



УДК 57.016.4+616-006.6

## МЕТАБОЛИЗМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОГРЕССИЯ ОПУХОЛЕЙ

© 2022 г. И. И. Хегай\*, #

\*Институт цитологии и генетики СО РАН, Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 10

Поступила в редакцию 12.04.2021 г.

После доработки 25.05.2021 г.

Принята к публикации 28.05.2021 г.

Наследственные и соматические мутации, инициирующие возникновение раковых клеток, — это ключевой, но не единственный фактор прогрессии опухолей. Для активации роста опухоли необходимо тесное взаимодействие с микроокружением. Межклеточное вещество функционирует одновременно как биомеханическая поддерживающая среда и как активное звено в сигнальной коммуникации клеток. Основной пластический компонент межклеточного вещества — гиалуроновая кислота (гиалуронан). Пролиферация и метастазирование опухолей сопровождаются предварительным накоплением гиалуроновой кислоты. Важный фактор малигнизации опухолей — соотношение активности гиалуронансинтаз и гиалуронидаз. Локализованные на клеточной мембране гиалуронансинтазы образуют высокомолекулярный сополимер D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина. Мегаполимеры гиалуронана ингибируют пролиферацию и миграцию клеток. Под действием гиалуронидаз происходит фрагментирование гиалуронана. В опухолях наблюдается повышенный уровень экспрессии гиалуронидазы *HYAL1*, образующей низкомолекулярные олигомеры. В отличие от высокомолекулярных форм, низкомолекулярный гиалуронан активирует внутриклеточную трансдукцию пролиферативных сигналов. Регуляторные эффекты гиалуронана реализуются при взаимодействии со специфическими мембранными рецепторами. Рецептор CD44 участвует во всех метаболических и сигнальных реакциях гиалуронана. Действие рецепторных комплексов гиалуронан—CD44 зависит от линейных размеров полимерного лиганда. Связывание CD44 с низкомолекулярными олигомерами активирует в клетках протеинкиназу B и каскад митоген-активируемых протеинкиназ, инициируя локальный ангиогенез и рост опухоли. Мегаполимерные молекулы гиалуронана оказывают обратное ингибирующее воздействие на опухоли за счет высоковалентной кластеризации CD44 и конкуренции с низковалентными олигомерами гиалуроновой кислоты. Ангиогенный эффект наблюдается у фракций гиалуронана в диапазоне 4–20 кДа. Олигомеры гиалуроновой кислоты стимулируют пролиферацию, активируя взаимодействие CD44 с рецепторами эпидермального фактора роста (EgfrB2) и киназой фокальной адгезии (FAK). Тканеспецифичные рецепторные белки гиалуронана выполняют более узкие функции. Рецепторы LYVE-1 и HARE участвуют в эндоцитозе гиалуронана и катаболизме в лимфатической системе, печени, почках, селезенке. RHAMM контролирует миграционные и адгезивные эффекты гиалуронана в опухолях. Toll-подобные рецепторы TLR4 стимулируют опухолевый ангиогенез, активируя в эндотелиальных клетках сигнальный путь NF-κB.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, гиалуронансинтаза, гиалуронидаза *HYAL1*, рецептор CD44, LYVE-1, RHAMM, HARE, TLR4, NF-κB

DOI: 10.31857/S0132342322050116

### СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	508
БИОСИНТЕЗ И БИОДЕГРАДАЦИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	510
СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЦЕПТОРОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	511
КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАНА.....	514
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	515

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....516

#### ВВЕДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота — основной макромолекулярный компонент соединительной ткани. Впервые это вещество было выделено из стекловидного тела глаза (греч. *hyalos*), что в дальнейшем нашло отражение в его названии [1]. В водной среде гиалуроновая кислота находится в промежуточной полианионной форме, вследствие чего широко употребляется синоним гиалуронан

# Автор для связи: (эл. почта: khegay@bionet.nsc.ru).

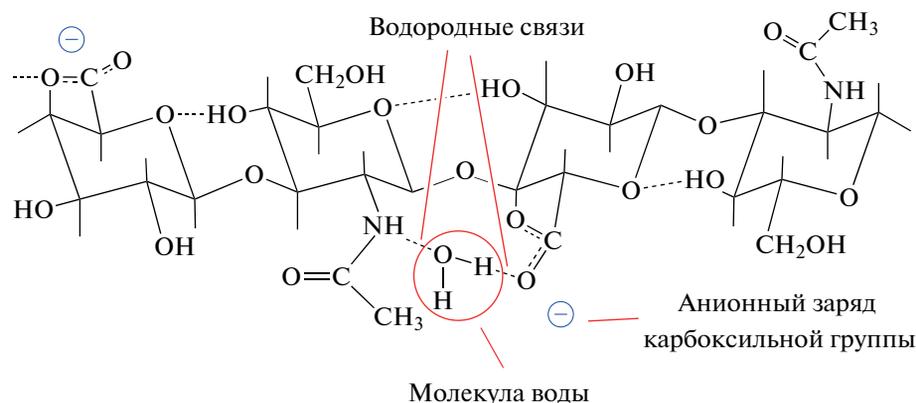


Рис. 1. Структура гиалуронана в водных растворах. Пунктиром показаны внутримолекулярные и межмолекулярные водородные связи. Рисунок адаптирован из статьи Fallacara et al. [3].

[2]. Химическая структура молекулы представляет собой сополимер из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно β-1,4- и β-1,3-гликозидными связями. β-Конформация моносахаридов способствует образованию энергетически выгодной конфигурации молекулы с опти-

мальным расположением функциональных групп. Гиалуроновая кислота – единственный несulfатированный линейный гликозаминогликан. В отличие от sulfатированных гликозаминогликанов, взаимодействующих преимущественно с белками с образованием ковалентно сшитых протеогликанов, гиалуроновая кислота связывается прежде всего с водой в межклеточном веществе. Карбоксильные, гидроксильные и ацетамидные группы анионного гетерополисахарида придают молекуле гидрофильные свойства. Фиксация воды происходит за счет образования межмолекулярных водородных связей с карбоксильной и ацетамидной группами, расположенными в соседних мономерных звеньях гиалуронана (рис. 1) [3]. Число сольватированных молекул зависит от длины полимера.

Гиалуроновая кислота выполняет функцию основного депо внеклеточной воды в межклеточном матриксе. Высокая гигроскопичность определяет такие уникальные физико-химические свойства гиалуронана, как упругость в составе гиалинового хряща, смачиваемость в синовиальной жидкости суставов и способность образовывать гели. Вязкость гелей зависит от размеров молекул гиалуроновой кислоты и массы гидратной оболочки [4]. Гели гиалуроновой кислоты нетоксичны и активно используются для синтеза трехмерных скаффолдов в клеточной и тканевой биотехнологии. Скаффолды на основе гиалуронана, модифицированного винильными группами, применяются в клеточной терапии ожогов кожи [5]. Действие молекулярных форм гиалуроновой кислоты распространяется на сигнальные механизмы, сопровождающие деление, миграцию и адгезию клеток. Регуляторные эффекты гиалуроновой кислоты реализуются при взаимодействии со специфическими рецепторами и оказывают влияние практически на все стадии морфогенеза нормальных и опухолевых тканей, участвуя в ак-

