

## 综述



陈剑峰, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员、博士生导师。中国生理学会基质生物专业委员会主任委员, 中国细胞生物学学会细胞结构与细胞行为分会副会长, 上海市生物化学与分子生物学学会副理事长。国家杰出青年科学基金获得者、上海优秀学术带头人、上海市“浦江人才”获得者, “973计划”项目首席科学家。获上海市科学技术奖二等奖、上海市科技进步奖一等奖等。主要从事炎症与癌症中细胞黏附分子的功能调控相关研究, 在细胞微环境调控整合素功能及其介导的免疫细胞黏附与迁移机理研究方面取得了一系列重要发现, 在 *Immunity*、*Dev Cell*、*Nat Struct Biol*、*Cell Res*、*Proc Natl Acad Sci USA*、*J Cell Biol* 等国际主流期刊发表论文70余篇。承担了多项科技部、基金委重大、重点项目。担任《生命的化学》主编, *Experimental Cell Research*、*Acta Biochimica et Biophysica Sinica*、《中国细胞生物学学报》编委。

## 整合素的活性调控及其功能

郑韞哲<sup>1#</sup>, 黄梦汶<sup>2#</sup>, 陈剑峰<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 细胞生物学国家重点实验室, 中国科学院大学, 上海 200031;

<sup>2</sup>国科大杭州高等研究院生命与健康科学学院, 中国科学院大学, 浙江省系统健康科学重点实验室, 杭州 310024)

**摘要:** 整合素是一类广泛表达于细胞表面的黏附分子, 能够感知细胞内外刺激, 通过双向跨膜信号调控细胞黏附与迁移、细胞生存、免疫监视、凝血、发育等多种生理过程。整合素在细胞膜表面通常以折叠的非活化构象存在, 而在接受活化信号后, 可以转变为伸展的活化构象。整合素活化状态的转变与其本身的内化及再循环过程以及细胞正常生理活动紧密相关; 而整合素活性调节异常会导致多种疾病的发生。整合素动态活化是整合素活化蛋白和去活化蛋白共同作用的结果。本文将对整合素活性调控与细胞迁移以及相关疾病发生过程中其活性的转变进行概述, 同时也对目前已知的为数不多的整合素去活化蛋白进行简要的介绍。

**关键词:** 整合素; 活化; 去活化; 细胞迁移

## The influence of integrin activity regulation on its biological function

ZHENG Yunzhe<sup>1#</sup>, HUANG Mengwen<sup>2#</sup>, CHEN Jianfeng<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>State Key Laboratory of Cell Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>2</sup>Key Labory of Systems Health Science of Zhejiang Province, School of Life Science, Hangzhou

收稿日期: 2023-06-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFA0509102); 国家自然科学基金项目(32030024, 31830112); 上海市优秀学术带头人项目(19XD1404200)

<sup>#</sup>共同第一作者: 郑韞哲, E-mail: zhengyunzhe2021@sibcb.ac.cn; 黄梦汶, E-mail: huangmengwen2015@sibcb.ac.cn

\*通信作者: E-mail: jfchen@sibcb.ac.cn

Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China)

**Abstract:** Integrins are transmembrane adhesion molecules expressed ubiquitously on cell surface, which regulate various physiological processes including cell adhesion, migration, survival, immune surveillance, thrombosis, and development through signal transduction by sensing intracellular and extracellular stimulation. Integrins usually exist in an inactive conformation on the cell surface, but can be change to an extended active conformation regulated by inside-out and outside-in signaling. The transformation of integrin activation state is closely related to its internalization and recycling process as well as the normal physiological cell activity. Many diseases are associated with the deregulation of integrin activity. The normal function of integrin is the result of the balance between activation and inactivation. Here, we discuss the dynamic transformation of integrin activity during cell migration and disease development, and we also review the integrin-inactivating proteins.

**Key Words:** integrin; activation; inactivation; cell migration

整合素(integrin)是一类广泛表达于细胞膜表面的跨膜受体,参与细胞与细胞之间、细胞与胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的相互作用,从而介导细胞黏附与迁移、细胞生存、免疫监视、凝血、发育等多种生理过程。整合素由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基通过非共价键组成,两个亚基均为I型跨膜蛋白,分别由胞外结构域、单次跨膜的跨膜结构域和胞质结构域组成<sup>[1]</sup>。目前,在脊椎动物中已发现18种不同的 $\alpha$ 亚基和8种 $\beta$ 亚基,共组成至少24种整合素<sup>[2]</sup>。

整合素的功能是通过其构象变化和胞内转运等多种机制共同调节的<sup>[3,4]</sup>。细胞表面整合素的活化-非活化平衡及其时空分布是形成有效黏附和细胞运动的关键<sup>[5]</sup>。整合素功能异常会导致多种疾病的发生,如免疫缺陷、炎症性疾病、肿瘤等。因此,整合素活性的精准调控对众多生命活动至关重要,了解整合素在不同生理过程中的活性平衡具有重要意义。

