

# 迁移体的研究进展

梁宸源<sup>1</sup>, 程 功<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院心内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月7日; 录用日期: 2024年5月1日; 发布日期: 2024年5月8日

## 摘 要

迁移体是一种新的胞外细胞器。当细胞发生定向迁移时, 在细胞后面会出现回缩纤维, 迁移体就位于回缩纤维末端或分叉处。当回缩纤维断裂, 迁移体随之发生渗漏或者破裂, 里面的内容物被释放到细胞外。作为一种胞外的膜性细胞器, 迁移体可以将细胞的内容物运送到细胞外, 分泌到胞浆或者被周围细胞吸收。研究证实, 迁移体在细胞间的通讯、mRNA横向传递以及线粒体的质控方面有着重要作用。本篇综述总结了迁移体的发现过程、发生机制以及迁移体最新的研究进展。本综述还对迁移体的研究前景进行展望, 希望能更进一步探究迁移体的作用。

## 关键词

迁移体 细胞器 囊泡

# Advances in Migrators Research

Chenyuan Liang<sup>1</sup>, Gong Cheng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Graduate Studies, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 7<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 1<sup>st</sup>, 2024; published: May 8<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Migrators are a new type of extracellular organelle. When cells undergo directed migration, retracted fibers appear behind the cells, and the migrating body is located at the end or fork of the retracted fibers. When the retracted fibers break, the migrating material leaks or ruptures, and the contents inside are released outside the cell. As an extracellular membranous organelle, migratory cells can transport cellular contents to the outside of the cell, secrete them into the cytop-

\*通讯作者。

文章引用: 梁宸源, 程功. 迁移体的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 88-94.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451400

lasm, or be absorbed by surrounding cells. Research has confirmed that transfersomes play important roles in intercellular communication, mRNA lateral transmission, and mitochondrial quality control. This review summarizes the discovery process, mechanism of migration, and the latest research progress on migration. This review also looks forward to the research prospects of migration agents, hoping to further explore the role of migration agents.

## Keywords

### Vesicles of Migrating Organelles

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2014年清华大学俞立教授团队首次发现并提出定向迁移的细胞能够产生新的胞外细胞器——迁移体。当细胞在迁移时,回缩纤维会从细胞的后面被拉出,迁移体位于纤维的分叉或者末梢处。细胞移动之后,回缩纤维发生断裂,迁移体渗漏或者破裂,将其内容物释放到细胞外,被周围细胞或基质吸收。迁移体的形成依赖于细胞迁移[1]。最近的研究发现迁移体在迁移细胞中发挥着重要的生理作用,参与多种疾病的病理机制、胚胎发育、肿瘤细胞转移、免疫反应。

## 2. 迁移体的发现

俞立教授2012年在透射电子显微镜下无意观察到发生定向迁移的细胞后面存在一些特殊的囊泡,这些囊泡内部包含了多个小囊泡(一般少于10,个别会有10~300个),类似石榴状结构(PLS)。出于好奇,他们决定着手研究对于这一未知的结构。马亮等发现当细胞迁移后,回缩纤维断裂,PLS破裂,囊泡内内容物被周围细胞吸收[1]。延迟成像显示当细胞向前迁移时,会在后面留下回缩纤维网络,在细胞离开其原始位置大约40分钟后,PLS开始出现在回缩纤维的尖端或交叉点上。定量质谱分析和梯度离心后发现PLS上富集的蛋白质与细胞粘附、脂质分解、蛋白质糖基化和糖蛋白代谢等功能相关,而使用Tetraspan4蛋白标记能够很好地显示PLS的分布和回缩纤维的定位,并且基本符合细胞的迁移路径。马亮等人发现迁移细胞在纤维粘连蛋白涂层的培养皿中移动速度快于正常培养皿,PLS数量也明显增加。采用对照实验发现细胞的迁移与PLS的形成密切相关[2],因此将PLS命名为迁移体(migrasome)。

