

层黏连蛋白1aminin-511的研究进展

杨海莲¹ 刘宁生^{2*}

(¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²南京医科大学病理教研室, 卫生部抗体技术重点实验室, 南京 210029)

摘要 Laminin-511是层黏连蛋白(laminin)家族中高度保守的一员, 在早期胚胎及成体多种组织的基底膜中广泛分布。Laminin-511通过其肽链的相应区域与细胞受体及基底膜成分连接, 参与维持基底膜的完整性和调节细胞的多种生物学功能。该文在概述laminin-511的结构特点、作用机制的基础上, 对其在胚胎发育、干细胞研究中的功能作一综述。

关键词 laminin-511; 受体; 干细胞; 胚胎发育; 信号通路

基底膜(basement membrane)是由多种细胞外基质(extracellular matrix)组成的复杂纤维网状结构, 主要成份包括层黏连蛋白(laminin)、胶原蛋白(collagen)、巢蛋白(nidogen)和串珠素(perlecan)等。基底膜蛋白为细胞生物活动提供力学支撑并实现细胞间的区域划分。最新研究表明, 基底膜蛋白通过信号蛋白调控细胞的生物学功能, 进而为细胞、组织的发育与再生提供生物微环境^[1]。层黏连蛋白作为基底膜的主要组成成分, 在基底膜网络合成过程中起核心作用。层黏连蛋白是由 α 、 β 、 γ 三条多肽链通过二硫键构成的异源三聚体, 现已发现5种 α 链、4种 β 链和3种 γ 链, 共构成16种以上的laminins^[2], 根据laminins三条 α 、 β 和 γ 多肽链的组成对其进行命名, 如: laminin511由 $\alpha 5$ 链、 $\beta 1$ 链、 $\gamma 1$ 链组成。

其中, laminin-511在组织器官基底膜中分布最为广泛, 主要通过其肽链的相应区域与细胞受体、基底膜成分结合, 进而发挥生物功能。研究表明, 胚胎期缺少laminin-511会引起露脑畸形、并趾和发囊不能形成等多种胚胎畸形; 毛囊干细胞中laminin-511的缺少会引起秃发^[3]; 另外, laminin-511还在体外维持干细胞的全能性。因此, 从早期胚胎发育、脏器形成到成体组织干细胞的再生与分化, laminin-511都起到至关重要的调控作用。深入研究laminin-511生物学作用的机理将为其体外应用于胚胎干细胞的培养和多种疾病的治疗提供新思路。

1 Laminin-511的结构

Laminin-511是基底膜中进化高度保守的层黏连蛋白, 是胚胎中最早出现的层黏连蛋白之一, 由一条重链($\alpha 5$ 链)和两条轻链($\beta 1$ 链和 $\gamma 1$ 链)经二硫键交

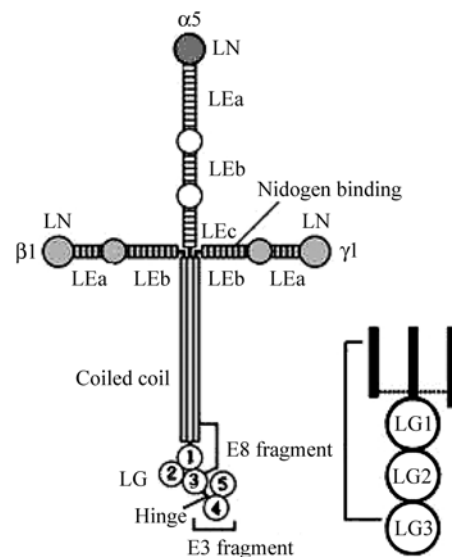


图1 Laminin-511的结构

Fig.1 Structure of laminin-511

叉形成具有“十”字形结构的异源三聚体^[4](图1)。

Laminin-511三条子链N末端的短臂主要由N末端球状域(laminin N-terminal globular domain, LN)及表皮生长因子类似序列的串联区域(laminin epidermal growth factor-like domain, LE)组成。研究表明, 短臂首先连接其他的层黏连蛋白(如: laminin-111和laminin-211等)形成网架结构, 然后连接巢蛋白和串珠素等完成基膜组装^[5]。其中, $\gamma 1$ 链的短臂与IV型胶原蛋白(collagen IV)的连接是基底膜合成中的重要步骤^[6]。新近研究表明, $\alpha 5$ 链的N末端LN-LEa1-2片段对

