

ОБЗОР

УДК 577.3+577.353.23

РЕГУЛЯЦИЯ КОМПЛЕКСОМ Arp2/3 ПРЕОБРАЗОВАНИЙ
АКТИНОВОГО ЦИТОСКЕЛЕТА В КЛЕТКЕ. ОБЗОРА.С. Чемерис¹, А.В. Вахрушева¹, Н.И. Деркачева², О.С. Соколова^{1,*}¹*Кафедра биоинженерии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;*²*Кафедра биохимии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1***e-mail: sokolova@mail.bio.msu.ru*

Цитоскелет представляет собой сеть белковых филаментов и включает микротрубочки, актиновые филаменты и промежуточные филаменты. Филаменты пронизывают всю цитоплазму и участвуют в поддержании формы клетки, организации и прикреплении органелл, а также в транспорте различных молекул, клеточном делении и передаче сигнала. Для осуществления этих разнообразных и сложных процессов составляющие компоненты цитоскелета должны быть очень динамичными и подвижными, быстро перестраиваться, взаимодействовать друг с другом. Это обеспечивается наличием большого количества вспомогательных белков — нуклеаторов, активаторов, инактиваторов полимеризации и деполимеризации актиновых филаментов. В данном обзоре приведено описание регуляции реорганизации актинового цитоскелета белковым комплексом Arp2/3. В клетке комплекс находится в неактивном состоянии. Его активация происходит под воздействием молекул-активаторов, которые изменяют конформацию и пространственное расположение доменов комплекса, обеспечивая его взаимодействие с мономерным и полимерным актином. Активаторы Arp2/3-комплекса известны давно и включают такие белки, как WASP и WAVE. Все активаторы в своем составе имеют специфический домен VCA, который отвечает за связывание их с Arp2/3-комплексом. Структура комплекса с активаторами была изучена с использованием различных физико-химических методов. Инактиваторы комплекса начали изучать лишь недавно. В настоящее время известно не менее пяти разных белков, которые инактивируют Arp2/3-комплекс, связываясь с различными его субъединицами. Примерами инактиваторов могут служить белки коронин, фактор созревания глии и арпин. Данные о структуре Arp2/3-комплекса с инактиваторами были недавно опубликованы и показали, что все белки-инактиваторы переводят его в “открытое” состояние, отдаляя актиноподобные субъединицы комплекса друг от друга. Исследования пространственной организации актин-связывающих белков необходимы для понимания закономерностей взаимодействия между ними при обеспечении жизнедеятельности клетки. Эти данные можно в дальнейшем использовать при поиске новых лигандов с целью предотвращения метастазирования опухолевых клеток.

Ключевые слова: цитоскелет, актин, актин-связывающие белки, Arp2/3-комплекс, арпин, фактор созревания глии, коронин, обзор

Цитоскелет — динамически перестраивающаяся основа клетки, которая обеспечивает ее передвижение, адгезию, поляризацию, деление, поддерживает форму клетки, а также способствует движению органелл. Цитоскелет представлен нитевидными белковыми комплексами или филаментами. Филаменты различаются по химическому составу, ультраструктуре и функциональным свойствам и подразделяются на три типа: микротрубочки, промежуточные филаменты и актиновые филаменты (микрофиламенты).

Актиновые филаменты представляют собой две спирально закрученные нити толщиной 6–8 нм, состоящие из полимеризованных мономеров актина (G-актин). Полимеризация F-актина начинается со сборки трех мономеров G-актина в тример (так

называемое “ядро нуклеации”) и продолжается при спонтанном присоединении АТФ-актина. Образование актиновых филаментов является крайне энергетически невыгодным процессом из-за нестабильности тримеров G-актина [1], поэтому во всех эукариотических и некоторых патогенных прокариотических клетках присутствуют нуклеаторы — белки, стабилизирующие ядро нуклеации актина. К нуклеаторам относятся Arp2/3-комплекс и формины, а также большое семейство факторов, обеспечивающих нуклеацию (Nucleation Promoting Factors, NPF): белки WASp, WAVE, Spire, Cobl, VopL/VopF, TARP и Lmod [2]. Эти молекулы контролируют скорость полимеризации, а также влияют на структуру образуемых сетей актина. Актиновые филаменты (F-актин) полярны, они имеют плюс-конец

(еще называемый “тупым”), на котором идет быстрое связывание G-актина, и минус-конец (“острый”), который растет медленней.

