



葛高翔, 中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员, 研究组长, 博士生导师。2001年毕业于中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所获博士学位, 2001至2007年分别在美国田纳西大学健康科学中心药理系和威斯康星大学麦迪逊分校病理系开展博士后研究。实验室长期从事胞外基质领域研究, 利用分子生物学、细胞生物学的手段以及小鼠模型, 系统性地研究生理、病理过程中胞外基质的动态重塑及其功能网络以及胞外基质微环境在机体稳态建立与维持过程中的功能及其调控机制。葛高翔研究员现为中国细胞生物学会肿瘤细胞生物学分会委员、中国生理学会基质生物学专业委员会委员。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=66>

胞外基质的结构与功能

武越歆^{1,2} 葛高翔^{1,2*}

(¹中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/上海生命科学研究院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, 上海 200031; ²中国科学院大学, 北京 100049)

摘要 胞外基质是由细胞合成和分泌的胶原蛋白、非胶原糖蛋白、蛋白聚糖等生物大分子在细胞表面或细胞之间构成的复杂网络结构。胞外基质蛋白的结构与功能受到糖基化、共价交联等翻译后修饰的调控。胞外基质不仅起到结构支撑的作用, 而且可作为信号分子结合整合素等细胞表面受体传递信号。胞外基质网络同时结合并调控细胞因子与生长因子信号。胞外基质网络在细胞黏附、细胞迁移、细胞周期、细胞命运决定过程起到重要调控作用, 进而调控组织发育与机体稳态的建立与维持。胞外基质网络结构与功能的紊乱将导致癌症、组织纤维化、结缔组织异常等多种疾病的发生。该文将简要介绍胞外基质的基本结构和功能、胞外基质与细胞骨架的交互调控机制及其生理与病理功能。

关键词 基质组; 胞外基质; 信号通路; 细胞黏附与迁移; 细胞骨架; 疾病

Progress of Extracellular Matrix

Wu Yuexin^{1,2}, Ge Gaoxiang^{1,2*}

(¹State Key Laboratory of Cell Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; ²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract The matrisome is a complex and heterogeneous collection of extracellular matrix (ECM) and ECM-associated proteins that play important roles in tissue development and homeostasis. Collagens, proteoglycans and glycoproteins, the core components of the matrisome, form complex networks outside of the cells subjected to

国家自然科学基金(批准号: 81430067、31371408)和中国科学院先导专项(批准号: XDA12010100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54921102, E-mail: gxge@sibcb.ac.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81430067, 31371408) and the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No.XDA12010100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921102, E-mail: gxge@sibcb.ac.cn

网络出版时间: 2019-04-02 13:32:21

UEL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190402.1332.014.html>

posttranslational modifications. ECM not only serves as a scaffold for the cells, but also transduces signals to the cells, and modulates the signaling of ECM-bound growth factors and cytokines. ECM networks regulate cell adhesion, cell migration, cell fate determination, and are crucial in the regulation of development and tissue homeostasis. Disordered ECM structure and function are related to many diseases including cancer, fibrosis and connective disorders. This article will briefly introduce the structure and functions of the extracellular matrix, its communication with the cytoskeleton, and its functions in the development and tissue homeostasis regulation.

Keywords matrisome; extracellular matrix; signaling pathway; cell adhesion and migration; cytoskeleton; diseases

1 胞外基质的基本结构与功能

胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞合成、分泌的生物大分子在细胞表面或细胞之间构成的复杂网络结构^[1-2]。胞外基质蛋白占哺乳动物蛋白质组的1.0%~1.5%。胞外基质的组成可分为3大类:胶原蛋白(collagen);非胶原糖蛋白,如层黏蛋白(laminin)、纤连蛋白(fibronectin)、弹性蛋白;以及糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)与蛋白聚糖(proteoglycan)^[1-2]。多数胞外基质蛋白经历复杂的糖基化、共价交联、蛋白酶解等翻译后修饰^[1-3]。除此之外,胞外基质还通过其核心蛋白与糖基侧链结合大量的细胞因子、生长因子^[4-5]。赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等负责胞外基质蛋白翻译后加工的调控分子(酶)、胞外基质蛋白的受体及胞外基质结合的细胞因子等胞外基质相关蛋白与胶原蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖等共同构成基质组(matrisome)^[1]。胶原蛋白、弹性蛋白等结构蛋白和蛋白聚糖作为基本骨架,在细胞表面形成胞外基质纤维网状复合物,进而通过纤连蛋白、层黏蛋白以及其他的连接分子直接或间接与细胞表面受体结合。整合素等细胞表面受体作为桥梁将胞外基质与胞内细胞骨架连接成一个有机统一的整体^[6]。胞外基质一方面为细胞提供物理性的支持;另一方面,胞外基质蛋白可以作为信号分子,并通过与之结合的生长因子、细胞因子、趋化因子,调节细胞的存活、生长与死亡、分化、形态与迁移,在发育及组织稳态的建立与维持中发挥重要调控作用。

1.1 胶原蛋白

胶原蛋白是哺乳动物体内含量最高、分布最为广泛的功能性蛋白,约占哺乳动物蛋白质总量的30%。胶原蛋白多肽链是胶原蛋白分子的基本亚单位,称为胶原蛋白 α 链。胶原蛋白 α 链均包含特征

