

Kindlin 家族成员研究进展*

熊 盈 龚小卫** 姜 勇**

(南方医科大学病理生理学教研室和广东省蛋白质组学重点实验室, 广州 510515)

摘要 Kindlin 是一族新发现的黏着斑蛋白, 包括 Kindlin-1、Kindlin-2 和 Kindlin-3 三个成员. 不同 Kindlin 家族成员在进化上具有高度同源性和保守性, 参与了多种重要细胞生理过程, 例如细胞迁移、增殖和分化的调控. Kindlin 通过与 β 整合素胞内段的相互作用, 在细胞 - 细胞外基质黏附、细胞 - 细胞间连接、细胞骨架重构以及整合素介导的双向信号传递中都具有重要作用. Kindlin 家族成员的异常与多种遗传性疾病、心血管疾病及肿瘤的发生和发展密切相关. Kindlin 与整合素作用机制的深入研究, 不但可以丰富对细胞黏附和迁移的理论认识, 而且将有助于临床上相关疾病的治疗.

关键词 Kindlin, 整合素, 细胞黏附, 信号转导

学科分类号 Q291, R394

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00266

Kindlin 家族是一类新发现的黏着斑蛋白. 到目前为止, 该家族已经鉴定了 Kindlin-1、Kindlin-2 和 Kindlin-3 三个成员^[1-2]. 近年研究表明, Kindlin 不仅在整合素的活化中起作用, 而且作为重要的信号分子参与了细胞迁移、增殖和分化的调控. Kindlin 异常可以导致多种遗传性疾病, 例如 Kindler 综合征(Kindler syndrome, KS)和白细胞黏附缺陷(leukocyte adhesion deficiency, LAD-III). 此外, Kindlin 还与肿瘤以及获得性免疫介导的心血管疾病的发生和发展具有密切关系. 本文以国内外最新研究进展为基础, 就 Kindlin 家族成员的结构、表达、功能和疾病相关性展开讨论.

1 Kindlin 家族成员概述

1.1 Kindlin 家族成员的命名

1954 年, Kindler^[3]首次对 Kindler 综合征病人的特征进行了描述. 随后的研究表明, Kindler 综合征源于一种特定蛋白质的缺陷, 该蛋白质因此被命名为 Kindlin-1. 1994 年, Wick 等^[4]在致力于寻找参与调控 G0/G1 到 S 期进程因子的过程中, 利用血清饥饿的人成纤维细胞筛选出 4 种新的血清诱导型基因. 这些基因被称为有丝分裂原诱导基因(mitogen-induced gene, MIG), 其中有丝分裂原诱导基因 2(MIG-2)即为 Kindlin-2. Kindlin-2 与 Kindlin-1

具有 62% 的氨基酸一致性. 另一种最初命名为 MIG-2B 的蛋白质与 Kindlin-1 有 49% 的氨基酸一致性, 属于该家族的第三个成员, 被更名为 Kindlin-3^[5].

1.2 Kindlin 家族成员的结构特征

哺乳动物的 Kindlin 蛋白质分子质量约 75 ku. Kindlin 家族成员不但具有高度同源性, 在不同物种间还具有高度保守性. Kindlin 含有一个典型的 FERM 结构域(4.1, ezrin, radixin, moesin), 该结构域由 3 个标记为 F1 到 F3 的亚结构域组成, 它能与跨膜蛋白的胞内段相互作用^[1-2]. Kloecker 等^[6]发现 Kindlin-1 的 FERM 结构域与踝蛋白(talin, 一种与 β 整合素胞内段相互作用的黏着斑蛋白)的高度相似(图 1). 通过 F3 亚结构域的磷酸化酪氨酸结合结构域(phosphotyrosine-binding domain, PTB), 两

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2010CB529704), 教育部长江学者和创新团队发展计划(PCSIRT)(IRT0731), 国家自然科学基金(30700291)和国家自然科学基金委员会 - 广东省联合基金重点项目(U0632004)资助项目.

