

综述



周菁, 北京大学基础医学院生理学与病理生理学系研究员、博士生导师。研究血管稳态维持和动脉粥样硬化等血管疾病发病的生物力学基础, 以通讯作者在*Circ Res*、*Proc Natl Acad Sci USA*、*Adv Sci*、*Biomaterials*等学术期刊发表论文多篇。担任中国生物医学工程学会生物力学专业委员会委员、中国生理学会基质生物学专业委员会委员等。获得国家自然科学基金委员会优秀青年科学基金、重大研究计划等项目资助。

细胞质磷脂酶A2与力学信号转导

樊林玮, 周菁*

(北京大学基础医学院, 生理学与病理生理学系, 血管稳态与重构全国重点实验室, 国家卫生健康委员会心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要: 细胞拥有感知周围微环境的能力, 细胞的行为与微环境有密切的关系, 但是微环境影响细胞行为的机制未被探明。近年来, 很多研究提出, 细胞的这种感知能力很大部分来自于细胞核。本文介绍了一种新发现的细胞核的力学传感器——细胞质磷脂酶A2(cPLA2)的力学信号转导功能。它能够感受不同类型的力学刺激, 通过易位到核膜上, 激活下游不同信号通路从而调控细胞功能。对cPLA2的深入认识将为进一步探索细胞核的力学信号感知功能提供新的思路。

关键词: 细胞质磷脂酶A2; 细胞力学微环境; 力学传感器; 核膜张力

Cytoplasmic phospholipase A2 and mechanical signal transduction

FAN Linwei, ZHOU Jing*

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, National Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, National Health Commission; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China)

Abstract: Cells possess the remarkable capacity to assess and interpret their surrounding microenvironment. The behavior of cells is intimately intertwined with the influence exerted by this microenvironment. However, the precise mechanisms through which various environmental factors impact cells remain largely unknown. In recent years, numerous investigations have postulated that the nucleus plays a pivotal role in its perceptual capabilities. This paper reviews the functional role of a recently identified nuclear mechanical sensor known as

收稿日期: 2023-05-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82270419)

第一作者: E-mail: 1710305135@pku.edu.cn

*通信作者: E-mail: jzhou@bjmu.edu.cn

cytoplasmic phospholipase A2 (cPLA2). Remarkably, cPLA2 exhibits the ability to detect diverse forms of mechanical stimuli, is capable of translocating to the nuclear membrane, and subsequently activates distinct downstream signaling pathways, thereby modulating various cellular functions. A comprehensive understanding of cPLA2 paves the way for novel avenues of exploration into the nucleus' ability to perceive mechanical signals.

Key Words: cytoplasmic phospholipase A2; cellular mechanical microenvironment; mechanical sensor; nuclear membrane tension

机体的细胞处于复杂且变化的微环境(cellular microenvironment)中。胞外微环境主要是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、细胞和间质液的有组织组合,通过物理信号和生化信号影响细胞表型^[1]。其中,ECM是由胶原蛋白、蛋白聚糖、弹性蛋白、纤连蛋白、层黏连蛋白和其他几种糖蛋白组成的非细胞三维大分子交联网络^[2]。越来越多的研究表明,细胞的行为和命运与细胞的力学微环境(mechanical microenvironment)的变化密切相关。ECM一方面充当介质,将外部应力或应变传递给细胞^[3];另一方面,ECM的固有物理特性(如刚度、黏弹性、微纳拓扑结构、几何形貌等)也是细胞力学微环境中的重要力学因素^[4]。

细胞通过力学信号转导的过程感知微环境中的力学信号并将其转化为生化信号^[5]。对这种信号转导的干扰可能影响组织与器官发育、影响组织与器官功能甚至导致各种疾病^[6],因此,探索新的力学感受器和力学信号转导机制已成为力学生物学研究的前沿和热点之一。除了位于细胞膜表面的力学传感器外,细胞核这一细胞内刚度最高的细胞器和细胞内遗传物质储存、复制以及基因转录发生的中心,其在力学信号转导和细胞功能调控中的作用日益引起研究者的重视^[7]。

