

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.02.0213

· 综述 ·

膜联蛋白 A2 磷酸化与功能调控研究进展

李辰跃, 顾 操, 赵世红*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院眼科, 上海 200433

[摘要] 膜联蛋白 A2 (AnxA2) 是一种多功能蛋白, 通过多种翻译后修饰来调控其复杂的功能。蛋白质磷酸化是目前最受关注的 AnxA2 翻译后修饰方式, Ser11、Ser25 和 Tyr23 是最主要的 3 个磷酸化位点。磷酸化对 AnxA2 功能调控的可能影响一直是热门话题。近年来研究发现在肿瘤细胞外泌体中也存在 AnxA2 表达, 故对 AnxA2 及其磷酸化的研究也从细胞内拓展至细胞外。AnxA2 及其磷酸化的研究在众多临床学科领域也取得了令人瞩目的成果。本文就 Ser11、Ser25 和 Tyr23 磷酸化位点对 AnxA2 功能调控的影响及其在外泌体中的研究进展作一综述。

[关键词] 膜联蛋白 A2; 磷酸化; 外泌体; 丝氨酸; 酪氨酸

[中图分类号] R 341.35 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)02-0213-06

Advance on phosphorylation and function regulation of annexin A2

LI Chen-yue, GU Cao, ZHAO Shi-hong*

Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Annexin A2 (AnxA2) is a multifunctional protein and has complex functions regulated by post-translational modifications. Protein phosphorylation is the most popular post-translational modification of AnxA2. Ser11, Ser25 and Tyr23 are the three most important phosphorylation sites. The possible impact of phosphorylation of AnxA2 function regulation has always been a hot topic. Recently, AnxA2 has been found in the exosomes of tumor cells, and the research of AnxA2 and its phosphorylation has been expanded from intracellular to extracellular. Remarkable achievements in the study of AnxA2 and its phosphorylation have been made in many clinical disciplines. This paper reviewed the advances on the impact of phosphorylation of Ser11, Ser25, Tyr23 sites on AnxA2 function regulation and the research about AnxA2 in exosomes.

[Key words] annexin A2; phosphorylation; exosome; serine; tyrosine

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(2): 213-218]

膜联蛋白 (annexin, Anx) 是一类 Ca^{2+} 依赖的磷脂结合蛋白, 具有可逆性结合磷脂膜和 Ca^{2+} 的能力。膜联蛋白家族是个庞大的蛋白家族, 其家族成员广泛分布于动植物的各种组织和细胞中, 目前被确认的已经超过 500 种, 人们把其中最常见于脊椎动物体内的 12 种列为 A 亚类^[1]。AnxA2 是膜联蛋白家族的重要成员, 其功能涉及胞吞、胞吐、细胞膜构成、肌动蛋白重组、细胞信号转导、蛋白组装、转录和新生血管生成以及 DNA 复制与修复等, 其在大多数细胞和组织中均有表达, 并可与多种配体结合发挥多种功能。AnxA2 的多功能受到多个步骤的复杂调节, 包括其与配体的结合、细胞

定位和翻译后修饰等, 而蛋白质磷酸化是目前最受关注的 AnxA2 翻译后修饰方式^[2]。近年来研究发现在肿瘤细胞外泌体中也存在 AnxA2 表达。本文重点讨论了 3 个主要磷酸化位点 (Ser11、Ser25 和 Tyr23) 对 AnxA2 功能调控的影响以及其在外泌体中的研究进展。

1 AnxA2 的结构

AnxA2 具有高度保守的羧基端, 包括 4 个含有 70 个氨基酸的同源重复序列 (I ~ IV 结构域), 形成了具有一个凹面和一个凸面的弯曲结构, 凹面与自身氨基端结构域或其他细胞质蛋白质

[收稿日期] 2019-01-14 **[接受日期]** 2019-02-13

[基金项目] 国家自然科学基金(81470652). Supported by National Natural Science Foundation of China (81470652).

