

Широкое многообразие кератинов человека

М.М. Юнусбаева¹, Б.Б. Юнусбаев¹, Р.Р. Валиев², А.А. Хамматова³, Э.К. Хуснутдинова^{1,2}

¹ ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра АН
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71

² ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»
450076, г. Уфа, ул. З. Валиди, д. 32

³ ГАУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер № 1
450027, г. Уфа, Индустриальное шоссе, д. 42

Представлены систематизированные данные о разнообразии кератинов человека. Обобщены результаты многочисленных исследований в области изучения структуры и функций кератинов, их распределения в различных клетках и тканях организма. Обсуждаются роль данных белков в развитии наследственных заболеваний человека, а также современные подходы к использованию кератинов в иммуногистохимии и перспективы их дальнейших исследований.

Ключевые слова: **кератин, цитоскелет, эпителий.**

Контактная информация: milyausha_ufa@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (5): 42—52.

A variety of human keratins: review and classification

М.М. Yunusbaeva¹, B.B. Yunusbaev¹, R.R. Valiev², A.A. Khammatova³, E.K. Khusnutdinova^{1,2}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences
pr. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State University
Z. Validi str., 32, Ufa, 450076, Russia

³ Bashkir Dermatovenerology dispensary
Industrialnoye Highway st., 42, Ufa, 450027, Russia

A review presents systematic data about the diversity of human keratins. The results of numerous studies concerning the structure and functions of keratins, their distribution in various cells and tissues were summarized. The role of these proteins in the development of human hereditary diseases, as well as modern approaches in use keratins in immunohistochemistry and perspectives of their further studies are discussed.

Key words: **keratin, cytoskeleton, epithelium.**

Corresponding author: milyausha_ufa@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 5: 42—52.

■ Цитоскелет эукариотической клетки имеет сложно образованную систему нитевидных белковых структур (фибрилл), составляющих опорно-двигательную систему клетки. Принято выделять три вида фибрилл: микрофиламенты (актин-миозиновая система), промежуточные филаменты и микротрубочки (тубулин-динеиновая система). Промежуточные филаменты получили свое название благодаря промежуточному размеру нитей, которые они образуют (~10 нм) по сравнению с микрофиламентами (4—6 нм) и микротрубочками (23 нм). Основной функцией фибрилл цитоскелета является организация внутренней трехмерной структуры клетки, фиксация органелл в определенном месте клеточного пространства, формирование структурных компонентов ядерной ламины и саркомера, а также участие в некоторых межклеточных взаимодействиях.

В 2001 г. для облегчения идентификации огромного разнообразия белковых семейств промежуточных филаментов была создана база данных Human Intermediate Filament Database (<http://www.interfil.org>), в которой все белки были разделены на шесть типов в соответствии с нуклеотидной и аминокислотной последовательностями (табл. 1). Типы I—IV формируют цитоплазматические промежуточные филаменты, тогда как V тип (ламینی) представлен ядерными белками. VI тип включает в себя два белка хрусталика глаза (филенсин и факинин). Промежуточными филаментами III типа являются десмин, синкоилин и виментин, представленные в соединительных тканях мезодермального происхождения. Представителями IV типа являются белки нервных клеток (синемин, нестин, α -интернексин и др.). Кератины, являющиеся самой многочисленной группой промежуточных филаментов, разделены на две группы: кислые кератины (I тип) и основные (II тип). Учитывая огромное многообразие кератинов, открытых в последние два десятилетия, в 2006 г. была предложена новая но-

менклатура, которая хорошо сопоставляется с общепринятой системой HUGO как по наименованию генов, так и по названию белков [1]. Согласно данной номенклатуре, все кератины человека можно разделить на четыре группы (табл. 2): эпителиальные кератины, кератины волос, фолликулспецифические кератины волос, представленные в корне волоса, и псевдогены. На сегодняшний день идентифицированы 54 функциональных гена кератинов, 28 генов I типа и 26 генов II типа, которые формируют два кластера по 27 генов на хромосомах 17q21.2 (кератины I типа, за исключением кератина 18), и 12q13.13 (кератины II типа, включая кератин 18) [1—5].

Структурная организация белка кератина, как и других белков промежуточных филаментов, представляет собой длинный центральный α -спиральный регион, фланкированный с обеих сторон N-концевым и C-концевым доменами, содержащими большое количество мотивов для регуляторной модификации, в том числе для фосфорилирования и гликозилирования, и придающие структурную неоднородность различным кератинам (<http://www.interfil.org>). Отличительной особенностью кератинов является их преимущественное представление в эпителиальных клетках в виде облигатных нековалентных гетеродимеров, образованных кератинами I и II типов. Спаривание кератинов I и II типов происходит путем объединения соответствующих стержневых α -спиральных доменов с образованием суперскрученных гетеро- и тетрамеров, которые в дальнейшем формируют кератиновые филаменты.

Кератины образуют специфические пары друг с другом, которые неравномерно распределены в тканях организма человека. Так, эпидермальные базальные кератиноциты преимущественно экспрессируют пару кератин 5/кератин 14 (K5/K14), тогда как супрабазальные кератиноциты экспрессируют пару K1/K10 [6]. Далее в статье различные кератины человека будут

Таблица 1

Классификация белков промежуточных филаментов и их тканевое распределение

Тип	Представители	Ткань/клетки	
Цитоплазматические	I	Кислые кератины	Эпителий
	II	Основные кератины	Эпителий
	III	Десмин, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), периферин, синкоилин, виментин	Мышечная ткань, глиальные клетки, астроциты, клетки Ито (звездчатые клетки печени) нервные клетки, мышечная ткань, мезенхимальные клетки
	IV	α -интернексин, синемин α и β , нестин, нейрофиламентные белки NF-H, NF-L, NF-M	Нейроны, мышечная ткань, нейроэпителиальные стволовые клетки, нейроны
Ядерные	V	Ламіны A, B1, B2, B3, C1, C2	Во всех типах клеток (в ядре клетки)
	VI	Факинин (CP49) Филенсин (CP115)	Хрусталик глаза Хрусталик глаза

Таблица 2 Современная номенклатура кератинов человека

Наименование	I тип (кислые кератины)	II тип (основные кератины)
Эпителиальные кератины	K9, K10, K12—K20, K23, K24	K1—K5, K6a, K6b, K6c, K7, K8, K76—K80
Фолликулспецифические эпителиальные кератины волос (root sheath)	K25—K28	K71—K75
Кератины волос	K31, K32, K33a, K33b, K34-K40	K81—K86
Псевдогены	φhHbB; φKRTI, Ka21P; φKRTJ, Ka37P	φhHbD, Kb31P; φhHbC, Kb30P; φhHbB, Kb29P; φhHbA, Kb28P; φKRTN; φKRTG, Kb19P; φKRTF; φKRTE

описываться в основном парами или группами в зависимости от их присутствия в определенных типах клеток/тканей, а также будут рассмотрены патологические состояния, вызванные нарушениями в структуре или экспрессии кератинов.

