

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0265-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240133

## 基底膜成分和结构对上皮细胞极化的作用及其机制研究进展

白雪颖<sup>1,2</sup>, 王晓玲<sup>1,2</sup>, 强金彪<sup>1,2</sup>, 范心怡<sup>1,2</sup>, 史册<sup>1,2</sup>

(1. 吉林大学口腔医院口腔病理科, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学口腔医院 吉林省牙发育及颌骨重塑与再生重点实验室, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 基底膜是上皮与间充质之间特殊的细胞外基质。在复层上皮中, 只有与基底膜接触的一层基底细胞具有顶底极性, 不与基底膜接触的上皮细胞无顶底极性。基底膜在上皮细胞的极化中发挥重要作用。基底膜是多细胞生物体内重要的细胞外基质 (ECM) 结构, 位于上皮和间充质之间, 由上皮细胞和间充质细胞共同产生, 主要成分包括层黏连蛋白 (Laminin)、IV型胶原 (Col-IV)、巢蛋白 (NDG) 和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (HSPG), 不同成分对上皮细胞极性发挥不同的作用。Col-IV 和 Laminin 构成的网状支架是基底膜的主要结构, 基底膜结构的完整性会影响上皮细胞的极化。现从基底膜成分和结构两方面进行总结, 重点阐述其对上皮细胞极化的作用及机制, 同时归纳促进上皮细胞极化的仿基底膜材料应用现状, 为进一步探索上皮细胞极性的建立和维持提供理论依据。

**[关键词]** 基底膜; 上皮细胞极性; 顶端-基底极性; 层黏连蛋白; 间充质细胞

**[中图分类号]** Q25 **[文献标志码]** A

## Research progress in role of composition and structure of basement membrane in epithelial cell polarization and its mechanism

BAI Xueying<sup>1,2</sup>, WANG Xiaoling<sup>1,2</sup>, QIANG Jinbiao<sup>1,2</sup>, FAN Xinyi<sup>1,2</sup>, SHI Ce<sup>1,2</sup>

(1. Department of Oral Pathology, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China;  
2. Jilin Provincial Key Laboratory of Tooth Development and Osteoblast Remodeling and Regeneration, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract** The basement membrane is a specialized extracellular matrix between the epithelium and the mesenchyme. In stratified epithelium, only the basal cells in contact with the basement membrane exhibit the apical-basal polarity, whereas the epithelial cells do being not in contact with the basement membrane do not exhibit the apical-basal polarity. The basement membrane plays an important role in epithelial cell polarization. It is an important extracellular matrix (ECM) structure in the multicellular organisms, is situated between the epithelium and the mesenchyme, and is produced jointly by the epithelial cells and mesenchymal cells. Its components mainly include Laminin, type IV collagen (Col-IV), nidogen(NDG), and heparan sulfate proteoglycans (HSPG), and each component plays the different role in influencing the epithelial cell polarity. The network scaffold formed by Col-IV and Laminin is the main structure of the basement membrane, and the integrity of the structure affects the epithelial cell polarization. This

[收稿日期] 2022-11-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82270959, 81970903); 吉林省科技厅自然科学基金项目 (20200201527JC); 吉林省卫健委卫生健康青年科技骨干培养计划项目 (2019Q013)

[作者简介] 白雪颖 (1996-), 女, 山东省淄博市人, 住院医师, 医学硕士, 主要从事牙发育方面的研究。

[通信作者] 史册, 教授, 博士研究生导师 (E-mail: ceshi@jlu.edu.cn)

review summarizes the composition and structure of the basement membrane, focuses on its role in epithelial cell polarization and its mechanism, and compiles the current status of biomimetic basement membrane materials that promotes the epithelial cell polarization, and provides the theoretical foundation for further exploration of the establishment and maintenance of epithelial cell polarity.

