

磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸调控细胞迁移的研究进展*

李 莘 牛 勃 王建华**

(首都儿科研究所, 儿童发育营养组学北京市重点实验室, 北京 100020)

摘要 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)是细胞膜上一种重要的磷脂酰肌醇,通过作为第二信使前体及自身信号分子的作用,控制其效应物的靶向定位和活性从而调节细胞迁移、囊泡运输、细胞形态发生、信号传导等过程.细胞迁移异常会导致人类多种疾病包括神经发育异常、阿尔茨海默病、癌症和纤毛疾病等.作为细胞骨架的调节剂,PIP2在细胞迁移的关键作用已经被广泛证实,本文将从由PIP5Ks介导的PIP2产生与踝蛋白、Rho家族小GTP酶等效应物关联调节黏附作用和肌动蛋白聚合的角度,讨论PIP2在细胞迁移中发挥作用的具体机制.

关键词 PIP2, 细胞迁移, 黏附作用, 肌动蛋白聚合

中图分类号 R34

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0158

1 PIP2是细胞重要的信号分子

磷脂酰肌醇是细胞膜磷脂的主要成分之一,在多种细胞途径中承担重要调节作用,在磷脂酰肌醇中,磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)已被广泛地研究,PIP2水平含量的局部增加对于调节各种信号转导和细胞功能至关重要.

PIP2是磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)在肌醇环的4,5位发生磷酸化后的产物,主要定位于细胞膜中,虽含量较低,但其作为细胞膜功能的主要调节剂,发挥许多重要的作用^[1]. PIP2发挥作用的方式可以大致分为两类:其一,通过酶类参与自身代谢,比如作为脂质第二信使的前体,PIP2被磷脂酶C水解产生两种脂质第二信使,甘油二酯(DAG)和肌醇1,4,5-三磷酸(IP3)^[2],同时还可以被磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)磷酸化产生另一种脂质第二信使,磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3),其参与细胞生长、存活和凋亡^[3];其二,PIP2本身也作为信号分子,其直接招募或结合多种蛋白质和酶,参与各种信号转导并调节细胞功能.此外,PIP2还具有控制离子通道功能,除了通

过其衍生物如DAG调节通道活化外,PIP2自身与KCNQ、Kir和瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道以及Na⁺/K⁺通道的结合是这些通道发挥作用所必需的^[4](图1).

PIP2调节的细胞功能包括肌动蛋白细胞骨架重组,膜运输,细胞黏附,离子转运蛋白和通道的活性以及细胞凋亡.因此,PIP2是一种细胞内重要的信号分子. PIP2在细胞内的主要合成途径是由I型磷脂酰肌醇4-磷酸5-激酶(type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase, PIP5Ks)催化磷酸化4-磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 4-phosphate, PI4P)肌醇环上第5位产生,PIP5K的3个亚型(α , β , γ)和众多剪接变体已经被鉴定出来^[5]. PIP5Ks在细胞中具有不同的定位表达,由此细胞内不同区域中PIP2的含量由不同种PIP5Ks来调控.许多研究中发现PIP2的含量始终保持动态稳定,表明其主要

* 国家自然科学基金(81571443),国家重点基础研究发展计划(973)(2013CB945404)和北京市自然科学基金(7172038,7174285)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-85695545, E-mail: fywjh@163.com

收稿日期: 2018-06-03, 接受日期: 2018-11-20

合成酶 PIP5Ks 在特定时间空间调控 PIP2 的产生, 因此 PIP5Ks 介导的 PIP2 产生与效应物的相互作用是决定 PIP2 在不同细胞途径和信号传导中起作用的特异性机制。