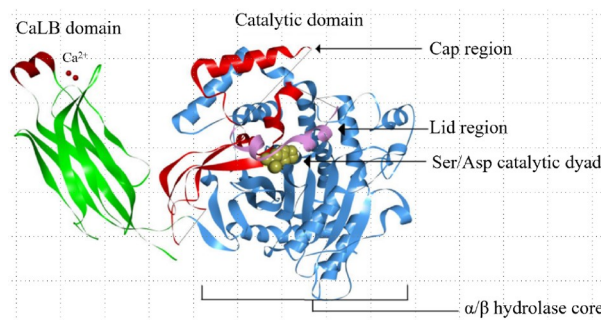
1 cPLA2的结构与功能

细胞质磷脂酶A2(cytosolic phospholipase A2, cPLA2)属于磷脂酶A2(PLA2)家族,这是一种最近发现的细胞核的力学传感器。1986年,cPLA2在人类中性粒细胞裂解液中被Alonso等^[8]发现。PLA2可水解甘油磷脂的sn-2酰基键,释放溶血磷脂和游离脂肪酸——主要是多不饱和脂肪酸。PLA2分为六个亚家族,分别是细胞质PLA2(cPLA2)、钙不依赖性PLA2(iPLA2)、分泌PLA2(sPLA2)、溶酶体

PLA2、血小板激活因子(PAF)乙酰水解酶和脂肪特异性PLA2^[9]。作为最重要的PLA2亚型之一,cPLA2存在于大多数哺乳动物细胞中,对含有花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的磷脂优先水解^[10]。

cPLA2含有两个功能不同的结构域:Ca²⁺依赖性脂质结合结构域(CaLB),也称为C2结构域,以及催化结构域^[11]。两个结构域通过柔性铰链连接在一起。CaLB结构域包含八个反平行的 β -折叠。催化结构域分别由14个 β -折叠和13个 α -螺旋组成,且具有由Ser/Asp对组成的活性位点。其中,10个 β -折叠和9个 α -螺旋构成催化结构域的核心(α/β 水解酶核心)。剩余的4个 β -折叠和4个 α -螺旋(残基370-548)形成一个“帽”区域。在“帽”区域内,有一串氨基酸(残基413-457)阻止脂质底物进入酶的非活性形式的活性位点,充当闭合的“盖子”^[11,12]。

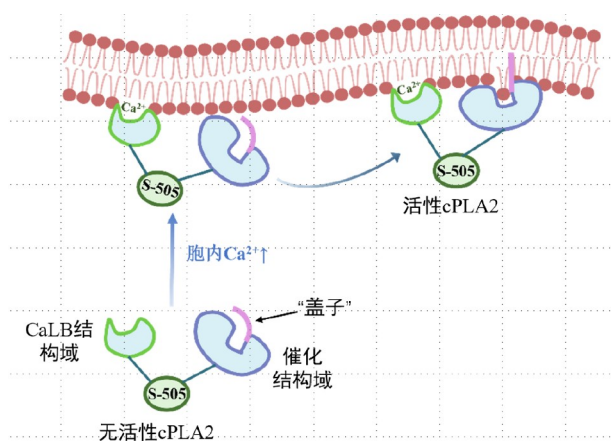
CaLB结构域和催化结构域是cPLA2发挥活性必需的。Ca²⁺离子不影响cPLA2的催化活性,但可以通过募集Ca²⁺离子与CaLB结构域结合,促进酶与脂质双层的锚定。催化结构域不会深入脂质双层,但它富含带正电荷的氨基酸残基,能与膜磷脂的带负电荷基团通过静电相互作用结合。当酶处于非活性状态时,活性位点被“盖子”覆盖住



cPLA2由Ca²⁺依赖性脂质结合结构域(CaLB)、柔性铰链以及催化结构域组成

图1 cPLA2结构^[10]

并防止任何脂质底物到达活性位点。与脂质双层结合后, cPLA2经历变构激活, “盖子”打开, 使磷脂底物在膜上重新定位, 并将其抬起, 直到花生四烯基结合的磷脂底物的第一个顺式双键到达膜表面, 最终允许脂质底物与活性位点结合并激活酶^[10,13]。这也解释了cPLA2对含AA的磷脂的偏好。



失活cPLA2的CaLB结构域与 Ca^{2+} 结合, 在Ser-505位点磷酸化的协同作用下, cPLA2变构激活。膜磷脂重新定位, 与cPLA2活性位点疏水作用结合

