**Applied molecular biology**
Vol.4, issu.7, Summer. 2025
P.P 57-80

# A brief review on the structure and function of cadherins in health and disease.
# A review article about cadherins

**Alireza Mehralikhani**
Assistant professor, Faculty of Basic Sciences ,Department of Biotechnology, Faculty of Basic Sciences, Ale-Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran (amehralikhani@gmail.com, Orcid code: 0000-0002-3447-1906)
Article history:
Received:05/08/2025 Revised:25/08/2025 Accepted:31/08/2025

## Abstract
Cadherins play important and different roles in health and diseases. This large glycoprotein family is usually involved in cell adhesion of soft tissues and in tissue growth and differentiation. Catenins are functional partners of cadherins. Alpha, beta, gamma and P-120 catenin are the most important of them. Rac1, Cdc42, RhoA, members of the Rho-GTPase family, are regulators of actin re-formation of the cytoskeleton and play an effective role in regulating cadherin adhesion. The structure of cadherin is composed of the cytoplasmic domain, the external part and the part that passes through the membrane. Cadherins play different roles in cancer progression and metastasis. They do not only have an inhibitory role, in some cases they cause the development or metastasis of cancer. EMT is involved in this process as well as in the normal function of cadherins. Cadherins are an interesting and challenging subject in the field of biological sciences and oncology. The complexity of expression regulation, the involvement of different regulators, diverse functional contributors, the dual opposite function that is often inhibitory and in some cases developmental in different cancers, in addition to their importance in the development and differentiation of tissues, together create this attraction. Each of these cases can be an important issue and a challenge for new research. In this review article, an attempt has been made to briefly examine the above.

**Keywords:** E-cadherin-EMT, G-Protein, Rho, N-cadherin, cancer

**زیست‌شناسی مولکولی کاربردی**
سال چهارم/ شماره ۷/ تابستان ۱۴۰۴
صفحات ۵۷-۸۰

# مروری مختصر بر ساختار و عملکرد کادهرین‌ها در سلامت و بیماری

**علیرضا مهرعلیخانی**
استادیار ،دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، مؤسسه آموزش عالی آل‌طه، تهران، ایران
(Orcid code: 0000-0002-3447-1906 ،amehralikhani@gmail.com)
تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۵/۱۴ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۹

## چکیده

کادهرین‌ها نقش‌های مهم و متفاوتی در سلامت و بیماری‌ها ایفا می‌کنند. این خانواده بزرگ گلیکوپروتئینی به‌طور معمول در چسبندگی سلولی بافت‌های نرم و در رشد و تمایز بافت‌ها شرکت دارند. کاتنین‌ها شرکای عملکردی کادهرین‌ها هستند. آلفا، بتا، گاما و P-120 کاتنین از مهم‌ترین آنان هستند. Rac1,Cdc42,RhoA از تشکیل‌دهنده‌های خانواده Rho-GTPase، هم تنظیم‌کننده‌های تشکیل مجدد اکتین اسکلت سلولی هستند و هم در تنظیم چسبندگی کادهرین نقش مؤثر دارند. ساختار کادهرین از دومین سیتوپلاسمی، بخش خارجی و بخش عبورکننده از غشاء تشکیل شده است. کادهرین‌ها نقش‌های متفاوتی در جلوگیری از پیشرفت و همچنین متاستاز سرطان ایفا می‌کنند. آن‌ها فقط نقش مهارکنندگی ندارند بلکه در مواردی سبب توسعه یا متاستاز سرطان می‌شوند. در این فرایند و همچنین در عملکرد طبیعی کادهرین‌ها، EMT دخالت دارد. کادهرین‌ها موضوع جذاب و پرچالش در حوزه علوم‌زیستی و سرطان‌شناسی هستند. پیچیدگی تنظیم بیان، دخیل بودن تنظیم‌کننده‌های متفاوت، مشارکت‌کننده‌های عملکردی متنوع، عملکرد دوگانه متضاد که اغلب مهاری است و در مواردی توسعه‌دهنده در سرطان‌های مختلف، علاوه بر این اهمیتشان در توسعه و تمایز بافت‌ها، مجموعاً این جذابیت را به وجود می‌آورند. هریک از این موارد می‌تواند موضوعی مهم و چالشی برای تحقیقات پژوهشی جدید باشد. در این مقاله مروری سعی بر این بوده است که به شکل مختصر موارد فوق مورد بررسی قرار گیرند.

**واژه‌های کلیدی:** ای-کادهرین-EMT، G-Protein، Rho، ان-کادهرین و سرطان.

**مقدمه**

کادهرین‌ها مولکول‌های چسبنده حیاتی از جنس گلیکوپروتئینِ وابسته به کلسیم هستند که در حفظ یکپارچگی اتصالات سلولی و انسجام بافت‌های نرم نقش اساسی دارند(۱ و ۲). با توجه به این‌که چسبندگی این گلیکوپروتئین‌ها به یون کلسیم وابسته است آن‌ها به‌صورت مخفف چسبندگی وابسته به کلسیم (کادهرین) خوانده می‌شوند(۳). بیش از ۸۰ عضو از خانواده بزرگ کادهرین‌ها در ژنوم انسان شناسایی شده است. علاوه بر ای-کادهرین که به‌عنوان مشهورترین عضو خانواده در زیر گروه کادهرین‌های تیپ ۱ (کلاسیک) قرار دارد و به همراه تیپ ۲ به اکتین اسکلت سلولی متصل می‌شوند، می‌توان به پروتوکادهرین که خود دارای زیرمجموعه بزرگی است و در سیستم عصبی بیان می‌شود، دسموگلئین و دسموکولین که به فیلامنت‌های میانی ارتباط دارند و تعدادی کادهرین غیرمعمول مانند پیام گیرنده‌های شبه‌کادهرینی اشاره کرد(۳-۵). کادهرین‌ها به یکدیگر و سلول متصل می‌شوند. اتصال کادهرین‌ها به یکدیگر اغلب از نوع هم‌دوستی است. به‌عنوان مثال ای -کادهرین بیشتر تمایل به اتصال به ای -کادهرین دارد تا ان-کادهرین(۳). برقراری اتصال‌ها از منظر مکانیکی دارای ویژگی منحصر به‌فردی است، به‌گونه‌ای که هم امکان ارتباط بین سلول‌ها برقرار گردد و هم درصورت نیاز به تغییر مکان سلول، در مواردی از قبیل شکل‌گیری بافت‌ها، که نیاز به مهاجرت سلولی وجود دارد، اتصال کادهرینی قابلیت تخریب شدن را داشته باشند(۱ و ۶). گیرنده‌های غشایی کادهرینی ساختارهای چسبنده متنوعی را از نظر مورفولوژیکی به‌وجود می‌آورند که در مجموع اتصالات چسبنده نامیده می‌شوند. این اتصالات فقط سلول‌ها را در کنار هم نگه‌نمی‌دارند، بلکه بازسازی آن‌ها برای مورفوژنز مناسب در بافت مورد نظر، از دیگر عملکردهای بسیار مهم‌شان است(۷).اتصال سلول‌ها در سطوح مجاور توسط کادهرین‌های تیپ ۱ (کلاسیک) و ۲ به‌واسطهٔ برهم‌کنش با کاتنین‌ها انجام می‌شود. کاتنین‌ها در نقش حسگرهای نیرو عمل کرده و انتقال نوسانات کششی به درون سلول به‌صورت سیگنال‌های درون‌سلولی را برعهده دارند(۸ و ۹). اتصال‌های ایجادی، امکان

انتقال پیام‌های آبشاری هدایتگر تکثیری و تکامل سلولی را دارند(۱۰-۱۲). کادهرین‌های کلاسیک در اتصالات سلولی با اکتین اسکت سلولی مرتبط هستند. از دیگر موارد مهم درباره کادهرین‌ها تأثیر آن‌ها در سرطان‌ها است. هر گونه اختلال‌یابی ثباتی در عملکرد کمپلکس کادهرین ـکاتنین، ممکن است منجر به پیشرفت تومور شود. گذار اپیتلیال‌ـمزانشیمی (EMT) که در ارتباط با ای‌ـکادهرین است و در بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده، اندام‌زایی و گسترش بافت‌ها موردنیاز و ضروری است، در مواردی در ایجاد سرطان نقش دارد. درمورد اخیر اپی تلیال ـکادهرین (E-cadherin) در طول پیشرفت تومور از بین می‌رود. اگرچه در طی تومورزایی، فرایندهای زیادی رخ می‌دهد، کاهش سیگنال‌دهی E-cadherin، توسط β-catenin هسته‌ای و p120 catenin نیز در تومورزایی مشارکت دارند(۱۳ و ۱۴). بسیاری از مطالعات عملکرد E-cadherin را به عنوان یک سرکوبگر تومور توصیف کرده‌اند(۱۵ و ۱۶). درعین‌حال در مواردی افزایش بیان ای‌ـکادهرین همراه با گسترش تومور گزارش شده است(۱۷).

