

目 录

译者的话

前言

第一篇

蛋白质结构和功能

第一章 蛋白质概论

多聚物的构建	3
多聚物的折叠	6
顺序决定折叠	8
蛋白质的分类	12
酶	12
运输蛋白	15
贮藏蛋白	15
收缩系统的蛋白质	15
毒蛋白	16
抗体	16
激素	17
结构蛋白	18
结构的等级	19
蛋白质都是信息大分子	20
最后的加工：翻译后的修饰	24
蛋白质家族	25
分子结构的形象化	30

第二章 蛋白质结构的分析技术

蛋白质的化学结构	33
氨基酸组分的测定	33
一级结构的测定	36

肽的化学合成	40
蛋白质的溶解性质	43
蛋白质的溶解度	43
蛋白质的变性	44
物理化学分离和鉴定技术	45
以蛋白质电荷为依据的分离和鉴定方法	45
以分子量为依据的方法	47
以蛋白质的特异性相互作用为依据的分离方法	51
测定辐射的吸收或发射的方法	52
选读材料	56

第三章 蛋白质结构解剖学

蛋白质的一级结构决定其折叠结构	59
水的化学性质是决定蛋白质构象的重要因素	60
决定蛋白质构象的作用力	62
蛋白质的折叠与蛋白质结构的等级	67
肽键可能构象的空间限制	67
二级结构	72
氨基酸顺序和二级结构形成间的某些关系	75
二级结构和纤维蛋白	76
球蛋白的结构组建	80
肽链的手性对蛋白质结构组建的影响	80
二级结构间的聚集与结构域的形成	84
膜蛋白特殊的结构特征	90
四级结构	92
功能与可变动部分有关的蛋白质	96
血红蛋白：一种变构蛋白	96
肌钙：一种超分子聚集体	103
蛋白质的功能多样化	106
带有辅基的蛋白质	106

蛋白质进化中的多样化现象	108
分子进化与基因剪接	110
蛋白质在作用中的多样化: 抗体	110
选读材料	113
第四章 酶的催化作用 I	
酶催化什么样的反应?	114
化学催化的某些通性	114
化学反应速度	114
速度是由反应物之间的有效碰撞决定的	117
催化剂的功能	118
酶催化反应的动力学	119
Michaelis-Menten 方程	119
Michaelis-Menten 方程的应用	121
酶催化反应的其他特性	122
胰蛋白酶家族	124
胰凝乳蛋白酶的催化机制	125
胰凝乳蛋白酶活性的动力学测定	132
活性部位中有关基团类型	134
酶的抑制作用	134
胰蛋白酶的不可逆抑制剂和不可逆抑制剂	136
pH 对酶活力的影响	137
羧肽酶 A	139
底物专一性	139
酶-底物复合物的结构	140
反应的机制	140
胰 RNase A	143
溶菌酶	148
选读材料	153
第五章 酶的催化作用 II	
双底物反应的机制	154
乳酸脱氢酶	155
NAD ⁺ -乳酸反应的动力学研究	156
与辅酶和底物结合后发生的构象变化	157
酶反应的假设机制	159
乳酸脱氢酶的同功酶及其功能	159
酶活性的调节	160
酶活性的调节方式	161
天冬氨酸转氨甲酰酶: 别构调节酶的一个实例	162
别构效应影响酶活性的不同模型	166
大肠杆菌 RNA 聚合酶	167
选读材料	169
第六章 辅酶的结构和功能	

硫胺焦磷酸 (TPP)	171
5'-磷酸吡哆醛	174
烟酰胺类辅酶	180
黄素类辅酶	185
结构	185
磷酸泛酰巯基乙胺类辅酶	189
α -硫辛酸	192
生物素	195
叶酰类辅酶	197
维生素 B ₁₂ 类辅酶	200
作为辅酶的金属离子	204
金属酶类与金属激活酶类	204
含铁酶类	205
含锌金属酶类	206
含铜金属酶类	207
其他金属酶和金属	208
选读材料	209

第二篇

糖代谢和化学能的生成

第七章 生物化学中的热力学

热力学概念	211
热力学量	211
内能和热力学第一定律	212
焓	212
熵和热力学第二定律	214
自由能: 自发性的判据	219
溶液热力学和化学势	221
热力学在生物化学中的应用	222
相平衡	222
溶质浓度对溶剂化学势的影响	222
膜平衡	223
溶液中的化学平衡	224
生物大分子构象的热力学	234
选读材料	237

第八章 无氧条件下 ATP 的生成

化养生物的能量代谢	238
对能量的需求	238
能源	239
代谢途径	239

腺苷三磷酸 (ATP), 自然界的货币	240	氨基酸的分解代谢	255
生物氧化	242	乙醛酸循环: 乙酰辅酶A 的另一去向	297
葡萄糖的生物氧化	243	乙醛酸循环作为合成途径	297
呼吸和发酵	245	乙醛酸循环的总结	300
通过糖酵解生成 ATP	245	琥珀酸的葡萄糖异生作用	300
糖酵解的第一阶段	247	脂肪酸的葡萄糖异生作用	301
糖酵解的第二阶段	250	选读材料	302
糖酵解的第三阶段	252	第十章 有氧条件下 ATP 的生成: 电子传递	
发酵: 厌氧选择	254	电子传递	303
丙酮酸是分支点	254	还原电位	304
乳酸发酵	255	电子传递链	307
乙醇发酵	256	电子传递链上的电子传递体	308
其他发酵选择	257	确定传递体的次序	311
发酵能力学	257	电子传递链的组织 and 功能	314
糖酵解的其他底物	258	电子传递的总结	317
其他糖的分解代谢	258	氧化磷酸化作用	318
贮存多糖的分解代谢	260	P/O 比值和 ATP 合成的位置	318
甘油的分解代谢	262	与电子传递相偶联的 ATP 合成	319
糖酵解的调节	262	呼吸状态和构象上的变化	319
糖原动用的调控	262	氧化磷酸化作用的解偶联剂和抑制剂	320
糖酵解途径的调控	264	氧化磷酸化的偶联机制	321
磷酸葡萄糖酸途径	265	偶联的化学渗透模型	323
葡萄糖氧化和 NADPH 的生成	265	跨膜的质子迁移力	323
蔗糖相互变	267	传递体的不对称性和质子的定向泵动	324
糖磷酸盐的进一步互变	268	质子迁移力在 ATP 合成中的作用	325
磷酸葡萄糖酸途径的总结	269	线粒体的 ATP 生成系统: F_1 和 F_0	325
选读材料	270	呼吸代谢的总结	328
第九章 有氧条件下 ATP 的生成: TCA 循环		呼吸代谢中 ATP 的产量	328
三羧酸循环	273	呼吸代谢的效率	329
丙酮酸的氧化脱羧作用	273	呼吸代谢的基地: 线粒体的结构和功能	329
TCA 循环的第一阶段: 乙酸的进入	276	线粒体的发现和早期研究	329
TCA 循环的第二阶段: 氧化脱羧步骤	276	存在和大小	330
TCA 循环的第三阶段: 草酰乙酸的再生	279	结构和功能	330
TCA 循环的总结	282	线粒体内功能的区域化	331
碳经过 TCA 循环的流动途径	283	丙酮酸和其他底物进入线粒体	331
TCA 循环活性的调节	285	电子进入线粒体	332
TCA 循环的双重性	286	线粒体向外转运 ATP	334
由 TCA 循环中间物起始的合成途径	287	呼吸代谢的整合作用	335
TCA 循环中间物的补充	288	能量载荷	336
TCA 循环中乙酰辅酶 A 的其他来源	290	磷酸化位	336
脂肪作为能源	290	巴斯德效应	336
脂肪酸的 β 氧化作用	291	选读材料	337
蛋白质作为能源	294	第十一章 光合作用	

