

- 9 Turner R, Tjian R. Science, 1989; **243**: 1689
- 10 Gentz R, Rauscher F J, Abate C *et al.* Science, 1989; **243**: 1695
- 11 Abate C, Patel L, Rauscher F J *et al.* Science, 1990; **249**: 1157
- 12 Xanthoudaki S, Curran T. EMBO J, 1992; **11** (2): 653
- 13 Liang H C L, Shertzer H G, Nebert D W. Biochem Biophys Res Comm, 1992; **182** (3): 1160

Relation of Oxidative Stress to the Transcription of cfos and cjun Genes and the Activation of AP-1. Chen Yuan, Zhou Mei (*Research Laboratory of Free Radical Medicine, The First Military Medical University of PLA,*

Guangzhou 510515, China).

Abstract Activator protein 1 (AP-1) is a transcription factor that is recently interested and related to the regulation of genes expression induced by oxidative stress. The contents about the relation of oxidative stress to cfos and cjun genes expression, activation of AP-1, regulation of oxidative stress response by AP-1 and electrophile responsive element are simply reviewed.

Key words cfos, cjun, AP-1, oxidative stress, transcription factor

整合素研究新进展

曹立环 查锡良

(上海医科大学生物化学教研室, 上海 200032)

摘要 整合素是一类广泛存在于细胞表面的粘连分子. 文章介绍了整合素的结构和功能, 整合素是由 α 和 β 亚基 (均属跨膜蛋白) 通过非共价键形成异质二聚体分子, 可参与细胞与胞外基质、细胞与细胞之间的粘连, 并通过酪氨酸蛋白激酶系统和丝氨酸蛋白激酶系统介导细胞的信息传递. 细胞恶变时, 整合素表达的种类和数量均可发生改变.

关键词 整合素, 细胞粘附, 信息传导

整合素 (integrins) 是一类广泛存在于细胞表面的蛋白质, 它介导细胞和胞外基质、细胞和细胞之间的粘连, 也参与细胞内外信息传递. 现已证明, 整合素在细胞分化、胚胎发育、凝血、免疫反应、组织修补、肿瘤侵袭等方面均具有重要功能.

1 整合素的结构和分类

整合素均由 α 和 β 两个亚基组成, α 亚基 (分子量 120 000~180 000) 和 β 亚基 (分子量 95 000~145 000) 经非共价键而组成异质二聚体 (heterodimer), 目前至少已发现 8 种 α 亚基和 16 种 β 亚基, 理论上, 由此相互杂合可以形成一百多种二聚体, 但实际上至今仅发现 20 多

种. 整个整合素家族又可依照 β 亚基的不同而分为不同的亚族. 整合素的分类见表 1^[1].

早期, 整合素命名极不统一, 且很多整合素常常不只有一个名称. 例如, 血小板的整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 经常被称为 $GP_{IIb-IIIa}$, 白细胞的整合素 $\alpha_M\beta_2$ 在早期又被称为 Mac-1, Mo-1 或 CR3, 但目前 $\alpha\beta$ 亚基命名法已被广泛接受. 整合素在不同细胞上的表达差异颇大, 不同的培养细胞可拥有 2~10 种不同的整合素, 有些整合素具有细胞专一性, 例如 LFA-1, MAC-1, P150/95 仅在白细胞表达, 同时整合素的表达也受某些影响细胞生长和分化的作用物的调节, 例如转

化生长因子 β (TGF- β) 能增加某些整合素的表达, 佛波酯 (TPA) 可增加 K562 细胞的 $\alpha_5\beta_1$ 表达。

表 1 整合素的分类及其亚基组成

整合素亚基组成	配基	结合位点
β_1	α_1 胶原, LM	
	α_2 胶原, LM	DGEA
	α_3 FN, 胶原, LM	RGD±?
	α_4 FN, VCAM-1	EILDV
	α_5 FN	RGD
	α_6 LM	
	α_7 LM	
	α_8 ?	
	α_V VN, FN(?)	RGD
β_2	α_L ICAM-1, ICAM-2	
	α_M 补体 C3b(非激活态)ICAM1, 纤维蛋白原, 第 10 因子	
	α_X 纤维蛋白原, 补体 C3b(非激活态)?	GPRP
β_3	α_{IIb} 纤维蛋白原, FN, VN, von Willebrand factor, thrombospondin	RGD, KQAGDV
	α_V 纤维蛋白原, osteopontin, VN, von Willebrand factor, FN, 胶原, thrombospondin	RGD, KQAGDV
	α_6 LM	
β_5	α_V VN	RGD
β_6	α_V FN	RGD
β_7	α_4 FN, VCAM-1	EILDV
	α_{IEL} ?	
β_8	α_V ?	

