

论文编号 W3-0858

力致粘着斑激酶 FAT 结构域去折叠的分子模拟

杨晴^{1,2}, 龚明亮^{1,3}, 吕守芹^{1,2*}, 龙勉^{1,2}

(1. 中国科学院力学研究所, 微重力重点实验室, 北京 100190; 2. 中国科学院大学工程科学学院, 北京 100049;
3. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

* E-mail: lsq@imech. ac. cn

目的 黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK) 依赖其激酶和支架功能的协同作用介导细胞迁移、分化等生物学过程, 而其 C 端的 FAT(Focal Adhesion Targeting Domain) 结构域是 FAK 支架功能的载体, 直接参与和 Src、Paxillin、Talin 等蛋白的结合。作为调控细胞感知外界力学微环境的重要分子体系, 力学因素如何调控 FAK 自身结构, 尤其是 FAT 结构域, 进而调控其功能尚不清楚。**方法** 首先利用平衡分子动力学进行 FAT 平衡模拟, 评估其结构稳定性; 接着采用力致分子动力学进行 FAT 去折叠模拟, 考察其力致去折叠过程; 最后采用分子对接方法, 考察不同去折叠构象态与配体 Paxillin 的结合能力, 分析外力对 FAT-Paxillin 相互作用的调控。**结果** FAT 结构域在受力去折叠过程中出现 3 个典型结构, 伸长量分别在 5、13、23 nm 左右, 并且发现其 N 端和 H4 螺旋之间两对盐桥(D922-R1042 和 D1039-R919) 的破坏是 FAT 开始发生去折叠的关键。进一步通过比较未发生去折叠以及三个典型去折叠中间态分别与 Paxillin 的 LD2 和 LD4 结构域对接的结合自由能, 发现第一态具有最强的结合能力, 提示力对 FAT-Paxillin 相互作用的调控作用。**结论** 本工作从微观结构动力学角度考察了 FAT 结构域的结构-功能关系, 为深入阐释 FAK 的生物学功能提供基础。(国家自然科学基金项目, T2394512, 32130061, 12172366)

论文编号 W3-1000

新型异甘草素纳米乳通过重塑免疫抑制微环境抑制小鼠三阴性乳腺癌

洪亮^{1,2}, 汪建满², 李江敏^{1,2}, 罗亚莉^{1,2}, 郭涛^{1,2}, 胡祖权^{1,2*}, 曾柱¹

(1. 贵州医科大学生物与工程学院(健康医药现代产业学院), 贵阳 550000; 2. 贵州省高等学校免疫细胞与抗体工程研究中心, 贵阳 550000)

* E-mail: huzuquan@gmc. edu. cn

目的 异甘草素(isoliquiritigenin, ILQ) 是一种具有显著抗肿瘤作用的黄酮类化合物, 有报道称其可通过抑制肿瘤细胞外基质的积累发挥抗肿瘤作用。因此, 推测 ILQ 可能通过降低细胞外基质刚度抑制三阴性乳腺癌。为了改善 ILQ 的水溶性等药学性质, 采用超声、相转变组分法和相转变温度法相结合的创新方法, 制备了一种新型 ILQ 纳米乳(简称 ILQ-NE@T), 评估了其治疗效果及其与肿瘤免疫抑制微环境的关系。**方法** 采用优化的 S-PIC-T 方法制备 ILQ-NE@T。通过尺寸分布、微观结构、物理和化学稳定性等对 ILQ-NE@T 进行表征。采用细胞模型在体外研究 ILQ-NE@T 的抗乳腺癌能力。通过构建三阴性乳腺癌小鼠模型, 在体内研究 ILQ-NE@T 的抗乳腺癌活性及其与肿瘤免疫抑制微环境的关系。**结果和结论** 采用 S-PIC-T 方法制备的 ILQ-NE@T 含有直径约为 66 纳米的球形液滴, 粒径分布较窄。ILQ 的溶解度提高了约 2 600 倍。ILQ 的化学稳定性显著提高, 且物理稳定性也较好。ILQ-NE@T 对正常细胞具有良好的细胞相容性, ILQ-NE@T 的肿瘤细胞杀伤效果比传统制剂 ILQ 悬浮液更强。在小鼠模型中, ILQ-NE@T 的体内抗肿瘤效果比游离 ILQ 抑制乳腺癌的效果更好。此外, 免疫荧光染色结果表明, ILQ-NE@T 可能通过诱导 M2 巨噬细胞向 M1 极化、下调 Treg 成熟和功能, 重塑肿瘤免疫抑制微环境。(国家自然科学基金项目, 32160224; 贵州省科技计划项目, 2021-5637, 2022-349; 贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目, KY[2022]220)