**KEYWORDS** Basement membrane; Epithelial cell polarity; Apical-basal polarity; Laminin; Mesenchymal cell

细胞的极性被定义为细胞的结构或功能沿轴向的不对称性,包括平面细胞极性、顶端-基底极性、前后极性和极性分裂中的细胞极性。在上皮细胞中,存在平面细胞极性、顶端-基底极性和极性分裂中的细胞极性。上皮细胞极性的建立和维持对上皮的完整性和功能至关重要,上皮细胞极化的异常会影响发育并导致严重的疾病,如多囊肾病和克罗恩病等。上皮细胞极性丧失,也是多种疾病的开端和重要环节,如肺纤维化和恶性肿瘤转移等。上皮细胞形成顶端-基底极性后,其细胞膜被划分为3个不同的区域:顶端、侧面和基底。顶端区域朝向有腔器官的腔面并实现物质交换,侧面区域通过特殊的细胞间连接结构与相邻细胞连接,基底区域附着于基底膜或细胞外基质上。研究<sup>[1]</sup>表明:在胚胎发育的早期,基底膜形成后,与其接触的上皮细胞发生极化形成外胚层,而未与其接触的细胞则发生凋亡形成空腔。阻断基底膜的形成,则不会有极化上皮细胞的形成。因此,基底膜在上皮细胞极化过程中必不可少。细胞极化在组织胚胎发育、肿瘤细胞迁移和炎症的发生发展等生物学过程中起重要作用,已成为近年来研究的热点,基底膜的成分和结构对上皮细胞极化至关重要,目前国内外尚未见基底膜对上皮细胞极化作用机制的相关综述报道。现就基底膜成分及其结构对上皮细胞极化的作用和机制进行综述,旨在明确基底膜在上皮细胞极化中的作用,为进一步预防和治疗由上皮细胞极化异常所导致的相关疾病提供依据。

## 1 基底膜的组成和结构

基底膜是多细胞生物体内重要的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构,位于上皮和间充质之间,由上皮细胞和间充质细胞共同产生<sup>[2]</sup>。基底膜的主要成分包括层黏连蛋白(Laminin)(基底膜中含量最丰富的非胶原蛋白,约占30%)、IV型胶原(collage type-IV, Col-IV)(约占50%)、巢蛋白(nidogen, NDG)(约占基底膜总蛋白的2%~3%)和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparin

sulfate proteoglycan, HSPG)[串珠蛋白(perlecan, Pcan)、聚集蛋白和XVIII型胶原],还含有少量XV型胶原、成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF2)、转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和组织基质金属蛋白酶抑制剂3(tissue inhibitors of metalloproteinase 3, TIMP3)等<sup>[3-5]</sup>。基底膜中的成分非常复杂,不同组织中的基底膜具有不同的分子组成,反映其独特的生物学功能。基底膜的生物学功能主要有促进细胞的黏附、抑制或促进细胞的增殖和迁移、诱导细胞的分化和细胞在受损后的自我重建。此外,肾小球上皮的基底膜还具有滤过膜的作用。

不同年龄阶段对应的基底膜其成分和结构也存在差别。随着年龄的增长,基底膜中的Laminin和聚集蛋白表达水平降低,Col-IV蛋白表达水平增加。KEELEY等<sup>[6]</sup>通过光漂白技术发现:基底膜并不是静止不动的,在Col-IV和Laminin网状支架之间,有许多移动的基质蛋白,提示基底膜是高度动态的,其成分能够快速改变以支持组织结构。

## 2 基底膜各成分对上皮细胞极化的作用和机制

### 2.1 Laminin

Laminin是构成基底膜的核心成分<sup>[7]</sup>,由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 链组成异三聚体。哺乳动物有5种 $\alpha$ 链、3种 $\beta$ 链和3种 $\gamma$ 链,三者的不同组合产生16种不同的Laminin,如Laminin 111( $\alpha$ 1 $\beta$ 1 $\gamma$ 1)和Laminin 211( $\alpha$ 2 $\beta$ 1 $\gamma$ 1)等,其在组织结构和调控细胞行为中具有不同的作用。1988年,KLEIN等<sup>[8]</sup>发现:抗Laminin抗体可阻断肾小管上皮细胞的分化和极化,为Laminin在上皮细胞极化中发挥重要作用提供了有力证据。

