

## 特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2022-029

## 哺乳动物细胞的趋化迁移及人工控制

郭伟, 付禹豪, 范盈盈, 周佳铃, 李鑫, 魏平

(中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳合成生物学创新研究院, 细胞与基因线路设计中心, 中国科学院定量工程生物学重点实验室, 广东 深圳 518055)

**摘要:** 哺乳动物细胞的趋化与迁移对于生命过程重要。许多关键生理过程依赖于细胞迁移, 从胚胎发育到骨和血管生成, 细胞迁移在组织修复、炎症、免疫应答和癌症转移中起关键作用。在人体内, 细胞必须能够感知所在环境中的各种线索, 并趋向或远离这些线索, 以便在发育过程中执行形态发生程序, 面对病原体产生免疫以及修复受损组织。这些过程的失控会给生命带来严重的不良后果, 细胞如果不能以适当的方式进行迁移, 就会导致发育和免疫的缺陷、慢性伤口的无法愈合以及癌症侵袭性转移、自身免疫和纤维化等疾病。细胞迁移的机制是通过表面受体和机械感知分子将环境中的化学、物理线索传递给细胞内信号网络, 通过在细胞内建立不对称的分子空间梯度, 激活下游细胞骨架调控因子使细胞发生持续的极化现象。整个过程涉到将线索传递到胞内的膜受体、胞内第二信使、细胞骨架调节因子、肌动蛋白组装等一系列组分和步骤。因此系统性理解细胞趋化过程对于发展哺乳动物细胞合成生物学理性设计与改造能力具有重要意义。工程化改造细胞趋化迁移能力来实现对细胞迁移的人工控制, 将是哺乳动物细胞工程的重要方向。这能帮助人们进一步探索发育机制, 提升免疫治疗效果, 治愈由细胞趋化紊乱造成的疾病, 加快组织损伤的修复。本综述将从细胞趋化的迁移方式、环境线索、分子机制、工程改造、临床应用几个方面对哺乳动物细胞的趋化迁移进行综述介绍。

**关键词:** 细胞趋化; 环境感知; 迁移模式; 分子机制; 工程改造

**中图分类号:** Q813 **文献标志码:** A

## Artificial control of mammalian cell chemotaxis and motility

GUO Wei, FU Yuhao, FAN Yingying, ZHOU Jialing, LI Xin, WEI Ping

(CAS Key Laboratory of Quantitative Engineering Biology, Cell and Gene Circuit Design Center, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Science, Shenzhen 518055, Guangdong, China)

**Abstract:** Chemotaxis and migration of mammalian cells are important for life processes. Many key physiological processes rely on cell migration, from embryonic development to bone and angiogenesis, playing key roles in tissue repair, inflammation, immune response and cancer metastasis. In vivo, cells must be able to sense various cues in their

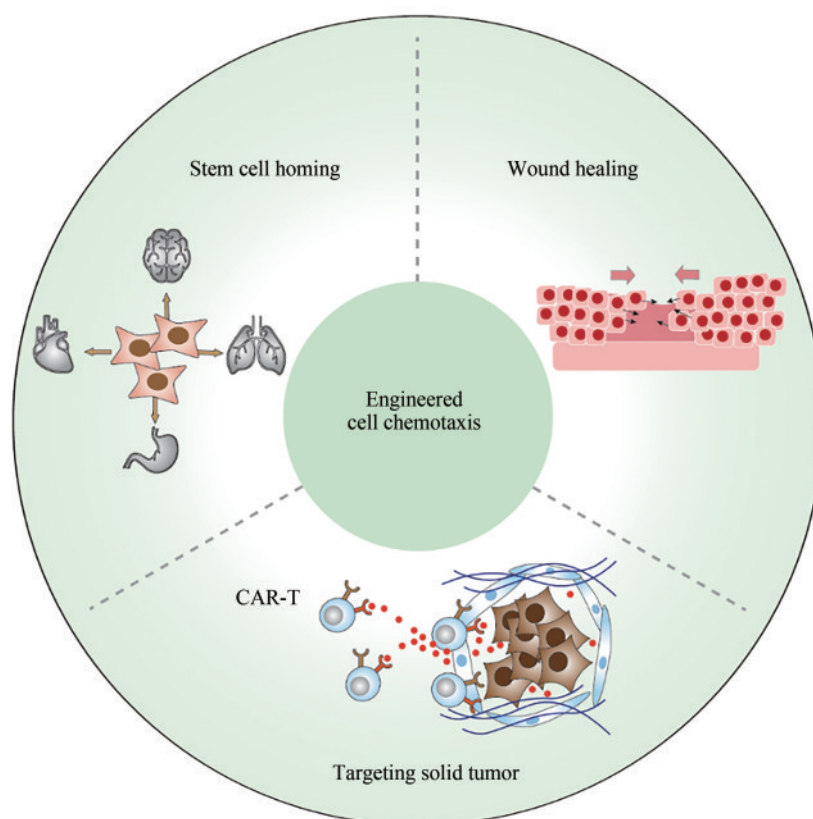
收稿日期: 2022-05-23 修回日期: 2022-09-05

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0902800, 2019YFA09004500); 国家自然科学基金(31622022)

引用本文: 郭伟, 付禹豪, 范盈盈, 周佳铃, 李鑫, 魏平. 哺乳动物细胞的趋化迁移及人工控制[J]. 合成生物学, 2022, 3(6): 1109-1125

Citation: GUO Wei, FU Yuhao, FAN Yingying, ZHOU Jialing, LI Xin, WEI Ping. Artificial control of mammalian cell chemotaxis and motility[J]. Synthetic Biology Journal, 2022, 3(6): 1109-1125

environment and move toward or away from them in order to execute morphogenetic programs, generate immune responses, and repair damaged tissue during development. When this process goes awry, it can have devastating consequences. Failure of cells to migrate in an appropriate manner can lead to developmental and immune deficiencies, chronic wounds that never heal, and diseases such as aggressive metastatic cancer, autoimmune disease, and fibrosis. The mechanism of cell migration is to transmit chemical and physical cues in the environment to the intracellular signaling network through surface receptors and mechanosensing molecules, establishing asymmetric biochemical gradients in cells, and activating downstream cytoskeletal regulators to polarize cells. The whole process involves various extracellular environmental cues, receptors that transmit cues to the cell, second messengers, and cytoskeleton regulators. The discovery of new chemotactic regulatory molecules and more detailed mechanisms will lead to a more accurate understanding of biomolecular composition and regulatory network organization during cell chemotaxis, which will provide more help for optimal design. Therefore, a systematic understanding of the process of cell chemotaxis is of great significance for developing the rational design and engineering capabilities of synthetic biology in mammalian cells. It will be an important direction of mammalian cell engineering to engineer the chemotaxis and migration ability of cells to achieve artificial control of cell migration, which can help us explore the mechanism of development, improve the effect of immunotherapy, cure diseases caused by cell chemotaxis disorders, and speed up the repair of tissue damage. This review will review and introduce the chemotactic migration of mammalian cells from the aspects of cell chemotactic migration, environmental cues, molecular mechanisms, engineering, and clinical applications.



**Keywords:** cell chemotaxis; environmental clues; migration mode; molecular mechanism; engineering transformation

哺乳动物细胞能够根据环境线索移动或改变形状,这种现象与发育、免疫和疾病等重要生理过程相关。在体内,细胞能够感知趋化因子、生长因子等化学信号和所处三维空间中机械压力、拓扑结构等物理信号。细胞通过细胞表面受体和信号调控网络来对外部信号进行处理并作出趋向或远离的决策,实现在发育过程中的形态发生,面对病原体的免疫应答以及修复受损组织。这些过程的失控则会带来严重的不良后果,如发育和免疫的缺陷、慢性伤口的无法愈合,以及癌症侵袭性转移、自身免疫和纤维化等疾病<sup>[1]</sup>。

哺乳动物细胞迁移的本质是读取其周围环境的生化、物理特征并相应地调整行为的现象。细胞通过表面受体和机械感知分子将环境中的化学和物理线索传递给细胞内信号网络,通过网络调控在细胞内建立不对称的分子空间梯度,激活下游细胞骨架重组使细胞发生持续极化。整个过程涉及感知信号的膜受体、传递信号的第二信使、处理信号的转导蛋白和细胞骨架调节因子以及输出信号的肌动蛋白组装的网络调控行为<sup>[2]</sup>。对细胞趋化迁移的信号传递路径、分子机制、信号网络协调规律的了解,将有助于提高人们对哺乳动物细胞工程化改造的能力。

合成生物学的快速发展加速了人们对细胞内在调控机制和临床应用的探索,哺乳动物细胞已成为用来设计、改造疾病的治疗平台。人们通过合成免疫,在T细胞表面过表达肿瘤特异性嵌合抗体来实现肿瘤免疫治疗,通过基因修饰间充质干细胞,能够靶向指定部位加快组织损伤的修复<sup>[3-4]</sup>。本文简述了细胞趋化的迁移方式、环境线索、分子机制、工程改造、临床应用几个方面的内容。

## 1 哺乳动物细胞趋化迁移

哺乳动物细胞通过细胞膜受体感知外界环境线索,这些线索包括趋化因子、细胞因子、生长因子及其浓度梯度以及细胞外基质的硬度、拓扑结构、有序度等信息。细胞膜受体作为传感器激活细胞内分子网络,对输入信号的信息进行处理,输出各种生物行为,细胞骨架重组的输出产生细胞趋化迁移<sup>[5]</sup>。细胞极化是细胞趋化迁移的基础。

在迁移细胞中,趋化信号转导调控分子磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、Rac家族小鸟苷三磷酸1(Rac family small GTPase 1, Rac1)、细胞分裂周期蛋白42(cell division cycle 42, Cdc42)集中分布在突起尖端,称为“前端”;而Ras同源家族成员A(Ras homolog family member A, RhoA)、磷酸酶和张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)被分隔在相对区域,称为“后端”<sup>[6]</sup>。这种前后不对称分子时空分布调控下游肌动蛋白的组装进而建立细胞极性。这些信号转导事件是以波的形式向边缘传播,导致细胞骨架持续产生细胞突起,最终完成细胞迁移的行为。