[作者简介] 李辰跃, 硕士生. E-mail: 794471016@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161991, E-mail: zhaosh2001@sina.com

结合,凸面含有 Ca^{2+} 结合位点;AnxA2 的氨基端位于核心结构的凹侧,含有 S100A10 二聚体结合位点、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及 Src 家族激酶的磷酸化调节位点。AnxA2 主要以两种形式存在:单体结构和与 S100A10 (p11) 共同构成的异源四聚体结构^[3-4]。在异源四聚体结构中,AnxA2 可以抑制 S100A10 泛素化,从而阻断其被蛋白酶降解^[5];同时, S100A10 也可调控 AnxA2 的功能,如增强其对脂质的亲和力、降低其与细胞膜相互作用时对 Ca^{2+} 的依赖程度等^[3]。因此, AnxA2-S100A10 复合物与其在细胞膜上的定位有关。

2 蛋白质磷酸化对 AnxA2 功能调控的影响

蛋白质磷酸化是最常见的翻译后修饰方式,是指将磷酸基从 ATP 上转移到蛋白质的丝氨酸 (serine, Ser)、酪氨酸 (tyrosine, Tyr) 等多种氨基酸残基上的过程。磷酸化和去磷酸化对于蛋白质功能的发挥起着关键作用,可以改变蛋白质的结构和稳定性,显著影响蛋白质定位、蛋白质活性、蛋白质与配体之间相互作用、蛋白质降解等许多过程。异常磷酸化作用是许多人类疾病的基础^[6],因此对蛋白质磷酸化的研究具有重大意义。

在人体中,已被报道的 AnxA2 磷酸化位点多达 45 个,其中最主要的 3 个磷酸化位点是 Ser11^[7]、Ser25^[8] 和 Tyr23^[9]。目前已经确认 Ser25 和 Tyr23 位点的磷酸化均对 AnxA2 的功能调控有显著影响, Ser25 位点磷酸化可促进 AnxA2 与细胞膜的结合、细胞外分泌及 AnxA2 与 mRNA 的结合, Tyr23 位点磷酸化可影响细胞形态、促进细胞运动和细胞外分泌;而对于 Ser11 位点的磷酸化,目前仅有体外实验研究了其对 AnxA2 的功能调控的影响,包括干扰离子通道的正常功能、止血的正常过程、胞外纤维蛋白原溶解等^[2]。

2.1 Ser 磷酸化对 AnxA2 功能调控的影响

2.1.1 Ser 磷酸化对 AnxA2 调控膜结合和细胞外分泌功能的影响 AnxA2 是 PKC 的重要底物^[4], 研究报道在体外 AnxA2 可通过蛋白激酶 A 实现磷酸化^[10]。PKC 诱导的 AnxA2 磷酸化位于 Ser25 位点,但在体外实验中也曾发现 Ser11 位点的高度磷酸化^[2]。PKC 通过诱导 AnxA2 的 Ser11 位点及 Ser25 位点磷酸化影响其与细胞膜结合的特性。研

究显示 AnxA2 能够募集和连接分泌颗粒,并连接颗粒与细胞膜而完成胞吐作用^[11]。在嗜铬细胞的分泌过程中, AnxA2 的 Ser 磷酸化是重要的一环。用尼古丁刺激嗜铬细胞之后, AnxA2 会转移到细胞膜下方的特定区域,并通过 PKC 使 Ser 磷酸化,随后嗜铬颗粒及细胞产生的儿茶酚胺均被释放至细胞外^[12]。体外实验还表明, AnxA2 的 Ser 磷酸化不会影响其与脂质的 Ca^{2+} 依赖性结合,但能降低 AnxA2 对 Ca^{2+} 的敏感性,故只有当 Ca^{2+} 浓度达到更高水平时, AnxA2 才可以有效聚集嗜铬颗粒和脂质^[13]。此外, AnxA2 的 Ser 磷酸化只会影响细胞外分泌过程中颗粒的数量,但不影响整个过程的动力学,因此, AnxA2 的主要作用似乎是聚集和连接分泌颗粒,而 Ser 磷酸化可促进 AnxA2 与细胞膜的结合并维持正常的细胞外分泌功能^[12]。

