

УДК 591

РОЛЬ ВИМЕНТИНА В МИГРАЦИИ КЛЕТОК

© 2013 г. И. С. Черноиваненко¹, Ан. А. Минин¹, А. А. Минин²

¹ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334 Москва, ул. Вавилова, д. 26

² Институт белка РАН,
142290 Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 4
E-mail: alexminin@gmail.com

Поступила в редакцию 09.08.12 г.

Окончательный вариант получен 22.11.12 г.

Миграция клеток является процессом, играющим роль в эмбриональном развитии, заживлении ран и регенерации, воспалении и иммунном ответе, а также метастазировании злокачественных опухолей. Виментин — один из маркеров мигрирующих клеток, но его роль в миграции клеток остается недостаточно изученной. Однако в последнее время появляется все больше данных о новых функциях виментина, связанных с миграцией, таких как определение полярности мигрирующей клетки, регуляция образования различных клеточных контактов, организация и транспорт сигнальных белков, участвующих в регуляции клеточной подвижности. В обзоре суммированы последние представления о функциях виментина и его участии в молекулярных механизмах, лежащих в основе миграции клеток.

Ранние работы показали, что экспрессия виментина в процессе эмбрионального развития ассоциирована с мигрирующими клетками. Однако после получения мышей, нокаутных по гену виментина, но без видимых нарушений в развитии и способности к размножению, появились большие сомнения в необходимости виментина для миграции клеток в эмбриональном развитии. В настоящем обзоре мы также рассматриваем проблему участия виментина в процессах миграции на разных стадиях развития и делаем попытку объяснить существующие противоречия в трактовке роли виментина в различных событиях клеточной миграции.

Ключевые слова: миграция клеток, виментин, промежуточные филаменты, эмбриональное развитие.

DOI: 10.7868/S0475145013030026

ВВЕДЕНИЕ

Миграция представляет собой направленное движение клеток в ответ на внеклеточные стимулы, такие как цитокины и факторы роста, а также изменение химических или механических свойств субстрата. В многоклеточном организме в нормальных условиях миграция наряду с адгезией клеток разных типов и клеточных пластов является универсальным процессом, который определяет формирование и поддержание правильного расположения многоклеточных структур, а при эмбриогенезе — формирование различных органов и тканей. При повреждениях органов и тканей миграция клеток играет ведущую роль в защитных процессах, таких, как заживление ран, воспаление, иммунный ответ. Генетические дефекты механизмов миграции клеток приводят как к нарушениям развития организма в целом или даже гибели эмбриона, так и к нарушению его отдельных функций во взрослом состоянии. Особое место занимает миграция клеток в канцерогенезе, так как лежит в основе метастазирования раковых опухолей (Comen et al., 2011).

В основе миграции лежит клеточная подвижность: как перемещение внутриклеточных компонентов и структурных элементов клетки, так и движение самой клетки относительно субстрата. В мигрирующих клетках внутриклеточная подвижность характеризуется полярной морфологией — имеется передний и задний край, при этом на переднем крае образуются выросты, так называемые ламеллоподии и филоподии, которые обеспечивают протрузию переднего края клетки, а в остальной клетке и ее задней части преобладают актомиозиновые пучки или стресс-фибриллы, сокращение которых обеспечивает подтягивание тела клетки. Недавно появилась новая работа, в которой обнаружен новый тип миграции клеток в 3D-окружении, в этом случае на переднем крае клетки образуются так называемые лобоподии (Petrie et al., 2012). Для того чтобы клетка двигалась в определенном направлении, она должна поддерживать правильно ориентированную полярность на протяжении всего движения. Механизмы, определяющие выбор и поддержание определен-

ного направления, интенсивно изучаются на протяжении нескольких десятков лет.

Полярная морфология клетки формируется и поддерживается цитоскелетом. В обеспечении полярности участвуют все три основных компонента цитоскелета – актиновые микрофиламенты, микротрубочки и промежуточные филаменты (Pollard, Borisy, 2003). Актин выполняет двоякую роль в миграции клеток. С одной стороны, актиновые микрофиламенты являются компонентом цитоскелета, обеспечивающим механическую основу движения клетки. С другой стороны регуляция формирования актинового цитоскелета играет основную роль в поляризации клетки. Полимеризация актиновых микрофиламентов на переднем крае обеспечивает рост ламеллоподий и филоподий, а в задней части клетки происходит сокращение стресс-фибрилл, которые представляют собой пучки актиновых и миозиновых филаментов. Формирование структур актинового цитоскелета разных типов в разных частях мигрирующей клетки регулируется внешними факторами через систему регуляторных белков и вторичных посредников. Важнейшую роль при этом играют малые ГТФ-азы семейства Rho, включая Rac1, RhoA и Cdc42. Регулируемая активность малых ГТФ-аз лежит в основе клеточной подвижности, связанной с актином, а полярная регуляция активности этих белков в цитоплазме обеспечивает переднезаднюю полярность организации актиновых структур в мигрирующей клетке (Pollard, Borisy, 2003).

Микротрубочки также играют важную роль в определении направления движения клетки. Преимущественная переднезадняя направленность микротрубочек в поляризованной клетке поддерживает вытянутую морфологию мигрирующей клетки. Кроме того, участвуя в регуляции активности малых ГТФ-аз, система микротрубочек участвует в формировании полярности клетки: на переднем крае клетки она определяет места формирования ламеллоподий и активирует полимеризацию актина через Rac1 (Vasiliev et al., 1970; Wittmann, Waterman-Storer, 2001); на заднем крае – влияет на сократимость актомиозиновых комплексов через RhoA (Krendel et al., 2002). Кроме того, микротрубочки обеспечивают полярное распределение различных органелл и их правильное позиционирование в мигрирующей клетке за счет транспорта.

Роль в миграции клеток третьего основного компонента цитоскелета – промежуточных филаментов (ПФ) – изучена значительно хуже. Белки ПФ, одним из которых является виментин, очень разнообразны. На разных этапах эмбрионального развития, на разных стадиях дифференцировки, в разных типах клеток экспрессируются ПФ, состо-

ящие из разных белков. В процессе дифференцировки набор белков ПФ в одной клетке может сильно изменяться.

В наиболее изученных мигрирующих клетках взрослого организма, фибробластах и лейкоцитах, виментин экспрессируется в качестве основного белка ПФ (Franke et al., 1978; Fuchs, Weber, 1994). Предположения о том, что экспрессия виментина в клетках связана с их способностью к миграции, были высказаны около 30 лет назад (Osborn, Weber, 1983). К настоящему времени получено большое количество экспериментальных данных, подтверждающих важную роль виментина в клеточной миграции. Особое развитие это направление исследований получило после получения мышей, нокаутных по гену виментина (Eckes et al., 2000). У этих мышей в первую очередь были изучены процессы, связанные с миграцией клеток. В частности, было показано, что у мышей, лишенных виментина, нарушен процесс заживления ран (Eckes et al., 2000). У фибробластов, полученных из таких мышей, нарушена способность к направленной миграции и сокращению (Eckes et al., 1998). Выход лимфоцитов в ткани и лимфатическую систему сквозь стенки сосудов у таких мышей также нарушен (Nieminen et al., 2006).

Важные сведения о роли виментина в миграции клеток были получены при изучении раковых опухолей различного происхождения. Показано, что экспрессия виментина в раковых клетках коррелирует с появлением у них способности к миграции и инвазии в окружающие ткани (Sommers et al., 1992; Santini et al., 1996; Gilles et al., 1999). Для клеток многих опухолей эпителиального происхождения экспрессия виментина характерна при метастазировании. Она сопровождается увеличением подвижности и инвазивности клеток опухоли (Hendrix et al., 1996; Wei et al., 2008; Mendez et al., 2010). Подавление экспрессии виментина в опухолевых клетках приводит к снижению их подвижности и способности к инвазии (McInroy, Maatta, 2007).

Несмотря на многочисленные факты, указывающие на роль виментина в миграции клеток, молекулярные механизмы его участия в этом процессе долгое время оставались неясными. Однако в последнее время появляется все больше данных о новых функциях виментина, связанных с миграцией, таких как определение полярности мигрирующей клетки, регуляция образования различных клеточных контактов, организация и транспорт различных сигнальных белков, участвующих в регуляции клеточной подвижности.

Важной нерешенной проблемой до сих пор остается участие виментина в миграции клеток в эмбриональном развитии. Ранние работы по анализу экспрессии виментина в процессе эмбриогенеза

неза показали, что у млекопитающих и птиц экспрессия виментина ассоциирована с мигрирующими клетками. Эти факты были получены при изучении клеток, мигрирующих через первичную полосу при гаструляции (Frankel et al., 1982; Page, 1989), а также клеток нервного гребня (Bronner-Fraser et al., 1991). Однако после получения мышей, нокаутных по гену виментина без видимых нарушений в развитии и размножении (Colucci-Guyon et al., 1994), появились большие сомнения в непосредственном участии виментина в процессах миграции клеток в эмбриогенезе. Таким образом, возникло противоречие: с одной стороны, существуют многочисленные наблюдения, свидетельствующие о важной роли виментина в миграции клеток взрослого организма, наблюдается экспрессия виментина в мигрирующих клетках зародыша, а с другой стороны — процессы эмбриогенеза у мышей, лишенных виментина, не обнаруживают видимых нарушений.

В настоящем обзоре всесторонне рассмотрена проблема участия виментина в процессах миграции клеток на основе современных представлений о его функциях в молекулярных клеточных процессах. Одной из главных задач при написании статьи было объяснение существующих противоречий в трактовке роли виментина в различных событиях клеточной миграции в эмбриогенезе на основе предлагаемой авторами гипотезы. Для этого были проанализированы основные механизмы и параметры миграции клеток, как на основе литературных, так и собственных экспериментальных данных. Основное внимание при этом было уделено изученным наиболее подробно на клеточных культурах функциям виментина, связанным с механизмами поляризации клетки.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МИГРАЦИИ КЛЕТОК

Миграция фибробластов в культуре.

Роль актинового цитоскелета.

Фокальные контакты

Основные закономерности миграции клеток, связанные с механизмами поляризации, а также клеточной подвижности, были изучены наиболее подробно на модельных системах клеточных культур. Именно поэтому описание основных механизмов миграции будет дано именно для фибробластов в культуре.

