

Засадкевич Ю. М., Сазонов С. В.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ Е-КАДГЕРИНА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (заведующий – проф. С. В. Сазонов)

Государственного бюджетного образовательного учреждения

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург;

Лаборатория патоморфологии (заведующий – проф. С. В. Сазонов)

Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области

«Центр специализированных видов медицинской помощи населению

„Институт медицинских клеточных технологий“», Екатеринбург,

e-mail: imct@celltechnologies.ru

Е-кадгерин – одна из наиболее значимых молекул клеточной адгезии в эпителиальных тканях. Он кодируется геном CDH1, расположенным на хромосоме 16q22.1 [1, 2], локализуется на поверхности плазмолеммы эпителиальных клеток, участвуя в образовании адгезионных контактов, являющихся характерной особенностью эпителиальных тканей (рис. 1) [3–8]. Е-кадгерин является полипептидом, состоящим из 728 аминокислотных остатков, включающим трансмембранный домен, цитоплазматический домен и эктодомен. Последний состоит из 5 повторяющихся доменов, четыре из которых имеют одинаковую структуру и называются «внеклеточные кадгериновые повторы (EC1-EC4)», в то время как пятый (EC5) имеет особую структуру, характеризующуюся наличием четырех цистеинов, и называется «мембранный проксимальный внеклеточный домен». Нарушение дисульфидных связей в этом домене влияет на формирование прочных межклеточных контактов [8, 9].

Важным компонентом Е-кадгерина является его цитоплазматический домен, состоящий из двух субдоменов: мембранного проксимального цитоплазматического домена или, как его часто называют, юкстамембранного домена, и β -катенин-связанного домена, каждый из которых имеет участок с аминокислотной последовательностью около 30–35 остатков, называющийся СН2 и СН3 соответственно. Е-кадгерин через β -катенин-связанный домен соединен с цитоскелетом посредством α -, β -, γ - и p120-катенинов, формируя комплекс Е-кадгерин- β -катенин- α -катенин-актин, участвующий в запуске каскада сигнальных путей в клетке (рис. 1) [9, 10]. Формирование данного комплекса не только стабилизирует клеточную адгезию, но также активно стимулирует запуск ряда сигнальных путей, включающих сигнальный путь Wnt [11], сигнальные пути PI3K, RhO ГТФазы, а также другие пути, которые будут рассмотрены ниже [13–15].

Вместе с другими классическими кадгеринами (главным образом, N-кадгерином), Е-кадгерин играет важную роль в формировании тканей во время гастрюляции, нейруляции, гисто- и органогенеза [3, 7, 15]. Е-кадгерин начинает экспрессироваться в раннем эмбриогенезе уже на стадии двух бластомеров. Эпителиальная дифференциация появляется на стадии морулы, когда каждый бластомер поляризуется, что сопровождается формированием

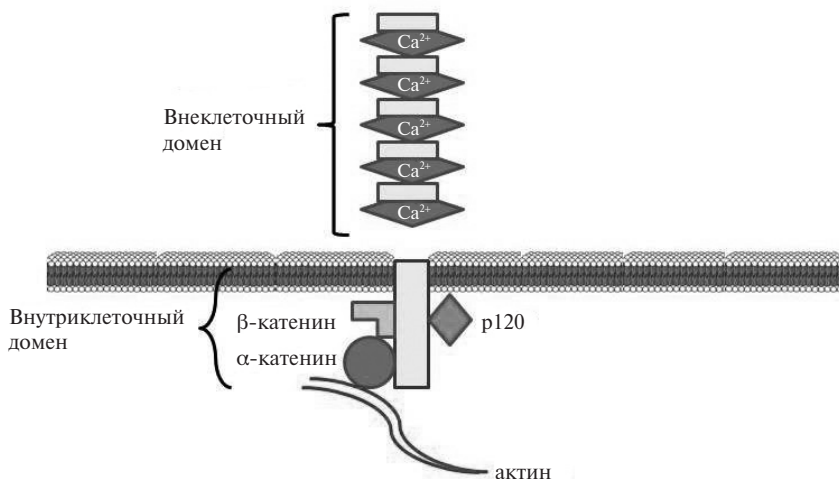


Рис. 1. Схема строения E-кадгерина

эпителиальноподобного фенотипа. E-кадгерин играет важную роль в адгезии бластомеров и ранней способности эмбриона к сохранению своей компактности. В то же время показано, что E-кадгерин начинает экспрессироваться на мембране бластомеров еще на стадии морулы, не выполняя при этом адгезивной функции. Механизм, который заставляет E-кадгерин проявлять адгезивные свойства, до конца не ясен, но обнаружено, что он связан с процессом фосфорилирования протеина [3].