## ساختار کادهرین‌های کلاسیک

این نوع از کادهرین‌ها شامل یک ناحیه خارج سلولی با عملکرد چسبندگی، یک بخش تک‌گذر از غشاء، رابط بین بخش خارجی و داخلی و یک دومین سیتوپلاسمی که پروتئین‌های پیام‌رسان، کاتنین‌ها و اسکلت‌های سلولی به آن متصل می‌شوند(۱۸).

## بخش خارجی ای‌ـکادهرن

یکی از عملکردهای کادهرین انتقال پیام‌ها بین سلول‌ها و همچنین به درون سلول‌ها است. انتقال مکانیکی پیام‌های بین‌سلولی و انتقال پیام‌های درون سلولی نیازمند برقراری ارتباط بین اسکلت سلولی در درون سلول و سیستم چسبنده بین سلولی است. بخش خارجی ای‌ـکادهرین متشکل از پنج دومین پشت سر هم به شکل بتا و حدود ۱۱۰ اسید آمینه است. EC1-EC5 که از ناحیه ان‌ترمینال شماره‌گذاری شده‌اند. این دومین‌ها به‌صورت جفت دومین پشت هم و هر جفت توسط سه یون کلسیم به‌هم متصل شده‌اند این اتصالات کلسیمی برای عملکرد چسبندگی الزامی هستند(۱۹). جهت توالی دومین‌ها

از EC5 نزدیک‌ترین به غشاء به EC1 (دورترین به غشاء) است (تصویر شماتیک۱) ایجاد پیوند ترانس بین یک کادهرین با کادهرین مقابل برعهده دومین EC1 است. این پیوند در چسبندگی بین کادهرین و سلول‌ها نقش دارد. براساس شواهد به‌دست آمده EC1 در فعل و انفعالات جانبی و پیوندهای سیس به‌صورت جانبی هم دخالت دارد (۲۰ و ۲۱). کادهرین نقش اساسی بر روی شکل‌گیری، یکپارچگی مکانیکی و همچنین عملکرد ممانعتی از تکثیر بافت‌های بزرگسالان دارد. موتاسیون‌هایی که سبب کاهش چسبندگی یا کاهش ثبات سلول‌ها می‌شوند با کانسرها مرتبط هستند.

مواردی از قبیل موتاسیون در ساختار اولیه کادهرین و ان ـگلیکولیزاسیون نادرست روی دومین خارجی کادهرین‌ها با تعدادی از سرطان‌های متاستاتیک در ارتباط هستند(۲۲-۲۴). در طی ان‌ـگلیکوزیلاسون که یک فرایند پس ترجمه‌ای بسیار مهم است باقی‌مانده آسپاراژینِ (N) پپتید به گلایکن متصل می‌شود؛ به‌گونه‌ای که توالی در زنجیره NX(S/T) و X می‌تواند هر اسید آمینه‌ای غیر از پرولین باشد (۲۵ و ۲۶). ان ـگلایکن‌ها یا دارای مانوز زیاد یا پیچیده و یا هیبرید هستند(۲۶). همواره گلیکوزیلاسیون در کادهرین سبب کاهش چسبندگی و متاستاز نمی‌شود. نوع گلیکوزیل ترانسفراز و نوع گلیکوزیله شدن می‌تواند سبب متاستاز یا مهار متاستاز شود. ان ـاستیل گلوکوزآمین ترانسفراز ۳ با ایجاد ساختار ان‌ـگلایکن دو قسمتی سبب مقاومت درمقابل متاستاز می‌شود. درحالی‌که ان‌ـاستیل گلوکزآمین ترانسفراز v سبب متاستاز می‌شود. نواحی گلیکوزیله شونده در انواع مختلف کادهرین با یکدیگر تفاوت دارند(۲۷). ای ـکادهرین دارای چندین ناحیهٔ ان ـگلیکوزیله در طول دومین خارجی است. گلیکولیزاسیون نابجا در سرطان پستان دیده شده است. EC4,EC5 دارای مقدار زیادی شاخه‌های ان‌ـگلایکن به‌صورت پیوند بتا ۱-۶ هستند. این افزایش گلیکوزیلاسیون سبب ناپایداری اتصالات و پیشرفت سرطان می‌شود (۲۸ و ۲۹). حذف یک محل گلیکوزیلاسیون در ناحیه EC4 سبب افزایش قدرت اتصالی و بازسازی اسکلت سلولی در اتصالات می‌شود(۲۳). ان‌ـکادهرین یا کادهرین عصبی در بخش خارج سلولی می‌تواند در ۸ توالی ان‌ـگلیکوزیله شود. این تغییرات پس ترجمه‌ای هستند(۳۰). حذف این ۸ ناحیه سبب افزایش پایداری اتصالات بین‌سلولی و کاهش مهاجرت سلول‌ها به‌منظور ترمیم

زخم می‌شود(۳۰). در ان‌ـکادهرین گلیکوزیلاسیون مناطق EC4,EC5 دیده نمی‌شود، درحالی‌که در ای ـکادهرین این نواحی گلیکوزیله می‌شوند. سه قسمت از نواحیEC2,EC3 در دومین خارجی ان‌ـکادهرین قابلیت بالقوه موتاسیون و ان‌ـگلیکوزیله شدن دارند(۳۰). گلیکوزیلاسیون و دگلیکوزیلاسیون نواحی N402,N325,N273 در دومین‌های E2 وE3 نتایجی مشابه به گلیکوزیلاسیون به روی ۸ ناحیه دارد در فیبروسارکوما H-T1080، ان‌ـ استیل گلیکوزیل ترانسفراز V عمل گلیکوزیلاسیون در ان‌ـکادهرین را انجام می‌دهد. نتیجه عملکرد آن افزایش ان‌ـگلایکن‌های شاخه‌ای، کاهش چسبندگی و افزایش مهاجرت سلولی است(۲۷). در ان‌ـکادهرین کاهش گلیکوزیلاسیون در EC2,EC3 سبب افزایش تشکیل دایمرها در سطح سلول می‌شود، درحالی‌که ان‌ـگایکوزیلاسیون موجب متعادل‌کردن پیوندهای سیس می‌گردد(۳۰) تحقیقات بر روی موجود زنده نشان می‌دهد وقوع تغییرات خاصی در ساختار ان ـگلیکان‌هایِ گلیکوپروتئین‌های سطح سلول در طی آنکوژنز سلول‌های اپیتلیال رخ می‌دهد. بیان گلیکوزیل ترانسفرازهای مختلف توسط انکوژن‌ها سبب ایجاد این تغییرات می‌شوند(۳۱ و ۳۲). در مجموع، چندین مطالعه نشان می‌دهد که ان ـگلیکوزیلاسیون عملکردهای مرتبط با کادرین را تغییر می‌دهد؛ بااین‌حال این‌که ان‌ـگلیکوزیلاسیون مستقیماً بر روی عملکرد خود مولکول کادهرین مؤثر باشد، قطعی نیست. گلیکوزیلاسیون می‌تواند نقل و انتقال‌ها به غشای سلولی را مختل کند، یا فعل و انفعالات کادرین را با سایر پروتئین‌های سطح سلول مانند گیرنده‌های فاکتور رشد تغییر دهد و به این روش‌ها تأثیر خود را اعمال نماید (۳۳ و ۳۴ با توجه به این‌که نواحی E2 و E3 در فرآیند چسبندگی نقشی ندارند، نحوه‌ی تأثیر این نواحی پس از گلیکوزیلاسیون در کاهش چسبندگی، تا کنون مشخص نشده است. (۳۸-۳۵).

### دیمری شدن کادهرین کلاس ۱ و پیوند ترانس

دیمری شدن کادهرین کلاس ۱ و ایجاد پیوند ترانس لازمهٔ انتقال مکانیکی پیام‌های بین‌سلولی و همچنین انتقال درون‌سلولی پیام‌ها از طریق اتصال بین اسکلت سلولی و چسبندگی سلولی است. اولین نوع اتصال شناخته‌شده کادهرین یک اتصال ساده بود.

