASp/Scar (обозначен фиолетовой буквой S) (состояние 1). К белкам семейства WASp/Scar прикрепляется Arp2/3-комплекс (красная дуга), который одновременно с этим фиксируется на боковой поверхности уже сформированной нити актина (двойная спираль, собранная из желтых шевронов) (состояние 2). Arp2/3 инициирует процесс полимеризации новой нити актина, которая оказывается прикрепленной к старой нити актина под углом в 70°. Быстро растущий конец новой нити актина прикрепляется к мембране за счет вспомогательных белков (обозначены буквами Z и V) (состояние 2). Впоследствии быстро растущий конец вновь синтезируемой нити актина диссоциирует от вспомогательных белков и “затыкается” специальными келирующими белками (фиолетовый многогранник) (состояние 3). По мере удаления от центров полимеризации увеличивается вероятность взаимодействия мономеров актина в составе полимера с кофилином и факторами деполимеризации актина (зеленые шипики) (состояния 3 и 4). Это приводит к фрагментации нитей актина и диссоциации мономеров актина (по: *Svitkina T.M., Borisy G.G. Progress in Protrusion: The Tell-Tale Scar // Trends Biochem. Sci. 1999. Vol. 11. P. 411–464 с упрощениями*)

щий конец нити актина, образующей боковое ответвление, отделяется от связанных с мембраной белков Z и V и затыкается специальным белком-заглушкой (обозначен в виде фиолетового многогранника на рис. 5, состояние 3). По мере удаления от быстро растущего конца увеличивается вероятность того, что мономеры

актина успевают прогидролизовать АТФ и содержат в своем составе АДФ. Вследствие этого увеличивается вероятность посадки кофилина (изображен в виде зеленых шипов на рис. 5, состояние 3 и 4) на отдаленные участки нити актина. Посадка кофилина, как уже отмечалось, повышает вероятность фрагментации нитей актина и диссоциации мономеров актина, содержащих в своем составе АДФ (состояние 4 на рис. 5). Образующиеся мономеры актина после обмена АДФ на АТФ и удаления связанных с ним белков (см. схему на рис. 2) могут быть использованы для роста микрофиламентов вблизи клеточной мембраны. Таким образом, на переднем конце клетки происходит постоянный процесс полимеризации актина и формирование разветвленных нитей актина, а в хвостовой части клетки, наоборот, постоянно происходит процесс деполимеризации актина. Такой управляемый процесс полимеризации и деполимеризации может обеспечить амeboидное перемещение клеток по субстрату.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актин представляет собой прекрасный строительный материал, широко используемый клеткой для создания различных элементов цитоскелета. Процесс полимеризации актина регулируется большим количеством различных белков, способных взаимодействовать как с мономерным, так и с полимерным актином. Белки, взаимодействующие с мономерным актином, могут способствовать (профилин) или препятствовать (кофилин) обмену нуклеотидов в активном центре белка. Некоторые белки (например,  $\beta$ -тимозин) препятствуют встраиванию мономерного актина в состав микрофиламентов, а другие белки (профилин) в определенных условиях способствуют включению мономеров актина в микрофиламенты. Встраивание мономеров актина в микрофиламенты может регулироваться большим количеством других белков, которые либо связываются с острым (минус) или с тупым (плюс) концом актинового филамента, либо располагаются вдоль актинового филамента по всей его длине.

Создание новых нитей актина является сложным и многостадийным процессом. Для успешной инициации полимеризации необходимы специальные белки, которые удерживали бы мономеры актина поблизости друг от друга и препятствовали диссоциации мономер-

ров актина с острого конца образующегося зародыша микрофиламента. Белковый комплекс Atp2/3 способен в определенной степени ускорять процесс полимеризации актина и инициировать синтез новых нитей актина. Функционирование комплекса Atp2/3 находится под контролем сложно устроенных белков семейства WASp/Scar. Эти белки имеют в своем составе несколько регуляторных центров. Детали функционирования белков семейства WASp/Scar изучены недостаточно подробно. Однако уже сейчас известно, что в ответ на внешние стимулы белки семейства WASp/Scar могут перемещаться к наружной мембране клеток, где вместе с белками комплекса Atp2/3 они формируют своеобразную сборочную площадку, на которой происходит управляемый процесс полимеризации актина. Координированное функционирование всех этих белков обеспечивает формирование микрошипов (филоподий) и ламеллоподий клеток и амeboидное перемещение клеток в пространстве. Описанная картина во многом упрощена и не рассматривает участия многих актин-связывающих белков, а также тубулина и микротрубочек в генерации движения. Однако представленные схемы дают хотя бы приблизительное представление о том, в каком направлении развиваются исследования и как регулируемый процесс полимеризации может быть использован для генерации движения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.М. Клетка как архитектурное чудо // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 2. С. 36–43; № 4. С. 4–10.
2. Васильев Ю.М. Клетка как архитектурное чудо // Там же. 1999. № 8. С. 18–23.
3. Васильев Ю.М. Клетка как чудо архитектуры // Там же. 2000. Т. 6, № 6. С. 2–7.
4. Тихонов А.Н. Молекулярные моторы. Ч. 2: Молекулярные основы биологической подвижности // Там же. 1999. № 6. С. 17–24.
5. Гусев Н.Б. Молекулярные механизмы мышечного сокращения // Там же. 2000. Т. 6, № 8. С. 24–32.

Рецензент статьи Ю.М. Васильев

\* \* \*

Николай Борисович Гусев, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета МГУ. Область научных интересов – структура белков, биохимия мышц. Автор более 90 научных работ.