



中国科学院大学

University of Chinese Academy of Sciences

博士学位论文评阅书

论文题目 蛋白质与底物的结合性质和催化反应机理研究

作者姓名 王家悦

学位类别 理学博士

学科（专业） 物理化学

研究所（院系） 中国科学院大连化学物理研究所

中国科学院大学制

学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见 (请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是 (具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	90
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	90
3	创新成果	论文成果创新性, 对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	95
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度, 专门知识的系统性、深入性	10%	95
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	90
6	论文写作	论文结构、撰写规范性; 文字表达准确、清晰和流畅性; 引文严谨、规范性	10%	95
总体评价			总分	93

注: “分数”栏每项均按百分制整数评分, 各项满分均为 100 分。评分分为四档: 大于等于 90 分为优秀; 大于等于 75 分小于 89 分为良好; 大于等于 60 分小于 74 分为一般; 小于 60 分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：蛋白质与底物的结合性质和催化反应机理研究

作者姓名：王景悦

蛋白质与底物的结合与相互作用是其发挥功能的前提条件，也是酶催化的基础过程。本论文利用分子模拟、分子动力学、QM/MM等计算方法，研究了包括过氧化物酶、磷酸甘油醛脱氢酶、尿素二磷酸葡萄糖羧基转移酶等3种关键底物的识别的动力学机制与催化反应机理，取得了一系列创新性成果，具有重要的理论意义。

论文选题新颖，数据翔实，文献全面，结论可信，表明作者在该领域具有独立从事科研工作的能力。论文写作规范，图文并载，逻辑性强，达到了博士论文水平。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

学术道德评价

（一票否决）

评价要素	评价意见（请在相应栏内划“√”）
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是（具体说明存在的问题）
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	91
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	92
3	创新成果	论文成果创新性，对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	90
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度，专门知识的系统性、深入性	10%	89
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	88
6	论文写作	论文结构、撰写规范性；文字表达准确、清晰和流畅性；引文严谨、规范性	10%	90
总体评价			总分	90

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为100分。评分分为四档：大于等于90分为优秀；大于等于75分小于89分为良好；大于等于60分小于74分为一般；小于60分为差。

本文主要利用分子动力学模拟等方法，研究了蛋白与配体底物的识别结合以及酶催化底物的反应机制。论文选题新颖，并得到了一些非常有意义的创新性研究成果。(1) 利用分子对接和分子动力学方法研究了四种 LPC 化合物。研究发现，四种 LPC 化合物中，除了 LPC181-2 以潜在的全激动剂形式与 PPAR γ 产生相互作用外，其他三种 LPC 化合物以半激动剂的方式结合在 PPAR γ 的底物结合结构域中。基于 LPC181-1 的代谢产物来源具有较低的毒性及其潜在的半激动剂性质有减少副作用的优势，其作为治疗二型糖尿病、提高患者胰岛素敏感性的潜在药物前体的价值非常突出。(2) 磷酸甘油酸激酶(PGK)是三羧酸循环中第一个产生 ATP 的酶，在细胞能量代谢以及肿瘤细胞在机体内的转移过程都有着重要的作用。金盏花苷(CE)是 PGK 酶 1 号亚型(PGK1)的潜在抑制剂。利用分子模拟和分子动力学计算手段，对 CE 结合在 PGK1 的不同区域锁产生的结合作用进行了研究探索，讨论了相应的蛋白构象变化，解释了 CE 结合 PGK1 的作用机理。(3) 尿苷二磷酸葡萄糖转移酶(UGT)是一类重要的二项代谢酶，催化底物发生糖基共轭反应，形成的糖基化产物更有利于被机体清除，对生物体的解毒和内源性代谢平衡起着至关重要的作用。通过 QM/MM 结合计算得到 UGT 催化底物发生的糖基转移反应的二维自由能面。结果表明，UGT 催化底物发生的 O-和 N-糖基共轭过程的机理不同。在 O-糖基共轭过程中，糖基受体底物在 His19 的作用下先进行去质子化，后发生亲核进攻。而对于 N-糖基共轭反应，糖基受体底物的直接进攻糖基供体底物，质子转移在进攻后期才会发生。结果很好的解释了实验现象。