Сокращения: АКТ – протеинкиназа В (AKR thymoma oncogene); CD44 – кластер дифференцировки 44 (cluster of differentiation 44); ERK1/2 – киназа 1/2, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase 1/2); ERM – эзрин, радиксин, моззин (ezrin, radixin, moesin); EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor); ErbB2 – рецептор B2 эпидермального фактора роста (erythroblastic leukemia oncogene homolog B2); FAK – киназа фокальной адгезии (focal adhesion kinase); HARE – рецептор эндоцитоза гиалуронана (hyaluronan receptor for endocytosis); HAS1, 2, 3 – гиалуронансинтазы 1, 2, 3 (hyaluronan synthases 1, 2, 3); HYAL1, 2 – гиалуронидазы 1, 2 (hyaluronidases 1, 2); IGF1R-β – рецептор β инсулиноподобного фактора роста (insulin-like growth factor-1 receptor β); ИкВ – ингибитор транскрипционного фактора каппа В (inhibitor каппа В); ИКК – киназа ингибитора транскрипционного фактора каппа В (IkB kinase); LYVE-1 – лимфатический эндотелиальный рецептор гиалуронана 1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1); MAPK – каскад митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen activated protein kinases); MD-2 – фактор 2 миелоидной дифференцировки (myeloid differentiation factor 2); MEK1 – киназа 1 митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase kinase); MyD88 – адаптерный белок, содержащий TIR-домен (myeloid differentiation primary response 88); NF-κB – транскрипционный фактор каппа В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); PDGFR-β – рецептор бета тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor beta); PI3K – фосфоинозитид 3-киназа (phosphoinositide 3-kinase); PIP2 – фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate); RHAMM – рецептор опосредованной гиалуронаном подвижности (receptor for hyaluronan mediated motility); TGFBR – рецептор трансформирующего фактора роста (transforming growth factor receptor); TIR – домен гомологии Toll и интерлейкина-1 (Toll-interleukin-1 receptor); TIRAP – адаптерный белок, содержащий TIR-домен (Toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein); TLR4 – Toll-подобный рецептор 4 (Toll-like receptor 4); VEGFR3 – рецептор 3 васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptor 3).

тивации либо в ингибировании клеточной пролиферации в зависимости от молекулярного веса лиганда [6, 7]. Различные типы молекул гиалуронана формируются в результате сбалансированного действия ферментов синтеза и гидролиза гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота характеризуется достаточно высокой скоростью метаболизма, в сутки обновляется примерно треть от ее содержания в организме [8].

## БИОСИНТЕЗ И БИОДЕГРАДАЦИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ферментативный синтез гиалуроновой кислоты выполняют гомологичные гиалуронансинтазы HAS1, HAS2 и HAS3, интегрированные в плазматическую мембрану фибробластов, макрофагов, эндотелиоцитов соединительной ткани и эпидермальных кератиноцитов [9, 10]. В отличие от большинства гликозаминогликанов, формирующихся в аппарате Гольджи одновременно со структурными белками, гиалуроновая кислота собирается в полимерную цепь из моносахаридов непосредственно на поверхности клетки с внутренней стороны клеточной мембраны. Синтезированные молекулы проходят сквозь мембрану и выводятся во внеклеточное пространство через каналы, образованные гиалуронансинтазами. В качестве источника энергии в реакции полимеризации используется уридинтрифосфат (УТР). Моносахариды предварительно вступают в реакцию с УТР и после отщепления одной фосфатной группы образуют UDP-активированный субстрат. Присоединение моносахаридного звена к цепи и продвижение сквозь мембрану сопровождается отщеплением UDP [11]. Гены, кодирующие гиалуронансинтазы HAS, локализованы в разных хромосомах и характеризуются различным уровнем экспрессии в зависимости от типа клеток [12]. Изоферменты гиалуронансинтазы синтезируют продукты различной длины и обеспечивают широкую вариабельность физиологических эффектов гиалуронана в тканях. На культурах клеток показано, что фермент HAS1 синтезирует у млекопитающих полимер с молекулярной массой в диапазоне от  $2 \times 10^2$  до  $2 \times 10^3$  кДа. HAS2 продуцирует более крупные молекулы, превышающие  $2 \times 10^3$  кДа, а для HAS3 характерны более короткие цепи  $\sim 1 \times 10^2$  кДа [13]. У человека и мыши HAS1 и HAS2 синтезируют длинные полимеры размером до  $4 \times 10^3$  кДа, а HAS3 — относительно короткие, менее  $3 \times 10^2$  кДа. Синтаза HAS3 обладает наиболее высокой ферментативной активностью [14]. В то же время эксперименты на мышах с нокаутом генов показали, что ключевое значение имеет гиалуронансинтаза HAS2 — отсутствие фермента вызывает преждевременную гибель на стадии эмбрионов [15]. Мыши с нокаутом генов *HAS1* и

*HAS3* не имели отклонений в развитии и давали фертильное потомство [16].

Уровень транскрипции гиалуронансинтаз регулируется ростовыми факторами и цитокинами. Экспрессия HAS1 и HAS2 в фибробластах дермы кожи активируется трансформирующим фактором роста TGF- $\beta$ 1 и хемокином SDF-1 [17, 18]. Эпидермальный фактор роста EGF стимулирует экспрессию HAS2 и секрецию гиалуронана в эпидермальных кератиноцитах [19]. Во многих опухолевых тканях наблюдается сверхэкспрессия отдельных изоформ гиалуронансинтаз и предварительное накопление гиалуронана до начала структурной реорганизации и неоваскуляризации. Показано, что ингибирование активности синтаз HAS2 и HAS3 изменяет структуру перичеллюлярного матрикса и останавливает митотическую активность опухолевых клеток простаты [20]. Существуют регуляторные цепи с обратной связью между синтезом и деградацией гиалуроновой кислоты. Так, работа ферментов HAS1 и HAS2 приводит к увеличению концентрации гиалуронана с большим молекулярным весом, а высокомолекулярные фракции, в свою очередь, обладают свойством активировать гиалуронидазы — ферменты, катализирующие обратный гидролиз макромолекул [21].

Биодеградация гиалуроновой кислоты осуществляется за счет последовательного расщепления с участием нескольких ферментов в зависимости от исходных размеров полимерного субстрата. В геноме человека и мыши локализованы шесть гомологичных генов, кодирующих ферменты с гиалуронидазной активностью [22]. Основную функцию выполняют повсеместно экспрессирующиеся гиалуронидазы HYAL1 и HYAL2 [23]. На начальных стадиях гидролиза высокомолекулярного гиалуронана активен фермент HYAL2. На C-конце молекулы HYAL2 содержится гликолипид гликозилфосфатидилинозитол, фиксирующий фермент на клеточной мембране. HYAL2 разрезает внеклеточную гиалуроновую кислоту на фрагменты  $\sim 2 \times 10$  кДа. Далее молекулы гиалуронана вступают во взаимодействие с локализованными на мембране рецепторными белками, собираются в кластеры и упаковываются в липидные эндосомы [24]. Интернализация и эндоцитоз гликан-рецепторных комплексов — это клатрин-зависимые процессы [25]. Эндосомы втягиваются внутрь, теряют клатриновую оболочку и сливаются с лизосомами [26, 27]. В лизосомальных везикулах продолжается дальнейший гидролиз гиалуронана. Фермент гиалуронидаза HYAL1 расщепляет молекулы до уровня тетрамеров, а лизосомальные гидролазы  $\beta$ -глюкуронидаза и  $\beta$ -*N*-ацетилглюкозаминидаза превращают их в отдельные дисахариды и моносахариды [8, 21, 22]. В опухолях часто обнаруживается повышенный уровень экспрессии гиалуронидазы HYAL1. Дан-

ный фермент обладает максимальной активностью в условиях ацидозного закисления среды, характерного для опухолевых тканей [28, 29]. Показано, что экспрессия гена *HYAL1* в опухолях регулируется эпигенетическими факторами – метилированием либо деметилированием промоторной области [30]. В нормальном физиологическом состоянии наблюдается сбалансированная активность гиалуронидаз. Фермент *HYAL2* образует фрагменты гиалуронана, способные вовлекаться в эндоцитозные кавеолы, а внутриклеточная гиалуронидаза *HYAL1* редуцирует их до состояния субстрата, используемого для синтеза новой гиалуроновой кислоты [31].