2.1.2 Ser 磷酸化对 AnxA2 调控纤维蛋白溶解、止血和离子通道的影响 尽管现在并没有直接证据表明在体内存在 Ser11 位点磷酸化的 AnxA2,但在体外实验中对其依然有广泛的研究^[7],特别是在 AnxA2 和 S100A10 之间的相互作用方面^[13-14]。AnxA2 的 Ser11 位点磷酸化可以抑制 AnxA2-S100A10 异源四聚体的形成,而异源四聚体是 AnxA2 移动至细胞表面并顺利定位的必要前提,也是血浆纤溶酶原和组织纤溶酶原激活因子 (tissue plasminogen activator, tPA) 的共同受体^[15]。异源四聚体中的 AnxA2 可促进纤溶酶原转化为纤溶酶,从而加速纤维蛋白溶解^[16];而纤溶酶又可间接激活 PKC, PKC 则通过反馈机制来诱导细胞内 AnxA2 的 Ser11 位点磷酸化,以有效抑制异源四聚体的形成,阻止 AnxA2 向细胞表面移位以及纤溶酶的进一步生成^[10]。因此, AnxA2 的 Ser11 位点磷酸化可明显干扰纤维蛋白溶解。

AnxA2 的 Ser11 位点磷酸化还影响着 AnxA2 在止血过程中的功能。在第二信使 cAMP 和蛋白激酶 A 的作用下, Ser11 位点磷酸化的 AnxA2 被脱磷酸化,并与 S100A10 形成异源四聚体^[14]。只有当完整的异源四聚体存在时, Weibel-Palade 小体才可以顺利进行胞吐作用,从而促使人脐静脉内皮细胞分泌止血过程中的关键因子——血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)^[14]。因此, AnxA2 的 Ser11 位点磷酸化可干扰正常的止血过程。

Ser11 位点磷酸化的 AnxA2 去磷酸化后与

S100A10形成的异源四聚体还与维持肠上皮与气道上皮细胞离子通道功能有关^[10]。囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)必须与异源四聚体结合才能在细胞表面作为氯离子通道发挥正常功能^[17]。因此, AnxA2的Ser11位点磷酸化可干扰细胞离子通道的正常功能。

2.1.3 Ser磷酸化对AnxA2结合mRNA的影响 AnxA2与mRNA的结合位点位于其羧基端IV结构域^[18], 该结合位点中没有目前熟知的RNA结合模序。研究发现有数个与AnxA2结合的mRNA序列定位在其3'端非翻译区, 而这个区域还包含若干定位元件, 提示AnxA2参与调节mRNA的定位^[19]。有学者发现, 在位于细胞核周区的信使核糖核蛋白体(messenger ribonucleoprotein, mRNP)复合物中有Ser25位点磷酸化的AnxA2富集现象, AnxA2的Ser25位点磷酸化促进了其与非多聚体mRNA的关联^[20]。

只有当Ca²⁺存在的前提下, AnxA2才会与AnxA2 mRNA及*c-myc* mRNA结合, 提示Ca²⁺诱导了AnxA2的构象变化, 使其暴露了mRNA结合位点^[18]。AnxA2的Ser25位点磷酸化能够在Ca²⁺非依赖方式下增强其与AnxA2 mRNA 3'端非翻译区的结合, 这表明Ser25位点磷酸化稳定了AnxA2的蛋白质构象, 这种构象使AnxA2更易与mRNA结合位点相结合^[21]。