Laminin与上皮细胞表面的整合素结合后,可促使蛋白酶激活受体1(protease activated receptor-1, PAR-1)与营养不良蛋白聚糖(dystroglycan, Dg)的人肌营养相关蛋白(utrophin)亚单位结合,除



成3种原聚体： $\alpha1\alpha1\alpha2$  (IV)、 $\alpha3\alpha4\alpha5$  (IV) 和  $\alpha5\alpha5\alpha6$  (IV)。其中， $\alpha1\alpha1\alpha2$  (IV) 几乎在所有基底膜中均存在，而  $\alpha3\alpha4\alpha5$  (IV) 和  $\alpha5\alpha5\alpha6$  (IV) 仅存在于部分基底膜中<sup>[20]</sup>， $\alpha3\alpha4\alpha5$  (IV) 存在于内耳、睾丸、肾小球和肾小管的基底膜中，而  $\alpha5\alpha5\alpha6$  (IV) 存在于皮肤、食管、平滑肌、关节滑膜和肾小囊组织的基底膜中<sup>[21]</sup>。

ADELFIGIO 等<sup>[22]</sup> 采用 Laminin-NDG 基质代替基质胶培养具有极性的肾小管上皮细胞，其中并未添加 Col-IV，Col-IV 可能在上皮细胞的极化过程中并不发挥关键作用，但上皮细胞可自分泌 Col-IV<sup>[23]</sup>，其自分泌的 Col-IV 是否会影响上皮细胞的极性目前尚不明确。

研究<sup>[24]</sup> 显示：COL4A1 在胃癌组织和细胞中表达水平明显升高，而敲低 COL4A1 则可抑制胃癌细胞的活性、迁移、侵袭和 EMT。COL4A1 参与调控 Hedgehog 信号通路，沉默 COL4A1 后，Hedgehog 信号通路被阻断，胃癌细胞的迁移、侵袭和 EMT 被抑制，提示 COL4A1 可通过激活 Hedgehog 信号通路促进胃癌细胞的极性消失。

### 2.3 Pcan

Pcan 是一种长度约为 200 nm 的 HSPG，其结构类似于一串珍珠，一般聚集在组织的边缘，在 2 种组织之间起分离作用，并通过硫酸乙酰肝素链参与储存生长因子。Pcan 在血管生成、神经发生和软骨发生中起重要作用，并可能在血管基底膜重塑过程中发挥关键作用。以果蝇卵泡细胞上皮 (follicular cell epithelial, FCE) 为模型系统，SCHNEIDER 等<sup>[25]</sup> 发现：Pcan 是维持上皮细胞极性所必需的，缺乏 Pcan 的卵泡细胞可出现与营养不良蛋白聚糖突变细胞相似的极性缺陷，即卵泡上皮由单层变为多层，上皮的连续性也会消失。

### 2.4 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  作为 EMT 的主要诱导剂，可以通过 Smad 信号通路诱导 EMT，导致上皮细胞的极性消失。TGF- $\beta$  与位于上皮细胞表面的受体结合后，激活 Smad2 和 Smad3，并与 Smad4 形成三聚体，该三聚体定位到细胞核后与转录因子 Snail、ZEB 和碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 家族协同调控紧密连接蛋白中的水闸蛋白 (Claudins)、E-cadherin 和闭锁小带蛋白 (zonula occluden, ZO) 等极化相关基因的表达，使细胞黏附性降低，紧密连接消失，进而使上皮细胞的极性

