

生命科学专论

结构与功能
Proteins:
Structure and Function

蛋白质

〔英〕D. 惠特福德 著
魏群 主译
(含光盘)

 科学出版社
www.sciencep.com



生命科学专论

Proteins: Structure and Function

蛋 白 质

结构与功能

〔英〕D. 惠特福德 著

魏 群 主译

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2006-7062

内 容 简 介

蛋白质结构功能的研究是从分子水平了解生命现象的基础。本书涉及的知识范围很广,从氨基酸到蛋白质的三维结构及检测方法,酶、膜蛋白、纤维蛋白等的结构功能,酶的催化和动力学,蛋白质的表达、纯化、合成、加工及在细胞中的周转,蛋白质的多样性和蛋白质组学,蛋白质体内外的折叠及蛋白质结构与医学分子生物学的进展等。

本书适合作为国内大专院校生命科学领域本科生和研究生的教材或教学参考用书,也可供研究生命科学的相关人员及有兴趣了解现代生命科学的人士阅读。

书名原文: Proteins: Structure and Function

Copyright 2005 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

This translation published under license.

(原著正文中所有图示集中列于本书所附光盘)

图书在版编目(CIP)数据

蛋白质:结构与功能 = Proteins: Structure and Function / (英)惠特福德

(D. Whitford) 著. 魏群主译. —北京:科学出版社, 2008

(生命科学专论)

ISBN 978-7-03-021010-4

I. 蛋… II. ①惠…②魏… III. 蛋白质 IV. Q51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 013560 号

责任编辑:李 悦 彭克里 刘 晶/责任校对:包志虹

责任印制:钱玉芬/封面设计:福瑞来书装

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>

源海印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2008 年 3 月第一次印刷 印张: 32 1/2

印数: 1—3 000 字数: 745 000

定价: 79.00 元 (含光盘)

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

译者序

蛋白质是生物功能的体现者。蛋白质结构和功能的研究是从分子水平了解生命现象的基础。随着人类基因组计划的实施，后基因组计划把蛋白质结构和功能的研究提到了一个新的高度。尤其是结构分子生物学的飞速发展和蛋白质三维结构的最新进展，使我们能更深入、更准确地阐明和发现许多重要生命现象的作用机制和奥秘。

我们给大家推荐的这本《蛋白质：结构与功能》是英国牛津大学生物化学、分子生物学、化学、医学等专业本科生和研究生的教材。本书涉及的知识范围很广，从蛋白质的“建筑砖瓦”氨基酸，到蛋白质的三维结构及检测方法，酶、膜蛋白、纤维蛋白等的结构和功能，酶的催化和动力学，蛋白质的表达、纯化、合成、加工及在细胞中的周转，蛋白质的多样性和蛋白质组学，蛋白质体内、外的折叠，以及蛋白质结构与医学分子生物学的进展等。全书理论与方法相结合，还介绍了一些供进一步研究的专业领域。原书的特别之处是充分开发和利用了互联网在教学中的功能，成立了一个网络导读的网站，从网站中读者可随时得到有关书中新的内容、问题和信息，甚至每章后问题答案的讨论。为了更清楚地了解蛋白质的三维图像，对书中的每一个蛋白质作者都标上了用来生成蛋白质图像的数据库文件（Protein Data Bank），在网站中更列出了这些蛋白质的所有 PDB 文件。

在翻译过程中我们尽量保留了原书的风格，并尽力使文字符合中国学生的阅读习惯。我们认为本书适合作为我国大专院校生命科学领域本科生和研究生的教材或教学参考用书，也可供从事生命科学领域研究的有关人员及有兴趣了解当代生命科学的人士阅读。

