

P-选择素 Lectin 结构域稳定性的模拟预测

P5-41

吕守芹, 龙勉

中国科学院力学研究所, 国家微重力实验室/生物力学与生物工程中心, 北京北四环西路 15 号 100190 (mlong@imech.ac.cn)

选择素 (selectin) 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[1]。X-ray 衍射发现 P-选择素的最小功能单位—— Ca^{2+} 型外源凝集素 Lectin 结构域和相邻的类上皮生长因子 EGF 结构域 (简称 P-LE) ——呈现两种不同的构象, 主要体现在两个方面: 一是 Lectin 与 EGF 两结构域的相对取向不同; 二是 Lectin 结构域内部三个柔性区域以及 Lectin-EGF 之间绞链区构象的不同 (Fig. 1) [2]。然而这两种不同构象之间有无必然联系, 导致这两种不同构象的结构基础是什么, 是否具有相应的生理功能还不清楚。

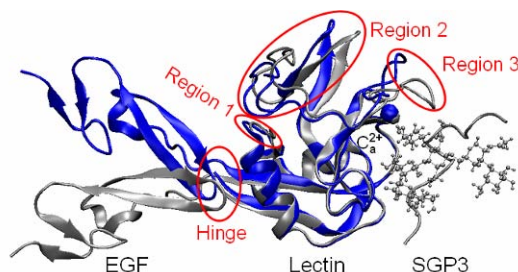


Fig. 1 P-选择素的 Lectin, EGF 结构域 (P-LE) 的两种不同构象: 没有配体时的构象 (蓝), 与有配体 SGP3 结合时的构象 (灰)。Lectin 结构域内部以及 lectin-EGF 之间主要的构象差别用红色圆圈标注。

以已有构象为基础, 以分子动力学模拟为手段[3], 本文对 Lectin 结构域自身稳定性、配体对 Lectin 稳定性的影响、EGF 结构域不同取向对 Lectin 结构域的影响等进行了模拟与分析。初步模拟结果表明: 单独的 Lectin 结构域高亲和性构象不稳定; 配体以及特定的 EGF 取向有助于维持 Lectin 结构域的高亲和性构象; EGF 取向与 Lectin 结构域构象之间的关联需要两结构域之间特定氨基酸的相互作用。上述模拟工作将为从原子水平上进一步理解 P-选择素—配体间相互作用的结构-功能关系提供新线索。

关键词: 选择素, 分子动力学模拟。

致谢: 本文得到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) 和中国科学院知识创新工程项目 (KJCX2-YW-L08) 的支持

参考文献:

1. Bevilacqua, M. P. and Nelson, R. M. (1993). "Selectins." *J Clin Invest* 91(2): 379-87
2. Somers, W.S., Tang, J., Shaw, G. D., and Camphausen R.T. (2000). "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." *Cell* 103: 467-479.
3. Kale, L.V., Skeel, R.D., Bhandarkar, M., Brunner, R., Gursey, A., Krawetz, N., Phillips, J., Shinazaki, A., Varadarajan, K., Schulten, K. (1999). "NAMD2: greater scalability for parallel molecular dynamics". *J. Comput. Phys.* 151: 283-312.