В процессе биосинтеза и биодegradации гиалуронана в ферментативных реакциях участвует ряд вспомогательных белков. В данную группу входят белки, обладающие способностью образовывать ионные связи с гиалуронатом. Собранные по этому признаку белки образуют гетерогенное семейство гиаладгеринов. Гиаладгерины присутствуют в межклеточном матриксе, на клеточных мембранах и внутри клеток. Взаимодействие с гиалуронатом осуществляется по имеющимся в гиаладгеринах специфическим связывающим доменам. Обычно в их состав входит пептидный фрагмент, состоящий из ~100 а.о., впервые выделенный из протеинов хряща и впоследствии идентифицированный как консенсусный связывающий модуль. Третичная структура связывающего модуля представляет собой глобулу из двух  $\alpha$ -спиралей и двух антипараллельных  $\beta$ -складчатых трехцепочечных листов, стабилизированных двумя консервативными дисульфидными мостиками и способных самостоятельно с высокой аффинностью связываться с гиалуронатом [32]. Наиболее хорошо изучена структура связывающего домена в молекуле агрекана–протеогликана, фиксирующего гиалуроновую кислоту вместе с водой в гиалиновом хряще. *N*-Концевой глобулярный субдомен G1 состоит из иммуноглобулинового модуля и тандема консенсусных связывающих модулей. Следующие за субдоменом G1 гомологичные субдомены G2 и G3 разделены гликозаминогликановой вставкой и участвуют в процессинге и секреции агрекана. На *C*-конце расположен трансмембранный домен. Связывающие домены большинства гиалуронан-связывающих белков имеют структуру, гомологичную глобулярному субдомену G1 агрекана в различной комбинации с иммуноглобулиновыми модулями и трансмембранными доменами. Специфичный для головного мозга гиаладгерин *BVAL1* представляет собой транскрипированный с *C*-конца связывающий домен агрекана с сохранившимися на *N*-конце глобулярным субдоменом G1. Связывающий домен интегрального белка CD44 состоит из единичного консенсусного связывающего модуля, фланкированного трансмембранным доменом,

гликозаминогликановой вставкой и цитоплазматическим доменом [33]. Гиаладгерины, локализованные на клеточных мембранах, выполняют функцию трансмембранных рецепторов, опосредующих сигнальные эффекты гиалуронана.

## СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЦЕПТОРОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Наиболее важный мембранный рецептор гиалуронана – повсеместно экспрессирующийся интегральный гликопептид CD44, участвующий в связывании свободных молекул внеклеточной гиалуроновой кислоты для последующего включения в состав эндосом [34]. Помимо эндоцитоза рецепторы CD44 участвуют в сигнальной трансдукции пролиферативных эффектов гиалуронана. Сигнальная функция рецепторных комплексов CD44–гиалуронан проявляется в способности самостоятельно и в качестве корецепторов ростовых факторов регулировать клеточную пролиферацию, миграцию и адгезию. В нормальных тканях преимущественно экспрессируется стандартная изоформа CD44. В кератиноцитах, макрофагах и, наиболее часто, в опухолях выявляются альтернативные сплайсированные варианты CD44. Включение дополнительных экзонов происходит в участки транскрипта, кодирующие внеклеточный домен [35]. Для злокачественных опухолевых клеток характерны конститутивная экспрессия CD44 и альтернативный сплайсинг. Альтернативные изоформы CD44 повышают адгезию и выживаемость опухолевых клеток, ингибируя апоптоз [36]. В опухолях наблюдается повышенная концентрация гиалуроновой кислоты. Гиалуронан – основной лиганд для всех изоформ CD44. Взаимодействие CD44 с высокомолекулярным гиалуронатом способствует формированию гликокаликсной оболочки, защищающей от действия цитотоксических факторов, а рецепторные комплексы с низкомолекулярными фрагментами гиалуронана инициируют миграцию клеток и ангиогенез [37]. Механизм действия CD44 сопряжен с тирозинкиназными рецепторами и внутри клетки переключается на пролиферативные сигнальные каскады. Эктодомен CD44, посттрансляционно модифицированный хондроитинсульфатом, способен связываться с фактором роста фибробластов FGF, васкулоэндотелиальным фактором роста VEGF и фактором роста гепатоцитов HGF [38, 39]. Посттрансляционное фосфорилирование трансмембранного и цитоплазматического доменов CD44 увеличивает сродство эктодомена к рецепторам эпидермального фактора роста EGFR, инсулиноподобного фактора роста IGF1R- $\beta$ , тромбоцитарного фактора роста PDGFR- $\beta$  и трансформирующего фактора роста TGFR. Взаимодействие CD44 с ростовыми факторами и рецепторами ростовых факторов

активирует сигнальные пути фосфоинозитид-3-киназа/АКТ и каскад митоген-активируемых протеинкиназ, обеспечивая повышенную выживаемость и рост опухолевых клеток [40].

Миграционные эффекты CD44 опосредуются через изменение свойств кортикального актинового цитоскелета. Цитоплазматический домен CD44 способен связываться с белками семейства ERM. Три близкородственных белка-паралога — эзрин, радиксин и моззин — функционируют как кросс-линкеры, связывающие плазматическую мембрану с актиновым цитоскелетом [38]. В свободном состоянии белки ERM замкнуты в кольцо, внутри которого *N*-концевой домен сцеплен с собственным *C*-концом. Взаимодействие *N*-концевого домена с фосфолипидом PIP2 и фосфорилирование консервативного треонина в *C*-концевом домене размыкает кольцо и активирует на *N*-конце сайты связывания с мембраной, а на *C*-конце — связь с актиновыми филаментами [41, 42]. *N*-Концевой домен белков ERM прикрепляется к рецептору CD44 через сайт анкирина. Анкирины участвуют в присоединении кортикального актинового цитоскелета к трансмембранным белкам в эритроцитах и нервной ткани [43]. Центральная часть молекулы белков ERM представлена  $\alpha$ -спиральным сегментом, связывающим регуляторные субъединицы протеинкиназы A, а *C*-концевой домен непосредственно фиксируется на  $\beta$ -актине [44]. Важная сигнальная функция белков ERM — активация протеинкиназы A и одновременно с этим пространственно-временная компартиментализация cAMP-зависимых процессов внутри клетки [45].

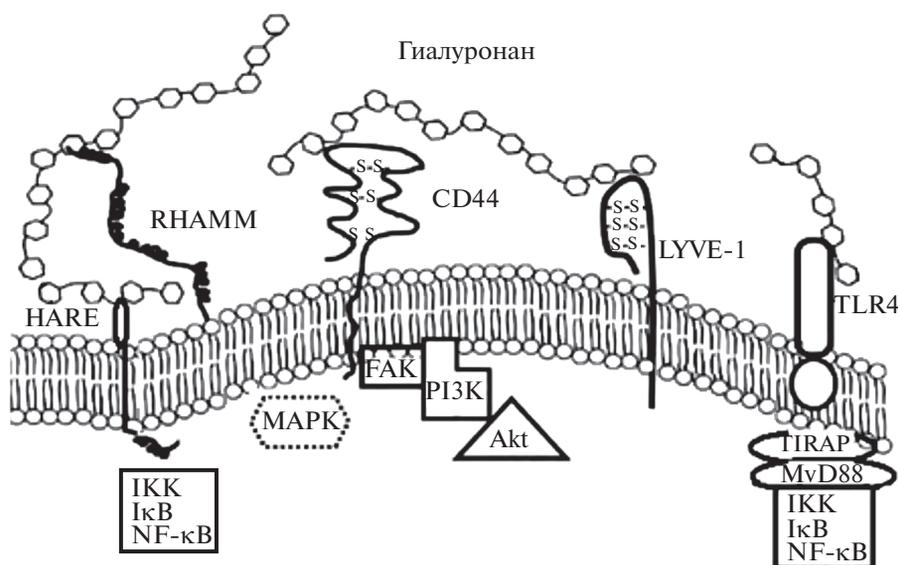
Рецепторные комплексы CD44–гиалуронан обладают способностью взаимодействовать с фибриллярными белками соединительной ткани и матриксными металлопротеиназами, вовлекаемыми в пролиферативные процессы [40]. Мембранная матриксная металлопротеиназа MT1-MMP отделяет цитоплазматический домен CD44, транслоцирующийся в ядро и активирующий транскрипцию генов *NOTCH1* и *MMP-9*. Белок *NOTCH1* содержит множественные EGF-подобные повторы, распознаваемые рецепторами эпидермального фактора роста. Металлопротеиназа MMP-9 разрушает коллаген внеклеточного матрикса и участвует в прорастании метастазов и васкуляризации опухолей [35, 46].