** 通讯联系人.

龚小卫. Tel: 020-61648172, E-mail: gongxw@fimmu.com

姜 勇. Tel: 020-61648231, E-mail: jiang48231@163.com

收稿日期: 2010-05-17, 接受日期: 2010-06-22

者的 FERM 结构域都能与整合素的 β 亚基结合并调节其功能。然而, Kindlin 的 FERM 结构域仍具有一定的特点。例如, 在踝蛋白和其他大多数具有 FERM 结构域的蛋白质中, FERM 结构域均位于 N 端, 而在 Kindlin 中却位于 C 端^[7-8]。此外, Kindlin

的 FERM 结构域的另一个特点就是在 F2 亚结构域中插入了一个 PH (pleckstrin-homology) 结构域 (图 1), 这给 Kindlin 增加了 PH 结构域功能的同时又保留了 FERM 结构域的完整性^[6]。

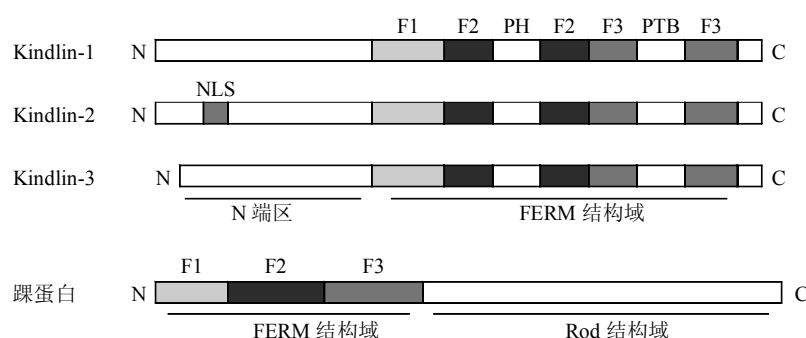


Fig. 1 The sketch for Kindlins domain structure^[1-2]

图 1 Kindlin 家族成员结构示意图^[1-2]

1.3 Kindlin 家族成员的表达和定位

Siegel 等^[9]发现人类 3 种 *Kindlin* 基因的表达有显著的组织特异性。Kindlin-1 主要在上皮细胞中表达, 如角化细胞和肠上皮细胞^[9-12], 因而缺乏 Kindlin-1 时主要表现为皮肤和肠道疾病。Kindlin-1 存在于真皮 - 表皮连接区 (dermoepidermal junction, DEJ) 与基底膜毗邻的部位, 也有少量出现在基层角化细胞的胞浆膜上和细胞核中^[9-10, 13]。Kindlin-2 的表达非常广泛, 在除了造血细胞外的所有组织细胞, 包括胚胎干细胞中都有表达^[12, 14]。其中, Kindlin-2 在平滑肌和骨骼肌中含量较高。在培养的上皮细胞中, Kindlin-1 和 Kindlin-2 都定位于黏着斑^[10]。Kindlin-2 也沿着基层和上基部角化细胞的胞浆膜分布, 但不存在于 DEJ 中^[9-10]。Kindlin-3 主要存在于脾、胸腺和淋巴结中, 而在心、肝、脑、骨骼肌、肾和睾丸中没有表达^[12]。在造血细胞中, Kindlin-3 定位于含有整合素的胞足体中^[12]。除此之外, Kindlin-3 在内皮细胞中也有表达^[15]。

2 Kindlin 家族成员的生理功能

2.1 在细胞-细胞外基质黏附中的作用

Kindlin 在细胞与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 黏附中起重要作用。2000 年, Rogalski 等^[16]发现在线虫 (*C. elegans*) 中编码细胞外基质或整合素同源物的基因 (包括 UNC-52/perlecan、PAT-2/ α 整

合素和 PAT-3/ β 整合素基因) 发生纯合子的无义突变时, 会导致一种与 UNC-112 突变非常相似的表现型。UNC-112 编码的是一种膜相关的、在细胞 - 基质黏附复合体中与 PAT-3/ β 整合素共定位的胞内蛋白, 被证实为 *C. elegans* 的 Kindlin 同源物。虽然 UNC-112 基因产物与 PAT-3/ β 整合素之间的相互作用还没有得到证实, 但这两种蛋白质在功能上确实呈现出显著的相互依赖性。随后, Tu 等发现 Kindlin-2 定位于细胞 - 细胞外基质黏附位点, 并直接与黏着斑蛋白 ILK (integrin-linked kinase) 和 migfilin 结合。Kindlin-2 或 migfilin 的下调都会抑制细胞延展 (cell spreading)^[17-18]。这些研究表明, Kindlin-2 和 migfilin 构成了细胞 - 基质黏附复合体与肌动蛋白细胞骨架之间的重要连接。