## 1 整合素的活性调控

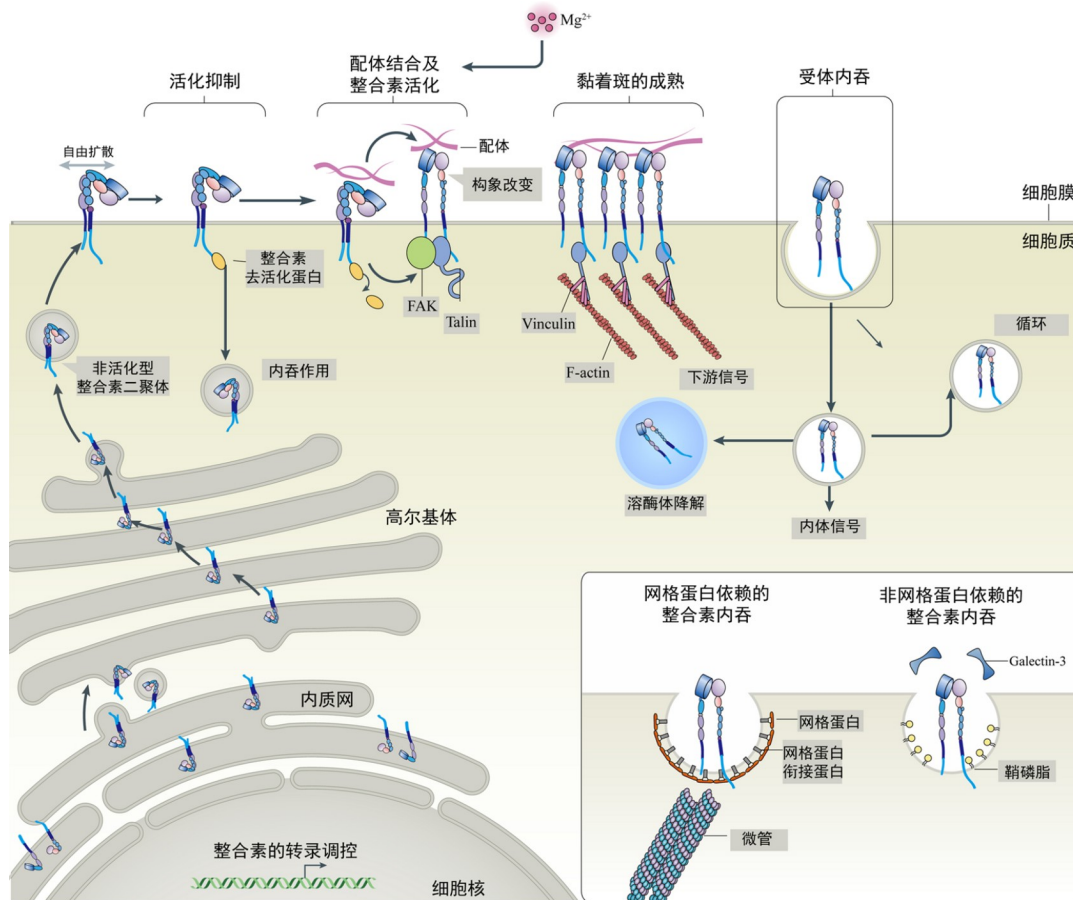
整合素具有独特的双向信号传导能力,可以实现活化和非活化状态的动态转变。生理状态下,整合素主要以非活化形式存在于细胞表面。当细胞接收到激活信号后,胞内调控蛋白可与整合素 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基的胞内段结合,通过由内向外(inside-out)信号使整合素转变为活化构象。随后,整合素胞外结构域与配体结合,引发整合素构象

进一步伸展及其在细胞膜上的聚簇(clustering),通过由外向内(outside-in)信号激活胞内信号通路<sup>[6]</sup>。

在整合素的活化构象中,整合素关键活化蛋白-踝蛋白(talin)通过其头部结构域(talin head domain, THD)结合整合素 $\beta$ 亚基胞内段的NPxY(天冬酰胺-脯氨酸-x-酪氨酸, x可为任意氨基酸)基序,从而破坏了整合素 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基胞内近膜区之间的盐桥,进而改变 $\beta$ 亚基跨膜段的倾斜角度和 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基跨膜区之间的相互作用,触发整合素向活化构象的转变<sup>[7]</sup>。Kindlin作为整合素的共激活蛋白,它能结合到整合素 $\beta$ 亚基胞内区远端的NxxY(天冬酰胺-x-x-酪氨酸)基序,促使整合素两亚基胞内段的分离,增强talin诱导的整合素活化<sup>[8]</sup>。结合在活化整合素上的talin和kindlin将进一步招募桩蛋白(paxillin)、纽蛋白(vinculin)等稳定整合素构象,进而调控细胞迁移、增殖和存活等多种生理过程<sup>[9]</sup>。

