

# 埃兹蛋白：生物学特征及其在肿瘤转移中的作用

卢航青 郑杰<sup>1\*</sup>

(东南大学现代医学实验中心; <sup>1</sup>东南大学基础医学院, 病理与病理生理学系, 分子病理研究所, 南京 210009)

**摘要** 埃兹蛋白(ezrin)是埃兹蛋白、根蛋白和膜突蛋白(ezrin-radixin-moesin, ERM)家族成员之一, 主要参与上皮细胞中细胞骨架与胞膜之间的连接, 具有维持细胞形态和运动、连接黏附分子及调节信号转导等功能。近年来的研究发现, 埃兹蛋白在肿瘤细胞中的表达异常, 提示其在肿瘤的浸润、转移机制中发挥重要作用。

**关键词** 埃兹蛋白; 细胞骨架; 肿瘤; 转移

埃兹蛋白(ezrin)是埃兹蛋白亚家族的原型, 主要存在于刷状缘和胎盘的微绒毛中。在脊椎动物这一家族目前认为有4个成员, 它们分别是埃兹蛋白(ezrin)、根蛋白(radixin)、膜突蛋白(moesin) (统称为ERM)及merlin(也称schwannomin)。根据氨基末端结构域序列与红细胞膜4.1蛋白带(4.1R)序列同源, 故埃兹蛋白亚家族属于4.1蛋白超家族成员。人ERM之间有75%~80%的同源性, 但人merlin与ERM仅有45%的同源性<sup>[1]</sup>。最近几年有关埃兹蛋白家族的文献大量涌现, 本文主要就埃兹蛋白的研究现状作一综述。

## 1 埃兹蛋白的分子结构及其表达

### 1.1 埃兹蛋白的分子结构

埃兹蛋白(以往又称为cytovillin、p81或villin-2)为膜细胞骨架连接蛋白(membrane cytoskeleton cross linker protein), 是连接细胞膜和细胞骨架之间的ERM家族成员之一<sup>[2]</sup>。埃兹蛋白分子氨基酸的长度为585个氨基酸, 略长于根蛋白(583个氨基酸)和膜突蛋白(577个氨基酸)。埃兹蛋白常与根蛋白、膜突蛋白共同表达于细胞膜内侧, 并具有相对的细胞和组织特异性。

埃兹蛋白是一个82 kDa的磷酸化蛋白质, 是*Vil2*基因的产物, 人埃兹蛋白基因位于6q25<sup>[3]</sup>。埃兹蛋白首先被发现于肠上皮细胞的微绒毛, 它主要集中于富含肌动蛋白的细胞微绒毛和细胞膜的皱襞中, 并参与上皮细胞的膜动力学。图1显示埃兹蛋白主要由3个结构域组成<sup>[4]</sup>: 氨基端伸向细胞膜, 为高度保守的球状结构, 这些保守的序列被称为

FERM(4.1 and ERM)区, 该区可直接或间接地与细胞膜连接, 并有与细胞膜蛋白CD44、CD43、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3等的结合部位; 紧接其后的中间部分为延伸的 $\alpha$ 螺旋区; 羧基端伸向胞浆, 为极性的肌动蛋白结合区, 其中有一高度保守的34个氨基酸序列, 可与F型肌动蛋白(F-actin)连接, 在该区内有埃兹蛋白磷酸化位点。在埃兹蛋白分子的第468~474位是多聚脯氨酸的序列, 该序列为埃兹蛋白和根蛋白分子所特有, 而膜突蛋白无此序列。

### 1.2 埃兹蛋白的活化

胞浆中的埃兹蛋白以无活性的静止状态存在, 蛋白分子的C端与N端能够发生分子内的相互作用, 形成头尾相连的折叠状态, 其C端的肽链遮盖了蛋白质分子的部分表面结构, 尤其是使埃兹蛋白分子与其他分子结合的位点被遮掩, 而成为失活状态。埃兹蛋白中参与分子间相互作用的区域集中在第1~296和480~585位的氨基酸残基, 这两个区域分别被称为N-和C-ERMADs(ERM-association domains)。由此可见, 分子内的相互作用是埃兹蛋白维持在失活状态的机制, 埃兹蛋白的活化是通过一系列活化信号解除这种抑制机制<sup>[2]</sup>。