2.2 在细胞-细胞连接中的作用

在皮肤中, Kindlin-1 参与形成 DEJ 内表皮和基底膜下层之间的稳定连接, 而 Kindlin-2 主要与 E 钙黏着蛋白 (E-cadherin) 共定位于基层和上基部角化细胞的侧面和顶部^[10-12]。这提示 Kindlin-2 在形成和 / 或维持细胞 - 细胞间连接中起重要作用。此外, 在心脏和结肠的黏着连接中也发现了 Kindlin-2^[11, 19]。Kindlin 参与黏附连接的具体机制尚不清楚, 因为迄今为止还没有发现 Kindlin 与某种黏附连接相关联的蛋白质直接相互作用, 包括 E-cadherin。

2.3 对整合素的调节

整合素是一类跨膜黏附受体,参与多种生理和病理生理过程的调节.整合素的活化主要通过触发由细胞内到细胞外的信号转导,从而实现与细胞外配体的低亲和力状态到高亲和力状态的转变. Kindlin 与整合素功能密切相关.与踝蛋白类似, Kindlin 也可与 β 整合素胞内段结合.例如, Kindlin-1 可与 β_1 和 β_3 整合素胞内段作用^[6, 20-21],而 Kindlin-3 能与白细胞特异性的 β_2 整合素胞内段结合^[22].有研究表明位于 F3 亚结构域的 TxxNxxY 序列是 Kindlin 的主要结合位点^[7, 20-21].尽管多种蛋白质都能与 β 整合素胞内段相互作用,但在 Kindlin 的功能得到阐明之前,只有踝蛋白被确切证实能够触发整合素活化^[8].然而,在小鼠 *Kindlin-3* 基因敲除的研究中,证实了 Kindlin 才是整合素活化所必需的^[21-22].即使踝蛋白水平正常,缺乏 Kindlin-3 的血小板和白细胞中整合素也不能被活化.而且,在缺乏 *Kindlin-2* 的胚胎干细胞中,由于 β_1 整合素不能被活化而导致围产期胚泡的破坏^[14].这些研究结果提示 Kindlin 和踝蛋白在整合素活化方面协同发挥作用(图 2).

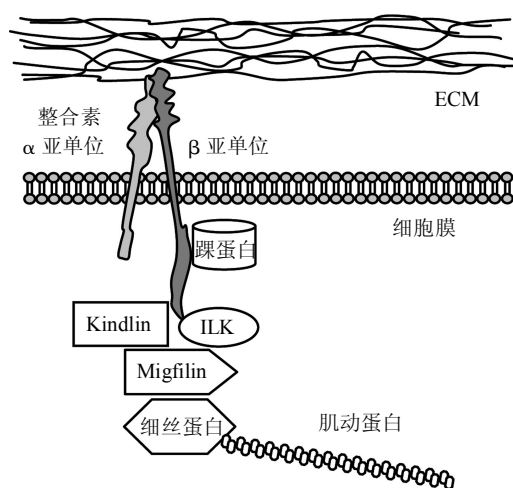


Fig. 2 Involvement of Kindlins in the regulation of integrin-mediated signaling^[1-2]

图 2 Kindlin 参与整合素介导的信号转导调控^[1-2]

Kindlin 还参与整合素与配体结合后由细胞外到细胞内的信号转导.例如,缺乏 *Kindlin-3* 的血小板不能黏附到纤维蛋白原或胶原蛋白表面^[14].在 Mn^{2+} 存在时, Mn^{2+} 能通过与整合素胞外结构域的金属离子依赖的黏附位点 (metal ion-dependent adhesion site, MIDAS) 结合而促进整合素活化,从

而使得缺乏 *Kindlin-3* 的血小板能与纤维蛋白原或胶原蛋白发生黏附.然而 Mn^{2+} 的存在并不能影响细胞内的信号传递,因此,缺乏 *Kindlin-3* 的血小板仍然不能延展.由此可见, Kindlin-3 不仅在由内到外的整合素活化中起重要作用,而且在整合素活化后触发的细胞内信号转导过程中也发挥着重要的调控作用.

