

综 述

整合素 $\beta 4$ 研究进展迟寅秀^{1, #}, 向阳^{2, #}, 秦晓群^{2, *}¹陇东学院, 庆阳 745000; ²中南大学基础医学院生理学系, 长沙 410013

摘要: 整合素又名整联蛋白, 是一种介导细胞与其外环境如细胞外基质之间连接的跨膜受体。整合素 $\beta 4$ 因其特殊的结构, 发挥着诸多功能: 与整合素 $\alpha 6$ 亚单位组成 $\alpha 6\beta 4$, 参与构成半桥粒; 介导细胞与细胞外基质相互作用、细胞与细胞间相互作用; 介导细胞的增殖与存活, 迁移和侵袭; 通过激活多条信号通路参与各种疾病进程。本文将对整合素 $\beta 4$ 的结构组成、生理功能及其在呼吸系统、肿瘤、神经系统等相关疾病中的作用进行综述。

关键词: 整合素 $\beta 4$; 半桥粒; 细胞迁移

中图分类号: R33

The research progress of integrin $\beta 4$ CHI Yin-Xiu^{1, #}, XIANG Yang^{2, #}, QIN Xiao-Qun^{2, *}¹Longdong College, Qingyang 745000, China; ²Department of Physiology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China

Abstract: Integrin is a transmembrane receptor that mediates the connection between cells and their external environment, such as extracellular matrix (ECM). Integrin $\beta 4$ (ITG $\beta 4$) plays a number of functions due to its special structures: forms $\alpha 6\beta 4$ with ITG $\alpha 6$ subunit and participates in the formation of hemidesmosomes; mediates cell-to-cell matrix interaction and cell-to-cell interaction, cell proliferation and survival, as well as migration and invasion. Also, ITG $\beta 4$ participates in various disease processes by activating multiple signaling pathways. In this paper, the structure, physiological function and function of ITG $\beta 4$ in respiratory system, tumor, nervous system and other related diseases will be reviewed.

Key words: integrin $\beta 4$; hemidesmosome; cell migration

整合素 $\beta 4$ (integrin $\beta 4$, ITG $\beta 4$) 与 ITG $\alpha 6$ (CD49f) 亚单位组成 $\alpha 6\beta 4$, 主要表达于表皮细胞、上皮细胞、内皮细胞和神经膜细胞。其配体为层粘连蛋白和表皮整连配体蛋白, 与层粘连蛋白结合可介导上皮细胞与基底膜黏附。ITG $\beta 4$ 作为整合素家族成员之一, 参与细胞死亡、巨噬、血管生成、衰老和分化调控, 提示 ITG $\beta 4$ 除了在哺乳动物细胞的生理变化

中发挥关键作用, 还能够调控多种疾病进展, 这些疾病主要是肿瘤, 其次还包括呼吸系统疾病和神经系统病变等^[1, 2]。因此, 对 ITG $\beta 4$ 介导的信号通路的深入研究有助于为相关疾病提供新的治疗策略。本文将对 ITG $\beta 4$ 的结构组成、生理功能及其在呼吸系统、肿瘤、神经系统等相关疾病中的作用进行综述。

Received 2018-02-25 Accepted 2018-06-05

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the Youth Innovation Foundation of Longdong College, China (No. XBY140205).

[#]These authors contributed equally to this review.

^{*}Corresponding author. Tel: +86-731-84762724; E-mail: qinxiaoqun@csu.edu.cn

1 ITG $\beta 4$ 的结构

1.1 特殊的结构组成

整合素是由 α 亚单位和 β 亚单位以非共价键方式相连而组成的异二聚体。已知整合素有18种 α 亚单位和8种 β 亚单位,共组成24种不同的异二聚体分子^[3]。每个亚单位包含一个大的细胞外域,一个跨膜区域和一个细胞质域,其中细胞外域与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白结合,如纤连蛋白,层粘连蛋白和胶原蛋白等;细胞质域与激酶相互作用,如焦点黏附激酶和胞质酪氨酸激酶,适配器分子和细胞骨架蛋白如肌动蛋白和微管。其中ITG $\beta 4$ 与ECM蛋白层粘连蛋白-332(laminin-332,又名laminin-5)相作用。此外,ITG $\beta 4$ 结构比较特殊(较长的细胞质域含1 017个氨基酸残基),赋予了其独特的细胞骨架和信号传导功能^[4](图1)。