### 1.1 高尔基体和内质网中整合素的活性调控

新翻译产生的整合素从内质网经高尔基体到达细胞膜的过程中,其活性调控发挥着重要的作用。 $\beta 1$ 亚基的前体稳定存在于内质网中<sup>[10]</sup>,但只有当 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基结合形成稳定成熟的异源二聚体之后,两者才能同时离开内质网并转运到细胞膜上。新合成的 $\beta 1$ 亚基与 $\alpha$ 亚基二聚化后立即形成折叠的非活化构象,与钙离子一起被转运到细胞膜表面<sup>[11]</sup>。到达细胞膜表面后,接受胞内胞外信号的刺激,如暴露于较高的细胞外镁离子环境下,整合素将会被激活转化为活化构象(图1)。



整合素 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基在内质网和高尔基体中形成异二聚体, 并且以非活化形式运输到细胞膜上。在细胞膜上, 整合素一般以弯曲封闭的非活化形式存在, 受到胞内胞外信号的刺激, 如暴露于高的细胞外 $Mg^{2+}$ 环境下, 整合素将会被激活转化为伸展开放的活化构象, 并提高同配体之间的结合亲和力。在外部力的作用下整合素聚簇, 同时通过talins和vinculin与肌动蛋白细胞骨架的偶联启动整合素下游信号传导。整合素的胞内运输可调节其在细胞表面的可用性。整合素不断地从细胞膜上被内吞, 之后被循环利用, 也有一小部分受体被溶酶体降解。依据不同的细胞类型和黏附状态等, 整合素可以通过多种不同的途径被内吞。整合素胞内段包含网格蛋白接头的识别基序, 从而进行网格蛋白介导的内吞作用。同时还可以在Galectin-3帮助下进行非网格蛋白依赖的整合素内吞。Talin: 踝蛋白; FAK: 黏着斑激酶; Galectin-3: 半乳糖凝集素-3; Vinculin: 纽蛋白; F-actin: 纤维型肌动蛋白

图1 整合素的活性调控

## 1.2 细胞膜表面整合素的活性调控

非活化的整合素以及活化但未结合配体的整合素在细胞膜上可以自由扩散<sup>[3,12]</sup>。非活化整合素与整合素去活化蛋白, 如SHANK相关RH结构域互作蛋白(SHANK-associated RH domain-interacting protein, SHARPIN)和整合素细胞质结构域相关蛋白1(integrin cytoplasmic domain-associated protein 1, ICAP1), 都聚集在胞质的肌动蛋白(actin)富集褶皱中<sup>[13,14]</sup>。在形成黏着斑(adhesion)前, 整合素均与SHARPIN和ICAP1共定位, 暗示去活化蛋白可以维持整合素与actin的解偶联, 帮助整合素移动到细胞前端并被活化, 从而维持细胞的定向迁移。

整合素与胞外配体或talins等活化蛋白结合后将

转变为活化构象并启动胞内外信号转导。细胞迁移过程中, 最初的黏着斑形成与talins无关<sup>[15]</sup>。一些研究认为, 早期黏附产生时, 整合素去活化蛋白的解离使整合素转变为伸展构象, 在配体结合下受到outside-in信号调控而被激活<sup>[16]</sup>。尽管黏着斑的形成以及paxillin的招募不依赖于黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK), 但FAK先于talins被招募到黏附位点中, 并进一步招募talins到新生黏着斑(nascent adhesion, NA)( $<0.25 \mu m^2$ )中<sup>[17]</sup>。因此黏附细胞的整合素早期活化可能不依赖于talins的结合, 而取决于整合素去活化蛋白的解离以及FAK的募集。新生黏着斑后续会分解或进一步在肌动蛋白网络的作用下成熟为会聚黏着斑(focal adhesion,

FA)。Talin与 $\beta$ 亚基尾部和actin同时结合后,产生的牵引力在肌球蛋白(myosin- II)的协助下,进一步解除talin的自抑制作用,暴露出与vinculin的结合位点,最终导致talin与actin的结合增强和黏着斑稳定性增加<sup>[18]</sup>。磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸[PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>]能够作用于talin和FAK,促进其与整合素的结合。

综上所述,非活化整合素和活化整合素之间的平衡是一个两步转变的过程,其中局部产生的PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>通过招募FAK等,使非活化的整合素首先切换到伸展的状态<sup>[17]</sup>。同时,talin与整合素去活化蛋白竞争结合整合素,在配体与整合素胞外段结合后,伸展构象的整合素与talin相互作用使整合素完全活化并促进talin与actin结合以传递机械力<sup>[19]</sup>。

