

Ю. М. Засадкевич и С. В. Сазонов

РОЛЬ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ Е-КАДГЕРИНА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. С. В. Сазонов), Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ; лаборатория патоморфологии (зав. — проф. С. В. Сазонов), Центр оказания специализированных видов медицинской помощи населению «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

Е-кадгерин — одна из наиболее значимых молекул клеточной адгезии, играющих ключевую роль в эмбриогенезе и тканях взрослого организма в норме и при развитии опухоли. Молекулы Е-кадгерина локализируются на поверхности эпителиоцитов, участвуя в образовании адгезионных контактов, являющихся характерной особенностью эпителиальных тканей. Роль Е-кадгерина заключается не только в поддержании межклеточной адгезии, но и в обеспечении клеточной пролиферации и дифференцировки за счет участия в реализации ряда сигнальных путей, главным из которых является канонический сигнальный путь Wnt. В данном обзоре приведены основные сведения, касающиеся значения Е-кадгерина в онтогенезе человека в норме и патологии.

Ключевые слова: Е-кадгерин, клеточная адгезия

Молекулы клеточной адгезии (МКА) — сложные трансмембранные белки, обеспечивающие взаимодействие клеток с соседними клетками или элементами межклеточного вещества. В настоящее время выделяют 5 больших групп МКА: кадгерины, интегрины, селектины, члены суперсемейства иммуноглобулинов и рецепторы хоминга лимфоцитов, такие как CD44 [3, 22]. Эти молекулы имеют первостепенное значение в формировании структуры тканей, а также участвуют в ряде физиологических процессов, таких как морфо-, эмбрио-, органогенез, регенерация и воспаление [19, 25]. Основываясь на потребности в ионах кальция для выполнения своей функции, МКА также подразделяют на кальций-зависимые, к которым относятся большинство членов семейств кадгеринов и селектинов, и кальций-независимые, такие как CD44, некоторые из семейства интегринов и суперсемейства иммуноглобулинов [23]. МКА вовлечены во множество процессов, в числе которых регуляция межклеточных взаимодействий в норме и при развитии опухолевого процесса [19, 23]. Наиболее значимыми молекулами клеточной адгезии считаются кадгерины. Проведенные исследования показали, что инактивация остальных МКА оказывает слабое воздействие на биологию клетки при условии нормальной экспрессии кадгеринов [25].

Кадгерины — интегральные трансмембранные одноцепочечные гликопротеины, способствующие межклеточной адгезии [7, 39, 47]. Семейство кадгеринов включает в себя группы классических кадгеринов, десмосомальных кадгеринов, атипичных кадгеринов, протокадгеринов и ассоциированных с кадгеринами сигнальных белков [47]. Они действуют как трансмембранные рецепторы, способствующие кальций-зависимым гомофильным (т.е. между молекулами того же типа) и гетерофильным (между молекулами разных

типов) взаимодействиям между клетками. Этим взаимодействиям придается особое значение не только в обеспечении межклеточных соединений, но также в способности участвовать в передаче сигналов [8].

Кадгерины имеют специфические структурные особенности, которые положены в основу их классификации, выделяющей типы I, II и III (атипичные кадгерины), различающиеся между собой по наличию аминокислотной последовательности гистидин—аланин—валин (характерной для кадгеринов I и II типов и не характерной для кадгеринов III типа) и триптофана (одного или двух последовательно расположенных, характерных для кадгеринов I и II типа, соответственно, но отсутствующих в кадгеринах III типа) на первом повторе кадгеринового домена [8].

На сегодняшний день описаны более чем 20 членов кадгеринового семейства. Наиболее подробно изученными считаются Е-кадгерины (эпителиальные), N-кадгерины (нейрональные), P-кадгерины (плацентарные) и R-кадгерины (почечные), относящиеся к семейству классических кадгеринов I типа, и VE-кадгерины (сосудистые эндотелиальные), относящиеся к семейству кадгеринов II типа, которые получили свое название по месту, в котором они впервые были обнаружены [8, 17, 25, 47].

