

23. MacLeod R.A., Nagel S., Scherr M., Schneider B., Dirks W.G., Uphoff C.C., Quentmeier H., Drexler H.G. Human leukemia and lymphoma cell lines as models and resources. *Curr Med Chem.* 2008, 15, 4: 339—359.
24. Knutsen T., Padilla-Nash H.M., Wangsa D., Barenboim-Stapleton L., Camps J., McNeil N., Difilippantonio M.J., Ried T. Definitive molecular cytogenetic characterization of 15 colorectal cancer cell lines. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49, 3: 204—223.
25. Gribble S.M., Roberts I., Grace C., Andrews K.M., Green A.R., Nacheva E.P. Cytogenetics of the chronic myeloid leukemia-derived cell line K562: karyotype clarification by multicolor fluorescence in situ hybridization, comparative genomic hybridization, and locus-specific fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2000, 118, 1: 1—8.
26. Яковлева Т.К., Ярцева Н.М., Турилова В.И. Прогрессия кариотипа клеточных линий острого миелобластного лейкоза человека. Информационный бюллетень «Клеточные культуры», СПб, изд-во Политехн. ун-та, 2011, 27: 34—45.
27. Roschke A.V., Tonon G., Gehlhaus K.S., McTyre N., Bussey K.J., Lababidi S., Scudiero D.A., Weinstein J.N., Kirsch I.R. Karyotypic complexity of the NCI-60 drug-screening panel. *Cancer Res.*, 2003, 63, 24: 8634—8647.
28. Турилова В.И., Ярцева Н.М., Бикташева Н.П., Бикташев А.Г., Яковлева Т.К. Создание проблемно-ориентированной базы данных по цитогенетике опухолевых клеточных линий человека. Информационный бюллетень «Клеточные культуры», СПб, изд-во Политехн. ун-та, 2007, 22: 33—39.

## **БЫСТРАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ АКТИНОВЫХ МИКРОФИЛАМЕНТОВ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНЕШНИХ ИНДУКТОРОВ**

***Д.Е. Бобков***

ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, [bobkovde@yandex.ru](mailto:bobkovde@yandex.ru)

Обзор посвящён роли актинового цитоскелета в координации проведения внутриклеточных сигналов. При действии на культивируемые немышечные клетки различных биологически активных молекул, таких как ростовые факторы, гормоны и белки внеклеточного матрикса, происходит быстрая реорганизация актинового цитоскелета, которая заключается в частичной или полной разборке актиновых структур с последующим постепенным восстановлением организации цитоскелета. В процессе этой реорганизации можно выделить три последовательные стадии. Первым этапом является ранний клеточный ответ, который включает формирование раффлов и/или микровыростов на периферии клетки. На втором этапе происходит разборка стресс-фибрил и дезорганизация всех типов пучков микрофиламентов, кроме тех, которые находятся в микровыростах. Эти стадии реорганизации системы актиновых микрофиламентов не зависят от типа иммобилизованных лигандов, на которых распластаются клетки. На третьем этапе происходит восстановление

организованной системы пучков микрофиламентов. Этот этап определяется как типом растворимого лиганда, действующего на клетки, так и типом субстрата, на котором клетки распластаны.

**Ключевые слова:** актиновый цитоскелет, малые ГТФ-азы, активные формы кислорода, миозин, тропомиозин, белковые комплексы.

Одним из научных направлений, которыми активно интересовался Георгий Петрович Пинаев в последние годы своей жизни, является изучение той роли, которую играет актиновый цитоскелет в регуляции различных клеточных функций. Исследования актинового цитоскелета культивируемых немышечных клеток являются логичным продолжением более ранних исследований актина в мышечных клетках, начатых Георгием Петровичем в 60-х годах прошлого столетия (1, 2, 3).

