



中国科学院大学
University of Chinese Academy of Sciences

本科生科研实践 | 报告

生物大分子的液液相分离的理论 研究进展与模拟

学生姓名 李嘉琪 学号 2018K8009915047

指导教师 张竹青 职称 副教授

导师单位 中国科学院大学生命科学学院

专 业 生物科学专业

学院（系） 生命科学学院

填表日期 2020 年 8 月 28 日

生命科学学院制

这个暑假,我和徐培瑜同学一起在张竹青老师的指导下,学习有关蛋白质液液相分离的内容。老师我们分配的文献不全相同,各有侧重。我们的学习方式主要包括文献阅读课本学习和线上汇报两部分,另外还有和老师的直接沟通交流。通过自己汇报和听其他同学汇报,我们可以了解更广泛的内容。由于我有物理双学位的背景,我的学习更侧重于蛋白质理论方面。希望可以通过有重点的学习,与组里其他同学形成互补,共同进步。

第一部分 实践安排

● 实践日程

- 7月31日 第一次与导师和同学的线上会议,汇报综述类文献的阅读成果。
- 8月3-6日 第三届中国计算生物学大会(因与统一安排的实践课程冲突,未能参加)
- 8月14日 参加线上学术报告(中国生物物理学会生物相分离与相变分会系列),报告题目为“蛋白质相分离的调控与神经退行性疾病”。
- 8月15日 第二次与导师和同学的线上会议,听研究生学姐讲解文献和数据提取方法。
- 8月20日 第三次与导师和同学的线上会议,听徐培瑜同学关于计算机模拟文献的阅读结果汇报。
- 8月22日 第四次与导师和同学的线上会议,做关于高聚物和蛋白质解析理论的学习汇报。
- 9月5日 第五次与导师和同学的线上会议,每个同学汇报假期的学习成果。
- 9月20日 关于 LLPSDB 数据库数据提取的介绍组会。
- 10月11日 阅读文献,关于 LLPSDB 数据库数据提取问题的说明组会。

● 实践材料

论文阅读(包括精读和略读)

介绍类综述

1. Dignon, G.L., R.B. Best, and J. Mittal, Biomolecular Phase Separation: From Molecular Driving Forces to Macroscopic Properties. *Annu Rev Phys Chem*, 2020. 71: p. 53-75.
2. Alberti, S., A. Gladfelter, and T. Mittag, Considerations and Challenges in Studying Liquid-Liquid Phase Separation and Biomolecular Condensates. *Cell*, 2019. 176(3): p. 419-434.
3. Banani, S.F., et al., Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017. 18(5): p. 285-298.
4. Martin, E.W. and T. Mittag, Relationship of Sequence and Phase Separation in Protein Low-Complexity Regions. *Biochemistry*, 2018. 57(17): p. 2478-2487.

数据库相关

5. Li, Q., et al., LLPSDB: a database of proteins undergoing liquid-liquid phase separation in vitro. *Nucleic Acids Res*, 2020. 48(D1): p. D320-D327.

蛋白质相分离的解析理论

6. Lin, Y.H., J.D. Forman-Kay, and H.S. Chan, Theories for Sequence-Dependent Phase Behaviors of Biomolecular Condensates. *Biochemistry*, 2018. 57(17): p. 2499-2508.
7. Lin, Y.H., J.D. Forman-Kay, and H.S. Chan, Sequence-Specific Polyampholyte Phase Separation in Membraneless Organelles. *Phys Rev Lett*, 2016. 117(17): p. 178101.
8. Lin, Y.-H., et al., Random-phase-approximation theory for sequence-dependent, biologically functional liquid-liquid phase separation of intrinsically disordered proteins. *Journal of Molecular Liquids*, 2017. 228: p. 176-193.
9. McCarty, J., et al., Complete Phase Diagram for Liquid-Liquid Phase Separation of Intrinsically Disordered Proteins. *J Phys Chem Lett*, 2019. 10(8): p. 1644-1652.
10. Lin, Y.-H. and H.S. Chan, Phase Separation and Single-Chain Compactness of Charged Disordered Proteins Are Strongly Correlated. *Biophysical Journal*, 2017. 112(10): p. 2043-2046.

