

EZRİN/ RADİKSİN/ MOESİN (ERM) PROTEİNLERİ

EZRİN/ RADIXIN/ MOESIN (ERM) PROTEINS

Ayla CİHAN, Mustafa ARK

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı 06330 Etiler/ Ankara

ÖZET

ERM ailesi, birbiri ile yakından ilişkili 3 proteinden oluşur: ezrin, radixin, moesin. Bu proteinler, plazma membran proteinleri ve aktin hücre iskeleti arasındaki bağlantıdan sorumludur. ERM proteinlerinin N-terminali FERM olarak isimlendirilen lipid ve membran bağlayıcı bölge, merkezde kıvrılmış kıvrım formundaki α -helikal bölge ve F-aktin bağlayıcı C-terminal bölgesi olmak üzere üç bölgesi vardır. ERM proteinleri sitoplazmada inaktif halde bulunurlar ve treonin fosforilasyonu, Rho sinyal yolağı gibi çeşitli sinyallerle aktive edilebilirler. Ayrıca bu proteinler pozitif ve negatif regülatörler olarak Rho ailesi üyelerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynarlar. ERM proteinleri mikrovillus, filopodia ve membran kırılmaları gibi aktince zengin yüzey yapılarında yoğunlaşmıştır. Aktif ERM proteinleri hücrelerdeki mikrovillus biçimlenmesi, kanalların olası organizasyonlarının düzenlenmesi gibi birçok olayda rol oynamaktadırlar. Bu proteinlerin birçok patofizyolojik olayda özellikle de kanserde yer aldıkları gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: ERM Proteinleri.

ABSTRACT

The ERM family consists of three closely related proteins, ezrin, radixin and moesin. These proteins are responsible for the formation of links between plasma membrane proteins and the actin cytoskeleton. There are three regions of ERM proteins: N-terminal lipid and membrane binding domain called FERM, a central α -helical domain in the form coiled coils and F-actin binding C-terminal domain. ERM proteins are found in inactive state in the cytoplasm and can be activated with various signals such as treonine phosphorylation, Rho signaling pathway. Also these proteins play an important role as positive and negative regulators of Rho family members in activation. ERM proteins are concentrated in actin-rich surface structures such as microvilli, filopodia and membrane ruffles. Active ERM proteins play a role in many events within cell such as microvillus shape, the regulation of organization of the channels . It has been shown that these proteins involve in many pathophysiological events especially in cancer.

Key words: ERM Proteins.

GİRİŞ

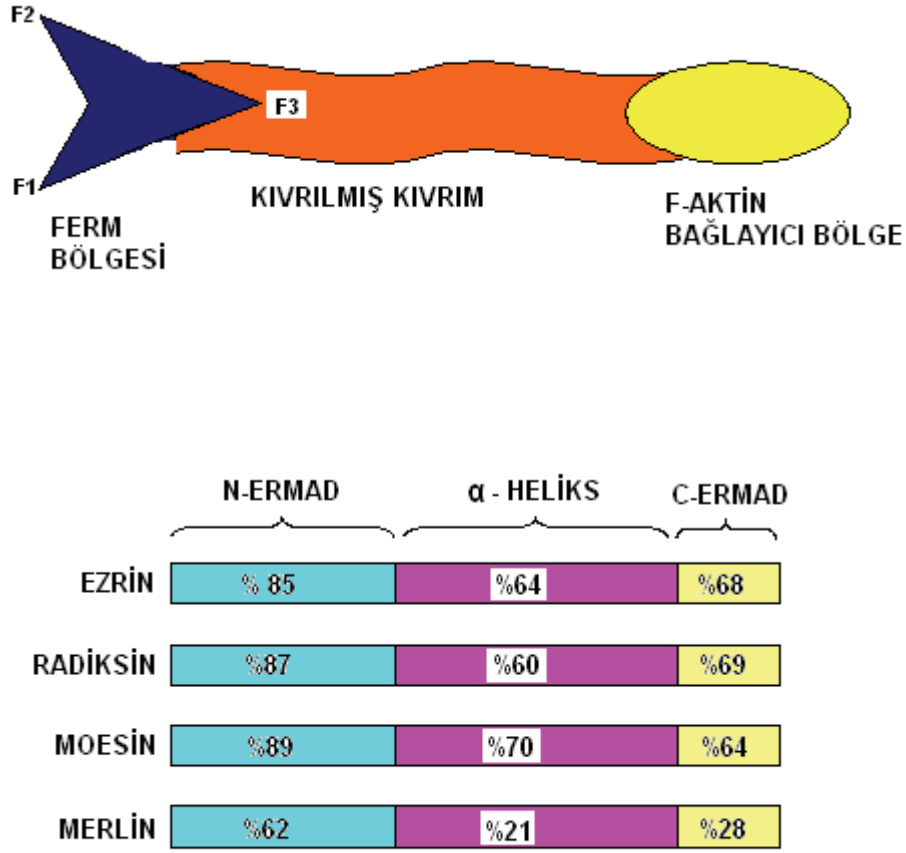
ERM ailesi, birbiri ile yakından ilişkili 3 proteinden oluşur: ezrin, radiksin, moesin (1) . ERM proteinleri, plazma membran proteinleri ve aktin hücre iskeleti arasındaki bağlanmadan sorumludur. Bu proteinler, mikrovilluslarda, membran kırılmalarında (*membrane ruffles*), hücre-hücre birleşmeleri ve hücrelerin bölünmesi sırasında membranda yoğunlaşmaktadır (2). ERM proteinleri *Caenorhabditis elegans*'tan insana kadar birçok organizmada ve ökaryotik hücrelerde bulunur.