Эпителиальные кератины

K1/K10: как известно, эпидермис человека представляет собой многослойный эпителий, в котором в процессе роста и дифференцировки кератиноциты из пролифилирующего базального слоя перемещаются в постмитотический супрабазальный слой. Этот переход клеток характеризуется сильными изменениями в экспрессии белков кератинов. В частности, в базальных кератиноцитах экспрессируются K5, K14, K15, тогда как в супрабазальных клетках экспрессируются K1 и K10 [7]. Ультраструктурно кератиновые филаменты, состоящие из пары K1/K10, формируют особенно плотные пучки. Основная функция данных кератинов заключается в придании механической прочности клеткам и целостности эпидермиса. Кроме того, K10 способен специфически ингибировать пролиферацию и рост кератиноцитов, а отсутствие данного белка приводит к увеличению количества клеток [8].

Важность данных кератинов в целостности эпидермиса подтверждается тем фактом, что точечные мутации, затрагивающие α-центральные регионы генов *KRT1* и *KRT10*, приводят к развитию тяжелых расстройств кожи человека, таких как эпидермолитический гиперкератоз и врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, характеризующихся нарушением ороговения по типу гиперкератоза и образованием на коже чешуек, напоминающих чешую рыбы [9]. Вклад генов K1 и K10 в развитие данных патологий также был подтвержден на экспериментальных животных. K10 нокаут-мыши демонстрировали фенотип, подобный эпидермолитическому гиперкератозу человека [7]. V. Kimonis и соавт. описали и генетически обосновали развитие диффузной незпидермолитической кератодермии ладоней и подошв стоп в результате одной мутации (rs57977969: 221A>T)

в V1 субдомене терминальной концевой части гена *KRT1* [10, 11]. Позднее другая группа исследователей обнаружила связь между мутацией 1628delG, приводящей к сдвигу рамки считывания, и аутосомно-доминантным заболеванием — кератодермией ладоней и подошв III типа [12]. Еще одним аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным мутацией в гене *KRT1* (rs59169454: c.1609_1610delG GinsA), является гистриксидный ихтиоз (Lambert's Syndrome, «человек-дикообраз»).

Таким образом, кератины 1 и 10 можно рассматривать как маркеры кератинизации кератиноцитов. Для иммуногистохимических исследований были созданы моноклональные антитела к K1 (LL017, DE-SCK) и K10 (DE-K10, K92, KK8.60, LH2, LH3, RKSE60), используемые при работе с парафиновыми срезами различных тканей (<http://www.interfil.org>).

Несмотря на ассоциацию K1/K10 с терминальной дифференцировкой эпидермиса и ороговением, данные белки могут экспрессироваться в супрабазальных клетках внутреннего неороговевающего многослойного плоского эпителия и в клетках экзокринных потовых желез [7]. Сюрпризом для исследователей оказалось полное отсутствие K1/K10 в волосах человека (наружное и внутреннее эпителиальные влагаллища, луковица, корень и стержень волоса).

Помимо структурных функций K1 и K10 появляются данные, указывающие на участие данных белков в регуляторных процессах. Так, установлено, что ультрафиолет в дозе 10 мДж/см² стимулирует выработку кератинов K1, K10 и инволюкрин в кератиноцитах линии HaCaT. Авторы предполагают, что таким способом клетки реагируют на стресс [13]. Работа T. Schulte и соавт. по исследованию пневмококкового белка PsrP (pneumococcal serine-rich repeat protein), вызывающего пневмонию, позволяет говорить о его способности связываться с K10. В результате на месте воспалительного очага происходит уплотнение (склерозирование) легочной ткани [14].

K9: кератин I типа K9 является весьма специфическим кератином дифференцированных кератиноцитов эпидермиса ладоней и подошв стоп. В других

частях тела данный кератин представлен крайне редко и может встречаться ограниченно только в верхних слоях эпидермиса. Партнером K9 в образовании кератиновых филаментов является K1, в результате формируются прочные тонофиламенты, обладающие сильной механической устойчивостью. Неудивительно, что разнообразные мутации гена *KRT9* приводят к развитию патологических изменений кожи ладоней и подошвы стоп (ладонно-подошвенные кератозы), такие как акродерматиты — группа воспалительных заболеваний кожи, характеризующихся эпидермолитическим гиперкератозом дистальных отделов конечностей.

K2: кератин II типа K2, также как и кератин 9, является крайне специфическим белком, локализованным в самых верхних слоях эпидермиса (шиповатый, зернистый) и только в терминально дифференцированных эпидермальных кератиноцитах. K2 полностью отсутствует в волосяных фолликулах. Одним из генетически подтвержденных заболеваний с ключевой ролью K2 является рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, генерализованная форма Аллопо — Сименса, характеризующаяся распространением пузырных высыпаний, заживление которых происходит с дистрофическим рубцеванием кожи [15, 16]. В целом стоит отметить, что клинические проявления различных буллезных дерматозов достаточно часто сложно диагностировать и отнести к конкретной форме, поскольку клинические проявления многих буллезных эпидермолизозов схожи между собой.

Одна из самых последних работ по определению биологической роли K2 в эпидермисе мышей была выполнена группой исследователей под руководством Н. Fischer [17]. Было продемонстрировано, что K1 и K2 являются взаимоисключающими друг друга белками, которые вырабатываются в различных участках тела мыши, образуя пару с K10. K2 экспрессируется исключительно в эпидермисе ушей и хвоста мыши. Удаление гена *KRT2* вызывало акантоз и гиперкератоз эпидермиса ушей и хвоста, хрупкость корнеоцитов, увеличение трансэпидермальной потери воды и местное воспаление в ушах. Потеря K2 частично компенсировалась повышением экспрессии K1, однако большая часть K2-дефицитных супрабазальных кератиноцитов теряла регулярную структуру цитоскелета с образованием массивных агрегатов K10. При удалении K10 также происходило образование белковых глыб K2. Образование агрегатов можно было подавить только путем одновременного удаления как кератина 2, так и кератина 10. Авторы предположили, что K2 является необходимым и важным партнером K10 на отдельных участках тела мыши и что несбалансированная экспрессия этих кератинов приводит к образованию белковых агрегатов [17].

K3/K12: K3 (тип II) и K12 (тип I) являются узко специфическими кератинами эпителия роговицы глаза.

Мутации в генах кератинов K3 и K12 приводят к эпителиальной дистрофии роговицы Месманна, характеризующейся образованием микрокист в роговичном эпителии. Из-за крайне малого размера кист диагностирование заболевания чаще всего происходит поздно, больные страдают фотофобией, снижением зрения и хрупкостью роговицы [18] (<http://www.interfil.org>). K12 нокаут-мыши имели очень чувствительные к любому механическому воздействию роговицы, эпителий которых достаточно легко отделялся (снимался) с глаз [19].