Миграция клетки представляет собой сложный циклический многостадийный процесс. Движение в определенном направлении начинается с поляризации, которая заключается в приобретении клеткой асимметричной формы с выраженным передним краем (ламеллой) и отстающим (задним) краем клетки. Таким образом, движение клетки

можно разделить на следующие стадии: 1) формирование выростов на переднем крае клетки (ламеллоподий и филоподий); 2) интегрин-зависимое прикрепление клетки к субстрату путем образования фокальных контактов; 3) сокращение акто-миозиновых цитоскелетных структур и подтягивание заднего края клетки; 4) открепление заднего края от субстрата (Ridley et al., 2003). Рассмотрим последовательно процессы поляризации и перемещения клетки, которые определяют ее миграцию в определенном направлении.

1) Образование выростов на переднем крае клетки обеспечивается полимеризацией актина. В ламеллоподиях формируется разветвленная сеть, состоящая из отдельных микрофиламентов. В филоподиях актин образует пучки параллельных микрофиламентов, скрепленных между собой актин-связывающими белками. При этом и в ламеллоподиях, и филоподиях растущие (“плюс”) концы актиновых филаментов “толкают” мембрану вперед по направлению движения. В это же время происходит разборка “минус” концов актиновых филаментов, направленных в сторону центра клетки, освобождая таким образом субъединицы актина для последующей полимеризации на “плюс”-концах (Pollard, Boris, 2003). Образование двух разных типов структур актиновых филаментов — разветвленных сетей и параллельных пучков — происходит при помощи двух разных механизмов полимеризации актина (Pollard, 2007). В первом механизме полимеризации актина участвует белковый комплекс Arp2/3, который инициирует образование нового филамента под углом 70° к существующему. В результате такой полимеризации образуется разветвленная сеть актиновых микрофиламентов, в местах ветвления которой находится комплекс Arp2/3 (Mullins, Pollard, 1999; Pollard, Beltzner, 2002). Второй механизм реализуется при участии белков семейства форминов, которые стимулируют сборку актина в длинные параллельные пучки филаментов, связанных между собой поперечными шивками из актинсвязывающих белков (Evangelista et al., 2003; Zigmund, 2004; Pollard, 2007).

2) По мере передвижения клетка формирует с субстратом контакты, в которых интегрины связываются с внеклеточным матриксом (ВКМ) снаружи и с актиновым цитоскелетом внутри. Интегриновые контакты с ВКМ бывают разных типов: (1) фокальные комплексы — небольшие (0.5–1 мкм) точечные контакты, располагающиеся в ламеллоподиях (Bershadsky et al., 1985; Nobes, Hall, 1995); (2) фокальные контакты, представляющие собой более крупные удлиненные структуры (3–10 мкм в длину), которые образуются на границе ламеллы и ламеллоподий из фокальных комплексов (Geiger, Bershadsky, 2001). Фокальные контак-

ты являются основным типом контактов с ВКМ и образуются на границе ламеллы и ламеллоподий из фокальных комплексов при связывании последних со стресс-фибриллами. Различают также (3) фибриллярные контакты (Zamir et al., 2000), которые обогащены тензином и участвуют в формировании фибрилл фибронектина во внеклеточном матриксе (Pankov et al., 2000; Mao, Schwarzbauer, 2005).

Интегрины представляют собой трансмембранные белки, выступающие в роли рецепторов различных белков ВКМ (Bershadsky et al., 2006; Takada et al., 2007). Они состоят из α - и β -субъединиц разных типов, формирующих в различных комбинациях у млекопитающих 24 различных рецептора, взаимодействующих с разными компонентами ВКМ. Цитоплазматические домены интегринов связаны с комплексом белков, включая винкулин, талин, паксиллин, тензин и многие другие (BurrIDGE, Chrzanowska-Wodnicka, 1996; Geiger, Bershadsky, 2001), участвующих в динамическом взаимодействии с актиновыми микрофиламентами. Кроме прикрепления к ВКМ фокальные контакты также участвуют в передаче сигналов от компонентов ВКМ (DeMali et al., 2003). Состав и структура ВКМ играют важную роль в определении особенностей внутриклеточного транспорта, связанного с полярностью клетки, например, влияет на транспорт и структуру митохондрий (Некрасова и др., 2005). Среди компонентов фокальных контактов обнаруживаются несколько типов сигнальных молекул, включая тирозин-киназы, тирозин-фосфатазы и другие сигнальные белки (Geiger, Bershadsky, 2001). Таким образом, фокальные контакты играют роль прикрепляющей и сигнальной органеллы и принимают участие в поляризации клетки. Рецепторы контактов информируют клетку о составе окружающего матрикса, связанных с ним сигнальных молекулах и других свойствах субстрата.

3) На третьей стадии движения происходит подтягивание тела клетки за счет сокращения стресс-фибрилл, которые являются основным типом сократимых структур в немускульных клетках. Стресс-фибриллы представляют собой параллельные пучки актиновых и миозиновых филаментов разной направленности, прикрепленные к фокальным контактам (BurrIDGE, 1981; Geiger, Bershadsky, 2001; Bershadsky et al., 2006). Кроме актина и миозина они также содержат типичные для актомиозиновых комплексов белки, такие как тропомиозин, альфа-актинин, филамин и некоторые другие (BurrIDGE, Chrzanowska-Wodnicka, 1996). Стресс-фибриллы в комплексе с фокальными контактами работают как единый сократительный аппарат, обеспечивая подтягивание тела клетки в направлении движения.

4) Затем в передней части клетки начинают формироваться новые выросты, и фокальные контакты, образовавшиеся спереди постепенно перемещаются назад, а в задней части клетки происходит разборка фокальных контактов, что позволяет клетке открепляться от субстрата и подтягиваться к переднему краю (Ridley et al., 2003).

Дополнительное значение для миграции клетки имеет транспорт органелл, в котором участвуют все цитоскелетные структуры, микрофиламенты, микротрубочки и ПФ. Для транспорта органелл существенное значение имеет взаимодействие разных компонентов цитоскелета, например, при транспорте митохондрий (Кулик и др., 2006). Подробнее об этом будет сказано ниже.

*Выбор направления. Поляризация клетки.
Роль ГТФаз семейства Rho в передаче сигналов.
Роль перекиси водорода в поляризации*

Направление движения клетки определяется различными внешними факторами. В качестве таких стимулов могут выступать градиенты различных хемоаттрактантов — цитокинов и факторов роста, как свободных, так и связанных с ВКМ, а также изменение химических или механических свойств субстрата. Кроме того, для некоторых типов клеток также характерна спонтанная поляризация в отсутствие внеклеточных стимулов. Внешние сигналы действуют через сложную систему рецепторов, находящихся в плазматической мембране. Сигнал от рецепторов далее передается в цитоплазму клетки через системы вторичных посредников и регуляторных белков, которые в свою очередь регулируют перестройки цитоскелета, заставляя клетку менять форму и двигаться в выбранном направлении.

Ключевую роль в передаче сигналов играют малые ГТФ-азы семейства Rho. В мигрирующей клетке они регулируют все перестройки актинового цитоскелета, обеспечивающие подвижность. Белок Rac1 отвечает за формирование ламеллоподий и распластывание передней части клетки, стимулируя полимеризацию сети актиновых микрофиламентов по Arp2/3-зависимому механизму через активацию белкового комплекса WAVE (Ridley, 2006). Белок Cdc42 регулирует образование филоподий. RhoA отвечает за образование стресс-фибрилл в задней части клетки по формин-зависимому механизму и регулирует их сокращение через Rho-киназу (ROCK), контролирующую активность миозина (Ridley, 2006). Кроме того, RhoA регулирует сборку фокальных контактов (Ridley et al., 2003).

Малые ГТФ-азы семейства Rho активируются в результате замены ГДФ на ГТФ в их активном центре, и, наоборот, инактивируются при гидролизе

ГТФ до ГДФ. Активность ГТФ-аз, в свою очередь, регулируют другие группы белков: факторы обмена гуанидилнуклеотидов (GEF – guanine nucleotide exchange factor); белки, активирующие ГТФ-азу (GAP – GTPase-activating protein); и ингибиторы диссоциации гуанидил-нуклеотидов (GDI – guanine nucleotide dissociation inhibitor) (Ridley, 2006). Множественная регуляция малых ГТФ-аз обеспечивает цикличность активации-ингибирования этих белков при миграции клетки (Machacek et al., 2009).

Для поляризации клетки, необходимо чтобы процессы, связанные с изменением активности регуляторных белков, были разнесены в клетке во времени и в пространстве. Фактически при миграции в передней части клетки преобладают процессы, связанные с активацией белков Rac1 и Cdc42, в задней части – с белком RhoA (Nalbant et al., 2004; Wu et al., 2009). Локальная активация малых ГТФ-аз семейства Rho может обеспечиваться несколькими разными механизмами. Важным фактором поляризации клетки является распределение фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата (PIP3) в плазматической клеточной мембране (Funamoto et al., 2002; Weiger et al., 2009; Arai et al., 2010). PIP3 синтезируется фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3-киназой), а деградирует в результате дефосфорилирования инозитольного кольца фосфатазами PTEN (3-е положение) или SHIP (5-е положение). При наличии внешнего сигнала, поступающего спереди, PI3-киназа активируется на переднем крае клетки сигналами от рецепторов, что ведет к локальному накоплению там PIP3 и активации Rac1 (Ridley et al., 2003).

Другим способом поддержания локальной активации малых ГТФ-аз служат положительные и отрицательные обратные связи между ними. Известно, что Rac1 и RhoA могут действовать как антагонисты, ингибируя активность друг друга (Evers et al., 2000; Nimnual et al., 2003). Rac1 белок также может активировать PI3-киназу, увеличивая таким образом свою собственную активацию (Welch et al., 2003). Сходным образом белки WAVE/WASP, активирующие Arp2/3-комплекс, могут активировать Rac1 и Cdc42, связываясь с соответствующими GEF и GAP.

Последние исследования, посвященные изучению миграции клеток, активно развивают гипотезу о важной роли пероксида водорода (H_2O_2) в определении поляризации клетки. H_2O_2 может действовать как внутри клетки, так и в качестве межклеточного посредника, поскольку хорошо проходит через плазматическую мембрану (Nithammer et al., 2009).

Основными источниками H_2O_2 в клетке являются дыхательная цепь митохондрий и мембран-

ные NADPH-оксидазы. Аргументом в пользу роли пероксида водорода как сигнальной молекулы в клеточной миграции служит то, что он способен окислять остатки цистеина в активном центре некоторых ферментов, регулируя их активность, а его образование может регулироваться белком Rac1. Белок Rac1 входит в состав наиболее изученных NADPH-оксидаз (NOX1, NOX2, NOX3) в качестве регуляторной субъединицы и необходим для работы комплекса (Bedard, Krause, 2007). Было также показано, что Rac1 может регулировать образование АФК в митохондриях (Wegner, Werb, 2002).

