

E-Cadherin的表达调控及对细胞增殖的影响

王冬杨, 吴玉青, 应方莉, 曹诣斌*

浙江师范大学, 化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年2月22日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月22日

摘要

E-钙粘蛋白(E-cadherin)主要在上皮细胞膜上表达, 发挥细胞间粘附作用并抑制入侵, 其在细胞增殖的过程中也扮演着重要角色, 主要通过Wnt, Hippo信号通路及Rho家族的小GTPases影响上皮细胞的增殖。E-cadherin在细胞膜上的稳定性和准确的功能通过与连环蛋白(catenin, CAT)形成稳定的复合物来实现。E-cadherin功能缺失在癌症细胞中被发现, 其表达失调主要发生在表观遗传学水平。E-cadherin表达水平下降与肿瘤的出现、分化、侵入和运动转移等密切相关。本文主要介绍了E-cadherin对细胞增殖的影响, 分析了其在肿瘤发生和发展过程中调节细胞增殖、侵袭和细胞内信号传导的一些分子机制。

关键词

E-Cadherin, CAT, 细胞增殖, 转录调控, 癌症

Regulation of E-Cadherin Expression and Effects on Cell Proliferation

Dongyang Wong, Yuqing Wu, Fangli Ying, Yibin Cao*

College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Feb. 22nd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 22nd, 2022

Abstract

E-cadherin is mainly expressed on epithelial cell membranes, plays an intercellular adhesion and inhibits invasion, which also plays an important role in cell proliferation, mainly affecting epithelial cell proliferation through Wnt, Hippo signaling pathways and small GTPases of the Rho family. The stability and accurate function of E-cadherin at the cell membrane is achieved by forming a stable complex with catenin (CAT). Loss of E-cadherin function has been found in cancer

*通讯作者。

cells, and its dysregulation mainly occurs at the epigenetic level. The decreased expression level of E-cadherin is closely related to the emergence, differentiation, invasion and movement metastasis of tumors. This paper mainly introduces the effect of E-cadherin on cell proliferation and analyzes some of the molecular mechanisms by which it regulates cell proliferation, invasion and intracellular signaling during tumorigenesis and development.

Keywords

E-Cadherin, CAT, Cell Proliferation, Transcriptional Regulation, Cancer

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

E-cadherin 是一种跨膜糖蛋白, 在粘附连接处将上皮细胞连接在一起, 维持其正常的形态和极性。在正常上皮组织中 E-cadherin 高表达, β -catenin 在细胞膜上被隔离, 阻止其释放到细胞质并进入细胞核[1], 阻止了 β -catenin 与细胞核中 DNA 结合蛋白家族 LEF (淋巴增强因子)/TCF (T 细胞因子)的成员结合。因此, Wnt 信号通路没有被激活, 癌症的发生被阻止[2]。已有研究证明, Wnt 基因和 Wnt 信号通路的其他成分可导致癌症[3]。同时有研究表明, Hippo 信号通路是 E-cadherin 依赖性抑制增殖所必需的。Hippo 信号成分可不依赖于其他细胞间的相互作用调控 E-cadherin 在细胞表面的亲和性结合, 可作为哺乳动物细胞中 Hippo 信号传导途径的上游调节剂起作用。在多种肿瘤细胞中发现 E-cadherin 表达水平下降, 在此过程中肿瘤细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 以此完成细胞转移。导致癌变的 E-cadherin 表达失调主要发生在表观遗传学水平。E-cadherin 的表达与细胞的侵袭力降低、生长抑制、凋亡、细胞周期阻滞和分化有关。最近有研究表明, E-cadherin 在各种癌症中的相关性迅速增加。本文综述了 E-cadherin 及其下游信号在细胞增殖调节和癌症发生发展中的作用。

2. E-Cadherin 的结构与功能

钙粘蛋白代表了一个独特的单跨膜结构域糖蛋白家族, 通过其 NH₂-末端胞外域的同质相互作用介导钙依赖性的细胞-细胞粘附[4]。其中 E-钙粘蛋白(E-cadherin)是分布在上皮组织中的钙依赖性单次跨膜糖蛋白, 由 CDH1 基因编码, 分子量约为 120 kD, 基因定位于 16q22.1, 含有 16 个外显子和 15 个内含子, 能够编码含 884 个氨基酸的多肽, 在 AJ (粘附连接)结构和功能的维持中起主导作用[5], 对抑制单个上皮细胞的运动和提供稳态组织结构至关重要。E-cadherin 由一个较大的胞外域、一个跨膜区、一个保守的胞内域组成[6]。胞外域有 5 个钙黏蛋白胞外重复结构域(EC1-EC5), 且与钙离子(Ca²⁺)结合形成刚性线性分子。钙黏蛋白分子在相邻细胞间形成一个拉链状结构, 强化了相邻细胞间的粘附作用, 参与形成细胞间粘附连接、维持细胞极性和组织完整性(如图 1) [7]。E-cadherin 的胞内域和连环蛋白(catenin, CAT)以及 actin 结合蛋白相互作用, 使得 cadherin-catenin 复合物锚定于 actin 细胞骨架。其中 α -catenin 连接 E-cadherin 与肌动蛋白细胞骨架, 部分 β -catenin 和 γ -catenin 可以与 T 细胞因子家族的转录因子结合, 并促进其转录活性。通过控制细胞质内 β -catenin 的数量, E-cadherin 可以调节细胞死亡/增殖过程中关键基因如 cyclin D1 和 c-myc 的表达[8], 在细胞膜上的稳定性和准确的功能通过与细胞质 p120ctn [9]的结合来实现。

