

15-018

$\beta 2$ 整合素由外向内的激活路径研究

毛德斌, 吕守芹, 李宁, 章燕, 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

E-mail: mlong@imech.ac.cn

整合素是重要细胞表面受体。表达于白细胞表面的 $\beta 2$ 整合素通过其头部 I domain 与血管内皮细胞表面的配体 ICAM-1 结合, 在炎症反应中起关键作用。作为介导细胞内外双向信号转导的分子, 整合素 inside-out 信号转导及激活通路已被广泛认同, 而 outside-in 变构路径却遭遇到严峻挑战: 1) 由外向内激活第一步, 低亲和态整合素能否结合外源性配体, 而由外向内激活是否依赖于外源性配体结合? 相应结构基础不清楚; 2) 对于含 I domain 整合素, 由外向内激活第二步, 即作为内源性配体的 I domain 能否及如何结合 I-like domain 并刺激 Hybrid domain 打开仍不清楚, 且三种构象态 I domain 如何与两种构象态 I-like domain 匹配也亟待解答; 3) 外力对于含 I domain 整合素结合配体的变构调控未见报道。本文基于已有晶体结构, 模拟再现了 $\beta 2$ 整合素由外向内激活的两步过程, 即外力介导下 ICAM-1 与 I domain 结合以及 I domain 与 I-like domain 结合, 并考察了结合后如何在外力介导下进一步变构, 以及在 I domain 层次比较了 $\alpha X\beta 2$ 与 LFA-1/Mac-1 的异同。结果表明: 1) I domain 取向上十分灵活, 平衡弛豫即可在平面外适度旋转, 伴随着外源性配体结合, 其既在平面外旋转又在平面内转动, 而在内源性配体结合后期更偏向于平面内转动; 2) Hybrid domain 在平衡弛豫及外源性配体结合过程中均保持稳定, 当内源性配体结合时, 其起初在平面外旋转而后则更倾向在平面内转动; 3) 受体-配体结合后, 施加解离外力可使两结构域稳定在平面内转动; 4) 无外源性配体时, 内源性配体结合导致两结构域均在平面外旋转; 5) $\alpha X\beta 2$ I domain 与 LFA-1/Mac-1 相比, 构象更加稳定, 模拟中未发生类似于后两者的 $\alpha 7$ 螺旋大幅度下拉变构。本文模拟结果提示含 I domain 整合素可能存在两条由外向内变构路径, 分别由外源性和内源性配体与各自受体结合激发, 导致 I 和 Hybrid domain 在平面内转动或平面外旋转。

致谢:

本文得到国家自然科学基金项目 (31230027, 11072251), 国家重点基础研究发展计划项目 (2011CB710904), 中国科学院科研装备项目 (Y2010030) 的支持。