برخلاف تصور گذشته که چسبندگی را توسط آن پیوند ساده می‌دانستند، تحقیقات بعدی نشان داد که چسبندگی کادهرین شامل پیوندهای متعدد، مناطق ساختاری و دارای خصوصیات جنبشی و مکانیکی متفاوتی است(۴۰-۴۲). بین غشاهای دو سلولی که به‌وسیله کادهرین به‌هم متصل شده‌اند نیروی جاذبه و دافعه بر مبنای قوانین بیوفیزیکی وجود دارد. با اندازه‌گیری این نیروها بر مبنای برایند نیروی دافعه براساس فاصله اکتو دومین‌های پیوندهای آدهرینی و مقدار نیروی جذب‌کننده که توسط اتصال ایجاد می‌شود مشخص شد که سه نوع اتصال کادهرینی وجود دارد(۴۳). در بررسی بیوفیزیکی میزان نیروی مورد نیاز جهت تخریب یک پیوند ساده، مشخص شد. سپس نیروی مورد نیاز برای جداسازی پیوند کادهرینی اندازه گرفته شد. از اختلاف بین این دو مقدار نتیجه گرفته شد که بیش از یک نوع پیوند وجود دارد. طی این بررسی‌ها وجود سه نوع پیوند تأیید شد(۴۳). چسبندگی ترانس در اتصال رشته دایمر شرکت دارد. این اتصال اولین نوع است. برای تشکیل این اتصال دومین خارج سلولی دو مولکول آدهرین روبه‌روی هم تریپتوفان‌های شماره ۲ خود را با یکدیگر مبادله کرده و در فضای آب گریز EC1 ها قرار می‌دهند(۳۹). در این حالت رشتهٔ دیمری که برای چسبندگی ضروری است، تشکیل می‌شود. تریپتوفان‌ها در جایگاه حفاظت شده قرار دارند. درصورتی‌که اسید آمینه دیگری در اثر جهش، جایگزین تریپتوفان شود، اتصال بین دو کادهرین برقرار می‌شود، ولی چسبندگی تقریباً از بین می‌رود(۴۴). در تحقیقات بعدی نقش اندک ولی مهم قطعه EC12 به‌صورت یک برهم‌کنش اضافی برای چسبندگی علاوه بر رشتهٔ دیمر در نوع دیگری از اتصال مشخص شد (۴۵ و ۴۶). اتصال به‌واسطه قطعه EC12 در کادهرین غیرکلاسیک کوتاه‌شده ( T- کادهرین )و اتصال بی‌کیفیت در ان ـکادهرین و ای‌ـکادهرین دیده می‌شود(۴۱). کادهرین کوتاه‌شده فاقد تریپتوفان برای جابه‌جایی در پیوند دایمر در کادهرین کلاس ۱ است(۳۹). در T -کادهرین قطعه‌های EC12 از دو کادهرین بع‌صورت ضربدری در مقابل هم بین EC1 و EC2 قرار می‌گیرند و ارتباط پروتئینی گسترده‌ای بین این دو قسمت ایجاد می‌کنند. به این پیوند ایکس گفته می‌شود(۴۱). در ای‌ـکادهرین جهش‌یافته که آلانین جایگزین تریپتوفان درEC1 شده، پیوندی مشابه ایکس تشکیل می‌شود(۴۱). کاملاً مشخص نیست چه مقدار از پیوندها از

نوع ایکس دایمر و چه مقدار از نوع دایمر است. در بررسی‌های بیوفیزیکی Kd دایمر ایکس بیشتر از Kd دایمر رشته‌ای را نشان می‌دهد. بااین‌حال برخلاف انتظار چسبندگی ایکس دایمر از رشتهٔ دایمر بیشتر است. کاهش فاصلهٔ دو غشاء در دایمر ایکس نسبت به رشته دایمر دلیل این پدیده است. ایکس دایمر و رشته دایمر مهیاکننده چسبندگی ترانس هستند. بااین‌حال فعل و انفعالات جانبی (سیس) در کادهرین امکان دارد در تشکیل و ثبات اتصالات بین‌سلولی دخیل باشند (۴۲ و ۴۷). نتیجهٔ یک بررسی با استفاده از آنتی‌بادی علیه EC3 و EC4 تخریب اتصال ای ـکادهرین بود(۴۸)؛ نتیجه تخریب این ناحیه در موتان‌ها گسترش سرطان دستگاه گوارش به شکل خوشه‌ای در مجاورت EC2 و EC3 بوده است(۴۲ و ۴۶).

**دومین داخل سیتوپلاسمی**

کانتین‌ها مهم‌ترین متصل شوندگان به این دومین هستند. هرچند پروتئین‌های دیگری هم به این بخش اتصال می‌یابند، اما عامل اصلی اتصال بین اکتومایوزین و کادهرین هر سه کاتنین هستند(۳۹). چهار پروتئین آلفا کاتنین، بتا کاتنین، گاما کاتنین و p-۱۲۰ کاتنین سه نقش اساسی در عملکرد کادهرین ایفا می‌کنند.

۱- در ارتباط فیزیکی مستقیم با اکتین سلولی، گاما و بتا کاتنین با اتصال به دومین سیتوپلاسمی کادهرین، از طریق پروتئین‌های پیونددهنده، مجموعه را به اسکلت سلولی اکتین و رشته‌های میانی متصل می‌کنند(۳۹). قسمت دیستال غشائی دومین سیتوپلاسمی کادهرین با بتا اکتین اتصال برقرار می‌کند. این دو به آلفا اکتین متصل و توسط آن به اکتین اسکلت سلولی متصل می‌شوند، که این اتصال برای چسبندگی کادهرین ضروری است(۴۹).

۲- تعامل با مولکول‌های پیام‌رسان تنظیم‌کننده اسکلت سلولی اکتین توسط p-120 کاتنین انجام می‌شود

۳- کنترل مستقیم چسبندگی کادهرین توسط p-120 کاتنین انجام می‌شود. P-120 با اتصال به دومین پروگزیمال سیتوپلاسمی کادهرین سبب پوشاندن توالی یوبیکوئیتینی می‌شود. با این عمل از آندوسیتوز کادهرین جلوگیری می‌شود. در نتیجه تراکم کادهرین

در غشاء افزایش می‌یابد. علاوه بر این عمل p-120 کاتنین تنظیم‌کننده اعظم پیام‌های Rho-Gtpase وابسته به کادهرین است و با این عمل سازمان اسکلت سلولی را تنظیم می‌کند(۵۰). دومین سیتوپلاسمی کادهرین‌های کلاسیک ارتباط نزدیکی با اسکلت سلولی اکتین خصوصاً در اتصالات چسبنده دارند. P-120 کاتنین به همراه گاما کاتنین تنظیم‌کنندهٔ ارزشمندی برای چسبندگی سلول به سلول هستند(۵۱).

**Rac1, Cdc42, RhoA**

تعدادی از خانواده Rho-GTPase نه‌تنها تنظیم‌کننده‌های تشکیل مجدد اکتین اسکلت سلولی هستند، بلکه در تنظیم چسبندگی کادهرین هم نقش مؤثری ایفا می‌کنند(۵۲). موتان فعال Rac1 که GTPase آن نقص دارد سبب افزایش جی‌ـتی‌ـپی متصل به Rac1 در سلول می‌شود. نتیجه این افزایش، تراکم بتا اکتین و اکتین اسکلت سلولی در جایگاه تماس سلول با سلول است. برعکس موتانی که Rac1 ندارد بیشتر تمایل دارد که به جی‌دی‌پی اتصال پیدا کند تا این‌که به جی‌تی‌پی متصل شود، این موتان سبب کاهش تراکم بتا اکتین و اکتین اسکلت سلولی می‌شود(۵۳). بیان بیش از حد، جایگزین‌کننده‌های GDP/GTP و فعال‌کننده‌های Rac1 در جایگاه اتصالی سلول‌ها به یکدیگر سبب افزایش چسبندگی می‌شود(۵۴).

