

膜环境下肽链的粗粒化力场研究及开发

陈淑文¹, 崔玉红^{1*}, 吕守芹², 潘君³, 王天浩¹

(1. 天津大学; 2. 中国科学院力学研究所; 3. 重庆大学)

E-mail: yhcui@tju.edu.cn

摘要: 对于粗粒化力场的研究是考察生物大分子微观结构的动力学特征的重要基础, 目前已开发的适用于生物体系的粗粒化力场精确度无法确定。本文采用迭代玻尔兹曼反演法 (IBI), 开发在确定精确度下适用于膜环境中的肽链的粗粒化力场。

迭代玻尔兹曼反演法是一种基于分子结构确定势函数参数的方法, 通过重现全原子结构动力学, 模拟生成分子结构的各项分布函数, 通过多次迭代计算, 直到达到精确度要求, 并同时确定力场参数。

本文采用 GROMACS 软件建立了肽链 KALP 在膜环境 DPPC 下的全原子模型及粗粒化体系, 沿用较为成熟的 Martini 映射方案对体系进行粗粒化。玻尔兹曼反演方法可以确定体系中分布函数与势能之间的对应关系, 以此为基础, 由稳态下全原子体系的分布函数确定粗粒化体系的初始势能参数, 并进行粗粒化模拟。进一步, 将模拟结果与全原子体系进行对比, 引入误差对势能参数进行修正, 不断再次进行粗粒化模拟, 获得多次迭代计算结果。直到粗粒化体系与全原子体系的分布函数误差达到精确度要求, 最后获得该体系的粗粒化力场的精确结果。

本文采用获得的精确的粗粒化力场, 对体系进行外力加载下的动力学模拟, 重现全原子体系膜环境中肽链的分布函数与静态结构, 并检验力场的可靠性。

目前迭代玻尔兹曼反演法主要应用于高分子聚合物材料的粗粒化力场开发, 未发现其对于蛋白质结构的粗粒化力场探索。本文是第 1 次采用该方法进行的粗粒化力场开发, 只是针对具体的肽链处在膜环境下的粗粒化力场研究。对于结构更复杂的蛋白质分子仍需具体研究其力场参数, 由于蛋白质本身分子量大、结构复杂, 所处生物环境更是多样, 对生物体系的粗粒化力场的开发仍需要进一步的探索。

关键词: 粗粒化; 力场参数; 迭代玻尔兹曼反演法 (IBI); 肽链

致谢: 国家自然科学基金项目面上项目 (11272366)

水通道蛋白 AQP1 在圆锥角膜病变中的作用机制

宋婕, 雷旭琴, 孙宇宁, 李晓娜, 陈维毅, 王晓君

(太原理工大学 生物医学工程学院, 太原 030024)

E-mail: lixiaona@tyut.edu.cn

摘要: **目的** 圆锥角膜是以角膜变薄扩张、向前突出呈圆锥形为特征的一种眼部疾病。胶原蛋白的异常降解是圆锥角膜的发病机制之一。病理条件下, 角膜基质层胶原数量减少, 纤维排列紊乱, 角膜厚度及其抗变形能力降低, 进而引发圆锥角膜。水通道蛋白 (AQP) 参与角膜的损伤修复和基质厚度的调节, 但其在圆锥角膜病变中的作用机制还不清楚。本研究通过分析 AQP1 对圆锥角膜基质细胞中氧化应激水平及胶原代谢的影响, 初步阐明 AQP1 在圆锥角膜病变过程中的作用机制, 为进一步揭示圆锥角膜的发生机理提供参考。**方法** 通过抑制剂乙酰唑胺 (AZ)、siRNA 和过表达技术调节圆锥角膜细胞中 AQP1 的表达; 采用定量 PCR 分析 AQP1s、胶原代谢相关酶、抗氧化酶的表达; DCFH-DA 探针检测胞内 ROS、ELISA 检测胶原含量、分光光度法检测 MDA 含量及抗氧化能力。**结果** 圆锥角膜细胞中 AQP1s 的表达显著高于正常角膜细胞, 其中 AQP1 的表达量最高; 与正常角膜细胞相比, 圆锥角膜中胶原合成 (COLs) 及交联相关基因 (LOXs) 的表达降低, 胶原降解基因 MMP2/9 的表达升高, 总胶原含量降低。此外, 圆锥角膜中 ROS 水平高于正常角膜细胞, NQO-1 等抗氧化酶表达低于正常细胞。在正常角膜细胞中过表达 AQP1 后 COLs 表达降低, MMP-9 表达升高, 与圆锥角膜细胞中相关因子的变化一致。AZ 处理后圆锥角膜细胞中 COLs、TIMPs、LOXs、NQO-1 的表达升高, MMP-2/9 的表达降低, 总胶原含量升高。同时, 胞内 ROS 和 MDA 含量降低, 抗氧