消失<sup>[26]</sup>。

### 2.5 NDG

NDG 作为主要的 ECM 连接分子，在基底膜中普遍存在，分为巢蛋白 1 (nidogen-1, NID1) 和巢蛋白 2 (nidogen-2, NID2) 2 种亚型，均可以连接 Laminin，其中 NID1 还可以连接 Col-IV 和 Pcan，使 Laminin 网和 Col-IV 网连接在一起，形成基底膜的基本网状结构。NDG 几乎存在于所有基底膜中，研究<sup>[27]</sup> 显示：即使在没有 NDG 存在的情况下，基底膜的合成也并未受到影响，而是在基底膜形成后的稳定性中发挥重要作用。

HAN 等<sup>[28]</sup> 发现：NID1 的表达水平升高与涎腺腺样囊性癌 (salivary adenoid cystic carcinoma, SACC) 的肺转移有关联，并且 NID1 的过表达会促进 SACC 细胞的转移和侵袭；进一步研究发现：NID1 通过激活 PI3K/PKB 通路，使 EMT 标志物 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 和 Vimentin 过表达，提示 NID1 可能是通过激活 PI3K / PKB 通路促进 SACC 细胞发生 EMT。研究<sup>[29]</sup> 显示：NID1 可通过激活 PI3K/PKB 通路促进非小细胞癌细胞发生 EMT。相似的情况还出现于结肠癌细胞中，ROKAVEC 等<sup>[30]</sup> 发现：结肠癌细胞通过分泌 NID1，诱导相邻癌细胞的 EMT。而在乳腺癌细胞中，缺少 NID1 可导致乳腺癌细胞的极性相关蛋白闭锁小带蛋白 1 (zonula occluden-1, ZO-1) 消失，促进 EMT<sup>[31]</sup>。

正常生理状态下，NDG 在基底膜的稳定性中发挥着重要作用，并参与维护基底膜的屏障功能。当发生癌变时，NID1 的角色会发生转变，可诱导部分上皮来源的癌细胞极性消失，发生 EMT，从而促进肿瘤的迁移和侵袭。但在乳腺癌中，NID1 对癌细胞的 EMT 存在抑制作用。可见，NDG 对不同上皮来源癌细胞的作用可能存在差异。

### 2.6 TIMP3

TIMP3 可能对上皮细胞的极性无直接影响，但其抑制对象基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 在许多上皮来源细胞的 EMT 中发挥重要作用。研究<sup>[32-35]</sup> 显示：MMP-3 可在肺纤维化、子宫内膜癌、甲状腺癌和非小细胞肺癌中作为信号轴中的最后一个分子促进 EMT，提示 MMP-3 在上述上皮细胞的极性消失中起促进作用，而 TIMP-3 是否会维持上皮细胞的极性，还有待进一步研究。

## 2.7 HSPG

HSPG是基底膜中的重要组成成分。Syndecan家族是HSPG的成员之一,是一种关键的细胞表面HSPG。其中Syndecan-1(SDC1)主要局限于上皮细胞,含有硫酸乙酰肝素链,能够与大量多肽相互作用,可在细胞增殖、黏附和迁移中发挥重要作用。

研究<sup>[35-36]</sup>显示:SDC1被微小RNA-494(microRNA-494, miR-494)激活后,可以抑制胰腺癌细胞发生EMT,从而阻止肿瘤转移和侵袭。在胆囊癌细胞中,敲低SDC1后,通过调控ERK/Snail通路诱导EMT发生,促进肿瘤细胞的转移和侵袭。在口腔癌细胞中,SDC1过表达可激活ERK信号通路,抑制人唾液腺腺样囊性癌ACC2细胞发生EMT,提示SDC1在胰腺癌细胞、胆囊癌细胞和ACC2细胞的极性维持中发挥重要作用,可通过抑制其发生EMT来维持上皮细胞的极性,激活ERK信号通路可能是其发挥作用的重要环节。