Регуляция работы актинового цитоскелета поддерживается большим набором белков, взаимодействующих с актиновыми филаментами и мономерными молекулами глобулярного актина [3]. В клетке различные актин-связывающие белки выполняют разнообразные функции: тимозин $\beta 4$ блокирует сборку актинового филамента, профилин — обеспечивает замену нуклеотида, превращая АДФ-актин в АТФ-актин, и ингибирует удлинение на остром конце, кофилин действует обратным образом: ингибирует замену нуклеотида и обеспечивает нуклеацию. Кэпирующие белки связываются с растущим актиновым филаментом и блокируют полимеризацию на тупом конце; моторные белки, принадлежащие к семейству миозинов, используют цикл гидролиза АТФ для перемещения вдоль актинового филамента, в основном к тупому концу [4].

В клетке многие актин-связывающие белки находятся в автоингибированном состоянии. Их активация происходит под воздействием молекул-активаторов, которые изменяют конформацию и пространственное расположение доменов актин-связывающих белков, обеспечивая их взаимодействие с мономерным и полимерным актином.

Arp2/3-комплекс и его активация

Движение клеток, происходящее при воспалении, хемотаксисе или метастазировании, как правило, начинается с образования ламеллиподии. Формирование ламеллиподии контролируется комплексом белков с общим названием Arp2/3. Сам по себе Arp2/3-комплекс имеет низкую способность к нуклеации, поэтому для его активации необходимы белки семейства WASp [5]. Arp2/3-комплекс состоит из семи субъединиц: двух актиноподобных (Arp2 и Arp3), а также пяти дополнительных субъединиц: ARPC1 (p40), ARPC2 (p35/p34), ARPC3 (p21/p18), ARPC4 (p20/p19) и ARPC5 (p16/p15). Кристаллическая структура бычьего Arp2/3-комплекса была определена в 2001 г. с разрешением $2\text{ \AA}$ [6] (рис. 1, А). Было отмечено, что структура субъединиц Arp2 и Arp3 гомологична структуре мономерного актина, и поэтому высказано предположение, что взаимодействие этих двух субъединиц и активатора (WASp) может служить сайтом нуклеации. Однако анализ кристаллической структуры не давал ответ на вопрос, как происходит нуклеация, так как субъединицы Arp2 и Arp3 находились слишком далеко друг от друга. Позже с помощью электронной микроскопии было показано, что Arp2/3-комплекс естественным путем флуктуирует между открытым (неактивным) и закрытым (активным) конформационными состояниями (рис. 1, В и Г) до тех пор, пока не свяжется с актиновым филаментом и не стабилизируется [7]. Arp2/3-комплекс садится на уже существующий (материнский) филамент и в присутствии АТФ,

активаторов и пула актиновых мономеров образует так называемый “узел разветвления” (рис. 1, Б), иницируя рост под углом 70° к материнскому филаменту дочернего актинового филамента, образующего тупой конец для посадки новых мономеров актина и дальнейшей элонгации. С использованием электронной томографии Рулье с соавт. удалось получить реконструкцию узла разветвления [8]. Структурные данные показали, что для формирования дочернего филамента Arp2/3-комплекс подвергается значительным конформационным изменениям. Субъединицы Arp2 и Arp3 сближаются, образуя псевдоактиновый димер, который является платформой для новых мономеров актина. Субъединицы ARPC2 и ARPC4 образуют гетеродимер, представляющий собой важнейшее для функционирования комплекса структурное ядро и отвечающий за присоединение Arp2/3-комплекса к материнскому актиновому филаменту (рис. 2, А). Всего с Arp2/3-комплексом взаимодействуют пять актиновых мономеров материнского филамента, причем те два из них, которые взаимодействуют с гетеродимером ARPC2/ARPC4, также претерпевают конформационные изменения. Таким образом, при образовании узла разветвления все субъединицы Arp2/3-комплекса так или иначе взаимодействуют с материнским филаментом. Площадь их соприкосновения составляет $\sim 9000\text{ \AA}^2$.

