

Малая ГТФаза Rab3B: биологические свойства и возможная роль в канцерогенезе

А.А. Будко^{1,2}, П.А. Хесина^{1,3}, Л.М. Дьяков¹, Н.Л. Лазаревич^{1,3}

¹НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1;

³биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

Контакты: Антон Александрович Будко anton-budko@mail.ru

Белки суперсемейства малых гуанозинтрифосфат гидролаз (ГТФаз) выполняют различные функции: от контроля клеточной пролиферации до регуляции везикулярного транспорта. Суперсемейство малых ГТФаз Ras включает более 150 белков, 5 основных семейств (Arf, Ran, Rho, Ras и Rab) и играет важную роль в канцерогенезе. По сравнению с остальными семействами малых ГТФаз, белкам семейства Rab посвящено относительно небольшое количество исследований, что не отражает их важную роль в процессах злокачественной трансформации. Помимо рассмотрения семейства Rab в целом, особое внимание в обзоре уделено подсемейству Rab3 и его малоизученному представителю Rab3B. Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать Rab3B не только как перспективный диагностический или прогностический маркер при целом ряде новообразований, но и как потенциальную мишень для противоопухолевой терапии. Проведенный нами анализ общедоступных транскриптомных баз данных показал, что пациенты с низкой экспрессией гена Rab3B демонстрируют лучшую общую 5-летнюю выживаемость при раке почки, легкого и печени.

Ключевые слова: ГТФазы, белки семейства Rab, опухолевый маркер, белок Rab3B, канцерогенез, общая выживаемость

Для цитирования: Будко А.А., Хесина П.А., Дьяков Л.М., Лазаревич Н.Л. Малая ГТФаза Rab3B: биологические свойства и возможная роль в канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):78–85.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-78-85

Small GTPase Rab3B: biological properties and possible role in carcinogenesis

A.A. Budko^{1,2}, P.A. Khesina^{1,3}, L.M. Diakov¹, N.L. Lazarevich^{1,3}

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Proezd, Moscow 119192, Russia;

³Biological Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia

Proteins of the superfamily of small guanosine triphosphate hydrolase (GTPase) perform various functions: from the control of cell proliferation to the regulation of vesicular transport. The superfamily of small GTPase Ras includes more than 150 proteins, divided to 5 major families (Arf, Ran, Rho, Ras and Rab), and plays an important role in carcinogenesis. Compared to the other families, the Rab family was investigated by relatively small number studies, which does not equally reflect their role in malignant transformation processes. In our review we have focused on both the subfamily Rab3 and its poorly investigated member Rab3B. Recent findings allow to consider Rab3B not only as a promising diagnostic or prognostic marker for several types of neoplasms, but also is a potential target for antitumor therapy. Our analysis of publicly available transcriptional databases revealed that kidney, lung and liver cancer patients with low Rab3B gene expression demonstrate a better overall five-year survival.

Key words: GTPase, Rab family proteins, tumor marker, Rab3B protein, carcinogenesis, overall survival

For citation: Budko A.A., Khesina P.A., Diakov L.M., Lazarevich N.L. Small GTPase Rab3B: biological properties and possible role in carcinogenesis. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2018;5(4):78–85.

Введение

Суперсемейство малых гуанозинтрифосфат гидролаз (ГТФаз) входит в класс ГТФ гидролаз и включает белки массой 20–25 кДа, контролирующие огромное

число важных внутриклеточных процессов и содержащие ГТФ-связывающий каталитический домен, уникальный и одинаковый для всего суперсемейства [1]. Этот домен состоит из 5α-спиралей (A1–A5), 6 нитей



Рис. 1. Механизм регуляции активности ГТФаз (адаптировано из [3])
Fig. 1. Mechanism of GTPase activity regulation (adapted from [3])

(B1–B6), 5 полипептидных петель (G1–G5) [2]. Активность малых ГТФаз зависит от связывания с ГТФ и регулируется белками GAPs (GTPase Activating Proteins, белки-активаторы ГТФазной активности), GEFs (Guanine nucleotide Exchange Factors, факторы обмена гуаниловых нуклеотидов), а также GDIs (Guanosine nucleotide Dissociation Inhibitors, ингибиторы диссоциации гуаназина) [1, 3]. Механизмы регуляции их активности представлены на рис. 1.

У человека описано более 150 малых ГТФаз суперсемейства Ras, которые подразделяют на 5 основных семейств — Arf, Ran, Rho, Ras и Rab [4].

Белки семейства Ras являются важными сигнальными молекулами, обеспечивающими активацию внутриклеточных сигнальных каскадов в ответ на внешние стимулы. Взаимодействуя с различными эффекторными белками, они активируют определенные сигнальные каскады, регулирующие пролиферацию и дифференцировку, адгезию, апоптоз и миграцию клеток. Это определяет важную роль активации ГТФаз семейства Ras при канцерогенезе. *H-Ras*, *K-Ras* и *N-Ras* — классические протоонкогены, активирующие мутации в которых выявляются в четверти случаев всех опухолей человека; в некоторых типах опухолей (рак поджелудочной железы) их встречаемость превышает 90 % [5].

