

УДК 616-006:577.12:576.35

## LIMCH1: БЕЛОК, РЕГУЛИРУЮЩИЙ МИГРАЦИЮ И ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК

© 2020 г. Л. А. Таширева<sup>1</sup>, \*, В. В. Алифанов<sup>1</sup>, Г. С. Симанов<sup>2</sup>, А. М. Готро<sup>2</sup>,  
Н. В. Чердынцева<sup>1</sup>, В. М. Перельмутер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН  
пер. Кооперативный, 5, Томск, 634009 Россия

<sup>2</sup>БИОС, CNRS UMR7654, Политехнический институт Парижа  
Route de Saclay, Palaiseau Cedex, 91128 Франция

\*E-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru

Поступила в редакцию 16.12.2019 г.

После доработки 30.01.2020 г.

Принята к публикации 20.02.2020 г.

Миграция и пролиферация клеток являются фундаментальными процессами в организме человека. Развитие многоклеточного организма начинается с пролиферации одной единственной клетки (зиготы) и продолжается путем миграции клеток, в результате чего происходит формирование зародышевых листков. Эти процессы продолжают играть огромную роль в росте и развитии организма. Миграция и пролиферация клеток имеют сложную и многоэтапную систему регуляции, а белки, участвующие в этом, представляют огромный интерес для изучения, поскольку могут служить потенциальными мишенями для управления этими процессами. Одним из таких белков является LIMCH1. Данный белок состоит из двух функциональных доменов, каждый из которых может взаимодействовать с определенным спектром протеинов. Наиболее изученными к настоящему моменту являются взаимодействия белка LIMCH1 с немышечным миозином IIA типа и белком NUWE1. Помимо известных, в данном обзоре представлены гипотетические молекулярные механизмы участия белка LIMCH1 в миграции и пролиферации клеток. Многие патологические процессы, в частности злокачественные новообразования, сопряжены с нарушениями процессов миграции и пролиферации. В обзоре освещается ассоциация белка LIMCH1 с процессами канцерогенеза и опухолевой прогрессии, что позволяет рассматривать его как потенциальную мишень для терапевтических мер.

DOI: 10.31857/S0044459620030082

Существование гена *KIAA1102* (*LIMCH1*), расположенного на коротком плече 4-й хромосомы, было показано в результате выполнения проекта Kazusa, посвященного изучению кДНК ряда крупных (> 50 кДа) не идентифицированных белков человека в 2000 г. (Kikuno et al., 2000). Гомологи гена *LIMCH1* обнаружены у шимпанзе, макаки-резуса, собаки, коровы, мыши, крысы, курицы, данио и лягушки. На сегодняшний день у человека описано 20 транскрипционных вариантов гена *LIMCH1* (согласно базе данных NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Период полураспада мРНК гена *LIMCH1* составляет от 2 до 4 ч (Sharova et al., 2008). База данных UCSC Genome Browser (<http://www.genome.ucsc.edu/>) указывает, что высокие уровни экспрессии гена *LIMCH1* у человека обнаруживаются в мозге и легких, в то время как низкие уровни транскрипции характерны для печени, костного мозга и ядросодержащих клеток крови. Известна микроРНК, регули-

рующая экспрессию гена *LIMCH1*. Так, в экспериментах с клеточной линией A549 было показано, что ингибирование экспрессии miR-802 приводит к усилению экспрессии генов *Rnd3* и *LIMCH1* (Li et al., 2016).

Ген *LIMCH1* кодирует одноименный белок. Свое название белок получил на основании двух доменов, входящих в его состав. Было показано, что LIMCH1 содержит в своей структуре один кальпонин-гомологичный (calponin homology – CH) домен на N-терминальном конце и один LIM-домен на C-терминальном конце (рис. 1). Белок имеет молекулярный вес, равный 121 кДа, а его длина варьирует в зависимости от сплайс-варианта гена. Самый длинный вариант белка LIMCH1 (EAW92986) состоит из 1467 аминокислотных остатков, тогда как самый короткий (EAW92987) – из 904 аминокислотных остатков, и при этом не содержит CH-домен (Friedberg,

