



新闻动态

- ◆ 图片新闻
- ◆ 综合新闻
- ◆ 学术活动
- ◆ 科研动态
- ◆ 通知公告

您现在的位置: 首页>新闻动态>科研动态

蛋白质构象疾病触发机制的研究取得新进展

作者: 赵亚溥

发表日期: 2010-02-11

打印 小 中 大

【关闭】

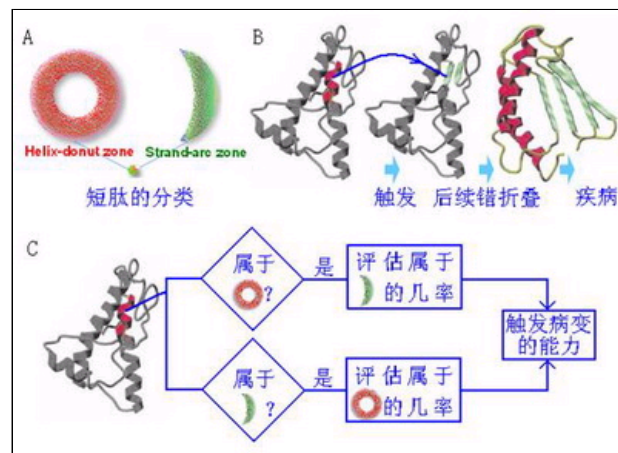
美国知名刊物《公共科学图书馆·综合》(PLoS ONE)于2010年1月25日在线发表了中国科学院力学研究所非线性力学国家重点实验室(LNM)科研人员题为“触发蛋白质结构病变的开关区段及其预测方法”的研究论文(Liu Xin and Zhao Ya-Pu. Switch region for pathogenic structural change in conformational disease and its prediction. PLoS One, 5(1): e8441 (2010))。作者发现导致蛋白质病变的氨基酸残基多位于一些被称为开关区的短肽内,这种致病开关的位置可以根据作者建立的算法实现高精度的预测:蛋白质中的病变敏感区域可由理论迅速标定。此项研究基于对蛋白质进化基本物理规律的深入探索,历经3年得以完成。通过对数十种涉病蛋白质的检验,证明此方法对位于体液环境中的蛋白质或结构域均有效,适用于由蛋白质结构变化引起的各种疾病。

在生命体中,蛋白质几乎参与所有的生理过程。生化反应要求相关各功能团处于一定的距离内,因此蛋白质通常要折叠成特定的结构才能执行其功能。一旦蛋白质结构由正常状态转变为错误状态就可能疾病的发生。由于蛋白质所涉及生理过程的广泛性,错折叠就成为了引发疾病的一种普遍因素。通过对错折叠机制的研究,可以明确病理机制,使临床方案更具效率和精确性,对遗传学和医学研究具有一定意义。

作者利用聚类分析方法,综合考虑影响蛋白质进化的突变、结构、力学属性等诸多因素,将构成蛋白质的短肽归纳为两大类别。一类以螺旋为标志性结构,另一类以β折叠为标志性结构。在正常的蛋白结构中,某一短肽只属于两大类中的一种。其处于另一类别的几率给出了该短肽触发致病性结构改变的能力。在样本分析中作者发现,算法对病变敏感区域的预测精度可达94%,病变能力越低的蛋白发病后越致命。换句话说,蛋白质中的病变敏感区域可由理论迅速标定,大量用于测定此种区域的实验资源有望得以节省。

该研究表明对病态结构改变的研究并不拘泥于四十几经典的蛋白质构象病,很多其它病理现象都可以据此进行分析,比如高致病性H5N1型禽流感的高毒机理和2009甲型H1N1流感的种属跨越机制。这预示着从病态结构改变的角度进行病理机制的研究具有一定发展前景。

该研究工作得到了国家“863”计划和国家自然科学基金的资助。



触发蛋白质构象疾病的相关机理。(A)短肽在其相空间中的分布情况。样本主要可分为两大类:一类以螺旋为标志性结构,示以红色;另一类以β折叠为标志性结构,示以绿色。(B)蛋白质结构病变过程的示意图。在一些起开关作用的区段首先发生错折叠,从而触发了后续的错误折叠路径,最后导致疾病。(C)CD_SWITCH算法的流程图。对待分析蛋白质所含的每一短肽评估其触发结构病变的能力。能力最高者为对病变敏感的开关区。