1.2 参与构成半桥粒

整合素家族成员主要作用于细胞与细胞(cell-cell)或细胞与细胞外基质(cell-ECM)之间,介导其黏附。ITG $\beta 4$ 不同于其他的整合素,ITG $\alpha 6$ 与ITG $\beta 4$ 组成的异二聚体 $\alpha 6\beta 4$ 构成了半桥粒的重要成分,除了和其配体层粘连蛋白共同发挥作用,维持上皮细胞完整性之外,还与肌动蛋白细胞骨架相互作用,通过将细胞内的角蛋白细胞骨架连接到基底膜,从而调节附着的稳定性。ITG $\beta 4$ 的细胞质域比其他 β 亚基要大得多,包括一个近膜段和两对III型FN的重复片段,被一个连接段(connecting segment, CS)隔开。远离近膜段的一对III型FN重复片段,以及邻近CS的一个小区域与网蛋白(细胞质溶质中含量最丰富的蛋白质)相互作用,而后又与角蛋白细胞骨架结合在一起,因此ITG $\beta 4$ 具有促进半桥粒组成并稳定表皮附着的能力^[5,6](图1)。

2 ITG $\beta 4$ 介导的信号通路及其功能

2.1 ITG $\beta 4$ 和ITG $\beta 4$ BP相互作用介导的信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路参与调控器官发育、细胞增殖和迁移、细胞分化以及细胞极性, β -catenin在Wnt信号途径中起细胞内信号转导的作用^[7]。TGF- $\beta 1$ 是一个生物学功能十分广泛的细胞因子,对炎症反应、细胞增殖、分化、凋亡及ECM的合成等起重要的调节作用^[8]。ITG $\beta 4$ 结合蛋白(integrin $\beta 4$ binding protein, ITG $\beta 4$ BP),又名真核启动因子6(eukaryotic initiation factor 6, eIF6)、p27BBP,能与ITG $\beta 4$ 胞浆区发生相互作用。在含有ITG $\beta 4$ 的上皮

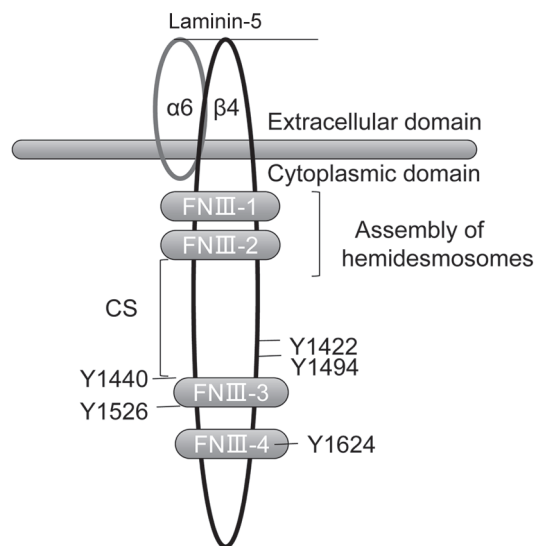


图 1. 整合素 $\beta 4$ (ITG $\beta 4$)结构示意图

Fig. 1. Schematic diagram of the structure of integrin $\beta 4$ (ITG $\beta 4$). The extracellular domain of ITG $\beta 4$ associates with extracellular matrix, laminin-5. The cytoplasmic domain has two pairs of type III Fn-like repeats, separated by CS. Integrin $\alpha 6\beta 4$ can form hemidesmosome and includes multiple potential tyrosine phosphorylation sites in its cytotail. FNIII: fibronectin type III repeats; CS: connecting segment; Y: tyrosine phosphorylation sites.

细胞, ITG $\beta 4$ BP主要表达于细胞质,并且与ITG $\beta 4$ 类似富含于半桥粒中,调节中间丝细胞骨架的形成。ITG $\beta 4$ BP一方面通过与TGF- $\beta 1$ 启动子直接或间接结合发挥负调控作用,抑制TGF- β /Smad信号传导;另一方面ITG $\beta 4$ BP降低 β -catenin的表达从而抑制Wnt信号通路^[9]。

2.2 ITG $\beta 4$ 在细胞质域介导的信号通路

在胞浆中,ITG $\beta 4$ 包含有多种酪氨酸磷酸化位点。ITG $\beta 4$ 通过细胞质域的近膜段结合胞质Src-家族酪氨酸激酶(Src-family tyrosine kinases, SFKs),对位于CS的主要酪氨酸磷酸化位点和III型FN重复片段的远端进行磷酸化,以协调适配器蛋白(Shc)的信号,并促使Ras-ERK信号通路的激活^[10](图2)。另外,ITG $\beta 4$ 激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号通路^[11]。

2.3 ITG $\beta 4$ 在细胞外与配体介导的信号通路

在配体依赖的ITG $\beta 4$ 信号通路中,整合素配体除了提供一定程度的保护作用外,还可以促进细胞迁移,而同时激活的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)对于细胞的增殖和持续的迁移是非常关键的^[12]。ITG $\beta 4$ 结合了多种致癌RTKs并增

