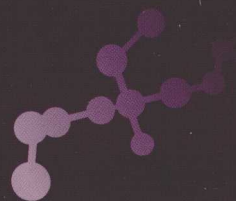
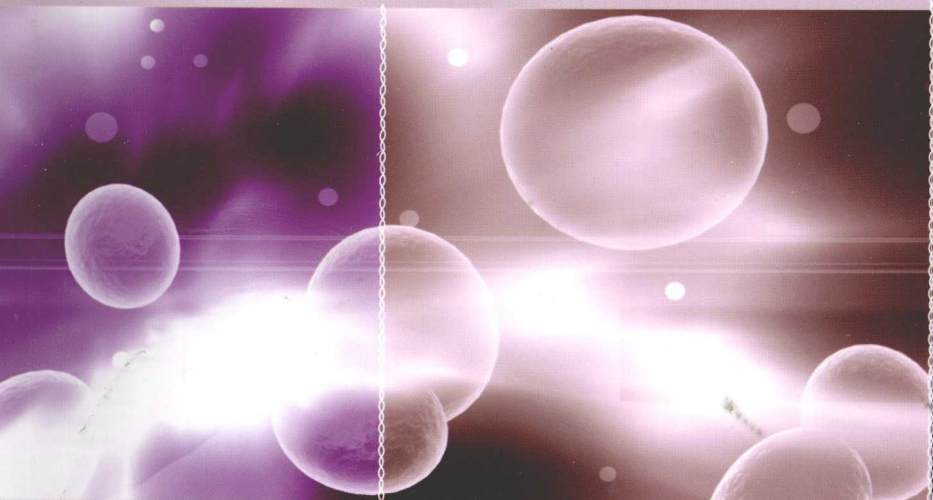


国|家|自|然|科|学|基|金|资|助|出|版



**Collagen
chemistry**

胶原化学

李国英 刘文涛 编著

013035489

Q51
34

国家自然科学基金资助出版

胶原化学




编著 刘文涛 李国英



北航

C1643198

 中国轻工业出版社

Q51
34

图书在版编目 (CIP) 数据

胶原化学/李国英, 刘文涛编著. —北京: 中国
轻工业出版社, 2013. 4

ISBN 978-7-5019-9163-1

I. ①胶… II. ①李…②刘… III. ①胶原蛋白-改
性-研究 IV. ①Q512

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 020404 号

责任编辑:李建华
版式设计:宋振全

责任终审:滕炎福
责任校对:燕杰

封面设计:锋尚设计
责任监印:张可

出版发行:中国轻工业出版社(北京东长安街6号,邮编:100740)

印刷:河北省高碑店市德裕顺印刷有限责任公司

经销:各地新华书店

版次:2013年4月第1版第1次印刷

开本:787×1092 1/16 印张:14

字数:323千字

书号:ISBN 978-7-5019-9163-1 定价:50.00元

邮购电话:010-65241695 传真:65128352

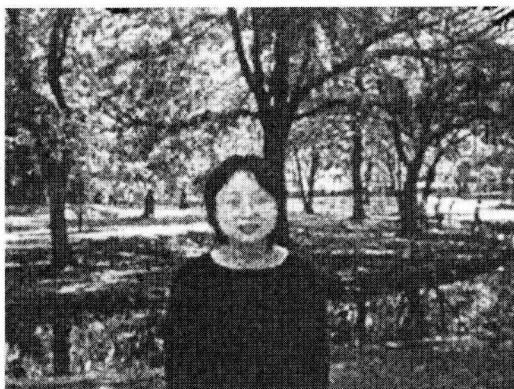
发行电话:010-85119835 85119793 传真:85113293

网 址:<http://www.chlip.com.cn>

Email:club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

090695K4X101ZBW



李国英 四川乐山人。1983 年入读成都科技大学（现四川大学）制革专业，1990 年硕士毕业后留校任教，1999 年获四川大学皮革化学与工程博士学位，2001~2003 年在日本北海道大学做博士后研究。现任四川大学轻纺与食品学院及四川大学制革清洁技术国家工程实验室教授，博士生导师，享受国务院政府特殊津贴，教育部高等学校优秀青年教师奖和首批新

