



生命科学前沿及应用生物技术

蛋白质模拟的 多尺度方法

〔波〕Andrzej Kolinski 编著

王存新 主译

MULTISCALE APPROACHES TO
PROTEIN MODELING



科学出版社

生命科学前沿及应用生物技术大系·典藏版

蛋白质模拟的多尺度方法

Multiscale Approaches to Protein Modeling

〔波〕Andrzej Kolinski 编著

王存新 主译

科学出版社

北 京

图字：01-2013-8293 号

内 容 简 介

应用生物技术大系和现代生命科学前沿系列图书分别被列为“十一五”和“十二五”国家重点图书出版规划项目。本丛书针对生命科学领域前沿重点发展方向以及应用生物技术领域的新成果、新思路、新方法和新技术，全面展示了其最新的发展动态，涵盖了基础理论和主要技术方法，呈现了新的概念与理论、技术，在更深层次上阐明了生命的本质规律，给人们提供了新的认识生命本质的手段，也为生物技术服务于人类开辟了新的途径。涉及领域包括生物医药、干细胞技术、工业微生物学、蛋白质及蛋白质组、系统生物学、合成生物学、生物材料、农业生物技术、环境生物技术、海洋生物技术、生物资源与安全等。

Translation from English language edition:

Multiscale Approaches to Protein Modeling

by Andrzej Kolinski

Copyright © 2011 Springer New York

Springer New York is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

图书在版编目(CIP)数据

生命科学前沿及应用生物技术大系：典藏版/舒红兵等编著. —北京：科学出版社, 2016

ISBN 978-7-03-047487-2

I. ①现… II. ①舒… III. ①生命科学—研究②生物工程—研究 IV. ①Q1-0②Q819

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 043876 号

责任编辑：王 静 李 悦

责任印制：张 伟 / 封面设计：刘新新

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 7 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2016 年 7 月第一次印刷 印张：2108

字数：49 985 000

定价：8900.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

《新生物学丛书》专家委员会成员名单

主 任 蒲慕明

副主任 吴家睿

专家委员会成员 (按姓氏汉语拼音排序)

昌增益	陈洛南	陈晔光	邓兴旺	高 福
韩忠朝	贺福初	黄大昉	蒋华良	金 力
康 乐	李家洋	林其谁	马克平	孟安明
裴 钢	饶 毅	饶子和	施一公	舒红兵
王 琛	王梅祥	王小宁	吴仲义	徐安龙
许智宏	薛红卫	詹启敏	张先恩	赵国屏
赵立平	钟 扬	周 琪	周忠和	朱 祯

《蛋白质模拟的多尺度方法》译者名单

主 译 王存新

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

常 珊 陈慰祖 李春华 刘 斌 刘 明
苏计国 孙庭广 谭建军 王存新 许先进
杨雍道 张弘古村 张小轶

作者通讯地址

Janusz M. Bujnicki Laboratory of Bioinformatics and Protein Engineering, International Institute of Molecular and Cell Biology, Warsaw, Poland; Laboratory of Bioinformatics, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Faculty of Biology, Adam Mickiewicz University, Poznan, Poland, iamb@genesilico.pl

Vincenzo Carnevale Institute for Computational Molecular Science, Temple University, Philadelphia, PA, USA, vincenzo.carnevale@temple.edu

Hao Chen Department of Biological Sciences, College of Science, Purdue University, West Lafayette, IN, USA, chen177@purdue.edu

Marek Cieplak Institute of Physics, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland, mc@ifpan.edu.pl

Domenico Cozzetto Department of Biochemical Sciences, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy, d.cozzetto@cs.ucl.ac.uk

Cezary Czaplowski Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; Baker Laboratory of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Ithaca, NY, USA, czarek@chem.univ.gda.pl

Michael Feig Department of Biochemistry and Molecular Biology, Michigan State University, East Lansing, MI, USA; Department of Chemistry, Michigan State University, East Lansing, MI, USA, feig@msu.edu