计算机模拟相关

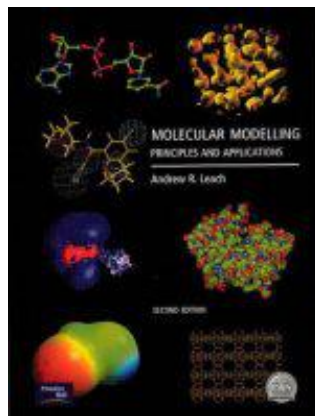
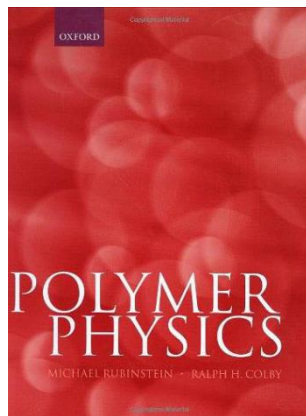
11. Ruff, K.M., R.V. Pappu, and A.S. Holehouse, Conformational preferences and phase behavior of intrinsically disordered low complexity sequences: insights from multiscale simulations. *Curr Opin Struct Biol*, 2019. 56: p. 1-10.
12. Zhou, H.-X., et al., Why Do Disordered and Structured Proteins Behave Differently in Phase Separation? *Trends in Biochemical Sciences*, 2018. 43(7): p. 499-516.
13. Ghosh, A., K. Mazarakos, and H.X. Zhou, Three archetypical classes of macromolecular regulators of protein liquid-liquid phase separation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019. 116(39): p. 19474-19483.
14. Martin, E.W., et al., Valence and patterning of aromatic residues determine the phase behavior of prion-like domains. 2020. 367(6478): p. 694-699.

体内/体外实验相关论文

15. Wang, J., Choi, J. M., Holehouse, A. S., Lee, H. O., Zhang, X., Jahnel, M., Maharana, S., Lemaitre, R., Pozniakovsky, A., Drechsel, D., Poser, I., Pappu, R. V., Alberti, S., and Hyman, A. A. (2018) A Molecular Grammar Governing the Driving Forces for Phase Separation of Prion-like RNA Binding Proteins. *Cell* 174, 688-699 e616
16. Yang, Y., Willis, T. L., Button, R. W., Strang, C. J., Fu, Y., Wen, X., Grayson, P. R. C., Evans, T., Siphthorpe, R. J., Roberts, S. L., Hu, B., Zhang, J., Lu, B., and Luo, S. (2019) Cytoplasmic DAXX drives SQSTM1/p62 phase condensation to activate Nrf2-mediated stress response. *Nat Commun* 10, 3759
17. Zhu, J., Zhou, Q., Xia, Y., Lin, L., Li, J., Peng, M., Zhang, R., and Zhang, M. (2020) GIT/PIX Condensates Are Modular and Ideal for Distinct Compartmentalized Cell Signaling. *Molecular Cell* 79, 782-796.e786

课本（选择性看部分章节）

1. Polymer Physics By Michael Rubinstein, Ralph H. Colby
2. Molecular Modelling: Principles and Applications By Andrew R. Leach, Dr Andrew Leach



第二部分 实践内容

生物大分子的液液相分离的理论研究进展与模拟

● 背景简介

细胞中有一类没有膜的细胞器，比如核糖体、中心粒、核孔复合物等。和有膜包裹的细胞器，如线粒体等，不同的是，这些没有膜的细胞器(Membraneless Organelles, MLOs)更具有液体的性质，表现为细胞溶质里面一个含有高浓度某种生物分子的小液滴，包括蛋白质、核酸等物质。这些无膜细胞器在生命活动中发挥着重要的作用，而它们的形成则离不开蛋白质液液相分离(Liquid-Liquid Phase Separation, LLPS)的过程。LLPS 通常是可逆的，这些细胞器可以根据细胞内环境的变化影响相分离的行为，从而完成重要的生物调控。但是如果发生了异常，蛋白的高浓度液滴会进一步凝聚成纤维状或胶状，导致一系列疾病的发生，比如肌萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶痴呆和阿尔茨海默病等（1）。

相分离的产生条件、生物调节、环境相应、以及多组分之间的相互作用，都是当今相分离研究领域的热点。具体的方法有实验、解析理论和数值模拟。在实验中，由于 MLOs 通常含有多种组分，很难简单地细究其理，因此分子模拟是这个领域研究中一个重要的工具。解析理论、分子模拟和实验观察的相互对比验证，为人们提供了许多目前宝贵的见解。

发生相分离的蛋白含有异常高比例的无序区域(Disordered Regions, IDRs)，这说明无序区域与蛋白相分离的性质是密切相关的。无序蛋白(IDPs)没有稳定的折叠结构，但是可以执行特定生物功能，在真核生物的蛋白质组中占据很大比例。无序蛋白大致可分为几类：富含带电氨基酸的典型 IDPs，富含疏水性氨基酸的类弹性蛋白多肽(Elastin-Like Polypeptides, ELPs)，含有