FUJII等<sup>[37]</sup>研究发现:SDC1可上调前列腺癌细胞中微小RNA-331-3p(microRNA-331-3p, miR-331-3p)的表达,而miR-331-3p可通过激活TGF- $\beta$ /Smad4通路,促进前列腺癌细胞发生EMT,提示SDC1可促进前列腺癌细胞极性消失,获得间充质细胞的特性。

## 3 基底膜结构对上皮细胞极化的作用及其机制

Laminin组装成网状结构是上皮细胞极化的关键。为了将空间信息传递给上皮细胞,Laminin必须自组装成网状结构,该网状结构是构成基底膜的基本结构。首先,Laminin通过结合硫酸糖脂,在细胞表面聚集并开始组装。位于细胞表面的整合素(integrin, ITG)和Dg受体与Laminin相互作用,并通过酪氨酸激酶激活下游信号。Laminin空间信号通路的一个关键调节因子是蛋白酶激活受体1(protease activated receptor-1, PAR-1),其在Laminin自组装并将基底膜中的极化信号传递至上皮细胞的过程中发挥重要作用,并影响微管和肌动蛋白的构建,进而诱导上皮细胞极性形成<sup>[38-39]</sup>。在此过程中,信号蛋白整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)发挥协同作用<sup>[40]</sup>。PAR-1可调节肌动蛋白骨架,而肌动蛋白和微管在上皮细胞极化过程中相互影响。结合在肌动蛋白网状结构上的CAMSAP3-ACF7复合体能够捕获微管蛋白的负端,并使其呈顶端-基底向排列,肌动蛋白沿微管

蛋白运输至顶端并参与微绒毛的组装,从而建立上皮细胞的极性<sup>[41]</sup>。此外,LI等<sup>[42]</sup>研究发现:改变Laminin的拓扑结构可使上皮细胞的顶端-基底轴倒置。研究<sup>[43]</sup>显示:IX型胶原的缺失可破坏脉络丛中上皮基底膜的结构完整性,进而扰乱极化微管动力学,影响顶底极性的正确定向。

微管可能在基底膜结构影响上皮细胞极化的过程中起关键作用。微管调节细胞极性的机制可能是:微管产生收缩力,使细胞发生极性形变,控制细胞器极性以进行定向物质运输。

## 4 仿基底膜材料对上皮细胞极化的作用及其机制

基质胶是一种从小鼠低分化软骨肉瘤中提取的类基底膜基质,主要成分是4种主要的基底膜细胞外基质蛋白:Laminin(60%)、Col-IV(30%)、NDG(8%)和HSPG(2%~3%)<sup>[44]</sup>。从ORKIN等<sup>[45]</sup>在40多年前发现基质胶至今,由于其成分与基底膜相似且较基底膜易于获得,现已广泛应用于细胞培养。将上皮细胞接种于100%低生长因子的基质胶涂层上,并在培养基中添加2%的基质胶,会培养出具有极性的上皮细胞<sup>[46]</sup>。

在有关基底膜成分对上皮细胞极性影响的研究<sup>[47]</sup>中,基质胶常被用作模拟基底膜的阳性对照。但基质胶作为一种小鼠肉瘤组织的提取物,不同批次之间的差异性较大,会导致细胞培养实验的不确定性和缺乏可重复性。为解决该问题,目前已研制出多种人工合成基质,可通过模拟基底膜成分和结构培养出极化的上皮细胞。人工合成基质大致可以分为2类,一类是单纯模拟基底膜的成分,ADELFO等<sup>[22]</sup>通过模拟肾小管基底膜的成分,合成Laminin-NDG基质(辅以HSPG和成纤维细胞生长因子等),培养出了具有极性的肾小管上皮细胞;另一类是既模拟基底膜的孔隙结构又模拟其成分,一般通过自组装肽(self-assembling peptides, SAP)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)凝胶和明胶电纺丝来模拟基底膜的结构,在其中加入Laminin、Col-IV、基质胶和RGD等来模拟基底膜的成分,从而诱导出具有顶底极性的上皮细胞<sup>[48-49]</sup>。

