

文章编号:2095—0411(2015)02-0081-07

细丝蛋白与其蛋白配体的相互作用^{*}

邱 琳,李静燕,王建浩,蒋鹏举

(常州大学 制药与生命科学学院,江苏 常州 213164)

摘要:细丝蛋白是交联肌动蛋白丝的同源二聚蛋白,它由肌动蛋白结合蛋白结构域(ABD)和细丝蛋白类型的免疫球蛋白(Ig_FLMN)结构域组成(其中,盘基网柄菌细丝蛋白(*ddFLN*)有 6 个免疫球蛋白,人细丝蛋白有 24 个免疫球蛋白)。超过 90 种蛋白配体能与细丝蛋白相互作用,参与细胞迁移、粘附、扩散和信号转导,发挥细胞迁移和极化、凝聚、磷酸化、信号转导、蛋白水解、离子通道、免疫调节、膜受体、激素受体、细胞核功能的作用。至今,越来越多的畸形病变被发现与细丝蛋白的基因突变有关,这也说明细丝蛋白在生物发育过程中起了至关重要的作用。

关键词:细丝蛋白;结构与功能;相互作用

中图分类号:Q 51

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.2095—0411.2015.02.018

Filamins and Their Protein Ligands

QIU Lin,LI Jing-yan,WANG Jian-hao,JIANG Peng-ju

(School of Pharmaceutical Engineering and Life Science,Changzhou University,Changzhou 213164,China)

Abstract: Filamins are actin-filament-crosslinking homologous dimerization proteins. They are constituted by actin binding domain (ABD) and filamin-type immunoglobulin domains (Ig_FLMN) (for example, *Dic-tyostelium discoideum* (*ddFLN*) has only six Ig_FLMN; whereas human filamins have twenty-four Ig_FLMN domains in each monomer). In recent years, filamins have been found to interact with more than 90 protein ligands and play important roles in cell motility, adhesion, spreading and signal transduction. Specifically, the roles of filamins have been scrutinized in the following areas such as cell mobility and polarity, coagulation, phosphorylation signalling transduction, proteolysis, ion channels, immunoregulation, membrane receptors, hormone receptors, and nuclear function. Further, missense mutations of filamins have been discovered and assigned to human diseases. These discoveries have revealed that filamins play a vital role in biological development and are an important target for biomedical research.

Key words: filamins; structure and function; interactions

1975 年,Hartwig 和 Stossel 第一次定义细丝蛋白为“肌动蛋白结合蛋白”,被普遍认为与力传递和信号转导密切相关,是交联肌动蛋白丝最有效的蛋白质^[1],其二聚体能垂直交联肌动蛋白丝形成三维骨架结构。同时,细丝蛋白能通过与膜蛋白的结

合将该骨架定位在细胞膜内侧而控制细胞的整体形状(图 1(a))。在许多研究中,细丝蛋白分子被发现均匀地位于整个肌动蛋白细胞骨架网到细胞膜,所以细丝蛋白主要位于细胞皮质中^[1]。在此综述中主要总结了细丝蛋白的结构,及其与蛋白配体的相互

^{*} 收稿日期:2014-01-12。

基金项目:国家 863 计划(2014AA020521);国家自然科学基金项目资助(31100530,81201085)。

作者简介:邱琳(1979—),女,江苏镇江人,博士,讲师。通讯联系人:蒋鹏举(1979—),E-mail:pengju.jiang@gmail.com

作用(超过 90 种^[2] 蛋白配体能与细丝蛋白相互作用)与功能。

1 细丝蛋白结构

细丝蛋白能在各种动物细胞中表达,但不论来源于何种生物体的细丝蛋白,他们都有相同的结构: N 端由两个同源调宁蛋白(CH)组成的肌动蛋白结合结构域(ABD)和细丝蛋白类型的免疫球蛋白结构域(Ig_FLMN)。一般来说,单个细丝蛋白分子都是通过 C 端二聚结构域与另一个单体非共价的结合形成二聚体^[3]。虽然在许多生物体中已经发现细丝蛋白,但研究最多的是盘基网柄菌细丝蛋白(*ddFLN*)和哺乳动物细丝蛋白^[3]。例如,人细丝蛋白(280ku)在每个单体中有 24 个 Ig_FLMN(图 1(b)),而 *ddFLN*(120ku)仅有 6 个 Ig_FLMN。Ig_FLMN 数目的增长与生物的复杂性和进化明显相关(图 2)。Ig_FLMN 相比盘基网柄菌和人的 α -辅肌动蛋白,在大小和序列上有更高的相似性。这表明细丝蛋白变得更长和更灵活,才能满足细胞分化和组织发育的要求。