收稿日期: 2012-02-09 接受日期: 2012-03-27

浙江省自然科学基金(No. Y2111021)和宁波社会发展科研项目(No. 2011C50011)资助项目

*通讯作者。Tel: 025-86862766, E-mail: liuns@hotmail.com

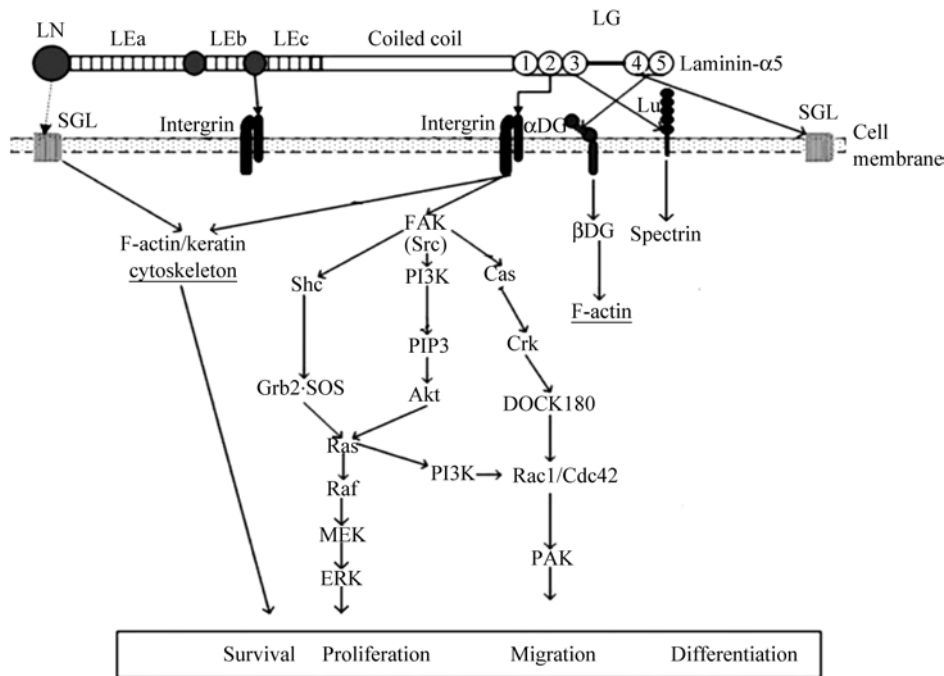
laminin-511的自组装有重要作用。三条多肽链在粗面内质网中经糖基化后, $\beta 1$ 链和 $\gamma 1$ 链先形成二聚体, $\alpha 5$ 链则依靠N端的LN-LEa1-2识别二聚体完成自组装^[7]。

Laminin-511的长臂是由三条多肽链的近C端区通过二硫键聚合形成的螺旋结构(coiled-coil)和 $\alpha 5$ 链末端卷曲而成的五个球形结构域(laminin globular domain-like, LG1-5)组成。LG1-5是与细胞表面多种受体连接的粘连区, 被认为是laminin-511发挥功能的主要区域。每个LG含大约200个氨基酸残基, 在LG3和LG4之间由一条较长的多肽链(hinge)连接^[8];

LG4-5及hinge被称为E3片段, 三条多肽链的C末端的280个氨基酸残基及LG1-3区被称为E8片段^[9]。

2 Laminin-511的作用机制

Laminin-511的 $\alpha 5$ 链具有重要的生物学功能, 含细胞表面多种受体的识别结构域, 通过与整合素受体(integrin receptor)、非整合素受体(non-integrin receptor)结合实现细胞外基质与细胞内骨架蛋白(肌动蛋白和角蛋白)连接后提供的机械性支撑作用; 更重要的是可激活细胞内多种信号通路, 进而调节细胞的增殖、迁移与黏着等多种生物学功能(图2)。



Laminin-511 $\alpha 5$ 链不同区域与整合素受体、非整合素受体连接, 调节细胞的黏附、生长、增殖、迁移与分化。

Laminin-511 $\alpha 5$ mediates cell's proliferation, differentiation, adhesion and migration through integrin and non-integrin-type receptor pathways.

图2 Laminin-511的作用机制

Fig.2 Mechanism of laminin-511

2.1 与整合素受体的连接

Laminin- $\alpha 5$ 链C端的LG结构域及N端的RGD序列可以识别多种整合素受体。整合素受体是由 α 、 β 两个亚单位构成的异二聚体, 均为单跨膜糖蛋白, 迄今发现的18种 α 亚单位和8种 β 亚单位以不同的组合方式构成了24种整合素分子^[10]。

含 $\beta 1$ 亚单位($\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha 7\beta 1$)^[11]的整合蛋白连接于 $\alpha 5$ 的LG区域。体外重组 $\alpha 5$ 链的LG区域, 显示LG3的第3198位的天冬氨酸是整合蛋白 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$

的结合位点^[12], Gu等^[13]以无血清含laminin-511的培养基培养A549肺癌细胞, TUNEL凋亡检测A549细胞有较高存活率, Western blot证实磷酸化的蛋白激酶Akt高表达, 认为laminin-511与整合蛋白 $\alpha 3\beta 1$ 结合使FAK(focal adhesion kinase)磷酸化进而激活PI3K/Akt信号通路调节细胞的迁移与存活。Laminin- $\alpha 5$ 与 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 的相互作用还可以激活Cas/Crk^[14-15]、MEK/ERK^[16]等多种控制细胞增殖、迁移与黏着的信号通路。Laminin-511和整合蛋白 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 的相互作