Yaping Feng Department of Biochemistry, Biophysics, and Molecular Biology, Iowa State University, Ames, IA, USA; L. H. Baker Center for Bioinformatics and Biological Statistics, Iowa State University, Ames, IA, USA, ypfeng@iastate.edu

Michał J. Gajda European Molecular Biology Laboratories, Hamburg Outstation, Hamburg, Germany, mgajda@embl-hamburg.de

Paweł Gniewek L. H. Baker Center for Bioinformatics and Biological Statistics, Iowa State University, Ames, IA, USA; Laboratory of Theory of Biopolymers, Faculty of Chemistry, University of Warsaw, Warsaw, Poland, gniewko.pablo@gmail.com

Srinivasa M. Gopal Department of Biochemistry and Molecular Biology, Michigan State University, East Lansing, MI, USA, srini@msu.edu

Ulrich H. E. Hansmann Department of Physics, Michigan Technological University, Houghton, MI, USA, hansmann@mtu.edu

Anders Irbäck Computational Biology & Biological Physics, Department of Theoretical Physics, Lund University, Lund, Sweden, anders@thep.lu.se

Michał Jamroz Faculty of Chemistry, University of Warsaw, Warsaw, Poland, jamroz@chem.uw.edu.pl

Robert L. Jernigan Department of Biochemistry, Biophysics, and Molecular Biology, Iowa State University, Ames, IA, USA; L. H. Baker Center for Bioinformatics and Biological Statistics, Iowa State University, Ames, IA, USA, jernigan@iastate.edu

Daisuke Kihara Department of Biological Sciences, College of Science; Department of Computer Science, College of Science; Markey Center for Structural Biology, Purdue University, West Lafayette, IN, USA, dkihara@purdue.edu

Andrzej Kloczkowski Department of Biochemistry, Biophysics, and Molecular Biology, Iowa State University, Ames, IA, USA; L. H. Baker Center for Bioinformatics and Biological Statistics, Iowa State University, Ames, IA, USA, kloczkow@iastate.edu

Sebastian Kmiecik Faculty of Chemistry, University of Warsaw, Warsaw, Poland, sebastian.kmiecik@gmail.com

Andrzej Kolinski Faculty of Chemistry, University of Warsaw, Warsaw, Poland, kolinski@chem.uw.edu.pl

Mateusz Kurcinski Faculty of Chemistry, University of Warsaw, Warsaw, Poland, mkurcinski@gmail.com

Sumudu P. Leelananda Department of Biochemistry, Biophysics, and Molecular Biology, Iowa State University, Ames, IA, USA; L. H. Baker Center for Bioinformatics and Biological Statistics, Iowa State University, Ames, IA, USA, sumudu@iastate.edu

Adam Liwo Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; Baker Laboratory of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Ithaca, NY, USA, adam@chem.univ.gda.pl

Mariusz Makowski Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; Baker Laboratory of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Ithaca, NY, USA, momo@chem.univ.gda.pl

Cristian Micheletti Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste, Italy; Democritos CNR-IOM and Italian Institute of Technology (SISSA Unit), Trieste, Italy, michelet@sissa.it

Sandipan Mohanty Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, Germany, s.mohanty@fz-juelich.de

Srayanta Mukherjee Center for Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Center for Bioinformatics, University of Kansas, Lawrence, KS, USA, srayanta@umich.edu

Stanisław Ołdziej Baker Laboratory of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Ithaca, NY, USA; Laboratory of Biopolymer Structure, Intercollegiate Faculty of Biotechnology, University of Gdańsk and Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland, stan@biotech.univ.gda.pl

Marcin Pawlowski Laboratory of Bioinformatics and Protein Engineering, International Institute of Molecular and Cell Biology, Warsaw, Poland, marcinp@genesilico.pl

Francesco Pontiggia Department of Biochemistry, Brandeis University, Waltham, MA, USA, pontiggia@brandeis.edu