Белки семейства Rho (Ras homologous proteins) контролируют реорганизацию цитоскелета, клеточную полярность, везикулярный трафик, митоз и миграцию. Как правило, в опухолях человека мутаций этих генов не выявляется, однако их гиперэкспрессия описана во многих новообразованиях и ассоциирована с подавлением апоптоза, повышением подвижности клеток и увеличением риска метастазирования [6].

Белки семейства Arf (ADP ribosylation factor) регулируют трафик белков, транспорт везикул от аппарата Гольджи, участвуют в сортировке везикул и формировании COPI-комплекса (coat protein I) [4]. Белки этого семейства также играют роль в канцерогенезе. Так, например, Arf1 контролирует пролиферацию в клетках рака молочной железы за счет регуляции активности комплекса pRB/E2F1 [7].

Семейство Ran (Ras-like nuclear protein) включает одноименный широко распространенный белок, вовлеченный в нуклеоцитоплазматический транспорт — он определяет доставку важных белков из цитоплазмы в ядро и экспорт РНК из ядра [1]. Во многих опухолях (рак молочной железы, светлоклеточный рак почки) гиперэкспрессия белка Ran ассоциирована с локальной инвазией и повышенным риском метастазирования [8].

Белки семейства Rab (Ras-like proteins in brain) также участвуют в везикулярном трафике, регулируют секрецию белков и эндоцитоз [1]. В последнее время появляется все больше информации о важной роли белков данного семейства в канцерогенезе.

В этом обзоре мы рассмотрим важнейшие особенности ГТФаз семейства Rab и подробнее остановимся на малоизученном представителе этого семейства Rab3В.

Семейство Rab

В протеоме человека описано более 60 различных Rab ГТФаз, в основном регулирующих различные этапы везикулярного транспорта: от формирования везикул и их транспорта по цитоскелету до слияния с определенным компартментом. Специфичность везикулярного транспорта определяется посттрансляционным изопренилированием остатков Cys вблизи С-конца белковой молекулы. Экспрессия различных членов семейства Rab тканеспецифична. Так, Rab17 экспрессируется преимущественно в эпителиальных тканях, Rab12 — в клетках Сертоли, Rab10 — в адипоцитах, Rab13 и Rab8a — в миоцитах поперечнополосатой мускулатуры [9]. Белки семейства Rab контролируют как секрецию гормонов и факторов роста, так и экспозицию мембранных рецепторов, что делает белки этого семейства важными тканеспецифичными регуляторами сигнальной трансдукции, роста и дифференцировки клеток. Изменение активности или мутации белков Rab характерно для неврологических нарушений (например, болезнь Charcot–Marie–Tooth или Carpenter синдром), сахарного диабета 2-го типа, а также для онкологических заболеваний, на которых мы сосредоточим свое внимание [10].

В опухолях различных типов изменения экспрессии белков семейства Rab могут носить разнонаправленный характер. Так, например, для рака молочной железы и рака яичника характерна ассоциированная с инвазией и метастазированием гиперэкспрессия белка Rab25, регулирующего кругооборот $\alpha 5\beta 1$ -интегрина [11]. При колоректальном раке наблюдается обратная картина: снижение экспрессии Rab25 ассоциировано с худшим прогнозом течения заболевания [12]. Показано, что Rab25 может направлять везикулы с интегринными в лизосомы, выступая таким образом в роли опухолевого супрессора в клетках колоректальной аденокарциномы. Предполагается, что роль, которую будет играть Rab25, зависит от коэкспрессии белка хлорного канала CLIC3: при его высоком уровне Rab25