论文反映出作者在生物分子的动力学模拟领域开展了比较深入的研究，具有扎实的基础知识和相关的专业知识，具有独立从事科研工作能力。该论文语言流畅，文字图表清晰，内容充实，结果可信。是一篇具有较高学术价值的优秀博士学位论文。建议进行论文答辩并授予博士学位。

是否同意组织学位论文答辩 (请在相应栏内划“√”)	<input checked="" type="checkbox"/> 同意答辩	<input type="checkbox"/> 修改后答辩	<input type="checkbox"/> 不同意答辩
------------------------------	--	--------------------------------	--------------------------------

学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见 (请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是 (具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	10
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	13
3	创新成果	论文成果创新性, 对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	37
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度, 专门知识的系统性、深入性	10%	9
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	14
6	论文写作	论文结构、撰写规范性; 文字表达准确、清晰和流畅性; 引文严谨、规范性	10%	9
总体评价			总分	92

注: “分数”栏每项均按百分制整数评分, 各项满分均为 100 分。评分分为四档: 大于等于 90 分为优秀; 大于等于 75 分小于 89 分为良好; 大于等于 60 分小于 74 分为一般; 小于 60 分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目： 蛋白质与底物的结合性质和催化反应机理研究

作者姓名： 王家悦

蛋白质与配体底物识别结合，及其催化反应在生命过程中极其重要。对该过程的机理研究是分子生物学和反应动力学领域的重要研究内容。论文选题具有重要的科学意义。

本论文中，作者利用分子模拟、分子动力学和量子化学计算方法，研究了核受体蛋白 PRAR、磷酸激酶 PGK1 和糖基转移酶 UGT 的蛋白质与底物的结合识别过程，以及酶类蛋白质对底物的催化机制，取得了如下的创新成果：

1、作者对四种内源性代谢产物（LPCs）LPC160、LPC180、LPC181-1 和 LPC181-2 与过氧化物酶增殖物激活受体的 γ 亚型（PPAR γ ）的结合方式进行了筛选预测，对结合过程中起重要作用的氨基酸进行分析并探讨了这些 LPC 化合物对 PPAR γ 的潜在激活模式。研究表明，四种 LPC 化合物中，除 LPC181-2 以潜在的全激动剂形式与 PPAR γ 产生相互作用外，其他三种 LPC 化合物以半激动剂的方式结合在 PPAR γ 的底物结合结构域中。

2、作者利用分子模拟和分子动力学计算手段，研究了金盏花苷（CE）结合在磷酸甘油酸激酶 1 号亚型（PGK1）的不同区域所产生的结合作用进行了研究探索，讨论相应的蛋白构象变化，给出 CE 结合 PGK1 的作用机理解释。

3、作者通过 QM/MM 理论计算方法，研究了尿苷二磷酸葡萄糖转移酶（UGT）催化底物发生的糖基转移反应过程。研究表明，UGT 催化底物发生的 O-和 N-糖基共轭过程存在不同的机理。

论文内容丰富，写作规范，文献综述全面，结论明确，具有很好的创新性。不足之处在于，论文中动力学模拟的时间长度 20ns 略短，用半经验方法来做自由能面的反应研究需要高精度算法和基组的验证和支持。

该论文达到了博士学位论文的要求，同意进行博士论文答辩。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

学术道德评价

（一票否决）

评价要素	评价意见（请在相应栏内划“√”）
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是（具体说明存在的问题）
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	9
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	13
3	创新成果	论文成果创新性，对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	37
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度，专门知识的系统性、深入性	10%	9
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	14
6	论文写作	论文结构、撰写规范性；文字表达准确、清晰和流畅性；引文严谨、规范性	10%	9
总体评价			总分	91

