

王朋,朱宏伟,姜树原,等. Ezrin 蛋白在幽门螺杆菌感染的结节性胃炎中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 150-156.

Wang P, Zhu HW, Jiang SY, et al. Effects of ezrin protein on *Helicobacter pylori*-induced nodular gastritis [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 150-156.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.017

Ezrin 蛋白在幽门螺杆菌感染的结节性胃炎中的研究进展

王 朋^{1,2},朱宏伟²,姜树原²,刘晓蕾²,高 冰²,邵 国^{2,3,4*}

(1.包头医学院第二附属医院医学检验科,内蒙古 包头 014030;2.格乐大学国际学院公共卫生系,泰国 曼谷 10220;
3.深圳市龙岗区第三人民医院转化医学中心,深圳 518100;4.内蒙古低氧转化医学重点实验室,包头医学院,
内蒙古 包头 014060)

【摘要】 ERM 蛋白家族(包括 ezrin、radixin、moesin)在细胞形态、迁移和信号转导中发挥着至关重要的作用。Ezrin 是 ERM 蛋白家族的成员之一,是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染宿主所致细胞毒性的重要介质,通过 ezrin 磷酸化可以调节其与肌动蛋白细胞骨架的相互作用,进而对细胞形态产生显著影响。本文综述了 ezrin 蛋白在 *H. pylori* 感染引发的结节性胃炎中的重要性,探讨了 ezrin 蛋白的结构及其功能、信号通路及磷酸化与结节性胃炎的关系,为以 ezrin 蛋白作为潜在的治疗靶点对结节性胃炎的防治提供新思路。

【关键词】 幽门螺杆菌;结节性胃炎;ERM 蛋白;ezrin

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 07-0150-07

Effects of ezrin protein on *Helicobacter pylori*-induced nodular gastritis

WANG Peng^{1,2}, ZHU Hongwei², JIANG Shuyuan², LIU Xiaolei², GAO Bing², SHAO Guo^{2,3,4*}

(1. Department of Medical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 104030, China.
2. Department of Public Health, International College, Krirk University, Bangkok 10220, Thailand. 3. Center for Translational
Medicine, the Third People's Hospital of Longgang District, Shenzhen 518100. 4. Inner Mongolia Key
Laboratory of Hypoxic Translational Medicine, Baotou Medical College, Baotou 014060)

【Abstract】 The ezrin, radixin, moesin (ERM) protein family plays a pivotal role in cell morphology, migration, and signal transduction. Ezrin, as a prominent member of this family, is highly involved in these processes. Ezrin phosphorylation is particularly crucial, by regulating the interaction between ezrin and the actin cytoskeleton. This interaction is a key mediator of cytotoxicity in host cells infected with *Helicobacter pylori*, significantly impacting cell morphology. In this review, we comprehensively summarize the multifaceted role of ezrin protein in *H. pylori*-induced nodular gastritis. We consider the relationships between ezrin's structure, function, signaling pathways, and phosphorylation in the context of nodular gastritis. Moreover, this review highlights the role of ezrin protein as a potential therapeutic target, offering novel insights for the prevention and treatment of nodular gastritis.

【基金项目】国家自然科学基金(82060337);深圳市龙岗区医疗卫生科技计划项目(LGKCYLWS2021000033, LGKCYLWS2023025);深圳市科技计划项目基础研究面上项目(JCYJ20220531092412028, JCYJ20230807121306012);包头医学院临床医学+X 多学科联合科研基金(BYJJ-DXK 2022047);包头医学院科学研究基金(BYJJ-QWB 202212)。

【作者简介】王朋(1982—),男,硕士,研究方向:消化系统疾病的分子机制研究。E-mail:happyhours135@163.com;

【通信作者】邵国(1972—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:低氧神经保护研究。E-mail:shao.guo.china@gmail.com