简单重复序列的类朊病毒结构域(Prion-Like Domains)。无论是哪一种类的无序蛋白，往往都含有比较多的甘氨酸、脯氨酸这样不利于二级结构形成的氨基酸（1）。

尽管无序蛋白和结构蛋白都可能发生液液相分离，无序蛋白的相分离更容易实现。针对相分离蛋白的理论研究，也大多集中于无序蛋白的研究。

● 生物大分子相分离理论

相分离作为细胞内生命活动的重要部分，吸引了大量研究者从理论上对其进行解释和一定程度的预测。这些理论以高聚物理论为基础，也结合相分离蛋白的特性进行了一系列补充和创新。

✓ 相分离的热力学条件

首先我们回归基础物理，看看物理上的相分离是怎样的热力学过程。相分离其实就是两相共存的一种亚稳状态，而两相共存的平衡态体系需满足热力学条件的限制，即两相的温度、压强和化学势相等。化学势是体系自由能对物质的量（物质密度）的偏导，体现在图 1(A)中，即为切线斜率。所以，一条公切线交自由能曲线的两个切点所对应的体积分数，就是两相平衡时的体系分布。

由于化学势本身是温度和压强的函数，因此，也可以用如图 1(B)和图 1(C)的相图来表示。

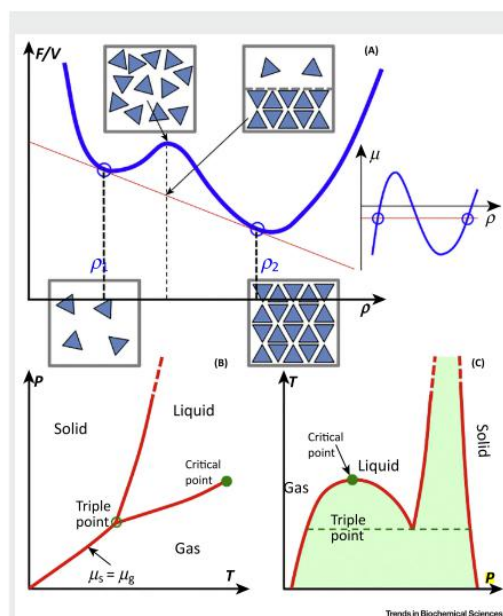


图 1 相分离的条件 (12)

✓ 相分离与高聚物（均相蛋白）理论

在得到自由能曲线与相图之后，理论上我们就可以确定相分离发生的条件了，进而可以在生理条件范围内研究某一兴趣分子的相分离行为。然而得到体系的自由能随分子数密度变化曲线并不是一件容易的事情，因此首先考虑经过简化的模型。

无序蛋白对于相分离的发生起着非常重要的作用，而且，其中也包含大量由少数几种氨基酸简单重复构成的低复杂度的序列。因此，这样的蛋白可以简化为一条具有一定程度柔性结构长链进行研究。这与高聚物材料有一定的相似性，而后者在高聚物物理和材料化学中已经有了比较成熟的讨论。相分离蛋白的理论是基于高聚物理论进行构建的。

✓ 最简单的模型：混合熵与 Flory-Huggins 理论

晶格模型

将溶液看成一个晶格，将每一个粒子都看成占据固定晶格的点。在一个简单的单一溶质的体系中只有两种格点，溶剂(A)和溶质(S)。二者的混合是一个熵增过程，叫做混合熵，与溶质所占的组分有关。

$$\frac{\Delta S_{mix}}{Mk_B} = -\phi \ln \phi - (1-\phi) \ln(1-\phi)$$

其中 M 是总的格点数， ϕ 是溶质所占的体积分数。

除了熵的驱动外，自由能也和体系内能有关。假设每个粒子有 z 个邻居，每两个相邻粒子之间的相互作用能与粒子种类有关，那么我们就会有 3 种能量， $\epsilon_{AA}, \epsilon_{SS}, \epsilon_{AS}$ ，将三者按照溶质所占比例组合，就可以算出体系的能量了。

$$U = \frac{1}{2} M_A z [\phi \epsilon_{AA} + (1-\phi) \epsilon_{AS}] + \frac{1}{2} M_S z [\phi \epsilon_{AS} + (1-\phi) \epsilon_{SS}]$$

