

Участие ERM-белков в регуляции клеточного цитоскелета и роль белка моззин в патогенезе аденомиоза

В. О. Зайратьянц, К. Н. Арсланян, Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, О. Н. Логинова

Резюме. Представлены данные о новых биологических маркерах аденомиоза. Описана роль ERM-белков в развитии и прогрессировании эндометриоза. Произведено углубленное изучение структуры, массы, локализации ERM-белков и их функциональной взаимосвязи с сигнальными путями Rho, RhoA, Rhoc, RhocK1, приводящей к усиленной миграции и адгезии клеток эктопического эндометрия. Описано, какие белки клеточной адгезии участвуют в связывании с доменом белка моззина и функционируют как кросслинкеры между мембранными белками и цитоскелетом. Представлены данные о регуляции функции ERM-белков как кросслинкеров. С целью изучения функциональной роли ERM-белков описаны фенотипы мышей при присутствии и удалении белков моззин, радиксин и эзрин по отдельности. Рассмотрены различные методы исследования экспрессии ERM-белков в эктопических и эутопических клетках эндометрия. Отдельно описана роль белков моззин и эзрин в патогенезе аденомиоза и в прогрессировании патологического процесса. Изучена экспрессия моззина в эктопических клетках эндометрия при аденомиозе, приводящая к прогрессированию патологического процесса. Описаны маркеры, участвующие в фосфорилировании белка моззин, и маркеры, ингибирующие его активность, что благоприятно влияет на исход заболевания. Изучена экспрессия белка эзрин в эктопических клетках эндометрия в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла, описана его роль в развитии и прогрессировании аденомиоза, также изучены маркеры, активирующие и ингибирующие данный белок. Описаны формы онкологических заболеваний, при которых повышена экспрессия белков ERM-системы, что способствует более активному метастазированию раковых клеток и приводит к ухудшению прогноза заболевания. Изучено, какие биологические маркеры ингибируют активность ERM-белков, что способствует снижению метастазирования раковых клеток.

Белки моззин, эзрин и радиксин (moezin, ezrin, radixin) относятся к группе ERM-белков и являются общими кросслинкерами между актиновыми нитями и плазматическими мембранами, то есть они являются белками мембранно-цитоскелетных связей.

Эти белки находятся на поверхностных структурах клеток: на микроворсинках, волокнах, мембранах, а также на участках клеточной инвазии, где актиновые нити связаны с плазматическими мембранами [1].

Белки ERM регулируют сигнальный путь Rho-гуанозин-5-трифосфатазы (GTPase), которая участвует в регуляции цитоскелетной организации путем секвестрирования клеток [2]. Молекулярная масса ERM-белков составляет 82, 80 и 75 кДа, и они показывают высокую идентичность с аминокислотами, в особенности в их amino- и карбоксиконцевых доменах. Домены ERM встречаются на многочисленных мембранно-ассоциированных сигнальных и цитоскелетных белках, таких как талин [3]. Эти домены состоят из трех структурных модулей (F1, F2, F3) и вместе образуют клеверообразную структуру, которая связывается с интегральными мембранными белками [4, 5]. Среди ERM-белков присутствуют белки клеточной адгезии – CD43, CD44 и молекула межклеточной адгезии (ICAM-2), которые содержат один трансмембранный домен, связываются с доменом белка моззин и функционируют как кросслинкеры (сшиватели) между мембранными белками и цитоскелетом прямо или косвенно через белки каркаса [6]. Данджело и соавт. (2007) в своей работе сообщили, что белок эзрин образует комплекс с обменным белком GDP/GTP и индуцирует образование микроворсинок и мембран клеток. Функция ERM-белков как кросслинкеров регулируется взаимодействием между их amino- и карбоксиконцевыми доменами [7-9]. Брамбилла и соавт. (2009), Федеричи и соавт. (2009) в своих исследованиях сообщили, что эзрин играет ключевую роль в процессах деления, адгезии и миграции клеток. Янг и соавт. (2009) в своей работе продемонстрировали, что эзрин участвует в процессах клеточной адгезии путем взаимодействия с молекулами адгезии, находящимися на поверхности клеток. Эзрин в активированном состоянии связывается с мембранными белками CD43, CD44, CD95, ICAM-1-3, syndecan-2, E-Cadherin с помощью N-концевого домена. Его C-концевой домен прикрепляет актиновые нити к плазматической мембране в определенных участках. Венг и соавт. (2005) в своем исследовании сообщили, что гиперэкспрессия эзрина ассоциирована с повышенной инвазивной активностью опухолевых клеток и у таких пациентов наблюдается низкая выживаемость. Ингибирование эзрина у мышей и у людей с онкологическими заболеваниями приводит к снижению метастазирования раковых клеток (Венг и соавт., 2005).

