

编者按

细胞外基质与微环境专栏——序言

张宏权*

北京大学基础医学院, 北京 100191

细胞外基质与其微环境的组成和相互作用, 在生命的发生和发展过程中至关重要。可以说没有细胞外基质就没有生命的发生和存在。细胞外基质及其微环境与细胞互作的异常是人类许多疾病发生的基础, 也是治疗相应疾病的靶点之所在。“细胞外基质与微环境”这一专栏概述了近年来关于细胞外基质与其微环境的部分新认识、新观点、新技术手段及可能的应用方向。

在细胞外基质微环境和跨膜信号转导方面, 陈剑峰等^[1]综述了迄今对整合素(integrins)激活过程的最新理解, 并详细描述了整合素介导黏着斑成熟的分子机制。整合素是连接细胞外基质最重要的黏附分子受体。整合素家族由 24 个成员组成, 其结构和功能在进化上保守。整合素的 α 和 β 两个亚基组成异源二聚体, 跨过细胞膜连接细胞内外的环境。整合素的胞外部分与胞外基质互作将细胞黏附在基质上, 整合素的胞内部分与细胞质内一组蛋白形成一个有众多分子组成的蛋白质机器, 这个分子复合物就像岸上固定船只的铁桩将整合素与细胞内的多种分子连在一起。这个铁桩就是黏着斑, 其大小、形态和位置在细胞中受动态调控。在整合素调节的生物学过程中核心是其激活。整合素的激活是其胞外结构域构象变化的过程, 通常起始于胞内调控蛋白 Talin 及 Kindlin 与整合素胞内结构域的结合, 之后进一步招募胞内其它蛋白, 使整合素聚集并建立与胞外基质更强的亲和力。黏附分子聚集并与细胞膜形成显微镜下可见到的结构即黏着斑。黏着斑传递胞外基质和细胞骨架蛋白之间的力学信号, 介导黏附相关的信号通路、细胞迁移和侵袭、胞外基质重塑、组织形成等重要生理活动。Rho GTP 酶家族的 Rac1、Cdc42 和 Rho 调控黏着斑的形成和细胞

骨架的聚集和解聚过程。整合素的激活及黏着斑的动态调控与免疫细胞的黏附和迁移、肿瘤细胞的侵袭及转移密切相关, 这就为控制整合素激活从而干预疾病的发生和发展提供了良好的靶点和手段。

在细胞的力学微环境方面, 周菁等^[2]综述了基质力学微环境对血管平滑肌细胞功能的影响。整合素通过连接细胞外基质和细胞内的骨架, 构筑了二者之间的物理桥梁, 从而建立了力学信号的传递系统。基质力学因素包括细胞外基质的刚度、基质表面微纳拓扑结构和三维几何尺寸, 是细胞赖以生存的基础, 且不同的器官与组织具有各自特殊的基质力学特性。血管壁的刚度可以由拉伸实验及纳米压痕检测法测定, 其刚度的改变会影响血管平滑肌细胞的表型。基质力学微环境的重要性在于其传达的多种机械力信号能够参与平滑肌细胞表型的调控。基质刚度调节细胞内应力纤维和黏着斑形成, 从而调控细胞的迁移。整合素在这一过程中通过表达水平或激活程度的改变来感知细胞外基质刚度或几何外形的变化, 是感知微环境力学刺激的代表性分子。其它受体或通道如 G 蛋白耦联受体、酪氨酸激酶受体和离子通道蛋白都可以感知基质力学信号。周菁等也指出各种信号通路及表观遗传学的调控分子也参与细胞基质力学信号的调控。通过改变细胞基质的特性包括基质的软硬度、基质的材质类型、基质的表面特性、基质的几何外形及拓扑学特性会改变基质的力学性质, 相应地引起细胞内信号通路发生特异的改变。这可以选择性地让一部分细胞分化成特定的细胞谱系, 或诱导干细胞的重编程。因此, 通过改变细胞的力学微环境而改变细胞的生长、发育、分化和与疾病的关联性, 留给人们无限的遐想和研究的广泛空间。

*张宏权: 北京大学基础医学院教授, 中国生理学会基质生物专业委员会前任主任委员, E-mail: Hongquan.zhang@bjmu.edu.cn

在新的细胞微环境方面, 宋健等^[3]介绍了大网膜 (great omentum) 中特异性先天免疫细胞的特征。大网膜在腹膜腔环境中起重要作用, 在大网膜中有一些特殊的先天免疫细胞如 B1 细胞和常驻巨噬细胞。大网膜中的乳斑构成免疫微环境, 清除腹腔炎症细胞, 建立保护性免疫反应。在这个过程中跨膜受体整合素 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 介导 B1 细胞迁移到效应组织如肠粘膜的固有层, 并激活 B1 细胞产生 IgA。

在细胞微环境和个体化医疗方面, Chua 等^[4]介绍了当前研究的热点——类器官 (organoid)。类器官是自我组装起来的细胞三维培养结构, 源自单个干细胞或祖细胞, 也可以来自不同谱系的细胞簇。这类三维细胞培养物类似于器官在体内的组织结构。Chua 等阐述了前列腺类器官技术 (prostate organoid technology, POT) 对前列腺干细胞和前列腺癌生物学的促进作用, 以及在前列腺癌治疗中的应用潜力。Chua 等提出利用第二代 POT 来模拟肿瘤患者个性化的生物学特性, 特别是个性化的基因组特性的体外模拟, 从而进行个性化治疗策略的制定和个性化的药物选择。这无疑为包括前列腺癌患者在内的个性化医疗提供了光明的前景。

在靶向细胞微环境方面, 肖桂山等^[5]介绍了肿瘤细胞微环境中活性氧通过调节肿瘤微环境、肿瘤干细胞更新和上皮 - 间质转化在胰腺癌发生与发展中的作用。活性氧调节胰腺癌的发生和耐药及相关

的信号通路, 也调节胰腺癌的基质细胞。靶向调节活性氧可以筛选抗胰腺癌的潜在药物。肖桂山等指出有许多化合物可以影响活性氧的释放, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 抑制上皮 - 间质转化和肿瘤干细胞的增殖及克隆形成, 在胰腺癌的治疗中发挥作用。以胰腺癌细胞中活性氧为目标的氧化还原调节将是有前途的疗法。

参考文献

- 1 Huang MW (黄梦汶), Lin CD, Chen JF. Integrin activation, focal adhesion maturation and tumor metastasis. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2021; 73(2): 151–159 (in Chinese with English abstract).
- 2 Wang J (王谨), Zhu JJ, Zhou J. New insights into vascular mechanobiology: roles of matrix mechanics in regulating smooth muscle cell function. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2021; 73(2): 160–174 (in Chinese with English abstract).
- 3 Xing X, Song J. Characterization of specialized innate immune cells in the omentum. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2021; 73(2): 175–180.
- 4 Mai CW, Shu Y, Cheong SK, Chua CW. Prostate organoid technology – the new POT of gold in prostate stem cell and cancer research. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2021; 73(2): 181–196.
- 5 Tao X, Go VL, Xiao GG. Progress on the role of reactive oxygen species-mediated tumor microenvironment in pancreatic cancer. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2021; 73(2): 197–207.