



北京市科学技术委员会
科普专项经费资助



科学文化工程
公民科学素养系列

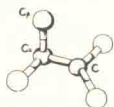
PROTEINS

THE MOLECULAR MACHINES THAT DRIVE LIFE



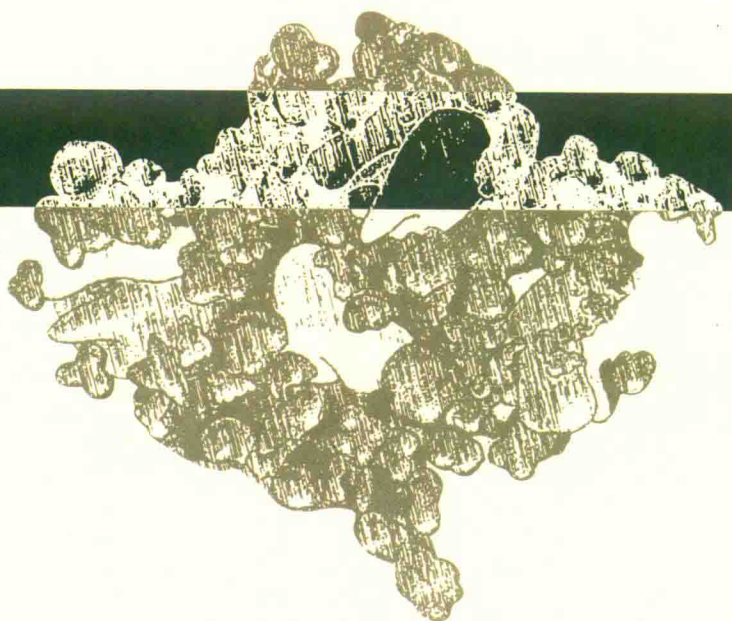
“神通广大”的生命物质基础

蛋白质



科技前沿“故事汇”

叶盛 著



科学出版社



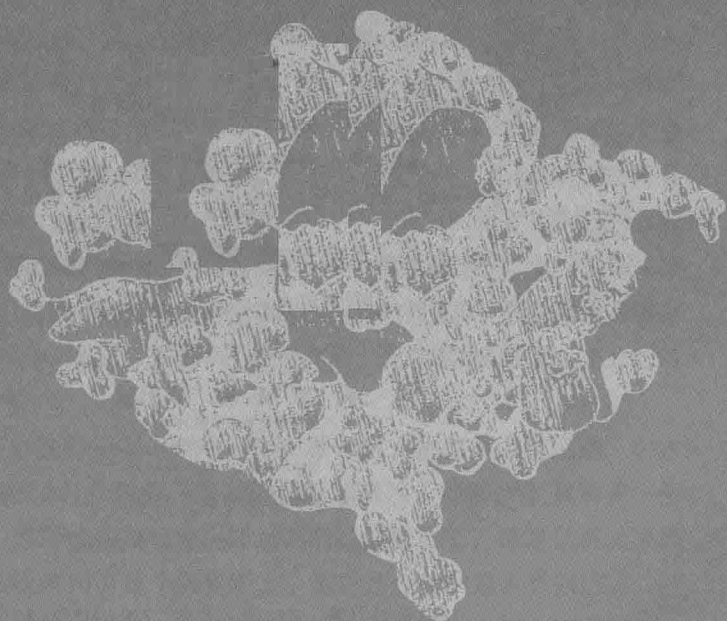
北京市科学技术委员会
科普专项经费资助



科学文化工程
公民科学素养系列

科技前沿“故事汇”

“神通广大”的生命物质基础 蛋白质



叶盛 著



科学出版社

内 容 简 介

谈及生命, 很多人都知道基因, 却很少有人知道: 基因的表达产物——蛋白质, 才是构筑地球生命重要的“建筑材料”, 同时也是驱动生命运转的分子机器。本书以蛋白质科学为主要内容, 力图通过通俗易懂的讲解, 为读者呈现蛋白质这种生命分子的神奇魅力。书中前三章介绍了蛋白质的一些基本特性, 其余部分则分门别类地介绍了细胞中各类不同的蛋白质及其功能。

图书在版编目(CIP)数据

“神通广大”的生命物质基础: 蛋白质 / 叶盛著.