Белки семейства GTPase регулируют форму клеток, участвуют в процессах адгезии и метастазирования через Rho/roc-сигнальные пути (Этьен-Манневиль и Холл, 2002). Мартин-Виллар и соавт. (2006) в своем исследовании сообщили о влиянии эзрина на миграцию и деление клеток по сигнальному пути RhoA/RocK1. ERM-белки (эзрин, моззин) регулируют повышение активности RhoA путем взаимодействия с ингибитором диссоциации Rho (RhoGDI) от Rho-GTPase, что приводит к активированию RhoA, а следовательно, к усиленной миграции и метастазированию клеток. Другие исследования демонстрируют, что RocK может участвовать в регуляции подвижности клеток при

метастазировании (Кларк и соавт., 2000). Киао Янг и соавт. (2011) в своей работе сообщили, что сигнальные пути ERM-белков (эзрин, моззин)/Rho/RhoG участвуют в миграции клеток эндометрия при эндометриозе.

Экспрессия белков ERM специфична. Экспрессия белка эзрин выражена в тканях желудка, толстого и тонкого кишечника, а также в проксимальных канальцах и корпскулах почек. Экспрессия белка моззин представлена в легких, селезенке, в почках и в эндотелии сосудов и в лимфоцитах [10, 11]. Радиксин высоко экспрессируется в печени. Экспрессия вышеуказанных белков тканеспецифична, и каждый белок ERM имеет уникальные физиологические функции. Кроме того, многие клетки экспрессируют все три типа ERM-белков с их паттернами, отличающимися по клеточной линии. Для изучения функциональной роли каждого белка ERM произведено их генное таргетирование и сравнение фенотипов у мышей [12-17].

Фенотипы ERM-белков

Фенотип мышей с белком моззин

Моззин является доминирующим белком ERM, экспрессирующимся в тромбоцитах и тучных клетках. Исходя из этого, присутствие моззина в фенотипе у мышей должно было привести к нарушению агрегации тромбоцитов и микровиллярному образованию тучных клеток. Однако результаты показали нормальную агрегацию тромбоцитов и нормальное образование тучных клеток без компенсаторного усиления активности эзрина и радиксина [18]. По данным Хашимото и соавт. (2008), фенотип мышей с моззином показывает аномалии развития альвеолярной системы и аномальную экспрессию генов цитокинов и хемокинов при лечении блеомицином [19]. Также в литературе сообщается об аномалиях, наблюдаемых в лимфоцитах и нейтрофилах у мышей. Выход Т- и В-лимфоцитов из лимфоидных клеток у мышей задерживается, что приводит к снижению микробной активности и воспалению [20]. Liu и соавт. (2015) сообщили, что в основе всех этих фенотипов лежат определенные механизмы, а именно: ферментный домен моззина связывается с доменом DH/PH GEFs и взаимодействует с ними на клеточной мембране, предотвращая их активацию Rho GTPase [20]. Таким образом, связывание моззина усиливает активность Rho GTPase, индуцирует деление клеток в неправильном направлении и ингибирует хемотаксис.

Отдельно следует дать определение данным белкам:

- DH/PH GEFs – это белки или белковые домены, которые активируют мономерные GTPases, стимулируя высвобождение гуанозиндифосфата (GDP), чтобы обеспечить связывание гуанозинтрифосфата (GTP);
- Rho GTPase – это семейство малых (~21 кДа) сигнальных G-белков, а также подсемейство Ras. Было показано, что члены семейства Rho GTPase регулируют многие аспекты внутриклеточной динамики актина и встречаются во всех эукариотических клетках, включая дрожжи и некоторые растения. Три члена семьи были подробно изучены: Cdc42, Rac1 и RhoA. Все белки G являются «молекулярными переключателями», а белки Rho играют определенную роль в развитии органелл, цитоскелетной динамике, движении клеток и других общих клеточных функциях.