用促进细胞转移和侵袭的现象已经在前列腺癌^[17]、白血病^[18]和结肠癌^[19]等肿瘤中得到证实;且laminin-511的表达量与癌细胞的转移能力、体内的肿瘤分级和癌细胞转移潜能成正比。因此,使用抑制剂(如:lebein-1)抑制laminin-511及其整合蛋白受体间的相互作用,有可能为癌症晚期病人提供靶向治疗方案^[20]。

Kikkawa等^[21]将缺失 $\beta 1$ 整合素受体的GD25细胞培养在laminin-511包被的无血清DMEM培养基中,免疫沉淀、RT-PCR分析显示, $\alpha 6\beta 4$ 也结合于laminin-511 LG区域,Western blot检测磷酸化的ERK高表达,认为laminin-511与 $\alpha 6\beta 4$ 结合后亦可以激活MEK/ERK信号通路促进细胞增殖与存活。

识别层黏连蛋白 $\alpha 5$ 短臂的RGD(Arg-Gly-Asp)序列的整合蛋白主要包括 $\alpha \nu \beta 3$ 、 $\alpha \nu \beta 5$ 和 $\alpha \nu \beta 1$,这种识别方式主要存在于成熟脉管内皮细胞中,其生理学的重要作用尚不完全清楚^[22]。有研究认为, $\alpha \nu \beta 3$ 与laminin- $\alpha 5$ RGD序列的结合可活化多种生长因子(FGF-2、VEGF等)的受体,进而参与对内皮细胞的迁移与增殖的调节^[23]。

2.2 与非整合素受体的连接

Laminin-511的非整合素受体主要包括肌营养不良蛋白(DG)、Lutheran血型糖蛋白以及用于进一步增强laminin-511与细胞膜间锚定作用的硫糖脂类(SGL)。磷酸化后的非整合素受体与laminin- $\alpha 5$ 的连接对实现细胞与基质间的黏连有重要作用。

肌营养不良蛋白(DG)是由 α 亚单位及 β 亚单位构成、在多种细胞表面表达的异二聚体,对肌肉及上皮细胞间的黏着有重要作用。固相结合分析证明, β 亚单位的胞质区可与多种细胞骨架连接,其890位的酪氨酸经激酶Src磷酸化后,可促使胞外 α 亚单位连接于基底膜laminin- $\alpha 5$ 链的LG4-5区。研究发现,DG与laminin- $\alpha 5$ 链间的相互作用可以使磷酸化的ERK的表达水平减少,进而在一定程度上抑制laminin- $\alpha 5$ 与 $\alpha 6\beta 4$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 结合所激活的MEK/ERK信号通路^[16,21]。现在认为,磷酸化的DG β 亚单位的胞质区具有已活化的ERK的结合位点,在一定程度上可竞争结合活化的ERK,使其不能激活下游的信号分子,从而在一定程度上抑制MEK/ERK信号通路^[24]。

Lutheran血型糖蛋白是血红细胞的表面抗原,主要包括Lu(lutheran)和BCAM(basal cell adhesion molecule),二者由同种基因编码但肽链长度不同,

均是免疫球蛋白超家族的成员。Laminin- $\alpha 5$ 链是Lu/BCAM在血管壁基质中唯一的laminin配体,Lu/BCAM的胞质区与血影蛋白(spectrin)连接,其621位的丝氨酸经PKA激酶磷酸化后,可促使胞外区与血管壁基质中的laminin- $\alpha 5$ 链LG3区紧密连接,镰刀形贫血症中二者之间的作用尤为显著,是血管闭塞的主要原因^[25]。

由于细胞中受体表达种类及表达量各有差异,使laminin-511参与调节的细胞生物学功能在不同细胞中有不同体现。

3 Laminin-511的功能研究

Laminin-511通过受体调节的多种信号通路与其他信号转导通路的协同作用,使其在不同组织类型和不同发育阶段发挥着重要作用。在laminin-511的功能性研究中,源于胚胎干细胞的胚体(embryoid bodies, EBs)成为体外实验的有力工具,而基因敲除鼠和转基因鼠则是进行体内研究的常用模式生物^[26]。

