

细胞接触性抑制运动的研究进展

邓璐林 张吉翔*

(南昌大学第二附属医院, 江西省分子医学重点实验室, 南昌 330006)

摘要 细胞运动迁移广泛存在于各种病理生理过程中, 如胚胎的发育、损伤修复、免疫应答、肿瘤转移。接触性抑制作为与细胞运动迁移有关的机制之一, 表现为细胞在运动过程中, 与其它的细胞发生了接触后, 将其伪足缩回, 并改变运动的方向。更重要的是, 细胞间接触性抑制的丧失是恶性肿瘤发生转移很重要的一步。该文就接触性抑制是如何发生及其分子机制进行综述。

关键词 接触性抑制; 细胞运动; 肿瘤的转移

细胞运动的接触性抑制(contact inhibition of locomotion, CIL)现象, 是指生理或病理情况下, 细胞在运动迁移中与其它细胞发生接触后, 改变其运动方向的一种现象。

接触性抑制运动最早是在上个世纪五十年代到六十年代间, 由Abercrombie和Heaysman^[1]在体外培养成鸡胎心成纤维细胞时发现的。他们将鸡胎心成纤维细胞在玻璃培养皿上种植培养, 形成两个相距很近的细胞集落, 当两个细胞集落由于运动而进入彼此的接触区以后, 并没有像预想的那样相互堆积成团, 而是表现为相互接触的细胞将它们伸出的伪足缩回, 并改变其运动的方向, 他们将这种现象称之为“接触性抑制”^[1-3]。在近一个世纪的研究中, 得到了很多关于细胞形态学的详尽描述, 包括在细胞的迁移运动中细胞极性的调控, 以及突触的运动。形成了一个重要的概念: 细胞的迁移运动并不是单一细胞的个体行为, 而是在与其它细胞的相互作用中发生的。即便是像免疫细胞这种个体行为能力很强的细胞, 在其迁移过程中也不得不与其它非运动型细胞发生相互作用。因此, 细胞必须要有一套它们自己的运动机制来适应这一普遍存在的相互作用。这也是科学家们花了近几十年的时间想要搞明白的, 他们称之为“细胞的社会学行为(social behavior of cells)”^[1]。尽管如此, CIL在细胞的迁移过程中是如何发生及如何起作用的并没有完全弄清楚。

细胞的迁移运动对于多器官生物的生长发育以及很多生理病理过程都是非常重要的, 譬如中枢神经系统的发育、组织的损伤修复、免疫应答等等。若这种生物学行为发生了改变或者缺失, 则会引起

某些疾病的产生, 譬如脂肪沉淀综合征、慢性炎症反应综合征、肿瘤的转移。而CIL在细胞的迁移运动中发挥了很重要的作用, 特别是当人们发现恶性肿瘤的侵袭及转移可能与CIL的减弱或缺失有关时, 人们开始对CIL表现出极大的兴趣^[4]。

1 CIL的类型

CIL有两种类型, 一种是同型CIL, 顾名思义, 即是CIL发生在同型细胞之间, 最经典的如神经冠细胞, Carlos等^[5]在神经冠细胞的体外培养过程观察到, 当两个神经冠细胞彼此接触时即表现出CIL的特性, 而与中胚层或者内胚层细胞接触时, 则表现出侵袭特性^[6-7]; 另一种是异型CIL, 则是CIL发生在异型细胞之间, 如鸡胚心成纤维细胞在与肌成纤维细胞接触时所表现出来的CIL^[8]。

2 细胞运动

单一细胞的运动目前研究得较为透彻了, 细胞通过肌动蛋白的聚合作用产生动力, 形成大量的板状伪足和少量的丝状伪足。细胞粘附于基质上, 收缩并产生运动。而在多器官生物的生长发育过程中, 细胞的迁移运动大多是以多细胞群(collective cells)的形式发生的。多细胞群的运动形式多种多样, 有片层运动(sheet migration), 是指细胞在向前运动的过程中仍然维持其原有结构的紧密性和连续性, 运