### 1.1 哺乳动物细胞趋化迁移的意义

细胞迁移是多细胞生物的重要生理现象。在胚胎发生过程中,细胞个体或群体通过响应外部信号进行高度协调的群体迁移,形成各种腺体和器官以及神经系统的连接。例如,原始生殖细胞穿过胚胎向发育中的性腺移动,神经胶质前体细胞和神经元前体细胞向中央和外周神经系统迁移<sup>[7-10]</sup>。在免疫应答过程中,免疫细胞能够利用趋化线索定位外来入侵病原体 and 炎症发生部位。在组织修复过程中,成纤维细胞和角质形成细胞通过协同迁移完成伤口的愈合<sup>[11-16]</sup>。细胞迁移的失调或缺陷会导致慢性伤口无法愈合,也是几种炎症性疾病的发病基础,如急性呼吸窘迫综合征、过敏症状(哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎)、关节炎、动脉粥样硬化、牙周病、结节病<sup>[17-19]</sup>。肿瘤的转移就是肿瘤细胞从其原发部位分离并扩散到身体的其他组织和器官,即一种细胞异常迁移的现象<sup>[20-22]</sup>。因此,程序化细胞迁移是个体发育、损伤修复、免疫应答的重要生理基础,而脱离程序化控制的细胞迁移会对发育和健康带来威胁(图1)。所以,对哺乳动物细胞迁移机制的更深入了解和对其人工改造操控程度将有助于提升我们对发育机制的认识和治愈疾病的能力。

### 1.2 哺乳动物细胞趋化迁移方式

细胞迁移根据不同场景和迁移特点可以分为

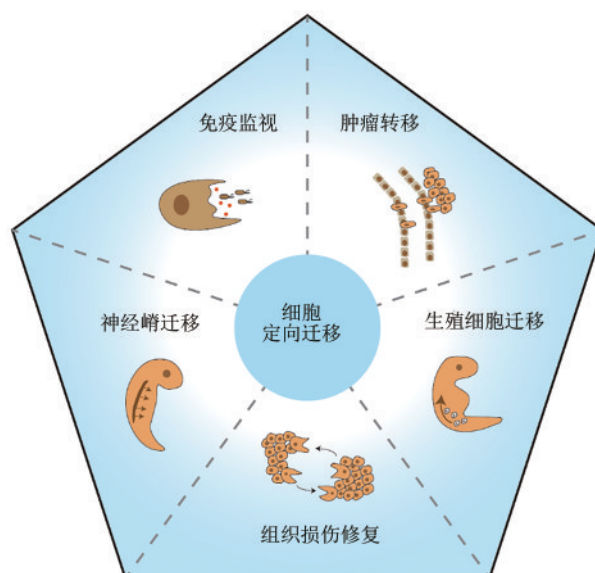


图1 细胞定向迁移的生物学意义

Fig. 1 Biological significance of cell chemotactic migration

间充质迁移模式和变形虫迁移模式。间充质迁移速度相对较慢，是发育和组织修复过程中的主要迁移模式，其代表细胞有纤维母细胞和各种干细胞。相比于间充质迁移，原始生殖细胞、免疫细胞通常以更快速度进行变形虫迁移。同一细胞可以根据迁移场景的变化进行迁移模式的切换<sup>[23]</sup>。

### 1.2.1 间充质迁移和变形虫迁移

上皮细胞和间充质细胞都表现为间充质迁移模式，这对于形态发生、伤口闭合和癌细胞侵袭过程中的组织重塑非常重要。在间充质迁移过程中，细胞通过整合细胞-细胞连接和细胞-细胞外基质（extracellular matrix, ECM）接触的化学和机械信号并传递至整个细胞群<sup>[24]</sup>，这导致了在超细胞水平上的前后极性。位于细胞单元前部的一组细胞通常根据外界信号成为前导细胞，并向基底延伸稳定的片状足或丝状足，而位于前导细胞后部的跟随细胞则向基底延伸短暂的小片状足。这些片状足共同促进局部粘连的形成，并对基底施加牵引力[图2(a)]。前导细胞还可以通过分泌基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）的方式重塑周围的ECM，该机制也是癌症转移期间的癌细胞迁移重要促进因素<sup>[25]</sup>。

细胞还可以通过变形虫方式进行迁移，这种快速迁移方式不同于纤维母细胞、各种干细胞和癌症细胞强烈依赖黏附ECM的较慢迁移<sup>[26]</sup>。变形

虫迁移模式常见于原始生殖细胞和免疫细胞如白细胞，在变形虫迁移模式下，细胞的形态更加圆润，通过膜突的快速伸展和收缩，不断发生形状变化，并通过较弱的黏附与基质接触，这些因素导致细胞较高的迁移速度[图2(a)]。变形虫突起的种类包括由肌动蛋白聚合驱动的板状足和丝状足，依赖于肌球蛋白收缩力和压力驱动的胞浆流动形成的瞬态球形泡<sup>[27]</sup>。最近一项关于白细胞迁移的研究报道了一种变形虫游泳模式，通过细胞膜表面由整合素充当的分子船桨来进行非黏附的游动迁移<sup>[28]</sup>。

### 1.2.2 哺乳动物细胞迁移模式转换

细胞以何种方式进行迁移取决于多种因素，如组织拓扑、ECM成分和粘连的程度以及生化线索的变化。例如，物理限制变小和低黏附能使移动缓慢的成纤维细胞和上皮细胞从间充质迁移转变为更快的变形虫迁移。在这种模式下，细胞的高收缩性有利于形成大而稳定的水泡形态。在低黏附3D环境中，癌细胞也可以采用圆形的基于水泡状的变形虫迁移<sup>[27]</sup>。此外，在缺氧环境条件下实体肿瘤细胞从集体间充质模式向变形虫模式过渡，增强癌症的转移扩散<sup>[29]</sup>。癌细胞在迁移模式中表现出的极端可塑性使它们能够适应众多组织环境并促进疾病的进展。

迁移模式的转换是一个动态信号网络调控过

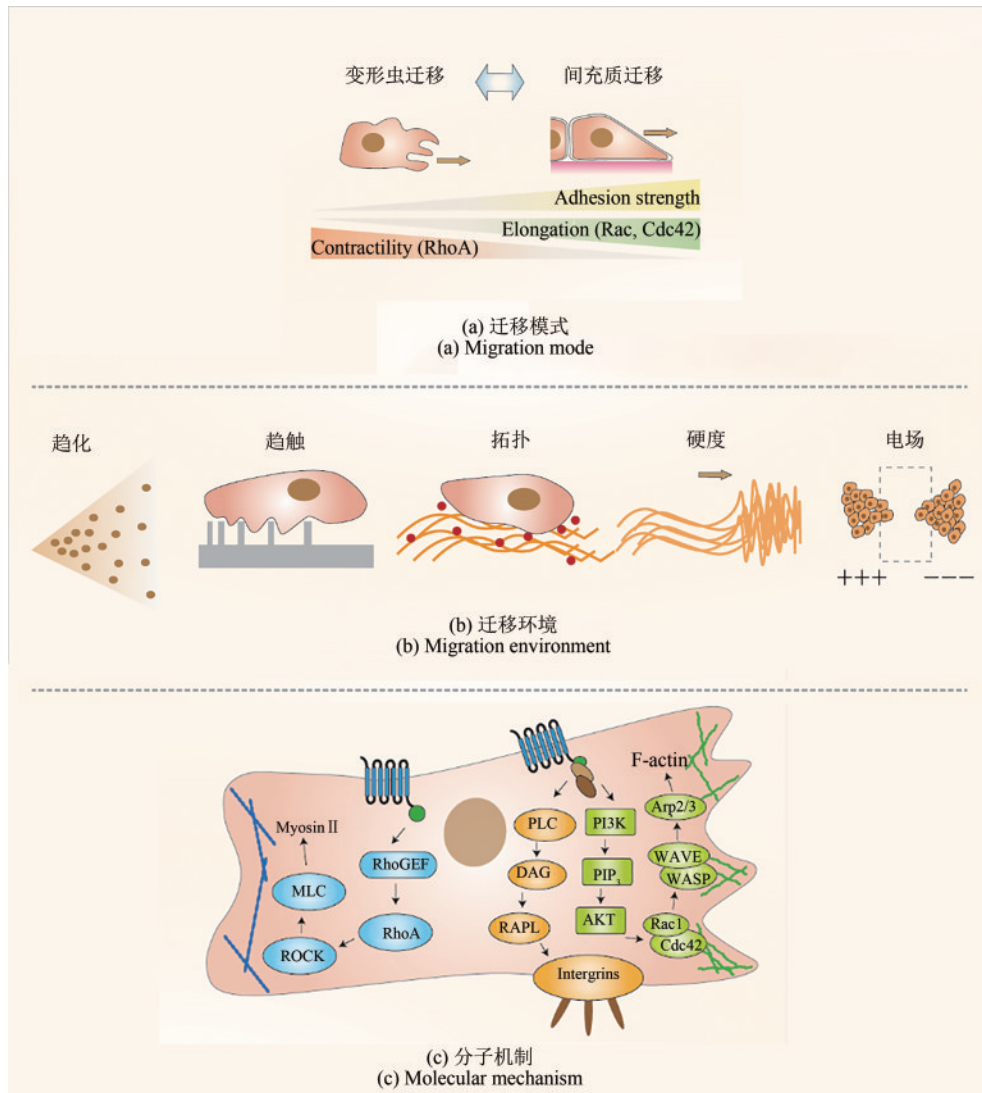


图2 细胞趋化迁移机制

(a) 细胞的两种主要迁移模式（间充质迁移，变形虫迁移）及其转换；(b) 细胞迁移环境（化学线索趋化、趋触，物理线索的硬度、拓扑结构、电场）；(c) 细胞迁移分子调控网络（外部线索感知，兴奋信号转导，肌动蛋白组装）