马亮等人在小鼠和大鼠的眼、肺、肠等器官中,也发现了迁移体样结构。经过对比确认前述发现的迁移体样结构与体外培养的迁移体具有相似的结构特征,故认为迁移体可能不是在体外培养基上产生的特殊的人造物。该研究确认细胞可以通过迁移体的途径将胞质成分释放到细胞外空间,当迁移体发生渗漏、破裂,胞质成分最终被周围细胞和环境吸收,作者将这一释放胞内内容物的机制命名为迁移性胞吐(migracytosis)。但迁移体在细胞间的通讯功能还需要进一步研究,迁移体在体内能否存在也需要研究出检测迁移体的特异标记物和探针来进行确认。

## 3. 迁移体的标记物

目前检测细胞外囊泡最常用的方法是使用标记蛋白,可以在复杂的生物样本中准确识别确定细胞外囊泡,为检测提供了极大的便利性。已经确定Tetraspan4可以作为迁移体特异的标记物[3],但是转染时

间长, 操作复杂且难度高, 同时过表达 Tetraspan4 会促进迁移体形成, 产生伪影。陈丽莲等通过质谱分析大范围筛选, 发现小麦胚凝集素(WGA), 一种与唾液酸和 N-乙酰-D-葡萄糖胺 2 特异结合的凝集素[4], 在活细胞中可以标记迁移体, 并且在迁移体上的富集程度远大于回缩纤维, WGA 可以在已知的能形成迁移体所有的细胞中进行标记。她们确定了 WGA 作为标记物的最适工作环境, 可以延长成像时间, 以便于观察, 发现添加 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  纤维蛋白的培养基是形成迁移体的最适培养基。

研究证实 TSPAN4 和整合素能够在迁移体上聚集[1], 是迁移体重要的标记物, 但这两种蛋白也存在于外泌体, 很难在生化反应上区分这两种结构。吴丹妮等[5]使用串联质谱和定量质谱相结合的方法确定迁移体和外泌体有 158 个蛋白质重叠, 并筛选出仅在迁移体上富集的 4 个只定位于迁移细胞的迁移体的蛋白质标记物, NDST1 (双功能硫酸乙酰肝素 N-脱乙酰化酶/N-磺酸转移酶 1), PIGK (磷脂酰肌醇糖锚生物合成, K 类), CPQ (羧肽酶 Q), EOGT (EGF 结构域特异性 O-连接 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶)。利用这四个特异标记物, 使用 western blotting 就可以进行分析快速确定迁移体的存在。她们确认在人的血清中存在迁移体[5]。该研究确定了一组与临床样本适应的迁移体的检测标记物, 并在未来的迁移体相关的疾病研究具有重要意义, 为迁移体的研究开辟新的途径。该研究同时也提出新的问题, 迁移体在循环系统由何种细胞产生, 发挥什么作用, 是否与某些疾病的机制、早期诊断和治疗应用有关, 这些都有待进一步探究。

## 4. 迁移体的形成分子调控机制

### 4.1. 胆固醇和 TSPAN4 介导迁移体的生成

黄玉伟等[6]发现 TSPAN4 的过表达以一种剂量依赖的方式促进了迁移体的形成, 敲除 TSPAN4 基因后会抑制胃癌细胞和大鼠肾脏细胞中迁移体的形成, 并且抑制胆固醇的表达, 迁移体的形成也受到抑制。所有的 Tetraspanins 都有四个跨膜区, 它们形成直径约为 100 nm 的 Tetraspanin 微域 TEMs [7], 富集多种蛋白质和胆固醇[8] [9]。

他们为了探究迁移体的形成机制, 建立一个体外系统模拟了迁移体的形成过程。在这个系统中制备了包埋 TSPAN4 的蛋白脂质体, 在电流刺激下融合产生了含有 TSPAN4 和胆固醇的巨型单层囊泡, 使用注射器针尖在囊泡周围产生液体流动提供机械牵拉力, 促使回缩纤维形成以模拟细胞迁移, 通过这种方式, 成功产生了迁移体, 并且发现 TSPAN4 和胆固醇都聚集在重构的迁移体上。他们又通过改进体外迁移体形成系统, 使用玻璃针直接在膜上的一个点施加机械力替代液体流动力, 牵拉囊泡膜产生回缩纤维。只有当囊泡膜含有 TSPAN4 时, 多个微域才能自发聚集形成大结构域, 在膜上膨胀形成类似于迁移体的结构, 而没有 TSPAN4 或胆固醇的单层囊泡则不能形成类似迁移体的结构。通过这两个体外系统证实胆固醇和 TSPAN4 是微域形成所必需的, 而微域是形成迁移体所必需的。