### 1.3 再循环过程中整合素的活性调控

整合素的胞内动态运输在细胞黏附转换和细胞迁移等过程中发挥重要作用。活化和非活化的整合素不断地从细胞膜表面被内吞,该过程促进整合素在细胞膜的更新。整合素可以通过多种途径被内吞,其中网格蛋白(clathrin)介导的内吞是整合素内化的主要途径。网格蛋白衔接蛋白(clathrin adaptor)可以通过直接与整合素的胞内段结合启动整合素的内吞。例如,网格蛋白衔接蛋白失能同源物2(disabled 2, DAB2)和ARH(autosomal recessive hypercholesterolemia)可以结合到 $\beta$ 亚基尾部基序<sup>[20]</sup>;衔接蛋白复合物2(adaptor protein 2, AP2)的 $\mu$ 2亚基则与 $\alpha$ 亚基尾部结合<sup>[21]</sup>。整合素的内吞也可以不依赖于网格蛋白。胞外碳水化合物可以结合半乳糖凝集素(galectin-3)招募细胞内GTP酶FAK相关调控蛋白(GTPase regulator associated with FAK, GRAF1)与磷酸化的FAK一起结合整合素,进而诱导整合素的内化<sup>[22]</sup>。最近的研究还发现,由LL5-liprin- $\alpha$ 1-ERC1构成的三元复合物能聚集在迁移细胞的前端,使vinculin和paxillin从黏着斑上脱离,促进黏着斑解聚及活化型整合素内化<sup>[23]</sup>。

整合素的活化状态与其运输方式密切相关,不同构象的整合素依赖不同的胞内循环方式。在黏着斑解聚的过程中,内化的整合素被包裹在内体(endosome)中,talin和FAK始终与之结合以维持其活化形式,并一起被转移至含有Rab5/Rab21的内体<sup>[24]</sup>。活化的 $\beta$ 1整合素继而受Rab7作用,经由

循环内体回到细胞膜。与此同时,也有一些活化的 $\beta$ 1整合素通过Rab4a和Rab11进入循环内体。而非活化型 $\beta$ 1整合素在进入初级内体后,在纤维型肌动蛋白(F-actin)的多聚化作用下,进入Rab4和Rab11循环内体<sup>[25,26]</sup>,回到ADP核糖基化因子6(ADP-ribosylation factor 6, ARF6)阳性的细胞迁移突出(protrusion)中,重新参与黏着斑的组装及细胞定向迁移。内吞后的活化型整合素将被靶向到细胞后部进行再循环,而非活化的整合素则大多被回收到细胞前部<sup>[27]</sup>。同时,虽然活化型 $\beta$ 1整合素的内吞比例更高,但非活化型 $\beta$ 1整合素在胞内的循环速率更快<sup>[28]</sup>,能够更快地在actin作用下回到细胞膜表面形成新的黏附位点,而活化缺失的整合素(膜近端同talin结合的NPxY基序中携带突变的整合素)的内吞作用则有所减少<sup>[29]</sup>。因此,在稳态下,非活化型 $\beta$ 1整合素主要定位于细胞膜,而活化型 $\beta$ 1整合素更多分布于细胞质中。

## 2 整合素的活性调控与细胞迁移

细胞迁移在免疫监控、胚胎形态发生、伤口愈合、组织再生等多种生理过程中均发挥重要作用。在肿瘤发生发展等病理过程中,细胞在整合素的介导下既可进行个体迁移,也可进行高度协调的集体迁移来响应环境中的各类信号调控。在正常生理状态下,细胞迁移的最前端含有大量的非活化型整合素,这暗示着整合素活化-非活化形式的动态调控对于细胞有效的迁移和稳定的信号传导十分重要。细胞的定向迁移在不同环境因素梯度变化下具有多种趋向性,如可扩散的配体(趋化性)、胞外基质中底物结合配体(趋触性)或胞外基质的刚性(趋硬性)<sup>[30]</sup>。整合素由于其感知胞外配体刚性和分布的能力而在后两种调控中发挥着重要作用。

细胞迁移前端的突起可形成片状伪足(lamellipodium)和丝状伪足(filopodium),组成这两种肌动蛋白结构的驱动力由actin产生。Actin通过向质膜聚合而使肌动蛋白丝的正端伸长,推动细胞边缘向前移动,此过程是细胞迁移的关键步骤。细胞迁移前端的actin多聚形成的网状结构也促进了细胞前端活化整合素的快速移动,促进迁移细胞中片状伪足的生成<sup>[31]</sup>。肌动蛋白细胞骨架

(cytoskeleton)前端经黏着斑传递后能产生相对于胞外基质向后的牵引力。此外, actin的聚合和整合素的黏附具有时空协调性。整合素的失活以及经小分子或抗体处理后的构象过度活化都会降低细胞的迁移速度, 表明整合素活化与去活化的精确调控是正常细胞迁移所必需的。