Fig. 2 Cellular chemotactic mechanisms

程，使细胞能够在不同迁移模式之间进行转换。这些调控过程包括通过限制黏附受体表达或诱导排斥信号来降低对ECM黏附强度，激活RhoA增加肌球蛋白收缩性，减少细胞外蛋白水解通过，改变组织屏障而增加细胞变形，同时通过抑制Rac1限制细胞突起形成，有利于迁移向变形虫模式转换。反之，变形虫细胞可以通过激活Rac1调控的突起形成向间充质迁移转换<sup>[30]</sup>。在肿瘤细胞中，间充质和变形虫模式之间的相互转化最为显著，它们为了适应自身的迁移策略，从而调整自身在转移过程中应对不同组织环境的能力[图2(a)]。

### 1.3 哺乳动物细胞趋化迁移环境

细胞的迁移过程中会遇到多种复杂的信息线索，包括物理线索和化学线索。物理线索包括迁移细胞三维环境的物理组织的致密程度，以及ECM的拓扑结构和胶原蛋白弹性纤维的排列有序度，其中肿瘤微环境周围的胶原蛋白纤维有序性能够影响肿瘤细胞的侵袭程度，甚至在创伤组织周围形成的电场也会诱导细胞迁移<sup>[31]</sup>。化学线索主要是细胞因子、趋化因子、生长激素、细胞表面抗原等生化信号，其中一部分是以游离的形式存在，如分泌的细胞因子和趋化因子，另一部分

是锚定的形式，如细胞表面的抗原和结合在细胞外基质上的生长激素<sup>[32]</sup> [图2(b)]。

### 1.3.1 迁移环境中的化学线索

对可扩散游离形式的化学线索的感知称为趋化性。当细胞感知到这些信号时，与未受刺激的细胞相比细胞就会发生趋化作用，它们会以更快的速度和更高的转向频率随机迁移。如果迁移信号以梯度的形式呈现，则发生定向迁移。人体内存在多种诱导定向迁移的扩散剂，包括甲酰胺、补体级联蛋白、磷脂代谢物以及来自内皮细胞、上皮细胞和基质细胞的大家族趋化因子和生长因子。此外，三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）和过氧化氢已经被报道作为自分泌信号来放大趋化信号，还有一些特殊的分泌蛋白，如狭缝蛋白、netrins、信号素和 ephrins<sup>[33]</sup>。

化学线索需要产生并维持一个梯度才能使细胞产生定向的迁移。梯度的产生和维持受相关的调控，主要机制是通过蛋白酶将化学引诱剂降解，通过诱饵受体特异性去除其配体避免受体饱和，以及细胞表面结合化学引诱剂的内吞作用<sup>[32]</sup>。也有证据表明，在细胞外囊泡（特别是外泌体）中包装的趋化剂（趋化因子配体）对细胞趋化过程中梯度的产生有重要作用。在细胞趋化过程中，这些细胞外囊泡调控趋化信号的传递，并以头到尾的方式排列细胞，这一过程被称为“流”。已有研究证明中性粒细胞通过分泌被称为迁移体的囊泡释放 C-X-C 基序趋化因子配体 12（C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12），留下含 CXCL12 的线索引导后续细胞定向迁移<sup>[34]</sup>。

还有一些非游离形式存在的化学信号，细胞对非游离化学线索的感知称为趋触性。主要的触控线索是由 ECM 的组成部分提供的，这种接触形式的信息传递不同于靠机械力的物理感知，但跟趋化性类似都是通过膜受体感知信号。多种细胞可以分泌细胞外基质蛋白，如纤维连接蛋白、层粘连蛋白和各种胶原蛋白。这些蛋白形成不可溶的阵列，成为迁移底物或与现有底物结合，例如胶原蛋白上的整合素结合位点和生长激素，从而为细胞本身或附近的其他细胞提供迁移线索<sup>[35]</sup> [图2(b)]。与扩散趋化线索不同的是，细胞外基质触控线索趋向于相对稳定和持久。由于细胞外

基质的许多成分可以相互结合，它们的沉积可以是迭代的，从而产生更复杂的触控线索混合物。此外，细胞还可以通过局部降解 ECM 以进一步塑造更复杂的迁移环境。

### 1.3.2 迁移环境中的物理线索

除了感知化学分子线索，细胞还能感知基底刚度这类物理线索，并通过趋向或远离的定向迁移反应。这些硬度信号的产生需要细胞所处的机械环境发生变化，这种变化可以持续很长一段时间，并影响细胞数天甚至更长时间的迁移<sup>[36]</sup>。像细胞外基质沉积量的增加往往会导致局部微环境力学性能的变化，使其变硬或变软。例如，赖氨酸氧化酶 1-4（Lysyl oxidase like1-4, LOXL1-4）可以交联胶原纤维和其他胞外基质成分从而形成更硬的网状结构<sup>[37]</sup>。

细胞对周围微环境的地形特征的感知，称为拓扑定位，是一种典型的物理线索驱动。排列整齐的胶原纤维、肌肉束、神经纤维、血管径迹和孔隙或隧道状封闭孔径，在细胞外基质内通常提供纳米或微米尺度的多种表面结构。迁移细胞具有倾向于适应周围基底的几何形状的属性，在三维重建的胶原基质中，变形虫模式的迁移白细胞表现出遵循预先存在的轨迹迁移特点<sup>[38]</sup>。与肿瘤细胞和成纤维细胞不同，这些白细胞不会主动分解 ECM。相反，在基质的引导下迁移的白细胞会经历一个强大的形状变化，诱导胶原网络的瞬时变形，并挤过预先形成的更大孔径和阻力最小的孔径<sup>[39]</sup>。相比之下，癌细胞在组织侵袭过程中经常依赖于 ECM 的蛋白水解重构来创建自己的路径，特别是在遇到空间有限和抵抗力更强的环境时。

以上提到的物理线索总结一下，本质上利用的都是细胞对机械力的感知。然而，细胞除了机械力还可以感知电场，早在 19 世纪 40 年代人们就知道皮肤伤口周围存在电场，这些电场可以作为细胞迁移的线索，称为“电趋向性”。在损伤过程中，经上皮细胞电阻维持的电势发生短路，产生的电场可达  $10 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^2$ ，是细胞可感知的范围<sup>[40]</sup>。除创伤外，通过上皮细胞离子转运证实电场也存在胚胎发生过程中。这些瞬态电场被邻近的细胞感知到，常常引发细胞定向迁移反应<sup>[41]</sup> [图2(b)]。

## 1.4 哺乳动物细胞趋化迁移分子机制

高效的趋化作用依赖于细胞对运动性、方向性的准确整合。这些行为可以通过信号感知、信号转导、调控网络来描述。膜受体将信号通过转导蛋白激活信号调控网络，从而对外部信息进行放大、计算并以肌动蛋白重组的方式进行输出。信号转导网络中的多条平行通路对肌动蛋白的聚合进行调控，从而导致细胞前缘的伪足沿梯度方向突出。调控网络中的正反馈机制和细胞极性的建立进一步放大了响应<sup>[42]</sup>。

### 1.4.1 细胞趋化迁移的输入网络

细胞迁移始于对外部环境的感知。化学、电场或机械刺激这些信号是通过不同受体或分子传感器输入并在局部激活细胞内部信号转导网络<sup>[5]</sup>。哺乳动物细胞的输入部分主要由属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)的趋化因子受体、受体酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinases, RTKs)、整合素组成。这些趋化传感器通过对环境中化学引信号(趋化因子、细胞因子和生长因子)的感知和转导,从而触发下游信号网络使细胞沿着相应梯度迁移<sup>[43]</sup>。机械强度的感知与趋化性和趋触性的化学线索不同,化学线索必须由细胞表面受体来感知,而机械力不受细胞膜的限制。因此,理论上,硬度感知的“受体”或“传感器”可以在质膜的任何一侧。整合素的机械感知耦合于对机械负载敏感的肌动蛋白丝,并通过微管将机械敏感的核骨架和细胞骨架的连接物(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC)复合物与细胞核相连,LINC复合物可以作为细胞核两侧不同机械负荷的传感器<sup>[30]</sup>。

### 1.4.2 细胞趋化迁移的转导网络

迁移细胞通过转导网络将外部线索信息传递到胞内。哺乳动物细胞中的信号网络分子包括大鼠肉瘤(rat sarcoma, Ras),磷酸肌醇脂质{phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate [PI(3,4,5)P3]、phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate [PI(4,5)P2]、phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate [PI(3,4)P2]}、磷酸酶PI3K、PTEN,蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)<sup>[2]</sup>。有研究表明,

Ras-PIP3网络协调控制哺乳动物细胞的迁移。信号转导网络连接与细胞骨架调控网络耦合,控制肌动蛋白细胞骨架的组织,驱动细胞迁移。在哺乳动物细胞中,细胞骨架网络由几个成分组成,包括Rho家族GTPase、肌球蛋白II(Myosin II)、Wiskott-Aldrich综合征蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP)/WASP家族verprolin同源蛋白(WASP-family verprolin-homologous protein, WAVE)家族复合物、肌动蛋白相关蛋白(actin-related proteins2/3, Arp 2/3)复合物和冠蛋白<sup>[44]</sup>。在这些成分中,Rho家族GTPases是迁移相关信号转导的关键交汇点。在哺乳动物中,细胞迁移相关的研究主要集中在Rho家族的Rac1、RhoA和Cdc42蛋白上<sup>[45-46]</sup>。在迁移细胞中,信号转导网络的许多组成部分选择性地转移到突起端被激活,而如PTEN和肌球蛋白则被分隔到相对区域,这些组成部分分别被称为“前”或“后”<sup>[47]</sup>。这种前后成分的不对称积累是促进肌动蛋白重组和产生细胞突起以实现细胞迁移的关键<sup>[48-50]</sup>[图2(c)]。