2 PIP2在细胞迁移中的作用及相关疾病

细胞迁移是细胞获得迁移信号或感受到某些物质的浓度梯度后而产生的移动。移动过程中, 细胞不断重复着向前方伸出突触/伪足, 然后牵拉后方胞体的循环过程。细胞迁移需要内外因素的配合, 细胞外的信号分子是外部因素如细胞因子、生长因子和细胞外基质 (ECM), 内部因素则指细胞的信号传导系统、执行运动的细胞骨架和分子马达, 还有参与黏着斑 (focal adhesion, FAs) 形成的各种分子。细胞外信号结合细胞膜受体完成其使命后, 需要细胞内信号分子接力, 将运动信息进一步传给细胞迁移的执行单位——细胞骨架和分子马达, 最终诱导肌动蛋白细胞骨架、黏着斑及微管的变化^[6]。黏着斑、细胞骨架和其结合蛋白, 以及细胞间质是这个过程的物质基础。

细胞迁移是控制人体生理学中许多方面的基本过程, 包括发育过程中的形态发生、维持组织完整性和免疫反应。因此, 异常的细胞迁移与许多人类疾病相关, 包括神经发育异常、智力障碍、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、关节炎、癌症、纤毛疾病等^[7-8]。研究发现: PIP2 及其合成酶通过与整联蛋白相互作用调节癌细胞的迁移过程^[9]; PIP5K γ 基因缺陷型神经管畸形 (NTD) 小鼠模型中 PIP2 含量大幅度减少, 伴随神经前体细胞迁移率下降^[10]; 在 Joubert 综合征 (JBTS) 发病机制的研究中, INP5E 基因的突变导致 PIP2 在纤毛过渡区的富集、干扰 Hedgehog、磷酸肌醇信号及纤毛内运输和细胞迁移等功能^[11]; PIP2 合成酶基因突变导致 PIP2 产生受阻含量减少, 干扰突触小泡的胞吞作用, 从而影响细胞迁移相关功能, 导致 3 型致命性先天关节挛缩综合征 (lethal contractural syndrometype 3, LCCS3)^[12]。

早期研究表明, PIP2 的降低抑制肌动蛋白聚合, 而人工增加 PIP2 水平则增强肌动蛋白聚合^[13]。此外, PIP2 是细胞膜前缘处招募微管所必需^[6, 14], 但确切的机制仍然未知。PIP2 通过控制细胞骨架调节剂的靶向和活性, 其在细胞迁移的关键作用已经被广泛证实^[9, 15-17]。以下将从 PIP5Ks 介导产生的 PIP2 与效应物相互作用的角度, 将详细

讨论 PIP2 作为细胞骨架调节剂在细胞迁移中发挥作用的具体机制 (图 1)。

3 PIP2在细胞迁移中的机制

3.1 PIP2与踝蛋白

在多细胞生物中, 黏着斑是关键的结构和功能单元, 使细胞能够整合来自细胞外环境的信号从而调节细胞迁移。整联蛋白和踝蛋白调控黏着斑组装与拆卸在细胞迁移中起关键作用^[15]。PIP2 和 PIP2 合成酶 PIP5Ks 通过踝蛋白来控制整联蛋白激活, 整联蛋白和踝蛋白活化状态都直接影响黏附、扩散和迁移^[18-19]。Ling 等^[20]的研究显示 PIP5K γ 敲低 (knock-down, KD) 的异位表达导致 PIP2 缺失破坏了踝蛋白在细胞中黏着斑的靶向, 由 PIP5K γ 介导产生的 PIP2 是组装黏着斑期间踝蛋白活化所必需^[21]。