Активность Arp2/3-комплекса регулируется факторами нуклеации (Nucleation Promoting Factor, NPF), т.е. активаторами этого комплекса, а также ингибиторами, которые переводят его в неактивное состояние. Считается, что субъединицы Arp2 и Arp3 имеют низкое сродство друг к другу в отсутствие NPF [9]. Наиболее изученные активаторы, к которым относятся WASp и WAVE (WASP-Family Verprolin Homologous Protein; белок, гомологичный верпролину), связываются как с Arp2/3-комплексом, так и с мономерами актина. Этому способствует структурный мотив, общий для всех известных активаторов Arp2/3-комплекса — VCA-домен, состоящий из трех коротких фрагментов: V-мотива (гомолог верпролина, богатого пролиновыми мотивами актин-связывающего белка, также называемый WH2, или гомолог WASP), С-мотива (центрального) и А-мотива (кислотного). V-мотив связывает G-актин, С-мотив способствует связыванию VCA как с мономерами актина, так и с Arp2/3-комплексом, А-мотив связывает только Arp2/3-комплекс [10]. В силу сродства VC-домена к актину и СА-домена к Arp2/3-комплексу, VCA-домен соединяет Arp2/3-комплекс и первые мономеры дочернего филамента, стабилизируя ядро нуклеации. Предполагается, что С-мотив сначала способствует активации Arp2/3-комплекса, а затем предоставляет первый мономер актина для построения дочернего филамента [11]. Свободный VCA-домен неструктурирован, но он приобретает вторичную структуру при контакте с комплексом Arp2/3 или с материнским актиновым филаментом [7, 8, 10, 12]. Таким образом, VCA-домен выполняет следующие функции:

