

选择素-配体相互作用的生物力学与技术

龙勉

中国科学院力学所 国家微重力室, 北京 100080 (mlong@imech.ac.cn)

细胞粘附分子相互作用对血细胞聚集、炎症反应、肿瘤转移等过程有重要的生理和病理意义¹。这种作用取决于粘附分子固有的化学动力学性质(如化学反应率、反应亲和性等)。连接两个相对表面之分子键的结合与解离通常发生在有力存在的二维情况下。比如,作为炎症级联反应的第一步,白细胞在毛细血管后静脉内皮层表面的滚动,就被认为是由选择素与配体键特有的快速反应率所致。已有粘附分子相互作用研究主要集中在如下两个方面:1)自Kaplanski等首次报道应用流室技术测量力作用下E-选择素/配体二维反应解离速率以来²,有关受体/配体二维反应动力学的研究工作大量出现。这些研究涉及建立离心技术、微管吸吮技术、微玻璃探针、原子力显微术等方法,采用CD16-IgG、选择素-配体等不同分子系统,利用一阶反应动力学、小系统概率动力学模型、粒子碰撞动力学等理论框架,以获取受体-配体特异性作用的反应率和亲和性等基础数据。2)作用力能够影响粘附分子的结合与解离,正如压力能够影响化学反应速率一样。已有研究应用不同分子系统在较大的力范围内(>100 pN)验证了“滑移键”(Slip bond)模式,即分子键随力增加而减慢。Marshall等首次报道了“逆锁键”(Catch bond)存在的实验证据³,即P-选择素-PSGL-1(P-选择素糖蛋白配体1)^{4,5}解离随力增加而减慢。这些研究丰富了对粘附分子诱导的细胞粘附动力学过程的认识,但进一步需要认识的问题包括:1)分子结构变化(长度、取向、拓扑结构、分子横向分布等)和功能态是如何影响粘附分子相互作用的二维反应动力学?2)作用力的影响规律(如力作用历史、接触/解离速率等)及其物理图谱(如力谱、位谱和能谱)是什么?

为此,本研究组采用生物学实验、力学测试和理论模拟相结合的方法研究细胞粘附分子相互作用。其方法学包括:1)建立在McQuarrie⁶提出并由其他学者⁷⁻¹⁰进一步发展的小系统动力学模型基础上的理论框架;与作用力影响键解离的本构方程^{11,12}相结合,该理论可用于预测外力作用下选择素-配体相互作用的动力学。2)发展微管吸吮、光镊操控、原子力显微、荧光能量共振转移等跨越 10^0 - 10^3 m尺度的先进测试方法;与细胞-分子生物学和免疫学手段相结合,这些技术可用于在细胞-亚细胞-分子水平对选择素-配体相互作用进行测定。3)采用基于原子水平非平衡态物理理论对外力作用下选择素-配体键解离进行力调控分子动力学模拟(SMD),可预测其能谱和构象变化。

应用上述方法和技术手段,本研究组着重考察如下两个科学问题:

- (一) 选择素-配体反应的结构-功能关系:研究了不同配体表达细胞、选择素不同取向与长度、P-选择素糖蛋白配体1的氨基酸变异、选择素不同动能态和激发态等结构改变对选择素-配体二维反应动力学的影响,以及二维与三维反应动力学的定量比较。研究结果表明,选择素和配体分子合适的取向、长度、粘附位点氨基酸序列及其空间构象是维持其正常生理功能的必要条件,其改变会显著影响选择素-配体相互作用的快慢和强弱。这些定量结果有助于建立药物设计和评价平台。
- (二) 选择素-配体反应的力学-化学耦合:研究了选择素-配体键解离的作用力-寿命关系及其在不同的作用力幅值、分子靠近速度、接触时间、回拉速度等因素的调控规律。研究结果表

明, 选择素-配体键的解离在不同的作用力范围呈现不同的模式³并受到回拉速度等的调控, 预示着分子键解离可能具有多个势垒和不同的路径。分子动力学模拟的结果还在原子水平上揭示了分子的空间构象变化。这些定量结果深化了对分子水平力学-化学耦合的认识。

(感谢NSFC/10128205/30225027/10332060、CAS/KJCX2-SW-L06、NIH/FICRA 1 R03 TW05774-01的支持)。

references:

1. McEver R. P., and R. D. Cummings. (1997). *J. Clin. Invest.* 100: 485-492.
2. Kaplanski G, C. Farnarier, O. Tissot, et al. (1993). *Biophys. J.* 64:1922-1933.
3. Marshall B. T., M. Long, J. W. Piper, et al. (2003). *Nature.* 423: 190-193.
4. McEver R. P., K. L. Moore, and R. D. Cummings. (1995). *J. Biol. Chem.* 270: 11025-11028.
5. Mehta P., R. D. Cummings, and R. P. McEver. (1998). *J. Biol. Chem.* 273:32506 - 32513.
6. McQuarrie D. A. (1963). *J. Chem. Phys.* 38: 433-437.
7. Chesla S. E., P. Selvaraj, and C. Zhu. (1998). *Biophys. J.* 75: 1553-1572.
8. Long M., H. L. Goldsmith, D. F. Tees, et al. (1999). *Biophys. J.* 76:1112-1128.
9. Long M., H. Zhao, K.-S. Huang, et al. (2001). *Ann. Biomed. Engi.* 29: 935-946.
10. Zhu C, M. Long, S. E. Chesla, et al. (2002). *Ann. Biomed. Engi.* 30: 305-314.
11. Bell G. I. (1978). *Science.* 200: 618-627.
12. Dembo M., D. C. Tourney, K. Saxman, et al. (1988). *Proc. R. Soc. London.* 234: 55-83.