

细胞分子生物力学

 β_2 整合素-配体相互作用反应动力学与微观结构基础

吕守芹,毛德斌,李 宁,张 潇,龙 勉*

中国科学院微重力重点实验室,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

整合素(Integrin)是重要细胞表面受体,通过从内至外(inside-out)或从外至内(outside-in)双向信号转导来实现其生物学功能。 β_2 整合素是alpha亚基头部含有I domain的一类亚家族,包括 $\alpha_L\beta_2$ 、 $\alpha_M\beta_2$ 、 $\alpha_X\beta_2$ 、 $\alpha_D\beta_2$ 4个亚家族成员,其中前三者可与共同的配体ICAM-1特异性相互作用介导细胞间黏附,进而在炎症反应、肿瘤转移、淋巴细胞归巢等生理、病理过程中起关键作用。而其相互作用反应动力学及微观结构特征是调控细胞间黏附动力学进而实现生物学功能的基础。基于此,结合分子生物力学与动力学模拟手段,重点关注以下科学问题:(1) β_2 整合素-ICAM-1相互作用反应动力学特征及其相应微观结构基础。采用分子生物力学手段量化其动力学并比较不同成员之间的异同;采用分子动力学模拟手段考察其相互作用的关键结合位点与作用强度,从微观结构层次解释或预测其反应动力学特征。(2) β_2 整合素I domain的变构动力学特征及不同成员之间的异同。I domain作为 β_2 整合素的独特结构域,具有承上启下的关键地位。一方面作为直接结构域与外配体ICAM-1相互作用,另一方面作为内配体与beta亚基的I-like结构域作用,启动从外至内的信号转导。因此其微观结构动力学稳定性及变构能力大小是调控内、外配体相互作用难易,启动信号通路的关键。结果表明LFA-1的I domain柔性最大,可自发实现从低亲合态到中间亲合态的变构,Mac-1次之, $\alpha_X\beta_2$ 最稳定。(3) β_2 整合素从外至内变构动力学模拟。 β_2 整合素功能的实现需要从外至内的信号转导,而外配体ICAM-1的结合,I domain的动力学稳定性均是调控其从外至内信号转导的必不可少的因素。然而该过程的微观结构动力学信息和生物学意义并不清楚,如在由外向内变构触发时,外源性配体与相应受体结合的先后次序如何,内配体的结合如何触发beta亚基的构象变化,决定构象变化的关键氨基酸位点有哪些等。采用实验测量与模拟预测相结合的研究手段,从外配体结合、 β_2 整合素I domain构象稳定性及从外至内的变构动力学等不同阶段、不同层次考察其特征,为深入理解其结构-功能关系,进而调控其功能提供数据。(国家自然科学基金资助项目, Nos. 31230027, 11372332; 国家重点基础研究发展计划项目, No. 2011CB710904; 中国科学院科研装备项目, No. Y2010030)

力学因素对增生性瘢痕中成纤维细胞的影响

安美文

太原理工大学 应用力学与生物医学工程研究所,山西省材料强度与结构冲击重点实验室,太原 030024

E-mail: meiwen_an@163.com; Tel: 0351-6018028

目的:增生性瘢痕是人体皮肤创伤修复过程中的常见疾病,以成纤维细胞的过度增生及细胞外基质的过度沉积为特征。成纤维细胞的增殖及胶原蛋白代谢均与其所处的力学环境有关。临床多采用压力疗法治疗功能部位非挛缩增生性瘢痕,而采用拉伸疗法对手部等易形成挛缩性瘢痕部位进行功能恢复治疗,其作用机理仍旧未知。研究压力及拉力对正常及瘢痕成纤维细胞的增殖和胶原蛋白代谢的影响及其异同。方法:以人正常皮肤表皮角质