3.1 Laminin-511在胚胎中的作用

3.1.1 Laminin-511与早期胚胎形成 Laminin-511和laminin-111是进化上高度保守的层黏连蛋白,是早期胚胎基底膜及胚外基底膜中主要的层黏连蛋白^[27]。胚胎发育初期分泌的laminin-511和laminin-111,在其他基底膜成分尚未形成前就锚定在细胞上,二者聚集后连接其他基底膜蛋白形成完整基底膜^[28]。可见,laminin-111和laminin-511对早期胚胎发育起到非常关键的作用。Miner等^[29]利用基因诱捕胚胎干细胞株后,分别获得了 $\alpha 1$ 或 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 、 $\gamma 1$ 缺失的鼠胚胎。发现在缺少laminin-111的胚胎基底膜中胚胎存活了7.5天,并在一定程度上形成一些组织、外胚层极化,此时检测到了laminin-511的存在。认为laminin-511在一定程度上对缺少laminin-111的胚胎基底膜形成有补救作用。然而,敲除laminin-111的胚胎中过量表达laminin-511后,发现胚胎在第7.5天时并不死亡,并且发育到原肠胚的发育阶段,进一步证明早期胚胎发育中laminin-511的表达影响早期基底膜的形成进而影响胚胎的存活^[30]。

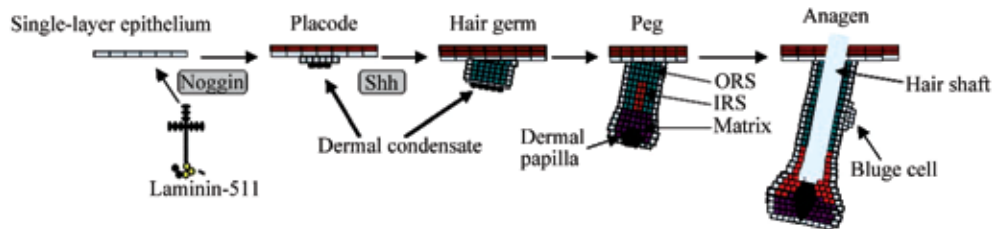
3.1.2 Laminin-511与胚胎器官的早期发育 laminin- $\alpha 5$ 在胎盘内细胞团迁移、血管形成、滋养层与基底膜的粘连方面有重要作用。Miner等^[31]在laminin- $\alpha 5$ 敲除鼠的实验中,发现子鼠胚胎畸形;同时表现出多种缺陷,包括露脑畸形(先前神经管关闭)、趾不

能分离(并趾)和胎盘退化;并在第16.5天后胚胎全部死亡。在laminin-511受体(整合蛋白 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$)发生突变的胚胎中也发现了类似现象^[32]。Kikkawa等^[33]将laminin- $\alpha 5$ 的LG区换成laminin- $\alpha 1$ 的LG区,不能挽救laminin- $\alpha 5$ 缺失造成的胚胎缺陷,然而,将laminin- $\alpha 5$ 的LG3-5区替换成laminin- $\alpha 1$ 的LG3-5区后,这种嵌合体的过度表达避免了以上缺陷;这种小鼠可存活数月,但最终因肾病综合征而死亡,表明laminin- $\alpha 5$ LG1-2区对胚胎器官早期发育起主要作用,而LG3-5则可能在调节肾小球的过滤屏障中起重要作用。

近几年研究发现, laminin-511能够影响胚胎发育期发囊的形成。Li等^[34]在 $\alpha 5$ 敲除鼠的研究中发现, 胚胎真皮与表皮基底膜不连续, 而且形成的发囊减少; 将突变鼠胚胎的皮肤移植到裸鼠上, 与对照组相比裸鼠无毛发生长; 更加有趣的是, 外部注入laminin-511可以恢复发囊的生长; 用laminin-511抗

体处理鼠胚胎亦无发囊的生成。Brakebusch等^[35]和Raghavan等^[36]分别对鼠胚胎皮肤中整合蛋白 $\beta 1$ 条件性敲除, 也发现类似的结果。因此, laminin-511与含 $\beta 1$ 整合蛋白参与的信号转导对鼠胚胎中发囊的形成至关重要。另外, laminin-511也能影响胚胎中肺、唾液腺、前列腺和乳腺细胞的早期发育^[37]。

Laminin-511在胚胎发育中的重要作用是多种信号通路协同作用的结果。以毛囊发育为例, 在毛发的胚胎发育中(图3), 表皮呈单层分布, laminin-511与表皮细胞上的含 $\beta 1$ 整合蛋白的受体相互作用, 促使表皮细胞释放毛发生长信号蛋白——Noggin, 其可抑制BMP(bone morphogenetic protein)信号通路, 从而使转录因子TCF/LEF1表达, 进而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 使部分表皮细胞形成基板(placode)后释放Shh(sonic hedgehog)信号蛋白, Shh蛋白在胚胎发育中对细胞的分化方向和空间分布有重要作用, 可使真皮细胞聚集形成最初的发囊^[38]。



ORS: 根鞘; IRS: 内根鞘。

ORS: outer root sheath; IRS: inner root sheath.