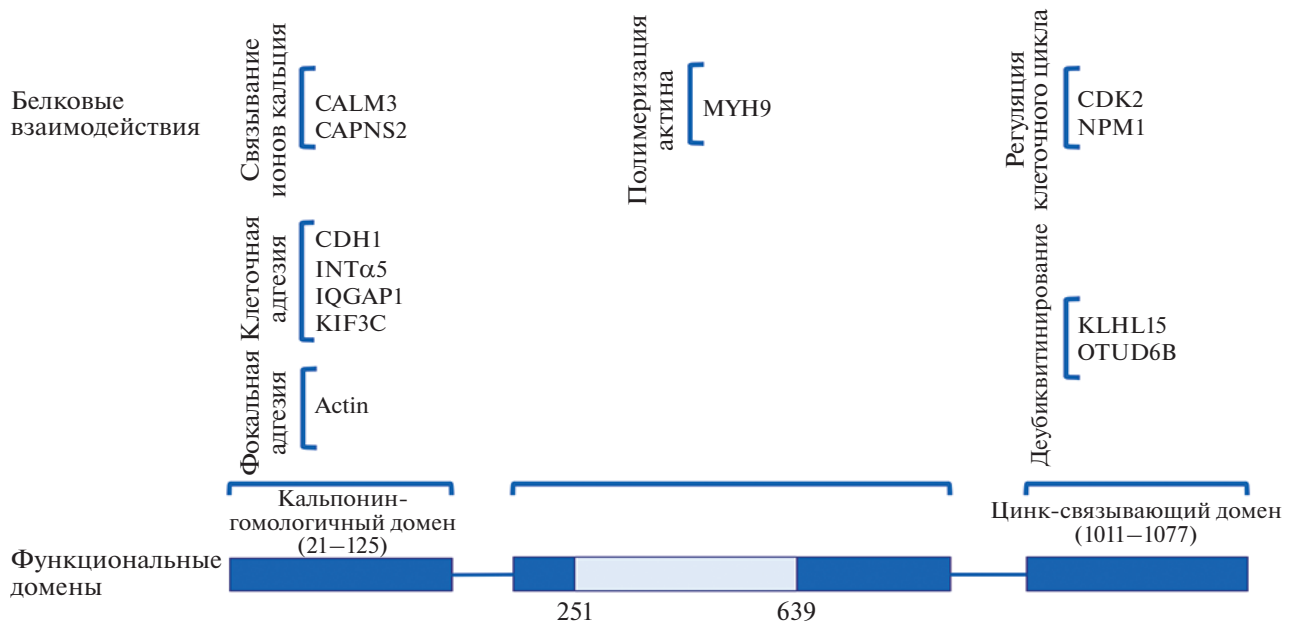


Рис. 1. Схема строения белка LIMCH1 человека с указанием предсказанных белковых взаимодействий.

2009). Период полураспада белка составляет 10 ч (Sandoval et al., 2013).

СН-домен был впервые описан при изучении белка кальпонина, отсюда и получил свое название. Он представляет собой структуру длиной 100 аминокислотных остатков и относится к кальций-связывающим доменам, благодаря чему способен активировать многие ферменты, для которых кальций является кофактором. СН-домен встречается во многих белках (как структурных, так и сигнальных) и выполняет роль актин-связывающего участка (Gimona et al., 2002).

LIM-домен представляет собой участок, состоящий из 55 аминокислотных остатков, который был впервые идентифицирован в 1990 г. как общая богатая цистеином последовательность, встречающаяся в трех гомеодоменных белках LIN-11, Isl1 и MEC-3 (Thomas et al., 2008). LIM-домен имеет структуру цинкового пальца, и так же как и СН-домен, характерен для широкого ряда протеинов. LIM-домен способен взаимодействовать с другими доменами, такими как гомеодомены, каталитические домены, цитоскелет-связывающие домены и др. При этом в них нет участка связывания, который бы являлся общим для LIM-домена (Gimona, Mital, 1998). Одной из функций LIM-домена является актин-связывающая активность (Thomas et al., 2007). Анализируя функциональную активность LIM-домена, можно полагать, что он выполняет роль своеобразного «адаптера». Известные белки, содержащие LIM-домен, являются сигнальными трансдукторами, а также участвуют в организации актиновых филаментов (Gimona, Mital, 1998).

У человека белок LIMCH1 экспрессируется во многих органах: в больших количествах в легких и плаценте, в низких – в кишечнике и печени (The Human..., 2020). Исследования показывают, что LIMCH1 локализуется преимущественно цитоплазматически (вдоль стрессовых волокон) и субмембранно. Описано несколько десятков изоформ белка LIMCH1, однако функциональные различия/сходства показаны лишь для некоторых. Сведения, имеющиеся в литературе относительно функций белка LIMCH1, скудны. Однако можно утверждать, что на сегодняшний момент описываются две главные функции белка LIMCH1 – участие в миграции и пролиферации клеток.

## РОЛЬ LIMCH1 В КЛЕТочНОЙ МИГРАЦИИ

Миграция отдельной клетки или группы клеток представляет собой циклический процесс, который включает в себя поляризацию клеток в ответ на миграционные сигналы, формирование филоподий или ламеллоподий, образование контактов между клеткой и нижележащей матрицей и продвижение клетки силами создаваемой адгезии (Warner et al., 2019). Необходимым условием для движения эукариотических клеток является наличие переднего фронта – основного элемента, который тянет клетку вперед. Существует две основные теории о том, как клетка продвигает свой передний край: модель цитоскелета и модель мембранного потока (Pollard, Borisy, 2003).