图2 cPLA2与核膜结合激活机制图

2 cPLA2的活性调控机制

cPLA2的活性通过多种机制调控, 如 Ca^{2+} 离子浓度、cPLA2的磷酸化水平与底物磷脂的组成和状态^[14]。

2.1 Ca^{2+} 离子浓度

细胞内 Ca^{2+} 离子虽然不影响cPLA2的酶催化活性, 但细胞内钙水平的增加是激活cPLA2的必要条件^[13]。当细胞内 Ca^{2+} 离子浓度增加时, cPLA2的钙结合域与 Ca^{2+} 结合。这种结合强化了CaLB结构域与核膜的结合并优化了cPLA2的局部电荷和主链构象, 促进了cPLA2与磷脂膜的相互作用^[12]。

2.2 cPLA2的磷酸化水平

cPLA2 CaLB结构域和催化结构域间柔性铰链区域中氨基酸残基的磷酸化能增加cPLA2的结合亲和力和催化效率。这种磷酸化导致cPLA2的构象变化, 使催化结构域更靠近膜表面^[12]。研究表明, cPLA2-Ser505残基的磷酸化是cPLA2易位至双层膜的另一个重要因素。体外研究表明, cPLA2的磷酸化通过增加膜停留时间和cPLA2与核周膜的结合亲

和力来增强其活性^[13]。在 Ca^{2+} 水平升高的情况下, cPLA2-Ser505残基的突变也表现出cPLA2核膜易位的延迟, 表明Ser505的磷酸化与 Ca^{2+} 介导的激活是协同作用^[10]。多种激酶负责cPLA2的磷酸化。之前的研究表明, cPLA2-Ser505残基的磷酸化主要是由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)介导的^[15]。平滑肌细胞受到毒蕈碱受体m1/2的刺激时, MAPK和Erk1/2通过磷酸化激活cPLA2^[16]。在巨噬细胞和中性粒细胞中, 集落刺激因子1(colony-stimulating factor 1, CSF1)刺激MAPK磷酸化cPLA2^[17]。对于阿尔茨海默病患者, 低聚淀粉样蛋白- β 的积累以空间特异性方式诱导MAPK介导大脑的cPLA2激活^[18]。

2.3 底物磷脂的组成和状态

PLA2本质上是两亲性的, 仅在水/脂质界面起作用, 作用于磷脂组装体而不是孤立的单一磷脂。PLA2的活性受磷脂组成和底物磷脂相状态的调节。因此, 许多环境因素会影响PLA2的催化速率, 包括带负电荷的磷脂、底物主相变温度附近、流体-凝胶相共存、填充缺陷、脂质侧向堆积密度、脂质突起和膜曲率等^[19]。核膜张力或曲率的改变可以改变核膜磷脂的堆积和组成。一项关键的研究报道, 在大的单层脂质体中, 渗透拉伸可以调节双层磷脂对PLA2作用的敏感性^[20]。最近, 在一些细胞类型中已经证明, 细胞膨胀促进PLA2的激活(通常是cPLA2)^[19,21]。锚蛋白重复序列被认为参与了某些色氨酸通道的机械敏感, 可能在PLA2调节中发挥类似的作用^[22]。

3 cPLA2的力学转导功能

3.1 细胞核感知细胞力学微环境变化

机体内的细胞处于复杂且动态变化的微环境中。基质力学微环境是细胞赖以生存的基础, 而细胞拥有测量和感知周围环境的能力, 如局部细胞密度、组织空隙大小等^[23]。但是很多细胞感知基质力学微环境环的机制未被探明, 近年来很多研究提出细胞的这种精确的测量能力来自细胞核。

核-细胞骨架连接(linker of nucleus and cytoskeleton, LINC)是由以血影蛋白重复蛋白(nuclear envelope spectrin repeat proteins, Nesprin)和SUN结构域蛋白为主体的跨膜蛋白复合体^[24]。

Nesprin向外与胞质的细胞骨架相连接,向内通过SUN蛋白锚定内核膜下致密的细胞核纤层。胞外应力通过肌动蛋白微丝微管等细胞骨架传递,通过LINC复合体-核纤层将力传递到细胞核^[25,26]。已建立的细胞核机械传感机制有:(1)某些核膜蛋白有机械敏感性,如某些离子通道蛋白和cPLA2等^[27];(2)核孔复合物对核膜张力高敏感,升高的核膜张力促进核质运输和拉伸离子通道的打开^[28];(3)力学信号诱导的染色质结构改变能影响基因的表达^[29];(4)有些研究猜测核力学信号传感能影响核内生物分子凝聚物液发生液-液相分离^[30]。