—北京: 科学出版社, 2018.11

(科技前沿“故事汇”)

ISBN 978-7-03-059638-3

I. ①神… II. ①叶… III. ①蛋白质—普及读物

IV. ①Q51-49

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第262953号

责任编辑: 周 辉 / 责任校对: 杨 然

责任印制: 师艳茹 / 整体设计: 北京八度出版服务机构

编辑部电话: 010-64019815

E-mail: zhouhui@mail.sciencep.com

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年11月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2018年11月第一次印刷 印张: 10 1/2

字数: 155 000

定价: 58.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序

蛋白质是生命的基础，是生命的载体，也是生命的执行者。地球上的每一种生命活动都是由亿万蛋白质的分子机器所承载和推动的。因此，要想彻底研究清楚一个生命问题，蛋白质总是绕不过去的关键所在。

在我国，蛋白质科学的研究曾居世界先进行列。20世纪五六十年代，由中科院上海生化与细胞所、北京大学等多家单位合作完成了人工合成结晶牛胰岛素的工作，随后由中科院物理所、中科院生物物理所和北京大学等单位组成的“北京胰岛素结构研究组”解析了胰岛素的晶体结构。彼时，我正在中科院生物物理所工作然后读研究生，有幸参与了项目后期的高分辨率胰岛素晶体结构数据收集及其衍生物的晶体结构测定工作。当时，在包括结构生物学和酶学在内的多个领域，我国科研人员都曾做出过世界级的重要成果。

后来，由于种种原因，我们的蛋白质研究乃至整个生命科学研究进入了一个低谷，与世界先进水平拉开了距离。从世纪之交以来，随着国家对于基础科学研究，特别是生命科学研究的重视和加大投入，我们的蛋白质科学迎来了第二个春天，重新焕发了勃勃生机。像病毒结构、呼吸链膜蛋白复合体、光合作用蛋白复合体、离子通道、GPCR，以及剪接体等领域的研究工作，重新回到了世界先进行列。

然而与之不对等的是，大众对于蛋白质领域的了解太匮乏了。如今说到生命问题，言必谈基因，仿佛基因能够决定一切。基因固然很重要，但如果没有蛋白质，基因也只是一串编码而已，发挥不了任何作用。我深感我们需要一本好的蛋白质科学的科普图书。

可是，要想写好这样一本书并不容易。要知道，蛋白质太过庞杂了。人类的基因组内大约有2万个基因，经过转录后的剪接，能够产生数量多一倍的不同信使RNA，翻译成蛋白质后再经过不同的修饰加工，最终呈现出来的蛋白质的种类很可能在10万这个数量级上。而这还仅仅只是人类而已。

显然，面对种类浩如烟海，性质纷繁各异的蛋白质，研究它们本就是一件相当复杂而又艰辛的工作。用一本体量不大的科普书来讲述蛋白质的故事，那就更是一件十分有挑战性的事情。我很高兴我的学生叶盛能够去做这件事情，并且完成得相当不错。

叶盛是我从牛津回到清华大学建立实验室之后，最早招收的优秀研究生之一，本科和博士均毕业于清华大学。他取得博士学位后，在美国哥伦比亚大学做博士后研究工作，然后回到中科院生物物理研究所任副研究员。在生物学研究领域内，叶盛已经在国际学术期刊上发表了三十余篇研究论文，向国际蛋白质数据库中存入了一百多个蛋白质结构，并主持了国家自然科学基金委的若干项目，以及科技部重大基础研究计划的课题。

坦率地讲，就学术研究而言，叶盛或许不是我的学生当中最为优秀的，但他多才多艺，兴趣广泛。尤其就科学传播而言，他做得相当出色，游刃有余。当他还在我的实验室攻读博士学位的时候，就已经展露出了相当好的文字功底和表达能力，能够把复杂的研究课题轻松讲解清楚。近年来，他也在科普领域做了不少工作，取得了一定的成绩。所以，当我得知叶盛写作了这本关于蛋白质科学的科普书时，我一点也没有感到惊讶；而当我看到这本书的初稿时，更是印证了我对他的看法。