2.2 Tyr磷酸化对AnxA2功能调控的影响

2.2.1 Tyr磷酸化对AnxA2调控肌动蛋白动力学和细胞黏附的影响 AnxA2不仅可被Ser磷酸化, 包括胰岛素受体^[22]在内的许多受体的酪氨酸激酶被活化后也可以使AnxA2 Tyr磷酸化。研究发现AnxA2的Tyr磷酸化可以引起肌动蛋白中的微丝重新排列, 提高细胞骨架的可塑性, 改变细胞形态, 进而促进细胞运动^[23]。用胰岛素刺激仓鼠肾细胞之后, 细胞内的AnxA2 Tyr位点立即被磷酸化并激活Rho信号通路, 从而触发外周肌动蛋白聚集, 导致细胞形态发生变化并减弱细胞黏附, 使细胞更容易扩散^[24]。Tyr23位点磷酸化的AnxA2还可激活丝切蛋白, 从而诱导Madin-Darby犬肾细胞伸出旁支且呈离散分布^[25]。Cui等^[26]发现在肝癌细胞中, CD147分子与AnxA2之间的相互作用抑制了Src对AnxA2的Tyr23位点磷酸化, 这样不仅削弱

了细胞内Rho信号通路的活性并使细胞皱缩, 而且进一步激活了Rac信号通路; 通过这种机制, CD147分子可以促使肝癌细胞发生上皮间质转化, 从而促进肝癌细胞的迁移和扩散。Tyr23位点磷酸化的AnxA2除了影响细胞形态学^[24-25], 还可影响活化的Src在细胞膜上的定位过程^[27]。上述研究表明, AnxA2的Tyr23位点磷酸化可影响细胞形态, 促进细胞变形运动和上皮细胞的间质转化, 削弱细胞间黏附并促进其扩散与侵袭。

2.2.2 Tyr磷酸化对AnxA2调控膜结合和运输功能的影响 研究发现, 尼古丁的刺激可以触发嗜铬细胞内AnxA2迅速聚集并且被Tyr23位点磷酸化, Tyr23位点磷酸化的AnxA2与细胞膜中磷脂酰丝氨酸和磷酸的结合能力明显增强, 但其与肌动蛋白的结合能力却被削弱^[28]。在分泌颗粒与细胞膜连接的阶段, AnxA2的Tyr23位点磷酸化可明显影响肌动蛋白微丝的重排, 但对于分泌颗粒与细胞膜连接的具体效果尚不明确^[28]。此外, AnxA2的Tyr23位点磷酸化也是形成细胞膜微区的必要步骤^[28]。这些结果表明, AnxA2的Tyr23位点磷酸化与否对嗜铬细胞的胞吐过程至关重要。

3 外泌体中的AnxA2磷酸化对其功能调控的影响

近年研究发现AnxA2可大量聚集在肿瘤细胞的外泌体中, 如在致癌基因*H-Ras*诱导Madin-Darby犬肾细胞癌变的过程中, 细胞释放的外泌体中AnxA2水平明显加倍^[29]; 在多形胶质母细胞瘤细胞释放的外泌体中, AnxA2是含量最丰富的蛋白, 且编码AnxA2的mRNA被认为是miRNA-1发挥作用的直接靶点^[30]。外泌体中AnxA2的磷酸化对其功能调控的潜在影响也成为比较热门的课题。活性氧(reactive oxygen species, ROS)在肿瘤中发挥着重要作用, 过度累积的ROS会引起细胞的氧化应激反应, 这与肿瘤的发病机制密切相关^[31]。ROS包括羟基、烷氧基、超氧阴离子、单线态氧和过氧化氢^[32]。在过氧化氢的诱导下, AnxA2会随着细胞的氧化应激而大量表达。在大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC12细胞)中, 过氧化氢可诱导细胞核内被磷酸化的AnxA2快速且短暂地去磷酸化, 却促进细胞质中AnxA2发生Tyr23位点磷酸化, 且伴随肌动蛋白的重构及细胞形态的改变^[33]。此外, 过氧化氢还刺激PC12细胞释放大量外泌体,

Tyr23 位点磷酸化的 AnxA2 也被包含在外泌体中,进而被释放至细胞外^[33]。有研究进一步发现,如果用这些外泌体孵育 PC12 细胞 2 h,再将其与未经处理的 PC12 细胞均暴露在过氧化氢中 15 min 后,经外泌体孵育后的细胞质中 Tyr23 位点磷酸化的 AnxA2 表达量较对照组增加了约 1 倍^[34]。这意味着从应激细胞中分离出的外泌体也可向细胞传递保护信息,从而提高细胞对过氧化氢的耐受程度,以此提高细胞生存率^[34]。