К числу белков, регулируемых H_2O_2 , относится фосфатаза PTEN, активность которой снижается под действием пероксида (Kwon, 2004). Также показано, что H_2O_2 может ингибировать низкомолекулярную фосфотирозин-фосфатазу (LMW-PTP), фосфорилирующую и активирующую p190Rho-GAP, который переводит RhoA в неактивное состояние (Nimnual et al., 2003). LMW-PTP является важным регулятором клеточной адгезии, который дефосфорилирует киназу фокальных контактов (ФАК) (Chiarugi et al., 2003).

Новые данные, указывающие на роль пероксида водорода в поляризации клетки, были получены благодаря использованию белковых биосенсоров на основе химерного белка HyPer (Markvicheva et al., 2011). Исследователям удалось прямо показать неоднородность распределения в живой клетке пероксида водорода при ее поляризации (Mishina et al., 2011).

Возможная роль пероксида водорода в поляризации клетки позволяет по-новому взглянуть на участие внутриклеточного транспорта в этом процессе. Митохондрии, как было указано, являются одним из основных источников пероксида водорода в клетке. Поэтому транспорт митохондрий в направлении активного края клетки может быть тесно связан с процессом поляризации. Особое значение в связи с этим приобретают новые данные по влиянию виментиновых ПФ на функции митохондрий в клетке (Черноиваненко и др., 2011). Эти данные позволяют предположить, что участие виментина в поляризации и миграции клетки может быть связано с работой митохондрий.

Участие виментина в молекулярных механизмах миграции

В последнее время были получены новые данные, свидетельствующие об участии виментиновых ПФ в процессах клеточной миграции. В настоящей работе не ставится задача исчерпывающего описания всех клеточных функций виментина,

поэтому мы остановимся только на нескольких важных в методическом отношении работах.

Виментин и клеточные контакты

Фокальные контакты обычно описываются как структуры, фиксирующие актиновый цитоскелет, однако было показано, что виментин также может входить в состав особых клеточных контактов с внеклеточным матриксом (ВКМ). Эти структуры названы контактами с ВКМ, содержащими виментин (vimentin-associated matrix adhesions – VMAs) (Gonzales et al., 2001). VMAs обычно содержат интегрины $\alpha 2\beta 1$ или $\alpha V\beta 3$. Такие контакты взаимодействуют как с актиновыми микрофиламентами при помощи винкулина, так и с виментиновыми ПФ при помощи плектина (Burgstaller et al., 2010). Виментиновые ПФ по-видимому играют важную роль в регуляции размера и стабильности VMAs (Tsuruta, Jones, 2003). Виментин также может регулировать специфичность контактов к различным компонентам ВКМ. Например, контакты, содержащие интегрины $\alpha 2\beta 1$, в нетрансформированных эпителиальных клетках способны узнавать ламинин и коллаген, в то время как в трансформированных клетках, экспрессирующих виментин, они узнают только коллаген (Maemura et al., 1995).

Было показано, что виментин участвует в регуляции везикулярного транспорта интегринов в направлении к плазматической мембране. Виментин подвергается быстрому фосфорилированию и дефосфорилированию, которые влияют на его сборку в филаменты. Некоторые сайты фосфорилирования контролируются различными изоформами протеинкиназы С. Было показано, что важную роль в транспорте интегринов играет фосфорилирование N-концевой части виментина протеинкиназой С – эпсилон (PKC ϵ) (Ivaska et al., 2005). Замена N-концевых сайтов фосфорилирования (Ser 4, 6, 7, 8, 9) на аланин нарушает интегриновый гаптотаксис фибробластов, в то время как замена этих серинов на отрицательно-заряженные остатки поддерживает гаптотаксис даже в отсутствие PKC ϵ (Ivaska et al., 2007).

Виментин как каркасный белок

В последнее время многие исследования связывают виментиновые ПФ с процессами передачи сигналов в клетке. Делаются предположения о том, что виментиновые ПФ могут выступать в качестве сигнальных платформ и каркасов для различных сигнальных молекул. Хорошим примером является способность виментина регулировать передачу сигнала в последовательности, включающей протеинкиназу ERK. ERK1/2-путь – один из сигнальных путей, активируемых стимуляцией β -адренергических рецепторов катехоламинами. Src-киназа напрямую связывается с цитоплазматическим доменом рецептора и является одним из

ключевых звеньев в активации ERK. Однако в отсутствие сети виментиновых ПФ активация ERK не происходит. Возможно, виментиновые ПФ являются в данном случае одной из регуляторных структур рецептора, которая обеспечивает передачу сигнала через Src на ERK (Kumar et al., 2007).

Важная информация о способности виментина регулировать передачу сигналов была получена из исследований RhoA киназы (ROK α), эффектора белка RhoA. Было показано, что она может фосфорилировать виментин с высокой специфичностью. Обнаруженное прямое взаимодействие виментина с киназой ограничено его N-концевой областью. Активация белка RhoA приводит к ROK α -зависимому коллапсу виментиновых ПФ, одновременной диссоциации киназы от ПФ и ее перемещению на периферию клетки (Sin et al., 1998).

Виментин и динамика ПФ

Виментиновые ПФ являются динамичными структурами. Происходит постоянный обмен между ПФ и свободными субъединицами виментина (Goldman et al., 1999; Helfand et al., 2003). Скорость обмена виментиновых ПФ зависит от их фосфорилирования, и увеличивается, например, во время митоза или стресса. Было показано, что низкополимерные предшественники ПФ транспортируются по микротрубочкам, основной системе внутриклеточного транспорта, при помощи моторных белков – кинезинов и динеина (Helfand et al., 2004). ПФ могут выступать в роли посредников транспорта по микротрубочкам белков, взаимодействующих с ними.

ВЛИЯНИЕ ВИМЕНТИНА НА ПОДВИЖНОСТЬ КЛЕТОК ВО ВЗРОСЛОМ ОРГАНИЗМЕ

Рассмотрев основные универсальные молекулярные механизмы миграции клеток, исследованные в основном на клеточных культурах, перейдем к проблемам, связанным с миграцией разных типов клеток в организме и роли виментина в этих процессах.

Наиболее значимыми процессами, связанными с миграцией клеток во взрослом организме, являются процессы регенерации, заживления ран и иммунного ответа. Фибробласты и лейкоциты сохраняют способность к индивидуальной миграции и после окончания эмбрионального развития в отличие от большинства других типов клеток. Оба эти типа клеток имеют мезенхимальное происхождение и содержат ПФ, построенные из виментина.

Значительные успехи в изучении роли виментина в миграции фибробластов и лейкоцитов были достигнуты благодаря использованию мышей, нокаутных по гену виментина. Кроме проведения экспериментов на животных, клетки которых не

содержат виментин, для изучения роли этого белка были получены культуры виментин-нуль фибробластов. Кроме того, важные данные о роли виментина в миграции клеток были получены при исследовании раковых опухолей различного происхождения. В этой части мы кратко рассмотрим миграцию фибробластов и лейкоцитов и нарушения, связанные с миграцией этих клеток у безвимиентиновых животных. Также мы рассмотрим роль виментина в клетках раковых опухолей.

1. Фибробласты

Фибробласты в культуре являются одной из наиболее изученных моделей миграции клеток, на которой было сделано большинство открытий в данной области. Они представляют собой основной тип клеток волокнистой соединительной ткани, которая образует строму и капсулы различных органов, связки и сухожилия, заполняет пространства между функциональными элементами других тканей, сопровождает нервы и сосуды, а также входит в состав кожи и слизистых оболочек. Основные функции фибробластов связаны с поддержанием целостности соединительной ткани и с процессами регенерации. В нормальной ткани фибробласты малоподвижны и образуют множество стабильных контактов с белками внеклеточного матрикса (Hinz et al., 2007). При повреждении ткани они активируются цитокинами, высвобождающимися из очага воспаления, что приводит к увеличению их подвижности и секреции белков внеклеточного матрикса. Важную роль в активации фибробластов играют изменения механических свойств их микроокружения при повреждении ткани. После активации цитокинами фибробласты мигрируют в поврежденный участок ткани, где далее превращаются в миофибробласты, которые обеспечивают механическое сокращение поврежденного участка и восстановление внеклеточного матрикса (Hinz et al., 2007). В культуре клеток на твердых субстратах фибробласты постоянно находятся в активированном состоянии и характеризуются высокой подвижностью, наличием стресс-фибрилл и повышенной секрецией белков внеклеточного матрикса (Hinz et al., 2007). Скорости миграции фибробластов в культуре составляют порядка 0.5–1.0 мкм/мин.

На модели мышей, нокаутных по гену виментина, было показано, что отсутствие виментина приводит значительному замедлению заживления ран у взрослых животных, а в эмбрионе заживление ран в отсутствие виментина блокируется практически полностью (Eckes et al., 2000). Эти нарушения связаны со снижением способности фибробластов к сокращению и к миграции в поврежденную область и, как следствие, с задержкой трансформации фибробластов в миофибробласты.

В эмбрионах мышей, где заживление ран происходит за счет сократительных способностей самих фибробластов, без их превращения в миофибробласты (McCluskey, Martin, 1995), заживление раны замедляется гораздо сильнее, чем во взрослом организме (Eckes et al., 2000). Похожие данные были получены на культурах фибробластов, полученных из таких мышей. Исследования подвижности таких фибробластов показали снижение способности к спонтанной миграции, миграции в искусственную рану и миграции в направлении градиента различных хемоаттрактантов, таких как фибронектин и PDGF (Eckes et al., 1998). Эксперименты по определению клеточной прочности и жесткости показывают, что фибробласты без виментина менее устойчивы к скручиванию, т.е. менее прочные по сравнению с нормальными. Также снижается их способность сокращать трехмерный коллагеновый гель, на котором они растут (Eckes et al., 1998). Анализ морфологии цитоскелета в таких фибробластах показал ряд изменений в структуре сети актиновых микрофиламентов и фокальных контактов (Eckes et al., 1998). Таким образом, данные, полученные на культуре клеток, соответствуют результатам исследований заживления ран у мышей, лишенных виментина.