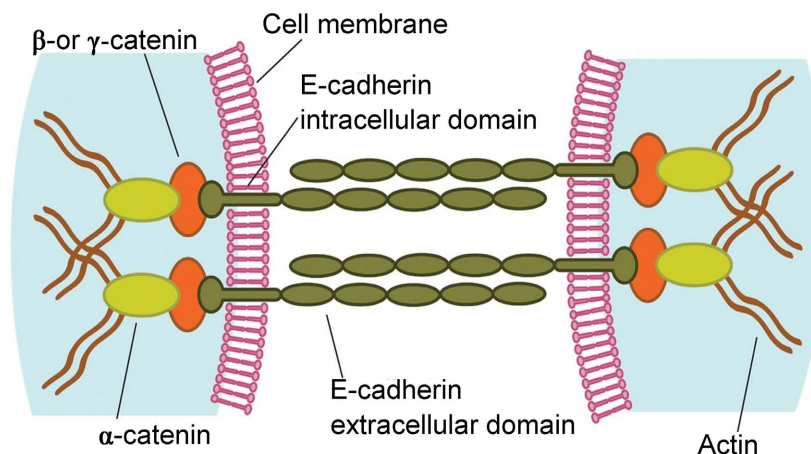


Figure 1. Adherens junction [7]
图 1. 细胞粘附连接

E-cadherin 通过调节 Ca^{2+} 依赖性细胞之间的黏合, 在发育、细胞极化和组织形成等方面来维持上皮表型[10]。在发育的早期阶段, 细胞保留 E-cadherin 和粘附连接, 并在维持组织稳态、调节上皮细胞通透性和屏障功能中发挥关键。在乳腺癌、胃癌、口腔癌、肝细胞癌和肺癌等肿瘤的研究中发现, E-cadherin 表达降低与肿瘤的发生、分化、侵袭、转移和预后密切相关[11]。事实上, E-cadherin 介导的细胞黏附的去调节是上皮细胞向间质转化(EMT)过程中的一个关键步骤, 在这个过程中, 接触抑制的丧失与促进细胞增殖与侵袭有关[12] [13]。

3. E-Cadherin 与连环蛋白

E-cadherin 的胞内肽段与一组称为连环蛋白(catenin, CAT)的细胞骨架蛋白结合, 参与细胞信号转导、组织形态发生和胚胎发育等过程。E-cadherin 与上皮细胞的连接粘着密切相关, 其表达水平的下降是上皮细胞离散的分子基础。 β -catenin 和 γ -catenin 以互斥的方式直接与 E-cadherin 的 COOH-末端结构域相互作用, 并且这两种蛋白质都与 α -catenin 相关联, 后者将钙粘蛋白复合物连接到肌动蛋白细胞骨架并介导稳定的细胞粘附。 β -catenin 是上皮细胞中 E-cadherin 介导的细胞粘附所必需的, 与细胞粘附密切相关, 它是细胞内可溶性蛋白, 基因定位于 3p21.3p22 染色体上, 共有 16 个外显子, 是一种具有多种功能的蛋白质。一方面, β -catenin 可与 E-cadherin 和 α -catenin 结合形成复合物与细胞骨架相连, 稳定细胞连接。因而, 当这种结合型 β -catenin 比例增多时, 细胞所具有的黏附功能就会增强。另一方面, 胞质中的 β -catenin 作为 Wnt 信号通路的关键信号分子, 在细胞信号转导通路上与多种 T 细胞转录因子相互作用调节基因转录, 除了其粘附功能外, β -catenin 还被发现在胚胎发育和成体组织稳态过程中作为信号传递过程的关键组成部分[14]。

p120ctn 是另一个连环蛋白家族成员[15], 它与 E-cadherin 的细胞质近膜部分结合并影响 E-钙粘蛋白聚集和粘合强度。p120ctn 与膜旁结构域结合[16] [17], 对钙粘蛋白的稳定性和转换至关重要。Soto [18] 等人研究发现 p120ctn 在乳腺肿瘤细胞的转化生长中具有双重作用。E-cadherin 正常表达时 p120ctn 可稳定 E-cadherin 复合物并促进其抑瘤功能, 有效抑制 Ras 的激活。当 E-cadherin 在肿瘤进展过程中丢失时, Ras 的负调控被解除, 内源性 p120ctn 通过激活 Rac1 以及随后的 Raf 和 MEK 的磷酸化来诱导转化细胞的生长。

4. E-Cadherin 通过信号通路影响细胞增殖

E-cadherin 是主要的钙粘蛋白分子, 不仅通过其粘附结合活性, 而且通过其信号转导活性调节细胞生

长。E-cadherin 参与多种信号通路调节细胞增殖、侵袭和细胞内信号传导, 包括 Wnt 信号通过 β -catenin、PI3K 和 MAPK 的核定位响应 EGF 配体和生长因子, 以及 Hippo 信号通路[19] [20] [21] [22] [23]。