## 5 总结和展望

基底膜在上皮细胞极化过程中起重要的作用,多种基底膜成分和基底膜结构在上皮细胞极化过程

中的作用及机制也逐渐明确。但仍存在诸多问题:①同一种蛋白在生理状态下和肿瘤发生发展过程中是否对上皮细胞极性发挥不同的作用。②上皮细胞极性的建立、维持和消失,是否会对基底膜的成分及结构产生影响,二者之间是否存在相互作用。③如何从模拟基底膜的成分和结构入手,建立和维持上皮细胞的极性,从而达到治疗克罗恩病等由上皮细胞极性消失导致的疾病。深入探讨上述问题,能够为治疗由上皮细胞极性异常导致的疾病提供理论依据。除上皮细胞外,成牙本质细胞、内皮细胞和神经元细胞等也具有极性。成牙本质细胞和内皮细胞等其他细胞的极性及其调控机制仍有待进一步研究。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

白雪颖参与文献查阅、论文撰写和论文修改,王晓玲、强金彪和范心怡参与选题设计和论文修改,史册参与选题设计、论文审阅和论文修改。

#### [参考文献]

- [1] BUCKLEY C E, JOHNSTON DST. Apical-basal polarity and the control of epithelial form and function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23 (8): 559-577.
- [2] TENTAKU A, KURISU S, SEJIMA K, et al. Proximal deposition of collagen IV by fibroblasts contributes to basement membrane formation by colon epithelial cells in vitro [J]. *FEBS J*, 2022, 289 (23): 7466-7485.
- [3] WALMA D A C, YAMADA K M. The extracellular matrix in development [J]. *Development*, 2020, 147 (10): dev175596.
- [4] JANDL K, MUTGAN A C, ELLER K, et al. The basement membrane in the cross-roads between the lung and kidney [J]. *Matrix Biol*, 2022, 105: 31-52.
- [5] JAIN P, RAUER S B, MÖLLER M, et al. Mimicking the natural basement membrane for advanced tissue engineering [J]. *Biomacromolecules*, 2022, 23 (8): 3081-3103.
- [6] KEELEY D P, HASTIE E, JAYADEV R, et al. Comprehensive endogenous tagging of basement membrane components reveals dynamic movement within the matrix scaffolding [J]. *Dev Cell*, 2020, 54 (1): 60-74.
- [7] KLUßMANN-FRICKE B, MARTÍN-BERMUDO MD, LLIMARGAS M. The basement membrane controls size and integrity of the *Drosophila* tracheal tubes [J]. *Cell Rep*, 2022, 39 (4): 110734.
- [8] KLEIN G, LANGEGER M, TIMPL R, et al. Role Laminin A chain in the development of epithelial cell polarity [J]. *Cell*, 1988, 55: 331-341.
- [9] LÁZARO-DIÉGUEZ F, COHEN D, FERNANDEZ D, et al. Par1b links lumen polarity with LGN-NuMA positioning for distinct epithelial cell division phenotypes [J]. *J Cell Biol*, 2013, 203 (2): 251-264.
- [10] RASMUSSEN J P, REDDY S S, PRIESS J R. Laminin is required to orient epithelial polarity in the *C. elegans* pharynx [J]. *Development*, 2012, 139 (11): 2050-2060.
- [11] LIU L X, SUN Q Z, DAVIS F, et al. Epithelial-mesenchymal transition in organ fibrosis development: current understanding and treatment strategies [J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac011.
- [12] WANG Y, LI S L, ZHAO J, et al. Snail-mediated partial epithelial mesenchymal transition augments the differentiation of local lung myofibroblast [J]. *Chemosphere*, 2021, 267: 128870.
- [13] DRAKE J M, BARNES J M, MADSEN J M, et al. ZEB1 coordinately regulates laminin-332 and beta 4 integrin expression altering the invasive phenotype of prostate cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (44): 33940-33948.
- [14] HUANG C Q, CHEN J. Laminin-332 mediates proliferation, apoptosis, invasion, migration and epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23 (1): 11.
- [15] WANG H, CAI J, DU S X, et al. LAMC2 modulates the acidity of microenvironments to promote invasion and migration of pancreatic cancer cells via regulating AKT-dependent NHE1 activity [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 391 (1): 111984.
- [16] MAL' TSEVA D V, MAKAROVA Y A, RAIGORODSKAYA M P, et al. Effects of laminins 332 and 411 on the epithelial-mesenchymal status of colorectal cancer cells [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 166 (3): 377-382.
- [17] MALTSEVA D V, MAKAROVA J A, KHRISTICHENKO A Y, et al. Epithelial to mesenchymal transition marker in 2D and 3D colon cancer cell cultures in the presence of laminin 332 and 411 [J]. *Mol Biol*, 2019, 53 (2): 330-338.
- [18] BAO Z, ZENG W, ZHANG D, et al. SNAIL induces