Raffaello Potestio Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste, Italy, potestio@sissa.it

Ambrish Roy Center for Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Center for Bioinformatics, University of Kansas, Lawrence, KS, USA, ambryroy@umich.edu

Harold A. Scheraga Baker Laboratory of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Ithaca, NY, USA, has5@cornell.edu

Andrew Stumpff-Kane Department of Biochemistry and Molecular Biology, Michigan State University, Michigan, USA, stumpff.kane@gmail.com

Joanna I. Sułkowska Institute of Physics, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland; CTBP, University of California, Gilman Drive 9500, La Jolla, San Diego, CA, USA, isulkow@physics.ucsd.edu

Andras Szilagyi Center for Bioinformatics, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Institute of Enzymology, BRC, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary, szia@enzim.hu

Anna Tramontano Department of Biochemical Sciences, “Sapienza” University of Rome, Rome, Italy; Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti, “Sapienza” University of Rome, Rome, Italy, anna.tramontano@uniroma1.it

Kanagasabai Vadivel Department of Biochemistry and Molecular Biology, Michigan State University, East Lansing, MI, USA, vksabai@msu.edu

Yifeng David Yang Department of Biological Sciences, College of Science, Purdue University, West Lafayette, IN, USA, yang41@purdue.edu

Yang Zhang Center for Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Center for Bioinformatics, University of Kansas, Lawrence, KS, USA, zhng@umich.edu

丛 书 序

当前,一场新的生物学革命正在展开。为此,美国国家科学院研究理事会于2009年发布了一份战略研究报告,提出一个“新生物学”(New Biology)时代即将来临。这个“新生物学”,一方面是生物学内部各种分支学科的重组与融合,另一方面是化学、物理、信息科学、材料科学等众多非生命学科与生物学的紧密交叉与整合。

在这样一个全球生命科学发展变革的时代,我国的生命科学研究也正在高速发展,并进入了一个充满机遇和挑战的黄金期。在这个时期,将会产生许多具有影响力、推动力的科研成果。因此,有必要通过系统性集成和出版相关主题的国内外优秀图书,为后人留下一笔宝贵的“新生物学”时代精神财富。

科学出版社联合国内一批有志于推进生命科学发展的专家与学者,联合打造了一个21世纪中国生命科学的传播平台——《新生物学丛书》。希望通过这套丛书的出版,记录生命科学的进步,传递对生物技术发展的梦想。

《新生物学丛书》下设三个子系列:科学风向标,着重收集科学发展战略和态势分析报告,为科学管理者和科研人员展示科学的最新动向;科学百家园,重点收录国内外专家与学者的科研专著,为专业工作者提供新思想和新方法;科学新视窗,主要发表高级科普著作,为不同领域的研究人员和科学爱好者普及生命科学的前沿知识。

如果说科学出版社是一个“支点”,这套丛书就像一根“杠杆”,那么读者就能够借助这根“杠杆”成为撬动“地球”的人。编委会相信,不同类型的读者都能够从这套丛书中得到新的知识信息,获得思考与启迪。

《新生物学丛书》专家委员会

主 任:蒲慕明

副主任:吴家睿

2012年3月

译 者 序

生物大分子的计算机模拟是伴随着信息科学技术的发展而产生的一门新学科,它是一门由物理学、化学、生物学、计算机科学等多学科组成的交叉学科。基本思想是从体系内相互作用出发,借助于计算机数值模拟,用来研究生物分子体系的结构和动力学性质。它的重要性主要表现在以下几方面:①可解释或预言实验结果;②在结构生物学实验基础上修正三维空间坐标;③可探测在极端条件下(如高温、高压)一些实验探针目前还不能探测到的性质;④可探测系统组成改变之后(如化学反应、酶反应、基因突变等),系统的性质将如何改变;⑤可研究蛋白质-配体间的相互作用和识别,并用于蛋白质分子设计及药物分子设计。因此,该学科在后基因组时代蛋白质科学的理论和应用研究中将发挥越来越重要的作用。