4.1. E-Cadherin 与 Wnt/ β -Catenin 信号途径

Wnt 信号通路家族广泛存在无脊椎动物和脊椎动物中, 是一类高度保守的信号通路, 其对于维持组织发育的内稳态具有重要作用。至今, 共有 3 种类型的 Wnt 通路被发现。其一是 Wnt/ β -catenin 通路, 主要通过 β -catenin 激活基因转录; 其二是 Wnt/PCR 途径, 通过小 G 蛋白激活 JNK 来调控细胞骨架重排; 其三是 Wnt/ Ca^{2+} 途径, 通过释放胞内 Wnt/ Ca^{2+} 来影响细胞粘连和相关基因的表达[24]。其中 Wnt/ β -catenin 通路又称经典 Wnt 通路, 是目前研究最为广泛的通路。

Wnt/ β -catenin 信号通路存在抑制(off)与激活(on)两种状态, β -catenin 在其中起关键调节作用。在缺少 Wnt 配体时, 通路处于抑制状态。 β -catenin 与细胞表面的 E-cadherin 发生反应, 形成稳定复合物并与肌动蛋白联结。进入细胞内部的 β -catenin, 与 APC、axin2、GSK-3 β 等蛋白形成复合物, 继而通过泛素化与磷酸化被降解。细胞核内, 转录因子 TCF 与其抑制蛋白结合, 从而抑制目标基因的转录与表达。当 Wnt 信号存在, Wnt 与其受体卷曲蛋白(Frz)特异性结合后, 通路被激活。Frz 作用于胞质内的蓬乱蛋白(Dishevelled, Dsh 或 Dvl), 该蛋白抑制 GSK-3 β 活性, 阻断 β -catenin 的降解途径, 使细胞内游离的 β -catenin 含量上升并在核内积累, 与 T 细胞因子/淋巴增强因子复合物(TCF/LEF)家族转录因子形成复合物以激活 Wnt 靶基因(如 c-myc 和 cyclinD1 等)的转录与表达[25]。E-cadherin 表达水平上升可以引起 β -catenin 与细胞表面的 E-cadherin 结合量增多, 胞质 β -catenin 水平降低, 最后抑制细胞增殖[26] (如图 2)。可见 E-cadherin 的表达水平变化对 Wnt/ β -catenin 途径有调控作用。

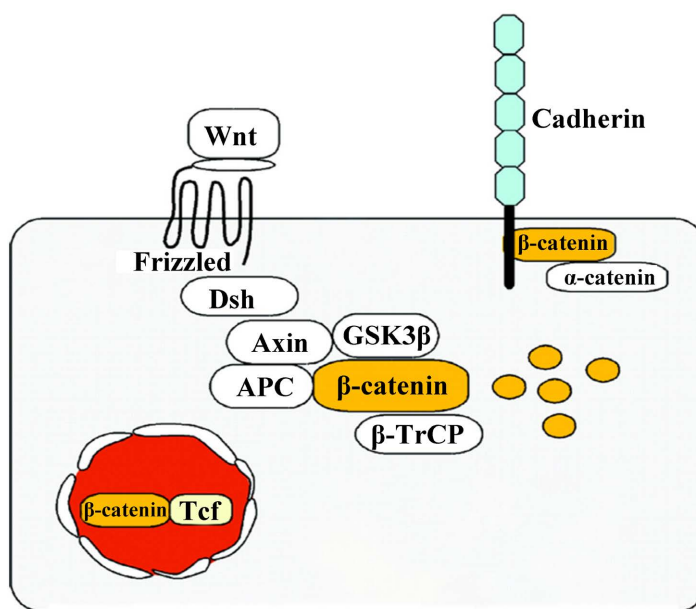


Figure 2. E-cadherin and Wnt signaling pathway
图 2. E-cadherin 与 Wnt 信号通路

4.2. E-Cadherin 与 Hippo 信号途径

Hippo 信号通路是一种由一系列的激酶组成的细胞传导通路, 该通路在调节动物器官大小、限制细胞的增殖以及诱导细胞凋亡等方面发挥着关键性的作用[27]。Hippo 信号通路由上游调节分子、核心分子

和下游效应分子组成, 在哺乳动物中, 该信号通路主要包括 Ste-20 样激酶 1、大肿瘤抑制因子 1 以及具有 PDZ 结合域的转录共活化因子(TAZ)和 Yes 相关蛋白(YAP)等, 其中 MST 和 LATS 属于抑癌基因, 起抑制细胞过度增殖的作用, 而 TAZ 和 YAP 属于促癌基因, 起促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用[28]。Hippo 通路存在活性和失活两种状态, 且可被多种异常信号激活。当 Hippo 信号通路处于活性状态时, MST1/2 发生磷酸化后激活 LATS1/2, 继而磷酸化 YAP/TAZ, 使其失活被抑制, 积聚在细胞质中; 当 Hippo 信号通路处于失活状态时, YAP/TAZ 去磷酸化后移至细胞核内作用于目的基因, 促进其转录和表达[29] (如图 3) [21]。