Michael 等[6]根据体外构建的单个迁移体开发出一个膜成形转化过程的模型, 该模型表明, 如果组装的富含 TSPAN4 的大结构域的弯曲刚性高于膜的其余部分, 大结构域会自动膨胀为迁移体。通过原子力显微镜(AFM)直接测量弯曲模量得出, 与回缩纤维相比, 大结构域处膜的弯曲刚度提高了 5 到 10 倍, 与数学模型一致。该研究确定胆固醇和 TSPAN4 是迁移体的形成所必需的, 进一步研究了迁移体的发生机制和分子基础, 为后续迁移体的调控研究奠定基础。

### 4.2. 整合素和细胞外基质在迁移体形成过程中的作用

在迁移小体形成过程中, 回缩纤维从迁移细胞的后方被拉出, 意味着回缩纤维必须附着在细胞外基质(ECM)上。整合素是由两个亚基组成的异源二聚体跨膜蛋白, 负责连接细胞膜和细胞外基质。哺乳动物中的整合素有 18 种  $\alpha$  亚基和 8 种  $\beta$  亚基, 而不同的整合素能够特异结合不同的细胞外基质蛋白[10]。

吴丹妮等[11]发现整合素  $\alpha 5$  和  $\beta 1$  亚基特异性存在于迁移体上。在迁移小体形成之前, 整合素会短暂附着在回缩纤维并很快消失, 可能是为迁移小体形成提供粘附位点。整合素位于迁移体底部, 将迁移体固定在细胞外基质上。进一步研究发现在不同的 ECM 蛋白的培养基上迁移体的形成的数量不同, 其中大鼠肾脏细胞上的迁移体的形成依赖于整合素  $\alpha 5$ -纤维连接蛋白的配对结合, 仓鼠卵巢细胞上的迁移体形成依赖于整合素  $\alpha 1$ -IV 型胶原的配对结合, 因此研究者认为迁移体的形成与整合素-细胞外基质蛋白特异配对有关。由于整合素只存在于迁移体, 未来的研究中整合素也许可以作为迁移体更特异的标记物。

### 4.3. ROCK1 是迁移体形成的调控因子

卢普忠等[12]利用化学遗传等方法筛选出抑制迁移体形成的化合物及其蛋白质标记物。他们发现化合物 SAR407899 对迁移体形成的有显著抑制作用。SAR407899 是 ROCK1 和 ROCK2 基因的抑制剂, 该基因与癌症的侵袭有关。之前的研究发现敲除 ROCK1 基因, 会影响细胞迁移[13]。研究人员证实迁移体的形成受 ROCK1 与纤连蛋白粘附产生的牵引力作用的调节。SAR407899 可以在不减少回缩纤维形成的情况下干扰迁移体的形成。ROCK1 通过调节细胞与纤维连接蛋白的粘附, 在介导迁移体形成过程中发挥重要作用。

## 5. 迁移体的功能

### 5.1. 细胞间信息传递

由于斑马鱼光学清晰度高, 胚胎易于观察并且胚胎发育过程中存在迁移行为, 蒋东等[14]首次在斑马鱼胚胎中成功观察到迁移体和回缩纤维的存在, 这是第一次在活体内发现迁移体。研究人员使用扫描电镜 3D 成像确产生于原肠胚分裂期间的迁移体, 基本都分布在卵黄囊侧的内胚层与中胚层之间的区域。

利用整合素  $\beta 1$  和 TSPAN4a/7 基因敲除的斑马鱼, 研究者发现迁移体的形成明显受到抑制, 并且斑马鱼胚胎发育会出现器官形态偏侧缺陷和偏侧缺损。通过外源注射从野生型胚胎中分离提纯的迁移体可以挽救发育缺陷, 证实 TSPAN4 和 TSPAN7 是通过调节迁移体的形成在胚胎发育中发挥作用。

