

## 我校化学与分子工程学院在蛋白酶体与其抑制剂机理研究方面取得新进展

发布人: 张基建 信息来源: 科研处 化学与分子工程学院 发布日期: 2012.07.06 阅读次数: 5595

近日, 我校化学与分子工程学院唐明生教授与美国肯塔基大学药学院湛昌国教授联合培养的博士研究生魏东辉同学在关于蛋白酶体与其抑制剂Epoxomicin (EPX)的反应机理研究方面取得了重要进展, 相关研究内容发表在最新一期的《美国化学会志》上 (Journal of the American Chemical Society. 2012, 134, 10436-10450. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja3006463>)。论文题目为“Fundamental Reaction Pathway and Free Energy Profile for Inhibition of Proteasome by Epoxomicin”。该研究工作郑州大学为第一作者单位, 项目研究得到了国家留学基金委的资助。魏东辉同学学习刻苦努力, 具有很强的创新精神, 参与发表SCI收录论文26篇, 其中第一作者9篇。

蛋白酶体(proteasome)是细胞用来调控特定蛋白质和除去错误折叠蛋白质的主要机制。近年来, 人们发现蛋白酶体可以作为一个重要的治疗各种癌症的药物靶标, 并因此设计出了很多针对蛋白酶体的抑制剂, 这些抑制剂可以高效的杀死人体内的肿瘤细胞, 同时对正常细胞危害较小。然而由于实验条件的限制, 蛋白酶体与这些抑制剂的反应机理一直不太清楚, 文献报道的推测机理也不尽相同。本文利用分子动力学模拟和QM/MM-FE等计算方法, 首次研究了蛋白酶体与其抑制剂EPX的结合模式和反应机理。研究表明能量最占优势的反应路径包含五步, 其中第四步SN2亲核取代过程是该反应的决速步, 计算的最高反应能垒(23.6kcal/mol)与根据实验动力学数据推算的活化自由能垒( $\sim 21 - 22$ kcal/mol)非常接近。值得一提的是, 本文首次证明了Thr1-Nz可以直接激活Thr1-0 $\gamma$ , 且水分子不能参与该抑制反应的决速步骤, 这与以前文献中普遍认为的需要水分子参与激活活性残基的观点有明显的不同。该项工作是蛋白酶体与肽反应机理研究的首次报道, 不但能帮助人们理解蛋白酶体是如何与蛋白质(或肽)反应的, 而且为设计更高效的蛋白酶体抑制剂提供了理论指导。

近年来, 化学与分子工程学院积极搭建国内、国际合作平台, 分别与南开大学、湖南大学、复旦大学、法国科学院、新加坡南洋理工大学、俄罗斯科学院元素所、法国Rennes大学、意大利波罗尼亚大学、美国肯塔基大学、孟菲斯大学等国内外科研机构 and 高等学校建立了良好的合作关系, 使学院的学术氛围进一步浓厚, 对外交流合作有了新的进展, 也为研究生进一步深造提供了广阔平台和机会。

(王志武)