整联蛋白在骨重建中的作用

郑慧敏¹ 夏贤友² 刘梦³ 姚晓雨¹ 隋磊¹

¹天津医科大学口腔医院修复科 300070; ²天津医科大学基础医学院细胞生物学系

300070; ³天津医科大学口腔医院综合科 300070

通信作者:隋磊,Email:suilei@tmu.edu.cn

【摘要】 骨重建过程是由间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞等多种细胞共同参与完成的细胞生物学反应。作为细胞膜表面重要跨膜蛋白,整联蛋白在该过程中发挥着重要作用。该文对整联蛋白在骨重建中的表达变化和功能作用进行综述,以期为后续研究及临床应用提供理论依据。

【关键词】 整联素类; 骨重建; 细胞骨架; 动力传导; 细胞; 间质干细胞; 成骨细胞; 骨细胞; 破骨细胞

基金项目:国家自然科学基金(81970958)

引用著录格式:郑慧敏,夏贤友,刘梦,等.整联蛋白在骨重建中的作用[JOL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2021,15(2):124-128.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.02.011

The function of integrin in bone remodeling

Zheng Huimin¹, Xia Xianyou², Liu Meng³, Yao Xiaoyu¹, Sui Lei¹

¹Department of Prosthodontics, Tianjin Medical University School and Hospital of Stomatology, Tianjin 300070, China;

²Department of Cell Biology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; ³Department of General, Tianjin Medical University School and Hospital of Stomatology, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Sui Lei, Email: suilei@tmu.edu.cn

【Abstract】 The process of bone remodeling is an important biological response, which involves various cells including mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. As an important transmembrane molecule, Integrins regulates a variety of cell functions during this process. Here, we shall briefly review the expression and function of integrins in bone remodeling in order to provide theoretical foundation for follow-up research and clinical application.

【Key words】 Integrins; Bone remodeling; Cytoskeleton; Mechanotransduction, cellular; Mesenchymal stem cell; Osteoblasts; Osteocytes; Osteoclasts

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81970958)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.02.011

骨重建(bone remodeling)是由同时或交替发生的骨形成(bone formation)和骨吸收(bone resorption)共同构成的骨组织自身更新的动态变化过程^[1-2]。骨重建在细胞层面主要由间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞等共同参与完成^[3-4]。整联蛋白作为细胞膜表面最重要的黏附分子之一,介导了上述各种细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间的相互作用,在骨重建发生发展过程中具有重要功能^[5-7]。

整联蛋白是由 α 亚基与 β 亚基以非共价结合的形式形成的异源二聚体。目前已知在哺乳动物体内至少存在18种 α 亚基($\alpha 1 \sim \alpha 11$ 、 αD 、 αE 、 αL 、 αM 、 αV 、 αX 、 $\alpha II b$)和8种 β 亚基($\beta 1 \sim \beta 8$),二者结合共同形成24种整联蛋白^[8-9]。 α 亚基和 β 亚基均由胞外区、跨膜区、胞浆区三部分组成,各个部分对调节整联蛋白的活性都至关重要。整联蛋白可以通过胞外区与其配体蛋白(主要包括纤连蛋白、玻连蛋白、胶原蛋白和层黏连蛋白等)结合,感知细胞外基质的物理或者生化性能,通过其构象的改变,将信号传递到细胞内,进而诱导细胞黏附、迁移、增殖和分化。同时,细胞内信号的改变也会影响整联蛋白构象的变化,改变其与配体结合的亲和性,影响细胞的生物学行为。这种依赖整联蛋白的双向信号传导机制在骨重建过程中具有重要作用^[10-14]。研究表明,哺乳动物MSC和成骨细胞表达多个整联蛋白 α 亚基,包括 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 和 αV ,对骨形成有重要促进作用^[5,15]。而破骨细胞表达整联蛋白 $\alpha 2$ 和 αV ,在骨吸收过程中具有重要作用^[10]。作为终末分化细胞,骨细胞可以表达多种整联蛋白亚基,感知机械刺激,并通过整联蛋白将机械信号转换为生化信号,控制成骨细胞和破骨细胞活动,维持体内骨稳态。除此之外,整联蛋白 $\alpha 4$ 介导的骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)归巢也是影响骨重建的重要因素。而整联蛋白 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 可以与多种 α 亚基结合,参与到骨重建的多个阶段。因此,本文对以上几种在骨重建过程中具有重要功能的整联蛋白进行综述,梳理其参与骨重建的复杂调控机制,为后续科研和临床转化提供新的思路。