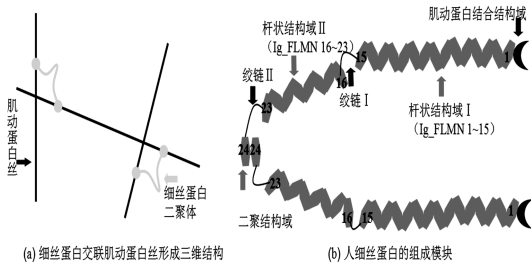


图 1 细丝蛋白的结构
Fig. 1 The structure of filamin

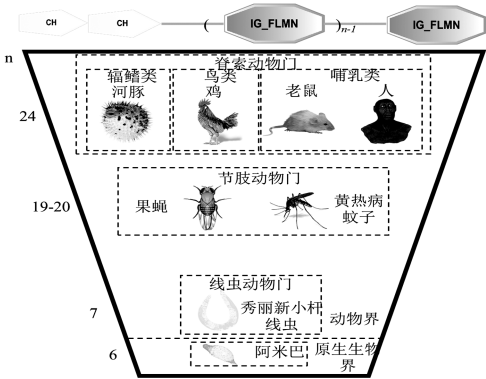


图 2 不同物种中细丝蛋白的多模块组成

Fig. 2 The multi-module composition of filamins from different species

从低等到高等生物,其细丝蛋白二聚体的大小和形状是不同的。*ddFLN* 的单体通过尾对尾结合形成长棒结构,而人细丝蛋白通过二聚结构域形成

“V”型结构(图 1(b))^[3]。所有类型的人细丝蛋白都插入了 2 个长的连接物,定义为铰链 I (H1,在 Ig_FLMN 15 与 16 之间)和铰链 II (H2,在 Ig_FLMN 23 与 24 之间)^[4]。因此,人细丝蛋白的 24 个 Ig_FLMN 被分成 3 个部分:杆状结构域 I (1~15), II (16~23)和一个二聚结构域(图 1(b))。

人细丝蛋白有 3 种高度相似(70%同源序列^[3])的异形体: A、B、C (FLNa、FLNb、FLNc)(补充图 1)^[5]。其中,FLNa 是最丰富和表达最广泛的,FLNb 也是广泛分布但是次丰富的,而 FLNc 主要在有沟痕的肌肉中^[1]。在这 3 种异形体中最显著的差别是 FLNc 的 Ig_FLMN20 中插入 81 个氨基酸残基。最近几年,FLNa 结构方向已取得了广泛的研究,牛津大学、芬兰赫尔辛基大学的联合团队通过 NMR 表征了 FLNa 16~21 的核磁结构(图 3)^[6],并通过超低温电镜对 FLNa 16~24 大片段结构进行了模型重组(图 4)^[7]。