整合素的配基可分为两类: 一类是存在于胞外基质中, 包括纤连蛋白 (fibronectin, FN), 层粘连蛋白 (laminin, LM), 胶原, 纤维蛋白 (原), von Willebrand factor, 玻璃粘连蛋白 (vitronectin, VN) 等, 介导细胞与基质的粘附; 另一类属于免疫球蛋白家族的膜蛋白 ICAM1, ICAM2, VCAM, 它们参与细胞与细胞间的粘

附。配基与整合素不是一一对应的, 很多配基可以与多种整合素结合, 例如 FN 可以和 $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_{IIb}\beta_3$, $\alpha_3\beta_1$ 结合, 而某些整合素也可以与多种配基结合。

整合素的基本结构如图 1 所示。 $\alpha\beta$ 亚基均属跨膜蛋白, 具有一个疏水跨膜域, 大部分的整合素的膜内域较短 (小于 50 个氨基酸) 而膜外域较长。 α 亚基位于膜外域的头部有一个七重折叠区, 这一结构可能有助于 α 亚基与二价离子的结合。 现已证明二价离子对其受体结合是必需的, β 亚基的膜外域有一富含半胱氨酸的四重折叠区, 其间存在肽链内二硫键。

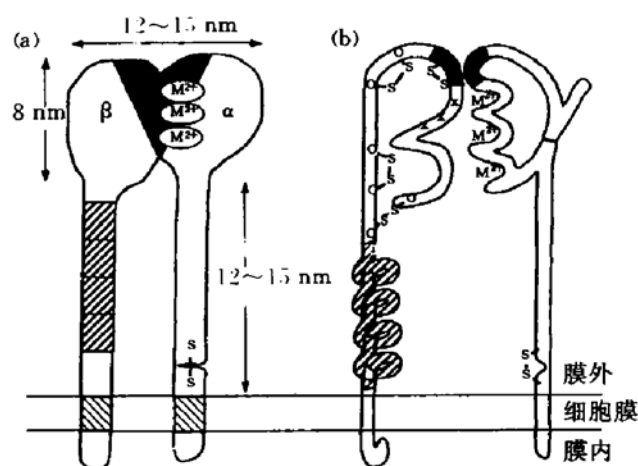


图 1 整合素结构模式图

(a) 整合素整体结构示意图; (b) 整合素肽链构象示意图。□: 表示半胱氨酸重复结构区域; ■: 表示整合素结合配体的区域; M^{2+} : 表示二价离子结合位点; —S—S—: 表示二硫键。

很多配基, 例如 FN、VN 与整合素的结合位点是著名的 RGD (Arg-Gly-Asp) 位点, RGD 的肽段现已用于细胞的粘附抑制等多种实验, 有些配基上的另外的一些位点也为一些整合素所识别, 例如 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 识别纤维蛋白原上的 (Lys-Gla-Ala-Gly-Asp-Val) KQAGDV, $\alpha_2\beta_1$ 能结合一型胶原上的 Asp-Gly-Glu-Ala (DGEA)。 尽管在细胞粘附实验中, 外加的 RGD 肽段能分别抑制细胞对 FN 和 VN 的粘附, 但 FN 却不能抑制 VN 与细胞的粘附, VN 同样也不能抑制 FN 对细胞的粘附, 人们对此

的解释是: FN 和 VN 尽管都以自身的 RGD 位点与相应的受体结合, 但 RGD 的构象在 FN 和 VN 上是不同的, 故粘附时它们之间不相干扰, 而 RGD 短肽的构象是可变的, 故它能分别抑制 FN 和 VN 与细胞的粘附. 整合素的膜内域与细胞骨架相作用, 例如 β_1 亚基既与 talin 结合也可与 α -actinin 结合^[2], 后两者与辅肌动蛋白 (actinin)^[3] 结合, 这样就把整合素与整个细胞骨架连接了起来, 最近几年的研究中, 还发现整合素细胞的膜内域还与细胞信息传递有关.