Фенотипы мышей с радиксином

Радиксин является одним из доминирующих ERM-белков, экспрессия которых выражена на гепатоцитах и концентрирована на микроворсинках желчных канальцевых мембран, где наблюдается повышенная лекарственная устойчивость. Белок MRP2 способствует секреции конъюгированного билирубина в желчь за счет цитоплазматического домена MRP2. Фенотипы мышей с радиксином проявляют гипербилирубинемию, а у человека это проявляется в виде синдрома Дубина–Джонсона, который вызван мутацией *ABCC2*, кодирующими MRP2, а также слабовыраженного повреждения печени (высокая концентрация щелочной фосфатазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови вследствие нарушения экспрессии белка MRP2 на BCMs) [21]. Радиксин также локализован на волосных клетках внутреннего уха, что проявляется глухотой у мышей ввиду прогрессирующей дегенерации кохлеарной стереоцилии без явной вестибулярной дисфункции [22]. Радиксин, экспрессируемый в гиппокампе, участвует в высвобождении 5-альфа-субъединицы рецептора ГАМК, который опосредует тоническое торможение на цитоскелете актина [23]. У таких мышей происходит нарушение реверсивного обучения и кратковременной памяти ввиду высвобождения 5-альфа-субъединицы рецептора ГАМК из актинового цитоскелета [24].

Фенотипы мышей с эзрином

Эзрин высоко экспрессируется на эпителии кишечника. В исследовании группы ученых (2004) после удаления эзрина из эпителия кишечника мышей все эти мыши умерли вследствие нарушения морфогенеза кишечника [25]. С целью эксперимента белок эзрин был удален из эпителия кишечника мышей внутриутробно, что привело также к дефекту морфогенеза ворсинок в кишечнике и неонатальной гибели мышей [26]. В глазах эзрин также экспрессируется в апикальных микроворсинках, ретинальном пигментном эпителии и в клетках Мюллера. Бонилья и соавт. (2006) сообщили о снижении этих микроворсинок в раннем постнатальном периоде [27].

Из вышеуказанного материала следует, что все три белки семейства ERM имеют важное значение во многих процессах, происходящих в организме. Повреждения, полученные вследствие удаления белка эзрин, оказались

намного тяжелее, чем белков радиксин и моззин. В первом случае мыши умирали от дефекта морфогенеза кишечника [25], а в случае с моззином и радиксином дефекты появлялись, но мыши могли прожить до зрелости с аномалиями печени и лимфоцитов [21-24]. Некоторые мыши, у которых произведено удаление эзрина, могли достичь зрелости, но у них наблюдались задержка роста, гипофосфатемия, остеопения, внутрипеченочный холестаз [27-29]. Данные результаты показывают, что только незначительное количество эзрина необходимо для их выживания, но этого недостаточно для протекания физиологических процессов в клетках желудка, кишечнике, канальцах почек и внутрипеченочных холангиоцитах. В париетальных клетках желудка экспрессируются все три вида ERM-белков, однако радиксин и моззин не смогли компенсировать функцию эзрина (после его удаления) [30]. Лю и соавт. (2015) сообщили, что удаление моззина у мышей вызывает снижение миграции нейтрофилов и хемотаксис, но присутствие эзрина не компенсирует функцию моззина в нейтрофилах [31]. Исходя из вышесказанного следует, что функциональная избыточность ERM-белков возникает в условиях *in vitro*, и функциональные роли одного белка не могут быть компенсированы другими белками ERM.