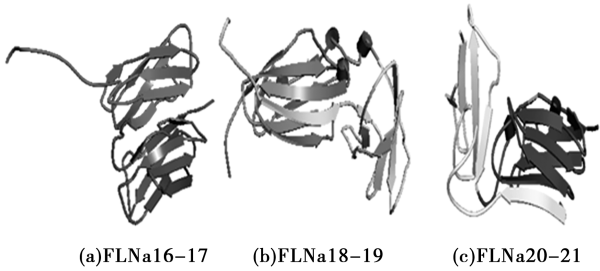


图 3 人细丝蛋白 FLNa 16~21 核磁结构
Fig. 3 NMR structure of human filamin FLNa 16-21

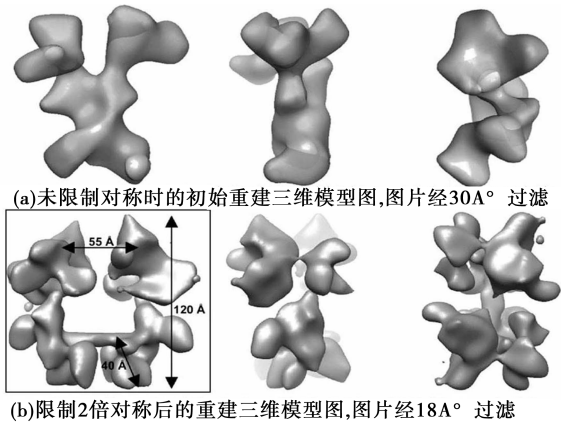


图 4 FLNa16~24 超低温电镜重组三维模型图
Fig. 4 Cryo-EM reconstructions of FLNa16-24

近 5 年,在蛋白数据银行中,通过 NMR 或 X 射线已测出大部分异形体(主要为 FLNb)的 Ig_FLMN 的空间结构信息^[8](www.rcsb.org),这些结构与功能有着密切的关系,配体主要结合在杆结构域 II 上。根据这些结构与功能,细丝蛋白引起了

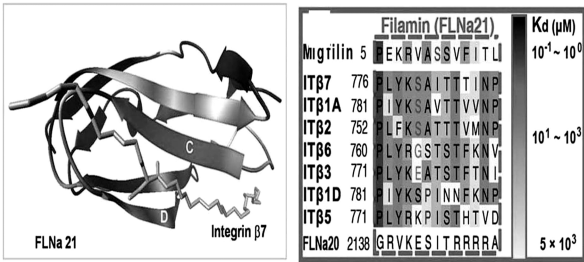
一条广泛的细胞通路,且与广泛的细胞功能调节相关^[9]。到目前为止,细丝蛋白在细胞迁移、粘附、扩散、信号转导和基因病变与治疗中都起着重要作用。

2 细丝蛋白与其他蛋白配体相互作用

细丝蛋白中的 CH 模块和肌动蛋白结合的复合物已经被同源的肌动蛋白结合蛋白(ABP)很好的表征,到目前为止,Ig_FLMN 模块的结构、动态、功能和组装仍被广泛研究。最近几年,许多与细丝蛋白杆状结构域结合的蛋白配体已经被识别(表 1)。超过 90 种蛋白配体^[2]能与细丝蛋白相互作用,参与细胞迁移、粘附、扩散和信号转导,发挥细胞迁移和极化、凝聚、磷酸化、信号转导、蛋白水解、离子通道、免疫调节、膜受体、激素受体、细胞核功能的作用。这些配体与细丝蛋白相互作用的机制和功能已被广泛研究。以下详细论述了配体与细丝蛋白在细胞迁移、信号转导、人遗传病中的作用。

2.1 细丝蛋白在细胞迁移中的作用

细胞迁移是多细胞生物发育和生存的核心生命过程之一,其中最关键的步骤是细胞骨架的组装。Wu C 等人已提出了细胞迁移与粘附的当代细胞生物学和分子医学的要点^[47]。最近 20 年研究发现,细丝蛋白对各种细胞的细胞迁移都很重要,但这种迁移运动的分子基础仍不清楚。跨膜蛋白整联蛋白(Integrin)和膜内粘附结构蛋白(Migfilin)等是细胞迁移过程重要的核心蛋白^[48-49],它们与细丝蛋白 A 相结合调节细胞的迁移过程,以及它们相互作用的结构与分子基础已被报道^[10,50]。生化分析、晶体与核磁结果高度一致地揭示出细丝蛋白配体(Integrin、Migfilin 等)均会与 FLN 模块(FLNa21、FLNa19 等)的 C-D 折叠面一侧相似的结合位点形成新的 β -折叠链^[10,50],经过比较发现实际上不同生物配体存在一个与细丝蛋白结合强度的梯度(图 5);与此同时,细丝蛋白与踝蛋白(Talin,被认为可以激活 Integrin^[51])则对整联蛋白末端产生排他性竞争^[10,50]。这些蛋白相互作用的竞争加上细胞中的各种蛋白变体的选择性表达,可能是实现组织中细胞迁移能力精确调控的基础。



(a)FLNa21与Integrin7的结合方式 (b)FLNa21与不同配体之间相互作用能力的比较

图 5 A 型人细丝蛋白模块与配体的相互作用和稳定性研究
Fig. 5 Stability study and the interaction of human FLNa and their ligands