خانواده بزرگ Ras گروه بزرگی از مولکول‌های کوچک پروتیئنی و زیرگروه خانواده بزرگ‌تری به‌نام «جی‌ـپروتئین‌ها» یا پروتئین‌های متصل به جی‌-تی‌-پی می‌باشند(۵۵). تمام «جی‌-پروتئین‌ها» دارای توانایی هیدرولیز جی‌ـتی ـپی و علاوه بر آن اتصال به گوآنیدین فسفات را دارند. آن‌ها تمایل بیشتری در اتصال به جی‌ـدی ـپی و ایجاد فرم غیرفعال دارند. در مقابل تمایل کمتری نسبت به جی‌ـتی‌ـپی و تبدیل شدن به فرم فعال دارند. بااین‌حال می‌توانند به هر دو متصل شوند. در حالت عدم وجود محرک به جی‌ـدی‌ـپی اتصال دارند. در اثر تحریک توسط محرک‌های مربوطه، جی‌ـدی ـپی را با جی‌ـتی‌ـپی تعویض می‌کنند(۵۶). در این زمان توانایی بالقوه هیدرولیز جی‌ـتی‌ـپی آن‌ها سبب می‌شود جی‌ـتی ـپی به جی‌ـدی ـپی تبدیل شود(۵۶). Ras و Rho در ابتلا و پیشرفت بدخیمی نقش دارند(۵۶). Rasها به‌واسطه تغییرات پس‌ترجمه‌ای در C ترمینال

خود، قادرند به غشای سیتوپلاسمی متصل شوند. این اتصال برای قابلیت عملکردی آن‌ها بسیار مهم است(۵۷ و ۵۸). عملکرد GTPaseای در Rho GTPase به‌وسیله سه فرایند تنظیم می‌گردد.

الف) تنظیم فاکتور معاوضه‌کننده گوآنیدین ($GEF_s$) جابه‌جاکننده GDP با GTP .ب) Rho مهارکننده تفکیک GDP ($Rho\ GDI_S$): به‌وسیله برهم‌کنش با GDP متصل به Rho GTPase سبب عدم جابه‌جایی GDP با GTP می‌شود. ت) پروتئین فعال‌کننده GTPase بالابرنده توانائی GTPase در Rho GTPase(۵۹). خانواده WASP, PAK و IQGAO1 عملکردی مانند Rho کیناز دارند و با Rho GTPase برهم‌کنش می‌دهند(۶۰). IQGAO1 به‌واسطه جداکردن الفا کاتنین از بتا کاتنین سبب کاهش قدرت چسبندگی سلول به سلول کادهرین می‌شود. Ras1 فعال با اتصال به IQGAO1 ضمن مهار آن سبب افزایش چسبندگی کادهرین در اتصالات سلول به سلول می‌شود(۵۲). Ras1 و IQGAO1 هر دو در جایگاه اتصال سلول به سلول قرار دارند(۶۱).

## شکل‌دهندگی سلولی

گاسترولیشن در دوران جنینی یک نمونه از عملکرد در تعیین شکل سلولی است(۶۲)؛ در جنین‌هایی که فاقد ایکادهرین مادری و تخم هستند، درحین مرحله بلاستوسیستی سلول‌ها توانایی فشرده شدن را نداشته و به شکل اپیتلیوم تروفواکتودرمال تبدیل می‌شوند(۶۳). فعل و انفعالات چسبندگی سلول در شکل‌دهندگی سلول‌ها و توسعه بافت‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند. ای‌ـکادهرین پایدارکننده اتصالات در سلول‌های اپیتلیال است. به‌واسطهٔ اتصالات آدهرینی (AJS) یک کمربند خطی پیوسته به‌دور سلول تشکیل می‌شود. رشته‌های اکتین به موازات مرز سلول به سلول قرار گرفته و فشرده می‌شوند(۵۳). دومین سیتوپلاسمی کادهرین‌های کلاسیک ارتباط نزدیکی با اسکلت سلولی اکتین خصوصاً در اتصالات چسبنده دارند. هرچند که به‌نظر نمی‌رسد این ارتباط جهت ایجاد چسبندگی ضروری باشد، ولی برای شکل‌گیری سلول ضروری است(۱). اتصال‌های آدهرینی که در بین اتصالات فشرده و دسموزوم‌ها قرار دارند، مجموعاً تجمع اتصال اپیتلیالی را تشکیل می‌دهند(۶۴). این قسمت که شدیداً محافظت شده است و

عملکرد گیرنده‌های چسبنده آدهرین‌های هم‌نوع را دارد، سبب می‌شود تا سلول‌های هم‌نوع اپیتلیالی به یکدیگر متصل شوند(۶۵). اتصال‌های چسبندهٔ کادهرینی به دو شکل خطی در سلول‌های اپیتلیال و شعاعی در فیبروبلاست‌ها وجود دارند(۶۶). به‌منظور ایجاد تغییرات کلی در شکل سلول هم تغییرات دینامیکی در چسبندگی سلول به سلول باید انجام شود و هم نیاز به بازسازی شبکهٔ اکتینی می‌باشد. اثر متقابل بین چسبندگی سلول به سلول و فعال شدن نیروهای مکانیکی می‌تواند شکل سلول را تعیین کند. هنگامی که دو سلول به‌هم برخورد می‌کنند، اتصالات کادهرینی به‌سرعت تشکیل می‌شوند(۶۷). در ادامه خوشهٔ چسبندگی آدهرین تشکیل می‌شود. در این مرحله فعل و انفعالات سیس سبب می‌شود تا همودایمرهای ترانس آدهرین به‌روی هم قرار گیرند(۶۸). در مرحلهٔ پایداری اتصالات ایجادی، به‌طور مداوم کادهرین را از دست داده و دوباره دریافت می‌کنند(۶۹). جدا شدن کادهرین یک فرایند انرژی‌بر است و با مهار ATP و یا مهار آندوسیتوز می‌توان آن را متوقف کرد(۶۹). برای شروع اتصال پای کاذب (لاملوپودیا) در سلول‌ها ایجاد می‌شود و گسترش آن منجر به ایجاد خوشه‌بندی‌ای کادهرین می‌گردد. متعاقب آن افزایش سطح تماس برای چسبندگی سلول‌ها است(۷۰). اسکلت سلولی اکتین که به دومین سیتوپلاسمی کادهرین و توسط پروتئین تنظیم‌گر کاتنین متصل می‌شود، در چسبندگی سلولی نقش‌های مختلفی ایفا می‌کند. چسبندگی ای‌کادهرین فعال‌کننده Rac1 است. ۱ Rac توسط دینامیک اکتین کنترل می‌گردد. لاملوپودیا توسط Rac1 هدایت می‌شود (۵۱ و ۷۱). ابتدا Rac1 فعال و Arp2/3 که پروتئین هسته‌ای‌ساز اکتین است و سبب پلیمریزه شدن رشته اکتین در جهت مثبت رشته می‌شود و همچنین قادر به ایجاد شاخه جانبی در اکتین است. در جایگاه تماس، دو سلول اپیتلیال متمرکز می‌شوند؛ سپس با افزایش ای‌کادهرین از تراکم آن‌ها کاسته می‌شود. به‌نظر می‌رسد که برای رشد جنین اکتین‌ها توسط میوزین غیرعضلانی نوع ۲ در طول چسبندگی سلول به سلول منقبض می‌شوند(۷۲ و ۷۳). میوزین ۲ فعال شده، ایجادکننده قدرت انقباضی در اطراف سلول است و سلول را در حین تحرک‌های شکل‌گیری منقبض یا منبسط می‌کند(۷۳). نقش اتصال‌های چسبنده کادهرینی در طول رشد، حفظ یکپارچگی است. این در حالی است که سلول‌های اپیتلیال علاوه برتغییر در

شکل و اندازه، حرکت هم می‌کنند. فرایندهای مهم شکل‌گیری و گسترش بافت‌ها توسط توده‌های اکتومیوزین و شبکه AJS متصل به کادهرین هدایت می‌شود (۶۶ و ۷۴).