踝蛋白由头部结构域 (大约 50 ku) 和杆状结构域 (220 ku) 组成。头部结构域包含负责与 $\beta 1$ 整联蛋白尾部结合的区域。在这个结构域内, N 端包含一个非典型的 FERM 结构域, 它由 F0、F1、F2 和 F3 四个子域组成, 以三叶草模式排列。杆状结构域含有多个纽蛋白和肌动蛋白的结合位点^[22]。无活性时, 头部结构域与杆状结构域相互作用, 限制与 $\beta 1$ 整合素尾部, 纽蛋白和肌动蛋白结合。这种类型的自我抑制在其他含 FERM 结构域蛋白质中广泛存在, 包括黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 等。踝蛋白中的 F2 和 F3 亚结构域含有 PIP2 结合位点, 并且 PIP2 可缓解踝蛋白的分子内自我抑制, 促进头部结构域与 $\beta 1$ -整合素尾部的结合, 促进黏着斑形成^[19, 22]。核磁共振研究表明, 与其他脂质相比, 踝蛋白的头部结构域对 PIP2 具有很强的亲和力^[23]。整联蛋白活化的一个关键步骤是通过 NPXY 基序将 F3 亚结构域通过非典型 PTB 结构域与 $\beta 1$ 整合素尾部结合。除了 F3 亚结构域之外, 踝蛋白头部结构域的其他子域也通过与 PIP2 之间的相互作用促成整联蛋白活化^[22], 调节黏着斑的组装与拆解。

在 PIP5Ks 中, 只有 PIP5K γ 与踝蛋白直接相互作用^[21, 23]。PIP5K γ 与踝蛋白的结合使 PIP2 局部富集, PIP2 的这种富集效应诱导踝蛋白与整合素结合位点的变化^[24], 从而影响黏着斑的组装与拆解。PIP5K γ C 端末尾处的 WVYSPLH 基序与踝蛋白的 F3 亚结构域中的 PTB 结构域相互作用。Hara 等^[25]的实验中发现 PIP5K γ 敲低导致 PIP2 水平含

量降低, 进而使踝蛋白在成神经细胞迁移中再分配, 沉默小鼠胚胎 *PIP5KI γ* 基因致 PIP2 合成受损可干扰神经元迁移及踝蛋白与成神经细胞膜的结合. 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / Akt 信号通路在细胞生长、增殖、存活及分化的生长因子信号转导中起重要作用, 涉及整联蛋白介导的 Akt (蛋白激酶 B) 活化和肌动蛋白聚合, 由 Akt 介导 PIP5KI γ 丝氨酸 555 残基 (Ser555) 磷酸化是 FAs 拆解和组装新的调节点^[26]. 通过利用表皮生长因子 (EGF) 处理 HeLa 细胞培养物, 激活内源性 PI3K / Akt 信号传导通路, 发现 PIP5KI γ 中的丝氨酸 555 残基在 EGF 刺激下被 Akt 磷酸化, 抑制了其与踝蛋白的相互作用, 导致 PIP2 水平降低及在 FAs 的错误定位, 阻碍 PIP2 与踝蛋白结合, 影响 FAs 形成从而影响细胞迁移. 同时 PIP5KI γ 丝氨酸 555 残基 (Ser555) 磷酸化导致黏着斑蛋白、踝蛋白减少, 进一步促进 FAs 拆卸. 此外, 踝蛋白自身二聚化和其杆部结构域中另外与 $\beta 1$ 整联蛋白结合的能力可以提供将踝蛋白、PIP5KI γ 和整联蛋白整合到同一复合物中起作用的可能. 同时, PIP2、踝蛋白和整联蛋白的三元复合物介导整联蛋白激活和聚集已被证明. 同样, 另一研究已经证明在迁移细胞中存在 PIP2、踝蛋白和整联蛋白三元复合物^[21], 其组装对细胞迁移起重要影响.

3.2 PIP2与Rho家族小GTP酶

Rho 家族小 GTP 酶, 如 Rac1、Cdc42 和 RhoA, 是肌动蛋白细胞骨架和微管的主要调节因子^[6]. 研究表明多种磷酸肌醇类物质包括 PI4P、PIP2 和 PIP3 通过静电相互作用介导 Rho 家族小 GTP 酶与细胞膜的结合^[27].

与其他磷酸肌醇类似, PIP2 可以与 Rho 家族小 GTP 酶类相互作用介导其靶向于质膜, PIP2 的含量对于小 GTP 酶类十分关键. 小 GTP 酶的靶向定位于细胞膜是由 PIP5KIs 介导产生的 PIP2 含量控制. Rac1 和 RhoA 在体外与所有 3 种 PIP5KIs 相关.