译者

2007 年 3 月

于北京师范大学

前 言

我在大学刚开始研究蛋白质时第一次接触生物化学这一复杂领域，它是由 Pauling、Sumner、Kendrew、Perutz、Anfinsen 等先驱和其他一些科学伟人共同开创的，鉴于篇幅有限，就不一一介绍了。我当时以为这一领域已经研究完成了，现在回想起来真是太可笑了！在过去的 30 年里，蛋白质生物化学有了突飞猛进的发展。现在看来，1975 年 Albert Lehninger 版的《生物化学》只能当作历史资料来阅读了。其中最大的变化就是分子生物学的发展，人们可以用以前完全无法想象的方式来操作 DNA 片段，将 DNA 测序、克隆，并使其在不同的细胞中表达。重组 DNA 技术和蛋白质工程发展迅速，已经成为专门的学科。只要知道一个蛋白质的一级序列，就有可能在重组宿主细胞中利用克隆或者合成的基因的表达而大量获得这个蛋白质。这种方法不仅让科学家第一次开始研究某些蛋白质，还因为重组 DNA 技术能够得到大量蛋白质，由此而推动了结构研究的发展。在过去 40 多年里，X 射线晶体衍射一直是确定蛋白质结构的首选，不过现在还可以使用核磁共振（NMR）波谱、冷冻电子显微镜。此外，其他一些技术，如圆二色谱、红外光谱、拉曼光谱、电子自旋共振光谱、质谱、荧光等提供的结构数据虽然有限，但同样重要，可以作为补充。这些技术大多是近 20 年才建立起来的，因此在很多大学图书馆的相关著作中没有被提到。

当前计算机的快速发展已经使其可以与先前的超级计算机相匹敌，以其价廉、高效、全能的特点对生物化学产生了重要影响。许多实验技术依赖计算机硬件的发展，但是软件的开发在蛋白质生物化学发展中的作用也不可小视。我们现在可以通过检索数据库来比对 DNA 序列或蛋白质的氨基酸序列，建立蛋白质间的同源性模型和亲缘关系，从而了解蛋白质的起源和可能的功能。此外，我们还可以利用计算机来计算蛋白质的属性，如等电点、疏水残基或二级结构的数目，这在 20 年前可是费时费力的难题。计算机改变了蛋白质生物化学的各个领域，毫无疑问，在未来的数十年里计算机的影响还会不断扩大。一个新的领域——生物信息学就是计算机技术发展的产物。

我在介绍蛋白质的相关知识时主要注重质，而非量，并尽量不去介绍那些不常用的复杂公式。这倒不是因为我自己对物理生物化学没兴趣，恰恰相反，我的研究通常就是定量研究。不过在某些情况下，尤其是在讲解酶和物理方法的那几章，必须得介绍一些公式。作为一名研究人员，要是忽略这些公式，很可能会影响研究，我希望同学们在学习这些比较困难的知识点时能够坚持。总体上来说，我希望通过描述指导蛋白质结构和功能的原理来向同学们介绍蛋白质，并尽量避免过于复杂的、晦涩难懂的描述。本书涉及的知识范围很广，适合本科生及研究生使用，同时本书还介绍了一些专业领域，有助于进一步研究。我希望接下来的章节能够引导同学们进入迷人但又错综复杂的蛋白质世界。

读者对象

本书适合作为生物化学、分子生物学、化学和医学专业学生的教科书。在英国，这本书适合所有一至三年级的大学生，而且本书的内容就是来自3个年级的生物化学、化学和医学课程中的生化部分。如果只是作为一或二年级同学的入门介绍，那么阅读每一章的第一部分或者选择阅读就足够了。如果要深入学习，则需要彻底阅读每一部分，同时参考本书后面附带的参考书目及文献。

电子信息网络

最近十年，电子信息网络（world wide web, WWW）为同学们提供了大量有用信息。这是一种全新并且有用的手段，我们可以用它来传递讲义以及最新的教学资源。本书涉及的URL能指导同学们获得学习资料，这些重要的网址在结束语中可以找到。为了充分开发互联网的功能，本书英文版还提供了一个网络导读的网站，网址是 <http://www.wiley.com/go/whitfordproteins>，用来获取课程内容及问题。网页会时常更新，并为有兴趣的读者提供最新的研究领域。参考书目为读者提供了入门及专业方面的资料以便进一步学习，此外参考文献列表还列出了全书12章中所涉及的原始资料。

每章后面列出了大约10个问题，目的是巩固前面的知识。这些问题往往会有些难度，不过也不是所有都这样。在本书中，我提供的文献目录仅限于综述或易于得到的杂志文献，因为我认为这样的结构更适合初学者，所以 I 有意限制了高难度的文章数量。为了指导学习，网络版提供了多项选择问题，可以作为测试练习。如果本书有什么错误或遗漏的地方，希望大家能指正，而教育工作者和同学们认为有什么可以修正或添加的话，可以通过 E-mail 与我联系。