Роль Е-кадгерина в онтогенезе

Е-кадгерин — одна из наиболее значимых молекул клеточной адгезии в эпителиальных тканях. Он кодируется геном CDH1, расположенным на хромосоме 16q22.1 [29, 40]. Е-кадгерин был впервые обнаружен у куриц и был назван L-CAM. Мышиная копия этого белка, увоморулин, на 80% схожа по нуклеотидной и аминокислотной последовательности с человеческой копией [30].

Сведения об авторах:

Засадкевич Юлия Михайловна (e-mail: zasadkevich@selltechnologies.ru), Сазонов Сергей Владимирович (e-mail: prof-ssazonov@yandex.ru), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 620000, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Е-кадгерин локализуется на поверхности плазмолеммы эпителиоцитов, участвуя в образовании адгезионных контактов, являющихся характерной особенностью эпителиальных тканей, но также встречающихся и в неэпителиальных тканях в виде мелких точечных или полосчатых соединений, а также адгезивных поясков, расположенных в апикальной части клеток (так называемая зона прилипания) (рис. 1) [1, 5, 12, 19, 26, 29, 30].

Е-кадгерин является полипептидом, состоящим из 728 аминокислотных остатков, включающим трансмембранный домен, цитоплазматический домен и эктодомен. Последний состоит из 5 повторяющихся доменов, 4 из которых имеют одинаковую структуру и называются внеклеточные кадгериновые повторы (EC1–EC4), в то время как 5-й (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 [26, 32, 37].

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, называемый CH2 и CH3 соответственно (CH — кадгериновый гомологичный участок). 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 [32, 37, 45, 47] (см. рис. 1). Формирование данного комплекса не только стабилизирует клеточную адгезию, но также активно стимулирует запуск ряда сигнальных путей, включающих сигнальный путь Wnt — название произошло от комбинации Wg (от англ. — *wingless* — бескрылый) и *Int* (ген позвоночных, гомологичный гену *wingless* дрозофилы) [35]), — сигнальные пути PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа), RhoGTPазы, а также другие пути, которые будут рассмотрены ниже [15, 25, 30].

Вместе с другими классическими кадгеринами (главным образом, N-кадгерином) Е-кадгерин играет важную роль в формировании зачатков и тканей во время гаструляции, нейруляции, гисто- и органогенеза [19, 21, 30]. 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 эпителиоподобного фенотипа. Е-кадгерин играет важную роль в адгезии бластомеров и ранней способности эмбриона к сохранению своей компактности. В то же время, показано, что Е-кадгерин начинает экспрессироваться на мембране бластомеров еще на стадии морулы, не выполняя при этом адгезивной функции. Механизм адгезивных свойств Е-кадгерина до конца не ясен, но обнаружено, что он связан с процессом фосфорилирования белка [30].

Наиболее важный процесс, в котором принимает участие Е-кадгерин во время эмбрионального развития, — контролируемый эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), который был впервые описан Е.Нау в 1980 г. [20] как центральный механизм раннего эмбрионального морфогенеза [31, 34]. Потеря эпителиальной адгезии и полярности проявляется во время формирования мезодермы и обеспечивает клеткам строение и свойства мезенхимальных [16, 19, 24, 30, 35, 52]. Первым этапом ЭМП является снижение экспрессии

эпителиальных маркеров, таких как Е-кадгерин, за счет подавления их транскрипции и увеличения экспрессии мезенхимальных маркеров, таких как виментин [6, 33, 38, 50].

В тканях в постэмбриональном периоде Е-кадгерин участвует в формировании эпителиального пласта. Две молекулы Е-кадгерина прилегающих друг к другу клеток соединяются посредством внеклеточного домена, функционирующего только в присутствии ионов Ca^{2+} , и участвуют в образовании адгезионных контактов между двумя эпителиоцитами [1, 4, 9, 14, 25, 29].

Роль Е-кадгерина в реализации сигнальных путей

Проведенные исследования на мышах показали, что роль Е-кадгерина и катенинов заключается не только в обеспечении межклеточной адгезии, но и клеточной пролиферации и дифференцировки. Несмотря на то, что Е-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, с другой — выступают как регуляторы внутриклеточных сигнальных путей [43].