4 AnxA2 磷酸化和疾病

4.1 AnxA2 磷酸化与肿瘤 AnxA2 磷酸化通常与细胞的转移和侵袭有关。在正常肝脏和慢性肝炎组织中几乎检测不到 AnxA2,但在肝癌尤其是低分化肝癌中,总 AnxA2 和 Tyr23 位点磷酸化的 AnxA2 的表达量均显著升高^[35]。如前所述,Tyr23 位点磷酸化的 AnxA2 可通过参与细胞膜附近的肌动蛋白微丝重排,改变细胞形态和运动,使细胞更易扩散;而 CD147 分子抑制 AnxA2 的 Tyr23 位点磷酸化后可激活 Rac 信号通路,通过促使上皮间质转化促进肝癌细胞的扩散^[26]。此外,Ser11 位点磷酸化的 AnxA2 去磷酸化以及其与 S100A10 的结合都被认为是 AnxA2 在细胞外表面定位的必要条件,而细胞外定位的 AnxA2 可高效介导 tPA 与纤溶酶原的结合,使纤溶酶原转化为纤溶酶的效率提高数十倍,大量的纤溶酶不仅可以迅速降解细胞外基质,还有效地激活基质金属蛋白酶,从而对乳腺癌细胞的增殖和迁移侵袭产生显著的促进作用^[36]。

4.2 AnxA2 磷酸化与离子通道相关的疾病 Ser11 位点磷酸化的 AnxA2 的去磷酸化与气道上皮和肠上皮中 CFTR^[17]和瞬时受体阳离子通道亚家族 V 成员 6 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6; TRPV6)^[10]离子通道的正常功能有关,因此可对上皮功能产生影响。上皮细胞中离子分泌和再吸收之间的平衡决定了呼吸道和肠道表面液体层的高度,进而驱动黏液、液体和细菌离开呼吸道和肠道,从而避免大量呼吸道及消化道疾病的产生。Ser11 位点磷酸化的 AnxA2 阻碍异源四聚体的组成,故无法与 CFTR 结合,CFTR 的功能则被显著减弱,受其调控的氯离子通道失活,引起黏膜上皮细胞的电解质跨膜转运障碍,最终导致囊性纤维化^[17]。此外,AnxA2 的 Tyr23 位点

磷酸化有助于维持肾小管上皮细胞中钠钾泵的正常功能,钠钾泵的功能减弱会引起大量盐分的流失,严重影响体内电解质稳态,而钠钾泵的过度活跃又可能引起高血压^[37]。

4.3 AnxA2 磷酸化与神经内分泌疾病 AnxA2 磷酸化可明显影响 AnxA2 在细胞外分泌过程中的功能,包括聚集分泌颗粒、连接颗粒与细胞膜及促进颗粒的释放等。分泌颗粒与细胞膜融合及颗粒内容物的释放是细胞迁移、创伤修复、神经传递、激素分泌等多种细胞功能的基础过程,故 AnxA2 的磷酸化对神经内分泌过程也有着极为重要的影响^[11]。在人体中,嗜铬细胞是肾上腺素产生和释放的主要来源,决定着儿茶酚胺的释放。嗜铬细胞瘤是较常见的神经内分泌肿瘤,可由于自身分泌过多的儿茶酚胺而引发头痛、大汗和心动过速等症状,导致使患者心率增快,体循环阻力增大,静脉顺应性降低,进而导致可危及生命的心血管并发症^[38]。目前普遍认为,AnxA2 的磷酸化与嗜铬细胞瘤的发病密切相关,但具体机制仍有待进一步研究。

