

扰动引起的变形是微小的;在保守系统(常温)下,环境热噪音引起的分子振动模态服从能量均分定理,样本分子的弯曲变形满足梁的线性热响应纯弯曲动力学方程。样本分子的弯曲信息,从电镜实验图像获取。电镜图象显示,P选择子与PSGL-1分子的几何形态特征如下:a)、P选择子和蛋白PSGL-1分子均具有棒状外形,横截面半径约为1纳米;b)、可溶性P选择子的长度约为38纳米,有一半半径约为4纳米的球状端部,而在离另一端点约10纳米处,有明显弯折;c)、2-6个mPS分子的横跨膜区域聚集在一起,组成玫瑰形图案;d)、PSGL-1分子亦可若干个积聚在一起组成玫瑰形图案,也可是单一分子形态。利用上述图像信息,采用自由梁模型,我们成功估计了P选择子与PSGL-1的弯曲刚度。结果表明:二种可溶性P选择蛋白tPS和asPS的弯曲刚度的差异可忽略不计,刚度EI的值约为120 pN·nm<sup>2</sup>,而膜P选择子(mPS)的弯曲刚度是114 pN·nm<sup>2</sup>。PSGL-1(54(0.7 nm长)的弯曲刚度比P选择子的弯曲刚度小一倍左右。F-肌动蛋白(F-actin)和生物微管的弯曲刚度分别为73,000和22,000,000 pN·nm<sup>2</sup>,与之相比,P选择子和PSGL-1的弯曲刚度要小得多。这可解释数十微米长的生物微管与几微米长的F-肌动蛋白是直的,而数十纳米长的P选择子与PSGL-1却是弯的现象。结论:蛋白分子的弯曲刚度的信息,可以通过分析(在热环境诱导下)棒状蛋白曲率的变化过程来提取。本文所述方法与分子动力学模拟技术相结合,还可用于其它分子的拉伸与弯曲刚度的理论预测。(国家自然科学基金资助项目, No. 10772069和广东省工业攻关项目2008B011000017。E-mail: yfang@scut.edu.cn; Tel: (020)39380608)

## P-选择素 CR 结构域功能的模拟预测

吕守芹,毛德斌,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)

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<sup>[1]</sup>。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)。目前关于选择素与配体间相互作用的最小功能单位——Lec结构域和EGF结构域(简称LE)——研究很多<sup>[2]</sup>,而其另一重要组成部分——CR结构域——的结构、功能关系仍不明确。本研究以预测选择素CR结构域的结构-功能关系为目标,以P-选择素为对象,开展了以下模拟:以同源模建为手段,预测了CR结构域的三维空间构象,结果显示该结构域是由3个二硫键锁定的椭球形结构;运用分子对接手段,评估了CR结构域与EGF结构域的相对取向、主要作用氨基酸位点,构建了含P-选择素Lec、EGF、CR的模拟体系;运用分子动力学模拟手段,模拟了含有CR结构域的P-选择素的结构特征、与P-选择素-PSGL-1复合物解离过程中选择素内部的构象变化,分析了CR结构域对Lec/EGF结构域的影响、CR结构域对P-选择素-PSGL-1相互作用的影响、P-选择素-PSGL-1复合物解离过程中CR结构域自身构象的稳定性、以及对其他结构域稳定性的贡献。该模拟工作将为进一步理解选择素CR结构域的结构-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(KJCX2-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。E-mail: mlong@imech.ac.cn; Tel: (010) 82544131)

### 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 slex and PSGL-1." *Cell* 103: 467-479.