### 1.4.3 细胞趋化迁移的细胞骨架调控网络

细胞骨架作为细胞迁移的执行组成,信号转导最终聚焦在肌动蛋白上。迁移细胞的极化形态是由关键的细胞骨架调节因子在细胞内不对称时空分布造成的,包括Rho家族中研究得最充分的Rac1、Cdc42和RhoA。其中Rac1和Cdc42定位于细胞的前部,Rac1介导肌动蛋白(Actin)聚合,而Cdc42协调前缘的持续存在。相反,RhoA定位于富含Myosin的细胞后部,调节皮质刚性和迁移的白细胞的收缩活动<sup>[51]</sup>。Rho家族的小GTPases作为活性(GTP-bound)和非活性(GDP-bound)状态之间的分子开关和循环,受各种鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)、GTPase激活蛋白(GTPase-activating protein, GAP)和鸟嘌呤核苷酸解离抑制剂(guanine nucleotide dissociation inhibitor, GDI)的调控<sup>[52-53]</sup>[图2(c)]。Actin的聚合是通过剪切和加帽蛋白以及两种主要的肌动蛋白聚合因子Arp2/3和Formin的协同活动进行的。尽管Rac1和Cdc42导致质膜上形态不同的突起(即片状足和丝状足),但它们都通过Arp2/3复合物启动外周肌动蛋

白聚合。Rac1 通过 WAVE 和 Arp2/3 作用, 促进迁移细胞前部的肌动蛋白聚合, 从而推动前缘膜向前, 与 GTP 结合的活性 Rac 1 聚集在迁移细胞的前部, 这是通过 PI3K 及其脂质产物 PIP3 的正反馈回路维持的。RhoA 作用于细胞后方, 通过 Rho 相关螺旋线圈蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK) 调控的肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 磷酸化产生收缩力, 使细胞向前移动 (图 2c)。

#### 1.4.4 细胞趋化迁移信号网络的耦合调控

哺乳动物细胞趋化迁移的网络调控特征描述了信号输入、信号转导和细胞骨架之间的非线性相互作用, 为了更好地理解细胞迁移过程中信号转导和细胞骨架网络之间的协调, 有人提出这些系统是直接耦合的<sup>[5, 54-56]</sup>。对信号蛋白动力学的测量表明, 信号转导网络具有类似于动作电位的可兴奋特性。这种信号转导可兴奋网络 (signal transduction excites network, STEN) 表现出兴奋性的经典特征, 包括波的传播和对阈刺激的最大反应<sup>[57]</sup>。这导致发现 STEN 组织了一个快速振荡的细胞骨架网络的活动, 以定位和塑造细胞突起。细胞骨架网络也是可兴奋的, 被称为细胞骨架可兴奋网络 (cytoskeleton excites network, CEN)<sup>[58]</sup>。与 STEN 相比, CEN 的活性具有更强的局域性和快速性。PIP2 和 Ras STEN 活动构成一个正反馈循环, 降低 PIP2 (PIP3 升高) 水平促进更多的 Ras 激活, 活化的 Ras 通过激活 PI3K 和 PLC 进一步降低 PIP2 (PIP3 升高) 水平。一旦正反馈回路启动, AKT 的激活通过提高 PI3K 活性来增加 PIP2 的合成, 作为一个负反馈回路<sup>[59-60]</sup> 和抑制 Sca1 相关的含 GEF 复合物<sup>[61]</sup>。AKT 通过另一组底物将信息传递给 CEN, 在 CEN 中 Rac1 活性和 Actin 通过 Actin 结合 Rac GEF 构成一个正反馈回路, 而延时的冠状蛋白则形成一个负反馈回路。CEN 还通过依赖于 Actin 的 Ras GAP 调控 STEN, 这两个蛋白分别是 Rac GTPase 的 GEF 和 GAP 蛋白。同时, STEN 和 CEN 相互协调连接, 这样任何组件的超阈值波动或输入都可以触发整个系统<sup>[62-64]</sup>。细胞正是利用不同层面的组分功能组成的局部网络以及调控网络之间相互协调实现了准确、可控、鲁棒的趋化迁移行为。

## 2 趋化运动的人工调控

### 2.1 分子趋化

分子趋化包括了生物大分子和化学小分子对细胞趋化的调控。大分子是最早的人工调控细胞趋化的方法, 开始是模仿体内细胞外环境使用特定黏附分子对细胞表面进行化学或酶修饰, 表达或直接将自然归巢配体 (如趋化因子) 注射到需要增加细胞迁移的部位, 以及在治疗细胞中表达自然受体 (如在炎症或癌症中上调的趋化因子受体)<sup>[65-66]</sup>。Lee 等构建了双特异性抗体, 一端连接到间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 表面的 CD44, 另一端识别梗死心肌表达的肌球蛋白轻链 MLC。基因修饰的间充质干细胞能够定位到心肌梗死区域。Gundlach 等合成了一种双特异性抗体, 一端识别由 MSC 表达的 CD90, 另一端识别由缺血心肌表达的 MLC。这两项研究都是通过靶向最终目的地的损伤标志物, 从而增强间充质干细胞向受损组织的定向迁移<sup>[67]</sup>。Won 等人将重组 C-X-C 基序趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor4, CXCR4) 偶联到 DMPE-PEG 上, DMPE-PEG 是一种提供细胞膜锚定的磷脂。利用该方法修饰的 MSC 以 CXCR4 剂量依赖性的方式更好地向 CXCL12 梯度定向迁移<sup>[68]</sup>。

除了对迁移细胞进行修饰, 还可以针对目标组织进行修饰, 使其成为更有吸引力的目的地。Sasaki 等<sup>[69]</sup> 直接将 CXCL12 注入缺血心肌, 观察到骨髓细胞归巢增加。然而这项技术的一个关键缺点是 CXCL12 的半衰期很短, 因为它可以被蛋白酶快速降解。为了克服这一点, Segers 等<sup>[70]</sup> 通过生物工程获得了一种蛋白酶抗性的 CXCL12, 它仍然能够结合 CXCR4, 改善心肌梗死后的心功能和外周动脉疾病。同样是利用 CXCL12-CXCR4 迁移轴, Fujii 等<sup>[71]</sup> 使用了超声介导微泡破坏 (ultrasound mediated microbubble destruction, UMMD) 方法, 将载有 CXCL12 的质粒送入心肌。质粒与微气泡一起被注入心肌, 微气泡在超声作用下伴随空化, 产生剪切应力, 促进质粒的吸收。这项技术成功地增加了心肌中 CXCL12 的表达, 并增加了内源性表达 CXCR4 的干细胞的归巢。细胞

因子的另一种传递方式是工程支架，许多工程支架在植入目标位点后会释放CXCL12。Tabata<sup>[72]</sup>开发了一种明胶水凝胶，可以缓慢释放CXCL12。从植入部位的血管生成和CXCR4的表达来看，水凝胶皮下植入优于注射CXCL12。尽管这种支架可以作为间充质干细胞的“归航信标”，但它们难以优化，并且存在安全性和成本方面的问题<sup>[67]</sup>。

这些策略依赖于自然存在的归巢受体和配体，它们之所以强大，是因为它们利用了细胞的固有迁移轴。然而，许多归巢配体存在于身体的多个位置，许多配体（如趋化因子）与多个受体相互作用，天然配体的天然受体有时不仅可以在治疗细胞类型上发现，还可以存在对治疗有害的细胞类型上，缺乏正交性会导致治疗环境中副作用的出现。针对正交问题，Lim团队<sup>[73]</sup>设计开发了惰性小分子控制免疫细胞定向迁移的模型。研究者利用了RASSLs（仅由合成配体激活的受体，receptors activated solely by synthetic ligands），这种受体属于GPCR，能响应正交小分子如氯氮平-N-氧

化物（clozapine N-oxide, CNO）诱导迁移<sup>[74]</sup> [图3(a)]。注射CNO缓释生物可降解微粒后，RASSLs工程免疫细胞对肿瘤的迁移和定位显著增强。该药物具有低毒性，减少了对治疗环境中副作用的担忧。药物的工程受体选择表达在特定细胞上（而不是在原生细胞）。使用者可以更好地控制药物在特定部位出现的时间、地点和数量，而不是脱靶部位。细胞归巢不仅可以指向有已知趋化配体或迁移信号的疾病部位，还可以指向药物可以传递的任何部位。

另一种经典的分子诱导方法是利用化学诱导二聚化（chemically induced dimerization, CID）的方法来招募蛋白质到细胞的指定位置。FKBP-FRB系统在加入雷帕霉素分子后几秒钟内起作用。这些特性使CID成为研究复杂、动态网络（如趋化途径）的理想工具。Miao等<sup>[58]</sup>设计了一个截断的、可细胞膜定位的Rac GEF用于增加细胞膜的肌动蛋白聚合 [图3(a)]。然而对于小分子药物的使用时间和效率缺少精准控制，这是化学方法固有的局限性。

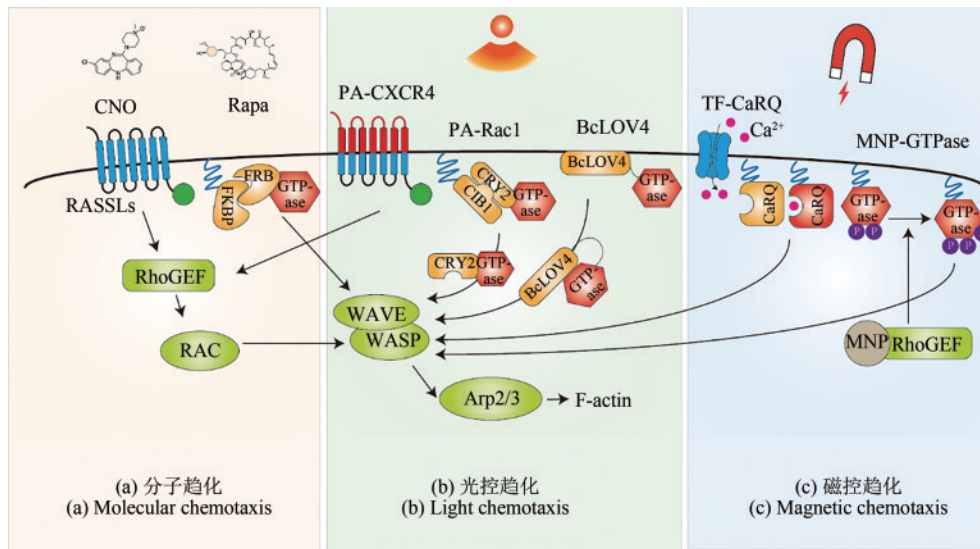


图3 细胞趋化迁移的工程化调控

Fig. 3 Engineering regulation of cell chemotaxis

(a) 利用化学小分子对细胞趋化迁移进行调控，仅由合成配体激活的受体（RASSL）能响应正交小分子如氯氮平-N-氧化物（clozapine-N-oxide, CNO）诱导迁移，化学诱导二聚化（CID）是一种灵活的方法，可招募蛋白质到细胞的特定位置。(b) 利用光刺激调控细胞迁移，PA-CXCR4在505 nm光响应下传输细胞内CXCR信号，PA-CXCR4的局部激活可诱导T细胞极化和定向迁移。PA-Rac1利用蓝光诱导蛋白质二聚化，实现Rac1膜定位介导细胞迁移。BcLOV4利用动态膜结合蛋白与GTPase融合，实现单个蛋白的光控诱导迁移系统。(c) 利用磁场对细胞迁移进行调控，TF-CaRQ利用嵌合瞬时受体电位香草素1（TRPV1）和嵌合RhoA蛋白，通过磁控引起Ca<sup>2+</sup>内流，Ca<sup>2+</sup>激活RhoA，从而允许磁场开启细胞迁移，MNP-GTPase通过将GTPase与磁纳米颗粒融合，在磁场作用下改变GTPase膜定位诱导迁移