质谱分析发现迁移体内富集多种信号分子, 包括转化生长因子  $\beta 2$ 、白细胞介素  $1\beta$ 、CXCL12b、CXCL12a 等。趋化因子 CXCL12 在斑马鱼器官形态发生中起重要作用[15], CXCL12a 基因敲除的斑马鱼器官形态会发生偏侧缺损, 与 TSPAN4 和 TSPAN7 基因敲除的斑马鱼形态基本一致。研究者将纯化的野生型胚胎中的迁移体注射到 CXCL12a 突变的斑马鱼胚胎中, 挽救了器官形态发生过程中的偏侧缺陷。前述实验证明在原肠胚形成过程中, 迁移体可以作为趋化因子 CXCL12a 的来源, 在胚胎发育中发挥重要作用, 并且需要 TSPAN4 和 TSPAN7 参与。

库普弗囊泡是由一群背侧前体细胞(DFCs)的细胞发育而来的具有纤毛的器官, 在斑马鱼胚胎发育的左右不对称结构中有重要作用[16]。在 TSPAN4 和 TSPAN7 基因敲除的胚胎中, 库普弗囊泡体积变小, 纤毛变少, 而当外源注射野生型斑马鱼胚胎来源的迁移体后, 库普弗囊泡形态恢复。敲除 CXCL12a 基因的斑马鱼胚胎中库普弗囊泡的结构也受到严重影响。证实迁移体是通过提供趋化因子 CXCL12a 介导库普弗囊泡的形成, 从而调节胚胎的偏侧发育。

背侧前体细胞在发育过程中紧密聚集在一起, 与其他胚层细胞完全不同。研究人员发现在有迁移体缺陷的胚胎中, 背侧前体细胞在迁移过程中分散, 不能到达目的地, 而富集在胚胎胚质的空腔区域内的迁移体能将迁移的 DFCs 引导到胚胎中正确的区域, 证实迁移体作为 DFCs 的趋化分子在胚胎发育中发挥重要作用。

该研究确立了迁移体作为一种新型的信号传递机制, 在其内部富含多种信号分子, 迁移体可以将信号分子运输到特定的位置, 然后以同步的方式从迁移体中释放出来。通过这种方式, 可以建立具有特定

空间和时间限制的组合信号, 从而产生编码胚胎发育组织所需的复杂信息[14]。可以预见的是, 迁移体在炎性反应、肿瘤增值、纤维化等疾病的生理病理过程中应该也担负重要作用, 等待着进一步的探究发现。

## 5.2. 迁移体通过侧向转移 mRNA 和蛋白质对受体细胞进行修饰

朱明丽等[17]发现迁移体可以被特异性核酸染色剂染色, 使用 RNA 水解酶后处理迁移体内的信号减少, 而添加 RNA 水解酶抑制剂后信号增强, 证明迁移体内部存在 RNA。研究人员从成纤维细胞 L929 中分离纯化迁移体, 测序分析发现与外泌体含有大量短链 RNA 不同, 主要是与新陈代谢、细胞内转运、细胞连接、囊泡融合、亚细胞和膜结构的组装等功能相关的长链 mRNA。其中 Pten mRNA 是迁移体中含量最高的 mRNA, 存在完整的 Pten 蛋白编码序列。将 L929 细胞中纯化的迁移体注射到 U87-MG、MDA-MD-468 和 PC3 等肿瘤系细胞中(因移码突变不能表达 Pten 蛋白), 在这些细胞内检测到 Pten 蛋白。用蛋白酶 K 处理提纯的迁移体, Pten 蛋白可以被完全分解, 但在受体细胞中仍然检测到 Pten 蛋白, 证明了 Pten mRNA 被转移至受体细胞后可以翻译。由于 Pten 蛋白的增加可以抑制 P-Akt 信号进而抑制癌细胞的增殖[18] [19], 将野生型和 PtenKO 细胞的纯化迁移体分别加入到 MDA-MB-468 细胞后, 发现野生型细胞的迁移体能够抑制癌细胞的增殖, 证明通过迁移体横向转运的 mRNA 和蛋白可以在细胞间发挥一定的生理作用。