蛋白质具有三维结构，在纸上很难表示清楚，因此，许多蛋白质最好是通过软件来观察其分子图像。现在，对相关文件的实时操作已经成为可能，这将有助于我们了解蛋白质的结构和功能。通过观察、操作甚至改变蛋白质图形来了解蛋白质的结构和功能是很重要的，不能忽视这一点。经验表明，在这方面使用计算机对于学生理解蛋白质的结构有显著的效果，3D 图像能提供的信息远远超过 2D 图像提供的信息。在很多图片中我都标上了用来生成蛋白质图像的蛋白质数据库文件（Protein Data Bank），如 PDB: 1HKO，这些文件可以从几个固定的网址，如 <http://www.rscb.org/pdb> 或镜像网址（例如，在英国这个数据库的镜像是 <http://pdb.ccdc.cam.ac.uk>）下载。同学们可以利用互联网检索到书中出现的 PDB 文件，然后生成蛋白质图像与本书中的做一比较。要研究这些大分子的图像并不需要最新的“全能”计算机，只要满足 Pentium III 处理器（或者更先进）、200 MHz 以上、32~64 MB RAM、10 GB 硬盘、至少 8 MB 的显卡内存以及能够连接互联网，就可以观看并储存大量的 PDB 文件以及图像。当然，如果你的电脑内存够大（>256 MB），速度够快（>2 GHz）就更方便了，但不是阅读在线内容或自己操作分子图形所必需的。本书在写作时使用的是 700 MHz 的 Pentium III 处理器、256 MB RAM 和 16 MB 的显卡。

本书的结构

本书将在接下来的 12 章中讲述蛋白质的结构和功能，每一章都有确定的主题。第 1 章介绍为什么要研究蛋白质以及研究的历史背景。第 2 章讲述蛋白质的组成，即氨基酸及其各自的化学、物理性质。介绍过程中并不涉及氨基酸的代谢，因为这一部分本身就是一个重要的研究领域，对它进行介绍会大大增加本书的篇幅，读者可以查阅相关读物来了解氨基酸的合成及降解。不过同学们最好不要忽略这部分的内容，因为它也很重要，而且大学课程中也会涉及。第 3 章讨论氨基酸组成多肽链以及蛋白质的结构。几乎所有关于蛋白质结构和功能的细节都是通过研究球形蛋白质获得的，但是纤维蛋白具有不同的结构和功能性质，我们将另辟一章来讲解（第 4 章）。纤维蛋白中了解得最清楚的结构是胶原蛋白结构、角蛋白结构以及丝纤蛋白等的延展 β 片层结构。人们很早就能区分球形蛋白和纤维蛋白，依靠的只是蛋白质的氨基酸组成和水合半径。现在一些蛋白质的性质介于球形蛋白和纤维蛋白之间，因此不能简单划分。尽管如此，旧的确定蛋白质的方法依然有用，并且能够突出蛋白质间的差异。

膜蛋白是另一类具有不同组成和性质的蛋白质。我们对这类蛋白质的了解很少，但还是有所进展，包括细菌视紫质的低分辨率结构及细菌光反应中心的确切结构。这些成果为人们研究 G 蛋白以及 G 蛋白偶联的受体、需氧细菌的呼吸复合物、ATP 合成酶的结构铺平了道路（第 5 章）。

第 6 章着重讲解如何通过实验以及计算方法来比对蛋白质。利用计算机来解决生物问题已经变得越来越重要，是推动现代蛋白质生物化学发展的重要工具。第 7 章着眼于酶并通过讨论基本反应速率理论和动力学来讨论酶促反应。酶促反应的机制很多，包括酸碱催化、亲核化学作用以及过渡态稳定作用等。这些理论和其他一些理论以及调节原理、活性位点化学和结合作用放在一起讲解。

第 8 章讨论参与细胞周期的蛋白质的转录、翻译、分选以及降解。过去 50 年中，我们最初从 DNA 结构的阐明逐步揭示了信息是如何从 DNA 传递到蛋白质的。这一章主要围绕两个生物大分子系统来讲述：一是核糖体如何精确而有效地合成蛋白质；二是蛋白酶体如何催化特定的蛋白质水解。第 9 章讲述蛋白质纯化的方法。通常生化教科书在介绍这些技术时都没有相应的介绍，因此我在写本章时尽量将技术与仪器结合起来，这样同学们可能会对这一领域有比较直观的理解。