Адгезия, опосредованная Е-кадгерином, является динамическим процессом, который регулируется при участии нескольких сигнальных путей [31, 42].

Подавление экспрессии Е-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 Е-кадгерин-катенинового комплекса, результатом которой является высвобождение сигнальных молекул, таких как β -, p120-катенины из комплекса и активация ряда сигнальных путей [9, 18, 23, 39, 42, 52].

Одним из основных сигнальных механизмов с участием Е-кадгерина и β -катенина является канонический сигнальный путь Wnt. При его активации белок Wnt связывается с рецептором Frizzled, что приводит к транскрипции генов, которые отвечают за регуляцию клеточного роста и дифференцировки [41]. В основе данного сигнального пути лежит стабилизация цитозольной формы β -катенина. В норме Е-кадгерин связан с β -катенином и образует прочный Е-кадгерин — β -катениновый комплекс. При отсутствии экспрессии Е-кадгерина свободная цитозольная форма β -катенина связывается с аксином, фосфорилируется гликогенсинтазакиназой 3 β (GSK-3 β) сигнального комплекса APC—аксин—казеинкиназа I и впоследствии утилизируется при помощи убиквитин-протеосом. Активированный сигнальный путь Wnt блокирует активность GSK-3 β , что

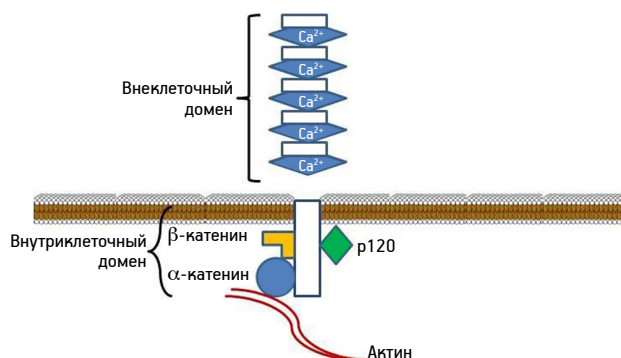


Рис. 1. Схема строения Е-кадгерина

приводит к транслокации β -катенина в ядро, его связыванию с семейством транскрипционных факторов TCF/LEF (Т-клеточный фактор — лимфоидный энхансерный фактор) и активации экспрессии таргетных генов, таких как с-мус, циклин D1/D2, фибронектин, MMP7 (матриксная металлопротеиназа-7), CD44 и других TCF/LEF-чувствительных генов, ответственных за пролиферацию клеток. Активация канонического сигнального пути обнаружена при развитии опухолей. Она способствует инвазии опухолевых клеток в соединительную ткань и последующей их миграции (рис. 2) [8, 15, 18, 23, 39, 49, 52].

Е-кадгерин также принимает участие в реализации сигнального пути с участием Rho ГТФаз, которые представляют собой семейство клеточных сигнальных белков, относящихся к семейству RAS. К ним относятся белки RhoA, Rac1 и Cdc42 [49]. Дестабилизация Е-кадгерин — β -катенинового комплекса приводит к накоплению в цитоплазме p120-катенина, который в норме плотно связан с юкстамембранным доменом. Гиперэкспрессия p120-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 [23, 27, 31, 34, 42].

β -катенин комплекса Е-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-MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) [39, 46], приводящего к транслокации молекулы Erk (внеклеточная сигнал регулируемая киназа, относится к группе MAPK) в ядро, действующей как транскрипционный фактор, и активации пролиферации клеток [33]. Активированная молекула RAS также приводит к запуску сигнального пути PI3K/AKT, который обеспечивает антиапоптозную активность, рост и пролиферацию клеток [10].