图3 Laminin-511与胚胎期发囊发育

Fig.3 Laminin-511 influences embryonic hair follicle morphogenesis

3.2 Laminin-511与干细胞

干细胞是原始、未特化的细胞, 具有再生为各种组织器官的潜能。对哺乳动物来说, 干细胞分为两大类: 胚胎干细胞与成体干细胞。胚胎干细胞取自囊胚里的内细胞团; 而成体干细胞则来自各式各样的组织。干细胞研究(也称为再生医学)可用于修复特定的组织或器官, 改变人类治疗疾病的方法。

3.2.1 Laminin-511与胚胎干细胞 人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hES cell)是来源于着床前人囊胚内细胞团(inner cell mass, ICM)的、具有自我更新能力和分化全能性的细胞。近年来在胚胎干细胞分化机制研究和定向诱导分化方面取得了显著性成果。人类诱导多功能干细胞(human induced

pluripotent stem cells, hiPS cells)的建立扩大了干细胞在生物及再生医学中的应用。然而, 由于传统培养体系中含血清及鼠成纤维母细胞等动物源性物质, 可能引起hES、hiPS细胞的动物源性病原体或支原体的污染, 从而限制了hES和hiPS细胞的临床应用。

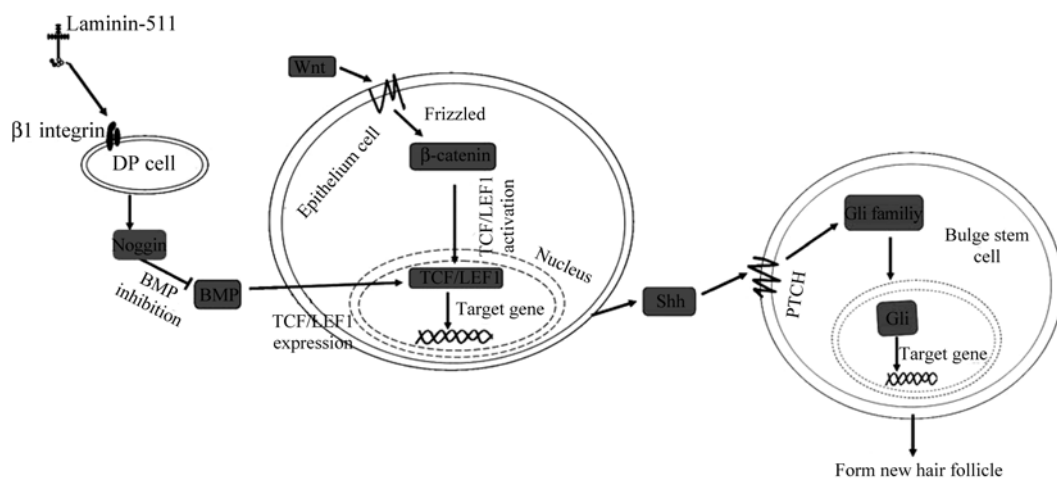
Laminin-511是体内囊胚中内细胞团细胞外基质的主要成分, 与干细胞的培养和发育有密切关系。研究发现, 体外培养的hES细胞以集落贴壁的细胞群形式存在, 黏着机制对于其体外存活及分化有重要作用, 其能自发分泌laminin-511并通过laminin-511与整合蛋白 $\alpha 6\beta 1$ 结合影响hES细胞的黏着及迁移^[39]。Domogatskaya等^[40]在无白血病抑制因子及滋养层的条件下, 发现重组体laminin-511可以使

鼠胚胎干细胞保持自我更新的能力并维持未分化状态169天以上; 将其植入鼠胚胎后, 产生了含有三个胚层细胞谱系的畸胎瘤。而在相同条件下, laminin-332、laminin-111均使ES细胞发生分化, 而laminin-411根本不能维持ES细胞的生长。此外, Rodin等^[41]利用人血清蛋白及laminin-511开发新的培养基, 其培养的hES细胞和 hiPS细胞能保持多能性及未分化状态, 且以同质单层的形式分布, 这种同质单层的hES和hiPS细胞为其分化条件的研究提供了更多可控因素。因此, 含有laminin-511的干细胞培养基有望成为标准化hES细胞稳定的培养系统, 并进而用于以医疗和组织再生为目的的hES细胞的建系及培养。Laminin-511体外维持hES、hiPS细胞的全能性与激活转录因子Oct4、Sox2、Nanog表达的信号通路密切相关, 详细的作用机制和通路间的相互作用还有待进一步研究。

3.2.2 Laminin-511与毛囊干细胞 成体干细胞是存在于特定组织中的多潜能干细胞, 参与维持机体功能的稳定和组织的修复。基底膜为成体干细胞生物学功能的实现提供了微环境。此外, 微环境中存在的组织特异性间充质细胞, 能够分泌多种蛋白如层黏连蛋白、胶原蛋白、巢蛋白等, 调控干细胞的生物学功能。在皮肤干细胞和毛囊干细胞基底膜中存在的间充质细胞被称为周细胞(pericytes)^[42], 它可通过控制干细胞的微环境, 来调节干细胞的分化、成熟与稳定。研究表明, 真皮周细胞主要合成和分泌的层黏连蛋白有laminin-511、laminin-521和laminin-332等^[43]。