- EMT and lung metastasis of tumours secreting CXCL2 to promote the invasion of M2-type immunosuppressed macrophages in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2867-2881.
- [19] SUN D S, LI F J, LIU L, et al. PSMA3-AS1 induced by transcription factor PAX5 promotes cholangiocarcinoma proliferation, migration and invasion by sponging miR-376a-3p to up-regulate LAMC1 [J]. *Aging*, 2022, 14(1): 509-525.
- [20] QUINLAN C, RHEAULT M N. Genetic basis of type IV collagen disorders of the kidney [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(7): 1101-1109.
- [21] KASHTAN C E, DING J, GAROSI G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha$ 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(5): 1045-1051.
- [22] ADELFIGIO M, SZYMKOWIAK S, KAPLAN D L. Matrigel-free laminin-entactin matrix to induce human renal proximal tubule structure formation *in vitro* [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(12): 6618-6625.
- [23] QURESHI O S, BON H, TWOMEY B, et al. An immunofluorescence assay for extracellular matrix components highlights the role of epithelial cells in producing a stable, fibrillar extracellular matrix [J]. *Biol Open*, 2017, 6(10): 1423-1433.
- [24] CUI X J, SHAN T, QIAO L N. Collagen type IV alpha 1 (COL4A1) silencing hampers the invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of gastric cancer cells through blocking Hedgehog signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8972-8981.
- [25] SCHNEIDER M, KHALIL A A, POULTON J, et al. Perlecan and Dystroglycan act at the basal side of the Drosophila follicular epithelium to maintain epithelial organization [J]. *Development*, 2006, 133(19): 3805-3815.
- [26] LIN Q, LONG C L, WANG Z G, et al. Hirudin, a thrombin inhibitor, attenuates TGF- $\beta$ -induced fibrosis in renal proximal tubular epithelial cells by inhibition of protease-activated receptor 1 expression via S1P/S1PR2/S1PR3 signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1): 3.
- [27] WOLFSTETTER G, DAHLITZ I, PFEIFER K, et al. Characterization of drosophila nidogen/entactin reveals roles in basement membrane stability, barrier function and nervous system patterning [J]. *Development*, 2019, 146(2): dev168948.
- [28] HAN N N, LI X, WANG Y P, et al. HIF-1 $\alpha$  induced NID1 expression promotes pulmonary metastases via the PI3K-AKT pathway in salivary gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2022, 131: 105940.
- [29] XU X H, ZHOU X Y, GAO C, et al. Hsa\_circ\_0018818 knockdown suppresses tumorigenesis in non-small cell lung cancer by sponging miR-767-3p [J]. *Aging*, 2020, 12(9): 7774-7785.
- [30] ROKAVEC M, BOUZNAD N, HERMEKING H. Paracrine induction of epithelial-mesenchymal transition between colorectal cancer cells and its suppression by a p53/miR-192/215/NID1 axis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(4): 783-802.
- [31] FERRARO D A, PATELLA F, ZANIVAN S, et al. Endothelial cell-derived nidogen-1 inhibits migration of SK-BR-3 breast cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 312.
- [32] WANG G, LE Y, WEI L P, et al. CREB3 transactivates lncRNA ZFAS1 to promote papillary thyroid carcinoma metastasis by modulating miR-373-3p/MMP3 regulatory axis [J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 9981683.
- [33] YANG G Y, ZHANG C J. CTBP1-AS2 promoted non-small cell lung cancer progression via sponging the miR-623/MMP3 axis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(25): 38385-38394.
- [34] ZHANG H H, LI R, LI Y J, et al. eIF4E-related miR-320a and miR-340-5p inhibit endometrial carcinoma cell metastatic capability by preventing TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 447-460.
- [35] ZHANG Y B, MO Y Q, YUAN J L, et al. MMP-3 activation is involved in copper oxide nanoparticle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells [J]. *Nanotoxicology*, 2021, 15(10): 1380-1402.
- [36] LIU Z X, JIN H, YANG S, et al. *SDC1* knockdown induces epithelial-mesenchymal transition and invasion of gallbladder cancer cells via the ERK/Snail pathway [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520947883.
- [37] FUJII T, SHIMADA K, TATSUMI Y, et al. Syndecan-1 up-regulates microRNA-331-3p and mediates epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(9): 1378-1386.
- [38] COHEN D, FERNANDEZ D, LÁZARO-DIÉGUEZ F, et al. The serine/threonine kinase Par1b regulates epithelial lumen polarity via IRSp53-mediated cell-ECM signaling [J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(3): 525-540.
- [39] LEWANDOWSKI K T, PIWNICA-WORMS H.