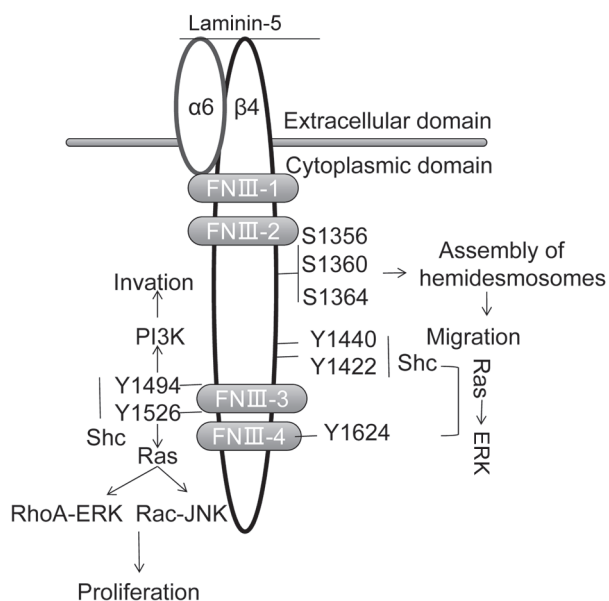


图 2. 整合素 $\beta 4$ (ITG $\beta 4$)介导的信号通路

Fig. 2. Integrin $\beta 4$ (ITG $\beta 4$)-mediated signaling pathway. PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; Ras: rat sarcoma; ERK: extracellular regulated protein kinase; Shc: adaptor protein. S: serine phosphorylation sites; Y: tyrosine phosphorylation sites.

强了其信号转导功能, 这些信号通路包括 EGF-R、ErbB2、Met 和 Ron 等通路。在这些信号通路刺激作用下, RTKs 诱导 SFKs 的激活, 从而导致 ITG $\beta 4$ 细胞质域的磷酸化, 引起半桥粒的分解和细胞迁移增加^[13](图 2)。

此外, 有研究显示, ITG $\beta 4$ 与 ErbB2 结合一方面使细胞质域内磷酸化位点 S1356、S1360 和 S1364 激活, 介导半桥粒分解, 从而促进细胞迁移^[14]; 另一方面激活磷酸化位点 Y1494 活化 PI3K 信号通路, 介导细胞侵袭, 而激活磷酸位点 Y1526 除了通过 Ras 激活 RhoA-ERK, 还可通过 PI3K 激活 Rac-JNK, 从而促进细胞增殖^[15, 16](图 2)。

2.4 ITG $\beta 4$ 在乳腺发育中的功能

在上皮细胞和周围的微环境之间进行了高度动态和复杂的相互作用后, 乳腺发育成一个分支结构。在经历了青春期、孕期和哺乳期后形成了复杂的极性腺泡, 一旦婴儿断奶, 乳腺上皮就会发生重构^[17]。在此过程中, 乳腺分支形态的形成和腺泡细胞极性的形成需要在 ECM、激素和生长因子之间进行协调的信号传递, 而这些因子需要与 ITG $\beta 4$ 结合。正常乳腺上皮细胞的 ITG $\beta 4$ 的生理功能是将基底膜层膜连接到肌上皮细胞的中间丝上, 参与构成半桥粒^[18]。

2.5 ITG $\beta 4$ 参与血管内皮细胞自噬

有研究报道, annexin A7 和 ITG $\beta 4$ 共同参与了血管内皮细胞的自噬, 敲除 ITG $\beta 4$ 可在血管内皮细胞部分抑制苯并噁嗪衍生物 (ABO) 诱导的自噬, 而 ITG $\beta 4$ 过表达可促进 ABO 诱导的自噬; 免疫共沉淀显示 ABO 可调节 annexin A7 和 ITG $\beta 4$ 之间的作用, 并且可以调节 ITG $\beta 4$ 的磷酸化^[19]。