Laminin-511可以调节毛囊干细胞的再生与分化。成体期毛发生长是一种周期性的过程, 分为生长期(anagen)、退化期(catagen)和休止期(telogen)。Sugawara等^[44]发现, laminin-511、laminin-332均在毛发发囊基底膜中表达, 且laminin-511在毛发生长期的表达显著性升高。培养基中添加laminin-511后, 能够促进体外培养的人生长期毛发生长。然而, 此效应在添加laminin-332后受到抑制。Tateishi等^[45]发现, 退化期毛发中laminin-332的mRNA及蛋白表达水平一直保持稳定, 而laminin-511的表达则明显低于生长期。此外, 在处于毛发生长期末的细胞外基质中注入laminin-332后, 并不影响毛发进入退化期的进程; 而添加laminin-511后毛发进入退化期的时间推迟。在癌症治疗的研究中亦发现, 化疗药物引起化疗性秃发与发囊中处于转录和翻译水平的laminin-511大量减少、而laminin-332过量表达密切相关^[46]。

Laminin-511参与毛发周期性再生的信号调控与毛囊在胚胎发育期的信号通路有相似之处。Wnt/ β -catenin信号通路和BMP信号通路间的相互作用影响着毛发的周期性循环及胚胎发育中毛囊基板的形成。在毛发周期性循环中需要毛囊干细胞: 毛囊外根鞘隆突区上皮干细胞(bulge stem cells)和毛囊真皮乳头干细胞(dermal papilla cells, DP)之间的相互作用和信号的循环交换。研究表明, laminin-511可调控毛囊真皮乳头干细胞释放毛发生长信号蛋白——Noggin, 拮抗表皮细胞中BMP信号通路, 使转录因子TCF/LEF表达, 经Wnt/ β -catenin信号通路释放Shh信



TCF/LEF1: 转录因子; Frizzled: Wnt受体; PTCH: Shh跨膜受体; Gli: 转录因子。
TCF/LEF1: transcription factors; Frizzled: Wnt receptors; PTCH: Shh transmembrane receptor; Gli: transcription factors.

图4 Laminin-511调节毛囊增殖和分化
Fig.4 Laminin-511's role in hair follicle proliferation and differentiation

号蛋白, Shh蛋白作用于毛囊外根鞘隆突区上皮干细胞, 使毛发进入生长期^[47](图4)。

4 小结与展望

Laminin-511通过其肽链的相应区域与特殊的细胞受体及基底膜成分连接, 激活多种信号通路, 进而参与调节不同细胞的生长、分化、黏着和迁移等行为, 其生物学功能的多样性及在正常与病理组织中的作用已得到越来越多的研究和关注。Laminin-511促进毛囊周期性再生, 为治疗化疗性脱发提供新的途径, 其在多种癌症转移中的重要生物学功能预示laminin-511可以作为某些癌症的预后指标, 如非小细胞肺癌^[48]等。具有多种受体的结合位点的laminin- α 5链是laminin-511发挥功能的主要区域, 现已成为研究的热点之一, 但其 β 1链和 γ 1链的生物学功能, 尤其是对 α 5链的各种生物学功能的影响仍需深入探讨。Laminin-511参与调控的生物学功能作用机制与其受体的相互作用密不可分。因此, 在特定条件下对laminin-511特定受体的研究将为深入理解及发现laminin-511的新功能奠定基础, 也将为与laminin-511异常表达有关疾病的治疗和预防提供新思路。

致谢

感谢宁波大学医学院王萍老师在文章写作中给予的指导和大力帮助。

参考文献 (References)