ERM proteinlerinden ezrin, ilk olarak bağırsak mikrovillus hücre iskeletinin izolasyonunda küçük bir bileşik gibi tarif edilmiştir (3). İnsan endojen retroviral (erv-1) hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise sitovillin olarak isimlendirilen bir protein bulunmuştur. Daha sonra bu proteinin ezrin ile aynı olduğu gösterilmiştir (4). 1980'lerde radiksin, fare karaciğerinde adherent birleşmeleri (*adherence junction*) oluşturan bir protein olarak tanımlanmıştır (5). Moesin ise ilk defa sığır uterus düz kas hücrelerinde heparin bağlayıcı bir protein olarak tarif edilmiştir (6). Bu üç proteinin aminoasit sekansları oldukça benzerlik gösterir (%70-85) ve birlikte ERM ailesini oluştururlar. Bu aile ile ilgili ve nörofibromatosis tip 2 tümör baskılanmasından sorumlu olan diğer molekül ise merlindir (7). 66kDa olan bu protein, %49 oranında ezrinle benzerlik göstermektedir.

Bu derlemede, hücrelerdeki bir çok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde yer aldığı ve yine bir çok hastalığın etiyolojisi ve patogeneğinde rol oynadığı düşünülen ERM proteinlerinin, yapıları, düzenlenme mekanizmaları ve efektörleri üzerindeki etkilerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

ERM Proteinlerinin Yapısı

Ezrin, kromozom 6 da moesin kromozom X'te ve radiksin kromozom 11 de haritalanmıştır. ERM, N-terminalinde FERM olarak isimlendirilen ve ~300 aminoasitten oluşan lipid ve membran bağlayıcı bölge, merkezde kıvrılmış kıvrım formundaki α -helikal bölge ve C-terminalinde ~100 aminoasitten oluşan F-aktin bağlayıcı bölge olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. FERM bölümü F1, F2, F3 olmak üzere üç alt bölgeden ibarettir (8).

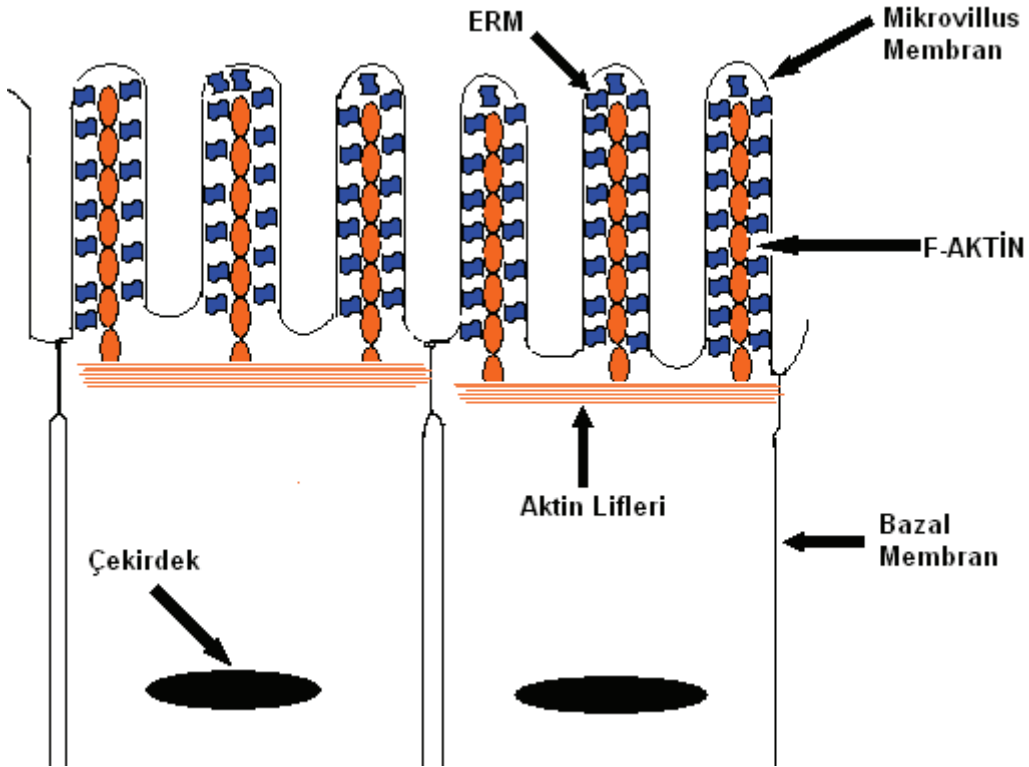


Şekil 1: Ezrin/Radixin/Moesin (ERM) Proteinlerinin Yapısı.

N-ERMAD (N-terminal ERM ilişkili bölge) olarak bilinen 296 amino-terminal bölgesi, C-ERMAD (C-terminal ERM ilişkili bölge) olarak bilinen 107 karboksi-terminal bölgesiyle birleşmektedir. Bu iki bölge arasındaki molekül içi etkileşim membran ve hücre iskeleti üyelerinin ERM'e bağlandığı bölgeleri sınırlandırmaktadır. Bu durum, FERM yüzeyini etkin bir biçimde bloke eden C-terminal kuyruğunun yapısını ortaya çıkaran moesinin kristal formu ile gösterilmiştir (8). Ayrıca ERM proteinlerinin inaktif durumda monomer ya da antiparalel dimer ve hetero ya da homo oligomer yapıda kıvrılmış halde buldukları keşfedilmiştir. Çeşitli uyarılar, bağlayıcı bölgelerin ve hücre içi birleşmelerin serbest bırakılmasıyla ERM proteinlerini aktifleştirebilirler.