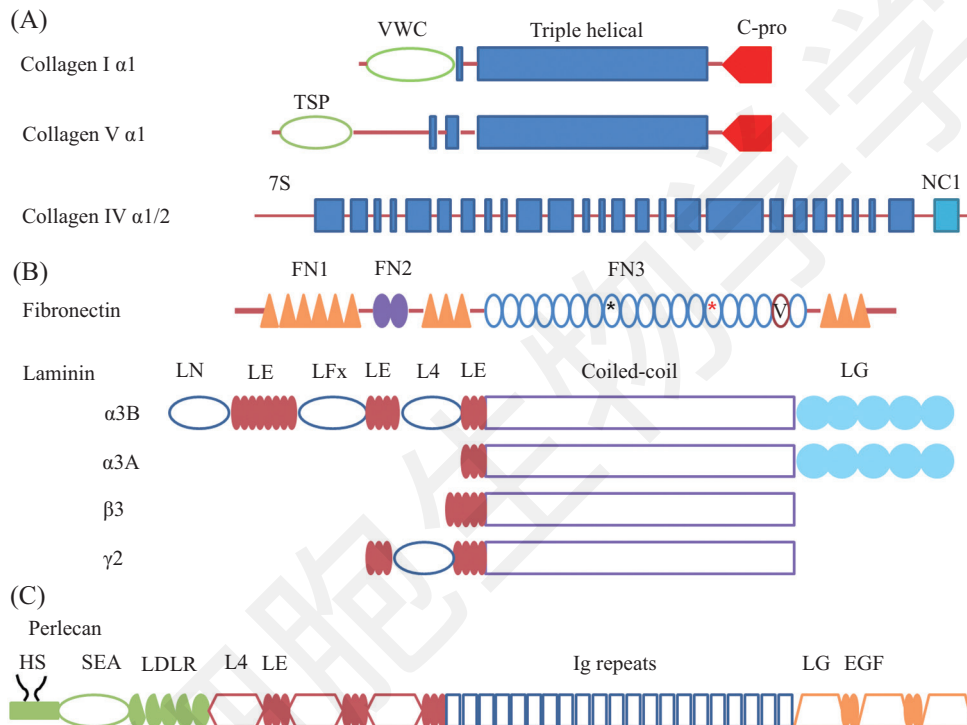
性的Gly-X-Y(X多为脯氨酸, Y多为4-羟基脯氨酸)三联体重复序列结构域,形成左手螺旋结构^[1,7]。胶原蛋白 α 链的三联体胶原区结构域通过氢键形成右手超螺旋三聚体,并进一步组装形成胶原蛋白网络。胶原蛋白 α 链是多结构域的蛋白质分子(图1A), Fibronectin III、Kunitz、thrombospondin-1、von Willebrand等非胶原结构域决定了胶原蛋白网络的组装模式及其生物学功能^[1,7]。根据其网络特征,胶原蛋白又可分为纤维状胶原(I、II、III、V、XI、XXIV、XXVII型)、网状胶原(IV、VIII、X型)、珠状纤维胶原(VI、XXVI、XXVIII型)、锚定胶原(VII型)及跨膜胶原(XIII、XVII、XXIII、XXV型)等^[1,7]。胶原蛋白分子与其他胞外基质蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖、细胞因子等结合,以超大蛋白质复合体的形式发挥生物学功能。大多数的胶原原纤维由几种胶原蛋白分子共同组成。V型、XI型胶原蛋白分别掺入到I、II型胶原蛋白纤维中,调控I、II型胶原蛋白纤维的组装过程^[8]。V型胶原蛋白的突变将导致结缔组织中纤维状胶原蛋白结构与功能的异常,以及Ehlers-Danlos综合征等遗传病的发生^[9]。IV型胶原蛋白前体通过其N末端7S结构域、C末端NC1结构域的相互作用形成IV型胶原蛋白网络,并进而以巢蛋白(nidogen)等为纽带与层黏蛋白网络共同构成基底膜(basement membrane)结构,为上皮细胞、内皮细胞等提供结构支撑与细胞生长、分化相关信号^[10-11]。IV型胶原蛋白分子的缺陷与Alport's综合征等遗传病紧密相关^[12-13]。

1.2 非胶原糖蛋白

胞外基质中的非胶原糖蛋白与胶原蛋白等胞外基质蛋白结合,参与胞外基质的组装;与生长因子、细胞因子等结合,调控生长因子、细胞因子信号;并直接作为信号分子与细胞表面受体结合。胞外基质中包含约200种糖蛋白,多数具有复杂的结构域组

成和排列,如脊椎蛋白(spondin)具有7种类型59个结构域,腓骨蛋白(fibulin)具有6种类型61个结构域^[1]。胞外基质糖蛋白复杂的结构域组成和排列在其结构与功能中的作用还有待进一步研究。基底膜中的层黏蛋白与间质中的纤连蛋白等是研究得较为深入的糖蛋白。层黏蛋白是 α 、 β 、 γ 链形成的异源三聚体^[10,14](图1B)。哺乳动物中5条 α 链、4条 β 链和3条 γ 链形成至少16种不同的层黏蛋白分子^[10,14]。层黏蛋白是起始基底膜结构组装的关键胞外基质蛋白^[15]。层