一、整联蛋白 $\alpha 1$

$\alpha 1$ 是I型胶原蛋白、IV型胶原蛋白和层黏连蛋白的受体,在MSC、成骨细胞和骨细胞中表达。 $\alpha 1$ 可以促进胶原蛋白合成,并与其中GFPGER或者GFPGEN位点连接,有助于MSC增殖和成骨向分化^[15],但 $\alpha 1$ 双敲的小鼠中,胶原蛋白合

成并未显著减少,可能是由于细胞内其他整联蛋白的代偿作用^[16]。同时,在成骨细胞中, $\alpha 1$ 可以与骨形成蛋白受体1A(bone morphogenetic protein receptor 1A, BMPR-1A)结构域中85-89段残基以氢键形式连接形成复合体,提高骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)/BMPR信号通路下游信号分子 *Smad 1、5、8* 的磷酸化水平,促进细胞成骨向分化^[17]。此外, $\alpha 1$ 可以通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)信号通路抑制创伤后关节炎中的软骨降解^[15]。另有研究表明, $\alpha 1$ 与绝经后妇女的骨质疏松症及相关风险有关,但具体机制仍需进一步研究^[18]。

二、整联蛋白 $\alpha 2$

$\alpha 2$ 是I型胶原蛋白、II型胶原蛋白和层黏连蛋白的受体,在MSC、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞中表达。 $\alpha 2$ 与配体蛋白结合后,会激活一系列的信号反应,促进细胞黏附、增殖、迁移和分化^[19]。 $\alpha 2$ 可以识别I型胶原蛋白中GFPGER位点^[20],并直接调控其合成; $\alpha 2$ 缺失的小鼠体内I型胶原蛋白合成减少,而其他胶原蛋白合成代偿性增加,形成异常骨小梁结构,导致骨纤维异常增生^[21];阻断 $\alpha 2$ 与I型胶原蛋白的结合会抑制BMP-2依赖的早期成骨细胞增殖^[5]。 $\alpha 2$ 与II型胶原蛋白通过非RGD序列相互作用结合后,可通过 $\alpha 2$ -*FAK-JNK*信号通路促进Runt相关转录因子2(Runt related transcription factor 2, RUNX2)表达及MSC成骨向分化,并加速骨组织钙化沉积^[17]。 $\alpha 2$ 与层黏连蛋白多肽片段LN-111、LN-211和LN-332结合后,可以通过*ERK1*信号通路调节牙囊细胞的成骨向分化^[22]。

在MSC成骨向分化过程中, $\alpha 2$ 表达水平明显上调^[23-24]。且细胞成骨分化程度和 $\alpha 2$ 表达含量呈正相关。研究表明,负载I型胶原蛋白或BMP-2的纳米材料或者具有微纳米复合形貌的钛表面均能升高细胞内 $\alpha 2$ 的含量,促进成骨基因的表达^[25]。该作用主要与*FAK-Raf-ERK*、*PI3K-AKT*和*P38-MAPK*信号通路相关^[26-28]。而敲低 $\alpha 2$ 会降低成骨微环境因子骨钙素(osteocalcin, *OCN*)、骨保护素(osteoprotegerin, *OPG*)和转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, *TGF- $\beta 1$*)等的表达。此外, $\alpha 2$ 可以影响骨骼结构、稳定性和功能性。在骨质疏松患者与增龄性骨丢失人体中都能检测到下调的 $\alpha 2$ ^[9]。更严重的是, $\alpha 2$ 缺乏会减少小鼠体内胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, *IGF-1*)的含量,阻碍骨骼发育,导致侏儒症^[26]。此外,在哺乳动物破骨细胞中还检测到低水平表达的 $\alpha 2$,因此 $\alpha 2$ 还参与破骨细胞介导的骨吸收,但具体机制尚不清楚^[10]。