2. Лейкоциты

Способность клеток иммунной системы к миграции позволяет им эффективно распознавать и быстро прибывать к месту повреждения или инфекции. Способностью к миграции из сосудистого русла в периферические ткани во взрослом организме обладают все лейкоциты. Однако для лимфоцитов и моноцитов характерна высокая не стимулированная миграция в ткани, тогда как миграция гранулоцитов достигает максимальной активности только при наличии очагов воспаления. Отличается также и дальнейшая судьба разных типов клеток иммунной системы после миграции в ткани. Лимфоциты способны к возвращению из тканей обратно в кровяное русло (рециркуляции) или в лимфатические узлы в зависимости от окружения в котором они впервые встретили чужеродный антиген (Springer, 1994). Моноциты и гранулоциты мигрируют из кровяного русла в ответ на молекулярные изменения на поверхности клеток эндотелия, но не способны к рециркуляции (Springer, 1994).

Важную роль в миграции лейкоцитов играют различные стимулы, которые обеспечивают прибытие определенного типа лейкоцитов в нужное место. Такими стимулами могут быть компоненты бактериальной клеточной стенки, лейкотриены, факторы комплемента и различные хемокины (Jones, 2000). Недавно также была показана роль пероксида водорода как фактора, определяющего

направление миграции лейкоцитов. У личинки Zebrafish при повреждении хвостового плавника клетки эпителия начинают продуцировать увеличенное количество пероксида водорода, который образует устойчивый градиент на расстояние около 100–200 мкм вокруг области повреждения, который выступает в качестве хемоаттрактанта для лейкоцитов (Niethammer et al., 2009).

Лейкоциты являются одними из самых быстрых и чувствительных клеток млекопитающих, мигрирующих со скоростями порядка 10–20 мкм/мин. При этом они способны определять разницу концентраций хемоаттрактанта до 1% на дистанции длины клетки, т.е. около 10–40 мкм (Zigmond, 1977).

Миграция лейкоцитов в ткани происходит в основном в микроциркуляторном русле и наиболее активно протекает на уровне посткапиллярных венул. Она включает в себя серию последовательных адгезионных взаимодействий между лейкоцитами и клетками эндотелия сосудов (Marchesi, Gowans, 1964). Одним из важнейших этапов миграции лейкоцитов является их трансмиграция сквозь эндотелий кровеносных сосудов. Оказалось, что виментиновые ПФ в процессе трансмиграции лейкоцитов также играют важную роль. Они формируют динамичные структуры и в клетках эндотелия, и в лейкоцитах в местах контактов этих двух типов клеток (Ivaska et al., 2007).

Виментин был обнаружен также в филоподиях и подосомах прикрепленных макрофагов. Подосомы – ранние структуры клеточной адгезии, найденные в миелоидных клетках и необходимые для направленного движения и трансмиграции (Calle et al., 2006). В них неполимерный виментин связан с фимбрином, образующим поперечные сшивки между актиновыми микрофиламентами. Это связывание осуществляется N-концевой частью молекулы виментина и зависит от его фосфорилирования (Sogreia et al., 1999). Эндотелиоциты и лейкоциты из мышей, нокаутных по гену виментина, значительно хуже взаимодействуют между собой, вследствие чего нарушается миграция лейкоцитов в ткани, лимфатические узлы и селезенку. Это связано с нарушением экспрессии и распределения поверхностных молекул, необходимых для взаимодействия лейкоцитов с эндотелием (ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток и интегрин- $\beta 1$ на поверхности лейкоцитов) (Niemiinen et al., 2006).

3. Клетки раковых опухолей

Экспрессия различных белков ПФ уже давно используется для выяснения происхождения и агрессивности различных раковых опухолей. Еще в ранних работах было показано, что экспрессия виментина в раковых клетках коррелирует с их

способностью к миграции и инвазии в окружающие ткани (Sommers et al., 1992; Santini et al., 1996; Gilles et al., 1999) и связана с высоким риском метастазирования и неблагоприятным прогнозом (Thomas et al., 1999).

Для развития раковых опухолей эпителиально-го происхождения на поздних стадиях характерно явление эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), когда эпителиальные клетки могут приобретать черты мезенхимальных клеток и способность к индивидуальной миграции и инвазии в окружающие ткани. Для таких клеток характерно появление виментина, потеря базально-апикальной полярности и межклеточных контактов (Thiery, 2002). Этот процесс может ускоряться различными ростовыми факторами, такими как эпидермальный ростовой фактор (EGF) и трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β) (Miyazaki et al., 2006). В настоящее время ЭМП рассматривается как показатель прогрессии опухоли, характеризую высокоинвазивные или метастатические опухоли.

При анализе экспрессии белков ПФ в клетках рака прямой кишки было показано, что наличие виментина характерно для клеток метастаз и не наблюдается в клетках первичной опухоли. Экспрессия виментина сопровождается снижением уровня кератинов и увеличение подвижности клеток (Pascione et al., 2008), а подавление экспрессии виментина с помощью РНК-интерференции приводит к снижению как клеточной пролиферации, так и миграции и инвазии через базальную мембрану в 3 раза по сравнению с независимым контролем. В клетках со сниженной экспрессией виментина начинают появляться тканеспецифичные кератины K13, K14 и K15, и они обладают значительно более низким потенциалом образования новых опухолей. То есть, обращение мезенхимального фенотипа при подавлении экспрессии виментина приводит к восстановлению эпителиальных характеристик и снижению агрессивности опухоли (Pascione et al., 2008).

Похожие результаты были получены также для клеток рака простаты и рака груди. Стабильная экспрессия виментина в клетках рака груди приводит к увеличению инвазивности, в то время как подавление экспрессии с помощью РНК-интерференции приводит к ее значительному снижению (Wei et al., 2008). Кроме того, повышенная экспрессия виментина снижает содержание E-кадгерина, который в норме обеспечивает прочное взаимодействие эпителиальных клеток друг с другом. При экспрессии виментина в клетках эпителия нарушается распределение десмосом и значительно увеличивается динамика фокальных контактов (Wei et al., 2008). Подавление экспрессии вименти-

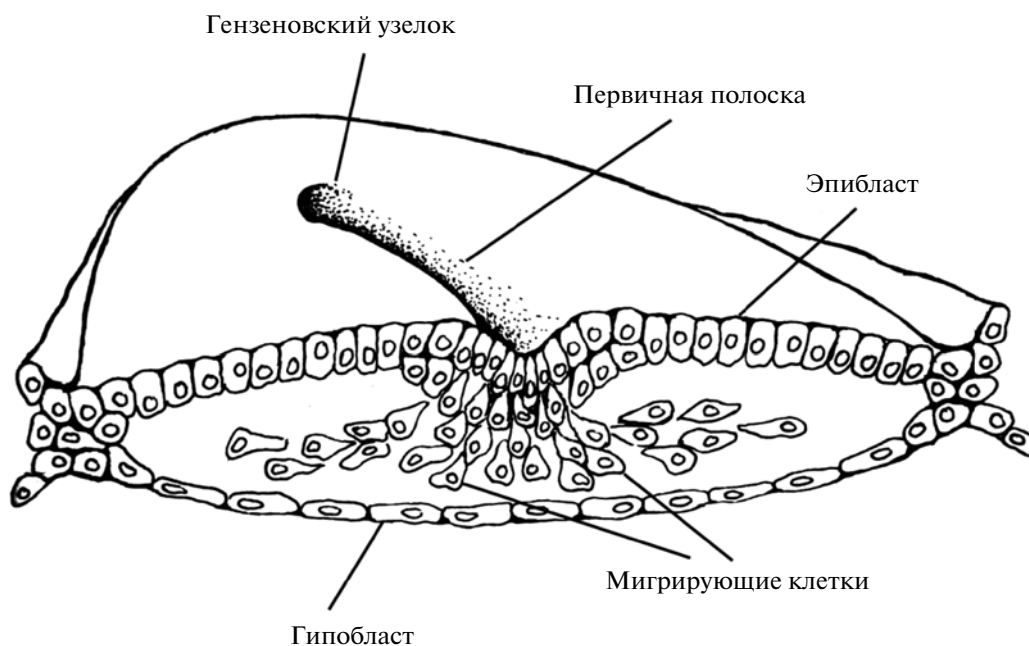


Рис. 1. Миграция клеток через первичную полосу при гаструляции высших позвоночных.

на в клетках метастазирующего рака груди приводит к подавлению миграции и в модели “искусственная рана”, и при инвазии в коллагеновый гель (McInroy, Maatta, 2007). Таким образом, экспрессия виментина характерна для клеток метастазирующих раковых опухолей и является необходимым условием для инвазии раковых клеток в окружающие ткани.

МИГРАЦИЯ КЛЕТОК В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ И ЭКСПРЕССИЯ ВИМЕНТИНА

Развитие любого многоклеточного организма представляет собой сложный многостадийный процесс, в результате которого из одной клетки зиготы образуется все многообразие клеток, тканей и органов. Одним из ключевых процессов, определяющих их своевременное формирование и правильное расположение в организме, является координированная миграция клеток. Миграция клеток играет важную роль на всех стадиях развития, однако можно выделить несколько наиболее важных связанных с ней событий.

Основные события миграции в эмбриогенезе

Гаструляция

Первым и важнейшим событием в эмбриогенезе, для которого необходима миграция клеток, является гаструляция. До гаструляции в процессе дробления также происходит перераспределение

клеток эмбриона, однако оно обусловлено не индивидуальной миграцией клеток, а их делением.

Основной структурой, характерной для процесса гаструляции у высших позвоночных (рептилий, птиц и млекопитающих), является первичная полоска. Она представляет собой центрально расположенное утолщение клеточного пласта на заднем крае зародышевого диска (эпибласта), образующееся в результате миграции клеток из латеральной области заднего отдела эпибласта к центру. По мере поступления клеток в первичную полосу она удлиняется в направлении будущего головного конца зародыша, и в ней возникает углубление, называемое первичной бороздкой, через которую клетки мигрируют в бластоцель (рис. 1). В процессе гаструляции из однослойного зародышевого диска формируется многослойный зародыш, состоящий из 3 зародышевых листков — эктодермы, мезодермы и энтодермы. У высших позвоночных клетки, которые затем дают начало мезодермальному и энтодермальному зародышевым листкам, мигрируют в бластоцель индивидуально, а не в составе эпителиальных пластов, как это происходит у рыб и земноводных. Однако миграция происходит на небольшие расстояния, порядка 1–5 мкм, ее скорость достаточно мала и составляет менее 0.5 мкм/час (Gilbert, 2000).