Integrins 对细胞粘附和迁移是必须的,已有报道广泛表达的细丝蛋白和不同整联蛋白 β 尾的相互作用有明显的亲和性^[52]。Talins 和 kindlins 可共同激活 Integrin,与其他蛋白配体相结合,且它们的结构与功能也已广泛研究^[53]。“英国-芬兰-美国-中国”联合研究团队发现 Integrin 的 $\beta 7$ 和 $\beta 3$ 亚单元与 FLNa21 的 C 链骨架通过氢键结合,并与 D 链的侧面有相互作用。同时,通过结构分析和生化实验发现整联蛋白的激活蛋白 Talin F3 结构域会与 FLNa21 竞争整联蛋白,细胞实验显示两者的竞争可能是直接调控整联蛋白的激活程度和细胞迁移能力的途径^[10]。另外,以 FLNa18-21/FLNa19-21 为模板使用核磁共振和小角度 X 射线散射(SAXS)研究了细丝蛋白缺失 41 个残基的剪接变异体 FLNa var-1 结构和与其他蛋白的相互作用。该变异体一方面 FLNa20 缺失了 N 端 A-B 链,直接导致了 FLNa20 对 FLNa21 掩蔽的去除和相应的配体结合能力恢复;而 FLNa19 则缺失了 C 端折叠链 G,核磁实验结果率先显示 FLNa19 的剩余部分不再保持 Ig 型的折叠结构,因此也就意味着相对较弱的第二结合位点,这可能是一种全新的细胞迁移调控模式。同时,Migfilin 与细丝蛋白原型结合后会引引起构象扩展,但与变异体则不能,这意味着配体可以取代 FLNa20 N 端对 FLNa21 配位位点的掩蔽(图 6)^[54](右边显示 FLNa(18~21)和 migfilin 结合前,左边显示 FLNa(18~21)与 migfilin 结合时。FLNa18(红),FLNa19(绿),FLNa20(蓝),FLNa21(紫),无结构的蓝绿色区域是“C 原子,黄色箭头为 migfilin 在 FLNa21 CD 面的结合位点(“PEKRVASSVFET-LAP”)。)

表 1 人细丝蛋白杆状结构域的结合配体与结合位点

Table 1 The binding partners and mapped binding sites of human filamin rod domains

功能	蛋白质配体	细丝蛋白异形体	结合位点	参考文献
细胞迁移和极性	Integrin	A/B	19,21	[10]
	Migfilin	A/C	21	[11]
	FBLP-1	B	10~13	[12]
	FILIP	A	15(part)~18	[13]
	caveolin-1	A	22—24	[14]
	ECSM2	A	15~16,19~21	[15]
	Pro-Prion	A	10,16~18,20,21,23	[16]
凝聚	Tissue factor	A	22~24	[17]
	Glycoprotein Ib- α 1	A/B	17,19	[18]
磷酸化	p21-activated kinase 1(Pak1)	A	23,(S2152) ¹⁾	[19]
	Ribosomal S6 Kinase 2(RSK-2)	A	(S2152) ¹⁾	[20]
	Protein Kinase A(PKA)	A	(S2152) ¹⁾	[21]
	Protein Kinase C(PKC)	A	(S[H2]) ¹⁾	[4]
	Protein Kinase B(PKB)	C	(S2213) ¹⁾	[22]
信号转导	RalA/Rac1/RhoA/Cdc42	A	24	[23]
	ROCK	A	24	[24]
	SHIP-2	All	22~24	[25]
	SMAD family	A	20~23/24	[26]
	Ca2 ⁺ sensing receptor	A	14~15	[27]
	LL5 β	A/C	20~24	[28]
	FilGAP	A	23~24	[29]
	Syk	A	5	[30]
	Epithin	A/B	15~24	[31]
离子通道	Calpain 3	C	H2	[32]
	Kv 4. 2/4. 3 potassium channel	A/C	20(part)~24	[33]
	Kir 2. 1 potassium channel	A	23(part)~24	[34]
	HCN1 pacemaker channel	A	23~24	[35]
膜受体	FAP52	A	15~16	[36]
	Dopamine D2/D3 receptors	A	19	[37]
	mGluR family	A	20~24	[38]
激素受体	μ -opioid receptor	A	22~24	[39]
	Insulin receptor	A	22(part)~24	[40]
	Androgen receptor	A	17(part)~19(part)	[41]
细胞核功能	Calcitonin receptor	A	20~22	[42]
	BRCA1	A	23~24	[43]
	BRCA2	A	21~24	[44]
	PEBP2 β /CBF β	A	23~24	[45]
	FOXC1	A	4~9,16~21(part)	[46]