三、整联蛋白 $\alpha 4$

$\alpha 4$ 是纤连蛋白的受体,在BMSC和成骨细胞中表达,主要介导BMSC归巢和细胞成骨向分化。一般认为,整联蛋白 $\alpha 4$ 可以与纤连蛋白和血管细胞黏附分子1相互作用,从而介导外源性干细胞归巢到骨骼中,有助于提高干细胞移植对严重骨疾病的治疗效果。报道显示,BMSC移植后一次性注射 $\alpha 4$ 和双磷酸酯可以有效加速骨形成,该过程可能主要通过激活*PI3K-AKT*信号通路^[26]。此外,有研究表明 $\alpha 4$

拟肽与BMSC共同给药不仅可以增加皮质内和骨小梁表面的骨形成率,还可以增加骨膜成骨率,可能会为骨质疏松症的治疗提供新思路、新方法,但具体作用机制仍需进一步探究^[29]。

四、整联蛋白 $\alpha 5$

$\alpha 5$ 是纤连蛋白的受体,在MSC、成骨细胞和骨细胞中表达。 $\alpha 5$ 与纤连蛋白结合后,通过*FAK*、*MAPK*和*ERK*信号通路介导成骨前体细胞与细胞外基质黏附;激活成骨基因碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, *ALP*)、*RUNX2*和*OCN*,促进钙化沉积和骨结核的形成,加速骨重建进程。大量实验证明,可以通过激活或者升高 $\alpha 5$ 的表达促进MSC成骨向分化,包括使用 $\alpha 5$ 特异性结合分子、激动剂、左旋手性高分子或者慢病毒转染等方法^[26,30-31];反之, $\alpha 5$ 沉默表达会阻碍细胞成骨向分化^[26]。但另有研究报道 $\alpha 5$ 敲低后,仅有早期成骨基因*ALP*和I型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链[Collagen alpha-1(I) chain, *Col1a1*]表达水平降低,晚期成骨基因*OPG*和血管生成因子并没有明显改变^[32]。猜测 $\alpha 5$ 可能主要通过促进成骨细胞黏附和早期分化参与骨重建。

$\alpha 5$ 还参与机械力介导的骨代谢过程。体外实验证明,机械力会启动成骨细胞中 $\alpha 5$ 的表达,诱导间隙连接蛋白半通道的开放,激活*PI3K-AKT*信号通路,允许骨代谢因子的释放^[11]。而机械力的卸载会显著降低 $\alpha 5$ 的表达,导致*PI3K-Bcl-2*细胞存活信号通路的下调,加速成骨细胞凋亡,延缓骨形成^[26]。此外,在成骨细胞中 $\alpha 5$ 可以被多种合成代谢分子上调,包括雌激素、甲状旁腺激素、BMP-2和*TGF- $\beta 1$* 等。以上均证明, $\alpha 5$ 可以与局部因子串联作用调控机械力介导的骨代谢过程,参与骨重建。

五、整联蛋白 αV

αV 是玻连蛋白的受体,在MSC、成骨细胞和破骨细胞中表达。 αV 与玻连蛋白结合后,通过激活*ILK*、*ERK*和*MAPK*信号通路,促进成骨基因*RUNX2*、转录因子*SP7*(Transcription factor *Sp7*, *OSX*)和*Col1a1*以及成骨细胞表面分子*CD7*、*CD90*、*CD146*和*CD164*的表达^[5],诱导细胞成骨向分化,加速骨重建。同时, αV 可以与*OPN*结合,抑制成脂必需转录因子CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding proteins, *C/EBPs*)的表达,弱化MSC成脂向分化,促进其成骨向分化^[33]。

αV 还参与破骨细胞介导的骨吸收。 αV 在破骨细胞封闭区有高水平表达。诱导 αV 的表达可以升高细胞骨架相关分子激酶*c-Src*、*c-Cbl*、*p130Cas*、*Pyk2*和*FAK*的磷酸化水平^[10],激活*RANKL-RANK*信号通路,调控细胞肌动蛋白环的形成,参与破骨细胞迁移和骨吸收。反之,抑制 αV 表达可以降低破骨细胞活性,减少骨吸收、增加骨量^[34]。但是,由于研究模型、条件差异,选用细胞状态不统一,另有学者报道没有在破骨细胞封闭区检测到 αV ;同时,现阶段仍不能确定 αV 是否直接影响破骨细胞的功能调控,因为在 αV 敲除的小鼠模型中,骨表面破骨细胞的数量并没有减少^[10],猜测一方面可能是因为其他整联蛋白的代偿作用,另一方面 αV 在骨吸收过程中的作用可能仅在于促进破骨细胞早期黏附和迁移,