随着模拟体系的增大,计算量将变得越来越大。鉴于目前计算机条件的限制,计算速度已很难符合研究者的要求,需要发展一些新的分子模拟的方法来满足需要。本书给出了涉及蛋白质分子模拟领域内最新的综述和通用的方法,学术思想新颖,内容包括蛋白质结构预测方法、蛋白质动力学、蛋白质折叠机理及生物大分子相互作用等方面的理论和应用,涵盖了粗粒化模型、各种不同的采样技术及生物物理学和生物医学方面的应用等十分广阔的范围。本书的作者都是目前该领域的知名专家学者,有些人是国际上该领域的大师级专家。由于目前仅有 8 万多个蛋白质结构通过实验方法解析,因此蛋白质,特别是蛋白质复合物结构和动力学的理论预测对于理解药物活性、代谢和活细胞内的信号通路的分子基础,以及在生命科学和材料科学中设计新的计算方法和模拟技术就显得特别重要。典型蛋白质分子的折叠需要毫秒到分钟的时间范围,而全原子蛋白质体系的分子动力学模拟至今仅限于纳秒到微秒量级的时间尺度。因此,急待发展新的不同的模拟技术,以适用于蛋白质工程的计算机模拟、实验数据的理论解释、大分子装配和蛋白质热力学的理论研究等。虽然物理模型和模拟细节非常广泛,但蛋白质构象空间的粗粒化是所有模拟方法的共同特点。所有这些内容在本书中都有详尽的描述。在本书即将出版之际,2013 年诺贝尔化学奖授予 Martin Karplus、Michael Levitt 和 Arieh Warshel,以奖励他们在发展复杂化学与生物学体系多尺度模型方面所做的贡献。本书中的许多内容与他们的研究成果密切相关。

本书不仅适合于从事计算生物学、蛋白质分子模拟和分子设计的专业技术人员,而且可供刚开始接触生物分子模拟的人员学习参考,可提供给高等学校及科研院所的教师、研究人员和研究生参考,也可选为分子模拟和生物信息学、系统生物学等课程的指定参考书。

本书是由北京工业大学分子设计与生物信息学实验室王存新教授课题组的教师 and 研

究生合作翻译完成的,译者姓名列在每章结尾处。原书第 11 章的作者对该章的中文译稿提出了很好的修改意见。在翻译过程中,得到了科学出版社和北京工业大学生命科学与生物工程学院的大力支持,并得到课题组所承担的科技部国际合作项目、国家自然科学基金项目及北京市基金项目的资助,在此表示衷心感谢。

译 者

2013 年 10 月于北京工业大学

前 言

基因组数据测序的巨大进步,使我们目前已知道数以百万计的蛋白质序列。同时,实验所解析的蛋白质结构数目是很小的,约 60 000 个(译者注:现在已达 80 000 多个)。这是因为结构测定耗资巨大。因此,用计算机(*in silico*)进行蛋白质结构和动力学的理论预测是至关重要的,可了解药物的作用、代谢和信号转导通路在活细胞中的分子基础,进而可在生命科学和材料科学领域设计新的技术。不幸的是,“蛮力”方法仍然是不切实际的。一个典型的蛋白质折叠(体内或体外, *in vivo* or *in vitro*)要用几毫秒到几分钟的时间,而最先进的(the state-of-the-art)蛋白质体系全原子分子力学模拟只涵盖纳秒级到微秒级的时间范围。这是不同多尺度模拟(multiscale modeling)技术发展并获得巨大进步的原因所在。该方法已应用于蛋白质结构预测、蛋白质动力学和折叠途径的模拟、计算机模拟蛋白质工程、实验数据的辅助模型解释、大分子组件的模拟和蛋白质热力学的理论研究等。虽然模拟细节和基础的物理模型涵盖了非常广泛的范畴,但是蛋白质构象空间的粗粒化(coarse-graining)是所有这些方法的共同特点。