Миграция клеток нервного гребня

После гаструляции у позвоночных из образовавшихся трех зародышевых листков происходит

формирование различных органов и тканей, органогенез. Из эктодермы образуются клетки трех разных типов — клетки эпидермиса кожи, клетки нервной трубки и клетки нервного гребня. Одним из ключевых событий является образование нейральной эктодермы и замыкание нервной трубки. Нервный гребень представляет собой временную структуру, образующуюся при замыкании нервной трубки между ней и эктодермальным эпителием. Клетки нервного гребня мигрируют на большие расстояния и дают начало огромному числу разнообразных структур (Bronner-Fraser et al., 1991).

Клетки нервного гребня подразделяются на несколько типов в зависимости от происхождения и расположения в эмбрионе. Клетки черепного нервного гребня происходят из головного и шейного отделов и дают начало хрящам и костям черепа, черепным нервам, глии, соединительной ткани тимуса и щитовидной железы, зубам, костям среднего уха и нижней челюсти (Serbedzija et al., 1992; Trainor, 2005). Клетки сердечного нервного гребня мигрируют из похожих регионов головы и шеи и формируют выходящие из сердца сосуды, сердечные перегородки и часть вентрикулярного миокарда (Hutson, Kirby, 2003; Brown, Baldwin, 2006; Hutson, Kirby, 2007). Клетки туловищного отдела нервного гребня мигрируют со спинной части эмбриона и дают начало сенсорным и симпатическим нейронам, надпочечникам, клеткам Шванна и пигментным клеткам кожи (Hutson, Kirby, 2007). Клетки вагусного и крестцового нервного гребня мигрируют из двух противоположных сторон, заселяют желудочно-кишечный тракт и дифференцируются в нейроны, его иннервирующие (Young, Newgreen, 2001; Anderson et al., 2006).

Для разных частей нервного гребня расстояние и продолжительность миграции могут сильно варьировать. В развитии мыши миграция клеток разных отделов нервного гребня начинается с 8.5—9 дня развития и продолжается для некоторых отделов до 14 дня. Соответственно, длительность миграции разных популяций клеток нервного гребня колеблется от 24 часов для головного нервного гребня до 5 суток для вагусного и сердечного отделов (Serbedzija et al., 1992; Young, Newgreen, 2001). Расстояния миграции также сильно варьируют: от 1000 мкм для клеток крестцового нервного гребня до 5000—6000 мкм для клеток вагусного отдела нервного гребня (Young, Newgreen, 2001). Примерные пути и продолжительность миграции разных отделов нервного гребня показаны на рис. 2.

Миграция первичных половых клеток

Индивидуальная миграция также характерна для предшественников половых клеток (Chiquoine, 1954; Molyneaux, Wylie, 2004). В развитии мыши первичные половые клетки формируются

из задней части зародышевого диска и в процессе гастрюляции мигрируют через первичную полосу. На срок развития 7.5 суток они обнаруживаются в основании аллантаоиса (Ginsburg et al., 1990). Затем на 9—9.5 сутки развития они мигрируют через новообразованную заднюю кишку и затем вверх по ее дорсальной стороне в половой гребень. Большая часть первичных половых клеток достигает развивающейся гонады к 11 суткам после оплодотворения (Molyneaux, Wylie, 2004). Средняя скорость их миграции может достигать 21 мкм/час для эмбриона мыши.

Экспрессия виментина в эмбриогенезе

Экспрессия виментина у разных классов позвоночных сильно отличается по времени. В целом, у высших позвоночных виментин начинает экспрессироваться гораздо раньше, чем у рыб и земноводных. В развитии млекопитающих и птиц виментин впервые обнаруживается уже на стадии гастрюляции в первичных мезенхимальных клетках — клетках, которые мигрируют из эктодермы через специальную область, называемую первичной полоской, и затем дают начало мезодерме (Franke et al., 1982; Page, 1989). Исследование экспрессии белков ПФ на ранних стадиях эмбриогенеза птиц и млекопитающих с помощью иммунохимического окрашивания показало, что антитела к виментину окрашивают центральную область зародышевого диска, включая первичную полосу (Page, 1989). Клетки, расположенные ближе к периферии зародышевого диска, экспрессируют кератины (Page, 1989). У рыб и амфибий на стадии гастрюляции виментин не обнаруживается (Dent et al., 1989). Считается, что такое различие может быть обусловлено разными механизмами гастрюляции. У высших позвоночных гастрюляция осуществляется за счет миграции индивидуальных клеток, в то время как у рыб и амфибий происходит миграция целых эпителиальных пластов.

После окончания гастрюляции экспрессия виментина наблюдается в клетках формирующейся нервной трубки. У высших позвоночных виментин появляется еще в нервной пластинке, до замыкания нервной трубки (Cochard, Paulin, 1984; Page, 1989). У амфибий виментин обнаруживается впервые во время замыкания нервной трубки, в клетках, находящихся на ее латеральных границах (Dent et al., 1989). Кроме того виментин обнаруживается в клетках нервного гребня, находящимися между нервной трубкой и эктодермальным эпителием. Однако в некоторых линиях клеток нервного гребня он появляется уже после начала их миграции (Bronner-Fraser et al., 1991).

На более поздних стадиях развития виментин обнаруживается в клетках эндотелия формирую-

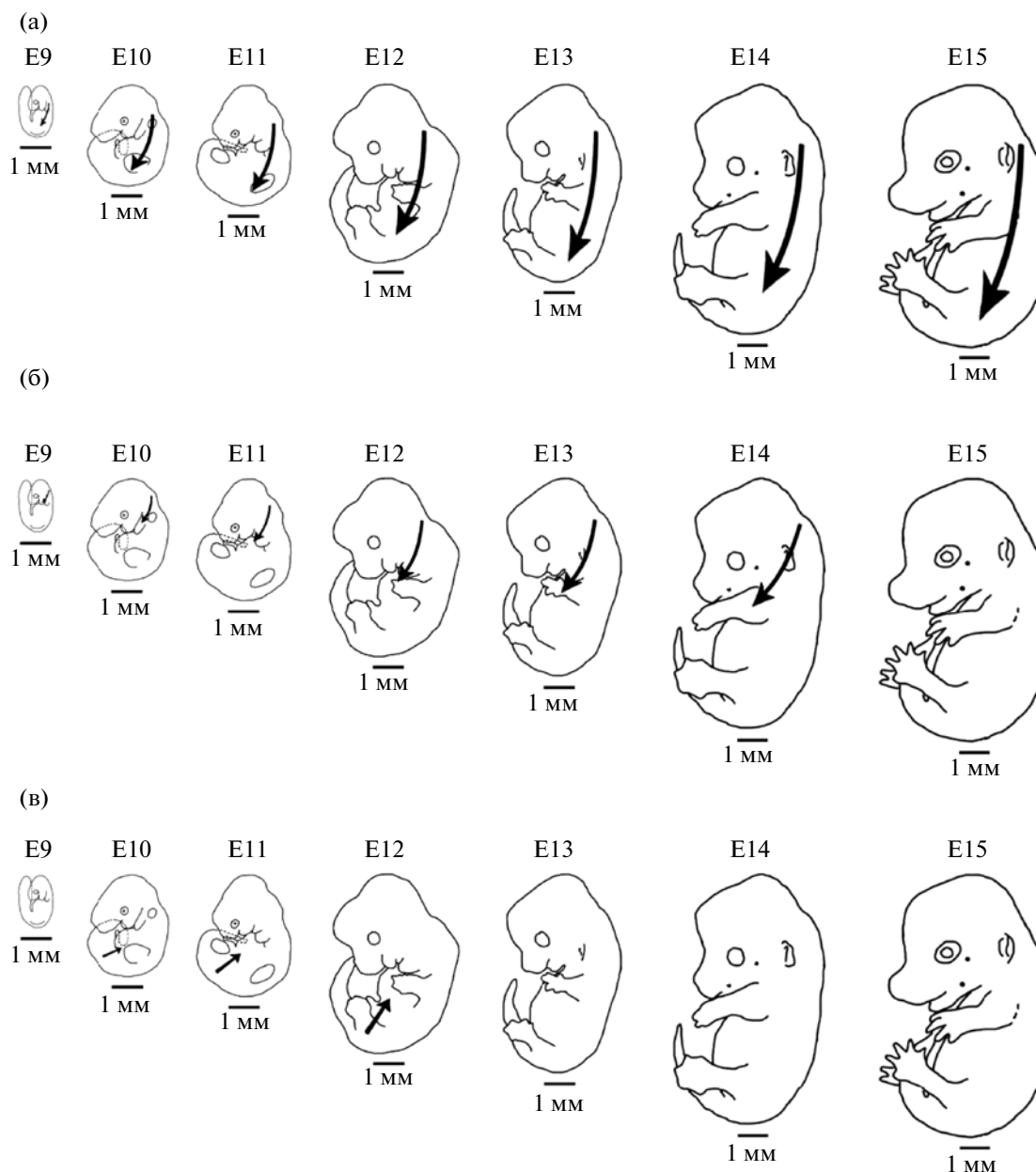


Рис. 2. Миграция клеток нервного гребня на разных стадиях эмбрионального развития мыши. а – Миграция клеток вагусного НГ; б – миграция клеток сердечного НГ; в – миграция клеток крестцового НГ (на основе данных <http://www.emouseatlas.org>).

щихся кровеносных сосудов, различных мезенхимальных клетках, в клетках глии и нейронах, а также в предшественниках мышечных клеток.

Таким образом, в эмбриогенезе высших позвоночных практически все мигрирующие индивидуально клетки, кроме первичных половых клеток, экспрессируют виментин в качестве основного белка ПФ.

Однако получение мышей, нокаутных по гену виментина, показало, что отсутствие виментина, к

всеобщему удивлению, не приводит к серьезным нарушениям в отношении развития и способности к размножению (Colucci-Guyon et al., 1994). При этом в клетках, в норме экспрессирующих виментин, не наблюдается компенсаторной экспрессии других белков ПФ. Позднее более детальный анализ показал, что отсутствие виментина все же приводит к нарушениям миграции клеток у таких мышей, но уже во взрослом состоянии. У них наблюдается замедленное заживление ран, связанное с

нарушением способности фибробластов к миграции, и нарушение миграции лейкоцитов в ткани (Eckes et al., 1998; Nieminen et al., 2006).

Нужен ли виментин для миграции в эмбриогенезе?