世纪百千万人才工程国家级人选获得者。现兼任中国皮革协会技术专业委员会委员、四川省皮革学会副理事长，担任《中国皮革》杂志编审，《皮革科学与工程》《皮革与化工》杂志编委，多种国外食品化工、生物化工（*Journal of Food Science*、*Food Hydrocolloids*、*Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition*、*Journal of Applied Polymer Science*、*International Journal of Biological Macromolecules* 等）英文期刊审稿员。

主要从事动物皮胶原化学性质及胶原相关产品开发的研究，先后主持承担了国家自然科学基金、科技部及省部级科技计划、教育部及省优秀青年基金等课题近 20 项，培养博士 12 人、硕士 20 人，在国内外学术刊物上发表论文 120 余篇，授权和申请发明专利 12 项，获国家级和省部级奖 8 项。

序

天然高分子来源丰富，可生物降解且对环境友好，因此开发利用这类可再生“绿色”资源，对于实现人类的可持续发展具有重要的学术价值和实践意义。

胶原是生物体内一系列重要的结构蛋白质，种类繁多、分布广泛，对于维持机体的结构及生理功能起关键作用。同时，胶原也是自然界中资源量最大的可再生动物生物物质资源之一。胶原作为一类天然高分子材料，其最大应用领域是制革，近年来随着化学、材料学和医学等学科的发展，胶原在化妆品、功能食品以及生物材料等领域的应用也引起了科研工作者的极大关注。尽管目前国内外已出版少量有关胶原的书籍，然而它们很少从不同学科角度、专门针对胶原进行系统论述。

《胶原化学》一书汇聚了编者多年来从事胶原的制备、表征、改性和产业化研究工作中获得的第一手资料，以及国内外关于胶原的基础与应用研究的最新进展。本书图文并茂，将知识性、科学性和可读性统一，从理论和实践两个层面对胶原做了深入浅出的阐述。它集科普与专业、学术理论与应用实践于一身，不仅对胶原初学者具有很好的启蒙作用，而且对于从事与胶原相关的大专院校、科研单位和检测机构的专家、研究生、大学生以及生产企业的工程技术人员都具有重要的参考价值。相信该书的问世，必能引发人们对于胶原的广泛兴趣，加深对胶原的理解和认识，并促进胶原研究和应用领域的发展。

中国工程院院士

石碧

2013年1月于四川大学

前言

胶原是细胞外基质的主要组成成分，是动物体内含量最多、分布最广的蛋白质，广泛存在于猪、牛、羊等哺乳动物的皮、骨骼、软骨、肌腱、角膜、血管等结缔组织，以及鱼皮、鱼鳞、鱼骨等水产动物组织中，是蛋白质资源化综合利用的重要对象。目前在脊椎动物体内已发现有28种胶原，它们具有组织分布特异性，是与生物体组织器官的形成、衰老和疾病有关的功能性蛋白，关于胶原的分子生物学、生物化学及病理学一直都是生命科学研究的重要课题。I型胶原是数量最多、用途最广的一种胶原，它具有三股螺旋结构，相对分子质量为30万，能够促进细胞生长、可生物降解，且其生物相容性与机械力学性能均良好，已作为重要的生物医用和工业材料广泛用于美容护肤、组织工程、功能食品等领域，有关胶原的制备、材料加工、改性及应用一直都是材料学的研究热点。因此，开展胶原的基础与应用研究，对于生命健康和天然高分子资源的开发利用都具有重要的理论和现实意义。

胶原最初的定义为“构成动物结缔组织的、在蒸煮时能够成胶的物质”，因此人们容易将胶原与组织纤维联系在一起，有时甚至认为胶原与明胶是同一种物质，然而胶原不一定就是以纤维的状态存在，而且胶原与明胶在结构与性能上有本质的区别。此外，胶原研究涉及多个学科领域，但是不同行业科研人员的关注点有所不同，例如：生物学和医学科研工作者主要关注胶原在生物体内的形态结构、生理功能和胶原疾病，而工程技术人员则将注意力集中于胶原的制备、性能表征、改性及应用。可见，出版一本能够较好地跨越不同学科背景、较系统地归纳胶原基础理论和应用原理以及综述国内外有关胶原的最新研究成果的专著，对于促进胶原的交叉学科研究和产业化开发利用都具有重要的学术