将两式结合起来，就可以根据表达式 $F = U - TS$ 写出亥姆霍次自由能了。

Flory-Huggins Theory

但是，我们研究的蛋白质是多个小分子的聚合物，上面的算法则适用于分散的小分子混合。Flory 和 Huggins 在前面的晶格模型基础上，探索了聚合物自由能的计算方法。同样地，每个晶格只能由一个溶质或溶剂分子占据，但是一个聚合物上相邻的两个单体必须占据相邻的晶格（如图 3B）。这个体系的微观组合方式可以分为两部分的乘积，第一部分是不同聚合物之间的排列方式，另一部分是每个聚合物内部单体的排列方式。二者相乘，再按照玻尔兹曼熵的公式 $S = k_B \ln \Omega$ 计算。最后的自由能为：

$$v_1 \beta f = \frac{\phi}{L} \ln \phi + (1-\phi) \ln(1-\phi) + \chi \phi (1-\phi) + \phi v_1 \beta f_p + (1-\phi) v_1 \beta f_f$$

其中 χ 代表了高聚物单体之间吸引力的尺度，第二行的两项是未混合状态的自由能。

Flory-Huggins 理论下的混合熵要更小些，因为溶质在聚合成长链的情况下，显然是不可能达到先前计算的混合程度

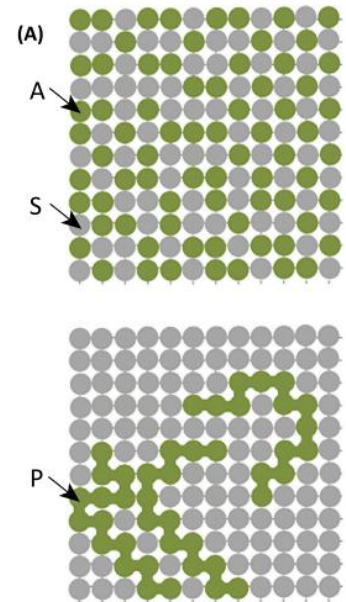


图 2 晶格模型示意图 (12)。其中上面的图代表的是混合熵计算允许的排布方式，而下面代表的是高聚物长链允许的排布。Flory-Huggins 理论应用了平均的观点处理这个问题。

的。根据这个理论的结果，链越长，发生相分离的临界浓度越小，可发生相分离的温度范围越大。

✓ 引入作用势的模型：微扰理论(Perturbation Theory)

Flory-Huggins 理论是以求平均值的方法处理位阻问题的，这与实际显然有很大差距，以致于在一些情况中，Flory-Huggins 理论中给出的相分离体积分数超出物理范围。微扰理论则直接考虑单体之间的作用势，这就保证了单体之间不会发生重合。虽然这种作用势也进行了物理上的简化，微扰理论仍给出比 Flory-Huggins 理论更合理的预测。

根据描述对象不同，微扰理论分为胶体的微扰理论和高聚物的微扰理论。应用于蛋白质领域时，一般胶体理论对应具有稳定（刚性）结构的蛋白，高聚物理论用于无序蛋白。

胶体的微扰理论

在模型中，液体分子和胶状颗粒都被简化为具有硬核排斥和短程吸引的小球。小球的势能是一个方势井：

$$U(r) = \begin{cases} \infty, & r < \sigma \\ -\varepsilon, & \sigma < r < \sigma + \delta \\ 0, & r > \sigma + \delta \end{cases}$$

刚性小球的自由能加上吸引力的积分，最后的自由能是：

$$\frac{\beta F}{N} = \ln(\rho v_Q) - 1 + \frac{\phi(4-3\phi)}{(1-\phi)^2} - \frac{1}{2} \beta \varepsilon \rho \int_{\sigma}^{\sigma+\delta} g_{HS}(r) 4\pi r^2 dr$$

其中第一项是刚性小球自由能的精确表达式，后一项是吸引力的影响。 ρ 是粒子数密度， v_Q 是量纲为体积的待定参数， $g_{HS}(r)$ 是径向分布函数，用来表示某个小球周围其他小球的相对密度。