ERM Proteinlerinin Lokalizasyonu

ERM proteinlerinden ezrin, ince bağırsakta, midede, akciğerde ve böbreklerde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunurken moesin, akciğer ve dalakta, radiksin ise karaciğer ve ince bağırsakta bulunur (9). Ezrin, epitel ve mezotelyal hücrelerinde, moesin ise endotel hücrelerinde yoğunlaşmaktadır (3). İnce bağırsağın epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarında yalnızca ezrin ve hepatositlerde yalnızca radiksin bulunmaktadır (10).



Şekil 2: ERM Proteinlerinin Mikrovillus Membran Lokalizasyonu.

Hücre içinde ERM, mikrovillus, filopodia ve membran kırılmaları gibi aktince zengin yüzey yapılarında yoğunlaşmıştır. İmmunoelektron mikroskopi çalışmaları ezrinin özellikle mikrovilluslarda lokalize olduğunu ve mikrovillusun kapalı çukurcukları arasındaki bölgelerde bulunmadığını göstermiştir (2). İnsan plasental sinsitiyotrofoblastların mikrovilluslarında ezrinin oldukça yüksek konsantrasyonlarda lokalize olduğu bulunmuştur (2). Radiksinin lokalizasyonu ezrin ve moesinden biraz farklıdır. Radiksin adherent bağlanmada rolü olan proteinler gibi tanımlanmaktadır.

ERM Proteinlerinin Membran Proteinleri ile Etkileşimi

ERM ve membran proteinleri arasında iki tip etkileşim söz konusudur: biri adhezyon molekülleri ile direk etkileşim diğeri ise integral membran proteinleri ile indirek etkileşimdir.

Hiyaluran reseptör CD44, ilk ERM bağlayıcı membran proteini (ERMBMP) olarak tanımlanmıştır. CD44 ve ERM epitel hücrelerde ve fibroblastlarda kolokalizedir. Bu etkileşim hücre hareketi için önemlidir (11). Hirao ve ark. ERM-CD44 etkileşimi için, ERM proteinlerinin N-ERMAD bölgesine bağlanan fosfotidilinositol (4,5)-bifosfat'a (PIP₂) ihtiyaç duyulduğunu göstermişlerdir. Plasental sinsitiyotrofoblastlar gibi ezrinin oldukça yüksek bulunduğu bazı hücrelerde CD44 bulunmayabilir. Bu durumda ERM proteinleri, diğer membran proteinleri ile etkileşmektedir (12).

Ezrin, hücrelerarası adhezyon molekülü-2'nin (ICAM-2) sitoplazmik bölgesini direk ya da indirek olarak bağlar (13). Ezrinin amino-terminal bölgesi, transmembran heparan sülfat proteoglikan ailesinin üyesi olan sindekan 2'nin intraselüler bölgesi ile direk olarak bağlanmaktadır (14).

ERM proteinleri EBP50 (ERM bağlayıcı fosfoprotein, 50kDalton) aracılığıyla transmembran proteinleri ile etkileşir (15). EBP50'nin N-terminalinde iki PDZ bölgesi (PSD-95/DlgA/ZO-1-benzeri bölge) bulunur. PDZ bölgesi transmembran proteinlerin sitoplazmik uçları ile ilişkilidir (16). EBP50 dokularda yaygındır. EBP50'nin epitel hücrelerin apikal mikrovilluslarında aktin ve ezrinle kolokalize olduğu gösterilmiştir. Özellikle plasental sinsitiyotrofoblastların mikrovillusları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Na⁺/H⁺ değiş tokuş regülatör faktör (NHE-RF), EBP50'nin homologudur ve renal Na⁺/H⁺ değiş tokuşunun protein kinaz A (PKA) regülasyonu için bir kofaktör olarak tanımlanır (17). EBP50 ile %84 benzerdir. Ezrin, apikal lokalizasyon için EBP50/NHERF ile bağlanmaktadır.

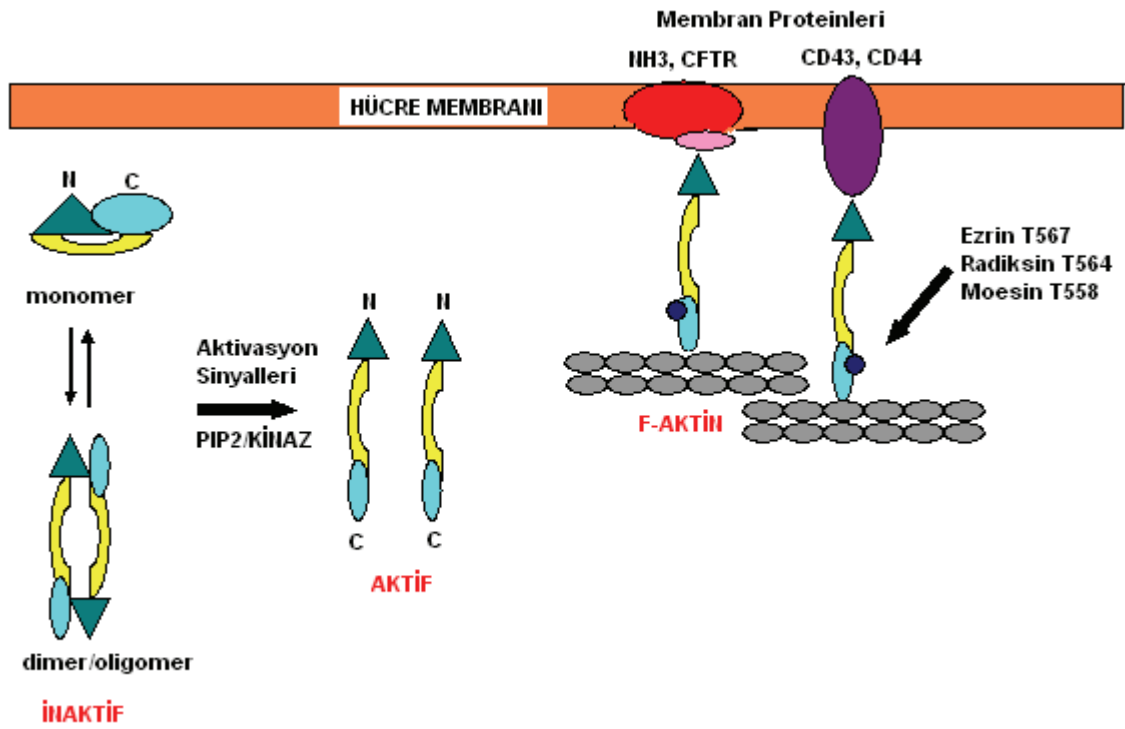
ERM Proteinlerinin Aktin Hücre İskeleti ile Etkileşimi