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

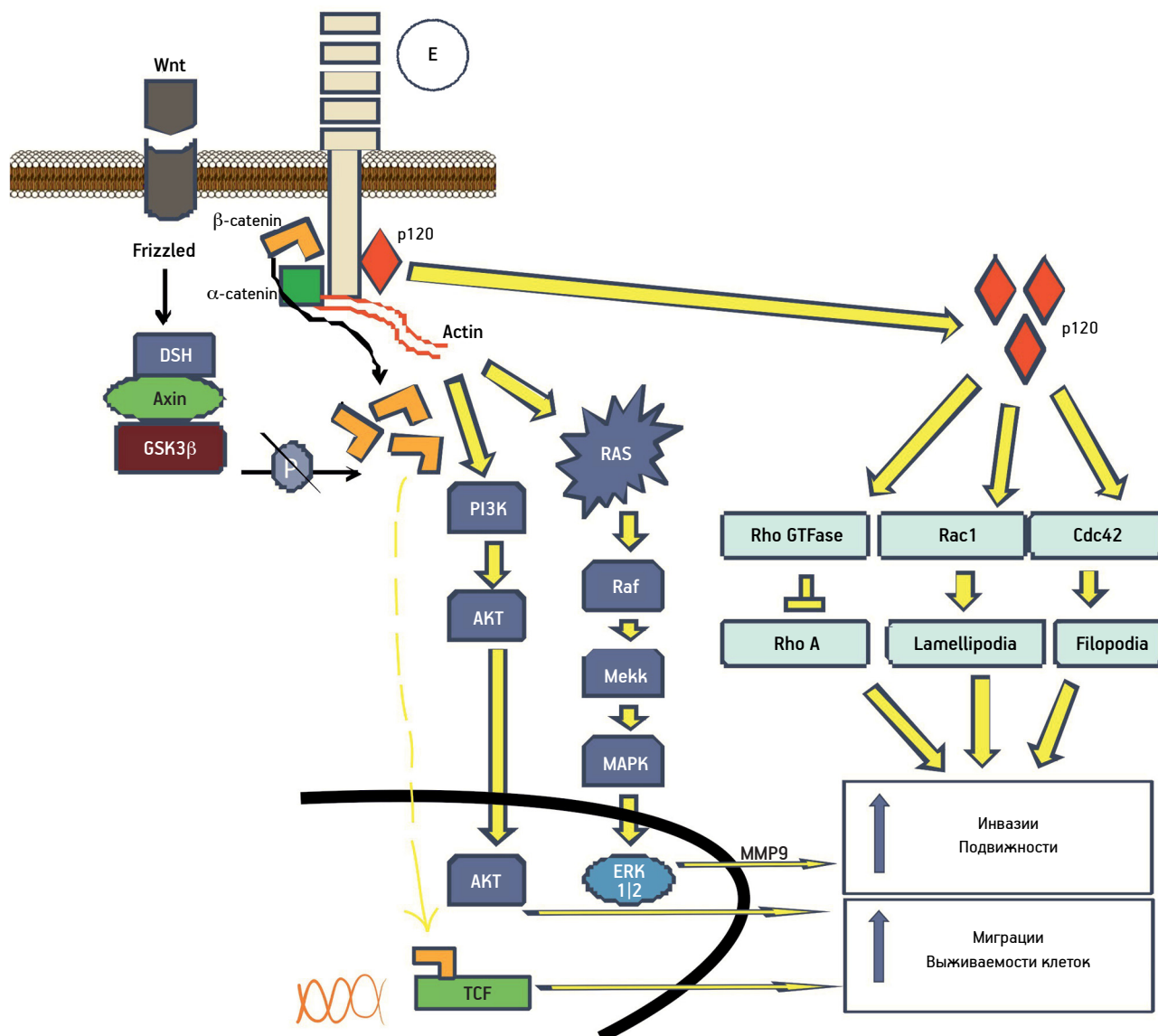


Рис. 2. Сигнальные пути с участием Е-кадгерина

Значение Е-кадгерина в развитии опухоли

Считается, что все 5 групп кадгеринов могут играть существенную роль и в патологии, в том числе при развитии метастазирования опухолевых клеток [8, 12, 17, 21, 25, 35, 47]. При этом, используются многие механизмы, задействованные в эмбриональном периоде развития.