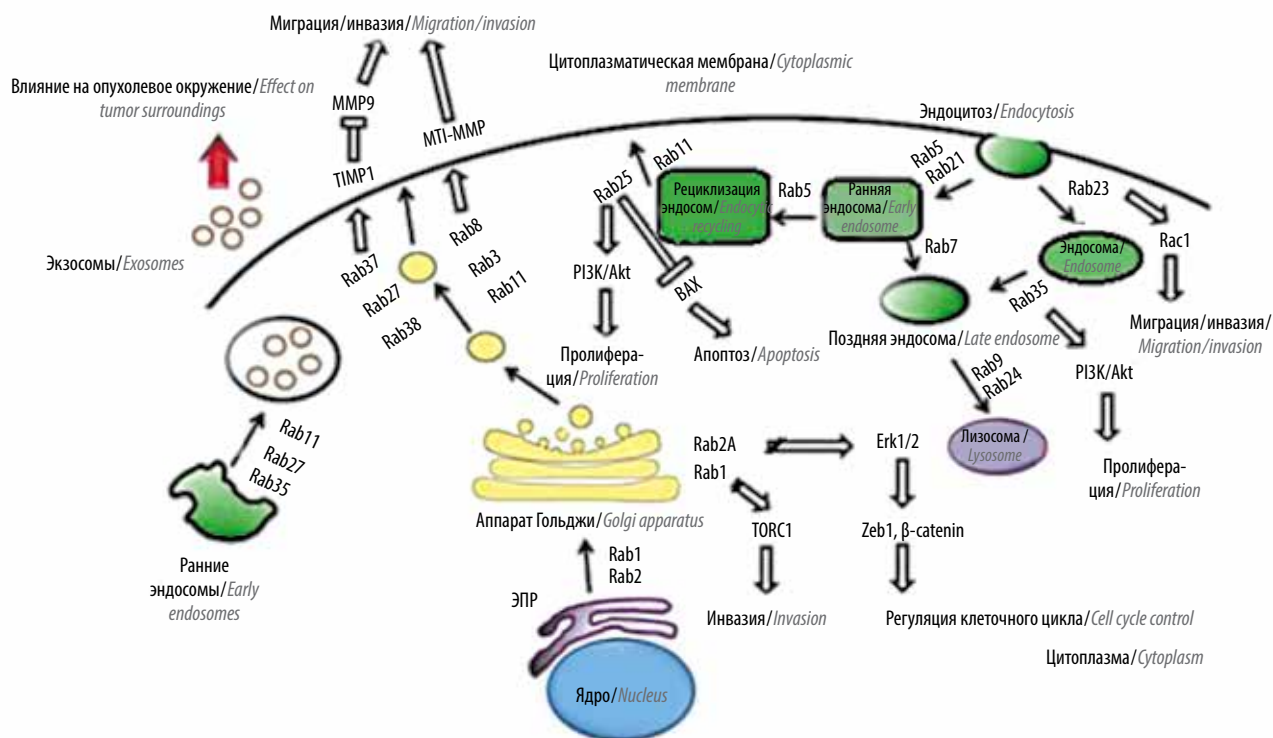


Рис. 2. Роль белков семейства Rab в канцерогенезе (адаптировано из [9]). ЭПР – эндоплазматический ретикулум
Fig. 2. The role of Rab family proteins in carcinogenesis (adapted from [9]). EPR – endoplasmic reticulum

преимущественно обеспечивает рециклизацию, а при низком – деградацию интегринов [13].

Другой представитель семейства Rab, белок Rab31, гиперэкспрессирован в опухолях молочной железы и глиомах, в то время как при раке легкого и прямой кишки его экспрессия подавлена [14].

Активно развивающиеся в последние годы исследования механизмов межклеточной коммуникации и роли экзосом в этом процессе позволили установить, что некоторые белки семейства Rab (Rab11, 27, 35) являются ключевыми регуляторами экзоцитоза и таким образом могут оказывать опосредованное влияние на опухолевое микроокружение и формирование метастатических ниш [15, 16].

Механизмы, определяющие участие различных белков семейства Rab в канцерогенезе, суммированы на рис. 2.

Подсемейство Rab3

Подсемейство Rab3 включает 4 белка (A, B, C, D), которые являются важными регуляторами везикулярного транспорта между внутриклеточными компартментами и наружной мембраной. Они сходны по структуре, содержат от 219 (3B и 3D) до 227 (3C) аминокислот и включают Р-петлю, содержащую НТР-гидролазу, GTP-связывающий и эффекторный домен [17].

Белки этого семейства — ключевые регуляторы Са-зависимого экзоцитоза в нейронах, могут активировать сигнальную трансдукцию, что в ряде опухолей (рак

молочной железы и глиома) способствует увеличению миграционной способности [18] и дедифференцировке клеток, что ведет к опухолевой прогрессии и снижению выживаемости пациентов [19].

Экзогенная экспрессия белка Rab3A в клетках глиомы и астроцитах индуцирует пролиферацию за счет гиперэкспрессии циклина D1, стимулирует субстрат-независимый рост и ассоциирована с дедифференцировкой клеток. В культурах клеток глиом экзогенная экспрессия Rab3A приводит к появлению клеток, экспрессирующих стволовые маркеры CD133 и SOX2 (SRY-Box protein 2), а также к повышению резистентности к химио- и радиотерапии [19]. Описана избирательная экспрессия Rab3A в клетках инсулиномы, но не в нормальной ткани поджелудочной железы, однако статистических данных недостаточно, чтобы считать его надежным иммуногистохимическим маркером этого типа опухолей [20].

Гиперэкспрессия белка Rab3D описана в 10 типах опухолей и коррелирует с повышением риска метастазирования и ухудшением клинического прогноза. В культурах клеток молочной железы экзогенная экспрессия гена *Rab3D* стимулирует миграцию (путем активации АКТ/GSK3 β /Snail-сигнального каскада), индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, а также повышает продукцию экзосом за счет активации секреции шаперона Hsp90 α [18].

Два других представителя семейства, Rab3В и Rab3С, изучены значительно меньше. Гиперэкспрессия *Rab3С* обнаружена в клетках колоректального