除了 β 整合素胞内段外, Kindlin 还与 migfilin 和 ILK 之间存在相互作用(图 2). ILK 是一种支架蛋白,可与 β_1 整合素胞内段直接作用.此外, ILK 还能与多种其他蛋白质相互作用,参与整合素由外到内的信号传递,从而调控多种细胞生理过程,如细胞存活、增殖和迁移等.例如,在 C2C12 成肌细胞中,利用 RNA 干扰(RNAi)技术下调 *Kindlin-2* 基因表达时,将导致 ILK 异常聚集. ILK 的异常聚集抑制了细胞黏附和肌细胞延展,但是促进了细胞迁移^[23].

综上所述, Kindlin 在整合素介导的双向信号传递中都具有重要作用,能通过促进整合素的有效活化来对细胞存活、迁移、增殖、运动和分化等细胞生理过程进行调控.

2.4 在细胞核中的作用

除黏着斑外,还有少部分 Kindlin 定位于细胞核中.例如,在人类正常角质化细胞与良性和恶性的平滑肌细胞中,分别发现 Kindlin-1 和 Kindlin-2 存在核定位. Kindler 综合征的病人呈现皮肤萎缩,以及 *Kindlin-1* 缺陷小鼠角质化细胞出现异常增生等现象都提示 Kindlin-1 在细胞核内的潜在作用^[11],但其具体机制仍有待研究. *Kindlin-2* 是与细胞周期相关的有丝分裂原诱导基因,可以推测 Kindlin 可介导某些核相关的功能. Kindlin 的相互作用蛋白 migfilin 也可以钙离子依赖的方式定位于细胞核内并参与转录调控,这进一步提示了 *Kindlin-2* 可在核内发挥功能.

3 Kindlin 家族成员与疾病

3.1 Kindlin-1 与相关疾病

Kindler 综合征是一种常染色体隐性遗传病,主要表现为大疱性表皮松懈症(epidermolysis bullosa disorders),其特征是反复出现水泡、色素异常沉着和皮肤萎缩,严重者可能导致皮肤癌^[1, 3, 10]. Kindlin-1 不但在 Rho 介导的角质细胞板状伪足形成中起作用,而且还参与了肌动蛋白丝到细胞外基质的锚定,因此 *Kindlin-1* 缺陷时角质细胞 ECM 黏

附性降低,产生的皮肤易碎性是导致KS病人皮肤症状的主要原因^[24]。到目前为止,在KS病人中已发现了37种不同的*Kindlin-1*功能缺失突变^[25]。小鼠*Kindlin-1*基因敲除主要引起肠道病变,表现为类似溃疡性结肠炎的围产期致死性炎症性肠病^[11, 26-27],其原因可能在于整合素活化不足导致的上皮黏附性减弱。*Kindlin-1*缺陷小鼠的新生皮肤也会出现萎缩,但观察不到水泡。这提示当KS病人主要表现为肠道症状时,很容易被误诊为炎症性肠病。例如,某些*Kindlin-1*基因发生了截断性突变的婴儿会出现严重肠炎。

3.2 *Kindlin-2* 与相关疾病

*Kindlin-2*是唯一可以在胚胎干细胞和心肌细胞中表达的*Kindlin*家族成员^[4]。*Kindlin-2*缺陷小鼠会出现围着床期死亡(perimplantation lethality)^[14, 19],而且外胚层和内胚层细胞发生整合素功能的缺陷,导致黏附功能丧失和基底膜破坏。利用*Kindlin-2*缺陷的胚胎干细胞证实 β_1 整合素不能激活是引起胚胎致死性的主要原因^[14]。Dowling等^[19]用反义寡核苷酸抑制斑马鱼的*Kindlin-2*同源体(z-*Kindlin-2*)后,斑马鱼出现体型异常和活动能力下降,以及心包水肿、心室发育不全和因闰盘紊乱引起的心室收缩性降低。与*Kindlin-1*和*Kindlin-3*不同,到目前为止还没有发现*Kindlin-2*的缺失导致特定的人类遗传性疾病,这可能是由于*Kindlin-2*基因功能缺失性突变(loss-of-function)具有胚胎致死性的缘故。与别的黏着斑蛋白(如ILK)类似,*Kindlin-2*的非致死性(non-lethal)突变有可能会引起某种遗传性的心肌病^[19]。