В 1970-х годах в ведущих лабораториях мира началось изучение механизмов биологической подвижности немышечных культивируемых клеток. Биохимический анализ белкового состава цитоплазмы выявил наличие в ней типичных сократительных белков — актина, миозина, тропомиозина, альфа-актинина и других. Затем началось интенсивное исследование локализации этих белков в цитоплазме и характера образуемых ими структур при различных функциональных состояниях нормальных и трансформированных клеток. В процессе этих исследований было установлено, что в клетках, выделенных из тканей организма и помещённых в питательные среды, вышеупомянутые белки начинают формировать определённые структуры только после прикрепления клеток к субстрату и распластывания на нём (4, 5).

С помощью методов иммунофлуоресценции с использованием родамин-фаллоидина, специфически окрашивающего фибриллярный актин, а также антител к актин-связывающим белкам, было установлено, что система актин-содержащих микрофиламентов представлена в немышечных клетках в виде нескольких структур с различной пространственной организацией. Выделяют следующие типичные структуры: стресс-фибриллы, сеть актиновых микрофиламентов в ламелле, подмембранный циркулярный тяж микрофиламентов, филоподиальные пучки актиновых филаментов, арки. Формирование этих структур осуществляется с помощью специфических наборов актин-связывающих белков (6).

В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что характер пространственной организации цитоскелета отличается у клеток разного происхождения, а также у нормальных и трансформированных клеток одного происхождения. Отсюда было сделано заключение о

том, что помимо двигательной активности, одной из основных функций цитоскелета является поддержание характерной для разных клеток морфологии.

Позднее было обнаружено, что при действии на клетки факторов, разрушающих структуры актина или микротрубочек (цитохалазин Д или циклогексимид), происходит либо изменение реакции клетки на действие внешних лигандов, либо полная остановка проведения сигнала. На основании этих данных было выдвинуто предположение о том, что состояние цитоскелета важно для проведения сигнала с поверхности клетки в ядро и запуска экспрессии генов. Для проверки этого предположения был проведен анализ структурной организации актинового цитоскелета при распластывании одних и тех же клеток на различных иммобилизованных белках. В ходе этого анализа было, в частности, обнаружено, что распластаные на фибронектине клетки эпидермоидной карциномы человека A431 приобретают полигональную форму и в них преобладают стресс-фибриллы. При распластывании на ламинине в этих же клетках образуются ламеллы, заполненные сетью актиновых филаментов, а если использовать в качестве подложки антитела к рецептору эпидермального фактора роста, то это вызывает появление многочисленных филоподий (7).

Для того чтобы установить, зависят ли выявленные различия в морфологии от типа использованных клеток, или она определяется свойствами выбранных лигандов, аналогичные исследования были проведены на разных нормальных и трансформированных клетках. Оказалось, что характер пространственной организации актинового цитоскелета во всех случаях был один и тот же при распластывании клеток на одинаковых субстратах (8). Полученные результаты привели к заключению о том, что организация актинового цитоскелета во многом определяется не происхождением клеток, а типом лиганд-рецепторных взаимодействий, осуществляемых клеткой в условиях конкретного микроокружения. Так, при распластывании на иммобилизованном фибронектине большое количество стресс-фибрилл формируется в клетках различного происхождения, в том числе в трансформированных фибробластах, или, например, в клетках HeLa — эпителиоидной карциномы человека. При этом оставалось неясным, каковы механизмы, определяющие образование различных структур цитоскелета в зависимости от различных субстратов, предъявляемых клеткам.

Приблизительно в то же время другими авторами было продемонстрировано, что формирование различных структур цитоскелета происходит под влиянием разных малых ГТФ-аз. Эти небольшие по размеру белки (20—30 кДа) находятся в одном из двух

конформационных состояний — ассоциированными с ГТФ (активная форма), либо с ГДФ (неактивная форма). В активном состоянии ГТФ-азы взаимодействуют с эффекторным белком до тех пор, пока связанный ГТФ не гидролизуется до ГДФ. Переключение между активным и неактивным состоянием ГТФ-аз находится под контролем специальных факторов: активирующих (фактор обмена гуаниловых нуклеотидов, GEF), инактивирующих (белки активирующие ГТФ-азы, GAP) и ингибиторов обмена гуаниловых нуклеотидов (GDI) (9, 10).