## 2.2 光控趋化

可见,分子趋化领域主要是围绕着趋化因子等大分子对细胞趋化迁移进行调控。趋化因子家族在白细胞迁移中起着中心作用,因为它是在白细胞招募过程中决定组织特异性和选择性的主要角色。许多基本的病理生理过程依赖于趋化因子调控的细胞迁移,包括炎症和癌症转移<sup>[20]</sup>。但是,旨在通过操纵特定的趋化因子信号来控制细胞迁移的治疗方法是有限的。在遗传操作上,光遗传技术和工具被人们用来改造控制细胞功能和行为已经非常成熟。2014年,Minsoo<sup>[75]</sup>开发了一种利用光激活(photoactivation, PA)趋化因子受体来控制T细胞迁移的方法。PA-CXCR4在505 nm光响应下传输细胞内CXCR4信号[图3(b)]。PA-CXCR4的局部激活可诱导T细胞极化和定向迁移(趋光性)。将光引向黑色素瘤足以招募表达PA-CXCR4的肿瘤靶向细胞毒性T细胞,并提高过继T细胞转移免疫治疗的疗效,显著降低小鼠的肿瘤生长。这些发现表明,使用光激活趋化因子受体可以远程控制白细胞在组织中的移动,具有突出的空间分辨率,在其他细胞治疗中是可行的。

另一种控制细胞迁移的策略是利用光敏蛋白激活Rac1。Hahn<sup>[76]</sup>在2009年开发了光活化-Rac1(PA-Rac1)。利用光氧电压2(light-oxygen-voltage2, LOV2)结构域调控Rac1的活性。LOV2结构域融合到Rac1的N端。在黑暗状态下, $J\alpha$ 螺旋与Rac1形成刚性螺旋结构,并紧密附着在LOV2域的(Per-Arnt-Sim, PAS)核心上,从而阻碍了Rac1的功能。相反,在蓝光照射下, $J\alpha$ 螺旋从刚性变为柔性形式使Rac1下游效应因子如P21活化激酶(P21-activated kinase, PAK)可以自由结合到Rac1上。利用这种光遗传工具,Hahn和同事们<sup>[77]</sup>成功地在蓝光照射下诱导细胞边缘的板状椭圆突起和膜褶皱。PA-Rac1的开发开启了非通道视紫红色素光开关的新时代,包括基于隐色素2(CRY2)和光敏色素B(PhyB)的多种光受体的开发[图3(b)]。除了针对GTPase的光遗传学修饰诱导细胞趋化,Gautam使用视觉蓝色视蛋白招募内源性G蛋白网络,直接控制异源三聚体G蛋白亚基的活性<sup>[78-79]</sup>。光触发将被截断的G蛋白信号调

节蛋白(regulators of G-protein signaling, RGS)或 $G_{\beta\gamma}$ 隔离域募集到质膜上选定的区域调控免疫细胞迁移。特定的光输入到这个信号的光触发器,帮助在所有可能的方向精准地引导迁移。

利用光敏蛋白二聚化实现激活功能,通常需要多个荧光蛋白标签和质粒来滴定表达水平,对实验操作和细胞承载能力存在一定的挑战。Chow<sup>[80]</sup>使用灰葡萄孢菌光氧电压4(*Botrytis cinerea* light-oxygen-voltage4, BcLOV4)技术创建了基于膜吸收的信号干扰单组分光遗传工具。该工作创建的动态膜结合剂BcLOV4和感兴趣的Cdc42和Rac1融合,在GEF或GTPase水平上精确诱导Rho家族GTPase信号驱动丝状足突、板椭圆形突和细胞收缩性<sup>[81]</sup>[图3(b)]。目前,来自植物、真菌、细菌和蓝藻的几种光感受器,包括光促蛋白1、CRY2和PhyB,已经被用来作为光开关,用于激活或抑制细胞伪足形成的调控蛋白质<sup>[82]</sup>。激活光遗传学具有在时间和空间上更精准的调控优势,但是存在体内穿透力弱的实际应用问题。

## 2.3 磁控趋化

利用物理工具远程控制细胞内通路的可能性,为基础研究和临床应用开辟了新的和令人兴奋的应用途径。使用物理和非侵入性刺激提供了以远程方式利用空间和时间分辨率操纵生物过程的可能性。最早的方法是用磁颗粒标记的细胞通过外部磁场被引导到靶器官。Arbab等<sup>[83]</sup>用氧化铁(亚铁氧化物)颗粒标记间充质干细胞,无论是否在肝脏上放置外部磁铁,都将其静脉注射到大鼠体内。佩戴外部磁铁的大鼠在给药后15天,肝脏中标记的MSC数量大约是原来的2倍。Kobayashi等<sup>[84]</sup>利用体外系统,利用外部磁场将磁性标记的MSC靶向到膝关节骨软骨缺损处。Yun等<sup>[85]</sup>使用植入头皮的磁铁,成功地将磁性标记的MSC靶向到受损的嗅球。有趣的是,他们注意到CXCR4的上调源于磁性颗粒的内化,这将促进MSC的激活。然而,在大多数研究中,没有观察到磁性标记对MSC功能的影响<sup>[86]</sup>。当然,在真实的临床环境中,永磁体的放置也必须是实用的,不能有过大

的侵入性，这限制了这种技术可能有用的靶点<sup>[67]</sup>。

除了较为成熟的光遗传学应用，磁场的使用对体内应用特别有吸引力，因为它们相比于光具有更强的组织穿透能力。磁遗传学为研究细胞如何将机械刺激转化为生化信号提供了一种独特的工具，并提供了激活与温度敏感蛋白连接的细胞内通路的可能性<sup>[87]</sup>。Dahan<sup>[88]</sup>提出了一种通用的磁遗传方法，基于自组装信号复合物表面的功能化磁性纳米颗粒活细胞。纳米粒子作为纳米尺度的热点，可以被磁力取代并触发信号转导通路调控细胞反应。将这一策略应用于 Rho GTPase，一组已知的分子开关，通过复杂的时空活动模式调节细胞形态 [图3(c)]。实验结果证明，纳米颗粒调控的信号通路激活导致肌动蛋白细胞骨架局部重组和形态改变。然而，纳米颗粒的注射具有一定的局限性，如侵袭性、内化动力学、细胞局部摄取和毒性等。因此，Truong K<sup>[89]</sup>介绍了一种基于遗传的哺乳动物细胞磁敏感细胞迁移系统 TF-CaRQ，该系统利用嵌合瞬时受体电位香草素 1 (transient receptor potential vanilloid receptor1, TRPV1) 和嵌合 RhoA 蛋白。TRPV1 受体是一种钙离子通道，电磁刺激导致离子通道复合物变构并引起  $Ca^{2+}$  内流<sup>[90]</sup> (图3c)。  $Ca^{2+}$  激活 RhoA，从而允许磁场开启细胞迁移。这项工程磁控反应细胞技术可以在非侵入性治疗应用方面提供帮助。非侵入和强穿透能力将会为磁遗传工具带来广阔的应用前景，但是当前的磁遗传工具还处于早期阶段，需要开发更加精准可控的磁遗传工具来满足研究和临床应用需要。

### 3 细胞迁移的应用

细胞迁移能力是使用细胞作为治疗药物时需要考虑的一个重要因素。目前正在探索使用细胞治疗包括癌症、自身免疫和慢性创伤在内的越来越多的疾病<sup>[91]</sup>。适当和有效地将治疗细胞定位到疾病部位已被确认为成功的细胞基础治疗的重要因素。将细胞迁移重定向到人体中任何用户指定位置的能力对于基础研究和未来的应用来说都是一项强大的启用技术。

#### 3.1 组织修复

细胞迁移不仅是正常组织稳态的关键组成部分，而且对伤口愈合和组织再生也至关重要。缺血性急性肾损伤中内源性肾小管细胞有效定向迁移到损伤部位对伤口愈合过程非常重要。有研究指出，在细胞死亡后会刺激周围未损伤细胞迁移反应，覆盖基底膜的暴露区域，然后这些迁移的细胞会在微环境的反馈刺激下产生增殖修复损伤<sup>[92]</sup>。

虽然引导细胞迁移到伤口部位的分子机制还没有完全阐明，但是人们发现损伤部位的电场强度异常会在伤口愈合过程中直接诱导细胞迁移，这是一个主要的提示。电刺激触发肌醇-磷脂信号的激活，并向细胞迁移的方向极化。肿瘤抑制磷酸酶和 PTEN 的缺失增强了电信号反应。这些数据确定了电信号诱导伤口愈合的关键组成，并表明 PI3K 和 PTEN 控制电趋向性<sup>[41]</sup>。当机体组织器官缺血缺氧或者发生损伤后，通过释放炎症因子，如白细胞介素 1 (interleukin1, IL1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) 和趋化因子 CXCL12 等多种成分激活间充质干细胞，同时可以在损伤部位周围形成配体的浓度梯度，从而趋化间充质干细胞沿浓度梯度向着缺血缺氧的目标组织定向迁移<sup>[3]</sup> (图4)。