Наиболее важное событие, в котором принимает участие E-кадгерин во время эмбрионального развития, – контролируемый эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Этот процесс был впервые описан Е.Нау в 1980 году как центральный механизм раннего эмбрионального морфогенеза [16,17]. Потеря эпителиальной адгезии и полярности проявляется во время формирования мезодермы и обеспечивает клеткам морфологию и свойства мезенхимальных клеток [18–20]. Первым этапом ЭМП является снижение экспрессии эпителиальных маркеров (например, E-кадгерина) за счет подавления их транскрипции и увеличение экспрессии мезенхимальных маркеров (например, виментина) [21–22].

В постэмбриональном периоде в тканях E-кадгерин участвует в формировании эпителиального пласта. Две молекулы E-кадгерина прилегающих друг к другу клеток соединяются друг с другом посредством внеклеточного домена, функционирующего только в присутствии ионов Ca^{2+} , и участвуют в образовании адгезионных контактов между двумя эпителиальными клетками [4, 23].

Проведенные на мышах исследования показали, что роль E-кадгерина и катенинов заключается не только в обеспечении межклеточной адгезии, но и клеточной пролиферации и дифференцировки. Несмотря на то что E-кадгерин, главным образом, вовлечен в процесс поддержания целостности эпителиального пласта и защиты его клеток от апоптоза, связанные с ним катенины, с одной стороны,

участвуют в формировании межклеточных контактов, а с другой – выступают как регуляторы внутриклеточных сигнальных путей [24].

Адгезия, опосредованная E-кадгеринами, является динамическим процессом, который регулируется при участии нескольких сигнальных путей [25].

Подавление экспрессии E-кадгерина, характерное для эмбриогенеза и развития эпителиальных опухолей, приводит не только к снижению прочности межклеточной гомофильной адгезии, способствующей увеличению клеточной подвижности, но и к дезинтеграции E-кадгерин-катенинового комплекса, результатом которой служит высвобождение сигнальных молекул, таких, как β - ρ 120-катенины из комплекса, и активация ряда сигнальных путей [26–28].

Одним из основных сигнальных механизмов с участием E-кадгерина и β -катенина является канонический сигнальный путь Wnt. При его активации белок Wnt связывается с рецептором Фрайззлед (Frizzled), что приводит к транскрипции генов, которые отвечают за регуляцию клеточного роста и дифференцировки. В основе данного сигнального пути лежит стабилизация цитозольной формы β -катенина. В норме E-кадгерин связан с β -катенином и образует прочный E-кадгерин/ β -катениновый комплекс. При отсутствии экспрессии E-кадгерина свободная цитозольная форма β -катенина связывается с аксином, фосфорилируется GSK-3 β сигнального комплекса APC/аксин/казеинкиназа I и впоследствии утилизируется при помощи убиквитин-протеасом. Активированный сигнальный путь Wnt блокирует активность GSK-3 β , что приводит к транслокации β -катенина в ядро, его связыванию с семейством транскрипционных факторов TCF/LEF и активации экспрессии таргетных генов, таких, как c-myc, циклин D1/D2, фибронектин, MMP7, CD44 и других TCF/LEF-чувствительных генов, ответственных за пролиферацию клеток. Активация канонического сигнального пути обнаружена при развитии опухолей, способствуя инвазии опухолевых клеток в соединительную ткань и последующей их миграции (рис. 2) [29].

E-кадгерин также принимает участие в реализации сигнального пути с участием Rho GTPаз, которые представляют собой семейство клеточных сигнальных белков, относящихся к семейству Ras. К ним относятся белки RhoA, Rac1 и Cdc42 [30]. Дестабилизация E-кадгерин- β -катенинового комплекса приводит к цитоплазматической аккумуляции ρ 120-катенина, который в норме плотно связан с юкстамембранным доменом. Гиперэкспрессия ρ 120-катенина приводит к дезактивации белка RhoA, регулирующего стабильность актинового цитоскелета, а также к активации белков Rac1 и Cdc42, отвечающих за образование ламеллоподий и филоподий соответственно. Их актиновые филаменты обеспечивают подвижность клеток [31,32].