和应用价值。

本书第一章从胶原的定义和分类入手,概述了胶原的三股螺旋结构特征、氨基酸组成、组织分布及其与明胶和水解胶原蛋白的区别。第二章阐述了成纤维胶原的亚基构成、分子结构、生物合成和降解等性质,并重点讨论了成纤维胶原的超分子聚集结构及性能。第三章分别介绍了纤维相关胶原、网状结构胶原、珠状细丝胶原、锚定胶原、跨膜胶原、内皮抑素相关胶原以及XXVI、XXVIII型胶原等非成纤维胶原的亚基构成、组织分布、单分子及超分子结构等方面。第四章介绍了胶原的基本物化和生物学性质以及定量和定性检测方法。第五章重点阐述了胶原的稳态和动态流变性能、热变性机理以及剪切、交联和醇对胶原热稳定性能的影响。第六章分别介绍了肌腱、哺乳动物皮、水产动物皮、软骨、硬组织、制革废皮边角料以及鸟足、海参体壁等不同动物组织中胶原的制备及性能。第七章介绍了胶原的物理改性、侧链修饰改性、化学交联改性和共混改性等手段,以及胶原在食品、美容护肤和生物医学等领域的应用及其原理。

本书将科普与专业相结合,在总结大量国内外有关文献的同时,也介绍了作者近年来在胶原的制备、表征、改性和产业化研究方面的结果。本书不仅可作为化学、材料、生物、医药、食品、皮革等领域的科研人员、工程技术人员及大专院校师生的参考书,也可作为普通群众的科普读物。作者希望本书对胶原相关科技人员有较好的借鉴作用,也希望本书能够引起广大读者对胶原的兴趣。

本书汇聚了作者研究小组多年来致力于胶原科研的创新研究成果,相关研究工作得到了国家自然科学基金(20576083,20876098,21076129,21276167)等资助。感谢国家自然科学基金委员会对本书的出版给予资助!感谢中国工程院院士石碧教授于百忙之中为本书作序!感谢作者课题组博士和硕士研究生张忠楷、付强、张艳、来国莉、李洋、赵帅、李东、张敏、李季衡、段炼、武昆、陈以会、杨维、谭擎天、邓茹、张晓霞、谢树忠等对胶原研究工作所做的贡献!还要感谢作者课题组博士研究生田荟琳、李从虎、丁翠翠、田振华等对书稿所做的校对工作。

胶原的基础和应用研究涉及知识面广,由于作者水平与精力有限,加之时间仓促,本书的内容和编写难免会有疏漏和不尽如人意之处,恳请读者批评指正。

作者

2013年1月于四川大学

目录

第一章 胶原概述	1
1.1 胶原的定义和分类	1
1.2 胶原的三股螺旋结构特征	3
1.3 胶原的氨基酸组成	5
1.4 胶原在生物体组织中的分布	13
1.5 胶原、明胶和水解胶原蛋白的区别	14
1.5.1 相对黏度及特性黏数	14
1.5.2 相对分子质量	15
1.5.3 圆二色谱	16
1.5.4 成纤维性能	16
1.5.5 成膜性能	17
1.5.6 促进细胞生长的性能	17
第二章 成纤维胶原	21
2.1 引言	21
2.2 I、II、III型胶原	22
2.2.1 I型胶原	22
2.2.2 II型胶原	24
2.2.3 III型胶原	24
2.3 V、XI型胶原	25
2.3.1 V型胶原	25
2.3.2 XI型胶原	26
2.4 XXIV、XXVII型胶原	27
2.4.1 XXIV型胶原	27
2.4.2 XXVII型胶原	27
2.5 成纤维胶原的生物合成	27

2.5.1	前胶原 α 链的合成	28
2.5.2	前胶原 α 链的羟基化修饰	29
2.5.3	前胶原 α 链的糖基化修饰	29
2.5.4	前胶原分子的生成	29
2.5.5	原胶原分子及胶原纤维的形成	29
2.6	成纤维胶原的生物降解	31
2.7	成纤维胶原的超分子聚集	32
2.7.1	天然胶原纤维的超分子结构	32
2.7.2	端肽对胶原成纤维的影响	35
2.7.3	溶液环境对胶原成纤维的影响	37
2.7.4	化学交联对胶原成纤维的影响	38
2.7.5	胶原聚集形成长间距片段	40
2.7.6	胶原聚集形成长间距纤维	42
2.7.7	胶原聚集形成微带	42