3.3 *Kindlin-3* 与相关疾病

造血细胞中仅表达*Kindlin-3*^[12]。LAD-Ⅲ是一种罕见的遗传病,其主要特征是严重出血以及白细胞与炎性上皮的黏附性减弱^[28]。最近的研究证实*Kindlin-3*基因突变引起的 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 整合素活性缺陷是导致这种疾病的原因^[22, 28-30]。尽管包括 β_1 、 β_2 和 β_3 在内的整合素表达都正常,但LAD-Ⅲ病人的血小板、中性粒细胞和淋巴细胞会发生这三者的联合激活缺陷^[28]。因此,有人提出将LAD-Ⅲ重新命名为整合素激活缺陷性疾病(integrin activation deficiency disease)^[29]。*Kindlin-3*缺陷的红细胞会出现不完整的膜骨架^[31],且红细胞膜中锚蛋白-1(ankyrin-1)、蛋白质4.1(protein 4.1)以及emantin都有所减少。 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 整合素活性缺陷引起的出血与Glanzmann综合征相似^[32]。

Glanzmann综合征是与 α_{IIb} 或 β_3 基因突变相关的人类出血紊乱,其中一种类型是由于 β_3 整合素中位于*Kindlin-3*结合位点内的Ser752突变为Pro^[21, 31]。LAD-Ⅲ病人不但具有严重的出血倾向,而且还会出现类似LAD-Ⅰ病人的致命性感染,其原因在于 β_2 整合素不能激活导致的白细胞黏附和组织浸润缺陷^[28]。*Kindlin-3*敲除小鼠也会出现严重出血和红细胞膜骨架紊乱^[21, 31]。*Kindlin-3*缺失引起细胞骨架缺陷的机制仍有待探讨。

3.4 *Kindlin* 家族成员与癌症

除了引起遗传性疾病外,*Kindlin*有可能在癌症的发生和进展中也扮演着重要角色^[33]。研究表明,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)可诱导*Kindlin-1*的过量表达^[6],使*Kindlin-1*水平在结直肠和肺部肿瘤中被明显上调。TGF- β 诱导的*Kindlin-1*表达上调可促进细胞延展,从而促进上皮细胞-间充质转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[6]。在多种结肠癌细胞系中,*Kindlin-2*的表达水平都较低甚至无表达^[34]。*Kindlin-2*在平滑肌肉瘤中表达正常,但在平滑肌瘤中过量表达^[33]。此外,高水平的*Kindlin-2*与间质癌细胞的侵袭力降低有关^[34]。但也有研究表明*Kindlin-2*在恶性黑色素瘤中高表达,并促进肿瘤细胞黏附和迁移^[35]。在多种B细胞淋巴瘤中发现了高水平的*Kindlin-3*表达。*Kindlin*家族成员可能通过与整合素的作用来参与肿瘤侵袭和转移过程的调节。

4 展 望

尽管已明确*Kindlin*在整合素活化及其介导的双向信号传递过程中起重要作用,但是*Kindlin*如何参与整合素分子从低亲和力转变为高亲和力的具体机制尚不清楚。此外,*Kindlin*在细胞核内的具体作用和机制及其引起的相关疾病等都有待进一步的研究。这些问题的解决,不但可以丰富我们对*Kindlin*的理论认识,而且有助于*Kindlin*相关疾病的临床诊治。

参 考 文 献

- [1] Larjava H, Plow E F, Wu C. Kindlins: essential regulators of integrin signalling and cell-matrix adhesion. EMBO Rep, 2008, 9 (12): 1203-1208
- [2] Meves A, Stremmel C, Gottschalk K, et al. The Kindlin protein family: new members to the club of focal adhesion proteins. Trends Cell Biol, 2009, 19(10): 504-513