整合素去活化蛋白在调控细胞迁移过程中发挥了重要作用。例如, 乳腺上皮细胞在发育过程中集体迁移到脂肪垫形成导管分支。这种迁移过程是由胞外基质特性等多种细胞外源性信号调控的<sup>[32]</sup>。乳腺中的胶原纤维结构既能引导细胞迁移, 也能调控发育及肿瘤发展过程中的组织刚性<sup>[33]</sup>。乳腺间质成纤维细胞中整合素去活化蛋白SHARPIN的缺失可以导致胶原纤维组织受损以及胶原沉积。这种胶原蛋白重塑能力的受损降低了体内组织的刚性, 导致胞外基质刚性偏离了乳腺上皮细胞发生集体迁移所需的最佳刚性<sup>[33]</sup>。细丝蛋白(filamin)也被证明可以抑制某些细胞类型的迁移, 并稳定小鼠胚胎成纤维细胞黏着斑的形成。Filamin可以将filamin-A相关的RHO GTP酶活化蛋白(filamin A-associated RHO GTPase-activating protein, GAP)招募到整合素中, 从而局部抑制Rac激活, 抑制细胞迁移<sup>[34]</sup>。Filamin同时还能通过抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloprotease, MMP)活性调控胞外基质降解, 以及通过降低钙蛋白酶的活性使talins和FAK等蛋白质的剪切减少等方面实现对细胞迁移的抑制<sup>[35]</sup>。

### 3 整合素活性调控与疾病

整合素表达缺失以及整合素活性调节失衡严重影响生物体内组织的形成与功能的发挥, 整合

素及其调控因子的基因突变与多种疾病相关。 $\beta 3$ 整合素突变可导致血小板无力症<sup>[36]</sup>,  $\beta 2$ 整合素及kindlin-3突变可分别引发I型和III型免疫缺陷障碍<sup>[37,38]</sup>, kindlin-1、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 6$ 和 $\beta 4$ 整合素突变则与皮肤病有关<sup>[36,39,40]</sup>。在肿瘤的发生发展过程中, 整合素也发挥了关键作用。在许多肿瘤模型中都证实 $\beta 1$ 整合素表达的缺失会阻碍肿瘤的进展,  $\beta 1$ 或 $\alpha 5$ 整合素表达的增加与癌症预后不良有关<sup>[41,42]</sup>。此外, 整合素活化蛋白talins和kindlins的表达增加也能影响癌症的进展和转移<sup>[43,44]</sup>。

整合素去活化蛋白通过调控整合素的活化而在疾病中发挥多样的作用。Filamin-A的表达缺失(预期会增加整合素活性)减少了肺癌的肿瘤负荷; 在40%的常染色体显性脑海绵状畸形患者中检测到Krev相互作用捕获蛋白1(krev interaction trapped 1, KRIT1)的功能缺失突变。由于KRIT1直接与ICAP1结合并拮抗其抑制整合素活化的能力, 这些突变可能与ICAP1介导的整合素去活化调节的改变有关<sup>[45]</sup>; 在实体肿瘤中, 特别是卵巢癌和肝癌中发现了SHARPIN表达显著上调<sup>[46]</sup>。但由于这些整合素去活化蛋白还与整合素之外的蛋白质存在相互作用, 这些疾病是否是由于异常的整合素活化而引起的仍需要更多的证据来证明。

### 4 整合素去活化蛋白

在细胞表面占多数的非活化型整合素需要同去活化蛋白结合以维持其非活化构象, 同时精确的整合素功能的发挥需要其在非活化与活化状态之间动态转换。目前发现了一些蛋白质能够负调控整合素活性(表1)。

Filamin具有1个肌动蛋白结合结构域和24个免

表1 整合素去活化蛋白

| 蛋白      | 结合的整合素亚基                                                                      | 关键位点       | 抑制机制                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|
| Filamin | $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 7$                                             | NxxY基序     | 竞争性抑制talins结合 $\beta$ 亚基                                     |
| ICAP1   | $\beta 1$                                                                     | NxxY基序     | 抑制talins、kindlins结合 $\beta$ 亚基                               |
| DOK1    | $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 5$ 、 $\beta 7$                                 | NPxY基序     | 竞争性抑制talins结合 $\beta$ 亚基, SRC激酶作用可增强整合素同DOK1结合, 降低同talins的结合 |
| MDGI    | $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 10$ 、 $\alpha 11$ | GFFKR基序    | 通过空间位阻效应阻碍整合素同talins和kindlins结合                              |
| SHARPIN | $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$                                          | WKxGFFKR基序 | 稳定盐桥, 且通过空间位阻效应阻碍整合素同talins和kindlins结合                       |
| LRP12   | $\alpha 4$                                                                    | QYKS和WSY基序 | 通过空间位阻效应阻碍整合素同talins和kindlins结合                              |

疫球蛋白样结构域,可与多种蛋白质相互作用。Filamin通过结合整合素 $\beta$ 亚基上的NxxY基序实现同talins的竞争性抑制<sup>[47]</sup>。在talins缺失的细胞中,抑制filamin的表达可完全恢复整合素的活性,这表明talins和filamin与 $\beta$ 亚基尾部结合之间的转换是整合素活性的关键决定因素<sup>[48]</sup>。