*Модель цитоскелета.* Актиновый или актомиозиновый цитоскелет располагается на внутрен-

ней поверхности клеточной мембраны. Основная функция актинового цитоскелета — модуляция состояния клеточной мембраны и свойств ее поверхности (Salbreux et al., 2012). Эксперименты показали, что на переднем крае клетки происходит быстрая полимеризация актина (Wang, 1985). Кроме того, элементы цитоскелета широко взаимодействуют с цитоплазматической мембраной (Doherty, McMahon, 2008). Не менее важные процессы происходят на заднем крае клетки, где микротрубочки действуют как “распорки”, которые противодействуют силам сокращения, т.е. втягиванию заднего края клетки. Для нормального движения микротрубочки на заднем крае клетки должны быть динамичными, чтобы обеспечивать продвижение ее задней кромки (Yang et al., 2010). Подавление сборки микротрубочек приводит к ситуации, когда невозможно втягивание задней кромки, несмотря на расширение переднего края. Химические агенты или мутации микротрубочек, приводящие к их деполимеризации, способствуют восстановлению миграции клеток, но при этом теряется ее направленность (Ganguly et al., 2012). Отсюда следует, что функции микротрубочек состоят как в ограничении движения клеток, так и в установлении направленности.

*Модель мембранного потока.* Исследования показали, что фронт миграции — это место, где мембрана возвращается на поверхность клетки из внутренних мембранных пулов в конце эндоцитарного цикла (Bretscher, 1983). Это привело к формированию гипотезы о том, что расширение переднего края происходит за счет добавления мембраны в передней части клетки, а актиновые филаменты, которые образуются спереди, стабилизируют добавленную мембрану таким образом, что формируется структурированное удлинение (Bretscher, 1996). Если следовать этой теории, то для движения клетки нужен постоянный приток эндосом на передний край. Вполне вероятно, что этот процесс поддерживается интегринами, которые необходимы для прикрепления мембраны к субстрату. Они эндоцитируются на заднем крае клетки и доставляются на передний путем экзоцитоза, чтобы повторно использоваться для прикрепления мембраны к субстрату.

Одним из важных свойств мигрирующих клеток является полярность. Она обеспечивает не только молекулярную согласованность движения клетки, но и направленность ее движения. На молекулярном уровне полярность определяется ограничением локализации определенных молекул в мембране. Так, PIP3, Ras и CDC42 располагаются в передней части клетки, в то время как Rho, GNPase и PTEN находятся в задней части клетки. Считается, что полярность формируется благодаря микрофиламентам и нитям актина, активность которых изменяется под действием внешних факторов (Ridley et al., 2003).

Основная роль в процессах регуляции полимеризации актина отводится немышечному миозину II типа. Этот моторный белок, связанный с актином, участвует в фосфорилировании легких и тяжелых цепей актина. Белок представляет собой гексамер, состоящий из двух тяжелых цепей, двух легких и двух регуляторных. Каждая тяжелая цепь имеет моторный домен, который состоит из актин-связывающего сайта и АТФазы, а также два участка связывания с легкой и регуляторной цепью соответственно. Имеется несколько изоформ немышечного миозина, которые выполняют различные функции в зависимости от их локализации в клетке (Vincente-Manzanares et al., 2007). Активность немышечного миозина II типа зависит от фосфорилирования регуляторного домена, который в фосфорилированном состоянии вызывает конформационные изменения в моторном участке, активируя миозиновую АТФазу (Vincente-Manzanares et al., 2009).

При этом особое внимание стоит обратить на немышечный миозин IIА типа, который локализуется в задней и центральной частях клетки. Он стимулирует ретроградный поток F-актина в ламелле. Таким образом, немышечный миозин IIА типа регулирует полярность клетки и ретракцию хвоста (Vincente-Manzanares et al., 2008). Именно немышечный миозин IIА типа способствует адгезии клеток посредством ретроградного потока актина.

Предположение о роли белка LIMCH1 в миграции впервые было высказано при исследовании уровней белков в оогенезе дрозофил, являющемся удобной моделью для изучения миграции (Duchek, Rorth, 2001). В 2017 г. Лин с соавт. (Lin et al., 2017) установили, что белок LIMCH1 способствует активации немышечного миозина IIА типа путем промоции фосфорилирования его регуляторной субъединицы MRLC/MYL9. При нокдауне гена *LIMCH1* в опухолевых клетках линии HeLa происходило ослабление дефосфорилирования легкой цепи немышечного миозина, а при добавлении мРНК LIMCH1 данный процесс восстанавливался. При этом было отмечено, что именно N-концевой домен взаимодействовал с легкой цепью актина (Lin et al., 2017). Таким образом, активация немышечного миозина IIА приводит к промоции сборки актиновых стрессовых волокон и стабилизации фокальной адгезии клетки, что тормозит клеточную миграцию.

