

β_2 整合素 LFA-1/ Mac-1 功能差异的分子作用机制

李 宁,毛德斌,佟春芳,杨浩,王曼柳,吕守芹,章 燕,龙 勉*

中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心;中国科学院微重力重点实验室;
中国科学院力学研究所工程化构建与力学生物学北京市重点实验室,北京 100190

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

β_2 整合素 LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen-1, $\alpha_L\beta_2$) 和 Mac-1 (macrophage-1 antigen, $\alpha_M\beta_2$) 是炎症反应中介导中性粒细胞细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) 募集的重要分子,两者结构相似却具有不同的生理功能,前者主要介导 PMN 在血管内皮细胞上的慢速滚动与稳定黏附,而后者主要介导 PMN 在血管内的爬行。为研究 LFA-1 和 Mac-1 如何通过与配体的相互作用在 PMN 募集的不同阶段分别起主导作用,本文运用光镊技术和黏附频率方法,比较了零力下 LFA-1、Mac-1 与其主要配体细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesive molecule 1, ICAM-1) 相互作用的动力学差异,提出了 LFA-1、Mac-1 反应亲和性的差异主要来源于其正反应率差异的规律,并采用定点突变实验验证了分子动力学模拟的预测,提出 LFA-1-S141 和 Mac-1-S144 是影响 LFA-1、Mac-1 配体结合面结构差异及其正反应率差异的关键位点。为量化力学因素对 LFA-1、Mac-1 与配体相互作用的调控规律,运用原子力显微镜技术,测量了不同加载率下, LFA-1、Mac-1 与其配体 ICAM-1 相互作用的断裂力分布,结果表明在不同激活条件下, LFA-1 与 ICAM-1 的断裂力均大于 Mac-1,说明 LFA-1 较 Mac-1 能抵抗较大的外力。此外,本文进一步考察了 ICAM-2、连接黏附分子 (junctional adhesion molecular) JAM-A、JAM-C、糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 等不同配体与 LFA-1 或 Mac-1 相互作用的分子键断裂力,发现 ICAM-2 及 RAGE 与 Mac-1 的断裂力较大,可能对 Mac-1 介导的 PMN 爬行有较大影响。研究结果可为深入理解 PMN 募集的分子机制和调控机理,加强对 β_2 整合素-配体相互作用的生物学功能的认识提供基础。(国家自然科学基金资助项目, Nos. 31230027, 31110103918, 31300776; 国家重点基础研究发展计划, No. 2011CB710904; 国家高技术研究发展计划, No. 2011AA020109; 中国科学院先导专项, No. XDA01030102)

Mathematical modelling of a brain tumour initiation and early development: A coupled model of glioblastoma growth, pre-existing vessel co-option, angiogenesis and blood perfusion

Yan Cai^{1,2,*}, Zhiyong Li^{1,2}, Quan Long^{3*}

1. State Key Laboratory of Bioelectronics, Southeast University, Nanjing 210096, China;
2. School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China;
3. Brunel Institute for Bioengineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UB8 3PH, UK

* E-mail: yancai@seu. edu. cn, quan. long@brunel. ac. uk

We propose a coupled mathematical modelling system to investigate glioblastoma growth in response to dynamic changes in chemical and haemodynamic microenvironments caused by pre-existing vessel co-option, re-