细胞能够利用体内生理环境固有的趋化轴向损伤部位定向迁移来完成修复。人们也可以通过工程改造人工控制细胞更快地修复受伤组织。Truong K<sup>[93]</sup> 通过在人胚胎肾 (human embryonic kidney 293, HEK293) 细胞中表达 ChR2 和 RACer 蛋白，利用光来诱导伤口愈合的完全闭合，将细胞定位到一个指定区域，并跟踪一个独特的迁移路径，显示了它在空间上控制细胞迁移的有效性 (图4)。

低强度脉冲超声 (low intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 是骨修复治疗重要辅助方法，LIPUS 通过低强度的机械刺激促进细胞增殖、黏附、迁移、分化。Wei 等<sup>[94]</sup> 将  $30 \text{ mW/cm}^2$  强度的 LIPUS 应用于体外和体内大鼠骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMSC) 发现 LIPUS 可以增加 BMSC 中 SDF-1 和 CXCR4 的表达水平，

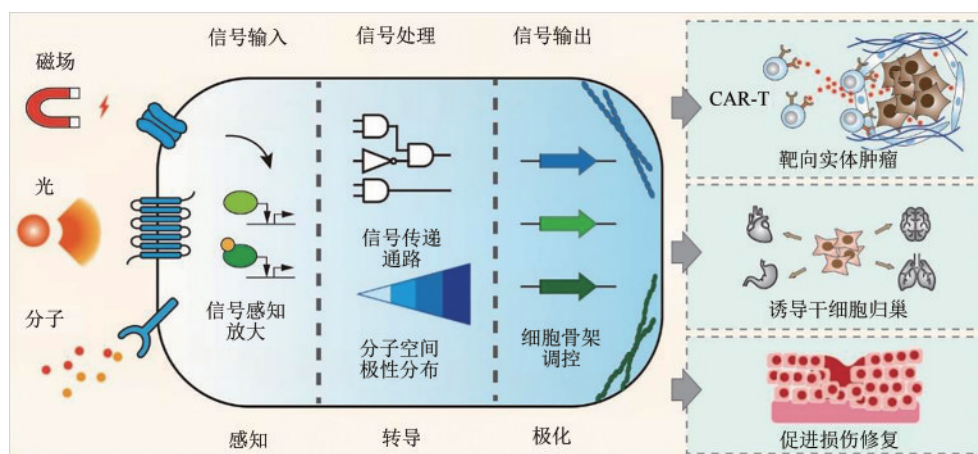


图4 细胞趋化的人工调控及应用

Fig. 4 Artificial regulation of cell chemotaxis and applications

促进BMSC向骨折部位迁移。之后, Li等<sup>[95]</sup>发现LIPUS通过激活细胞自噬, 增加SDF-1和CXCR4的表达, 促进BMSC的迁移。Chen等<sup>[96]</sup>发现LIPUS促进BMSC迁移的机制可能与FAK-ERK1/2信号通路的激活有关。目前, LIPUS与MSC联合功能的研究仍处于初级阶段。未来还需要更多标准的动物实验和临床试验来证明LIPUS在MSC治疗中的有效性和分子机制。相信在不久的将来, LIPUS有望成为提高MSC治疗效果的重要辅助工具。

组织或器官的修复是一个复杂的问题, 细胞准确定位到指定位置只是完成修复任务的第一步, 要同时解决细胞的迁移、增殖、分化, 这种多程序的调控通过单一的设计改造很难实现。需要通过工程化的细胞通信网络在不同的场景下可预测地、稳定地实现其功能<sup>[97]</sup> (图4)。

### 3.2 免疫治疗

基于T细胞的免疫疗法已经成为几种肿瘤疾病的强有力的治疗选择, 包括不能切除的III期和IV期转移性黑色素瘤患者。过继细胞转移在癌症免疫治疗中的疗效和临床反应率与浸润肿瘤微环境的过继T细胞数量密切相关, 但过继的T细胞的运输效率极低。尽管已提出在肿瘤内传递趋化因子编码系统可以增强细胞毒性T细胞归巢到肿瘤部位, 但趋化因子直接促进肿瘤生长、转移和血管生成。因此, 通过对趋化因子受体工程化改造, 可在体内

选择性和精确地控制T细胞的定向迁移<sup>[98]</sup>。

Jin<sup>[99]</sup>直接在嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR-T)细胞中过表达C-C基序趋化因子受体6(C-C motif chemokine receptor, CCR6)可以增强EGFR-CAR-T细胞向肺癌部位的迁移, CCR6能识别肺癌产生的一种肺癌细胞高度表达的C-C基序趋化因子配体20(C-C motif chemokine ligand, CCL20)。此外, 与未修饰的CAR-T细胞相比, 过表达CCR6的CAR-T细胞使小鼠具有更高的存活率和抗肿瘤活性。CCR2b是一种在恶性胸膜间皮瘤浸润淋巴细胞中低表达的趋化因子受体, Moon等<sup>[100]</sup>工程化了一种过表达CCR2b的CAR-T细胞, 即CCR2b-CAR-T细胞。他们的结果表明, 在体内CCR2b-CAR-T可以显著增加向胸膜间皮瘤的定向迁移, 增强抗肿瘤作用。Stasi<sup>[101]</sup>报道了在CD30-CAR-T细胞上过表达CCR4可以提高其向CCL17-Hodgkin淋巴瘤细胞的迁移。虽然以上方法让CAR-T细胞对实体肿瘤迁移有所提升, 但是由于缺少针对肿瘤趋化的特异性以及所表达趋化因子受体都是野生型趋化因子受体, 在体内缺少正交性, 定向迁移效率不够理想, 存在非肿瘤细胞毒性的安全隐患。Lim团队<sup>[74]</sup>设计开发RASSL响应正交小分子CNO诱导迁移。注射CNO缓释生物可降解微粒后, RASSL工程免疫细胞对肿瘤的迁移和定位显著增强。除了化学趋化修饰, Minsoo<sup>[75]</sup>开发的光激活PA-CXCR4可诱导T细胞极化和定向迁移(趋光性)。利用光招募过表达PA-CXCR4的细胞毒性T细胞, 并提高过继T细胞

转移免疫治疗的疗效，显著降低小鼠的肿瘤生长(图4)。虽然以上方法让CAR-T细胞对实体肿瘤迁移有所改善，但是由于缺少针对肿瘤趋化的特异性，定向迁移效率依然不够理想。

## 4 总结与展望

细胞治疗在肿瘤免疫治疗、再生医学和组织工程等领域的影响日益扩大。通过趋化作用产生的特异性归巢效应、独特的治疗潜力和体外可扩展性，细胞已成为一种有吸引力的先进治疗策略的试剂。除治疗应用外，Lim等<sup>[102-103]</sup>利用合成生物学方法设计细胞“底盘”，通过工程化细胞的通信系统来执行基因编码的功能，驱动工程细胞的形态发生，在体外人工设计胚胎发育模型。这些研究为发育过程中精心安排的事件提供了详细的路线图。通过揭示发育中的细胞信号逻辑的分子基础，为将来人们改造细胞执行更复杂功能提供工具和思路。

根据预期的治疗设计来修饰细胞和操纵其功能的能力一直是合成生物研究领域的核心科学兴趣。细胞的基因修饰是目前最先进的细胞工程技术。虽然，人们针对细胞趋化功能进行了不同方式的改造，但是由于每个系统自身具有的局限性，人们还没有获得真正意义上的具有临床应用价值的工程化方案。小分子需要在体外额外地给药，而且无法准确在时空上对其进行控制。利用光遗传学修饰的趋化系统具有很好的时空控制属性，然而在体内持续传递光的要求以及穿透能力仍然是光遗传工具本身在治疗场景中的障碍。相比于开发较早相对成熟的光遗传学，磁控技术本身具有极强的穿透能力更具实际应用价值，但是目前的磁控工具元件处于早期阶段，对其功能的详细的分子机制和元件优化还需要进一步的完善。

未来，科学家们有可能开发出遗传可编码的正交受体/配体对，使细胞能够对归巢信号进行生物表达。受体的蛋白质工程也可以用来开发具有改变药物亲和力、循环特性或信号传导能力的变体。这些工具将允许对迁移的控制与其他信号分离开来，使它们能够系统地干扰迁移，并了解其在发育、免疫反应、伤口愈合和再生等不同过程

中的作用。除了在对趋化信号网络的各个关键节点进行工程化改造外，针对细胞趋化迁移的动态可变特点，细胞会根据不同的外部环境来调整迁移策略。因为T细胞在体内会处于免疫监视和免疫浸润两种状态，我们在改造设计上要根据应用场景，通过调控细胞的迁移模式来提升细胞的定向趋化能力，

一个控制细胞迁移的正交工具，不仅可以作为一个研究工具，而且可以在未来应用于新兴的细胞治疗领域。例如，尽管对抗肿瘤活性至关重要，但抗肿瘤T细胞运输到肿瘤的效率通常非常低，在小鼠研究和人类临床试验中，已经观察到增加T细胞对肿瘤的浸润与更好的预后相关<sup>[104]</sup>。然而，目前医生将细胞引导到所需部位的方法有限。目前用于临床试验的大多数细胞，包括免疫细胞和干细胞，很大程度上依赖于特定的细胞类型的自然“靶向和趋向”某些组织，例如骨髓造血干细胞归巢或疾病有关的信号。使用一个简单的系统来引导体内的细胞定位到任意位置，原则上可以让医生更有效地利用强大的细胞治疗活动，包括细胞死亡、修复再生、感知疾病和传递治疗分子来治疗疾病，并有可能扩大细胞工程化在医学上的应用范围。