3 ITG $\beta 4$ 参与多种疾病发生、发展进程

3.1 ITG $\beta 4$ 参与肿瘤的发生、发展

3.1.1 ITG $\beta 4$ 和ECM相互作用

ECM 的重要成分——层粘连蛋白 (laminin) 与整合素结合可影响细胞的黏附、铺展、迁移、侵袭、增殖和凋亡, 与肿瘤的发生、发展及侵袭转移有关。恶性肿瘤的致命特征是远处转移, 肿瘤细胞可突破组织间的屏障——基底膜侵袭到其他组织。Laminin-332 是基底膜屏障的一个关键组成部分, 而 laminin-332 也是 ITG $\beta 4$ 的配体, 二者结合在上皮来源肿瘤细胞转移中共同发挥作用。层粘连蛋白与整合素的相互作用使细胞在黏附过程中同时启动了丝裂原活化蛋白激酶 (MAKP) 和 PI3K 两条信号转导通路^[20]。在多种恶性肿瘤发展过程中, 整合蛋白 $\alpha 6\beta 4$ 从半桥粒中释放出来, 与肌动蛋白细胞骨架相关联, 从而激活 RhoA, 导致细胞膜皱缩, 层状体形成, 以及牵引力产生, 促进细胞的迁移^[21]。除了对细胞运动的影响之外, 整合蛋白 $\alpha 6\beta 4$ 还与许多生长因子受体配合发挥作用, 包括表皮生长因子家族受体 erbB1、erbB2、erbB3 等, 可增强下游信号转导通路, 如 PI3K、蛋白激酶 B (AKT) 和 MAPK^[22]。

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 与肿瘤的发生和发展密切相关。目前, 关于肿瘤恶变研究主要集中于以下三个方面: 肿瘤细胞与 ECM 之间的相互作用; 肿瘤细胞与基质细胞之间的作用; 肿瘤细胞与 TME 之间双向和动态的关系^[23, 24]。

上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞在生理和病理情况下失去上皮表型, 获得间质表型的一种生物学现象。该现象在胚胎发育、慢性炎症、组织重建和癌症转移中发挥了重要作用, 其主要的特征有 E-钙黏附素/连环蛋白复合体的破坏、角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征等^[25]。通过 EMT, 上皮细胞失去了极性, 获得了较高的侵袭与迁移、抗凋亡和降解 ECM 的

能力, 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得转移能力的重要生物学过程^[26]。间充质-上皮细胞转化(mesenchymal-epithelial transition, MET) 是 EMT 的反过程, 与转移瘤的最终形成密切相关。肿瘤转移是一个多步骤过程, 目前认为, EMT 是肿瘤转移的早期反应, 而 MET 是肿瘤转移的晚期反应^[27]。

在肿瘤发生、发展过程中, ITG $\beta 4$ 一方面通过放大受体-酪氨酸激酶信号来促进 EMT 和 MET 这两个过程, 溶解基底膜使细胞间连接丢失, 使入侵的肿瘤细胞不再受组织结构的限制, 从而发生肿瘤侵袭; 另一方面 ITG $\beta 4$ 还激活基质细胞如巨噬细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞等, 从而促进了肿瘤细胞的转移和扩散^[28]。

3.1.2 ITG $\beta 4$ 通过不同信号通路促进肿瘤的发生和发展

在多种组织来源的恶性肿瘤细胞中, ITG $\alpha 6\beta 4$ 的表达水平增高, 并且脱离半桥粒结构, 游离分布于细胞膜, 导致半桥粒结构消失, 细胞骨架重构, 肿瘤细胞脱离基底膜, 失去极性^[4]。表达上调、游离的 ITG $\alpha 6\beta 4$ 扮演着重要的细胞信号转导角色, 激活转录因子 STAT3 和 c-Jun, 这时的细胞往往表现出较强的增殖能力、迁移力和侵袭力, 从而导致上皮黏附性的破坏, 细胞极性的丧失^[29]。在类基底乳腺癌中, ITG $\beta 4$ 与肿瘤细胞的侵袭性有显著的相关性。ITG $\beta 4$ 信号通路中的肌动蛋白结合蛋白能够形成和稳定肌动蛋白的突起, 从而调节乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[30]。Arrestin 结构域蛋白 3 (ARRDC3) 是哺乳动物 α -抑制蛋白家族的成员, 已被确定为肿瘤抑制基因, Zheng 等^[31] 研究显示 ARRDC3 可通过 ARRDC3-ITG $\beta 4$ 途径抑制人类前列腺癌的发生、发展。Liang 等^[32] 研究显示, 激活 EGFR/ Ca^{2+} /calpain/ITG $\beta 4$ 信号通路可提高鼻咽癌细胞的活力, 提示钙蛋白酶对 ITG $\beta 4$ 的裂解促进了鼻咽癌细胞恶性表型转化。此外, Wang 等^[33] 研究显示, ITG $\beta 4$ 主要在癌组织及具有高转移能力的细胞系中表达, 与肿瘤的局部侵袭和低分化程度相关。Wei 等^[34] 研究显示, ITG $\beta 4$ -EGFR-FAK-AKT 信号通路的激活可以促进肝癌细胞生长并促进其肝肺转移。此外, 有文献报道 TP53 和 ITG $\beta 4$ 在肺鳞状细胞癌患者体内同时升高, 升高的 ITG $\beta 4$ 与患者整体存活率降低有一定相关性^[35]。由此可见, ITG $\beta 4$ 通过不同方式、不同路径参与了乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌、肝癌和肺癌等肿瘤的发生、发展。