β -катенин комплекса E-кадгерин- β -катенин связан с α -катенином, который, в свою очередь, взаимодействует с актиновым цитоскелетом, обеспечивая стабильность клеточной адгезии. Некоторые исследования показывают роль α -катенина в эмбриональном развитии и при развитии опухоли в его взаимодействии с сигнальным путем Ras-МАРК (митоген-активируемая протеинкиназа) [33], приводящему к транслокации молекулы Erk (внеклеточная сигнал регулируемая киназа, относится к группе МАРК) в ядро, действующей как

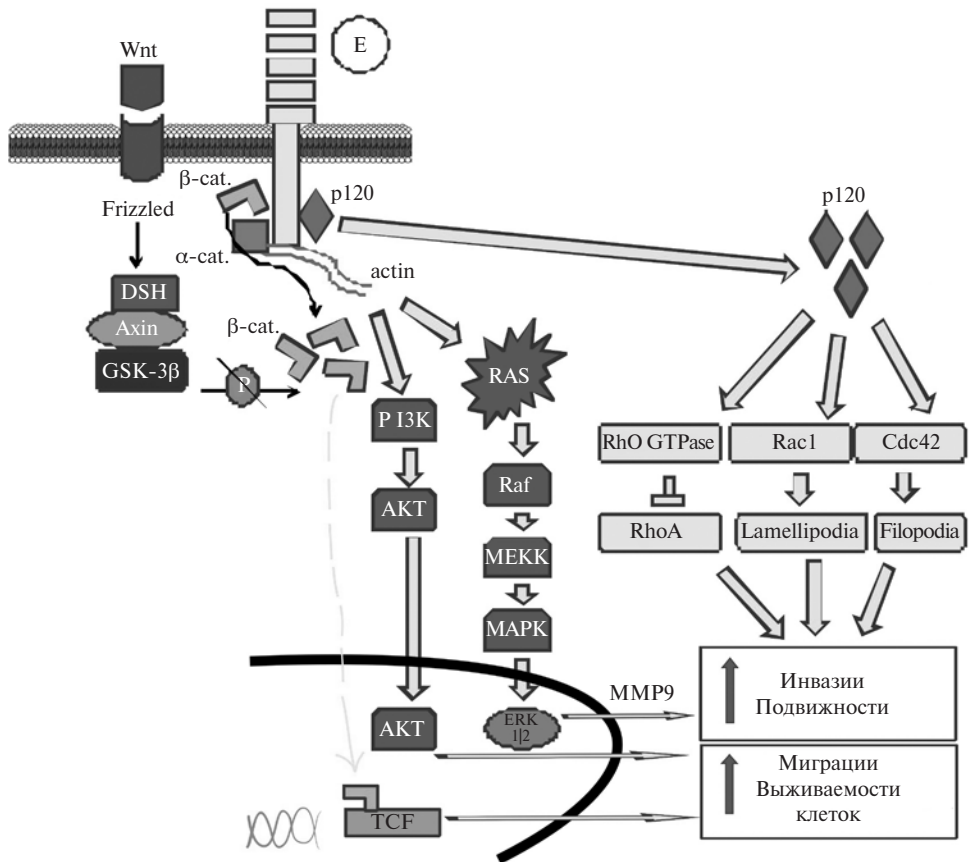


Рис. 2. Сигнальные пути с участием E-кадгерина

транскрипционный фактор, и активации пролиферации клеток [21]. Активированная молекула RAS также приводит к запуску сигнального пути PI3K/AKT, который обеспечивает антиапоптотическую активность, рост и пролиферацию клеток [34].

Основные сигнальные механизмы с участием E-кадгерина представлены на рис. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paredes J., Figueiredo J., Albergaria A, et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012. № 1826. P. 297–311.
2. Sethi S., Sarkar F. H., Ahmed Q. et al. Molecular markers of epithelial-to-mesenchymal transition are associated with tumor aggressiveness in breast carcinoma // *Translational Oncology*. 2011. № 4. P. 212–216.
3. Pecina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells // *Cancer Cell International*. 2003. № 3:17. P.1475–2867.