在体内, PIP5KI α 是 Rac1 定位于质膜所必需的^[28], 而 PIP5KI β 是通过 Rac1 募集到质膜^[29]. 此外, RhoA 信号传导是 PIP5KI β 向质膜转运所必需的. Chao 等^[28] 发现 PIP5KI α 是 Rac1 的一种新型上游调节因子, 其通过局部产生 PIP2 将活化的整联蛋白与细胞迁移的调控联系起来. PIP5KI α 介导产生的 PIP2 控制整合蛋白诱导 Rac1 向质膜的易位, 从而调控 Rac1 的活化. PIP5KI α 介导的肌动蛋白聚合和膜皱褶形成依赖于 Rac1 活性, 并且 PIP5KI α

结合缺陷型使 PIP2 合成受阻导致 Rac1 突变体不能介导这些过程^[28], 这表明由 PIP5KI α 介导产生的 PIP2 和 Rac1 相互调节它们在肌动蛋白聚合中的活性.

在神经元细胞中, PIP5KI α 和 PIP5KI β 诱导依赖于 Rac1 或 RhoA 活性的神经突回缩. 不能与 Rac1 相互作用的 PIP5KI β 突变体由于 PIP2 错误定位不能转位移至细胞膜, 导致回缩缺陷^[29]. 因为由 PIP5KI β 介导产生的 PIP2 促进组蛋白依赖性黏着斑更新, 所以 Rac1 介导的 PIP5KI β 转移至细胞膜, 使细胞膜上 PIP2 局部富集从而促进神经突回缩, 调节细胞迁移.

在免疫细胞中, 肌动蛋白的聚合作用是被 Rho 家族小 GTP 酶调控的, 尤其是 Cdc42^[30]. PIP5KI γ 介导产生的 PIP2 作用于 Rho 和 Rac1 的下游, 促进 Cdc42 诱导的肌动蛋白聚合. Cdc42 和 PIP2 协同激活 wiskott - aldrich 神经综合征蛋白 (N-WASP), 以促进肌动蛋白相关蛋白 Arp2 / 3 复合物介导的肌动蛋白聚合^[31]. 同时, PIPKI α 或 PIPKI β 的过度表达改变 PIP2 水平含量从而诱导 N-WASP-和 Arp2 / 3 复合物依赖性肌动蛋白聚合^[32], 并且有报道 PIP5KIs 介导产生 PIP2 从而与 Arp2 / 3 复合物之间相互作用^[15], 最终调节免疫细胞的迁移.

3.3 PIP2与IQGAP1

IQGAP1 是含有 GTPase 激活蛋白家族 IQ 基序的一种蛋白质, 并通过作为肌动蛋白细胞骨架和微管的关键调节剂起作用来控制细胞迁移. 在许多细胞类型中, IQGAP1 靶向定位于迁移细胞膜前缘^[33], 并且这种定位受到 Rac1、Cdc42、Dia1 和胞吐蛋白复合物的调控.

除了这些因素之外, IQGAP1 还需要 PIP5KI γ 结合来控制迁移^[33]. 在体外, 在所有 PIP5KI γ 的剪接变体中发现的保守区域存在与 IQGAP1 相互作用的位点. 在 PIP5KI γ 结合缺陷模型中, 由于 PIP2 不能局部富集, 导致 IQGAP1 突变体无法靶向定位于细胞膜前缘, 因此与介导 PIP2 产生的 PIP5KI γ 结合足以将 IQGAP1 募集到细胞膜前缘.

在细胞膜前缘, IQGAP1 调节肌动蛋白聚合并募集对于细胞迁移中极性建立至关重要的微管^[6, 34]. IQGAP1 与多种磷酸肌醇相互作用^[35], PIP2 结合位点定位于其 RGCT 结构域中的多碱基序列^[28]. 在 RGCT 结构域上的 PIP2 结合特异性地减轻了自我抑制作用并调节 N-WASP-Arp2 / 3 复合物依赖性肌动蛋白聚合. 当在细胞中表达时, PIP2 结

合缺陷型的 IQGAP1 突变体影响细胞定位和迁移, 这表明与 PIP2 的结合对于 IQGAP1 调节细胞迁移中极性的重要性. 同时, 在上皮细胞中 Rac1 / Cdc42 结合缺陷型的 IQGAP1 突变体也影响细胞定位和迁移.