Роль ERM-белков в патогенезе аденомиоза

В литературе мало работ, где описана роль ERM-белков в развитии эндометриоза. Есть единичные исследования значения белка моззин в патогенезе аденомиоза [32]. Сверхэкспрессия белка моззин, согласно данным литературы, связана с канцерогенезом различной этиологии, таким как колоректальная карцинома [34], рак поджелудочной железы [35], а также с метастазированием при меланоме [33]. Кобаяши и соавт. в своей работе продемонстрировали, что экспрессия моззина выражена при плоскоклеточной карциноме полости рта [36], но, с другой стороны, Уянг и соавт. показали, что высокая экспрессия моззина снижает процессы метастазирования клеток при раке желудочно-кишечного тракта [37]. Карнеси и соавт. сообщили, что повышенная экспрессия моззина способствует метастазированию клеток при раке молочной железы и негативному ответу при проведении гормональной терапии [38]. Исследования, которые проводили для оценки экспрессии моззина при аденомиозе, показали, что повышенная экспрессия моззина не связана с фазой менструального цикла и гормонозависимым механизмом.

Японские ученые в 2014 г. произвели извлечение белков из нормального эндометрия и двух образцов с аденомиозом с использованием системы микродиссекции ткани. В целом из 260 белков 73 продемонстрировали выраженную экспрессию в очагах аденомиоза по сравнению с нормальным эндометрием. Из этих 73 белков были выделены следующие белки: люмикан, триозофосфатизомераза и моззин, экспрессия которого выражена при злокачественных процессах [33, 40-45]. Экспрессия данных трех белков была проанализирована иммуногистохимическим исследованием с использованием 35 образцов аденомиоза, полученных в результате гистерэктомии. Экспрессия моззина была выражена в стромальных клетках аденомиоза по сравнению с нормальным эндометрием, два других белка существенной разницы в экспрессии не продемонстрировали.

Гиперэкспрессия моззина при аденомиозе не показала какую-либо связь с фазой менструального цикла и другими клиническими данными пациенток. Однако углубленное исследование тканей, полученных при хирургическом лечении эндометриоза, показало, что значения иммуногистохимических показателей для эпителиальных и стромальных клеток находились в обратно пропорциональном соотношении с глубиной инвазии при аденомиозе.

Для подтверждения гиперэкспрессии моззина проведена дополнительная полимеразная цепная реакция с использованием свежих образцов аденомиоза в количестве 14, из них 9 продемонстрировали выраженную экспрессию моззина по сравнению с нормальным эндометрием. Высокая экспрессия белка моззина также была подтверждена посредством вестерн-блоттинга с использованием тех же 14 образцов, которые применяли при ПЦР, но в отличие от ПЦР все 14 препаратов продемонстрировали гиперэкспрессию белка моззина.

В данной работе проведено также исследование фосфорилированного моззина и выяснено, что в тканях с аденомиозом повышена экспрессия фосфорилированного моззина, тогда как в нормальном эндометрии он отсутствует.

В 2011 г. китайские ученые произвели исследование эндометрия, полученного путем хирургического вмешательства, в секреторной и пролиферативной фазе менструального цикла у женщин с аденомиозом III-IV стадии распространения и у здоровых женщин с доброкачественными заболеваниями матки методом количественной РТ-ПЦР в реальном времени. Больные до исследования не проходили гормонального лечения, и у этих больных исключены различные аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, заболевания печени и щитовидной железы, артериальная гипертензия. С целью получения более точных результатов данный эксперимент повторили три раза. Результаты продемонстрировали высокую экспрессию мРНК белка эзрин в эктопическом и эутопическом эндометрии. Однако экспрессия данных маркеров была существенно выше в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим и нормальным эндометрием. Также не наблюдалось существенной разницы в уровнях экспрессии мРНК белка эзрин в секреторную и пролиферативную фазу менструального цикла. Также в данном исследовании ингибирование активности белка эзрин специфическим белком-сирной приводило к снижению инвазивной активности стромальных клеток эндометрия. В эктопическом эндометрии тоже наблюдалась высокая экспрессия мРНК RhoA, Rhos и RhocK1 – это цитоскелетные белки, являющиеся эффекторами подвижности клеток, что способствует миграции клеток, повышает их инвазивную

способность, что является ключевым моментом в развитии аденомиоза и распространении патологического процесса. Также в данном исследовании ингибирование активности белка эзрина приводило к значительному снижению белков Rhoс и RhoсK1, но не RhoA. Rhoс способствует повышенной инвазии и миграции стромальных клеток эндометрия, роль эзрина в инвазии и миграции стромальных клеток эндометрия осуществляется под действием Rhoс/RhoсK1 (сигнальный путь), а не через RhoA/RhoсK1.