第三章 非成纤维胶原 47

3.1	引言	47
3.2	纤维相关胶原	47
3.2.1	IX型胶原	48
3.2.2	XII型胶原	50
3.2.3	XIV型胶原	50
3.2.4	XVI型胶原	51
3.2.5	XIX型胶原	52
3.2.6	XX、XXI、XXII型胶原	52
3.3	网状结构胶原	54
3.3.1	IV型胶原	54
3.3.2	VII型胶原	56
3.3.3	X型胶原	57
3.4	珠状细丝胶原	58
3.5	锚定胶原	60
3.6	跨膜胶原	62
3.6.1	XIII型胶原	62
3.6.2	XVII型胶原	63
3.6.3	XXIII型胶原	63
3.6.4	XXV型胶原	64
3.7	内皮抑素相关胶原	65
3.7.1	XV型胶原	65
3.7.2	XVIII型胶原	66

3.8 XXVI、XXVIII型胶原	66
3.8.1 XXVI型胶原	67
3.8.2 XXVIII型胶原	67
第四章 胶原的性质和检测	74
4.1 引言	74
4.2 胶原的物理化学性质	75
4.2.1 两性电解质性质	75
4.2.2 胶原的光谱性质	76
4.2.3 胶原侧链基团的反应活性	80
4.2.4 胶原与酸、碱、盐的作用	82
4.2.5 胶原与金属离子的作用	82
4.3 胶原的生物学性质	83
4.3.1 低抗原性	83
4.3.2 凝血作用	83
4.3.3 易被人体吸收的特性	84
4.3.4 促进细胞存活和生长的性能	84
4.4 胶原的定量检测	85
4.4.1 凯式定氮法	85
4.4.2 考马斯亮蓝染色法	86
4.4.3 双缩脲法	87
4.4.4 羟脯氨酸测定法	87
4.5 胶原的组织化学染色分析	89
4.6 胶原的电泳法分析	91
4.6.1 电泳法原理	91
4.6.2 电泳法分类	92
4.6.3 SDS -PAGE	92
4.7 胶原的免疫组织化学检测	93
4.7.1 免疫酶技术	94
4.7.2 免疫荧光组化技术	96
4.7.3 免疫金(银)组化技术	97
4.7.4 免疫铁蛋白组化技术	97
4.8 胶原的生物相容性和安全性检测	97
4.8.1 生物相容性检测	97
4.8.2 安全性检测	99
第五章 胶原的流变学和热稳定性	102
5.1 引言	102

5.2	胶原的稳态流变行为	102
5.2.1	温度对胶原溶液表观黏度的影响	102
5.2.2	浓度对胶原溶液表观黏度的影响	102
5.2.3	胶原溶液稳态流变行为的数学模拟	104
5.3	哺乳动物胶原的动态流变性能	105
5.3.1	浓度对哺乳动物胶原溶液动态黏弹性的影响	106
5.3.2	温度对哺乳动物胶原溶液动态黏弹性的影响	108
5.3.3	交联对哺乳动物胶原溶液动态黏弹性的影响	109
5.4	水产动物胶原的动态流变性能	110
5.4.1	温度对水产动物胶原溶液动态黏弹性的影响	110
5.4.2	浓度对水产动物胶原溶液动态黏弹性的影响	112
5.5	基于胶原的共混材料的流变性能	113
5.5.1	胶原/聚乙烯醇共混溶液	113
5.5.2	胶原/壳聚糖共混溶液	115
5.5.3	胶原/醇共混溶液	115
5.6	胶原的热变性机理	116
5.6.1	不可逆速率过程模型	117
5.6.2	协同平衡转变模型	118
5.6.3	Lumry - Eyring 模型	119
5.7	胶原的静态与动态热稳定性	122
5.8	交联对胶原热稳定性能的影响	123
5.9	醇对胶原热稳定性能的影响	124
第六章	不同原料来源胶原的制备及性能	130
6.1	引言	130
6.1.1	胶原的制备原材料	130
6.1.2	胶原的提取介质	130
6.1.3	胶原的分离纯化方法	131
6.2	肌腱胶原的制备	132
6.3	哺乳动物皮胶原的制备	134
6.3.1	牛皮胶原	134
6.3.2	猪皮胶原	136
6.3.3	羊皮胶原	139
6.3.4	兔皮胶原	140
6.3.5	鹿皮胶原	141
6.4	水产动物皮胶原的制备	141
6.4.1	鱼皮胶原的制备	141
6.4.2	牛蛙皮胶原的制备	146

