

P-选择素 Lectin 结构域变构的模拟预测

吕守芹, 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; 中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心, 北京 100190)

* Tel: (010)82544131, E-mail: mlong@imech.ac.cn.)

粘附分子选择素(selectin)家族成员与其配体间相互作用介导的细胞粘附在炎症级联反应、肿瘤转移和淋巴细胞归巢等病理、生理过程中起重要作用(Bevilacqua and Nelson, 1993)。其结构组成从远离细胞表面的 N-末端到胞内 C-末端,依次为:钙型凝集素功能区(Calcium-type lectin domain, Lec),类上皮生长因子功能区(Epidermal Growth Factor-like module, EGF),具有粘附补体蛋白作用的多个重复序列(Consensus Repeats, CRs),跨膜区(Transmembrane, TM)和胞内区(Cytoplasmic, Cyto)。介导白细胞在血管内皮细胞表面滚动粘附的 P-选择素-P-选择素糖蛋白配体 1(P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1)相互作用是有效启动炎症级联反应的关键受体-配体相互作用,其在外力调控作用下表现出的逆锁键特征受到广泛关注,而相应的微观结构机制目前尚有争议(Marshall et al., 2003)。

P-选择素最小功能单位 Lec 结构域和 EGF 结构域(简称 P-LE)的 X-ray 晶体结构呈现出两种不同的构象,一是 EGF 结构域取向相对“弯曲”的 Lec 低亲和态构象;二是 EGF 结构域取向相对“伸展”的 Lec 高亲和态构象(Somers et al., 2000)。基于此, Springer 课题组提出了变构模型用于解释 P-选择素-PSGL-1 相互作用的逆锁键特征,模型指出,在一定外力范围内,外力作用诱导 P-选择素 EGF 结构域从“弯曲”取向向“伸展”取向过渡,而 EGF 结构域取向的改变可以诱导 Lec 结构域构象从低亲和态向高亲和态的改变,从而导致和配体相互作用的增强,在一定程度上抵御外力的增加(Springer, 2009)。然而,该模型仅是基于 X-ray 静态晶体结构的假设, P-选择素 Lec 结构域能否真的发生变构,是否仅是在 X-ray 结晶所示的两构象间发生变构, P-选择素 Lec 结构域的变构行为是否和 EGF 结构域的取向耦联等问题仍不明确,缺少动态的微观结构信息。

基于此,本研究以考察 P-选择素 Lec 结构域的变构能力和变构行为为目标,以分子动力学模拟为手段,以 P-LE 晶体结构为对象,预测 P-选择素的变构可能性和相应动态的微观结构特征。模拟内容分为以下四个方面:一是通过人为改变 EGF 结构域取向或删除 EGF 结构域后的平衡模拟考察 P-选择素 Lec 结构域构象变构的可能性和特征,初步评估变构模型的正确性;二是通过 P-LE 平衡弛豫考察 P-选择素 Lec 结构域自发生变构的可能性和特征,以及与 EGF 结构域取向的耦联关系;三是通过施加外力模拟考察外力调控作用下 P-选择素 Lec 结构域发生变构的可能性和特征;四是通过配体存在时的平衡和施力模拟考察配体对 P-选择素 Lec 结构域构象的调控作用。结果显示:人为改变 EGF 结构域从弯曲到伸展取向可以导致 P-选择素 Lec 结构域低亲和态构象的改变,但是并没有变构到 X-ray 结晶呈现的高亲和态构象,而是出现了一种新的构象;EGF 结构域从伸展到弯曲取向的改变没有诱导 Lec 结构域高亲和态构象的变构。P-LE 结构域或 P-选择素 Lec 单结构域平衡模拟显示出相似的变构特征,即 EGF 结构域的伸展可以诱导 Lec 结构域从低亲和态变构到一种新的构象。配体可以在一定程度上稳定 Lec 结构域构象,但并没有诱导变构发生。不同 Lec 结构域构象和配体 PSGL-1 的相互作用的作用位点分布、外力作用下的解离行为均有不同。我们的分子动力学模拟工作初步预测了 P-选择素 Lec 结构域变构行为的发生条件以及相应微观结构特征,为进一步理解 P-

选择素 - PSGL-1 相互作用的结构 - 功能关系提供线索(国家自然科学基金项目(10702075/30730032)、科技部“蛋白质科学”国家重大研究计划(2006CB910303)、科技部 863 项目(2007AA02Z306)、中国科学院知识创新工程项目(KJ CX2-YW-L08)以及中国科学院力学研究所创新领域前沿项目的支持)。

参考文献

- [1] Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91: 379-87.
- [2] Marshall BT, Long M, Piper JW, *et al.* Direct observation of catch bonds involving cell-adhesion molecules [J]. *Nature*, 2003, 423: 190-193.
- [3] Somers WS, Tang J, Shaw GD, *et al.* Insights into the molecular basis of leukocyte tethering and rolling revealed by structures of P- and E-selectin bound to SLe(X) and PSGL-1 [J]. *Cell*, 2000, 103: 467-479.
- [4] Springer TA. Structural basis for selectin mechanochemistry [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 91-96.