IQGAP1 的激活需要与 Rac1 / Cdc42、PIP5KI γ 、PIP2 结合 (RGCT 结构域上). Rac1 / Cdc42 结合需要丝氨酸残基磷酸化, 可能是由蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 或其他激酶引起的. PIP5KI γ 结合伴随磷酸化产生 PIP2 与 IQGAP1 进一步结合^[33], 最终与 PIP2 和 Rac1 / Cdc42 的结合对于 IQGAP1 的完全激活是必需的. 另外, 研究发现, 在极化的上皮细胞中 PIP5KI γ 产生的 PIP2 可激活 IQGAP1 从而调节极性迁移, 并促进肌动蛋白聚合^[36]. 基于这些发现, 由 PIP5KIs 介导产生的 PIP2 调节 IQGAP1 在肌动蛋白聚合和微管募集中激活, 最终影响细胞迁移.

3.4 PIP2与Src酪氨酸激酶

另一个迁移中的关键信号分子是 Src 非受体酪氨酸激酶, 它调节多种细胞功能. Src 通过与许多黏附成分 (包括整联蛋白、talin 和 FAK) 相互作用而靶向黏着斑黏连. Src 也与 PIP5KI γ 相互作用, 并且这种相互作用调节 Src 靶向定位于黏着斑并促进黏着斑的组装^[37]. Src 的激酶活性仍然受到其 SH2 结构域与 C 端磷酸化 Tyr527 的分子内相互作用的抑制. Src 上的 PIP5KI γ 结合位点在 C 端区域内^[37], 表明与 PIP5KI γ 的相互作用产生的 PIP2 可能通过减轻自身抑制相互作用来激活 Src. Src N 端的多碱基通过与 PIP2 的相互作用介导与细胞膜结合. 将这些碱基突变成中性氨基酸阻断了 PIP5KI γ 介导产生 PIP2 从而引起的 Src 活化. 总的来说, 这些结果表明 PIP5KI γ 产生的 PIP2 调节 Src 酪氨酸激酶的募集和促进黏着斑的组装, 进而调控细胞迁移.