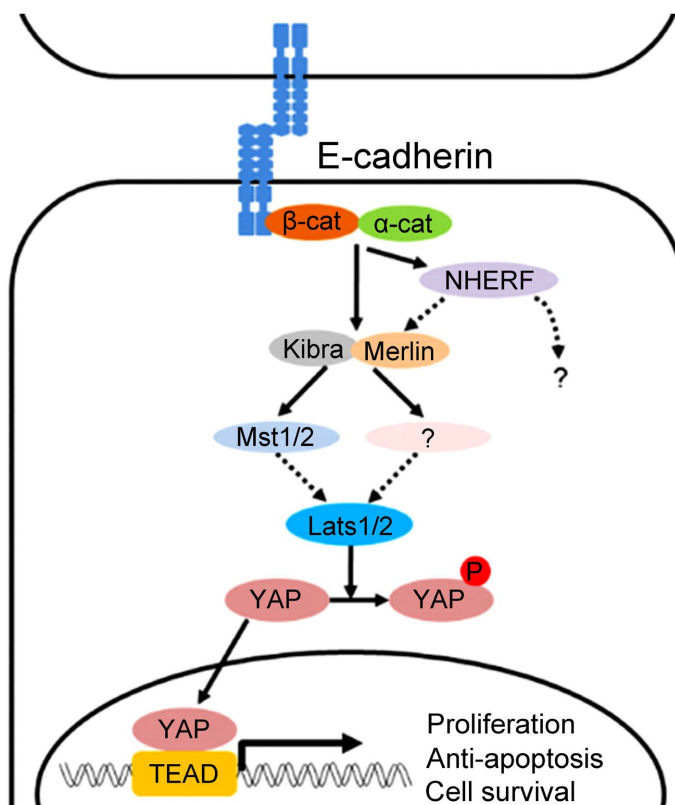


Figure 3. E-cadherin and Hippo signaling pathway [21]

图 3. E-cadherin 与 Hippo 信号通路

研究表明, Hippo 信号通路是 E-cadherin 依赖性接触抑制增殖所必需的。敲低 Hippo 信号成分或过度表达 YAP 可抑制 E-cadherin 在细胞表面的亲和性结合, 导致细胞增殖减少, 而这并不依赖于其他细胞间的相互作用, 说明 E-cadherin/catenin 复合物也可作为哺乳动物细胞中 Hippo 信号传导途径的上游调节剂起作用[21]。同样, Benham-Pyle 等发现 E-cadherin 胞外功能域的相互交联, 通过将 YAP1 滞留于细胞质, 可以阻止静默细胞重新进入细胞周期[30]。

4.3. E-Cadherin 和 Rho GTPases

另一类在细胞表面被 E-cadherin 结合调控的信号分子是 Rho 家族的小 GTPases (Rho, Rac, 和 Cdc42) [31]。Rho GTPases 以其活性 GTP 结合形式与调控肌动蛋白聚合、细胞运动和基因表达的靶蛋白相互作用并将其激活, 它们在 AJs 的组装和维护中发挥重要作用, 并在生长因子和机械刺激下促进肌动蛋白细胞骨架的重塑[31]。转化细胞中这些小 GTPases 的失调已被证明会干扰 Cadherin 的功能和促进肿瘤发生。

例如, 非小细胞肺癌中的 E-cadherin 表达通过降低 RhoA 或 Cdc42 的水平改变细胞增殖和迁移[32]。在 AJs 组装效率低下的 Ras 转化细胞中, Rac 激活剂 Tiam1 的表达可以恢复 AJ 组装和上皮形态, 减少细胞迁移和侵袭[33]。

5. E-Cadherin 的表达调控与癌症发生

除了在细胞间粘附中的作用外, E-cadherin 还参与了癌症发生过程中的许多信号通路。由于上皮细胞中 E-cadherin 的下调导致细胞极性降低, 迁移和侵袭特性增加, E-钙粘蛋白的缺失刺激启动上皮-间充质转化(EMT)的活性信号[34]。

在胚胎发育过程中, E-cadherin 的表达早在两个细胞阶段就开始了[35], 在卵裂球的粘附和早期胚胎的致密化中起着重要作用[36], 如果缺乏 E-cadherin 胚胎不能极化、致密和形成滋养外胚层上皮[2]。桑椹胚致密化是由 E-cadherin 介导的丝状伪足粘附和肌球蛋白诱导的其对邻近卵裂球的牵引引起的[37]。在胚泡形成过程中, 这种 E-cadherin 介导的粘附被原蛋白转化酶 7 (PC7)和相关的 PCs、Furin 和 Pace4 调节[38]。

E-cadherin 基因的可逆和不可逆丢失在癌症的进展中都很重要。已知启动子超甲基化会导致许多基因的转录下调, 包括 E-cadherin 基因[39]。这一发现表明 E-cadherin 启动子可以部分甲基化。一般来说, E-cadherin 启动子片段的甲基化图谱包含未甲基化或部分甲基化的 CpG 岛。据报道, 通过转录沉默改变 E-cadherin 的表达也会导致 E-cadherin 的表达降低[40]。这种转录沉默是由一类锌指结合蛋白介导的, 这些蛋白靶向 E-cadherin 的启动子区域并抑制其表达。据报道, 锌指转录因子如 Snail/Slug 在晚期癌症中过度表达[41], 这些转录因子在上皮-间质转化(EMT)过程中的胚胎发育中非常重要, 此时的 E-cadherin 表达丢失。

5.1. 通过启动子高甲基化和组蛋白尾部修饰实现转录去调控

启动子超甲基化是将甲基添加到胞嘧啶核苷酸的第五个碳上以生成 5-甲基-胞嘧啶的过程, 该过程经常发生在肿瘤抑制基因启动子区域中致密 CpG 二核苷酸区域。已知启动子超甲基化会导致许多基因的转录下调, 包括 E-cadherin 基因[39]。这一发现表明 E-cadherin 启动子可以部分甲基化。一般来说, E-cadherin 启动子片段的甲基化图谱包含未甲基化或部分甲基化的 CpG 岛。有报道称, 丙型肝炎病毒和 EB 病毒等外部病原体分别诱导肝细胞和鼻咽癌中 E-cadherin 启动子的高甲基化[42] [43]。因此, 通过启动子去甲基化激活 E-cadherin 转录表达可能是一种理想的肿瘤治疗方法。saRNAs 可诱导组蛋白去甲基化, 导致转录基因激活。有研究发现 saRNA 可通过上调人类膀胱癌细胞中的 p21^{WAF1/CIP1}(p21)和 E-cadherin 来抑制细胞增殖和活力[44] [45] [46]。

