

上海药物所蛋白质折叠计算模拟研究取得进展

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-07-18

【字号：小 中 大】

在生物体系中，蛋白质通过折叠成特定的三维结构发挥功能。这种折叠过程可能受到不同因素的影响，如配体结合、聚合状态等。充分理解蛋白质折叠过程对于药物分子设计、蛋白质突变所导致致病机理的预测、深入了解细胞功能以及进化都至关重要。大规模计算机模拟有潜力从原子水平捕捉整个蛋白系统的动态过程，但是对于现在的计算条件而言，要达到生物相关的时间模拟尺度仍是一个非常大的挑战。

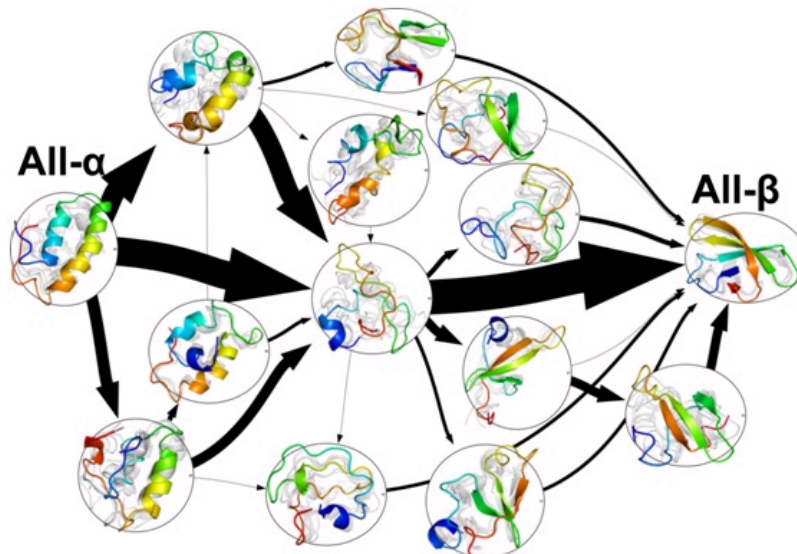
近年来，马尔科夫状态模型 (Markov State Model, MSM) 方法在蛋白质折叠研究方面得到了广泛应用。马尔科夫模型方法的优势在于它能够从很多短的模拟中获取长时动力学特征，可以不需要事先定义反应坐标，从而避免了对整个动力学性质的简化或者偏差。中国科学院上海药物研究所蒋华良课题组发展了基于统计分析的自适应取样方法，通过把这些短的、局部有交叉的轨迹联系起来，构建一个蛋白构象转换的全局模型。该方法可以有效地提高所建模型的效率和精确度。与传统方法相比，这种马尔科夫方法较好地解决了充分动力学模拟采样的难点，适合研究和构建复杂生物大分子构象转变过程，可以揭示结构功能关系中的关键构象，也为药物设计提供关键结构。

同时，蒋华良课题组以RfaH-CTD的蛋白质重新折叠过程为研究对象，利用自适应性采样方法指导分子动力学模拟取样，共模拟了1334条轨迹、模拟时长为200微秒，并基于所得到的模拟轨迹构建了马尔科夫状态模型。该模型很好地解释了RfaH-CTD的全 α 构象到全 β 构象的转变机理，包括折叠路径、二级结构形成顺序及折叠时间预测等，同时预测了构象转化通路中重要的过渡态构象。

该研究发展的蛋白折叠计算模拟方法在实现长时间分子动力学模拟的基础上，提供了详细全面的构象转变途径。这些构象转变途径的发现不但有助于蛋白折叠分子机制解释，同时所给出的重要过渡态构象可能有助于发现药物靶标蛋白的小分子变构调节剂。

相关研究结果发表在 *Journal of Chemical Theory and Computation* 杂志上，通讯作者为蒋华良研究员和郑明月副研究员。该研究得到了科技部、国家自然科学基金委、上海市科委等的资助，也获得了中科院计算机网络信息中心、深腾超级计算中心在计算资源上的支持。

[论文链接](#)



打印本页

关闭本页