通过一些方法能够确定蛋白质的拓扑结构或折叠。对蛋白质原子水平结构的了解也能有助于生物功能的理解。第 10 章主要介绍这一领域的不同技术。X 射线晶体学仍是这方面研究的首选，此外还有其他一些在原有理论基础上的改良方法，可以加快较高分辨率的蛋白质结构的确定。NMR 方法也能确定小的可溶性蛋白质的结构，可与晶体学方法媲美。在理想状态下，以上方法能确定所有重原子的结构，但还需要其他光谱学方法的辅助，如吸收光谱、荧光光谱、质谱、红外光谱。这些技术可以提供蛋白质的二级结构和三级结构的辅助信息，如蛋白质的螺旋含量、蛋白质中的芳香残基的比例和环境，以及二级结构的含量。

第 11 章讲述蛋白质的折叠和稳定性。人们对这方面的课题有强烈的研究兴趣，这

是因为很多疾病都要归因于异常的蛋白质折叠或稳定性出现问题。体内和体外的研究阐明了蛋白质折叠的机制。同时通过研究“模式”蛋白质如核糖核酸酶推导出了蛋白质折叠的基本理论，并且通过分析细胞中的折叠通路弄清了特殊蛋白质——分子伴侣蛋白在整个蛋白质折叠过程中的作用。GroES-GroEL 复合物的研究便于了解蛋白质体内的合成和折叠的全过程。

最后一章在前面 11 章的基础上介绍了一些显著影响分子医学并且研究得比较清楚的蛋白质。这些蛋白质包括血红蛋白、病毒蛋白质、p53、朊蛋白以及 α_1 -抗胰蛋白酶。虽然这一领域还比较年轻，但是依靠第 1~11 章中介绍的技术、知识和原理，这一领域在未来几年里会快速发展。这些事例表明蛋白质科学和分子医学对人类产生的一个重要影响就是能改善人们的生活质量。

致谢

我要感谢我实验室来自伦敦大学和牛津大学的所有研究生和博士后，在过去的 15 年中，他们充当了教学方法的“实验对象”。我还要感谢 Roger Hewson、Richard Newbold 和 Susan Manyasa 博士，他们在我的研究和教学生涯中一直提供宝贵的意见。同时还要感谢 King's College London, Imperial College of Science, Technology and Medicine 和牛津大学的同仁们。此外，我还要感谢 Imperial College London 的 John Russell 博士，他的友好、幽默、对科学历史的独特见解和科学的方法以及日复一日的实验，这些都让人兴奋。

在准备这本书的过程中，有很多人阅读并对其中的内容、措辞以及观念提出了宝贵意见。我特别想要感谢那些没有留下名字，甚至不认识的读者。就像很多作者常说的那样，没有他们的宝贵意见，书中可能还会留有很多错误和不足。有了他们的帮助，我多了几个月的时间来完善本书。我相信本书中还有很多不足，但是我希望这些缺点不会减少本书的价值。此外，我希望自己尝试其他途径来写这本书的过程没有推迟本书的完成。

编著并出版一本教科书必须要有好的出版商支持。我要感谢英国 John Wiley & Sons 的员工们，他们是：资深编辑 Andrew Slade，他铺平了本书出版的道路，特别要感谢他；Lisa Tickner，她最早开始着手本书的营销；Rachel Ballard，她一直监督本书的相关工作，毫无怨言；Robert Hambrook 将我的文本和图片整理得如此漂亮。此外还要感谢 John Wiley & Sons 出版团队的其他成员。我们共同经历了漫长而痛苦的出版过程，本来这些工作应该由我独自承担的。