组蛋白突出的 N-末端和 C-末端也可以进行翻译后修饰(PTM), 为各种共价组蛋白修饰提供空间, 这些修饰包括甲基化、乙酰化、磷酸化和磺酰化等[47]。组蛋白尾部翻译后修饰压缩(异染色质)或松散(常染色质)染色质结构, 分别引起基因的抑制或激活[48] [49]。这些组蛋白 PTMs 的失调与 E-cadherin 阻遏物的表达相结合, 有致癌作用。异常上调的 E-cadherin 抑制因子 Snail 通过乳腺癌中组蛋白 H3 上第 9 位赖氨酸甲基化(H3K9me3)介导 E-cadherin 启动子的甲基化, 抑制其表达[50]。ZEB1 和 ZEB2, 另两种 E-cadherin 抑制因子, 可募集组蛋白去乙酰化酶(HDAC), 诱导组蛋白去乙酰化[51]。表明 E-cadherin 的抑制是通过其抑制因子与启动子区域的结合, 导致异染色质的表观遗传变化, 从而阻止其转录。

5.2. 通过抑制因子解除转录调控

通过转录沉默也会导致 E-cadherin 的表达降低[40]。这种转录沉默是由一类锌指结合蛋白介导的, 这些锌指转录因子靶向 E-cadherin 的启动子区域并抑制其表达, 位于 CDH1 启动子中的两个保守的 E-box 元件是必不可少的, 因为大多数 E-cadherin 抑制因子, 如 Snail1、Snail2/Slug、Twist、ZEB1 和

ZEB2 与之结合并发挥抑制作用[52] [53]。这个过程通过诱导 EMT 途径及促进肿瘤存活和耐药性来诱导癌症发生[40]。另一方面, FOXA2 将辅助抑制因子 TLE3 募集到 ZEB2 的启动子, 而转录因子 KLF4 与 ZEB2 竞争启动子结合位点, ZEB2 的表达水平必须超过 KLF4, 才能打破平衡, 使 CDH1 受到抑制[54] [55]。此外, 继发性转移瘤的肿瘤物理微环境也通过缺氧激活的低氧诱导因子-1 (HIF-1)、过氧化物酶体增殖物激活的受体- γ (PPAR- γ)以及转录激活因子(Grh13 and Hnf4 α)与增强子区域结合增加而上调 E-cadherin 的转录[56]。

5.3. 通过 MicroRNAs 进行转录后调控

转录后水平的基因调控主要以 miRNAs 的作用为特征, miRNAs 是由 20~22 个核苷酸(nt)组成的短非编码 RNA, 通过将它们的种子序列(5'端 2-8nt)与常位于靶 mRNA 的 3'端非翻译区的互补序列配对, 这种配对导致靶 mRNA 的降解和/或翻译过程的抑制。E-cadherin 也属于 miRNAs 的复杂调控范围。通常, 上调 E-cadherin 的 miRNAs 可维持细胞的上皮状态, 阻碍 EMT 过程并抑制细胞的侵袭。有研究发现, miRNA-26a 可通过抑制 E-cadherin 的抑制因子来阻止 EMT 过程[57]。相反, 靶向阳性 EMT 调节因子的 miRNAs 下调时, 会促进细胞的 EMT 过程、侵袭性和致瘤性。例如, ZEB1 抑制 miR-200 并去阻遏其靶标 V-Crk 禽肉瘤病毒 CT10 癌基因同源物的表达, 激活细胞外基质依赖性 β 1-整联蛋白/粘着斑激酶信号通路, 从而促进肺癌细胞的侵袭和转移[58]。

E-cadherin 调节性 miRNA 也可根据肿瘤类型和环境充当致癌或肿瘤抑制性调节实体。例如, 在食管鳞状上皮癌细胞中, miRNA-9 的过表达下调 E-cadherin 的表达, 刺激 β -cadherin 核易位, 随后启动 EMT 过程, 从而增强或诱导转移[59]。相反, miRNA-9 通过 NF- κ B1-Snail1 途径阻碍 E-cadherin 抑制因子 Snail1 的表达以上调 E-cadherin 的表达, 抑制黑色素瘤癌症的进展[60]。

6. 总结与展望

综上所述, E-cadherin 不仅是物理上将上皮细胞结合在一起的粘附蛋白, 也是一种调节细胞播散、分化、周期进展及命运(生长/死亡)的分子。E-cadherin 通过 Wnt, Hippo 信号通路及 Rho 家族的小 GTPases 在细胞增殖调节中起重要作用, 这些过程是否协同工作, 以及怎样防止该途径被抑制仍有待解决。同时 E-cadherin 是一种肿瘤抑制蛋白, 在调节多种生理功能方面起着至关重要的作用, 这些功能的失调可能导致癌症的发生。在一些癌症中, E-cadherin 表达的缺失几乎总是促使肿瘤细胞通过 EMT 转化为侵袭性更强、分化程度更低的状态。检测 E-cadherin 的表达及基因的异常对于癌症的临床诊断、预后和治疗是一个很有希望的应用。E-cadherin 是单一的生物标记物, 与其它关键分子结合是否能提高其在癌症诊断和预后方面的敏感性和特异性, 还有待研究, 这些领域的进展带来了新的机遇和挑战, 许多问题有待解决, 很多东西仍需要学习。