进化上，一个保守的细胞功能为了实现其稳定性，通常会有多个并行信号通路调控。发现新的趋化调控分子和更细节的机制，将会对细胞趋化过程中生物分子构成及调控网络组织有更准确的了解，这些知识将会为优化设计提供更多帮助。对细胞特异性迁移的精准调控，是实现以细胞为基础治疗的重要前提，但解决细胞迁移生物学上的基本生物学机制将为优化新的途径提供基础。这样的研究将继续推动以细胞为基础的治疗领域，广泛提高治疗应用的有效性，从免疫调节到组织再生。

## 参 考 文 献

- [1] SENGUPTA S, PARENT C A, BEAR J E. The principles of directed cell migration[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(8): 529-547.
- [2] LI D, SUN F F, YANG Y H, et al. Gradients of PI(4, 5)P<sub>2</sub> and PI(3, 5)P<sub>2</sub> jointly participate in shaping the back state of dictyo-

- stelium cells[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 835185.
- [3] MUYLAERT D E, FLEDDERUS J O, BOUTEN C V, et al. Combining tissue repair and tissue engineering; bioactivating implantable cell-free vascular scaffolds[J]. *Heart*, 2014, 100(23): 1825-1830.
- [4] MARTINEZ M, MOON E K. CAR T cells for solid tumors: New strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 128.
- [5] HUANG C H, TANG M, SHI C J, et al. An excitable signal integrator couples to an idling cytoskeletal oscillator to drive cell migration[J]. *Nature Cell Biology*, 2013, 15(11): 1307-1316.
- [6] CARLIER M F, LE CLAINCHE C, WIESNER S, et al. Actin-based motility: from molecules to movement[J]. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 2003, 25(4): 336-345.
- [7] BORRELL V. Recent advances in understanding neocortical development[J]. *F1000Research*, 2019, 8(F1000FacultyRev-F1000Faculty): 1791.
- [8] LOCASCIO A, NIETO M A. Cell movements during vertebrate development: integrated tissue behaviour versus individual cell migration[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2001, 11(4): 464-469.
- [9] FRANZE K. The mechanical control of nervous system development[J]. *Development* 2013, 140(15): 3069-3077.
- [10] SCARPA E, MAYOR R. Collective cell migration in development[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2016, 212(2): 143-155.
- [11] JANSSEN E, GEHA R S. Primary immunodeficiencies caused by mutations in actin regulatory proteins[J]. *Immunological Reviews*, 2019, 287(1): 121-134.
- [12] MRASS P, WENINGER W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors[J]. *Immunological Reviews*, 2006, 213(1): 195-212.
- [13] GUNZER M. Migration, cell - cell interaction and adhesion in the immune system[C]// Baier G, Schraven B, Zügel U, von Bonin A ed. *Sparking Signals*. Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007, 3(3): 97-137.
- [14] LI L, JIANG J X. Regulatory factors of mesenchymal stem cell migration into injured tissues and their signal transduction mechanisms[J]. *Frontiers of Medicine*, 2011, 5(1): 33-39.
- [15] ZHAO M. Electrical fields in wound healing—an overriding signal that directs cell migration[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2009, 20(6): 674-682.
- [16] ABREU-BLANCO M T, WATTS J J, VERBOON J M, et al. Cytoskeleton responses in wound repair[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2012, 69(15): 2469-2483.
- [17] GARCÍA-CUESTA E M, SANTIAGO C A, VALLEJO-DÍAZ J, et al. The role of the CXCL12/CXCR4/ACKR3 axis in autoimmune diseases[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 585.
- [18] GRIFFITH J W, LUSTER A D. Targeting cells in motion: migrating toward improved therapies[J]. *European Journal of Immunology*, 2013, 43(6): 1430-1435.
- [19] ZERNECKE A, WEBER C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis[J]. *Cardiovascular Research*, 2010, 86(2): 192-201.
- [20] NOVIKOV N M, ZOLOTARYOVA S Y, GAUTREAU A M, et al. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion[J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(1): 102-114.
- [21] WELLS A, GRAHOVAC J, WHEELER S, et al. Targeting tumor cell motility as a strategy against invasion and metastasis [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2013, 34(5): 283-289.
- [22] POLACHEK W J, ZERVANTONAKIS I K, KAMM R D. Tumor cell migration in complex microenvironments[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013, 70(8): 1335-1356.
- [23] SHELLARD A, MAYOR R. All roads lead to directional cell migration[J]. *Trends in Cell Biology*, 2020, 30(11): 852-868.
- [24] LADOUX B, MÈGE R M. Mechanobiology of collective cell behaviours[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 18(12): 743-757.
- [25] ARMSTRONG J P K, STEVENS M M. Using remote fields for complex tissue engineering[J]. *Trends in Biotechnology*, 2020, 38(3): 254-263.
- [26] STRÖMBLAD S. Cancer biology: hypoxia-induced talin tail-docking Sparks cancer metastasis[J]. *Current Biology: CB*, 2022, 32(2): R79-R81.
- [27] GRAZIANI V, RODRIGUEZ-HERNANDEZ I, MAIQUES O, et al. The amoeboid state as part of the epithelial-to-mesenchymal transition programme[J]. *Trends in Cell Biology*, 2022, 32(3): 228-242.
- [28] AOUN L, FARUTIN A, GARCIA-SEYDA N, et al. Amoeboid swimming is propelled by molecular paddling in lymphocytes[J]. *Biophysical Journal*, 2020, 119(6): 1157-1177.
- [29] LIU Y J, LE BERRE M, LAUTENSCHLAEGER F, et al. Confinement and low adhesion induce fast amoeboid migration of slow mesenchymal cells[J]. *Cell*, 2015, 160(4): 659-672.
- [30] OAKES P W. Balancing forces in migration[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2018, 54: 43-49.
- [31] TE BOEKHORST V, PREZIOSI L, FRIEDL P. Plasticity of cell migration *in vivo* and *in silico*[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2016, 32: 491-526.
- [32] SCHUMANN K, LÄMMERMANN T, BRÜCKNER M, et al. Immobilized chemokine fields and soluble chemokine gradients cooperatively shape migration patterns of dendritic cells[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 703-713.

- [33] YAMADA K M, SIXT M. Mechanisms of 3D cell migration[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(12): 738-752.
- [34] JIAO H F, JIANG D, HU X Y, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process[J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2896-2910.e13.
- [35] GRAY A L, PUN N, RIDLEY A J L, et al. Role of extracellular matrix proteoglycans in immune cell recruitment[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2022, 103(2): 34-43.
- [36] SCHWARTZ M A. Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010, 2(12): a005066.
- [37] ESPINA J A, MARCHANT C L, BARRIGA E H. Durotaxis: the mechanical control of directed cell migration[J]. *The FEBS Journal*, 2022, 289(10): 2736-2754.
- [38] SEETHARAMAN S, ETIENNE-MANNEVILLE S. Integrin diversity brings specificity in mechanotransduction[J]. *Biology of the Cell*, 2018, 110(3): 49-64.
- [39] LOU H Y, ZHAO W T, ZENG Y P, et al. The role of membrane curvature in nanoscale topography-induced intracellular signaling[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2018, 51(5): 1046-1053.
- [40] HOTARY K B, ROBINSON K R. Endogenous electrical currents and voltage gradients in *Xenopus* embryos and the consequences of their disruption[J]. *Developmental Biology*, 1994, 166(2): 789-800.
- [41] SONG B, GU Y, JIANG W K, et al. Electric signals counterbalanced posterior vs anterior PTEN signaling in directed migration of *Dictyostelium*[J]. *Cell & Bioscience*, 2021, 11(1): 111.
- [42] PAL D S, LI X G, BANERJEE T, et al. The excitable signal transduction networks: movers and shapers of eukaryotic cell migration[J]. *The International Journal of Developmental Biology*, 2019, 63(8/9): 407-416.
- [43] RIDLEY A J, SCHWARTZ M A, BURRIDGE K, et al. Cell migration: integrating signals from front to back[J]. *Science*, 2003, 302(5651): 1704-1709.
- [44] FRITZ R D, PERTZ O. The dynamics of spatio-temporal Rho GTPase signaling: formation of signaling patterns[J]. *F1000Research*, 2016, 5(F1000FacultyRev): 749.
- [45] BEMENT W M, MILLER A L, VON DASSOW G. Rho GTPase activity zones and transient contractile arrays[J]. *BioEssays*, 2006, 28(10): 983-993.
- [46] MAÑES S, GÓMEZ-MOUTÓN C, LACALLE R A, et al. Mastering time and space: Immune cell polarization and chemotaxis[J]. *Seminars in Immunology*, 2005, 17(1): 77-86.
- [47] WANG Y Q, KU C J, ZHANG E R, et al. Identifying network motifs that buffer front-to-back signaling in polarized neutrophils[J]. *Cell Reports*, 2013, 3(5): 1607-1616.
- [48] BISHOP A L, HALL A. Rho GTPases and their effector proteins[J]. *The Biochemical Journal*, 2000, 348(Pt 2): 241-255.
- [49] MENG X T, AROCENA M, PENNINGER J, et al. PI3K mediated electrotaxis of embryonic and adult neural progenitor cells in the presence of growth factors[J]. *Experimental Neurology*, 2011, 227(1): 210-217.
- [50] MIAO Y C, BHATTACHARYA S, EDWARDS M, et al. Altering the threshold of an excitable signal transduction network changes cell migratory modes[J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(4): 329-340.
- [51] KUROKAWA K, NAKAMURA T, AOKI K, et al. Mechanism and role of localized activation of Rho-family GTPases in growth factor-stimulated fibroblasts and neuronal cells[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2005, 33(Pt 4): 631-634.
- [52] BOS J L, REHMANN H, WITTINGHOFFER A. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins[J]. *Cell*, 2007, 129(5): 865-877.
- [53] GERMENA G, HIRSCH E. PI3Ks and small GTPases in neutrophil migration: Two sides of the same coin[J]. *Molecular Immunology*, 2013, 55(1): 83-86.
- [54] VICKER M G. F-actin assembly in *Dictyostelium* cell locomotion and shape oscillations propagates as a self-organized reaction-diffusion wave[J]. *FEBS Letters*, 2002, 510(1/2): 5-9.
- [55] VAN HAASTERT P J, KEIZER-GUNNINK I, KORTHOLT A. Coupled excitable Ras and F-actin activation mediates spontaneous pseudopod formation and directed cell movement[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2017, 28(7): 922-934.
- [56] WEINER O D, MARGANSKI W A, WU L F, et al. An actin-based wave generator organizes cell motility[J]. *PLoS Biology*, 2007, 5(9): e221.
- [57] TANG M, WANG M J, SHI C J, et al. Evolutionarily conserved coupling of adaptive and excitable networks mediates eukaryotic chemotaxis[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 5175.
- [58] MIAO Y C, BHATTACHARYA S, BANERJEE T, et al. Wave patterns organize cellular protrusions and control cortical dynamics[J]. *Molecular Systems Biology*, 2019, 15(3): e8585.
- [59] KAMIMURA Y, XIONG Y, IGLESIAS P A, et al. PIP<sub>3</sub>-independent activation of TorC2 and PKB at the cell's leading edge mediates chemotaxis[J]. *Current Biology*, 2008, 18(14): 1034-1043.
- [60] FETS L, NICHOLS J M E, KAY R R. A PIP<sub>2</sub> kinase essential for efficient chemotactic signaling[J]. *Current Biology*, 2014, 24(4): 415-421.
- [61] CHAREST P G, SHEN Z X, LAKODUK A, et al. A ras signaling complex controls the RasC-TORC2 pathway and directed cell migration[J]. *Developmental Cell*, 2010, 18(5): 737-749.
- [62] PIPATHSOUK A, BRUNETTI R M, TOWN J P, et al. WAVE