埃兹蛋白的活化主要通过2种途径: C端的磷酸化和N端与磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)的结合。细胞内蛋白激酶(PTK和PSTK)、小G蛋白Rho等能调节埃兹蛋白的活性, 这些蛋白激酶使埃兹蛋白的Thr567位点磷酸化。体外试验证明: 许多生长因子能够引发埃兹蛋白分子的C端氨基酸磷酸化, 如

收稿日期: 2004-10-29 接收日期: 2004-12-21

\* 通讯作者。Tel: 025-83272358, E-mail:jiezheng54@hotmail.com

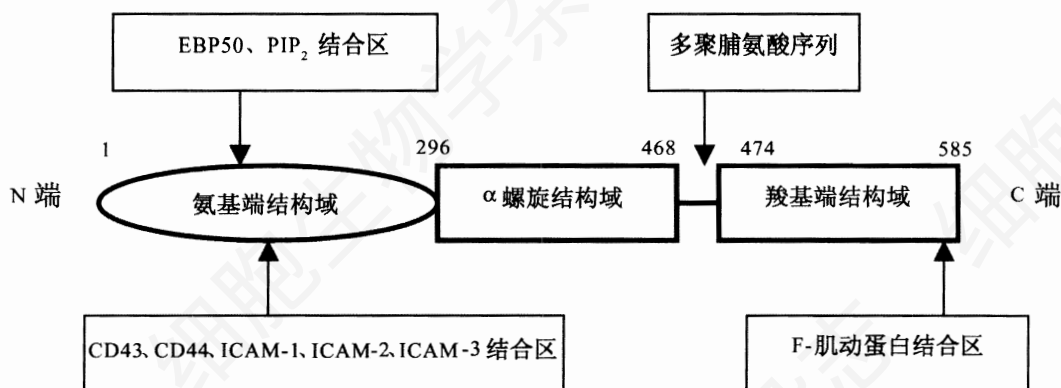


图1 埃兹蛋白分子结构示意图<sup>[2]</sup>

肝细胞生长因子/分散因子(HGF/SF)等。Krieg等<sup>[5]</sup>在人表皮细胞癌A431细胞中用表皮生长因子(EGF)能够导致埃兹蛋白在Tyr145和Tyr353位点磷酸化,并发现埃兹蛋白的定位转移,从胞浆转移至肌动蛋白处,这些位点在根蛋白、膜突蛋白中也是相当保守的。C端的磷酸化抑制了分子内的相互作用,从而维持了埃兹蛋白的活化状态。但C端的磷酸化仅仅是维持埃兹蛋白的活化,而埃兹蛋白活化的另一个重要途径是 $PIP_2$ 与埃兹蛋白N端的直接连接, $PIP_2$ 被认为可活化埃兹蛋白,促进它与黏附分子(CD44、CD43、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3)的连接。近期研究发现Thr567位点的磷酸化和 $PIP_2$ 连接共同参与了埃兹蛋白的活化和极性定位,这对上皮细胞的形态发生是必需的<sup>[6]</sup>。

埃兹蛋白通过磷酸化激活后,分子结构发生变化,蛋白质伸展开来,暴露出被掩盖的与肌动蛋白及膜结合的高亲和位点,参与调节肌动蛋白依赖的多种细胞功能<sup>[2]</sup>。当活化的埃兹蛋白去磷酸化后,仍可恢复原来的折叠状态,结合位点随之失活。失活使得与特异的膜表面部位连接的埃兹蛋白的数量得以调控。埃兹蛋白分子在不同的细胞中有不同的变异结构,这取决于不同的磷酸化的结果,不同的存在方式往往起着不同的生理功能。