Метастазирование — многоступенчатый процесс, особенностью которого является деформация адгезивных способностей неопластических клеток, опосредованная нарушением экспрессии кадгеринов [25, 38]. Другой важной особенностью этого процесса является реализация ЭМП. Этот процесс схож с таковым, осуществляемым во время эмбрионального развития, но отличием является его неконтролируемость [11, 30, 35–38, 52]. ЭМП реализуется в эпителиальных опухолях, обеспечивая инвазию и метастазирование клеток [48–51].

Ген Е-кадгерина (CDH1) считается геном-супрессором опухолей [30, 44]. Его утрата или аномальная экспрессия способствуют инвазии опухолевых клеток. Некоторые авторы отмечают, что aberrantная экспрессия Е-кадгерина связана с более поздней стадией опухолевого процесса и развитием метастазов [5, 6, 22, 25, 27].

Указанные выше сигнальные механизмы играют роль и при развитии злокачественной опухоли, и при формировании отдаленных метастазов. Помимо них, при осуществлении процесса инвазии опухоли был продемонстрирован β -катенин-зависимый (но не зависящий от транскрипционной активности TCF) путь, предполагающий вовлечение в регуляцию инвазии неопластических клеток неизученного сигнального механизма, включающего β -катенин. Кроме этого, отсутствие Е-кадгерина приводит к индукции множественных транскрипционных факторов, один из которых Twist также имеет существенное значение при запуске ЭМП, играющего важную роль при метастазировании [9, 23, 25, 28, 29].

В литературе имеются данные о том, что опухолевые клетки могут резэкспрессировать Е-кадгерин [22, 30]. Механизм и биологическая роль этого процесса в метастазах до конца не изучены, но его связывают с механизмом, называемым мезенхимально-эпителиальный переход, при котором происходит обратная смена фенотипа клеток метастазирующей опухоли с мезенхимального на эпителиальный в дистантном очаге с соответствующей экспрессией эпителиальных маркеров, таких как Е-кадгерин [2, 13, 22]. Считается, что для таких карцином характерны мутации Е-кадгерина, проявляющиеся потерей локуса гена даже на самом раннем этапе канцерогенеза на стадии опухоли *in situ* [13, 30, 50].