ICAP1是一种含有磷酸酪氨酸结合(phosphotyrosine-binding, PTB)结构域的小分子蛋白质,结合于 $\beta$ 1整合素的远端NxxY基序,特异性抑制 $\beta$ 1整合素活性<sup>[49]</sup>。ICAP1缺失可以促进整合素活化,并且ICAP1缺失的小鼠伴有整合素活化依赖的破骨细胞增殖缺陷<sup>[50]</sup>。

停靠蛋白1(docking protein 1, DOK1)也含有一个能够结合整合素的PTB结构域,已被证明可以抑制整合素的活化。DOK1与talins结合在整合素 $\beta$ 亚基尾部的同一区域,同时SRC激酶对 $\beta$ 1、 $\beta$ 3和 $\beta$ 7亚基中NPxY基序的酪氨酸的磷酸化极大地增加了DOK1与 $\beta$ 亚基细胞质尾部的结合,从而导致talins对整合素的亲和力则有所降低<sup>[51]</sup>。

乳腺生长抑制因子(mammary-derived growth inhibitor, MDGI)在乳腺上皮细胞中能与 $\alpha$ 亚基中的GFFKR(甘氨酸-苯丙氨酸-苯丙氨酸-赖氨酸-精氨酸)基序结合,特异性抑制 $\beta$ 1整合素的活化<sup>[52]</sup>。

SHARPIN也是一种能同 $\alpha$ 亚基尾部结合的整合素去活化蛋白。SHARPIN与 $\alpha$ 亚基尾部高度保守的WKxGFFKR(色氨酸-赖氨酸-x-甘氨酸-苯丙氨酸-苯丙氨酸-赖氨酸-精氨酸)序列结合实现其抑制效果<sup>[14]</sup>。非活化整合素的磁共振结构表明, WKxGFFKR序列末端的精氨酸残基与 $\beta$ 亚基形成盐桥,使整合素处于低活化构象,而SHARPIN可能稳定此盐桥<sup>[53]</sup>。同时, SHARPIN虽然与 $\alpha$ 亚基尾部结合,但也能通过空间位阻效应阻碍与talins和kindlins与 $\beta$ 亚基结合,从而抑制整合素活化。

低密度脂蛋白受体相关蛋白12(low-density lipoprotein receptor-related protein 12, LRP12)是首个发现的内源性整合素去活化跨膜受体蛋白,特异性调控 $\alpha$ 4整合素的活化<sup>[54]</sup>。LRP12是一种I型跨膜蛋白,属于LDLR超家族,具有较大的胞内结构域,在许多组织中广泛表达。LRP12通过其胞内结构域识别整合素 $\alpha$ 4亚基胞内结构域上的两个短序列QYKS(谷氨酰胺-酪氨酸-赖氨酸-丝氨酸)和WSY

(色氨酸-丝氨酸-酪氨酸)与 $\alpha$ 4整合素直接结合。在细胞迁移过程中, LRP12与 $\alpha$ 4亚基的结合并通过空间位阻效应抑制 $\beta$ 亚基招募talins、kindlins,从而维持整合素在生理环境的低活化构象。另外, LRP12与 $\alpha$ 4胞内结构域的结合位点与paxillins的结合位点部分重叠,阻碍paxillins与 $\alpha$ 4整合素的结合,抑制新生黏着斑的生成和稳定,最终共同抑制 $\alpha$ 4整合素介导的细胞迁移<sup>[55,56]</sup>。

## 5 结语与展望

整合素活性的调节对人类健康至关重要,其活性变化能调节包括细胞黏附和迁移、胚胎发育、血栓形成、自身免疫疾病和肿瘤发生发展等多种生理、病理过程,因此了解整合素在生命活动中的活性变化具有重要意义。

在细胞和组织中,整合素活化-非活化状态在去活化蛋白和活化蛋白的共同调控下处于动态平衡。当前针对整合素活性调控的研究主要聚焦于整合素活化蛋白,对整合素去活化蛋白的了解则较少。因此,发现新的整合素去活化蛋白及其在生命活动中的作用,揭示其调控整合素活性的方式,将极大地加深我们对于整合素活性时空空的理解,并在相关疾病的治疗中发挥极大潜力。

## 参考文献

- [1] Hynes RO. Integrins. *Cell*, 2002, 110(6): 673-687
- [2] Shimaoka M, Takagi J, Springer TA. Conformational regulation of integrin structure and function. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2002, 31(1): 485-516
- [3] Mould AP, Humphries MJ. Regulation of integrin function through conformational complexity: not simply a knee-jerk reaction? *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(5): 544-551
- [4] De Franceschi N, Hamidi H, Alanko J, et al. Integrin traffic-the update. *J Cell Sci*, 2015, 128(5): 839-852
- [5] Bouvard D, Pouwels J, De Franceschi N, et al. Integrin inactivators: balancing cellular functions *in vitro* and *in vivo*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(7): 430-442
- [6] Sun Z, Costell M, Fässler R. Integrin activation by talin, kindlin and mechanical forces. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 25-31
- [7] Wegener KL, Partridge AW, Han J, et al. Structural basis of integrin activation by talin. *Cell*, 2007, 128(1): 171-182
- [8] Bouaouina M, Goult BT, Huet-Calderwood C, et al. A