### 1.3 埃兹蛋白在组织、细胞中的表达

埃兹蛋白主要表达于各种类型的上皮细胞,但也表达于某些非上皮细胞。其中高表达的部位有小肠、胃、肺、胰腺、肾脏等;中度表达的部位有脾脏、胸腺、淋巴结、骨髓等处;心脏、脑、睾丸和肌肉等脏器则显示低表达<sup>[7]</sup>。不同的组织与细胞的表达提示着埃兹蛋白有着广泛的生理功能。

用原位杂交和免疫组化研究显示,埃兹蛋白在细胞内多位于细胞与细胞间的接触面,细胞与基质

接触面,微绒毛和细胞膜起皱(ruffle)等部位,多为肌动蛋白较集中的区域,如在肾近曲小管上皮细胞中,埃兹蛋白位于极性细胞的微绒毛的顶端,F-肌动蛋白在绒毛蛋白(villin)作用下,以垂直方向排列聚集成束,形成小管上皮细胞顶端微绒毛的核心。这种具有极性的微绒毛F-肌动蛋白,一端经埃兹蛋白和肌球蛋白介导,锚定到微绒毛的膜表面,另一端相接于一环形排列的肌动蛋白网络,即终末网。在人的胎盘滋养层的合体细胞和鼠的间皮细胞中,埃兹蛋白多表达在微绒毛的胞浆中,但在胆管上皮细胞中埃兹蛋白则主要表达在质膜<sup>[8]</sup>。埃兹蛋白是细胞极性形成的结构基础,也是连接细胞骨架、局部黏附等结构形成的基础。

埃兹蛋白不仅表达于膜表面的皱折中,还表达于伸展运动细胞的前缘,这意味着埃兹蛋白与细胞的运动有关。Hiscox等<sup>[9]</sup>研究发现埃兹蛋白表达于细胞有丝分裂时产生的分裂面的皱折中。正是在这些地方,细胞骨架被细胞与细胞间的及细胞和基质间的黏附分子的修饰而产生重建,进一步说明了埃兹蛋白在细胞形态及细胞连接中的调节作用。

## 2 埃兹蛋白分子的生物学功能

埃兹蛋白的主要功能是将肌动蛋白拴系到细胞膜和锚定膜蛋白在特定的部位,这样可维持细胞膜表面一些特殊的结构,如微绒毛和细胞膜突起。如果阻断埃兹蛋白和其他ERM功能,可改变和抑制微绒毛和细胞膜突起形成,因此埃兹蛋白在控制细胞形态上扮演重要角色。除此之外,近期的研究发现埃兹蛋白还有一些其他生理功能,如埃兹蛋白参与细胞表面黏附分子的定位,通过细胞与细胞,细胞与基质之间的相互作用参与细胞黏附作用,埃兹蛋白还是酪氨酸激酶的受体,并通过Rho GTP酶参与信号转

导,同时参与 Akt 介导的细胞凋亡机制<sup>[10]</sup>。

## 2.1 参与细胞形态学的调控

在真核细胞中,细胞膜的结构形态主要由细胞骨架来维持,细胞骨架同时还参与胞吞、胞吐、信号转导及细胞运动等功能。作为细胞骨架的主要成员,F-肌动蛋白丝存在于胞膜的内面,但与胞膜并不直接接触,ERM 便是连接肌动蛋白丝与胞膜的重要物质之一,参与亚细胞骨架构建和接触识别等重要功能(图 2)<sup>[11,21]</sup>。ERM 参与维持上皮细胞完整性的作用,主要通过维持细胞形态和调节信号转导两个方面的功能。体外研究发现,在上皮细胞和纤维母细胞中,抑制 ERM 的表达,微绒毛结构被破坏,同时细胞与细胞,细胞与基质之间的黏附作用下降。埃兹蛋白分子的表达部位,决定了它的基本功能是与 ERM 家族成员共同维持细胞的基本形态和运动。近期的研究还发现,埃兹蛋白能够选择性地与  $\beta$ -肌动蛋白结合, $\beta$ -肌动蛋白与埃兹蛋白特异性结合并共定位于胃壁细胞的顶膜,同时证实埃兹蛋白是需钙蛋白酶(calpain)的特异底物,需钙蛋白酶的激活能够调节细胞骨架结构及细胞膜的极性。故埃兹蛋白作为细胞运动和形态学调控的关键因素,控制着肌动蛋白的装配与拆卸,调节肌动蛋白丝的长度、极性、稳定性和三维结构。