3.2 cPLA2活性受细胞力学微环境影响

研究发现,细胞力学微环境中很多不同类型的力学信号均可以影响cPLA2的活性。

3.2.1 细胞肿胀与cPLA2活性

组织损伤中,细胞由于组织压力引起病理性细胞肿胀。研究表明,病理性细胞肿胀与游离脂肪酸(包括AA及其代谢物)水平升高和白细胞募集有关,且病理性细胞肿胀对炎症级联反应的激活与细胞裂解无关^[31]。在受伤的斑马鱼幼鱼中,鱼鳍组织的损伤导致伤口边缘的细胞由于渗透而肿胀,引起Ca²⁺瞬变并激活cPLA2-AA信号通路,产生炎症介质并诱导炎症^[21]。增加斑马鱼所处液体的渗透压可阻止伤口边缘的细胞肿胀和白细胞趋化因子的产生。

1997年,有研究发现,Ehrlich细胞在低渗暴露的前两分钟内,3H标记的AA释放速率比在正常渗透压下观察到的释放速率高3.3倍,细胞肿胀还导致14C-硬脂酸标记的溶血磷脂酰胆碱的产生增加,表明cPLA2被细胞肿胀激活^[32]。抑制cPLA2磷酸化的情况下,低渗诱导的cPLA2易位效率并未改变,表明细胞肿胀通过一种新机制触发cPLA2的易位和激活^[21]。这些研究都只证明了cPLA2在力学信号转导中的作用,细胞具体如何感知组织损伤以激活cPLA2当时尚不清楚。

2016年,Enyedi等^[21]通过在HeLa细胞中重建细胞肿胀诱导的cPLA2激活,发现细胞核通过cPLA2将细胞肿胀的力学信号转导为促炎类花生酸信号传导,在炎症中发挥机械传感器的作用。细胞肿胀诱导cPLA2核膜易位,并且这种易位依赖Ca²⁺信号。Ca²⁺洗脱后观察cPLA2的膜解离情况,

发现在非肿胀细胞核上cPLA2解离的速度比在肿胀细胞核上快,从而表明细胞肿胀条件下cPLA2与核膜的相互作用更加稳定。细胞肿胀诱导细胞核肿胀、核膜张力的增加导致核膜上的褶皱舒展,核膜磷脂双分子层更加疏松,通过增强细胞核膜疏水插入来激活cPLA2^[33]。

3.2.2 几何限制与cPLA2活性

2015年,有研究人员发现,通过限制细胞的方式对细胞施加物理压力,会导致之前静止的细胞开始快速移动,并发现由细胞核负责感知压力的变化,触发导致细胞运动的信号级联^[34]。这种形态动力学迁移不仅存在于各种其他细胞类型中,也存在于未分化的胚胎祖细胞中^[35-38]。这表明细胞能感知压力变化,并根据受限组织微环境中的细胞形状变形调节细胞运动。研究人员在人类癌细胞中进行了小分子筛选,确定了cPLA2为细胞内Ca²⁺依赖的核膜机械力敏感蛋白^[39,40]。

2020年,Lomakin等^[40]分别限制HeLa细胞高度为10 μm和5 μm、限制高度为5 μm时,核膜表面积增大,核膜褶皱消失;限制高度为10 μm时cPLA2定位在核质中,限制高度为5 μm时更多定位到核膜。2022年,本课题组使用2D微图案基板限制细胞几何形状,结果发现,与方形细胞相比,狭长细胞中核机械感受蛋白cPLA2处于活化的状态,特征为核膜表面积增大进而将cPLA2向核膜募集^[41]。

限制细胞高度后细胞的形状变化导致内核膜展开和cPLA2-AA通路的激活,通过蛋白磷酸化直接和间接调节肌球蛋白Ⅱ(myosin Ⅱ)的活性,使myosin Ⅱ募集到细胞皮层,导致肌动蛋白-肌球蛋白细胞骨架收缩^[39]。细胞骨架产生的机械力通过细胞骨架和LINC复合体的连接体传递到细胞^[24]。增加的肌动球蛋白收缩性会诱导核膜展开^[21]。核膜张力的增加会触发钙依赖性核质磷脂酶cPLA2向核膜的募集和激活。cPLA2的激活加速刺激肌动球蛋白的收缩性,从而形成正反馈回路^[24,40]。

3.2.3 机械牵张与cPLA2活性

2004年,Alexander等^[42]发现,机械牵张诱导兔近端肾小管细胞cPLA2磷酸化水平增加被激活,随后的AA快速释放,导致细胞外信号调节激酶1和2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/