该研究证实, 迁移体内含有的 mRNA 和蛋白质, 可以横向转移到受体细胞中, mRNA 能够在受体细胞内翻译成蛋白质, 从而发挥重要作用。mRNA 和蛋白质的在细胞间横向转移可能是迁移体发挥其生理功能的重要机制。随着对于迁移体的功能机制的进一步研究, 我们有理由相信迁移体在细胞间承担着重要作用, 不过对于 mRNA 的遴选和转运机制还需进一步研究, 也需要进一步的研究确认这一现象能否在体内发生。

## 5.3. 迁移体在线粒体质量控制中的作用

受损的线粒体需要被清除出细胞, 以维持细胞稳态[19]。迁移性胞吐 mitocytosis, 是一种由迁移体介导的线粒体质量控制过程。当线粒体处于轻微应激状态, 受损的线粒体形成管状向外延伸, 在质膜附近碎裂, 随后移动到迁移体中被清除[20]。迁移性胞吐是迁移细胞重要的线粒体质量控制机制, 将线粒体稳态与细胞迁移联系起来。研究人员已经证明在中性粒细胞和巨噬细胞中迁移性胞吐是维持线粒体稳态和细胞存活必需的[21]。

使用氧化磷酸化解偶联剂 CCCP 可以造成线粒体损伤, 特异染色后发现损伤的线粒体在细胞外定位于迁移体, 焦海峰等[20]将含有线粒体的迁移体称作 mitosomes。使用去铁酮(DFP)、抗霉素 A 和寡霉素等线粒体应激源在其他细胞都能诱发迁移性胞吐。动力蛋白 Dynein 可以介导线粒体的内向运输, 使其远离胞膜。当敲除 Dynein, 即使未经 CCCP 处理, 也会促进线粒体的迁移性胞吐过程。受损的线粒体会减少与 Dynein 结合来减少内向运动。使用抗霉素 A 处理细胞, 在回缩纤维初始处的大多数线粒体都带有高 ROS 和低膜电位, 表明线粒体损伤发生在迁移性胞吐之前。将正常和编码电子转移链蛋白基因突变的线粒体混合注入受体细胞, 发现突变的线粒体集中分布在迁移体中, 证明迁移性胞吐能够选择性清除功能受损的线粒体。过表达 TSPAN4/9 可以促进细胞迁移[6], 线粒体低膜电位状态会被抑制, 而敲除 Dynein 促进线粒体向胞膜移动, 低膜电位也会被抑制, 证明迁移性胞吐可以避免细胞处于线粒体受损状态, 并维持线粒体和细胞稳态。同时驱动蛋白 KIF5B 介导线粒体朝向质膜运动, 动力蛋白 Drp1 介导线粒体分裂, MFN1/MFN2 介导线粒体与质膜的融合, 肌球蛋白 Myo19 用于连接线粒体和肌动蛋白从而粘附于质膜, 与 Dynein 相互协同在迁移性胞吐维持线粒体稳态过程中发挥重要作用。

与静止细胞相比, 迁移细胞需要消耗更多的能量, 也就存在更高的线粒体应激负荷[21]。因此, 迁移

细胞需要额外的机制来减轻线粒体应激负荷。迁移性胞吐是迁移细胞线粒体质量控制的选择机制, 将线粒体稳态与细胞迁移紧密结合。迁移性胞吐和线粒体自噬[22]协同维持迁移细胞内线粒体质量。迁移性胞吐处理的是生理条件下经常发生的轻度线粒体损伤, 而与溶酶体相关的线粒体自噬反应处理的是与病理条件相关的严重线粒体损伤。受损的线粒体能够触发级联反应, 引发瀑布效应, 对细胞造成永久损伤。虽然迁移性胞吐机制不能够快速清除大量损伤线粒体, 但可以持续不断清除轻度受损的单个线粒体, 维持细胞稳态。

