

# 蛋白质分子设计

# 蛋白质分子设计

- 蛋白质分子设计是一门新兴的研究领域，其本身在不断地发展，其内容也在不断地更新。
- 蛋白质分子设计方面的主要内容与研究进展，以及应用分子设计取得的成功实例。

# 蛋白质分子的特殊性

- 蛋白质分子功能的重要性
- 蛋白质分子应用的局限性
- 蛋白质分子结构的脆弱性

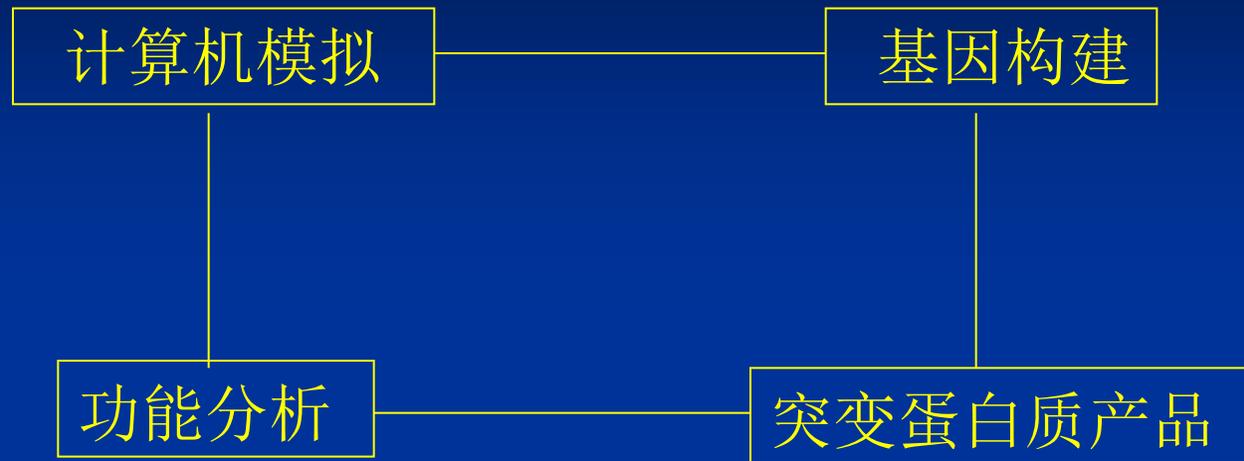
# 蛋白质工程与蛋白质设计

- 蛋白质设计及结构与功能关系研究的必要性
- 蛋白质设计是多学科的交叉领域
- 蛋白质设计在许多方面取得的显著进展

# 第一节 基于天然蛋白质结构的分子设计

## 一、概述

蛋白质结构与功能的关系的认识对蛋白质设计是至关重要的，蛋白质的结构涉及一级结构(序列)及三维结构。即使蛋白质的三维结构是已知的，选择一个合适的突变体仍是困难的，这说明蛋白质设计任务的艰巨性，它涉及多种学科的配合，如计算机模拟专家、X射线晶体学家、蛋白质化学家、生物技术专家等的合作与配合。



## 蛋白质设计循环

## 蛋白质分子设计大致涉及的几个重要方面

- 在蛋白质设计开始之前，要对所要求的活性进行筛选。由于真菌与细胞相对容易处理，因此它们是一个生物活性物质源。由于基因工程的发展，真核基因表达技术的发展使动物蛋白质与植物蛋白质的数目迅速增长，又增加了新的生物活性物质源。

# 蛋白质分子设计大致涉及的几个重要方面

- 筛选以及纯化蛋白质需要进行细致的表征，测定它们的序列、三维结构、稳定性、催化活性等。
- 专一性突变产物是蛋白质设计成败的关键。一些新技术，如PCR及自动化技术的发展使各种类型的基因工程变得快速、容易。
- 计算机模拟技术在蛋白质设计循环中占有重要位置。建立蛋白质三维结构模型，确立突变位点或区域以及预测突变后的蛋白质的结构与功能对蛋白质工程是至关重要的。
- 在明确突变位点或蛋白质序列应改变的区域后，可以进行定位突变，但要得到具有预期结构与功能的蛋白质是不容易的，可能需要经过几轮的循环。

# 蛋白质三维结构知识的必要性

蛋白质三维结构知识对于蛋白质工程是绝对必要的。目前PDB (Protein Data Bank) 已收集数以万计个蛋白质晶体结构，但是通常蛋白质序列的数目比蛋白质三维结构的数目大100倍。当我们开始对某一天然蛋白质进行蛋白质分子设计时，首先要查找PDB了解这个蛋白质的三维结构是否已被收录。如果PDB中没有收录又未见文献报道，我们需要通过蛋白质X射线晶体学及NMR方法测定蛋白质的三维结构，或者通过结构预测的方法构建该蛋白质三维结构模型。

# 设计目标及解决办法

- 蛋白质结构与功能的关系对于蛋白质工程及蛋白质分子设计都是至关重要的。如果我们想改变蛋白质的性质，必须改变蛋白质的序列。
- Hartley等于1986年完成了一个我们所要的有关蛋白质重要性质设计目标及解决办法表，该表至今仍有参考价值。

## 蛋白质设计的目标及解决办法

设计目标	解决办法
热稳定性	引入二硫桥 增加内氢键数目 改善内疏水堆积 增加表面盐桥
对氧化的稳定性	把Cys转换为Ala或Ser 把Met转换为Gln、Val、Ile或Leu 把Trp转换为Phe或Tyr
对重金属的稳定性	把Cys转换为Ala或Ser 把Met转换为Gln、Val、Ile或Leu 替代表面羧基
pH稳定性	替换表面荷电基团 His、Cys以及Tyr的置换 内离子对的置换
提高酶学性质	专一性的改变 增加逆转数(turnover number) 改变酸碱度

## 二、蛋白质设计原理

- ①内核假设。所谓内核是指蛋白质在进化中保守的内部区域。在大多数情况，内核由氢键连接的二级结构单元组成。
- ②所有蛋白质内部都是密堆积(很少有空穴大到可以结合一个水分子或惰性气体)，并且没有重叠。
- ③所有内部的氢键都是最大满足的(主链及侧链)。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：  
<https://d.book118.com/298075034063006123>