**EMT و نقش آن در سرطان**

به‌واسطه واکنش‌ها و تغییرات بیوشیمیایی سلول‌های قطبی اپیتلیال به سلول‌های غیرقطبی مزانشیال تبدیل می‌شوند. معکوس این فرایند یعنی تبدیل مزانشیمال به اپیتلیال هم در مواردی رخ می‌دهد. براساس تحقیقات فراوانی مشخص شده که هر دو فرایند برای بافت‌ها، هم در ترمیم زخم و هم در شروع متاستاز اهمیت دارند(۷۵). پس از این‌که سلول‌های اپیتلیال قطبیت خود را تحت تأثیر گذر اپیتلیال مزانشیمی از دست دادند، از نظر ریخت‌شناسی شبیه به فیبروبلاست‌ها می‌شوند. این حالت به سلول امکان مهاجرت را می‌دهد. برای مهاجرت، سلول غشای زیرین را تخریب می‌کند(۷۶). به‌منظور تأکید بر این‌که این تغییر همواره در جهت سرطانی شدن سلول نیست، عنوان فرایند از تبدیل «اپیتلیال به مزانشیال» به «انتقال اپیتلیال به مزانشیال» تغییر یافت. این تبدیل فنوتیپی نیازمند تغییرات بیوشیمیایی، مورفولوژیکی و برهم خوردن اسکلت سلولی است که مجموعاً نیازمند یک رونویسی ژنی نوین می‌باشد. در تغییر فنوتیپی سلول‌های اپیتلیال که دارای شکل‌های چندوجهی، قطبی و دارای اتصال‌های متنوع به ماتریکس سلولی هستند به سلول‌های دوکی‌شکل و بدون قطبیت تبدیل شده و با لنگراندازی ضعیف به ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند. در مورد بیان ژنی، فاکتورهای رونویسیSnail and Slug از خانواده SNAI و Twist1/2 بیان می‌شوند. این دوفاکتور نسخه‌برداری، نقش اصلی در اندام‌زایی، بهبود زخم و در گذر اپیتلیال به مزانشیال در سرطان‌زایی را ایفا می‌کنند. همچنین این فاکتورهای نسخه‌برداری به‌دلیل داشتن اثرهدایت‌گر در بیان ژن‌هایی که به‌طور معمول برای تولید بافت‌های مزانشیال مانند ان‌ـکادهرین، فیبرونکتین و ویمنتین عملکرد دارند؛ به‌عنوان اصلی‌ترین تنظیم‌کننده‌های عملکرد گذراپیتلیال مزانشیمی هستند. درعین‌حال در بیان ژن‌های اپیتلیالی مانند ای-کادهرین،کلاً اودین، اوکلودین و سایتوکراتین نقش سرکوبگری دارند(۷۷ و ۷۸). کاهش ای-کادهرین سبب افزایش پیام‌رسانی Wnt و تراکم بتا کاتنین در هسته و بیان ژن‌های خانواده «فاکتور سلول T/ فاکتور تقویت‌کننده لنفوئید» می‌شود(۵۲) تا تکثیر و مهاجرت

سلولی انجام شود(۷۸). با تخریب غشای پایه و تشکیل‌دهنده‌های ماتریکس سلولی توسط متالوپروتئازها که تحت تأثیر گذر اپیتلیال مزامشیمی فعال می‌شوند، مهاجرت سلولی شکل می‌گیرد(۷۷). عملکرد گذر اپیتلیال مزانشیمی در سه دسته طبقه‌بندی شده است. دسته اول در لانه‌گزینی، دوران جنینی و اندام‌زایی، دسته دوم در بهبود زخم، بازسازی بافت‌ها و فیبروز بافتی و گروه سوم در فرایند متاساز در مهاجرت سلول‌های سرطانی شرکت دارند(۷۶). در بخش خارجی توده سرطانی، سلول‌های اپیتلیال کارسینوما قرار دارند. این سلول‌ها توسط محرک‌هایی می‌توانند به شکل مزانشیال در آیند. محیط پیرامون تومور متشکل است از بافت‌های التهابی، شرایط کمبود اکسیژن و فاکتورهای محلول بافتی. فیبروبلاست‌ها و سلول‌های ایمنی، در اطراف تومور ترشح سیتوکینین‌ها را برعهده دارند و سبب فعال شدن گذر اپیتلیال مزانشیمی می‌شوند. همچنین فاکتور رشد تغییر شکل‌دهندهٔ بتا از پلاکت‌ها، سلول‌های تومووری و فیبروبلاست‌های استرومال برای فعال شدن گذر اپیتلیال به مزانشیال ترشح می‌شود و القای ساخت فاکتورهای ترجمه‌ای خاص مربوط به سرطان‌های مختلف توسط گذر اپیتلیال به مزانشیال فعال انجام می‌شود(۷۹ و ۸۰).

**نقش کادهرین در سرطان‌ها**

به‌طور معمول ای-کادهرین در پی جداسازی LEF/TCF از بتا کاتنین سبب مهار تومور می‌شوند(۸۱). در بیشتر موارد تغییرات اپی‌ژنتیکی سبب کاهش بیان ای -کادهرین می‌شوند؛ بااین‌حال در مواردی تأثیرات ژنتیکی مشاهده شده است(۸۱). در طی سرطان‌زایی، کادهرین‌ها اغلب غیرفعال یا از نظر عملکردی مسدود می‌شوند که این امر به توسعه و پیشرفت سرطان یا فرایندهای متاستاز کمک می‌کند(۱۴). کادهرین‌ها در بسیاری از بدخیمی‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند مثل سرطان پانکراس، ملانوما، گلیوبلاستوما (تومورمغزی)، سرطان کبد، سرطان‌های سینه و معده(۸۲-۸۴). از آنجایی که بیشتر تومورهای solid انسانی منشأ اپیتلیالی دارند، مولکول‌های چسبنده در محل اتصال سلول‌های اپیتلیال و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی اهمیت زیادی دارند. در بسیاری از مطالعات عملکرد ای-کادهرین به‌عنوان یک سرکوبگر تومور توصیف شده است (۱۶ و

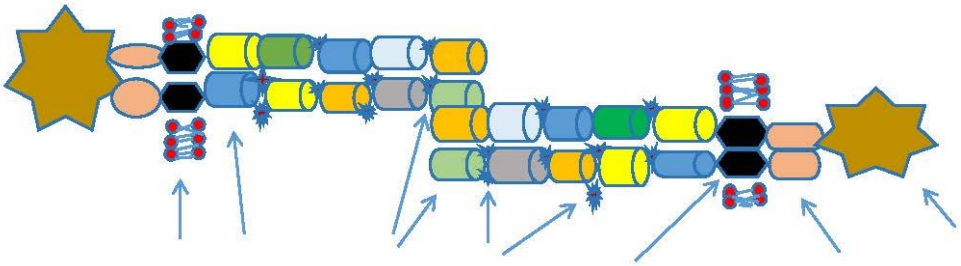
۵۲). به‌رغم این موضوع در تعدادی از موارد مشاهده شده که تغییرات ای ـکادهرین ممکن است در جهت مهاجرت سلولی و متاستاز یا پیشرفت موضعی تومور شود. نقص‌های ژنتیکی در تنظیم سطح سلولی ای‌ـکادهرین می‌تواند پدیدآورنده موارد مذکور باشد(۸۵). گیلوماها از تومورهای اولیه سیستم عصبی هستند و گیلنوبلاستوما که پیش‌آگهی بدی دارد از مهم‌ترین تومورهای بافت عصبی است(۸۶). در این تومور EMT سبب فعال‌سازی شاهراه‌های پیام‌رسانی و TGF-β یا Wnt/β-catenin می‌گردد. نتیجه نهایی تغییر ای‌ـکادهرین با چسبندگی زیاد به ان‌ـکادهرین با چسبندگی کم خواهد بود(۸۷). شاهراه پیام‌رسانی WNT مسیری حفاظت‌شده در تکامل است که در مهره‌داران و بی‌مهرگان وجود دارد(۸۸). این پیام‌رسانی در شکل‌گیری اولیه دستگاه‌ها، گسترش زودهنگام، بازسازی بافت‌ها و سایر مراحل فیزیولوژیکی جنین نقش مهمی ایفا می‌کند(۸۹). درصورت موتاسیون یا تغییر در تنظیم پروتئین مرکزی این پیام‌رسان، پیام‌های تکثیری زیادی صادر می‌شود که می‌تواند نتیجه آن تومورزایی باشد. از این موضوع می‌توان برای درمان هم استفاده کرد(۹۰). در مرحله افزایش تکثیر سلولی ابتدا گوانیلات کیناز غشائی با تغییر کانفرمایشن و معکوس شدن پروتئین MAGI1 موجود در سلول‌های گیلوما غیرفعال می‌شود. نتیجه این عمل ادامه پایداری پیام‌رسانی Wnt/β-catenin است که در اثر آن زنده‌مانی سلول و بیان ان‌ـکادهرین، وی‌منتین، بتا کاتنین و سیکلین D1 افزایش می‌یابد(۹۱). مواردی از بیان (EMT) در طول تجمع سلولی متاستاتیک مشاهده گردیده، که طی آن ای ـکادهرین دوباره بیان می‌شود. برخی از مطالعات فرایندی را توصیف کرده‌اند که در طول کلونیزاسیون متاستاتیک اتفاق می‌افتد؛ ای‌ـکادهرین دوباره بیان می‌شود(۹۲). تغییر بیان ای‌ـکادهرین به ان‌ـکادهرین اغلب در سرطان‌ها شایع است(۹۳). بیان بیش از حد ان ـکادهرین و پی ـکادهرین در بیماران مبتلا به سرطان پستان نیز شایع است و معمولاً با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است(۹۴). ای‌ـکادهرین همواره سبب مهار کانسر نمی‌شود؛ برخلاف انتظار در سرطان اپیتلیال تخمدان، افزایش بیان آن مشاهده شده است(۱۷). از دیگر موارد به افزایش متاستاز به کارسینومای داکتال پستان می‌توان اشاره کرد(۹۵). افزایش بیان پی ـکادهرین و کادهرین ۱۱ در انواعی از سرطان‌های پستان، ریه، رکتال، ملانوما و پانکراس مشاهده

شده است(۹۶-۹۸).