Выводы

Мозезин – это ген, присутствующий во многих тканях и клетках, который участвует в регуляции актинового цитоскелета, в процессах адгезии клеток или спонтанной подвижности [39]. Мозезин активируется путем фосфорилирования, и различные сигналы активации управляют функциями этого белка. Фосфорилирование мозезина приводит к усилению подвижности клеток. При аденомиозе повышена экспрессия фосфорилированного мозезина по сравнению с нормальным эндометрием, и клетки, экспрессирующие фосфорилированный мозезин, способствуют дальнейшему прогрессированию аденомиоза. Значения иммуногистохимических исследований находились в обратно пропорциональном соотношении в участках, касающихся глубины инвазии. Исходя из всего вышесказанного, предполагается, что активированный мозезин имеет важное значение в процессах прогрессирования аденомиоза на ранних стадиях, но отношение повышенной экспрессии мозезина к инвазии опухолевых клеток остается не до конца изученным. Исходя из вышесказанного, следует, что гиперэкспрессия белка эзрин усиливает миграцию эктопических клеток эндометрия при аденомиозе. Также выявлена функциональная взаимосвязь между сигнальными путями эзрин/Rhoс/RhoсK1 в системе миграции эктопических клеток эндометрия. Высокая экспрессия белка эзрин в эктопическом эндометрии приводит к морфологическим изменениям в цитоскелете клеток эндометрия, что способствует процессам инвазии клеток. Кроме этого, гиперэкспрессия эзрина регулирует активность Rhoс и усиливает экспрессию Rhoс/RhoсK1, способствуя адгезии клеток эндометрия. В научной литературе отсутствуют данные о роли белка радиксин в патогенезе аденомиоза.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ – проект 18-15-00165 «Современные клинико-морфологические и иммунобиологические аспекты генитального эндометриоза» (2018).

Литература/References

1. Tsukita S., Yonemura S. Cortical actin organization: lessons from ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins // J. Biol. Chem. 1999; 274: 34507-34510.
2. Ivetic A., Ridley A. J. Ezrin/radixin/moesin proteins and Rho – GTPase signaling in leucocytes // Immunology. 2004; 112: 165-176.
3. Bretscher A., Edwards K., Fehon R. G. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex / Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002; 3: 586-599.
4. Pearson M. A., Reczek D., Bretscher A., Karplus P. A. Structure of the ERM protein moesin reveals the FERM domain fold masked by an extended actin binding tail domain // Cell. 2000; 101: 259-270.
5. Smith W. J., Nassar N., Bretscher A., Cerione R. A., Karplus P. A. Structure of the active N-terminal domain of ezrin. Conformational and mobility changes identify keystone interactions // J. Biol. Chem. 2003; 278: 4949-4956.
6. Yonemura S., Hirao M., Doi Y., Takahashi N., Kondo T., Tsukita S., Tsukita S. ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins bind to a positively charged amino acid cluster in the juxta-membrane cytoplasmic domain of CD44, CD43, and ICAM-2 // J. Cell Biol. 1998; 140: 885-895.
7. D'Angelo R., Aresta S., Blangy A., Del Maestro L., Louvard D., Arpin M. Interaction of ezrin with the novel guanine nucleotide exchange factor PLEKHG6 promotes RhoG-dependent apical cytoskeleton rearrangements in epithelial cells // Mol. Biol. Cell. 2007; 18: 4780-4793.
8. Andre'oli C., Martin M., Le Borgne R., Reggio H., Mangeat P. Ezrin has properties to self-associate at the plasma membrane // J. Cell Sci. 1994; 107: 2509-2521.
9. Gary R., Bretscher A. Ezrin self-association involves binding of an N-terminal domain to a normally masked C-terminal domain that includes the F-actin binding site // Mol. Biol. Cell. 1995; 6: 1061-1075.
10. Berryman M., Franck Z., Bretscher A. Ezrin is concentrated in the apical microvilli of a wide variety of epithelial cells whereas moesin is found primarily in endothelial cells // J. Cell Sci. 1993; 105: 1025-1043.
11. Ingraffea J., Reczek D., Bretscher A. Distinct cell type-specific expression of scaffolding proteins EBP50 and E3KARP: EBP50 is generally expressed with ezrin in specific epithelia, whereas E3KARP is not // Eur. J. Cell Biol. 2002; 81: 61-68.
12. Amieva M. R., Furthmayr H. Subcellular localization of moesin in dynamic filopodia, retraction fibers, and other structures involved in substrate exploration, attachment, and cell-cell contacts // Exp. Cell Res. 1995; 219: 180-196.
13. Yang Q., Onuki R., Nakai C., Sugiyama Y. Ezrin and radixin both regulate the apical membrane localization of ABCC2 (MRP2) in human intestinal epithelial Caco-2 cells // Exp. Cell Res. 2007; 313: 3517-3525.
14. Magro F., Fraga S., Soares-da-Silva P. Interferon-gamma-induced STAT1-mediated membrane retention of NHE1 and associated proteins ezrin, radixin and moesin in HT-29 cells // Biochem. Pharmacol. 2005; 70: 1312-1319.
15. Woodward A. M., Crouch D. H. Cellular distributions of the ERM proteins in MDCK epithelial cells: regulation by growth and cytoskeletal integrity // Cell Biol. Int. 2001; 25: 205-213.
16. Yonemura S., Tsukita S., Tsukita S. Direct involvement of ezrin/radixin/moesin (ERM)-binding membrane proteins in the organization of microvilli in collaboration with activated ERM proteins // J. Cell Biol. 1999; 145: 1497-1509.