2)磷酸化激活。轻度牵张条件能诱导A549细胞mRNA水平上调,以及cPLA2迅速磷酸化导致活性增加。研究表明,这是通过MEK-ERK和PI3K-AKT通路独立诱导的cPLA2磷酸化^[43]。

3.2.4 基质刚度与cPLA2表达

2020年, Berhan等^[44]研究发现, 基质刚度能广泛调节人肺成纤维细胞中类花生酸生物合成酶的表达。与在硬塑料培养板上的常规培养相比, 在软胶原水凝胶或球体中培养人肺成纤维细胞能通过p38MAPK信号通路调节诱导cPLA2表达增加。

3.3 cPLA2作为力学传感器的机制探究

研究表明, 力学刺激诱导的cPLA2的膜易位主要由其N端C2结构域驱动。cPLA2-C2结构域的钙结合环(calcium binding ring, CBR)包含Ca²⁺结合残基和两个暴露的疏水氨基酸簇, 可促进膜结合和侵入^[45]。Ca²⁺离子中和脂质头基的表面负电荷, 而CBR1和CBR3插入脂质双层并与脂质的碳氢化合物相互作用。研究表明, 膜张力增加了C2结构域的Ca²⁺敏感性, 降低了与核膜结合所需的Ca²⁺浓度; 膜张力还能增加C2结构域的膜亲和力^[20]。核膜拉伸将脂质头基拉开, 为部分插入留出空间, 从而增加了潜在吸附位点的数量^[20]。作为核纤层的关键组成部分, Lamin A的表达水平已被证明与核刚度相关。过表达Lamin A能阻止核膜拉伸以及力学传感器如cPLA2的激活^[46]。

核膜张力依赖性的cPLA2激活还需要细胞骨架和细胞核之间的完整连接。研究通过阻断肌动球蛋白活性或表达DN-KASH破坏LINC复合体, 显著降低了核膜上的cPLA2积累, 并且可以通过限制细胞形状来挽救^[47]。

4 cPLA2感知力学信号对细胞功能的调控

核膜张力的改变发生在许多病理生理情况下。细胞扩散、快速增殖的癌细胞, 低渗、缺血或坏死细胞肿胀以及白细胞外渗和通过受限组织间隙的快速迁移都伴随着核膜张力的增加^[48-51]。这意味着cPLA2在许多不同条件下都有可能感受机械信号做出反应并调控细胞功能。

4.1 cPLA2感知力学信号从而调控细胞的收缩功能

cPLA2感知力学信号可以调控细胞的收缩性

和运动水平。癌细胞利用细胞核感知机械狭窄的环境机制, 提高运动能力从而逃脱狭窄的环境^[24], 这意味着cPLA2可以成为癌症治疗的目标。用小分子抑制剂下调cPLA2的活性可能会干扰肿瘤细胞脱离原发肿瘤并转移到远处器官的能力^[40]。本课题组发现, 活化的cPLA2会进一步磷酸化PI3K/AKT, 诱导DNMT1从线粒体向核转位; 而线粒体中的DNMT1能通过催化线粒体DNA甲基化影响血管平滑肌细胞的能量代谢抑制细胞收缩功能^[41]。

cPLA2激活释放的AA会引起肌动蛋白细胞骨架行为和其他细胞骨架结构(包括核纤层蛋白、整合素 β 1)的变化。研究表明, 力学信号激活cPLA2能导致肌球蛋白II募集, 从而导致肌动蛋白-肌球蛋白细胞骨架收缩, 从而调节肌动蛋白细胞骨架收缩性和细胞行为, 高收缩性水平进一步导致运动细胞转化并启动细胞变形虫样迁移^[39]。这种机制使细胞能够在发育过程中快速适应其所处的3D组织微环境性。

4.2 cPLA2传感力学信号从而调控细胞周期与增殖

核力传感和传递可能是早期有丝分裂事件的重要参与者。LINC复合体通过以肌球蛋白II依赖性方式促进染色体排列^[52]并协助中心体定位^[53], 从而在早期纺锤体组装中发挥作用。力学信号对细胞周期及其一些关键调节因子的影响也十分关键^[54]。研究表明, 在G₂-M转换期间细胞牵引力会下降, 以允许有丝分裂细胞变圆和有效的细胞分裂, 这期间细胞核膜展开, 激活核膜上拉伸敏感的cPLA2并促进细胞周期蛋白B1的核转位, 有助于及时有效地进行有丝分裂纺锤体装配并防止染色体不稳定, 调节细胞周期进展和细胞分裂以控制组织生长并避免过度增殖^[47]。AAOCF3对cPLA2活性的抑制导致细胞周期蛋白B1核质穿梭显著减少。