6.5 软骨胶原的制备	146
6.5.1 牛软骨胶原	146
6.5.2 猪软骨胶原	147
6.5.3 羊软骨胶原	147
6.5.4 鸡软骨胶原	148
6.6 肌肉胶原的制备	148
6.7 硬组织中胶原的制备	150
6.7.1 哺乳动物骨胶原	150
6.7.2 鱼鳞胶原	151
6.7.3 鱼骨胶原	154
6.7.4 鱼鳍胶原	155
6.8 从制革废皮边角料中制备胶原	155
6.8.1 废灰碱牛皮胶原	156
6.8.2 猪硝皮胶原	157
6.9 其他动物组织中胶原的制备	158
6.9.1 鸟足胶原	158
6.9.2 蟑螂胶原	159
6.9.3 水母伞膜胶原	160
6.9.4 海参体壁胶原	160
6.9.5 鱿鱼皮胶原	160
第七章 胶原的改性、应用及其原理	167
7.1 引言	167
7.2 胶原的物理改性	168
7.3 胶原的侧链修饰改性	170
7.3.1 水溶性胶原的制备	170
7.3.2 基于胶原的生物表面活性剂	171
7.4 胶原的化学交联改性	172
7.4.1 醛类	172
7.4.2 碳化二亚胺	173
7.4.3 多元羧酸-N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯	175
7.4.4 二亚氨酸酯	177
7.4.5 环氧化合物	178
7.4.6 二异氰酸酯	178
7.4.7 京尼平	180
7.5 胶原的共混改性	181
7.5.1 胶原与天然高分子共混	181
7.5.2 胶原与合成高分子共混	185

7.6 胶原在食品中的应用	185
7.7 胶原在美容护肤中的应用	188
7.7.1 医学美容	188
7.7.2 护肤化妆品	189
7.8 胶原在生物学中的应用	191
7.8.1 人工皮肤	191
7.8.2 人工骨	196
7.8.3 可吸收手术缝合线	198
7.8.4 其他医用材料	201

第一章

胶原概述

1.1 胶原的定义和分类

胶原是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的主要组成成分, 是动物体内含量最多、分布最广的蛋白质。胶原的英文是 collagen, 该词源自希腊文, 最早出现于约 1865 年, 在牛津词典中被定义为“构成动物结缔组织的、在蒸煮时能够成胶的物质”^[1]。可见, 最初人类对于胶原的认识是基于动物结缔组织 (如皮肤) 的宏观物理性质, 正因为如此, 现在人们通常会把胶原与组织纤维联系在一起, 有时认为胶原与明胶是同一种物质。事实上, 胶原不一定就是以纤维的状态存在, 且胶原与明胶在结构与性能上有本质的区别。然而由于胶原与动物皮的历史渊源, 有关胶原的结构及性能表征的很多研究工作都是由制革和明胶工业领域的化学家完成的。

胶原的研究历史可追溯到 1940 年, 文献报道称, 采用柠檬酸缓冲液 (pH = 3 ~ 4.5) 可从大鼠皮肤中溶解出一种不溶于水的蛋白质^[2]。后来 Oreknovich、Gross 等人对从组织中提取得到的胶原进行了不同的命名, 但为了防止与现代胶原化学观点相混淆, 本书不再列出当时历史条件下对胶原的称谓。通过近 60 年的研究, 现已肯定胶原并不是具体某一种蛋白质的专有名词, 而是既具有共同特征又存在结构差异性的一组蛋白质的统称。到目前为止, 在脊椎动物体内已发现有 28 种蛋白质可归属于胶原的范畴^[3~5], 它们按照被发现的先后顺序依次用大写罗马数字进行编号, 分别称为 I 型胶原、II 型胶原、III 型胶原……XXVIII 型胶原 (见表 1-1)。然而现在对胶原仍没有十分权威的定义, 一般认为, 如果一种蛋白质能够称为胶原, 那么它应同时具有以下三个特点^[6]: ① 包含至少一个三股螺旋 (triple helix) 结构域; ② 能够形成超分子聚集体; ③ 存在于细胞外基质中。尽管 28 种胶原的大多数都满足上述条件, 但是也存在一些特殊情况, 如 XIII、XVII、XXIII 和 XXV 型 4 种胶原不能形成超分子结构; XV 和 XVIII 型胶原的超分子结构仍不清楚。此外, 一些蛋白质 (如弹性蛋白微纤维界面蛋白) 虽然同时具有上述三个特点, 但目前仍未归类为胶原。