蛋白质也好，生命也罢，它们都是物质的，是客观的存在。科学只是人类对客观存在的一种表述，并不等同于客观存在本身。科学传播或者说科学普及作品又不一样，是对科学的再表述，变换了方式和手段来呈现科学。因此，同样的科学内容，可以有不同的科普呈现。不过，不同于科学不断向着客观存在的接近，我认为最好的科普不一定是最近科学本真的作品，而是最能够有效地将科学内容传达给受众的作品。从这个意义上讲，叶盛这本书或许不是最全面的或最深入的蛋白质科学介绍，但却能够最有效地讲解蛋白质复杂的生命故事。我以为，这在当前这个基因声名鹊起的时代，是极为难能可贵的，也是非常及时且必要的。

同时，这本书也可以视为一个契机，推动更多的生物学家来做科普，来把你们视为重要的蛋白质介绍给读者朋友，甚至也来写一本有关于蛋白质的科普书。竞争也好，争鸣也罢，都是我们这个知识爆炸的时代所需要的。我们的科普读物不是太多了，而是太少了。这不仅需要作家的努力，更需要我们这些科研工作者的努力。

饶子和

中国科学院院士

2018年10月18日于清华园

目 录

序

Chapter 1

在折叠中降生：蛋白质

01 水做的生命	003
02 首要的蛋白质	006
03 带氨基酸的酸	008
04 成团或成链？	011
05 氨基酸的魔蛇	014
06 结构的生物学	017
07 蛋白质的生老病死	020

Chapter 2

生命的发动机：酶

01 酵素——酶的异国名字	027
02 口水里的剪刀手	028
03 请君入袋	030
04 娇滴滴的酶	033
05 酶的控制器	035
06 吃不进来的酵素	038
07 五花八门的工作	040
08 生命的发动机	044

Chapter 3

聚则兴，合则利：血红蛋白

01 拼出来的剪刀	049
02 没有胶水的粘合	051
03 卡车上的氧气笼子	053
04 亚基的互助小组	056
05 生病的血红蛋白	059
06 捣乱也是一种帮忙	062
07 分子的机器	065

Chapter 4

流动的建筑：肌动蛋白

01 红细胞的难题	073
02 幽灵蛋白	075
03 细胞里的骨架	078
04 你不再是你	080
05 吃行共用的伪足	082
06 血管里的变形虫	084
07 行走的肌肉	087
08 流动的高速公路	089

Chapter 5

穿墙透膜：蛋白偶联受体

01 生命的界限	095
02 两层脂与两层膜	097
03 有门的通道	100
04 船闸可上也可下	103
05 细胞的天线	105

06 无处不在的 G 蛋白	107
07 既能看，也能闻	109
08 脂海上的蛋白质船	112

Chapter 6

与酸同行：组蛋白

01 $64 = 20 + 1$	117
02 细胞核中的悠悠球	120
03 抓住核酸	123
04 两个火车头	125
05 修无止境	127
06 剪辑核酸	131

Chapter 7

淡妆浓抹总相宜：激酶

01 圆满的 20 种	137
02 蛋白质的“妆扮”	139
03 带开关的酶	141
04 废物标签	145
05 表观遗传修饰	148
06 喧宾夺主的糖基	152

尾 声	157
-----	-----

蛋白质及蛋白质复合物索引表	159
---------------	-----

Chapter 1

在折叠中降生

Protein · 蛋白质

- / 01 水做的生命
- / 02 首要的蛋白质
- / 03 带氨基的酸
- / 04 成团或成链？
- / 05 氨基酸的魔蛇
- / 06 结构的生物学
- / 07 蛋白质的生老病死

01

水做的生命

据说，初时一切皆混沌不清。这个故事同样如此，在这个荒芜的星球上没有生命，没有蛋白质，没有核酸，甚至都没有复杂一点的分子。彼时，被几十亿年后的一个自诩为智人的物种称为地球的星球上，有的只是水，无边无际的水。