- Kruegel J, Miosge N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(17): 2879-95.
- Tzu J, Marinkovich MP. Bridging structure with function: Structural, regulatory, and developmental role of laminins. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(2): 199-214.
- Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 339-73.
- Schneider H, Mühle C, Pacho F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol* 2007; 86(11/12): 701-17.
- LeBleu VS, Macdonald B, Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232(9): 1121-9.
- Gersdorff N, Kohfeldt E, Sasaki T, Timpl R, Miosge N. Laminin gamma3 chain binds to nidogen and is located in murine basement membranes. *J Biol Chem* 2005; 280(23): 22146-53.
- Hussain SA, Carafoli F, Hohenester E. Determinants of laminin polymerization revealed by the structure of the alpha5 chain amino-terminal region. *EMBO Rep* 2011; 12(3): 276-82.
- Timpl R, Tisi D, Talts JF, Andac Z, Sasaki T, Hohenester E. Structure and function of laminin LG modules. *Matrix Biol* 2000; 19(4): 309-17.
- Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, Deutzmann R, Edgar D, Ekblom P, *et al.* A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol* 2005; 24(5): 326-32.
- Niu G, Chen X. Why integrin as a primary target for imaging and therapy. *Theranostics* 2011; 1: 30-47.
- Kikkawa Y, Sanzen N, Fujiwara H, Sonnenberg A, Sekiguchi K. Integrin binding specificity of laminin-10/11: Laminin-10/11 are recognized by alpha 3 beta 1, alpha 6 beta 1 and alpha 6 beta 4 integrins. *J Cell Sci* 2000; 113(Pt 5): 869-76.
- Ido H, Harada K, Futaki S, Hayashi Y, Nishiuchi R, Natsuka Y, *et al.* Molecular dissection of the alpha-dystroglycan- and integrin-binding sites within the globular domain of human laminin-10. *J Biol Chem* 2004; 279(12): 10946-54.
- Gu J, Fujibayashi A, Yamada KM, Sekiguchi K. Laminin-10/11 and fibronectin differentially prevent apoptosis induced by serum removal via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt- and MEK1/ERK-dependent pathways. *J Biol Chem* 2002; 277(22): 19922-8.
- Chodniewicz D, Klemke RL. Regulation of integrin-mediated cellular responses through assembly of a CAS/Crk scaffold. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1692(2/3): 63-76.
- Gu J, Sumida Y, Sanzen N, Sekiguchi K. Laminin-10/11 and fibronectin differentially regulate integrin-dependent Rho and Rac activation via p130(Cas)-CrkII-DOCK180 pathway. *J Biol Chem* 2001; 276(29): 27090-7.
- Ferletta M, Kikkawa Y, Yu H, Talts JF, Durbeej M, Sonnenberg A, *et al.* Opposing roles of integrin alpha6beta1 and dystroglycan in laminin-mediated extracellular signal-regulated kinase activation. *Mol Biol Cell* 2003; 14(5): 2088-103.
- Bair EL, Chen ML, McDaniel K, Sekiguchi K, Cress AE, Nagle RB, *et al.* Membrane type 1 matrix metalloprotease cleaves laminin-10 and promotes prostate cancer cell migration. *Neoplasia* 2005; 7(4): 380-9.
- Spessotto P, Gronkowska A, Deutzmann R, Perris R, Colombatti A. Preferential locomotion of leukemic cells towards laminin isoforms 8 and 10. *Matrix Biol* 2003; 22(4): 351-61.
- Pouliot N, Nice EC, Burgess AW. Laminin-10 mediates basal and EGF-stimulated motility of human colon carcinoma cells via alpha(3)beta(1) and alpha(6)beta(4) integrins. *Exp Cell Res* 2001; 266(1): 1-10.
- Kusuma N, Denoyer D, Eble JA, Redvers RP, Parker BS, Pelzer R, *et al.* Integrin-dependent response to laminin-511 regulates breast tumor cell invasion and metastasis. *Int J Cancer* 2012; 130(3): 555-66.
- Kikkawa Y, Yu H, Genersch E, Sanzen N, Sekiguchi K, Fässler R, *et al.* Laminin isoforms differentially regulate adhesion, spreading, proliferation, and ERK activation of beta1 integrin-null cells. *Exp Cell Res* 2004; 300(1): 94-108.
- Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res* 2010; 339(1): 269-80.
- Genersch E, Ferletta M, Virtanen I, Haller H, Ekblom P. Integrin alphavbeta3 binding to human alpha5-laminins facilitates FGF-2- and VEGF-induced proliferation of human ECV304 carcinoma cells. *Eur J Cell Biol* 2003; 82(3): 105-17.
- Moore CJ, Winder SJ. Dystroglycan versatility in cell adhesion: A tale of multiple motifs. *Cell Commun Signal* 2010; 8: 3.