Взаимодействие с разнообразными ростовыми факторами, рецепторами ростовых факторов, цитокинами и белками соединительной ткани позволяет рассматривать рецептор CD44 как первичный по значимости мультифункциональный регулятор с широким спектром действия при воспалительных и регенеративных процессах в нормальной ткани и прогрессирующей опухоли [24, 47, 48]. Существует ряд других мембранных

рецепторов гиалуронана, принимающих участие в совместной с CD44 регуляции пролиферации. Это в первую очередь гликопротеины LYVE-1, RHAMM, HARE и Toll-подобный рецептор TLR4, выполняющие более специализированные функции [28]. На рис. 2 представлена схема сигнальных эффектов рецепторов, регулирующих пролиферацию клеток [49].

Гликопротеин LYVE-1 — гомолог CD44, экспрессирующийся преимущественно в сосудах и протоках лимфатической системы. Молекулы LYVE-1 работают как лиганд-специфические транспортеры гиалуронана с поверхности плазматической мембраны во внутриклеточные органеллы в лимфатических эндотелиальных клетках и вовлечены в катаболизм гиалуронана в лимфоузлах. LYVE-1 обладают более высоким сродством к гиалуронану, чем рецепторы CD44 [50]. Связывающий домен рецептора LYVE-1 устроен так же, как аналогичный домен рецептора CD44. При идентичной композиции функциональных субдоменов в молекуле LYVE-1 отсутствует только характерный для CD44 гликозаминогликановый субдомен [51]. Несмотря на максимальную схожесть, связывающий домен LYVE-1 имеет более компактную структуру и повышенную чувствительность к ионной силе раствора, влияющей на образование водородных связей. Если растворимые мономеры CD44 способны самостоятельно взаимодействовать с гиалуронаном, то рецепторам LYVE-1 для этого необходимо предварительно образовывать димеры. Предполагается, что в отличие от CD44, димеры рецепторов LYVE-1 связывают и транспортируют внутрь клетки преимущественно высокомолекулярный гиалуронан, инициируя внутриклеточный катаболизм. Показано, что в лимфатических сосудах наблюдается коэкспрессия LYVE-1 и рецептора васкулоэндотелиального фактора роста VEGFR3. Рецепторы VEGFR3 — маркеры лимфатического эндотелия, их совместная детекция с LYVE-1 может быть использована для диагностики опухолевого лимфоангиогенеза [52].

Миграционные и митогенные эффекты гиалуронана связаны с участием второго по значимости после CD44 рецептора RHAMM. В опытах на CD44-дефицитных мышах было установлено, что RHAMM активирует и поддерживает воспалительные процессы даже более эффективно, чем CD44 [53]. Прогрессия опухолей обычно сопровождается сверхэкспрессией RHAMM и альтернативным сплайсингом. Альтернативно сплайсированные варианты RHAMM имеют различную локализацию в пределах клетки. Белки RHAMM фиксируются как на внешней мембране, так и в цитоскелете и ядре. Действие молекул RHAMM направлено на стимуляцию двигательной активности клеток [54, 55]. Функцию связывающего домена RHAMM выполняет тандем уникальных



**Рис. 2.** Мембранные рецепторы гиалуронана, участвующие в прогрессии опухолей. HARE – рецептор эндоцитоза гиалуронана; RHAMM – рецептор опосредованной гиалуронатом подвижности; CD44 – первичный рецептор гиалуронана; LYVE-1 – лимфатический эндотелиальный рецептор гиалуронана 1; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; IKK – киназа ингибитора транскрипционного фактора каппа В; IκB – ингибитор транскрипционного фактора каппа В; NF-κB – транскрипционный фактор каппа В; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; FAK – киназа фокальной адгезии; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; Akt – протеинкиназа В; TIRAP – адаптерный белок, содержащий TIR-домен гомологии Toll-рецепторов и IL-1; MyD88 – адаптерный белок, содержащий TIR-домен. Рисунок адаптирован из статьи Alaniz et al. [49].

мотивов  $VX_7V$ , представляющих собой последовательность из семи положительно заряженных аминокислот, фланкированных лизином или аргинином [56]. Белок RHAMM не содержит трансмембранного домена и обычно локализован внутри клетки. Выход на внешнюю мембрану происходит под действием цитокинов, в частности трансформирующего ростового фактора  $TGF-\beta$ . На поверхности клетки RHAMM способен образовывать рецепторные комплексы с CD44 и EGFR и инициировать прогрессию опухолей [57]. В цитоплазме молекулы RHAMM находятся в ассоциированном состоянии с тубулиновым цитоскелетом и взаимодействуют с белками восприимчивости к раку BRCA1, участвуя в совместной регуляции митоза. Внутри клетки комплекс гиалуронан–RHAMM активирует сигнальный каскад MEK1/ERK1/2 и транспорт митоген-активируемых киназ в ядро [58, 59].

Рецептор HARE экспрессируется в синусоидальных эндотелиальных клетках печени, селезенки и лимфоузлов, а также в эпителии хрусталика глаза, собирательных трубках почки и яйцевода [60]. Печень, почки и селезенка совместно с лимфоузлами образуют общую систему рециркуляции гиалуроновой кислоты в организме. Гиллагерин HARE функционирует как мембранный сорбент гиалуронана, очищающий кровь и лимфу от продуктов катаболизма. Действие рецепторов HARE основано на клатрин-опосредованном эн-

доцитозе гиалуроновой кислоты. Кластеры рецепторных комплексов гиалуронан–HARE агрегируют адаптерные белки AP2, связанные с фосфоинозитидами плазматической мембраны и клатриновой оболочкой. В отличие от других рецепторов гиалуронана, рецепторы HARE преимущественно находятся в состоянии адгезии с белками клатриновых пузырьков и постоянно рециркулируют между вне- и внутриклеточными компартментами [61]. Связывающий модуль HARE состоит из трансмембранного домена и четырех уникальных мотивов в цитоплазматическом отделе, непосредственно участвующих в связывании гиалуронана. Связывающие мотивы имеют следующие аминокислотные составы: M1 –  $YSYFR^{12485}$ , M2 –  $FQHF^{2495}$ , M3 –  $NPLY^{2519}$  и M4 –  $DPF^{2534}$ . Делеционным анализом установлено, что для эндоцитоза гиалуронана наиболее важное значение имеет мотив M3 [62]. Сигнальная функция рецепторов HARE была продемонстрирована в экспериментах по лигандной специфичности рецепторных комплексов гиалуронан–HARE. Рецепторы HARE дозозависимо активировали митогенный каскад ERK1/2 и стимулировали экспрессию NF-κB-индуцируемых генов. Стимулирующее действие рецепторов HARE реализуется исключительно при взаимодействии с промежуточными фракциями гиалуроновой кислоты размером 40–400 кДа [63, 64]. Рецепторы HARE активны только в составе диме-

ров. Предполагается, что связывание мегамолекулярной гиалуроновой кислоты искажает и нарушает функционально активную конформацию димеров. В свою очередь, слишком короткие фрагменты неспособны к активации и стабилизации димеров вследствие недостаточных размеров. Обладая свойством сигнального рецептора, реагирующего на промежуточные продукты деградации гиалуронана, HARE могут выполнять функцию детектора разрушения соединительной ткани при стрессовых состояниях и онкогенезе [65].