参考文献

- [1] Jeanes, A., Gottardi, C.J. and Yap, A.S. (2008) Cadherins and Cancer: How Does Cadherin Dysfunction Promote Tumor Progression? *Oncogene*, **27**, 6920-6929. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.343>
- [2] Pećina-Šlaus, N. (2003) Tumor Suppressor Gene E-Cadherin and Its Role in Normal and Malignant Cells. *Cancer Cell International*, **3**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-3-17>
- [3] Peifer, M. and Polakis, P. (2000) Wnt Signaling in Oncogenesis and Embryogenesis—A Look Outside the Nucleus. *Science*, **287**, 1606-1609. <https://doi.org/10.1126/science.287.5458.1606>
- [4] Gumbiner, B.M. (2000) Regulation of Cadherin Adhesive Activity. *The Journal of Cell Biology*, **148**, 399-404. <https://doi.org/10.1083/jcb.148.3.399>
- [5] 游曼清. 布地奈德对哮喘小鼠气道上皮 occludin 和 E-Cadherin 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学泸州医学院, 2014.

- [6] Nilsson, Gr.E., Dymowska, A. and Stecyk, J.A.W. (2012) New Insights into the Plasticity of Gill Structure. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **184**, 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.07.012>
- [7] Perry, J.K., Lins, R.J., Lobie, P.E. and Mitchell, M.D. (2009) Regulation of Invasive Growth: Similar Epigenetic Mechanisms Underpin Tumour Progression and Implantation in Human Pregnancy. *Clinical Science*, **118**, 451-457. <https://doi.org/10.1042/CS20090503>
- [8] Sollid, J., De Angelis, P., Gundersen, K. and Nilsson, G.E. (2003) Hypoxia Induces Adaptive and Reversible Gross Morphological Changes in Crucian Carp Gills. *Journal of Experimental Biology*, **206**, 3667-3673. <https://doi.org/10.1242/jeb.00594>
- [9] Ireton, R.C., Davis, M.A., van Hengel, J., Mariner, D.J., Barnes, K., Thoreson, M.A., et al. (2002) A Novel Role for P120 Catenin in E-Cadherin Function. *The Journal of Cell Biology*, **159**, 465-476. <https://doi.org/10.1083/jcb.200205115>
- [10] Gumbiner, B.M. (1996) Cell Adhesion: The Molecular Basis of Tissue Architecture and Morphogenesis. *Cell*, **84**, 345-357. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81279-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81279-9)
- [11] 胡军. E-Cadherin 与卵巢癌转移的相关性及机制研究[D]: [博士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2007.
- [12] Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y.J. and Nieto, M.A. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, **139**, 871-890. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
- [13] Lamouille, S., Xu, J. and Derynck, R. (2014) Molecular Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 178-196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
- [14] Stockinger, A., Eger, A., Wolf, J., Beug, H. and Foisner, R. (2001) E-Cadherin Regulates Cell Growth by Modulating Proliferation-Dependent β -Catenin Transcriptional Activity. *The Journal of Cell Biology*, **154**, 1185-1196. <https://doi.org/10.1083/jcb.200104036>
- [15] Anastasiadis, P.Z. and Reynolds, A.B. (2000) The P120 Catenin Family: Complex Roles in Adhesion, Signaling and Cancer. *Journal of Cell Science*, **113**, 1319-1334. <https://doi.org/10.1242/jcs.113.8.1319>
- [16] Yap, A.S., Niessen, C.M. and Gumbiner, B.M. (1998) The Juxtamembrane Region of the Cadherin Cytoplasmic Tail Supports Lateral Clustering, Adhesive Strengthening, and Interaction with P120^{cas}. *The Journal of Cell Biology*, **141**, 779-789. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.3.779>
- [17] Thoreson, M.A., Anastasiadis, P.Z., Daniel, J.M., Ireton, R.C., Wheelock, M.J., Johnson, K.R., et al. (2000) Selective Uncoupling of P120^{cas} From E-Cadherin Disrupts Strong Adhesion. *The Journal of Cell Biology*, **148**, 189-202. <https://doi.org/10.1083/jcb.148.1.189>
- [18] Soto, E., Yanagisawa, M., Marlow, L.A., Copland, J.A., Perez, E.A., Anastasiadis, P.Z. (2008) P120 Catenin Induces Opposing Effects on Tumor Cell Growth Depending on E-Cadherin Expression. *Journal of Cell Biology*, **183**, 737-749. <https://doi.org/10.1083/jcb.200805113>
- [19] Gottardi, C.J., Wong, E. and Gumbiner, B.M. (2001) E-Cadherin Suppresses Cellular Transformation by Inhibiting β -Catenin Signaling in an Adhesion-Independent Manner. *The Journal of Cell Biology*, **153**, 1049-1060. <https://doi.org/10.1083/jcb.153.5.1049>
- [20] Gottardi, C.J. and Gumbiner, B.M. (2001) Adhesion Signaling: How β -Catenin Interacts with Its Partners. *Current Biology*, **11**, R792-R794. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00473-0)
- [21] Kim, N.G., Koh, E., Chen, X. and Gumbiner, B.M. (2011) E-Cadherin Mediates Contact Inhibition of Proliferation through Hippo Signaling-Pathway Components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 11930-11935. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103345108>
- [22] Kourtidis, A., Lu, R., Pence, L.J. and Anastasiadis, P.Z. (2017) A Central Role for Cadherin Signaling in Cancer. *Experimental Cell Research*, **358**, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.04.006>
- [23] Fan, R., Kim, N.G. and Gumbiner, B.M. (2013) Regulation of Hippo Pathway by Mitogenic Growth Factors via Phosphoinositide 3-Kinase and Phosphoinositide-Dependent Kinase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 2569-2574. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216462110>
- [24] 贾金婧, 张亚帅, 耿文硕, 等. Wnt/ β -Catenin 信号途径在 DDR 和氧化应激中的作用[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2017, 30(4): 672-675.
- [25] 韩丹, 何波, 廖承德. 实验性大鼠恶性胸膜间皮瘤的 CT 表现与病理对照研究[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(4): 547-550.
- [26] Huelsken, J. and Behrens, J. (2002) The Wnt Signalling Pathway. *Journal of Cell Science*, **115**, 3977-3978. <https://doi.org/10.1242/jcs.00089>
- [27] 候壮. 低氧通过 MicroRNA-Hippo 信号通路促进毛乳头细胞增殖的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2020.