1)激酶的特殊磷酸化位点。

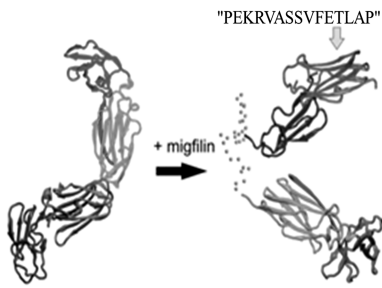


图6 基于 SAXS 的 Migfilin 和 FLNa(18~21)结合模式

Fig. 6 SAXS-based model of FLNa(18-21) with migfilin bound

细丝蛋白和波形蛋白与磷酸化的蛋白激酶(PKC)相互作用调节 $\beta 1$ 整联蛋白的表达与活化作用,从而调节细胞的传播^[55]。因而,细丝蛋白在各种粘附结构蛋白的作用和调控下参与控制细胞迁移的整个过程。

2.2 细丝蛋白在信号转导中的作用

细胞内的信号转导与许多蛋白、激酶和磷酸化相关^[56],细丝蛋白在一些G蛋白偶联受体介导的信号复合物的功能中发挥着重要作用。细丝蛋白A可以结合超过20种不同的蛋白包括膜受体和分子内信号分子,因此它可以作为一种细胞信号系统的支架蛋白。例如:细丝蛋白A可以直接或间接地与G蛋白偶联受体(多巴胺D2和D3受体、降血钙素受体、钙敏感受体(CaR))相互作用,参与信号通路的调节^[57]。几种小G蛋白,包括Rac,Rho,Cdc42,RalA和小G蛋白上游和下游因子,也结合到细丝蛋白A的碳末端(23~24)^[23,58]。FilGAP是Rac1的GTP酶激活蛋白,它能和细丝蛋白A结合在细胞调节中发挥着重要作用。磷酸化的FilGAP上的丝氨酸/苏氨酸残基能调节FilGAP的GAP活性,与细丝蛋白A结合,最终调节细胞突起和扩散^[59]。因此,多功能的细丝蛋白可以被看作是一个细胞力学和信号的整合器^[1,9]。

2.3 细丝蛋白突变体与人遗传病相关

细胞的迁移,分化,生长和突变与疾病密切相关,细丝蛋白在调节细胞迁移和信号转导等多方面的功能表明,细丝蛋白基因突变可能产生广泛的人类疾病^[1,58]。编码细丝蛋白A基因的无效突变,导致神经元迁移、血管功能和结缔组织完整性的缺陷^[58]。同一基因的错义突变在多个器官系统,尤其是骨架,产生了一系列的畸形^[60]。如在细丝蛋白A基因中的一种单一频发突变体引起末端骨发育不

良^[61]。细丝蛋白B突变体的产生依赖于突变性质和位置的不同表型^[58]。如细丝蛋白B基因的错义突变导致常染色体产生显性的拉森综合症^[62]。与人类疾病相关的细丝蛋白C突变体由于基因表达的限制模式可能限于骨骼或心脏肌肉中^[58]。如杂合子突变的患者遗传常染色体显性肌纤维肌病^[63]。已有文献报道细丝蛋白A与DNA损伤反应蛋白BRCA1和BRCA2相互作用^[43-44]。因此,细丝蛋白A在DNA损伤修复中发挥了重要作用。它可作为DNA损伤碱基癌症治疗的生物标志物和靶细胞。

3 存在的问题与发展方向

人细丝蛋白由24个序列相似的FLN模块和2个肌动蛋白结合模块串联而成,然而同源的FLN模块序列一致性并不是特别高,其中,第16至24FLN模块(FLN16~24)的序列一致性尤其差;巧合的是,人细丝蛋白FLN16~24同时也是大多数已知配体结合的位点。然而,该区间的各个FLN模块的热稳定性差异很大,可能是影响配体选择结合的一种进化结果,因而还需要对细丝蛋白的同源性序列做系统研究。

细丝蛋白能和多种蛋白配体相互作用,在细胞迁移、扩散、信号转导和癌症治疗中发挥着重要作用,并且细丝蛋白的突变体与畸形病变相关,但其结构与分子基础,相互作用位点,作用机制等仍不清楚,需要进一步的研究。最近,运用生物物理学的新方法,把基于液滴的微流设备和基于荧光共振能量转移(FRET)的检测方法结合起来,实现了亚秒级的检测精度,用来检测溶液中的快速自组装反应。这也是第一个用微流设备检测多肽配体与颗粒之间的自组装溶液快速反应动力学的实际应用,该方法的建立对将来检测溶液中细丝蛋白与配体的快速相互作用将有很大帮助。