## 2.2 参与调节信号转导

活化的埃兹蛋白参与细胞的信号转导系统,将各种膜外信号通过活化的埃兹蛋白与膜整合蛋白的直接连接而传入胞内。不同水平的活化程度取决于不同的细胞信号来源。小 G 蛋白 Rho 为调节埃兹蛋白活性的上游因子<sup>[1]</sup>,Granes 等<sup>[4]</sup>证实小 G 蛋白中

RhoA 为肌动蛋白的调节因子,并介导黏附分子的聚集,参与细胞膜之间的相互作用及埃兹蛋白与肌动蛋白之间的连接。在一些肿瘤的转移中,RhoA 被发现过度表达。

埃兹蛋白的 N 端通过与胞浆中的磷酸蛋白 EBP50(ERM-binding phosphoprotein, 50 kDa)的 C 端结合而间接地连接到位于细胞膜上的  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换蛋白(NHE3)<sup>[11]</sup>,参与细胞的信号转导机制。EBP50 被认为是 NHE3 的调节因子(NHE-RF),连接埃兹蛋白和 NHE3。埃兹蛋白还能够锚定 cAMP 依赖的蛋白激酶 A(PKA)<sup>[12]</sup>,埃兹蛋白在促使 PKA 和 NHE3 及 NHE-RF 的复合物结合,在调控 NHE3 功能方面起了重要作用。近期研究发现,当埃兹蛋白的 C 端的两个与 EBP50 连接区域不相符的氨基酸残基被去除后,分子内的相互作用受到影响,而使埃兹蛋白能够直接和 EBP50 连接,这一发现同时说明了,埃兹蛋白的失活机制是分子内的相互作用而使其结构的特定位点被遮盖而形成的。

## 2.3 与黏附分子的相互作用

与跨膜的细胞黏附分子的连接是埃兹蛋白分子的重要生理功能,活化的埃兹蛋白参与黏附分子和肌动蛋白结合,多种细胞黏附分子通过埃兹蛋白与细胞骨架成分肌动蛋白相连。黏附分子和肌动蛋白的连接,不仅能加强黏附的力度,并且配体(细胞外基质)-黏附分子-埃兹蛋白-细胞骨架途径还参与细胞的跨膜联系和信号转导,调节基因表达以及细胞骨架的组装和收缩。埃兹蛋白能够直接和 CD44 跨膜蛋白的膜内的区域相连,其他还有 CD43、ICAM-1、ICAM-2 等,这种连接对细胞表面的形态发育非常

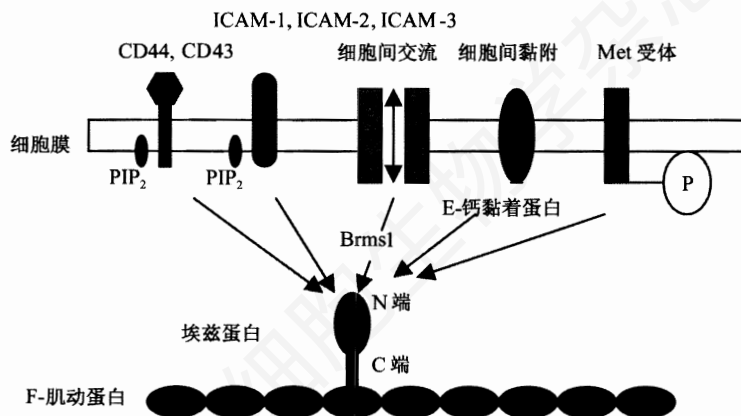


图 2 埃兹蛋白参与细胞膜及 F-肌动蛋白之间的连接<sup>[1,2]</sup>

埃兹蛋白作为细胞表面的特殊装置,参与了细胞间的交流及细胞间黏附作用。活化的埃兹蛋白分子 C 端与 F-肌动蛋白连接, N 端与细胞膜的结构连接,埃兹蛋白能够与细胞表面黏附分子及受体的直接连接,如 CD43、CD44、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3, Met 受体等。PIP<sub>2</sub> 能够活化埃兹蛋白,增强其与黏附分子的连接作用。