本书包含了最先进的多尺度模拟方法在蛋白质结构预测,以及蛋白质动力学、蛋白质折叠机理和大分子相互作用计算研究方面的全面、广泛的综述,所提出的方法包括粗粒化描述的水平、各种采样技术及各种应用于生物医学和生物物理问题的宽广的范畴。这是我们打算提供全面综述的目的,使得本书不仅可以作为那些刚开始从事生物大分子模拟的人员的参考书,而且可为那些已经在生物大分子模拟领域以及在相关计算生物学或生物物理学领域的专家提供更详细、更有价值的信息来源。

蛋白质是由氨基酸组成的线性共聚物(linear copolymer),聚合物物理学的重要思想已用于蛋白质模拟领域。第 1 章介绍一些简单格子模型(lattice model)中聚合物的构象统计和链分子动力学的基本概念,论述了这些思想如何用于蛋白质模拟。第 2 章介绍了基于蛋白质格点模型在极具挑战性的蛋白质对接(protein docking)中的应用。第 3 章提供了各种粗粒化类蛋白(protein-like)和蛋白质模型的全面综述,介绍了(在其他方法中)可能的基于物理的蛋白质简化模型的最严格的系统。粗粒化多尺度蛋白质模拟需要对相互作用方案进行特殊的构思。第 4~6 章给出了对于蛋白质构象空间简化描述的各种水平力场的更深入的综述,包括基于知识的统计势。第 7 章和第 8 章(也有部分在第 3~5 章和第 12 章)描述了在蛋白质动力学、折叠途径(folding pathway)、力学去折叠的分子机制和蛋白质相互作用研究中简化模型的各种应用。第 9 章给出了一个在简化的构象空间最有效采样策略的综述,尽管是非约束构象空间。第 10 章和第 11 章提出了一个非常有效的构象搜索理念,即目标结构可从已知的蛋白质结构片段组装而成。这些策略在大尺度(large-scale)自动化计算机模拟结构预测中被证明非常有效。第 12 章介绍了一种基于高分辨格子模型,用来模拟蛋白质折叠途径的多尺度方法。第 13 章和第 14 章讨论了最

重要的比较模建的思路和技术,即最有效和最流行的蛋白质结构理论预测方法,这些章节还提出关于模型质量评估方法的综述。

各章作者都是全球范围内公认的专家。例如,最近(CASP6~CASP8)由社会各界进行的盲测结构预测实验评估,他们中的一些人(Bujnicki 和 Zhang)是蛋白质结构预测领域的领导者;其他人(Scheraga、Liwo、Feig 和 Kihara)也发展了非常成功的蛋白质结构预测方法。本书的一些作者发展了非常有效的基于进化知识方法(evolutionary knowledge approach)的蛋白质模型粗粒化相互作用策略(Jernigan 和 Scheraga 已经建立了这类方法的理论基础,但其他人如 Feig 和 Micheletti 也作出了显著的贡献)或一个基于物理的方法(Scheraga、Liwo、Feig 和 Irback)。这些作者中有国际上比较模建(Bujnicki、Zhang、Tramontano 和 Kihara)和自动化结构预测(Zhang 和 Bujnicki)的最高领导人——由 Zhang 研制的结构预测服务器(structure prediction server)是目前最好的。本书还介绍了理论蛋白质模型质量评价的最先进的方法(Tramontano 和 Kihara)。最近,在蛋白质动力学和折叠机制的多尺度模拟方面已经取得了显著的进步,处理这类问题的各章的作者(Scheraga、Liwo、Irback、Feig、Cieplak、Jernigan 和 Micheletti)都是国际级大师。构象搜索策略是蛋白质模拟的关键,发展最有效的计算技巧和策略的作者是 Hansmann、Scheraga 等。