选取合适的参数后，该理论预测的液液相分离曲线完全落在亚稳态区域。因此，对于胶体来说，热力学温度的状态，是固-液相分离，而不是液液相分离。

高聚物的微扰理论

高聚物的微扰理论以未成链的单体（或相对短的链）为参照，单体（短链）之间的聚合作为

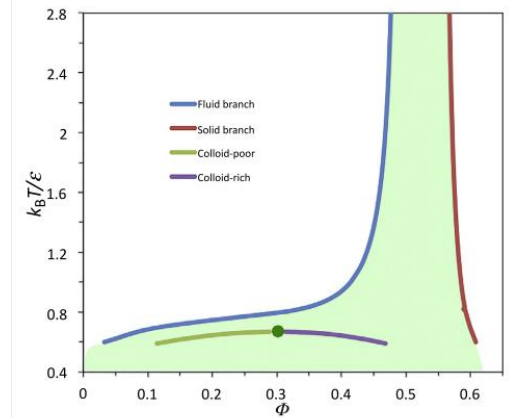


图 3 胶体微扰理论预测的相分离曲线。其中绿色阴影标出的是亚稳态区，可见液液相分离共存曲线（绿色和紫色）完全落在该区域内（12）

扰动。用 L 来表示聚合物的长度， I_r 表示参照物的长度。体系的超额化学势(Excess Chemical Potential)可以表示为：

$$\mu^{ex}(L) = (L/I_r)\mu^{ex}(I_r) + (L/I_r - 1)\mu^{bond}(I_r)$$

特殊化至类似上面的模型，粒子之间的相互作用是同图 4 的方势井，且链是完全灵活的。那么体系有吸引和排斥两部分组成的化学势为：

$$\begin{aligned}\mu^{ex}(L) &= \mu^{rep}(L) + \mu^{att}(L) \\ &= (L/I_r)\mu^{rep}(I_r) + (L/I_r - 1) \cdot [\mu^{rep}(2I_r) - 2\mu^{rep}(I_r)] + (L/I_r)\mu^{att}(I_r) + (L/I_r - 1) \cdot [\mu^{att}(2I_r) - 2\mu^{att}(I_r)]\end{aligned}$$

与 Flory-Huggins 理论相比，该理论预测的液液相分离曲线的锋更向 $\phi = 0$ 倾斜，预测的相分离浓度也更符合物理实际。

✓ 高聚物理论在相分离蛋白中应用的局限

尽管高聚物模型已经比较能够描述无序蛋白具有的随机性质，但由于在材料物理中，组成研究对象高聚物的是同种单体、或几种简单单体的组合，而这与生物中蛋白质的情况大大不同。蛋白质由性质各异的氨基酸组成，其相分离性质也对于氨基酸序列敏感，因此，这是蛋白质相分离理论不得不应对的问题。

决定相分离的作用力有很多种，包括电荷相互作用、疏水相互作用、 π - π 相互作用、阳离子- π 相互作用、以及氢键作用等。这些相互作用的强度与氨基酸序列相关。一方面，相互作用与对应的氨基酸的占比有关，另一方面，相互作用也对相关氨基酸的排列方式敏感（图 4）。这些作用力的强度与分布决定了蛋白的相分离性质。

✓ 量化带点/疏水氨基酸的排布参数

电荷相互作用/疏水相互作用是相分离的重要驱动力，带电/疏水氨基酸在序列中的比例和排列都对相分离产生很大影响。当前最常用的反映带电/疏水氨基酸排布方式的参数是 κ 和 SCD。 κ 是一个从全局电荷不对称量化局部偏差的参数，SCD 是 sequence charge decoration 的简写。由给定氨基酸序列计算这两个参数的方法，这里不再赘述。 κ 和 SCD 与描述相分离行为的两个量临界温度 T_{cr} 和平均回旋半径 $\langle R_g \rangle$ 都有很强的相关性（图 5）。

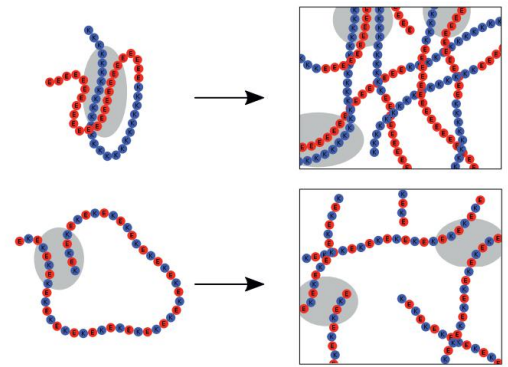


图 4 带电氨基酸排列方式对单链压缩性质影响的示意图。上面的图中相同电荷成块排列，链内自身和链间都有强的吸引；下面图中的链吸引力更弱，构象受限，因为临近的同类电荷有相互排斥作用。（10）

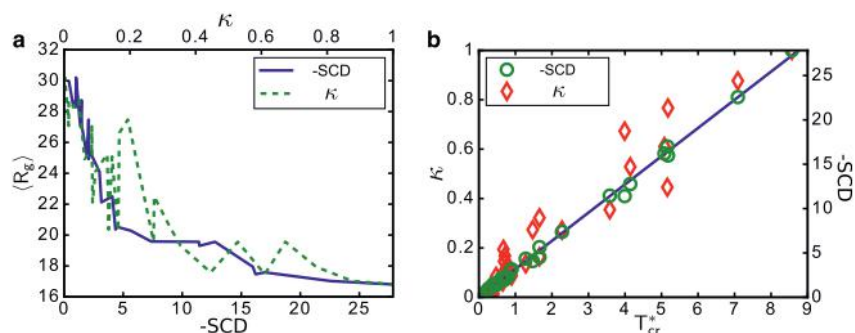


图 5 两个电荷模式参数与平均回旋半径 $\langle R_g \rangle$ 和临界温度的关系。(10)