[Keywords] *Helicobacter pylori*; nodular gastritis; ERM proteins; ezrin

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

ERM 蛋白家族是细胞骨架与质膜相互作用的关键调节器,包括 ezrin、radixin 和 moesin 蛋白,这些蛋白含有两个主要的结构域:NH2-末端结构域负责与质膜蛋白结合,而-COOH 末端结构域则与丝状肌动蛋白(F-肌动蛋白)结合^[1-2]。在非活性状态下,这两个结构域相互作用,保持蛋白处于“休眠”状态^[2-4]。特别是 ezrin 蛋白,在儿童癌症转移中扮演了关键启动子角色,并且属于肠上皮细胞微绒毛核心蛋白的成分,表面结构富含肌动蛋白^[5]。它控制胃酸分泌,发挥多种生理作用,包括维持细胞极性、调节细胞粘附、细胞运动和形态^[6]。Ezrin 蛋白的-COOH 末端含有苏氨酸和丝氨酸残基,是比较敏感的磷酸化位点。Thr567 被 Rho 激酶或蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 磷酸化,以及与其蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 介导的末端 Ser66 的磷酸化使其从休眠状态变为活化状态。在这个过程中,ezrin 蛋白从细胞质富集到细胞膜上,并高度集中在胃壁细胞的顶端^[7],促进胃黏膜炎性浸润^[8]。磷酸化调控 ezrin 对钙蛋白酶 I 的敏感性提供了结构和功能证据,进一步支持 ezrin 作为顶端膜和肌动蛋白细胞骨架之间联系的关键作用,进而导致胃壁细胞形成多个“鸡皮样”突起。Ezrin 不仅在胃底的壁细胞中表达,也表达于表面的黏液细胞^[9]。近期研究发现,ezrin 蛋白在细胞内应对幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染时可能参与了调控细胞的粘附、形态及信号传导^[10]。由于 *H. pylori* 引起的胃部疾病与 ezrin 蛋白的作用关系复杂,还需要更多的研究来阐明。因此,本文对近年来 ezrin 蛋白的结构和相关功能、信号通路和 ezrin 蛋白磷酸化在 *H. pylori* 感染的结节性胃炎的作用进行简要的综述。

1 Ezrin 蛋白的结构和相关功能

Ezrin 是 ERM 蛋白家族的成员之一,由 *EZR* 基因编码,是微绒毛核心蛋白,分子量 80 kDa,是蛋白酪氨酸激酶底物^[11],可以调节细胞皮层特定区域结构和功能的膜相关蛋白^[12]。Ezrin 由 3 个主要结构域组成:NH2-末端 FERM (N-terminal 4.1-ezrin-radixin-moesin, FERM) 结构域、中心 α -螺旋结构域和-COOH 末端肌动蛋白结合结构域^[4]。Ezrin 蛋白的核心是 FERM 结构,这些结构域是结合其他蛋白

质和膜必不可少的,他们的相互作用对于将质膜连接到肌动蛋白细胞骨架和蛋白激活至关重要^[3]。中心区域由 α -螺旋结构域组成,该结构域在分子内相互作用中起着关键作用。-COOH 末端结构域包含一个与 F-肌动蛋白相互连接的结合位点。另外富含脯氨酸的接头区域位于 α -螺旋结构域和-COOH 末端结构域之间^[3]。在无活性状态下, α -螺旋结构域负责使 ezrin 蛋白保持封闭状态,防止-COOH 末端结构域上的肌动蛋白结合位点暴露。其封闭状态时 ezrin 位于细胞质中,当 ezrin 被富集到富含磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 的质膜区域时,PIP2 与 FERM 结构域结合并暴露封闭的-COOH 末端 Thr567。随后 PKC 和 Rho 激酶等激酶磷酸化 ezrin 的 Thr567,破坏 ezrin 分子头尾的相互作用,肌动蛋白结合位点暴露出来与肌动蛋白丝相互作用,从而将质膜连接到底层的肌动蛋白细胞骨架上,进而通过介导膜动力学参与信号通路^[13]。

Ezrin 是参与微丝细胞骨架与质膜相互作用的蛋白质家族的成员,在胃壁细胞的膜易位中发挥作用。壁细胞胃酸分泌的刺激涉及质子泵 (H, K-ATP 酶) 从细胞质管泡到顶膜的易位,形成长的、含有 F-肌动蛋白的微绒毛^[14],ezrin 蛋白参与 H, K-ATP 酶膜运输^[15]。缺乏 ezrin 不仅会导致胃酸缺乏和高胃泌素血症,还会改变胃腺的结构,严重扰乱壁细胞的分泌^[7,16]。

2 Ezrin 蛋白在 *H. pylori* 感染的结节性胃炎的作用

结节性胃炎是胃炎的一种独特模式,病理表现为淋巴滤泡和单核细胞浸润^[17]。以 *H. pylori* 感染引起的炎症为主^[18],结节性胃炎的主要特征是在内窥镜检查时可观察到小结节样或颗粒样病变,可以是单发或多发的,这些病变最常见于胃窦^[19-21]。当 *H. pylori* 植入宿主后引发持续感染,高毒力 *H. pylori* 菌株通过编码 IV 型分泌系统和整合素将细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, CagA) 致病岛植入到胃上皮靶细胞中^[22]。CagA 以磷酸化依赖性和磷酸化非依赖性方式结合并激活或灭活信号蛋白^[23]。Ezrin 蛋白是 CagA 细胞毒性的重要介质^[24],在感染 *H. pylori* 的早期,Src 家族激酶 (如 c-Src、Fyn 和 Lyn) 和 c-Abl 家族激酶可以被菌毛相

关蛋白 CagL 激活,触发 Y-418 位点 c-Src 的磷酸化^[25]。一旦被激活,c-Src 和 c-Abl 可以快速磷酸化谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸(Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala, EPIYA)序列中的 CagA^[26],然后,磷酸化的 CagA 通过负反馈机制使 c-Src 失活^[27],该负反馈机制包括磷酸化的 CagA 与 Src 的直接结合、下调位点 Y-527 的磷酸化和 Y-418 的去磷酸化。Y-527 的磷酸化过程是 CagA 磷酸化并激活羧基末端 Src 激酶(carboxy-terminal Src kinase, Csk)来完成。Csk 作为 Src 家族激酶的下调因子,使 Src 的靶向 ezrin 蛋白去磷酸化,并减少 CagA 的磷酸化^[24]。因此,在宿主细胞中,CagA 在酪氨酸残基上被磷酸化并诱导肌动蛋白细胞骨架的重排。酪氨酸磷酸化的 CagA 抑制 Src 家族激酶的催化活性,并诱导宿主细胞蛋白的酪氨酸去磷酸化,由 CagA 介导的 ezrin 去磷酸化是 Src 失活的诱因^[28],这种依赖性负反馈机制使宿主细胞抵抗 *H. pylori* 感染起到很好的保护作用^[29]。CagA 阳性菌株可引起宿主慢性持续感染,从而引起胃黏膜的损伤。*H. pylori* 通过 CagA 蛋白的易位和磷酸化引起宿主细胞形态的显著变化,尤其是“蜂鸟”表型的诱导。CagA 蛋白在宿主细胞内的 EPIYA-C 或-D 基序被 Src 家族激酶和 c-Abl 激酶磷酸化后,与 Src 同源磷酸酶-2(SHP-2)形成复合物。SHP-2 的非典型激活 MEK-ERK 和粘附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号通路,导致细胞形态的改变和运动性的增加。磷酸化的 CagA 与 SHP-2 形成的复合物影响 FAK 的活性,进一步触发 Ras/MAPK/ERK 信号通路,促进细胞增殖和分化。此外,磷酸化 CagA 的 EPIYA-A 和 EPIYA-B 与 Csk 特异性相互作用并触发 Csk 的激活。Csk 使 Src 靶标 ezrin 去磷酸化,并减少 CagA 的磷酸化,ezrin 酪氨酸去磷酸化时,促进 CagA 磷酸化依赖的细胞拉长^[30],这种表型可能反映了结节性胃炎宿主细胞的运动性及上皮细胞增生,进而表现为结节状^[31]。

H. pylori 可以长期寄居在感染者的胃中,其毒力因子空泡毒素 A(vacuating cytotoxin A, VacA)渗透到胃壁细胞的顶膜并导致胃酸过少。VacA 可诱导胃壁细胞外 Ca^{2+} 内流,并激活钙蛋白酶,随后 ezrin 在蛋氨酸 469-苏氨酸 470 处发生蛋白水解,导致 ezrin 从壁细胞顶膜释放^[32]。在体外胃上皮细胞中,分泌的 VacA 与胃上皮细胞脂筏受体结合,诱导细胞外 Ca^{2+} 内流,激活 p38 MAPK 信号通路和钙蛋白酶并水解 ezrin,进而破坏顶端膜的细胞骨架肌动

蛋白基础结构,阻止 H,K-ATP 酶向分泌小管募集,由于壁细胞中 ezrin 完整性的丧失,VacA 破坏了顶端微绒毛中肌动蛋白丝的径向排列^[33]。这表明 VacA 破坏了胃壁细胞的顶端膜-细胞骨架间的相互作用^[34]。

Ezrin 是质膜相关蛋白与肌动蛋白细胞骨架交联的衔接蛋白,它集中在上皮细胞的顶端表面,尤其是小肠和胃的微绒毛^[35]。*H. pylori* 与胃上皮细胞的微绒毛密切相关,研究表明,*H. pylori* 与胃腺癌细胞和胃原代细胞的最初接触是由微绒毛介导的。*H. pylori* 被微绒毛紧密包裹,并通过拉链样机制进入细胞。在 *H. pylori* 感染患者的活检中发现细菌被微绒毛包裹,在细菌可见的部位微绒毛减少^[36]。在 *H. pylori* 感染患者的活组织检查中,胃细胞直接在细菌附近形成突起^[37]。因此,*H. pylori* 似乎在调节宿主细胞的微绒毛。Ezrin 蛋白可能在这一过程中发挥了关键作用。在胃中,ezrin 主要在顶叶细胞的顶端小管膜上表达。研究表明在敲低小鼠的顶叶细胞内含有扩张的微管,这些细胞的亚群含有多层结构,而 ezrin 的缺乏会改变胃腺的结构^[7]。由于 ezrin 是微绒毛的一种成分,也是肌动蛋白丝和膜蛋白之间的连接蛋白^[38],这可能对 *H. pylori* 引起的结节性胃炎发病机制具有重要意义。

3 Ezrin 的磷酸化和激活途径影响结节性胃炎粘膜表面形态

3.1 苏氨酸磷酸化调控细胞形态变化

Ezrin 的连接和调控功能被认为是通过其 300 多个氨基酸上的一个或几个潜在位点的磷酸化而发生的。一些磷酸化位点特定于不同的细胞上并最终导致不同的细胞反应。丝氨酸和(或)苏氨酸的磷酸化对 ezrin 的功能活性有直接影响。Ezrin 的功能活性表现在细胞膜上,其参与各种膜表面突起的形成,包括微棘、微绒毛、丝状伪足、褶皱和片状伪足。Ezrin 蛋白的激活涉及两个末端区域的解离,包括质膜结合的 NH₂-末端区域和仅在通过磷酸化激活后才能与 F-肌动蛋白结合的-COOH 末端区域。Ezrin 的-COOH 末端区域含有 Thr567 磷酸化位点,通过 Thr567 磷酸化可消除 N-C 结合构象,进而促进 ezrin 活化^[39]。对于静息状态的胃壁细胞,Thr567 上的 ezrin 磷酸化水平较低,通过刺激环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)途径也不能较大程度的增加(约 40%)。用蛋白磷酸酶抑制剂处理细胞导致 Thr567 磷酸化水平比静息时增

加 400%^[40]。在胃壁细胞中, -COOH 末端苏氨酸磷酸化是其活化和细胞骨架与膜相互作用的重要步骤^[41]。当胃壁细胞在表皮生长因子刺激下, 壁细胞通过 cAMP 途径分泌胃酸, 掺入 ezrin 蛋白的³²P 与磷酸丝氨酸结合, 形成表面折叠^[14]。活化的壁细胞中的 ezrin 在丝氨酸残基中含有³²P, 但在苏氨酸残基中没有³²P, 表明 Thr567 磷酸化在 ezrin 的顶端靶向或与壁细胞分泌活性相关的激活中作用不大。Ezrin 的活性受到多种蛋白激酶的调节, 通过激活 PKA, ezrin 在 Thr567 发生磷酸化。同时, cAMP 也促进了人胚胎肾细胞 293 中 PKA 依赖的 ezrin 磷酸化。因此, ezrin 可能会协调 cAMP 激活的交换蛋白和 PKA 的作用, 调节细胞的扩散和形态变化^[42]。Ezrin 在 Thr567 的磷酸化涉及 Rho 激活途径, Rho 激酶磷酸化会干扰 ezrin 蛋白的分子内和(或)分子间头尾结合。抑制 Rho 活性可增加酸分泌, 而激活 Rho 则抑制酸分泌。Rho 激活途径对壁细胞分泌活性有负面影响。Rho 激活的下游效应之一是 Thr567 对 ezrin 的磷酸化, 引入 Thr567D ezrin 突变体后, 导致 ezrin 的靶向错误和分泌表型的丧失。Rho 激活通常与肌动蛋白纤维的形成和局灶粘连有关。在壁细胞中, 这可能表现为基底外侧表面“挥发性”肌动蛋白池内的细胞骨架活动。在 Thr567D 突变形式的 ezrin 稳定转染的猪肾上皮细胞中, 观察到从无活性的 ezrin 寡聚体向活性单体的转变, 这与表面片状伪足、膜皱褶和微绒毛簇的形成有关^[43]。表达 Thr567D 突变 ezrin 的细胞主要表现出 CFP-Thr567D ezrin (cyan fluorescent protein, CFP) 在基底外侧膜的定位, 改变了壁细胞的极性。这种“基底外侧”的 ezrin 通常与表面的长丝状延伸有关。Thr567 磷酸化模拟物导致 ezrin 的靶向错误, 并改变了壁细胞的分泌表型, 在突变型 Thr567D ezrin 几乎完全在基底外侧膜表达, 通常以致密的、长的和微绒毛突起的形式表达, 细胞极性的这种变化涉及膜和转运蛋白(例如 H, K-ATP 酶)重新分布^[44]。有研究使用荧光活细胞成像、图像量化和原子力显微镜技术发现, 转染 ezrin Thr567D 改变了细胞的整体形态, 并降低了皮层刚性。Ezrin Thr567D 的细胞迁移速度更快, 特别是当 ezrin 在细胞底部积聚时, 迁移方向性更明显^[45]。Thr567D 首先进入根尖膜, 表达水平低, 在 24 h 后主要在基底表面积累, Thr567D 的过表达导致根尖和细胞内膜(包括 H, K-ATP 酶)大量掺入基底表面^[39]。因此抑制 ezrin 在 PKA 靶位点

Thr567 的磷酸化或抑制 ezrin 与肌动蛋白细胞骨架的相互作用对细胞形态产生了显著影响, 进而导致基底周长大幅增加, 胃壁细胞形成多个突起, 这可能是结节性胃炎形成“鸡皮样”突起的主要原因之一。

对于外源表达的 CFP 标记的 Thr567 A ezrin 蛋白, 在适当的分泌物刺激后在形态和功能上有所变化^[45]。壁细胞的主要膜蛋白, 特别是 H, K-ATP 酶发生了重新定位。在 Thr567 A 突变体的细胞中, H, K-ATP 酶从其典型的细胞质小管泡分布转移到根尖膜液泡。然而, 在表达 Thr567D 突变 ezrin 的细胞中, H, K-ATP 酶倾向于在基底外侧膜上与 Thr567D 共定位, 表明这种膜蛋白与体内所见的表面完全不同。在正常的静息细胞中, ezrin 蛋白主要存在于顶端膜的微绒毛中, 而在基底外侧膜上较少。在 ezrin 敲除小鼠中, ezrin 的表达显著降低, 壁细胞充满了富含 H, K-ATP 酶的小管泡, 但根尖小管表面和微绒毛大大减少。Ezrin 的过度表达可能导致与 ezrin 敲低相反的反应, 即过量的 ezrin 固定到质膜上, 促进富含肌动素的微绒毛结构的产生^[46]。Thr567 磷酸化对于靶向 ezrin 蛋白极性功能至关重要。在 Rho 活性较低的壁细胞中, ezrin 定位于顶部表面, 而 Thr567 磷酸化时, 基底外侧膜微绒毛发生扩张。当小管囊泡被富集到根尖膜液泡时, Thr567 A 突变细胞倾向于维持较小的根尖膜液泡, 而非通常与质子分泌状态相关的大根尖膜液泡, 这可能是由于 K⁺ 和 Cl⁻ 通道没有被激活^[39]。非活性的 ezrin-Thr567A 在细胞核周围积聚, 虽然不影响细胞迁移, 但会导致肌动蛋白纤维显著增加、核体积减小和细胞骨架刚性增加, 表达 ezrin-Thr567A 的细胞可能无法形成稳定的膜与肌动蛋白连接。

3.2 丝氨酸磷酸化调控胃壁细胞极化

丝氨酸的磷酸化对胃壁细胞顶端膜和肌动蛋白细胞骨架起到关键作用。通过组胺触发胃酸分泌发现 ezrin 蛋白 Ser66 位点被磷酸化。将重组的 ezrin 蛋白与 PKA 催化的亚单位一起孵育, 结果在 ezrin 上定位了 PKA 介导的磷酸化位点 Ser66。Ezrin 上 Ser66 的突变改变了与组胺刺激相关的根尖膜动力学^[47], 这表明 ezrin 上 Ser66 的磷酸化是胃壁细胞质子泵动员和极化分泌所必需的^[48]。研究表明 ezrin 的磷酸化是动态的, 并且与组胺刺激的壁细胞分泌相关。Ser66 磷酸化的改变并没有改变 ezrin 与细胞骨架的结合, 但却调节了顶端膜扩张的

活性,进而表明 ezrin 的 -COOH 末端结构与肌动蛋白结合,而它的 NH₂-末端结构与质膜近端其他蛋白质结合。有研究表明,在参与 NH₂-末端结构与质膜近端结合蛋白在人胎盘细胞分离出来,是 50 kDa 磷酸化蛋白的 EBP50 (ezrin-radixin-moesin-binding phosphoprotein 50, EBP50)^[49]。然而,在胃壁细胞中 EBP50 表现的结果为阴性。因此,ezrin 很可能与 EBP50 的相似蛋白结合,EBP50 介导 ezrin 与顶壁细胞的顶质膜相关联。由于壁细胞激活涉及到 H, K-ATP 酶的易位,而突变体 ezrin S66 A 却阻断顶质膜动力学过程和 H, K-ATP 酶易位过程^[50]。在组胺刺激大约 15 min 后,在胃壁细胞中磷酸化的 S66D 突变体胃酸分泌达到峰值,这表明丝氨酸磷酸化是激活过程的前提条件。实际上, Ser66 磷酸化的 ezrin 突变体 S66D 会导致壁细胞呈现部分激活的表型,这表明单独磷酸化 Ser66 并不足以实现完全激活。完全激活可能需要一个与 Ser66 磷酸化的其他通路。有研究发现 Ser66 的磷酸化诱导 ezrin 的构象变化,使其能够与突触合蛋白 3 结合,并为 H, K-ATP 酶的运输提供依据^[50]。同时 PKA 介导的 Ser66 磷酸化调节 ezrin 与 WWOX 基因的相互作用,确定了其在顶叶细胞活化中的功能作用^[51]。此外,ezrin 在 Ser366 和 Ser412 的磷酸化对激活过程有协同作用。PKA 介导的 ezrin 磷酸化在胃壁细胞分泌中具有相关性。当 PKA 被激活时,它可以保护 ezrin 免受钙蛋白酶 I 介导的蛋白水解。钙蛋白酶 I 的激活能够切割 ezrin,并使其从胃壁细胞顶膜释放,PKA 可以保护 ezrin 免受钙蛋白酶介导的蛋白水解。S66D 突变体 ezrin 对钙蛋白酶 I 介导的蛋白水解有抵抗力,而野生型和 S66 A 突变体则表现敏感。特别是在胃壁细胞中,表达模拟磷酸化的 S66D 突变体可以使 ezrin 对钙蛋白酶 I 介导的蛋白水解具有抵抗力。这些发现表明,PKA 对 ezrin 的磷酸化在决定其对钙蛋白酶 I 切割的敏感性方面起着重要作用^[52]。磷酸化 ezrin 对钙蛋白酶 I 的敏感性的调解提供了结构性和功能性的证据,进一步支持 ezrin 作为顶端膜和肌动蛋白细胞骨架间联系的关键作用。

4 结论

本篇综述对 ezrin 蛋白的功能及其磷酸化在 *H. pylori* 感染引发的结节性胃炎中的作用机制进行了深入探讨。Ezrin 蛋白负责调节细胞皮层特定区域

结构和功能,其苏氨酸的磷酸化抑制 ezrin 与肌动蛋白细胞骨架的相互作用,影响胃壁细胞形态;丝氨酸的磷酸化影响胃壁细胞顶端膜和肌动蛋白细胞骨架的关联。随着对 ezrin 蛋白的功能及磷酸化的进一步研究,将有助于揭示 ezrin 蛋白在 *H. pylori* 感染的结节性胃炎的发生和发展中的生物学机制,为 ezrin 蛋白作为结节性胃炎潜在的治疗靶点提供新思路。

参考文献:

- [1] ALI M, KHRAMUSHIN A, YADAV V K, et al. Elucidation of short linear motif-based interactions of the FERM domains of ezrin, radixin, moesin, and merlin [J]. *Biochemistry*, 2023, 62(11): 1594–1607.
- [2] AGBOR T A, DEMMA Z C, MUMY K L, et al. The ERM protein, ezrin, regulates neutrophil transmigration by modulating the apical localization of MRP2 in response to the SipA effector protein during *Salmonella* Typhimurium infection [J]. *Cell Microbiol*, 2011, 13(12): 2007–2021.
- [3] SENJU Y, TSAI F C. A biophysical perspective of the regulatory mechanisms of ezrin/radixin/moesin proteins [J]. *Biophys Rev*, 2022, 14(1): 199–208.
- [4] PONUWEI G A. A glimpse of the ERM proteins [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 35.
- [5] KAWAGUCHI K, ASANO S. Pathophysiological roles of actin-binding scaffold protein, ezrin [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3246.
- [6] LIANG F, WANG Y, SHI L, et al. Association of Ezrin expression with the progression and prognosis of gastrointestinal cancer: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 93186–93195.
- [7] YOSHIDA S, YAMAMOTO H, TETSUI T, et al. Effects of ezrin knockdown on the structure of gastric glandular epithelia [J]. *J Physiol Sci*, 2016, 66(1): 53–65.
- [8] SOUSA D A, SILVA K V G C, PARANHOS J E S, et al. Ezrin immunoexpression in gastric cells of domestic cats infected with *Helicobacter* spp [J]. *Res Vet Sci*, 2023, 154: 84–88.
- [9] KANG H S, HONG S N, PARK H R, et al. Proteomics analysis for *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa [J]. *Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*, 2014, 64(1): 10–17.
- [10] LOUVET-VALLÉE S. ERM proteins: from cellular architecture to cell signaling [J]. *Biol Cell*, 2000, 92(5): 305–316.
- [11] GOULD K L, COOPER J A, BRETSCHER A, et al. The protein-tyrosine kinase substrate, p81, is homologous to a chicken microvillar core protein [J]. *J Cell Biol*, 1986, 102(2): 660–669.
- [12] BRETSCHER A, EDWARDS K, FEHON R G. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(8): 586–599.
- [13] LUU A K, VILORIA-PETIT A M. Targeting

- mechanotransduction in osteosarcoma: a comparative oncology perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7595.
- [14] HANZEL D, REGGIO H, BRETSCHER A, et al. The secretion-stimulated 80K phosphoprotein of parietal cells is ezrin, and has properties of a membrane cytoskeletal linker in the induced apical microvilli [J]. *EMBO J*, 1991, 10(9): 2363–2373.
- [15] SCHUBERT M L. Gastric secretion [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(6): 578–582.
- [16] YANG S, GUO X, DEBNATH G, et al. Protein 4.1R links E-cadherin/beta-catenin complex to the cytoskeleton through its direct interaction with beta-catenin and modulates adherens junction integrity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788(7): 1458–1465.
- [17] Kamada T, Tanaka A, Yamanaka Y, et al. Nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with diffuse-type gastric cancer in young patients [J]. *Digest Endosc*, 2007, 19(4): 180–184.
- [18] 年媛媛, 张红杨, 孟宪梅, 等. 结节性胃炎患者难治性幽门螺杆菌感染的耐药分析和治疗 [J]. *胃肠病学*, 2021, 26(1): 35–38.
- NIAN Y Y, ZHANG H Y, MENG X M, et al. Analysis of drug resistance and treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection in patients with nodular gastritis [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2021, 26(1): 35–38.
- [19] KAMADA T, SHIOTANI A, HARUMA K. Nodular gastritis and gastric cancer in young adult [J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(10): 1807–1811.
- [20] ONAL E D. Is nodular gastritis a precancerous condition? [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(8): 2241.
- [21] NAKAMURA S, MITSUNAGA A, IMAI R, et al. Clinical evaluation of nodular gastritis in adults [J]. *Digest Endosc*, 2007, 19(2): 74–79.
- [22] BACKERT S, SELBACH M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis [J]. *Cell Microbiol*, 2008, 10(8): 1573–1581.
- [23] Tammer I, Brandt S, Hartig R, et al. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(4): 1309–1319.
- [24] ZEAITER Z, HUYNH H Q, KANYO R, et al. CagA of *Helicobacter pylori* alters the expression and cellular distribution of host proteins involved in cell signaling [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2008, 288(2): 227–234.
- [25] SELBACH M, MOESE S, HURWITZ R, et al. The *Helicobacter pylori* CagA protein induces cortactin dephosphorylation and actin rearrangement by c-Src inactivation [J]. *EMBO J*, 2003, 22(3): 515–528.
- [26] TEGTMEYER N, BACKERT S. Role of Abl and Src family kinases in actin-cytoskeletal rearrangements induced by the *Helicobacter pylori* CagA protein [J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(11): 880–890.
- [27] CHICHIRAU B E, DIECHLER S, POSSELT G, et al. Tyrosine kinases in *Helicobacter pylori* infections and gastric cancer [J]. *Toxins*, 2019, 11(10): 591.
- [28] SELBACH M, MOESE S, BACKERT S, et al. The *Helicobacter pylori* CagA protein induces tyrosine dephosphorylation of ezrin [J]. *Proteomics*, 2004, 4(10): 2961–2968.
- [29] Bansala R, Kumar N. The pro-oncogenic role of CagA in *Helicobacter pylori* infected patients [J]. *Int J Res Anal Rev*, 2021, 8(3): 764–773.
- [30] JONES K R, WHITMIRE J M, MERRELL D S. A tale of two toxins: *Helicobacter pylori* CagA and VacA modulate host pathways that impact disease [J]. *Front Microbiol*, 2010, 1: 115.
- [31] NGOYI E O, GUILLOTEAU C, BENEJAT L, et al. CagA and VacA *Helicobacter pylori* pathogenicity factors in Brazzaville, Congo [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 9(4): 186.
- [32] ZHANG Q Q, XIE M, GUO R X, et al. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on salivary pepsin concentration in patients with laryngopharyngeal reflux [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(11): 5289–5297.
- [33] SMOLKA A J, BACKERT S. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(6): 609–618.
- [34] WANG F, XIA P, WU F, et al. *Helicobacter pylori* VacA disrupts apical membrane-cytoskeletal interactions in gastric parietal cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(39): 26714–26725.
- [35] ANDRÉOLI C, MARTIN M, BORGNE R L, et al. Ezrin has properties to self-associate at the plasma membrane [J]. *J Cell Sci*, 1994, 107(Pt 9): 2509–2521.
- [36] GASBARRINI G, BONVICINI F. Interaction between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa revisited by electron microscopy: still something new to debate? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5312–5316.
- [37] DIESING A K, NOSSOL C, FABER-ZUSCHRATTER H, et al. Rapid interaction of *Helicobacter pylori* with microvilli of the polar human gastric epithelial cell line NCI-N87 [J]. *Anat Rec*, 2013, 296(12): 1800–1805.
- [38] LIM J W, KIM H, KIM J M, et al. Cellular stress-related protein expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial AGS cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(8): 1624–1634.
- [39] ZHU L, CROTHERS J Jr, ZHOU R, et al. A possible mechanism for ezrin to establish epithelial cell polarity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(2): C431–C443.
- [40] TACHIBANA K, HAGHPARAST S M, MIYAKE J. Inhibition of cell adhesion by phosphorylated Ezrin/Radixin/Moesin [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(6): 502–512.
- [41] ZHU L, ZHOU R, METTLER S, et al. High turnover of ezrin T567 phosphorylation: conformation, activity, and cellular function [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(3): C874–C884.
- [42] PARNELL E, KOSCHINSKI A, ZACCOLO M, et al.