ERM proteinleri ve aktin hücre iskeleti arasındaki etkileşimin analizi ezrinle yapılır. İki bağımsız çalışma ezrinin özellikle β-aktinle değil α-aktinle etkileştiğini göstermiştir (18).

Bir F-aktin bölgesi ezrinin 34 karboksi-terminal bölgesinde tanımlanır. Bu bölge radiksin ve moesinde de bulunur. F-aktinle ezrinin etkileşimi doyurulabilirdir (18).

ERM Proteinlerinin Fosforilasyonu

ERM proteinleri farklı bölgelerinden fosforile olmakta ve aktiviteleri düzenlenmektedir. Bu proteinlerin C-terminal aktin bağlayıcı bölgesinden treonin fosforilasyonu (ezrinde T567, radiksinde T564, moesinde T558) ERM aktivasyonunun bir özelliği olarak nitelendirilmektedir. Moesinin T558'deki fosforilasyonu ilk defa trombin ile aktive edilen plateletlerde gösterilmiştir (19). Fosforilasyonun N-terminal FERM bölgesi ve C-terminal F-aktin bağlayıcı bölgesi arasındaki etkileşimi önlemesi ile ERM proteinlerinin stabilize aktif açık konformasyonlarının oluştuğu bilinmektedir.



Şekil 3: ERM Proteinlerinin Fosforilasyonu: ERM proteinleri sitoplazmada monomer ya da dimer/ oligomer şeklinde inaktif halde bulunmaktadır. ERM proteinleri çeşitli aktivasyon sinyalleri ve PIP2/Kinaz ile aktif hale geçerler ve C terminal bölgesinden ezrin treonin 567, radiksin treonin 564 ve moesin ise treonin 558'de fosforillenmektedir. Bu proteinlerin N terminal bölgesi ise membran proteinleri ile etkileşime girmektedir.

Bazı protein kinazlar, C-terminal treoninin fosforilasyonu aracılığıyla düzenlenen ERM proteinlerinin işlevlerinin düzenlenmesinde yer almaktadırlar. Protein kinaz C (PKC) α 'nın in vitro ve in vivo olarak ezrinle etkileşimi gösterilmiştir. PKC α , in vitro T567'de ezrini fosforile etmektedir (20). Benzer şekilde in vitro olarak PKC θ T558'de moesini fosforillemektedir (21).

Fakat bu PKC'lerin direk olarak *in vivo* ERM proteinlerini nasıl fosforile ettikleri hala anlaşılammıştır. Rho'nun substratlarından biri olan Rho kinaz (ROCK), *in vitro* olarak ERM proteinlerini fosforillemektedir. Fakat *in vivo* olarak ERM fosforilasyonunda ROCK inhibitörlerinin etkisi farklıdır (22).

C-terminal fosforilasyonuna ek olarak ezrinin siklin bağlı kinaz 5 (cdk5) tarafından treonin 235'te fosforile edildiği bulunmuştur (23). Bu treonin bütün ERM proteinlerinde korunmuştur. T235'in aspartik asitle mutasyonu ezrinin membran lokalizasyonunu artırmaktadır (24). Böylece bu bölgenin fosforilasyonu ERM aktivasyonunu artırabilir. cdk5 ve onunla ilişkili siklin, Rac'ın efektörleri olarak bilinmektedir (24) ve T235 fosforilasyonunu Rac'ın düzenlediği bulunmuştur.

Yukarıda bahsedildiği gibi, ERM proteinlerinin serin/treonin bölgelerinden fosforilasyonlarının bu proteinlerin aktivasyonları için önemli olduğu anlaşılmaktadır. Apoptoz ile ERM protein defosforilasyonu arasında bir ilişkinin olduğu düşünülmektedir. Apoptoz, serin/treonin bölgesinin defosforilasyonu ile ezrinin inaktif olmasına neden olur (25).

Yapılan bir çalışmada Fas ligand (FasL) tarafından indüklenen apoptozun erken dönemlerinde görülen mikrovillus kırılmalarının ERM proteinleri ile aktin hücre iskeleti ve plazma membran proteinleri arasındaki çapraz bağları yok ettiği bulunmuştur. Buna bağlı olarak ERM proteinlerinin defosforile olarak plazma membranından sitoplazmaya geçtiği gösterilmiştir (25).

Renal mikrovillus hücre iskeleti ile ezrin arasındaki ilişkide de ezrin fosforilasyonunun önemli olduğu gösterilmiştir. Anoksi, ezrinin defosforilasyonu ile renal fırçamsı kenarların bozulmasına neden olmaktadır. Böylece hücre iskeletinden fırçamsı kenar membranı ayrılmaktadır (26). Ezrinin aynı davranışı pariyetal gastrik hücrelerde de gözlenmiştir.