4 结 论

细丝蛋白的二聚体不仅能垂直交联肌动蛋白丝形成三维骨架结构,同时能通过膜蛋白的结合将该骨架定位在细胞膜内侧而控制细胞的整体形状,在各种粘附结构蛋白的作用和调控下参与控制细胞迁移的整个过程,并与力传递和信号转导有关。对细丝蛋白及其相互作用的研究,可为发育畸形、创伤愈合、免疫反应、肿瘤转移等相关医疗课题的本质解决方案提供结构生物学和系统生物学基础。

参考文献:

- [1] Stossel T P, Condeelis J, Cooley L, et al. Filamins as integrators of cell mechanics and signalling[J]. *Nat Rev*, 2001, 2(2): 138-145.
- [2] Nakamura F, Stossel T P, Hartwig J H. The filamins: organizers of cell structure and function[J]. *Cell Adhes Mig*, 2011, 5(2): 160-169.
- [3] Popowicz G M, Schleicher M, Noegel A A, et al. Filamins: promiscuous organizers of the cytoskeleton[J]. *Trends Biochem*, 2006, 31(7): 411-419.
- [4] Fabrice R, Carole J N, Anne M, et al. Calpain 1- $[\gamma]$ filamin interaction in muscle cells: A possible in situ regulation by PKC- $[\alpha]$ [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2006, 38(3): 404-413.
- [5] Van der Flier A, Kuikman I, Kramer D, et al. Different splice variants of filamin-B affect myogenesis, subcellular distribution, and determine binding to integrin $[\beta]$ subunits[J]. *J Cell Biol*, 2002, 156(2): 361-376.
- [6] Helena Tossavainen, Outi Koskela, Pengju Jiang, et al. Model of a six immunoglobulin-like domain fragment of filamin A (16-21) built using residual dipolar couplings[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(15): 6660-6672.
- [7] Ruskamo S, Gilbert R, Hofmann G, et al. The C-terminal rod 2 fragment of filamin A forms a compact structure that can be extended[J]. *Biochem Soc*, 2012, 446(2): 261-269.
- [8] Carugo K D, Carugo O. Structural Portrait of Filamin Interaction Mechanisms[J]. *Curr Protein Pept Sc*, 2010, 11(7): 639-650.
- [9] Razinia Z, Mäkelä T, Ylännä J. Filamins in mechanosensing and signaling[J]. *Annu Rev Biophys*, 2012, 41: 227-246.
- [10] Kiema T, Lad Y, Jiang P, et al. The molecular basis of filamin binding to integrins and competition with talin[J]. *Mol Cell*, 2006, 21(3): 337-347.
- [11] Wu C. Migfilin and its binding partners: from cell biology to human diseases[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 4): 659-664.
- [12] Takafuta T, Saeki M, Fujimoto T T, et al. A new member of the LIM protein family binds to filamin B and localizes at stress fibers[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(14): 12175-12181.
- [13] Nagano T, Yoneda T, Hatanaka Y, et al. Filamin A-interacting protein (FILIP) regulates cortical cell migration out of the ventricular zone[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(7): 495-501.
- [14] Stahlhut M, Van Deurs B. Identification of filamin as a novel ligand for caveolin-1: evidence for the organization of caveolin-1-associated membrane domains by the actin cytoskeleton[J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11: (1)325-337.
- [15] Armstrong, L J, Heath V L, Sanderson S, et al. ECSM2, an endothelial specific filamin a binding protein that mediates chemotaxis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9): 1640-1646.
- [16] Li C, Yu S, Nakamura F, et al. Binding of pro-priorin to filamin A disrupts cytoskeleton and correlates with poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *J Clin Invest* 2009; 119(9): 2725-2736.