光合作用中电磁能被转化为化学能	338
光的物理定义	338
光合作用在膜上进行	340
叶绿素的光化学	340
光合作用依靠叶绿素的光化学反应性	340
光是如何与分子相互作用的	342
光导致了电子传递反应	343
叶绿素的光氧化生成了阳离子自由基	344
活性的叶绿素位于称为反应中心的复合物中	344
天线系统将能量传给反应中心	345
细菌的电子传递系统	347
由 P870 释放的电子依次流向细菌叶绿素、细菌脱镁叶绿素和醌	347
电子传递链将电子还给 P870 并且使质子跨膜移动	347
叶绿体电子传递系统	348
叶绿体有两个顺序连接的光系统	348
产生 O_2 需要在系统 II 中积累 4 个氧化态相当物	351
系统 II 先还原脱镁叶绿素再还原醌	352
系统 I 先还原叶绿素再还原铁硫蛋白	353
碳的固定	354
还原性戊糖循环	354
光呼吸和 C-4 循环	355
选读材料	358

第十二章 糖的结构和合成

单糖及其有关的化合物	360
糖可形成分子内的半缩醛	361
结构相关的糖族	363
糖苷键连接形成双糖和多糖	363
双糖	363
多糖	364
葡萄糖异生作用	369
糖苷键的合成	372
形成活化的单体结构单元	372
双糖的合成	373
贮能多糖的合成	373
糖原的裂解	374
结构多糖的合成	375
细菌细胞壁的合成	375
肽聚糖结构	375
肽聚糖的生物合成	376
O-抗原的合成	383

选读材料	385
------	-----

第三篇

脂质和生物膜

第十三章 脂肪酸和三酰基甘油的代谢

脂肪酸	388
脂肪酸的结构	388
脂肪酸的性质和分析	389
三酰基甘油 (甘油三酯)	392
脂肪组织中脂肪酸的动用和转移	392
三酰基甘油中脂肪酸的动用	392
清蛋白: 血浆中脂肪酸的一个主要载体	393
酰基辅酶 A 合成酶: 活化脂肪酸的酶类	394
脂肪酸进入线粒体的传送	395
脂肪酸的氧化作用	395
历史背景	395
β 氧化作用的概貌——脂肪酸分解的主要路线	396
β 氧化作用的酶学	397
不饱和脂肪酸的氧化作用	397
奇数碳原子脂肪酸的氧化作用	398
α 氧化作用和雷富孙氏病	400
ω 氧化作用	402
酮体的形成和利用	402
脂肪酸的生物合成	403
历史进展	403
饱和脂肪酸生物合成的反应	404
乙酰辅酶 A 羧化酶	406
大肠杆菌的脂肪酸合成酶	407
耻垢分枝杆菌的脂肪酸合成酶	408
真核生物的脂肪酸合成酶	409
单不饱和脂肪酸的生物合成	410
多不饱和脂肪酸的生物合成	412
与脂肪酸合成有关的代谢	412
脂肪酸代谢的调控	413
乙酰辅酶 A 羧化酶和脂肪酸合成酶的浓度	415
底物和产物	415
辅助因子的供应	416
激活剂和抑制剂	416
结论	416
选读材料	417

第十四章 甘油脂、神经鞘脂和前列腺素的代谢

甘油脂	418
磷脂的结构	418
大肠杆菌中磷脂的合成	422
真核生物中甘油脂的合成	425
三酰基甘油酯的合成	425
真核生物中磷脂的生物合成	428
烷基酯和烯基酯的生物合成	432
真核生物中磷脂生物合成的调控	434
大肠杆菌中脂肪酸和磷脂生物合成的调控	435
磷脂酶	437
磷脂在膜中的合成和装配	438
磷脂交换蛋白	438
鞘脂	439
结构	439
鞘脂的生物合成	441
鞘脂的分解代谢及其有关的代谢病	443
糖鞘脂的特化功能	447
前列腺素及其有关化合物	447
历史进展	447
结构	448
分析	449
生物合成	449
分解代谢	452
前列腺素的功能	454
选读材料	455

第十五章 甾类化合物和脂蛋白的代谢

胆固醇和有关的甾醇	456
胆固醇的结构	456
胆固醇的生物合成	457
脂蛋白代谢	466
脂蛋白的结构和分类	466
脂蛋白的合成和分泌	468
乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)的分解代谢	468
低密度脂蛋白(LDL)的分解代谢	469
家族性高胆固醇血症:一种由胆固醇堆积引起的严重疾病	470
高密度脂蛋白(HDL)的分解代谢	470
胆汁酸	471
甾类激素	474
哺乳动物的胆固醇代谢	474
脂溶性的维生素、甾和多聚乙酰胺	476
脂溶性维生素	476
甾	477

多聚乙酰胺(聚交酯)	481
------------	-----

选读材料	483
------	-----

第十六章 生物膜: 结构和装配

生物膜的组分	485
真核细胞膜的分离	485
细菌细胞膜的组分	488
磷脂	490
膜脂自发地形成有序的结构	494
生物膜蛋白	496
生物膜的结构	504
流动镶嵌模型	504
影响膜物理性质的因素	508
生物膜的不对称性	511
生物膜的生物合成和装配	513
膜装配的拓扑学和组分协调	514
膜蛋白的生源机制问题	516
信号假说	516
有别于信号机制的其他机制	520
选读材料	522

第十七章 生物膜: 传送

生物传送的理论和热力学	524
简单扩散和载体媒介的传送	524
跨膜传送的能力学	527
主动传送和基团移位	528
生物传送中的能量偶联机制	530
膜传送研究的实验方法	530
促进扩散的传送系统	532
初级主动传送: Na^+ - K^+ ATP酶	533
其他离子移位ATP酶	534
由电子传递和光驱动的初级系统	537
细菌结合蛋白的传送系统	538
次级主动传送: 离子梯度和电梯度	541
线粒体ATP/ADP交换器	543
基团移位: 细菌的磷酸烯醇丙酮酸(PEP):	
糖磷酸转移酶系统	544
细菌中的能量互变和主动传送	546
透性酶功能的调节	547
生物传送的分子机制	547
概念模型: 运动载体与微孔	547
传送蛋白: 运动载体还是微孔?	551
生物膜中的分子传送机制	554
纯化传送蛋白的重建	557
结束语	560
选读材料	560