✓ 当前的理论前沿进展：RPA 理论

以上给出的参数仅能一定程度上反应蛋白质的相分离倾向，要得到具体的自由能表达，则需要更复杂的处理。随机相近似(Random Phase Approximation, RPA)理论可以对任何电荷排列的序列进行自由能计算。其能量考虑分为两部分，熵的贡献和静电相互作用。其中熵的贡献直接来自 Flory-Huggins 理论，静电相互作用定义为纯粹的密度关联和库伦相互作用在 k 倒易空间上的标准高斯积分。

该理论对于 RNA 解旋酶 Ddx4 的相分离行为与实验符合很好（图 7）。

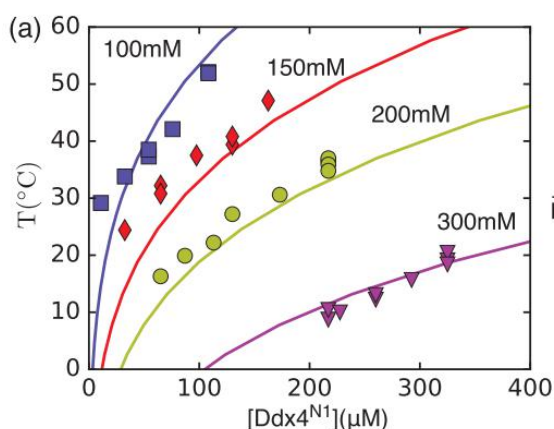


图 6 Ddx4 的 N 端序列在不同盐浓度下的理论相图，按照 FH 短程相互作用增强的 RPA 理论计算。图中小几何块标出的是实验测量值。(7)

✓ 影响相分离的外界因素

以上是从蛋白质序列的角度直接考虑其自由能和性质，实际上，蛋白质的相分离还受到许多其他外界因素的影响，如温度、PH、离子强度等。通过相图可以简单地描述这些变量引入的变化。

相图是蛋白质的相分离条件的一种直观表示方法。边界线上绘出了蛋白质在特定条件下（温度、PH 等）出现相分离的浓度，即该条件下的饱和浓度（Saturation Point）。如果当温度高

于(或低于)某一值时,任意浓度的蛋白质都不发生相分离,这个温度就叫做临界温度(Critical Temperature)。

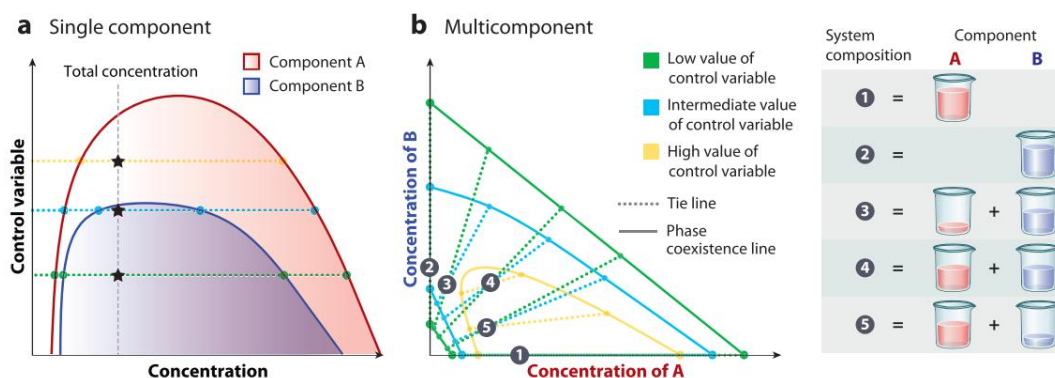


图 7 相图的示意 (1)

✓ 温度影响蛋白相分离的两种类型: UCST 和 LCST

对于不同种类的蛋白质,高温可能促进相分离,也可能抑制相分离。高温促进相分离的体系存在一个最低临界温度(Lower Critical Solution Temperature),因此被称为 LCST 型的相分离;相反,低温促进相分离的体系则拥有最高临界温度(Upper Critical Solution Temperature),是 UCST 型。蛋白质的相分离行为取决于其组成,含有许多极性和环状氨基酸的序列大多服从 UCST 分离,而含有许多疏水氨基酸的序列则倾向于 LCST 分离。也有一些蛋白序列,比如 An16-resilin,同时具有 UCST 和 LCST。