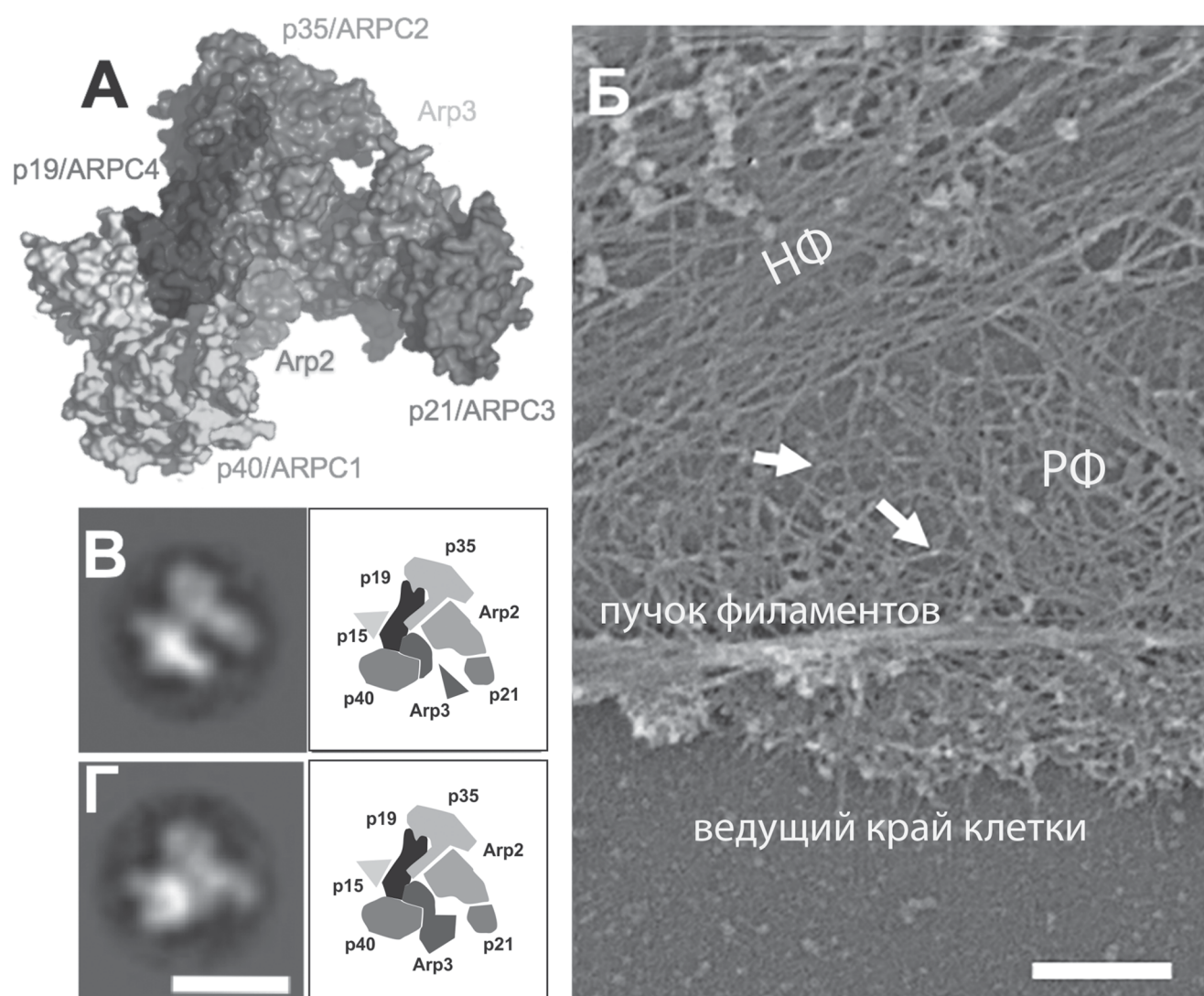


Рис. 1. Структура комплекса Arp2/3. **А** – Кристаллическая структура Arp2/3-комплекса (pdb код: 1K8K), отдельные субъединицы подписаны; **Б** – платиновая реплика сети актиновых филаментов на ведущем крае клетки, стрелками показаны комплексы в узлах разветвления (НФ – неразветвленные филаменты, РФ – разветвленные филаменты, масштабный отрезок – 500 нм). **В** и **Г** – Конформационные изменения Arp2/3-комплекса по данным ПЭМ: **В** – открытый комплекс, слева – ПЭМ-изображение, справа – схематическое изображение (субъединицы подписаны, серая стрелка указывает на щель между Arp2- и Arp3-субъединицами); **Г** – закрытый комплекс, слева – ПЭМ-изображение, справа – схематическое изображение, масштабный отрезок – 10 нм

- вызывает конформационные изменения в Arp2/3-комплексе для сближения субъединиц Arp2 и Arp3;

- повышает сродство Arp2/3 комплекса к материнскому филаменту;

- захватывает первые мономеры актина, иницируя таким образом рост дочернего филамента.

Работа VCA-доменов, в свою очередь, также регулируется. WASP- и WAVE-комплексы в клетке находятся в автоингибированном состоянии. Только после активации ГТФ-азой Ras VCA-мотив становится доступным для связывания с Arp2/3-комплексом [13].

Для изучения взаимодействия Arp2/3-комплекса с VCA-доменами применялись различные методы, такие как малоугловое рентгеновское рассеяние, ядерно-магнитный резонанс, рентгеновская кристаллография, перекрестные сшивки различных доменов и др. На основании полученных данных

были идентифицированы субъединицы Arp2/3-комплекса, отвечающие за связывание с VCA-доменами: Arp2, Arp3, ARPC1 и ARPC3. Было показано, что Arp2/3-комплекс содержит два сайта связывания VCA-доменов. Падрик и Розен [13] показали связывание Arp2/3-комплекса с двумя VCA-доменами, меченными Alexa 488, а Ти с соавторами обнаружили, что с одним Arp2/3-комплексом одновременно могут взаимодействовать два изолированных СА-домена [14]. В одном из последних исследований было показано, что изолированные VCA-домены разных активаторов (N-WASP и WAVE2) в присутствии актина связываются с Arp2/3-комплексом в соотношении 2:1 [15].