K4/K13: в неороговевающем многослойном плоском эпителии, выстилающем слизистые оболочки и различные протоки, распространенной парой кератинов являются K4 (II тип) и K13 (I тип). Иммуногистохимические исследования с использованием специфических моноклональных антител к K4 (6B10) и K13 (1C7, 2D7, Ks13.1) показали присутствие данных кератинов во всем срезе супрабазального слоя многослойного плоского эпителия слизистой и полное отсутствие их в базальном слое [7]. Данная пара кератинов полностью отсутствует в кожном эпидермисе и его придатках (волосы, ногти, железы). K13 также экспрессируется в базальном и промежуточном слоях уротелия, но отсутствует в поверхностном слое (фасеточные или зонтичные клетки). K4 присутствует в столбчатых клетках эпителия дыхательной системы и эпителиальных клетках поджелудочной железы. Основной функцией кератинов 4 и 13 является непроницаемость слизистой многослойного плоского эпителия.

Мутации в генах K4 и K13, затрагивающие центральный α -спиральный домен или терминальную часть белка, являются причинами возникновения наследственного заболевания — белого губчатого невууса Кеннона. Это поражение слизистой оболочки характеризуется образованием белых бляшек в основном на слизистой оболочке рта, гистологически проявляющееся утолщенным губчатым эпителием с отчетным набуханием супрабазальных эпителиальных клеток.

Использование K4/K13 антител в диагностике плоскоклеточного рака является малоинформативной в связи с их низкой экспрессией по сравнению с K6/K16 [7]. Однако K13, экспрессирующийся в уротелии, может быть включен в панель маркеров диагностирования карцином мочеполовой системы, а K4 может использоваться в диагностировании аденокарцином протоков поджелудочной железы и в сомнительных случаях слабодифференцированной карциномы протоков молочной железы [20; 21].

K5/K14: основной кератин 5 (II тип) и кислый кератин 14 (I тип) образуют пару, хорошо представленную в ороговевающем и неороговевающем (слизистые ткани ротовой полости, пищевода, влагалища, головных складок, женского мочеиспускательного кана-

ла и др.) многослойных плоских эпителиях. Данная пара кератинов достаточно интенсивно экспрессируется в недифференцированном базальном слое клеток, содержащем стволовые клетки, и слабо в дифференцированном супрабазальном слое: мРНК K5 и K14 обнаруживаются в базальном слое и отсутствуют в супрабазальном слое. Иммуногистохимическое окрашивание и подтверждение наличия K5 и K14 в нижнем супрабазальном слое объясняются тем, что данные белки некоторое время присутствуют в клетках после покидания ими базального слоя клеток. Оба кератина равномерно представлены во внешней фолликулярной оболочке корневого влагалища волоса [7].

Пара K5/K14 является функционально важными белками в поддержании стабильности эпидермиса, поскольку мутации в генах *KRT5* и *KRT14* приводят к развитию тяжелого наследственного заболевания — буллезного эпидермолиза. Большая часть известных мутаций затрагивает центральный α -спиральный регион белковых молекул, что приводит к повышенной хрупкости базальных кератиноцитов даже при незначительных травмах, прикосновениях или спонтанно. Согласно данным литературы, мутации в генах кератина 5 и 14 также ответственны за развитие таких заболеваний, как ретикулярная пигментная аномалия крупных складок (болезнь Даулинга — Дегоса), простого буллезного эпидермолиза типа Вебера — Коккейна, генерализованных буллезных эпидермолизозов подтипов Кебнера и Даулинга — Мера, синдрома Франческетти — Ядассона (дерматоз ретикулярный пигментный Негели) и др. [22].

Помимо выполнения структурных функций K14 участвует в ряде регуляторных процессов организма. Так, показано, что активная экспрессия K14 в пневмоцитах, подвергшихся диффузному альвеолярному повреждению, способствует регенерации и восстановлению легочных тканей [23]. Авторы предположили, что избыточная индукция K14 может быть частью общего механизма реагирования организма на различные виды травм легких. J. Lovaglio и соавт. описали интересный случай возникновения поликистоза печени у K14-трансгенных мышей [24]. Оказалось, что помимо развития поликистоза у мышей-самцов наблюдалось дегенеративное поражение яичек и неподвижность сперматозоидов, а следовательно, стерильность и отсутствие потомства. Результаты цитируемой работы позволяют предположить, что данный кератин оказывает влияние на нормальное развитие и функционирование половой системы.

K15: является кератином I типа, впервые обнаруженным в цитоскелетных препаратах, экстрагированных из эпителиальных тканей. K15 является специфическим компонентом базальных кератиноцитов многослойного плоского эпителия, где образует гетерополимерные нити с K5. Экспрессия K15 подавлена

в активированных кератиноцитах эпидермиса, при гиперпролиферации и ранениях (порезах) кожи [25, 26]. На сегодняшний день не известны мутации гена *KRT15* человека, приводящие к развитию какого-либо заболевания человека. Поликлональные и моноклональные антитела (LHK15, C8/144B) к K15 достаточно активно используются в иммуногистохимии. В частности, K15 может применяться в качестве маркера стволовых клеток волосяного фолликула [27, 28].

K6/K16: кератин II типа K6 и кератин I типа K16 достаточно часто коэкспрессируются вместе и присутствуют как в ороговевающем, так и в неороговевающем многослойных плоских эпителиях. Данная пара кератинов также представлена в ногтях и в наружном эпителиальном влагалище волосяного фолликула [29, 30]. Молекулярно-генетические исследования выявили наличие трех изоформ K6 (K6a, K6b и K6c), кодируемых разными генами [1]. В иммуногистохимии используется ряд антител к K6 (2.1.D7, 693-1, C-10, D5/16 B4, LHK6, LL020), однако из-за чрезвычайно высокой пептидной гомологии определение конкретной изоформы K6a, K6b и K6c в биологическом образце затруднено [31—33]. Моноклональные антитела к K16 (LL025, LMM3) также описаны (<http://www.interfil.org>).

В самых ранних иммуногистохимических исследованиях было показано, что K6 и K16 избыточно индуцируются при различных заболеваниях эпидермиса, характеризующихся гиперпролиферацией кожных покровов, таких как псориаз [7, 34]. Авторы предположили использование данных кератинов в качестве маркеров гиперпролиферирующих кератиноцитов, однако позднее было установлено, что кератины K6 и K16 также экспрессируются при ранениях. Порез кожи вызывает быструю экспрессию в течение 6 ч кератинов 6 и 16 в клетках, расположенных по краю раны, еще до начала миграции кератиноцитов и регенерации [35]. K6a нокаут-мыши продемонстрировали задержку реэпителизации после кожного пореза [36], тогда как двойной нокаут генов K6a/K6b показал эпителиальную дезинтеграцию клеток [37, 38]. Поскольку K6 присутствует в волосяных фолликулах и ногтях, исследователи предположили появление нокаут-мышей с фенотипом отсутствия придатков кожи, однако K6a/K6b нокаут-мыши имели и ногти, и волосяной покров. Позже были выявлены новые кератины, компенсирующие функции K6, это кератины волос: K71 (ранее K6irs1), K72 (K6irs2), K73 (K6irs3), K74 (K6irs4), K75 (K6hf) [38—40].

