

·成果简介·

# 蛋白质的结构预测

来鲁华\*

(北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

**[关键词]** 蛋白质, 结构预测, 生物信息, 全新蛋白质设计

蛋白质结构预测的目的在于揭示蛋白质氨基酸序列与蛋白质空间结构之间的关系, 进行蛋白质高级结构预测, 为进一步的结构与功能研究及分子设计提供基础。蛋白质结构预测问题是分子生物学的中心法则中尚未解决的内容, 被称之为第二代遗传密码问题。该问题的解决不仅具有理论意义, 而且对于生物技术的发展具有重要的指导意义。

近年来, 我们在蛋白质结构预测方面的研究工作主要集中在两方面: 一方面基于已有结构知识的蛋白质结构预测研究; 另一方面基于理论模拟方法的蛋白质结构预测研究。有关进展如下:

## 1 基于现有结构知识的蛋白质结构预测

### 1.1 建立了北京大学生物信息学服务中心

生物信息学包括生物信息的收集、存贮、应用及研究, 对于整个生物科学的发展具有至关重要的意义。我们建立的生物信息学服务中心主要包括蛋白质及核酸的序列及结构数据库, 其中蛋白质晶体结构数据库为蛋白质结构分类库, 为正式的镜相中心, 收集了常用的分子生物学软件, 并将本实验室研制的软件放在因特网上供国内外研究人员使用。网络地址为 <http://www.ipc.pku.edu.cn>

### 1.2 蛋白质序列与结构匹配研究

蛋白质序列与结构匹配性研究的主要目的, 是设计一种有效的函数, 用于判断蛋白质的序列与特定空间结构的匹配关系。该类研究对于低同源性蛋白质的结构预测尤为有效, 并随着越来越多的蛋白质结构被测定而愈显重要。我们将反映静电因素及溶剂效应的参数引入到平均势中, 建立了一种新平均势函数, 该函数在蛋白质的序列与结构匹配性研究中取得了成功<sup>[1]</sup>。为了发展用于蛋白质分子设计的方法, 我们又将平均势方法用于蛋白质工程研究, 构建出蛋白质的突变表列, 成功地计算出氨基酸残基的改变对于蛋白质稳定性的影响, 得到了与实验数据一致的结果<sup>[2]</sup>。图 1 为对于色氨酸合成酶突变体的计算结果与实验数据的比较。该方法可以广泛地用于蛋白质突变体的设计。

\* 1995 年度国家杰出青年科学基金获得者, 执笔人。

本文于 1997 年 8 月 21 日收到。

### 1.3 蛋白质全新设计

蛋白质全新设计的目标是设计并通过实验得到具有特定结构及生物活性的自然界中不存在的蛋白质。蛋白质全新设计研究,对于深入了解蛋白质序列与结构的关系以及蛋白质结构与功能的关系有很大帮助。我们对于蛋白质晶体结构数据库进行了统计分析,着重研究了具有相同序列的小肽在不同环境下的结构,发现结构保守性的小肽可能对映于蛋白质折叠中的成核位置。在此基础上,对于 $\alpha\beta$ 结构进行了全新蛋白质设计,并对所设计的多肽进行了化学合成。圆二色光谱研究表明,其中的三个多肽具有较好的二级结构。所设计肽的结构见图2<sup>[6,8]</sup>。