蛋白质相分离是熵减过程,因此很容易解释 UCST 的出现。而 LCST 的出现可能是由于溶解自由能随温度升高而上升,这样,氨基酸就变得更难溶,抵消了熵的驱动力。UCST 或者是 LCST 的出现是序列中各种相互作用随温度变化的组合结果。

● 计算机模拟方法

✓ MD 分子动力学模拟

在实际应用中,由于氨基酸之间的差异,经过简化的分析模型往往不能足够准确地反映蛋白质的相分离性质,因此计算机模拟的应用也十分广泛。计算机模拟不仅可以用于检验已有的理论,还可以探索实验室达不到的各种条件,其中 MD 是常用的一种。

分子动力学模拟就是用计算机方法来表示统计力学的一种手段。对于多原子核、多电子组成的多体系统,求解运动方程(牛顿方程、拉格朗日方程、哈密顿方程等),通过分析系统中各粒子的受力情况,用经典或者量子的方法求解系统中各粒子在某时刻的位置和速度,以确

定粒子的运动状态，进而计算系统的结构和性质。与蒙特卡洛模拟方法相比，分子动力学模拟计算的是时间平均，而蒙特卡洛方法计算的是系综平均，虽然按照统计学个态历经假设，严格的计算中，时间平均等价于系综平均。

✓ 分子动力学模拟的尺度和特征

依据模拟的目的和可承担的计算量，MD 模拟有不同尺度，分别具有不同的优势和缺陷。

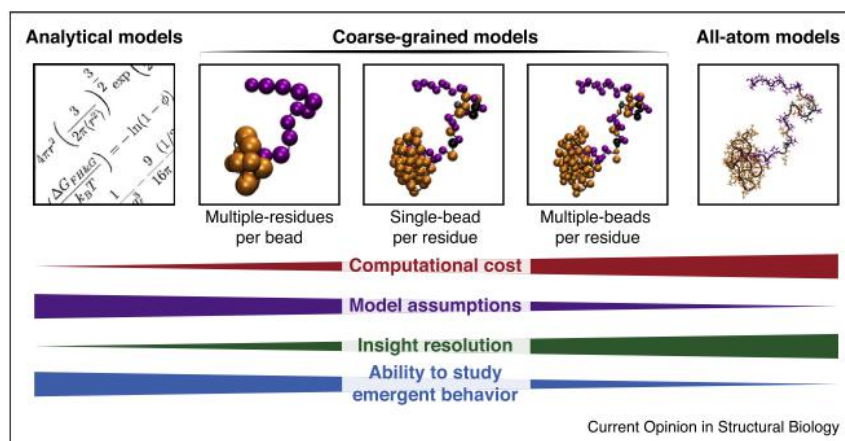


图 8 解析理论和不同尺度模拟的特点比较 (11)

图 8 呈现了同一蛋白在不同尺度下的模拟结果及其特点比较。解析模型基于经典的物理方法，用简洁的数学来描述蛋白质行为。这种处理方法可以清晰地呈现方程中每种相互作用的贡献。但是，为了获得解析的数学表达式，大量的条件需要被简化，所以解析模型的精确性也是最差的。但由于其简洁性，只需要很小的计算量。

计算机模拟分为粗颗粒(Coarse-Grained)和全原子(All-Atom)模拟。粗颗粒模拟是一种简化，根据简化程度的不同可以再细分。最简单的模拟每个珠子(bead)多个氨基酸的模型。这个模型适宜模拟组成非常简单、或者由多个重复序列构成的蛋白。这种模拟计算量小，但提供的精度和信息也比较少。

一个珠子一个氨基酸的模拟可以更灵活地表征不同氨基酸之间的特点，尤其是电荷、疏水性等。更精细的模拟用多个珠子表示一个氨基酸。这种模型可分为两类，一类是可转移的(Transferable Model)，另一类是体系特异性的(System-Specific Model)。前者显然具有更强的普适性，但是预测精度却和最初用来拟合参数的体系密切相关；后者更多适用于某个特定系统。总体来说，粗颗粒模拟相比解析理论来说，在考虑氨基酸排布方式这方面取得很大进展，但是并不足以提供给我们蛋白质行为的全部信息。

全原子模拟被称为是具有“无穷高分辨率”的模拟，对于提取单个分子构象的细节信息十分宝贵。它可以纳入每个单体的构象信息，作出比较精确的预测。但是，基于其高昂的计算代价，利用全原子模拟来研究复杂的大分子、或是多个大分子之间的相互作用仍然是不可行的。除