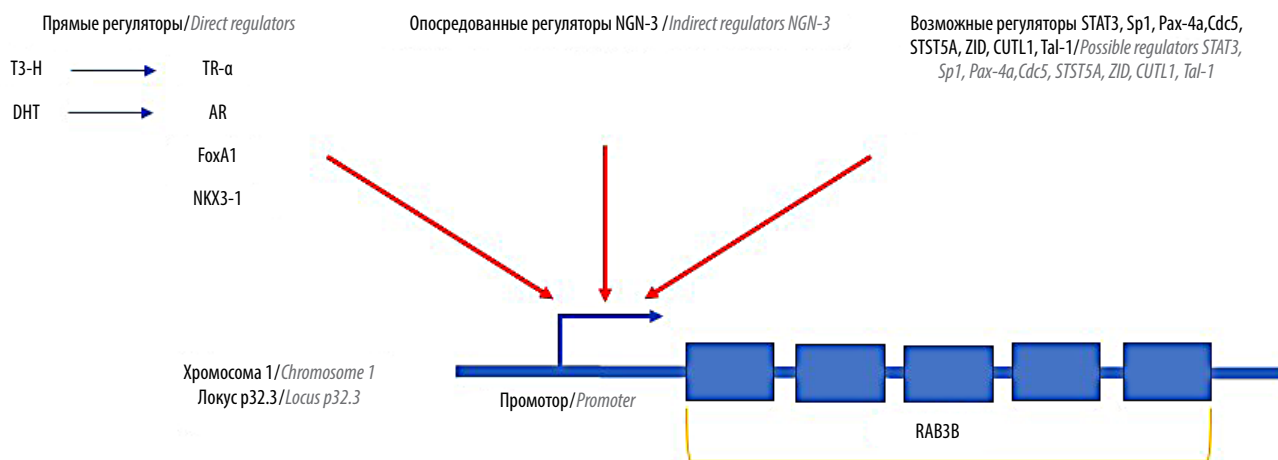


Рис. 3. Возможные механизмы регуляции экспрессии гена *Rab3B*
Fig. 3. Potential mechanisms of *Rab3B* gene regulation

рака и ассоциирована с дедифференцировкой клеток, метастазированием и неблагоприятным клиническим прогнозом. Возможный механизм действия *Rab3C* связан с повышением экскреции опухолевыми клетками IL-6 и активацией IL-6-зависимой сигнализации, которая индуцирует JAK2-STAT3-сигнальный каскад. Обработка клеток антителами к IL-6 или ингибитором JAK2 значительно снижает миграционную активность. В настоящее время проводятся испытания таргетных препаратов, нацеленных на ингибирование этого сигнального каскада [21].

Представитель подсемейства Rab3 – Rab3B

Приведенные выше данные говорят о том, что белки подсемейства Rab3 в определенных типах тканей могут рассматриваться как важные онкогены, способные индуцировать дедифференцировку и миграцию опухолевых клеток. Роль белка Rab3B в канцерогенезе пока недостаточно изучена, хотя существует множество работ, свидетельствующих о том, что RAB3B может рассматриваться как перспективный диагностический или прогностический маркер при целом ряде новообразований. Гомология строения и сходство функций Rab3B с другими членами семейства RAB3 указывают на то, что он может являться перспективной мишенью для терапии определенных форм опухолей.

Белок Rab3B состоит из 219 аминокислотных остатков, его молекулярная масса составляет 24758 Да. Ген, кодирующий Rab3B, расположен на хромосоме 1 в локусе p32.3, состоит из 12844 пар нуклеотидов и содержит 5 экзонов [22]. Альтернативный сплайсинг для матричной РНК (мРНК) Rab3B не описан. В промоторной последовательности гена *Rab3B* картированы потенциальные сайты связывания транскрипционных факторов STAT3, Sp1, Pax-4a, Cdc5, STAT5A, ZID, CUTL1, Tal-1 (<http://saweb2.sabiosciences.com>). Экспериментальных исследований, посвященных анализу роли этих факторов в регуляции экспрессии

Rab3B, пока не проводилось. В то же время установлено, что регуляция экспрессии *Rab3B* может осуществляться напрямую через ядерные рецепторы ТЗ-гормона (трийодтиронин) [23]. Для ряда опухолей (например, гепатоцеллюлярного рака) описана взаимосвязь активации ТЗ-зависимой сигнализации с усилением роста опухолей, их способности к метастазированию, самообновлению и приобретению лекарственной устойчивости. При гепатоцеллюлярной карциноме эти свойства связаны с появлением в ответ на активацию ТЗ-*CD90+* опухолевых стволовых клеток [24]. При андрогензависимом раке предстательной железы экспрессия гена *Rab3B* напрямую регулируется транскрипционными факторами NKX3-1, AR и FoxA1 [25]. В β-клетках поджелудочной железы экспрессия гена может опосредованно регулироваться NGN3 – фактором дифференцировки островковых клеток [26]. В этих клетках Rab3B контролирует ядерную локализацию взаимодействующего с ним белка рабфилина 3A (Noc2), который необходим для регуляции секреции инсулина [27]. Возможные механизмы регуляции гена *Rab3B* просуммированы на рис. 3.

В норме белок Rab3B выявляется в предстательной железе, поджелудочной железе, надпочечниках, двенадцатиперстной кишке и других отделах желудочно-кишечного тракта; экспрессия соответствующей мРНК наблюдается также в гиппокампе и коре головного мозга. Внутриклеточная локализация Rab3B преимущественно цитоплазматическая [27].

К значимым с точки зрения канцерогенеза функциям Rab3B можно отнести взаимодействие с цитоскелетом и регуляцию свойств стволовости и дифференцировки.