黏蛋白通过其 α 、 β 、 γ 链N-端结构域与巢蛋白、IV型胶原蛋白等胞外基质蛋白相互作用,共同构成细胞的基底膜结构^[10,14]。层黏蛋白同时通过其 α 链的N-端与C-端结构域与细胞表面受体结合^[10,14]。纤连蛋白以二聚体的形式存在于血浆和间质中。纤连蛋白包含多种重复模块组成的功能结构域,其可变剪接可产生多种亚型^[2,16](图1B)。细胞纤连蛋白含有EDA和/或EDB结构域,而血浆纤连蛋白则没有EDA和EDB结构域^[2,16]。纤连蛋白通过其RGD序列与整



A: I、V型胶原蛋白(纤维状胶原)与IV型胶原蛋白(网状胶原) α 链的结构域结构。C-pro: C-前肽结构域; Triple helical: Gly-X-Y重复区三螺旋结构域, VWC: von Willebrand因子结构域; TSP: 血栓形成素N末端结构域; NC1: 非胶原结构域。IV型胶原 α 链在三螺旋区域中具有多个中断。B: 糖蛋白纤连蛋白和层黏蛋白-332的结构域结构。纤连蛋白以二聚体形式存在。每个纤连蛋白单体含有三种类型的同源模块以及可变区(V)。纤连蛋白通过EDA(红色星号)、EDB(黑色星号)以及可变区(V)的可变剪接产生多种异构体。细胞纤连蛋白含有EDA和/或EDB结构域,而血浆纤连蛋白不含有EDA和EDB结构域。层黏蛋白是 α 、 β 和 γ 链的异源三聚体。层黏蛋白的亚基含有氨基末端小球(LN结构域)、层黏蛋白型表皮生长因子样重复序列(LE)、L4结构域、LF结构域(LFX)、卷曲螺旋结构域(Coiled-coil)和球状结构域(LG)。 α 3链有两个可变剪接体,其中 α 3A缺少N末端结构域。C: perlecan由硫酸乙酰肝素修饰区(HS)、海胆肠激酶和集簇结构域(SEA结构域)、LDL受体重复序列(LDLR)、L4和LE结构域组成的层黏蛋白短臂区域、免疫球蛋白重复区(Ig repeats)、层黏蛋白型LG结构域与EGF重复等结构域组成。

A: domain structures of α chains of fibrillar collagens type I and V, and networking-forming collagen type IV. C-pro: C-propeptide domain, Triple helical: Gly-X-Y repeat, VWC: von Willebrand factor domain; TSP: Thrombospondin N-terminal domain; NC1: non-collagenous domain 1. Type IV collagen α chains have multiple interruptions in the triple helical region; B: domain structures of glycoproteins fibronectin and laminin-332. Fibronectin is a dimer. Each monomer contains three types of homologous modules (FN), and a variable (V) region. Fibronectin undergoes alternative splicing. The extra domain A (EDA) (red asterisk) and EDB (black asterisk) within type III modules are alternatively spliced. Cellular fibronectin contains EDA and/or EDB domains, while plasma fibronectin lacks EDA and EDB. A third alternative splicing site locates in the variable region (V). Laminins are heterotrimers of α , β and γ chains. The laminin chains contain amino-terminal globule domain (LN), laminin-type epidermal growth factor-like repeats (LE), L4 domains, a modified LF domain (LFX), coiled-coil domain, and laminin globular domains (LG). The α 3 chain has two splicing variants that the α 3A isoform lacks the N-terminal domains; C: perlecan consists of an amino-terminal domain conjugated with the heparan sulfates (HS), sea urchin enterokinase and agrin domain (SEA), LDL receptor repeats (LDLR), laminin short-arm region consisting of duplicated L4 and LE domains, immunoglobulin (Ig) repeats, and laminin-type LG domains separated by EGF-type repeats.

图1 胞外基质蛋白的结构域组成

Fig.1 Domain structures of extracellular matrix proteins

合素受体结合,进而影响细胞的黏附与迁移^[2,16]。纤连蛋白与胶原蛋白的结合起始了胶原纤维的形成过程^[2,16]。

1.3 糖胺聚糖与蛋白聚糖

蛋白聚糖是一类特殊形式的糖蛋白。硫酸软骨素(chondroitin sulfate)、硫酸角质素(keratan sulfate)和硫酸肝素(heparan sulfate)以及透明质酸(hyaluronic acid)等糖胺聚糖通过其末端Gal-Gal-Xyl与蛋白聚糖核心蛋白中的丝氨酸残基共价结合^[1,5](图1C)。胞外基质中约有36种蛋白聚糖,根据其核心蛋白的结构域特征可以分为多个不同的亚家族。蛋白聚糖与其他胞外基质蛋白结合,参与胞外基质结构的建立与维持。Perlecan、agrin等是基底膜中主要的蛋白聚糖。富含亮氨酸的小蛋白聚糖(small leucine-rich proteoglycan, SLRP)如biglycan、decorin、osteoglycin等与胶原蛋白结合,调控胶原蛋白纤维的组装^[5,17]。蛋白聚糖GAG侧链上的大量负电荷使得其维持较为伸展的构象,从而在细胞间隙中起到填充和支撑作用^[5,17]。蛋白聚糖还通过其GAG侧链与VEGF、FGF、TGF- β 等生长因子、细胞因子、趋化因子结合,大大提高了这些因子的局部浓度,并建立起细胞因子、趋化因子的浓度梯度,调控细胞因子、趋化因子下游信号转导^[5]。