3.1.3 ITG $\beta 4$ 的糖基化在肿瘤中的作用

肿瘤恶性转化会伴随着蛋白质异常的糖基化, 这种糖蛋白结构的变化也发生在整合蛋白中^[36]。现在有越来越多的证据表明, 整合蛋白的糖基化会影响细胞信号转导, 并与 ECM、受体酪氨酸激酶和凝集素相互作用, 从而调节细胞黏附性、运动性、生长和存活, 其中 ITG $\beta 4$ 糖基化可以诱导肿瘤细胞迁移^[37]。因此, ITG $\beta 4$ 的糖基化可能是一个有用的生物标志物, 也是治疗癌症的新靶点。

3.1.4 ITG $\beta 4$ 与人类白细胞抗原 I (human leukocyte antigen I, HLA-I)相互作用在肿瘤中的作用

有研究显示 HLA-I 分子抗体可通过触发诱导内皮细胞活化和增殖的信号通路参与血管病变^[38]。据文献报道, HLA-I 和 ITG $\beta 4$ 相互依赖, 刺激信号转导和细胞增殖, 并且 ITG $\beta 4$ 介导的细胞迁移也依赖于它与 HLA-I 分子的相互作用^[39]。由于 ITG $\beta 4$ 与血管生成和肿瘤形成有关, 因此 ITG $\beta 4$ 和 HLA-I 之间的联系可能在癌症中扮演着重要的角色。

3.2 ITG $\beta 4$ 与呼吸系统相关疾病

本研究组在先前的研究中应用基因芯片及生物信息学方法筛选了哮喘患者外周血白细胞差异表达的黏附分子, 结果显示 ITG $\beta 4$ 基因在哮喘患者体内表达明显下调, 提示 ITG $\beta 4$ 表达的改变可能与哮喘等呼吸系统疾病的发病密切相关^[40]。本研究组先前的研究结果显示, 当呼吸道受到外界抗原刺激后, 上皮的完整性遭到破坏, 其修复过程依赖于整合素与 ECM 的相互作用, 而 ITG $\beta 4$ 在其中发挥了重要作用^[41]。此外, 衰老能下调 ITG $\beta 4$ 的表达, 进而削弱气道上皮的损伤修复能力, 因此当受到外界抗原刺激后, 老年人的气道上皮更易遭到破坏, 导致气道相关疾病的发生^[42]。本研究组研究还显示屋尘螨和卵蛋白可以使小鼠外周血白细胞数目明显增加, 肺部炎症细胞浸润, 气道上皮 ITG $\beta 4$ 表达下调, 而细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 表达上调, 提示变应原能够通过改变气道黏附分子谱来影响肺内炎症反应^[43]。本研究组最新的一项研究显示, ITG $\beta 4$ 表达下调导致小鼠严重的过敏反应并且诱导气道炎症和气道高反应性, 从而证实了在过敏性哮喘中, ITG $\beta 4$ 在抑制过敏反应的肺部炎症和气道高反应性方面起着至关重要的作用^[44]。

3.3 ITG $\beta 4$ 与神经系统疾病

研究显示, 整合蛋白在神经元中大量表达, 并且与神经发育的许多阶段都有关联^[45]。除了黏附功

能外, ITG β 4 在中枢神经系统和周围神经系统的信号转导通路中扮演着重要的角色。Su 等^[46] 研究显示, ITG β 4 在包括星形胶质细胞、施万细胞、神经元和神经干细胞等神经细胞中都有表达 (图 3)。Masaki 等^[47] 研究显示, ITG α 6 β 4 与基底膜的相互作用在促进施万细胞髓鞘形成过程中发挥重要作用。另有研究表明, ITG β 4 可能是通过细胞内 ROS 水平影响神经元的生存和凋亡信号通路的激活^[48]。此外, 在星形胶质细胞中 ITG β 4 的主要功能是参与构成血脑屏障。ITG β 4 不仅在星形胶质细胞中表达, 也在神经胶质瘤细胞中表达, 而且在所有的整合蛋白中, ITG α 6 β 4 与神经胶质瘤的恶性分级有直接相关性^[49]。据报道, ITG β 4 和其配体 laminin-332 能够增强神经干细胞向神经元和星形胶质细胞的迁移和分化, 表明 ITG β 4 是神经干细胞重要的调节剂^[50]。O'Brien 等^[51] 探究了 *ITGB4* 基因变异与精神分裂症的关系, 虽然所获得的结果没有提供明确的证据证明 ITG β 4 在精神疾病易感性中的作用, 但综合考虑 ITG β 4 水平变化有助于精神分裂症和双相情感障碍的病因学研究。