收稿日期: 2011-05-24 接受日期: 2011-08-28

国家自然科学基金(No.30360037)资助项目

*通讯作者。Tel: 0791-6292706, Fax: 0791-6262262, E-mail: jixiangz@

163.com

动的方向是统一的, 是由前导细胞决定的, 如在伤口愈合过程中上皮细胞的运动。最近通过对片层运动中单个细胞的运动轨迹以及其突触变化的详尽观察, 发现位于游离缘的细胞和尾随的细胞都具有很强的运动活性, 而位于游离缘的细胞则具有更大的运动活性并产生了更多突触, 因此称这类细胞为前导细胞或先驱细胞(leaders or pioneers), 并且由于产生了游离缘, 前导细胞发生了极化, 因而具有了方向性, 研究发现, 任何能够提高前导细胞运动活性的因素也能提高整个细胞群的运动速度^[9-10]。有抽芽运动(sprouting), 其特点是多细胞运动从一个已存在结构中通过萌芽的形式产生了一个多细胞运动体(moving multi-cellular outgrowth), 其中含有一个顶端细胞(tip cell), 维持着与原有细胞群结构的紧密联系, 然后如同片层运动中的前导细胞一样, 顶端细胞也发生了极化, 引导着多细胞群的运动方向。不同的是, 顶端细胞的运动方向显然要自由得多, 并且更容易受到各类因子的影响。这类运动主要有内皮细胞形成脉管系统以及气管支气管的形成^[11]。有分枝运动(branching), 这种多细胞群运动并不依赖于唯一的顶端细胞, 而是涉及了大量的内部细胞的重组, 通过这种运动模式, 形成非常精细的结构, 如肺泡、肾小球等。还有流式运动(streams), 即多细胞群在运动中, 彼此之间排列的非常疏松, 细胞成狭长型并且也产生极性。细胞的运动相对来说比较快, 常常超过了 $1 \mu\text{m}/\text{min}$, 如神经冠细胞和哺乳动物内胚层细胞以及在乳腺癌细胞就是以这种方式移动^[5,9]。尽管运动的形式多种多样, 然而在各种形式的多细胞运动中, 都表现为通过对细胞伪足运动活性不同程度的抑制来维持其运动的方向性、组织性与协调性, 可以设想, 在一个细胞密度很高的群体中, 当一个细胞频繁与其他的细胞发生了CIL, 那么相对稳定的聚集就可以建立起来了。而且似乎CIL导致了细胞间的粘附和分离频繁的发生, 而位于这一多细胞群中的细胞就可以产生相关的运动或者改变方向^[12]。

近年来研究发现, 多细胞运动所表现出的CIL行为与单细胞运动所表现出来的并不完全一致。如上所述, 当单独的两个细胞发生接触时表现出典型的CIL现象, 即细胞的彼此分离, 并改变运动的方向; 而当两群细胞发生接触时, 只有位于多细胞群边缘的细胞才能发生极化并很快的相互分离, 而位于多细胞群中央的内团细胞(inner cells)则仅仅表现为随

意的运动, 或是原地打转, 或是只能前进很短的距离^[5], 但若是那些内团细胞由于损伤或者是人为地除去其周围的细胞而暴露成为边缘细胞的时候, 则也会表现出极化, 从而产生CIL现象^[4,7,9]。因此认为, CIL抑制多细胞群的内团细胞突触的形成, 而促进边缘细胞产生伪足, 并使这些细胞成为前导细胞而引起整群细胞的运动迁移。除此之外, 人们还发现那些表现出CIL现象的细胞不会相互叠加成团, 而是表现为单层细胞或者散在细胞^[8]。

3 CIL现象发生的细胞水平

那么CIL是究竟如何发生的呢? 首先, 我们要了解与细胞运动有关的细胞器, 即细胞骨架, 是位于细胞内的纤维状蛋白细丝, 包括微管、微丝和中间丝, 而尤其是由肌动蛋白组成的一种微丝骨架, 在细胞运动过程中扮演了非常重要的角色, 肌动蛋白是真核细胞中最丰富的蛋白, 也是运动细胞伪足中最主要的结构成分, 包括片状伪足(支配成纤维细胞和许多运动型细胞边缘的蛋白突起)和丝状伪足(主要存在于运动型细胞和神经细胞)。其次, CIL并不是一种独立的细胞学行为, 而是在细胞的运动中发生的, 并且影响细胞的运动。为了更好的了解CIL现象是如何发生的, 我们可以设想用两个单一的细胞相互接触来简单模拟这一过程, 下面就简要说明典型的CIL所包括的一系列连续的活动: (1) 细胞与细胞相互接触; (2) 细胞接触面的伪足的运动被抑制而缩回; (3) 细胞接触面的对应面形成新的伪足; (4) 细胞继而向相反的方向运动(图1)。当然实际上, 这一过程显然要复杂得多。