Суммируя рассмотренные выше события миграции клеток в течение эмбриогенеза и во взрослом организме, можно сделать вывод, что практически все индивидуально мигрирующие клетки содержат ПФ, построенные из виментина. Однако отсутствие виментина приводит к нарушению миграции только клеток взрослого организма, в то время как эмбриональное развитие без виментина происходит нормально. В чем же причины таких различий?

Одним из ключевых различий может являться разница в скоростях движения клеток. В таблице суммированы скорости движения разных линий клеток в процессе эмбрионального развития, клеток во взрослом организме и в культуре. Оценки скоростей в эмбриональном развитии даны на основе известного времени миграции каждой линии клеток и размеров эмбриона на соответствующих стадиях. Размеры эмбриона и максимальные расстояния миграции каждой линии клеток подсчитаны по интерактивному атласу развития мыши доступному на <http://www.emouseatlas.org>. При подсчете скоростей миграции клеток в эмбриональном развитии нами учитывалось значительное для некоторых линий клеток увеличение размеров эмбриона за время их миграции. Такое увеличение может быть более чем 10–20-кратным для длительно мигрирующих клеток. Приведенные данные показывают, что в целом миграция клеток на ранних стадиях (гастрюляция) и миграция первичных половых клеток происходят с достаточно низкими скоростями: <0.5 мкм/час (<0.01 мкм/мин) и 10–20 мкм/час (0.15–0.3 мкм/мин). В то же время скорости миграции клеток во взрослом организме значительно выше: 10–20 мкм/мин – для лейкоцитов и 0.5–1.0 мкм/мин для фибробластов. У фибробластов, полученных из мыши нокаутной по гену виментина, наблюдается снижение скорости миграции в рану и в направлении градиента хемоаттрактантов на 45–60% (Eckes et al., 1998), то есть примерно до скоростей порядка 0.25–0.5 мкм/мин, что все равно остается выше скорости миграции половых клеток и значительно выше скорости миграции клеток при гастрюляции.

Скорости миграции клеток нервного гребня, с другой стороны, сопоставимы со скоростями миграции фибробластов и оценочно составляют 20–40 мкм/час (0.3–0.7 мкм/мин), хотя некоторые источники приводят и большие значения. Однако при этом стоит учитывать, что миграция этих кле-

ток в эмбриогенезе продолжается достаточно долго (от 1 до 4 суток для развития мыши), за это время размеры эмбриона могут увеличиваться в несколько раз (рис. 2). Например, миграция клеток сердечного отдела нервного гребня происходит с 8.5 по 13.5 дни развития мыши. За это время размеры эмбриона увеличиваются от 1000 мкм до 10–15 мм, то есть в 10–15 раз (рис. 26). То есть значительную часть расстояния мигрирующие клетки преодолевают за счет роста самого эмбриона, а не за счет индивидуальной миграции. Средние скорости с поправкой на рост эмбриона составляют уже порядка 0.2–0.4 мкм/мин, что примерно в 2 раза меньше средней скорости движения фибробластов и сопоставимо со скоростями движения фибробластов без виментина и эпителиальных клеток. Таким образом, в культуре и во взрослом организме клетки с виментином мигрируют с большими средними скоростями, чем клетки без виментина. А в процессе эмбриогенеза миграция даже клеток с виментином происходит в несколько раз медленнее.

Линия клеток	Скорость, мкм/мин
<i>Миграция клеток в эмбриональном развитии</i>	
Клетки эпибласта	<0.05
Нервный гребень	0.2–0.4
Первичные половые клетки	0.15–0.30
<i>Фибробласты</i>	
В ткани	~0.7
В культуре	0.5–1.0
<i>Фибробласты без виментина</i>	
Без виментина в ткани	~0.4
Без виментина в культуре	0.25–0.5
Лейкоциты	5.0–10.0

ток в эмбриогенезе продолжается достаточно долго (от 1 до 4 суток для развития мыши), за это время размеры эмбриона могут увеличиваться в несколько раз (рис. 2). Например, миграция клеток сердечного отдела нервного гребня происходит с 8.5 по 13.5 дни развития мыши. За это время размеры эмбриона увеличиваются от 1000 мкм до 10–15 мм, то есть в 10–15 раз (рис. 26). То есть значительную часть расстояния мигрирующие клетки преодолевают за счет роста самого эмбриона, а не за счет индивидуальной миграции. Средние скорости с поправкой на рост эмбриона составляют уже порядка 0.2–0.4 мкм/мин, что примерно в 2 раза меньше средней скорости движения фибробластов и сопоставимо со скоростями движения фибробластов без виментина и эпителиальных клеток. Таким образом, в культуре и во взрослом организме клетки с виментином мигрируют с большими средними скоростями, чем клетки без виментина. А в процессе эмбриогенеза миграция даже клеток с виментином происходит в несколько раз медленнее.

Можно предположить, что виментин необходим только в случае движения с достаточно высокими скоростями, как при миграции клеток во взрослом организме. Поскольку средняя скорость определяется как расстояние пройденное за определенное время без учета траектории движения, ее значение будет сильно зависеть от направленности движения клетки. Возможно, виментин не влияет непосредственно на способность клеток к движению, но при этом увеличивает направленность их миграции. Например, наличие виментина может влиять на длительность движения клетки в уже выбранном направлении. Или, другими словами, виментин может поддерживать уже мигрирующую клетку в поляризованном состоянии и уменьшает

вероятность смены направления движения, что в целом приводит к увеличению общей эффективности миграции. Такое действие виментина подтверждается снижением способности фибробластов без виментина мигрировать в направлении градиента различных ростовых факторов (Eckes et al., 1998). В пользу этого предположения также говорят результаты недавней работы, в которой исследовалось влияние экспрессии виментина в эпителиальных клетках на их форму и подвижность (Mendez et al., 2010). Было показано, что экспрессия виментина приводит к удлинению клеток, нарушению контактов с соседними эпителиальными клетками и увеличению подвижности почти в 2 раза с 0.24 до 0.4 мкм/мин.

Наши недавние результаты показывают, что виментин может регулировать распределение и функциональные свойства митохондрий, такие как их трансмембранный потенциал (Черноиваненко и др., 2011). По нашим предварительным данным связывание митохондрий с виментином снижает в них продукцию пероксида водорода. Кроме того наши данные показывают, что связь митохондрий с виментином может регулироваться различными внутриклеточными факторами, такими как протеинкиназа С (Некрасова и др., 2007). Можно предположить, что в поляризованной клетке такая регуляция приводит к неравномерному распределению митохондрий, связанных и не связанных с виментином, и таким образом, к созданию градиента пероксида водорода в клетке. Как уже обсуждалось выше, такой градиент пероксида водорода в мигрирующей клетке может поддерживать ее поляризацию и, как следствие, увеличивать эффективность миграции.

На основе сравнения экспрессии виментина у разных классов позвоночных можно предложить еще одно объяснение нормального развития мышцы без виментина. У рыб и земноводных экспрессия виментина начинается гораздо позже, чем у высших позвоночных, что может быть связано с различием механизмов раннего развития. У низших позвоночных миграция клеток в течение гаструляции происходит в составе эпителиальных пластов, в которых клетки прочно связаны друг с другом, в то время как у высших клетки мигрируют индивидуально. Возможно, регуляция полярности и подвижности клеток виментином является эволюционно новым механизмом и его присутствие обеспечивает лишь дополнительную надежность системам миграции, но не является необходимым для эмбрионального развития.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод, что виментин играет роль в клеточной миграции во взрослом организме, а в эмбриональном развитии его роль не принципи-

альна. Также, нужно учитывать, что в эмбриогенезе процессы миграции клеток строго запрограммированы во времени и пространстве и практически одинаковы во всех организмах одного вида. Миграция же клеток во взрослом организме, напротив, является более непредсказуемой и определяется различными внешними факторами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 10-04-00414-а, 10-04-01582-а и 12-04-32280-мол-а).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода; ВКМ – внеклеточный матрикс; ПФ – промежуточные филаменты; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; Arp 2/3 (actin related protein 2 and 3 containig comlex) – содержащий актин-связанные белки 2 и 3 комплекс, регулирующий полимеризацию актина; Cdc42, Rac1, RhoA – регуляторные белки, малые ГТФ-азы семейства Rho; EGF (epidermal growth factor) – эпидермальный фактор роста; ERK (extracellular regulated MAP-kinase) – MAP-киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; FAK (focal adhesion kinase) – киназа фокальных контактов; GEF (guanine nucleotide exchange factor) – фактор обмена гуанидилнуклеотидов; GAP (GTPase-activating protein) – белок, активирующий ГТФ-азу; GDI (guanine nucleotide dissociation inhibitor) – ингибиторы диссоциации гуанидил-нуклеотидов; LMW-PTP (low molecular weight phosphotyrosine-phosphatase) – низкомолекулярная фосфотирозин-фосфатаза; NADPH – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат; NOX – NADPH-оксидаза; PDGF (platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста; PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) – фосфатидилинозитол-3-киназа; PIP3 – фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат; PKCε – протеинкиназа C-ε; PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten) – фосфатаза, содержащая участок гомологии с тензином, отсутствующая в 10-й хромосоме ряда опухолевых клеток; ROCK (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase) – активируемая Rho-белком киназа, содержащая суперспираль; ROKα (RhoA-kinase) – киназа, активируемая белком RhoA.

