

水稻水孔蛋白 PIP 水通透性的分子动力学模拟

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 100190)

植物水孔蛋白 PIP^[1] 家族中存在 PIP1 和 PIP2 两个亚家族, 二者在基因和蛋白序列上高度同源, 但是其活性差异很大。PIP2 蛋白有较大的水通道活性, 而 PIP1 则活性较低。上海生命科学研究院植物生理生态研究所苏维埃教授课题组分别对两家族成员进行序列比对, 发现了二者之间在确定位置上存在残基差异 (PIP1 中各成员均为 ALA, 而 PIP2 中各成员均为 VAL 或 ILE), 提出了该差异是导致两家族水通透性差异重要原因的假设, 并通过功能测试初步验证了该假设 (个人讨论)。但是, 该残基差异如何影响水通透性大小, 其微观结构是什么并不清楚。

以水稻 PIP1 家族成员 PIP1.1 和 PIP2 家族成员 PIP2.7 为代表, 基于 PIP1.1-wild、PIP1.1-A103V、PIP2.7-wild 和 PIP2.7-V95A 四个同源模建结构 (以牛水孔蛋白 AQP1 为模版, 对应 PDB code 为 1J4N; 以 Modeler 为同源模建手段), 本文运用 NAMD 分子动力学模拟手段、CHARMM27 经验势场, 分别进行了弛豫模拟。通过比较不同分子系统水通透性大小, 以及不同位置对整体水通透性的贡献, 分析氨基酸变异对水通透性影响的主要部位; 通过比较水通道孔径、两 NPA 之间间距的大小, 分别考察氨基酸变异对水通道横向宽窄、纵向长短的影响; 通过比较野生型与变异体的微观结构差别、及其水分子通透性的微观动力学过程, 考察氨基酸变异影响水通透性大小的微观结构基础。

本工作将为理解植物水孔蛋白 PIP1 与 PIP2 亚两家族水通透性的差别提供原子水平的微观结构基础。

致谢: 本文得到科技部“蛋白质科学”国家重大研究计划 (2006CB910303)、国家自然科学基金项目 (10332060/30730032/10702075)、中国科学院海外杰出学者基金 (2005-1-16) 以及科技部 863 项目 (2007AA02Z306) 的支持。感谢上海生命科学研究院植物生理生态研究所苏维埃教授、张敏华博士的有益讨论。

参考文献

- [1] Tamir Gonen and Thomas Walz, The structure of aquaporins, Quarterly Reviews of Biophysics, 2006, vol 39(4): 361-396.

IL-8 刺激粒细胞在 ICAM-1 底板上的铺展及流体调控

展冬颖, 杨帆, 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 100190)

多形核粒细胞占人体内白细胞的 60%, 是人体的第一道防线, 在非特异性免疫系统中占有重要的地位。在炎症反应发生时, 粒细胞表面的选择素受体和其配体的相互作用介导粒细胞的初始粘附, 即粒细胞被血管内皮捕获并在其表面滚动, 使得粒细胞有机会接触到炎性内皮细胞的趋化物质或经由选择素的信号通路而

活化,引起粒细胞表面 β_2 整合素受体的上调及构象变化,并和炎性内皮细胞的 ICAM-1 配体相互作用,发生稳态粘附和铺展、运动并迁移出血管,最终到达炎症部位^[1]。

目前,粒细胞表面关于选择素受体配体二维相互作用的研究已经很深入。很多的研究工作利用选择素介导初始粘附并介导细胞滚动的特点,由一阶不可逆反应动力学的分析方法,应用流动腔技术定量测量选择素受体配体的二维反应动力学^[2]。应用流动腔技术研究粒细胞表面 β_2 整合素和其配体 ICAM-1 的相互作用也有报道^[3]。但由于粒细胞表面 β_2 整合素分子不同于选择素, β_2 整合素的结构功能复杂,而且大部分分布在粒细胞膜微绒毛之间的分泌颗粒内,使得粒细胞表面 β_2 整合素研究也不同于选择素的研究。本文采用流室细胞仪的方法检测人体外周血多形核粒细胞表面的 β_2 整合素的表达,发现刚刚分离且无 IL-8 刺激的粒细胞表面即表达很高的 β_2 整合素。在流动腔的静态实验(即不施加流体动力时)中,无 IL-8 刺激的粒细胞尽管表达很高的 β_2 整合素,但在 ICAM-1 底板上并不铺展。粒细胞经过 IL-8 刺激后可以在 ICAM-1 底板上铺展,并且其铺展的百分比正比于 IL-8 刺激的程度。此外,采用流动腔技术还进一步考察了不同的 IL-8 刺激条件下,流体对粒细胞在 ICAM-1 表面铺展的调控。以上工作有助于深入认识炎症反应过程中,粒细胞表面 β_2 整合素和其配体 ICAM-1 相互作用的机制。

致谢:本文得到科技部“蛋白质科学”国家重大研究计划(2006CB910303)、国家自然科学基金项目(10332060/30730032)、中国科学院海外杰出学者基金(2005-1-16)以及科技部 863 项目(2007AA02Z306)的支持。

参考文献

- [1] Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory Investigation*. 2000, 8(5):617-53.
- [2] Alon R, Hammer DA and Springer TA. Lifetime of the P-selectin-carbohydrate bond and its response to tensile force in hydrodynamic flow. *Nature*. 1995, 374:539-542.
- [3] Smith LA, Aranda-Espinoza H, Haun JB, Hammer DA. Interplay between shear stress and adhesion on neutrophil locomotion. *Biophysics Journal*. 2007, 92(2):632-40.

SMD simulations for unbinding P-selectin-PSGL-1 complex under shear loading

Peng Ren, Shouqin Lü, Mian Long, Bo Huo (*National Microgravity Laboratory and Center for Biomechanics and Bioengineering, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190*)

Introduction: Selectin-ligand interactions mediate the tethering and rolling processes of blood cells on vascular surfaces. It has been demonstrated that flow is required during this adhesion process^[1]. But the molecular mechanism, e. g. how flow influences the rupture of selectin-ligand complex, is still unclear. P-selectin, a member of selectin family, is expressed on activated endothelial cells and its high-affinity ligand, PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1), is expressed on leukocytes. It is believed that there are two types of forces exerted on P-selectin-PSGL-1 complex, i. e. the stretching force from the tethering leukocytes and the shear loading from the hydrodynamic environment of the circulation. We have numerically simulated the dissociation process of P-selectin-PSGL-1 complex under stretching force with steered molecular simulation (SMD) method^[2,3]. The present work further studied the effect of shear loading.

Materials and Methods: Similar to our previous work^[2], SMD simulations of the dissociation of selectin-ligand complexes were per-