- conserved lipid-binding loop in the kindlin FERM F1 domain is required for kindlin-mediated  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrin coactivation. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 6979-6990
- [9] Wehrle-Haller B. Assembly and disassembly of cell matrix adhesions. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(5): 569-581
- [10] Heino J, Ignatz RA, Hemler ME, et al. Regulation of cell adhesion receptors by transforming growth factor- $\beta$ . *J Biol Chem*, 1989, 264(1): 380-388
- [11] Tiwari S, Askari JA, Humphries MJ, et al. Divalent cations regulate the folding and activation status of integrins during their intracellular trafficking. *J Cell Sci*, 2011, 124(10): 1672-1680
- [12] Rossier O, Oceau V, Sibarita JB, et al. Integrins  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 exhibit distinct dynamic nanoscale organizations inside focal adhesions. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(10): 1057-1067
- [13] Fournier HN, Dupé-Manet S, Bouvard D, et al. Integrin cytoplasmic domain-associated protein 1 $\alpha$  (ICAP-1 $\alpha$ ) interacts directly with the metastasis suppressor nm23-H2, and both proteins are targeted to newly formed cell adhesion sites upon integrin engagement. *J Biol Chem*, 2002, 277(23): 20895-20902
- [14] Rantala JK, Pouwels J, Pellinen T, et al. SHARPIN is an endogenous inhibitor of  $\beta$ 1-integrin activation. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(11): 1315-1324
- [15] Zhang X, Jiang G, Cai Y, et al. Talin depletion reveals independence of initial cell spreading from integrin activation and traction. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(9): 1062-1068
- [16] Nagae M, Re S, Mihara E, et al. Crystal structure of  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin ectodomain: atomic details of the fibronectin receptor. *J Cell Biol*, 2012, 197(1): 131-140
- [17] Lawson C, Lim ST, Uryu S, et al. FAK promotes recruitment of talin to nascent adhesions to control cell motility. *J Cell Biol*, 2012, 196(2): 223-232
- [18] Wehrle-Haller B. Structure and function of focal adhesions. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(1): 116-124
- [19] Kong F, García AJ, Mould AP, et al. Demonstration of catch bonds between an integrin and its ligand. *J Cell Biol*, 2009, 185(7): 1275-1284
- [20] Ezratty EJ, Bertaux C, Marcantonio EE, et al. Clathrin mediates integrin endocytosis for focal adhesion disassembly in migrating cells. *J Cell Biol*, 2009, 187(5): 733-747
- [21] De Franceschi N, Arjonen A, Elkhatab N, et al. Selective integrin endocytosis is driven by interactions between the integrin  $\alpha$ -chain and AP2. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(2): 172-179
- [22] Lakshminarayan R, Wunder C, Becken U, et al. Galectin-3 drives glycosphingolipid-dependent biogenesis of clathrin-independent carriers. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(6): 592-603
- [23] Astro V, Tonoli D, Chiaretti S, et al. Liprin- $\alpha$ 1 and ERC1 control cell edge dynamics by promoting focal adhesion turnover. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 33653
- [24] Nader GPF, Ezratty EJ, Gundersen GG. FAK, talin and PIPKI $\gamma$  regulate endocytosed integrin activation to polarize focal adhesion assembly. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(5): 491-503
- [25] Eva R, Crisp S, Marland JRK, et al. ARF6 directs axon transport and traffic of integrins and regulates axon growth in adult DRG neurons. *J Neurosci*, 2012, 32(30): 10352-10364
- [26] Eva R, Dassie E, Caswell PT, et al. Rab11 and its effector rab coupling protein contribute to the trafficking of  $\beta$ 1 integrins during axon growth in adult dorsal root ganglion neurons and PC12 cells. *J Neurosci*, 2010, 30(35): 11654-11669
- [27] Dozynkiewicz MA, Jamieson NB, 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): 131-145
- [28] Arjonen A, Alanko J, Veltel S, et al. Distinct recycling of active and inactive  $\beta$ 1 integrins. *Traffic*, 2012, 13(4): 610-625
- [29] Margadant C, Kreft M, de Groot DJ, et al. Distinct roles of talin and kindlin in regulating integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 function and trafficking. *Curr Biol*, 2012, 22(17): 1554-1563
- [30] Haeger A, Wolf K, Zegers MM, et al. Collective cell migration: guidance principles and hierarchies. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(9): 556-566
- [31] Galbraith CG, Yamada KM, Galbraith JA. Polymerizing actin fibers position integrins primed to probe for adhesion sites. *Science*, 2007, 315(5814): 992-995
- [32] Schedin P, Keely PJ. Mammary gland ECM remodeling, stiffness, and mechanosignaling in normal development and tumor progression. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(1): a003228
- [33] Peuhu E, Kaukonen R, Lerche M, et al. SHARPIN regulates collagen architecture and ductal outgrowth in the developing mouse mammary gland. *EMBO J*, 2017, 36(2): 165-182
- [34] Ehrlicher AJ, Nakamura F, Hartwig JH, et al. Mechanical strain in actin networks regulates FilGAP and integrin binding to filamin A. *Nature*, 2011, 478(7368): 260-263
- [35] Baldassarre M, Razinia Z, Brahme N, et al. Filamin A controls matrix metalloprotease activity and regulates cell invasion in human fibrosarcoma cells. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt16): 3858-3869
- [36] Hodivala-Dilke KM, McHugh KP, Tsakiris DA, et al.  $\beta$ 3-integrin-deficient mice are a model for Glanzmann