4.4 AnxA2 磷酸化与血管性病变 AnxA2-S100A10 异源四聚体可有效促进纤溶酶的产生,降解细胞外基质^[16]。有学者发现被 Tyr23 位点磷酸化的 AnxA2 抗体孵育过的人脐静脉内皮细胞的管样形成能力明显下降^[39]。此外,在视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 的发病机制中,AnxA2 的磷酸化也发挥着重要影响。当 AnxA2-S100A10 异源四聚体在视网膜血管内皮细胞膜内表面定位后,Src 诱导 AnxA2 的 Tyr23 位点磷酸化可有效引导异源四聚体转移至细胞外表面,类似其在肿瘤细胞中产生的影响,异源四聚体作为纤溶酶原和 tPA 的细胞表面受体,在高效介导纤溶酶原与 tPA 后极大提升了纤溶酶的产生效率,进而迅速降解血管内皮细胞外基质并诱发 RNV,最终导致包括糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变等在内的致盲性眼病^[40]。

5 小结

AnxA2 为一种多功能蛋白,其功能和与配体之间复杂的相互作用成为众多学者研究的对象,而 AnxA2 的磷酸化对其功能调控的诸多影响更成为热点话题。Ser11、Ser25 和 Tyr23 是最主要的 3 个磷酸化位点。AnxA2 的 Ser 磷酸化主要影响其与

分泌颗粒的聚集和连接, Ser11 位点磷酸化可影响其与 S100A10 的结合, Ser25 位点磷酸化可影响与 mRNA 的结合; 而 AnxA2 的 Tyr23 位点磷酸化主要影响其在肌动蛋白动力学中的作用。3 个位点磷酸化作用既有区别又紧密联系且彼此影响, 在不同的生理病理过程中可表现为相互协同或相互拮抗, 从而使 AnxA2 发挥强大而广泛的功能。近年来在肿瘤细胞外泌体中发现大量磷酸化的 AnxA2, 对 AnxA2 磷酸化的研究范围也从细胞内拓展至细胞外。除肿瘤学科外, 内分泌、消化、眼科等众多学科也纷纷加入研究 AnxA2 及其磷酸化的行列, 并获得令人瞩目的成绩, 这也极大地提升了 AnxA2 及其磷酸化在临床医学中的影响力, 并对目前许多疾病的治疗提供了新的启示。然而, 目前对 AnxA2 及其磷酸化的研究尚处于初级阶段, 人们关于 AnxA2 磷酸化的影响及不同位点磷酸化之间的相互作用均还存在争议和疑问, 仍需要进一步深入研究, 而对于研究成果向临床的转化更是任重道远。

[参考文献]