- 25 El Nemer W, Colin Y, le van Kim C. Role of Lu/BCAM glycoproteins in red cell diseases. *Transfus Clin Biol* 2010; 17(3): 143-7.
- 26 Li S, Edgar D, Fassler R, Wadsworth W, Yurchenco PD. The role of laminin in embryonic cell polarization and tissue organization. *Dev Cell* 2003; 4(5): 613-24.
- 27 Klaffky E, Williams R, Yao CC, Ziober B, Kramer R, Sutherland A. Trophoblast-specific expression and function of the integrin alpha 7 subunit in the peri-implantation mouse embryo. *Dev Biol* 2001; 239(1): 161-75.
- 28 Huang CC, Hall DH, Hedgecock EM, Kao G, Karantza V, Vogel BE, *et al.* Laminin alpha subunits and their role in *C. elegans* development. *Development* 2003; 130(14): 3343-58.
- 29 Miner JH, Li C, Mudd JL, Go G, Sutherland AE. Compositional and structural requirements for laminin and basement membranes during mouse embryo implantation and gastrulation. *Development* 2004; 131(10): 2247-56.
- 30 Miner JH, Yurchenco PD. Laminin functions in tissue morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 255-84.
- 31 Miner JH, Cunningham J, Sanes JR. Roles for laminin in embryogenesis: Exencephaly, syndactyly, and placentopathy in mice lacking the laminin alpha5 chain. *J Cell Biol* 1998; 143(6): 1713-23.
- 32 de Arcangelis A, Mark M, Kreidberg J, Sorokin L, Georges-Labouesse E. Synergistic activities of alpha3 and alpha6 integrins are required during apical ectodermal ridge formation and organogenesis in the mouse. *Development* 1999; 126(17): 3957-68.
- 33 Kikkawa Y, Miner JH. Molecular dissection of laminin alpha 5 *in vivo* reveals separable domain-specific roles in embryonic development and kidney function. *Dev Biol* 2006; 296(1): 265-77.
- 34 Li J, Tzu J, Chen Y, Zhang YP, Nguyen NT, Gao J, *et al.* Laminin-10 is crucial for hair morphogenesis. *EMBO J* 2003; 22(10): 2400-10.
- 35 Brakebusch C, Grose R, Quondamatteo F, Ramirez A, Jorcano JL, Pirro A, *et al.* Skin and hair follicle integrity is crucially dependent on beta 1 integrin expression on keratinocytes. *EMBO J* 2000; 19(15): 3990-4003.
- 36 Raghavan S, Bauer C, Mundschau G, Li Q, Fuchs E. Conditional ablation of beta1 integrin in skin. Severe defects in epidermal proliferation, basement membrane formation, and hair follicle invagination. *J Cell Biol* 2000; 150(5): 1149-60.
- 37 Kadoya Y, Yamashina S. Salivary gland morphogenesis and basement membranes. *Anat Sci Int* 2005; 80(2): 71-9.
- 38 Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* 2002; 2(5): 643-53.
- 39 Evseenko D, Schenke-Layland K, Dravid G, Zhu Y, Hao QL, Scholes J, *et al.* Identification of the critical extracellular matrix proteins that promote human embryonic stem cell assembly. *Stem Cells Dev* 2009; 18(6): 919-28.
- 40 Domogatskaya A, Rodin S, Boutaud A, Tryggvason K. Laminin-511 but not -332, -111, or -411 enables mouse embryonic stem cell self-renewal *in vitro*. *Stem Cells* 2008; 26(11): 2800-9.
- 41 Rodin S, Domogatskaya A, Strom S, Hansson EM, Chien KR, Inzunza J, *et al.* Long-term self-renewal of human pluripotent stem cells on human recombinant laminin-511. *Nat Biotechnol* 2010; 28(6): 611-5.
- 42 Fuchs E. Finding one's niche in the skin. *Cell Stem Cell* 2009; 4(6): 499-502.
- 43 Li A, Pouliot N, Redvers R, Kaur P. Extensive tissue-regenerative capacity of neonatal human keratinocyte stem cells and their progeny. *J Clin Invest* 2004; 113(3): 390-400.
- 44 Sugawara K, Tsuruta D, Kobayashi H, Ikeda K, Hopkinson SB, Jones JC, *et al.* Spatial and temporal control of laminin-332 (5) and -511 (10) expression during induction of anagen hair growth. *J Histochem Cytochem* 2007; 55(1): 43-55.
- 45 Tateishi C, Tsuruta D, Sugawara K, Yoshizato K, Imanishi H, Nishida K, *et al.* Spatial and temporal control of laminin-511 and -332 expressions during catagen. *J Dermatol Sci* 2010; 58(1): 55-63.
- 46 Imanishi H, Tsuruta D, Tateishi C, Sugawara K, Paus R, Tsuji T, *et al.* Laminin-511, inducer of hair growth, is down-regulated and its suppressor in hair growth, laminin-332 up-regulated in chemotherapy-induced alopecia. *J Dermatol Sci* 2010; 58(1): 43-54.
- 47 Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, Baker RE, Maini PK, Maxson R, *et al.* Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008; 451(7176): 340-4.
- 48 Szelachowska J, Jelen M. Laminin, Her2/neu and Ki-67 as prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004; 49: 256-61.

Recent Progress in Laminin-511

Yang Hailian¹, Liu Ningsheng^{2*}

(¹Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; ²Department of Pathology, Nanjing Medical University; Key Laboratory of Antibody Technique of Ministry of Health, Nanjing 210029, China)

Abstract Laminin-511 is a highly conservative laminin protein and widely expressed from early embryos to adulthood. Laminin-511 is involved in basement membrane structural and cell signal transduction pathways through its interaction with cell surface receptors. Based on the simple summarization of its structure and mechanisms, we reviewed the role of laminin-511 in embryo development, hair follicles regeneration and self-renewal of ES cells.

Key words laminin-511; receptors; stem cell; embryo development; signaling pathways

Received: February 9, 2012 Accepted: March 27, 2012

This work was supported by Zhejiang Natural Science Foundation (No.Y2111021) and Ningbo Social Development Research Project (No.2011C50011)

*Corresponding author. Tel: 86-25-86862766, E-mail: liuns@hotmail.com