Было показано, что гиперэкспрессия белка Rab3B приводит к реорганизации F-актина по типу филоподий, а также к перераспределению белка плотных контактов ZO-1, формирующего межклеточные контакты. Предполагается, что это происходит за счет увеличения



Рис. 4. Белки-эффекторы Rab3B

Fig. 4. Rab3B effector proteins

изменения спектра белков, взаимодействующих с регуляторной субъединицей PI3K (p85), либо за счет взаимодействия с Gas8, являющимся возможным опухолевым супрессором и компонентом динеинрегулирующего комплекса [28]. Другие авторы обнаружили влияние подавления экспрессии *Rab3B* на число активных стресс-фибрилл [29, 30]. Однако четкий механизм участия *Rab3B* в регуляции динамики цитоскелета пока не выяснен.

Результаты исследований влияния *Rab3B* на свойства мезенхимальных стволовых клеток показали, что, во-первых, подавление экспрессии *Rab3B* не уменьшает пролиферативную активность, но снижает выживание клеток за счет увеличения их чувствительности к апоптозу. Во-вторых, экспрессия *Rab3B* возрастает по мере дедифференцировки и уменьшается при дифференцировке, в то время как снижение экспрессии *Rab3B* в мезенхимальных стволовых клетках индуцирует их дифференцировку в остеобласты с высокой активностью щелочной фосфатазы и увеличивает продукцию коллагена 2-го типа. Предполагается, что этот эффект опосредован влиянием *Rab3B* на активность PI3K- и Akt-сигнальных путей [31].

На рис. 4 просуммированы описанные к настоящему времени эффекторы *Rab3B*, имеющие значение для канцерогенеза. Всех их объединяет наличие *Rab3B*-связывающего домена (RBD3) [29, 32].

Таким образом, можно заключить, что *Rab3B* является важным участником канцерогенеза, влияющим на процессы дифференцировки клеток, регуляции цитоскелета и устойчивости к апоптозу. Его эффекты модулируются как непосредственными белками-эффекторами (*Rabphilin-3*, *Rim1/2*, *Noc2*, *Gas8*), так и активацией проопухолевых сигнальных каскадов (PI3K).

Перспективы клинического использования *Rab3B*

В настоящее время *Rab3B* рассматривается рядом исследователей в качестве маркера мезенхимальных стволовых клеток [31, 33]. Поскольку этот белок необходим для правильного развития и функционирования

нервной системы и нейропротекции, обсуждается возможность его клинического использования при болезни Паркинсона [34].

Анализ публикаций и открытых баз данных свидетельствует о том, что *Rab3B* может быть использован в качестве маркера для дифференциальной патоморфологической диагностики и оценки клинического прогноза, так как его гиперэкспрессия в некоторых опухолях коррелирует с рядом клинических параметров и специфична для ряда новообразований.

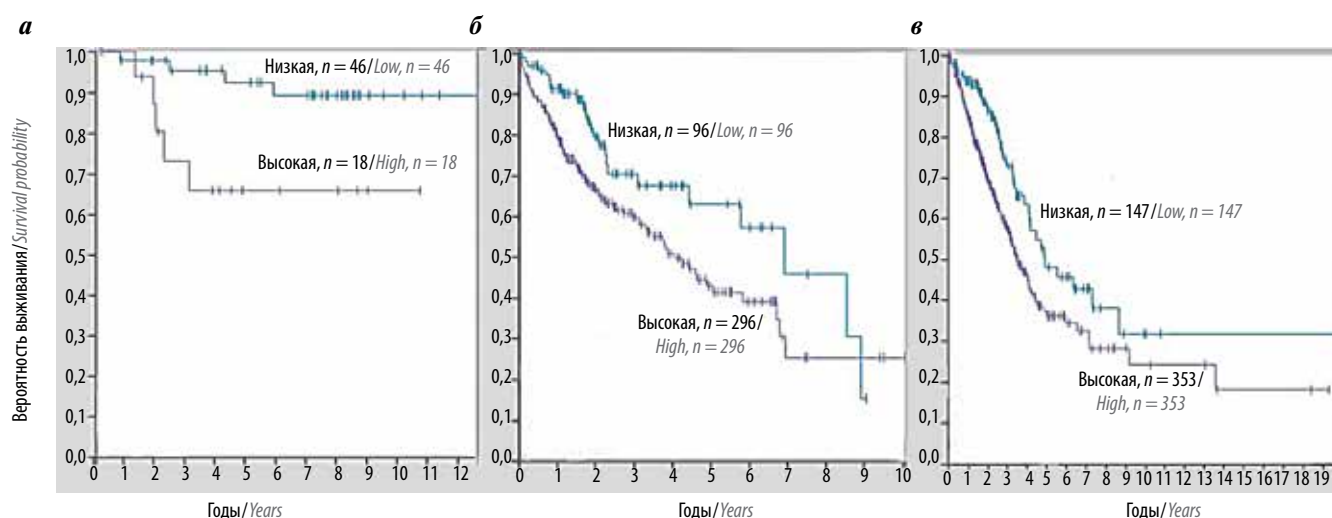
Так, при сравнении 73 образцов глиомы и 30 нормальной ткани головного мозга было показано, что опухолевый супрессор микроРНК *miR-200b* замедляет развитие опухоли через подавление трансляции *Rab21*, *Rab23*, *Rab18* и *Rab3B*. Снижение экспрессии *miR-200b* описано при раке яичников, легкого, молочной железы, желудка и эндометрия. Подавление экспрессии *miR-200b* коррелирует с опухолевой прогрессией и метастазированием, что отражается на общей выживаемости пациентов. Гиперэкспрессия *Rab3B* также ассоциирована с низкой выживаемостью и повышенным риском метастазирования [35].

