

整合素及其在胚胎植入中的作用*

蔡理全 段恩奎

(中国科学院动物研究所, 计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080)

摘要 整合素是一类由 α 、 β 亚基构成的异二聚体粘附分子, 能够与胶原蛋白、纤连蛋白和玻连蛋白等细胞外基质组分相互作用, 调节细胞粘附和通讯。作为双向传递分子, 整合素通过“胞内→胞外”和“胞外→胞内”两种方式介导细胞信号传递。成功的植入是侵入性的胚胎和接受性的子宫内膜相互作用的结果, 整合素能够调节胚胎滋养层与子宫内膜之间的细胞-细胞及细胞-细胞外基质相互作用, 是“植入窗口”期子宫内膜接受性的标记分子。

关键词 整合素, 胚胎植入, 细胞外基质, 细胞粘附

学科分类号 Q492.1, Q516

胚胎植入是哺乳动物生殖过程中的重要环节, 它是指胚胎运行到子宫后, 与子宫内膜相互作用的过程。主要包括胚胎的定位、粘附和穿透。以小鼠为例, 胚胎到达子宫腔(妊娠第4天)后脱去透明带, 极性滋养外胚层细胞与子宫内膜上皮细胞的顶质膜相互紧密靠近, 植入位点处的腔上皮细胞发生程序化死亡, 滋养层细胞进而粘附、穿透基层; 同时基质细胞发生蜕膜化, 防止胚胎侵入过度^[1]。这一过程十分复杂, 受卵巢类固醇激素(E_2/P_4)、细胞因子/生长因子、细胞外基质及其受体、蛋白水解酶等因素调节。

整合素作为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的一类公共受体, 能够和I型胶原、纤连蛋白、玻连蛋白、von Willebrand因子、血小板反应蛋白、骨桥蛋白及人补体C3的RGD(arginine-glycine-aspartic acid)序列发生特异性结合, 是一类新型细胞粘附分子(cell adhesive molecules, CAMs)。近期的大量证据表明, 整合素在围植入期(perimplantation)的表达具有特异性。它能够调节胚胎滋养层和子宫内膜之间的相互作用, 是子宫内膜接受性的“标记”分子^[2]。有鉴于此, 本文旨在阐明整合素的结构和功能, 以及它在胚胎植入中的作用。

1 整合素的结构与功能

1.1 结构

整合素是细胞表面的I型跨膜糖蛋白, 能够充当ECM蛋白质的受体, 介导细胞-细胞, 细胞-细胞外基质相互识别和作用, 专门调节细胞粘附和通讯。

整合素是由 α 、 β 亚基通过非共价键构成的异

二聚体杖型分子, 每一亚基有一个庞大的细胞外结构域、一个简单的疏水性跨膜区和一短的(≤ 50 氨基酸)胞质结构域(β_4 例外)。整合素 α 亚基的胞质尾部有保守序列GFFKR, 能够和细胞骨架蛋白相互作用; 胞外结构域的N端部分有3个或4个保守的EF手像结构元件, 参与整合素结合二价阳离子活动, 是整合素发挥受体功能所必需的^[3]。 β 亚基细胞外部分由675~700个氨基酸组成, 含有内在二硫键的半胱氨酸丰富区。有些 β 亚基的胞质尾内有TTT(Thr-Thr-Thr)序列, 有利于配体的稳定结合。另外, β_1 、 β_2 和 β_3 亚基的胞质尾区含有细胞骨架蛋白 α -肌动蛋白的结合位点, 使整合素和细胞骨架发生联系。

1.2 功能

自90年代中期以来, 整合素作为一种新的细胞粘附分子的发现及其特性引起了人们的极大兴趣。整合素-配体(ECM组分)的结合参与伤口愈合、免疫反应、癌细胞扩散等多种生物学过程。这种结合需要一个生理学温度、细胞外 Ca^{2+} 和/或 Mg^{2+} 存在以及具备完整的细胞骨架^[3]。同时, 细胞表面整合素的分布和数目、配体结合区的空间构象变化等也影响整合素-配体结合能力。

整合素不只是细胞表面的粘附位点, 还被视为“双向信号传递分子”(two-way signaling molecule), 能够介导 Na^+/H^+ 逆向运输、 Ca^{2+} 进入、肌醇脂合成作用以及一组100~130 ku胞质蛋白质的酪氨酸磷酸化作用^[4], 其信号传递途径有“胞内→胞外”

* 中国科学院“百人计划”和国家九五“攀登预选项目”(国科高字97066)资助。

收稿日期: 1999-01-20, 修回日期: 1999-05-18

(inside to outside signaling) 和“胞外 → 胞内” (outside to inside signaling) 两种方式.