- [17] Ott I, Fischer E G, Miyagi Y, et al. A role for tissue factor in cell adhesion and migration mediated by interaction with actin-binding protein 280[J]. *J Cell Biol*, 1998, 140(5): 1241-1253.
- [18] Nakamura F, Pudas R, Heikkinen O, et al. The structure of the GPI-filamin A complex[J]. *Blood*, 2006, 107(5): 1925-1932.
- [19] Vadlamudi R K, Li F, Adam L, et al. Filamin is essential in actin cytoskeletal assembly mediated by p21-activated kinase 1[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(9): 681-690.
- [20] Woo M S, Ohta Y, Rabinovitz I, et al. Ribosomal S6 kinase (RSK) regulates phosphorylation of filamin A on an important regulatory site[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(7): 3025-3035.
- [21] Jay D, Garcia E J, de la Luz Ibarra M. In situ determination of a PKA phosphorylation site in the C-terminal region of filamin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 260(1-2): 49-53.
- [22] Murray J T, Campbell D G, Peggie M, et al. Identification of filamin C as a new physiological substrate of PKB α using KESTREL[J]. *Biochem J*, 2004, 384(Pt 3): 489-494.
- [23] Ohta Y, Suzuki N, Nakamura S, et al. The small GTPase RalA targets filamin to induce filopodia[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5): 2122-2128.
- [24] Ueda K, Ohta Y, Hosoya H. The carboxy-terminal pleckstrin homology domain of ROCK interacts with filamin-A[J]. *Biochem bioph resco*, 2003, 301(4): 886-890.
- [25] Dyson J M, Munday A D, Kong A M, et al. SHIP-2 forms a tetrameric complex with filamin, actin, and GPI β -IX-V: localization of SHIP-2 to the activated platelet actin cytoskeleton[J]. *Blood*, 2003, 102(3): 940-948.
- [26] Sasaki A, Masuda Y, Ohta Y, et al. Filamin associates with Smads and regulates transforming growth factor- β signaling[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(21): 17871-17877.
- [27] Hjalm G, MacLeod R J, Kifor O, et al. Filamin-A binds to the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor, an interaction that participates in CaR-mediated activation of mitogen-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(37): 34880-34887.
- [28] Paravavitane V, Stephens L R, Hawkins P T. Structural determinants of LL5 $[\beta]$ subcellular localisation and association with filamin C[J]. *Cell Signal*, 2007, 19(4): 817-824.
- [29] Ohta Y, Hartwig J H, Stossel T P. FilGAP, a Rho- and ROCK-regulated GAP for Rac binds filamin A to control actin remodeling[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(8): 803-814.
- [30] Falet H, Pollitt A Y, Begonja A J, et al. A novel interaction between FlnA and Syk regulates platelet ITAM-mediated receptor signaling and function[J]. *J Exp Med* 2010, 207(9): 1967-1979.
- [31] Kim C, Cho Y, Kang C H, et al. Filamin is essential for shedding of the transmembrane serine protease, epithin[J]. *EMBO Rep*, 2005, 6(11): 1045-1051.
- [32] Guyon J R, Kudryashova E, Potts A, et al. Calpain 3 cleaves filamin C and regulates its ability to interact with γ - and δ -sarcoglycans[J]. *Muscle Nerve*, 2003, 28(4): 472-483.
- [33] Petrecca K, Miller D M, Shrier A. Localization and enhanced current density of the Kv4.2 potassium channel by interaction with the actin-binding protein filamin[J]. *J Neurosci*, 2000, 20