- [3] Kindler T. Congenital poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy. *Br J Dermatol*, 1954, **66** (3): 104-111
- [4] Wick M, Burger C, Brusselbach S, *et al.* Identification of serum-inducible genes: different patterns of gene regulation during G0→S and G1→S progression. *J Cell Sci*, 1994, **107**(Pt 1): 227-239
- [5] Boyd R S, Adam P J, Patel S, *et al.* Proteomic analysis of the cell-surface membrane in chronic lymphocytic leukemia: identification of two novel proteins, BCNP1 and MIG2B. *Leukemia*, 2003, **17**(8): 1605-1612
- [6] Kloeker S, Major M B, Calderwood D A, *et al.* The Kindler syndrome protein is regulated by transforming growth factor-beta and involved in integrin-mediated adhesion. *J Biol Chem*, 2004, **279**(8): 6824-6833
- [7] Ma Y Q, Qin J, Wu C, *et al.* Kindlin-2 (Mig-2): a co-activator of beta3 integrins. *J Cell Biol*, 2008, **181**(3): 439-446
- [8] Wegener K L, Partridge A W, Han J, *et al.* Structural basis of integrin activation by talin. *Cell*, 2007, **128**(1): 171-182
- [9] Siegel D H, Ashton G H, Penagos H G, *et al.* Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet*, 2003, **73**(1): 174-187
- [10] Lai-Cheong J E, Ussar S, Arita K, *et al.* Colocalization of kindlin-1, kindlin-2, and migfilin at keratinocyte focal adhesion and relevance to the pathophysiology of Kindler syndrome. *J Invest Dermatol*, 2008, **128**(9): 2156-2165
- [11] Ussar S, Moser M, Widmaier M, *et al.* Loss of Kindlin-1 causes skin atrophy and lethal neonatal intestinal epithelial dysfunction. *PLoS Genet*, 2008, **4**(12): e1000289
- [12] Ussar S, Wang H V, Linder S, *et al.* The Kindlins: subcellular localization and expression during murine development. *Exp Cell Res*, 2006, **312**(16): 3142-3151
- [13] Herz C, Aumailley M, Schulte C, *et al.* Kindlin-1 is a phosphoprotein involved in regulation of polarity, proliferation, and motility of epidermal keratinocytes. *J Biol Chem*, 2006, **281**(47): 36082-36090
- [14] Montanez E, Ussar S, Schifferer M, *et al.* Kindlin-2 controls bidirectional signaling of integrins. *Genes Dev*, 2008, **22** (10): 1325-1330
- [15] Bialkowska K, Ma Y Q, Bledzka K, *et al.* The integrin co-activator Kindlin-3 is expressed and functional in a non-hematopoietic cell, the endothelial cell. *J Biol Chem*, 2010, **285**(24): 18640-18649
- [16] Rogalski T M, Mullen G P, Gilbert M M, *et al.* The UNC-112 gene in *Caenorhabditis elegans* encodes a novel component of cell-matrix adhesion structures required for integrin localization in the muscle cell membrane. *J Cell Biol*, 2000, **150**(1): 253-264
- [17] Tu Y, Wu S, Shi X, *et al.* Migfilin and Mig-2 link focal adhesions to filamin and the actin cytoskeleton and function in cell shape modulation. *Cell*, 2003, **113**(1): 37-47
- [18] Zhang Y, Tu Y, Gkretsi V, *et al.* Migfilin interacts with vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) and regulates VASP localization to cell-matrix adhesions and migration. *J Biol Chem*, 2006, **281**(18): 12397-12407
- [19] Dowling J J, Gibbs E, Russell M, *et al.* Kindlin-2 is an essential component of intercalated discs and is required for vertebrate cardiac structure and function. *Circ Res*, 2008, **102**(4): 423-431
- [20] Harburger D S, Bouaouina M, Calderwood D A. 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): 11485-11497
- [21] Moser M, Nieswandt B, Ussar S, *et al.* Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med*, 2008, **14**(3): 325-330
- [22] Moser M, Bauer M, Schmid S, *et al.* Kindlin-3 is required for beta2 integrin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells. *Nat Med*, 2009, **15**(3): 300-305
- [23] Dowling J J, Vreede A P, Kim S, *et al.* Kindlin-2 is required for myocyte elongation and is essential for myogenesis. *BMC Cell Biol*, 2008, **9**: 36
- [24] Has C, Herz C, Zimina E, *et al.* Kindlin-1 is required for RhoGTPase-mediated lamellipodia formation in keratinocytes. *Am J Pathol*, 2009, **175**(4): 1442-1452
- [25] Lai-Cheong J E, Parsons M, McGrath J A. The role of kindlins in cell biology and relevance to human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, **42**(5): 595-603
- [26] Kern J S, Herz C, Haan E, *et al.* Chronic colitis due to an epithelial barrier defect: the role of kindlin-1 isoforms. *J Pathol*, 2007, **213** (4): 462-470
- [27] Sadler E, Klaussegger A, Muss W, *et al.* Novel KIND1 gene mutation in Kindler syndrome with severe gastrointestinal tract involvement. *Arch Dermatol*, 2006, **142**(12): 1619-1624
- [28] Svensson L, Howarth K, McDowall A, *et al.* Leukocyte adhesion deficiency- III is caused by mutations in KINDLIN3 affecting integrin activation. *Nat Med*, 2009, **15**(3): 306-312
- [29] Malinin N L, Zhang L, Choi J, *et al.* A point mutation in KINDLIN3 ablates activation of three integrin subfamilies in humans. *Nat Med*, 2009, **15**(3): 313-318
- [30] Boudreaux M K, Wardrop K J, Kiklevich V, *et al.* A mutation in the canine Kindlin-3 gene associated with increased bleeding risk and susceptibility to infections. *Thromb Haemost*, 2010, **103** (2): 475-477
- [31] Kruger M, Moser M, Ussar S, *et al.* SILAC mouse for quantitative proteomics uncovers kindlin-3 as an essential factor for red blood cell function. *Cell*, 2008, **134**(2): 353-364
- [32] Ma Y Q, Qin J, Plow E F. Platelet integrin alpha (IIb)beta (3): activation mechanisms. *J Thromb Haemost*, 2007, **5**(7): 1345-1352
- [33] Kato K, Shiozawa T, Mitsushita J, *et al.* Expression of the mitogen-inducible gene-2 (mig-2) is elevated in human uterine leiomyomas but not in leiomyosarcomas. *Hum Pathol*, 2004, **35**(1): 55-60
- [34] Shi X, Wu C. A suppressive role of mitogen inducible gene-2 in mesenchymal cancer cell invasion. *Mol Cancer Res*, 2008, **6** (5): 715-724
- [35] An Z, Dobra K, Lock J G, *et al.* Kindlin-2 is expressed in malignant mesothelioma and is required for tumor cell adhesion and migration. *Int J Cancer*, 2010, **127**(9): 1999-2008