重要。Alonso-Lebrero 等<sup>[13]</sup>发现埃兹蛋白与 ICAM-3 共同存在于激活的中性粒细胞的伪足中, 而 Helander 等<sup>[14]</sup>研究发现在 T 淋巴细胞中埃兹蛋白影响着 ICAM-2 的功能, 使之成为自然杀伤细胞的攻击目标。

### 3 埃兹蛋白与肿瘤转移

近年来研究发现埃兹蛋白在肿瘤细胞转移过程中扮重要角色, 埃兹蛋白通过调节黏附分子和信号转导等途径, 参与细胞与细胞、细胞与基质之间的相互作用, 从而在肿瘤发展、浸润和转移过程中起着重要作用<sup>[2]</sup>。相对于其他一些与肿瘤转移相关的分子, 埃兹蛋白的表达异常可能参与了更多的肿瘤早期转移的机制, 从而提示埃兹蛋白可能是早期肿瘤转移的重要“十字路口”。

许多致癌基因可以通过分解肌动蛋白丝和减少其在病灶部位的黏附而改变细胞的生物学功能<sup>[15]</sup>, 肌动蛋白丝结构的改变往往反映了与细胞骨架连接蛋白的减少, 这些在微绒毛结构中的改变与细胞内锚定支持及肿瘤细胞分化密切相关, 提示埃兹蛋白在肿瘤转移中起着重要的作用。

#### 3.1 肿瘤细胞中埃兹蛋白表达的改变

很多类型的肿瘤中都有埃兹蛋白的突变和表达异常。在动物模型中, 将 *Vil2* 转染至低转移性的肿瘤培养细胞中, 能够使其变得有很强的转移性。运用显性失活突变(dominant-negative mutants)和RNA干扰(RNAi)技术均显示, 埃兹蛋白不仅仅是肿瘤转移的充分条件, 而且是必要条件。

Yu 等<sup>[16]</sup>和 Khanna 等<sup>[17]</sup>近期分别报道埃兹蛋白的表达在儿童横纹肌肉瘤和骨肉瘤转移过程中起重要作用, 提示埃兹蛋白是儿童肿瘤转移的关键因素, 并且埃兹蛋白的表达与肿瘤的预后密切相关。但在成人肿瘤中却有着两种结果: 在妇科肿瘤中发现, 卵巢浆液性瘤埃兹蛋白表达的丢失提示着预后差<sup>[18]</sup>, 但在胰腺癌中有埃兹蛋白的高表达是则预后不好的表现<sup>[7]</sup>。这个结果说明, 埃兹蛋白在成人肿瘤转移过程中有着更复杂的作用, 更多的研究将有助于澄清埃兹蛋白在成人肿瘤转移过程中的角色。

体外细胞培养显示, 埃兹蛋白的缺失与肿瘤的运动能力和侵袭性增加有关, 并可影响细胞表面的黏附分子而促进肿瘤的浸润转移。在人肝癌组织免疫组化的研究中发现, 埃兹蛋白在癌组织中的表达

比癌旁组织低, 并且与肿瘤的分化有关。体外培养肝癌细胞株 HepG2 结果显示<sup>[19]</sup>, 肝癌组织 E-钙黏着蛋白(E-cadherin)减弱和 CD44v6 的高表达与埃兹蛋白的缺乏有关。Hiscox 等<sup>[9]</sup>在结肠癌细胞株体外培养发现, 埃兹蛋白的丧失使肿瘤细胞聚集现象减少而分离现象增加, 细胞间隙增宽, 伪足形成, 运动能力增强, 与基质黏附性增加, 侵袭力增强。同时进一步发现, 埃兹蛋白的细胞定位改变, 在正常的肠黏膜细胞中, 埃兹蛋白表达于胞膜, 而在肿瘤细胞中则表达于胞浆中。但在子宫内膜的腺癌细胞与正常子宫内膜细胞和子宫内膜增生的细胞相比较中发现<sup>[20]</sup>, 肿瘤细胞中埃兹蛋白水平显著增高, 定位于胞膜和胞浆中, 而在正常及增生的细胞中, 埃兹蛋白仅在胞浆中有表达。由此推测, 埃兹蛋白及其ERM家族成员在肿瘤的发生及发展过程中发挥着不同的作用, 尤其是埃兹蛋白的亚细胞定位的改变在肿瘤的转移中的尤为重要, 埃兹蛋白的定位改变往往伴随与之相连的黏附分子的定位改变, 如 CD44 及其变异体, 从而影响着肿瘤的浸润和转移<sup>[21]</sup>。