## 6. 前景展望

迁移体的前期研究已经取得重大进展, 确定了 TSPAN4 和胆固醇组成的微域、整合素介导的迁移体与细胞外基质的粘附在迁移体的形成过程中必不可少, 并成功筛选出特异标记物 WGA 和 4 种特异性蛋白质。同时迁移体内部的蛋白质、RNA 等内容物可以进入受体细胞发挥功能。迁移体内还富含多种信号分子, 在处于特定的时空中的细胞上承担重要的细胞间通讯功能。俞立团队最新研究发现迁移体是迁移细胞中的线粒体质量控制机制, 靶向轻微受损的线粒体将其清除出细胞, 维持细胞的稳态。吴家明等[23]利用数字自适应光学断层扫描技术(DAOSLIMIT)发现, 中性粒细胞来源的迁移体在循环系统中可以长时间粘附在血管上, 也能在生成后迅速脱落。由一个中性粒细胞产生的迁移小体可以被其他中性粒细胞吸收。

目前我们对迁移体的理解仍处于起步阶段, 还停留在描述性水平, 许多重要问题仍未得到解答。应该首先考虑迁移体形成和调控的分子生物学机制, 细胞内是否存在控制迁移体形成的信号级联, 这对于未来的研究至关重要。对于迁移体内部小囊泡的认识也需进一步探索[24]。蛋白质和 mRNA 可以通过迁移体在细胞间横向转移, 但它们在体内发挥着什么样的生理或病理作用仍然未知。除了作为线粒体的质控机制, 细胞也许可以利用迁移体作为新的机制来清除其他不需要的物质, 处理受损或有毒的细胞成分, 以维持细胞稳态。

未来对于迁移体的研究也需要可以与临床结合, 因为人血清中存在迁移体[5], 意味着迁移体也许可以成为某些疾病的诊断标志物, 有助于早期诊断和治疗。除了胚胎发育, 其他的生物过程, 包括肿瘤转移、血管生成、伤口愈合和组织再生等, 都高度依赖细胞迁移, 迁移小体可能在这些过程中发挥重要作用。

对于迁移体来说, 目前的研究也许只是冰山一角, 我们仍需要付出更多的努力来获得更多的线索和证据来证明迁移体在体内的重要作用。

## 参考文献

- [1] Ma, L., Li, Y., Peng, J., *et al.* (2015) Discovery of the Migrasome, an Organelle Mediating Release of Cytoplasmic Contents during Cell Migration. *Cell Research*, **25**, 24-38. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.135>
- [2] Rantala, J.K., Pouwels, J., Pellinen, T., *et al.* (2011) SHARPIN Is an Endogenous Inhibitor of Beta1-Integrin Activation. *Nature Cell Biology*, **13**, 1315-1324. <https://doi.org/10.1038/ncb2340>
- [3] Chen, Y., Li, Y., Ma, L., *et al.* (2018) Detection of Migrasomes. In: Gautreau, A., Ed., *Cell Migration. Methods in Molecular Biology*, Vol. 1749, Humana, New York, 43-49. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7701-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7701-7_5)
- [4] Monsigny, M., Roche, A.C., Sene, C., *et al.* (1980) Sugar-Lectin Interactions: How Does Wheat-Germ Agglutinin Bind Sialoglycoconjugates? *European Journal of Biochemistry*, **104**, 147-153. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1980.tb04410.x>
- [5] Zhao, X., Lei, Y., Zheng, J., *et al.* (2019) Identification of Markers for Migrasome detection. *Cell Discovery*, **5**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1038/s41421-019-0093-y>
- [6] Huang, Y., Zucker, B., Zhang, S., *et al.* (2019) Migrasome Formation Is Mediated by Assembly of Micron-Scale Tetraspanin Macrod domains. *Nature Cell Biology*, **21**, 991-1002. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0367-5>
- [7] Charrin, S., Le Naour, F., Silvie, O., *et al.* (2009) Lateral Organization of Membrane Proteins: Tetraspanins Spin Their