- Phosphorylation of the E3 ubiquitin ligase RNF41 by the kinase Par-1b is required for epithelial cell polarity[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 2): 315-327.
- [40] MATLIN K S, MYLLYMÄKI S M, MANNINEN A. Laminins in epithelial cell polarization: old questions in search of new answers[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(10): a027920.
- [41] DOGTEROM M, KOENDERINK G H. Actin-microtubule crosstalk in cell biology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 38-54.
- [42] LI S H, QI Y M, MCKEE K, et al. Integrin and dystroglycan compensate each other to mediate laminin-dependent basement membrane assembly and epiblast polarization[J]. *Matrix Biol*, 2017, 57/58: 272-284.
- [43] VONG K I, MA T C, LI B Y, et al. SOX9-COL9A3-dependent regulation of choroid plexus epithelial polarity governs blood-cerebrospinal fluid barrier integrity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): e2009568118.
- [44] AISENBREY E A, MURPHY W L. Synthetic alternatives to matrigel[J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(7): 539-551.
- [45] ORKIN R W, GEHRON P, MCGOODWIN E B, et al. A murine tumor producing a matrix of basement membrane[J]. *J Exp Med*, 1977, 145(1): 204-220.
- [46] BAKHTI M, SCHEIBNER K, TRITSCHLER S, et al. Establishment of a high-resolution 3D modeling system for studying pancreatic epithelial cell biology *in vitro* [J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 16-29.
- [47] KENT A J, MAYER N, INMAN J L, et al. The microstructure of laminin-111 compensates for dystroglycan loss in mammary epithelial cells in downstream expression of milk proteins [J]. *Biomaterials*, 2019, 218: 119337.
- [48] ROFAANI E, PENG J, WANG L, et al. Fabrication of ultrathin artificial basement membrane for epithelial cell culture[J]. *Microelectron Eng*, 2020, 232: 111407.
- [49] WILSON R L, SWAMINATHAN G, ETTAYEBI K, et al. Protein-functionalized poly (ethylene glycol) hydrogels as scaffolds for monolayer organoid culture[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2021, 27(1): 12-23.