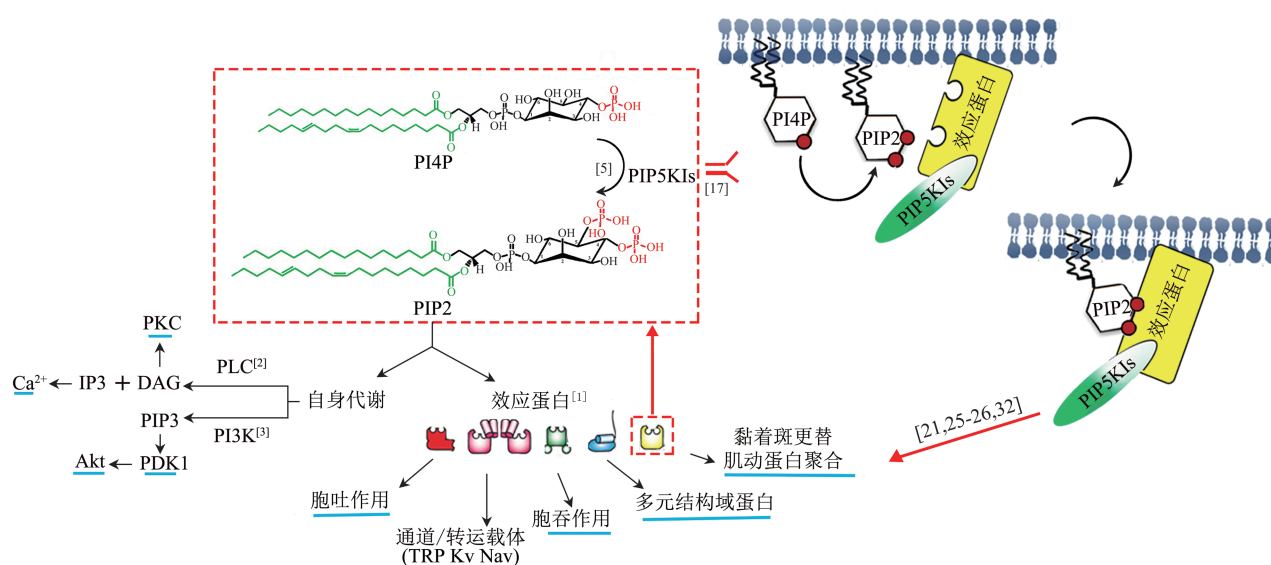


Fig. 1 PIP2 as an important signaling molecule in cells and its mechanism [1-3, 5, 17, 21, 25-26, 32]

图1 PIP2作为细胞重要的信号分子发挥的多功能作用及其机制 [1-3, 5, 17, 21, 25-26, 32]

PI4P: 4-磷酸磷脂酰肌醇; PIP2: 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸; PIP5KIs: I 型磷脂酰肌醇4-磷酸5-激酶; PIP3: 磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸; PLC: 磷脂酶C; PKC: 蛋白激酶C; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; PDK1: 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1; IP3: 肌醇1,4,5-三磷酸; Akt: 蛋白激酶B; DAG: 甘油二酯.

4 结语与展望

PIP2 是细胞膜功能的主要调节剂, 它可作为转导多种生长因子、激素和免疫受体信号的磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 和磷脂酶C (PLC) 信号通路的底物. 还能够直接在细胞膜中招募和激活多种蛋白

质, 通过控制其效应物的靶向和活性参与各种信号转导系统并调节细胞功能, 是细胞膜上的一种重要的信号分子.

在细胞迁移中, 由 PIP5KIs 介导产生的 PIP2 与踝蛋白、Rho 家族小 GTP 酶、IQGAP1 及 Src 酪氨酸激酶等效应物的相互作用, 提供了通过 PIP5KIs

在特定时间空间调节 PIP2 含量的有效方法, 为调节 PIP2 含量从而影响肌动蛋白细胞骨架和黏着斑的形成提供了一种手段. PIP2 的缺失会造成异常的细胞迁移, 最终导致许多人类疾病, 包括神经退行性疾病、癌症和心血管疾病, 研究通过 PIP5Ks 时空性调节 PIP2 含量的分子机制将为调节细胞迁移的内在机制提供新见解, 对细胞迁移异常导致的相关疾病的防控具有很重要的价值和意义.