У человека мутации в генах, кодирующих K6a и K16, приводят к развитию пахионихии врожденной I типа (синдром Ядассона — Левандовского), проявляющейся поражением ногтевых пластин, т. е. ониходистрофии по гипертрофическому типу. Позднее могут развиваться другие симптомы: очаговая, иногда диффузная ладонно-подошвенная кератодермия,

гипергидроз, на коже туловища и конечностей — фолликулярный кератоз в виде красных конусообразных кератотических папул, ихтиозиформные высыпания, гиперпигментации, кожные аномалии и др.

Экспрессия этих кератинов не ограничивается только многослойным плоским эпителием и наблюдается в некоторых железах. Так, К6 (скорее всего К6а) и К16 экспрессируются в клетках, выстилающих различные протоки, и в секреторных клетках потовых желез человека [7]. К6 также был обнаружен в протоках молочных желез и предстательной железы мышей и человека. Выяснилось также, что К6 и К16 избыточно экспрессируются при плоскоклеточной метаплазии слизистых оболочек дыхательных путей и плоскоклеточном раке различной локализации [41, 42]. Комбинирование моноклональных антител к К6 и К5 используется в качестве иммуногистохимического маркера подтверждения развития плоскоклеточного рака в слабодифференцированных эпителиальных клетках.

Таким образом, К6/К16 являются конститутивными кератинами эпителия слизистых оболочек, эпидермиса ладоней и подошв, а также волос и ногтей. Кроме того, данная пара кератинов быстро экспрессируется при травмировании кожи, УФ-облучении, а также в гиперпролиферирующих кератиноцитах и воспалении кожи.

К17: кератин I типа К17 первоначально был обнаружен в базальных клетках карциномы кожи и в волосяных фолликулах [43]. Создание специфического антитела Е3 к К17 позволило обнаружить его присутствие в клетках плоскоклеточного рака различного происхождения, а также в здоровой железистой ткани (потовые, сальные и молочные железы) и полное отсутствие в неороговевающем многослойном плоском эпителии [7]. Более поздние работы по исследованию структуры волос и ногтей позволили точно локализовать белок К17 в супрабазальном слое наружной фолликулярной оболочки корня волоса и в ногтевом ложе [44, 45]. Таким образом, можно заключить, что К17 не экспрессируется в здоровой коже человека, за исключением железистых тканей, ногтей и волос. В то же время К17 является важным компонентом эпидермиса плода, а также культивируемых эпителиальных клеток. Еще одной примечательной особенностью К17 является его индукция после травмирования кожи. Как было описано выше, непосредственно после ранения в течение 6 ч наблюдается быстрая экспрессия белков К6/К16 по краю раны, затем включается экспрессия К17, способствующего регенерации и миграции кератиноцитов в рану [46]. Наблюдение за процессом заживления раны на К17 нокаут-мышцах показало задержку в замыкании поверхности раны [47]. Исследование S. Kim и соавт. продемонстрировало, что К17 также участвует в регуляции клеточного роста и размера кератиноцитов мыши посредством

связывания с адаптерным белком 14-3-3δ [48]. Удаление К17 приводит к неправильной трансляции белков и уменьшению размеров кератиноцитов мыши.

Еще одной интересной особенностью К17 является его тесная взаимосвязь с иммунной системой организма. Группа исследователей под руководством G. Wang провела ряд исследований, определяющих роль К17 при псориазе, в которых была продемонстрирована индуцированная экспрессия К17 в кератиноцитах под влиянием IL-17A и IL-22. В свою очередь, кератин 17 стимулирует аутореактивные Т-клетки к выработке псориазассоциированных цитокинов [49—51]. Исследователи заключили, что К17 является важным звеном в патогенезе псориаза.

Экспрессия К17 в волосяных фолликулах также имеет функциональное значение. У К17 нокаут-мышей развивалась тяжелая алопеция в первую неделю после рождения, коррелирующая с хрупкостью волос и апоптозом стволовых клеток волоса [45]. Позже эта же группа исследователей показала, что К17 может оказывать влияние на жизненный цикл роста волосяного фолликула посредством включения апоптоза и перевода цикла роста волос в фазу катагена (инволюция сосочка и луковицы).

Наследственные заболевания человека, связанные с мутациями в гене *KRT17*, — это пахионихия врожденная II типа (синдром Джексона — Лоулера) и множественная стеатоцистома (<http://www.interfil.org>).

В норме многослойный плоский эпителий не содержит К17, поэтому его присутствие в ткани может рассматриваться как маркер «активированных» кератиноцитов. Поскольку К17, как К6 и К16, является индуцибельным белком, экспрессирующимся при стрессе, травме или воспалении, не удивительно его обнаружение при плоскоклеточном раке. Экспрессия К17 была обнаружена при плоскоклеточной метаплазии шейки матки, аденокарциноме протоков поджелудочной железы и раке молочной железы.

Пара К8/К18 считается одной из наиболее древних в филогении кератинов. В то же время данная пара белков является самым первым элементом цитоскелета, появляющимся в эмбриогенезе позвоночных [7]. К8/К18 — типичный пример кератинов, представленных в простых эпителиальных клетках, в том числе в паренхиматозном эпителии [52]. Классическим примером присутствия К8/К18 являются гепатоциты печени, ацинарные клетки поджелудочной железы, эпителиальные клетки проксимальных канальцев почки и некоторые эндокринные клетки, такие как клетки островков Лангерганса. В норме в паренхиматозных эпителиальных клетках, например клетках проксимальных канальцев почки, экспрессируются только К8 и К18, тогда как дополнительное появление других кератинов (К7, К17, К19) сигнализирует о травматическом повреждении клеток, воспалении или атрофии.

В клетках кишечника и мезотелиальных клетках помимо пары K8/K18 присутствуют дополнительно K7, K19 и/или K20. Пара кератинов K8/K18 также экспрессируется в неороговевающем многослойном плоском эпителии, в частности в базальном слое клеток. Образующие кератиновые филаменты располагаются в цитоплазме клеток свободно, не соединяясь в крупные пучки. Таким образом, K8 и K18 широко представлены в нормальной эпителиальной ткани, главным образом в эпителиях внутренних органов, но отсутствуют в дифференцированных кератиноцитах. Это говорит о том, что структурная и механическая функции не являются их главной ролью. Однако полное отсутствие или дисфункция данных кератинов приводит к хрупкости гепатоцитов и трофобластов [7]. Генетические эксперименты по удалению генов *KRT8* и *KRT18* продемонстрировали ряд регуляторных функций данных кератинов. В частности, кератин 8 участвует в защите плацентарного барьера [53], а также играет немаловажную роль в защите клеток печени от апоптоза, стресса и повреждений [54]. Вместе K8 и K18 участвуют в регуляции клеточного цикла [55, 56]. Выключение гена *KRT18* у мышей приводило к ранней эмбриональной летальности [57]. Нарушения в экспрессии данной пары кератинов могут приводить к развитию тяжелых заболеваний печени, таких как криптогенный цирроз печени [58], первичный билиарный цирроз, а также хронического панкреатита и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [59].