4.3 cPLA2信号通路的其他功能

cPLA2激活后的产物有AA和溶血磷脂。AA是一种20碳的omega-6多不饱和脂肪酸, 存在于原核生物和真核生物的细胞膜上。AA的半衰期很短, 可作为环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和细胞色素P450单加氧酶

(cytochrome P450 enzyme system, CYP450)等酶的底物,被加工成二十烷类化合物。其中包括白三烯、前列腺素和其他生物活性脂质,可作为炎症、细胞信号传导和癌变的有效介质^[48,49]。细胞的膜结构和完整性对于所有细胞功能都是必不可少的,AA是膜脂质的一个重要成分,不饱和脂肪酸凭借其不饱和性可以增强细胞膜(包括核膜和线粒体膜)的流动性,膜流动性的改变又能够影响它对核膜张力的敏感性^[50]。AA及其一些代谢物还可激活许多瞬时受体电位TRP通道,其中的部分通道可直接或间接参与细胞对机械刺激的反应。如,TRPV4通道感知低渗应激是由5,6-环氧二十碳三烯酸介导的,它是由细胞色素P450环氧化酶从AA产生的^[51,55]。另一方面,溶血磷脂有助于磷脂重塑、膜扰动和细胞信号传导。溶血磷脂是溶血磷脂酸的前体,被溶血磷脂酶D水解,在细胞增殖、存活和迁移中起重要作用。

5 总结与展望

cPLA2作为一种新发现的细胞核的力学传感器,是力学与生化信号之间的重要连接。cPLA2能够感受不同类型的力学刺激,如细胞肿胀、空间/几何限制、基质刚度等,通过易位到核膜上,激活下游不同信号通路,在细胞周期调控、细胞增殖、细胞收缩运动和细胞代谢调控等方面发挥作用。尽管Ca²⁺与双层磷脂膜的拉伸协同作用足以解释一些力学信号诱导的cPLA2信号通路激活,但是具体机制还需要进一步探索。未来关于cPLA2作为力学信号感受器的研究重点可能包括以下几个方面。(1)目前关于几何限制和渗透压改变诱导cPLA2核膜易位的研究大多集中在肿瘤细胞中。将来需要进一步探索cPLA2是否能在其他不同细胞中传感更多样类型的力学刺激,例如血管壁细胞中的cPLA2能否感知机械牵张和剪切应力等。(2)力学信号诱导的cPLA2核膜易位分子机制不清,有待进一步阐明。(3)需解析力学信号与化学信号激活cPLA2后的信号转导途径的异同。(4) cPLA2活化后释放的AA能否反馈调控核膜的力学敏感性?

参考文献

- [1] Warrick JW, Murphy WL, Beebe DJ. Screening the cellular microenvironment: a role for microfluidics. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2008, 1: 75-93
- [2] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 97: 4-27
- [3] Ma Y, Lin M, Huang G, et al. 3D Spatiotemporal mechanical microenvironment: a hydrogel-based platform for guiding stem cell fate. *Adv Mater*, 2018, 30(49): 1705911
- [4] Nava MM, Raimondi MT, Pietrabissa R. Controlling self-renewal and differentiation of stem cells via mechanical cues. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 1-12
- [5] Liu X, Nakamura F. Mechanotransduction, nanotechnology, and nanomedicine. *J Biomed Res*, 2021, 35(4): 284
- [6] Hannezo E, Heisenberg CP. Mechanochemical feedback loops in development and disease. *Cell*, 2019, 178(1): 12-25
- [7] Miroshnikova YA, Wickström SA. Mechanical forces in nuclear organization. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(1): a039685
- [8] Alonso F, Henson PM, Leslie CC. A cytosolic phospholipase in human neutrophils that hydrolyzes arachidonoyl-containing phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta*, 1986, 878(2): 273-280
- [9] Peng Z, Chang Y, Fan J, et al. Phospholipase A2 superfamily in cancer. *Cancer Lett*, 2021, 497: 165-177
- [10] Khan SA, Ilies MA. The phospholipase A2 superfamily: structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1353
- [11] Dessen A, Tang J, Schmidt H, et al. Crystal structure of human cytosolic phospholipase A2 reveals a novel topology and catalytic mechanism. *Cell*, 1999, 97(3): 349-360
- [12] Burke JE, Hsu YH, Woods VL, et al. A phospholipid substrate molecule residing in the membrane surface mediates opening of the lid region in group IVA cytosolic phospholipase A2. *FASEB J*, 2009, 23(45): 31227-31236
- [13] Das S, Rafter JD, Kim KP, et al. Mechanism of group IVA cytosolic phospholipase A2 activation by phosphorylation. *J Biol Chem*, 2003, 278(42): 41431-41442
- [14] Dennis EA, Cao J, Hsu YH, et al. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 6130-6185
- [15] Lin LL, Wartmann M, Lin AY, et al. cPLA2 is phosphorylated and activated by MAP kinase. *Cell*, 1993, 72(2): 269-278
- [16] Zhou H, Das S, Murthy KS. Erk1/2- and p38 MAP kinase-dependent phosphorylation and activation of cPLA2 by m3 and m2 receptors. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*, 2003, 284(3): G472-G480
- [17] Nahas N, Waterman WH, Sha'afi RI. Granulocyte-

- macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) promotes phosphorylation and an increase in the activity of cytosolic phospholipase A2 in human neutrophils. *Biochem J*, 1996, 313(2): 503-508
- [18] Palavicini JP, Wang C, Chen L, et al. Oligomeric amyloid-beta induces MAPK-mediated activation of brain cytosolic and calcium-independent phospholipase A2 in a spatial-specific manner. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 56
- [19] Mosior M, Six DA, Dennis EA. Group IV cytosolic phospholipase A2 binds with high affinity and specificity to phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate resulting in dramatic increases in activity. *J Biol Chem*, 1998, 273(4): 2184-2191
- [20] Shen Z, Belcheva KT, Jelcic M, et al. A synergy between mechanosensitive calcium- and membrane-binding mediates tension-sensing by C2-like domains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(1): e2112390119
- [21] Enyedi B, Jelcic M, Niethammer P. The cell nucleus serves as a mechanotransducer of tissue damage-induced inflammation. *Cell*, 2016, 165(5): 1160-1170
- [22] Pettus BJ, Bielawska A, Subramanian P, et al. Ceramide 1-phosphate is a direct activator of cytosolic phospholipase A2. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 11320-11326
- [23] Renkawitz J, Kopf A, Stopp J, et al. Nuclear positioning facilitates amoeboid migration along the path of least resistance. *Nature*, 2019, 568(7753): 546-550
- [24] Lombardi ML, Lammerding J. Keeping the LINC: the importance of nucleocytoskeletal coupling in intracellular force transmission and cellular function. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(6): 1729-1734
- [25] Jahed Z, Domkam N, Ornowski J, et al. Molecular models of LINC complex assembly at the nuclear envelope. *J Cell Sci*, 2021, 134(12): jcs258194
- [26] Lombardi ML, Jaalouk DE, Shanahan CM, et al. The interaction between nesprins and sun proteins at the nuclear envelope is critical for force transmission between the nucleus and cytoskeleton. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26743-26753
- [27] Elosgui-Artola A, Andreu I, Beedle AEM, et al. Force triggers YAP nuclear entry by regulating transport across nuclear pores. *Cell*, 2017, 171(6): 1397-1410.e14
- [28] Niethammer P. Components and mechanisms of nuclear mechanotransduction. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2021, 37(1): 233-256
- [29] Luciano M, Xue SL, De Vos WH, et al. Cell monolayers sense curvature by exploiting active mechanics and nuclear mechanoadaptation. *Nat Phys*, 2021, 17(12): 1382-1390
- [30] Kalukula Y, Stephens AD, Lammerding J, et al. Mechanics and functional consequences of nuclear deformations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(9): 583-602
- [31] Bazán NG, Jr. Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain. *Biochim Biophys Acta*, 1970, 218(1): 1-10
- [32] Thoroed SM, Lauritzen L, Lambert IH, et al. Cell Swelling activates phospholipase A2 in ehrlich ascites tumor cells. *J Membrane Biol*, 1997, 160(1): 47-58
- [33] Lichtenbergova L, Yoon ET, Cho W. Membrane penetration of cytosolic phospholipase A2 is necessary for its interfacial catalysis and arachidonate specificity. *Biochemistry*, 1998, 37(40): 14128-14136
- [34] Ruprecht V, Wieser S, Callan-Jones A, et al. Cortical contractility triggers a stochastic switch to fast amoeboid cell motility. *Cell*, 2015, 160(4): 673-685
- [35] Holle AW, Govindan Kuttu Devi N, Clar K, et al. Cancer cells invade confined microchannels via a self-directed mesenchymal-to-amoeboid transition. *Nano Lett*, 2019, 19(4): 2280-2290
- [36] Brunet T, Albert M, Roman W, et al. A flagellate-to-amoeboid switch in the closest living relatives of animals. *eLife*, 2021, 10: e61037
- [37] Liu YJ, Le Berre M, Lautenschlaeger F, et al. Confinement and low adhesion induce fast amoeboid migration of slow mesenchymal cells. *Cell*, 2015, 160(4): 659-672
- [38] Zhao R, Afthinos A, Zhu T, et al. Cell sensing and decision-making in confinement: the role of TRPM7 in a tug of war between hydraulic pressure and cross-sectional area. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw7243
- [39] Venturini V, Pezzano F, Català Castro F, et al. The nucleus measures shape changes for cellular proprioception to control dynamic cell behavior. *Science*, 2020, 370(6514): eaba2644
- [40] Lomakin AJ, Cattin CJ, Cuvelier D, et al. The nucleus acts as a ruler tailoring cell responses to spatial constraints. *Science*, 2020, 370(6514): eaba2894
- [41] Liu H, Liu Y, Wang H, et al. Geometric constraints regulate energy metabolism and cellular contractility in vascular smooth muscle cells by coordinating mitochondrial DNA methylation. *Adv Sci*, 2022, 9(32): 2203995
- [42] Alexander LD, Alagarsamy S, Douglas JG. Cyclic stretch-induced cPLA2 mediates ERK1/2 signaling in rabbit proximal tubule cells. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 551-563
- [43] Letsiou E, Kitsioulis E, Nakos G, et al. Mild stretch activates cPLA2 in alveolar type II epithelial cells independently through the MEK/ERK and PI3K pathways. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(6): 370-376
- [44] Berhan A, Harris T, Jaffar J, et al. Cellular microenvironment stiffness regulates eicosanoid production and