- thrombasthenia showing placental defects and reduced survival. *J Clin Invest*, 1999, 103(2): 229-238
- [37] Wilson RW, Ballantyne CM, Smith CW, et al. Gene targeting yields a CD18-mutant mouse for study of inflammation.. *J Immunol*, 1993, 151(3): 1571-1578
- [38] Moser M, Nieswandt B, Ussar S, et al. Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med*, 2008, 14(3): 325-330
- [39] Ussar S, Moser M, Widmaier M, et al. Loss of Kindlin-1 causes skin atrophy and lethal neonatal intestinal epithelial dysfunction. *PLoS Genet*, 2008, 4(12): e1000289
- [40] Georges-Labouesse E, Messaddeq N, Yehia G, et al. Absence of integrin  $\alpha 6$  leads to epidermolysis bullosa and neonatal death in mice. *Nat Genet*, 1996, 13(3): 370-373
- [41] Fässler R, Meyer M. Consequences of lack of beta 1 integrin gene expression in mice. *Genes Dev*, 1995, 9(15): 1896-1908
- [42] Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Embryonic mesodermal defects in  $\alpha 5$  integrin-deficient mice. *Development*, 1993, 119(4): 1093-1105
- [43] Monkley SJ, Zhou XH, Kinston SJ, et al. Disruption of the talin gene arrests mouse development at the gastrulation stage. *Dev Dyn*, 2000, 219(4): 560-574
- [44] Montanez E, Ussar S, Schifferer M, et al. Kindlin-2 controls bidirectional signaling of integrins. *Genes Dev*, 2008, 22(10): 1325-1330
- [45] Liu W, Draheim KM, Zhang R, et al. Mechanism for KRIT1 release of ICAP1-Mediated suppression of integrin activation. *Mol Cell*, 2013, 49(4): 719-729
- [46] Jung J, Kim JM, Park B, et al. Newly identified tumor-associated role of human Sharpin. *Mol Cell Biochem*, 2010, 340(1-2): 161-167
- [47] Kiema T, Lad Y, Jiang P, et al. The molecular basis of filamin binding to integrins and competition with talin. *Mol Cell*, 2006, 21(3): 337-347
- [48] Nieves B, Jones CW, Ward R, et al. The NPIY motif in the integrin  $\beta 1$  tail dictates the requirement for talin-1 in outside-in signaling. *J Cell Sci*, 2010, 123(8): 1216-1226
- [49] Chang DD, Wong C, Smith H, et al. ICAP-1, a Novel  $\beta 1$  integrin cytoplasmic domain-associated protein, binds to a conserved and functionally important NPXY sequence motif of  $\beta 1$  integrin. *J Cell Biol*, 1997, 138(5): 1149-1157
- [50] Bouvard D, Aszodi A, Kostka G, et al. Defective osteoblast function in ICAP-1-deficient mice. *Development*, 2007, 134(14): 2615-2625
- [51] Oxley CL, Anthis NJ, Lowe ED, et al. An integrin phosphorylation switch. *J Biol Chem*, 2008, 283(9): 5420-5426
- [52] Nevo J, Mai A, Tuomi S, et al. Mammary-derived growth inhibitor (MDGI) interacts with integrin  $\alpha$ -subunits and suppresses integrin activity and invasion. *Oncogene*, 2010, 29(49): 6452-6463
- [53] Yang J, Ma YQ, Page RC, et al. Structure of an integrin  $\alpha \text{IIb} \beta 3$  transmembrane-cytoplasmic heterocomplex provides insight into integrin activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(42): 17729-17734
- [54] Huang MW, Lu L, Lin CD, et al. LRP12 is an endogenous transmembrane inactivator of  $\alpha 4$  integrins. *Cell Rep*, 2023, 42(6): 112667
- [55] Pinco KA, He W, Yang JT.  $\alpha 4 \beta 1$  integrin regulates lamellipodia protrusion via a focal complex/focal adhesion-independent mechanism. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(9): 3203-3217
- [56] Liu S, Thomas SM, Woodside DG, et al. Binding of paxillin to  $\alpha 4$  integrins modifies integrin-dependent biological responses. *Nature*, 1999, 402(6762): 676-681