Помимо прямого влияния белка LIMCH1 на активацию немышечного миозина IIА типа, можно выделить и менее специфичное влияние данного белка на процессы миграции и адгезии. Результаты работ Хатлина с соавт. показали высокое сродство белка LIMCH1 к ряду белков, участвующих в миграции и адгезии (Huttlin et al., 2017). Их можно разделить на несколько групп:

кальций-связывающие белки, белки, относящиеся к интегрину, а также белки системы деубиквитинирования. LIMCH1 — это кальций содержащий протеин, поэтому его взаимосвязь с кальций-связывающими белками, такими как CALM3 и CAPNS2, можно объяснить его участием в системе клеточного метаболизма кальция. Так как кальций является кофактором для многих ферментов, можно предположить, что LIMCH1 оказывает активирующее действие на ряд ферментов, участвующих в клеточной адгезии: CDH1, INT $\alpha$ 5, IQGAP1 и KIF3C. Однако это происходит не посредством прямого взаимодействия, как в случае с немышечным миозином IIА типа, а опосредованно — через кальций. Кроме того, взаимодействие LIMCH1 с белками KLHL15 и OTUD6B, которые участвуют в деубиквитинировании, позволяет предположить роль белка LIMCH1 в WNT сигнальном каскаде.

Еще одним возможным белком, с которым взаимодействует LIMCH1, является LRIG1 — многофункциональный протеин, вовлеченный в различные молекулярные процессы, такие как негативная регуляция рецепторов тирозиновых киназ и регуляция покоя эпидермальных стволовых клеток. Хотя не показано, что взаимодействие LIMCH1 с LRIG1 способно регулировать клеточную миграцию, существуют работы, в которых подобная функция описана для LRIG1 (Karlsson et al., 2018).

## РОЛЬ LIMCH1 В ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК

В нетрансформированных клетках пролиферация является жестко регулируемым процессом. Основными внеклеточными регуляторами пролиферации являются ростовые факторы, для которых на поверхности клетки имеются специфические рецепторы (Vafico, Aaronson, 2003). Результатом такого взаимодействия является активация сигнального пути и нижележащих транскрипционных факторов, влияющих на клеточную пролиферацию. Кроме того, возможна стимуляция пролиферации внутренними факторами, в частности клеточными метаболитами, митогенными факторами, регуляторами клеточного цикла (The University..., 2010). Установлено, что сеть кортикального разветвленного актина является одной из ключевых проверочных точек в переходе клетки из G1 в S фазу клеточного цикла (Molinie et al., 2019). Кортикальный разветвленный актин, но не другие актиновые сети, передают сигналы для промоции клеточного цикла через p21CIP1 и Rb. Это дает основания предполагать наличие роли актин-связывающих белков в регуляции пролиферации.

Еще одним возможным механизмом участия белка LIMCH1 в пролиферации является предсказанная способность взаимодействовать с циклин-зависимой киназой 2 (cyclin-dependent kinase —

CDK2), которая контролирует G1/S и S/G2 переход в течение клеточного цикла (Peng et al., 2016). Однако на сегодняшний день исследований этого взаимодействия в литературе не представлено.

Основываясь на данных о возможных взаимодействиях белка LIMCH1 с другими белками, интересной представляется его гипотетическая способность связываться с нуклеофозмином (Huttlin et al., 2017). Белок нуклеофозмин является участником множества биологических процессов в клетке, в том числе дупликации centrosомы, сборки гистонов, пролиферации и регуляции опухолевых супрессоров p53/TP53 и ARF (Vox et al., 2016).

В головном мозге человека было обнаружено несколько изоформ белка LIMCH1, при этом повышение уровня их экспрессии коррелировало с увеличением продукции агматина — метаболита аргинина, который является маркером пролиферативной активности клеток. При этом было отмечено, что изоформа белка LIMCH1 с доменом кальпаина влияет на клеточную адгезию, а изоформы белка LIMCH1 без этого домена увеличивают уровень экспрессии генов пролиферации и дифференцировки (García et al., 2016).

Имеются сведения о взаимосвязи белка LIMCH1 с WNT сигнальным путем (Grgic et al., 2014), активация которого приводит к увеличению уровня экспрессии генов пролиферации. При этом ассоциирован с пролиферацией лишь классический ( $\beta$ -катенин-зависимый) WNT путь. Известно, что при классическом варианте после взаимодействия WNT с рецептором и формирования рецепторного комплекса происходит накопление  $\beta$ -катенина, который, проникая в ядро, активирует TCF, что приводит к увеличению уровня экспрессии генов пролиферации (например, c-myc, c-jun, WISP1 и циклин D) (Teo, Kahn, 2010).