最后，我还要感谢我的夫人 Susan，她容忍我长时间地撰写本书并阅读了某些章节，不遗余力地提供支持。

David Whitford

2004 年 4 月

David.whitford@ntlworld.com

译者名单

主译	译者	魏群			
		毕波	冯业丹	王莹	
		李慧	张松东	高烨	

目 录

译者序

前言

1 蛋白质结构和功能简介	1
1.1 简略的历史回顾	1
1.2 蛋白质的生物多样性	4
1.3 蛋白质与人类基因组和其他基因组测序	8
1.4 为什么研究蛋白质?	8
2 氨基酸——蛋白质的“建筑砖瓦”	11
2.1 蛋白质中发现的 20 种氨基酸	11
2.2 氨基酸的酸碱性质	11
2.3 氨基酸的立体化学表示法	13
2.4 肽键	14
2.5 氨基酸的物理和化学性质	20
2.6 氨基酸和蛋白质的检测、鉴定及定量	29
2.7 立体异构	31
2.8 不常见氨基酸	32
2.9 概要	33
2.10 问题	34
3 蛋白质的三维结构	36
3.1 一级结构或一级序列	36
3.2 二级结构	37
3.3 三级结构	47
3.4 四级结构	59
3.5 球蛋白家族及其四级结构在调节活性中的作用	63
3.6 免疫球蛋白	71
3.7 环状蛋白	76
3.8 概要	78
3.9 问题	79
4 纤维状蛋白质的结构和功能	80
4.1 纤维状蛋白质的氨基酸组成和组织	80
4.2 角蛋白	81
4.3 丝心蛋白	86
4.4 胶原	88

4.5	概要	97
4.6	问题	98
5	膜蛋白的结构和功能	99
5.1	生物膜的组织状态	99
5.2	从红细胞膜的组织来了解膜蛋白的拓扑结构和功能	104
5.3	细菌视紫红质和 7 次跨膜螺旋的发现	108
5.4	细菌反应中心的结构	116
5.5	生氧光合作用	119
5.6	光系统 I	120
5.7	基于跨膜 β 桶的膜蛋白	121
5.8	呼吸复合体	124
5.9	复合体 III (泛醌-细胞色素 c 氧化还原酶)	126
5.10	复合体 IV 或细胞色素氧化酶	130
5.11	ATP 合成酶的结构	137
5.12	ATP 酶家族	144
5.13	概要	148
5.14	问题	149
6	蛋白质的多样性	151
6.1	生命起源前的合成和蛋白质的起源	151
6.2	有机体进化的趋异性及其与蛋白质结构和功能的关系	154
6.3	蛋白质序列分析	155
6.4	蛋白质数据库	169
6.5	基因融合和复制	171
6.6	二级结构预测	171
6.7	基因组学与蛋白质组学	173
6.8	概要	177
6.9	问题	177
7	酶的动力学、结构、功能与催化作用	179
7.1	酶的命名	179
7.2	酶的辅因子	181
7.3	化学动力学	182
7.4	酶的过渡态及酶的作用	184
7.5	酶活性动力学	187
7.6	催化机制	191
7.7	酶的结构	198
7.8	溶菌酶	199
7.9	丝氨酸蛋白酶	201

7.10	丙糖磷酸异构酶·····	204
7.11	酪氨酰 tRNA 合成酶 ·····	206
7.12	<i>EcoRI</i> 限制性内切核酸酶·····	210
7.13	酶的抑制与调节·····	213
7.14	不可逆的酶活性的抑制·····	216
7.15	别构调节·····	219
7.16	共价修饰·····	225
7.17	同工酶·····	228
7.18	概要·····	230
7.19	问题·····	231
8	蛋白质的合成、加工和周转 ·····	233
8.1	细胞周期 ·····	233
8.2	Cdk 的结构及其在细胞周期中的作用 ·····	236
8.3	Cdk-周期蛋白复合物的调节 ·····	238
8.4	DNA 复制·····	239
8.5	转录 ·····	241
8.6	真核生物的转录因子：基本结构基础上的变异 ·····	247
8.7	剪接体及其在转录过程中的作用 ·····	252
8.8	翻译 ·····	253
8.9	转移 RNA (tRNA) ·····	255
8.10	原核生物和真核生物核糖体的组成·····	257
8.11	蛋白质合成的结构基础·····	260
8.12	蛋白质合成概要·····	260
8.13	抗生素提供了研究蛋白质合成的途径·····	266
8.14	亲和标记和 RNA “足迹法” ·····	267
8.15	核糖体的结构研究·····	267
8.16	蛋白质的翻译后修饰·····	275
8.17	蛋白质的分选或定位·····	281
8.18	核孔复合物的组装·····	292
8.19	蛋白质的周转·····	293
8.20	细胞凋亡·····	299
8.21	概要·····	300
8.22	问题·····	302
9	蛋白质的表达、纯化及特性研究 ·····	304
9.1	蛋白质的分离与特性描述 ·····	304
9.2	重组 DNA 技术与蛋白质表达 ·····	304
9.3	蛋白质纯化 ·····	309