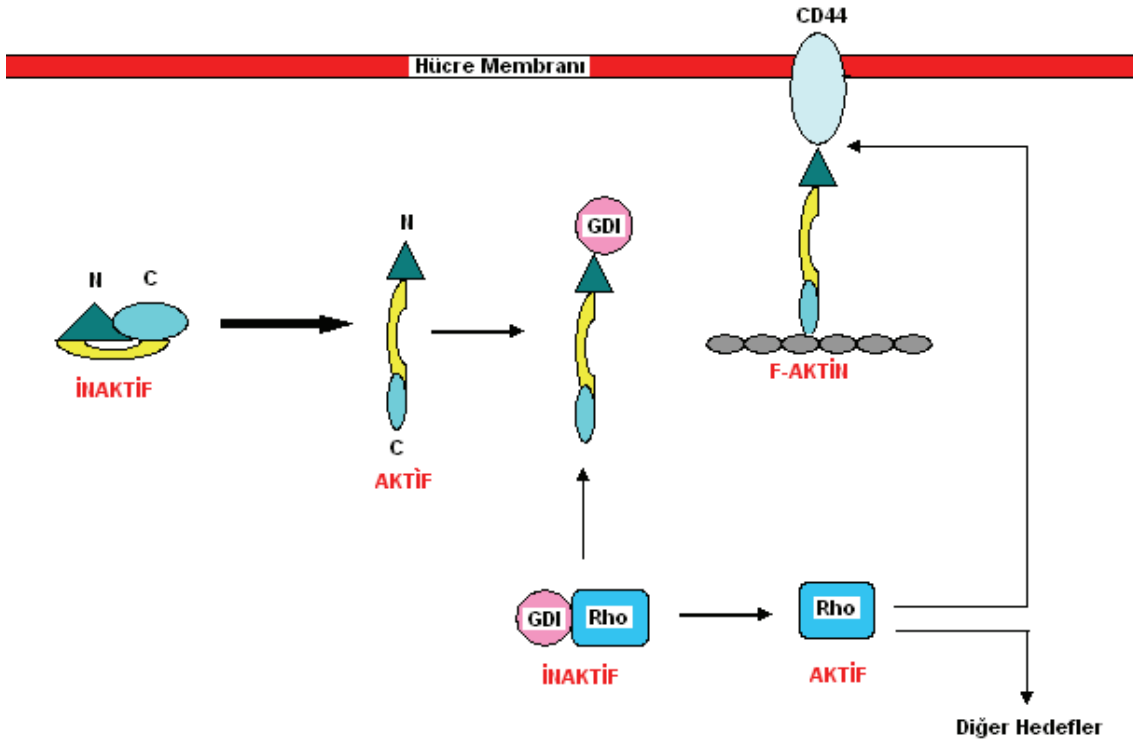
Ezrinin, intraselüler kalsiyum tarafından düzenlenen kalpain proteazına hassas olduğu gösterilmiştir. Gastrik hücrelerde (18) ya da endotel hücrelerinde kalsiyum seviyesinin artması ezrin yıkımının oluşmasına neden olur. Transfer hücrelerde ifade edilen bir kalpain inhibitörü olan kalpastin, ezrinin total miktarını artırmaktadır (27). *In vivo* olarak hücre şekli değişirken kalpain ile ezrinin parçalandığı gözlemlenmiştir. Böylece, ezrinin bozunması aktin hücre iskeletinin parçalanmasına neden olur. Bununla beraber moesin ve radiksin kalpainine dirençlidir (28).

Fosforile olmayan durumlarda ERM proteinleri monomerler halinde bulunurlar ve molekül içi bağlantılarından dolayı diğer moleküllerle etkileşim için uygun konuma sahip değildirler. ERM proteinlerinin defosforilasyonu bu moleküllerde molekül içi bağların oluşumuna neden olacağı için, inaktivasyonun olası bir mekanizması, bu proteinlerin defosforilasyonudur.

ERM Aktivasyonunda Rho Sinyal Yolağı

Rho hücrede GTP-bağlı aktif form ile GDP-bağlı inaktif formda bulunur. Rho A, Rho B ve Rho C (toplam Rho olarak bilinir) benzer aminoasit sekanslarına sahip olduğundan hücre içi hedefleri de benzerdir. Rho proteinleri gen ekspresyonunu ve aktin hücre iskeletini kontrol eden sinyalleme yollarında etkilidir (29).

Birçok çalışma ERM aktivasyonunun Rho sinyal yolağı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Küçük GTP bağlayıcı protein olan Rho, plazma membranında ERM'in lokalizasyonu için gereklidir (30). ERM'in RhoA bağımlı fosforilasyonu membrana translokasyonundan önce meydana gelmektedir (31) ve ERM, aktin hücre iskeletinin yeniden yapılanmasında Rho'yu indirgemektedir (32). Rho, CD44 ve ERM arasındaki etkileşimle düzenlenmektedir. Rho GDP ayrılma inhibitörü (RhoGDI) ERM proteinlerinin amino-terminal bölgesine bağlanmaktadır (33). *In vivo* olarak ERM'in Rho bağımlı fosforilasyonu ve mikrovillus biçimlenmesi fosfatidilinositol 4-fosfat 5-kinaz'ın (PI₄P₅K) aktivesine ihtiyaç duymaktadır (32).



Şekil 4: ERM Proteinleri ve Rho Sinyal Yolağı Arasındaki İlişki.