- signaling pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(6): 819-830
- [45] Malmberg NJ, Van Buskirk DR, Falke JJ. Membrane-docking loops of the cPLA2 C2 domain: detailed structural analysis of the proteinmembrane interface via site-directed spin-labeling. *Biochemistry*, 2003, 42(45): 13227-13240
- [46] Lavenus SB, Vosatka KW, Caruso AP, et al. Emerin regulation of nuclear stiffness is required for fast amoeboid migration in confined environments. *J Cell Sci*, 2022, 135(8): jcs259493
- [47] Dantas M, Oliveira A, Aguiar P, et al. Nuclear tension controls mitotic entry by regulating cyclin B1 nuclear translocation. *J Cell Biol*, 2022, 221(12): e202205051
- [48] Aureille J, Buffière-Ribot V, Harvey BE, et al. Nuclear envelope deformation controls cell cycle progression in response to mechanical force. *EMBO Rep*, 2019, 20(9): e48084
- [49] Cathcart MC, Lysaght J, Pidgeon GP. Eicosanoid signaling pathways in the development and progression of colorectal cancer: novel approaches for prevention/intervention. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(3-4): 363-385
- [50] Darios F, Connell E, Davletov B. Phospholipases and fatty acid signalling in exocytosis. *J Physiol*, 2007, 585(3): 699-704
- [51] Vriens J, Watanabe H, Janssens A, et al. Cell swelling, heat, and chemical agonists use distinct pathways for the activation of the cation channel TRPV4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(1): 396-401
- [52] Booth AJ, Yue Z, Eykelenboom JK, et al. Contractile actomyosin network on nuclear envelope remnants positions human chromosomes for mitosis. *Elife*, 2019, 8: e46902
- [53] Stiff T, Echegaray-Iturra FR, Pink HJ, et al. Prophase-specific perinuclear actin coordinates centrosome separation and positioning to ensure accurate chromosome segregation. *Cell Rep*, 2020, 31(8): 107681
- [54] Lambert IH, Pedersen SF, Poulsen KA. Activation of PLA2 isoforms by cell swelling and ischaemia/hypoxia. *Acta Physiol*, 2006, 187(1-2): 75-85
- [55] Watanabe H, Vriens J, Prenen J, et al. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. *Nature*, 2003, 424(6947): 434-438