آسیب بافتی شدید در سرطان در گربه‌ها با افزایش پی-کادهرین منطبق است(۹۹). برعکس این پدیده در سرطان سلول‌های سنگ‌فرشی حفره دهانی در انسان علاوه بر کاهش بیان ای -کادهرین، بیان پی -کادهرین هم کاهش می‌یابد(۱۰۰). تغییر در متیلاسیون ژن‌های بیان‌کننده کادهرین‌ها می‌تواند در سرطان‌ها تأثیرگذار باشد. در سرطان معده هیپومتیلاسیون پروموتور ژن پی-کادهرین گزارش شده است که می‌تواند با بیان آن در سلول‌های سرطانی مرتبط باشد با توجه به این‌که متیلاسیون در سلول‌های غیرسرطانی طبیعی و بیان پی -کادهرین درآن‌ها دیده نشد(۱۰۱). کاهش بیان ای-کادهرین در سرطان متاستاتیک ریه در موش ماده دیده شد(۱۰۲).

## نتیجه‌گیری

گلیکو پروتئین‌های کادهرینی همواره نقش یکنواختی در سرطان‌ها ایفا نمی‌کنند. با این‌که غالباً به‌عنوان عامل مهار متاستاز شناخته می‌شوند، گاهی انواع مختلفشان نه‌تنها در توسعه سرطان، بلکه در متاستاز هم نقش فعال‌کنندگی ایفا می‌کنند. معمولاً تغییر بیان کادهرین کلاس ۱ به کلاس‌های ۳،۲ و یا ۱۱ با گسترش تومور همراه است. از دیگر موارد مهم در عملکرد کادهرین فرایند ان-گلیکوزیلاسیون است. همچنین متیلاسیون پروموتر ژن می‌تواند در توسعه کانسر مؤثر باشد. این دو موضوع اخیر می‌توانند سوژه‌های تحقیقی مناسبی جهت مهار یا فعال کردن بیان و یا فعال کردن کادهرین مورد نظر باشد.



پلاک دومین درون‌سلولی دومین درون‌غشائی کلسیم E1 E5 غشاء

**شکل ۱.** شکل ای- کادهرین

## منابع


1. Gumbiner, B.M. (2005). "Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(8):622-34.
2. Rowlands, T.M., Pechenkina, I.V., Hatsell, S., Cowin, P.(2004). "b-Catenin and Cyclin D1: Connecting Development to Breast Cancer". *Cell Cycle*, 3(2):143-6.
3. Patel, SD., Chen, CP., Bahna, F., Honig, B., Shapiro, L. (2003). "Cadherin-mediated cell–cell adhesion: sticking together as a family". *Current Opinion in Structural Biology*, 13(6):690-8.
4. al. KHe. (1986). "Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chick development". *Nature*.
5. Morishita, H., Yagi, T. (2007). Protocadherin family: diversity, structure, and function. *Current Opinion in Cell Biology*, 19(5):584-92.
6. Niessen, C.M., Leckband, D., Yap, A.S. (20011) "Tissue organization by cadherin adhesion molecules: dynamic molecular and cellular mechanisms of morphogenetic regulation". *Physiological reviews*.,91(2):691-731.
7. Nishimura, T., Takeichi, M. (2009). "Remodeling of the adherens junctions during morphogenesis". *Current topics in developmental biology*, 89:33-54.
8. Yonemura, S., Wada, Y., Watanabe, T., Nagafuchi, A., Shibata, M. (2010). "α-Catenin as a tension transducer that induces adherens junction development". *Nature cell biology*, 12(6):533-42.
9. Ladoux, B., Anon, E., Lambert, M., Rabodzey, A., Hersen, P., Buguin, A., et al. (2010). "Strength dependence of cadherin-mediated adhesions". *Biophysical journal*,98(4):534-42.
10. Bhadriraju, K., Yang, M., Alom Ruiz, S., Pirone, D., Tan, J., Chen, C. S. (2007). "Activation of ROCK by RhoA is regulated by cell adhesion, shape, and cytoskeletal tension". *Exp Cell Res,36(16):23-313.*
11. Li, D., Zhou, J., Wang, L., Shin, M.E., S.u, P., Lei, X., et al. (2010). "Integrated biochemical and mechanical signals regulate multifaceted human embryonic stem cell functions". *Journal of Cell Biology*, 191(3):631-44.
12. Wong, A.S.T., Gumbiner, B.M. (2003). "Adhesion-independent mechanism for suppression of tumor cell invasion by E-cadherin". *Journal of Cell Biology*, 161(6):1191-203.
13. Dalle Vedove, A., Falchi, F., Donini, S., Dobric, A., Germai,n S., Di Martino, GP., et al. (2019). "Structure-based virtual screening allows the identification of efficient modulators of E-cadherin-mediated cell–cell adhesion". *International Journal of Molecular Sciences*,20(14):3404.
14. Bruner, H.C., Derksen, P.W. (2018). "Loss of E-cadherin-dependent cell–cell adhesion and the development and progression of cancer". *Cold Spring Harbor perspectives in biology*,10(3):a029330.
15. Kourtidis, A., L.u., R., Pence, L.J. (2017). "Anastasiadis PZ. A central role for

cadherin signaling in cancer". *Experimental cell research*, 358(1):78-85.
16. Ceresa, D., Alessandrini, F., Bosio, L., Marubbi, D., Reverberi, D., Malatesta, P., et al. (2019). "Cdh4 down-regulation impairs in vivo infiltration and malignancy in patients derived glioblastoma cells". *International journal of molecular sciences*,20(16):4028.
17. De Santis, G., Miotti, S., Mazzi, M., Canevari, S., Tomassetti, A. (2009). "E-cadherin directly contributes to PI3K/AKT activation by engaging the PI3K-p85 regulatory subunit to adherens junctions of ovarian carcinoma cells". Oncogen, 28(9): 17-1206.
18. Yap, A.S., Brieher, W.M., Gumbiner, B.M. (1997a). "Molecular and functional analysis of cadherin-based adherens junctions". *Annu Rev Cell Dev Biol*, 13:119-46.
19. Ahrens, T., Lambert, M., Pertz, O., Sasaki, T., Schulthess, T., Mège, R-M., et al. (2003). "Homoassociation of VE-cadherin Follows a Mechanism Common to "Classical" Cadherins". *Journal of Molecular Biology*, 325(4):733-42.
20. Klingelho¨fer, J., Laur, O.Y., Troyanovsky, R.B., Troyanovsky, S.M. "Dynamic interplay between adhesive and lateral E-cadherin dimers". *Mol Cell Biol*, 22(58): 7449.
21. Brieher, W.M., Yap, A.S., Gumbiner, B.M. (1996). "Lateral dimerization is required for the homophilic binding activity of C-cadherin". Cell Biol, 135:96-487.
22. Nita-Lazar, M., Noonan, V., Rebustini, I., Walker, J., Menko, A.S., Kukuruzinska, M.A. (2009). "Overexpression of DPAGT1 leads to aberrant N-glycosylation of Ecadherin and cellular discohesion in oral cancer. *Cancer Res,69 (80):5673.*
23. Nita-Lazar, M., Rebustini, I., Walker, J., Kukuruzinska, M.A. (2010). "Hypoglycosylated E-cadherin promotes the assembly of tight junctions through the recruitment of PP2A to adherens junctions". *Exp Cell Res*,316: 1871-84.
24. Jamal, B.T., Nita-Lazar, M., Gao, Z., Amin, B., Walker, J., Kukuruzinska, M. A. (2009). "N-glycosylation status of E-cadherin controls cytoskeletal dynamics through the organization of distinct b-catenin- and c-catenin-containing AJs". *Cell Health Cytoskelet* ,67-80.
25. Geyer, H., Geyer, R. (2006). "Strategies for analysis of glycoprotein glycosylation". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1764(12):1853-69.
26. Helenius, A., Aebi, Markus. (2001). "Intracellular Functions of N-Linked Glycans". *Science*, 291(5512):2364-9.
27. Guo, H-B, Lee, I., Kamar, M., Pierce, M. (2003). "N-acetylglucosaminyltransferase V expression levels regulate cadherin-associated homotypic cell-cell adhesion and intracellular signaling pathways". *Journal of Biological Chemistry*, 278(52):52412-24.
28. Vagin, O., Tokhtaeva, E., Yakubov, I., Shevchenko, E. Sachs, G. G. (2008).

