

УНИКАЛЬНАЯ РОЛЬ ВИМЕНТИНА В СЕМЕЙСТВЕ БЕЛКОВ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ФИЛАМЕНТОВ

Обзор

© 2024 И.Б. Алиева^{1*}, А.С. Шахов¹, А.А. Даял², А.С. Чуркина¹,
О.И. Парфентьева², А.А. Минин^{2*}

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119992 Москва, Россия; электронная почта: irina_alieva@belozersky.msu.ru

² Институт белка РАН, 119334 Москва, Россия; электронная почта: alexminin@gmail.com

Поступила в редакцию 20.11.2023

После доработки 10.12.2023

Принята к публикации 21.03.2024

Наименее изученный до недавнего времени компонент цитоскелета – промежуточные филаменты (ПФ) – в последние годы находится в зоне пристального внимания и активного исследования. В различных клетках ПФ состоят из разных белков, характерных для данного типа клеток. Накопленные к настоящему моменту данные меняют устоявшиеся представления о ПФ как структурах, обеспечивающих исключительно механическую прочность клеток. Помимо этой роли, было показано их участие в поддержании формы клеток и усилении клеточной адгезии. К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о роли ПФ во множестве других биологических процессов, включая организацию микротрубочек и микрофиламентов, регуляцию ядерной структуры и активности, контроль клеточного цикла и регуляцию путей передачи сигналов. Отдельно следует отметить их активное участие в регуляции некоторых аспектов внутриклеточного транспорта. Среди белков, составляющих ПФ, особое место занимает виментин – как оказалось, он связан с развитием целого спектра различных патофизиологических состояний, включая онкологические заболевания, катаракту, болезнь Крона, ревматоидный артрит и ВИЧ. Учитывая особенности строения виментина, биологические функции различных его частей, его вовлечённость в регуляцию широкого спектра основных клеточных функций и связь с развитием заболеваний человека, в настоящем обзоре мы сосредоточились почти исключительно на виментине и известных к настоящему времени функциях виментиновых ПФ, акцентируя их особую роль в физиологии клеток в сравнении с ПФ, построенными из других белков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитоскелет, микротрубочки, актиновые филаменты, промежуточные филаменты, виментиновые филаменты, митохондрии.

DOI: 10.31857/S0320972524040113 EDN: ZENAYT

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложноорганизованных и функционально универсальных систем клеток животных является цитоскелет – комплекс, состоящий из трёх типов структур: микротрубочек, актиновых филаментов (микрофиламентов) и промежуточных филаментов (ПФ). Цитоскелет участвует во множестве процессов, таких как деление клеток, эндоцитоз и внутриклеточный транспорт,

сохранение и изменение формы клеток, клеточная подвижность и реакции клеток на внешние воздействия. Компоненты цитоскелета образуют высокоструктурированную и динамичную сеть, эффективно реагирующую на внешние и внутренние сигналы быстрой (в минутной шкале) реорганизацией.

Начиная с 80-х годов прошлого века, когда появились новые молекулярно-биологические и клеточные подходы к исследованиям, а затем и новые микроскопические методы, происходил бурный рост количества работ, касающихся динамики и функциональных особенностей микротрубочек и актиновых филаментов. В то же время ПФ исследо-

Принятые сокращения: ПФ – промежуточные филаменты.

* Адресат для корреспонденции.

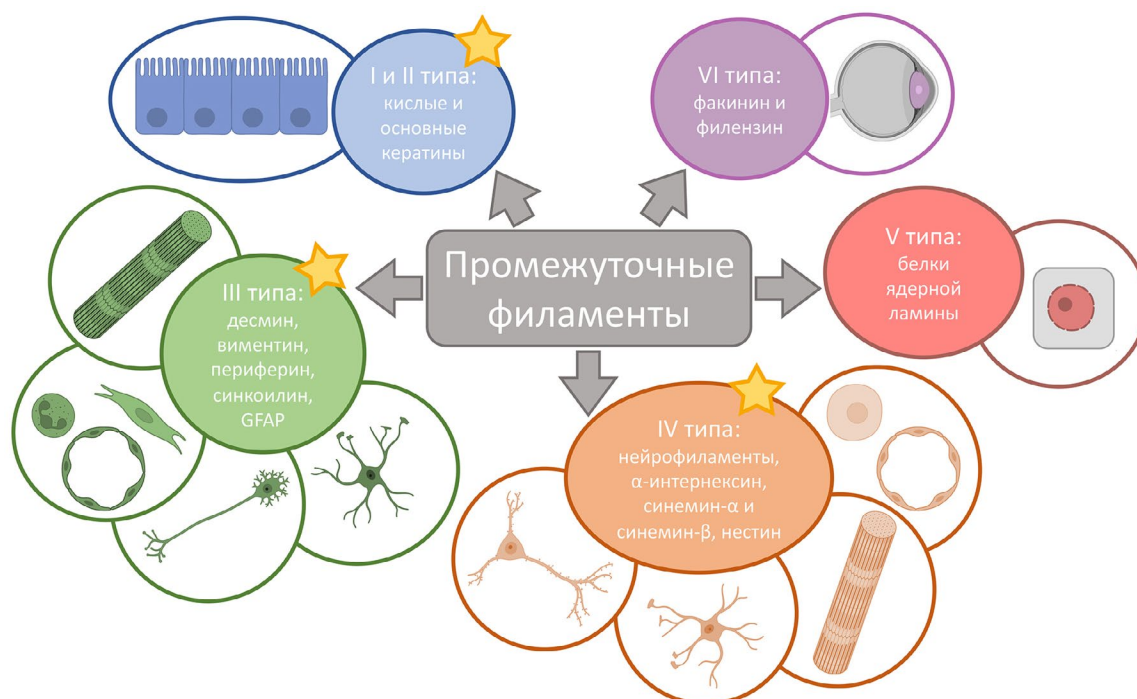


Рис. 1. Классификация ПФ. К белкам I и II типов относятся кислые и основные кератины, эти белки экспрессируются в эпителиальных клетках. Белки III типа экспрессируются в различных типах клеток, включая мышечные клетки (десмин и синкоилин); фибробласты, лейкоциты и эндотелиальные клетки (виментин); периферические нейроны (периферин); глиальные клетки (GFAP). Белки IV типа в основном экспрессируются в клетках-предшественниках (нестин), в нейрональных (нейрофиламенты, α -интернексин, синемин- α и - β) и глиальных клетках (синемин- α и - β), а также в мышечных клетках (синемин- α и - β). К белкам типа V относятся повсеместно экспрессируемые ламины, которые образуют ядерную ламину. Тип VI включает белки, специфичные для хрусталика (факинин и филенин). Звёздочкой отмечены типы белков, способные образовывать облигатные гетерополимеры

вались не столь активно, оставаясь наименее изученным компонентом цитоскелета. Позднее интерес к изучению ПФ возрос, в частности, и в связи с тем, что мутации в этих белках связаны с тяжёлыми заболеваниями человека: кожными болезнями (вызываются мутациями кератинов), нервными патологиями (связаны с нарушениями нейрофиламентов), мышечными дистрофиями и кардиомиопатиями (результат мутаций десмина) [1–4].

В геноме человека найдено около 70 генов, кодирующих белки ПФ. В эпителиях экспрессируются гены кератинов, в клетках нервной ткани – нейрофиламентов или кислого глиального белка, в мышечных клетках – десмина. Виментин характерен для мезенхимных клеток, однако он может появляться и в других типах клеток, образуя смешанные ПФ. Одним из примеров такой экспрессии виментина является его появление в раковых клетках эпителиоидной природы при их злокачественном перерождении и образовании метастазов. Таким образом, виментин, по-видимому, играет ключевую роль в эпителиально-мезенхимальном переходе, хотя детали его участия в этом процессе до конца не ясны. Виментин играет определяющую роль и в процессах регенерации нейронов и мышечной ткани, поскольку в этих клетках

он присутствует наряду с белками ПФ, характерными для данного типа тканей. В настоящем обзоре мы анализируем современные данные, свидетельствующие об индивидуальной функциональной роли виментина в физиологии различных клеток, его особом вкладе в контроль клеточных функций путём взаимодействия с другими белками и клеточными компонентами и вовлечённости в развитие разнообразных заболеваний, когда виментин может выступать в качестве клинического биомаркера.

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ ПФ

ПФ вместе с микрофиламентами и микротрубочками образуют цитоскелет клеток многоклеточных животных. Два из трёх компонентов цитоскелета, микротрубочки и микрофиламенты, построены соответственно из тубулина и актина, представленных небольшим количеством изоформ и практически идентичных у всех эукариот. В отличие от них, в геноме человека обнаружено более 70 генов, кодирующих различные белки ПФ [5], которые, таким образом, образуют одно из самых многочисленных белковых семейств [6].

ПФ в разных клетках построены из различных белков, которые подразделяют на 6 типов (рис. 1) [6].

К I и II типам относятся кислые и основные кератины соответственно. У человека обнаружено 28 кислых и 26 основных кератинов, что вместе составляет больше 75% от всех известных у человека белков ПФ (54 из 74). Кератины всегда собираются как гетерополимеры: одна молекула кератина I типа и одна – кератина II типа формируют гетеродимер. Ко-экспрессирующиеся пары кератинов можно разделить на три группы: простые кератины однослойных эпителиев (например, K8/K18), барьерные (эпидермальные) кератины многослойного эпителия (например, K5/K14, K1/K10, K3/K12, K4/K13) и структурные кератины, которые формируют волосы и ногти [7].

К III типу ПФ относятся четыре основных белка (десмин, виментин, периферин и кислый глиальный белок (GFAP – glial filament acidic protein)) и синкоилин. Десмин характерен для мышечных клеток всех типов; виментин экспрессируется в фибробластах, лейкоцитах, эндотелиальных клетках и некоторых других мезенхимальных тканях. Периферин присутствует в основном в периферических нейронах, где он участвует в сборке ПФ вместе с белками IV типа; GFAP экспрессируется в глиальных клетках. Все белки III типа могут формировать как гомо-, так и гетерополимеры [6, 8]. Синкоилин экспрессируется в небольших количествах в мышечных клетках [9].

К IV типу ПФ относится 7 белков. Тяжёлый (NF-H), средний (NF-M) и лёгкий (NF-L) белки нейрофиламентов и α -интернексин экспрессируются в нейронах [10]. Синемин- α и синемин- β экспрессируются в нейронах и астроцитах [10], а также в мышечных клетках [10–12]. Нестин характерен для стволовых клеток и клеток эндотелия [10–12].

К V типу относятся белки внутриядерных ПФ. У человека к этой группе относятся 6 белков, кодируемых 3 генами: ламин А, ламин С1 и ламин С2 – продукты альтернативного сплайсинга гена *LMNA*; ламин В – продукт гена *LMNB1*; ламин В2 и В3 – продукты гена *LMNB2* [5, 13]. К VI типу относят два белка ПФ, экспрессирующихся в хрусталике глаза – факинин и филензин. Они достаточно сильно отличаются по структуре от других белков ПФ, однако их относят к этой группе на основании геномного анализа [14, 15].

РОЛЬ ПФ В ФИЗИОЛОГИИ КЛЕТКИ

Данные о белковом разнообразии ПФ наводят на мысль об их индивидуальной функциональной роли в физиологии различных клеток. Анализируя полученные к настоящему времени литературные данные и результаты собственных работ, мы при-

ходим к выводу о том, что виментин является белком ПФ, уникальным и важным для функционирования не только мезенхимальных, но и других типов клеток. Это представление базируется на целом ряде экспериментальных фактов. Так, в разных тканях организма различные белки из семейства ПФ вовлечены во взаимодействие с другими белками. В среднем каждый белок ПФ взаимодействует с пятьюдесятью другими белками, тогда как количество белков-партнёров виментина составляет около 300 [16]. Если известные мутации белков ПФ (например, кератина) приводят к генетическим заболеваниям различной степени тяжести, но не являются летальными, то известны лишь единичные случаи заболеваний, вызванных мутациями в гене виментина [17].

Известно, что виментиновые филаменты характерны для различных клеток мезенхимного происхождения (фибробласты, макрофаги, остеобласты, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов), а ПФ нейронов являются нейрофиламенты, играющие важную роль в поддержании формы отростков нервных клеток. Вместе с тем показано, что присутствие виментина необходимо для развития и регенерации периферических нервов [18–20] и целых сенсорных органов, например, вкусовых сосочков рыб [21].

Кроме того, экспрессия виментина является ключевым событием целого ряда патологий, возникающих у человека, поэтому он является широко используемым маркером в медицине [22–24]. Появление виментиновых ПФ характерно для эпителиально-мезенхимального перехода – процесса приобретения эпителиальными клетками подвижного фенотипа, в норме характерного для процессов эмбрионального развития и заживления ран, но сопутствующего также опухолевому метастазированию [23, 24]. Обнаружено увеличение содержания растворимого виментина при развитии воспалительных процессов и атеросклероза. И, хотя роль его пока ещё не определена, он используется как индикатор при диагностике этих заболеваний [22]. Многие исследователи рассматривают виментин как потенциальную мишень при лечении различных раковых [24] и нейродегенеративных заболеваний [20].

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПФ

Несмотря на белковое разнообразие, филаменты, построенные из разных белков ПФ, внешне не отличаются друг от друга. ПФ были названы так потому, что их диаметр составляет примерно 10 нм, т.е. имеет промежуточное значение между толщиной микрофиламентов (7 нм) и микротрубочек (25 нм). ПФ обладают следующими свойствами:

(1) они расположены в виде сетей в разных частях цитоплазмы клетки, окружают ядро, участвуют в образовании межклеточных контактов и поддерживают форму клетки; (2) основная функция ПФ, основанная на их механических свойствах и способности к самостоятельной сборке, заключается в сохранении целостности клеток и тканей, регуляции жёсткости клеток и защите клетки от механических повреждений, а также в регуляции клеточной адгезии и подвижности; (3) в клетках разных тканей ПФ состоят из белков различных типов.

Общей особенностью белков ПФ является высококонсервативный центральный альфа-спиральный домен, благодаря которому они обладают способностью образовывать фибриллярные структуры [25]. Два концевых домена не имеют определённой вторичной структуры, значительно различаясь у разных белков ПФ. Центральные части молекул образуют тело филамента, в то время как концевые части экспонированы на поверхности, чем, по-видимому, объясняется большое разнообразие свойств ПФ в разных типах клеток, а также разнообразные их взаимодействия со многими внутриклеточными компонентами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПФ С ДРУГИМИ СТРУКТУРАМИ ЦИТОСКЕЛЕТА

Изначально описанные как отдельные структуры с характерными строением и функциями в клетке, три компонента цитоскелета оказались тесно взаимосвязанными. В настоящее время очевидно, что функциональная взаимосвязь между всеми тремя системами призвана поддерживать клеточную структуру и форму, а также регулировать её биохимические, механические и пространственные свойства.

Примечательно, что первые экспериментальные данные, наводящие на мысль о скоординированных реакциях отдельных компонентов цитоскелета, были получены на клетках, содержащих именно виментиновые филаменты. Было замечено, что прицельное разрушение одного компонента цитоскелета приводит к реорганизации одного либо двух других: при деполимеризации микротрубочек под действием колцемида или винбластина одновременно наблюдался коллапс виментиновых филаментов, проходивший в две стадии [26]: формирование толстых тяжёлых виментина, а затем – образование плотной околядерной массы. Разрушение системы актиновых микрофиламентов с помощью цитохалазина D приводило к формированию тяжёлых виментина, но образования перинуклеарной массы не происходило; в клетках с полным коллапсом виментиновых филаментов наблюдалось восстановление тяжёлых. Авторы

предположили, что связывание тяжёлых виментина в перинуклеарную массу происходит за счёт взаимодействия ПФ с компонентами актинового кортекса клетки [26]. Чуть позднее, в начале 90-х годов, Ф. Гиевой и В. Гельфандом было установлено, что распределение сети виментиновых ПФ в клетках зависит от активности моторного белка кинезина, который транспортирует их вдоль микротрубочек от центра к периферии [27].

Взаимодействие виментиновых и актиновых филаментов. Позже выяснилось, что актиновые и виментиновые филаменты могут быть связаны напрямую при участии С-концевого (хвостового) домена молекулы виментина; выделенные С-концевые фрагменты виментина локализовались с актиновой сетью, но не с микротрубочками [28]. Механические характеристики ПФ, образованных виментином без С-концевого домена и полноразмерным виментином, мало отличаются [28]. Авторы этой работы считают, что непосредственное взаимодействие виментиновых филаментов и F-актина усиливается большим количеством переплетений, формирующихся в плотной сети, что предотвращает свободное скольжение виментиновых филаментов под действием механического стресса [28].

Связь виментиновых и актиновых структур может быть принципиально важна не только во время интерфазы, но и для обеспечения правильного прохождения митоза [29]. Виментиновые филаменты перераспределяются в актиновом кортексе во время деления клетки и образуют прочный каркас вместе с F-актином, при этом С-концевой домен виментина принципиально важен для такого перераспределения. Лишённый его полностью мутантный виментин (с аминокислотной последовательностью 1–411 без последних 55 аминокислот) образует изогнутые пучки, которые опутывают делящиеся хромосомы, что в дальнейшем приводит к митотическим катастрофам или асимметричным делениям [29]. В клетках с последовательными (разной длины) делециями хвостового домена (от виментина полностью без концевой домена до виментина 1–459) соразмерно нарушалась кортикальная ассоциация виментина с актином и прохождение митоза. Важно отметить, что разрушение F-актина, но не микротрубочек, приводит к «слипанию» виментина вблизи хромосомы [29].

Исследование протеома клеток HeLa показало, что виментин и плектин выступают в качестве ключевых регуляторов кортекса митотической клетки [30]. Виментиновые филаменты при делении клетки локализуются под актиновым кортексом, причём субкортикальный виментин регулирует организацию актинового кортекса и механику митоза [30].

Взаимодействие виментиновых филаментов и микротрубочек. Виментиновые филаменты взаимодействуют и с микротрубочками. Так, было показано, что в восстановленной системе *in vitro* виментиновые филаменты препятствуют деполимеризации микротрубочек и способствуют их восстановлению [31]. С. Костер с соавторами напрямую измеряли взаимодействие отдельных филаментов, в результате чего определили источник данного стабилизирующего эффекта – стохастическое, временное связывание виментиновых филаментов с микротрубочками [31]. В образовании такой связи участвуют как гидрофобные, так и электростатические взаимодействия [31].

Функциональная роль взаимодействия виментиновых ПФ с микротрубочками была продемонстрирована в экспериментах по изучению миграции эндотелиоцитов и ветвления сосудов. Впервые участие виментина в ангиогенезе было показано Eckes et al. [32]. В дальнейшем было продемонстрировано, что одним из ключевых компонентов, ответственных за формирование новых сосудов и контролирующих связанные процессы, такие как клеточная адгезия, организация внеклеточного матрикса и пептидазная активность, является белок Rudhira/BCAS3 [33]. Непосредственно связываясь как с микротрубочками, так и с виментиновыми филаментами, Rudhira/BCAS3 служит посредником в процессах ремоделирования цитоскелетных структур и изменения их динамики при миграции эндотелиальных клеток [34]. В то же время удаление белка Rudhira/BCAS3 приводит к уменьшению связей между филаментами, ведёт к нестабильности микротрубочек и, следовательно, нарушению фокальной адгезии. Кроме того, виментин оказался одним из регуляторов лигандов Notch во время ангиогенеза [35].

Взаимосвязь трёх цитоскелетных структур. Ярким примером тесной кооперации трёх систем цитоскелета является элонгация клеточного отростка, формирующегося у раковых клеток – инвадоподии [36]. Хотя для начальной стадии формирования инвадоподий требуется только участие актиновой системы, для дальнейшего их развития требуется участие микротрубочек и ПФ [36]. Виментиновые филаменты обнаруживались преимущественно в инвадоподиях значительной длины, т.е. на поздних этапах образования [36].

Функциональная связь акто-миозинового цитоскелета и ПФ также играет важную роль в эмбриогенезе [37]. Кооперативное взаимодействие виментиновых филаментов с другими компонентами цитоскелета регулируется активностью малых GTPаз семейства Rho. Так, в клетках остеосаркомы, в которых виментиновые ПФ ингибируют GTPазу RhoA, связывая фактор обмена гуаниловых нуклеотидов (GEF-H1), наблюдаются значи-

тельные перестройки актинового цитоскелета и уменьшение сократимости [37]. Согласно последним данным, процесс блэббинга плазматической мембраны зависит от субклеточного распределения виментиновых филаментов [38]. Как известно, образование блэбов (клеточных выступов, которые играют важную роль в миграции клеток при нормальном развитии, а также в распространении агрессивных мигрирующих опухолевых клеток (меланома, глиобластома)) обусловлено гидростатическим давлением, создаваемым в цитоплазме сократительным акто-миозиновым кортексом [39], причём разные клетки подчас одной и той же клеточной культуры по-разному предрасположены к образованию блэбов. Вместе с соавторами [38] мы исследовали особенности гетерогенности клеток, проявляемой клетками фибросаркомы HT1080 во время их перехода к амёбоидной подвижности после фармакологического ингибирования комплекса Agr2/3. Интенсивность мечения виментином в клетках с блэбами оказалась выше в околядерной области и относительно низкой на периферии по сравнению с клетками без блэбов, где виментин распределялся равномерно. Уменьшение количества виментиновых филаментов на периферии клетки в значительной степени стимулирует блэббинг плазматической мембраны, тогда как увеличение количества виментиновых филаментов на периферии локально его предотвращает. В клетках с перинуклеарным распределением виментиновых филаментов блэббинг осуществляется более активно; более того, в клетках с асимметричным распределением виментиновых филаментов блэббинг происходит на краях клеток с уменьшенным количеством виментина. Такая связь между расположением блэбов и распределением виментиновых филаментов существует как в интерфазных, так и в митотических клетках [38].

Таким образом, различные функциональные взаимодействия виментиновых филаментов с микротрубочками и актиновыми компонентами клетки принципиально важны для её жизнедеятельности как в интерфазе, так и в митозе, на всех стадиях её развития и жизни, начиная с эмбриогенеза, и, особенно, при дифференцировке. Вместе с тем сведений о возможной роли других ПФ в разнообразных клеточных процессах пока недостаточно. Можно предположить, что разные белки ПФ играют специфическую роль в соответствующих дифференцированных тканях, но уже сейчас ясно, что виментин играет особую роль во многих клетках.

СВЯЗЬ ПФ С МИТОХОНДРИЯМИ

К настоящему времени в литературе накопились многочисленные сведения о взаимодей-

ствии ПФ с различными клеточными органеллами, помимо цитоскелетных структур, например, лизосомами и центросомой [40]. Однако наиболее активно исследуется их связь с митохондриями, поскольку последние занимают особое место в физиологии клеток [41].

Митохондрии являются основным источником метаболической энергии и многих важных клеточных компонентов, а также являются регулятором внутриклеточной концентрации кальция и процессов, связанных с апоптозом [42]. Неудивительно, что для обеспечения правильного распределения митохондрий в клетках имеется развитая система транспорта и локализации. Так, было показано, что митохондрии эффективно доставляются в места наибольшего потребления энергии целым комплексом моторных белков, связанных с микротрубочками и микрофиламентами [43, 44]. Вместе с тем многие авторы обратили внимание на возможную роль ПФ в закреплении митохондрий в определённых районах клеток и регуляции их свойств [45–47]. Данные о том, что связь между ПФ и митохондриями в значительной степени определяет свойства клеток, появились в ходе исследования причин наследственных заболеваний. Связь митохондрий с десминовыми филаментами была продемонстрирована в мышечных клетках [45], с белками нейрофиламентов – в нейронах [46, 48], а с виментином – в фибробластах [49]. Нарушенное распределение и форма митохондрий наблюдались в кератиноцитах у пациентов с тяжёлым кожным заболеванием – буллезным эпидермолизом (epidermolysis bullosa simplex), которое вызывается мутациями в генах кератин 5 и 14 [50]. В гепатоцитах, экспрессирующих мутантные формы кератин 8 и 18, была обнаружена повышенная предрасположенность к апоптозу из-за повреждённых митохондрий [51]. К настоящему времени накоплено большое количество данных о различных патологических состояниях, связанных с нарушением структуры ПФ и, как следствие, с дефектами в функциях митохондрий [50–53]. Одним из ярких примеров такой зависимости является целый ряд наследственных десминопатий, при которых из-за мутаций гена десмина нарушается сеть ПФ, а также нормальное распределение и форма митохондрий в мышечных клетках [43]. Это приводит к тяжёлым заболеваниям, выражающимся в дистрофических нарушениях скелетных и сердечной мышц. Другой пример – группа нейродегенеративных заболеваний, вызванных мутациями в генах белков нейрофиламентов, при которых нарушаются морфология, распределение и функции митохондрий [53, 54]. Однако пока неясно, каков механизм действия различных белков ПФ на свойства митохондрий, связаны ли они напрямую или необходимо участие каких-то посредников, каков вклад каждого белка

при наличии смешанных сетей ПФ. Нам удалось ответить на некоторые из этих вопросов в отношении связи митохондрий с виментиновыми ПФ.

ОСОБАЯ РОЛЬ ВИМЕНТИНОВЫХ ПФ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МИТОХОНДРИЙ

В наших исследованиях впервые было показано, что в *N*-концевой части молекулы виментина есть участок, ответственный за связь ПФ с митохондриями [55], которая контролирует их подвижность. Удаление или нарушение этого участка в молекуле виментина приводит к значительному увеличению подвижности митохондрий. Кроме того, мы продемонстрировали, что связывание митохондрий с виментиновыми филаментами приводит к увеличению их мембранного потенциала [56], а фосфорилирование виментина по остатку серина-55 в результате активации малой GTPазы Ras1 и её эффектора, протеинкиназы PAK1, нарушает эту связь и приводит к снижению потенциала митохондрий [57]. Мы предположили, что некоторые белки ПФ, подобно виментину, содержат участки, ответственные за взаимодействие с митохондриями. Анализ аминокислотных последовательностей различных белков ПФ показал, что такие белки как десмин, белок нейрофиламентов NFL и некоторые другие, содержат в *N*-концевой части участки, которые могли бы связываться с митохондриями, подобно соответствующему участку виментина [56]. Действительно, эксперименты с очищенным десмином и митохондриями из печени крысы показали, что этот белок ПФ может напрямую связываться с митохондриями *in vitro* [58]. Эти данные заставляют задуматься о роли виментина в клетках, содержащих и другие белки ПФ, что представляет собой крайне интересную тему для дальнейших исследований.

Проведённый нами анализ подвижности митохондрий показал, что основная часть этих органелл находится в стационарном состоянии благодаря взаимодействиям с цитоскелетом, и лишь небольшая их часть находится в процессе транспорта по микротрубочкам [59–63]. Оказалось, что один из ростовых факторов, лизофосфатидная кислота, действуя через малую GTPазу RhoA и связанный с ней белок mDia1, ингибирует движение митохондрий и вызывает их закоривание на периферии клеток [62]. Этот эффект связан с индукцией полимеризации актина, так как латрункулин В, разрушающий F-актин, полностью его блокирует и, наоборот, увеличивает подвижность митохондрий [61, 62]. Дальнейшие исследования показали, что в регуляции подвижности митохондрий могут участвовать клеточные рецепторы, связывающие фибронектин [60], и протеинкиназа С [63].

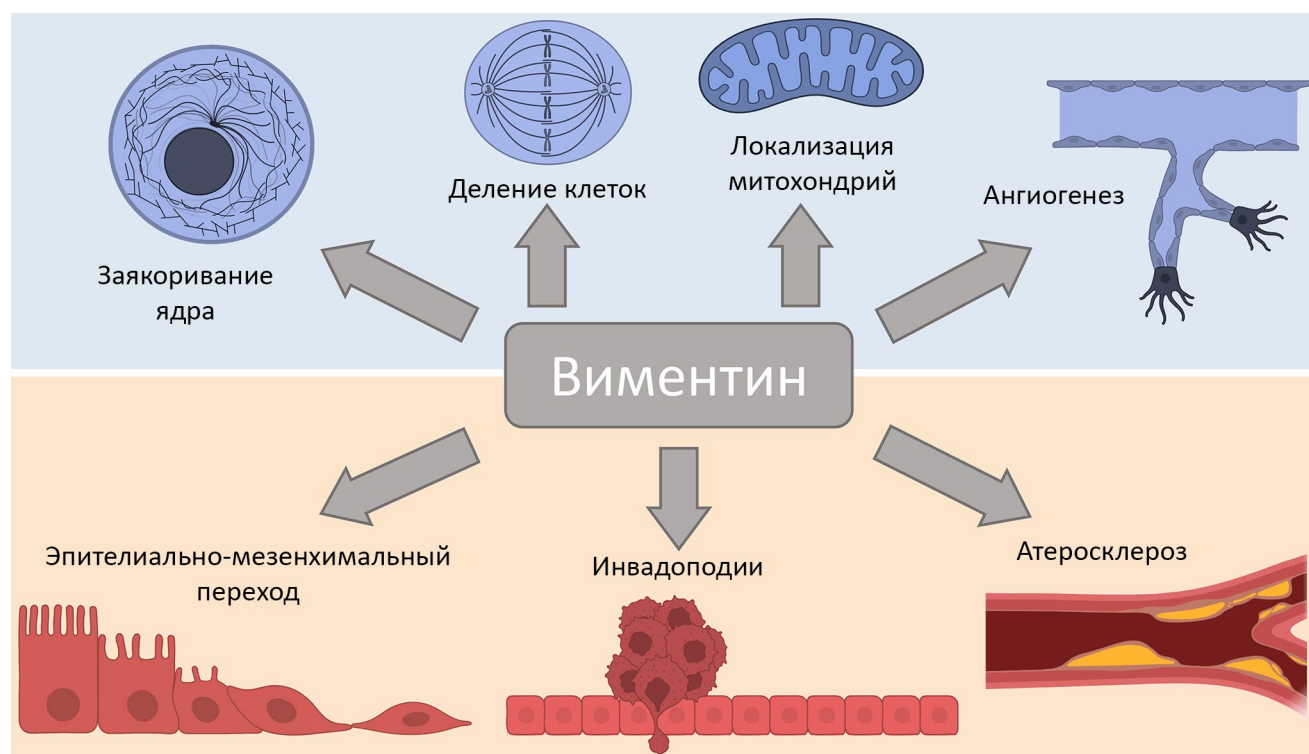


Рис. 2. Функции виментина в клетках в норме и при развитии различных патологий. В норме (голубой фон) виментин принимает участие в заякоривании ядра – его позиционировании в центральной части клетки [65]; взаимодействие виментина и актиновых филаментов необходимо для обеспечения митотического деления [29]; взаимодействие с виментином необходимо для правильной локализации митохондрий [41]; виментиновые филаменты необходимы для миграции эндотелиоцитов и ангиогенеза [35]. Виментин участвует в развитии ряда патологических процессов (розовый фон): экспрессия виментина в эпителиальных клетках сопровождает эпителиально-мезенхимальный переход при опухолевой инвазии [23]; виментин обеспечивает формирование инвадоподий у опухолевых клеток при их выходе в просвет сосудов через эндотелий, что способствует появлению метастазов [36]; растворимый виментин является маркером атеросклероза [22]

Оказалось, что активирующий эффект форболового эфира, активатора протеинкиназы С, на движение митохондрий зависит от наличия в клетках виментиновых филаментов. Используя мышинные клетки линии MFT-16, в которых разрушен ген виментина, мы обнаружили, что подвижность митохондрий в них выше, чем в клетках контрольной линии MFT-16, содержащих виментин, и добавление форболового эфира не приводит к дополнительному её увеличению. Это позволило нам предположить, что в основе регуляции лежит фосфорилирование протеинкиназой С одного из белков, принимающих участие во взаимодействии митохондрий с ПФ.

Чтобы подытожить всё вышесказанное о взаимодействии митохондрий с ПФ, нужно подчеркнуть, что распределение и локализация этих органелл определяется хорошо скоординированным действием всех цитоскелетных структур. Как было недавно показано в работе из лаборатории Л. Бруно, взаимодействия между митохондриями и цитоскелетом изменяют митохондриальную структуру [64]. По данным авторов, распределение в клетке и локальная ориентация митохондрий

ассоциированы главным образом с микротрубочками, которые являются основным каркасом митохондриальной организации. Оказалось, что с микротрубочками взаимодействуют преимущественно более удлинённые органеллы, тогда как связь с виментиновыми и актиновыми филаментами увеличивает изгиб митохондрий, что позволяет предположить наличие между ними механических взаимодействий. Механизмы, лежащие в основе этого явления, в значительной степени неизвестны [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к исследованию ПФ в последние годы привёл к значительным успехам в нашем понимании их структурных и функциональных особенностей, важности для клеточной физиологии, а также позволил очертить круг внутриклеточных процессов, в которые они вовлечены. Наибольший прогресс достигнут в изучении функций виментина как в норме, так и при развитии различных патологий человека (рис. 2).

На ранних этапах исследований было продемонстрировано присутствие виментина в отдельных органах [65, 66]. Была показана экспрессия гена виментина в клетках соединительной ткани и центральной нервной системе, а также в эритроидных и мышечных клетках [67, 68]. Оказалось, что виментин в основном экспрессируется в высокопролиферативных и недифференцированных клетках [69, 70]. В результате более поздних исследований экспрессии гена виментина выяснилось, что он конститутивно экспрессируется во всех основных тканях человека [71–73]: белок виментин экспрессируется в большинстве из 44 проанализированных тканей, в 14 из которых (кожа, лёгкие, почки, костный мозг и лимфатические узлы) наблюдались высокие уровни его экспрессии.

Виментин является биомаркером и лекарственной мишенью в клинической практике, поскольку связан с большим количеством патологических состояний, таких как катаракта [74], злокачественные новообразования [75–77], заболевания, связанные с фиброзом [78], заболевания сердца и сосудов [79], инфекционные заболевания [80], кожные заболевания [81], заболевания кишечника (болезнь Крона) [82], диабет [83] и воспалительные заболевания [84].

Виментин является уникальным представителем семейства ПФ: мутации кодирующего его гена, по-видимому, преимущественно летальны; без участия виментина другие ПФ не способны формировать нормальную сеть; без его участия не могут нормально идти процессы регенерации и восстановления тканей после повреждения. Вместе с тем появившиеся новые сведения породили целый ряд вопросов, которые только предстоит разрешить – в частности, эти вопросы касаются функциониро-

вания клеток, содержащих не один тип ПФ. (1) Как регулируются функции митохондрий в клетках, содержащих одновременно виментиновые и десминовые филаменты? Являются ли виментин и десмин взаимозаменяемыми в отношении взаимодействия с митохондриями? (2) Какой из двух типов ПФ регулирует мембранный потенциал митохондрий в клетках, которые, помимо виментина, содержат нейрофиламенты? (3) Участвуют ли ПФ в связывании актиновых микрофиламентов с митохондриями? (4) Каковы молекулярные механизмы связывания различных белков ПФ с митохондриями и их влияния на функции митохондрий? В перспективе можно ожидать, что, используя новейшие методические и технические возможности современной биологии, исследователям удастся получить ответы на эти крайне актуальные для понимания физиологии клетки и человеческого организма вопросы в самое ближайшее время.

Вклад авторов. И.Б. Алиева, А.А. Минин – концепция и руководство работой; И.Б. Алиева, А.С. Шахов, А.А. Даял, А.С. Чуркина, О.И. Парфентьева, А.А. Минин – обсуждение результатов исследований; И.Б. Алиева, А.С. Шахов, А.А. Минин – написание текста; А.А. Даял, А.С. Чуркина – подготовка иллюстраций; И.Б. Алиева, А.С. Шахов, А.С. Чуркина, А.А. Минин – редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (проект 23-74-00036).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cheng, J., Syder, A. J., Yu, Q. C., Letal, A., Paller, A. S., and Fuchs, E. (1992) The genetic basis of epidermolytic hyperkeratosis: a disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes, *Cell*, **70**, 811-819, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90314-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90314-3).
2. Chipev, C. C., Korge, B. P., Markova, N., Bale, S. J., DiGiovanna, J. J., Compton, J. G., and Steinert, P. M. (1992) A leucine→proline mutation in the H1 subdomain of keratin 1 causes epidermolytic hyperkeratosis, *Cell*, **70**, 821-828, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90315-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90315-4).
3. Côté, F., Collard, J. F., and Julien, J. P. (1993) Progressive neuronopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene: a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis, *Cell*, **73**, 35-46, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90158-M](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90158-M).
4. Di Somma, S., De Divitiis, O., Marotta, M., Salvatore, G., Cudemo, G., Cuda, G., et al. (2000) Changes in myocardial cytoskeletal intermediate filaments and myocyte contractile dysfunction in dilated cardiomyopathy: an *in vivo* study in humans, *Heart*, **84**, 659-667, <https://doi.org/10.1136/heart.84.6.659>.
5. Fuchs, E., and Weber, K. (1994) Intermediate filaments: structure, dynamics, function and disease, *Annu. Rev. Biochem.*, **63**, 345-382, <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.002021>.
6. Dutour-Provenzano, G., and Etienne-Manneville, S. (2021) Intermediate filaments, *Curr. Biol.*, **31**, R522-R529, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.04.011>.

7. Schweizer, J., Bowden, P. E., Coulombe, P. A., Langbein, L., Lane, E. B., Magin, T. M., et al. (2006) New consensus nomenclature for mammalian keratins, *J. Cell Biol.*, **174**, 169-174, <https://doi.org/10.1083/jcb.200603161>.
8. Toivola, D. M., Tao, G.-Z., Habtezion, A., Liao, J., and Omary, M. B. (2005) Cellular integrity plus: organelle-related and protein-targeting functions of intermediate filaments, *Trends Cell Biol.*, **15**, 608-617, <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.09.004>.
9. Iwatsuki, H., and Suda, M. (2010) Seven kinds of intermediate filament networks in the cytoplasm of polarized cells: structure and function, *Acta Histochem. Cytochem.*, **43**, 19-31, <https://doi.org/10.1267/ahc.10009>.
10. Lépinoux-Chambaud, C., and Eyer, J. (2013) Review on intermediate filaments of the nervous system and their pathological alterations, *Histochem. Cell Biol.*, **140**, 13-22, <https://doi.org/10.1007/s00418-013-1101-1>.
11. Lund, L. M., Kerr, J. P., Lupinetti, J., Zhang, Y., Russell, M. A., Bloch, R. J., and Bond, M. (2012) Synemin isoforms differentially organize cell junctions and desmin filaments in neonatal cardiomyocytes, *FASEB J.*, **26**, 137-148, <https://doi.org/10.1096/fj.10-179408>.
12. Michalczyk, K., and Ziman, M. (2005) Nestin structure and predicted function in cellular cytoskeletal organization, *Histol. Histopathol.*, **20**, 665-671, <https://doi.org/10.14670/HH-20.665>.
13. Schreiber, K. H., and Kennedy, B. K. (2013) When lamins go bad: nuclear structure and disease, *Cell*, **152**, 1365-1375, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.015>.
14. Georgatos, S. D., Gounari, F., and Remington, S. (1994) The beaded intermediate filaments and their potential functions in eye lens, *BioEssays*, **16**, 413-418, <https://doi.org/10.1002/bies.950160609>.
15. Song, S., Landsbury, A., Dahm, R., Liu, Y., Zhang, Q., and Quinlan, R. A. (2009) Functions of the intermediate filament cytoskeleton in the eye lens, *J. Clin. Invest.*, **119**, 1837-1848, <https://doi.org/10.1172/JCI38277>.
16. Battaglia, R. A., Delic, S., Herrmann, H., and Snider, N. T. (2018) Vimentin on the move: new developments in cell migration, *F1000Res.*, **7**, <https://doi.org/10.12688/f1000research.15967.1>.
17. Muller, M., Bhattacharya, S. S., Moore, T., Prescott, Q., Wedig, T., Herrmann, H., and Magin, T. M. (2009) Dominant cataract formation in association with a vimentin assembly disrupting mutation, *Hum. Mol. Genet.*, **18**, 1052-1057, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn440>.
18. Han, X., Xu, J., Chen, Z., Li, P., Zhao, L., Tao, J., et al. (2022) Gas5 inhibition promotes the axon regeneration in the adult mammalian nervous system, *Exp. Neurol.*, **356**, 114157, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114157>.
19. Ye, D., Wang, Q., Yang, Y., Chen, B., Zhang, F., Wang, Z., and Luan, Z. (2023) Identifying genes that affect differentiation of human neural stem cells and myelination of mature oligodendrocytes, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **43**, 2337-2358, <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01313-5>.
20. Chen, K.-Z., Liu, S.-X., Li, Y.-W., He, T., Zhao, J., Wang, T., et al. (2023) Vimentin as a potential target for diverse nervous system diseases, *Neural Regen. Res.*, **18**, 969-975, <https://doi.org/10.4103/1673-5374.355744>.
21. Aragona, M., Porcino, C., Briglia, M., Mhalhel, K., Abbate, F., Levanti, M., et al. (2023) Vimentin localization in the zebrafish oral cavity: a potential role in taste buds regeneration, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, <https://doi.org/10.3390/ijms242115619>.
22. Kim, S. Y., Cho, W., Kim, I., Lee, S. H., Oh, G. T., and Park, Y. M. (2020) Oxidized LDL induces vimentin secretion by macrophages and contributes to atherosclerotic inflammation, *J. Mol. Med.*, **98**, 973-983, <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01923-w>.
23. Zeisberg, M., and Neilson, E. G. (2009) Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions, *J. Clin. Invest.*, **119**, 1429-1437, <https://doi.org/10.1172/JCI36183>.
24. Mendez, M. G., Kojima, S.-I., and Goldman, R. D. (2010) Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition, *FASEB J.*, **24**, 1838-1851, <https://doi.org/10.1096/fj.09-151639>.
25. Herrmann, H., and Aebi, U. (2000) Intermediate filaments and their associates: multi-talented structural elements specifying cytoarchitecture and cytodynamics, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **12**, 79-90, [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(99\)00060-5](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(99)00060-5).
26. Hollenbeck, P. J., Bershadsky, A. D., Pletjushkina, O. Y., Tint, I. S., and Vasiliev, J. M. (1989) Intermediate filament collapse is an ATP-dependent and actin-dependent process, *J. Cell Sci.*, **92**, 621-631, <https://doi.org/10.1242/jcs.92.4.621>.
27. Gyoeva, F. K., and Gelfand, V. I. (1991) Coalignment of vimentin intermediate filaments with microtubules depends on kinesin, *Nature*, **353**, 445-448, <https://doi.org/10.1038/353445a0>.
28. Esue, O., Carson, A., Tseng, Y., and Wirtz, D. (2006) A direct interaction between actin and vimentin filaments mediated by the tail domain of vimentin, *J. Biol. Chem.*, **281**, 30393-30399, <https://doi.org/10.1074/jbc.M605452200>.
29. Duarte, S., Viedma-Poyatos, Á., Navarro-Carrasco, E., Martínez, A. E., Pajares, M. A., and Pérez-Sala, D. (2019) Vimentin filaments interact with the actin cortex in mitosis allowing normal cell division, *Nat. Commun.*, **10**, 1-19, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12029-4>.
30. Serres, M. P., Samwer, M., Truong Quang, B. A., Lavoie, G., Perera, U., Görlich, D., et al. (2020) F-actin interactome reveals vimentin as a key regulator of actin organization and cell mechanics in mitosis, *Dev. Cell*, **52**, 210-222.e7, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.12.011>.

31. Schaedel, L., Lorenz, C., Schepers, A. V., Klumpp, S., and Köster, S. (2021) Vimentin intermediate filaments stabilize dynamic microtubules by direct interactions, *Nat. Commun.*, **12**, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23523-z>.
32. Eckes, B., Dogic, D., Colucci-Guyon, E., Wang, N., Maniotis, A., Ingber, D., et al. (1998) Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts, *J. Cell Sci.*, **111**, 1897-1907, <https://doi.org/10.1242/jcs.111.13.1897>.
33. Shetty, R., Joshi, D., Jain, M., Vasudevan, M., Paul, J. C., Bhat, G., et al. (2018) Rudhira/BCAS3 is essential for mouse development and cardiovascular patterning, *Sci. Rep.*, **8**, 5632, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24014-w>.
34. Joshi, D., and Inamdar, M. S. (2019) Rudhira/BCAS3 couples microtubules and intermediate filaments to promote cell migration for angiogenic remodeling, *Mol. Biol. Cell*, **30**, 1437-1450, <https://doi.org/10.1091/mbc.E18-08-0484>.
35. Antfolk, D., Sjöqvist, M., Cheng, F., Isoniemi, K., Duran, C. L., Rivero-Muller, A., et al. (2017) Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, E4574-E4581, <https://doi.org/10.1073/pnas.1703057114>.
36. Schoumacher, M., Goldman, R. D., Louvard, D., and Vignjevic, D. M. (2010) Actin, microtubules, and vimentin intermediate filaments cooperate for elongation of invadopodia, *J. Cell Biol.*, **189**, 541-556, <https://doi.org/10.1083/jcb.200909113>.
37. Van Bodegraven, E. J., and Etienne-Manneville, S. (2020) Intermediate filaments against actomyosin: the David and Goliath of cell migration, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **66**, 79-88, <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.05.006>.
38. Chikina, A. S., Zholudeva, A. O., Lomakina, M. E., Kireev, I. I., Dayal, A. A., Minin, A. A., Maurin, M., Svitkina, T. M., and Alexandrova, A. Y. (2024) Plasma membrane blebbing is controlled by subcellular distribution of vimentin intermediate filaments, *Cells*, **13**, 105, <https://doi.org/10.3390/cells13010105>.
39. Paluch, E. K., and Raz, E. (2013) The role and regulation of blebs in cell migration, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **25**, 582-590, <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2013.05.005>.
40. Monteiro, P., Yeon, B., Wallis, S. S., and Godinho, S. A. (2023) Centrosome amplification fine tunes tubulin acetylation to differentially control intracellular organization, *EMBO J.*, **42**, e112812, <https://doi.org/10.15252/emboj.2022112812>.
41. Schwarz, N., and Leube, R. (2016) Intermediate filaments as organizers of cellular space: how they affect mitochondrial structure and function, *Cells*, **5**, 30, <https://doi.org/10.3390/cells5030030>.
42. Nicholls, D. G., and Budd, S. L. (2000) Mitochondria and neuronal survival, *Physiol. Rev.*, **80**, 315-360.
43. Morris, R. L., and Hollenbeck, P. J. (1993) The regulation of bidirectional mitochondrial transport is coordinated with axonal outgrowth, *J. Cell Sci.*, **104**, 917-927.
44. Chada, S. R., and Hollenbeck, P. J. (2003) Mitochondrial movement and positioning in axons: the role of growth factor signaling, *J. Exp. Biol.*, **206**, 1985-1992.
45. Milner, D. J., Mavroidis, M., Weisleder, N., and Capetanaki, Y. (2000) Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function, *J. Cell Biol.*, **150**, 1283-1298, <https://doi.org/10.1083/jcb.150.6.1283>.
46. Wagner, O. I., Lifshitz, J., Janmey, P. A., Linden, M., McIntosh, T. K., and Leterrier, J.-F. (2003) Mechanisms of mitochondria-neurofilament interactions, *J. Neurosci.*, **23**, 9046-9058, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-27-09046.2003>.
47. Tolstonog, G. V., Belichenko-Weitzmann, I. V., Lu, J.-P., Hartig, R., Shoeman, R. L., Traub, U., and Traub, P. (2005) Spontaneously immortalized mouse embryo fibroblasts: growth behavior of wild-type and vimentin-deficient cells in relation to mitochondrial structure and activity, *DNA Cell Biol.*, **24**, 680-709, <https://doi.org/10.1089/dna.2005.24.680>.
48. Straube-West, K., Loomis, P. A., Opal, P., and Goldman, R. D. (1996) Alterations in neural intermediate filament organization: functional implications and the induction of pathological changes related to motor neuron disease, *J. Cell Sci.*, **109** (Pt 9), 2319-2329, <https://doi.org/10.1242/jcs.109.9.2319>.
49. Mose-Larsen, P., Bravo, R., Fey, S. J., Small, J. V., and Celis, J. E. (1982) Putative association of mitochondria with a subpopulation of intermediate-sized filaments in cultured human skin fibroblasts, *Cell*, **31** (3 Pt 2), 681-692, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90323-3).
50. Uttam, J., Hutton, E., Coulombe, P. A., Anton-Lamprecht, I., Yu, Q. C., Gedde-Dahl, T. J., et al. (1996) The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 9079-9084, <https://doi.org/10.1073/pnas.93.17.9079>.
51. Gilbert, S., Loranger, A., Daigle, N., and Marceau, N. (2001) Simple epithelium keratins 8 and 18 provide resistance to Fas-mediated apoptosis. The protection occurs through a receptor-targeting modulation, *J. Cell Biol.*, **154**, 763-773, <https://doi.org/10.1083/jcb.200102130>.
52. Capetanaki, Y. (2002) Desmin cytoskeleton: a potential regulator of muscle mitochondrial behavior and function, *Trends Cardiovasc. Med.*, **12**, 339-348, [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00184-6](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00184-6).
53. Brownlees, J., Ackerley, S., Grierson, A. J., Jacobsen, N. J. O., Shea, K., Anderton, B. H., et al. (2002) Charcot-Marie-Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport, *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 2837-2844, <https://doi.org/10.1093/hmg/11.23.2837>.

54. Pérez-Ollé, R., López-Toledano, M. A., Goryunov, D., Cabrera-Poch, N., Stefanis, L., Brown, K., and Liem, R. K. H. (2005) Mutations in the neurofilament light gene linked to Charcot-Marie-Tooth disease cause defects in transport, *J. Neurochem.*, **93**, 861-874, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03095.x>.
55. Nekrasova, O. E., Mendez, M. G., Chernov Ivanenko, I. S., Tyurin-Kuzmin, P. A., Kuczmarski, E. R., Gelfand, V. I., et al. (2011) Vimentin intermediate filaments modulate the motility of mitochondria, *Mol. Biol. Cell*, **22**, 2282-2289, <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-09-0766>.
56. Chernov Ivanenko, I. S., Matveeva, E. A., Gelfand, V. I., Goldman, R. D., and Minin, A. A. (2015) Mitochondrial membrane potential is regulated by vimentin intermediate filaments, *FASEB J.*, **29**, 820-827, <https://doi.org/10.1096/fj.14-259903>.
57. Matveeva, E. A., Venkova, L. S., Chernov Ivanenko, I. S., and Minin, A. A. (2015) Vimentin is involved in regulation of mitochondrial motility and membrane potential by Rac1, *Biol. Open*, **4**, 1290-1297, <https://doi.org/10.1242/bio.011874>.
58. Dayal, A. A., Medvedeva, N. V., Nekrasova, T. M., Duhalin, S. D., Surin, A. K., and Minin, A. A. (2020) Desmin interacts directly with mitochondria, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8122, <https://doi.org/10.3390/ijms21218122>.
59. Кулик А. В., Гиоева Ф. К., Минин А. А. (2002) Видеомикроскопическое исследование движения митохондрий, *Онтогенез*, **33**, 366-373.
60. Некрасова О. Е., Минин А. А., Кулик О. В., Минин А. А. (2005) Регуляция фибронектином формы и внутриклеточного распределения митохондрий, *Биологические мембраны*, **22**, 55-65.
61. Кулик А. В., Некрасова О. Е., Минин А. А. (2006) Фибриллярный актин регулирует подвижность митохондрий, *Биологические мембраны*, **23**, 42-51.
62. Minin, A. A., Kulik, A. V., Gyoeva, F. K., Li, Y., Goshima, G., and Gelfand, V. I. (2006) Regulation of mitochondria distribution by RhoA and formins, *J. Cell Sci.*, **119**, 659-670, <https://doi.org/10.1242/jcs.02762>.
63. Некрасова О. Е., Кулик А. В., Минин А. А. (2007) Протеинкиназа С регулирует подвижность митохондрий, *Биологические мембраны*, **24**, 126-132.
64. Fernández Casafuz, A. B., De Rossi, M. C., and Bruno, L. (2023) Mitochondrial cellular organization and shape fluctuations are differentially modulated by cytoskeletal networks, *Sci. Rep.*, **13**, 4065, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31121-w>.
65. Gerashchenko, M. V., Chernov Ivanenko, I. S., Moldaver, M. V., and Minin, A. A. (2009) Dynein is a motor for nuclear rotation while vimentin IFs is a "brake", *Cell. Biol. Int.*, **33**, 1057-1064, <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.06.020>.
66. Ramaekers, F. C. S., Duniat, I., Dodemont, H. J., Benedetti, E. L., and Bloemendal, H. (1982) Lenticular intermediate-sized filaments: biosynthesis and interaction with plasma membrane, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 3208-3212, <https://doi.org/10.1073/pnas.79.10.3208>.
67. Ramaekers, F. C., Poels, L. G., Jap, P. H., and Bloemendal, H. (1982) Simultaneous demonstration of microfilaments and intermediate-sized filaments in the lens by double immunofluorescence, *Exp. Eye Res.*, **35**, 363-369, [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(82\)90099-9](https://doi.org/10.1016/0014-4835(82)90099-9).
68. Capetanaki, Y. G., Ngai, J., Flytzanis, C. N., and Lazarides, E. (1983) Tissue-specific expression of two mRNA species transcribed from a single vimentin gene, *Cell*, **35**, 411-420, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90174-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90174-5).
69. Schnitzer, J., Franke, W. W., and Schachner, M. (1981) Immunocytochemical demonstration of vimentin in astrocytes and ependymal cells of developing and adult mouse nervous system, *J. Cell Biol.*, **90**, 435-447, <https://doi.org/10.1083/jcb.90.2.435>.
70. Tapscott, S. J., Bennett, G. S., Toyama, Y., Kleinbart, F., and Holtzer, H. (1981) Intermediate filament proteins in the developing chick spinal cord, *Dev. Biol.*, **86**, 40-54, [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(81\)90313-4](https://doi.org/10.1016/0012-1606(81)90313-4).
71. Sax, C. M., Farrell, F. X., and Zehner, Z. E. (1989) Down-regulation of vimentin gene expression during myogenesis is controlled by a 5'-flanking sequence, *Gene*, **78**, 235-242, [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(89\)90226-6](https://doi.org/10.1016/0378-1119(89)90226-6).
72. Battle, A., Brown, C. D., Engelhardt, B. E., and Montgomery, S. B. (2017) Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*, **550**, 204-213, <https://doi.org/10.1038/nature24277>.
73. Forrest, A. R. R., Kawaji, H., Rehli, M., Baillie, J. K., de Hoon, M. J. L., Haberle, V., and Hayashizaki, Y. (2014) A promoter-level mammalian expression atlas, *Nature*, **507**, 462-470, <https://doi.org/10.1038/nature13182>.
74. Joo, C. K., Lee, E. H., Kim, J. C., Kim, Y. H., Lee, J. H., Kim, J. T., and Kim, J. (1999) Degeneration and transdifferentiation of human lens epithelial cells in nuclear and anterior polar cataracts, *J. Cataract Refract. Surg.*, **25**, 652-658, [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(99\)00009-7](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(99)00009-7).
75. Upton, M. P., Hirohashi, S., Tome, Y., Miyazawa, N., Suemasu, K., and Shimosato, Y. (1986) Expression of vimentin in surgically resected adenocarcinomas and large cell carcinomas of lung, *Am. J. Surg. Pathol.*, **10**, 560-567, <https://doi.org/10.1097/0000478-198608000-00006>.
76. Dauphin, M., Barbe, C., Lemaire, S., Nawrocki-Raby, B., Lagonotte, E., Delepine, G., Polette, M. (2013) Vimentin expression predicts the occurrence of metastases in non small cell lung carcinomas, *Lung Cancer*, **81**, 117-122, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.011>.

77. Virtakoivu, R., Mai, A., Mattila, E., De Franceschi, N., Imanishi, S. Y., Corthals, G., Ivaska, J. (2015) Vimentin-ERK signaling uncouples slug gene regulatory function, *Cancer Res.*, **75**, 2349-2362, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2842>.
78. Flier, S. N., Tanjore, H., Kokkotou, E. G., Sugimoto, H., Zeisberg, M., and Kalluri, R. (2010) Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis, *J. Biol. Chem.*, **285**, 20202-20212, <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.102012>.
79. Evrard, S. M., Lecce, L., Michelis, K. C., Nomura-Kitabayashi, A., Pandey, G., Purushothaman, K.-R., and Kovacic, J. C. (2016) Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability, *Nat. Commun.*, **7**, 11853, <https://doi.org/10.1038/ncomms11853>.
80. Fernández-Ortega, C., Ramírez, A., Casillas, D., Paneque, T., Ubieta, R., Dubed, M., and Betancourt, L. (2016) Identification of vimentin as a potential therapeutic target against HIV infection, *Viruses*, **8**, 98, <https://doi.org/10.3390/v8060098>.
81. Kueper, T., Grune, T., Prahl, S., Lenz, H., Welge, V., Biernoth, T., and Blatt, T. (2007) Vimentin is the specific target in skin glycation. Structural prerequisites, functional consequences, and role in skin aging, *J. Biol. Chem.*, **282**, 23427-23436, <https://doi.org/10.1074/jbc.M701586200>.
82. Mortensen, J. H., Godsken, L. E., Jensen, M. D., Van Haaften, W. T., Klinge, L. G., Olinga, P., and Krag, A. (2015) Fragments of citrullinated and MMP-degraded vimentin and MMP-degraded type III collagen are novel serological biomarkers to differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis, *J. Crohns Colitis*, **9**, 863-872, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv123>.
83. Zhang, L., Wang, Y., Li, W., Tsonis, P. A., Li, Z., Xie, L., and Huang, Y. (2017) MicroRNA-30a regulation of epithelial-mesenchymal transition in diabetic cataracts through targeting SNAI1, *Sci. Rep.*, **7**, 1117, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01320-3>.
84. Stevens, C., Henderson, P., Nimmo, E. R., Soares, D. C., Dogan, B., Simpson, K. W., and Satsangi, J. (2013) The intermediate filament protein, vimentin, is a regulator of NOD2 activity, *Gut*, **62**, 695-707, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301775>.

THE UNIQUE ROLE OF VIMENTIN IN THE INTERMEDIATE FILAMENT PROTEINS FAMILY

Review

**I. B. Alieva^{1*}, A. S. Shakhov¹, A. A. Dayal², A. S. Churkina¹,
O. I. Parfentyeva², and A. A. Minin^{2*}**

¹ Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University,
119992 Moscow, Russia; e-mail: irina_alieva@belozersky.msu.ru

² Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences,
119334 Moscow, Russia; e-mail: alexminin@gmail.com

Intermediate filaments (IFs), being traditionally the least studied component of the cytoskeleton, have begun to receive more attention in recent years. IFs are found in different cell types and are specific to them. Accumulated data have shifted the paradigm about the role of IFs as structures that merely provide mechanical strength to the cell. In addition to this role, IFs have been shown to participate in maintaining cell shape and strengthening cell adhesion. The data have also been obtained that point out to the role of IFs in a number of other biological processes, including organization of microtubules and microfilaments, regulation of nuclear structure and activity, cell cycle control, and regulation of signal transduction pathways. They are also actively involved in the regulation of several aspects of intracellular transport. Among the intermediate filament proteins, vimentin is of particular interest for researchers. Vimentin has been shown to be associated with a range of diseases, including cancer, cataracts, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, and HIV. In this review, we focus almost exclusively on vimentin and the currently known functions of vimentin intermediate filaments (VIFs). This is due to the structural features of vimentin, biological functions of its domains, and its involvement in the regulation of a wide range of basic cellular functions, and its role in the development of human diseases. Particular attention in the review will be paid to comparing the role of VIFs with the role of intermediate filaments consisting of other proteins in cell physiology.

Keywords: cytoskeleton, microtubules, actin microfilaments, intermediate filaments, vimentin filaments, mitochondria