Относительно злокачественных новообразований было замечено, что K8 и K18 экспрессируются практически во всех карциномах, за исключением некоторых дифференцированных плоскоклеточных карцином. Поэтому для подтверждения эпителиальной природы рака в иммуногистохимии могут использоваться моноклональные антитела к данным кератинам (CAM5.2 для K8, клон Ks18.04 для K18) для подтверждения диагноза и корректировки лечения [60]. Мониторинг K8/K18 в сыворотке крови используется в качестве серологических опухолевых маркеров для контроля прогрессирования рака и ответа на терапию.

Пара K7/K19 также широко представлена в простых эпителиальных клетках, и K7 и K19 достаточно часто экспрессируются вместе, например в протоках желчного пузыря и поджелудочной железы. В некоторых эпителиальных клетках, например в эпителии кишечника, отсутствует K7, поэтому K19 объединяется в пару с единственно представленным кератином II типа K8, образуя K8/K19.

Кератин I типа K19 является самым маленьким белком семейства, поскольку в его структуре отсутствует C-концевой домен, типичный для всех остальных кератинов. Данный белок широко представлен в простых эпителиальных клетках, за исключением паренхиматозных клеток, в которых экспрессирует-

ся пара K8/K18. В частности, белок K19 представлен в эпителии кишечника, фовелиолярном эпителии желудка, уротелии мочевого пузыря, а также в базальных клетках неороговевающего многослойного плоского эпителия. Кератин II типа K7 имеет схожее с K19, но несколько ограниченное распределение в тканях. На сегодняшний день не известны мутации генов *KRT19* и *KRT7*, ассоциированные с каким-либо заболеванием человека. Нокаут-мыши по гену *KRT19* оказались абсолютно жизнеспособными и плодовитыми, тогда как дополнительное выключение гена *KRT18* приводило к ранней эмбриональной летальности. Очевидно, K18 и K19 взаимно дополняют друг друга и K18 функционально компенсирует работу K19 [57].

В современной медицине используется выявление в сыворотке крови растворимых фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) для диагностики, оценки прогноза и контроля лечения плоскоклеточного рака легкого, а также некоторых других злокачественных новообразований [61]. Моноклональные антитела к K7 (OV-TL12/30) также нашли широкое применение в диагностике опухолей благодаря своей широкой иммунореактивности, особенно в случаях неясности природы опухоли/метастазов. Одновременное использование антител к K7 и K20 позволяет достаточно точно определить фенотип рака.

K20 является эпителиальным кератином I типа, ограниченно представленным в тканях. Его основным партнером чаще всего является K8. Данный белок преимущественно присутствует в кишечном эпителии, фовелиолярном эпителии желудка, уротелии мочевого пузыря, матке и в осязательных клетках Меркеля. На сегодняшний день не известны мутации/ассоциации гена *KRT20* с каким-либо заболеванием человека. Моноклональные антитела к K20 (Ks20.8, Ks20.10) достаточно активно используются в иммуногистохимии в качестве маркера онкопатологии. В частности, для диагностики первичных колоректальных аденокарцином, аденокарцином желудка и поджелудочной железы максимально информативным является одновременное использование антител к K20 и K7 [62].

K76, K77: K76 является специфическим белком, представленным только в супрабазальном слое эпителия ротовой полости, выстилающего десны и твердое небо. Экспрессия K77 также крайне ограничена и специфична в организме. Данный кератин представлен исключительно в клетках экзокринных потовых желез. В других клетках эпителия и разнообразных железах, в том числе и апокринных потовых железах, данный белок отсутствует [30]. Таким образом, учитывая узкую специфическую экспрессию данных кератинов, они могут использоваться в качестве диагностических маркеров. Например, K77 может применяться для диагностики опухолей потовых желез: сириномы (множественная туберозная лимфангиома), гидраденомы, цилиндромы кожи и др.

Фолликулспецифические эпителиальные кератины волос: K25, K26, K27, K28, K71, K72, K73, K74, K75

До создания широкой линейки моноклональных антител и развития современных иммуногистохимических методов структура и строение волоса и волосяного фолликула были малоизучены. Только недавно стало ясно, что некоторые из эпителиальных корневых оболочек волосяного фолликула, внешняя и внутренняя оболочки корневого влагалища являются уникальными по экспрессии ряда особых кератинов. На протяжении многих лет эти кератины не были известны из-за их количественной ограниченности по сравнению с кератинами эпидермиса кожи и кератинами волос. Первым из новых специальных кератинов, описанным в литературе, был кератин II типа K75, который изначально назывался K6hf, где «hf» означало hair follicle, т.е. экспрессирующийся в волосяных фолликулах.

K75 специфически экспрессируется между внешней и внутренней эпителиальными оболочками корневого влагалища. Исследования экспрессии мРНК K75 посредством гибридизации *in situ* показали, что данный кератин экспрессируется в бульбарной матричной области волосяного фолликула, мозговом веществе волоса, ногтевом ложе и грибовидных сосочках языка [30]. Мутации в *KRT75* предрасполагают к такому общему расстройству волос, как воспаление кожи вокруг волосяного фолликула и врастание волоса (*pseudofolliculitis barbae*). Моноклональные антитела к K75 могут использоваться при диагностировании опухолей с фолликулярной дифференцировкой, таких как трихобластома, а также базально-клеточного рака [63].

Наборы из четырех кератинов I типа (K25—K28) и четырех II типа (K71—K74) являются высокоспецифичными белками внутренней оболочки корневого влагалища волосяного фолликула. Эти кератины дифференцированно экспрессируются в различных слоях внутренней оболочки корневого влагалища (слой Хенле, слой Хаксли и кутикула внутренней оболочки корневого влагалища). Кератиноциты всех трех слоев индуцируют кератины K71, K25, K27 и K28. K74 ограничивается слоем Хаксли, в то время как K73, K72 и K28 последовательно экспрессируются в кутикуле внутренней оболочки корневого влагалища. Некоторые из кератинов внутренней оболочки влагалища волосяного фолликула также были обнаружены в мозговом веществе волоса. Описанные в литературе мутации в гене *KRT74* приводят к развитию аутосомно-доминантного признака «шерстистых» волос [64, 65]. На сегодняшний день не известны мутации в генах данных кератинов, ассоциированные с каким-либо заболеванием человека.