"Inverse correlation between the extent of N-glycan branching and intercellular adhesion in epithelia. Contribution of the Na,K-ATPase beta1 subunit. J". *subunit J Biol Chem, 2192: 202-283.*

29. Pinho, S.S., Osório, H., Nita-Lazar, M., Gomes, J., Lopes, C., Gärtner, F., et al. (2009). "Role of E-cadherin N-glycosylation profile in a mammary tumor model". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 379(4):1091-6.
30. Guo, H-B, Johnson, H., Randolph, M. Pierce, M. (2009). "Regulation of homotypic cell-cell adhesion by branched N-glycosylation of N-cadherin extracellular EC2 and EC3 domains". *Biol Chem, 34986: 97-284.*
31. Seales, E.C., Jurado, G.A., Brunson, B.A., Wakefield, J.K., Frost, A.R. and Bellis, S.L. (2005). "Hypersialylation of beta1 integrins, observed in colon adenocarcinoma, may contribute to cancer progression by up-regulating cell motility. Cancer Res. 65, 4645-4652. Hypersialylation of beta1 integrins, observed in colon adenocarcinoma, may contribute to cancer progression by up-regulating cell motility". *Cancer Res, 4645: 52-56.*
32. Fernandes, B., Sagman, U., Auger, M., Demetrio, M., Dennis, J.W. (1991). "Beta 1-6 branched oligosaccharides as a marker of tumor progression in human breast and colon neoplasia". *Cancer Res, 718: 23-51.*
33. Tzima, E., Irani-Tehrani, M., Kiosses, W.B., Dejana, E., Schultz, D.A., Engelhardt, B., Cao, G., DeLisser, H., Schwartz, M A. (2005). "A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress". *Nature*, 426: 31-437.
34. Gumbiner, B.M. (1996). Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis". *Cell*, 435: 57-84.
35. Jiang N, Huang, J., Edwards, L. J., Liu, B., Zhang, Y., Beal, C. D., Evavold, B. D. and Zhu, C. (2011). Two-stage cooperative T cell receptor-peptide major histocompatibility complex-CD8 trimolecular interactions amplify antigen discrimination. *Immunity* 34, 13-23.
36. Huang. J., Edwards, L.J., Evavold, B.D. and Zhu, C. (2007). "Kinetics of MHC-CD8 interaction at the T cell membrane". *J. Immunol*, 179, 7653-7662.
37. Huang, J., Edwards, L.J., Evavold, B.D., Zhu, C. (2007). "Kinetics of MHC-CD8 interaction at the T cell membrane. J. Immunol. 179, 7653-7662. Kinetics of MHC-CD8 interaction at the T cell membrane". *Immunol, 7653: 62-179.*
38. Long. M., Zhao, H., Huang, K-S, Zhu, C. (2001). "Kinetic Measurements of Cell Surface E-Selectin/Carbohydrate Ligand Interactions". *Annals of Biomedical Engineering*,29(11):935-46.
39. Shapiro, L., Weis, WI. (2009). "Structure and biochemistry of cadherins and catenins". *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 1(3):a003053.
40. Leckband, D., Sivasankar, S. (20212). "Cadherin recognition and adhesion". *Current Opinion in Cell Biology*, 24(5):620-7.
41. Ciatto ,C., Bahna, F., Zampieri, N. (2010). "VanSteenhouse HC, Katsamba PS,

Ahlsen G, et al. T-cadherin structures reveal a novel adhesive binding mechanism". *Nature structural & molecular biology*,17(3):339-47.

42. Prakasam, A., Maruthamuthu, V., Leckband, D. (2006). "Similarities between heterophilic and homophilic cadherin adhesion". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(42):15434-9.
43. Leckband, D., Prakasam, A. (2006). "Mechanism and dynamics of cadherin adhesion". *Annu Rev Biomed Eng*, 8(1):259-87.
44. Kitagawa, M., Natori, M., Murase, S., Hirano, S., Taketani, S., Suzuki, ST. (2000). "Mutation analysis of cadherin-4 reveals amino acid residues of EC1 important for the structure and function". *Biochemical and biophysical research communications*, 271(2):358-63.
45. Shan, W., Yagita, Y., Wang, Z., Koch, A., Svenningsen, A.F., Gruzglin, E., et al. (2004). "The minimal essential unit for cadherin-mediated intercellular adhesion comprises extracellular domains 1 and 2". *Journal of Biological Chemistry*, 279(53):55914-23.
46. Berx, G., Becker, K.F., Höfler, H., Van Roy, F. (1998). "Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene". *Human mutation*, 12(4):226-37.
47. Leckband, D., Rooij, J. (2014). "Cadherin Adhesion and Mechanotransduction". *Annual review of cell and developmental biology*; 30.
48. Lampugnani, M-G, Resnati, M., Raiteri, M., Pigott, R., Pisacane, A., Houen, G., et al. (1992). "A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell-cell contacts". *The Journal of cell biology*,;118(6):1511-22.
49. Kemler, R. (1993). "From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion". *Trends in Genetics*,9(9):317-21.
50. Petrova, Y.I., Spano, M.M., Gumbiner, B.,M. (2012). "Conformational epitopes at cadherin calcium-binding sites and p120-catenin phosphorylation regulate cell adhesion". *Molecular biology of the cell*, 23(11): 2092–108.
51. Nakagawa, M., Fukata, M., Yamaga, M., Itoh, N., Kaibuchi, K. (2001). "Recruitment and activation of Rac1 by the formation of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion sites". *Journal of cell science*, 114(10):1829-38.
52. Kuroda, S., Fukata, M., Nakagawa, M., Fujii, K., Nakamura, T., Ookubo, T., et al. (1998). "Role of IQGAP1, a target of the small GTPases Cdc42 and Rac1, in regulation of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion". *Science*, 281(5378):832-5.
53. Takaishi, K., Sasaki, T., Kotani, H., Nishioka, H., Takai, Y. (1997). "Regulation of cell–cell adhesion by rac and rho small G proteins in MDCK cells". *The Journal of cell biology*, 139(4):1047-59.
54. Hordijk, P.L., Ten Klooster, J.P, Van Der Kammen R.A., Michiels, F., Oomen, L.C., Collard, J.G. (1997). "Inhibition of invasion of epithelial cells by Tiam1-Rac signaling". *Science*, 278(5342): 1464-6.
55. Cuadrado, A., Carnero, A., Lacal, J.C. (1993). "ras-p21 proteins: switch devices for signal transduction". *The ras Superfamily of GTPases*, CRC Press; 2017. p.

119-54.
56.Grand, R., Owen, D. (1991). "The biochemistry of ras p21". *Biochemical journal*, 279(Pt 3):609.
57.Casey, P.J., Solski, P.A., Der, C.J., Buss, J.E. (1989). "p21ras is modified by a farnesyl isoprenoid". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(21):8323-7.
58.Cox, A.D., Hisaka, M.M., Buss, J.E., Der, C.J. (1992). "Specific isoprenoid modification is required for function of normal, but not oncogenic, Ras protein". *Molecular and cellular biology*, 12(6):2606-15.
59.Gulli, M.P, Peter, M. (2001). "Temporal and spatial regulation of Rho-type guanine-nucleotide exchange factors: the yeast perspective". *Genes & Development*,15(4):365-79.
60.Schwartz, M. (2004). "Rho signalling at a glance". *Journal of cell science*, 117(23):5457-8.
61.Hart, M.J., Callow, M.G., Souza, B., Polakis, P. (1996). "IQGAP1, a calmodulin-binding protein with a rasGAP-related domain, is a potential effector for cdc42Hs". *The EMBO journal*, 15(12):2997-3005.
62.Lee, C-H, Gumbiner, B.M. (1995). "Disruption of gastrulation movements in Xenopus by a dominant-negative mutant for C-cadherin". *Developmental biology*, 171(2): 363-73.
63.Stephenson R.O., Yamanaka, Y., Rossant, J. (2010). "Disorganized epithelial polarity and excess trophectoderm cell fate in preimplantation embryos lacking E-cadherin". *Development*, 137(20):3383-91.
64.Farquhar, M.G., Palade, G.E. (1963). "Junctional complexes in various epithelia". *The Journal of cell biology*, 17(2): 375-412.
65.Mège, R.M., Ishiyama, N. (2017). "Integration of cadherin adhesion and cytoskeleton at adherens junctions". *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(5): a028738.
66.Takeichi, M. (2014). "Dynamic contacts: rearranging adherens junctions to drive epithelial remodelling". *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(6):397-410.
67. Yamada, S, Nelson, W.J. (2007). "Localized zones of Rho and Rac activities drive initiation and expansion of epithelial cell–cell adhesion". *Journal of Cell Biology*, 178(3):517-27.
68. Boggon, T.J., Murray, J. (2002). "Chappuis-Flament S, Wong E, Gumbiner BM, Shapiro L. C-cadherin ectodomain structure and implications for cell adhesion mechanisms". *Science*, 296(5571):1308-13.
69.Hong, S., Troyanovsky, R.B., Troyanovsky, S.M. (2010). "Spontaneous assembly and active disassembly balance adherens junction homeostasis". P*roceedings of the National Academy of Sciences*,107(8):3528-33.
70.Vaezi, A., Bauer, C., Vasioukhin, V., Fuchs, E. (2002). "Actin cable dynamics and Rho/Rock orchestrate a polarized cytoskeletal architecture in the early steps