4 CIL现象发生的分子水平

在这个领域的研究还不是很充分, 尽管如此, 我们还是认为, CIL是通过如下两套机制来完成的。(1) 细胞要有能够感受与其它细胞的接触的感受器, 这就需要以位于细胞表面的某类分子为介导, 并产生相关的受体—配体作用; (2) 那些具有调节能力的分子要将这种信号传递到效应器产生效应, 即细胞通过某种分子机制, 使细胞的接触面的突触缩回, 并在其他的方向形成新的伪足。下面, 我们将仔细的讨论下有关这两个机制的分子机制。

4.1 CIL中细胞表面的粘附机制

很多研究都证明, 联系细胞与细胞粘附的分子,

也很可能是调节CIL的分子^[13-14]。尽管CIL是细胞的排斥和分散,似乎CIL与细胞粘附是矛盾的,但是它也需要粘附加强彼此的联系使得细胞与细胞间的信号得以传导。事实上,在CIL现象中细胞突触缩回以前细胞彼此碰撞而产生的不稳定的粘附位点已经在体外培养中观察到^[13]。而且粘附因子不仅仅是行使了粘附机制,它们也作为配体—受体机制在细胞信号传导中发挥着重要的作用^[13-14]。

其中最重要的分子家族就是钙粘着蛋白(cadherin)。钙粘着蛋白是细胞表面跨膜糖蛋白,包括E(表皮)—钙粘着蛋白, N(神经)—钙粘着蛋白和P(胎盘)—钙粘着蛋白,其质膜尾区与连环蛋白(包括p120和 α -、 β -、 γ -连环蛋白)相结合,形成钙粘着蛋白—连环蛋白复合体(cadherin-catenin complex),调节 Ca^{2+} 依赖的同型细胞间的粘附,并通过激活细胞内的某些信号分子参与调节细胞骨架的不对称分布及细胞极性的建立。如研究得比较多的E-钙粘着蛋白(E-cad),由胞外区、跨膜区和胞内区组成,胞外区由5个重复串联的结构单元构成,重复序列之间的连接部分是钙结合部位;胞内区分为连环蛋白结合区(the catenin binding domain, CBD)和近膜区(the juxtamembra domain, JMD), β -或 γ -连环蛋白与E-cad的CBD紧密结合, α -连环蛋白则与 β -或 γ -连环蛋白相结合,但这种结合要疏松得多^[15]。 α -连环蛋白作为联系E-钙粘着蛋白与细胞骨架的纽带,在2005年,Drees研究提出^[16], α -连环蛋白并不能同时与E-钙粘着蛋白- β -连环蛋白复合体和肌动蛋白细胞骨架相结合, α -连环蛋白以单体或二聚体的形式存在,当处于单体状态时与E-钙粘着蛋白- β -连环蛋白复合体相结合,而处于二聚体状态时则与肌动蛋白细胞骨架相结合,可以这样理解, α -连环蛋白类似于一种分子开关,当其于E-钙粘着蛋白- β -连环蛋白复合体相结合的时候,与肌动蛋白细胞骨架的结合就被限制,反之亦然。在CIL现象中,当运动的细胞彼此接触时,由钙粘着蛋白介导的细胞粘附使得E-钙粘着蛋白- β -连环蛋白复合体在接触面局部大量浓集,胞质中大量的 β -连环蛋白被消耗,则与 α -连环蛋白的结合减少, α -连环蛋白的聚合作用加强,形成二聚体,二聚体状态的 α -连环蛋白与肌动蛋白的结合加强,竞争性抑制肌动蛋白结合蛋白2和3(Arp2/3)与肌动蛋白丝的结合,从而抑制了由Arp2/3调节的肌动蛋白细胞骨架的运动,最终表现为在细胞接触的局部

的突触运动的抑制^[16-18]。此外,在Wnt信号传导通路中,通过Dsh蛋白的激活,使得隐藏在APC/GSK-3 β /axin复合体中的 β -连环蛋白因去磷酸化而游离出来,增多的游离的 β -连环蛋白进入细胞核,与转录因子Lef-1/Tcf等结合,通过对这些转录因子的靶基因表达的调控,间接调节细胞的运动迁移、增殖和凋亡等过程^[19-20](图2)。因此认为,连环蛋白在钙粘着蛋白—连环蛋白复合体的结合状态和细胞质中信号传导通路中的游离状态之间存在着某种平衡,此消彼长,细胞质中连环蛋白的水平与细胞的迁移运动等生理过程是紧密相关的。