虽然对于生命的诞生过程还有很多争议，但所有科学家都会认同：水，才是生命的故乡。我们对于水的认识往往停留在它是生命必需品的层面上，如果长时间得不到补充就会感到口渴难忍。但是究竟为什么水对于生命会如此重要呢？很少有人能够真正说出答案。

最直接的一个原因恐怕在于——你我都是水做的。小说里常说：女人是水做的。但其实我们所有人都是水做的，平均有60%左右的体重是水。而且科学事实恰恰与文学家的想象相反：男人身体的平均含水量要比女人身体高出将近十个百分点。真正最柔嫩的当然是新出生的婴儿，他们的体重当中有75%左右都是水。

显然，倘若没有水，我们就不再是我们自己了。

如果你以为身体里的这么多水主要是以血液、淋巴液，甚至尿液的形式存在的，那你就大错特错了。身体含水量中的2/3都是细胞内部的水分，1/4则是位于细胞间隙中的液体，只剩下那一点点才是上述那些显而易见的体液。

既然细胞里含有这么多的水，我们很多人也都在显微镜下看到过透明的



细胞内部结构示意图

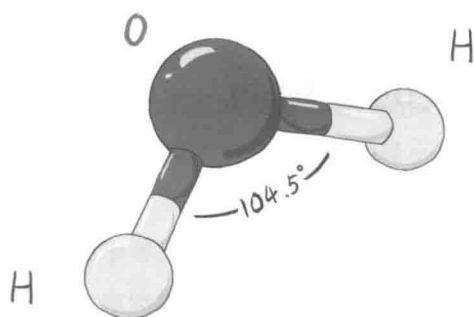
细胞，所以我们大概都能想象出这样一幅场景：细胞就是漂在水中的一团团有机质。很遗憾，这个想象错得离谱。细胞是一种高度有序的结构，虽然有序度不会如同汽车这样的工业产品一样，但也远远超乎你的想象（这件事情咱们会在后面的第四章再聊）。

更重要的一点在于，这些有机质并非是漂浮在水中的。更准确地说，是很多水分子紧密地结合到各种生物大分子表面，让它们在细胞中成功“隐身”了，装扮成了一团水的模样。这才是很多生物大分子能够溶解在水中的根本原因。

为什么水能够具有如此神奇的“隐身”魔力呢？因为水是一种极性很强的分子，所以能够吸附在蛋白质的极性表面上。组成水分子的一个氧原子和两个氢原子并没有排成一条直线，而是形成了一个 104.5° 的钝角，如同一个被压扁的字母V一样。由于氧的质子比氢多得多（8:1），所以它们共享的电子更偏向于氧一侧。于是，氧就呈现了负电性，氢就呈现了正电性，甚至是脱离水分子的趋势。

凡事有阳就有阴。生物分子中有一些像水一样，有着极性的表面，就能够与水相互吸引，结合到一起。这种情形就称为亲水。还有些生物分子与水

不同，表面没有什么极性，因此无法与水结合，甚至还会排斥水的存在。这种情形就称为疏水。亲水者与水相亲；疏水者虽不能与水相亲，但却因为排斥水分子而彼此相亲相近。也就是说，疏水的物质在水溶液中会彼此抱团，结合在一起。



水分子结构

生活中的亲水与疏水

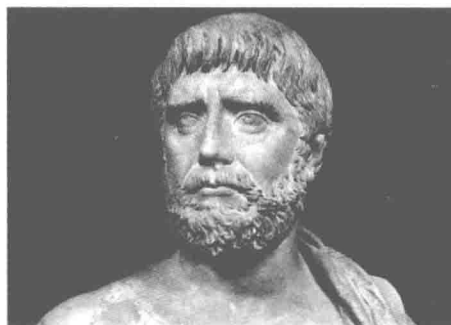
亲水和疏水现象其实在我们的生活中是很常见的。比如食用油为什么不会与水互相混合呢？就是因为它们主要是碳氢化合物，是疏水的。由于油的疏水性质，才使得我们很难用水把它们从碗碟上洗下去。而各种洗涤灵恰恰是一种双性分子，一头是疏水的，能与油结合，另一头是亲水的，能与水结合。所以用洗涤灵洗碗时，它们把油和水“抓”到了一起，才让油可以被水带走。我们在后面有关膜蛋白的章节会看到，细胞膜就是一种类似于洗涤灵的双性分子。

