

15-050

## $\beta 2$ 整合素 I domain 构象稳定性差异的微观结构基础

Xiao Zhang, Debin Mao, Shouqin Lv, Ning Li, Yan Zhang, Mian Long

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, 北京北四环西路15号

E-mail: mlong@imech.ac.cn

整合素是一类重要的细胞表面受体蛋白, 由 $\alpha$ 与 $\beta$ 两条多肽链组成的异二聚体。其中表达于白细胞表面的 $\beta 2$ 整合素通过其 $\alpha$ 亚基头部 I domain 与相应配体结合, 在炎症反应等生理病理过程中发挥关键作用。作为与配体识别的部位, I domain 结构和功能的研究十分重要。已有研究发现, LFA-1( $\alpha L\beta 2$ ) I domain 的构象较为活跃, 从低亲和态(LA)可自发向中间亲和态(IA)变构, 主要表现为其 $\alpha 7$ 螺旋向下拉动, 而 Mac-1( $\alpha M\beta 2$ )、 $\alpha X\beta 2$  的 I domain 的构象则十分稳定, 该构象稳定性差异与二者的生物学功能息息相关。然而 I domain 构象稳定性差异的微观结构基础并不清楚。本文基于上述三种 $\beta 2$ 整合素的已有晶体结构, 运用分子动力学模拟方法, 分别对不同亲和态 I domain 进行平衡模拟, 并对关键变构区域 $\alpha 7$ 螺旋进行细致地能量分析, 计算 I domain 主体部分与 $\alpha 7$ 螺旋各个氨基酸发生相互作用的氨基酸位点。在不同 $\beta 2$ 整合素 I domain 之间进行横向比较, 在相同 $\beta 2$ 整合素不同构象态 I domain 之间进行纵向比较, 以分析变构的主要能量来源。结果表明: 1) LA  $\alpha X\beta 2$  和 Mac-1 I domain  $\alpha 7$ 螺旋在平衡过程中构象稳定, 其与主体部分的作用关键在于一对保守盐键, Mac-1 为 K315-D294,  $\alpha X\beta 2$  为 K313-E292; 2) LA LFA-1 I domain  $\alpha 7$ 螺旋在平衡过程中较为活跃, 十次模拟分别发生螺旋内摆、稳定、向下拉动、外翻四种情况, 其中仅内摆的情况与 $\alpha X\beta 2$ 和 Mac-1 特征一致; 3) 高亲和态(HA)  $\alpha X\beta 2$  和 Mac-1 I domain  $\alpha 7$ 螺旋在平衡过程中也很稳定, 但是由于其 $\alpha 7$ 螺旋位置与 LA 不同, 原有的保守盐键相互作用(K313-E292/K315-D294)断开,  $\alpha 7$ 螺旋构象的稳定则由新的相互作用维系。本文模拟结果提示 K313-E292/K315-D294 的盐键相互作用对于稳定 $\alpha X\beta 2$ 和 Mac-1 I domain 处于低亲和态十分重要, 在变构过程中该对盐键断开, 并伴随新的作用形成; 并基于进一步结构分析, 预测了影响该对盐键相互作用的可能原因。本研究工作将为进一步深入理解 $\beta 2$ 整合素的结构-功能关系提供基础。