



专题译述



蛋白动力学研究概述



前言：运动的蛋白质

我们知道，蛋白间的相互作用就像一场演员众多的芭蕾舞演出，每个蛋白都是一个演员，它们不停地舞动，形成不同的组合，并且还有可能交换舞伴以完成不同的生理学功能。那么蛋白质的这种动态特性是如何影响它们的功能的呢？

蛋白质的空间构象可以通过能量图谱（一种描述凝聚态相系统行为的工具）来描述。不同的能量决定了蛋白不同的空间构象，而构象互变的速度则取决于不同构象间的能障大小。因此，蛋白的相对构象或者能量状态可以通过与其它蛋白质发生相互作用，或者被磷酸化等共价修饰的方法进行改变。《信号传递动力学机制》一文举例说明了蛋白质是如何利用它们的这种动态特征，扮演“开关”或者“转换器”的角色来传递信息的。能影响蛋白能量状态的因子可能会影响蛋白质的功能。传统的基于蛋白结构特征来开发设计药物的方法主要关注的都是静止的蛋白活性中心，但如果对蛋白质整体自由能图谱进行考虑，也许会获得更多药物设计方面的灵感。

《用小分子物质捕获动态靶标》一文则为我们提供了一个有关药物开发的例子，这两种药物都是别构活性药物，其中一种已经上市，另一种正在进行后期临床试验。这些研究工作为今后的药物研发打下了坚实的基础，人们基于这个思路可以设计出能使蛋白质失活的药物，比如可用于抑制信号通路中的关键酶。蛋白质具有高精巧性及高特异性的特点，这有可能是蛋白质之所以缺乏多功能性的原因所在，但是，蛋白质在某些情况下也会发生相应的改变，正如一系列严重的耐药性问题所证实的那样。

《蛋白质动态性和进化论》一文中，作者认为，正是因为蛋白质构象具有多样性，所以蛋白质才能够进化。构象发生哪怕一点改变就会产生完全不一样的功能，突变也能改变蛋白质的构象平衡状态，从而改变蛋白质的功能。蛋白质这种构象变化对功能影响的程度超出了分子与细胞水平，已达到了组织水平。

《生命形态发生过程中通用机制简介》一文向我们介绍了细胞与细胞之间的动态相互作用，以及细胞与细胞外基质粘连复合体之间的动态相互作用是如何受到可溶性因子的影响，最终形成各种不同组织的过程的。

随着人们对蛋白质组学以及蛋白相互作用网络领域研究的不断深入，下一步将要面临的问题就是要搞清楚蛋白质在分子层面的动力学情况，蛋白质是如何作为受体、开关和中转站发挥其功能的，以及是如何在亚细胞水平、细胞水平乃至组织水平进行信息转导的。

一、信号传递动力学机制

蛋白质在生物体内能起到信号传递的作用，它既可以在细胞外发挥作用进行胞外的信号传递，也可以在细胞内发挥作用，参与组成胞内的信号通路。对于这些具有信号传递功能的蛋白质来说，最重要的就是它们的动力学特性。本文将就此进行探讨。

对于生物体来说，信号传递是一项基本的功能。细胞间的信号传递、细胞内的信号传递，将胞外的环境信号传递到胞内等等这些信号传递过程都是生物体必备的。近几年，人们在细胞信号传递方面的研究取得了长足的进展，并利用蛋白质遗传学相互作用资料和物理相互作用资料绘制出蛋白质间交互作用组图谱。尽管如此，研究人员目前仍然不清楚信号如何在参与构成信号通路的各个分子间传递。不过，我们可以通过基于蛋白质水平进行研究的方法来找到答案。诸如经过结合相互作用介导或共价修饰介导的信息是如何传递给下游分子的问题都能够在蛋白质水平给予解答。

我们越来越清楚信号传递过程就是依赖蛋白质分子固有的动力学特性来完成的。蛋白质分子根据不同的输入信号做出相应的反应，改变自身的能量状态，进而将信号传递出去。

不过随之又出现了许多新问题，例如：

是哪些遗传信息赋予蛋白质这种动力学特性，使其能够担负信号传导功能呢？

一个个的蛋白质结构域是如何组织起来，形成信号传导通路的呢？

在由众多组成单位形成的互相交织的信号通路体系里，各种信号是如何整合的呢？

这些信号传递蛋白质的动力学特性最终是如何确定细胞对信号的反应时间以及信号扩增放大的时间尺度的呢？

我们现在正在开发新的方法来解答上述问题，但是解决一个问题，又会冒出新的问题。如果我们能在这既复杂又神奇的研究领域取得突破，那么就能够调控信号通路，甚至重建信号通路，这对于临床来说具有巨大的治疗价值。