При исследовании 134 образцов рака молочной железы и нормальной ткани было показано, что низкий уровень экспрессии *miR-200b* и гиперэкспрессия ее мишени *Rab3B* ассоциированы со сниженной безрецидивной и общей выживаемостью [36].

В исследованиях, посвященных гормонозависимому раку предстательной железы, установлено, что выживаемость клеток рака предстательной железы связана с андрогениндуцируемой сигнализацией посредством регуляции транскрипции *Rab3B* факторами *NKX3-1*, *AR* и *FoxA1*. Повышенный уровень экспрессии *Rab3B* достоверно коррелирует с прогрессией опухоли и риском метастазирования [24]. Разработан метод иммуноферментного выявления *Rab3B* в образцах мочи, позволяющий с 88 % чувствительностью и 94 % специфичностью выявлять пациентов с раком предстательной железы [37].

Кроме того, предложено использовать *Rab3B* в качестве маркера аденом гипофиза. При иммуногистохимическом исследовании 130 образцов опухолей гипофиза был обнаружен высокий уровень окрашивания на *Rab3B* в аденомах, тогда как в нормальных тканях *Rab3B*-положительных клеток не выявлено. Было показано, что лечение бромкриптином (агонист рецепторов дофамина 2-го типа) уменьшает экспрессию *Rab3B* в пролактотрофах, что является благоприятным прогностическим фактором [38, 39].

В масштабном исследовании немелкоклеточного рака легкого была предложена панель из 6 генов, гиперэкспрессия которых коррелирует с клиническими стадиями развития заболевания и обладающих хорошей прогностической способностью, в которую входит *Rab3B*. Для пациентов с гиперэкспрессией *Rab3B* характерна сниженная общая и безрецидивная выжива-



Числовые значения, представленные на графиках
 Numeric values presented in graphs

Параметр Parameter	Рак почки Renal cancer	Рак печени Liver cancer	Рак легкого Lung cancer
Уровень разделения, FPKM Fractionation level, FPKM	1,9	0,1	0,1
5-летняя выживаемость (низкая экспрессия), % 5-year survival (low expression), %	66	41	36
5-летняя выживаемость (высокая экспрессия), % 5-year survival (high expression), %	92	63	48
<i>p</i>	$1,46e^{-2}$	$1,20e^{-2}$	$1,87e^{-3}$

Рис. 5. Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии *Rab3B* согласно открытым базам данных. Кривые выживаемости Каплана—Мейера в зависимости от уровня экспрессии *Rab3B* для хроматофобного рака почки (а), гепатоцеллюлярного рака печени (б), плоскоклеточного рака легкого (в)

Fig. 5. Overall survival analysis depending on *Rab3B* gene expression level per open databases. Kaplan—Meier survival curves depending in *Rab3B* gene expression level for chromophobe renal cell carcinoma (a), liver hepatocellular carcinoma (b), lung squamous cell carcinoma (c)

емость и большая частота метастазирования в лимфатические узлы [40].

Мы проанализировали данные об уровне экспрессии *Rab3B* в различных новообразованиях и сведения о выживаемости пациентов, взятые из баз данных TCGA (<https://portal.gdc.cancer.gov/>), Human protein atlas (<https://www.proteinatlas.org/>), Cbioportal (<http://www.cbioportal.org/>), и обнаружили, что общая 5-летняя выживаемость больных раком почки, печени и легкого значительно и достоверно снижается при повышении уровня экспрессии *Rab3B* (рис. 5 и таблица). Эти данные позволяют говорить о возможности использования *Rab3B* в качестве прогностического маркера для ряда новообразований.

С учетом анализа молекулярных функций и наличия значимых корреляций с клиническими параметрами можно предположить, что *Rab3B* является значимым участником канцерогенеза, нарушение экспрессии которого может влиять на такие важные свойства, как метастазирование и дедифференцировка клеток. В различных типах опухолей его гиперэкспрессия

коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом. В то же время на сегодняшний день в литературе не опубликовано сведений о клинических или фундаментальных исследованиях, рассматривающих *Rab3B* в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Заключение

Значимость малых ГТФаз в регуляции активности внутриклеточных сигнальных каскадов при канцерогенезе огромна. Несмотря на это, на сегодняшний день изучению проопухолевой роли далеко не всех семейств ГТФаз уделяется должное и соразмерное внимание. Например, существует множество работ, которые рассматривают *Rab3B* как стволовой фактор гепатоцитов, остеокластов и других типов клеток, однако изучению роли этого белка в канцерогенезе посвящено крайне мало исследований. Изучение функций *Rab3B* представляется важным и в контексте его клинической значимости. Проведенный нами анализ данных базы TCGA показал, что пациенты с низкой экспрессией гена *Rab3B* демонстрируют лучшую общую 5-летнюю