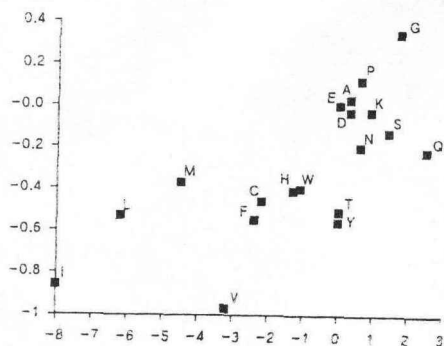


图1 色氨酸合成酶 Glu49 突变的自由能变化  
横坐标为实验值, 纵坐标为计算值

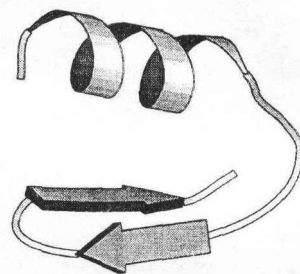


图2 所设计的 $\alpha\beta$ 蛋白结构

## 2 蛋白质结构的理论计算

### 2.1 蛋白质局域结构的精确计算

蛋白质的功能依赖于蛋白质的结构,局域的精细结构在很大程度上决定了蛋白质的功能。为了了解蛋白质结构与功能的关系,必须详细研究蛋白质的局域精细结构。我们发展了一种用于蛋白质局域结构精确计算的快速方法,利用此法首次研究了在蛋白质环境中糖链的构象,这有助于了解糖蛋白结构与功能的关系<sup>[3,4]</sup>。在蛋白质的表面环区计算中得到了与实验一致的结果<sup>[5]</sup>。目前该程序已在因特网上提供给广大研究者使用。

### 2.2 蛋白质与药物的相互作用

蛋白质与药物的相互作用是研究药物的作用机制、进行药物设计的基础<sup>[7]</sup>。在分子间的各种相互作用力中,溶剂效应及疏水相互作用是两个有待深入研究的问题。我们发展了一种新的有机化合物的疏水性计算方法,并在此基础上发展出一种能够对于蛋白质与配体间作用进行定量计算的方法,可以在药物设计中得到广泛应用<sup>[9,10]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Wang Y L, Lai L H, et al. A New Protein Folding Recognition Potential Function. *Proteins*, 1995, **21**: 127 - 129.
- [2] Wan Y L, Lai L H, Han Y Z et al. Position-dependent protein mutant profile based on mean force field calculation. *Protein*

- Engineering, 1996, 9: 479 - 484.
- [3] Lai L H, Yang Y T. Conformational analysis of oligosaccharides. Progress in Biochem. & Biophys. 1995, 22: 290 - 294.
- [4] Zhang H Y, Yang Y T, Lai L H. Conformational analysis of two glycoproteins: A Monte Carlo simulated annealing approach using a soft-sphere potential. Carbohydrate Research 1996, 284: 25.
- [5] Zhang H Y, Lai L H et al. A Fast and Efficient Program for Modelling Protein Loops. Biopolymers, 1996, 41: 61 - 72.
- [6] Ji H, Zhang R H, Lai L H et al. Solid-phase synthesis, metal binding and folding properties of caulimovirus-related "zinc finger". Int. J. Peptide & Protein Res., 1996, 48: 461 - 464.
- [7] Deng Q L, Cao B, Lai L H. Receptor Mapping by Comparative Molecular Field Analysis of Phospholipase A2 Inhibitors. J. Chin. Chem. Soc., 1995, 42: 739 - 744.
- [8] Lai L H, Guo F, Xu X J et al. Automatic Protein de novo Design by Genetic Algorithm and 3D Profile. J. Biomol. Struct. & Dyn., 1995, 12: a128.
- [9] Luo Z W, Wang R X, Lai L H. RASSE: A New Method for Structure-Based Drug Design. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1996, 36: 1187 - 1194.
- [10] Wang R X, Fu Y, Lai L H. A New Atom-Additive Method for Calculating Partition Coefficients. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1997, 37: 615 - 621.

## PROTEIN STRUCTURE PREDICTION

Lai Luhua

(Peking University, Beijing 100871)

**Key words** protein, structure prediction, bioinformatics, *de novo* protein design

·成果简介·

# 我国研制成功新型射频激励扩散型 冷却千瓦 CO<sub>2</sub> 激光器

辛建国\*

(北京理工大学光电工程系, 北京 100081)

[关键词] 射频激励, 扩散型冷却, CO<sub>2</sub> 激光器

射频横向激励扩散型冷却大功率 CO<sub>2</sub> 激光器技术是国际上 90 年代出现的最新技术, 目

\* 1995 年度国家杰出青年科学基金获得者。  
本文于 1997 年 4 月 15 日收到。