Andrzej Kolinski

于波兰华沙

(王存新 译,陈慰祖 校)

目 录

作者通讯地址

《新生物学丛书》丛书序

译者序

前言

第 1 章 格子聚合物和蛋白质模型	1
1.1 链分子的简化模型	1
1.2 简单的格子聚合物	4
1.3 具有类蛋白质性质的简单格子聚合物	6
1.4 最小类蛋白质模型	7
1.5 高协调格子蛋白模型	10
1.6 应用格子模型的蛋白质折叠和结构预测	13
参考文献	14
第 2 章 蛋白质和多肽的多尺度对接	17
2.1 引言	17
2.2 刚性对接程序	18
2.3 柔性对接	19
2.4 CABS 多尺度柔性对接	20
2.4.1 柔性处理	21
2.4.2 多肽对接到受体蛋白的示例	21
2.4.3 蛋白质-蛋白质对接	23
2.5 展望	24
参考文献	25
第 3 章 蛋白质粗粒化模型:理论与应用	28
3.1 引言	28
3.2 蛋白质粗粒化模型的发展史	29
3.3 构象空间表示方式的选择	35
3.4 相互作用设计形式	36
3.5 粗粒化力场的获得	37
3.5.1 基本公式	37
3.5.2 统计势(玻耳兹曼原理)	38
3.5.3 PMF 的因子展开	40
3.5.4 力匹配方法	44
3.5.5 有效能量函数的优化	46

3.5.6 “基于知识”和“基于物理”的势能	48
3.6 粗粒化模型在蛋白质结构预测中的应用	49
3.7 粗粒化模型在研究蛋白质动力学和热力学中的应用	52
3.8 结论与展望	57
参考文献	58
第4章 基于原子模型和粗粒化模型的结构预测与优化中的构象采样	70
4.1 引言	70
4.2 迭代结构优化框架	71
4.2.1 采样效率的定量度量	72
4.3 不同分辨率的蛋白质模型	73
4.3.1 蛋白质的全原子模型	74
4.3.2 蛋白质的粗粒化模型	75
4.4 采样不同蛋白质模型进行迭代优化	81
4.4.1 采样方法	82
4.4.2 向天然态的精细优化	83
4.5 结论与展望	86
参考文献	87
第5章 蛋白质的有效全原子势	89
5.1 引言	89
5.2 有效势	91
5.3 应用	93
5.3.1 折叠热力学	93
5.3.2 机械去折叠	95
5.3.3 聚集性	97
5.4 结论	99
参考文献	99
第6章 蛋白质粗粒化模拟中的统计接触势:从两体到多体势	102
6.1 引言	102
6.2 基于知识的势函数的发展历史	103
6.2.1 逆玻耳兹曼关系	104
6.2.2 准化学近似	106
6.3 距离无关的势函数	107
6.3.1 采样权重	107
6.4 距离相关的势函数	109
6.5 几何势函数	110
6.6 多体势	111
6.6.1 四体接触势	111
6.6.2 四体接触势的能量方程	113