- [28] 齐海霞, 柴艳芬. Hippo 信号通路相关分子与肿瘤发生的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(4): 683-689.
- [29] Zhao, B., Wei, X., Li, W., Udan, R.S., Yang, Q., Kim, J., Xie, J., Ikenoue, T., Yu, J., Li, L., *et al.* (2007) Inactivation of YAP Oncoprotein by the Hippo Pathway Is Involved in Cell Contact Inhibition and Tissue Growth Control. *Genes & Development*, **21**, 2747-2761. <https://doi.org/10.1101/gad.1602907>
- [30] Rankin, E.B., Rha, J., Selak, M.A., Unger, T.L., Keith, B., Liu, Q. and Haase, V.H. (2009) Hypoxia-Inducible Factor 2 Regulates Hepatic Lipid Metabolism. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 4527-4538. <https://doi.org/10.1128/MCB.00200-09>
- [31] Citi, S., Guerrero, D., Spadaro, D. and Shah, J. (2014) Epithelial Junctions and Rho Family GTPases: The Zonular Signalosome. *Small GTPases*, **5**, Article No. e973760. <https://doi.org/10.4161/21541248.2014.973760>
- [32] Asnaghi, L., Vass, W.C., Quadri, R., Day, P.M., Qian, X., Braverman, R., *et al.* (2010) E-Cadherin Negatively Regulates Neoplastic Growth in Non-Small Cell Lung Cancer: Role of Rho GTPases. *Oncogene*, **29**, 2760-2771. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.39>
- [33] Malliri, A., Es, S.V., Huvneers, S. and Collard, J.G. (2004) The Rac Exchange Factor Tiam1 Is Required for the Establishment and Maintenance of Cadherin-Based Adhesions. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 30092-30098. <https://doi.org/10.1074/jbc.M401192200>
- [34] Katoh, M. (2006) Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer (Review). *International Journal of Oncology*, **27**, 1677-1683.
- [35] Riethmacher, D., Brinkmann, V. and Birchmeier, C. (1995) A Targeted Mutation in the Mouse E-Cadherin Gene Results in Defective Preimplantation Development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 855-859. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.3.855>
- [36] Fleming, T.P., Javed, Q. and Hay, M. (1992) Epithelial Differentiation and Intercellular Junction Formation in the Mouse Early Embryo. *Development*, **116**, 105-112. <https://doi.org/10.1242/dev.116.Supplement.105>
- [37] Fierro-González, J.C., White, M.D., Silva, J.C. and Plachta, N. (2013) Cadherin-Dependent Filopodia Control Preimplantation Embryo Compaction. *Nature Cell Biology*, **15**, 1424-1433. <https://doi.org/10.1038/ncb2875>
- [38] Bessonard, S., Mesnard, D. and Constam, D.B. (2015) PC7 and the Related Proteases Furin and Pace4 Regulate E-Cadherin Function during Blastocyst Formation. *Journal of Cell Biology*, **210**, 1185-1197. <https://doi.org/10.1083/jcb.201503042>
- [39] Graff, J.R., Herman, J.G., Lapidus, R.G., Chopra, H., Xu, R., Jarrard, D.F., *et al.* (1995) E-Cadherin Expression Is Silenced by DNA Hypermethylation in Human Breast and Prostate Carcinomas. *Cancer Research*, **55**, 5195-5199.
- [40] Peinado, H., Olmeda, D. and Cano, A. (2007) Snail, Zeb and BHLH Factors in Tumour Progression: An Alliance Against the Epithelial Phenotype? *Nature Reviews Cancer*, **7**, 415-428. <https://doi.org/10.1038/nrc2131>
- [41] Hajra, K.M., Chen, D.Y. and Fearon, E.R. (2002) The SLUG Zinc-Finger Protein Represses E-Cadherin in Breast Cancer. *Cancer Research*, **62**, 1613-1618.
- [42] Niemhom, S., Kitazawa, S., Kitazawa, R., Maeda, S. and Leopairat, J. (2008) Hypermethylation of Epithelial-Cadherin Gene Promoter Is Associated with Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Detection and Prevention*, **32**, 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2008.05.005>
- [43] Park, J. and Jang, K.L. (2014) Hepatitis C Virus Represses E-Cadherin Expression via DNA Methylation to Induce Epithelial to Mesenchymal Transition in Human Hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **446**, 561-567. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.009>
- [44] Li, L.C., Okino, S.T., Zhao, H., Pookot, D., Place, R.F., Urakami, S., *et al.* (2006) Small DsRNAs Induce Transcriptional Activation in Human Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 17337-17342. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607015103>
- [45] Chen, Z., Place, R.F., Jia, Z.J., Pookot, D., Dahiya, R. and Li, L.-C. (2008) Antitumor Effect of DsRNA-Induced P21^{WAF1/CIP1} Gene Activation in Human Bladder Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 698-703. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2312>
- [46] Yang, K., Zheng, X.Y., Qin, J., Wang, Y.B., Bai, Y., Mao, Q.Q., *et al.* (2008) Up-Regulation of p21^{WAF1/Cip1} by SaRNA Induces G1-Phase Arrest and Apoptosis in T24 Human Bladder Cancer Cells. *Cancer Letters*, **265**, 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.014>
- [47] Nickel, A. and Stadler, S.C. (2015) Role of Epigenetic Mechanisms in Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Breast Cancer Cells. *Translational Research*, **165**, 126-142. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.04.001>
- [48] Rothbart, S.B. and Strahl, B.D. (2014) Interpreting the Language of Histone and DNA Modifications. *Biochim Biophys Acta*, **1839**, 627-643. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.03.001>
- [49] Tessarz, P. and Kouzarides, T. (2014) Histone Core Modifications Regulating Nucleosome Structure and Dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 703-708. <https://doi.org/10.1038/nrm3890>

