

蛋白质相互作用的生物力学及其应用¹

龙勉

中国科学院力学所国家微重力实验室/生物力学与生物工程中心, 北京 100080

摘要: 细胞表面受体-配体相互作用在诸如炎症反应、肿瘤转移、血栓形成等重要病理生理过程中起着重要作用, 对其相互作用规律的认识不仅有助于理解上述生物学过程, 而且还将为药物设计与评价提供基础。本文基于小系统概率动力学模型和分子相互作用的力学-化学耦合本构关系, 研究了蛋白质间相互作用的反应动力学规律及其作用力对蛋白质复合物解离的影响。采用生物学实验、力学测量和数值模拟相结合的方法考察了分子结构改变对蛋白质结合与解离的影响及其作用力调控规律。主要结果表明: 1. 刚化和/或粗糙化分子载体降低了选择素-配体间正反应率而不影响负反应率; 2. 替代 PSGL-1 分子粘附位点的酪氨酸减小了选择素-PSGL-1 亲和性; 3. 通过 PMA 或 IL-8 诱导 L-选择素水解降低了其负反应率; 4. 外力作用下 EGF 结构域打开出现在选择素-配体复合物解离之前; 5. 降低切变率减少了由整合素 β_2 -ICAM-1 介导的白细胞-黑色素瘤细胞粘附。这些结果不仅深化了对蛋白质相互作用生物力学机制的认识, 而且还为生理流动中细胞粘附的调控提供新的途径。此外, 发展了分子模拟和亲和性定量测试平台用于抗体药物的设计与评价。

关键词: 反应速率; 反应亲和性; 作用力; 键强度; 键寿命

作者简介

龙勉: 男, 博士, 中国科学院力学所研究员, 研究方向: 分子-细胞生物力学, Email: m-long@imech.a.cn.

¹国家自然科学基金 (10332060/30225027)、科技部重大研究计划 (2006CB910303) 资助项目