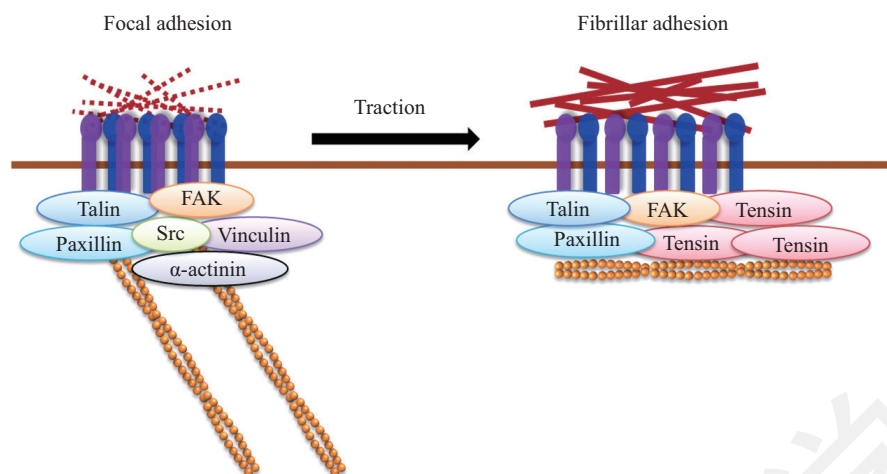
2 胞外基质受体与信号转导

胞外基质通过细胞表面受体传递信号,并影响细胞的功能。整合素是胞外基质蛋白的主要受体。18个 α 和8个 β 亚基形成24种不同的跨膜整合素异源二聚体,其中含有 α V或 β 1亚基的整合素分子是胞外基质蛋白的主要受体。整合素 α 和 β 亚基通过其胞外结构域特异地识别胶原蛋白、纤连蛋白、层黏蛋白等胞外基质蛋白,并通过其胞内区与踝蛋白(talin)、 α -辅肌动蛋白(α -actinin)、黏着斑蛋白(vinculin)和张力蛋白(tensin)的结合激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src等一系列下游信号分子与信号通路^[6,18-21]。受体酪氨酸激酶DDR-1与DDR-2是主要的非整合素胶原蛋白受体^[22]。DDR受体识别胶原蛋白的三股螺旋结构,进而激活其酪氨酸酶活性与下游MAPK、Akt等信号通路^[22]。CD44胞外区的选择性剪接形成的多种剪接变异体与透明质酸、osteopontin、fibronectin、胶原蛋白等胞外基质结合,促进细胞迁移和血管生成^[23]。除了自身作为信

号分子外,胞外基质还结合生长因子与细胞因子,并调控其时空特异性的信号转导。胞外基质既可以增强生长因子、细胞因子与其受体的亲和力,还可以帮助建立细胞因子的浓度梯度,从而促进其功能的发挥。IV型胶原蛋白与BMP4的结合是胚胎发育过程中BMP4浓度梯度建立的重要机制^[24]。Syndecan等跨膜蛋白聚糖作为FGF等生长因子的共受体,降低了其活化的阈值^[5]。CXCL8等趋化因子通过与血管内皮细胞表面的蛋白聚糖结合,增强了滚动黏附的炎性细胞对这些趋化因子的识别^[25]。胞外基质也可以维持生长因子、细胞因子处于非活性状态,并在特定的生理、病理条件下释放这些生长因子、细胞因子^[4]。TGF- β 以TGF- β -LTBP非活性复合物的形式储存于胞外基质中。BMP-1与MMP可以剪切TGF- β 复合物,从而释放胞外基质结合的TGF- β ^[26]。TGF- β 也可以与thrombospondin^[27]或 α v β 6整合素^[28]相互作用释放活性形式的TGF- β 。胞外基质网络的几何结构、空间拓扑结构及硬度等物理学特性可以作为机械信号调控细胞胞内信号转导、功能及命运决定。胞外基质刚性的增强诱导整合素的聚集并激活下游FAK信号通路^[29]。在肿瘤相关成纤维细胞中,基质刚性的增强会促进TGF- β 复合物的活化^[30-31]。胞外基质物理特征的改变最终影响了核内的转录。刚性微环境使得Hippo信号通路的YAP/TAZ转录因子蛋白稳定性增强,并在核内起始基因转录^[32-33]。