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为 100 分。评分分为四档：大于等于 90 分为优秀；大于等于 75 分小于 89 分为良好；大于等于 60 分小于 74 分为一般；小于 60 分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：蛋白质与底物的结合性质和催化反应机理研究

作者姓名：王家悦

作者通过分子动力学方法，以及QM/MM MD方法研究了四种内源性代谢物与PPAR α 的结合模式；(2) CE与磷酸甘油激酶不同结合位置的结合方式。(3)通过QM/MM MD方法对尿苷二磷酸葡萄糖转移酶催化底物发生反应的势能曲线。

上述三个课题所涉及的酶均为糖尿病及肿瘤代谢中的关键酶，对上述三种酶与不同小分子结合模式及催化机理的研究对以此为基础的药物或抑制剂的设计提供了理论依据。选题意义，文献调研研究充分，写作规范，逻辑清晰，在今后的研究中应充分重视金属离子对底物结合及催化反应的影响。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

学术道德评价

（一票否决）

评价要素	评价意见（请在相应栏内划“√”）
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是（具体说明存在的问题）
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	9
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	13
3	创新成果	论文成果创新性，对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	38
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度，专门知识的系统性、深入性	10%	9
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	14
6	论文写作	论文结构、撰写规范性；文字表达准确、清晰和流畅性；引文严谨、规范性	10%	10
总体评价			总分	93

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为100分。评分分为四档：大于等于90分为优秀；大于等于75分小于89分为良好；大于等于60分小于74分为一般；小于60分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：蛋白质与底物的结合性质和催化反应机理研究

作者姓名：王家悦

家悦同学在博士论文工作中，采用量子化学和分子动力学方法，研究了四种LPC和PPAR γ 结合作用过程，发现只有其中LPC181-2是以潜在全激动剂形式与PPAR γ 相互作用，其宗旨为半激动剂形式，由于LPC181-1的代谢产物具有较低毒性和较少副作用，潜在药物前体价值突出；对金菊花素和PGK1结合在不同区域的作用过程做了探索，讨论了构象变化，并对相应机理作了解释；计算了UGT催化底物发生糖基转移反应的二维自由能面，并得到了反应途径中过渡态类似物结构，为研究以此为基础的药物治疗提供了理论依据。论文写作规范，条理清晰。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见 (请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是 (具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	96
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	94
3	创新成果	论文成果创新性,对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	93
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度,专门知识的系统性、深入性	10%	94
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	94
6	论文写作	论文结构、撰写规范性;文字表达准确、清晰和流畅性;引文严谨、规范性	10%	93
总体评价			总分	93.6 ≈ 94

注:“分数”栏每项均按百分制整数评分,各项满分均为100分。评分分为四档:大于等于90分为优秀;大于等于75分小于89分为良好;大于等于60分小于74分为一般;小于60分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：蛋白质与底物的结合性质和催化反应机理研究

作者姓名：王家悦

研究蛋白质与配体衬底物之间的识别结合以及催化作用是生物化学领域的重要研究课题。王家悦同学开展了这方面的基础性研究工作。论文选题具有重要的科学意义和学术价值。

作者采用分子动力学理论计算方法研究了受体蛋白 PPAR γ 与四种配体 LPC 化合物的结合方式，分析了四种配体 LPC 化合物对 PPAR γ 的激活方式，为治疗糖尿病、提高患者胰岛素敏感性具有重要的参考价值；研究了金盏花苷（CE）与磷酸甘油酸激酶 1 号亚型（PGK1）的结合作用及其机理，对治疗肿瘤疾病有一定的参考价值；研究了尿苷二磷酸葡萄糖转移酶（UGT）催化底物发生的糖基转移机理，为进一步研究生物体内代谢作用提供了理论参考。这些研究工作具有创新性。

论文写作比较规范，结论可信，是一篇优秀的博士学位论文。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