Phosphorylation of ezrin on Thr567 is required for the synergistic activation of cell spreading by EPAC1 and protein kinase A in HEK293T cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(7): 1749–1758.

[43] ZHU L, HATAKEYAMA J, CHEN C, et al. Comparative study of ezrin phosphorylation among different tissues; more is good; too much is bad [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(1): C192–C202.

[44] ZHOU R, ZHU L, KODANI A, et al. Phosphorylation of ezrin on threonine 567 produces a change in secretory phenotype and repolarizes the gastric parietal cell [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 19): 4381–4391.

[45] ZHANG X, FLORES L R, KEELING M C, et al. Ezrin phosphorylation at T567 modulates cell migration, mechanical properties, and cytoskeletal organization [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 435.

[46] TIAN T, LINDELL S L, LAM M, et al. Ezrin functionality and hypothermic preservation injury in LLC-PK1 cells [J]. *Cryobiology*, 2012, 65(1): 60–67.

[47] JIANG H, WANG W, ZHANG Y, et al. Cell polarity kinase MST4 cooperates with cAMP-dependent kinase to orchestrate

Histamine-stimulated acid secretion in gastric parietal cells [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28272–28285.

[48] ZHOU R, CAO X, WATSON C, et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(37): 35651–35659.

[49] LV X G, LEI X F, JI M Y, et al. Clinical significance of EBP50 overexpression assessed by quantum dot analysis in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(6): 1844–1848.

[50] YU H, ZHOU J, TAKAHASHI H, et al. Spatial control of proton pump H, K-ATPase docking at the apical membrane by phosphorylation-coupled ezrin-syntaxin 3 interaction [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(48): 33333–33342.

[51] JIN C, GE L, DING X, et al. PKA-mediated protein phosphorylation regulates ezrin-WWOX interaction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341(3): 784–791.

[52] WANG H, GUO Z, WU F, et al. PKA-mediated protein phosphorylation protects ezrin from calpain I cleavage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(2): 496–501.

[收稿日期]2024-01-11

(上接第 67 页)

[24] BELL H N, HUBER A K, SINGHAL R, et al. Microenvironmental ammonia enhances T cell exhaustion in colorectal cancer [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 134–149, e6.

[25] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程 [M]. 北京:人民军医出版社, 2011.

SUN Y. Advanced course in clinical oncology [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2011.

[26] FU B, YACHIDA S, MORGAN R, et al. Clinicopathologic and genetic characterization of traditional serrated adenomas of the colon [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 356–366.

[27] TSAI J H, LIAU J Y, LIN Y L, et al. Traditional serrated adenoma has two pathways of neoplastic progression that are distinct from the sessile serrated pathway of colorectal carcinogenesis [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(10): 1375–1385.

[28] KIM K H, KIM K O, JUNG Y, et al. Clinical and endoscopic characteristics of sessile serrated adenomas/polyps with dysplasia/adenocarcinoma in a Korean population: a Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) multicenter study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3946.

[29] JARAVAZA D R, RIGBY J M. Hyperplastic polyp or sessile serrated lesion? The contribution of serial sections to reclassification [J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 140.

[30] MURAKAMI T, KUROSAWA T, FUKUSHIMA H, et al. Sessile serrated lesions: Clinicopathological characteristics, endoscopic diagnosis, and management [J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(6): 1096–1109.

[收稿日期]2023-11-01