

## $\beta_2$ 整合素调控的 Src 信号转导

章燕<sup>1,2</sup>, 龚一心<sup>1,2</sup>, 王英晓<sup>3</sup>, 龙勉<sup>1,2\*</sup>

1. 中国科学院微重力重点实验室, 中国科学院力学研究所;
2. 中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心, 北京 100190;
3. Department of Bioengineering and The Beckman Institute for Advanced Science and Technology, University of Illinois, IL 61801, USA

整合素是一类介导细胞-细胞、细胞-胞外基质以及细胞-病原体间粘附和传递信息的蛋白质分子, 在免疫应答、凝血过程、炎症反应、肿瘤转移和创伤愈合等许多病理生理过程中起着重要的作用。 $\beta_2$  整合素存在与各类白细胞表面, 参与白细胞与内皮细胞、免疫细胞或者靶细胞间的粘附作用<sup>[1]</sup>。 $\beta_2$  整合素-ICAM-1 的相互作用在白细胞-内皮细胞粘附动力学中起着至关重要的作用, 并可激活下游信号转导通路。在  $\beta_2$  整合素介导 Outside-in 信号转导中, 最先发生的是 Src 家族激酶的激活<sup>[2]</sup>。

为介导细胞信号转导, Src 激酶的激活和功能行使需要在时、空上高度协调。已有研究表明, Src 在静息态时主要位于近核区的 endosomes 和微管组织中心 MOTC。在刺激时, 激活的 Src 能被 actin 细胞骨架转移到质膜上。也有证据显示: Src 对下游信号的调控取决于其不同的细胞定位。因此, 直接观测 Src 在亚细胞环境的动力学激活模式将对于深入理解调控细胞功能的分子机制有重要意义。虽然目前的研究证明了 Src 激酶参与了白细胞-内皮细胞中  $\beta_2$  整合素-ICAM-1 介导的信号转导过程, 但是, 由于传统的研究方法(免疫杂交印迹法和免疫荧光法)的限制, 在白细胞-内皮细胞相互作用中, 由  $\beta_2$  整合素-ICAM-1 结合导致的 Src 激酶活化的空间分布和动态变化并不清楚。

本文以基于荧光共振能量转移(Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET)<sup>[3]</sup>的生物探针为基础, 以白细胞-内皮细胞相互作用为生物学体系, 研究在  $\beta_2$  整合素-ICAM-1 介导的白细胞粘附过程中, Src 激酶的动态分布和活性变化。该工作对于深化对炎症反应中白细胞募集的分子机制以及免疫响应、细胞粘附等重要生理病理机制的认识有重要意义(国家自然科学基金资助项目(10902117, 11072251), 中国科学院科研装备项目(Y2010030), 国家重点基础研究发展计划项目(2011CB710904))。

### 参考文献:

- [1] Larson, R. S., and T. A. Springer. Structure and function of leukocyte integrins[J]. Immunol Rev, 1990, 114:181-217.
- [2] Berton, G., and C. A. Lowell. Integrin signalling in neutrophils and macrophages[J]. Cell Signal, 1999, 11:621-635.
- [3] Wang, Y. X., E. L. Botvinick, Y. H. Zhao, M. W. Berns, S. Usami, R. Y. Tsien, and S. Chien. Visualizing the mechanical activation of Src[J]. Nature, 2005. 434:1040-1045.