

β_2 整合素-配體相互作用的生物力學

龍 勉

中國科學院力學研究所 生物力學與生物工程中心/中國科學院 微重力重點實驗室,北京 100190

E-mail: mlong@imech. ac. cn, Tel: 010-82544131

蛋白質間相互作用及其力學化學耦合規律在炎症反應、腫瘤轉移等過程中起着重要的作用^[1]。 β_2 -整合素作為細胞粘附分子(CAM)家族的一類重要分子,其成員 LFA-1 和 Mac-1 與胞間粘附分子(ICAM-1)配體的相互作用可導致血流剪切作用下內皮細胞-白細胞-腫瘤細胞間的聚集和/或粘附,進而促進炎症反應和腫瘤轉移等病理生理過程的發生、發展。LFA-1-ICAM-1 結合導致白細胞在血管內皮上慢速滾動、穩定粘附、爬行,而 Mac-1-ICAM-1 結合卻主要誘導白細胞爬行。同時, β_2 -整合素-ICAM-1 相互作用在調控白細胞-腫瘤細胞聚集動力學中也起到重要作用,不僅可誘導白細胞自身、而且還可促使白細胞-腫瘤細胞間在血流中的聚集、趨邊、以及與血管內皮層的碰撞。然而,LFA-1 和 Mac-1 與其配體 ICAM-1 間的反應動力學行為(快慢、親和性)、外力調控其分子鍵結合與解離的機理(力學-化學耦合)、LFA-1 和 Mac-1 分子的變構動力學過程(微观結構基礎)等尚不清楚。

本文着重探討了 β_2 整合素-ICAM-1 配體作用相關的三個問題:

1)通過整合兩體碰撞、小系統概率動力學、力學-化學耦合等理論與模型,建立了量化剪切流動下細胞間聚集與粘附的分子動力學譜與力譜的生物力學方法^[2,3],進一步完善了細胞間碰撞對上述動力學過程的影響。

2)發展了(氣體驅動)微管吸吮、光镊操控等分子生物力學技術,定量比較了內皮細胞-白細胞-腫瘤細胞(黑色素瘤、乳腺癌)間粘附動力學變化及其分子機制^[4],分析了 LFA-1 和 Mac-1 調控細胞間粘附的反應動力學差異^[5],並探索了血流剪切下 β_2 整合素在促進下游細胞鋪展過程中的作用^[6]。

3)利用分子動力學模擬等方法分析了 LFA-1 與 Mac-1 間構象變化差異及其結構基礎。在上述動力學過程中,LFA-1 的構象變化顯著,不僅存在多個中間功能態、而且具有獨特的變構路徑;Mac-1 的構象則相對穩定^[7]。

上述工作對進一步 LFA-1、Mac-1 與其配體 ICAM-1 間相互作用的生理意義奠定了基礎。未來工作包括:1)分子層面:認識力學因素(分子鍵強度)、生化因素(炎症因子、 Ca^{2+} / Mg^{2+})、多配體共同作用(ICAM-2、JAM-A、JAM-C、RAGE)、結構改變(關鍵氨基酸變異)對 β_2 整合素功能的調控作用。2)細胞層面:闡明白細胞穩定粘附與其上游的細胞捕獲/滾動和下游的爬行/跨膜遷移間的關聯與耦合。3)病理生理層面:認識不同肝系細胞(肝血竇內皮、枯否細胞、星形細胞、肝實質細胞)與外周白細胞/腫瘤細胞的粘附動力學及其分子機制。4)應用層面:以新型生物人工肝系統為長期目標,建立基於肝血竇特定微環境的肝細胞生物反應器,重點關注其中有關生物流體力學與物質輸運調控、力學調控幹細胞向肝細胞分化的難題。

致谢:本文工作主要来源于付长亮、李宁、毛德斌、展冬颖以及吕守芹、章燕等人的贡献。感谢国家自然科学基金(30730032、31230027)、中国科学院“干细胞与再生医学”先导专项(XDA01030102)、国家重点基础研究发展计划(2011CB710904)等项目的资助,以及中国科学院超算中心提供的计算条件。

参考文献:

- [1] Long M. , Sato M. , Lim C. T. , Wu J. H. , Adachi A. , and Inoue Y. 2011. Advances in Experiments and Modeling in Micro- and Nano-Biomechanics—A Mini Review. *Cell. Mol. Bioengi.* , 4(3) : 327-339.
- [2] Liang S. , Fu C. L. , Wagner D. , Guo H. G. , Zhan D. Y. , Dong C. , and Long M. 2008. Two-dimensional kinetics of β_2 -integrin and ICAM-1 bindings between neutrophils and melanoma cells in a shear flow. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* , 294 : C743-C753.
- [3] Fu C. L. , Tong C. F. , Dong D. , and Long M. 2011. Modeling of cell aggregation dynamics governed by receptor-ligand binding under shear flow. *Cell. Mol. Bioengi.* , 4(3) : 427-441.
- [4] Fu C. L. , Tong C. F. , Wang M. L. , Gao Y. X. , Zhang Y. , Lü S. Q. , Liang S. , Dong D. , and Long M. 2011. Determination of binding kinetics of β_2 -integrin and ICAM-1 interactions in melanoma adhesion to leukocytes and endothelial cells. *J. Biol. Chem.* , 286(40) : 34777-34787.
- [5] Li N. , Mao D. B. , Lü S. Q. , Tong C. F. , Zhang Y. , and Long M. 2013. Distinct binding affinities of Mac-1 and LFA-1 in neutrophil activation. *J. Immunol.* , 190(8) : 4371-4381.
- [6] Zhan D. Y. , Zhang Y. , and Long M. 2012. Spreading of human neutrophils onto ICAM-1-immobilized substrate under shear flow. *Chin. Sci. Bull.* , 57(7) : 769-775.
- [7] Mao D. B. , Lü S. Q. , Li N. , Zhang Y. , and Long M. 2011. Conformational stability analyses of alpha subunit I domain of LFA-1 and Mac-1. *PLoS One* , 6(8) : e24188.