of assembling a stratified epithelium". *Developmental cell*, 3(3):367-81.
71. Braga, V.M., Machesky, L.M., Hall, A., Hotchin, N.A. (1997). "The small GTPases Rho and Rac are required for the establishment of cadherin-dependent cell–cell contacts". *The Journal of cell biology*, 137(6):1421-31.
72. Conti, M.A., Even-Ram, S., Liu, C., Yamada, K.M. (2004). "Adelstein RS. Defects in cell adhesion and the visceral endoderm following ablation of nonmuscle myosin heavy chain II-A in mice". *Journal of Biological Chemistry*, 279(40):41263-6.
73. Bertet, C., Sulak, L., Lecuit, T. (2004). "Myosin-dependent junction remodelling controls planar cell intercalation and axis elongation". *Nature*, 429(6992):667-71.
74. Lecuit, T., Yap, A.S. (2015). "E-cadherin junctions as active mechanical integrators in tissue dynamics". *Nature cell biology*,17(5):533-9.
75. Hay, ED. (1995). "An overview of epithelio-mesenchymal transformation". *Cells Tissues Organs*, 154(1):8-20.
76. Kalluri, R., Weinberg, R.A. (2009). "The basics of epithelial-mesenchymal transition". *The Journal of clinical investigation*, 119(6):1420-8.
77. Radisky, D.C. (2005). "Epithelial-mesenchymal transition". *Journal of cell science*, 118(19):4325-6.
78. McCrea, P.D., Gottardi, C.J. (20160). "Beyond β-catenin: prospects for a larger catenin network in the nucleus". *Nature reviews Molecular cell biology*, 17(1):55-64.
79. Hogan, K.A., Ravindran, A., Podolsky, M.A., Glick, A.B. (2013). "The TGFβ1 pathway is required for NFκB dependent gene expression in mouse keratinocytes". *Cytokine*. 64(3):652-9.
80. Vincent, T, Neve, E.P., Johnson, J.R., Kukalev, A., Rojo, F., Albanell, J., et al. (2009). "A SNAIL1–SMAD3/4 transcriptional repressor complex promotes TGF-β mediated epithelial–mesenchymal transition". *Nature cell biology*, 11(8):943-50.
81. Wong, S.H.M., Fang, C.M., Chuah, L.H., Leong, C.O., Ngai, S.C. (2018). "E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications". *Critical Reviews in Oncology/Hematology*,121:11-22.
82. Winter, J.M., Ting, A.H., Vilardell, F., Gallmeier, E., Baylin, S.B., Hruban, R.H., et al. (2008). "Absence of E-cadherin expression distinguishes noncohesive from cohesive pancreatic cancer". *Clinical cancer research*, 14(2):412-8.
83. Gruss, C., Herlyn, M. (2001). "Role of cadherins and matrixins in melanoma". *Current opinion in oncology*,13(2):117-23.
84. Andrews, J.L., Kim, A.C., Hens, J.R. (2012). "The role and function of cadherins in the mammary gland". *Breast cancer research*,14:1-10.
85. Petrova, Y.I., Schecterson, L., Gumbiner, B.M. (2016). "Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer". *Molecular biology of the cell*,27(21):3233-44.

86. Schwartzbaum, J.A., Fisher, J.L., Aldape, K.D., Wrensch, M. (2006). "Epidemiology and molecular pathology of glioma". *Nature clinical practice Neurology*, 2(9):494-503.
87. Colella, B., Faienza, F., Di Bartolomeo, S. (2019). "EMT regulation by autophagy: a new perspective in glioblastoma biology". *Cancers*, 11(3):312.
88. Han, W., Shi, J., Cao, J., Dong, B., Guan, W. (2020). "Current advances of long non-coding RNAs mediated by wnt signaling in glioma". *Pathology - Research and Practice*, 216(8):153008.
89. Sun, S., Zhu, X.J., Huang, H., Guo, W., Tang, T., Xie, B., et al. (2019). "WNT signaling represses astrogliogenesis via Ngn2-dependent direct suppression of astrocyte gene expression". *Glia*, 67(7):1333-43.
90. Nusse, R., Clevers, H. (2017). "Wnt/β-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities". *Cell*, 1696: (985-99).
91. Lu, Y., Sun, W., Zhang, L., "Li J. Silencing of MAGI1 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of glioma cells via the Wnt/β-catenin and PTEN/AKT signaling pathways". *OncoTargets and therapy*, 9639-50.
92. Gurrapu, S., Franzolin, G., Fard, D., Accardo, M., Medico, E., Sarotto, I., et al. (2019). " Reverse signaling by semaphorin 4C elicits SMAD1/5-and ID1/3-dependent invasive reprogramming in cancer cells. Science signaling",12(595): eaav2041.
93. Blaschuk, O.W., Devemy, E. (2009). "Cadherins as novel targets for anti-cancer therapy". *European journal of pharmacology*, 625(1-3): 195-8.
94. Baranwal, S., Alahari, S.K. (2009). "Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer". *Biochemical and biophysical research communications*, 384(1):6-11.
95. Padmanaban, V., Krol, I., Suhail, Y., Szczerba, B.M., Aceto, N., Bader, J.S., et al. (2019). "E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer". *Nature*, 573(7774):439-44.
96. Paredes, J., Figueiredo, J., Albergaria, A., Oliveira, P., Carvalho, J., Ribeiro, A.S., et al. "Epithelial E-and P-cadherins: role and clinical significance in cancer". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*-Reviews *on Cancer*, 1826(2):297-311.
97. Imai, K., Hirata, S., Irie, A., Senju, S., Ikuta, Y., Yokomine, K., et al. (2008). "Identification of a novel tumor-associated antigen, cadherin 3/P-cadherin, as a possible target for immunotherapy of pancreatic, gastric, and colorectal cancers". *Clinical Cancer Research*, 14(20):6487-95.
98. Hazan, R.B., Qiao, R., Keren, R., Badano, I., Suyama, K. (2004). "Cadherin switch in tumor progression". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1014(1):155-63.
99. Ribeiro, A., Albergaria, A., Sousa, B., Correia, A., Bracke, M., Seruca, R., et al. (2010). "Extracellular cleavage and shedding of P-cadherin: a mechanism underlying the invasive behaviour of breast cancer cells". *Oncogene*, 29(3):392-

402.
100. Muñoz-Guerra, M.F., Marazuela, E.G., Fernández-Contreras, M.E., Gamallo, C. (2005). "P-cadherin expression reduced in squamous cell carcinoma of the oral cavity: An indicator of poor prognosis". *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(5):960-9.
101. Kim ,M.A., Jung, E.J., Lee, H.S., Lee, H.E., Yang, H.K., Oh, D-Y., et al. (2010). "P-cadherin expression in gastric carcinoma: its regulation mechanism and prognostic significance". *Human pathology*, 41(6): 877-85.
102. Mehralikhani, A., Movahedi, M., Larypoor, M., Golab, F. (2020). "The Role of Fennel Seed Extract on the Expression Pattern of Dysadherin, E-Cadherin and Ki67 in Metastatic Lung Cancer in BALB/C Female Mice". *Herbal Medicines Journal* (Herb Med J), 5(4).