钙粘着蛋白被视为CIL现象中的第一信号,在对爪蟾胚的中胚层细胞体外培养的观察中,发现XB/U钙粘着蛋白(相当于人类的P-钙粘着蛋白)介导了接触依赖的运动迁移^[21]。这些资料都表明,钙粘着蛋白是CIL发生的必要条件,并且在不同的组织或者不同的细胞中可能由不同的钙粘着蛋白或者是其他的某些粘附因子来介导CIL。此外,目前大量的研究都发现,恶性肿瘤细胞间有钙粘着蛋白的表达不稳定或低表达,提示恶性肿瘤的发生和转移与钙粘着蛋白之间也存在一定的联系^[22-23]。

4.2 CIL中细胞极化的分子机制

CIL中关键的一个步骤是,运动细胞在其运动方向突触的活性被抑制,以及细胞重新极化,并形成新的伪足。细胞的突触运动是复杂的动态的运动,是由肌动蛋白形成,并且是由一些错综复杂的分子网络调节。因此,对于细胞突触的抑制作用并不是一种消极被动的过程,而是需要激活一系列复杂的调控机制。Rho家族,是调节细胞极化极其重要的因子。Rho GTP酶,具有GTP酶活性,是真核细胞内一类重要的信号传导分子,快速转换于GTP结合的活化状态和GDP结合的非活化状态,将细胞外信号传至细胞内。Rho GTP酶通过对肌动—肌球蛋白细胞骨架进行调控而影响细胞移动。Rho家族的成员Cdc42、Rac、RhoA均是细胞骨架的关键调节者,分别控制着丝状伪足、片状伪足和应力纤维的形成。Rac和Cdc42的活化导致细胞骨架在运动前缘的重组,肌动蛋白多聚体在运动前缘的组装推动细胞伸出丝状伪足或者片状伪足,这些结构产生了细胞向前运动的驱动力^[24]。与Rac、Cdc42不同,RhoA通过下游的效应分子如ROCK/RhoA激酶调节肌球蛋白介导的细胞收缩,RhoA调节的肌球蛋白的收缩力产生了