而不是直接参与调控破骨细胞分化。

六、整联蛋白 $\beta 1$

$\beta 1$ 是细胞中含量最多、分布最广的整联蛋白亚基,可以与至少12种不同的 α 亚基($\alpha 1 \sim \alpha 11, \alpha V$)结合,在MSC、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞中表达,参与细胞黏附、增殖、分化、机械传导和细胞外基质沉积。

由于 $\beta 1$ 缺失的胚胎致死性,因此并没有基于 $\beta 1$ 缺失动物模型的研究报道,证明了 $\beta 1$ 在生命发生发展过程中的重要性。 $\beta 1$ 可以通过与高电导钙离子激活的钾通道(big conductance calcium-activated potassium channel, BK)连接,激活FAK和ERK信号通路,促进成骨细胞增殖、分化和钙化沉积^[35]。 $\beta 1$ 转录失活会损害骨细胞形态,影响OCN表达^[36];在成骨细胞中阻止 $\beta 1$ 与其抑制分子ICAP-1结合会导致细胞增殖和分化功能的缺损,降低ECM中纤连蛋白和I型胶原蛋白的沉积,减少骨基质分泌,延迟骨形成^[37];而 $\beta 1$ 的过表达会增加长骨和扁骨中皮质骨孔隙度,减低骨密度^[38]。由此可见 $\beta 1$ 的激活和抑制都对骨重建具有显著影响。

七、整联蛋白 $\beta 3$

$\beta 3$ 可以与 αII 和 αV 结合,在骨细胞和破骨细胞中表达,主要参与骨细胞机械传导。骨细胞是骨基质中含量最多(90%~95%)、存活时间最久的细胞,是骨骼机械感应和机械传导的主要位点,其功能状态决定了骨重建的效果^[38]。骨细胞由中心细胞体,和周围树突状的细胞凸起构成。骨细胞主要表达两种整联蛋白 β 亚基: $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 。其中, $\beta 1$ 主要定位

在细胞体膜表面,而 $\beta 3$ 主要定位在细胞凸起膜表面。二者共同参与骨细胞的机械传导,但究竟是哪部分感知机械刺激并作出反应长久以来仍有争论。 $\beta 1$ 会与vinculin和paxillin形成经典黏着斑复合体^[39],在细胞体膜表面介导机械传导。而 $\beta 3$ 会在细胞凸起处形成一种特殊的机械传导复合体,该复合体包括嘌呤能通道pannexin 1、ATP门控嘌呤能受体P2X7R和低压瞬时打开T型钙通道CaV3.2-1^[38]。流体力学激活 $\beta 1$ 和 $\beta 3$,升高FAK和Shc磷酸化水平,诱导PI3K-AKT-mTOR-p70S6K信号通路的激活。但目前并不知道该过程是被 $\beta 1$ 还是 $\beta 3$ 激活的,因为 $\beta 1$ 或者 $\beta 3$ 的特异性缺失都会导致骨细胞机械敏感性的降低,但都不会直接导致其机械反应的缺失,其原因可能是其他整联蛋白的代偿作用^[9]。近期研究表明,骨细胞的机械传导可能与细胞膜糖蛋白E11-Gp38密切相关,而E11-Gp38与 $\beta 3$ 共同定位于骨细胞的凸起处^[40],因此 $\beta 3$ 可能对于骨细胞机械传导有更大的意义。

八、其他

有零星证据表明, $\alpha 3, \alpha 8, \beta 2, \beta 5$ 等整联蛋白也参与了骨重建调控: $\alpha 3$ 参与骨吸收,是破骨细胞识别骨基质蛋白的重要位点^[11]; $\alpha 8$ 有助于维持成骨前体细胞的存活,其抗体可以阻断成骨细胞的分化和矿化^[41]; $\beta 2$ 在MSC早期前体细胞中高表达并且对维持MSC的数量有重要作用,其缺失会抑制早期MSC成骨分化进而导致骨质疏松^[42]; $\beta 5$ 在晚期成骨细胞中表达^[23]。但上述作用的证据尚不充分,其内在机制也还不明确。