第一篇

蛋白质结构和功能

第一章

蛋白质概论

十九世纪中期，荷兰化学家 Gerardus Mulder 从动物组织和植物体液中提取出一种共同的物质，他认为，这种物质“在有机界的一切物质中无疑是最重要的，缺少它我们这个星球上的生命很可能就不存在。”根据著名瑞典化学家 Berzelius 的提议，Mulder 将这种物质命名为蛋白质（蛋白质 Protein 来自希腊语 Proteios，意指“第一重要的”）。同时 Mulder 还把这种称为蛋白质的物质归结为一个特定的化学式 ($C_{40}H_{62}N_{10}O_{12}$)。他的这个化学式从蛋白质化学来说当然是错误的，但认为有一类对活的有机体所必不可少的物质存在，从这一点来说却是正确的。因此蛋白质一词一直使用下来。

蛋白质是细胞内含量最高的组分。酶、抗体、多肽激素、运输分子乃至细胞的自身骨架都是由蛋白质构成的。蛋白质是结构和功能上形式种类最多，也是最为活跃的一类分子，它是生命体系的支柱，几乎在一切生命过程中都起着关键作用。蛋白质是一种信息大分子，由染色体上核苷酸碱基顺序所编码的遗传信息最终是通过蛋白质来体现的。从本质上来说，蛋白质是一类具有很强专一特性的复杂大分子，每种蛋白质在实现细胞内协调一致的活性中扮演着各自特定的角色。它们互相配合共同来拆建分子、摄取能量、抵御外敌、充当传递系统并且甚至去合成遗传器本身。

关于蛋白质是否具有特定的分子结构直到 1930 年仍还有相当多的疑问。人们通常把蛋白质仅仅看成是胶体聚集体。1934 年，Bernal 和 Crowfoot 着手用 X-射线为分析手段对蛋白质进行研究，当初的结构概念将蛋白质设想成如同六角形环那样有规则的几何排列。Perutz (1949) 的早期研究认为，血红蛋白可能是由平行短棒排成的六方晶格所组成。实际结构是六十年代用 X-线晶体衍射法测得的，它完全代表了分子本身的构建方式，因而颇有意义。

肌红蛋白是第一个从原子细节上被弄清的蛋白质，这要归功于剑桥大学的 John Kendrew 和他的助手。五年后，伦敦皇家学会的 D. C. Philips 及其同事阐明了第一个酶的结构。在肌红蛋白结构测定工作完成后的二十年中，已有 100 多种蛋白质的分子结构被揭示。据估计，人体中可能有 100,000 种不同的蛋白质。有人认为很可能所发现的每一种分子的结构都不相同，因而把蛋白质分子解剖学的研究看成是陷入了混乱的绝境。然而所幸的是，事实并非如此。最初测定的肌红蛋白和血红蛋白，两者的结构相似性非常明显。蛋白质这种结构相似的现象还在不断地被发现。现在人们对于大多数已知的结构已经不是作为一个孤立的分子而是作为一个类群来研究了。

多聚物的构建

每一个蛋白质分子可以看作是氨基酸的多聚物。有 20 种氨基酸，每个氨基酸通过它们共同的骨架与 20 种不同侧链（称为 R 基）氨基酸中的另一个相结合。图 1-1a 表示的是单个氨基酸结构，中间那个具有四面体结构的碳原子称为 α -碳原子 (C_α)，它以共价键在一侧与氨基 (NH_2) 相接，另一侧与羧基 ($COOH$) 相接，与它的第三根键相接的总是氢原子，与第四根键相接的是一个可变的侧链 (R)。在中性溶液 (pH7) 中，羧基失去一个质子而氨基则获得一个质子。于是，溶液内的氨基酸显中性，同时形成一种称为两性离子的带有双重电荷的分子 (图 1-1b)。

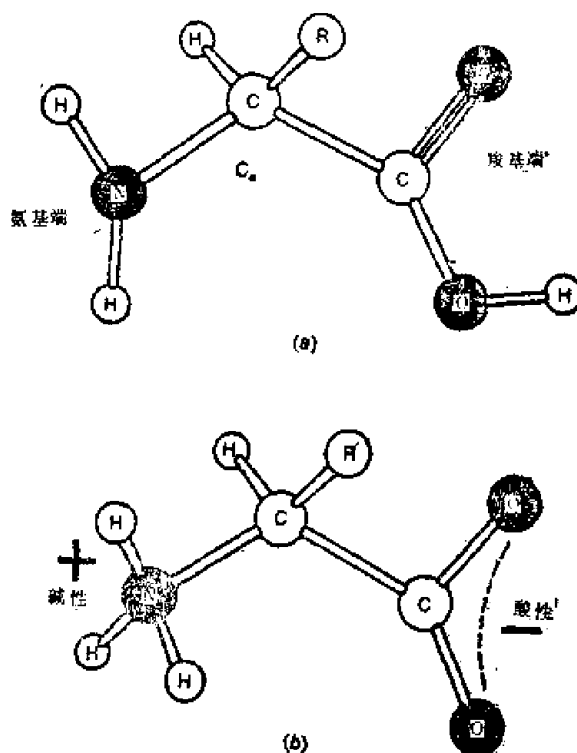


图 1-1 氨基酸结构。(a) 不带电荷的氨基酸，
(b) 带有双重电荷的两性离子。

氨基酸相互连接依靠的是肽键，它是由一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基之间失去一分子水所形成的。图 1-2 表示两个氨基酸相接形成一个二肽。肽键 ($-CO-NH-$) 具有部分双键的性质，这是因共振而产生的，其结果使肽键处于一个平面上。任何数目的氨基酸都能以这种方式连接成一条多肽链。低于 20 个左右氨基酸长度的短链称为肽。小的蛋白质分子，一条链内含有 50~100 个氨基酸；大的蛋白质分子，含有 300 个氨基酸。肌球蛋白是肌肉蛋白质中最大的一条多肽链，大约由 1,750 个氨基酸组成。图 1-3 所表示的是一段直线排列的蛋白质肽链，其中作为主链的重复单元是 α -碳原子和酰胺平面。在每一个 α -碳原子上都附有不同侧链。这些可变的侧链直接有助于肽链的折叠，从而最终造成蛋白质分子功能上的多样性。在图 1-3 中，侧链是用球棍模型表示的，而图 1-4 的实体模型则更加真实。在图 1-4 中，从最小的甘氨酸到带有庞大芳香环的苯丙氨酸有五种大小不同的侧链，请注意它们的差别。

氨基酸的分子量从甘氨酸到色氨酸其变化范围在 75 和 204 之间。较小的蛋白质即核糖核酸酶含有 124 个氨基酸，分子量为 13,700。由此可以算出核糖核酸酶 (RNase) 内氨基酸残基的平均分子量为 110。如果加上聚合过程中所失去的水的分子量 18，则 RNase 内氨基酸的平均分子量为 128，这与图 1-4 中的亮氨酸的分子量大致相等。

蛋白质中常见的 20 种氨基酸除甘氨酸外，都有一个连接四种不同取代基的不对称的 α -碳原子，其中异亮氨酸和苏氨酸还带有第二个不对称碳原子。 α -碳原子的不对称使氨基酸具有手性的特征。图 1-5 表示丙氨酸两种可能存在的异构体，分别称为 L-丙氨酸和 D-