3.4 其它

抑制 ITG β 4 信号通路可能也有利于治疗过度血管增生引起的疾病, 这些疾病包括年龄相关性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变, 通过眼内传递阻断 ITG β 4 的表达或功能可能成为治疗此类疾病的新方法^[52]。

近年来随着对 ITG β 4 功能研究的深入, 越来越

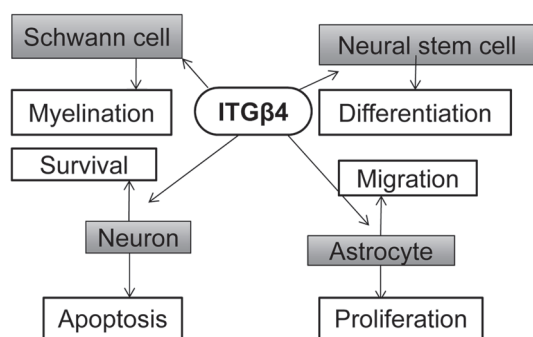


图 3. 整合素 β 4 (ITG β 4)在神经细胞中的作用

Fig. 3. The function of integrin β 4 (ITG β 4) in neural cells. ITG β 4 advances ensheathment and/or myelination of axons in Schwann cells; ITG β 4 maintains cell survival and inhibits apoptosis in neurons; ITG β 4 promotes migration and proliferation of astrocyte; ITG β 4 is expressed in the mouse neural stem cells and might induce neural stem cell differentiation.

多的证据显示 ITG β 4 在增殖修复、氧化应激、免疫应答、炎症刺激等生理过程中发挥重要作用^[53, 54]。然而, ITG β 4 在肺发育、肺损伤、损伤后异常修复过程中的作用机制仍不是很清楚。在未来的研究中, 期待突破传统的 3D 肺部培养模型, 可以供 ITG β 4 在肺部生理及病理过程中的重要作用做进一步深入研究。

参考文献

- 1 Soung YH, Clifford JL, Chung J. Crosstalk between integrin and receptor tyrosine kinase signaling in breast carcinoma progression. *BMB Rep* 2010; 43(5): 311–318.
- 2 Wang L, Dong ZW, Zhang Y, Miao J. The roles of integrin β 4 in vascular endothelial cells. *Cell Physiol* 2012; 227(2): 474–478.
- 3 Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. *Genome Biol* 2007; 8(5): 215.
- 4 Litjens SH, de Pereda JM, Sonnenberg A. Current insights into the formation and breakdown of hemidesmosomes. *Trends Cell Biol* 2006; 16(7): 376–383.
- 5 Margadant C, Frijns E, Wilhelmsen K, Sonnenberg A. Regulation of hemidesmosome disassembly by growth factor receptors. *Cell Biol* 2008; 20(5): 589–596.
- 6 Giancotti FG. Targeting integrin β 4 for cancer and anti-angiogenic therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28(10): 507–511.
- 7 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17(1): 9–26.
- 8 Hinz B. Tissue stiffness, latent TGF- β 1 activation, and mechanical signal transduction: Implications for the pathogenesis and treatment of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11(2): 120–126.
- 9 Mitchells A. Targeting the TGF- β pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy. *Oncologist* 2010; 15(4): 350–359.
- 10 Agnoux-Palacios L, Dans M, Van't Hof W, Mariotti A, Pepe A, Meneguzzi G, Resh MD, Giancotti FG. Compartmentalization of integrin α 6 β 4 signaling in lipid rafts. *J Cell Biol* 2003; 162(7): 1189–1196.
- 11 Shaw LM, Rabinovitz I, Wang HH, Toker A, Mercurio AM. Activation of phosphoinositide 3-OH kinase by the α 6 β 4 integrin promotes carcinoma invasion. *Cell* 1997; 91(7): 949–960.
- 12 Palecek SP, Loftus JC, Ginsberg MH, Lauffenburger DA, Horwitz AF. Integrin-ligand binding properties govern cell migration speed through cell-substratum adhesiveness. *Nature* 1997; 385(6616): 537–540.