按照胶原是否能成纤维进行分类, 可将所有胶原分为成纤维胶原 (fibril-forming collagen) 和非成纤维胶原 (non-fibril-forming collagen) 两大类^[3], 其中成纤维胶原包括 I、II、III、V、XI、XXIV 和 XXVII 型胶原。非成纤维胶原又分为: ① 纤维相关胶原, 包括 IX、XII、XIV、XVI、XIX、XX、XXI 和 XXII 型胶原; ② 网状结构胶原, 包括 IV、VIII 和 X

型胶原；③ 珠状细丝胶原；④ 锚定胶原；⑤ 跨膜胶原，包括 XIII、XVII、XXIII 和 XXV 型胶原；⑥ 内皮抑素相关胶原，包括 XV 和 XVIII 型胶原；⑦ XXVI 型胶原^[7]；⑧ XXVIII 型胶原^[8]。

所有的胶原分子都是由 3 条多肽链构成的，这些多肽链又称为 α 链，目前已发现至少 46 种胶原 α 链的编码基因^[3]。有的胶原含有三条相同的 α 链，如 II 型胶原的亚基构成为 $[\alpha 1 (II)]_3$ ，可将该类胶原称为均相三聚体；有的胶原由两条相同的 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成，如 I 型胶原的亚基构成为 $[\alpha 1 (I)]_2 \alpha 2 (I)$ ，或者由三条不同的 α 链组成，如 IX 型胶原的亚基构成为 $\alpha 1 (IX) \alpha 2 (IX) \alpha 3 (IX)$ ，故此类胶原称为异相三聚体；有的胶原既可形成均相三聚体，又可形成异相三聚体，如 V 型胶原和 VIII 型胶原。此外，不同类型胶原的 α 链之间能够形成杂聚分子，如 Mayne 等^[9]报道 $\alpha 1 (XI)$ 和 $\alpha 2 (V)$ 可形成 $[\alpha 1 (XI)]_2 \alpha 2 (V)$ 。

表 1-1 胶原的类别、亚基构成、组织分布和基因变异性疾病^[3]

型号	类别	亚基构成	组织分布	基因变异性疾病
I	成纤维胶原	$[\alpha 1 (I)]_2 \alpha 2 (I)$	广泛分布在肌腱、韧带、角膜、骨、皮肤等组织	成骨不全、骨质疏松、埃勒斯-当洛综合征
II	成纤维胶原	$[\alpha 1 (II)]_3$	软骨、玻璃体、髓核	骨关节炎、软骨发育不良
III	成纤维胶原	$[\alpha 1 (III)]_3$	皮肤、血管、肠（常与 I 型胶原共同分布）	埃勒斯-当洛综合征、动脉瘤
IV	网状结构胶原	$[\alpha 1 (IV)]_2 \alpha 2 (IV)$ 或 $\alpha 3 (IV) \alpha 4 (IV)$ $\alpha 5 (IV)$ 或 $[\alpha 5 (IV)]_2$ $\alpha 6 (IV)$	基底膜	奥尔波特综合征、肺出血肾炎综合征
V	成纤维胶原	$[\alpha 1 (V)]_3$ 或 $\alpha 1 (V) \alpha 2 (V) \alpha 3 (V)$ 或 $[\alpha 1 (V)]_2 \alpha 2 (V)$	骨、皮肤、角膜、胎盘（常与 I 型胶原共同分布）	埃勒斯-当洛综合征
VI	珠状细丝胶原	$\alpha 1 (VI) \alpha 2 (VI)$ $\alpha 3 (VI)$ 或 $\alpha 1 (VI)$ $\alpha 2 (VI) \alpha 4 (VI)$	骨、软骨、角膜、皮肤	Bethlem 肌病
VII	锚定胶原	$[\alpha 1 (VII)]_3$	皮肤、膀胱	大泡性表皮松懈症
VIII	网状结构胶原	$[\alpha 1 (VIII)]_3$ 或 $[\alpha 2 (VIII)]_3$ 或 $[\alpha 1 (VIII)]_2 \alpha 2 (VIII)$	皮肤、脑、心、肾、角膜	角膜内皮营养不良
IX	纤维相关胶原	$\alpha 1 (IX) \alpha 2 (IX) \alpha 3 (IX)$	软骨、角膜、玻璃体（常与 II 型胶原共同分布）	骨关节炎、椎间盘疾病、多发性骨骺发育不良
X	网状结构胶原	$[\alpha 1 (X)]_3$	软骨	软骨发育不良
XI	成纤维胶原	$\alpha 1 (XI) \alpha 2 (XI) \alpha 3 (XI)$	软骨、椎间盘（常与 II 型胶原共同分布）	软骨发育不良、骨关节炎