SHIP (Src homology 2 domain containing inositol-5-phosphatase) – фосфатаза, дефосфорилирующая фосфатидилинозитолы по 5'-положению и содержащая SH2-домен; Src (Rous Sarcoma) – киназа, характерная для вирусной саркомы Рауса; TGFβ (transforming growth factor-β) – трансформирующий ростовой фактор-β; VMAs (vimentin-associated matrix adhesions) – содержащие виментин кон-

такты с внеклеточным матриксом; WASP (Wiscott–Aldrich Syndrome protein) – белок, характерный для синдрома Вискотта–Олдриха; WAVE (WASP and verprolin homologous protein) – белок, гомологичный WASP и верпролину.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson R.B., Stewart A.L., Young H.M.* Phenotypes of neural-crest-derived cells in vagal and sacral pathways // *Cell. Tissue Res.* 2006. V. 323 (1). P. 11–25.
- Arai Y., Shibata T., Matsuoka S., Sato M.J., Yanagida T., Ueda M.* Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system for random cell migration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107 (27). P. 12399–12404.
- Bedard K., Krause K.H.* The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87 (1). P. 245–313.
- Bershadsky A.D., Ballestrem C., Carramusa L., Zilberman Y., Gilquin B., Khochbin S., Alexandrova A.Y., Verkhovskiy A.B., Shemesh T., Kozlov M.M.* Assembly and mechanosensory function of focal adhesions: experiments and models // *Eur. J. Cell Biol.* 2006. V. 85 (3–4). P. 165–173.
- Bershadsky A.D., Tint I.S., Neyfakh A.A., Jr., Vasiliev J.M.* Focal contacts of normal and RSV-transformed quail cells. Hypothesis of the transformation-induced deficient maturation of focal contacts // *Exp. Cell Res.* 1985. V. 158 (2). P. 433–444.
- Bronner-Fraser M., Stern C.D., Fraser S.* Analysis of neural crest cell lineage and migration // *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 1991. V. 11 (4). P. 214–222.
- Brown C.B., Baldwin H.S.* Neural crest contribution to the cardiovascular system // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. V. 589. 134–154.
- Burgstaller G., Gregor M., Winter L., Wiche G.* Keeping the vimentin network under control: cell-matrix adhesion-associated plectin 1f affects cell shape and polarity of fibroblasts // *Mol. Biol. Cell* 2010. V. 21 (19). P. 3362–3375.
- Burridge K.* Are stress fibres contractile? // *Nature.* 1981. V. 294 (5843). P. 691–692.
- Burridge K., Chrzanowska-Wodnicka M.* Focal adhesions, contractility, and signaling // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1996. V. 12. 463–518.
- Calle Y., Burns S., Thrasher A.J., Jones G.E.* The leukocyte podosome // *Eur. J. Cell Biol.* 2006. V. 85 (3–4). P. 151–157.
- Chiarugi P., Pani G., Giannoni E., Taddei L., Colavitti R., Raugei G., Symons M., Borrello S., Galeotti T., Ramponi G.* Reactive oxygen species as essential mediators of cell adhesion: the oxidative inhibition of a FAK tyrosine phosphatase is required for cell adhesion // *J. Cell Biol.* 2003. V. 161 (5). P. 933–944.
- Chiquoine A.D.* The identification, origin, and migration of the primordial germ cells in the mouse embryo // *Anat. Rec.* 1954. V. 118 (2). P. 135–146.
- Cochard P., Paulin D.* Initial expression of neurofilaments and vimentin in the central and peripheral nervous system of the mouse embryo *in vivo* // *J. Neurosci.* 1984. V. 4 (8). P. 2080–2094.
- Colucci-Guyon E., Portier M.M., Dunia I., Paulin D., Pournin S., Babinet C.* Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype // *Cell* 1994. V. 79 (4). P. 679–694.
- Comen E., Norton L., Massague J.* Clinical implications of cancer self-seeding // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011. V. 8 (6). P. 369–377.
- Correia I., Chu D., Chou Y.H., Goldman R.D., Matsudaira P.* Integrating the actin and vimentin cytoskeletons. adhesion-dependent formation of fimbrin-vimentin complexes in macrophages // *J. Cell Biol.* 1999. V. 146 (4). P. 831–842.
- DeMali K.A., Wennerberg K., Burridge K.* Integrin signaling to the actin cytoskeleton // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003. V. 15 (5). P. 572–582.
- Dent J.A., Polson A.G., Plymkowsky M.W.* A whole-mount immunocytochemical analysis of the expression of the intermediate filament protein vimentin in *Xenopus* // *Development.* 1989. V. 105 (1). P. 61–74.
- Eckes B., Colucci-Guyon E., Smola H., Nodder S., Babinet C., Krieg T., Martin P.* Impaired wound healing in embryonic and adult mice lacking vimentin // *J. Cell Sci.* 2000. V. 113 (Pt 13). P. 2455–2462.
- Eckes B., Dogic D., Colucci-Guyon E., Wang N., Maniotis A., Ingber D., Merckling A., Langa F., Aumailley M., Delouvee A., Koteliansky V., Babinet C., Krieg T.* Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts // *J. Cell Sci.* 1998. V. 111 (Pt 13). P. 1897–1907.
- Evangelista M., Zigmond S., Boone C.* Formins: signaling effectors for assembly and polarization of actin filaments // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116 (Pt 13). P. 2603–2611.
- Evers E.E., Zondag G.C., Malliri A., Price L.S., ten Klooster J.P., van der Kammen R.A., Collard J.G.* Rho family proteins in cell adhesion and cell migration // *Eur. J. Cancer.* 2000. V. 36 (10). P. 1269–1274.
- Franke W.W., Grund C., Kuhn C., Jackson B.W., Illmensee K.* Formation of cytoskeletal elements during mouse embryogenesis. III. Primary mesenchymal cells and the first appearance of vimentin filaments // *Differentiation.* 1982. V. 23 (1). P. 43–59.
- Franke W.W., Schmid E., Osborn M., Weber K.* Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1978. V. 75 (10). P. 5034–5038.
- Fuchs E., Weber K.* Intermediate filaments: structure, dynamics, function, and disease // *Annu. Rev. Biochem.* 1994. V. 63. P. 345–382.
- Funamoto S., Meili R., Lee S., Parry L., Firtel R.A.* Spatial and temporal regulation of 3-phosphoinositides by PI 3-kinase and PTEN mediates chemotaxis // *Cell.* 2002. V. 109 (5). P. 611–623.
- Geiger B., Bershadsky A.* Assembly and mechanosensory function of focal contacts // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001. V. 13 (5). P. 584–592, 2000.
- Gilbert S.F.* *Developmental biology*, Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2000.
- Gilles C., Polette M., Zahm J.M., Tournier J.M., Volders L., Foidart J.M., Birembaut P.* Vimentin contributes to human mammary epithelial cell migration // *J. Cell Sci.* 1999. V. 112 (Pt 24). P. 4615–4625.

- Ginsburg M., Snow M.H., McLaren A. Primordial germ cells in the mouse embryo during gastrulation // *Development*. 1990. V. 110 (2). P. 521–528.
- Goldman R.D., Chou Y.H., Prahla V., Yoon M. Intermediate filaments: dynamic processes regulating their assembly, motility, and interactions with other cytoskeletal systems // *Faseb. J.* 1999. V. 13. Suppl 2. S. 261–265.
- Gonzales M., Weksler B., Tsuruta D., Goldman R.D., Yoon K.J., Hopkinson S.B., Flitney F.W., Jones J.C. Structure and function of a vimentin-associated matrix adhesion in endothelial cells // *Mol. Biol. Cell* 2001. V. 12 (1). P. 85–100.
- Helfand B.T., Chang L., Goldman R.D. The dynamic and motile properties of intermediate filaments // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003. V. 19. P. 445–467.
- Helfand B.T., Chang L., Goldman R.D. Intermediate filaments are dynamic and motile elements of cellular architecture // *J. Cell Sci.* 2004. V. 117 (Pt 2). P. 133–141.
- Hendrix M.J., Seftor E.A., Chu Y.W., Trevor K.T., Seftor R.E. Role of intermediate filaments in migration, invasion and metastasis // *Cancer. Metastasis. Rev.* 1996. V. 15 (4). P. 507–525.
- Hinz B., Phan S.H., Thannickal V.J., Galli A., Bochaton-Piallat M.L., Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 170 (6). P. 1807–1816.
- Hutson M.R., Kirby M.L. Neural crest and cardiovascular development: a 20-year perspective // *Birth. Defects. Res. C. Embryo. Today*. 2003. V. 69 (1). P. 2–13.
- Hutson M.R., Kirby M.L. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2007. V. 18 (1). P. 101–110.
- Ivaska J., Pallari H.M., Nevo J., Eriksson J.E. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling // *Exp. Cell Res.* 2007. V. 313 (10). P. 2050–2062.
- Ivaska J., Vuoriluoto K., Huovinen T., Izawa I., Inagaki M., Parker P.J. PKCepsilon-mediated phosphorylation of vimentin controls integrin recycling and motility // *EMBO J.* 2005. V. 24 (22). P. 3834–3845.
- Jones G.E. Cellular signaling in macrophage migration and chemotaxis // *J. Leukoc. Biol.* 2000. V. 68 (5). P. 593–602.
- Krendel M., Zenke F.T., Bokoch G.M. Nucleotide exchange factor GEF-H1 mediates cross-talk between microtubules and the actin cytoskeleton // *Nat. Cell Biol.* 2002. V. 4 (4). P. 294–301.
- Kumar N., Robidoux J., Daniel K.W., Guzman G., Floering L.M., Collins S. Requirement of vimentin filament assembly for beta3-adrenergic receptor activation of ERK MAP kinase and lipolysis // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282 (12). P. 9244–9250.
- Kwon J.L.S.-R., Yang K.-S., Ahn Y., Kim Y.J., Stadtman E.R., Rhee S.G. Reversible oxidation and inactivation of the tumor suppressor PTEN in cells stimulated with peptide growth factors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004. V. 101. P. 16419–16424.
- Machacek M., Hodgson L., Welch C., Elliott H., Pertz O., Nalbant P., Abell A., Johnson G.L., Hahn K.M., Danuser G. Coordination of Rho GTPase activities during cell protrusion // *Nature*. 2009. V. 461 (7260). P. 99–103.
- Maemura M., Akiyama S.K., Woods V.L., Jr., Dickson R.B. Expression and ligand binding of alpha 2 beta 1 integrin on breast carcinoma cells // *Clin. Exp. Metastasis*. 1995. V. 13 (4). P. 223–235.
- Mao Y., Schwarzbauer J.E. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process // *Matrix. Biol.* 2005. V. 24 (6). P. 389–399.
- Marchesi V.T., Gowans J.L. The Migration of Lymphocytes through the Endothelium of Venules in Lymph Nodes: An Electron Microscope Study // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1964. V. 159. P. 283–290.
- Markvicheva K.N., Bilan D.S., Mishina N.M., Gorokhovatsky A.Y., Vinokurov L.M., Lukyanov S., Belousov V.V. A genetically encoded sensor for H₂O₂ with expanded dynamic range // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. V. 19 (3). P. 1079–1084.
- McCluskey J., Martin P. Analysis of the tissue movements of embryonic wound healing—DiI studies in the limb bud stage mouse embryo // *Dev. Biol.* 1995. V. 170 (1). P. 102–114.
- McInroy L., Maatta A. Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. V. 360 (1). P. 109–114.
- Mendez M.G., Kojima S., Goldman R.D. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition // *Faseb. J.* 2010. V. 24 (6). P. 1838–1851.
- Mishina N.M., Tyurin-Kuzmin P.A., Markvicheva K.N., Vorotnikov A.V., Tkachuk V.A., Laketa V., Schultz C., Lukyanov S., Belousov V.V. Does cellular hydrogen peroxide diffuse or act locally? // *Antioxid. Redox. Signal.* 2011. V. 14 (1). P. 1–7.
- Miyazaki H., Patel V., Wang H., Ensley J.F., Gutkind J.S., Yeudall W.A. Growth factor-sensitive molecular targets identified in primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma using microarray analysis // *Oral. Oncol.* 2006. V. 42 (3). P. 240–256.
- Molyneaux K., Wylie C. Primordial germ cell migration // *Int. J. Dev. Biol.* 2004. V. 48 (5–6). P. 537–544.
- Mullins R.D., Pollard T.D. Structure and function of the Arp2/3 complex // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1999. V. 9 (2). P. 244–249.
- Nalbant P., Hodgson L., Kraynov V., Tutchkine A., Hahn K.M. Activation of endogenous Cdc42 visualized in living cells // *Science*. 2004. V. 305 (5690). P. 1615–1619.
- Nieminen M., Henttinen T., Merinen M., Marttila-Ichihara F., Eriksson J.E., Jalkanen S. Vimentin function in lymphocyte adhesion and transcellular migration // *Nat. Cell Biol.* 2006. V. 8 (2). P. 156–162.
- Niethammer P., Grabher C., Look A.T., Mitchison T.J. A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish // *Nature*. 2009. V. 459 (7249). P. 996–999.
- Nimnual A.S., Taylor L.J., Bar-Sagi D. Redox-dependent downregulation of Rho by Rac // *Nat. Cell Biol.* 2003. V. 5 (3). P. 236–241.
- Nobes C.D., Hall A. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia // *Cell*. 1995. V. 81 (1). P. 53–62.