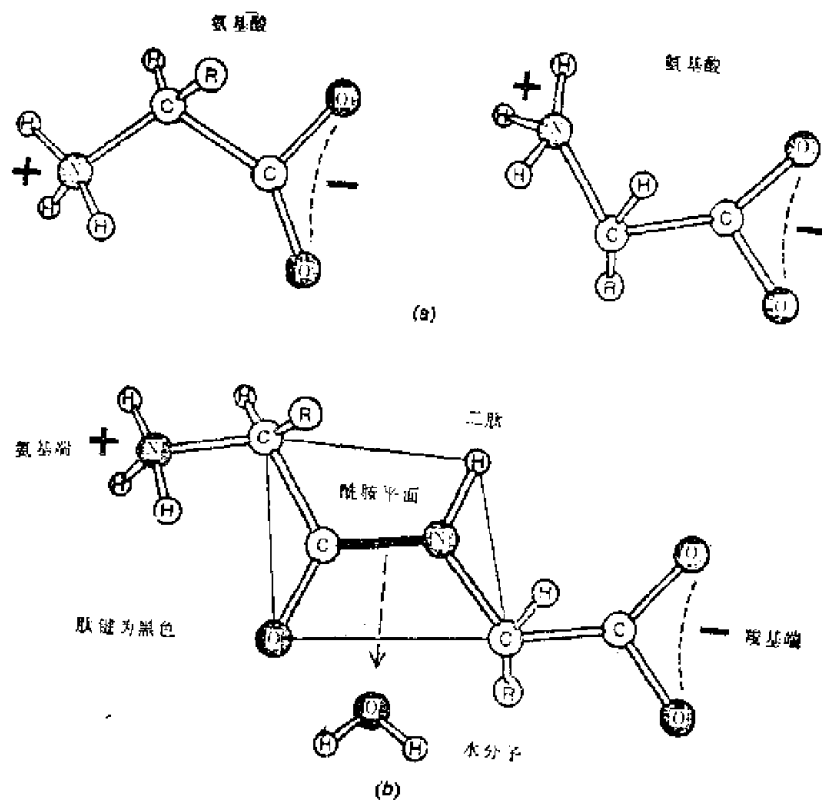


图 1-2 由两个氨基酸形成二肽。(a) 两个氨基酸，(b) 肽键 (CO—NH) 将一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基连接起来，反应中失去一分子水。