6.7 优化方法	114
6.8 蛋白质统计接触势与理想的氨基酸相互作用模式的比较分析	114
6.9 蛋白质粗粒化模型的统计力场	116
6.10 基于知识势函数的应用	116
6.11 未来发展趋势	118
参考文献	122
第7章 蛋白质集合运动的全原子描述和粗粒化描述之间的关联	127
7.1 引言	127
7.2 蛋白质在不同时间尺度的内在动力学: 研究方法	129
7.2.1 低能的集体激发	130
7.2.2 结构子态	130
7.2.3 子态之间及子态内部的涨落	131
7.2.4 不同子态的结构涨落之间的比较	132
7.2.5 蛋白质动力学的粗粒化描述及模拟	132
7.3 不同时间尺度上的蛋白质内在动力学: 以腺苷酸激酶为例	133
7.3.1 在一个近乎平坦的自由能曲面下的构象涨落: 以 TAT 为例	138
7.4 结论	139
参考文献	140
第8章 基于结构的生物分子模型: 蛋白质拉伸、结节动力学、流体动力学效应及病毒衣壳刻痕	143
8.1 引言	143
8.2 基于结构的蛋白质模型	145
8.3 基于结构的 DNA 和树状分子模型	149
8.4 基于结构的蛋白模型应用举例	151
8.4.1 17 134 个蛋白质的机械强度	151
8.4.2 结的动力学	153
8.4.3 膜蛋白	157
8.4.4 流体动力学相互作用	157
8.4.5 病毒衣壳的纳米压痕	158
参考文献	161
第9章 蛋白质能量地貌采样——有效算法探索	166
9.1 引言	166
9.2 基本的模拟技术	167
9.2.1 分子动力学模拟	167
9.2.2 蒙特卡罗模拟	168
9.2.3 优化技术	168
9.3 先进的模拟技术	170
9.3.1 去折叠模拟	170

9.3.2 先进的更新方法	170
9.3.3 广义系综技术	171
9.4 最近的应用	177
9.5 结论	179
参考文献	180
第 10 章 蛋白质结构预测：从已知结构识别匹配到片段重组	183
10.1 引言	183
10.2 蛋白质结构预测方法：分类与关键评价	184
10.3 基于模板的蛋白质结构预测的“元”方法	188
10.4 从多模板模型到杂合模型	190
10.5 片段组装：从头蛋白质结构预测方法的新趋势	192
10.5.1 基于片段组装的从头预测（及随后的结构优化）	193
10.5.2 包含片段组装和折叠模拟的混合方法	195
10.5.3 其他基于模板预测的蛋白质结构预测方法	197
10.6 为什么片段组装方法能如此成功	197
10.7 结论与展望	198
参考文献	199
第 11 章 基因组水平的蛋白质结构预测	204
11.1 引言	204
11.2 基因组水平蛋白质结构预测领域的最前沿研究	207
11.3 TASSER 方法	208
11.4 I-TASSER 方法	210
11.5 用 TASSER/I-TASSER 进行大规模结构预测测试	212
11.6 大肠杆菌基因组中中等大小 ORF 的结构预测	213
11.7 人类基因组中的全部 907 个推定 GPCR 的结构预测	214
11.8 I-TASSER 方法应用于沙眼衣原体基因组	218
11.9 结论	219
参考文献	220
第 12 章 蛋白质折叠动力学研究的多尺度方法	225
12.1 引言	225
12.2 将实验与理论模拟相结合的结构动力学研究	226
12.3 基于高精度简化模型的蛋白质动力学研究	228
12.3.1 采用高精度从头模型的蛋白质折叠研究范例体系	228
12.4 结论	231
参考文献	232
第 13 章 基于模板的蛋白质结构模型的误差估计	236
13.1 引言	236
13.2 质量评价方法的概述	238

13.2.1 基于物理学的打分	238
13.2.2 基于知识的势	238
13.2.3 评价比对质量	239
13.3 SPAD 分值	240
13.3.1 SPAD 分值的定义	240
13.3.2 SPAD 与模型 RMSD 的相关性	241
13.3.3 与模型局部质量的相关性	241
13.4 结构模型的真实值质量评价	242
13.4.1 Tondel 方法	242
13.4.2 ProQ	243
13.4.3 TVSMod	243
13.4.4 SubAqua 方法	244
13.5 结论	248
参考文献	249
第 14 章 蛋白质结构预测评价方法：问题与对策	252
14.1 引言	252
14.2 模型质量的数值计算	254
14.3 成功策略的鉴定	257
14.4 认识蛋白质结构预测的进展	258
14.5 模型质量的先验评价	261
14.6 蛋白质模型在生物医学研究中的应用	264
14.7 结论与展望	266
参考文献	267
术语表	273