О том, что LIMCH1 действует как негативный регулятор пролиферации клеток рака легкого, в 2019 г. сообщили Чжан и соавт. (Zhang et al., 2019). Как один из возможных механизмов влияния LIMCH1 на пролиферацию авторы обсуждают взаимодействие с HUWE1. В эксперименте на клеточной линии рака легкого ими было показано, что взаимодействие LIMCH1 и HUWE1 ведет к промоции экспрессии p53. Удаление LIMCH1 из культуры клеток A549 приводило к усилению убиквитинирования p53 и экспрессии белков p21 и p19, при этом кривые роста показывали усиление пролиферации клеток.

Отходя от классических представлений о локализации актина в цитоплазме клетки, в обзоре Мису и соавт. (Misu et al., 2017) обсуждается роль ядерного актина. Обнаружено участие ядерного актина в различных процессах, включая базальную транскрипцию, активацию транскрипции, движение хромосом, ремоделирование хроматина, апоптоз, клеточный цикл, репарацию ДНК. Исследователи полагают, что для детального понимания функций ядерного актина крайне важно разработать новые зонды и системы для монито-

ринга динамики ядерного актина, при этом различая ядерный и цитоплазматический актин.

Важно отметить, что молекулярные механизмы транскрипции связаны как с полимерной, так и с мономерной формами ядерного актина (Geigenfurtner et al., 2018). Показано, что ядерный актин существует как в нитчатом, так и в глобулярном состояниях в эпителиальных клетках человека (McDonald et al., 2006).

Ядерный актин является индуктором покоя эпителиальных клеток молочной железы, который инициируется ламинином 1 (LN1) межклеточного матрикса. Глобулярный ядерный актин противодействует эффекту LN1, заключающемуся в развитии состояния покоя и поддерживает клетки в состоянии пролиферации. Показано, что LN1 ингибирует транскрипцию, дестабилизируя ассоциацию РНК Pol II и III (но не Pol I) с сайтами транскрипции. Важно отметить, что эффект LN1 на РНК Pol II и рост клеток можно преодолеть за счет избыточной экспрессии глобулярного актина.

Таким образом, снижение уровней ядерных актинов является требованием для формирования покоя эпителиальных клеток (Spencer et al., 2011). Значимая роль ядерного актина предполагает обязательное участие актин-связывающих белков. Действительно, показано, что WASP локализуется в ядрах при дифференцировке Т-клеток (Misu et al., 2017).

В связи с изложенным роль LIMCH1, как одного из белков, модифицирующих состояние ядерного актина, может иметь большое значение. Косвенным подтверждением может являться тот факт, что домен LIM, имеющийся во многих белках помимо LIMCH1, играет значительную роль в белок-белковых взаимодействиях в ядре. Описано участие данного домена в различных ядерных компартментах как белкового адаптера, который влияет на уровни экспрессии генов (Kadmas, Beckerle, 2004).

Известно, что механические сигналы от матрикса и соседних клеток способны преобразовываться в биохимические и изменять состояние клетки, в том числе влиять на пролиферацию. Одним из механизмов, через который реализуется данный процесс, является активация в клетке сигнальных путей, ассоциированных с киназами фокальной адгезии. В эксперименте показано, что удаление гена *LIMCH1* из клеток линии HeLa приводит к снижению количества точек фокальной адгезии (Lin et al., 2017). В этой связи одним из механизмов участия белка LIMCH1 в пролиферации может являться механотрансдукция сигналов внеклеточного матрикса.

## РОЛЬ LIMCH1 В РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ

Пролиферация и миграция клеток являются ключевыми процессами в развитии опухолевой болезни. Белок LIMCH1, как возможный регуля-

тор указанных процессов, является перспективной мишенью для воздействия с терапевтической целью. На сегодняшний день имеются немногочисленные наблюдения об ассоциации белка LIMCH1 с ростом и развитием опухоли.

База данных экспрессии белков в тканях человека The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) содержит результаты исследования их ассоциации с общей выживаемостью при различных онкологических процессах. Анализ 877 случаев почечноклеточного рака и 1075 случаев карциномы молочной железы показал, что высокая экспрессия LIMCH1 является благоприятным предсказательным маркером при почечноклеточном раке и неблагоприятным при карциноме молочной железы. Показано, что LIMCH1 дизрегулирован при светлоклеточной почечной карциноме, ассоциированной с курением (Eckel-Passow et al., 2014), а для эстроген-положительного рака молочной железы была показана повышенная экспрессия белка LIMCH1, ассоциированная с мутациями фосфоинозитол-3-киназы, что, по предположению авторов, связано с влиянием белка LIMCH1 на WNT сигнальный путь (Cizkova et al., 2010).

В работе Карлсона и соавт. (Karlsson et al., 2018) было показано прогностическое значение белка LIMCH1 при раке легкого на ранних стадиях. Определение уровня экспрессии мРНК гена *LIMCH1* методом RT-PCR в ткани легкого показало, что в нормальной ткани уровень экспрессии выше по сравнению с опухолевой тканью на ранней стадии. Помимо этого, анализ базы данных уровня экспрессии генов ONCOMINE (<https://www.oncomine.org/>) позволяет рассматривать белок LIMCH1 как один из возможных инициаторов трансформации нормальных клеток ткани легкого в опухолевые (Liu et al., 2017).

LIMCH1 рассматривается также как стимулятор роста опухоли посредством его влияния на экспрессию гена TFCP2, который, в свою очередь, способствует ангиогенезу, повышению уровня активности матриксной металлопротеиназы-9 и играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе (Santhekadur et al., 2012).

Имеются сведения и относительно связи LIMCH1 с ответом на предоперационную химиотерапию у больных. Так, профилирование 28 образцов карциномы пищевода показало, что у пациентов с полной морфологической регрессией опухоли после курсов неоадьювантной терапии (pCR) имелись различия в экспрессии 10 генов, в том числе *LIMCH1*, экспрессия которого была снижена по сравнению с образцами опухоли больных, не показавших полной регрессии (Wen et al., 2014).

Существуют единичные работы, касающиеся связи экспрессии гена *LIMCH1* с лимфогенным метастазированием. Было показано, что *LIMCH1*, наряду с четырьмя другими генами, гиперэкспрессирован у больных карциномой мочевого пу-

зыря, имеющих метастазы в регионарные лимфоузлы (Smith et al., 2011).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытый сравнительно недавно белок LIMCH1 все чаще привлекает внимание исследователей, поскольку вовлечен в процессы регуляции клеточной миграции и пролиферации — двух ключевых процессов, лежащих в основе прогрессии опухолевых заболеваний. Наиболее хорошо изучено активирующее влияние белка LIMCH1 на немышечный миозин IIА типа, которое приводит к ретроградному потоку актина и, как следствие, активации фокальной адгезии. Однако, помимо этого, имеются данные о множестве других белок-белковых взаимодействий, в которых белок LIMCH1 выступает в роли регулятора как в процессах клеточной миграции, так и в процессах клеточной пролиферации. В литературе немногочисленны сведения об экспрессии гена *LIMCH1* при различных злокачественных процессах, при этом отсутствуют сведения о топологии экспрессии белка, кодируемого данным геном, в образцах опухолей человека. Учитывая значительную регуляторную роль, белок LIMCH1 может стать потенциальной мишенью для терапевтического воздействия при злокачественных процессах.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-515-16001.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bafico A., Aaronson S.*, 2003. Classification of growth factors and their receptors // *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton: BC Decker. 6 p.
- Box J.K., Paquet N., Adams M.N., Boucher D., Bolderson E. et al.*, 2016. Nucleophosmin: From structure and function to disease development // *BMC Mol. Biol.* V. 17. № 1. P. 19.
- Bretscher M.S.*, 1983. Distribution of receptors for transferrin and low-density lipoprotein on the surface of giant HeLa cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 80. № 2. P. 454–458.
- Bretscher M.S.*, 1996. Getting membrane flow and the cytoskeleton to cooperate in moving cells // *Cell.* V. 87. № 4. P. 601–606.
- Cizkova M., Cizeron-Clairac G., Vacher S., Susini A., Andrieu C. et al.*, 2010. Gene expression profiling reveals new aspects of PIK3CA mutation in ERalpha-positive breast cancer: Major implication of the Wnt signaling pathway // *PLoS One*. V. 5. № 12. P. e15647.
- Doherty G.J., McMahon H.T.*, 2008. Mediation, modulation, and consequences of membrane-cytoskeleton interactions // *Annu. Rev. Biophys.* V. 37. P. 65–95.
- Duchek P., Rørth P.*, 2001. Guidance of cell migration by EGF receptor signaling during *Drosophila* oogenesis // *Science*. V. 291. № 5501. P. 131–133.
- Eckel-Passow J.E., Serie D.J., Bot B.M., Joseph R.W., Cheville J.C., Parker A.S.*, 2014. ANKS1B is a smoking-related molecular alteration in clear cell renal cell carcinoma // *BMC Urol.* V. 14. № 1. P. 14.
- Friedberg F.*, 2009. Alternative splicing for members of human mosaic domain superfamilies. I. The CH and LIM domains containing group of proteins // *Mol. Biol. Rep.* V. 36. № 5. P. 1059–1081.
- Ganguly A., Yang H., Sharma R., Patel K.D., Cabral F.*, 2012. The role of microtubules and their dynamics in cell migration // *J. Biol. Chem.* V. 287. № 52. P. 43359–43369.
- García D., Ordenes P., Benítez J., González A., García-Robles M.A. et al.*, 2016. Cloning of two LIMCH1 isoforms: Characterization of their distribution in rat brain and their agmatinase activity // *Histochem. Cell Biol.* V. 145. № 3. P. 305–313.
- Gegenfurtner F.A., Zisis T., Al Danaf N., Schrimpf W., Kliesmete Z. et al.*, 2018. Transcriptional effects of actin-binding compounds: The cytoplasm sets the tone // *Cell. Mol. Life Sci.* V. 75. № 24. P. 4539–4555.
- Gimona M., Mital R.*, 1998. The single CH domain of calponin is neither sufficient nor necessary for F-actin binding // *J. Cell Sci.* V. 111. № 13. P. 1813–1821.
- Gimona M., Djinovic-Carugo K., Kranewitter W.J., Winder S.J.*, 2002. Functional plasticity of CH domains // *FEBS Lett.* V. 513. № 1. P. 98–106.
- Grgic I., Krautzberger A.M., Hofmeister A., Lalli M., DiRocco D.P. et al.*, 2014. Translational profiles of medullary myofibroblasts during kidney fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* V. 25. № 9. P. 1979–1990.
- Huttlin E.L., Bruckner R.J., Paulo J.A., Cannon J.R., Ting L. et al.*, 2017. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks // *Nature*. V. 545. № 7655. P. 505–509.
- Kadrmaz J.L., Beckerle M.C.*, 2004. The LIM domain: From the cytoskeleton to the nucleus // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 5. № 11. P. 920–931.
- Karlsson T., Kvarnbrink S., Holmlund C., Botling J., Micke P. et al.*, 2018. LMO7 and LIMCH1 interact with LRIG proteins in lung cancer, with prognostic implications for early-stage disease // *Lung Cancer*. V. 125. P. 174–184.
- Kikuno R., Nagase T., Suyama M., Waki M., Hirose M., Ohara O.*, 2000. HUGE: A database for human large proteins identified in the Kazusa cDNA sequencing project // *Nucleic Acids Res.* V. 28. № 1. P. 331–332.
- Li X., Iv Y., Gao N., Sun H., Lu R. et al.*, 2016. microRNA-802/Rnd3 pathway imposes on carcinogenesis and metastasis of fine particulate matter exposure // *Oncotarget*. V. 7. № 23. P. 35026–35043.
- Lin Y.H., Zhen Y.Y., Chien K.Y., Lee I.C., Lin W.C. et al.*, 2017. LIMCH1 regulates nonmuscle myosin-II activity and suppresses cell migration // *Mol. Biol. Cell*. V. 28. № 8. P. 1054–1065.
- Liu C., Zhang Y.H., Huang T., Cai Y.*, 2017. Identification of transcription factors that may reprogram lung adenocarcinoma // *Artif. Intell. Med.* V. 83. P. 52–57.
- McDonald D., Carrero G., Andrin C., Vries G., de, Hendzel M.J.*, 2006. Nucleoplasmic  $\beta$ -actin exists in a dynamic equilibrium between low-mobility polymeric species and rapidly diffusing populations // *J. Cell Biol.* V. 172. № 4. P. 541–552.
- Misu S., Takebayashi M., Miyamoto K.*, 2017. Nuclear actin in development and transcriptional reprogramming // *Front. Genet.* V. 8. P. 27.
- Molinie N., Rubtsova S.N., Fokin A., Visweshwaran S.P., Rocques N. et al.*, 2019. Cortical branched actin determines cell cycle progression // *Cell Res.* V. 29. № 6. P. 432–445.
- Peng C., Zeng W., Su J., Kuang Y., He Y. et al.*, 2016. Cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) is a key mediator for EGF-induced cell transformation mediated through the