对于大部分细胞来说, 整合素只有受胞内信号激活时, 才能和其配体结合, 称为“胞内 → 胞外”信号传递, 这种信号传递可能有整合素分子的构象变化, 如整合素的三种潜在形式(非活化、部分活化和高度活化状态)与“胞内 → 胞外”信号传递有关^[4].

整合素在受体积聚后, 能向胞内传导信号, 称为“胞外 → 胞内”信号传递. 在内皮细胞中, 整合素介导的细胞对纤连蛋白粘附以及整合素的积聚使胞内 Ca^{2+} 水平升高, 这种过程受 α_v 亚单位的调节, 还可能与 Ca^{2+} 转运有关^[3].

2 整合素参与胚泡植入过程

整合素在胚泡植入中执行重要的生理功能, 它有助于子宫内膜由非粘附状态到粘附状态的转变, 为胚泡粘附、植入作好准备, 是“植入窗口”期子宫内膜接受性的标记分子.

整合素在植入期的表达具有时空特异性. 人增生期的腺上皮细胞不存在 $\alpha_1\beta_1$ 的免疫活性, 但在排卵后期又有强烈的免疫活性, 分泌期减弱. 基质细胞没有 $\alpha_1\beta_1$, 而在晚分泌期的前蜕膜细胞存在这种分子的免疫活性. $\alpha_4\beta_1$ 存在于增生中期到分泌中期的腺上皮细胞, 而 $\alpha_v\beta_3$ 在分泌中期达到最大^[5]. 蜕膜化子宫内膜 LN 的表达受着床过程中胚胎的上调, 而且, 侵入性细胞滋养层细胞含有 $\alpha_6\beta_4$, 推测它们相互作用调节滋养层扩展. 整合素也在胚泡中表达, 并且受发育调控. $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_3$ 的 mRNA 和蛋白质在胚泡中持续表达. 晚期胚泡正分化的滋养层细胞有 α_2 、 α_6 和 α_7 的 mRNA 表达, 这与胚泡粘附子宫内膜上皮细胞的能力相吻合. 子宫内膜及胚泡整合素分子表达的时空特异性说明, 这些蛋白质是植入过程所必需的^[1].

3 展 望

a. 整合素结构与功能的关系是未来研究的热点. β_1 及 β_3 亚基的配体结合位点已被定位, 而 α 亚基也是配体结合的关键区. 但是, 目前能得到的最具体信息是关于整合素的胞质结构域. α 和 β 亚基的胞质区能够调节整合素-配体的亲合力, 通过对其结构和功能研究, 有可能阐明整合素作用的生化分子机制.

b. 作为子宫内膜接受性的标记分子, 整合素

能够调节胚泡和子宫内膜相互作用. 大量体内外研究表明, 整合素 (尤其 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_5\beta_1$) 在小鼠胚泡植入过程中是必需的. 另外, 整合素与 ECM 蛋白配体的相互作用能够影响胚泡滋养层细胞的分化. 不同整合素与相应 ECM 组分结合能够影响体外培养的滋养层细胞蛋白水解酶的分泌. 因此, 整合素不仅能够作为一种粘附分子调节胚泡植入, 而且影响滋养层细胞侵入过程中 ECM 的降解, 但是通过何种途径, 有待深入研究.

参 考 文 献

- 1 Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Mol Hum Reprod*, 1995, **1** (6): 1579~1602
- 2 Lessey B A. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Hum Reprod*, 1998, **13** (3): 247~258
- 3 Binnerts M E, Yvette V K, Carl G F. Integrins and cell signalling. In: Horton M A ed. *Molecular Biology of Cell Adhesion Molecules*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1996. 16~31
- 4 Bronson R A, Fusl F M. Integrins and human reproduction. *Mol Hum Reprod*, 1996, **2** (3): 153~168
- 5 Lessey B A, Castelbaum A J, Buck C A, *et al.* Future characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril*, 1994, **62** (3): 497~506

Integrins and Blastocyst Implantation. CAI Li-Quan, DUAN En-Kui (State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China).

Abstract Integrins are cell adhesive molecules (CAMs) comprised of α and β subunits. These CAMs usually contain a large domain, a transmembrane segment and a short cytoplasmic domain. They can interact with the extracellular matrix components, such as collagen, fibronectin, or vitronectin, to regulate the cell adhesion and trafficking. As a bidirectional transducer, integrins are involved in cell signaling by way of inside-outside signaling and outside-inside signaling. Successful implantation depends on the intimate interaction between the penetrative blastocyst and the receptive endometrium, which contains many cellular or molecular events. More recently, accumulating evidences have shown that expression of integrins during the “implantation window” stage plays an important role in “maternal-fetal dialogue” and becomes a potential marker of the receptive uterine endometrium.

Key words integrins, blastocyst implantation, extracellular matrix, cell attachment