- [50] Dong, C., Wu, Y., Wang, Y., Wang, C., Kang, T., Rychahou, P.G., *et al.* (2013) Interaction with Suv39H1 Is Critical for Snail-Mediated E-Cadherin Repression in Breast Cancer. *Oncogene*, **32**, 1351-1362. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.169>
- [51] Fukagawa, A., Ishii, H., Miyazawa, K. and Saitoh, M. (2015) δ EF1 Associates with DNMT1 and Maintains DNA Methylation of the E-Cadherin Promoter in Breast Cancer Cells. *Cancer Medicine*, **4**, 125-135. <https://doi.org/10.1002/cam4.347>
- [52] Vesuna, F., Diest, P.V., Ji, H.C. and Raman, V. (2008) Twist Is a Transcriptional Repressor of E-Cadherin Gene Expression in Breast Cancer. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **367**, 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.11.151>
- [53] Grabitz, A.L. and Duncan, M.K. (2012) Focus on Molecules: Smad Interacting Protein 1 (Sip1, ZEB2, ZFHX1B). *Experimental Eye Research*, **101**, 105-106. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.09.010>
- [54] Koopmansch, B., Berx, G., Foidart, J.M. and Saitoh, M. (2013) Interplay Between KLF4 and ZEB2/SIP1 in the Regulation of E-Cadherin Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **431**, 652-657. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.070>
- [55] Zhang, Z., Yang, C., Gao, W., Chen, T., Qian, T., Hu, J., *et al.* (2015) FOXA2 Attenuates the Epithelial to Mesenchymal Transition by Regulating the Transcription of E-Cadherin and ZEB2 in Human Breast Cancer. *Cancer Letters*, **361**, 240-250. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.008>
- [56] Alotaibi, H., Basilicata, M.F., Shehwana, H., Kosowan, T., Schreck, I., Braeutigam, C., *et al.* (2015) Enhancer Cooperativity As A Novel Mechanism Underlying the Transcriptional Regulation of E-Cadherin During Mesenchymal to Epithelial Transition. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Gene Regulatory Mechanisms*, **1849**, 731-742. <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2015.01.005>
- [57] Ma, D.N., Chai, Z.T., Zhu, X.D., Zhang, N., Zhan, D.H., Ye, B.G., *et al.* (2016) MicroRNA-26a Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Hepatocellular Carcinoma by Repressing Enhancer of Zeste Homolog 2. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0229-y>
- [58] Ungewiss, C., Rizvi, Z.H., Roybal, J.D., Peng, D.H., Gold, K.A., Shin, D.H., *et al.* (2016) The MicroRNA-200/Zeb1 Axis Regulates ECM-Dependent β 1-Integrin/FAK Signaling, Cancer Cell Invasion and Metastasis through CRKL. *Scientific Reports*, **6**, Article No.18652. <https://doi.org/10.1038/srep18652>
- [59] Song, Y., Li, J., Zhu, Y., Dai, Y., Zeng, T., Liu, L., *et al.* (2014) MicroRNA-9 Promotes Tumor Metastasis via Repressing E-Cadherin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncotarget*, **5**, 11669-11680. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2581>
- [60] Liu, S., Kumar, S.M., Lu, H., Liu, A., Yang, R., Pushparajan, A., *et al.* (2012) MicroRNA-9 Up-Regulates E-Cadherin through Inhibition of NF- κ B1-Snail1 Pathway in Melanoma. *The Journal of Pathology*, **226**, 61-72. <https://doi.org/10.1002/path.2964>