表1 整联蛋白亚基及其功能

整联蛋白亚基	配体	表达细胞	功能作用	相关信号通路
$\alpha 1$	I型胶原蛋白	间充质干细胞	间充质干细胞增殖	BMP
	IV型胶原蛋白	成骨细胞	成骨向分化	EGFR
	层黏连蛋白	骨细胞		
$\alpha 2$	I型胶原蛋白	间充质干细胞	细胞黏附、增殖、	BMP
	II型胶原蛋白	成骨细胞	迁移、成骨向分化、	FAK
	层黏连蛋白	骨细胞	骨吸收	PI3K-AKT
$\alpha 4$	纤连蛋白	破骨细胞		MAPK
		骨髓来源间充质干细胞	骨髓来源间充质干细胞归巢	PI3K-AKT
$\alpha 5$	纤连蛋白	成骨细胞	成骨向分化	
		间充质干细胞	细胞黏附、增殖、	BMP
		成骨细胞	迁移、成骨向分化、	FAK
αV	玻连蛋白	骨细胞	机械传导	PI3K-AKT
		成骨细胞		MAPK
		破骨细胞	成骨向分化	MAPK
$\beta 1$	$\alpha 1 \sim \alpha 11$	成骨细胞	骨吸收	RANKL
		间充质干细胞	细胞黏附、增殖、	FAK
		成骨细胞	成骨向分化、	ERK
		骨细胞	机械传导、	
$\beta 3$	αV	破骨细胞	细胞外基质沉积	
		骨细胞	机械传导	FAK
		破骨细胞		PI3K-AKT

