

## CD44 与配体 HA 及 P-/E-选择素相互作用的差异研究

陈深宝, 吕守芹, 李 宁, 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

CD44 是一种重要的细胞表面黏附分子, 在人体内广泛表达于血细胞、内皮细胞、癌细胞、干细胞等多种细胞表面, 并可通过与不同的配体相互作用参与炎症反应、淋巴细胞归巢、肿瘤转移、干细胞分化等生理病理过程。已有研究表明, 炎症反应过程中血流白细胞在内皮细胞上的黏附既可以通过 CD44-透明质酸(HA)相互作用介导, 也可以通过 CD44-P-/E-选择素相互作用介导, 然而 3 种不同配体与 CD44 相互作用的异同尚无报道, 三者在炎症反应过程中的生物学贡献差异尚不明确。

基于此, 采用原子力显微实验手段, 从单分子层次考察 CD44 分别与 HA、P-/E-选择素 3 种不同配体相互作用的差异, 并定量考察了不同接触时间(50 和 500 ms)以及分离速率的影响。结果表明:(1) CD44 与 3 种不同配体之间均存在特异性相互作用, 相应断裂力大小依次为 E-选择素  $\geq$  P-选择素  $>$  HA;(2) 通过 DFS 理论拟合获得的零力下负反应率的大小依次为 P-选择素  $>$  E-选择素  $>$  HA;(3) 根据抗 CD44 的抗体阻断效果显示, CD44 与不同配体的相互作用结构域为 HABD 结构域, 但详细结合位点存在差异。上述结果提示, CD44-不同配体相互作用介导不同的细胞黏附动力学, 进而调控炎症反应中白细胞归巢动力学。此外, 还结合分子模拟手段进一步考察 CD44 与 3 种不同配体相互作用的精细微观结构特征, 为进一步考察其结构-功能关系提供基础。(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)

## FoxOs 在张应力介导 rBMSCs 骨向分化中的调控机制

张 鹏, 欧阳宁鹂, 王 洁, 代庆刚, 江凌勇\*, 房 兵\*

上海交通大学医学院 附属第九人民医院, 口腔颌面外科, 上海 200011

\* E-mail: jly117@sina.com, fangbing@sjtu.edu.cn

**目的:**建立体外张应力加载模型, 检测 FoxOs 转录因子家族能否参与张应力诱导下细胞骨向分化过程, 并对 FoxOs-Runx2 信号通路的调控机制进行初步探索, 试图从分子生物学水平上探讨应力刺激下骨改建机制。**方法:**首先以大鼠 BMSCs 及小鼠前成骨细胞系 MC3T3-E1 为研究对象, 采用 Flexercell 体外张应力加载模型, 检测了体外张应力(10%, 1 Hz)作用对两者成骨向分化能力的影响。随后进一步观察在应力介导细胞骨向分化过程中 FoxOs 家族成员 FoxO1/3/4 表达水平及胞内定位情况的变化。最后, 借助 RNA 干扰及基因过表达技术从正反两方面检测 FoxO1/3 表达变化对应力介导下骨向分化的影响, 以及与 Runx2 分子间的相互作用。**结果:**(1) 体外张应力可有效促进大鼠 BMSCs 及小鼠 MC3T3-E1 的成骨分化能力, 表现为成骨效应基因 ALP、OC 及成骨特异性转录因子 Runx2 基因和蛋白表达显著增多, 且呈现时间依赖性。ALP 活性检测及定性染色也在加力后明显上调。(2) 体外张应力作用可以激活 FoxOs 家族成员 FoxO1/3 分子的表达, 与对照组相比其基因和蛋白水平在加力后不同时间点明显升高。免疫荧光结果显示张应力作用下两者的荧光强度也出现增强, 且与 Runx2 存在明显的核内共定位。FoxO4 分子对力学加载无响应。(3) 加入特异性小分子 RNA 干扰片段暂时沉默 FoxO1 基因表达,