

五、蛋白质工程进展

当前，蛋白质工程是发展较好、较快的分子工程。这是因为在进行蛋白质分子设计后，已可应用高效的基因工程来进行蛋白的合成。最早的蛋白工程是福什特（Forsht）等在 1982—1985 年间对酪氨酰—t—RNA 合成酶分子改造工作。他根据 XRD（X 射线衍射）实测该酶与底物结合部位结构，用定位突变技术改变与底物结合的氨基酸残基，并用动力学方法测量所得变体酶的活性，深入探讨了酶与底物的作用机制。佩里（Perry）1984 年通过将溶菌酶中 Ile(3)改成 Cys(3)，并进一步氧化生成 Cys(3)-Cys(97)二硫键，使酶热稳定性提高，显著改进了这种食品工业用酶的应用价值。1987 年福什特通过将枯草杆菌蛋白酶分子表面的 Asp(99)和 Glu(156)改成 Lys，而导致了活性中心 His(64)质子 pKa 从 7 下降到 6，使酶在 pH = 6 时的活力提高 10 倍。工业用酶最佳 pH 的改变预示可带来巨大经济效益。蛋白工程还可对酶的催化活性、底物专一性、抗氧化性、热变性、碱变性等加以改变。由此可以看出蛋白工程的威力及其光辉前景。上述各例是通过对关键氨基酸残基的置换与增删进行蛋白工程的一类方法。另一类是以某个典型的折叠进行“从头设计”的方法。1988 年杜邦公司宣布，成功设计并合成了由四段反平行 α -螺旋组成为 73 个氨基酸残基的成果。这显示，按人们预期要求，通过从头设计以折叠成新蛋白的目标已是可望又可及了。预测结构的模型法，在奠定分子生物学基础时起过重大作用。蛋白的一级结构，包含着关于高级结构的信息这一点已日益明确。结合模型法，通过分子工程来预测高级结构，已成为人们所瞩目的问题了。