ЛИТЕРАТУРА

1. Жункейра Л.К. и Карнейро Ж. Гистология: учебное пособие. Атлас. М., ГЭОТАР-медиа, 2009.
2. Киясов А.П., Гумерова А.А. и Титова М.А. Мезенхимально-эпителиальная трансформация. Клеточные технологии в биологии и медицине, 2006, № 3, с. 150–154.
3. Пак Д.Д., Франк Г.А. и Рябов И.И. Прогностическое значение некоторых клинико-морфологических факторов при инвазивном дольковом раке молочной железы. Рос. онкол. журн., 2006, № 1, с. 17–21.
4. Репин В.С. и Сабурина И.Н. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия, 2007, т. 1, № 3, с. 64–72.
5. Франк Г.А., Завалишина Л.Э. и Андреева Ю.Ю. Состояние внеклеточного матрикса и маркеры адгезии в уротелиальном раке мочевого пузыря. Арх. пат., 2005, т. 67, № 3, с. 11–14.
6. Чипышева Т.А., Гельштейн В.И., Ермилова В.Д. и др. Экспрессия молекул межклеточной адгезии Е-кадгерина и В-катенина в инфильтративных карциномах молочной железы. Арх. пат., 2003, т. 65, № 3, с. 3–7.
7. Чипышева Т.А., Ермилова В.Д., Вишневская Я.В. и др. Экспрессия Е-кадгерина как дифференциально-диагностический тест для дольковых инфильтративных раков молочной железы. Арх. пат., 2005, т. 67, № 6, с. 24–27.
8. Andrews J.L., Kim A.C. and Hens J.R. The role and function of cadherins in the mammary gland. Breast Cancer Res., 2012, № 14, p. 203–212.
9. Baranwal S. and Alahari S.K. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2009, № 384, p. 6–11.
10. Bellacosa A. and Larue L. PI3K/AKT Pathway and the Epithelial-Mesenchymal Transition. In: Cancer Genome and Tumor Microenvironment. N.Y., Springer, 2010, p. 11–33.
11. Brett A., Pandey S. and Fraizer G. The Wilms' tumor gene (WT1) regulates E-cadherin expression and migration of prostate cancer cells. Mol. Cancer, 2013, v. 12, № 3, p. 1476–1488.
12. Brzozowska A., Sodolski T. and Duma D. Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment. Ann. Agric. Environ. Med., 2012, v. 19, № 3, p. 541–546.
13. Chaffer C.L., Thompson E.W. and Williams E.D. Mesenchymal to epithelial transition in development and disease. Cells, Tissues, Organs, 2007, v. 185, p. 7–19.
14. Chan A.O. E-cadherin in gastric cancer. World J. Gastroenterol., 2006, v. 12, № 2, p. 199–203.
15. Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. Cell, 2006, v. 127, p. 469–480.
16. De Vries W.N., Evsikov A.V., Haac B.E. et al. Maternal β -catenin and E-cadherin in mouse development. Development, 2004, v. 131, p. 4435–4445.
17. Faria G., Cardoso M.J., Martins D. et al. P-cadherin as prognostic factor for loco-regional relapse in breast cancer. Acta Med. Port., 2012, 25, № 2, p. 97–105.
18. Gruver A.M., Portier B.P. and Tubbs R.R. Molecular pathology of breast cancer. Arch. Pathol. Lab. Med., 2011, v. 135, p. 544–557.
19. Halbleib J.M. and Nelson W.J. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. Genes Dev., 2006, v. 20, № 23, p. 3199–3214.
20. Hay E.D. Development of the vertebrate cornea. Inf. Rev. Cytol., 1980, v. 63, p. 263–312.
21. Kotb A.M., Hierholzer A. and Kemler R. Replacement of E-cadherin by N-cadherin in the mammary gland leads to fibrocystic changes and tumor formation. Breast Cancer Res., 2011, v. 13, № 5, p. R104.
22. Kowalski P.J., Rubin M.A. and Kleer C.G. E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases. Breast Cancer Res., 2003, v. 5, № 6, p. R217–R222.
23. Li D.-M. and Feng Y.-M. Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets. Breast Cancer Res. Treat., 2011, v. 128, № 1, p. 7–21.