Эти данные хорошо согласуются с тем, что активаторы Arp2/3-комплекса обычно кластеризуются на клеточной мембране или связываются с белковыми партнерами-димерами [16, 17]. Связывание сразу двух активаторов, вероятно, способствует

более эффективной активации Arp2/3-комплекса. Недавние исследования показали, что два различных сайта связывания VCA-доменов на Arp2/3-комплексе находятся на субъединицах Arp3 и Arp2/ARPC1, причем сайт на субъединице Arp2/ARPC1 оказывает большее влияние на активацию [13, 15, 18].

Ингибирование Arp2/3-комплекса

Большинство известных факторов деполимеризации актиновых филаментов из семейства ADF (Actin Depolymerization Factors, факторы деполимеризации актина), такие как кофилин, дребрин и Abp1, напрямую связывают актиновый филамент и/или мономер актина. Прямое же взаимодействие Arp2/3-комплекса с инактиваторами, переводящими Arp2/3-комплекс из закрытого (активного) состояния в открытое (неактивное), изучено недостаточно. Различные инактиваторы взаимодействуют с разными субъединицами комплекса (рис. 2, Б–Д). Например, субъединица p35/ARPC2 передает сигналы активации другим субъединицам Arp2/3-комплекса. Мутации в p35/ARPC2-субъединице могут приводить к ингибированию активности и к изменению конформации Arp2/3-комплекса [7]. Ингибитор Arp2/3-комплекса – белок коронин – связывается с этой субъединицей и переводит все молекулы Arp2/3-комплекса, с которыми связан, в открытую (неактивную) конформацию (рис. 2, Б) [7, 18]. Было высказано предположение, что сигналы передаются через длинную С-концевую спираль p35/ARPC2-субъединицы, которая достигает Arp2. Коронины – это высококонсервативные белки, связывающие F-актин и взаимодействующие также с микротрубочками [19]. Они относятся к семейству белков, содержащих WD-повтор. WD-повтор – это структурный мотив, состоящий примерно из 40–60 аминокислот, которые заканчиваются триптофаном (W) и аспаратом (D). Известны семь изоформ коронина, из которых хорошо изучены две – 1А и 1В. Функция коронинов состоит в регуляции клеточной подвижности. Было показано, что нокдаун коронина 1А у мышей приводит к нарушениям работы иммунной системы [20]. Коронин 1В регулирует как образование ламеллиподий, так и общую подвижность клетки. Он отвечает за диссоциацию актиновых филаментов, инактивируя Arp2/3-комплекс. Этот процесс противопоставляется работе белка кортактина – стабилизатора разветвленных актиновых филаментов [21].

Другие известные ингибиторы Arp2/3-комплекса, такие как Pick1 и Gadkin, имитируют под кислотный мотив VCA-домена и являются его прямыми конкурентами за связывание с Arp2/3-комплексом [22].

Схожим образом действует и регулятор Arp2/3-комплекса GMF (Glia Maturation Factor, фактор созревания глии), который имеет гомологию с центральным мотивом VCA-домена. GMF – это высо-

коконсервативный белок с молекулярной массой 18 кДа, он относится к белкам семейства ADP и вызывает диссоциацию дочернего и материнского филаментов. Обнаружено, что GMF препятствует связыванию актина с Arp2/3-комплексом, что отличает GMF от белков семейства ADP/кофилинов. Анализ кристаллической структуры комплекса Arp2/3 с GMF показал, что один сайт связывания с высоким сродством к GMF расположен рядом с субъединицей Arp2 (рис. 2, В) [23]. Однако помимо обычной открытой конформации связывание GMF индуцирует и нетипичную конформацию Arp2/3-комплекса, в которой наблюдается значительный сдвиг субъединицы ARPC3 к Arp3 (рис. 2, Д) [18]. Перекрестные шивки, электронная микроскопия и моделирование показывают наличие второго сайта связывания GMF на субъединице Arp3, имеющего меньшее сродство к GMF [24].