- [1] SCHLOER S, PAJONCZYK D, RESCHER U. Annexins in translational research: hidden treasures to be found[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19. pii: E1781. doi: 10.3390/ijms19061781.
- [2] GRINDHEIM A K, SARASTE J, VEDELER A. Protein phosphorylation and its role in the regulation of Annexin A2 function[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(11 Pt A): 2515-2529.
- [3] TEIJEIRO J M, ROLDÁN M L, MARINI P E. Annexin A2 and S100A10 in the mammalian oviduct[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 363: 567-577.
- [4] YANG W, MEI F C, CHENG X. EPAC1 regulates endothelial annexin A2 cell surface translocation and plasminogen activation[J]. *FASEB J*, 2018, 32: 2212-2222.
- [5] TAYLOR J R, FERNANDEZ D J, THORNTON S M, SKEATE J G, LÜHEN K P, DA SILVA D M, et al. Heterotetrameric annexin A2/S100A10 (A2t) is essential for oncogenic human papillomavirus trafficking and capsid disassembly, and protects virions from lysosomal degradation[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11642. doi: 10.1038/s41598-018-30051-2.
- [6] KUMAR A, KUHN L T, BALBACH J. In-cell NMR: analysis of protein-small molecule interactions, metabolic processes, and protein phosphorylation[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20. pii: E378. doi: 10.3390/ijms20020378.
- [7] LOU Y, YU Y, XU X, ZHOU S, SHEN H, FAN T, et al. Long non-coding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by inhibiting ANXA2 phosphorylation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 1873-1884.
- [8] CHEN C Y, LIN Y S, CHEN C H, CHEN Y J. Annexin A2-mediated cancer progression and therapeutic resistance in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2018, 25: 30. doi: 10.1186/s12929-018-0430-8.
- [9] YUAN J, YANG Y, GAO Z, WANG Z, JI W, SONG W, et al. Tyr23 phosphorylation of AnxA2 enhances STAT3 activation and promotes proliferation and invasion of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164: 327-340.
- [10] BORTHWICK L A, NEAL A, HOBSON L, GERKE V, ROBSON L, MUIMO R. The annexin 2-S100A10 complex and its association with TRPV6 is regulated by cAMP/PKA/CnA in airway and gut epithelia[J]. *Cell Calcium*, 2008, 44: 147-157.
- [11] GABEL M, CHASSEROT-GOLAZ S. Annexin A2, an essential partner of the exocytotic process in chromaffin cells[J]. *J Neurochem*, 2016, 137: 890-896.
- [12] CHASSEROT-GOLAZ S, VITALE N, UMBRECHT-JENCK E, KNIGHT D, GERKE V, BADER M F. Annexin 2 promotes the formation of lipid microdomains required for calcium-regulated exocytosis of dense-core vesicles[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16: 1108-1119.
- [13] AYALA-SANMARTIN J, GOUACHE P, HENRY J P. N-terminal domain of annexin 2 regulates Ca²⁺-dependent membrane aggregation by the core domain: a site directed mutagenesis study[J]. *Biochemistry*, 2000, 39: 15190-15198.
- [14] BRANDHERM I, DISSE J, ZEUSCHNER D, GERKE V. cAMP-induced secretion of endothelial von Willebrand factor is regulated by a phosphorylation/dephosphorylation switch in annexin A2[J]. *Blood*, 2013, 122: 1042-1051.
- [15] HOLTHENRICH A, GERKE V. Regulation of von-Willebrand factor secretion from endothelial cells by the annexin A2-S100A10 complex[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19. pii: E1752. doi: 10.3390/ijms19061752.
- [16] HEDHLI N, FALCONE D J, HUANG B, CESARMAN-MAUS G, KRAEMER R, ZHAI H, et al. The annexin A2/S100A10 system in health and disease: emerging paradigms[J/OL]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 406273. doi: 10.1155/2012/406273.
- [17] BORTHWICK L A, MCGAW J, CONNER G, TAYLOR C J, GERKE V, MEHTA A, et al. The formation of the cAMP/protein kinase A-dependent annexin 2-S100A10 complex with cystic fibrosis conductance regulator protein (CFTR) regulates CFTR channel function[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18: 3388-3397.
- [18] AUKRUST I, HOLLÅS H, STRAND E, EVENSEN L,