3 胞外基质与细胞骨架的交互通讯

细胞通过整合素介导的黏着斑(focal adhesion)结构有机地连接了胞外基质网络与胞内的肌动蛋白微丝骨架^[34](图2)。整合素的胞外结构域结合纤连蛋白、层黏蛋白等胞外基质蛋白中的RGD序列或胶原蛋白中的DGEA和GFOGER序列,而其胞内结构域通过踝蛋白、 α -辅肌动蛋白、黏着斑蛋白和张力蛋白等接头蛋白与细胞骨架结合^[34-36]。小G蛋白RhoA、Rac1在黏着斑结构的形成、细胞骨架重排以及细胞黏附、迁移中发挥重要调控功能^[37-38]。黏着斑是细胞感受胞内与胞外机械力的重要结构。胞外的机械力通过黏着斑激活Src激酶并促进黏着斑结构的进一步成熟^[39]。由肌动蛋白收缩产生的胞内机械力通过踝蛋白、黏着斑蛋白等接头蛋白传递至黏着斑^[40-41]。在胞外基质介质上,大部分细



黏着斑是细胞感受胞内与胞外机械力的重要结构。细胞通过整合素介导的黏着斑结构连接胞外的胞外基质网络与胞内的肌动蛋白微丝骨架。整合素的胞外结构域结合纤连蛋白、层黏蛋白、胶原蛋白等胞外基质蛋白,而其胞内结构域通过踝蛋白、 α -辅肌动蛋白、黏着斑蛋白和张力蛋白等接头蛋白与细胞骨架结合,导致细胞骨架的重排。由肌动蛋白收缩产生的胞内机械力通过踝蛋白、黏着斑蛋白等接头蛋白传递至黏着斑。肌动球蛋白收缩驱动 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素沿着微丝细胞骨架由细胞边缘的黏着斑向胞体中部的纤维黏连移动。 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素的定向移动导致与之结合的纤连蛋白的拉伸与构象变化,自聚合位点的暴露及纤连蛋白原纤维的生成。

Focal adhesion is an important structure in which cells sense intracellular and extracellular mechanical forces. The extracellular matrix network and the intracellular actin filament skeleton are linked via integrin-mediated focal adhesions. The extracellular domains of integrin bind to extracellular matrix proteins such as fibronectin, laminin, and collagen, while its intracellular domains bind adaptor proteins talin, paxillin, vinculin, α -actinin, and tensin, leading to rearrangement of the cytoskeleton. The intracellular mechanical force generated by actin contraction is transmitted to the focal adhesions. The actomyosin contraction drives the movement of $\alpha 5 \beta 1$ integrin along the microfilament cytoskeleton from the focal adhesions at the cell periphery to the fibrillar adhesions in the center of the cell body. The directional movement of $\alpha 5 \beta 1$ integrin results in conformational changes in integrin-bound fibronectin, exposure of the cryptic self-association sites, and fibronectin fibril formation.

图2 胞外基质和细胞骨架通过整合素受体和黏着斑实现双向调节

Fig.2 Reciprocal regulation between extracellular matrix and cytoskeleton through integrin receptors and focal adhesion

胞都偏向硬度高的一侧迁移,即细胞的趋硬性定向迁移(durotaxis)^[42]。细胞通过黏着斑对胞内与胞外机械力的感知是细胞趋硬性迁移的重要基础。

整合素等细胞黏附分子不仅介导细胞在胞外基质上的黏附、迁移,而且在胞外基质的组织中具有同样重要的作用。 $\beta 1$ 整合素及dystroglycan基因敲除小鼠表现出基底膜结构与功能的缺陷^[43-44]。整合素和dystroglycan受体协同调控细胞表面层黏蛋白的聚合及基底膜的组装^[43-44],这一过程受到整合素及dystroglycan下游信号转导事件与细胞骨架重排的调控^[45]。胞外基质中纤连蛋白原纤维的产生和沉积是一个严格调节的过程。纤连蛋白与 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素的结合诱导纤连蛋白的构象变化,并暴露了纤连蛋白III型重复模块中的自聚合位点^[46-47]。纤连蛋白结合 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素引起的胞内细胞骨架张力的改变是纤连蛋白原纤维形成的必要条件。下调RhoA或破坏微丝细胞骨架都将抑制纤连蛋白纤维的形成^[48]。肌动球蛋白收缩驱动 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素沿着微丝细胞骨架由细胞边缘的黏着斑向胞体中部的纤维黏连(fibrillar

adhesion)移动^[49]。 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素的定向移动导致与之结合的纤连蛋白的拉伸与构象变化,自聚合位点的暴露及纤连蛋白原纤维的生成^[46](图2)。

4 胞外基质的生理、病理功能

胞外基质在组织发育和稳态的建立与维持中起着至关重要的作用。胞外基质始终处于动态重塑和平衡之中。胞外基质合成代谢和分解代谢失衡导致胞外基质网络组成和组织结构的异常,进而引发组织结构和组织稳态的破坏,疾病的发生^[2]。I型胶原蛋白编码基因的突变导致骨发育不全^[4]。I、III、V型胶原蛋白编码基因的突变导致先天性结缔组织发育不全为特征的Ehlers-Danlos综合征^[50]。IV型胶原蛋白 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 链编码基因的突变导致遗传性肾炎、听力障碍为特征的Alport综合征^[12-13]。VII型胶原蛋白编码基因的突变导致大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa)^[51]。心脏中MMPs的异常高表达使得胶原蛋白缺失,收缩性减弱,最终产生心肌症^[52]。骨关节炎中,ADAMTS4和ADAMTS5的异常过量表达