- (23):8736-8744.
- [34]Sampson L J, Leyland M L, Dart C. Direct interaction between the actin-binding protein filamin-A and the inwardly rectifying potassium channel, Kir2.1 [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (43): 41988-41997.
- [35]Gravante B, Barbuti A, Milanesi R, et al. Interaction of the pacemaker channel HCN1 with filamin A [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (42):43847-43853.
- [36]Nikki M, Merilainen J, Lehto V P. FAP52 regulates actin organization via binding to filamin [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (13): 11432-11440.
- [37]Lin R, Karpa K, Kabbani N, et al. Dopamine D2 and D3 receptors are linked to the actin cytoskeleton via interaction with filamin A [J]. P Natl Acad Sci USA, 2001, 98(9):5258-5263.
- [38]Enz R. The actin-binding protein Filamin-A interacts with the metabotropic glutamate receptor type 7 [J]. FEBS Lett, 2002, 514 (2-3):184-188.
- [39]Onoprishvili I, Andria M L, Kramer H K, et al. Interaction between the mu opioid receptor and filamin A is involved in receptor regulation and trafficking [J]. Mol Pharmacol, 2003, 64 (5): 1092-1100.
- [40]He H J, Kole S, Kwon Y K, et al. Interaction of filamin A with the insulin receptor alters insulin-dependent activation of the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. J Biol Chem, 2003, 278(29):27096-27104.
- [41]Ozanne D M, Brady M E, Cook S, et al. Androgen receptor nuclear translocation is facilitated by the factin cross-linking protein filamin [J]. Mol Endocrinol, 2000, 14(10):1618-1626.
- [42]Seck T, Baron R, Horne W C. Binding of filamin to the C-terminal tail of the calcitonin receptor controls recycling [J]. J Biol Chem, 2003, 278(12):10408-10416.
- [43]Velkova A, Carvalho M A, Johnson J O, et al. Identification of filamin A as a BRCA1-interacting protein required for efficient DNA repair [J]. Cell Cycle, 2010, 9(7):1421-1433.
- [44]Yuan Y, Shen Z. Interaction with BRCA2 suggests a role for filamin-1 (hsFLNa) in DNA damage response [J]. J Biol Chem, 2001, 276(51):48318-48324.
- [45]Yoshida N, Ogata T, Tanabe K, et al. Filamin A-bound PEBP2 β /CBF β is retained in the cytoplasm and prevented from functioning as a partner of the Runx1 transcription factor [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(3):1003-1012.
- [46]Berry F B, O'Neill M A, Prados M C, et al. FOXC1 transcriptional regulatory activity is impaired by PBX1 in a filamin A-mediated manner [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(4):1415-1424.
- [47]Wu C. Focal Adhesion: A focal point in current cell biology and molecular medicine [J]. Cell Adhes Mig, 2007, 1(1):13-18.
- [48]Calderwood D A, Huttenlocher A, Kiosses W B, et al. Increased filamin binding to beta-integrin cytoplasmic domains inhibits cell migration [J]. Nat Cell Biol, 2001, 3(12):1060-1068.
- [49]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 [J]. Cell, 2003, 113(1):37-47.
- [50]Lad Y, Jiang P, Ruskamo S, et al. Structural basis of the migfilin-filamin interaction and competition with integrin beta tails [J]. J Biol Chem, 2008, 283(50):35154-35163.
- [51]Critchley D R. Biochemical and structural properties of the integrin-associated cytoskeletal protein talin [J]. Annu Rev Biophys, 2009, 38:235-254.
- [52]Travis M A, Van der Flier A, Kammerer R A, et al. Interaction of filamin A with the integrin beta 7 cytoplasmic domain: role of alternative splicing and phosphorylation [J]. FEBS Lett, 2004, 569(1-3):185-190.
- [53]Calderwood D A, Campbell I D, Critchley D R. Talins and kindlins: partners integrin-mediated adhesion [J]. Mol Cell Bio, 2013, 14(8):503-517.
- [54]Pentikäinen U, Jiang P, Takala H, et al. Assembly of a filamin four domain fragment and the influence of splicing variant-1 on the structure [J]. J Biol Chem, 2011, 286(30):26821-26930.
- [55]Kim H, Nakamura F, Lee W, et al. Filamin A is required for vimentin-mediated cell adhesion and spreading [J]. American Phy Soc, 2009, 298(2):C221-C236.
- [56]Qin J, Wu C. ILK: a pseudokinase in the center stage of cell-matrix adhesion and signaling [J]. Curr Opin Cell Bio, 2012, 24(5): 607-613.
- [57]Huang C F, Wu Z Z, Hujer K M, et al. Silencing of filamin A gene expression inhibits Ca²⁺-sensing receptor signaling [J]. FEBS Lett, 2006, 580(7):1795-1800.
- [58]Zhou A X, Hartwig J H, Akyurek L M. Filamins in cell signaling, transcription and organ development [J]. Trends Cell Biol, 2010, 20(2):113-123.
- [59]Nakamura F. FilGAP and its close relatives: a mediator of Rho-Rac antagonism that regulates cell morphology and migration [J]. J Biochem, 2013, 453(1):17-25.
- [60]Robertson S P. Filamin A: phenotypic diversity [J]. Curr Opin Genet Dev, 2005, 15(3):301-307.
- [61]Sun Y, Almomani R, Aten E, et al. Terminal osseous dysplasia is caused by a single recurrent mutation in the FLNA gene [J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(1):146-153.
- [62]Bicknell L S, Morgan T, Bonafe L, et al. Mutations in FLNB cause boomerang dysplasia [J]. J Med Genet, 2005, 42:e43.
- [63]Vorgerd M, Van der ven P, Bruchertseifer V, et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy [J]. Am J Hum Genet, 2005, 77(2):297-304.

(责任编辑:殷丽莉)