Bazı ekstraselüler sinyaller Rho'yu aktive etmektedir. Rho aktivitesinin hedefi PI_4P_5K gibi PIP_2 seviyesinin artmasına neden olmaktadır. PIP_2 , ERM'in amino-terminal bölgesine bağlanmaktadır. Böylece C-ERMAD ve N-ERMAD arasındaki etkileşim inhibe olur. ERM'in açılan konfigürasyonu karboksi-terminal treoninin fosforilasyonuna olanak sağlamaktadır. CPERM, aktin filamentleri ve plazma membranının mikrovillusları arasındaki çapraz bağlar gibi aktif form ve fonksiyonu sabitleştirmektedir.

ERM'in aktivasyonu Rho'yu aktive edebilir. ERM'in amino-terminal bölgesi, Rho ailesi üyelerini uyaran GDP/GTP değiş-tokuş proteini Dbl ile etkileşmektedir (33). Rho GDI, ERM'in amino-terminal bölgesiyle etkileşime girdiğinde ERM'den Dbl'yi ayırmaktadır. Bu etkileşim serbest bırakılan Rho-GDI inhibisyonu aracılığı ile Rho'nun aktivasyonuna neden olmaktadır.

ERM proteinlerinin, Rho ailesi proteinleri ve bunların regülatörlerinin aktivasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (33). Matsui ve ark (22) ROCK'un ERM'i direk olarak fosforilediğini göstermişlerdir. Ezrin ve moesinin, spesifik bir ROCK inhibitörü olan Y27632 varlığında fosforile olmadığı belirlenmiştir (34).

Böylece ERM proteinleri pozitif ve negatif regülatörler olarak Rho ailesi üyelerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynarlar.

ERM Proteinlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rolü

Aktif ERM proteinleri hücrelerdeki birçok olayda rol oynamaktadırlar. Bu proteinler, hücrelerin şekillerinde meydana gelen değişikliklerde, hücre tutunmaları ve yapışmalarında önemlidir (20).

Ezrin, yaraların iyileşmesi, hücre göçü ve kortikal hücre iskelet yapısının düzenlenmesinde gereklidir. Ayrıca mide bezlerinin pariyetal hücrelerindeki asit salgılanmasının düzenlenmesinde de görevlidir.

Radiksinin görevi ise, membran transport ve kanallarının olası organizasyonlarının düzenlenmesini ve membran ile aktin filamentlerinin yapışmalarını sağlamaktır. Fonksiyonel kortikal tabakanın formasyonunun düzenlenmesi için de gereklidir.

Moesin, insan kanında lenfositlerde, monositlerde ve nötrofillerde diğer ERM proteinlerine göre daha fazladır (35).

ERM proteinleri normal böbrek fizyolojisinin korunması için de önemlidir. Bu proteinler, glomerular epitel hücre bariyerlerinden geçişinde, renal prosimal tübüler fosfat reabsorpsiyonunun

düzenlenmesinde, sodyum reabsorbsiyonu ve hidrojen iyon sekresyonunun anlaşılmasını kapsayan renal fizyolojide önemli bir rol oynar (36).

Ayrıca ERM ifadesi ciddi olarak, beyin gelişimi sırasında nöronal öncülerin göçü ve farklılaşması ile ilişkilidir.(37).

ERM Proteinlerinin Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü

Ezrin, bazı kanser tiplerinde oldukça fazla miktarlarda sentezlenmektedir. Birkaç in vitro çalışmada, ezrinin kanser hücrelerinin istilası, göçü, yapışması ve çoğalmasında rolü olduğu anlaşılmıştır (38).

Hepatoselüler kanserlilerde tümörün alınmasından sonra hastalığın hemen tekrarlaması ile ezrin ekspresyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalar da ezrin ekspresyonu, progenitör hücre göstergelerinden biri olan sitokreatin 19 ekspresyonu ile ilişkilidir. Ezrin ekspresyonunun ölçülmesinin hastalığın yeniden tekrarlanmasıyla, hastalarda artan risklerin tanımlanmasında kullanılabileceği düşünülmektedir (39).

Endometriyal adenokanserlilerle yapılan bir çalışmada ise, ERM proteinlerinin kanserli dokularda normal dokulara göre oldukça yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (40). ERM proteinlerinin kanserli hücrelerde membran bölgelerinde lokalize olduğu bulunurken, normal dokularda bu proteinlerin daha çok sitozol de olduğu bulunmuştur.

Ezrinin, over epitel kanserlerinde oldukça fazla sentezlendiği gösterilmiştir. Bununla beraber insan kolon kanserinde, normal dokuyla karşılaştırıldığında kanserli dokularda bu proteinin çok düşük seviyelerde sentezlendiği bulunmuştur (41). Radiksin ve moesinin ise akciğer adenokanserlerinde çok düşük seviyelerde bulunduğu anlaşılmıştır (41).

Diğer taraftan ezrin ve moesinin gelişen insan beyin korteksinde ve tuberosklerozlu hastaların kortikal yumrularında sentezlendiği bilinmektedir. Ayrıca ezrin ve moesin tuberoskleroz (TSC) genlerinin (TSC1,TSC2) ürettiği hamartin ve tuberin proteinleri ile etkileşim halindedirler ve birlikte oldukça fazla sentezlenmektedirler. TSC ile ilişkili kortikal yumrularda ezrin ve moesinin arttığı ve yumrularda görülen anormal nöroglial hücrelerde kolokalize oldukları görülmektedir. Ezrin ve moesinin sentezlenmesi, hamartin ve tuberin ile bu hücreler de kolokalizasyon oluşturmaları bu proteinlerin tuberoskleroz gen mutasyonlarına cevapta, artmış bir kompensatuar mekanizma olduklarını düşündürmektedir (42).

Ezrin, böbrek dokusunun glomerüler ve tübüler epitel hücrelerinde sentezlenmektedir. Preeklampsili kadınların böbreklerinden alınan doku örnekleri ile yapılan bir çalışmada ezrinin,

kronik hipertansiyonlu ve hipertansiyonu olmayan hastalara göre preeklampsili hastalarda anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (43) .

SONUÇ

ERM proteinleri *Caenorhabditis elegans*'tan insana kadar birçok organizmada ve ökaryotik hücrelerde bulunur. Bu proteinler birçok dokuda lokalize olmaktadır. Treonin fosforilasyonu, PIP2/Kinaz gibi çeşitli uyarılar, bağlayıcı bölgelerin ve hücre içi birleşmelerin serbest bırakılmasıyla ERM proteinlerini aktive edebilirler. ERM proteinlerinin, Rho ailesi proteinleri ve bunların regülatörlerinin aktivasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Aktif ERM proteinleri hücrelerdeki birçok olayda rol oynamaktadırlar. Bu proteinler, hücrelerin şekillerinde meydana gelen değişikliklerde, hücre tutunmaları ve yapışmalarında önemlidir. Ayrıca ERM proteinleri, birçok kanser çeşitinde, preeklampsi ve tuberoskleroz gibi fizyopatolojik olaylarda rol almaktadır. Bütün bu özelliklerinden dolayı ERM proteinleri ve bunların efektörleri üzerinde etkili olabilecek ilaçların geliştirilmesi bir çok hastalığın tedavisinde yeni açılımlar sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. **Sato, N., Funayama, N., Nagafuchi, A., Yonemura, S., Tsukita, S.** “ A gene family consisting of ezrin, radixin and moesin: its spesific localization at actin filament/plasma membran association sites” *J. Cell. Sci*, **103**, 131-143 (1992).
2. **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*, **105**,1025-1043 (1993).
3. **Bretscher, A.** “Purification of an 80,000-dalton protein that is a component of the isolated microvillus cytoskeleton, and its localization in nonmuscle cells” *J. Cell Biol*, **97**,425-432 (1983).
4. **Gould, K.L., Bretscher, A., Esch, F.S., Hunter, T.** “cDNA cloning and sequencing of the protein- tyrosine kinase substrate, ezrin, reveals homology to band 4.1” *EMBO J*, **8**, 4133-4142 (1989).
5. **Hoeflich, K.P., Ikura, M.** “Radixin: cytoskeletal adopter and signaling protein” *J. Biochem. Cell Biol*, **36**, 2131-2136 (2004).

6. **Lankes, W., Griesmacher, A., Grunwald, J., Schwartz-Albiez, R., Keller, R.** “A heparin-binding protein involved in inhibition of smooth- muscle cell proliferation” *Biochem. J*, **251**, 831-842 (1988).
7. **McClatchey, A.I., Fehon, R.G.** “Merlin and the ERM proteins – regulators of receptor distribution and signaling at the cell cortex” *Cell Biol*, **19,5** (2009).
8. **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*, **101**, 259–270 (2000).
9. **Funamaya, N., Nagafuchi, A., Sato, N., Tsukita, S.** “Radixin is a novel membre of the band 4.1 family” *J. Cell Biol*, **115**, 1039-1048 (1991).
10. **Amieva, M.R., Wilgenbus, K.K., Furthmayr, H.** “Radixin is a component of hepatocyte microvilli in situ” *Exp. Cell Res*, **210**, 140-144 (1994).
11. **Legg, J.W., Lewis, C.A., Parsons, M., Ng, T., Isacke, C.M.** “A novel PKCregulated mechanism controls CD44 ezrin association and directional cell motility” *Nat. Cell Biol*, **4**, 399–407 (2002).
12. **St Jacques, S., Dadi, H.K., Letarte, M.** “CD44 in human placenta: localization and binding to hyaluronic acid” *Placenta*, **14**, 25-39 (1993).
13. **Helander, T.S., Carpen, O., Turunen, O., Kovanen, P.E., Vaheri, A., Timonen, T.** “ICAM-2 redistributed by ezrin as a target for killer cells” *Nature*, **382**, 265-268 (1996).
14. **Granes, F., Urena, J.M., Rocamora, N., Vilaro, S.** “Ezrin links syndecan-2 to the cytoskeleton” *J. Cell Sci*, **113**,1267-1276 (2000).
15. **Cao, T.T., Deacon, H.W., Reczek, D., Bretscher, A., von Zastrow, M.** “A kinase-regulated PDZ–domain interaction controls endocytic sorting of the beta2-adrenergic receptor” *Nature*, **401**, 286 (1999).
16. **Saras, J., Heldin, C.H.** “PDZ domains bind carboxy-terminal sequences of target proteins” *Trends Biochem. Sci*, **21**, 455-458 (1996).
17. **Weinman, E.J., Steplock, D., Shenolikar, S.** “cAMP mediated inhibition of the renal brush border membrane Na⁺-H⁺ exchanger requires a dissociable phosphoprotein cofactor” *J. Clin. Investig*, **92**, 1781-1786 (1993).