- ELK4/c-Fos signaling pathway // *Oncogene*. V. 35. № 9. P. 1170–1179.
- Pollard T.D., Borisy G.G., 2003. Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments // *Cell*. V. 112. № 4. P. 453–465.
- Ridley A.J., Schwartz M.A., Burridge K., Firtel R.A., Ginsberg M.H. et al., 2003. Cell migration: Integrating signals from front to back // *Science*. V. 302. № 5651. P. 1704–1709.
- Salbreux G., Charras G., Paluch E., 2012. Actin cortex mechanics and cellular morphogenesis // *Trends Cell Biol.* V. 22. № 10. P. 536–545.
- Sandoval P.C., Slentz D.H., Pisitkun T., Saeed F., Hoffert J.D., Knepper M.A., 2013. Proteome-wide measurement of protein half-lives and translation rates in vasopressin-sensitive collecting duct cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* V. 24. № 11. P. 1793–1805.
- Santhekadur P.K., Rajasekaran D., Siddiq A., Gredler R., Chen D. et al., 2012. The transcription factor LSF: A novel oncogene for hepatocellular carcinoma // *Am. J. Cancer Res.* V. 2. № 3. P. 269–285.
- Sharova L.V., Sharov A.A., Nedorezov T., Piao Y., Shaik N., Ko M.S., 2008. Database for mRNA half-life of 19977 genes obtained by DNA microarray analysis of pluripotent and differentiating mouse embryonic stem cells // *DNA Res.* V. 16. № 1. P. 45–58.
- Smith S.C., Baras A.S., Dancik G., Ru Y., Ding K.F. et al., 2011. Development and prospective evaluation of a 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer // *Lancet Oncol.* V. 12. № 2. P. 137–143.
- Spencer V.A., Costes S., Inman J.L., Xu R., Chen J. et al., 2011. Depletion of nuclear actin is a key mediator of quiescence in epithelial cells // *J. Cell Sci.* V. 124. № 1. P. 123–132.
- Teo J.L., Kahn M., 2010. The Wnt signaling pathway in cellular proliferation and differentiation: A tale of two co-activators // *Adv. Drug Deliv. Rev.* V. 62. № 12. P. 1149–1155.
- The Human Protein Atlas, 2020. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000064042-LIMCH1>.
- The University of Tokyo, 2010. <http://csls-text3.c.u-tokyo.ac.jp/>
- Thomas C., Moreau F., Dieterle M., Hoffmann C., Gatti S. et al., 2007. The LIM domains of WLIM1 define a new class of actin bundling modules // *J. Biol. Chem.* V. 282. № 46. P. 33599–33608.
- Thomas C., Dieterle M., Gatti S., Hoffmann C., Moreau F. et al., 2008. Actin bundling via LIM domains // *Plant Signal. Behav.* V. 3. № 5. P. 320–321.
- Vincente-Manzanares M., Ma X., Adelstein R.S., Horwitz A.R., 2009. Non-muscle myosin 2 takes centre stage in cell adhesion and migration // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 10. P. 778–790.
- Vincente-Manzanares M., Zareno J., Whitmore L., Choi C.K., Horwitz A.F., 2007. Regulation of protrusion, adhesion dynamics, and polarity by myosin 2A and 2B in migrating cells // *J. Cell Biol.* V. 176. P. 573–580.
- Vincente-Manzanares M., Koach M.A., Whitmore L., Lamers M.L., Horwitz A.F., 2008. Segregation and activation of myosin 2B creates a rear in migrating cells // *J. Cell Biol.* V. 183. P. 543–554.
- Wang Y.L., 1985. Exchange of actin subunits at the leading edge of living fibroblasts: Possible role of treadmilling // *J. Cell Biol.* V. 101. № 2. P. 597–602.
- Warner H., Wilson B.J., Caswell P.T., 2019. Control of adhesion and protrusion in cell migration by Rho GTPases // *Curr. Opin. Cell Biol.* V. 56. P. 64–70.
- Wen J., Yang H., Liu M.Z., Luo K.J., Liu H. et al., 2014. Gene expression analysis of pretreatment biopsies predicts the pathological response of esophageal squamous cell carcinomas to neo-chemoradiotherapy // *Ann. Oncol.* V. 25. № 9. P. 1769–1774.
- Yang H., Ganguly A., Cabral F., 2010. Inhibition of cell migration and cell division correlates with distinct effects of microtubule inhibiting drugs // *J. Biol. Chem.* V. 285. № 42. P. 32242–32250.
- Zhang Y., Zhang Y., Xu H., 2019. LIMCH1 suppress the growth of lung cancer by interacting with HUWE1 to sustain p53 stability // *Gene*. V. 712. P. 143963.