综上所述,整联蛋白家族多个成员在MSC、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞中表达,影响细胞的生物学行为,参与骨重建(表1)。但是,目前相关研究实验结果尚存在许多争议,一方面,整联蛋白高度活跃的动态调节过程和其高效的代偿作用加大了实验检测难度;另一方面,研究者选用的实验方法不同、细胞分化程度参差,造成实验结果之间的比对较为复杂。因此后续研究应探索精确检测整联蛋白动态调节的实验方法,对整联蛋白参与调控骨重建的作用机制进行探索;同时规范评价体系、选择相近分化状态的结果进行对比、分析,以期深入揭示整联蛋白在骨重建中的作用和可能的临床转化应用提供理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jensen PR, Andersen TL, Pennypacker BL, et al. A supra-cellular model for coupling of bone resorption to formation during remodeling: lessons from two bone resorption inhibitors affecting bone formation differently [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2):694-699. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.036.
- [2] Erben RG. Hypothesis: Coupling between Resorption and Formation in Cancellous bone Remodeling is a Mechanically Controlled Event [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 82. DOI: 10.3389/fendo.2015.00082.
- [3] Cao W, Helder MN, Bravenboer N, et al. Is There a Governing Role of Osteocytes in Bone Tissue Regeneration? [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(5): 541-550. DOI: 10.1007/s11914-020-00610-6.
- [4] Se K, Delaisse JM, Borggaard XG. Osteoclast formation at the bone marrow/bone surface interface: Importance of structural elements, matrix, and intercellular communication [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020. DOI: 10.1016/j.semdb.2020.05.016.
- [5] Lee HM, Seo SR, Kim J, et al. Expression dynamics of integrin $\alpha 2$, $\alpha 3$, and αV upon osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 210. DOI: 10.1186/s13287-020-01714-7.
- [6] Sun Z, Guo SS, Fssler R. Integrin-mediated mechanotransduction [J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(4): 445-456. DOI: 10.1083/jcb.201609037.
- [7] Wang X, Schwartz Z, Gittens RA, et al. Role of integrin $\alpha 2 \beta 1$ in mediating osteoblastic differentiation on three-dimensional titanium scaffolds with submicron-scale texture [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(6): 1907-1918. DOI: 10.1002/jbm.a.35323.
- [8] De Franceschi N, Hamidi H, Alanko J, et al. Integrin traffic - the update [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(5): 839-852. DOI: 10.1242/jcs.161653.
- [9] Geoghegan IP, Hoey DA, Mcnamara LM. Integrins in Osteocyte Biology and Mechanotransduction [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2019, 17(4): 195-206. DOI: 10.1007/s11914-019-00520-2.
- [10] Kong L, Wang B, Yang X, et al. Integrin-associated molecules and signalling cross talking in osteoclast cytoskeleton regulation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3271-3281. DOI: 10.1111/jcmm.15052.
- [11] Marie PJ, Hay E, Saidak Z. Integrin and cadherin signaling in bone: role and potential therapeutic targets [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(11): 567-575. DOI: 10.1016/j.tem.2014.06.009.
- [12] Michael M, Parsons M. New perspectives on integrin-dependent adhesions [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63: 31-37. DOI: 10.1016/j.ccb.2019.12.008.
- [13] Shie MY, Ding SJ. Integrin binding and MAPK signal pathways in primary cell responses to surface chemistry of calcium silicate cements [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(28): 6589-6606. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.075.
- [14] Uda Y, Azab E, Sun N, et al. Osteocyte Mechanobiology [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(4): 318-325. DOI: 10.1007/s11914-017-0373-0.
- [15] Shin SY, Pozzi A, Boyd SK, et al. Integrin $\alpha 1 \beta 1$ protects against signs of post-traumatic osteoarthritis in the female murine knee partially via regulation of epidermal growth factor receptor signalling [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(10): 1795-1806. DOI: 10.1016/j.joca.2016.05.013.
- [16] Bayer ML, Svensson RB, Schjerling P, et al. Influence of the integrin alpha-1 subunit and its relationship with high-fat diet upon extracellular matrix synthesis in skeletal muscle and tendon [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 381(1): 177-187. DOI: 10.1007/s00441-020-03184-y.
- [17] Chiu LH, Lai WF, Chang SF, et al. The effect of type II collagen on MSC osteogenic differentiation and bone defect repair [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9): 2680-2691. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.005.
- [18] Lee HJ, Kim SY, Koh JM, et al. Polymorphisms and haplotypes of integrin alpha1 (ITGA1) are associated with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Koreans [J]. *Bone*, 2007, 41(6): 979-986. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.034.
- [19] Adorno-Cruz V, Liu H. Regulation and functions of integrin $\alpha 2$ in cell adhesion and disease [J]. *Genes Dis*, 2019, 6(1): 16-24. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.12.003.
- [20] Becerra - Bayona SM, Guiza - Arguello VR, Russell B, et al. Influence of collagen-based integrin $\alpha 1$ and $\alpha 2$ mediated signaling on human mesenchymal stem cell osteogenesis in three dimensional contexts [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(10): 2594-2604. DOI: 10.1002/jbm.a.36451.
- [21] Stange R, Kronenberg D, Timmen M, et al. Age-related bone deterioration is diminished by disrupted collagen sensing in integrin $\alpha 2 \beta 1$ deficient mice [J]. *Bone*, 2013, 56(1): 48-54. DOI: 10.1016/j.bone.2013.05.003.
- [22] Chen C, Jiang Z, Yang G. Laminins in osteogenic differentiation and pluripotency maintenance [J]. *Differentiation*, 2020, 114: 13-19. DOI: 10.1016/j.diff.2020.05.002.
- [23] Peng X, Nelson ES, Maiers JL, et al. New insights into vinculin