Антиген-презентирующие, эпителиальные и эндотелиальные клетки экспрессируют Toll-подобные рецепторы TLR4 [66, 67]. В последнее время появилась информация по экспрессии TLR4 в опухолях [68, 69]. Распад соединительной ткани при воспалительных процессах и канцерогенезе сопровождается накоплением низкомолекулярных фракций гиалуронана. Рецепторы TLR4 обладают свойством связывать низкомолекулярные фракции гиалуроновой кислоты. Функцию связывающего модуля выполняет эктодомен, состоящий из tandemных копий лейцин-богатых повторов (LRR) [70]. Взаимодействие TLR4 с гиалуронаном происходит при участии кофактора MD-2, а через TIR-домены сигнал распространяется внутрь клетки [71]. В конечном итоге активируется сигнальный путь транскрипционного фактора NF-κB [72]. Гиалуронан в данном случае действует как олигосахаридный лиганд, стимулирующий врожденный клеточный иммунный ответ [73]. Рецепция олигосахаридов индуцирует образование димеров из неактивных мономеров рецепторного комплекса TLR4–MD-2. Спаривание молекулы TLR4 по всей длине способствует образованию и активации дуплекса гомологичных TIR-доменов в цитоплазматической части комплекса. Активированные рецепторы TLR4 вступают во взаимодействие с внутриклеточными адаптерными белками TIRAP и MyD88, содержащими в своем составе аналогичные TIR-домены. TIR-домены TLR4, TIRAP и MyD88 образуют межмолекулярные связи и переключают сигнал TLR4-рецепторов на киназный комплекс IKK. Киназа IKK фосфорилирует ингибиторы IκB транскрипционного фактора NF-κB. Фосфорилирование IκB высвобождает и перемещает в ядро димеры NF-κB для участия в регуляции транскрипции генов, ответственных за пролиферацию клеток и апоптоз [74]. Показано, что рецепция олигомерного гиалуронана оказывает антиапоптотический эффект и повышает выживаемость клеток [75]. У мутантных мышей с отсутствием рецепторов TLR4 наблюдается снижение базальной активности сигнального пути NF-κB и повышение уровня клеточного апоптоза в легочном эпителии [76, 77].

## КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАНА

Важная особенность взаимодействия гиалуроновой кислоты с гиладгеринами — способность макромолекулярного поливалентного лиганда связываться одновременно с десятками разных рецепторов и белков. При этом происходит интеграция внутриклеточных процессов и распространение сигналов на соседние клетки [28, 78]. Как субстрат и одновременно лиганд, молекула гиалуроновой кислоты физически связывает гиалуронансинтазу HAS2 и гиалуронидазу HYAL2 с рецептором CD44, локализованным на плазматической мембране клеток. Данный комплекс контролирует фрагментацию гиалуронана и функционирует как механизм аутокринной регуляции подвижности клеток, играющий важную роль на начальных стадиях метастазирования опухолей [79]. Другой не менее важный параметр для функционирования гиалуронан-рецепторных комплексов — зависимость от размеров лиганда [8]. В нормальных физиологических условиях гиалуронан представлен преимущественно мегаполимерами с молекулярным весом не менее  $10^3$  кДа. Нативная гиалуроновая кислота обладает противовоспалительными и антиангиогенными свойствами вследствие способности ингибировать межклеточные взаимодействия [80]. Показано, что невосприимчивость к раку у грызунов вида *Heterocephalus glaber* (голый землекоп) коррелирует с повышенным содержанием высокомолекулярного гиалуронана в тканях. В данном случае накопление вещества связано с особо стабильной структурой гиалуронансинтазы HAS2 одновременно с пониженной активностью гиалуронидаз [81]. Большинство эпителиальных и мезенхимальных клеток в той или иной мере обладают способностью синтезировать и секретировать высокомолекулярный гиалуронан [11, 82]. Гиалуронидаза HYAL2, действующая совместно с рецептором CD44, образует промежуточные фракции гиалуронана, разрезая нативную гиалуроновую кислоту на фрагменты  $\sim 10^1$ – $10^3$  кДа [83]. Низкомолекулярный гиалуронан появляется в результате гидролитической активности HYAL1. Фермент, локализованный в лизосомах, участвует во внутриклеточном катаболизме гиалуронана. В сыворотке крови, синовиальной жидкости и моче присутствует свободная растворимая форма HYAL1 [84]. Олигомеры гиалуронана имеют жесткую прямолинейную структуру, в то время как мегаполимеры способны изгибаться и принимать спиралевидную форму [85]. С учетом различий в проявляемых свойствах гиалуронан принято подразделять на несколько категорий. Высокомолекулярный гиалуронан имеет вес  $10^3$ – $10^4$  кДа и выше. Промежуточное состояние занимает диапазон  $10^2$ – $10^3$  кДа, а более

мелкие фракции относятся к низкомолекулярному гиалуронану и олигомерам [63].

Во многих опухолях наблюдается сверхэкспрессия гиалуронансинтаз и накопление высокомолекулярного гиалуронана на начальных стадиях опухолевого роста. Одна из характерных особенностей желудочно-кишечных карцином и аденокарцином – эктопическая продукция гиалуронана. Дальнейшее развитие патологических процессов сопровождается усилением активности гидролитических ферментов. Ацидозное закисление среды, характерное для прогрессирующей опухоли, стимулирует повышенную экспрессию гиалуронидазы *HYAL1*. Фермент *HYAL1* при низких значениях pH формирует дополнительный пул короткоцепочечных олигомеров гиалуронана, запускающих механизм реорганизации внеклеточного матрикса [28]. Образование низкомолекулярных фрагментов гиалуронана в соединительной ткани тесно связано с малигнизацией опухоли [86]. Взаимодействие олигомеров гиалуронана с *CD44* инициирует фосфорилирование и активацию тирозинкиназных рецепторов ростовых факторов и участвует в образовании сигнального комплекса фосфоинозитид-3-киназа (*PI3K*)/протеинкиназа *B* (*AKT*), ответственного за уход от апоптоза и пролиферацию опухолевых клеток [87]. Сигнальный механизм протеинкиназы *B* направлен на активацию клеточной миграции [88]. Одновременно рецепторный комплекс гиалуронан–*CD44* активирует *FAK* (киназу фокальной адгезии), регулирующую структуру кортикального цитоскелета и полярность в мигрирующих клетках [89]. Действие низкомолекулярного гиалуронана через *TLR4*-рецепторы стимулирует сигнальный путь *NF-κB* и секрецию металлопротеиназ, участвующих в реорганизации внеклеточного матрикса [90].

В настоящее время рассматривается несколько вариантов вовлечения гиалуроновой кислоты в прогрессию опухолей. Свежесинтезированная гиалуроновая кислота образует гликокаликсную оболочку, защищающую опухолевую клетку от механических повреждений и цитотоксических воздействий. Гиалуроновый гликокаликс принимает участие в коммуникации и адгезии метастазирующих клеток. Короткие фрагменты гиалуронана активируют пролиферацию и ангиогенез в опухолевой ткани. Митогенный и ангиогенный эффекты реализуются через рецепторы *CD44*, *RHAMM* и *TLR4*. Дендритные клетки, несущие *TLR4*-рецепторы, после распознавания низкомолекулярного гиалуронана активируются и переходят в зрелую форму, способную синтезировать и секретировать васкулоэндотелиальный фактор роста *VEGF* [91]. *VEGF* стимулирует опухолевый ангиогенез. Взаимодействие гиалуронана с рецепторами *RHAMM*, локализованными в эндотелиоцитах, усиливает рост и миграцию клеток, действуя