2 整合素的激活与失活

不同细胞可特异性地表达某些具有不同的粘附特性的整合素, 细胞粘附特性的进一步变化可以通过调节整合素的亲和力而达到. 整合素的激活或失活研究得比较清楚的例子有血小板的 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 和存在于中性白细胞、单核细胞、淋巴细胞的 β_2 亚族的整合素^[1].

血小板的整合素 ($\alpha_{IIb}\beta_3$) 处于不正常的非激活态时, 并不与任何溶液中的配基 (如 FN, VN) 结合, 但可与结合于某一表面的纤维蛋白原结合, 从而导致血小板激活, 参与了正在进行的凝血过程. $\alpha_{IIb}\beta_3$ 也可以被凝血酶, 胶原等血小板激活剂激活, 此时 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 可与溶液中的纤维蛋白 FN、VN 等结合, 上述的激活过程需要一定的时间, 其过程尚未清楚. $\alpha_{IIb}\beta_3$ 被激活时有许多伴随现象, 已经发现此时 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 有构象改变, 同时, G 蛋白被激活, 细胞内 pH 和 Ca^{2+} 升高. 整合素的激活也可以由其单抗与整合素相结合而完成, 甚至某些整合素的配基也能完成其激活.

O' Toole 等^[4]研究表明, α 亚基的胞内域与 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 的非激活态维持有关, 如果切去 α 亚基的胞内域或用 α_5 的胞内域取代, $\alpha_{IIb}\beta_3$ 就处于激活态, 更进一步的原因还不明了. $\alpha_{IIb}\beta_3$ 激活时, $\alpha_{IIb}\beta_3$ 有磷酸化现象, 但其意义并不十分明确.

中性白细胞上的含 β_2 亚基整合素的激活现象与 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 类似, 激活时也伴随有整合素的构象改变, 含 β_2 亚基的整合素有效激活还依赖于

细胞类型, 在单核细胞, $\alpha_M\beta_2$ 可以由 TPA 激活, 也可以由粘附于 FN 而激活.

与整合素激活相对应, 也有些整合素在发育中失活 (失去与配体结合的能力), 但依然存在于细胞表面, 这种情况存在于畸胎瘤细胞 (teratocarcinoma) 和角质细胞的 $\alpha_5\beta_1$, 也见于视网膜神经细胞 (retinal neuron) 上的 $\alpha_5\beta_1$ ^[5].

因而人们认为, 整合素的激活和失活 (亲和力和调节) 是有普遍意义的, 值得进一步深入研究.

3 整合素与信息传递

最近研究表明, 整合素除具有粘附功能外, 还具有信息传递功能^[6]. 整合素在细胞膜上聚集成簇, 能导致细胞内的某些蛋白质酪氨酸磷酸化. 在人的肿瘤细胞上, 用抗整合素抗体与整合素结合, 然后再用二抗与抗体结合, 使整合素成簇, 这一过程模拟了细胞粘附时整合素的腹侧聚集. 此时, 细胞内一个分子量为 125 000 的蛋白质酪氨酸磷酸化增高, 这种酪氨酸磷酸化的增高由整合素介导, 因为细胞膜上其他的蛋白的聚集没有这一效应. 当小鼠成纤维细胞与包被 FN 的板粘附时, 细胞内分子量为 125 000 的蛋白质酪氨酸磷酸化增高, 若用多聚赖氨酸替代 FN 包被则没有这一现象发生, 这个磷酸化现象发生在细胞铺展之前^[7]. 现已发现这个分子量为 125 000 的蛋白质是一个正常的酪氨酸激酶, 它的氨基酸序列中包含有明确的具有酪氨酸激酶催化活性的区域. 在血小板上也观察到, 当特异的配基与血小板上 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 结合时, 分子量为 40 000~130 000 的多种蛋白质磷酸化, 其中包括分子量为 125 000 蛋白质, 整合素激活后导致分子量为 125 000 蛋白质酪氨酸磷酸化增高可能是一个普遍性的现象.