9.4	离心	311
9.5	溶解性、盐溶及盐析	314
9.6	色谱法	316
9.7	透析与超滤	323
9.8	聚丙烯酰胺凝胶电泳法	324
9.9	质谱分析	329
9.10	如何纯化蛋白质	331
9.11	概要	333
9.12	问题	334
10	测定蛋白质三级结构的物理方法	335
10.1	引言	335
10.2	电磁辐射的应用	335
10.3	X 射线结晶学	337
10.4	核磁共振波谱学	348
10.5	冷冻电子显微镜技术	363
10.6	中子衍射	367
10.7	光谱技术	367
10.8	振动光谱	376
10.9	拉曼光谱学	378
10.10	ESR 和 ENDOR	379
10.11	概要	381
10.12	问题	382
11	体内外的蛋白质折叠	384
11.1	引言	384
11.2	决定蛋白质折叠的因素	384
11.3	决定蛋白质稳定性的因素	392
11.4	折叠问题和 Levinthal 佯谬	393
11.5	蛋白质折叠模型	398
11.6	酰胺交换和蛋白质折叠的测量	401
11.7	重折叠的动力学障碍	404
11.8	体内蛋白质折叠	405
11.9	膜蛋白折叠	412
11.10	蛋白质错误折叠与疾病	415
11.11	概要	425
11.12	问题	426
12	蛋白质结构与分子医学研究进展	427
12.1	引言	427

12.2	镰状细胞贫血.....	429
12.3	病毒及其结构与功能对健康的影响.....	430
12.4	HIV 与 AIDS	432
12.5	流行性感冒病毒.....	445
12.6	p53 与其功能	459
12.7	肺气肿和 α_1 抗胰蛋白酶	463
12.8	概要.....	466
12.9	问题.....	467
	结束语.....	468
	术语表.....	470
	附录.....	479
	参考书目.....	484
	参考文献.....	487
	索引.....	496

1 蛋白质结构和功能简介

在过去的 100 年里，生物化学已经发展成为一门能与先前成型的学科如化学、物理学相匹敌的主要学科。生物都是由相似的有机元素（碳、氧、氮、氢）和无机元素（铁、铜、硫、钾、镁等）构成的。更为重要的是，物理中的热力学、电学和量子物理学理论都能运用于生物化学体系，从这一点来说，生物与非生物之间并不存在“决定性的”区别。因此，化学和物理学的定律和观念都能在生物化学中广泛运用，改变了我们对复杂体系如细胞的理解。

本书的核心是生物的一个重要组成成分——蛋白质。从细菌和病毒这样的简单单细胞原核生物，到脊椎动物及高等哺乳动物如人类，所有的生物体内都存在蛋白质。蛋白质占细胞干重的 50% 以上，比其他任何生物分子的量都多得多。蛋白质在众多的分子中是很独特的，它参与生物体系中发生的各种反应。毋庸置疑，生物的其他成分各有其功能，都是必不可少的，但是在本文中我们只讨论蛋白质。

1.1 简略的历史回顾

在过去的 50 年里，有关蛋白质的知识大量累积，不过令人惊讶的是，“蛋白质”（protein）这一术语早在约 170 年前就出现了。1839 年，Gerhardus Johannes Mulder 在研究动物成分、主要纤维、白蛋白和明胶的过程中就对蛋白质进行了描述，显示它含有碳、氢、氧、氮。此外，他还发现硫和磷有时也存在于“动物成分”中。也就是说，他证实了这种“成分”是大分子。Mulder 跟 Jöns Jakob Berzelius 交流了自己的研究结果，这也表明蛋白质这一术语是在这种交流中产生的，而这个词很可能是衍生于拉丁语 *primarius* 或者希腊神话中人物 *Proteus*。蛋白质的定义出现得非常及时，因为 1828 年 Friedrich Wöhler 发现加热氰酸铵会导致异构现象，进而释放出尿素（图 1.1）。生物的特征之一——有机物（如尿素）可以从简单的无机物转化而来。对很多历史学家而言，这标志着生物化学的开始，而蛋白质也恰恰在这一时期被发现。