18. Yao, X., Cheng, L., Forte, J.G. "Biochemical characterization of ezrin-actin interaction" *J. Biol. Chem*, **271**, 7224-7229 (1996).
19. Nakamura, F., Amieva, M.R., Furthmayr, H. "Phosphorylation of threonine 558 in the carboxyl-terminal actin-binding domain of moesin by thrombin activation of human platelets" *J. Biol. Chem*, **270**, 31377 (1995).
20. Ng, T., Parsons, M., Hughes, W.E. et al. "Ezrin is a downstream effector of trafficking PKC-integrin complexes involved in the control of cell motility" *EMBO J*, **20**,2723 (2001).
21. Pietromonaco, S.F., Simons, P.C., Altman, A., Elias, L. "Protein kinase C-theta phosphorylation of moesin in the actin-binding sequence" *J. Biol. Chem*, **273**,7594 (1998).
22. Matsui, T., Maeda, M., Doi, Y., Yonemura, S., Amano, M., Kaibuchi, K., Tsukita, S. "Rho-kinase phosphorylates COOH terminal threonines of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins and regulates their head-to-tail association" *J. Cell. Biol*, **140**,647 (1998).
23. Yang, H.S., Hinds, P.W. "Increased ezrin expression and activation by CDK5 coincident with acquisition of the senescent phenotype" *Mol. Cell*, **12**,269 (2003).
24. Nikolic, M. "The role of Rho GTPases and associated kinases in regulating neurite outgrowth" *Int. J. Biochem. Cell Biol*, **34**,731 (2002).
25. Kondo, T., Takeuchi, K., Doi, Y., Yonemura, S., Nagata, S., Tsukita, S. "ERM (ezrin/radixin/moesin)- based molecular mechanism of microvillar breakdown at an early stage of apoptosis" *J. Cell Biol*, **139**,749-758 (1997).
26. Chen, J., Cohn, J.A., Mandel, L.J. "Dephosphorylation of ezrin as an early event in renal microvillar breakdown and anoxic injury" *Proc. Natl. Acad. Sci*, **92**,7495- 7499 (1995).
27. Potter, D.A., Tirnauer, J.S., Janssen, R., Croall, D.E., Hunhes, C.N., Fiacco, K.A., Mier, J.W., Maki, M., Herman, I.M. "Calpain regulates actin remodelling" *J. Cell Biol*, **141**,647-662 (1998).
28. Shcherbina, A., Bretscher, A., Kenney, D.M., Remold-O'Donnell, E. "Moesin, the major ERM protein of lymphocytes and platelets, differs from ezrin in its insensitivity to calpain" *FEBS Lett*, **443**,31-36 (1999).
29. Jaffe, A.B., Hall, A. "Rho GTPases: biochemistry and biology" *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, **21**, 247-269 (2005).

30. **Kotani, H., Takaishi, K., Sasaki, T., Takai, Y.** “Rho regulates association of both the ERM family and vinculin with the plasma membrane in MDKC cells” *Oncogene*, **14**, 1705- 1713 (1997).
31. **Shaw, R.J., Henry, M., Solomon, F., Jacks, T.** “RhoA-dependent phosphorylation and relocalization of ERM proteins into apical membrane/ actin protrusions in fibroblasts” *Mol. Biol. Cell*, **9**, 403-419 (1998).
32. **Matsui, T., Yonemura, S., Tsukita, S.** “Activation of ERM proteins in vivo by Rho involves phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase and not ROCK kinases” *Curr. Biol*, **9**, 1259-1262 (1999).
33. **Takahashi, K., Sasaki, T., Mammoto, A., Takaishi, K., Imamura, H., Nakano, K., Kodama, A., Takai, Y.** “Interaction of radixin with Rho small G protein Dbl” *Onkogen*, **16**,3279-3284 (1998).
34. **Hébert, M., Potin, S., Sebbagh, M., Bertoglio, J., Bréard, J., Hamelin, J.** “Rho-ROCK-dependent Ezrin-Radixin-Moesin phosphorylation regulates Fas-mediated apoptosis in jurkat cells” *J. Immunol*, **181**,5963-5973 (2008).
35. **Diakowski, W., Grzybek, M., Sikorski, A.F.** “Protein 4.1, a component of the erythrocyte membrane skeleton and its related homologue proteins forming the protein 4.1/FERM superfamily” *CYTOBIOL*, **44**, 231-248 (2006).
36. **Levi, M.** “Role of PDZ Domain-Containing Proteins and ERM Proteins in Regulation of Renal Function and Dysfunction” *J. Am. Soc. Nephrol*, **14**, 1949–1951 (2003).
37. **Paglini, G., Kunda, P., Quiroga, S., Kosik, K., Caceres, A.** “Suppression of radixin and moesin alters growth cone morphology, motility, and process formation in primary cultured neurons” *J. Cell Biol*, **143**, 443–455 (1998).
38. **Bruce, B., Khanna, G., Ren, L., et al.** “Expression of the cytoskeleton linker protein ezrin in human cancers” *Clin. Exp. Metastasis*, **24**, 69–78 (2007).
39. **Okamura, D., Ohtsuka, M., Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H., Kato, A., Miyazaki, M.** “Ezrin expression is associated with hepatocellular carcinoma possibly derived from progenitor cells and early recurrence after surgical resection” *Mod. Pathol*, **21**, 847-855 (2008).

40. **Ohtani, K., Sakamoto, H., Rutherford, T., et al.** “Ezrin, a membrane-cytoskeletal linking protein, is highly expressed in atypical endometrial hyperplasia and uterine endometrioid adenocarcinoma” *Cancer Lett*, **179**,79-86 (2002).
41. **Martin, T.A., Harrison, G., Mansel, R.E., Jiang, W.G.** “The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis” *Oncology/hematology*, **46**,165-186 (2003).
42. **Johnson, M.W., Miyata, H., Vinters, H.V.** “Ezrin and moesin expression within the developing human cerebrum and tuberous sclerosis-associated cortical tubers” *Acta Neuropathol* , **104**, 188-196 (2002).
43. **Zhao, S., Gu, X., Groome, L.J., Wang, Y.** “Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1 and nitrotyrosine, expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia” *Rep. Sciences*, **00**,1-10 (2009).

Received: 19.04.2010

Accepted: 18.05.2010