через сигнальный каскад *MEK1/ERK1/2* [58, 92]. В опухолевых клетках, конститутивно экспрессирующих рецептор *CD44*, связывание низкомолекулярного гиалуронана индуцирует фосфатидилинозитол-3-киназный путь и многократно увеличивает продукцию металлопротеиназ 2 и 9. Металлопротеиназы разрушают компоненты внеклеточного матрикса и способствуют дальнейшему росту и прорастанию кровеносных сосудов в опухолевую ткань [93, 94]. Детальный анализ зависимости ангиогенеза от размеров лиганда на модельной системе кроветворения *SAM* (*chicken chorio-allantoic membrane*) показал, что наиболее выраженными ангиогенными свойствами обладает гиалуронан в диапазоне 4–20 кДа. Более мелкие фрагменты не оказывают эффекта, а более крупные молекулы ингибируют пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов [95]. Взаимодействие низкомолекулярного гиалуронана с рецепторами *CD44* и *RHAMM* инициирует миграцию клеток в кровеносные и лимфатические сосуды и образование вторичных метастазов [96]. Высокая концентрация метаболитов гиалуроновой кислоты в соединительной ткани – фактор, стимулирующий прогрессию опухолей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиалуроновая кислота (гиалуронан) – это основной макромолекулярный компонент, определяющий физико-химические свойства внеклеточного матрикса. Гиалуронан представляет собой линейный несulfатированный гликозаминогликан, обладающий высокой гигроскопичностью и полиаффинностью, участвует в миграции, адгезии и агрегации пролиферирующих клеток. Взаимодействие с мембранными рецепторами обуславливает сигнальные функции гиалуроновой кислоты. Секретированные молекулы гиалуронана связываются прежде всего со своим повсеместно экспрессирующимся первичным рецептором *CD44*. Рецепторные комплексы *CD44*–гиалуронан участвуют во внутриклеточной трансдукции пролиферативных сигналов цитокинов и ростовых факторов. Регуляторные эффекты рецепторных комплексов зависят от молекулярного веса гиалуронана. В опухолевых клетках наблюдается повышенный уровень активности гиалуронидазы *HYAL1* и высокая концентрация низкомолекулярных (<100 кДа) фрагментов гиалуроновой кислоты. В отличие от высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, низкомолекулярный гиалуронан стимулирует провоспалительные и ангиогенные процессы в опухолях. В реализации сигнальных эффектов участвуют тканеспецифические мембранные рецепторы гиалуронана, не обладающие универсальными свойствами *CD44* и выполняющие специализированные функции. Рецептор *LYVE-1* экспрессируется в сосудах лимфатиче-

ской системы и функционирует как лиганд-специфический транспортер гиалуронана с поверхности клеток в лизосомы. Димеры рецепторов LYVE-1 обладают более высоким сродством к гиалуронану, чем мономеры CD44, и взаимодействуют преимущественно с высокомолекулярным гиалуронатом. Рецепторы RHAMM локализуются как вне, так и внутри клеток, обеспечивая миграционные и адгезивные эффекты гиалуронана в опухолях. Эндотелиальные рецепторы HARE совместно с CD44 участвуют в клатрин-опосредованном эндоцитозе в печени, почках, селезенке. Рецепторы HARE сорбируют и очищают кровь и лимфу от промежуточных продуктов катаболизма гиалуронана, постоянно рециркулируя между внеклеточными и внутриклеточными компартментами. Toll-подобные рецепторы TLR4 связывают низкомолекулярный гиалуронат. Короткие олигомеры инициируют образование активных димеров TLR4, взаимодействие с цитоплазматическими адаптерными белками, активацию транскрипционного фактора NF-κB и усиление транскрипции генов, ответственных за пролиферацию и антиапоптоз. Регуляция метаболизма гиалуроновой кислоты – существенный фактор прогрессии опухолей. Действие высокомолекулярного гиалуронана связано преимущественно с образованием защитного адгезивного гликокаликса. Низкомолекулярный гиалуронат выполняет функцию лиганда рецепторов, активирующих пролиферативные, миграционные и антиапоптотические процессы в опухолевых клетках.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта Института цитологии и генетики СО РАН FWNR-2022-0021, номер госрегистрации 121031700157-8.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит описания исследований, выполненных с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer K., Palmer J.W. // J. Biol. Chem. 1934. V. 107. P. 629–634.
2. Fraser J.R.E., Laurent T.C., Laurent U.B.G. // J. Intern. Med. 1997. V. 242. P. 27–33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x>
3. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. // Polymers (Basel). 2018. V. 10. P. 701–737. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>
4. Day A.J., Sheehan J.K. // Curr. Opin. Struct. Biol. 2001. V. 11. P. 617–622. [https://doi.org/10.1016/s0959-440x\(00\)00256-6](https://doi.org/10.1016/s0959-440x(00)00256-6)
5. Сочилина А.В., Савельев А.Г., Акасов Р.А., Zubov B.П., Хайдуков Е.В., Генералова А.Н. // Биоорг. химия. 2021. Т. 47. С. 486–494. [Sochilina A.V., Savelyev A.G., Akasov R.A., Zubov V.P., Khaydukov E.V., Generalova A.N. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2021. V. 47. P. 828–836.] <https://doi.org/10.1134/S1068162021040191>
6. Litwiniuk M., Krejner A., Speyrer M.S., Gauto A.R., Grzela T. // Wounds. 2016. V. 28. P. 78–88.
7. Turley E.A., Wood D.K., McCarthy J.B. // Cancer Res. 2016. V. 76. P. 2507–2512. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3114>
8. Stern R. // Eur. J. Cell Biol. 2004. V. 83. P. 317–325. <https://doi.org/10.1078/0171-9335-00392>
9. Tammi R.H., Passi A.G., Rilla K., Karousou E., Vigetti D., Makkonen K., Tammi M.I. // FEBS J. 2011. V. 278. P. 1419–1428. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08070.x>
10. Calve S., Isaac J., Gumucio J.P., Mendias C.L. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. V. 303. P. C577–C588. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00057.2012>
11. Weigel P.H. // Int. J. Cell Biol. 2015. V. 2015. P. 367579. <https://doi.org/10.1155/2015/367579>
12. Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N. // Eur. J. Cell Biol. 2006. V. 85. P. 699–715. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.05.009>
13. Itano N., Kimata K. // IUBMB Life. 2002. V. 54. P. 195–199. <https://doi.org/10.1080/15216540214929>
14. Girish K.S., Kemparaju K. // Life Sci. 2007. V. 80. P. 1921–1943. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.02.037>
15. Camenisch T.D., Spicer A.P., Brehm-Gibson T., Biesterfeldt J., Augustine M.L., Calabro A., Kubalak S., Klewer S.E., McDonald J.A. // J. Clin. Invest. 2000. V. 106. P. 349–360. <https://doi.org/10.1172/JCI10272>
16. Bai K.J., Spicer A.P., Mascarenhas M.M., Yu L., Ochoa C.D., Garg H.G., Quinn D.A. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 172. P. 92–98. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-652OC>
17. Meran S., Thomas D., Stephens P., Martin J., Bowen T., Phillips A., Steadman R. // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. P. 25687–25697. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700773200>
18. Kojima Y., Acar A., Eaton E.N., Mellody K.T., Scheel C., Ben-Porath I., Onder T.T., Wang Z.C., Richardson A.L., Weinberg R.A., Orimo A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. P. 20009–20014. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013805107>
19. Pienimäki J.P., Rilla K., Fulop C., Sironen R.K., Karvonen S., Pasonen S., Lammi M.J., Tammi R., Hascall V.C., Tammi M.I. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 20428–20435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007601200>