4. *Жункейра Л. К., Карнейро Ж.* Гистология: учебное пособие. Атлас. Пер. с англ. под ред. В. Л. Быкова. М.: Гэотар-медиа, 2009.
5. *Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Андреева Ю. Ю.* Состояние внеклеточного матрикса и маркеры адгезии в уротелиальном раке мочевого пузыря // Архив патологии. 2005. Т. 67. № 3. С. 11–14.
6. *Brzozowska A., Sodolski T., Duma D.* Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2012. Vol.19. № 3. P. 541–546.
7. *Halbleib J. M., Nelson W. J.* Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis // Genes and development. 2006. № 20. P. 3199–3214.
8. *Niessen C. M., Gottardi C. J.* Molecular components of the adherens junction // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1778. № 3. P. 562–571.
9. *Roy F., Berx G.* The cell-cell adhesion molecule E-cadherin // Cellular and Molecular Life Sciences. 2008. № 65. P.3756–3788.
10. *Weigelt B., Peterse J. L., and van't Veer L. J.* Breast cancer metastasis: markers and models // Nature reviews / Cancer. 2005. Vol.5. P. 591–602.
11. *Rijsewijk F., Schuermann M., Wagenaar E.* et al. The Drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless // Cell. 1987. Vol. 50. № 4. P. 649–657.
12. *Clevers H.* Wnt/ β -catenin signaling in development and disease // Cell. 2006. Vol. 127. P. 469–480.
13. *Makrilla N., Kollias A., Manolopoulos L.* et al. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer // Cancer Investigation. 2009. № 27. P. 1023–1037.
14. *Priya R., Yap A. S., Gomez G. A.* E-cadherin supports steady-state Rho signaling at the epithelial zonula adherens // Differentiation. 2013. Vol. 86. P. 133–140.
15. *Kotb A. M., Hierholzer A., Kemler R.* Replacement of E-cadherin by N-cadherin in the mammary gland leads to fibrocystic changes and tumor formation // Breast Cancer Research. 2011. № 13. P. 104.
16. *Quang B. T., Mani M., O. Markova* et al. Principles of E-cadherin supramolecular organization in vivo // Current Biology. 2013. Vol. 23. P. 2197–2207.
17. *Rezaei M., Friedrich K., Wielockx B.* et al. Interplay between neural-cadherin and vascular endothelial-cadherin in breast cancer progression // Breast Cancer Research. 2012. № 14. P. 154.
18. *De Vries W. N., Evsikov A. V., Haac B. E.* et al. Maternal β -catenin and E-cadherin in mouse development // Development. 2004. Vol. 131. P. 4435–4445.
19. *Liu T., Zhang X., Shang M.* et al. Dysregulated expression of Slug, Vimentin and E-cadherin correlates with poor clinical outcome in patients with Basal-like Breast // Cancer. J. Surg. Oncol. 2012. Vol. 107. № 2. P. 188–194.
20. *Zeisberg M., Neilson E. G.* Biomarkers of epithelial-mesenchymal transitions // The Journal of Clinical Investigation. 2009. Vol.119. № 6. P. 1429–1437.
21. *Reuter C. W., Morgan M. A., Bergmann L.* Targeting the Ras signaling pathway: a rational, mechanism-based treatment for hematologic malignancies? // Blood. 2000. Vol. 96. № 5. P. 1655–1669.
22. *Yang J., Weinberg R. A.* Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis // Developmental Cell. 2008. № 14. P. 818–829.

23. *Baranwal S., Alahari S. K.* Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009. № 384. P. 6–11.
24. *Stepniak E., Radice G. L., Vasioukhin V.* Adhesive and signaling functions of Cadherins and Catenins in Vertebrate Development // *Cold Harb. Perspect. Biol.* 2009. 1:a002949
25. *Singhai R., Patil V. W., Jaiswal S. R.* et al. E-cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer // *N Am J. Med. Sci.* 2011. № 3(5). P.227–233.
26. *Gruver A. M., Portier B. P., Tubbs R. R.* Molecular pathology of breast cancer // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. Vol. 135. P. 544–557.
27. *Li D.-M., Feng Y.-M.* Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. № 128. P. 7–21.
28. *Schmidmaier R., Baumann P.* Anti-adhesion evolves to a promising therapeutic concept in oncology // *Current Medicinal Chemistry*. 2008. № 15. P. 978–990.
29. *Andrews J. L., Kim A. C. and Hens J. R.* The role and function of cadherins in the mammary gland // *Breast cancer research*. 2012. № 14. P. 203.
30. *Wheelock M. J., Johnson K. R.* Cadherin-mediated cellular signaling // *Current Opinion in Cell Biology*. 2003. № 15. P.509–514.
31. *Oas R. G., Nanes B. A., Esimai C. C.* et al. p120-catenin and β -catenin differentially regulate cadherin adhesive function // *Molecular Biology of the Cell*. <http://www.mol-biocell.org/cgi/doi/10.1091/mbc.E12-06-0471>.
32. *Reynolds A. B., Roczniak-Ferguson A.* Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer // *Oncogene*. 2004. № 23. P.7947–7956.
33. *Vasioukhin V., Bauer C., Degenstein L.* et al. Hyperproliferation and defects in epithelial polarity upon conditional ablation of α -catenin in skin // *Cell*. 2001. Vol. 104. P. 605–617.
34. *Bellacosa A., Larue L.* PI3K/AKT Pathway and the Epithelial-Mesenchymal Transition. Cancer genome and tumor microenvironment // *Cancer genetics*. 2010. P. 11–33.