Кератины волос: K31, K32, K33a, K33b, K34, K35, K36, K37, K38, K39, K40, K81, K82, K83, K84, K85, K86

Давно известно, что основная масса кератиновых филаментов представлена в жестких структурах, та-

ких как волосы, шерсть, ногти, когти и перья. Изучение строения данных структур показало, что в них кератины перекрестно сцеплены с определенными, так называемыми кератинассоциированными белками (*keratin-associated proteins (KAPs)*) [66]. В результате образуются очень крепкие белковые структуры, обладающие высокой механической прочностью.

На сегодняшний день, опираясь на молекулярно-генетические исследования, охарактеризованы 11 кератинов I типа (K31—K40) и 7 кератинов II типа (K81—K86), называемых кератинами волос. Данные белки экспрессируются внутри кутикулы и коркового вещества волоса. K35 и K85 также экспрессируются в волосяном матриксе, формирующем кору и кутикулу волоса. Остальные кератины (тип I: K31, K33a, K33b, K34, K36, K38 и K39; тип II: K81 и K86) последовательно включаются в индукцию в нижней и средней частях коркового вещества волоса. Кроме того, K32, K83, K82 и K40 последовательно экспрессируются в волосяной кутикуле [30], за исключением K37, который был обнаружен в корковом веществе пушковых волос, и K84, присутствующий только в нитевидных сосочках языка.

Сегодня известны некоторые заболевания, вызванные мутациями в генах кератинов волос. Одним из наследственных аутосомно-доминантных заболеваний является монилетрикс — наследственная дистрофия волос, которая развивается вследствие мутаций в генах кератинов K81 и K83, K86. В результате строение волоса характеризуется дистрофическими изменениями стержня в виде чередующихся участков вздутия и истончения. На волосистой части головы заметны очаги воспаления — фолликулярные узелки с гиперкератозом, рубцовая атрофия, облысение. Поскольку кератины K81, K83 и K86 экспрессируются в коре волоса, то можно предположить, что монилетрикс является заболеванием коркового вещества волоса. Еще одним редким заболеванием, связанным с мутацией в гене *KRT85*, является эктодермальная дисплазия волос и ногтей, характеризующаяся тотальной алопецией и тяжелой дистрофией ногтя [67].

Что касается опухолей, то на сегодняшний день известна одна доброкачественная опухоль, гистологически развивающаяся из клеток матрикса волосяного фолликула, это пиломатрикома [68].

Эпителиальные кератины с неизвестной биологической ролью: K23, K24, K78, K79, K80

Оставшиеся, не описанные выше пять кератинов — 23, 24, 78, 79, 80 завершают знакомство с белковыми семействами кератинов. Сегодня известны как гены, так и кДНК последовательности данных кератинов, однако их локализация в организме человека и биологическая роль до сих пор достоверно не установлены. В работе М. Rogers и соавт. приведены предваритель-

ные данные об экспрессии K78 и K80 в языке и K79 в коже и волосах человека [69]. Возможно, экспрессия этих кератинов сильно ограничена определенным типом эпителия, различна на разных этапах клеточной дифференцировки или даже для них характерна кратковременная экспрессия. Для определения биологической роли кератинов K23, K24, K78, K79 и K80 требуются дальнейшие исследования.

Заключение

За последние два десятилетия наши знания о строении, структуре и биологической роли кератинов существенно расширились. Большой прорыв в раскрытии природы кератинов был достигнут благодаря формированию единой номенклатуры эпителиальных кератинов. Поиск функций кератинов привел к открытию роли данных белков при различных наследственных заболеваниях человека.

Одной из важных областей применения кератинов стало их использование в качестве иммуногистохимических маркеров в диагностике онкологических и аутоиммунных патологий. Однако на сегодняшний

день мало что известно относительно регулирующих функций кератинов. Благодаря ряду экспериментальных работ установлена роль кератинов в регуляции клеточного цикла и роста клеток, в развитии апоптоза, миграции кератиноцитов при ранениях кожи и ремоделировании тканей. Однако в целом наши знания о функциях кератинов еще недостаточны. Открытым является и вопрос о возможной роли кератинов в злокачественной трансформации клетки. Это предположение опирается на данные о том, что белки цитоскелета, играющие важную роль в поддержании формы клетки и ее передвижении, также принимают участие в механизмах контроля роста и деления, что может повлиять на злокачественное перерождение клеток. Дальнейшие исследования биологии кератинов, возможно, позволят открыть новые области клинического применения данного семейства белков.

Благодарности:

Данная работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (мол_а № 14-04-31814). ■

Литература

- Schweizer J., Bowden P. E., Coulombe P. A., Langbein L., Lane E.B., Magin T. M., Maltais L., Omary M.B., Parry D.A., Rogers M.A., Wright M.W. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *JCB* 2006; 174 (2): 169—174.
- Hesse M., Magin T.M., and Weber K. Genes for intermediate filament proteins and the draft sequence of the human genome: novel keratin genes and a surprisingly high number of pseudogenes related to keratins 8 and 18. *J Cell Sci* 2001; 114: 2569—2575.
- Hesse M., Zimek A., Weber K., Magin T.M. Comprehensive analysis of keratin gene clusters in humans and rodents. *Eur. J Cell Biol* 2004; 83: 19—26.
- Rogers M.A., Winter H., Langbein L., Bleiler R., Schweizer J. The human type I keratin gene family: Characterization of new hair follicle specific members and evaluation of the chromosome 17q21.2 gene domain. *Differentiation* 2004; 72: 527—540.
- Rogers M.A., Edler L., Winter H., Langbein L., Beckman I., Schweizer J. Characterization of new members of the human type II keratin gene family and a general evaluation of the keratin gene domain on chromosome 12q13.13. *J Invest. Dermatol* 2005; 124: 536—544.
- Omary M. B., Ku Nam-On, Strnad P., Hanada S. Toward unraveling the complexity of simple epithelial keratins in human disease *J Clin Invest* 2009; 119: 1794—1805.
- Moll R., Divo M., Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008; 129: 705—733.
- Magin T.M., Vijayaraj P., Leube R.E. Structural and regulatory functions of keratins. *Exp Cell Res* 2007; 313 (10): 2021—2032.
- Lamb R.C., Lang J., Terron-Kwiatowski A., Baty D., McLean W.H., Zamiri M. Avascular necrosis of the hip and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis during long-term isotretinoin treatment of epidermolytic ichthyosis due to novel deletion mutation in keratin 10. *Br J Dermatol* 2014; Apr 10. doi: 10.1111/bjd.13049.
- Kimonis V., DiGiovanna J.J., Yang J.-M., Doyle S.Z., Bale S.J., Compton J. G. A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmar-plantar keratoderma. *J Invest Derm* 1994; 103: 764—769.
- Ishida-Yamamoto A., Takahashi H. and Iizuka H. Lessons from disorders of epidermal differentiation-associated keratins. *Histol Histopathol* 2002; 17: 331—338.
- Whitlock N.V., Smith F.J., Wan H., Mallipeddi R., Griffiths W.A., Dopping-Hepenstal P., Ashton G.H., Eady R.A., McLean W.H.I., McGrath J.A. Frameshift mutation in the V2 domain of human keratin 1 results in striate palmoplantar keratoderma. *J Invest Derm* 2002; 118: 838—844.
- Moravcová M., Libra A., Dvořáková J., Víšková A., Muthný T., Velebný V., Kubala L. Modulation of keratin 1, 10 and involucrin expression as part of the complex response of the human keratinocyte cell line HaCaT to ultraviolet radiation. *Interdiscip Toxicol* 2013; 6 (4): 203—8.
- Schulte T., Lofling J., Mikaelsson C., Kikhney A., Hentrich K., Diamante A., Ebel Ch., Normark S., Svergun D., Henriques-Normark B., Achour A. The basic keratin10-binding domain of the virulence-associated pneumococcal serine-rich protein PsrP adopts a novel MSCRAMM fold. *Open Biol* 2013; 4 (1): 130090.
- Rothnagel J. A., Traupe H., Wojcik S., Huber M., Hohl D., Pittelkow M. R., Saeki H., Ishibashi Y., Roop D. R. Mutations in the rod domain of keratin 2e in patients with ichthyosis bullosa of Siemens. *Nature Genet* 1994; 7: 485—490.
- Epishev R.V., Chikin V.V., Volnuhin V.A., Kapusheva I.A., Trukhachev M.M. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case study. *Vestn Dermatol Venerol* 2013; (6): 94—99. [Епишев Р.В., Чикин В.В., Волнухин В.А., Капущева И.А., Трухачев М.М. Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз: клиническое наблюдение. *Вестн дерматол и венерол* 2013; (6): 94—99.]
- Fischer H., Langbein L., Reichelt J., Praetzel-Wunder S., Buchberger M., Ghannadan M., Tschachler E., Eckhart L. Loss of Keratin K2 Expression Causes Aberrant Aggregation of K10, Hyperkeratosis and Inflammation. *J Invest Dermatol* 2014; Apr 21. doi: 10.1038/jid.2014.197.
- Irvine A.D., Corden L.D., Swensson O., Swensson B., Moore J.E., Frazer D.G., Smith F.J.D., Knowlton R.G., Christophers E., Rochels R., Uitto J., McLean W.H.I. Mutations in cornea-specific keratin K3 or K12 genes cause Meesmann's corneal dystrophy. *Nature Genet* 1997; 16: 184—187.