使得软骨的胞外基质发生病变^[53]。*MMP2*基因突变,功能缺失导致严重的溶骨和关节炎^[54]。慢性组织损伤使得成纤维细胞活化、胞外基质异常合成和沉积,导致组织的纤维化。*TGF- β* 信号通路是组织纤维化关键的细胞因子,增强胞外基质*COL1A1*、*COL3A1*、*TIMP1*等的表达^[55]。纤连蛋白的EDA选择性剪接异构体在硬皮症病人组织中表达增加,通过Toll样受体4(TLR4)信号通路促进胶原蛋白的生物合成,诱导肌纤维细胞的分化和胞外基质的刚性增强,最终导致慢性皮肤纤维化^[56]。

胞外基质网络的动态变化是肿瘤的基本特征之一。胞外基质可以抑制恶性肿瘤的发展,裸鼯鼠体内高分子量透明质酸可以抑制癌症的发生^[57]。胞外基质也可以促进肿瘤的发展和转移。*Periostin*增强了乳腺癌干细胞中的Wnt信号,从而促进乳腺癌的转移^[58]。胞外基质蛋白受体CD44被认为是肿瘤干细胞的分子标记物,并在肿瘤的发生中发挥重要功能^[59]。多种实体肿瘤的发生发展过程伴随结缔组织的增生与纤维化^[60-61]。结缔组织增生、组织纤维化与肝癌等恶性肿瘤的发展、预后密切相关^[62-63]。IV型胶原蛋白 $\alpha 5$ 链通过稳定胶原蛋白受体DDR1,促进肿瘤细胞的增殖与肺癌发展^[64]。胶原蛋白的过量沉积和交联增强了胞外基质的刚性,扰乱组织的形态发生^[29]。胶原蛋白共价交联的关键调控酶LOX在多种转移性恶性肿瘤中高表达,促进胶原蛋白的交联, $\beta 1$ 整合素的聚集,黏着斑的形成与肿瘤发展和侵袭^[65-66]。

除了直接调控肿瘤细胞的行为,胞外基质还可以通过调控肿瘤微环境中的血管与炎症细胞,以肿瘤细胞非自主性的方式调控肿瘤的发展与转移过程。在胰腺 β 细胞肿瘤中,腱生蛋白-C(tenascin-C)不仅可以促进肿瘤细胞的存活和增殖,还可以通过下调Dickkopf 1(DKK1)和增强Wnt信号通路来诱导血管生成,并增强了血管的渗透性^[67-68]。IV型和XVIII型胶原蛋白的剪切片段肿瘤抑素(tumstatin)、内皮抑素(endostatin)抑制血管内皮细胞的增殖与肿瘤血管新生^[69-70]。胞外基质通过调控免疫细胞的迁移重塑肿瘤炎症微环境与肿瘤免疫。胞外基质蛋白的降解产物可能起到趋化因子的作用,*MMP8*或*MMP9*降解I型胶原蛋白产生的乙酰化的Pro-Gly-Pro肽,可以介导嗜中性粒细胞的趋化反应^[71];弹性蛋白的降解产物介导单核细胞的趋化运动^[72]。胞外基质纤维的

密度和方向性也可以调控免疫细胞的迁移。T细胞在松散的胶原蛋白、纤连蛋白纤维网络中快速迁移,而在致密的胞外基质网络中迁移能力大幅减弱,导致T细胞在胞外基质中的滞留^[73]。

5 总结与展望

胞外基质及其相关蛋白组成了高度复杂的基质组。胞外基质的复杂性不仅体现在不同的组织、器官,以及不同的生理、病理过程中胞外基质蛋白的时空特异性表达和分布,还体现在胞外基质形成动态变化的复杂网络。虽然我们对胞外基质的基本结构及其生理、病理功能有了一定的了解,这个领域仍有很多重要的问题有待回答。这些问题包括但不限于胞外基质蛋白如何有序地组装形成组织特异性的胞外基质网络;这一过程如何受到胞外基质蛋白的糖基化等翻译后加工的调控;由胶原蛋白等结构蛋白组成的胞外基质网络如何选择性地结合细胞因子等胞外基质相关蛋白形成功能性的胞外基质网络;在生理、病理过程中胞外基质网络动态的重塑如何被精细调控;细胞如何响应动态变化的胞外基质网络以适应其功能的需要。对这些问题的深入研究将有助于进一步加深我们对胞外基质基本规律的理解和认识。

参考文献 (Reference)

- 1 Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(1): a004903.
- 2 Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(12): 771-85.
- 3 Robins SP. Biochemistry and functional significance of collagen cross-linking. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 5): 849-52.
- 4 Multhaupt HA, Lehtinger B, Gullberg D, Couchman JR. Extracellular matrix component signaling in cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 28-40.
- 5 Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(7): pii: a004952.
- 6 Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; 110(6): 673-87.
- 7 Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(1): a004978.
- 8 Birk DE, Fitch JM, Babiarz JP, Doane KJ, Linsenmayer TF. Collagen fibrillogenesis *in vitro*: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. *J Cell Sci* 1990; 95 (Pt 4): 649-57.
- 9 Toriello HV, Glover TW, Takahara K, Byers PH, Miller DE, Higgins JV, et al. A translocation interrupts the COL5A1 gene in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and hypomelanosis of Ito.