- complex self-organization templates lamellipodial formation[J]. bioRxiv, 2019, DOI:10.1101/836585.
- [63] BRUNETTI R M, KOCKELKOREN G, RAGHAVAN P, et al. WASP integrates substrate topology and cell polarity to guide neutrophil migration[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2022, 221(2): e202104046.
- [64] GRAZIANO B R, GONG D, ANDERSON K E, et al. A module for Rac temporal signal integration revealed with optogenetics[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2017, 216(8): 2515-2531.
- [65] ALLEN T M, CULLIS P R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(1): 36-48.
- [66] PAUL C D, HUNG W C, WIRTZ D, et al. Engineered models of confined cell migration[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2016, 18: 159-180.
- [67] ULLAH M, LIU D D, THAKOR A S. Mesenchymal stromal cell homing: Mechanisms and strategies for improvement[J]. *iScience*, 2019, 15: 421-438.
- [68] WON Y W, PATEL A N, BULL D A. Cell surface engineering to enhance mesenchymal stem cell migration toward an SDF-1 gradient[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(21): 5627-5635.
- [69] SASAKI T, FUKAZAWA R, OGAWA S, et al. Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  improves infarcted heart function through angiogenesis in mice[J]. *Pediatrics International*, 2007, 49(6): 966-971.
- [70] SEGERS V F M, REVIN V, WU W T, et al. Protease-resistant stromal cell-derived factor-1 for the treatment of experimental peripheral artery disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(12): 1306-1315.
- [71] FUJII H, LI S H, WU J, et al. Repeated and targeted transfer of angiogenic plasmids into the infarcted rat heart via ultrasound targeted microbubble destruction enhances cardiac repair[J]. *European Heart Journal*, 2010, 32(16): 2075-2084.
- [72] KIMURA Y, TABATA Y. Controlled release of stromal-cell-derived factor-1 from gelatin hydrogels enhances angiogenesis[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2010, 21(1): 37-51.
- [73] CONKLIN B R, HSIAO E C, CLAEYSEN S, et al. Engineering GPCR signaling pathways with RASSLs[J]. *Nature Methods*, 2008, 5(8): 673-678.
- [74] PARK J S, RHAU B, HERMANN A, et al. Synthetic control of mammalian-cell motility by engineering chemotaxis to an orthogonal bioinert chemical signal[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(16): 5896-5901.
- [75] XU Y, HYUN Y M, LIM K, et al. Optogenetic control of chemokine receptor signal and T-cell migration[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(17): 6371-6376.
- [76] WU Y I, FREY D, LUNGU O I, et al. A genetically encoded photoactivatable Rac controls the motility of living cells[J]. *Nature*, 2009, 461(7260): 104-108.
- [77] DAGLIYAN O, DOKHOLYAN N V, HAHN K M. Engineering proteins for allosteric control by light or ligands[J]. *Nature Protocols*, 2019, 14(6): 1863-1883.
- [78] O'NEILL P R, GAUTAM N. Subcellular optogenetic inhibition of G proteins generates signaling gradients and cell migration[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2014, 25(15): 2305-2314.
- [79] KARUNARATHNE W K A, GIRI L, PATEL A K, et al. Optical control demonstrates switch-like PIP<sub>3</sub> dynamics underlying the initiation of immune cell migration[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(17): E1575-E1583.
- [80] BERLEW E E, KUZNETSOV I A, YAMADA K, et al. Single-component optogenetic tools for inducible RhoA GTPase signaling[J]. *Advanced Biology*, 2021, 5(9): e2100810.
- [81] BERLEW E E, KUZNETSOV I A, YAMADA K, et al. Optogenetic Rac1 engineered from membrane lipid-binding RGS-LOV for inducible lamellipodia formation[J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2020, 19(3): 353-361.
- [82] HANNANTA-ANAN P, GLANTZ S T, CHOW B Y. Optically inducible membrane recruitment and signaling systems[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2019, 57: 84-92.
- [83] ARBAB A S, JORDAN E K, WILSON L B, et al. *In vivo* trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells[J]. *Human Gene Therapy*, 2004, 15(4): 351-360.
- [84] KOBAYASHI T, OCHI M, YANADA S, et al. Augmentation of degenerated human cartilage *in vitro* using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device[J]. *Arthroscopy: the Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 2009, 25(12): 1435-1441.
- [85] YUN W S, CHOI J S, JU H M, et al. Enhanced homing technique of mesenchymal stem cells using iron oxide nanoparticles by magnetic attraction in olfactory-injured mouse models[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(5): 1376.
- [86] SONG Y S, KU J H. Monitoring transplanted human mesenchymal stem cells in rat and rabbit bladders using molecular magnetic resonance imaging[J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2007, 26(4): 584-593.
- [87] FENG Q, LEE S S, KORNMANN B. A toolbox for organelle mechanobiology research-current needs and challenges[J]. *Micromachines*, 2019, 10(8): 538.
- [88] ETOC F, LISSE D, BELLAICHE Y, et al. Subcellular control of Rac-GTPase signalling by magnetogenetic manipulation inside living cells[J]. *Nature Nanotechnology*, 2013, 8(3): 193-198.

- [89] MOSABBIR A A, TRUONG K. Genetically encoded circuit for remote regulation of cell migration by magnetic fields[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2018, 7(2): 718-726.
- [90] MILLS E, TRUONG K. Engineering  $Ca^{2+}$ /calmodulin-mediated modulation of protein translocation by overlapping binding and signaling peptide sequences[J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(4): 369-377.
- [91] SENGUPTA S, PARENT C A, BEAR J E. The principles of directed cell migration[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(8): 529-547.
- [92] SCHULTZ G S, WYSOCKI A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing[J]. *Wound Repair and Regeneration*, 2009, 17(2): 153-162.
- [93] MOSABBIR A A, TRUONG K. Light directed migration of a cluster of cells in the centimeter scale[J]. *Small GTPases*, 2020, 11(4): 301-307.
- [94] WEI F Y, LEUNG K S, LI G, et al. Low intensity pulsed ultrasound enhanced mesenchymal stem cell recruitment through stromal derived factor-1 signaling in fracture healing[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106722.
- [95] XIA P, SHI Y, WANG X J, et al. Advances in the application of low-intensity pulsed ultrasound to mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2022, 13(1): 214.
- [96] CHEN J L, JIANG J W, WANG W, et al. Low intensity pulsed ultrasound promotes the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via activating FAK-ERK1/2 signalling pathway[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47(1): 3603-3613.
- [97] CHEN C, BAI X, DING Y H, et al. Electrical stimulation as a novel tool for regulating cell behavior in tissue engineering[J]. *Biomaterials Research*, 2019, 23: 25.
- [98] ROYBAL K T, LIM W A. Synthetic immunology: hacking immune cells to expand their therapeutic capabilities[J]. *Annual Review of Immunology*, 2017, 35: 229-253.
- [99] JIN L Y, CAO L, ZHU Y J, et al. Enhance anti-lung tumor efficacy of chimeric antigen receptor-T cells by ectopic expression of C-C motif chemokine receptor 6[J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(8): 803-812.
- [100] MOON E K, CARPENITO C, SUN J, et al. Expression of a functional CCR2 receptor enhances tumor localization and tumor eradication by retargeted human T cells expressing a mesothelin-specific chimeric antibody receptor[J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2011, 17(14): 4719-4730.
- [101] DI STASI A, DE ANGELIS B, ROONEY C M, et al. T lymphocytes coexpressing CCR4 and a chimeric antigen receptor targeting CD30 have improved homing and antitumor activity in a Hodgkin tumor model[J]. *Blood*, 2009, 113(25): 6392-6402.
- [102] SANTORELLI M, LAM C, MORSUT L. Synthetic development: Building mammalian multicellular structures with artificial genetic programs[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2019, 59: 130-140.
- [103] TODA S, BRUNGER J M, LIM W A. Synthetic development: Learning to program multicellular self-organization[J]. *Current Opinion in Systems Biology*, 2019, 14: 41-49.
- [104] GEERING B, FUSSENEGGER M. Synthetic immunology: modulating the human immune system[J]. *Trends in biotechnology*, 2015, 33(2): 65-79.



**通讯作者:** 魏平(1980—),男,研究员,博士生导师。研究方向为生物网络的人工设计合成,基于合成生物学的细胞信息处理机制研究,以及免疫细胞工程化设计等。

E-mail: ping.wei@siat.ac.cn



**第一作者:** 郭伟(1987—),男,博士后。研究方向为基于合成生物学的蛋白质工程、免疫细胞趋化线路的设计与开发。

E-mail: wei.guo@siat.ac.cn