- 13 Antoro MM, Gaudino G, Marchisio PC. The MSP receptor regulates $\alpha 6 \beta 4$ and $\alpha 3 \beta 4$ integrins via 14-3-3 proteins in keratinocyte migration. *Dev Cell* 2003; 5(2): 257–271.
- 14 Rabinovitz I, Tsomo L, Mercurio AM. Protein kinase C- α phosphorylation of specific serines in the connecting segment of the $\beta 4$ integrin regulates the dynamics of type II hemidesmosomes. *Mol Cell Biol* 2004; 24(10): 4351–4360.
- 15 Dans M, Gagnoux-Palacios L, Blaikie P, Klein S, Mariotti A, Giancotti FG. Tyrosine phosphorylation of the $\beta 4$ integrin cytoplasmic domain mediates Shc signaling to extracellular signal-regulated kinase and antagonizes formation of hemidesmosomes. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1494–1502.
- 16 Mainiero F, Pepe A, Yeon M, Ren Y, Giancotti FG. The intracellular functions of $\alpha 6 \beta 4$ integrin are regulated by EGF. *J Cell Biol* 1996; 134(1): 241–253.
- 17 Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012; 1(4): 533–557.
- 18 Ho JY, Chang FW, Huang FS, Liu JM, Liu YP, Chen SP, Liu YL, Cheng KC, Yu CP, Hsu RJ. Estrogen enhances the cell viability and motility of breast cancer cells through the ER α - Δ Np63-integrin $\beta 4$ signaling pathway. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148301.
- 19 Li H, Huang S, Wang S, Wang L, Qi L, Zhang Y, Zhang S, Zhao B, Miao J. Relationship between annexin A7 and integrin $\beta 4$ in autophagy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(11): 2605–2611.
- 20 Guess CM, Quaranta V. Defining the role of laminin-332 in carcinoma. *Matrix Biol* 2009; 28(8): 445–455.
- 21 O'Connor KL, Nguyen BK, Mercurio AM. RhoA function in lamellae formation and migration is regulated by the $\alpha 6 \beta 4$ integrin and cAMP metabolism. *J Cell Biol* 2000; 148(2): 253–238.
- 22 Stewart RL, O'Connor KL. Clinical significance of the integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human malignancies. *Lab Invest* 2015; 95(9): 976–986.
- 23 Lorusso G, Riegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. *Histochem Cell Biol* 2008; 130(6): 1091–1103.
- 24 Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2008; 9(4): 239–252.
- 25 Katoh M. Epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Oncol* 2005; 27(6): 1677–1683.
- 26 Bates RC, Mercurio AM. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) and colorectal cancer progression. *Cancer Biol Ther* 2005; 4(4): 365–370.
- 27 Hugo H, Ackland ML, Blick T, Lawrence MG, Clements JA, Williams ED, Thompson EW. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *Cell Physiol* 2007; 213(2): 374–383.
- 28 Li R, Zhuang C, Jiang S, Du N, Zhao W, Tu L, Cao H, Zhang Z, Chen X. ITGBL1 predicts a poor prognosis and correlates EMT phenotype in gastric cancer. *J Cancer* 2017; 8(18): 3764–3773.
- 29 Guo W, Pylayeva Y, Pepe A, Yoshioka T, Muller WJ, Inghirami G, Giancotti FG. Beta4 integrin amplifies ErbB2 signaling to promote mammary tumorigenesis. *Cell* 2006; 126(3): 489–502.
- 30 Lu S, Simin K, Khan A, Mercurio AM. Analysis of integrin $\beta 4$ expression in human breast cancer: association with basal-like tumors and prognostic significance. *Clin Cancer Res* 2008; 14(4): 1050–1058.
- 31 Zheng Y, Lin ZY, Xie JJ, Jiang FN, Chen CJ, Li JX, Zhou X, Zhong WD. ARRDC3 inhibits the progression of human prostate cancer through ARRDC3-ITG $\beta 4$ pathway. *Curr Mol Med* 2017; 17(3): 221–229.
- 32 Liang J, Zheng S, Xiao X, Wei J, Zhang Z, Ernberg I, Matskova L, Huang G, Zhou X. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A stimulates migration of nasopharyngeal carcinoma cells via the EGFR/Ca²⁺/calpain/ITG $\beta 4$ axis. *Biol Open* 2017; 15(6): 914–922.
- 33 Wang H, Jin H, Beauvais DM, Rapraeger AC. Cytoplasmic domain interactions of syndecan-1 and syndecan-4 with $\alpha 6 \beta 4$ integrin mediate human epidermal growth factor receptor (HER1 and HER2)-dependent motility and survival. *J Biol Chem* 2014; 289(44): 30318–30332.
- 34 Leng C, Zhang ZG, Chen WX, Luo HP, Song J, Dong W, Zhu XR, Chen XP, Liang HF, Zhang BX. An integrin $\beta 4$ -EGFR unit promotes hepatocellular carcinoma lung metastases by enhancing anchorage independence through activation of FAK-AKT pathway. *Cancer Lett* 2016; 376(1): 188–196.
- 35 Stewart RL, West D, Wang C, Weiss HL, Gal T, Durbin EB, O'Connor W, Chen M, O'Connor KL. Elevated integrin $\alpha 6 \beta 4$ expression is associated with venous invasion and decreased overall survival in non-small cell lung cancer. *Human Pathol* 2016; 54: 174–183.
- 36 Gu J, Taniguchi N. Regulation of integrin functions by N-glycans. *Glycoconj J* 2004; 21(1–2): 9–15.
- 37 Kariya Y, Kariya Y, Gu J. Roles of Integrin $\alpha 6 \beta 4$ glycosylation in cancer. *Cancers (Basel)* 2017; 9(7). pii: E79. doi: 10.3390/cancers9070079.
- 38 Ziegler ME, Souda P, Jin YP, Whitelegge JP, Reed EF. Characterization of the endothelial cell cytoskeleton following HLA class I ligation. *PLoS One* 2012; 7(1): e29472.
- 39 Zhang X, Reed EF. HLA class I: an unexpected role in integrin $\beta 4$ signaling in endothelial cells. *Hum Immunol* 2012; 73(12): 1239–1244.
- 40 Xiang Y, Zhou XY, Tan YR, Tan ML, Liu HJ, Liu C, Qu XP, Qin XQ. Analysis on the relevance of asthma susceptibility