埃兹蛋白作为肿瘤转移的关键因素, 将细胞表面转移相关分子与细胞信号转导系统之间建立起重要的联系, 从而将转移信号传导至细胞内, 并进一步传至核内<sup>[10]</sup>。

#### 3.2 埃兹蛋白与 CD44

近年来研究发现, 埃兹蛋白与肿瘤细胞表面黏附分子的连接, 参与了肿瘤细胞的转移过程, 尤其是与 CD44 同时表达时, 往往出现在肿瘤的浸润和转移中<sup>[2]</sup>。CD44 为细胞表面的单链跨膜糖蛋白, 具有高度异质性, 可作为受体, 识别透明质酸和胶原蛋白等, 介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的黏附作用, 同时具有激活淋巴细胞、参与信号转导等多种生物学功能。CD44 分子的胞浆区尾部存在一结构域与埃兹蛋白的 N 端结合, 同时尾部序列有 5 个保守的丝氨酸残基, 可作为蛋白激酶 C(PKC)的底物被磷酸化。CD44 与埃兹蛋白的连接受 Rho 及 PIP<sub>2</sub> 的调节。

许多研究已证实, CD44 及其变异体 CD44v 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 尤其是 CD44v6 与肿瘤细胞的浸润、转移更加密切相关<sup>[2]</sup>。近期研究发现, 埃兹蛋白与 CD44 及其变异体形成复合物, 在肿瘤细胞中有共同表达<sup>[2]</sup>。Setala 等<sup>[21]</sup>在经 EGF 处理的 A431 细胞株中, 发现 CD44 和埃兹蛋白共同表

达在细胞膜表面皱褶和微绒毛中。在结肠癌研究中也发现, CD44v6 可能通过其细胞内羧基端与埃兹蛋白连接的结构变化, 影响细胞内骨架蛋白的构象和分布, 从而改变肿瘤细胞的运动能力。研究推测, CD44 及其变异体通过其胞浆内结构域连接埃兹蛋白, 进而连接细胞骨架, 使肿瘤细胞与细胞外基质(ECM)相关联, 从而影响细胞生长。同时改变细胞信号转导系统, 促进细胞骨架的重建, 参与肿瘤细胞的增殖和转移机制, 并证实了在肿瘤细胞转移过程中, CD44-埃兹蛋白的连接部位的改变比表达水平的改变更有意义。

### 3.3 埃兹蛋白与其他黏附分子

除了CD44外, 埃兹蛋白参与细胞-细胞, 细胞-细胞外基质之间的相互作用, 主要是通过黏附分子E-钙黏着蛋白和整合素家族。E-钙黏着蛋白能够互相调节CD44的活性, 抑制CD44介导的肿瘤转移<sup>[22]</sup>。E-钙黏着蛋白的丢失或调节功能降低将破坏下游的信号转导, 进而促进肿瘤的转移扩散。埃兹蛋白在E-钙黏着蛋白的膜定位上起着重要作用, 具有活化的埃兹蛋白结构的细胞能够使细胞内的E-钙黏着蛋白发生聚集, 从而破坏细胞间接触, 而埃兹蛋白的过度表达同样导致细胞间黏附作用减弱。另一个与肿瘤转移相关的基因为Brms1 (breast metastasis suppressor 1), Brms1基因的产物能抑制肿瘤转移。埃兹蛋白在骨肉瘤和横纹肌肉瘤中的过度表达, 破坏了细胞与细胞之间的交流, 其功能类似于Brms1的丢失<sup>[10]</sup>。