19. Kao W.W., Liu C.Y., Converse R.L., Shiraishi A., Kao C.W., Ishizaki M., Doetschman T., DuVy J. Keratin 12-deficient mice have fragile corneal epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37 (13): 2572—2584.
20. Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors. *Subcell Biochem* 1998; 31: 205—262.
21. Malzahn K., Mitze M., Thoenes M., Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch* 1998; 433 (2): 119—129.
22. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи (атлас). М: Наука, 2004.
23. Ficial M., Antonaglia C., Chilosi M., Santagiuliana M., Al-Omouh Tahseen. Keratin-14 Expression in Pneumocytes as a Marker of Lung Regeneration/Repair during Diffuse Alveolar Damage. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189 (9): 1142—1145.
24. Lovaglio J., Artwohl J.E., Ward C.J., Diekwisch T.G., Ito Y., Fortman J.D. Case study: polycystic livers in a transgenic mouse line. *Comp Med* 2014; 64 (2): 115—20.
25. Waseem A., Dogan B., Tidman N., Alam Y., Purkis P., Jackson S., Lalli A., Machesney M., Leigh I.M. Keratin 15 expression in stratified epithelia: downregulation in activated keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999; 112 (3): 362—369.
26. Porter R.M., Lunny D.P., Ogdan P.H., Morley S.M., McLean W.H., Evans A., Harrison D.L., Rugg E.L., Lane E.B. K15 expression implies lateral differentiation within stratified epithelial basal cells. *Lab Invest* 2000; 80 (11): 1701—1710.
27. Lyle S., Christowdow-Solomidou M., Liu Y., Elder D.E., Albelda S., Cotsarelis G. (1998) The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells. *J Cell Sci* 111 (Pt 2): 3179—3188.
28. Lyle S., Christofidou-Solomidou M., Liu Y., Elder D.E., Albelda S., Cotsarelis G. Human hair follicle bulge cells are biochemically distinct and possess an epithelial stem cell phenotype. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4 (3): 296—301.
29. Perrin C., Langbein L., Schweizer J. Expression of hair keratins in the adult nail unit: An immunohistochemical analysis of the onychogenesis in the proximal nail fold, matrix and nail bed. *Br J Dermatol* 2000; 151: 362—371.
30. Langbein L., Schweizer J. Keratins of the human hair follicle. *Int Rev Cytol* 2005; 243: 1—78.
31. Machesney M., Tidman N., Waseem A., Kirby L., Leigh I. Activated keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars. *Am J Pathol* 1998; 152 (5): 1133—41.
32. Mommers J.M., Goossen J.W., van De Kerkhof P.C., van Erp P.E. Novel functional multiparameter flow cytometric assay to characterize proliferation in skin. *Cytometry* 2000; 42 (1): 43—49.
33. Upasani O.S., Vaidya M.M., Bhisey A.N. Database on monoclonal antibodies to cytokeratins. *Oral Oncol* 2004; 40 (3): 236—56.
34. Leigh I.M., Navsaria H., Purkis P.E., McKay I.A., Bowden P.E., Riddle P.N. Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1995; 133 (4): 501—511.
35. Paladini R.D., Takahashi K., Bravo N.S., Coulombe P.A. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol* 1996; 132 (3): 381—397.
36. Wojcik S.M., Bundman D.S., Roop D.R. Delayed wound healing in keratin 6a knockout mice. *Mol Cell Biol* 2000; 20 (14): 5248—5255.
37. Wong P., Colucci-Guyon E., Takahashi K., Gu C., Babinet C., Coulombe P.A. Introducing a null mutation in the mouse K6alpha and K6beta genes reveals their essential structural role in the oral mucosa. *J Cell Biol* 2000; 150 (4): 921—928.
38. Wojcik S.M., Longley M.A., Roop D.R. Discovery of a novel murine keratin 6 (K6) isoform explains the absence of hair and nail defects in mice deficient for K6a and K6b. *J Cell Biol* 2001; 154 (3): 619—630.
39. Langbein L., Rogers M.A., Praetzel S., Aoki N., Winter H., Schweizer J. A novel epithelial keratin, K6irs1, is expressed differentially in all layers of the inner root sheath, including specialized huxley cells (Flügelzellen) of the human hair follicle. *J Invest Dermatol* 2002; 118 (5): 789—799.
40. Langbein L., Rogers M.A., Praetzel S., Winter H., Schweizer J. K6irs1, K6irs2, K6irs3, and K6irs4 represent the inner-root-sheath-specific type II epithelial keratins of the human hair follicle. *J Invest Dermatol* 2003; 120 (4): 512—522.
41. Langbein L., Rogers M.A., Praetzel S., Cribier B., Peltre B., Gassler N., Schweizer J. Characterization of a novel human type II epithelial keratin K1b, specifically expressed in eccrine sweat glands. *J Invest Dermatol* 2005; 125 (3): 428—444.
42. Schmelz M., Moll R., Hesse U., Prasad A.R., Gandow J.A., Hasan S.R., Bartholdi M., Cress A.E. Identification of a stem cell candidate in the normal human prostate gland. *Eur J Cell Biol* 2005; 84 (2—3): 341—354.
43. Moll R., Franke W.W., Volc-Platzer B., Krepler R. Different keratin polypeptides in epidermis and other epithelia of human skin: a specific cytokeratin of molecular weight 46,000 in epithelia of the pilosebaceous tract and basal cell epitheliomas. *J Cell Biol* 1982; 95 (1): 285—295.
44. Perrin C., Langbein L., Schweizer J. Expression of hair keratins in the adult nail unit: An immunohistochemical analysis of the onychogenesis in the proximal nail fold, matrix and nail bed. *Br J Dermatol* 2004; 151: 362—371.
45. Tong X., Coulombe P.A. Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNF alpha-dependent fashion. *Genes Dev* 2006; 20 (10): 1353—1364.
46. Paladini R.D., Takahashi K., Bravo N.S., Coulombe P.A. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol* 1996; 132 (3): 381—397.
47. Mazzalupo S., Wong P., Martin P., Coulombe P.A. Role for keratins 6 and 17 during wound closure in embryonic mouse skin. *Dev Dyn* 2003; 226 (2): 356—365.
48. Kim S., Wong P., Coulombe P.A. A keratin cytoskeletal protein regulates protein synthesis and epithelial cell growth. *Nature* 2006; 441 (7091): 362—365.
49. Zhang W., Dang E., Shi X., Jin L., Feng Z., Hu L., Wu Y., Wang G. The pro-inflammatory cytokine IL-22 up-regulates keratin 17 expression in keratinocytes via STAT3 and ERK1/2. *PLoS One* 2012; 7(7): e40797. doi: 10.1371/journal.pone.0040797.
50. Fu M., Wang G. Keratin 17 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2012; 67 (3): 161—165.
51. Jin L., Wang G. Keratin 17: a critical player in the pathogenesis of psoriasis. *Med Res Rev* 2014; 34 (2): 438—54.
52. Owens D.W., Lane E.B. The quest for the function of simple epithelial keratins. *Bioessays* 2003; 25 (8): 748—758.
53. Jaquemar D., Kupriyanov S., Wankell M., Avis J., Benirschke K., Baribault H., Oshima R.G. Keratin 8 protection of placental barrier function. *J Cell Biol* 2003; 161 (4): 749—756.
54. Weerasinghe S.V., Ku N.O., Altshuler P.J., Kwan R., Omary M. B. Mutation of caspase-digestion sites in keratin 18 interferes with filament reorganization, and predisposes to hepatocyte necrosis and loss of membrane integrity. *J Cell Sci* 2014; 127 (7): 1464—1475.
55. Magin T.M., Vijayaraj P., Leube R.E. Structural and regulatory functions of keratins. *Exp Cell Res* 2007; 313 (10): 2021—2032.
56. Galarneau L., Loranger A., Gilbert S., Marceau N. Keratins modulate hepatic cell adhesion, size and G1/S transition. *Exp Cell Res* 2007; 313 (1): 179—194.
57. Hesse M., Franz T., Tamai Y., Taketo M.M., Magin T.M. Targeted deletion of keratins 18 and 19 leads to trophoblast fragility and early embryonic lethality. *EMBO J* 2000; 19 (19): 5060—5070.
58. Ku N.O., Soetikno R.M., Omary M.B. Keratin mutation in transgenic mice predisposes to Fas but not TNF-induced apoptosis and massive liver injury. *Hepatology* 2003; 37 (5): 1006—1014.
59. Owens D.W., Lane E.B. Keratin mutations and intestinal pathology. *J Pathol* 2004; 204 (4): 377—385.
60. Han C.P., Hsu J.D., Li Y.J. Anticytokeratin CAM5.2 is not synonymous with CK8/18 monoclonal antibody; and anticytokeratin CAM5.2 can be a marker for cytokeratin 8 but not for cytokeratin 18 and 19. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (4): 595.
61. Barak V., Goike H., Panaretakis K.W., Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004; 37 (7): 529—540.