续表

型号	类别	亚基构成	组织分布	基因变异性疾病
XII	纤维相关胶原	$[\alpha 1(\text{XII})]_3$	皮肤、肌腱(常与 I 型胶原共同分布)	—
XIII	跨膜胶原	—	皮肤、内皮细胞、眼、心	—
XIV	纤维相关胶原	$[\alpha 1(\text{XIV})]_3$	骨、皮肤、软骨(常与 I 型胶原共同分布)	—
XV	内皮抑素相关胶原	—	眼、毛细管、睾丸、肾、心	—
XVI	纤维相关胶原	—	皮肤、肾	—
XVII	跨膜胶原	$[\alpha 1(\text{XVII})]_3$	上皮细胞	大泡性表皮松解症
XVIII	内皮抑素相关胶原	—	基底膜、肝	Knobloch 综合征
XIX	纤维相关胶原	—	基底膜	—
XX	纤维相关胶原	—	角膜	—
XXI	纤维相关胶原	—	胃、肾	—
XXII	纤维相关胶原	—	组织连接	—
XXIII	跨膜胶原	—	心、视网膜	—
XXIV	成纤维胶原	—	骨、角膜	—
XXV	跨膜胶原	—	脑、心、睾丸	淀粉样蛋白
XXVI	—	—	睾丸、卵巢	—
XXVII	成纤维胶原	—	软骨	—
XXVIII	—	—	坐骨神经	神经退化性疾病

1.2 胶原的三股螺旋结构特征

由上述胶原的定义可知,所有 28 种不同类型的胶原都具有一个共同的结构元素,即三股螺旋结构。如图 1-1 所示,胶原的三股螺旋是由三条 α 链相互缠绕成草绳状而形成的右手超螺旋结构,其螺距为 2.86nm,每圈含 10 个氨基酸残基;每条 α 链自身为较伸展的左手螺旋构象,螺距为 0.858nm(这明显大于 α -螺旋的螺距 0.54nm),每圈含 3.33 个氨基酸,每一氨基酸在螺旋轴线上的投影为 0.286nm^[10]。构成三股螺旋的三条 α 链可以完全相同,也可以两条相同而与另一条不同,甚至三条都彼此不同。

胶原的三股螺旋结构是由胶原的一级结构,即胶原 α 链的氨基酸组成和排列方式所决定的。形成三股螺旋结构域的 α 链在结构上具有以下共同点^[11-13]:

(1) 因为 α 链中每三个氨基酸残基就有一个要经过三股螺旋的中心区,然而该处空间非常有限,仅能容纳相对分子质量最小的甘氨酸,故每隔两个其他氨基酸残基(分别用 X 和 Y 表示)就有一个甘氨酸,呈现甘氨酸-X-Y 周期性排列,其中 X 常为脯氨酸,且甘氨酸-脯氨酸-Y 三肽的数量约占甘氨酸-X-Y 三肽总和的 1/3。I 型胶原 α 链的 N-末端和 C-末端不含甘氨酸-X-Y 重复单元,因此不能形成三股螺旋结构,呈比较松散的折叠构象,称为端肽或非螺旋区。