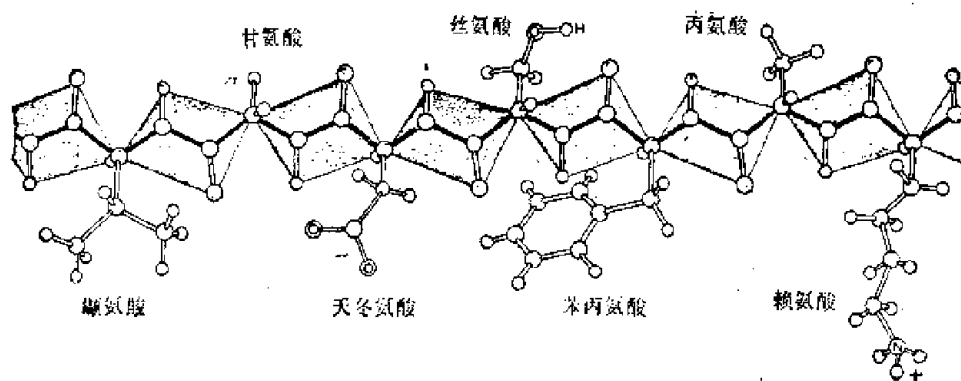


图 1-3 多肽链结构。

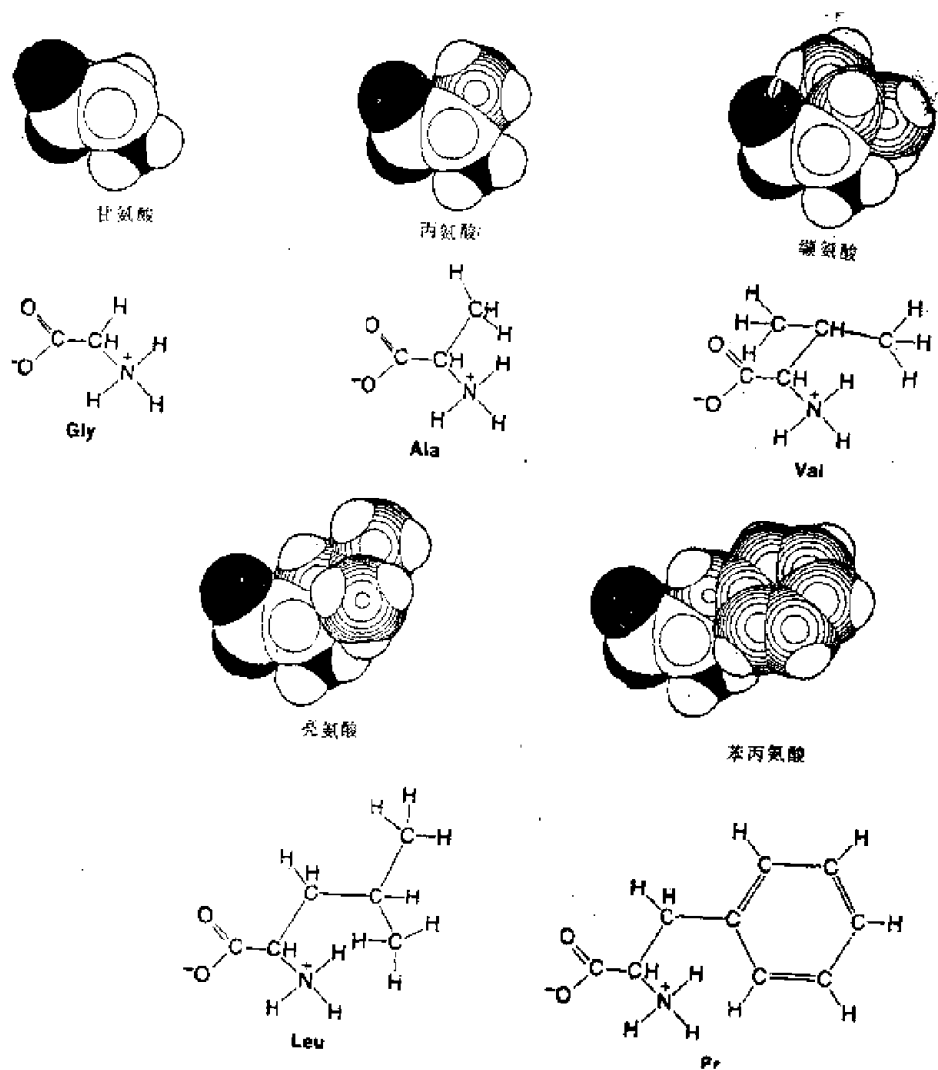


图 1-4 存在于蛋白质中某些天然氨基酸的实体模型。不同的氨基酸其差别在于与 α - 碳原子相连的 R 基团彼此不同。

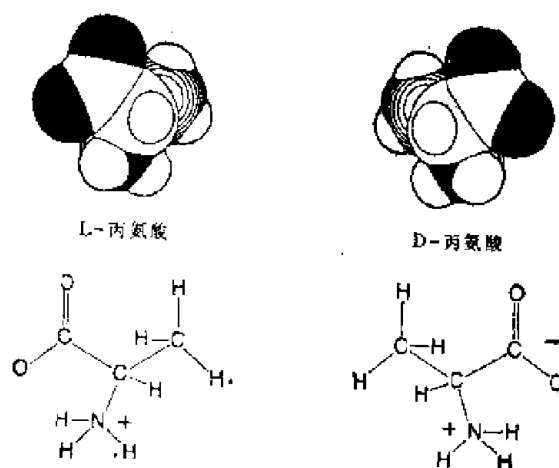
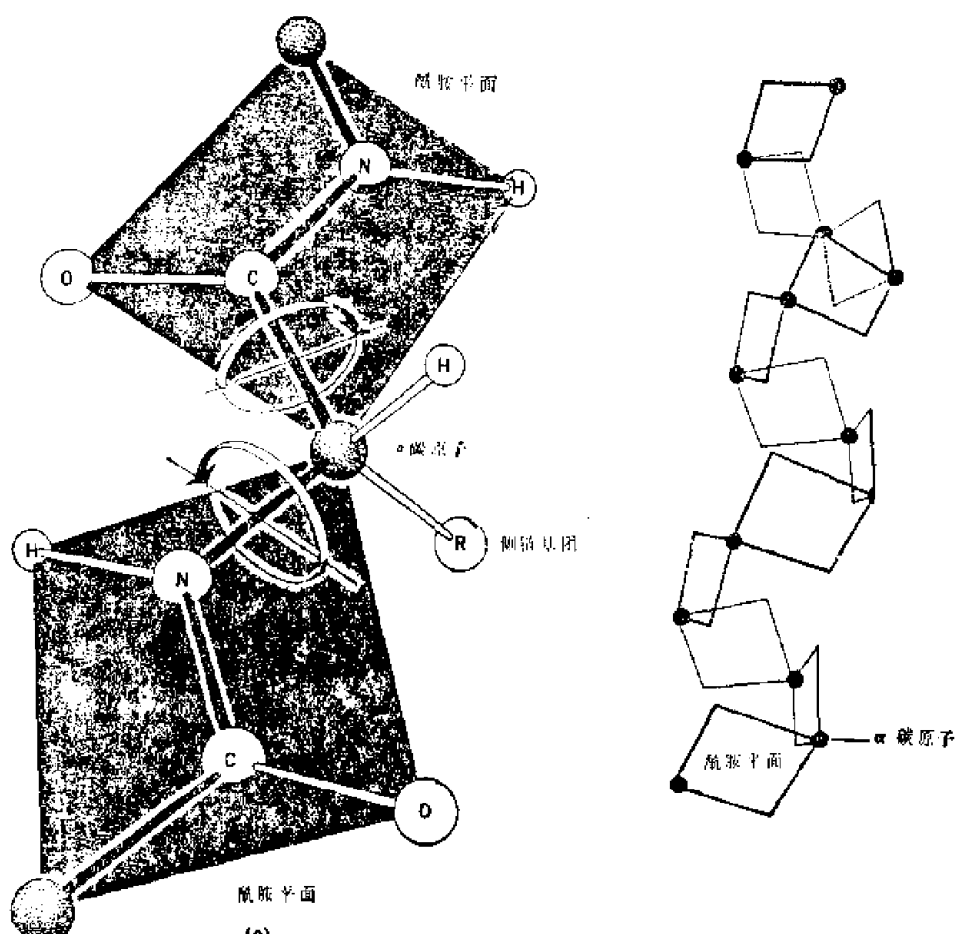


图 1-5 L-丙氨酸及其镜像 D-丙氨酸。

丙氨酸。蛋白质中所见到的只有 L-型氨基酸，它们的取代基在 α -碳原子上的排列方式可参见 L-丙氨酸。至于 D-型氨基酸则存在于细菌的细胞壁以及某些抗生素中。

多聚物的折叠

至此我们把多肽链一直看成是线型结构，实际上，多肽链在三维空间是折叠的。酰胺平面依靠连接在 α -碳原子上的单键能够自由转动（图1-6a），与 α -碳原子相连的酰胺平面的这种转动使蛋白质主链骨架具有了三维构象。图 1-6b 表示的仅仅是由酰胺平面及其相连的 α -碳原子所产生的螺旋构象。在这样一个高度图解式的结构中，肽链的折叠方向甚至能清晰可辨。要了解一个完整的蛋白质分子只有在各个 α -碳原子上接上各个不同的侧链以后才有可能。各个 α -碳原子所连接的侧链不仅种类不同，而且所呈现的构象也不一样。这样，蛋白质肽链可能存在的构象数目似乎是无穷无尽的。事实上，蛋白质肽链寻求的是能量最低的构象，因此，只有某些折叠类型是合适的，而其他一些类型则是不合适的。



构中，每一圈螺旋含有 3.6 个氨基酸残基。在 α -螺旋内，羰基氧处于某一适当的位置，它与相隔 3 个残基的氮上面的氢原子形成氢键。氢键虽然比共价键要弱得多，但却是一种决定蛋白质折叠类型的重要的定向力。 α -螺旋是人们对蛋白质结构所推测的第一个折叠类型。很幸运，第一个被阐明的蛋白质(肌红蛋白)正好几乎完全是由 α -螺旋区段所组成。

对于伸展的肽链，Pauling 于 1951 年提出了另外一种称为反平行式 β -折叠的结构。在这种结构中，肽链以相反的方向伸展并按照图 1-8 所示的方式形成氢键。由于肽链是不完全伸展的，结果片层出现折叠。当 α -螺旋在首次观察的肌红蛋白和血红蛋白这两种蛋白质中被发现时， β -折叠在用 X-线晶体衍射法所阐明的第一个酶即溶菌酶的结构中也被发现。不管怎么说，现在愈来愈明显的是， β -折叠是大多数蛋白质的主要结构特征。