参 考 文 献

- [1] Hammond G R V. Does PtdIns(4,5)P₂ concentrate so it can multitask?. *Biochemical Society Transactions*, 2016, **44**(1): 228-233
- [2] De Craene J O, Bertazzi D L, Bar S, *et al.* Phosphoinositides, major actors in membrane trafficking and lipid signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, **18**(3): 634-654
- [3] Patra M C, Choi S. Insight into phosphatidylinositol-dependent membrane localization of the innate immune adaptor protein toll/interleukin 1 receptor domain-containing adaptor protein. *Frontiers in Immunology*, 2018, **9**: 75
- [4] Loo L, Wright B D, Zylka M J. Lipid kinases as therapeutic targets for chronic pain. *Pain*, 2015, **156**(1): S2-10
- [5] Chen X, Wan J, Yu B, *et al.* PIP5K1 α promotes myogenic differentiation *via* AKT activation and calcium release. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, **9**(1): 33
- [6] Watanabe T, Noritake J, Kaibuchi K. Regulation of microtubules in cell migration. *Trends in Cell Biology*, 2005, **15**(2): 76-83
- [7] Ridley A J. Life at the leading edge. *Cell*, 2011, **145**(7): 1012-1022
- [8] Parsons J T, Horwitz A R, Schwartz M A. Cell adhesion: integrating cytoskeletal dynamics and cellular tension. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, **11**(9): 633-643
- [9] Thapa N, Anderson R A. PIP₂ signaling, an integrator of cell polarity and vesicle trafficking in directionally migrating cells. *Cell Adhesion & Migration*, 2012, **6**(5): 409-412
- [10] Wang Y, Lian L, Golden J A, *et al.* PIP5K1 γ is required for cardiovascular and neuronal development. *Proc Natl Sci USA*, 2007, **104**(28): 11748-11753
- [11] Dyson J M, Conduit S E, Feeney S J, *et al.* INPP5E regulates phosphoinositide-dependent cilia transition zone function. *The Journal of Cell Biology*, 2017, **216**(1): 247-263
- [12] Narkis G, Ofir R, Landau D, *et al.* Lethal contractural syndrome type 3 (LCCS3) is caused by a mutation in PIP5K1C, which encodes PIPK1 γ of the phosphatidylinositol pathway. *American Journal of Human Genetics*, 2007, **81**(3): 530-539
- [13] Insall R H, Weiner O D. PIP₃, PIP₂, and cell movement—similar messages, different meanings?. *Developmental Cell*, 2001, **1**(6): 743-747
- [14] Golub T, Caroni P. PI(4,5)P₂-dependent microdomain assemblies capture microtubules to promote and control leading edge motility. *The Journal of Cell Biology*, 2005, **169**(1): 151-165
- [15] Ling K, Schill N J, Wagoner M P, *et al.* Movin' on up: the role of PtdIns(4,5)P₂ in cell migration. *Trends in Cell Biology*, 2006, **16**(6): 276-284
- [16] Yin H L, Janmey P A. Phosphoinositide regulation of the actin cytoskeleton. *Annual Review of Physiology*, 2003, **65**(1): 761-789
- [17] Sun Y, Thapa N, Hedman A C, *et al.* Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate: targeted production and signaling. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 2013, **35**(6): 513-522
- [18] Pinon P, Parssinen J, Vazquez P, *et al.* Talin-bound NPLY motif recruits integrin-signaling adapters to regulate cell spreading and mechanosensing. *The Journal of Cell Biology*, 2014, **205**(2): 265-281
- [19] Kalli A C, Campbell I D, Sansom M S. Conformational changes in talin on binding to anionic phospholipid membranes facilitate signaling by integrin transmembrane helices. *Plos Computational Biology*, 2013, **9**(10): e1003316
- [20] Ling K, Doughman R L, Firestone A J, *et al.* Type I γ phosphatidylinositol phosphate kinase targets and regulates focal adhesions. *Nature*, 2002, **420**(6911): 89-93
- [21] Legate K R, Takahashi S, Bonakdar N, *et al.* Integrin adhesion and force coupling are independently regulated by localized PtdIns(4,5)P₂ synthesis. *The EMBO Journal*, 2011, **30**(22): 4539-4553
- [22] Elliott P R, Goult B T, Kopp P M, *et al.* The structure of the talin head reveals a novel extended conformation of the FERM domain. *Structure*, 2010, **18**(10): 1289-1299
- [23] Thapa N, Sun Y, Schramm P, *et al.* Phosphoinositide signaling regulates the exocyst complex and polarized integrin trafficking in directionally migrating cells. *Developmental Cell*, 2012, **22**(1): 116-130
- [24] Calderwood D A, Campbell I D, Critchley D R. Talins and kindlins: partners in integrin-mediated adhesion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2013, **14**(8): 503-517
- [25] Hara Y, Fukaya M, Tamaki H, *et al.* Type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase γ is required for neuronal migration in the mouse developing cerebral cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 2013, **38**(5): 2659-2671
- [26] Le O T, Cho O Y, Tran M H, *et al.* Phosphorylation of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase γ by Akt regulates its interaction with talin and focal adhesion dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, **1853**(10 Pt A): 2432-2443
- [27] Hammond G R, Fischer M J, Anderson K E, *et al.* PI4P and PI(4,5)P₂ are essential but independent lipid determinants of membrane identity. *Science*, 2012, **337**(6095): 727-730
- [28] Chao W T, Daquinag A C, Ashcroft F, *et al.* Type I PIPK- α regulates directed cell migration by modulating Rac1 plasma membrane targeting and activation. *The Journal of Cell Biology*, 2010, **190**(2): 247-262
- [29] Halstead J R, Savaskan N E, Van Den Bout I, *et al.* Rac controls PIP5K localisation and PtdIns(4,5)P₂ synthesis, which modulates vinculin localisation and neurite dynamics. *Journal of Cell Science*, 2010, **123**(Pt 20): 3535-3546
- [30] Porciello N, Kunkl M, Viola A, *et al.* Phosphatidylinositol 4-