### 3.4 埃兹蛋白与肿瘤细胞的信号转导

埃兹蛋白通过协同和放大细胞表面的肿瘤转移相关信号, 改变细胞内信号转导平衡, 参与肿瘤的转移机制。埃兹蛋白的功能如同一条通路使细胞表面的转移相关蛋白与细胞内分子密切相连, 埃兹蛋白的活性受Rho调节, 而ERM在Rho的自调节反馈通路中同样起调节作用<sup>[23]</sup>。体外研究显示, 活化的埃兹蛋白N端直接与Rho-GDI (GDP dissociation inhibitor)连接, 连接使GDI的活性受到抑制, 从而释放GDP-Rho, 随之转化为活化的GTP-Rho。这些发现提示埃兹蛋白的活化能够活化Rho, 而活化的Rho同样又能激活埃兹蛋白, 这样一种正反馈调节说明埃兹蛋白不仅仅是Rho的下游调节因子, 同时也是它的上游调节因子。

埃兹蛋白的高表达和随之而来的负调节因子Rho-GDI的丢失, 可能使膜上的转移相关信号, 通过与Rho相关的信号通路得到放大, 这提示了与

Rho相关的细胞表面信号途径的调节异常在肿瘤转移中是非常重要的, 埃兹蛋白的过度表达破坏了细胞的信号网络平衡, 使信号转导的负调节器丢失, 并放大了细胞表面的转移信号结构, 如CD44、Met受体等<sup>[10]</sup>。现已发现Rho在多种肿瘤的转移中有过度表达<sup>[24]</sup>。

### 3.5 埃兹蛋白与抑癌基因

埃兹蛋白的基因序列与抑癌基因NF2有较高同源, NF2基因产物merlin与ERM家族有45%同源<sup>[1]</sup>。在正常细胞中merlin主要参与细胞表面糖蛋白与肌动蛋白骨架的连接。merlin的抑癌功能是对细胞分裂起制动作用, 确信细胞不会失控制地分裂。NF2基因突变削弱其自身的功能, 导致多发性神经纤维瘤发生。Shimizu等<sup>[25]</sup>用X射线分析merlin的FERM结构域的晶体结构, 发现merlin的FERM结构域与其他的ERM相似, 而变异的merlin, 往往是FERM结构的改变。

在实验模型中, 突变的NF2与肿瘤转移的发展高度相关。通过cDNA代表性差异分析法检测鼻咽癌中与细胞骨架成分相关基因发现<sup>[3]</sup>,  $\alpha$ -肌动蛋白、埃兹蛋白及细胞角蛋白13等基因的表达水平降低, 推测NF2基因的信号转导是通过埃兹蛋白发挥其抑癌功能, 其功能的缺失相当于抑癌基因的功能丧失, 而鼻咽癌临床病理的早期转移和低分化等特点可能与此相关。在骨肉瘤和横纹肌肉瘤中观察到, merlin的丢失伴随着埃兹蛋白的表达增高, 推测merlin可能与埃兹蛋白竞争与CD44的结合。

### 3.6 埃兹蛋白与细胞凋亡

肿瘤在发生过程中往往细胞凋亡过程受到抑制, 包括CD95(APO-1/Fas)介导的细胞凋亡途径<sup>[26]</sup>。体外研究发现, 在早期CD95介导的肿瘤细胞凋亡中, 埃兹蛋白从细胞表面的微绒毛转移至胞浆中, 同时伴随着去磷酸化。而最新研究显示, 埃兹蛋白是参与CD95介导的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞凋亡重要因子。Lozupone等<sup>[27]</sup>和Luciani等<sup>[28]</sup>报道了经磷酸化激活的埃兹蛋白能够与CD95特异连接, 连接部位在N端的FERM区域的第149至168氨基酸残基, 而ERM家族中的根蛋白和膜突蛋白不参与CD95的连接。CD95与埃兹蛋白的连接, 促使CD95与肌动蛋白连接, 细胞膜极性改变, 而使细胞对CD95介导的细胞凋亡途径的敏感性的发生改变。