- Nat Genet 1996; 13(3): 361-5.
- 10 Pozzi A, Yurchenco PD, Iozzo RV. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol* 2017; 57/58: 1-11.
- 11 Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(2): pii: a004911.
- 12 Cosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol* 2017; 57/58: 45-54.
- 13 Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2543-56.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 4-27.
- 17 Iozzo RV, Sanderson RD. Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15(5): 1013-31.
- 18 Tamkun JW, DeSimone DW, Fonda D, Patel RS, Buck C, Horwitz AF, *et al.* Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* 1986; 46(2): 271-82.
- 19 Calderwood DA, Zent R, Grant R, Rees DJ, Hynes RO, Ginsberg MH. The Talin head domain binds to integrin beta subunit cytoplasmic tails and regulates integrin activation. *J Biol Chem* 1999; 274(40): 28071-4.
- 20 Takagi J, Erickson HP, Springer TA. C-terminal opening mimics 'inside-out' activation of integrin alpha5beta1. *Nat Struct Biol* 2001; 8(5): 412-6.
- 21 Harburger DS, Bouaouina M, Calderwood DA. Kindlin-1 and -2 directly bind the C-terminal region of beta integrin cytoplasmic tails and exert integrin-specific activation effects. *J Biol Chem* 2009; 284(17): 11485-97.
- 22 Valiathan RR, Marco M, Leitinger B, Kleer CG, Fridman R. Discoidin domain receptor tyrosine kinases: new players in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31(1/2): 295-321.
- 23 West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 1985; 228(4705): 1324-6.
- 24 Wang X, Harris RE, Bayston LJ, Ashe HL. Type IV collagens regulate BMP signalling in *Drosophila*. *Nature* 2008; 455(7209): 72-7.
- 25 Middleton J, Patterson AM, Gardner L, Schmutz C, Ashton BA. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood* 2002; 100(12): 3853-60.
- 26 Ge G, Greenspan DS. BMP1 controls TGFbeta1 activation via cleavage of latent TGFbeta-binding protein. *J Cell Biol* 2006; 175(1): 111-20.
- 27 Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, Ribeiro SM, Lawler J, Hynes RO, *et al.* Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 *in vivo*. *Cell* 1998; 93(7): 1159-70.
- 28 Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, *et al.* The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; 96(3): 319-28.
- 29 Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, *et al.* Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005; 8(3): 241-54.
- 30 Klingberg F, Chow ML, Koehler A, Boo S, Buscemi L, Quinn TM, *et al.* Prestress in the extracellular matrix sensitizes latent TGF-beta1 for activation. *J Cell Biol* 2014; 207(2): 283-97.
- 31 Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: Tale of a strained relationship. *Matrix Biol* 2015; 47: 54-65.
- 32 Calvo F, Ege N, Grande-Garcia A, Hooper S, Jenkins RP, Chaudhry SI, *et al.* Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Cell Biol* 2013; 15(6): 637-46.
- 33 Dupont S, Morsut L, Aragona M, Enzo E, Giulitti S, Cordenonsi M, *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature* 2011; 474(7350): 179-83.
- 34 Geiger B, Spatz JP, Bershadsky AD. Environmental sensing through focal adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(1): 21-33.
- 35 Geiger B, Bershadsky A, Pankov R, Yamada KM. Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(11): 793-805.
- 36 Arnaout MA, Goodman SL, Xiong JP. Structure and mechanics of integrin-based cell adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(5): 495-507.
- 37 Nobes CD, Hall A. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia. *Cell* 1995; 81(1): 53-62.
- 38 Rottner K, Hall A, Small JV. Interplay between Rac and Rho in the control of substrate contact dynamics. *Curr Biol* 1999; 9(12): 640-8.
- 39 Kaplan KB, Swedlow JR, Morgan DO, Varmus HE. c-Src enhances the spreading of src^{-/-} fibroblasts on fibronectin by a kinase-independent mechanism. *Genes Dev* 1995; 9(12): 1505-17.
- 40 Kumar A, Ouyang M, Van den Dries K, McGhee EJ, Tanaka K, Anderson MD, *et al.* Talin tension sensor reveals novel features of focal adhesion force transmission and mechanosensitivity. *J Cell Biol* 2016; 213(3): 371-83.
- 41 Grashoff C, Hoffman BD, Brenner MD, Zhou R, Parsons M, Yang MT, *et al.* Measuring mechanical tension across vinculin reveals regulation of focal adhesion dynamics. *Nature* 2010; 466(7303): 263-6.
- 42 Lo CM, Wang HB, Dembo M, Wang YL. Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. *Biophys J* 2000; 79(1): 144-52.
- 43 Stephens LE, Sutherland AE, Klimanskaya IV, Andrieux A, Meneses J, Pedersen RA, *et al.* Deletion of beta 1 integrins in mice results in inner cell mass failure and peri-implantation lethality. *Genes Dev* 1995; 9(15): 1883-95.
- 44 Henry MD, Campbell KP. A role for dystroglycan in basement membrane assembly. *Cell* 1998; 95(6): 859-70.
- 45 Colognato H, Winkelmann DA, Yurchenco PD. Laminin polymerization induces a receptor-cytoskeleton network. *J Cell Biol*