除了与酪氨酸磷酸化有关, 还发现整合素与 PKC 有关, 当 TPA 诱导的细胞 PKC 增高时, 细胞对 FN 的粘附增强, 而加入 PKC 的抑制剂则降低细胞与 FN 的粘附^[8]. 最近还发现, 细胞粘附到 FN 包被的板上时, 伴随分子量为

125 000 蛋白质酪氨酸磷酸化增高, 细胞膜相的 PKC 也有一个短暂的增高, 这个增高也发生在细胞铺展前^[9]。

整合素还能诱导细胞的基因表达, 单核细胞粘附到塑料板上能诱导许多与炎症有关的基因表达, 这些基因包括 c-fos, c-jun, LKB MAD-6/A20, 而对 c-fms 等有快速的下调作用。细胞粘附到不同的基质上所诱导的基因表达是不同的, 例如单核细胞粘附到五型胶原上能诱导 MAD-5、MAD-6、MAD-7 的表达, 而粘附到 FN 上则能诱导 MAD-15、CSF-1 的表达, 另一些基因 GRO, IL-1、IL-8 则上述两种基质都能诱导表达。另一个有趣的发现是, β_2 的单抗与细胞上 β_2 结合不能诱导上述基因的表达, 而 β_1 的单抗与 β_1 结合则能像粘附一样诱导基因的表达^[10]。这种由整合素诱导的基因表达也存在于成纤维细胞。

4 整合素与肿瘤

整合素在正常细胞和转化细胞的表达有些不同^[11], $\alpha_5\beta_1$ (FN 受体) 在转化成纤维细胞上表达下降或分散而不是成簇分布, 同时有报道认为病毒转化鸡成纤维细胞使其整合素酪氨酸被磷酸化。

在黑色素瘤细胞上, 转化后 α_2 和 α_4 类的整合素的表达增加。肿瘤发展不同阶段, 也发现了整合素表达的变化, 侵袭性的黑色素瘤细胞与无侵袭性的黑色素瘤细胞相比, 前者 β_3 亚基整合素表达增高, 且有 VLA-4 的表达, 而无侵袭性的黑色素瘤细胞不表达 VLA-4。

整合素的表达与表皮细胞肿瘤进程的关系是复杂的, 但总体说来在肿瘤演变过程中, 整合素的表达趋向于种类减少, 数量下降, 而这种减少和下降又助长了细胞分化下降, 侵袭性增高。

由于 RGD, GRGDS 等肽段能抑制细胞对基质中的 FN 和 VN 的粘附, 故在肿瘤研究中将 GRGDS (Gly-Arg-Gly-Asp-Ser) 肽注入小鼠, 以无 RGD 的一些肽段作对照, 发现注入 GRGDS 的小鼠形成的肺部肿瘤较对照明显减

少, 这可能是因为含 RGD 的肽段干扰了肿瘤细胞的转移和转移后最初的粘附^[12]。这一发现显示了整合素研究对肿瘤研究和肿瘤治疗的重要性。

参 考 文 献

- 1 Hynes R O. Cell, 1992; **69**: 11
- 2 Otey C A, Pavalko F M, Burridge K. J Cell Biol, 1990; **111**: 721
- 3 Otey C A, Vasquez G B, Burridge K *et al.* J Biochem, 1993; **268**: 21193
- 4 O'Toole T E, Mandelman D, Forsyth J *et al.* Science, 1991; **254**: 845
- 5 Neugebauer K M, Reichardt L F. Nature, 1991; **350**: 68
- 6 Juiano R L, Haskill S. J Cell Biol, 1993; **120**: 577
- 7 Guan J L, Trevithick J E, Hynes R O *et al.* Cell Regul, 1991; **2**: 951
- 8 Oanilov Y M. J Cell Biol, 1989; **108**: 1925
- 9 Vuori K, Ruoslahti E. J Biol Chem, 1993; **268**: 21459
- 10 Berton G C, Laudanna C, Rossi F. J Cell Biol, 1992; **116**: 1007
- 11 Albelda S M. Lab Invest, 1993; **68**: 4
- 12 Humphries M J, Olden K, Yanada K M *et al.* Science, 1986; **233**: 467

Advance in Integrin. Cao Lihuan, Zha Xiliang (Department of Biochemistry, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China).

Abstract Integrin is one kind of cell adhesion molecules which is distributed widely at cell surface. The structure and function of integrin was introduced. Integrin is a noncovalent associated heterodimer composed of α and β membrane-spanning subunits. It is involved in the adhesion between cell and cell, cell and extracellular matrix. The signal transduction outside in was mediated by tyrosine kinase and protein kinase C. The alteration of integrin expression quality and quantity could be occurred during carcinogenesis.

Key words integrin, celladhesion, signal transduction