62. Chu P., Wu E., Weiss L.M. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13 (9): 962—972.
63. Kurzen H., Esposito L., Langbein L., Hartschuh W. Cytokeratins as markers of follicular differentiation: an immunohistochemical study of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001; 23 (6): 501—509.
64. Shimomura Y., Wajid M., Petukhova L., Kurban M., Christiano A. M. Autosomal-dominant woolly hair resulting from disruption of keratin 74 (KRT74), a potential determinant of human hair texture. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 632—638.
65. Wasif N., ul-Hassan Naqvi S. K., Basit S., Ali N., Ansar M., Ahmad W. Novel mutations in the keratin-74 (KRT74) gene underlie autosomal dominant woolly hair/hypotrichosis in Pakistani families. *Hum Genet* 2011; 129: 419—424.
66. Rogers M.A., Langbein L., Praetzel-Wunder S., Winter H., Schweizer J. Human hair keratin associated proteins (KAPs). *Int Rev Cytol* 2006; 251: 209—263.
67. Naeem M., Wajid M., Lee K., Leal S.M., Ahmad W. A mutation in the hair matrix and cuticle keratin KRTHB5 gene causes ectodermal dysplasia of hair and nail type. *J Med Genet* 2006; 43 (3): 274—279.
68. Battistella M., Carlson J.A., Osio A., Langbein L., Cribier B. Skin tumors with matrical differentiation: lessons from hair keratins, beta-catenin and PHLDA-1 expression. *J Cutan Pathol* 2014; 41 (5): 427—36.
69. Rogers M.A., Edler L., Winter H., Langbein L., Beckmann I., Schweizer J. Characterization of new members of the human type II keratin gene family and a general evaluation of the keratin gene domain on chromosome 12q13.13. *J Invest Dermatol* 2005; 124 (3): 536—544.

об авторах:

М.М. Юнусбаева — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, Уфа
 Б.Б. Юнусбаев — к.б.н., зав. лабораторией биоинформатических технологий ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, Уфа
 Р.Р. Валиев — к.б.н., зав. лабораторией ПЦР-анализа ФГБОУ ВПО БГУ, Уфа
 А.А. Хамматова — врач-дерматовенеролог ГАУЗ РКВД № 1, Уфа
 Э.К. Хуснутдинова — д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУН ИБГ УНЦ РАН;
 зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО БГУ, Уфа

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье