

综述



张宏权, 北京大学国际癌症研究院副院长, 基础医学院肿瘤、细胞和衰老学科群主任, 人体解剖与组织胚胎学系主任, 国家重点实验室PI。担任中国解剖学会副理事长、法人; 中国生理学会基础生物医学专业委员会前任主任委员; 中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会主任委员。主持科技部973和国家自然科学基金重点项目20余项, 主要研究肿瘤干细胞和肿瘤侵袭、转移及耐药的分子机制, 在*Cell*、*Nat Cell Biol*、*Cancer Res*等期刊发表论文130余篇。



魏潇凡, 博士, 北京大学基础医学院副教授, 博士生导师。主要研究方向为蛋白质降解及细胞微环境与肿瘤发生发展。主持国家、北京市及北京大学各类自然科学基金10项。近年来以第一作者/通讯作者在*Nat Commun*、*J Am Soc Nephrol*、*J Cell Biol*等期刊发表论文多篇。现任中国生理学会基础生物医学专业委员会委员、中国解剖学会青年委员会常务委员、中国解剖学会组织学与胚胎学分会委员、中国医药教育协会肿瘤临床科研创新发展专业委员会常务理事等。

整合素激活蛋白Talin的生物学功能及其在肿瘤进展中的作用

薄金锁¹, 曾奕妍¹, 张宏权^{1,2*}, 魏潇凡^{1,2*}

¹北京大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系, 北京 100191;

²北京大学国际癌症研究院, 北京 100191)

摘要: Talin蛋白最早发现于黏着斑及片状伪足, 是黏着斑的重要组成蛋白。Talin是整合素激活的关键调控因子, 它直接结合整合素的胞内段并介导其激活, 并同时结合胞质内的肌动蛋白细丝, 是细胞感受机械力的重要蛋白。Talin作为连接细胞骨架与跨膜受体整合素的桥梁, 在细胞黏附、运动和迁移等过程中发挥着关键的调控作用, 参与肿瘤等疾病的发生发展。本文将对Talin的结构、翻译后修饰、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用进行阐述。

关键词: Talin; 整合素; 细胞黏附; 翻译后修饰; 肿瘤发生发展

收稿日期: 2023-05-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073240)

第一作者: E-mail: 2211210003@stu.pku.edu.cn

*通信作者: 魏潇凡, E-mail: weixiaofan@bjmu.edu.cn; 张宏权, E-mail: hongquan.zhang@bjmu.edu.cn

The biological function of integrin activating protein Talin and its role in tumor progression

BO Jinsuo¹, ZENG Yiyan¹, ZHANG Hongquan^{1,2*}, WEI Xiaofan^{1,2*}

(¹Department of Anatomy, Histology, and Embryology, School of Basic Medical Sciences Peking University, Beijing 100191, China; ²Peking University International Cancer Institute, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Talin was first discovered in focal adhesions and lamellipodia, and it is an important component of focal adhesions. Numerous studies have confirmed that Talin is a key regulatory factor for integrin activation. It directly binds to the cytoplasmic segment of integrin and mediates its activation, while also binding to actin filaments in the cytoplasm. Talin is a crucial protein for cells to sense mechanical force. As a bridge connecting the cell skeleton and the transmembrane receptor integrin, Talin plays a critical role in regulating fundamental processes such as cell adhesion, movement, and migration, and plays an important role in the development of diseases such as tumors. This review will discuss the structure, cellular function, and post-translational modification (PTM) of Talin, as well as its role in the occurrence and development of diseases.

Key Words: Talin; integrin; cell adhesion; PTM; tumor progression

感受细胞外环境并随之调整自身状态是细胞生存的必要能力。能够与细胞外基质联结、传递信号的黏着斑是细胞生存不可或缺的功能基团,它使细胞黏附在细胞外基质上并传递机械与化学信号。Talin是黏着斑重要的成员蛋白,它在黏着斑的成熟、解聚与转化中都发挥着作用,影响细胞的黏附、运动与信号传导。Talin包含两种亚型, Talin1主要表达于大部分血细胞及上皮细胞, Talin2则分布于心肌、骨骼肌及脑组织^[1]。Talin1分布更为广泛, 相关研究也较丰富。本文将详细介绍Talin1蛋白的结构与功能, 为便于描述, 后文中的Talin特指Talin1。

1 Talin的结构与功能

1.1 Talin的结构

Talin是一个含有2 541个氨基酸残基的大分子蛋白质, 其相对分子量达到260 000, 包含若干个功能区。Talin可以被钙蛋白酶(calpain)切割为相对分子量40 000左右的头部区(head)和220 000左右的杆部区(rod), 二者之间由一段无序区相连。头部是位于N端的球形区域, 包含4个FERM(4.1

protein、Ezrin、Radixin、Moesin)结构域, 分别为F0-F3。杆部则由R1-R13共13个富含 α 螺旋的结构域组成, 形成长条状的蛋白结构(图1)。

Talin蛋白包含多个与其他蛋白质结合的功能区, 其中最重要的是位于头部F3结构域的整合素结合位点1(integrin binding site 1, IBS1), 即磷酸化酪氨酸结构域(phosphotyrosine-binding domain, PTB)^[2]。FERM结构域是连接跨膜蛋白与细胞骨架蛋白的常见结构域^[3]。该区域能够与整合素的胞内段结合, 发挥Talin最重要的功能——整合素激活功能, 并且与整合素激活相关蛋白结合。同时F1、F2和F3结构域都能与包含磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate, PIP2)的细胞膜结合^[4]。此外, 头部包含能够与Rap 1^[5]、肌动蛋白1(actin binding site 1, ABS1)^[6]、Rap1-GTP相互作用调节因子(Rap1-GTP-interacting adaptor molecule, RIAM)^[7]、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)^[11]、磷脂酰肌醇磷酸激酶 γ (phosphatidylinositol kinase γ , PIPKI γ)^[1]等黏着斑分子发生相互作用的区域。

相对分子量更大的杆部由于包含更多的结

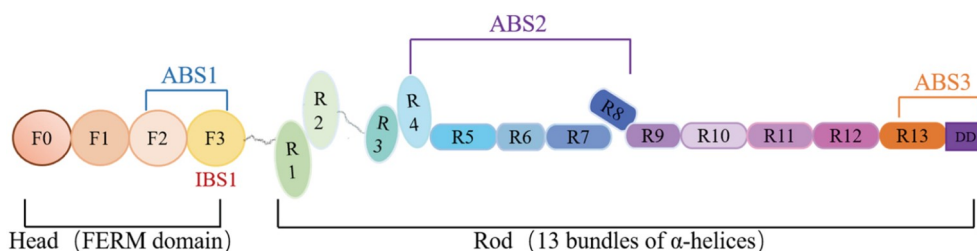


图1 Talin的结构

构域,能够发生作用的位点更多,功能也相对复杂。杆部结构中最重要的是机械信号传导相关的区域。Talin杆部包含大量与黏着斑蛋白Vinculin^[8]和两个能够与细胞骨架肌动蛋白^[6]相互作用的区域,将黏着斑感受到的细胞外机械力信号向细胞内传导,同时也包含第二个能够与整合素结合的位点——IBS2^[9]。由于Vinculin能够与Talin上62个 α 螺旋中的任意一个结合,VBS的数量是巨大的^[8]。杆部包含的能够与肌动蛋白结合的两个位点,一个位于R4-R8结构域ABS2,另一个位于末尾的R13结构域(ABS3)^[6]。这意味着Talin分子上与肌动蛋白结合的三个位点分别位于头部、中部和尾部,这与Talin的机械特性相关。由于IBS2与整合素的直接作用难以界定,其具体作用还有待发现。除以上的几个功能位点以外,杆部还包括一系列与Talin激活以及其他整合素相关蛋白的作用位点。由于Talin在黏着斑扮演着招募多种整合素相关蛋白的角色,因此更多潜在的相互作用位点还有待发现。

1.2 Talin的激活

Talin具有类似弹簧的独特构象变化。在非激活状态下,Talin头部的F3区域与杆部的R9区域能够发生相互作用^[10],使长型的杆部包绕在球形的头部表面,隐藏了Talin激活整合素的主要位点IBS1^[11]。同时,F2-F3还可以与R1-R2结合,隐藏该区域能够与细胞膜结合的位点^[12],形成自抑制构象。如果打断F3与R9之间的连接,则能够观察到Talin与肌动蛋白连接增强^[12],整合素活性增强^[13],黏着斑数量增多、组装速度提高^[14]。这些结果证明,Talin的自抑制-激活状态对Talin发挥主要功能有着重要的影响作用。

已知的Talin激活因子有PIP2^[15]、RIAM^[7]和G蛋白G α 13^[16]。这几种因子的作用原理都是与F3结

合,解除R9对F3的抑制。同时,PIP2和RIAM还将Talin与细胞膜连接进行激活^[4,5]。有假说认为,Talin遵循由内向外的信号通路,先于细胞外基质与整合素结合,推测蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)激活了Rap1,其随后将RIAM招募至细胞膜并激活,Talin也随着RIAM被招募至黏着斑并激活整合素^[17]。这一理论在粒细胞中得到了验证^[18],然而在血小板中验证失败^[19],这说明体内还存在其他的机制。还有一种模型认为,Talin被募集至未成熟的黏着斑与己和配体结合的整合素发生相互作用,但受到细胞由内向外的信号通路调控其激活整合素的过程^[20]。另一种假说认为,整合素 α 5 β 1、Kindlin 2、Talin和Vinculin同时到达新生黏着斑。然而由荧光波动法建立的数据模型证明,早期黏着斑中整合素 α 5 β 1和Kindlin 2存在相互作用,Talin和Vinculin之间存在相互作用,但两个复合物之间的结合只在新生黏着斑被肌球蛋白II稳定后才发生^[21]。之所以存在如此多的假说,是因为Talin被募集到黏着斑的机制存在多条通路。果蝇实验结果已经证实,对Talin的IBS1、IBS2、ABS3等关键的功能区进行突变后并不影响Talin的募集^[22]。也许整合素相关复合物中还有潜在的相互作用等待发现。

1.3 Talin的细胞生物学功能

1.3.1 Talin与整合素的激活

激活整合素作为Talin最重要的功能,得到了广泛而深入的研究。Talin能够使整合素从低活性的构象转化为高活性的构象,这一过程称为“由内而外的激活”(inside-out activation)。这种激活既包括与配体之间亲和力的提升,也包括受体密集度的提升^[23]。

Talin F3结构域PTB区的R358、W359两个位点与整合素 β 亚基尾部NPxY结构域结合,同时

L325位点与膜近端 α -螺旋结合。Talin结合改变了整合素 β 亚基跨膜结构域的方向, 分离了整合素 α 和 β 亚基的胞质结构域, 从而诱导了胞外结构域的扩展开放构象^[24,25]。众所周知, Talin-Head(Talin-H)能够激活整合素, 但与全长Talin相比, Talin-H单独诱导整合素与多价配体结合的效力很低。研究证实, Talin-R在调节整合素活性方面具有重要作用: (1)在Talin自身抑制状态下, 它通过掩盖Talin-H上的整合素结合位点发挥负调节作用, 以阻止整合素的激活; (2)当Talin被构象激活时, 它通过形成重要的膜相关的整合素激活复合体而起到正调节作用^[26]。Talin对由内向外信号通路激活整合素的必要性也在哺乳动物细胞实验^[27,28], 以及血小板和粒细胞的体内实验中得到了验证^[29-31]。

对于黏着斑的形成来说, 整合素激活不止是分子构象的改变, 还意味着更高的受体密度。实验证明, 当细胞外基质刚度较高, 也就是对黏着斑施加的力较强时, 整合素分子之间的距离小于60 nm^[32]。同时, 细胞外基质刚度较低, 即对黏着斑施加的力较弱时, 整合素分子之间的距离大于200 nm^[33]。这一过程也与胞内的作用紧密相关。有模型进行了如下推断: Talin能够通过C端连接成为同源二聚体发挥作用, 这是为了更好地发挥其机械力传导功能^[20](图2)。Talin头部与整合素结合并激活后, 细胞外基质配体-整合素-Talin-细胞骨架这一机械力传导通路构建完成。在力的作用下, Talin分子被动拉长延伸, 使VBS、ABS等功能区充分暴露, 与细胞骨架的结合增多增强, 这使得Talin C端远离细胞膜。在力的牵拉下, Talin同源二聚体两个分子之间的夹角变小, 两个头部区相互接近, 带动细胞膜上整合素之间的距离也缩短。

最新研究通过单分子荧光成像追踪了Kindlin

和Talin等蛋白质在FAs内整合素激活中的分子行为, 提出Integrin和Kindlin在质膜上自由扩散形成稳定的复合物, 限制整合素 β 端方向, 吸引Talin结合, 形成短暂的Integrin-Kindlin-Talin三元复合物后, Kindlin间歇性解离, 并再次形成新的复合物^[34]。

1.3.2 Talin与黏着斑的组装

与整合素相关的蛋白质通过彼此之间的相互作用结合成为整合素相关复合物(integrin associate complex, IAC)。超分辨率显微镜观察到IAC分为两层, 一层是靠近细胞膜的整合素信号层, 由整合素、FAK和桩蛋白(paxillin)组成; 一层是与整合素信号层相距约40 nm的肌动蛋白调节层, 由斑联蛋白(zyxin)和血管舒张剂激活磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)组成^[35]。Talin是促使两层分离的蛋白质, 敲除Talin的杆部后, 肌动蛋白调节层与细胞膜之间的距离缩短^[36]。

黏着斑的组装与解聚对细胞运动和迁移有着重要的意义^[37]。在刚刚接种到基质上, 或者处于快速迁移过程的细胞中, 活化的整合素在片状伪足的底部形成聚落。这些小的聚落可以快速解聚, 或者与肌动蛋白连接、成熟, 成为更大、更稳定的黏着复合物^[21,38]。这些黏着复合物也可以快速解聚, 或者进一步成熟为更大的黏着结构(如黏着斑)或者更加稳定的黏附^[38,39]。Talin在所有类型黏附的形成中都扮演着重要的角色。例如, 心肌和骨骼肌细胞中表达一种选择性剪切的整合素 β 亚基, 目的是提高与Talin之间的亲和力, 以应对过高的机械张力^[40,41]。

肌动蛋白和处于运动迁移状态的细胞前沿的整合素之间的机械力传递是由一种独特的动态机制介导的, 其中Talin起着核心作用。肌动蛋白在细胞边缘聚合并向后流动, 由聚合产生的力由肌

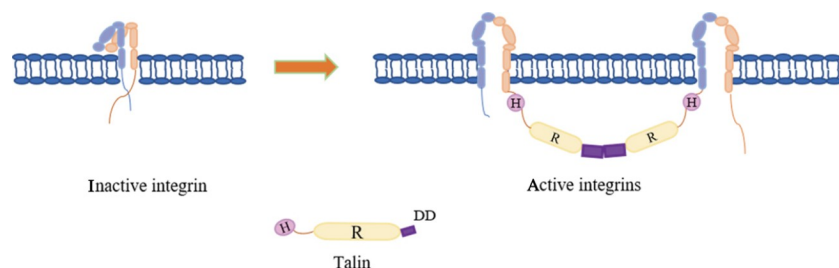


图2 Talin分子与整合素的激活

凝蛋白马达向后拉^[42,43]。肌动蛋白的逆行流动通过Talin与整合素结合,从而对基质施加牵引力,以达到运动、迁移或收缩的目的。

1.3.3 Talin与细胞机械力

机械力在整合素激活、聚集和黏附增强中起着关键作用,整合素在不同的构象之间变换,高亲和力构象被ECM配体捕获,并通过Talin和Kindlin传递的机械力稳定。随后,招募了额外的接头蛋白来加强整合素和肌动球蛋白的连接,并通过形成捕获键和整合素簇进一步稳定了黏附性。机械敏感信号如由Rap1 GTP酶、Rho家族GTP酶、FAK和Rho相关蛋白激酶介导的信号,通过调节Talin活性和肌动球蛋白动力学控制整合素介导的黏附^[44]。

Talin能够在L432位点被钙蛋白酶切割为头部和杆部,并移除C端的二聚体形成结构域,这一过程在成熟黏着斑的解聚中发挥着重要的作用^[45,46]。通过钙蛋白酶,细胞能够调节黏着斑的密度,使其达到适宜的水平。在早期黏着斑中,钙蛋白酶在力的作用下切割Talin,提高黏着斑转化率的同时推动了细胞周期的进展,促进细胞增殖^[47]。

机械力引起的构象变化和结构域的同时展开是Talin作为机械传感器的关键特性。有多项证据表明,Talin是机械力感知的关键分子,而Vinculin是关键机械作用因子^[48,49]。敲低Talin后形成的黏附只能承受较低的牵引力^[50]。机械力感受器显示,当细胞外基质刚度升高时,Talin受到的力也随之升高,并且大部分的力是Ⅱ型肌球蛋白依赖的^[51,52]。与之相反的是,Vinculin受到的力不随着基质的刚度变化^[51],证明其是机械力的作用因子,而不是感受因子。ABS3的缺失或突变只会导致通过Talin感知到的力轻微减少^[51,52]。相比之下,突变ABS2或同时删除ABS2和ABS3片段大大减少了Talin的受力,并削弱了其招募Vinculin的能力。与之相对应的是,敲低Vinculin导致Talin受力降低。这表明ABS2区域与肌动蛋白的连接能够募集Vinculin,而Vinculin与肌动蛋白结合后进一步增加了Talin的受力。

Talin的机械敏感性依赖于杆部的多个相关结构。早期的研究发现,VBS被隐藏于 α 螺旋内部,提示只有在Talin受力展开时才会暴露Vinculin结合

位点^[53,54]。这一观点在体外磁力钳实验中得到了验证,当施加的力在5~25 pN时,Talin杆部的13个 α 螺旋依次展开,Vinculin与Talin的结合就依赖于这种伸展^[55-57]。Talin杆部的伸展是可逆的^[55],受到的牵引力减小后 α 螺旋会恢复,这为Talin根据受力的大小动态调节与Vinculin的连接强度提供了可能。实验证明,黏着斑Talin的长度可在80~350 nm之间波动^[58]。同时,抑制Ⅱ型肌球蛋白阻断Talin的受力后,Vinculin的募集急剧减少^[59]。这种周期性的拉伸提示Talin是整合素和肌动蛋白之间的“缓震器”,能够缓解突然的机械变化带来的影响^[55]。

与Vinculin相反的是,肌动蛋白、RIAM、DLC1、KANK1和KANK2只能与折叠构象的Talin结合,这符合它们募集Talin的功能^[11,60]。因此推断,Talin能够根据不同的受力情况调整分子构象,使杆部能够在折叠与伸展构象下结合不同的分子,实现力的感受器、导体与缓冲器的作用。新的研究表明,细胞周期调节因子CDK1能够磷酸化Talin,降低其与细胞骨架衔接蛋白KANK的亲和力,并削弱了该区域对机械力的敏感性,从而可能改变下游的机械转导途径,影响Talin在IAC中的功能^[61]。

2 Talin的翻译后修饰

蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)是指蛋白质翻译后在氨基酸残基上发生的化学修饰,影响着蛋白质的结构、定位、活性、稳定性以及功能。Talin作为整合素激活蛋白及重要的黏着斑蛋白,其翻译后修饰的类型、位点及功能也得到了广泛的研究。

2.1 Talin的磷酸化修饰

可逆的蛋白质磷酸化主要发生在丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基上,是目前研究最深入的翻译后修饰之一。磷酸化修饰在许多细胞过程中都发挥着重要的作用,包括细胞周期、生长、凋亡以及信号传导通路等。有研究发现,Talin在体外能够被PKC催化发生磷酸化修饰^[62]。另一项研究证实了Talin在体内也可以被PKC磷酸化^[63]。Talin头部可以在S425位点被CDK5磷酸化,抑制其与E3泛素连接酶Smurf1的结合,进而延长Talin头部的寿命,影响了黏着斑的转化与细胞迁移^[64]。除此之

外, Talin还存在若干磷酸化位点, 如杆部的S1589位点可以被CDK1磷酸化, 影响整合素机械力传导通路^[65]。但质谱结果显示, Talin仍存在大量未经验证的潜在磷酸化位点, 其功能以及影响还有待发现^[66]。

2.2 Talin的甲基化修饰

蛋白质的甲基化已成为调节蛋白质功能的主要机制之一。它主要发生在组成精氨酸和赖氨酸残基的侧链上, 但也存在于组氨酸和谷氨酸以及分子的末端羧基上^[67]。精氨酸的甲基化与几个关键的胞质和核过程有关, 包括受体信号传导、蛋白质转运和基因转录, 并且可能是哺乳动物细胞中最常见的蛋白质甲基化类型^[68]。在人乳腺上皮细胞中, Talin可被组蛋白甲基转移酶EZH2直接甲基化, 导致Talin与肌动蛋白细丝的结合减少, 从而促进黏着斑的解聚^[69]。有研究表明, EZH2-VAV相互作用对于EZH2募集到Talin和随后的Talin甲基化促进的黏附转换至关重要^[70]。

2.3 Talin的相素化修饰

相素(small ubiquitin-related modifier, SUMO)家族蛋白是泛素相关的小蛋白, 其相对分子质量约为15 000, 可以与底物上的赖氨酸残基偶联, 其作用方式类似于泛素^[71]。这种类型的翻译后修饰称为相素化, 与控制多种细胞过程有关, 如细胞信号传导、细胞周期和细胞核形态等^[72]。定位于黏着斑的Talin携带有相素化修饰, 抑制其相素化会导致黏着斑大小及数量显著上升, 同时降低黏着斑的转化率及三阴性乳腺癌细胞的迁移速度, 这一过程是通过调节钙蛋白酶对Talin的切割作用实现的^[73]。

2.4 Talin的糖基化修饰

O联-N乙酰基葡萄糖化(O-GlcNAcylation)是由细胞核和细胞质中的O联-N乙酰氨基葡萄糖转移酶(O-linked N-acetylglucosamine transferase, OGT)催化的蛋白质丝氨酸或苏氨酸残基的翻译后修饰, 是糖基化修饰的一种。O联-N乙酰基葡萄糖化在细胞信号传导中起着重要作用, 在不同类型的细胞中影响不同生物学功能^[74]。异常的O联-N乙酰基葡萄糖化通过调节细胞信号传导、转录、代谢和细胞骨架形成来引发肿瘤发生、糖尿病和阿尔茨海默病^[75-78]。Talin最早在鸡胃和猪胃中被发现能发生

O联-N乙酰基葡萄糖化修饰^[79]。在HeLa细胞中敲低O联-N乙酰基葡萄糖转移酶的表达后, Talin的O联-N乙酰基葡萄糖化水平下降, 同时黏着斑的数量和整合素 β 亚基的激活上升, 抑制了细胞的迁移^[80]。

2.5 Talin的精氨酸化修饰

蛋白精氨酸化是一种新型的翻译后修饰, 由精氨酸-tRNA-蛋白转移酶(Arginyl-tRNA-protein transferase, ATE1)介导, 将精氨酸(Arg)从tRNA转移到蛋白质上^[81]。精氨酸化的分子功能是通过泛素依赖性N端规则途径诱导靶蛋白底物的降解^[82]。Talin能够发生精氨酸化修饰, 并与蛋白水解酶共同作用, 使经过钙蛋白酶切割的Talin更进一步被切割为更小的片段^[83]。通过敲除精氨酸转移酶抑制Talin的精氨酸化后, 黏着斑转化率上升, 细胞间黏附减弱^[83]。

Talin的翻译后修饰相关研究证明, Talin可以发生多种修饰, 从多方面影响Talin的功能, 并进一步影响细胞黏附与运动。然而更多类型的修饰和修饰位点及功能, 仍有待更多的科学发现。

3 Talin与肿瘤

机械传导从各方面影响着细胞的功能与活动, 因此当机械传导发生异常时会导致疾病的发生。尤其是机械依赖性较高的组织细胞, 如血细胞、心肌细胞和肿瘤等。FAs在调节细胞生物学行为中具有重要地位, 在人类健康和疾病中发挥着关键作用。FAs在前列腺癌、乳腺癌、肝细胞癌和胶质母细胞瘤、血液系统疾病、肾脏疾病、神经退行性疾病、心血管疾病、消化系统疾病等发生发展中发挥着重要作用。Talin作为FAs中重要的组成分子, 其异常表达与多种疾病发生发展密切相关, 然而与Talin相关的疾病当中, 研究最广泛的还是肿瘤。

3.1 Talin与肿瘤的侵袭转移

Talin在与细胞存活相关的信号通路以及细胞黏附和迁移中的突出作用导致了对其在癌症进展中的广泛研究(表1)。早期的研究将Talin基因定位于染色体9p, 并且发现该染色体经常包含癌性缺失或突变^[84,85]。与原发肿瘤相比, Talin已被证明在人前列腺标本的转移组织中显著上调, 显著促

表1 Talin在肿瘤中的表达及作用

癌种	表达情况	在癌症中发挥的作用	作用机制
前列腺癌 ^[86]	上调	抗失巢凋亡，增强细胞黏附、侵袭、迁移	—
乳腺癌 ^[87]	上调	促进细胞侵袭	降解ECM
胶质母细胞瘤 ^[89]	上调	促进细胞扩散迁移，维持细胞刚性	—
口腔鳞癌 ^[91]	上调	高表达与患者低生存率相关	—
卵巢癌 ^[92]	上调	促进癌细胞侵袭	与β-Arr1结合，加速Intα5β1激活
皮肤癌 ^[93]	上调	促进侵袭	—
结肠癌 ^[94]	上调	增强细胞增殖、黏附，增加血管生成	—
鼻咽癌 ^[95]	上调	促进癌细胞迁移和侵袭	—
子宫内膜癌 ^[96]	下调	维持组织完整性，增强细胞黏附	调节上皮间质转换
肝细胞癌	上调	抗失巢凋亡，增强细胞侵袭能力 ^[98]	调节多种促癌基因表达
	下调	抑制细胞侵袭和迁移 ^[99]	通过ERK1/2通路调节上皮-间质转换

—: 尚未阐明

进前列腺癌细胞的侵袭和抗失巢凋亡，导致更强的黏附、迁移和侵袭^[86]。类似的是，转移性乳腺癌细胞需要Talin来降解ECM以协助侵袭^[87]；Talin在肝细胞癌中也上调，在肝细胞癌、脑肿瘤多形性胶质母细胞瘤和卵巢浆液性癌中，它与切除后复发时间更短有关^[88-90]；在口腔鳞状细胞癌中，其过表达已被证明与整体侵袭性相关^[91]；在高级别浆液性卵巢癌中，Talin与β-Arr1结合，加速Intα5β1激活，促进癌细胞侵袭^[92]；通过对数据挖掘分析发现，Talin在mRNA和蛋白质水平上的更高表达可能与皮肤癌患者更具侵袭性的肿瘤行为和晚期疾病显著相关^[93]；分析比较结肠癌患者和健康人的血清样本，发现Talin表达水平与结肠癌肿瘤分级、淋巴结转移呈正相关^[94]；鼻咽癌患者Talin的表达显著上调，降低Talin的表达抑制了癌细胞的迁移和侵袭能力^[95]；而在子宫内膜癌中Talin与actin的表达下降，Talin的缺失与组织完整性降低、细胞黏附减少以及上皮间质转化增强有关^[96]。通过单分子磁性镊测量Talin杆部R8结构域的机械响应，发现肿瘤抑制因子DLC1与其具有高亲和力。当DCL1缺失时，Talin在激活癌细胞转移方面起着作用；当DCL1与talin结合时，它似乎又阻止了Talin的这种行为，这种强相互作用可以通过调节整合素由内而外的激活来解释DLC1的抗肿瘤反应^[97]。

3.2 Talin与肿瘤治疗

Talin在多种癌症中高表达及其在肿瘤侵袭转移中的重要性表明，Talin可能是癌症治疗的一种

有吸引力的途径。曲妥珠单抗是一种单克隆抗体，已被用作乳腺癌的有效治疗方法^[100]，被证明可以上调miR-194，抑制Talin的转录表达，从而降低Talin2的水平^[101]。癌细胞中的Talin表达已被证明影响癌细胞对顺铂等常见化疗药物癌症治疗的化学抗性。在口腔癌细胞中敲低Talin能够激活NF-κB通路，使细胞对顺铂治疗产生化学耐药性^[102,103]。相反的是，在多种乳腺癌细胞系中较低的Talin表达水平已被证明会增加其对多西他赛的化学敏感性，多西他赛是一种用于转移性乳腺癌治疗的成熟化疗药物^[104]。进一步研究Talin在化疗途径中的潜在作用发现，与曲妥珠单抗类似，一些已经过验证和潜在的癌症疗法都直接作用于细胞中的Talin水平。这些疗法包括在前列腺癌和结肠癌中广泛研究的瑞维拉特醇和新型多沙唑嗪衍生物DZ-50，两者都已被证明可以降低癌细胞中Talin的水平^[105,106]。

尽管以前的研究为Talin在癌症中的重要性提供了很好的证据，但大部分的机制并未阐明。由于Talin能与大量蛋白质相互作用，有许多潜在的促癌途径和机制。Talin能够激活整合素，从而控制细胞黏附，对于癌细胞迁移转移至关重要。稳定的黏附使癌细胞不会因为与细胞外基质相互作用不足而死亡，并通过提供细胞牵引所需的锚定来协助细胞迁移。另一方面，稳定的黏附可以通过将细胞保持在适当的位置来限制细胞迁移。除了其在迁移中的作用外，Talin的下游蛋白如FAK、Src和AKT信号通路等已被证明在细胞周期

调节中发挥着重要的作用^[102,106,107]。因此, Talin也可以通过这些下游途径对癌症产生影响。

总而言之, Talin在癌症中扮演的角色及其对肿瘤治疗的贡献是目前Talin相关研究的热点, 有待进一步的探索与突破。

4 总结

作为连接细胞骨架与跨膜受体整合素的桥梁, Talin在细胞黏附、运动和迁移等过程中发挥着关键的调控作用。随着对Talin结构、翻译后修饰、功能以及相互作用分子的不断深入探究, Talin在多种病理过程中的作用逐渐成为研究热点, 尤其是在肿瘤进展中主要表现为促进作用, 有望作为潜在的癌转移预测标志物及临床治疗靶标。

参考文献

- [1] Calderwood DA, Campbell ID, Critchley DR. Talins and kindlins: partners in integrin-mediated adhesion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 503-517
- [2] Calderwood DA, Yan B, de Pereda JM, et al. The phosphotyrosine binding-like domain of Talin activates integrins. *J Biol Chem*, 2002, 277(24): 21749-21758
- [3] Tepass U. FERM proteins in animal morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(4): 357-367
- [4] Anthis NJ, Wegener KL, Ye F, et al. The structure of an integrin/talin complex reveals the basis of inside-out signal transduction. *EMBO J*, 2009, 28(22): 3623-3632
- [5] Goult BT, Bouaouina M, Elliott PR, et al. Structure of a double ubiquitin-like domain in the talin head: a role in integrin activation. *EMBO J*, 2010, 29(6): 1069-1080
- [6] Hemmings L, Rees DJ, Ohanian V, et al. Talin contains three actin-binding sites each of which is adjacent to a vinculin-binding site. *J Cell Sci*, 1996, 109(11): 2715-2726
- [7] Yang J, Zhu L, Zhang H, et al. Conformational activation of talin by RIAM triggers integrin-mediated cell adhesion. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 5880
- [8] Gingras AR, Ziegler WH, Frank R, et al. Mapping and consensus sequence identification for multiple vinculin binding sites within the Talin rod. *J Biol Chem*, 2005, 280(44): 37217-37224
- [9] Rodius S, Chaloin O, Moes M, et al. The Talin rod IBS2 α -helix interacts with the β 3 integrin cytoplasmic tail membrane-proximal helix by establishing charge complementary salt bridges. *J Biol Chem*, 2008, 283(35): 24212-24223
- [10] Goult BT, Bate N, Anthis NJ, et al. The structure of an interdomain complex that regulates Talin activity. *J Biol Chem*, 2009, 284(22): 15097-15106
- [11] Goult BT, Xu XP, Gingras AR, et al. Structural studies on full-length talin1 reveal a compact auto-inhibited dimer: Implications for talin activation. *J Struct Biol*, 2013, 184(1): 21-32
- [12] Banno A, Goult BT, Lee HS, et al. Subcellular localization of Talin is regulated by inter-domain interactions. *J Biol Chem*, 2012, 287(17): 13799-13812
- [13] Zhang H, Chang YC, Huang Q, et al. Structural and functional analysis of a Talin triple-domain module suggests an alternative Talin autoinhibitory configuration. *Structure*, 2016, 24(5): 721-729
- [14] Kopp PM, Bate N, Hansen TM, et al. Studies on the morphology and spreading of human endothelial cells define key inter- and intramolecular interactions for talin1. *Eur J Cell Biol*, 2010, 89(9): 661-673
- [15] Martel V, Racaud-Sultan C, Dupe S, et al. Conformation, localization, and integrin binding of Talin depend on its interaction with phosphoinositides. *J Biol Chem*, 2001, 276(24): 21217-21227
- [16] Schiemer J, Bohm A, Lin L, et al. α 13 switch region 2 relieves Talin autoinhibition to activate α IIb β 3 integrin. *J Biol Chem*, 2016, 291(52): 26598-26612
- [17] Lee HS, Lim CJ, Puzon-McLaughlin W, et al. RIAM activates integrins by linking Talin to Ras GTPase membrane-targeting sequences. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 5119-5127
- [18] Klapproth S, Sperandio M, Pinheiro EM, et al. Loss of the Rap1 effector RIAM results in leukocyte adhesion deficiency due to impaired β 2 integrin function in mice. *Blood*, 2015, 126(25): 2704-2712
- [19] Stritt S, Wolf K, Lorenz V, et al. Rap1-GTP-interacting adaptor molecule (RIAM) is dispensable for platelet integrin activation and function in mice. *Blood*, 2015, 125(2): 219-222
- [20] Klapholz B, Brown NH. Talin-the master of integrin adhesions. *J Cell Sci*, 2017, 130(15): 2435-2446
- [21] Bachir AI, Zareno J, Moissoglu K, et al. Integrin-associated complexes form hierarchically with variable stoichiometry in nascent adhesions. *Curr Biol*, 2014, 24(16): 1845-1853
- [22] Ellis SJ, Pines M, Fairchild MJ, et al. *In vivo* functional analysis reveals specific roles for the integrin-binding sites of talin. *J Cell Sci*, 2011, 124(11): 1844-1856
- [23] Luo BH, Carman CV, Springer TA. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25(1): 619-647

- [24] Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(4): 288-300
- [25] Kim C, Ye F, Ginsberg MH. Regulation of Integrin activation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27(1): 321-345
- [26] Lu F, Zhu L, Bromberger T, et al. Mechanism of integrin activation by talin and its cooperation with kindlin. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2362
- [27] Calderwood DA, Zent R, Grant R, et al. The Talin head domain binds to integrin β subunit cytoplasmic tails and regulates Integrin activation. *J Biol Chem*, 1999, 274(40): 28071-28074
- [28] Tadokoro S, Shattil SJ, Eto K, et al. Talin binding to integrin β tails: a final common step in integrin activation. *Science*, 2003, 302(5642): 103-106
- [29] Lefort CT, Rossaint J, Moser M, et al. Distinct roles for talin-1 and kindlin-3 in LFA-1 extension and affinity regulation. *Blood*, 2012, 119(18): 4275-4282
- [30] Petrich BG, Marchese P, Ruggeri ZM, et al. Talin is required for integrin-mediated platelet function in hemostasis and thrombosis. *J Exp Med*, 2007, 204(13): 3103-3111
- [31] Nieswandt B, Moser M, Pleines I, et al. Loss of talin1 in platelets abrogates integrin activation, platelet aggregation, and thrombus formation *in vitro* and *in vivo*. *J Exp Med*, 2007, 204(13): 3113-3118
- [32] Cavalcanti-Adam EA, Volberg T, Micoulet A, et al. Cell spreading and focal adhesion dynamics are regulated by spacing of Integrin ligands. *Biophys J*, 2007, 92(8): 2964-2974
- [33] Oria R, Wiegand T, Escribano J, et al. Force loading explains spatial sensing of ligands by cells. *Nature*, 2017, 552(7684): 219-224
- [34] Orré T, Joly A, Karatas Z, et al. Molecular motion and tridimensional nanoscale localization of kindlin control integrin activation in focal adhesions. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3104
- [35] Kanchanawong P, Shtengel G, Pasapera AM, et al. Nanoscale architecture of integrin-based cell adhesions. *Nature*, 2010, 468(7323): 580-584
- [36] Liu J, Wang Y, Goh WI, et al. Talin determines the nanoscale architecture of focal adhesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(35): E4864-4873
- [37] Wehrle-Haller B. Assembly and disassembly of cell matrix adhesions. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(5): 569-581
- [38] Changede R, Xu X, Margadant F, et al. Nascent Integrin adhesions form on all matrix rigidities after Integrin activation. *Dev Cell*, 2015, 35(5): 614-621
- [39] Yu C, Rafiq NBM, Krishnasamy A, et al. Integrin-Matrix clusters form podosome-like adhesions in the absence of traction forces. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1456-1468
- [40] Anthis NJ, Wegener KL, Critchley DR, et al. Structural diversity in Integrin/Talin interactions. *Structure*, 2010, 18(12): 1654-1666
- [41] Belkin AM, Zhidkova NI, Balzac F, et al. Beta 1D integrin displaces the beta 1A isoform in striated muscles: localization at junctional structures and signaling potential in nonmuscle cells. *J Cell Biol*, 1996, 132(1): 211-226
- [42] Gupton SL, Waterman-Storer CM. Spatiotemporal feedback between actomyosin and focal-adhesion systems optimizes rapid cell migration. *Cell*, 2006, 125(7): 1361-1374
- [43] Ponti A, Machacek M, Gupton SL, et al. Two distinct Actin networks drive the protrusion of migrating cells. *Science*, 2004, 305(5691): 1782-1786
- [44] Sun Z, Costell M, Fässler R. Integrin activation by talin, kindlin and mechanical forces. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 25-31
- [45] Bate N, Gingras AR, Bachir A, et al. Talin contains a C-terminal calpain2 cleavage site important in focal adhesion dynamics. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34461
- [46] Franco SJ, Rodgers MA, Perrin BJ, et al. Calpain-mediated proteolysis of talin regulates adhesion dynamics. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(10): 977-983
- [47] Saxena M, Changede R, Hone J, et al. Force-induced calpain cleavage of Talin is critical for growth, adhesion development, and rigidity sensing. *Nano Lett*, 2017, 17(12): 7242-7251
- [48] Case LB, Waterman CM. Integration of actin dynamics and cell adhesion by a three-dimensional, mechanosensitive molecular clutch. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(8): 955-963
- [49] Hoffman BD, Grashoff C, Schwartz MA. Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction. *Nature*, 2011, 475(7356): 316-323
- [50] Elosegui-Artola A, Oria R, Chen Y, et al. Mechanical regulation of a molecular clutch defines force transmission and transduction in response to matrix rigidity. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(5): 540-548
- [51] Kumar A, Ouyang M, Van den Dries K, et al. Talin tension sensor reveals novel features of focal adhesion force transmission and mechanosensitivity. *J Cell Biol*, 2016, 213(3): 371-383
- [52] Austen K, Ringer P, Mehlich A, et al. Extracellular rigidity sensing by talin isoform-specific mechanical linkages. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(12): 1597-1606
- [53] Fillingham I, Gingras AR, Papagrigoriou E, et al. A vinculin binding domain from the Talin rod unfolds to

- form a complex with the Vinculin head. *Structure*, 2005, 13(1): 65-74
- [54] Papagrigoriou E, Gingras AR, Barsukov IL, et al. Activation of a vinculin-binding site in the talin rod involves rearrangement of a five-helix bundle. *EMBO J*, 2004, 23(15): 2942-2951
- [55] Yao M, Goult BT, Klapholz B, et al. The mechanical response of talin. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11966
- [56] Yao M, Goult BT, Chen H, et al. Mechanical activation of vinculin binding to talin locks talin in an unfolded conformation. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 4610
- [57] del Rio A, Perez-Jimenez R, Liu R, et al. Stretching single Talin rod molecules activates Vinculin binding. *Science*, 2009, 323(5914): 638-641
- [58] Margadant F, Chew LL, Hu X, et al. Mechanotransduction *in vivo* by repeated talin stretch-relaxation events depends upon vinculin. *PLoS Biol*, 2011, 9(12): e1001223
- [59] Pasapera AM, Schneider IC, Rericha E, et al. Myosin II activity regulates vinculin recruitment to focal adhesions through FAK-mediated paxillin phosphorylation. *J Cell Biol*, 2010, 188(6): 877-890
- [60] Sun Z, Tseng HY, Tan S, et al. Kank2 activates talin, reduces force transduction across integrins and induces central adhesion formation. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(9): 941-953
- [61] Gough RE, Jones MC, Zacharchenko T, et al. Talin mechanosensitivity is modulated by a direct interaction with cyclin-dependent kinase-1. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100837
- [62] Litchfield DW, Ball EH. Phosphorylation of the cytoskeletal protein talin by protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986, 134(3): 1276-1283
- [63] Turner CE, Pavalko FM, Burridge K. The role of phosphorylation and limited proteolytic cleavage of talin and vinculin in the disruption of focal adhesion integrity. *J Biol Chem*, 1989, 264(20): 11938-11944
- [64] Huang C, Rajfur Z, Yousefi N, et al. Talin phosphorylation by Cdk5 regulates Smurf1-mediated talin head ubiquitylation and cell migration. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(5): 624-630
- [65] Gough RE, Jones MC, Zacharchenko T, et al. Talin mechanosensitivity is modulated by a direct interaction with cyclin-dependent kinase-1. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100837
- [66] Ratnikov B, Ptak C, Han J, et al. Talin phosphorylation sites mapped by mass spectrometry. *J Cell Sci*, 2005, 118(21): 4921-4923
- [67] McBride AE. Protein methyltransferases[M]. New York: Academic Press, 2006: 51-103
- [68] Bedford MT, Clarke SG. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. *Mol Cell*, 2009, 33(1): 1-13
- [69] Gunawan M, Venkatesan N, Loh JT, et al. The methyltransferase Ezh2 controls cell adhesion and migration through direct methylation of the extranuclear regulatory protein talin. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 505-516
- [70] Venkatesan N, Wong JF, Tan KP, et al. EZH2 promotes neoplastic transformation through VAV interaction-dependent extranuclear mechanisms. *Oncogene*, 2018, 37(4): 461-477
- [71] Geiss-Friedlander R, Melchior F. Concepts in sumoylation: a decade on. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12): 947-956
- [72] Hendriks IA, Vertegaal ACO. A comprehensive compilation of SUMO proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(9): 581-595
- [73] Huang Z, Barker D, Gibbins JM, et al. Talin is a substrate for SUMOylation in migrating cancer cells. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 417-425
- [74] Vosseller K, Sakabe K, Wells L, et al. Diverse regulation of protein function by O-GlcNAc: a nuclear and cytoplasmic carbohydrate post-translational modification. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6(6): 851-857
- [75] Copeland RJ, Han G, Hart GW. O-GlcNAcomics-Revealing roles of O-GlcNAcylation in disease mechanisms and development of potential diagnostics. *Prot Clin Appl*, 2013, 7(9-10): 597-606
- [76] Slawson C, Hart GW. O-GlcNAc signalling: implications for cancer cell biology. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(9): 678-684
- [77] Itonen HM, Minner S, Guldvik IJ, et al. O-GlcNAc transferase integrates metabolic pathways to regulate the stability of c-MYC in human prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2013, 73(16): 5277-5287
- [78] Singh JP, Zhang K, Wu J, et al. O-GlcNAc signaling in cancer metabolism and epigenetics. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 244-250
- [79] Hagmann J, Grob M, Burger MM. The cytoskeletal protein talin is O-glycosylated. *J Biol Chem*, 1992, 267(20): 14424-14428
- [80] Xu Z, Isaji T, Fukuda T, et al. O-GlcNAcylation regulates integrin-mediated cell adhesion and migration via formation of focal adhesion complexes. *J Biol Chem*, 2019, 294(9): 3117-3124
- [81] Balzi E, Choder M, Chen WN, et al. Cloning and functional analysis of the arginyl-tRNA-protein transferase gene ATE1 of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*, 1990, 265(13): 7464-7471

- [82] Bachmair A, Finley D, Varshavsky A. *In vivo* half-life of a protein is a function of its amino-terminal residue. *Science*, 1986, 234(4773): 179-186
- [83] Zhang F, Saha S, Kashina A. Arginylation-dependent regulation of a proteolytic product of talin is essential for cell-cell adhesion. *J Cell Biol*, 2012, 197(6): 819-836
- [84] Kim SK, Ro JY, Kemp BL, et al. Identification of three distinct tumor suppressor loci on the short arm of chromosome 9 in small cell lung cancer. *Cancer Res*, 1997, 57(3): 400-403
- [85] Gilmore AP, Ohanian V, Spurr NK, et al. Localisation of the human gene encoding the cytoskeletal protein talin to chromosome 9p. *Hum Genet*, 1995, 96(2): 221-224
- [86] Sakamoto S, McCann RO, Dhir R, et al. Talin1 promotes tumor invasion and metastasis via focal adhesion signaling and Anoikis Resistance. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 1885-1895
- [87] Beaty BT, Wang Y, Bravo-Cordero JJ, et al. Talin regulates moesin-NHE-1 recruitment to invadopodia and promotes mammary tumor metastasis. *J Cell Biol*, 2014, 205(5): 737-751
- [88] Tang H, Yao L, Tao X, et al. miR-9 functions as a tumor suppressor in ovarian serous carcinoma by targeting TLN1. *Int J Mol Med*, 2013, 32(2): 381-388
- [89] Sen S, Ng WP, Kumar S. Contributions of talin-1 to glioma cell-matrix tensional homeostasis. *J R Soc Interface*, 2012, 9(71): 1311-1317
- [90] Kanamori H, Kawakami T, Effendi K, et al. Identification by differential tissue proteome analysis of Talin-1 as a novel molecular marker of progression of hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 2011, 80(5-6): 406-415
- [91] Lai MT, Hua CH, Tsai MH, et al. Talin-1 overexpression defines high risk for aggressive oral squamous cell carcinoma and promotes cancer metastasis. *J Pathol*, 2011, 224(3): 367-376
- [92] Masi I, Ottavi F, Del Rio D, et al. The interaction of β -arrestin1 with talin1 driven by endothelin A receptor as a feature of $\alpha 5 \beta 1$ integrin activation in high-grade serous ovarian cancer. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 73
- [93] Rezaie Y, Fattahi F, Mashinchi B, et al. High expression of Talin-1 is associated with tumor progression and recurrence in melanoma skin cancer patients. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 302
- [94] Bostanci O, Kemik O, Kemik A, et al. A novel screening test for colon cancer: Talin-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17): 2533-2537
- [95] Xu YF, Ren XY, Li YQ, et al. High expression of Talin-1 is associated with poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 332
- [96] Slater M, Cooper M, Murphy CR. The cytoskeletal proteins α -actinin, Ezrin, and Talin are de-expressed in endometriosis and endometrioid carcinoma compared with normal uterine epithelium. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007, 15(2): 170-174
- [97] Dahal N, Sharma S, Phan B, et al. Mechanical regulation of talin through binding and history-dependent unfolding. *Sci Adv*, 2022, 8(28): eabl7719
- [98] Chen P, Lei L, Wang J, et al. Downregulation of Talin1 promotes hepatocellular carcinoma progression through activation of the ERK1/2 pathway. *Cancer Sci*, 2017, 108(6): 1157-1168
- [99] Aboelfotoh AO, Foda EM, Elghandour AM, et al. Talin-1; other than a potential marker for hepatocellular carcinoma diagnosis. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(2): 80-84
- [100] Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*, 2007, 357(1): 39-51
- [101] Le XF, Almeida MI, Mao W, et al. Modulation of microRNA-194 and cell migration by HER2-targeting trastuzumab in breast cancer. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41170
- [102] Sansing HA, Sarkeshik A, Yates JR, et al. Integrin $\alpha \beta 1$, $\alpha v \beta$, $\alpha 6 \beta$ effectors p130Cas, Src and talin regulate carcinoma invasion and chemoresistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 171-176
- [103] Eberle KE, Sansing HA, Szaniszló P, et al. Carcinoma matrix controls resistance to cisplatin through talin regulation of NF- κ B. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21496
- [104] Singel SM, Cornelius C, Batten K, et al. A targeted RNAi screen of the breast cancer genome identifies *KIF14* and *TLN1* as genes that modulate docetaxel chemosensitivity in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2061-2070
- [105] Hensley PJ, Desiniotis A, Wang C, et al. Novel pharmacologic targeting of tight junctions and focal adhesions in prostate cancer cells. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86238
- [106] Vanamala J, Radhakrishnan S, Reddivari L, et al. Resveratrol suppresses human colon cancer cell proliferation and induces apoptosis via targeting the pentose phosphate and the talin-FAK signaling pathways-A proteomic approach. *Proteome Sci*, 2011, 9(1): 49
- [107] Zhang Y, Sun L, Li H, et al. Binding blockade between TLN1 and integrin $\beta 1$ represses triple-negative breast cancer. *Elife*, 2022, 11: e68481