## LIMCH1: A protein regulating cell migration and proliferation

L. A. Tashireva<sup>a,\*</sup>, V. V. Alifanov<sup>a</sup>, G. S. Simanov<sup>b</sup>, A. M. Gautreau<sup>b</sup>,  
N. V. Cherdyntseva<sup>a</sup>, V. M. Perelmuter<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, RAS  
Kooperativny Lane, 5, Tomsk, 634050 Russia*

<sup>b</sup>*BIOC, CNRS UMR7654, Institut Polytechnique de Paris,  
Route de Saclay, Palaiseau Cedex, 91128 France*

\*e-mail: [tashireva@oncology.tomsk.ru](mailto:tashireva@oncology.tomsk.ru)

Cell migration and proliferation are fundamental processes in the human body. Multicellular organism development starts with proliferation of a single cell, the zygote, and continues through cell migration to eventually form germ layers. These processes still play an outstanding role in growth and development of the organism. Cell migration and proliferation are regulated through a complex and multi-stage system. It is extremely interesting to study the proteins involved in it, since they can be potential targets for controlling these processes. LIMCH1 is one of such proteins. This protein consists of two functional domains, each of which can interact with a specific spectrum of proteins. The most studied, to date, are the interactions of the LIMCH1 protein with non-muscle type IIA myosin and the HUWE1 protein. In addition to the known ones, this review presents hypothetical molecular mechanisms of the participation of the LIMCH1 protein in cell migration and proliferation. Many pathological processes are associated with violations of the processes of migration and proliferation, in particular, malignant neoplasms. The review highlights the association of the LIMCH1 protein with carcinogenesis and tumor progression, which makes it possible to consider it as a potential therapeutic target.