выживаемость при раке почки, легкого и печени. Можно ожидать, что расширение представлений о закономерностях экспрессии и функциональной роли этого белка в различных типах злокачественных новообра-

зований позволят полнее оценить фундаментальную и клиническую значимость нарушения экспрессии Rab3B при злокачественной трансформации и прогрессии опухолей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature* 1990;348(6297):125–32. DOI: 10.1038/348125a0. PMID: 2122258.
- Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature* 1991;349(6305):117–27. DOI: 10.1038/349117a0. PMID: 1898771.
- Yang Z. Small GTPases: versatile signaling switches in plants. *Plant Cell* 2002;1:375–88. PMID: 12045289.
- Wennerberg K., Rossman K.L., De C.J. The Ras superfamily at a glance. *J Cell Sci* 2005;118(5):843–66. DOI: 10.1242/jcs.01660. PMID: 15731001.
- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(1):11–32. DOI: 10.1038/nrc969. PMID: 12509763.
- Ellenbroek S.I., Collard J.G. Rho GTPases: functions and association with cancer. *Clin Exp Metastasis* 2007;24(8):657–72. DOI: 10.1007/s10585-007-9119-1. PMID: 18000759.
- Boulay P.L., Schlienger S., Lewis-Saravalli S. et al. ARF1 controls proliferation of breast cancer cells by regulating the retinoblastoma protein. *Oncogene* 2011;30(36):30–6. DOI: 10.1038/onc.2011.100. PMID: 21478909.
- Matchett K.B., McFarlane S., Hamilton S.E. et al. Ran GTPase in nuclear envelope formation and cancer metastasis. *Adv Exp Med Biol* 2014;773:323–51. DOI: 10.1007/978-1-4899-8032-8_15. PMID: 24563355.
- Tzeng H.T., Wang Y.C. Rab-mediated vesicle trafficking in cancer. *J Biomed Sci* 2016;23(1):70–6. DOI: 10.1186/s12929-016-0287-7. PMID: 27716280.
- Li G., Marlin M.C. Rab family of GTPases. *Methods Mol Biol* 2015;1298:1–15. DOI: 10.1007/978-1-4939-2569-8_1. PMID: 25800828.
- Cheng K.W., Lahad J.P., Kuo W.L. et al. The RAB25 small GTPase determines aggressiveness of ovarian and breast cancers. *Nat Med* 2004;10(11):1251–6. DOI: 10.1038/nm1125. PMID: 15502842.
- Nam K.T., Lee H.J., Smith J.J. et al. Loss of Rab25 promotes the development of intestinal neoplasia in mice and is associated with human colorectal adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2010;120(3):840–9. DOI: 10.1172/JCI40728. PMID: 20197623.
- Dozynkiewicz M.A., Jamieson N.B., Macpherson I. et al. Rab25 and CLIC3 collaborate to promote integrin recycling from late endosomes/lysosomes and drive cancer progression. *Dev Cell* 2012;22(1):131–45. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.11.008. PMID: 22197222.
- Rodrigues M.L., Pereira-Leal J.B. Novel Rab GTPases. *Rab GTPases and Membrane Trafficking* 2012;155–68. DOI: 10.2174/97816080536501120101.
- Savina A., Vidal M., Colombo M.I. The exosome pathway in K562 cells is regulated by Rab11. *J Cell Sci* 2002;115(12):2505–15. PMID: 12045221.
- Ostenfeld M.S., Jeppesen D.K., Laurberg J.R. et al. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties. *Cancer Res* 2014;74(20):5758–71. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3512. PMID: 25261234.
- Lacy P., Thompson N., Tian M. et al. A survey of GTP-binding proteins and other potential key regulators of exocytotic secretion in eosinophils. Apparent absence of rab3 and vesicle fusion protein homologues. *J Cell Sci* 1995;108(11):3547–56. PMID: 8586666.
- Yang J., Lu W.L.X., Fu Y. et al. High expression of small GTPase Rab3D promotes cancer progression and metastasis. *Oncotarget* 2015;6(13):11125–38. DOI: 10.18632/oncotarget.3575. PMID: 25823663.
- Kim J.K., Lee S.Y., Park C.W. et al. Rab3a promotes brain tumor initiation and progression. *Mol Biol Rep* 2014;41(9):5903–11. DOI: 10.1007/s11033-014-3465-2. PMID: 24965146.
- Lankat-Buttgereit B., Fehmann H.C., Hering B.J. et al. Expression of the ras-related rab3a gene in human insulinomas and normal human pancreatic islets. *Pancreas* 1994;9(4):434–8. PMID: 7524063.
- Chang Y.C., Su C.Y., Chen M.H. et al. Secretory RAB GTPase 3C modulates IL6-STAT3 pathway to promote colon cancer metastasis and is associated with poor prognosis. *Mol Cancer* 2017;16(1):135–46. DOI: 10.1186/s12943-017-0687-7. PMID: 28784136.
- Rousseau-Merck M.F., Zahraoui A., Touchot N. et al. Chromosome assignment of four RAS-related RAB genes. *Hum Genet* 1991;86(4):350–4. PMID: 1999336.
- Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Walker R.L. et al. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;90(2):936–43. DOI: 10.1210/jc.2004-1768. PMID: 15507505.
- Wang T., Xia L., Ma S. et al. Hepatocellular carcinoma: thyroid hormone promotes tumorigenicity through inducing cancer stem-like cell self-renewal. *Sci Rep* 2016;6:240–5. DOI: 10.1038/srep25183. PMID: 27174710.
- Tan P.Y., Chang C.W., Chng K.R. et al. Integration of regulatory networks by NKX3-1 promotes androgen-dependent prostate cancer survival. *Mol Cell Biol* 2012;32(2):399–414. DOI: 10.1128/MCB.05958-11. PMID: 22083957.
- Piper Hanley K., Hearn T., Berry A. et al. *In vitro* expression of NGN3 identifies RAB3B as the predominant Ras-associated GTP-binding protein 3 family member in human islets. *J Endocrinol* 2010;207(2):151–61. DOI: 10.1677/JOE-10-0120. PMID: 20807725.
- Manabe S., Nishimura N., Yamamoto Y. et al. Identification and characterization of Noc2 as a potential Rab3B effector protein in epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(1):218–25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.02.026. PMID: 15003533.
- Sunshine C., Francis S., Kirk K.L. Rab3B regulates ZO-1 targeting and actin organization in PC12 neuroendocrine cells. *Exp Cell Res* 2000;257(1):1–10. DOI: 10.1006/excr.2000.4855. PMID: 10854049.
- Nishimura N., Araki K., Shinahara W. et al. Interaction of Rab3B with microtubule-binding protein Gas8 in NIH 3T3 cells. *Arch Biochem Biophys* 2008;474(1):136–42. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.032. PMID: 18396146.
- Lu Y., Ye Y., Bao W. et al. Genome-wide identification of genes essential for podocyte cytoskeletons based on single-cell RNA sequencing. *Kidney Int* 2017;92(5):1119–29. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.022. PMID: 28709640.
- Song L., Webb N.E., Song Y., Tuan R.S. Identification and functional analysis of candidate genes regulating mesenchymal stem cell self-renewal and multipotency. *Stem Cells* 2006;24(7):1707–18. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0604. PMID: 16574750.
- Chung S.H., Joberty G., Gelino E.A. et al. Comparison of the effects on secretion