В ходе экспериментов с введением в клетки соответствующих генов было выявлено, что стресс-фибриллы формируются при активации Rho ГТФ-азы, сеть микрофиламентов формируется при активации Rac ГТФ-азы, а филоподиальные пучки образуются при участии Cdc42. Следует подчеркнуть, что данные результаты были получены при культивировании клеток на бессывороточных средах, то есть в таких условиях, в которых у клеток до активации малых ГТФ-аз отсутствовали выраженные структуры актинового цитоскелета (11, 12).

В процессе дальнейших исследований возникло представление, что внешние сигналы не влияют непосредственно на структуры цитоскелета, а передаются сначала в общую интегрирующую систему, основными элементами которой являются малые ГТФ-азы Rho-семейства: белки Rho, Rac и Cdc42. Таким образом, каждый внешний сигнал преобразуется в сумму заданным образом локализованных и активированных ГТФ-аз. ГТФ-азы, в свою очередь, действуют через систему своих эффекторных киназ. Rho, например, действует через киназу ROCK, через которую сигнал передается на актин-связывающие белки, что приводит к образованию специфичных структур актинового цитоскелета. Rac и Cdc42 активируют JNK и p38-MAP-киназные пути, соответственно (13). Следует отметить, что малые ГТФ-азы играют роль также в регуляции клеточного ответа на неспецифические сигналы. Например, было обнаружено, что воздействие 50 мМ этанола на клетки глиомы С6 в короткие сроки (15 мин) приводит к уменьшению количества стресс-фибрилл и снижению уровня экспрессии RhoA и винкулина. При этом системы микротрубочек и промежуточных филаментов не изменяются. Так как было показано, что антиоксиданты предотвращают вызванные этанолом изменения актинового цитоскелета, авторы предположили, что в этом процессе участвуют активные формы кислорода (14).

При сопоставлении характера актиновых структур, образующихся под влиянием различных внешних лигандов и формирующихся при активации малых ГТФ-аз, было выявлено их большое сходство. Так, стало известно, что активация RhoA происходит в культивируемых клетках как под действием белка внеклеточного матрикса фибронектина, так и под действием

растворимого лиганда — лизофосфатидиловой кислоты. В первом случае сигнал поступает в клетку через интегриновые рецепторы, во втором случае — через рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), но в обоих случаях это приводит к формированию стресс-фибрилл и фокальных контактов (15). В связи с этими данными было высказано предположение о том, что характерные структуры микрофиламентов, выявленные при взаимодействии вышеупомянутых клеток с внешними иммобилизованными белкам, являются результатом активации малых ГТФ-аз.

Для того чтобы проверить это предположение, в нашей лаборатории была проведена обработка клеток, распластанных на белках внеклеточного матрикса, факторами, активирующими малые ГТФ-азы — лизофосфатидиловой кислотой, брадикинином и эпидермальным фактором роста. Исходно предполагали, что в тех клетках, в которых под действием иммобилизованных белков образуются структуры, аналогичные тем, которые возникают под действием активаторов соответствующих ГТФ-аз, никаких изменений в структуре актинового цитоскелета наблюдаться не должно. В остальных случаях обработка факторами, активирующими ГТФ-азы, должна была приводить к изменению существующей структуры актинового цитоскелета. Однако в процессе проведённых экспериментов были получены неожиданные и необъяснимые результаты. Оказалось, что под действием всех использованных факторов происходила сначала разборка цитоскелета, а затем его восстановление. При этом в клетках с изначально слабо выраженной системой актинового цитоскелета, например, в клетках линий A431 или 293, можно было наблюдать практически полную разборку цитоскелета, а в клетках с сильно развитой цитоскелетной системой, например в нормальных фибробластах, происходила лишь частичная разборка цитоскелета. Следует отметить, что этот процесс протекает достаточно быстро, разборка цитоскелета наблюдается уже через 10 мин после добавления лиганда, а примерно через час цитоскелет восстанавливается. При дальнейшем изучении было обнаружено, что явление разборки цитоскелета с последующим восстановлением происходит не только при использовании активаторов малых ГТФ-аз, но и при действии на клетки широкого спектра других агентов, вызывающих различные сигнальные события.

В связи с тем, что сходные перестройки цитоскелета происходят при действии на клетки любых внешних факторов, индуцирующих сигнальных процессы, возникло предположение о существовании единого универсального механизма, приводящего к запуску процесса быстрой разборки цитоскелета. Поскольку известно, что активные формы кислорода (АФК) подавляют

процесс полимеризации актина (16, 17), то возникло предположение, что таким возможным универсальным механизмом регуляции процесса разборки актинового цитоскелета может быть изменение внутриклеточного уровня АФК. Для проверки этого предположения нами был проведён анализ содержания АФК в клетках при действии сигнальных факторов, вызывающих реорганизацию актинового цитоскелета. В ходе измерений уровня АФК в клетке с помощью флуоресцентного зонда на сроках, соответствующих основным стадиям реорганизации цитоскелета, было обнаружено, что через 10 мин после стимуляции клеток одновременно с разборкой актинового цитоскелета наблюдалось увеличение уровня АФК. Затем, через 30 мин этот уровень снижался, и одновременно наблюдалась сборка актинового цитоскелета. Обработка клеток A431 антиоксидантом окситиазолидином (предшественник синтеза глутатиона) приводила к снижению уровня АФК в клетках и одновременно к подавлению разборки цитоскелета в ответ на действие LPA.

В клетках млекопитающих несколько ферментативных систем (ксантиноксидаза, NADPH-оксидаза, циклоксигеназа и др.) продуцируют супероксид (ион молекулы кислорода с неспаренным электроном), который спонтанно или под действием супероксиддисмутазы превращается в перекись водорода ( $H_2O_2$ ). При повышенном образовании в клетке  $H_2O_2$  вызывает оксидативный стресс, тогда как в субтоксических концентрациях  $H_2O_2$  может служить внутриклеточным мессенджером. Показано, что во многих клеточных линиях  $H_2O_2$  образуется в ответ на различные внеклеточные сигналы, включая цитокины (TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL), пептидные ростовые факторы (PDGF, EGF, VEGF, bFGF и инсулин) и агонисты рецепторов, связанных с тримерными G-белками (GPCR) — ангиотензин II, тромбин, лизофосфатидиловая кислота, гистамин, брадикинин (18).

Все имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о том, что активные формы кислорода могут являться одним из важнейших регуляторов динамики актинового цитоскелета, а следовательно и многих клеточных процессов, так или иначе связанных с системой микрофиламентов. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе перестроек актинового цитоскелета в ответ на появление АФК, полностью не ясны.

Таким образом, при изменении микроокружения в ходе культивирования клеток, в том числе при действии на культивируемые немышечные клетки различных биологически активных молекул, таких как ростовые факторы, гормоны и белки внеклеточного матрикса, происходит быстрая реорганизация актинового цитоскелета. Она заключается в частичной или полной разборке системы актиновых микрофиламентов с последующим постепенным их

восстановлением. Следует подчеркнуть, что быстрая разборка цитоскелета является универсальным ответом клетки на широкий ряд стимулов, при этом вновь образующиеся актиновые структуры специфичны для различных лигандов.

Специфичность вновь образуемых структур актинового цитоскелета определяется набором актин-связывающих белков, взаимодействующих друг с другом и с цитоскелетными структурами. В немышечных клетках в состав микрофиламентов входит большое число актин-связывающих белков. Эти белки могут участвовать в регуляции полимеризации/деполимеризации актина или в реорганизации актиновых структур. Большинство белков, образующих сшивки между F-актиновыми фибриллами, включают актин-связывающий кальпонин-подобный домен. Некоторые из них являются белками с мультидоменной организацией и содержат большое число участков связывания с другими цитоскелетными или сигнальными молекулами. Такие белки рассматриваются как скаффолды, то есть структурная основа, на которой собираются другие цитоскелетные, адапторные, моторные и сигнальные белки, а также транскрипционные факторы и белки теплового шока. Такие белки-скаффолды, как например филламин А, в определённых условиях подвергаются протеолизу и продукты их деградации могут играть роль сигнальных молекул, принимая участие в ядерных и цитоплазматических путях передачи сигнала. Считается, что протеолиз скаффолдов может быть одним из основных механизмов, интегрирующих сигнальные пути в клетке. Образующиеся фрагменты называют SIPP (протеолитический пептид, интегрирующий сигналы), и их возникновение может регулироваться процессами фосфорилирования/дефосфорилирования разрезаемых белков (19). Другими примерами скаффолдов могут быть плектин, спектрин или альфа-актинин-4.

Однако роль актин-связывающих белков не ограничена, судя по всему, непосредственным участием в организации структур актинового цитоскелета. При анализе структурных перестроек актинового цитоскелета культивируемых клеток было обнаружено, что некоторые актин-связывающие белки, такие как тропомиозин или альфа-актинин-4, также могут существовать в цитоплазме в виде независимых от структур цитоскелета частиц (мультимолекулярных белковых комплексов) (20). Такие комплексы были выделены в нашей лаборатории из цитоплазмы клеток А431, очищены с помощью гель-хроматографии и проанализированы. При этом с помощью масс-спектрометрии было обнаружено, что в состав цитоплазматического комплекса с альфа-актинином-4 входят такие белки как плектин, спектрин, миозин-9,  $\beta$ -актин, тубулин, БТШ70, БТШ90, р65 субъединица транскрипционного

фактора NF-κB. Было продемонстрировано, что состав этих комплексов может быстро (в течение 10 мин) изменяться при действии на клетки эпидермального фактора роста или фактора некроза опухоли-α (21, 22). Плектин, спектрин и альфа-актинин-4 участвуют в структурной организации цитоскелета, в частности, в организации стресс-фибрилл, фокальных контактов и подмембранной сети актиновых филаментов, и, являясь мультидоменными белками, выступают в роли скаффолдов при образовании цитоплазматических белковых комплексов (23, 24). Система шаперонов БТШ70/БТШ90 видимо способствует стабильности мультимолекулярных комплексов. Миозин-9 является моторным белком с сигнальными функциями, в его хвостовом участке содержится GAP-домен, для которого была показана способность ингибировать Rho (25, 26). В ходе экспериментов с помощью прижизненной микроскопии было выявлено, что миозин-9 привлекается в клетке к местам, где происходит активная полимеризация актина — ламеллоподиям, раффлам и филоподиям (27). Не исключено, что миозин-9 принимает участие в транспорте компонентов этого мультибелкового комплекса в определённые клеточные компартменты. Ранее было показано, что альфа-актинин-4 и p65 субъединица транскрипционного фактора NF-κB совместно локализуются и мигрируют в ядро при действии эпидермального фактора роста на клетки A431 (28). Известно, что активность NF-κB в ядре изменяется циклически в процессе распластывания клеток и соотносится со стадиями формирования актинового цитоскелета (29). Следует подчеркнуть, что хотя миграция p65 в ядро и является хорошо известным фактом, конкретные механизмы транспорта до сих пор неизвестны.

Из эмбриональных фибробластов крысы с помощью гель-фильтрации и моноклональных антител были выделены цитоплазматические комплексы, содержащие высокомолекулярные изоформы тропомиозина (HMW TM). TM — это актин-связывающий белок, стабилизирующий F-актин. В составе этого комплекса, помимо HMW TM и актина, были идентифицированы белки миозин-9, БТШ70, БТШ90. Было показано, что HMW TM перераспределяются из цитоплазматических комплексов на цитоскелетные структуры под действием агента, вызывающего гиперацетилирование внутриклеточных белков — трихостатина А (30). Эти данные позволяют предполагать, что в регуляции состава этих и подобных комплексов могут принимать участие вторичные модификации вовлеченных белков.

Поскольку состав таких цитоплазматических комплексов, включающих скаффолды, актин-связывающие, моторные, сигнальные белки и транскрипционные факторы, может быстро



изменяться после действия на клетку агентов, вызывающих запуск сигнальных каскадов и быструю реорганизацию актинового цитоскелета, то можно предположить, что перечисленные выше комплексы принимают непосредственное участие в регуляции этой реорганизации. Они могут делать это либо за счет запасания, транспортировки и высвобождения структурных компонентов цитоскелета, либо с помощью воздействия на компоненты сигнальных каскадов. В целом, если рассматривать весь цитоскелет как основу для сборки комплексов сигнальных молекул, то наблюдаемая реорганизация актиновых структур может быть необходимым условием для замещения этих комплексов на другие в соответствии с вновь поступившим сигналом об изменении текущего микроокружения. Кроме того, известно, что при полимеризации актина больше всего времени требует стадия нуклеации, на которой образуются зачатки будущих структур. Поэтому наличие подобных зачатков в цитоплазме может способствовать процессу быстрой реорганизации структур цитоскелета.

Таким образом, организация актинового цитоскелета культивируемых клеток зависит от сложной комбинации биологически активных молекул, взаимодействующих с поверхностными рецепторами. В культивируемых клетках цитоскелет формируется в процессе распластывания на субстрате и может зависеть от природы субстрата, от состава питательной среды, плотности культуры и прочих факторов. Актин и актин-связывающие белки, локализуясь во всех компартментах клетки, представляют собой универсальную структурно-регуляторную систему, объединяющую на единой молекулярной основе различные сигнальные каскады и способную быстро реагировать в ответ на изменения клеточного микроокружения.

### Список литературы

1. **Пинаев Г.П.** Структурные изменения актомиозиновых частиц скелетных мышц в онтогенезе. Биохимия, 1964, 30(1): 20—32.
2. **Пинаев Г.П., Хайтлина С.Ю.** Изменение формы и размера частиц актина в онтогенезе. Журн. эволюц. биохим. физиол., 1972, 4(4): 369—374.
3. **Пинаев Г.П.** Сократительные системы клетки: от мышечного сокращения к регуляции клеточных функций. Цитология, 2009, 51(3): 172—181.
4. **Lazarides E.** Immunofluorescence studies on the structure of actin filaments in tissue culture cells. J. Histochem. Cytochem., 1975, 23(7): 507—528.
5. **Pollard T.D., Wehling R.R.** Actin and myosin and cell movement. CRC Crit. Rev. Biochem., 1974, 2(1): 1—65.
6. **Winder S.J., Ayscough K.R.** Actin-binding proteins. Journal of Cell Science, 2005, 118: 651—654.

7. **Are A., Pinaev G., Burova E., Lindberg U.** Attachment of A-431 cells on immobilized antibodies to the EGF receptor promotes cell spreading and reorganization of the microfilament system. *Cell motility and the cytoskeleton*, 2001, 48(1): 24—36.
8. **Арэ А.Ф., Поспелова Т.В., Пинаев Г.П.** Особенности структурной организации актинового цитоскелета нормальных, иммортализованных и трансформированных фибробластов крысы и ее изменения под влиянием белков внеклеточного матрикса. *Цитология*, 1999, 41(8): 707—715.
9. **Etienne-Manneville S., Hall A.** Rho GTPases in cell biology. *Nature*, 2002, 420: 629—635.
10. **Burridge K., Wennerberg K.** Rho and Rac Take Center Stage. *Cell*, 2004, 116: 167—179.
11. **Bishop L., Hall A.** Rho GTPases and their effector proteins. *Biochem. J.*, 2000, 348: 241—255.
12. **Ridley A.** Rho GTPases and cell migration. *J. Cell Sci.*, 2001, 114: 2713—2722.
13. **Kjoller L., Hall A.** Signaling to Rho GTPases. *Exp. Cell Res.*, 1999, 253(1): 166—179.
14. **Loureiro S.O., Heimfarth L., Reis K., Wild L., Andrade C., Guma F.T., Gonçalves C.R., Pessoa-Pureur R.** Acute ethanol exposure disrupts actin cytoskeleton and generates reactive oxygen species in C6 cells. *Toxicology in vitro*, 2011, 25(1): 28—36.
15. **Bourdoulous S., Orend G., MacKenna D.A., Pasqualini R., Ruoslahti E.** Fibronectin matrix regulates activation of Rho and Cdc42 GTPases and cell cycle progression. *The Journal of Cell Biology*, 1998, 143(1): 267—276.
16. **Rhee S.G., Chang T.-S., Bae Y.S., Lee S.-R., Kang S.W.** Cellular Regulation by Hydrogen Peroxide. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14: 211—215.
17. **Lassing I., Schmitzberger F., Björnstedt M., Holmgren A., Nordlund P., Schutt C.E., Lindberg U.** Molecular and structural basis for redox regulation of beta-actin. *J. Mol. Biol.*, 2007, 370(2): 331—348.
18. **Dalle-Donne I., Rossi R., Milzani A., Di Simplicio P., Colombo R.** The actin cytoskeleton response to oxidants: from small heat shock protein phosphorylation to changes in the redox state of actin itself. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001, 31(12): 1624—1632.
19. **Uribe R., Jay D.** A review of actin binding proteins: new perspectives. *Mol. Biol. Rep.*, 2009, 36: 121—125.
20. **Grenklo S., Hillberg L., Rathje L.-S.Z., Pinaev G., Schutt C.E., Lindberg U.** Tropomyosin assembly intermediates in the control of microfilament system turnover. 2008. *European Journal of Cell Biology*. 87: 905—920.
21. **Bolshakova A., Petukhova O., Turoverova L., Tentler D., Babakov V., Magnusson K.-E., Pinaev G.** Extra-cellular matrix proteins induce re-distribution of alpha-actinin-1 and alpha-actinin-4 in A431 cells. *Cell biology international*, 2007, 31(4): 360—365.
22. **Бобков Д.Е., Кропачёва И.В., Пинаев Г.П.** Мультимолекулярные комплексы, содержащие р65 субъединицу фактора NF-κB и белки цитоскелета в клетках A431. *Биологические мембраны*, 2010, 27(1): 133—137.
23. **Broderick M.J.F., Winder S.J.** Towards a complete atomic structure of spectrin family proteins. *Journal of Structural Biology*, 2002, 137: 184—193.
24. **Andra K., Nikolic B., Stocher M., Drenckhahn D., Wiche G.** Not just scaffolding: plectin regulates actin dynamics in cultured cells. *Genes Dev*, 1998, 12: 3442—3451.
25. **Post P.L., Bokoch G.M., Mooseker M.S.** Human myosin-IXb is a mechanochemically active motor and a GAP for rho. *J. Cell. Sci.*, 1998, 7: 941—950.
26. **Bähler M.** Are class III and class IX myosins motorized signalling molecules? *Biochim. Biophys. Acta.*, 2000, 1496(1): 52—59.

27. **van den Boom F., Düssmann H., Uhlenbrock K., Abouhamed M., Bähler M.** The Myosin IXb motor activity targets the myosin IXb RhoGAP domain as cargo to sites of actin polymerization. *Mol. Biol. Cell*, 2007, 18(4): 1507—1518.

28. **Бабаков В.Н., Бобков Д.Е., Петухова О.А., Туроверова Л.В., Кропачева И.В., Подольская Е.П., Пинаев Г.П.** Альфа-актинин-4 и субъединица p65/RelA транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B в клетках A431 локализуются совместно и мигрируют в ядро при действии эпидермального фактора роста. *Цитология*, 2004, 46(12): 1065—1073.

29. **Емельянов А.Н., Петухова О.А., Туроверова Л.В., Кропачева И.В., Пинаев Г.П.** Динамика ДНК-связывающей активности факторов транскрипции в процессе распластывания клеток A431 на иммобилизованных лигандах. *Цитология*, 2006, 48(11): 935—946.

30. **Бобков Д.Е., Айзенштадт А.А., Кропачёва И.В., Пинаев Г.П.** Выделение и анализ состава цитозольных белковых комплексов, содержащих тропомиозин. *Цитология*, 2012, 54(1): 33—43.