20. *Simpson M.A., Wilson C.M., McCarthy J.B.* // *Am. J. Pathol.* 2002. V. 161. P. 849–857.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64245-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64245-9)
21. *Heldin P., Lin C.Y., Kolliopoulos K., Chen Y.H., Skandalis S.S.* // *Matrix Biol.* 2019. V. 78–79. P. 100–117.  
<https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>
22. *Csoka A.B., Frost G.I., Stern R.* // *Matrix Biol.* 2001. V. 20. P. 499–508.  
[https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(01\)00172-x](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(01)00172-x)
23. *Krupkova O., Greutert H., Boos N., Lemcke J., Liebscher T., Wuertz-Kozak K.* // *Eur. Spine J.* 2020. V. 29. P. 605–615.  
<https://doi.org/10.1007/s00586-019-06227-3>
24. *Teder P., Vandivier R.W., Jiang D., Liang J., Cohn L., Pure E., Henson P.M., Noble P.W.* // *Science.* 2002. V. 296. P. 155–158.  
<https://doi.org/10.1126/science.1069659>
25. *Torreno-Pina J.A., Castro B.M., Manzo C., Buschow S.I., Cambi A., Garcia-Parajo M.F.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 11037–11042.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1402041111>
26. *Qhattal H.S.S., Liu X.* // *Mol. Pharmaceutics.* 2011. V. 8. P. 1233–1246.  
<https://doi.org/10.1021/mp2000428b>
27. *Kaksonen M., Roux A.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. V. 19. P. 313–326.  
<https://doi.org/10.1038/nrm.2017.132>
28. *Toole B.P.* // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. V. 4. P. 528–539.  
<https://doi.org/10.1038/nrc1391>
29. *Tan J.-X., Wang X.-Y., Su X.-L., Li H.-Y., Shi Y., Wang L., Ren G.-S.* // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e22836.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022836>
30. *Lokeshwar V.B., Gomez P., Kramer M., Knapp J., McCornack M.A., Lopez L.E., Fregien N., Dhir N., Scherer S., Klumpp D.J., Manoharan M., Soloway M.S., Lokeshwar B.L.* // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 29215–29227.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M801101200>
31. *Bourguignon V., Flamion B.* // *FASEB J.* 2016. V. 30. P. 2108–2114.  
<https://doi.org/10.1096/fj.201500178R>
32. *Banerji S., Hide B.R.S., John R., James J.R., Noble M.E.M., Jackson D.G.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 10724–10735.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047647>
33. *Day A.J., Prestwich G.D.* // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 4585–4588.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.R100036200>
34. *Liu Y., Zhou C., Wang W., Yang J., Wang H., Hong W., Huang Y.* // *Mol. Pharm.* 2016. V. 13. P. 4209–4221.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00870>
35. *Senbanjo L.T., Chellaiah M.A.* // *Front. Cell Dev. Biol.* 2017. V. 5. P. 18.  
<https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00018>
36. *Chen C., Zhao S., Karnad A., Freeman J.W.* // *J. Hematol. Oncol.* 2018. V. 11. P. 64.  
<https://doi.org/10.1186/s13045-018-0605-5>
37. *Louderbough J.M., Schroeder J.A.* // *Mol. Cancer Res.* 2011. V. 9. P. 1573–1586.  
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0156>
38. *Ponta H., Sherman L., Herrlich P.A.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. V. 4. P. 33–45.  
<https://doi.org/10.1038/nrm1004>
39. *Ghatak S., Hascall V.C., Markwald R.R., Misra S.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 19821–19832.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.104273>
40. *Misra S., Heldin P., Hascall V.C., Karamanos N.K., Skandalis S.S., Markwald R.R., Ghatak S.* // *FEBS J.* 2011. V. 278. P. 1429–1443. 6  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08071.x>
41. *Fievet B.T., Gautreau A., Roy C., Del Maestro L., Mangeat P., Louvard D., Arpin M.* // *J. Cell Biol.* 2004. V. 164. P. 653–659.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.200307032>
42. *Arpin M., Chirivino D., Naba A., Zwaenepoel I.* // *Cell Adh. Migr.* 2011. V. 5. P. 199–206.  
<https://doi.org/10.4161/cam.5.2.15081>
43. *Bennett V., Baines A.J.* // *Physiol. Rev.* 2001. V. 81. P. 1353–1392.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1353>
44. *Fehon R.G., McClatchey A.I., Bretscher A.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010. V. 11. P. 276–287.  
<https://doi.org/10.1038/nrm2866>
45. *Neisch A.L., Fehon R.G.* // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2011. V. 23. P. 377–382.  
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2011.04.011>
46. *Gupta A., Zhou C.Q., Chellaiah M.A.* // *Cancers.* 2013. V. 5. P. 617–638.  
<https://doi.org/10.3390/cancers5020617>
47. *Orian-Rousseau V., Sleeman J.* // *Adv. Cancer Res.* 2014. V. 123. P. 231–254.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800092-2.00009-5>
48. *Murai T.* // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 420.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00420>
49. *Alaniz L., Garcia M., Rizzo M., Piccioni F., Mazzolini G.* // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2009. V. 9. P. 1538–1546.  
<https://doi.org/10.2174/138955709790361485>
50. *Kitadai Y., Kodama M., Cho S., Kuroda T., Ochiuni T., Kimura S., Tanaka S., Matsumura S., Yasui W., Chayama K.* // *Int. J. Cancer.* 2005. V. 115. P. 388–392.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.20859>
51. *Banerji S., Hide B.R., James J.R., Noble M.E.M., Jackson D.G.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 10724–10735.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047647>
52. *Jackson D.G., Prevo R., Clasper S., Banerji S.* // *Trends Immunol.* 2001. V. 22. P. 317–321.  
[https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(01\)01936-6](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(01)01936-6)
53. *Nedvetzki S., Gonen E., Assayag N., Reich R., Williams R.O., Thurmond R.L., Huang J.-F., Neudecker B.A., Wang F.-S., Turley E.A., Naor D.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 18081–18086.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0407378102>
54. *Turley E.A., Naor D.* // *Front Biosci. (Landmark Ed).* 2012. V. 17. P. 1775–1794.  
<https://doi.org/10.2741/4018>
55. *Misra S., Hascall V.C., Markwald R.R., Ghatak S.* // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 201.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00201>