- 1999; 145(3): 619-31.
- 46 Pankov R, Cukierman E, Katz BZ, Matsumoto K, Lin DC, Lin S, *et al.* Integrin dynamics and matrix assembly: tensin-dependent translocation of $\alpha 5 \beta 1$ integrins promotes early fibronectin fibrillogenesis. *J Cell Biol* 2000; 148(5): 1075-90.
- 47 Sechler JL, Rao H, Cumiskey AM, Vega-Colon I, Smith MS, Murata T, *et al.* A novel fibronectin binding site required for fibronectin fibril growth during matrix assembly. *J Cell Biol* 2001; 154(5): 1081-8.
- 48 Zhong C, Chrzanowska-Wodnicka M, Brown J, Shaub A, Belkin AM, Burrridge K. Rho-mediated contractility exposes a cryptic site in fibronectin and induces fibronectin matrix assembly. *J Cell Biol* 1998; 141(2): 539-51.
- 49 Wu C, Keivens VM, O'Toole TE, McDonald JA, Ginsberg MH. Integrin activation and cytoskeletal interaction are essential for the assembly of a fibronectin matrix. *Cell* 1995; 83(5): 715-24.
- 50 Byers PH, Murray ML. Heritable Collagen Disorders: The paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol* 2012; 132(Suppl 3): E6-E11.
- 51 Ortiz-Urda S, Garcia J, Green CL, Chen L, Lin Q, Veitch DP, *et al.* Type VII collagen is required for Ras-driven human epidermal tumorigenesis. *Science* 2005; 307(5716): 1773-6.
- 52 Kim HE, Dalal SS, Young E, Legato MJ, Weisfeldt ML, D'Armiento J. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. *J Clin Invest* 2000; 106(7): 857-66.
- 53 Bondeson J, Wainwright S, Hughes C, Caterson B. The regulation of the ADAMTS4 and ADAMTS5 aggrecanases in osteoarthritis: a review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(1): 139-45.
- 54 Martignetti JA, Aqeel AA, Sewairi WA, Boumah CE, Kambouris M, Mayouf SA, *et al.* Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome. *Nat Genet* 2001; 28(3): 261-5.
- 55 Verrecchia F, Chu ML, Mauviel A. Identification of novel TGF- β /Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach. *J Biol Chem* 2001; 276(20): 17058-62.
- 56 Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, Hinchcliff M, Hoover P, Getsios S, *et al.* FibronectinED promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med* 2014; 6(232): 232ra50.
- 57 Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Myakishev-Rempel M, Ablueva J, *et al.* High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 2013; 499(7458): 346-9.
- 58 Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, *et al.* Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 2011; 481(7379): 85-9.
- 59 Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, Benfante A, Iovino F, Biffoni M, *et al.* CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014; 14(3): 342-56.
- 60 Ohlund D, Elyada E, Tuveson D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med* 2014; 211(8): 1503-23.
- 61 Schafer M, Werner S. Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(8): 628-38.
- 62 Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schoni MH, Schoeni-Affolter F, Corey M, *et al.* The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(8): 494-9.
- 63 Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, *et al.* Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 227-36.
- 64 Xiao Q, Jiang Y, Liu Q, Yue J, Liu C, Zhao X, *et al.* Minor type IV collagen $\alpha 5$ chain promotes cancer progression through discoidin domain receptor-1. *PLoS Genet* 2015; 11(5): e1005249.
- 65 Gao Y, Xiao Q, Ma H, Li L, Liu J, Feng Y, *et al.* LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(44): 18892-7.
- 66 Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, *et al.* Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139(5): 891-906.
- 67 Cheresh DA, Stupack DG. Regulation of angiogenesis: apoptotic cues from the ECM. *Oncogene* 2008; 27(48): 6285-98.
- 68 Saupe F, Schwenzer A, Jia Y, Gasser I, Spenle C, Langlois B, *et al.* Tenascin-C downregulates wnt inhibitor dickkopf-1, promoting tumorigenesis in a neuroendocrine tumor model. *Cell Rep* 2013; 5(2): 482-92.
- 69 Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16(5): 558-64.
- 70 Burgess JK, Weckmann M. Matrikines and the lungs. *Pharmacol Ther* 2012; 134(3): 317-37.
- 71 Weatherington NM, van Houwelingen AH, Noerager BD, Jackson PL, Kraneveld AD, Galin FS, *et al.* A novel peptide CXCR ligand derived from extracellular matrix degradation during airway inflammation. *Nat Med* 2006; 12(3): 317-23.
- 72 Houghton AM, Quintero PA, Perkins DL, Kobayashi DK, Kelley DG, Marconcini LA, *et al.* Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 753-9.
- 73 Salmon H, Franciszkiewicz K, Damotte D, Dieu-Nosjean MC, Validire P, Trautmann A, *et al.* Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 2012; 122(3): 899-910.