亲水和疏水这对“冤家”是你在本书中常常会看到的两个词，仅仅在这一章中就会频繁出现。最终你会发现，水成了一杆标尺，划分着不同的原子、基团、分子；同时水又是一座桥梁，依赖亲水性与疏水性的不同，构建着生命的复杂分子体系。

这可能才是水对于生命的真正重要意义所在。也正是因为这样的原因，在这本讲述蛋白质的书中，我选择了水分子来作为开篇。

02

首要的蛋白质



泰勒斯（公元前 624 年—公元前 546 年）

水的重要性早在古希腊时期就已经被思想和科学的先驱们意识到了。在有记载的古希腊先哲当中，最早的一位是泰勒斯（Thales）。他在天文学和几何学等很多科学门类中都有所贡献，并且秉持用理性思维来解释物质世界的精神，被一些历史学者誉为“科学之父”。泰勒

斯曾经提出了一个重要的理论，认为水乃万物之本原。

此后，在泰勒斯的理论之上有人又发展出了四元素说，认为世界由火、气、水、土四种元素组成。这种思想和源自古埃及的医学思想融合，最终形成了古希腊的四体液说，认为人体由血液、黏液、黄胆汁和黑胆汁组成。不同人的身体中，这四种体液的比例也不同，因此有着不同的性格。

今天我们已经知道，无论是泰勒斯的理论还是四元素说或四体液说，都是与客观世界不相符的。但是相对于中国古代更为抽象化的“一生二，二生三，三生万物”等思想，古希腊先哲似乎更注重探索万物微观构成单元的本质。这一精神也被此后的西方科学家们所继承，不断深入探寻着生命以及其他客观存在的组成方式。

在 19 世纪初，引领人类进入高速发展时期的第一次工业革命已经在英

国蓬勃发展起来。相应地，整个欧洲在科学领域也进入了一个“大发现”时代，很多现代科学理论的雏形都是在这一时期诞生的，其中就包括了现代化学体系的基石——原子-分子学说。彼时的科学家们已经知道，物质都是由分子组成的，分子又是由原子组成的，而分子是决定物质性质的最小单元。

那么，生命是否也是由分子组成的呢？理性的直觉令科学家们深信，这个问题有着肯定的答案。很快，致力于寻找新元素的化学家们就找到了这样的生命分子——它们广泛存在于生命体的液态物质中，比如蛋清和血清。虽然它们能够溶解在水中，但是一旦加热或加入酸，就会在水中形成絮状物，甚至凝结成块。荷兰化学家格哈杜斯·穆德（Gerardus Mulder）进一步分析了这种分子的化学组成，发现它主要是由碳、氢、氮、氧四种原子以及少量的硫原子组成的。与其他当时已经发现的分子相比，生命分子最大的特点在于，它们不是由几个或几十个原子构成，而是由成千上万个原子组成的大型分子。

1838年，穆德的合作者，瑞典化学家永斯·贝采利乌斯（Jöns Berzelius）将这种生命大分子命名为protein，它源自希腊语单词proteios，意为“首要的、原初的”。因为当时的科学家们相信，生命主要就是由这种大分子组成的。这一观点在今天来看也不能说是完全错误的，只不过是认识程度的问题而已。况且，另外一种重要的生命大分子核酸的发现，已经是此后将近一个世纪的事情了。

如果从本意来翻译的话，protein大概可能会被译为“原质”。不过就像其他很多近代科学名词一样，“蛋白质”这个说法也是从日本引进而来的。日语的这个翻译没有体现这种生命分子的本质，反而是描述了它的主要发现来源。从今天的科学传播角度来看，“蛋白质”这个译法好的方面是通俗易懂，让人明白了它与蛋白之间的关系；而坏的方面在于，人们总是简单地认为“蛋白质”是食物中的一种营养物质，却不知道它其实也是我们的身体首要的构成单元。