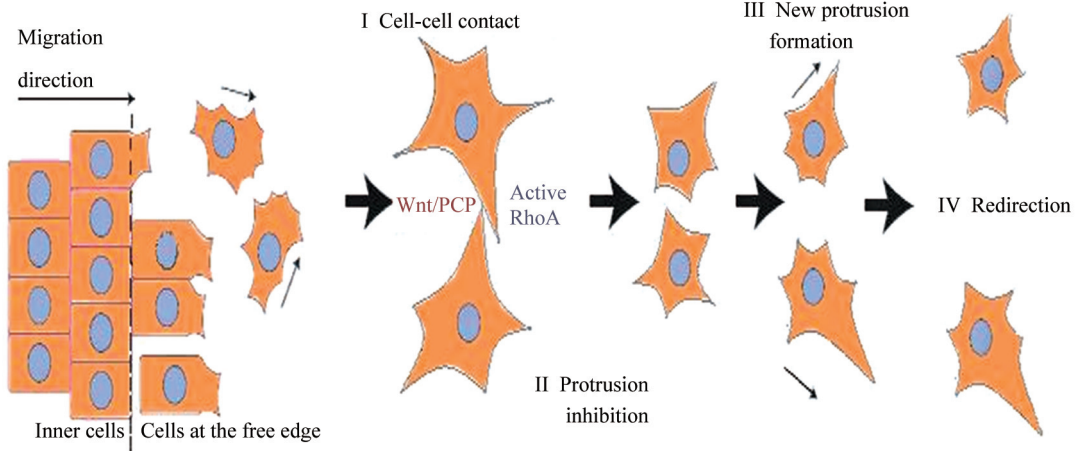


图1 接触性抑制运动模拟示意图

Fig.1 Schematic diagram of contact inhibition of locomotion

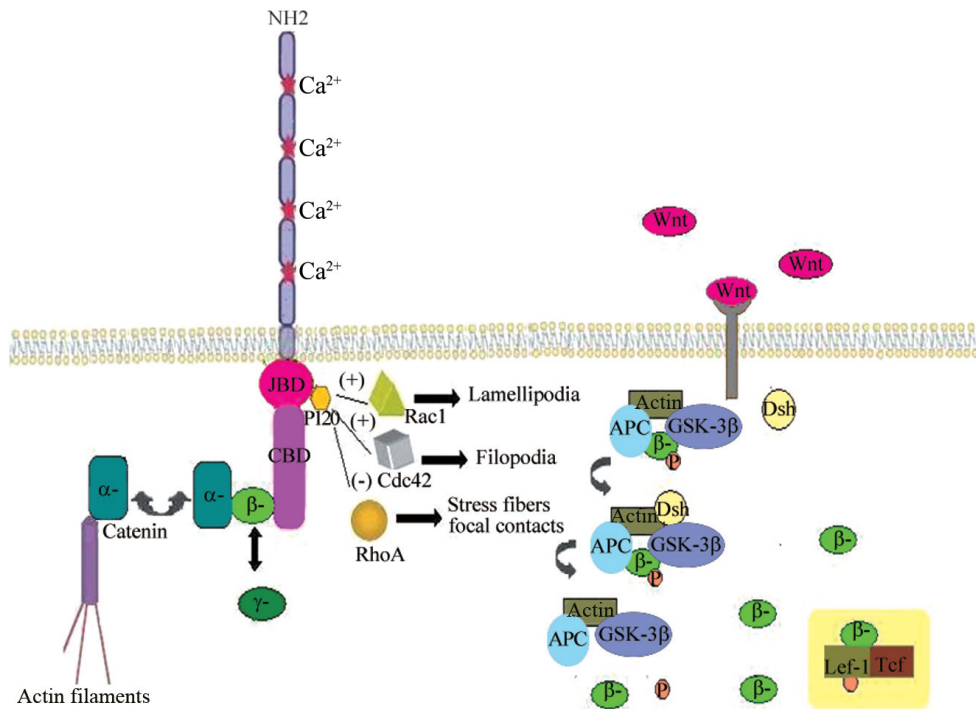


图2 钙粘着蛋白-连环蛋白复合体(左)及Wnt/β-catenin信号通路(右)示意图

Fig.2 Schematic diagram of cadherin-catenin complex (left) and Wnt/β-catenin pathway (right)

在细胞胞体和尾部发生移动的驱动力。因此, RhoA 是一种负调节蛋白, 使突触收缩。所以这是一种非常好的抑制突触的机制。RhoA在空间和时间上的激活对于细胞突触的抑制运动是非常重要的^[25](图2)。

那么钙粘着蛋白与 Rho GTP酶之间又是如何联系呢? 一方面, 在对神经冠细胞的体外培养的观

察研究中发现, 通过非经典的 Wnt 通路, 也即平面细胞极性途径(planar cell polarity, PCP), 主要通过 Wnt11/silberblick、Wnt5/5b 等来激活其下游分子 Dishevelled (Dsh)/Dvl 蛋白, 而 Dsh/Dvl 可以通过激活 RhoA 等来调节 CIL^[24-25], 很多资料表明, 细胞间的粘附激活了非经典 Wnt/PCP 通路, 导致局部的 RhoA 激

活, 激活的RhoA可以抑制Rac1, 从而使运动细胞骨架重排, 改变局部突触的运动, 使细胞重新极化, 而导致了CIL现象^[26-28]。另一方面, 连环蛋白p120作为一种较新发现的连环蛋白, 与E-钙粘着蛋白的JMD相结合, 通过对Rho GTP酶的调节, 引起肌动蛋白细胞骨架的动态重构, 调节由钙粘着蛋白介导的CIL现象, 包括对RhoA的抑制及对Rac、Cdc42的激活两个方面: (1) P120对RhoA的抑制作用, 是通过直接与RhoA蛋白相结合, 使其处于与GDP结合的非活化状态, 而当p120与钙粘着蛋白的JMD相结合的时候, 它便失去了对RhoA的抑制作用; (2) p120对Rac、Cdc42的激活作用, 是通过与Rho家族的交换因子Vav2相结合来实现的^[29-31](图2)。尽管如此, 目前仍然很难完全清楚的解释相互接触的细胞是如何进行能量转换产生CIL这一现象的。

5 CIL与肿瘤的关系

近些年来的研究发现, 恶性肿瘤细胞的侵袭行为与CIL的减弱有关, Boccaccio等^[32]在体外实验中, 将致癌基因Met转染小鼠的肝细胞MLP29后发现其增殖增强并且失去了CIL现象。如前所述, CIL分为同型CIL和异型CIL, 必须要引起注意的是, 恶性肿瘤所表现出来的仅仅是异型CIL的减弱, 而肿瘤细胞之间的同型CIL仍然存在。由于异型CIL的减弱, 恶性肿瘤细胞在与其它类型细胞接触时表现出侵袭性, 而同型CIL的存在, 却是维持着肿瘤细胞的整体运动^[32-33], 这种表现有些类似于神经冠细胞, 尽管神经冠细胞之间有着典型的CIL现象, 但在神经冠细胞与中胚层细胞接触时, 则表现出侵袭特性, 此外, 恶性肿瘤细胞之间仅仅是表现为CIL的减弱而非完全缺失。那么是否可以推测: CIL减弱的程度与肿瘤细胞的侵袭强度有关呢? 再次, 发生了侵袭现象的双方, 并非都表现为CIL的减弱, 研究发现, 当两类细胞相互接触并发生了侵袭现象时, 有两种可能的模式: (1) 发生侵袭现象的双方的细胞都表现为CIL的减弱; (2) 发生了侵袭现象的双方, 只有一方表现为CIL的减弱^[34]。但有关体内恶性肿瘤细胞的CIL与其侵袭行为之间的研究仍然进展较慢。

6 展望

综上所述, 细胞的迁移运动在形态发生及很多病理生理情况下都扮演着非常重要角色。随着现代

生物学的发展, 很多新技术的应用, CIL作为细胞迁移运动的机制之一, 在细胞水平和分子水平, 其发生的机制将会有更深入的研究, 并且CIL机制和其它的机制之间, 譬如趋化机制, 是如何相互协调影响细胞运动的, 以及为什么恶性肿瘤细胞仅仅表现异型CIL的降低而同型CIL却依然存在, 这都值得进一步研究。对于CIL机制的深入研究, 有望为恶性肿瘤转移的诊断、预防及治疗提供一些新的思路和方法。

参考文献 (References)

- 1 Abercrombie M, Heaysman JE. Observations on the social behaviour of cells in tissue culture: I. Speed of movement of chick heart fibroblasts in relation to their mutual contacts. *Exp Cell Res* 1953; 5(1): 111-31.
- 2 Abercrombie M, Heaysman JE. Observations on the social behaviour of cells in tissue culture: II. 'Monolayering' of fibroblasts. *Exp Cell Res* 1954; 6(2): 293-306.
- 3 Abercrombie M. Contact inhibition of in tissue culture. *In Vitro* 1970; 6(2): 128-42.
- 4 Heckman CA. Contact inhibition revisited. *J Cell Physiol* 2009; 220(3): 574-5.
- 5 Carmona-Fontaine C, Helen K, Matthews HK, Kuriyama S, Moreno M, Dunn GA, *et al.* Contact inhibition of locomotion *in vivo* controls neural crest directional migration. *Nature* 2008; 456(7224): 957-61.
- 6 Kuriyama S, Mayor R. Molecular analysis of neural crest migration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1495): 1349-62.
- 7 Erickson CA. Control of pathfinding by the avian trunk neural crest. *Development* 1988; 103 Suppl: 63-80.
- 8 Paddock SW, Dunn GA. Analysing collisions between fibroblasts and fibrosarcoma cell: Fibrosarcoma cells show an active invasive response. *J Cell Sci* 1986; 81: 163-87.
- 9 Rørth P. Collective cell migration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 407-29.
- 10 Vitorino P, Meyer T. Modular control of endothelial sheet migration. *Gene Dev* 2008; 22(23): 3268-81.
- 11 Affolter M, Caussinus E. Tracheal branching morphogenesis in *Drosophila*: New insights into cell behaviour and organ architecture. *Development* 2008; 135(12): 2055-64.
- 12 Weijer CJ. Collective cell migration in development. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt18): 3215-23.
- 13 Huttenlocher A, Lakonishok M, Kinder M, Wu S, Truong T, Knudsen KA, *et al.* Integrin and cadherin synergy regulates contact inhibition of migration and motile activity. *J Cell Bio* 1998; 141(2): 515-26.
- 14 Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: Cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev* 2006; 20(23): 3199-214.
- 15 Hulpiau P, van Roy F. Molecular evolution of the cadherin super-

- family. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(2): 349-69.
- 16 Drees F, Pokutta S, Yamada S, Nelson WJ, Weis WI. Alpha-catenin is a molecular switch that binds E-cadherin-beta-catenin and regulates actin-filament assembly. *Cell* 2005; 123(5): 903-15.
- 17 Basan M, Idema T, Lenz M, Joanny JF, Risler T. A reaction-diffusion model of the cadherin-catenin system: A possible mechanism for contact inhibition and implications for tumorigenesis. *Biophys J* 2010; 98(12): 2770-9.
- 18 Yamada S, Pokutta S, Drees F, Weis WI, Nelson WJ. Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex. *Cell* 2005; 123(5): 889-901.
- 19 Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, Franklin WA. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* 2002; 36(2): 115-24.
- 20 Akiyama T. Wnt/beta-catenin signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11(4): 273-82.
- 21 Winklbauer R, Selchow R, Nagel M, Angres B. Cell interaction and its role in mesoderm cell migration during *Xenopus* gastrulation. *Dev Dyn* 1992; 195(4): 290-302.
- 22 Liu Y, Wang Y, Miso Y, Zhao Y, Zhang PX, Jiang GY, *et al.* Abnormal expression of p120-catenin, E-cadherin, and small GTPases is significantly associated with malignant phenotype of human lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63(3): 375-82.
- 23 Yilmaz M, Christofori G, Lehenbre F. Distinct mechanisms of tumor invasion and metastasis. *Trends Mol Med* 2001; 13(12): 535-41.
- 24 Ladwein M, Rottner K. On the Rho'd: The regulation of membrane protrusions by Rho-GTPases. *FEBS Lett* 2008; 582(14): 2066-74.
- 25 Roszko I, Sawada A, Solnica-Krezel L. Regulation of convergence and extension movements during vertebrate gastrulation by the Wnt/PCP pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20(8): 986-97.
- 26 Wharton KA Jr. Runnin' with the Dvl: Proteins that associate with Dsh/Dvl and their significance to Wnt signal transduction. *Dev Bio* 2003; 253(1): 1-17.
- 27 Matthews HK, Marchant L, Carmona-Fontaine C, *et al.* Directional migration of neural crest cells *in vivo* is regulated by Syndecan-4/Rac1 and non-canonical Wnt signaling/RhoA. *Development* 2008; 135(70): 1771-80.
- 28 De Calisto J, Araya C, Marchant L, Riaz CF, Mayor R. Essential role of non-canonical Wnt signalling in neural crest migration. *Development* 2005; 132(11): 2587-97.
- 29 Xiao K, Oas RG, Chinasson CM, Kowalczyk AP. Role of p120-catenin in cadherin trafficking. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(1): 8-16.
- 30 Anastasiadis PZ, Reynolds AB. Regulation of Rho GTPases by p120-catenin. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13(5): 694-10.
- 31 Noren NK, Liu BP, Burrridge K, Kreft B. p120 catenin regulates the actin cytoskeleton via Rho family GTPases. *J Cell Biol* 2000; 150(3): 567-80.
- 32 Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, Girolami F, Follenzi A, Reato G, *et al.* The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature* 2005; 434(7031): 396-400.
- 33 Fridel P, Hegerffdt Y, and Tusch M. Collective cell migration in morphogenesis and cancer. *Int J Dev Biol* 2004; 48(5/6): 441-49.
- 34 Abercrombie M. Contact inhibition and malignancy. *Nature* 1979; 281(5729): 259-62.

Advance in Research on Contact Inhibition of Locomotion

Deng Lulin, Zhang Jixiang*

(The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, the Key Laboratory of Molecular Medicine, Nanchang 330006, China)

Abstract The migration of cells generally exists in a variety of pathological and physiological process, such as embryonic development, wound healing, immune response and tumor metastasis. Contact inhibition has been regarded as one of the mechanisms related to the migration of cells, and it performs that when the cells contact with others in its migration, they will retract their protrusions and change the direction of motion. Furthermore, the loss or weakening of contact inhibition is an essential step for tumor metastasis. This review will focus on how contact inhibition of location occurs and its molecular mechanism.

Key words contact inhibition of locomotion; cell migration; tumor metastasis

Received: May 24, 2011 Accepted: August 28, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30360037)

*Corresponding author. Tel: 86-791-6292706, Fax: 86-791-6262262, E-mail: jixiangz@163.com