17. Luciani F., Molinari A., Lozupone F., Calcabrini A., Lugini L., Stringaro A., Puddu P., Arancia G., Cianfriglia M., Fais S. P-glycoprotein-actin association through ERM family proteins: a role in P-glycoprotein function in human cells of lymphoid origin // *Blood*. 2002; 99: 641-648.
18. S. Tsukita S. Normal development of mice and unimpaired cell adhesion/cell motility/actin-based cytoskeleton without compensatory up-regulation of ezrin or radixin in moesin gene knockout // *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 2315-2321.
19. Hashimoto S., Amaya F., Matsuyama H., Ueno H., Kikuchi S., Tanaka M., Watanabe Y., Ebina M., Ishizaka A., Tsukita S., Hashimoto S. Dysregulation of lung injury and repair in moesin-deficient mice treated with intratracheal bleomycin // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 295: L566-L574.
20. Liu X., Yang T., Suzuki K., Tsukita S., Ishii M., Zhou S., Wang G., Cao L., Qian F., Taylor S., Oh M. J., Levitan I., Ye R. D., Carnegie G. K., Zhao Y., Malik A. B., Xu J. Moesin and myosin phosphatase confine neutrophil orientation in a chemotactic gradient // *J. Exp. Med.* 2015; 212: 267-280.
21. Kikuchi S., Hata M., Fukumoto K., Yamane Y., Matsui T., Tamura A., Yonemura S., Yamagishi H., Keppler D., Tsukita S., Tsukita S. Radixin deficiency causes conjugated hyperbilirubinemia with loss of Mrp2 from bile canalicular membranes // *Nat. Genet.* 2002; 31: 320-325.
22. Kitajiri S., Fukumoto K., Hata M., Sasaki H., Katsuno T., Nakagawa T., Ito J., Tsukita S., Tsukita S. Radixin deficiency causes deafness associated with progressive degeneration of cochlear stereocilia // *J. Cell Biol.* 2004; 166: 559-570.
23. Loeblich S., Bähring R., Katsuno T., Tsukita S., Kneussel M. Activated radixin is essential for GABAA receptor alpha5 subunit anchoring at the actin cytoskeleton // *EMBO J.* 2006; 25: 987-999.
24. Hausrat T. J., Muhia M., Gerrow K., Thomas P., Hirdes W., Tsukita S., Heisler F. F., Herich L., Dubroqua S., Breiden P., Feldon J., Schwarz J. R., Yee B. K., Smart T. G., Triller A., Kneussel M. Radixin regulates synaptic GABAA receptor density and is essential for reversal learning and short-term memory // *Nat. Commun.* 2015; 6: 1-17.
25. Saotome I., Curto M., McClatchey A. I. Ezrin is essential for epithelial organization and villus morphogenesis in the developing intestine // *Dev. Cell.* 2004; 6: 855-864.
26. Casaleto J. B., Saotome I., Curto M., McClatchey A. I. Ezrin-mediated apical integrity is required for intestinal homeostasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108: 11924-11929.
27. Bonilha V. L., Rayborn M. E., Saotome I., McClatchey A. I., Hollyfield J. G. Microvilli defects in retinas of ezrin knockout mice // *Exp. Eye Res.* 2006; 82, 720-729.
28. Hatano R., Fujii E., Segawa H., Mukaisho K., Matsubara M., Miyamoto K., Hattori T., Sugihara H., Asano S. Ezrin, a membrane cytoskeletal cross-linker, is essential for the regulation of phosphate and calcium homeostasis // *Kidney Int.* 2013; 83: 41-49.
29. Hatano R., Akiyama K., Tamura A., Hosogi S., Marunaka Y., Caplan M. J., Ueno Y., Tsukita S., Asano S. Knockdown of ezrin causes intrahepatic cholestasis by the dysregulation of bile fluidity in the bile duct epithelium // *Hepatology.* 2015; 61: 1660-1671.