- Web. *Biochemical Journal*, **420**, 133-154. <https://doi.org/10.1042/BJ20082422>
- [8] Zuidschewoude, M., Gottfert, F., Dunlock, V.M., *et al.* (2015) The Tetraspanin Web Revisited by Super-Resolution Microscopy. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 12201. <https://doi.org/10.1038/srep12201>
- [9] Le Naour, F., Andre, M., Boucheix, C., *et al.* (2006) Membrane Microdomains and Proteomics: Lessons from Tetraspanin Microdomains and Comparison with Lipid Rafts. *Proteomics*, **6**, 6447-6454. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600282>
- [10] Zaidel-Bar, R. (2013) Job-Splitting among Integrins. *Nature Cell Biology*, **15**, 575-577. <https://doi.org/10.1038/ncb2770>
- [11] Wu, D., Xu, Y., Ding, T., *et al.* (2017) Pairing of Integrins with ECM Proteins Determines Migrasome Formation. *Cell Research*, **27**, 1397-1400. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.108>
- [12] Lu, P., Liu, R., Lu, D., *et al.* (2020) Chemical Screening Identifies ROCK1 as a Regulator of Migrasome Formation. *Cell Discovery*, **6**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0179-6>
- [13] Lock, F.E., Ryan, K.R., Poulter, N.S., *et al.* (2012) Differential Regulation of Adhesion Complex Turnover by ROCK1 and ROCK2. *PLOS ONE*, **7**, e31423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031423>
- [14] Jiang, D., Jiang, Z., Lu, D., *et al.* (2019) Migrasomes Provide Regional Cues for Organ Morphogenesis during Zebrafish Gastrulation. *Nature Cell Biology*, **21**, 966-977. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0358-6>
- [15] Mizoguchi, T., Verkade, H., Heath, J.K., *et al.* (2008) Sdf1/Cxcr4 Signaling Controls the Dorsal Migration of Endodermal Cells during Zebrafish Gastrulation. *Development*, **135**, 2521-2529. <https://doi.org/10.1242/dev.020107>
- [16] Essner, J.J., Amack, J.D., Nyholm, M.K., *et al.* (2005) Kupffer's Vesicle Is a Ciliated Organ of Asymmetry in the Zebrafish Embryo that Initiates Left-Right Development of the Brain, Heart and Gut. *Development*, **132**, 1247-1260. <https://doi.org/10.1242/dev.01663>
- [17] Zhu, M., Zou, Q., Huang, R., *et al.* (2021) Lateral Transfer of mRNA and Protein by Migrasomes Modifies the Recipient Cells. *Cell Research*, **31**, 237-240. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00415-3>
- [18] Cheney, I.W., Johnson, D.E., Vaillancourt, M.T., *et al.* (1998) Suppression of Tumorigenicity of Glioblastoma Cells by Adenovirus-Mediated MMAC1/PTEN Gene Transfer. *Cancer Research*, **58**, 2331-2334.
- [19] Furnari, F.B., Lin, H., Huang, H.-J.S., and Cavenee, W.K. (1997) Growth Suppression of Glioma Cells by PTEN Requires a Functional Phosphatase Catalytic Domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 12479-12484. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.23.12479>
- [20] Jiao, H., Jiang, D., Hu, X., *et al.* (2021) Mitocytosis, a Migrasome-Mediated Mitochondrial Quality-Control Process. *Cell*, **184**, 2896-2910. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.027>
- [21] Yu, S. and Yu, L. (2021) Migrasome Biogenesis and Functions. *The FEBS Journal*, **289**, 7246-7254. <https://doi.org/10.1111/febs.16183>
- [22] Pickles, S., Vigie, P. and Youle, R.J. (2018) Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance. *Current Biology*, **28**, R170-R185. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.004>
- [23] Wu, J., Lu, Z., Jiang, D., *et al.* (2021) Iterative Tomography with Digital Adaptive Optics Permits Hour-Long Intravital Observation of 3D Subcellular Dynamics at Millisecond Scale. *Cell*, **184**, 3318-3332. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.029>
- [24] Yu, L. (2021) Migrasomes: The Knowns, the Known Unknowns and the Unknown Unknowns: A Personal Perspective. *Science China Life Sciences*, **64**, 162-166. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1827-8>