- TRAVÉ G, FLATMARK T, et al. The mRNA-binding site of annexin A2 resides in helices C-D of its domain IV[J]. *J Mol Biol*, 2007, 368: 1367-1378.
- [19] VEDELER A, HOLLÁS H, GRINDHEIM A K, RADDUM A M. Multiple roles of annexin A2 in post-transcriptional regulation of gene expression[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2012, 13: 401-412.
- [20] AUKRUST I, ROSENBERG L A, ANKERUD M M, BERTELSEN V, HOLLÁS H, SARASTE J, et al. Post-translational modifications of Annexin A2 are linked to its association with perinuclear nonpolysomal mRNP complexes[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7: 160-173.
- [21] GRINDHEIM A K, HOLLÁS H, RAMIREZ J, SARASTE J, TRAVÉ G, VEDELER A. Effect of serine phosphorylation and Ser25 phospho-mimicking mutations on nuclear localisation and ligand interactions of annexin A2[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426: 2486-2499.
- [22] CARON D, BOUTCHUENG-DJIDJOU M, TANGUAY R M, FAURE R L. Annexin A2 is SUMOylated on its N-terminal domain: regulation by insulin[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589: 985-991.
- [23] HAYES M J, SHAO D, BAILLY M, MOSS S E. Regulation of actin dynamics by annexin 2[J]. *EMBO J*, 2006, 25: 1816-1826.
- [24] RESCHER U, LUDWIG C, KONIETZKO V, KHARITONENKOV A, GERKE V. Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 13): 2177-2185.
- [25] DE GRAAUW M, TIJDENS I, SMEETS M B, HENSBERGEN P J, DEELDER A M, VAN DE WATER B. Annexin A2 phosphorylation mediates cell scattering and branching morphogenesis via cofilin activation[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 1029-1040.
- [26] CUI H Y, WANG S J, MIAO J Y, FU Z G, FENG F, WU J, et al. CD147 regulates cancer migration via direct interaction with Annexin A2 and DOCK3- β -catenin-WAVE2 signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 5613-5629.
- [27] HAYES M J, MOSS S E. Annexin 2 has a dual role as regulator and effector of v-Src in cell transformation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 10202-10210.
- [28] GABEL M, DELAVOIE F, ROYER C, TAHOULY T, GASMAN S, BADER M F, et al. Phosphorylation cycling of Annexin A2 Tyr23 is critical for calcium-regulated exocytosis in neuroendocrine cells[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019. pii: S0167-4889(18)30542-1. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.12.013.
- [29] TAURO B J, MATHIAS R A, GREENING D W, GOPAL S K, JI H, KAPPE A, et al. Oncogenic H-ras reprograms Madin-Darby canine kidney (MDCK) cell-derived exosomal proteins following epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12: 2148-2159.
- [30] BRONISZ A, WANG Y, NOWICKI M O, PERUZZI P, ANSARI K, OGAWA D, et al. Extracellular vesicles modulate the glioblastoma microenvironment via a tumor suppression signaling network directed by miR-1[J]. *Cancer Res*, 2014, 74: 738-750.
- [31] PRASAD S, GUPTA S C, TYAGI A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: role of antioxidative nutraceuticals[J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 95-105.
- [32] ZOU Z, CHANG H, LI H, WANG S. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy[J]. *Apoptosis*, 2017, 22: 1321-1335.
- [33] GRINDHEIM A K, HOLLÁS H, RADDUM A M, SARASTE J, VEDELER A. Reactive oxygen species exert opposite effects on Tyr23 phosphorylation of the nuclear and cortical pools of annexin A2[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129: 314-328.
- [34] GRINDHEIM A K, VEDELER A. Extracellular vesicles released from cells exposed to reactive oxygen species increase annexin A2 expression and survival of target cells exposed to the same conditions[J/OL]. *Commun Integr Biol*, 2016, 9: e1191715. doi: 10.1080/19420889.2016.1191715.
- [35] MOHAMMAD H S, KUROKOHCHI K, YONEYAMA H, TOKUDA M, MORISHITA A, JIAN G, et al. Annexin A2 expression and phosphorylation are up-regulated in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33: 1157-1163.
- [36] CHAUDHARY P, THAMAKE S I, SHETTY P, VISHWANATHA J K. Inhibition of triple-negative and Herceptin-resistant breast cancer cell proliferation and migration by Annexin A2 antibodies[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111: 2328-2341.
- [37] DATHE C, DAIGELER A L, SEIFERT W, JANKOWSKI V, MROWKA R, KALIS R, et al. Annexin A2 mediates apical trafficking of renal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 9983-9997.
- [38] DIAZ B, ELKBUZIA, EHRHARDT J D Jr, MCKENNEY M, BONEVA D, HAI S. Pheochromocytoma-related cardiomyopathy presenting as broken heart syndrome: case report and literature review[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2019, 55: 7-10.
- [39] RADDUM A M, EVENSEN L, HOLLÁS H, GRINDHEIM A K, LORENS J B, VEDELER A. Domains I and IV of annexin A2 affect the formation and integrity of *in vitro* capillary-like networks[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e60281. doi: 10.1371/journal.pone.0060281.
- [40] LIMA E SILVA R, SHEN J, GONG Y Y, SEIDEL C P, HACKETT S F, KESAVAN K, et al. Agents that bind annexin A2 suppress ocular neovascularization[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225: 855-864.