- with the alteration of integrin $\beta 4$ expression. *PLoS One* 2014; 9(4): e95533.
- 41 Liu C, Xiang Y, Liu H, Li Y, Tan Y, Zhu X, Zeng D, Li M, Zhang L, Qin XQ. Integrin $\beta 4$ was downregulated on the airway epithelia of asthma patients. *Acta Biochim Biophys Sin* 2010; 42(8): 538–547.
- 42 Zeng D (曾丹), Xiang Y, Zhu LM, Qin XQ. Effect of age on the protein expression of integrin $\beta 4$ in airway epithelia. *Basic Clin Med (基础医学与临床)* 2016; 36(12): 1716–1717 (in Chinese with English abstract).
- 43 Zeng D (曾丹), Tan ML, Xiang Y, Qin XQ, Zhu LM, Dai AG. Allergens-induced sensitization alters airway epithelial adhesion molecules expression in mice. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2015; 67(6): 596–602 (in Chinese with English abstract).
- 44 Liu C, Yuan L, Zou Y, Yang M, Chen Y, Qu X, Liu H, Jiang J, Xiang Y, Qin X. ITGB4 is essential for containing HDM-induced airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Leukoc Biol* 2018; 103 (5): 897–908.
- 45 Anton ES, Kreidberg JA, Rakic P. Distinct functions of $\alpha 3$ and αv integrin receptors in neuronal migration and laminar organization of the cerebral cortex. *Neuron* 1999; 22(2): 277–289.
- 46 Su L, Lv X, Miao JY. Integrin $\beta 4$ in neural cells. *Neuromolecular Med* 2008; 10(4): 316–321.
- 47 Masaki T, Matsumura K, Saito F, Sunada Y, Shimizu T, Yorifuji H, Motoyoshi K, Kamakura K. Expression of dystroglycan and laminin-2 in peripheral nerve under axonal degeneration and regeneration. *Acta Neuropathol* 2009; 99(3): 289–295.
- 48 Su L, Zhao B, Lv X, Wang N, Zhao J, Zhang S, Miao JY. Safrole oxide induces neuronal apoptosis through inhibition of integrin $\beta 4$ /SOD activity and elevation of ROS/NADPH oxidase activity. *Life Sci* 2007; 80(11): 999–1006.
- 49 Belot N, Rorive S, Doyen I, Lefranc F, Bruyneel E, Dedeker R, Micik S, Brothi J, Decaestecker C, Salmon I, Kiss R, Camby I. Molecular characterization of cell substratum attachments in human glial tumors relates to prognostic features. *Glia* 2001; 36(3): 375–390.
- 50 Flanagan LA, Rebaza LM, Derzic S, Schwartz PH, Monuki ES. Regulation of human neural precursor cells by laminin and integrins. *J Neurosci Res* 2006; 83(5): 845–856.
- 51 O'Brien NL, Fiorentino A, Curtis D, Rayner C, Petrosellini C, Al Eissa M, Bass NJ, McQuillin A, Sharp SI. Rare variant analysis in multiply affected families, association studies and functional analysis suggest a role for the ITGB4 gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2018. pii: S0920-9964(18)30149-X. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.001.
- 52 Eichler W, Yafai Y, Wiedemann P, Fengler D. Antineovascular agents in the treatment of eye diseases. *Curr Pharm Des* 2006; 12(21): 2645–2660.
- 53 Liu C, Liu HJ, Xiang Y, Tan YR, Zhu XL, Qin XQ. Wound repair and anti-oxidative capacity is regulated by ITGB4 in airway epithelial cells. *Mol Cell Biochem* 2010; 341(1–2): 259–269.
- 54 Liu C, Xiang Y, Liu HJ, Gao G, Howard ST, Zhu XL, Qin XQ. Involvement of integrin $\beta 4$ in ozone stress-induced airway hyperresponsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 397(2): 290–295.