30. Tamura A., Kikuchi S., Hata M., Katsuno T., Matsui T., Hayashi H., Suzuki Y., Noda T., Tsukita S., Tsukita S. Achlorhydria by ezrin knockdown: defects in the formation/expansion of apical canaliculi in gastric parietal cells // *J. Cell Biol.* 2005; 169: 21-28.
31. Liu X., Yang T., Suzuki K., Tsukita S., Ishii M., Zhou S., Wang G., Cao L., Qian F., Taylor S., Oh M. J., Levitan I., Ye R. D., Carnegie G. K., Zhao Y., Malik A. B., Xu J. Moesin and myosin phosphatase confine neutrophil orientation in a chemotactic gradient // *J. Exp. Med.* 2015; 212: 267-280.
32. Rena Ohara, Hiroo Michikami, Yuko Nakamura, Akiko Sakata, Shingo Sakashita, Kaishi Satomi, Aya Shiba-Ishii, Junko Kano, Hiroyuki Yoshikawa and Masayuki Noguchi. Moesin Overexpression Is a Unique Biomarker of Adenomyosis // *Pathology International.* 2014; 64: 115-122.
33. Estechea A., Sanchez-Martin L., Puig-Kroger A. et al. Moesin orchestrates cortical polarity of melanoma tumour cells to initiate 3D invasion // *J Cell Sci.* 2009; 122: 3492-501.
34. Abiatari I., Esposito I., Oliveira T. D. et al. Moesin-dependent cytoskeleton remodelling is associated with an anaplastic phenotype of pancreatic cancer // *J Cell Mol Med.* 2010; 14: 1166-1179.
35. Kim C. Y., Jung W. Y., Lee H. J., Kim H. K., Kim A., Shin B. K. Proteomic analysis reveals overexpression of moesin and cytokeratin 17 proteins in colorectal carcinoma // *Oncol Rep.* 2011; 27: 608-620.
36. Kobayashi H., Sagara J., Kurita H. et al. Clinical significance of cellular distribution of moesin in patients with oral squamous cell carcinoma // *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 572-580.
37. Ou-Yang M., Liu H. R., Zhang Y., Zhu X., Yang Q. ERM stable knockdown by siRNA reduced in vitro migration and invasion of human SGC-7901 cells // *Biochimie.* 2011; 93: 954-961.
38. Carmeci C., Thompson D. A., Kuang W. W., Lightdale N., Furthmayr H., Weigel R. J. Moesin expression is associated with the estrogen receptor-negative breast cancer phenotype // *Surgery.* 1998; 124: 211-217.
39. Louvet-Vallee S. ERM proteins: From cellular architecture to cell signaling // *Biol Cell.* 2000; 92: 305-316.
40. Nikitovic D., Katonis P., Tsatsakis A., Karamanos N. K., Tzanakakis G. N. Lumican, a small leucine-rich proteoglycan // *IUBMB Life.* 2008; 60: 818-823.
41. Naito Z. Role of the small leucine-rich proteoglycan (SLRP) family in pathological lesions and cancer cell growth // *J Nippon Med Sch.* 2005; 72: 137-145.
42. Tamesa M. S., Kuramitsu Y., Fujimoto M. et al. Detection of autoantibodies against cyclophilin A and triosephosphate isomerase in sera from breast cancer patients by proteomic analysis // *Electrophoresis.* 2009; 30: 2168-2181.
43. Robert J., Van Ryment M., Lagae F. Enzymes in cancer. III. Triosephosphate isomerase activity of human blood serum in normal individuals and in individuals with various pathological conditions // *Cancer.* 1961; 14: 1166-1174.
44. Mikuriya K., Kuramitsu Y., Ryozaawa S. et al. Expression of glycolytic enzymes is increased in pancreatic cancerous