图 1.1 氰酸铵分解产生尿素

Heinrich Hlasiwetz 和 Josef Habermann 在 1873 年前后分析了蛋白质的组成和结构，认识到蛋白质是由被称为氨基酸的更小单位组成的，这一发现推动了生物化学的发展和蛋白质的研究。他们用强酸或碱水解酪蛋白，得到了谷氨酸、天冬氨酸、亮氨酸、酪氨酸和氨。同时，水解其他蛋白质，会产生不同的氨基酸产物。更重要的是，这些工作表明蛋白质的特性仅取决于其组成部分——这一观点即使从现代生物化学的研究看来也是非常恰当的。

蛋白质研究过程中的另一里程碑出现在 1902 年。Franz Hofmeister 确定了多肽骨架中组成肽键的原子，而多肽骨架是由游离的氨基酸缩合形成的。早在 5 年前，Edu-

ard Buchner 就彻底改变了人们对蛋白质功能的看法,他发现酵母细胞的提取物能催化糖发酵成为乙醇和二氧化碳。而以前人们相信只有活的体系才具有这种催化功能。Emil Fischer 进一步研究了生物的催化反应,并提出酵母的成分之一,即他称为酶的物质,能与糖结合,生成一种中间产物。自从认识到细胞中富含酶以来,在随后的 100 年里研究不断取得进展。此后的蛋白质研究中的里程碑包括 1926 年 Sumner 结晶首个酶(脲酶),以及 Pauling 描述出肽键的几何构成。然而,这些进展的详细叙述以及蛋白质生物化学中其他很多重要发现在此就不过多涉及了,这些知识还是留给大家查阅有关的科学史课本吧。

表 1.1 中列出了 1900 年以来的诺贝尔化学、物理学和医学奖,从表中可以看出蛋白质的生物化学涉及许多不同的科学领域。乍一看,可能会觉得 William 和 Lawrence Bragg 利用 NaCl 晶体发现 X 射线的衍射与蛋白质没有什么联系,但事实上蛋白质晶体衍射却是确定生物结构的主要途径。他们的发现正是这一技术发展的第一步。化学和物理学上的发现能够很快应用于蛋白质的研究中。1958 年,Max Perutz 和 John Kendrew 确定了第一个蛋白质的结构,接下来又确定了更大的多亚基的血红蛋白的结构,以及第一个酶——溶菌酶的结构。这一重要进展将人们对蛋白质的理解从 1900 年左右的原子组成提升到 20 世纪 60 年代的蛋白质三维结构的确定,反映了现代生物化学中的一个主要领域。尽管如此,分子生物学还在不断向前发展,这必将加深我们对蛋白质结构和功能的理解。

**表 1.1 1900~2002 年的诺贝尔化学、物理学、医学奖中选出的
在蛋白质结构和功能的研究中具有里程碑意义的事件**

年份	发现者及其成果
1901	Wilhelm Conrad Röntgen 发现了著名的伦琴射线,因此用他的名字命名
1907	Eduard Buchner 无细胞发酵
1914	Max von Laue 发现了 X 射线的晶体衍射
1915	William Henry Bragg 和 William Lawrence Bragg 利用 NaCl 晶体发现 X 射线的衍射
1923	Frederick Grant Banting 和 John James Richard Macleod 发现胰岛素
1930	Karl Landsteiner 发现人类血型
1946	James Batcheller Sumner 发现酶能结晶 John Howard Northrop 和 Wendell Meredith Stanley 在纯化制备酶和病毒蛋白质方面作出贡献
1948	Arne Wilhelm Kaurin Tiselius 对电泳和吸附分析的研究,尤其是对血清蛋白复杂性质的研究发现
1952	Archer John Porter Martin 和 Richard Laurence Millington Synge 发明分配层析
1952	Felix Bloch 和 Edward Mills Purcell 研究核磁共振测量的新方法,以及与此有关的发现
1954	Linus Carl Pauling 化学键性质的研究,以及对复杂物质的阐述
1958	Frederick Sanger 对蛋白质结构的研究,尤其是对胰岛素结构的研究
1959	Severo Ochoa 和 Arthur Kornberg 发现核糖核酸和脱氧核糖核酸生物合成的机制
1962	Max Ferdinand Perutz 和 John Cowdery Kendrew 研究球状蛋白质的结构
1962	Francis Harry Compton Crick, James Dewey Watson 和 Maurice Hugh Frederick Wilkins 发现核酸的分子结构及其对生物中信息传递的重要性