- in chromaffin and PC12 cells of Rab3 family members and mutants. Evidence that inhibitory effects are independent of direct interaction with Rabphilin-3. *J Biol Chem* 1999;274(25):18113–20. PMID: 10364266.
33. Gowri A.M., Kavitha G., Rajasundari M. et al. Foetal stem cell derivation & characterization for osteogenic lineage. *Indian J Med Res* 2013;137(2):308–15. PMID: 23563374.
34. Isacson O. Rab3B for the Treatment and Prevention of Parkinson's Disease. USA Патент MCL 3345.0; 2012.
35. Liu Q., Tang H., Liu X. et al. miR-200b as a prognostic factor targets multiple members of RAB family in glioma. *Med Oncol* 2014;31(3):859–67. DOI: 10.1007/s12032-014-0859-x. PMID: 24477653.
36. Ye F., Tang H., Liu Q. et al. miR-200b as a prognostic factor in breast cancer targets multiple members of RAB family. *J Transl Med* 2014;12:17. DOI: 10.1186/1479-5876-12-17. PMID: 24447584.
37. Wang L., Skotland T., Berge V. et al. Exosomal proteins as prostate cancer biomarkers in urine: from mass spectrometry discovery to immunoassay-based validation. *Eur J Pharm Sci* 2017;98:80–5. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.09.023. PMID: 27664330.
38. Rotondo F., Scheithauer B.W., Kovacs K., Bell D.C. Rab3B immunoreexpression in human pituitary adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009;17(3):185–8. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31818fa0ed. PMID: 19384079.
39. Nishioka H., Haraoka J. Significance of immunohistochemical expression of Rab3B and SNAP-25 in growth hormone-producing pituitary adenomas. *Acta Neuropathol* 2005;109(6):598–602. DOI: 10.1007/s00401-005-1008-6. PMID: 15895198.
40. Zhang C., Min L., Zhang L. et al. Combined analysis identifies six genes correlated with augmented malignancy from non-small cell to small cell lung cancer. *Tumour Biol* 2015;37(2):2193–207. DOI: 10.1007/s13277-015-3938-5. PMID: 26349752.

Вклад авторов

А.А. Будко: написание текста рукописи;
П.А. Хесина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Л.М. Дьяков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Н.Л. Лазаревич: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.A. Budko: article writing;
P.A. Khesina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
L.M. Diakov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
N.L. Lazarevich: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Будко/A.A. Budko: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>
Л.М. Дьяков/L.M. Diakov: <https://orcid.org/0000-0002-1972-5138>
Н.Л. Лазаревич/N.L. Lazarevich: <https://orcid.org/0000-0001-9560-1383>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа частично поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-315-00376.

Financing. The study was partially performed by the grant from the Russian Foundation for Basic Research No. 18-315-00376.

Статья поступила: 02.10.2018. Принята к публикации: 31.10.2018.

Article received: 02.10.2018. Accepted for publication: 31.10.2018.