Недавно открытый инактиватор Arp2/3-комплекса – арпин, консервативный белок с молекулярной массой около 25 кДа, синтезируется в ламеллиподиях. В отличие от вышеописанных инактиваторов, арпин не имеет V- и С-мотивов и соединяется с Arp2/3 комплексом через С-концевой А-мотив. Предполагается, что главная роль арпина заключается в контроле направления миграции клеток [25]. Показано, что после удаления арпина из клеток миграция их ускоряется, а траектории движения выпрямляются. Присоединение арпина, а также его отдельного А-домена к активному Arp2/3-комплексу ингибирует дальнейшую полимеризацию актина [25]. С помощью электронной микроскопии и молекулярного моделирования были найдены и охарактеризованы два сайта связывания арпина, расположенные на Arp3-субъединице и рядом с Arp2-субъединицей (рис. 2, Г) [18, 26], что согласуется с наличием двух сайтов связывания для VCA-доменов. Примечательно, что при взаимодействии с инактиваторами различной структуры, взаимодействующими с разными субъединицами, Arp2/3-комплекс претерпевает одинаковые конформационные изменения [7, 18, 24]. Так как присоединение активаторов и ингибиторов значительно изменяет конформацию Arp2/3-комплекса [7, 10, 18], это позволяет тонко регулировать его активность.

В заключение следует отметить, что одним из важных признаков опухолевой трансформации клеток считают изменение цитоскелета. Именно изменения актиновых филаментов непосредственно связывают со способностями раковых клеток к повышенной подвижности и метастазированию. Имеются данные о том, что при опухолевой трансформации клеток происходят изменения в экспрессии генов, кодирующих некоторые актин-связывающие белки, наличие которых коррелирует со способностью клеток к инвазивному росту и метастазированию [27]. Таким образом, молекулы, которые контролируют динамику перестроек актинового цитоскелета, могут иметь большую диагностиче-



Рис. 2. Схема активации и ингибирования комплекса Arp2/3. **А** — активированный комплекс, готовый к нуклеации; **Б** — инактивированный комплекс с присоединенной молекулой коронина; **В** — инактивированный комплекс с присоединенной молекулой GMF1 (стандартная открытая конформация); **Г** — инактивированный комплекс с присоединенными молекулами арпина в двух сайтах связывания; **Д** — инактивированный комплекс с присоединенной молекулой GMF1 (новая открытая конформация). Субъединицы комплекса окрашены, как на рис. 1 **В, Г**

скую ценность [28]. В частности, инактиваторы Arp2/3-комплекса могут применяться для регуляции и предотвращения процессов миграции и метастазирования опухолевых клеток.

Авторы выражают благодарность доктору А. Коллинзу за помощь в получении платиновой реплики. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-14-00234).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lee S.H., Dominguez R. Regulation of actin cytoskeleton dynamics in cells // *Mol. Cells*. 2010. Vol. 29. N 4. P. 311–325.
- Dominguez R. Actin filament nucleation and elongation factors — structure-function relationships // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2009. Vol. 44. N 6. P. 351–366.
- Shimada A., Nyitrai M., Vetter I.R., Kühlmann D., Bugyi B., Narumiya S., Geeves M.A., Wittinghofer A. The core FH2 domain of diaphanous-related formins is an elongated actin binding protein that inhibits polymerization // *Mol. Cell*. 2004. Vol. 13. N 4. P. 511–522.
- Winder S.J., Ayscough K.R. Actin-binding proteins // *J. Cell Sci.* 2005. Vol. 118. N 4. P. 651–654.
- Pfaendtner J., Volkman N., Hanein D., Dalhaimer P., Pollard T.D., Voth G.A. Key structural features of the actin filament Arp2/3 complex branch junction revealed by molecular simulation // *J. Mol. Biol.* 2012. Vol. 416. N 1. P. 148–161.
- Robinson R.C., Turbedsky K., Kaiser D.A., Marchand J.-P., Higgs H.N., Choe S., Pollard T.D. Crystal structure of Arp2/3 complex // *Science*. 2001. Vol. 294. N 5547. P. 1679–1684.
- Rodal A.A., Sokolova O., Robins D.B., Daugherty K.M., Hippenmeyer S., Riezman H., Grigorieff N., Goode B.L. Conformational changes in the Arp2/3 complex leading to actin nucleation // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2005. Vol. 12. N 1. P. 26–31.
- Rouiller I., Xu X.P., Amann K.J., Egile C., Nickell S., Nicastro D., Li R., Pollard T.D., Volkman N., Hanein D. The structural basis of actin filament branching by the Arp2/3 complex // *J. Cell. Biol.* 2008. Vol. 180. N 5. P. 887–895.
- Pollard T.D. Regulation of actin filament assembly by Arp2/3 complex and formins // *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2007. Vol. 36. P. 451–477.
- Xu X.P., Rouiller I., Slaughter B.D., Egile C., Kim E., Unruh J.R., Fan X., Pollard T.D., Li R., Hanein D., Volkman N. Three-dimensional reconstructions of Arp2/3 complex with bound nucleation promoting factors // *EMBO J.* 2012. Vol. 31. N 1. P. 236–247.
- Kelly A.E., Kranitz H., Dtsch V., Mullins R.D. Actin binding to the central domain of WASP/Scar proteins plays a critical role in the activation of the Arp2/3 complex // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. N 15. P. 10589–10597.
- Goley E.D., Rodenbusch S.E., Martin A.C., Welch M.D. Critical conformational changes in the Arp2/3 complex are induced by nucleotide and nucleation promoting factor // *Mol. Cell*. 2004. Vol. 16. N 2. P. 269–279.
- Padrick S.B., Rosen M.K. Physical mechanisms of signal integration by WASP family proteins // *Annu. Rev. Biochem.* 2010. Vol. 79. P. 707–735.
- Ti S.C., Jurgenson C.T., Nolen B.J., Pollard T.D. Structural and biochemical characterization of two binding sites for nucleation-promoting factor WASP-VCA on Arp2/3

complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. Vol. 108. N 33. P. E463–E471.

Boczowska M., Rebowski G., Kast D.J., Dominguez R. Structural analysis of the transitional state of Arp2/3 complex activation by two actin-WCAs // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. 3308.

Padrick S.B., Cheng H.C., Ismail A.M., Panchal S.C., Doolittle L.K., Kim S., Skehan B.M., Umetani J., Brautigam C.A., Leong J.M., Rosen M.K. Hierarchical regulation of WASP/WAVE proteins // *Mol. Cell.* 2008. Vol. 32. N 3. P. 426–438.

Campellone K.G., Webb N.J., Znameroski E.A., Welch M.D. WHAMM is an Arp2/3 complex activator that binds microtubules and functions in ER to Golgi transport // *Cell.* 2008. Vol. 134. N 1. P. 148–161.

Sokolova O.S., Chemeris A., Guo S., Alioto S.L., Gandhi M., Padrick S., Pechnikova E., David V., Gautreau A., Goode B.L. Structural basis of Arp2/3 complex inhibition by GMF, Coronin, and Arpin // *J. Mol. Biol.* 2017. Vol. 429. N 2. P. 237–248.

Gandhi M., Achard V., Blanchoin L., Goode B.L. Coronin switches roles in actin disassembly depending on the nucleotide state of actin // *Mol. Cell.* 2009. Vol. 34. N 3. P. 364–374.

Fger N., Rangell L., Danilenko D.M., Chan A.C. Requirement for coronin 1 in T lymphocyte trafficking and cellular homeostasis // *Science.* 2006. Vol. 313. N 5788. P. 839–842.

Cai L., Makhov A.M., Schafer D.A., Bear J.E. Coronin 1B antagonizes cortactin and remodels Arp2/3-containing

actin branches in lamellipodia // *Cell.* 2008. Vol. 134. N 5. P. 828–842.

Rocca D.L., Martin S., Jenkins E.L., Hanley J.G. Inhibition of Arp2/3-mediated actin polymerization by PICK1 regulates neuronal morphology and AMPA receptor endocytosis // *Nat. Cell. Biol.* 2008. Vol. 10. N 3. P. 259–271.

Luan Q., Nolen B.J. Structural basis for regulation of Arp2/3 complex by GMF // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013. Vol. 20. N 9. P. 1062–1068.