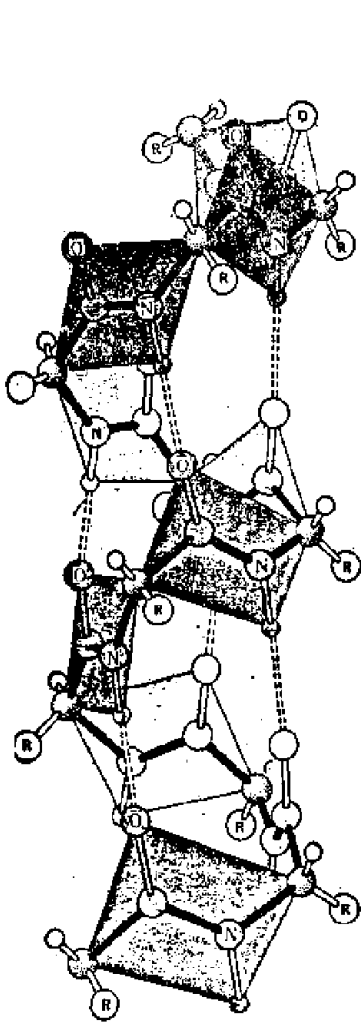


图 1-7 α -螺旋中每一圈含有 3.6 个氨基酸残基，虚线表示氢键。

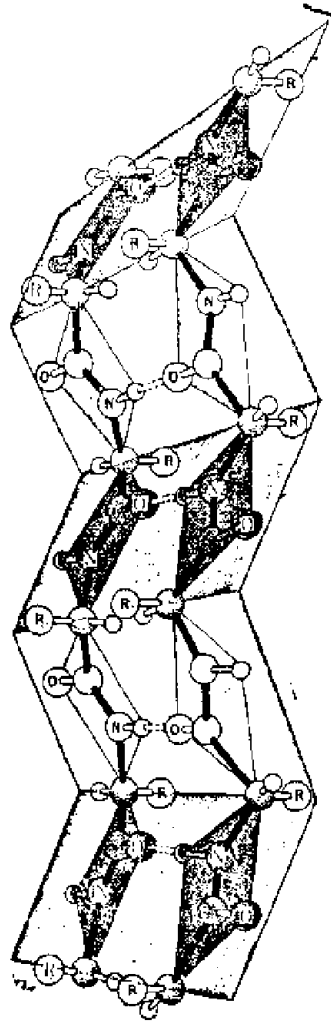


图 1-8 反平行式 β -折叠。虚线表示氢键。

图 1-9 是肌肉中具有贮氧功能的肌红蛋白分子肽链结构图。这种图仅仅表示以直线相连的 α -碳原子所处的位置，其编号从氨基端 (1) 起至羧基端 (残基 153) 止。在肌红蛋白的肽链中，有 85% 是 α -螺旋。用单字母 A 至 H 标记的 8 个区段是螺旋段，而用双字

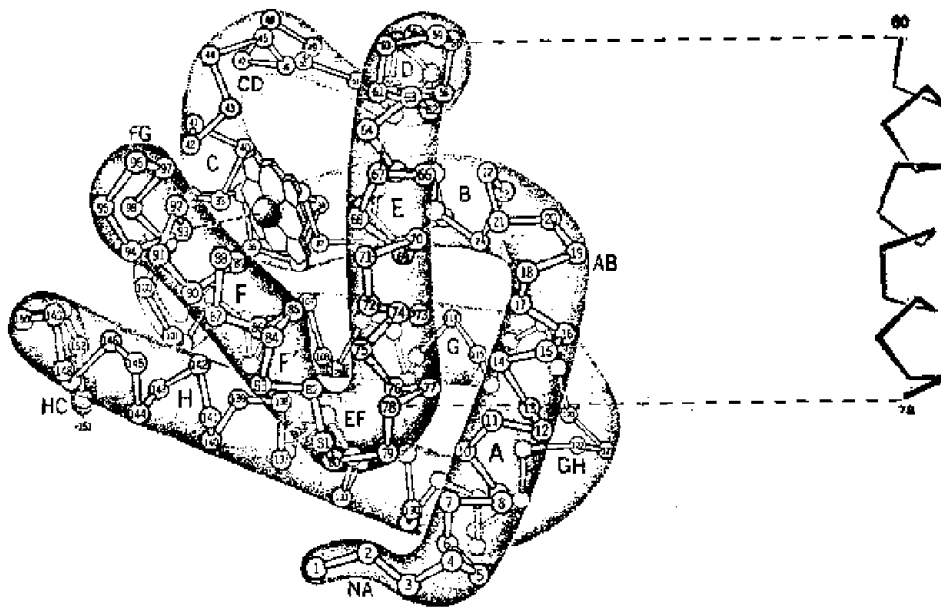


图 1-9 肌红蛋白的三级结构。以单字母 (A 至 H) 标记的是其中的 8 个螺旋段, 以双字母标记的是非螺旋段部分。 α -碳原子的所在位置从氨基端 (NA) 起依次编号至羧基端 (HC)153 为止。图右侧抽象表示的是肌红蛋白分子内的一段 α -螺旋。

母 (例如 CD、EF) 标记的部分则是非螺旋段区域。肌红蛋白的功能在于它的袋形空穴内有 1 个血红素辅基, 而血红素中央的铁原子能够结合氧。八方配位的铁原子连接在肌红蛋白分子第 93 位的组氨酸侧链上。铁原子的 4 个配基是血红素的 4 个氮原子, 它的第 6 个配位键与氧分子结合。

在纯蛋白质晶体中所看到的这种独特的折叠构象在溶液中是否也同样出现呢? 蛋白质结晶至少有 30~40% 有时是 70~80% 的溶剂, 因而形成晶体的作用力比起维系各个分子内的作用力要微弱得多。根据这种理由推论, 蛋白质在溶液中似乎有可能保持住它在晶体中所呈现的主要结构特征。种种迹象表明, 实际情况的确是这样。人们在肌红蛋白的晶体和溶液中看到了类型相似的光谱, 而且采用旋光研究方法估算的螺旋含量与 X-线晶体衍射法所得的结果相吻合。此外还发现肌红蛋白甚至在结晶状态仍能与氧结合。最令人信服的证据是不同种属的同种分子具有极为相似的构象, 抹香鲸和海豹的肌红蛋白, 其分子折叠类型就很相似。还有像以后所要讨论到的, 肌红蛋白和血红蛋白这一对氧合“表兄弟”, 尽管它们来自相隔很远的种属, 但它们构象却惊人地相似。

蛋白质分子具有特定的构象这一事实并不意味着它有绝对刚性。与其说蛋白质像一块坚硬的顽石, 倒不如说蛋白质像一尊柔软的雕塑。事实上, 蛋白质分子之间以及内部所特有的运动往往对它们功能的发挥具有关键性的影响。

顺序决定折叠

蛋白质特定的三维空间折叠是由肽链内的氨基酸顺序决定的。三级结构的阐明进一步肯定了人们对蛋白质的早期认识, 即疏水的残基深藏于蛋白质分子的内部, 而亲水的残基

则暴露于蛋白质分子的与水接触的表面。

图 1-10 根据 20 种氨基酸在蛋白质分子中的可能位置表示了它们各自的化学特性。所谓**外向侧链**通常是带电的（见表 1-1）或是有极性的，也就是指带负电的天冬氨酸和谷氨酸（在 pH7 时）以及带正电的赖氨酸和精氨酸（也是在 pH7 时）。组氨酸有两种形态，它依赖所在的 pH 或是不带电或是带正电。天冬酰胺和谷氨酰胺尽管不带电，但由于它们有极性，所以也归入外向侧链一类。所有包含这些侧链的氨基酸都是亲水的，它们通常位于蛋白质分子的表面并与水接触。所谓**内向侧链**是指含有无电荷的碳氢侧链的氨基酸，它们是苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸以及甲硫氨酸（其侧链的作用如同碳氢化合物）。这类侧链氨基酸一般都埋藏在蛋白质分子的内部。所谓**两可性侧链**包括最小的氨基酸甘氨酸（侧链为 1 个氢原子）、丙氨酸、丝氨酸和苏氨酸（两者带有羟基），此外还有半胱氨酸（带有巯基）。脯氨酸虽然含有碳氢侧链，但是构象性质迫使它处在肽链的转角上，因此它常常位于蛋白质分子的外部。

表 1-1 某些氨基酸解离基团的 pK 值，这里包括所有常见的带有可解离侧链的氨基酸

氨基酸	pK ₁ α -COOH	pK ₂ α -NH ₃ ⁺	pK ₃ R 基团
甘氨酸	2.3	9.6	—
丝氨酸	2.2	9.1	—
谷氨酰胺	2.2	9.1	—
天冬氨酸	2.1	9.8	3.9
谷氨酸	2.2	9.7	4.2
组氨酸	1.8	9.2	6.0
半胱氨酸	1.7	10.8	8.3
酪氨酸	2.2	9.1	10.1
赖氨酸	2.2	8.9	10.5
精氨酸	2.2	9.0	12.5