Progresses in The Studies on Kindlin Family Members*

XIONG Ying, GONG Xiao-Wei**, JIANG Yong**

(Department of Pathophysiology and Key Laboratory of Proteomics of Guangdong Province, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Kindlins are a group of newly identified focal adhesion proteins, including Kindlin-1, Kindlin-2, and Kindlin-3. Kindlins possess high homogeneity and conservation evolutionarily, involving in the regulation of many important cellular physiological functions, such as cell migration, proliferation, and differentiation. Through the interaction with the cytoplasmic domain of β integrin, Kindlins play important roles in cell-extracellular matrix adhesion, cell-cell junctions, cytoskeleton remodeling, and integrin-mediated bidirectional signaling. Abnormities of Kindlins are associated with the etiology and progression of some genetic diseases, cardiovascular diseases, and cancers. The further elucidation of the mechanisms regulating the cellular functions mediated by the interaction between Kindlins and integrins will not only improve our knowledge about cell adhesion and migration, but also the therapeutics of Kindlins-related diseases.

Key words Kindlin, integrin, cell adhesion, signal transduction

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00266

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2010CB529704), Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University of China (IRT0731), The National Natural Science Foundation of China (30700291) and The National Natural Science Foundation-Guangdong Province Joint Fund (U0632004).

**Corresponding author.

GONG Xiao-Wei. Tel: 86-20-61648172, E-mail: gongxw@fimmu.com

JIANG Yong. Tel: 86-20-61648231, E-mail: jiang48231@163.com

Received: May 17, 2010 Accepted: June 22, 2010