Ydenberg C.A., Padrick S.B., Sweeney M.O., Gandhi M., Sokolova O., Goode B.L. GMF severs actin-Arp2/3 complex branch junctions by a cofilin-like mechanism // *Curr. Biol.* 2013. Vol. 23. N 12. P. 1037–1045.

Dang I., Gorelik R., Sousa-Blin C. et al. Inhibitory signalling to the Arp2/3 complex steers cell migration // *Nature.* 2013. Vol. 503. N 7475. P. 281–284.

Попинако А.В., Антонов М.Ю., Чемерис А.С., Шайтан К.В., Соколова О.С. Анализ взаимодействия Arp2/3-комплекса с инактиватором арпином методом молекулярной динамики // *Биофизика.* 2017. Т. 62. № 6. С. 1–7.

Huff T., Müller C.S., Otto A.M., Netzker R., Hannappel E. β -Thymosins, small acidic peptides with multiple functions // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2001. Vol. 33. N 3. P. 205–220.

Giganti A., Friederich E. The actin cytoskeleton as a therapeutic target: state of the art and future directions // *Prog. Cell Cycle Res.* 2003. Vol. 5. P. 511–525.

Поступила в редакцию
09.11.2017

Принята в печать
15.12.2017

REVIEW

REGULATION OF THE ACTIN CYTOSKELETON TRANSFORMATION IN THE CELL BY Arp2/3 COMPLEX. REVIEW

A.S. Chemeris¹, A.V. Vakhrusheva¹, N.I. Derkacheva², O.S. Sokolova^{1,*}

¹Department of Bioengineering, School of Biology,

Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia;

²Department of Biochemistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Delegatskaya st. 20–1, Moscow, 127473, Russia;

*e-mail: sokolova@mail.bio.msu.ru

The cytoskeleton is formed by a network of protein filaments, including microtubules, actin filaments and intermediate filaments. Filaments permeate the entire cytoplasm; they are involved in maintaining the cell shape, they organize and anchor the organelles, they control the transport of various molecules, cell division and provide signal transduction. To implement these diverse and complex functions, the components of the cytoskeleton must be very dynamic and mobile, be able to rebuilt quickly and interact with each other. This is due to the presence of a large number of actin-binding proteins – nucleators, activators, inactivators of polymerization and depolymerization of actin filaments. This review describes the regulation of actin dynamics by the Arp2/3 complex. In the cell, this complex is in an inactive state. Its activation occurs after the interaction with activators. Activators change the conformation and spatial arrangement of the domains of the Arp2/3 complex, providing its interaction with monomeric and polymeric actin. Activators of the Arp2/3-complex have been known for a long time and include such proteins as WASp and WAVE. All activators possess a specific VCA domain, which is responsible for their binding to the Arp2/3 complex. The structure of the complex with bound activators has been studied using various physico-chemical methods. The inactivators of the complex only recently attracted specific attention of the investigators. At present, at least five different proteins are known to inactivate the Arp2/3 complex by binding to its various subunits. Examples of inactivators are coronin, Gmf and arpin. The structure of the Arp2/3 complex with inactivators was recently published and showed that despite their binding to different subunits of the complex, all

inactivators transform the Arp2/3 complex into an “open” state, moving the actin-like Arp subunits apart from each other. Studies of the spatial organization of actin-binding proteins are necessary for understanding the patterns of interaction between them while providing the vital activity of the cell. These data can later be used in the search for new ligands to prevent metastasis of tumor cells.

Keywords: *cytoskeleton, actin, actin-binding proteins, Arp2/3 complex, arpin, glia maturation factor, coronin, review*

Сведения об авторах

Чемерис Ангелина Сергеевна — аспирант кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-93-5738; e-mail: angelina1707@mail.ru

Вахрушева Анна Владимировна — аспирант кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-5738; e-mail: vakhrusheva.ann@yandex.ru

Деркачева Надежда Игоревна — канд. биол. наук, доц. кафедры биохимии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Тел.: 8-495-938-0005; e-mail: nadya-derk@yandex.ru

Соколова Ольга Сергеевна — докт. биол. наук, проф. РАН, доц. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-938-0005; e-mail: sokolova@mail.bio.msu.ru