56. *Torabi F., Bogle O.A., Estanyol J.M., Oliva R., Miller D.* // *Mol. Hum. Reprod.* 2017. V. 23. P. 803–816. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax053>
57. *Du Y.C., Chou C.K., Klimstra D.S., Varmus H.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 16753–16758. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114022108>
58. *Tolg C., Hamilton S.R., Morningstar L., Zhang J., Zhang S., Esguerra K.V., Telmer P.G., Luyt L.G., Harrison R., McCarthy J.B., Turley E.A.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 26461–26474. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.121491>
59. *Telmer P.G., Tolg C., McCarthy J.B., Turley E.A.* // *Commun. Integr. Biol.* 2011. V. 4. P. 182–185. <https://doi.org/10.4161/cib.4.2.14270>
60. *Harris E.N., Weigel J.A., Weigel P.H.* // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 17341–17350. <https://doi.org/10.1074/jbc.M710360200>
61. *Bonifacino J.S., Traub L.M.* // *Annu. Rev. Biochem.* 2003. V. 72. P. 395–447. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161800>
62. *Pandey M.S., Harris E.N., Weigel P.H.* // *Int. J. Cell Biol.* 2015. V. 2015. P. 524707. <https://doi.org/10.1155/2015/524707>
63. *Pandey M.S., Baggenstoss B.A., Washburn J., Harris E.N., Weigel P.H.* // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 28. P. 14068–14079. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442889>
64. *Pandey M.S., Weigel P.H.* // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 1756–1767. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.510339>
65. *Harris E.N., Baker E.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 3504. <https://doi.org/10.3390/ijms21103504>
66. *Vaure C., Liu Y.* // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. P. 316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00316>
67. *Beckman J.D., Abdullah F., Chen C., Kirchner R., Rivera-Rodriguez D., Kiser Z.M., Nguyen A., Zhang P., Nguyen J., Hebbel R.P., John D. Belcher J.D., Vercellotti G.M.* // *Front. Immunol.* 2021. V. 11. P. 613278. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613278>
68. *Coussens L.M., Werb Z.* // *Nature.* 2002. V. 420. P. 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
69. *Ahmed A., Redmond H.P., Wang J.H.* // *Oncoimmunology.* 2013. V. 2. P. e22945. <https://doi.org/10.4161/onci.22945>
70. *Kawasaki T., Kawai T.* // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. P. 461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>
71. *Botos I., Segal D.M., Davies D.R.* // *Structure.* 2011. V. 19. P. 447–459. <https://doi.org/10.1016/j.str.2011.02.004>
72. *Menghini R., Campia U., Tesauro M., Marino A., Rovella V., Rodia G., Schinzari F., Toluoso B., di Daniele N., Federici M., Zoli A., Ferraccioli G., Cardillo C.* // *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e99053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099053>
73. *Scheibner K.A., Lutz M.A., Booodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R.* // *J. Immunol.* 2006. V. 177. P. 1272–1281. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1272>
74. *Sun S.C.* // *Immunol. Rev.* 2012. V. 246. P. 125–140. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01088.x>
75. *Jiang D., Liang J., Fan J., Yu S., Chen S., Luo Y., Prestwich G.D., Mascarenhas M.M., Garg H.G., Quinn D.A., Homer R.J., Goldstein D.R., Bucala R., Lee P.J., Medzhitov R., Noble P.W.* // *Nat. Med.* 2005. V. 11. P. 1173–1179. <https://doi.org/10.1038/nm1315>
76. *Jiang D., Liang J., Li Y., Noble P.W.* // *Cell Res.* 2006. V. 16. P. 693–701. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310085>
77. *Too L.K., Yau B., Baxter A.G., McGregor I.S., Hunt N.H.* // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 16189. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52212-7>
78. *Williams K., Motiani K., Giridhar P.V., Kasper S.* // *Exp. Biol. Med.* 2013. V. 238. P. 324–338. <https://doi.org/10.1177/1535370213480714>
79. *Saito T., Kawana H., Azuma K., Toyoda A., Fujita H., Kitagawa M., Harigaya K.* // *Int. J. Oncol.* 2011. V. 39. P. 1311–1320. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1114>
80. *Muto J., Yamasaki K., Taylor K.R., Gallo R.L.* // *Mol. Immunol.* 2009. V. 47. P. 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.08.026>
81. *Tian X., Azpurua J., Hine C., Vaidya A., Myakishev-Rempel M., Ablava J., Mao Z., Nevo E., Gorbunova V., Seluanov A.* // *Nature.* 2013. V. 499. P. 346–349. <https://doi.org/10.1038/nature12234>
82. *Siiskonen H., Oikari S., Pasonen-Seppänen S., Rilla K.* // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 43. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00043>
83. *Chanmee T., Ontong P., Itano N.* // *Cancer Lett.* 2016. V. 375. P. 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.031>
84. *Heldin P., Basu K., Olofsson B., Porsch H., Kozlova I., Kahata K.* // *J. Biochem.* 2013. V. 154. P. 395–408. <https://doi.org/10.1093/jb/mvt085>
85. *Weigel P.H., Baggenstoss B.A.* // *Glycobiology.* 2017. V. 27. P. 868–877. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwx039>
86. *Schmaus A., Klusmeier S., Rothley M., Dimmler A., Sipos B., Faller G., Thiele W., Allgayer H., Hohenberger P., Post S., Sleeman J.P.* // *Br. J. Cancer.* 2014. V. 111. P. 559–567. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.332>
87. *Misra S., Toole B.P., Ghatak S.* // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 34936–34941. <https://doi.org/10.1074/jbc.C600138200>
88. *Park J.B., Kwak H.J., Lee S.H.* // *Cell Adh. Migr.* 2008. V. 2. P. 202–207. <https://doi.org/10.4161/cam.2.3.6320>
89. *Fujita Y., Kitagawa M., Nakamura S., Azuma K., Ishii G., Higashi M., Kishi H., Hiwasa T., Koda K., Nakajima N., Harigaya K.* // *FEBS Lett.* 2002. V. 528. P. 101–108. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03262-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03262-3)
90. *Voelcker V., Gebhardt M., Averbach A., Saalbach V., Wolf F., Weih F., Sleeman J., Anderegg U., Jan Simon J.* // *Exp. Dermatol.* 2008. V. 17. P. 100–107. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00638.x>

91. Spinelli F.M., Vitale D.L., Demarchi G., Cristina C., Alaniz L. // Clin. Transl. Immunol. 2015. V. 4. P. e52. <https://doi.org/10.1038/cti.2015.35>
92. Gao F., Yang C.X., Mo W., Liu Y.W., He Y.Q. // Clin. Invest. Med. 2008. V. 31. P. E106–E116. <https://doi.org/10.25011/cim.v31i3.3467>
93. Zhang Y., Thant A.A., Machida K., Ichigotani Y., Naito Y., Hiraiwa Y., Senga T., Sohara Y., Matsuda S., Hamaguchi M. // Cancer Res. 2002. V. 62. P. 3962–3965.
94. Misra S., Heldin P., Hascall V.C., Karamanos N.K., Skandalis S.S., Markwald R.R., Ghatak S. // FEBS J. 2011. V. 278. P. 1429–1443. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08071.x>
95. Cui X., Xu H., Zhou S., Zhao T., Liu A., Guo X., Tang W., Wang F. // ELife Sci. 2009. V. 85. P. 573–577. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.08.010>
96. Bharadwaj A.G., Kovar J.L., Loughman E., Elowsky C., Oakley G.G., Simpson M.A. // Am. J. Pathol. 2009. V. 174. P. 1027–1036. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080501>

## Hyaluronan Metabolism and Tumor Progression

I. I. Khegay\*, #

# Phone: +7 (383) 363-49-63; e-mail: [khegay@bionet.nsc.ru](mailto:khegay@bionet.nsc.ru)

\*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, prosp. Akad. Lavrentieva 10, Novosibirsk, 630090 Russia

Hereditary and somatic mutations initiating cancer cells origin are the key, but not a single factor of tumor progression. Activation of tumor growth needs tight interaction with micro environment. Intercellular matrix functionates simultaneously as biomechanical supporting medium and active link in signal communication of cells. Hyaluronan is the basic plastic component of interstitial tussie. Proliferation and metastasis of tumors are accompanied by preliminary accumulation of hyaluronic acid. The ratio between hyaluronan synthase and hyaluronidase activities is important factor of tumor malignization. Hyaluronan synthases localized on plasmatic membrane form high-molecular sopolimer of D-glucuronic acid and *N*-acetyl-D-glucosamine. Megapolymers of hyaluronan inhibit proliferation and migration of cells. Fragmentation of hyaluronan is done by hyaluronidase action. The increased level of expression of hyaluronidase HYAL1 forming low-molecular hyaluronan is observed in tumors. In opposite to high-molecular forms, low-molecular hyaluronan activates intracellular transduction of proliferative signals. The hyaluronan regulatory effects are realized by interaction with specific membrane receptors. Receptor CD44 takes part in all metabolic and signal reactions of hyaluronan. The action of hyaluronan–CD44 receptor complexes depends on lineary sizes of polymeric ligand. Binding of CD44 to low-molecular hyaluronan activates protein kinase B and cascade of mitogen-activated protein kinases, and iniciates local angiogenesis and tumor growth. Hyaluronan megapolymer molecules have an inverse inhibitory effect on tumors due to high-valent CD44 clustering and competition with low-valent hyaluronic acid oligomers. Angiogenic effect is observed on hyaluronan fractions from 4 to 30 kDa. Olygomers of hyaluronic acid stimulate proliferation by activation of CD44 interaction with receptors of epidermal growth factor ErbB2 and focal adhesion kinase FAK. Tissue-specific receptor proteins execute more narrow functions. Receptors LYVE-1 and HARE take part in hyaluronan endocytosis and catabolism in lymphatic system, liver, kidney, spleen. RHAMM controls migration and adhesive effects of hyaluronan in tumors. Toll-like TLR4 receptors stimulate tumor angiogenesis by activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway in endothelial cells.

*Keywords: hyaluronic acid, hyaluronan synthase, hyaluronidase HYAL1, receptor CD44, LYVE-1, RHAMM, HARE, TLR4, NF- $\kappa$ B*