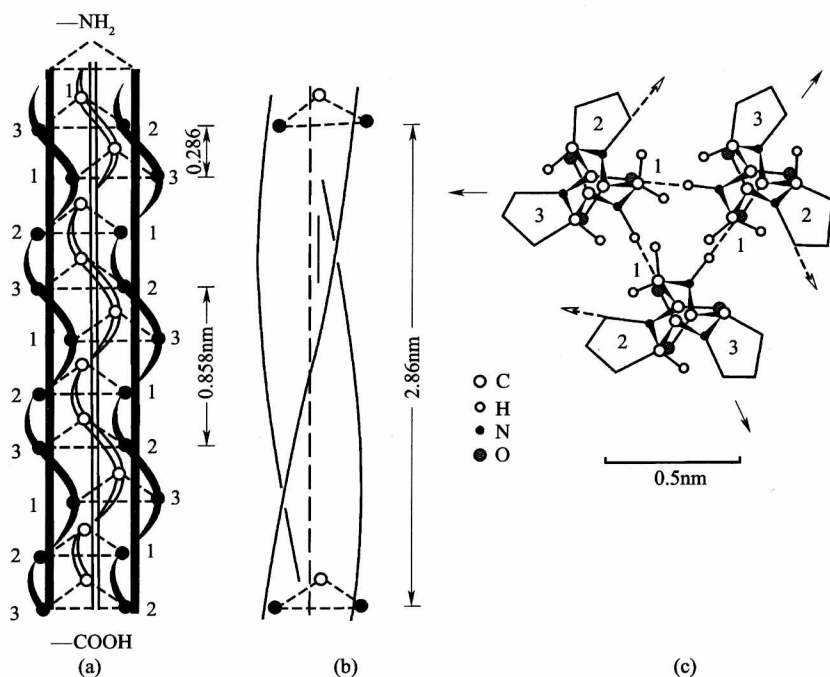


图 1-1 胶原的三股螺旋结构模型^[10]

(a) 三条左手螺旋 α 链平行展示, 虚线代表 C_{α} 的位置 (b) 三条 α 链形成右手超螺旋结构

(c) 三股螺旋结构的轴向投影,

虚线—氢键, 箭头—侧链的延伸方向

1—甘氨酸 2—X 3—Y

(2) 亚氨基酸(脯氨酸和羟脯氨酸)的数量约占全部氨基酸的20%, 羟脯氨酸是脯氨酸在脯氨酸羟化酶的作用下生成的, 主要出现在甘氨酸-X-Y的Y位置上, 其中的羟基对于 α 链间氢键的形成和三股螺旋结构的稳定都是必不可少的。此外, 正是由于亚氨基酸中吡咯烷环产生的空间位阻, 胶原 α 链只能采取三股螺旋构象, 而不能形成 α -螺旋或折叠。

(3) 胶原 α 链中含有羟赖氨酸, 与羟脯氨酸的生成类似, 羟赖氨酸是赖氨酸在内质网内通过赖氨酸羟化酶的羟基化作用形成的。赖氨酸和羟赖氨酸残基的共价交联有助于三股螺旋结构的稳定, 同时羟赖氨酸的形成有利于糖组分的吸附, 能够发生半乳糖化或葡萄糖半乳糖化, 通过羟赖氨酸残基位点发生O-糖基化^[14]。在胶原三股螺旋结构的研究过程中, 一些合成胶原多肽晶体结构的高分辨率解析起着关键性的作用, 这些多肽包括(Pro-Hyp-Gly)₁₀^[15]和(Pro-Pro-Gly)₁₀^[16]等。

尽管每条胶原 α 链中的氨基酸残基是通过共价键连接的, 然而在形成三股螺旋结构的三条 α 链之间却主要存在着氢键等非共价键作用。胶原 α 链间可能存在着三种氢键: ①一条 α 链中甘氨酸的N-H与另一条 α 链中甘氨酸-X-Y的X(常为脯氨酸)的C=O之间形成氢键; ②羟脯氨酸中的羟基参与形成氢键; ③水分子以架桥的方式参与形成氢键。直到现在, 有关胶原三股螺旋结构的稳定机制仍然存在着较大争议, 比如对于水分子是否参与氢键的形成这个问题, 一些研究者肯定了水分子的架桥作用^[17-21], 而另一些研究者认为水分子与氢键的生成没有关系^[22-24]。