用 X-线晶体衍射法对可溶性球蛋白研究的结果表明，这种根据极性和定位对氨基酸的分类一般地说是正确的。在肌红蛋白、血红蛋白、溶菌酶以及细胞色素 c 的结构中，疏水侧链都埋藏在内部，而亲水侧链都在表面。图 1-11 表示马心的细胞色素 c 分子内所有的 104 个侧链的位置。细胞色素 c 这种蛋白质像肌红蛋白一样也带有一个血红素辅基，但却具有与肌红蛋白完全不同的功能。它在线粒体中传递电子，其分子由一条肽链组成，其中疏水侧链包藏在分子内部并紧靠血红素环的左侧，亲水侧链分布于分子的表面。这是顺序决定折叠的一个明显例证。

其他的侧链氨基酸在三维空间构象中也具有显著的作用，尤其是**脯氨酸**和含硫的**半胱氨酸**。脯氨酸的侧链能够牵制一部分主链，有助于改变主链的方向，它通常使蛋白质肽链产生一个转角。肌红蛋白和血红蛋白中有许多 α -螺旋都是从脯氨酸残基起始的。半胱氨酸侧链上的巯基能够与其他肽链上的相同残基形成共价的二硫键（图 1-12）。当蛋白质肽链所形成的构象达到最低能量要求以后，二硫键能增加其稳定性。核糖核酸酶含有四个这样的二硫键。如果二硫键断裂后，当有变性剂例如尿素存在时则肽链展开。如果将变性剂除去，那么展开的肽链能够恢复折叠吗？Christian Anfinsen 及其同事于本世纪六十年代初用一组经典性的实验对这个问题作了肯定的回答。

我们已经知道顺序决定了折叠，但是仅仅这样理解是不够的。实际上，顺序所决定的

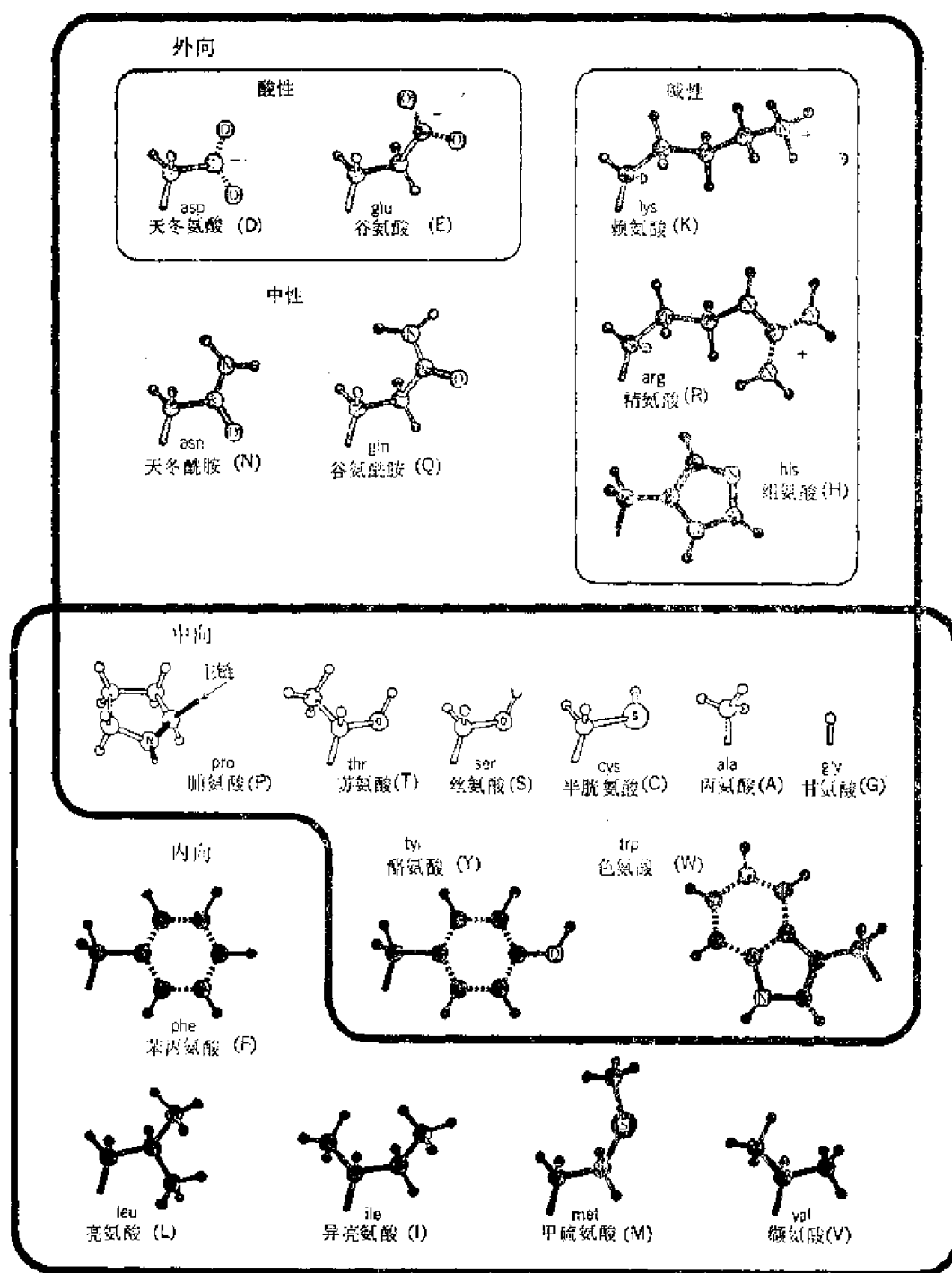


图 1-10 根据20种氨基酸在蛋白质分子中的可能位置对其侧链所进行的分类。每一种氨基酸都标有三字母和单字母符号。这里所表示的是在 pH7 时各种氨基酸最常见的形态,注意组氨酸可以有两种形态即不带电的(如图所示)或带正电的。

是一种独特的折叠类型,只有从蛋白质的功能来考虑才能懂得折叠类型的重要。以酶为例,它像一台分子机器,能高度精密加工另外一种称为底物的分子。胰凝乳蛋白酶是胰消化酶类的一种,它能切断其他蛋白质肽链。在这里,作为底物的蛋白质肽链是在酶的表面

被捕获以后其肽键才发生断裂的。酶与底物必须按照锁与钥匙的方式严格相配。在胰凝乳蛋白酶中，有一个与底物的芳香环侧链相配的**专一性袋穴**，与专一性袋穴紧密相邻的是**活力部位**，它帮助切断被袋穴所束缚的芳香环旁边的肽键。这个活力部位由酶分子中的三个侧链氨基酸 His57、Asp102 和 Ser195 组成。很明显，它们虽然在排列顺序中相隔很远，但在折叠的肽链中却紧靠在一起（图 1-13b）。线性顺序这时已被转化为三维信息，包括具有立体化学专一性的活力部位以及仅能与某种侧链相配的袋穴。