去计算能力的限制，全原子模拟背后的解析力场也限制了其精确性。

✓ 体直接取样的场论模拟（field-theoretic simulation, FTS）

FTS 是 MD 之外的另一种数值计算方法。无论是全原子还是粗颗粒的 MD 方法，都受限于平衡时间的长度和有限的模拟对象数量。FTS 是一种基于基于粒子表示和统计场描述之间的形式等价的数值技术，其中系综平均按照空间变化的化学和静电势场配置上的路径积分计算。与自洽场理论(Self-Consistent Field Theory)或 RPA 等其他方法相比，FTS 的一个主要优点是，它随机抽取了完全波动场理论的哈密顿量，使得在不需要额外近似的情况下生成相图成为可能。在 IDP 相分离的背景下，FTS 具有很大的吸引力，因为它可以有效地模拟大型密集系统，而不需要像 RPA 那样调用不可控的近似，也不需要像基于粒子的 MD 所要求的那样需要很长的平衡时间。图 9 是 FTS 和 RPA 理论计算结果的对比。

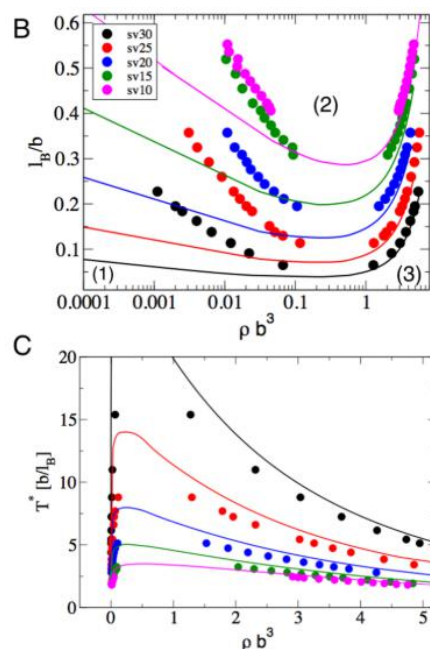


图 9 FTS 与 RPA 计算结果的对比。其中实线是 RPA 的计算结果，实心圆点的 FTS 的模拟结果。不同的颜色代表不同的氨基酸序列。(9)

第三部分 实践感想

在本次科研实践开始前，蛋白质的液液相分离对我们来说，还是一个比较陌生的内容。之前仅仅在生物化学课上，听老师提起存在一种没有固定结构的无序蛋白，但是对于这种蛋白的性质及生物学功能完全不理解。经过一个假期的学习，我已经能够熟练地介绍梳理蛋白质相分离方面的内容，在撰写本报告时，很多地方已经可以仅凭记忆写出，无需对照参考文献。起初在阅读文献是碰到的陌生概念，如 FH 理论、高斯链、回旋半径等，现在已经如数家珍，用得十分熟练了。在文献检索时，看到相分离相关的文献已经明显有了熟悉感，可见这个暑期的学习是有成效的。

相分离的主要驱动力来自无序蛋白，而描述无序蛋白的理论直接来自经典的高聚物理论。我因为修物理双学位的缘故，学习这里解析理论更容易，所以老师让我多看这方面的内容，并向组里其他同学介绍 FH 理论的基本内容。老师课题组虽然不直接研究理论，但熟悉其基本思路对我们的数据库构建和计算机模拟都有好处。虽然经典高聚物理论对我来说并不难，但

是到了近两年的 RPA 理论和 FTS 原理，我仅凭现阶段的物理知识还不能完全理解，只能大致了解意思。

本次实践给我的收获，不仅包括自己文献阅读中获得的知识，更在于多次组会汇报中与老师同学交流的经验。许多学习时的疏忽错漏，经老师提点，理解上立刻容易许多。通过听其他同学和研究生的报告，我们不必自己阅读更多文献，就可以涉猎更广。另外，自己做汇报也增进了我对报告内容的理解，比如哪些是重点、文章核心思路是什么等等。我在做报告时，习惯性地按照自己物理学习的思路，直接上公式，忽略了其他同学接受的容易度，这也是需改进的不足之处。

科研实践不仅仅是我们提前接触科学前沿的机会，也有助于我们探索自己感兴趣的科研方向，为以后的学习做准备。我这次选择的蛋白质相分离的主题可以很好地兼顾我生物和物理两方面的优势。我后面将继续学习高分子理论和计算机模拟相关的内容，延续本次暑期实践。