24. 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, v. 107, № 2, p. 188–194.
25. Makrilla N., Kollias A., Manolopoulos L. et al. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. *Cancer Invest.*, 2009, № 27, p. 1023–1037.
26. Niessen C.M. and Gottardi C.J. Molecular components of the adherens junction. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, v. 1778, № 3, p. 562–571.
27. Oas R.G., Nanes B.A., Esimai C.C. et al. p120-catenin and β -catenin differentially regulate cadherin adhesive function. *Mol. Biol. Cell.*, 2013, v. 24, № 6, p. 704–714.
28. Oesterreich S., Deng W., Jiang S. et al. Estrogen-mediated down-regulation of E-cadherin in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2003, v. 63, p. 5203–5208.
29. Paredes J., Figueiredo J., Albergaria A. et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, v. 1826, p. 297–311.
30. Pecina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell Int.*, 2003, v. 317, № 2, p. 1475–2867.
31. Priya R., Yap A.S. and Gomez G.A. E-cadherin supports steady-state Rho signaling at the epithelial zonula adherens. *Differentiation*, 2013, v. 86, № 3, p. 133–140.
32. Quang B.T., Mani M., Markova O. et al. Principles of E-cadherin supramolecular organization in vivo. *Curr. Biol.*, 2013, № 23, p. 2197–2207.
33. Reuter C.W., Morgan M.A. and Bergmann L. Targeting the Ras signaling pathway: a rational, mechanism-based treatment for hematologic malignancies? *Blood*, 2000, v. 96, № 5, p. 1655–1669.
34. Reynolds A.B. and Rocznik-Ferguson A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer. *Oncogene*, 2004, № 23, p. 7947–7956.
35. Rezaei M., Friedrich K., Wielockx B. et al. Interplay between neural-cadherin and vascular endothelial-cadherin in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.*, 2012, v. 14, № 6, p. R154–R168.
36. 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, v. 50, № 4, p. 649–657.
37. Roy F. and Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2008, v. 65, № 23, p. 3756–3788.
38. Saadatmand E.M., Kruijff E.M., Sajet A. et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. *British J. Surg.*, 2013, v. 100, № 2, p. 252–260.
39. Schmidmaier R. and Baumann P. Anti-adhesion evolves to a promising therapeutic concept in oncology. *Curr. Med. Chem.*, 2008, № 15, p. 978–990.
40. Sethi S., Sarkar F.H., Ahmed Q. et al. Molecular markers of epithelial-to-mesenchymal transition are associated with tumor aggressiveness in breast carcinoma. *Translat. Oncol.*, 2011, № 4, p. 212–216.
41. Shimamura K., Hirano S., McMahon A.P. et al. Wnt-1-dependent regulation of local E-cadherin and α N-cadherin expression in the embryonic mouse brain. *Development*, 1994, v. 120, № 5, p. 2225–2234.
42. 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, v. 3, № 5, p. 227–233.
43. Stepniak E., Radice G.L. and Vasioukhin V. Adhesive and signaling functions of cadherins and catenins in vertebrate development. *Cold Harb. Perspect. Biol.*, 2009, v. 1, № 5, p. 2949–2972.
44. Suriano G., Mulholland D., de Wever O. et al. The intracellular E-cadherin germline mutation V832 M lacks the ability to mediate cell-cell adhesion and to suppress invasion. *Oncogene*, 2003, № 22, p. 5716–5719.
45. Tian X., Liu Z., Zhang J. et al. E-cadherin/ β -catenin complex and the epithelial barrier. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, v. 104, № 4, p. 605–617.
46. Vasioukhin V., Bauer C., Degenstein L. et al. Hyperproliferation and defects in epithelial polarity upon conditional ablation of α -catenin in skin. *Cell*, 2001, v. 104, № 4, p. 605–617.
47. Weigelt B., Peterse J.L. and van't Veer L.J. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Rev. Cancer*, 2005, v. 5, № 8, p. 591–602.
48. Wells A., Chao Y.L., Grahovac J. et al. Epithelial and mesenchymal phenotypic switchings modulate cell motility in metastasis. *Front. Biosci.*, 2011, № 16, p. 815–837.
49. Wheelock M.J. and Johnson K.R. Cadherin-mediated cellular signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2003, № 15, p. 509–514.
50. Yang J. and Weinberg R.A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev. Cell*, 2008, № 14, p. 818–829.
51. Zasadkevich Y.M., Brilliant A.A. and Sazonov S.V. Characteristics of the relation between epithelial-mesenchymal transition and proliferative activity in breast carcinomas. *Eur. J. Cancer*, 2013, v. 49, № 2, p. S216.
52. Zeisberg M. and Neilson E.G. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transitions. *J. Clin. Invest.*, 2009, v. 119, № 6, p. 1429–1437.

Поступила в редакцию 02.04.2014
Получена после доработки 15.04.2014

THE ROLE OF E-CADHERIN CELL ADHESION MOLECULE IN HUMAN ONTOGENESIS IN NORM AND PATHOLOGY

Yu. M. Zasadkevich and S. V. Sazonov

E-cadherin is one of the most important cell adhesion molecules, which plays a key role in embryogenesis and adult tissues under normal conditions and during tumor development. Molecules of E-cadherin are located at the epitheliocyte surface and take part in the adhesion contacts formation which are a characteristic feature of epithelial tissues. The role of E-cadherin is not only in the maintenance of intercellular adhesion, but also in provision of cell proliferation and differentiation through participation in the realization of a number of signaling pathways, the main of which is the canonical Wnt signaling pathway. This review provides basic information regarding the role of E-cadherin in human ontogenesis in norm and pathology

Key words: *E-cadherin, cell adhesion*

Department of Histology, Cytology and Embryology, Ural State Medical University; Laboratory of Pathomorphology, Institute of Medical Cell Technologies Centre of Rendering the Specialized Medical Aid to the Population, Yekaterinburg