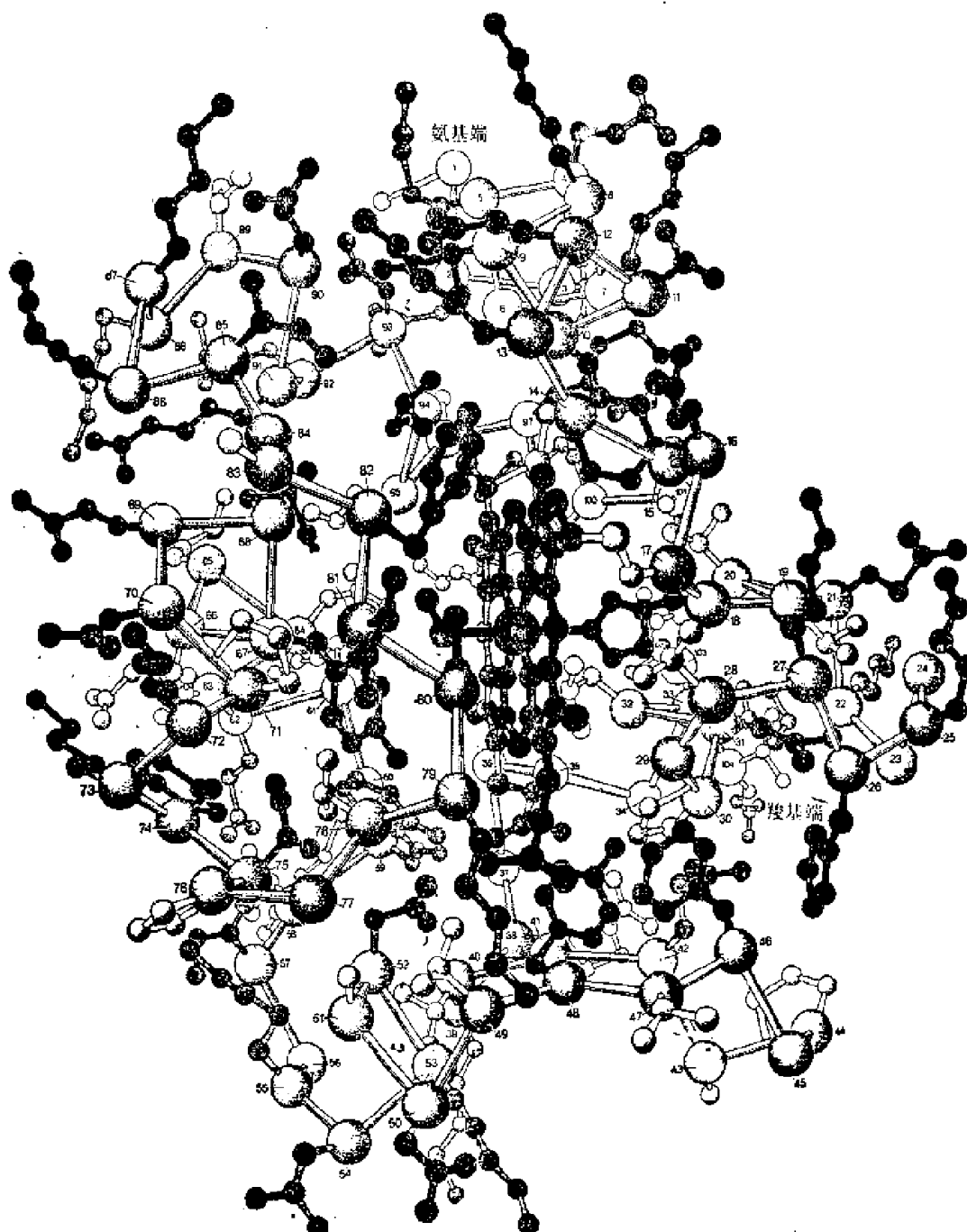


图 1-11 有全部侧链的细胞色素 c 模型。

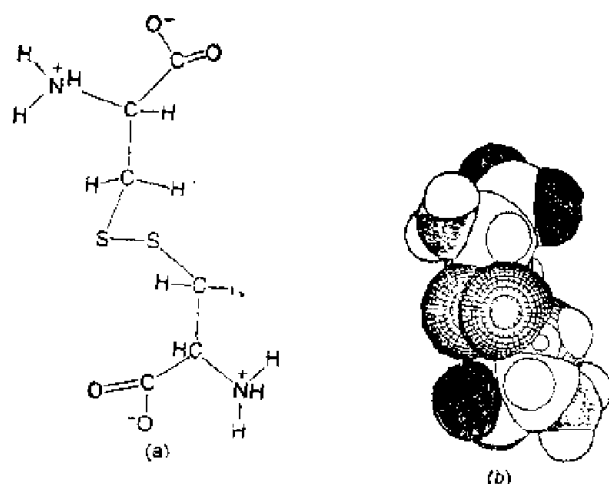


图 1-12 在两个半胱氨酸之间所形成的二硫键。(a) 二硫键的球棍模型, (b) 二硫键的实体模型。

蛋白质的分类

由于蛋白质在结构和功能上彼此存在着很大的差异,因此在任何一个简单的分类系统内要把握住各种蛋白质的重要特性或全部变化范围是很困难的。本世纪初期,人们试图根据蛋白质的物理化学性质特别是它们的溶解度来加以区分。例如,“球状”蛋白一般是溶于水的,而“纤维状”蛋白则不能。随着对蛋白质和功能的深入了解,人们采用了其他许多更加专门的分类方法。这些方法至少对某些实例的归类是有帮助的。在这一节中将根据功能对蛋白质进行讨论。

酶

细胞的生长和繁殖、代谢物的合成和分解、能量的产生和利用,这些过程所需要的物质都是通过无数的化学反应提供的。所有这些化学反应几乎都能被称为酶的蛋白质所催化。当酶用于催化某一反应时,常可看到它能使反应效率增加一百多万倍。酶对于它所催化的反应表现出异乎寻常的专一性,因此对于任何一种给定的酶,只有一种或少数几种结构相类似的化合物能够作为它的底物(或反应物)。这种高度的专一性,包括对特殊的立体异构形式的专一性,要求细胞有无数种不同的酶去完成它的多种功能。现在已经有 2000 种以上的酶被分离和鉴定。在酶的作用下,生物细胞从简单的蔗糖水解到复杂的染色体的合成能进行一系列化学反应,所有这些反应都要在适合于生物体本身的温度、压力和 pH 等非常温和的条件下进行。能使细胞按照这种方式进行化学转变是蛋白质最重要的功能之一。当今,生物化学的许多方面都与酶的催化功能及其如何被控制有关。

溶菌酶能切断一种复杂糖类物质内关键性的一根键,这种糖是细菌细胞壁中的一种组分。图 1-14a 说明了酶-底物复合物的立体化学专一性。实体模型的侧视图清楚地表明底物是如何按照锁和钥匙相配的方式进入酶的凹口内的。图 1-14b 所示的是骨架模型中酶和底物的正视图。图中的底物属于己糖类,它由 N-乙酰氨基葡萄糖 (GlcNAc) 和 N-乙酰