- Osborn M., Weber K.* Tumor diagnosis by intermediate filament typing: a novel tool for surgical pathology // *Lab. Invest.* 1983. V. 48 (4). P. 372–394.
- Paccione R.J., Miyazaki H., Patel V., Waseem A., Gutkind J.S., Zehner Z.E., Yeudall W.A.* Keratin down-regulation in vimentin-positive cancer cells is reversible by vimentin RNA interference, which inhibits growth and motility // *Mol. Cancer Ther.* 2008. V. 7 (9). P. 2894–2903.
- Page M.* Changing patterns of cytokeratins and vimentin in the early chick embryo // *Development.* 1989. V. 105 (1). P. 97–107.
- Pankov R., Cukierman E., Katz B.Z., Matsumoto K., Lin D.C., Lin S., Hahn C., Yamada K.M.* Integrin dynamics and matrix assembly: tensin-dependent translocation of alpha(5)beta(1) integrins promotes early fibronectin fibrillogenesis // *J. Cell Biol.* 2000. V. 148 (5). P. 1075–1090.
- Petrie R.J., Gavara N., Chadwick R.S., Yamada K.M.* Nonpolarized signaling reveals two distinct modes of 3D cell migration // *J. Cell Biol.* 2012. V. 197 (3). P. 439–455.
- Pollard T.D.* Regulation of actin filament assembly by Arp2/3 complex and formins // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2007. V. 36. P. 451–477.
- Pollard T.D., Beltzner C.C.* Structure and function of the Arp2/3 complex // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2002. V. 12 (6). P. 768–774.
- Pollard T.D., Borisy G.G.* Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments // *Cell.* 2003. V. 112 (4). P. 453–465.
- Ridley A.J.* Rho GTPases and actin dynamics in membrane protrusions and vesicle trafficking // *Trends. Cell Biol.* 2006. V. 16 (10). P. 522–529.
- Ridley A.J., Schwartz M.A., Burridge K., Firtel R.A., Ginsberg M.H., Borisy G., Parsons J.T., Horwitz A.R.* Cell migration: integrating signals from front to back // *Science.* 2003. V. 302 (5651). P. 1704–1709.
- Santini D., Ceccarelli C., Taffurelli M., Pileri S., Marrano D.* Differentiation pathways in primary invasive breast carcinoma as suggested by intermediate filament and biopathological marker expression // *J. Pathol.* 1996. V. 179 (4). P. 386–391.
- Serbedzija G.N., Bronner-Fraser M., Fraser S.E.* Vital dye analysis of cranial neural crest cell migration in the mouse embryo // *Development.* 1992. V. 116 (2). P. 297–307.
- Sin W.C., Chen X.Q., Leung T., Lim L.* RhoA-binding kinase alpha translocation is facilitated by the collapse of the vimentin intermediate filament network // *Mol. Cell Biol.* 1998. V. 18 (11). P. 6325–6339.
- Sommers C.L., Heckford S.E., Skerker J.M., Worland P., Torri J.A., Thompson E.W., Byers S.W., Gelmann E.P.* Loss of epithelial markers and acquisition of vimentin expression in adriamycin- and vinblastine-resistant human breast cancer cell lines // *Cancer Res.* 1992. V. 52 (19). P. 5190–5197.
- Springer T.A.* Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm // *Cell.* 1994. V. 76 (2). P. 301–314.
- Takada Y., Ye X., Simon S.* The integrins // *Genome Biol.* 2007. V. 8 (5). P. 215.
- Thiery J.P.* Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. V. 2 (6). P. 442–454.
- Thomas P.A., Kirschmann D.A., Cerhan J.R., Folberg R., Seftor E.A., Sellers T.A., Hendrix M.J.* Association between keratin and vimentin expression, malignant phenotype, and survival in postmenopausal breast cancer patients // *Clin. Cancer Res.* 1999. V. 5 (10). P. 2698–2703.
- Trainor P.A.* Specification of neural crest cell formation and migration in mouse embryos // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2005. V. 16 (6). P. 683–693.
- Tsuruta D., Jones J.C.* The vimentin cytoskeleton regulates focal contact size and adhesion of endothelial cells subjected to shear stress // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116 (Pt 24). P. 4977–4984.
- Vasiliev J.M., Gelfand I.M., Domnina L.V., Ivanova O.Y., Komm S.G., Olshevskaja L.V.* Effect of colcemid on the locomotory behaviour of fibroblasts // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1970. V. 24 (3). P. 625–640.
- Wei J., Xu G., Wu M., Zhang Y., Li Q., Liu P., Zhu T., Song A., Zhao L., Han Z., Chen G., Wang S., Meng L., Zhou J., Lu Y., Ma D.* Overexpression of vimentin contributes to prostate cancer invasion and metastasis via src regulation // *Anticancer Res.* 2008. V. 28 (1A). P. 327–334.
- Weiger M.C., Wang C.C., Krajcovic M., Melvin A.T., Rhoden J.J., Haugh J.M.* Spontaneous phosphoinositide 3-kinase signaling dynamics drive spreading and random migration of fibroblasts // *J. Cell Sci.* 2009. V. 122 (Pt 3). P. 313–323.
- Welch H.C., Coadwell W.J., Stephens L.R., Hawkins P.T.* Phosphoinositide 3-kinase-dependent activation of Rac // *FEBS Lett.* 2003. V. 546 (1). P. 93–97.
- Werner E., Werb Z.* Integrins engage mitochondrial function for signal transduction by a mechanism dependent on Rho GTPases // *J. Cell Biol.* 2002. V. 158 (2). P. 357–368.
- Wittmann T., Waterman-Storer C.M.* Cell motility: can Rho GTPases and microtubules point the way? // *J. Cell Sci.* 2001. V. 114 (Pt 21). P. 3795–3803.
- Wu Y.I., Frey D., Lungu O.I., Jaehrig A., Schlichting I., Kuhlman B., Hahn K.M.* A genetically encoded photoactivatable Rac controls the motility of living cells // *Nature.* 2009. V. 461 (7260). P. 104–108.
- Young H.M., Newgreen D.* Enteric neural crest-derived cells: origin, identification, migration, and differentiation // *Anat. Rec.* 2001. V. 262 (1). P. 1–15.
- Zamir E., Katz M., Posen Y., Erez N., Yamada K.M., Katz B.Z., Lin S., Lin D.C., Bershadsky A., Kam Z., Geiger B.* Dynamics and segregation of cell-matrix adhesions in cultured fibroblasts // *Nat. Cell Biol.* 2000. V. 2 (4). P. 191–196.
- Zigmond S.H.* Ability of polymorphonuclear leukocytes to orient in gradients of chemotactic factors // *J. Cell Biol.* 1977. V. 75 (2 Pt 1). P. 606–616.
- Zigmond S.H.* Formin-induced nucleation of actin filaments // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004. V. 16 (1). P. 99–105.
- Кулик А.В., Некрасова О.Е., Минин А.А.* Фибриллярный актин регулирует подвижность митохондрий // *Биологические мембраны.* 2006. Т. 23. С. 42–51.

Некрасова О.Е., Кулик А.В., Минин А.А. Протеинкиназа С регулирует подвижность митохондрий // Биологические мембраны. 2007. Т. 24. С. 126–132.

Некрасова О.Е., Минин А.А., Кулик О.В., Минин А.А. Регуляция фибронектином формы и внутриклеточно-

го распределения митохондрий // Биологические мембраны. 2005. Т. 22 (1). С. 55–65.

Черноиваненко И.С., Матвеева Е.А., Минин А.А. Виментиновые промежуточные филаменты увеличивают потенциал митохондрий // Биологические мембраны. 2011. Т. 28 (1). С. 43–51.

Role of Vimentin in Cell Migration

I. S. Chernoiivanenko^a, An. A. Minin^a, and A. A. Minin^b

^a Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia

^b Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 4, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia
e-mail: alexminin@gmail.com

Abstract—Cell migration plays a crucial role in embryonic development, wound healing, regeneration, inflammation, and immune response, as well as in dissemination of malignant tumors. Vimentin is the marker of migrating cells, but its role in cell migration is still unclear. However, recent studies have revealed novel functions for vimentin related to the migration, such as determination of cellular polarity, regulation of cell contact formation, and arrangement and transport of signal proteins involved in cell motility. The review sums up the latest data on vimentin functions and its involvement in molecular mechanisms underlying cell migration.

Early studies demonstrated that vimentin expression during embryonic development is associated with cell migration. However, having obtained vimentin knockout mice without apparent impairments in development and ability to reproduce, doubts have appeared if vimentin is required for cell migration during embryonic development. In the present review, we also discuss involvement of vimentin in migration processes at different stages of development and try to resolve current contradictions concerning the role of vimentin in various events of cell migration.

Keywords: cell migration, vimentin, intermediate filaments, embryonic development.