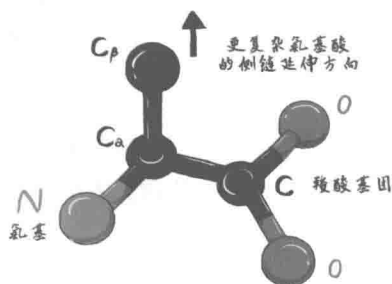
03

带氨基的酸



测定了蛋白质化学组成的荷兰化学家穆德并未止步于此。他在随后的研究中发现，蛋白质这种大分子可以被进一步分解成小分子，并且从中鉴定出一种叫作亮氨酸的物质。当时的科学家们已经发现了四种氨基酸，分别是从小芦笋中提取得到的天冬酰胺，从尿结石中发现的胱氨酸，以及从动物明胶中提取到的甘氨酸和亮氨酸。于是，科学家们猜测，蛋白质很可能是由氨基酸这样的小分子连接形成的。

今天我们已经知道，地球上所有生命体的蛋白质分子都是由20种基本的氨基酸组成的。不过在很长一个时期里，科学家们并未意识到这些不同的小分子同属一类化学物质，直到1989年才诞生了英语 amino acid 这个说法，也就是氨基酸。



丙氨酸结构

之所以这20种分子都能被划分为氨基酸，是因为它们有着类似的化学构成方式。首先，它们都有一个中心碳原子，我们一般称之为碳 α 。大家如果对中学化学还有印象的话，大概会记得碳是四价的，也就是能与四个原子形成四根共价键。碳 α 的一根键连接着一个氢原子，另一根键连接着一个含氮的氨基，还有一根键连接着一个类似于二

氧化碳的羧酸基团。正因为如此，我们才会称之为氨基酸。至于碳 α 上剩的最后一根共价键，连接的东西就各不相同了，也正是这些“东西”决定着氨基酸不同化学性质的根本所在。我们在生物化学中称碳 α 最后一根共价键上所连的基团为“侧链”。

显然，作为一本讨论蛋白质的书，这里有必要把20种基本氨基酸都列出来，包括它们常见的三字代码和单字母代码。不过，其实你大可不必记住它们拗口的名字，甚至都不用看下面这一段，因为这些氨基酸之中的大多数都不会在这本书中出现第二次。但是，有一件事情你必须要了解，那就是这20种氨基酸大体可以根据侧链的不同而分成两类，分别是亲水氨基酸和疏水氨基酸，而我们后面将要介绍的很多蛋白质问题都与这两类氨基酸有着莫大的关系。

亲水的氨基酸稍多，共有10种，包括侧链通常带正电的精氨酸（Arg, R）、组氨酸（His, H）、赖氨酸（Lys, K），以及侧链通常带负电的天冬氨酸（Asp, D）和谷氨酸（Glu, E），还有侧链通常不带电的丝氨酸（Ser, S）、苏氨酸（Thr, T）、天冬酰胺（Asn, N）、谷氨酰胺（Gln, Q）和半胱氨酸（Cys, C）。疏水的氨基酸略少，共有8种，包括侧链疏水的丙氨酸（Ala, A）、缬氨酸（Val, V）、亮氨酸（Leu, L）、异亮氨酸（Ile, I）、甲硫氨酸（Met, M）、苯丙氨酸（Phe, F）、酪氨酸（Tyr, Y）和色氨酸（Trp, W）。还有两种氨基酸不太好划分，分别是甘氨酸（Gly, G）和脯氨酸（Pro, P）。甘氨酸没有侧链，碳 α 的第四根共价键连接的也是1个氢原子。脯氨酸的侧链折返回来，与氨基连接，形成一个闭合的环，因而具有了一些神奇的特性。

这20种基本氨基酸大都是由碳、氢、氮、氧四种元素组成的，只有半胱氨酸和甲硫氨酸中各含有一个硫原子。所以穆德当年测定的蛋白质元素组成还是相当准确的，不过穆德其实还在蛋白质中测出了微量的磷元素，而氨基酸中并不含有磷元素，反而是核酸中含有不少的磷元素。考虑到当时的提纯技术太过粗糙，这些磷很可能是核酸的残留所致。

氨基酸被发现时就被认为是一类重要的营养物质。但实际上，20种基本氨基酸中的11种是可以由我们的细胞自行合成的，甚至都不需要从食物中