## 4 小结

确认肿瘤转移中的关键调节因子, 对于认识肿

瘤的转移过程及研究和发展新的干预手段非常重要。相对于其他肿瘤转移相关分子,如CD44等,埃兹蛋白的研究有限,这是因为其分子的功能并未完全清楚。CD44与埃兹蛋白的连接也是近年才发现的,但现有的研究已证实埃兹蛋白的表达异常,或对其调节的异常,影响多种细胞的生理功能,尤其当与CD44共存时,是肿瘤的浸润和转移中的重要参与者。对埃兹蛋白更深入广泛的研究,将使人们增加对肿瘤转移的认识和发展更有效的干预途径,从而提高肿瘤患者的生存率。

### 参考文献 (References)

- [1] Vaheri A *et al.* *Curr Opin Cell Biol*, 1997, **9**: 659
- [2] Martin TA *et al.* *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, **46**: 165
- [3] 洪凤凰等。湖南医科大学学报, 1999, **24**: 103
- [4] Granes F *et al.* *J Cell Sci*, 2000, **113**: 1267
- [5] Krieg J *et al.* *J Biol Chem*, 1992, **267**: 19258
- [6] Fievet BT *et al.* *J Cell Biol*, 2004, **164**: 653
- [7] Akisawa N *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **258**: 395
- [8] Bretscher A *et al.* *J Cell Sci*, 1997, **110**: 3011
- [9] Hiscox S *et al.* *J Cell Sci*, 1999, **112**: 3081
- [10] Hunter KW. *Trends Mol Med*, 2004, **10**: 201
- [11] Ingrassia J *et al.* *Eur J Cell Biol*, 2002, **81**: 61
- [12] Tran YK *et al.* *Cancer Res*, 1999, **59**: 35
- [13] Alonso-Lebrero JL *et al.* *Blood*, 2000, **95**: 2413
- [14] Helander TS *et al.* *Nature*, 1996, **382**: 265
- [15] Pawlak G *et al.* *Curr Opin Genet Dev*, 2001, **11**: 41
- [16] Yu Y *et al.* *Nat Med*, 2004, **10**: 175
- [17] Khanna C *et al.* *Nat Med*, 2004, **10**: 182
- [18] Moilanen J *et al.* *Gynecol Oncol*, 2003, **90**: 273
- [19] 管小琴等。癌症, 2002, **21**: 281
- [20] Ohtani K *et al.* *Cancer Lett*, 2002, **179**: 79
- [21] Setala L *et al.* *Histopathology*, 2001, **38**: 13
- [22] Xu Y *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 8661
- [23] Bretscher A *et al.* *Nat Rev Cell Biol*, 2002, **3**: 586
- [24] Clark EA *et al.* *Nature*, 2000, **406**: 532
- [25] Niimizu T *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 10332
- [26] Townson JL *et al.* *Curr Mol Med*, 2003, **3**: 631
- [27] Lozupone F *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 9199
- [28] Luciani F *et al.* *Cell Death Differ*, 2004, **11**: 574

## Ezrin: Biological Characteristics and Roles in Cancer Metastasis

Hang-Qing Lu, Jie Zheng<sup>1\*</sup>

(*Experiment Center of Modern Medicine; <sup>1</sup>Institute of Molecular Pathology, Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China*)

**Abstract** Ezrin is a member of the ezrin-radixin-moesin (ERM) family, which primarily acts as links between the plasma membrane and the cytoskeleton. Ezrin has been implicated in many roles, such as involved in epithelial cell morphogenesis, formation of microvilli, cell adhesion sited and signal transduction. Recent study revealed that ezrin was abnormal expression in many cancers, suggesting that the ezrin is also involved to the invasion and metastasis of cancers.

**Key words** ezrin; cytoskeleton; cancer; metastases

Received: October 29, 2004 Accepted: December 21, 2004

\*Corresponding author. Tel: 86-25-83272358, E-mail: jiezheng54@hotmail.com