- function and regulation[J]. *Int Rev Cell Mol Bio*, 2011,287:191-231. DOI:10.1016/b978-0-12-386043-9.00005-0.
- [24] Lo YP, Liu YS, Rimando MG, et al. Three - dimensional spherical spatial boundary conditions differentially regulate osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells [J]. *Sci Rep*, 2016,6:21253. DOI:10.1038/srep21253.
- [25] Zheng H, Tian Y, Gao Q, et al. Hierarchical Micro - Nano Topography Promotes Cell Adhesion and Osteogenic Differentiation via Integrin $\alpha 2$ - PI3K - AKT Signaling Axis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8:463. DOI:10.3389/fbioe.2020.00463.
- [26] Marie PJ. Targeting integrins to promote bone formation and repair [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(5):288-295. DOI:10.1038/nrendo.2013.4.
- [27] Salmela M, Jokinen J, Tiitta S, et al. Integrin $\alpha 2\beta 1$ in nonactivated conformation can induce focal adhesion kinase signaling[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):3414. DOI:10.1038/s41598-017-03640-w.
- [28] Yoon SO, Shin S, Karreth FA, et al. Focal Adhesion- and IGF1R-Dependent Survival and Migratory Pathways Mediate Tumor Resistance to mTORC1/2 Inhibition[J]. *Mol Cell*, 2017, 67(3):512-527.e4. DOI:10.1016/j.molcel.2017.06.033.
- [29] Guan M, Yao W, Liu R, et al. Directing mesenchymal stem cells to bone to augment bone formation and increase bone mass [J]. *Nat Med*, 2012,18(3):456-462. DOI:10.1038/nm.2665.
- [30] Wei Y, Jiang S, Si M, et al. Chirality Controls Mesenchymal Stem Cell Lineage Diversification through Mechanoresponses[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(16):e1900582. DOI:10.1002/adma.201900582.
- [31] Zhu J, Cai Q, Zhang X, et al. Biological characteristics of mesenchymal stem cells grown on different topographical nanofibrous poly-L-lactide meshes [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2013,9(10):1757-1767. DOI:10.1166/jbn.2013.1661.
- [32] Raines AL, Berger MB, Schwartz Z, et al. Osteoblasts grown on microroughened titanium surfaces regulate angiogenic growth factor production through specific integrin receptors [J]. *Acta Biomater*, 2019,97:578-586. DOI:10.1016/j.actbio.2019.07.036.
- [33] Chen Q, Shou P, Zhang L, et al. An osteopontin - integrin interaction plays a critical role in directing adipogenesis and osteogenesis by mesenchymal stem cells[J]. *Stem cells*, 2014,32(2):327-337. DOI:10.1002/stem.1567.
- [34] Hartman GD, Duggan ME. $\alpha \beta_3$ Integrin antagonists as inhibitors of bone resorption[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9(6):1281-1291. DOI:10.1517/13543784.9.6.1281.
- [35] Wang Y, Guo Q, Hei H, et al. BK ablation attenuates osteoblast bone formation via integrin pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):738. DOI:10.1038/s41419-019-1972-8.
- [36] Globus RK, Amblard D, Nishimura Y, et al. Skeletal phenotype of growing transgenic mice that express a function - perturbing form of beta1 integrin in osteoblasts[J]. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(1):39-49. DOI:10.1007/s00223-004-0309-4.
- [37] Brunner M, Millon-Frémillon A, Chevalier G, et al. Osteoblast mineralization requires beta1 integrin/ICAP-1 - dependent fibronectin deposition[J]. *J Cell Biol*, 2011, 194(2):307-322. DOI:10.1083/jcb.201007108.
- [38] Qin L, Liu W, Cao H, et al. Molecular mechanosensors in osteocytes[J]. *Bone Res*, 2020,8:23. DOI:10.1038/s41413-020-0099-y.
- [39] Cora-Cruz JJ, Diffoot-Carlo N, Sundaram PA. Vinculin expression in MC3T3-E1 cells in response to mechanical stimulus[J]. *Data Brief*, 2016,6:94-100. DOI:10.1016/j.dib.2015.11.052.
- [40] Zhang K, Barragan-Adjemian C, Ye L, et al. E11/gp38 selective expression in osteocytes: regulation by mechanical strain and role in dendrite elongation [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(12):4539-4552. DOI:10.1128/mcb.02120-05.
- [41] Nobuta H, Katagi M, Kume S, et al. A role for bone marrow-derived cells in diabetic nephropathy [J]. *FASEB J*, 2019, 33(3):4067-4076. DOI:10.1096/fj.201801825R.
- [42] Brunner M, Jurdic P, Tuckerman JP, et al. New insights into adhesion signaling in bone formation [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013,305:1-68. DOI:10.1016/B978-0-12-407695-2.00001-9.

(收稿日期:2020-08-21)

(本文编辑:王嫚)