- phosphate 5-kinases in the regulation of T cell activation. *Frontiers in Immunology*, 2016, **7**: 186
- [31] Goicoechea S M, Awadia S, Garcia-Mata R. I'm coming to GEF you: regulation of RhoGEFs during cell migration. *Cell Adhesion & Migration*, 2014, **8**(6): 535-549
- [32] Rozelle A L, Machesky L M, Yamamoto M, *et al.* Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate induces actin-based movement of raft-enriched vesicles through WASP-Arp2 / 3. *Current Biology*: CB, 2000, **10**(6): 311-320
- [33] Choi S, Thapa N, Hedman A C, *et al.* IQGAP1 is a novel phosphatidylinositol 4, 5 bisphosphate effector in regulation of directional cell migration. *The EMBO Journal*, 2013, **32**(19): 2617-2630
- [34] White C D, Erdemir H H, Sacks D B. IQGAP1 and its binding proteins control diverse biological functions. *Cellular Signalling*, 2012, **24**(4): 826-834
- [35] Dixon M J, Gray A, Schenning M, *et al.* IQGAP proteins reveal an atypical phosphoinositide (aPI) binding domain with a pseudo C2 domain fold. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(27): 22483-22496
- [36] Rong Y, Liu M, Ma L, *et al.* Clathrin and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate regulate autophagic lysosome reformation. *Nature Cell Biology*, 2012, **14**(9): 924-934
- [37] Thapa N, Choi S, Hedman A, *et al.* Phosphatidylinositol phosphate 5-kinase Igamm2 in association with Src controls anchorage-independent growth of tumor cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, **288**(48): 34707-34718

Research Advances in The Mechanism of Phosphatidylinositol-4, 5-diphosphate Regulate Cell Migration*

LI Shen, NIU Bo, WANG Jian-Hua**

(Department of Biotechnology, Beijing Municipal Key Laboratory of Child Development and Nutriomics,
Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

Abstract Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate (PIP₂) is an important phosphatidylinositol on the cell membrane. By acting as a second messenger precursor and self-signaling molecule, it controls the targeted localization and activity of its effectors to regulate cells migration, vesicle transport, cell morphogenesis, signal transduction and other processes. Abnormal cell migration leads to a variety of human diseases in humans, including neurodevelopmental abnormalities, Alzheimer's disease, cancer and cilia disease. As the regulator of cytoskeleton, the pivotal role of PIP₂ in cell migration has been widely confirmed. This review will discuss the specific mechanism of the role of PIP₂ in cell migration from the point of PIP₂ mediated by PIP5Ks associated with talin, Rho family small GTPases and other effectors to regulate adhesion and actin polymerization.

Key words PIP₂, cell migration, adhesion, actin polymerization

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0158

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81571443), National Basic Research Program of China (2013CB945404) and Beijing Natural Science Foundation (7172038, 7174285).

** Corresponding author.

Tel: 010-85695545, E-mail: fywjh@163.com

Received: June 3, 2018 Accepted: November 20, 2018