- tissues as evidenced by proteomic profiling by two-dimensional electrophoresis and liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry // *Int J Oncol*. 2007; 30: 849-855.
45. Giretti M. S., Fu X. D., De Rosa G. et al. Extra-nuclear signalling of estrogen receptor to breast cancer cytoskeletal remodelling, migration and invasion // *PLoS ONE*. 2008; 3: e2238.
46. Brambilla D., Fais S. The Janus-faced role of ezrin in 'linking' cells to either normal or metastatic phenotype // *Int J Cancer*. 2009; 125: 2239-2245.
47. Clark E. A., Golub T. R., Lander E. S., Hynes R. O. Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC // *Nature*. 2000; 406: 532-535.
48. Etienne-Manneville S., Hall A. Rho GTPases in cell biology // *Nature*. 2002; 420: 629-635.
49. Federici C., Brambilla D., Lozupone F., Matarrese P., de Milito A., Lugini L., Iessi E., Cecchetti S., Marino M., Perdicchio M. et al. Pleiotropic function of ezrin in human metastatic melanomas // *Int J Cancer*. 2009; 124: 2804-2812.
50. Marti'n-Villar E., Megi'as D., Castel S., Yurrita M. M., Vilaro' S., Quintanilla M. Podoplanin binds ERM proteins to activate RhoA and promote epithelial-mesenchymal transition // *J Cell Sci*. 2006; 119: 4541-4553.
51. Ornek T., Fadiel A., Tan O., Naftolin F., Arici A. Regulation and activation of ezrin protein in endometriosis // *Hum Reprod*. 2008; 23: 2104-2112.
52. Weng W. H., Ahlen J., Astrom K., Lui W. O., Larsson C. Prognostic impact of immunohistochemical expression of ezrin in highly malignant soft tissue sarcomas / *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 6198-6204.
53. Qiao-Ying Jiang, Jian-Mei Xia, Hai-Gang Ding, Xiang-Wei Fei, Jun Lin and Rui-Jin Wu. RNAi-mediated blocking of ezrin reduces migration of ectopic endometrial cells in endometriosis // *Molecular Human Reproduction*. 2012; 18 (9): 435-441.

Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Л. М. Манукян¹

В. О. Зайратьянц, доктор медицинских наук, профессор

К. Н. Арсланян, кандидат медицинских наук

О. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

¹ Контактная информация: liana_manukyan_2015@inbox.ru

Участие ERM-белков в регуляции клеточного цитоскелета, и роль белка мозезин в патогенезе аденомиоза/ Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, В. О. Зайратьянц, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова

Для цитирования: Адамян Л. В., Манукян Л. М., Зайратьянц В. О., Арсланян К. Н., Логинова О. Н. Участие ERM-белков в регуляции клеточного цитоскелета и роль белка мозезин в патогенезе аденомиоза // *Лечащий Врач*. 2020; 12 (23): 09-13. DOI: 10.26295/OS.2020.95.41.002

Теги: женщины, воспаление, эндометрий, мозезин