年份	发现者及其成果
1964	Dorothy Crowfoot Hodgkin 利用 X 射线技术确定重要的生物物质结构
1965	François Jacob, André Lwoff 和 Jacques Monod 在酶和病毒合成的遗传调控方面有所发现
1968	Robert W. Holley, Har Gobind Khorana 和 Marshall W. Nirenberg 发现遗传密码及其在蛋白质合成中的功能
1969	Max Delbruck, Alfred D. Hershey 和 Salvador E. Luria 发现病毒的复制机制及遗传结构
1972	Christian B. Anfinsen 在核糖核酸酶, 特别是在氨基酸序列及其活性构象之间的关联方面的贡献 Stanford Moore 和 William H. Stein 在核糖核酸酶的化学结构和催化活性之间的关联方面的贡献
1972	Gerald M. Edelman 和 Rodney R. Porter 有关抗体的化学结构的发现
1975	John Warcup Cornforth 有关酶催化反应的立体化学的研究 Vladimir Prelog 有机分子及反应的立体化学的研究
1975	David Baltimore, Renato Dulbecco 和 Howard Martin Temin 有关肿瘤病毒和细胞遗传物质相互作用的发现
1978	Werner Arber, Daniel Nathans 和 Hamilton O. Smith 发现限制酶和它们在分子遗传学上的应用
1980	Paul Berg 对核酸生物化学的基础研究, 特别是有关重组 DNA 的研究 Walter Gilbert 和 Frederick Sanger 在核酸的碱基序列确定方面作出的贡献
1982	Aaron Klug 发展了晶体电镜技术, 并在阐明核酸-蛋白质复合物的结构方面作出的贡献
1984	Robert Bruce Merrifield 发展了固相介质上的化学合成的方法论
1984	Niels K. Jerne, Georges J. F. Köhler 和 Cesar Milstein 提出了免疫系统发育和调控的特异性相关理论, 以及发现了单克隆抗体产生的原理
1988	Johann Deisenhofer, Robert Huber 和 Hartmut Michel 确定光反应中心的结构
1989	J. Michael Bishop 和 Harold E. Varmus 发现反转录的致癌基因的细胞内起源
1991	Richard R. Ernst 建立了高分辨率的核磁共振波谱的方法论
1992	Edmond H. Fischer 和 Edwin G. Krebs 发现可逆的蛋白质磷酸化是一种生物调节机制
1993	Kary B. Mullis 发明聚合酶链反应(PCR)方法 Michael Smith 为建立以寡聚核苷酸为基础的定向突变打下了基础
1994	Alfred G. Gilman 和 Martin Rodbell 发现 G 蛋白及其在信号转导中的作用
1997	Paul D. Boyer 和 John E. Walker 阐明了 ATP 合成的酶学机制 Jens C. Skou 首先发现离子转运酶: Na^+ 、 K^+ -ATPase
1997	Stanley B. Prusiner 发现普里昂(prion, 也称朊粒)——一种新的生物感染原理
1999	Günter Blobel 发现蛋白质中存在指导它们转运以及在细胞内定位的内在信号
2000	Arvid Carlsson, Paul Greengard 和 Eric R. Kandel 神经系统的信号转导
2001	Paul Nurse, Tim Hunt 和 Leland Hartwell 在细胞周期的关键调节方面的发现
2002	Kurt Wuthrich 将 NMR 波谱法发展成为一种确定溶液中生物大分子结构的方法 John B. Fenn 和 Koichi Tanaka 在生物大分子的质谱分析中的软解析电离方面作出了贡献 Sydney Brenner, H. Robert Horvitz 和 John E. Sulston 在器官发育和程序性细胞死亡的遗传调控方面的发现

生命可以定义为蛋白质的有序反应。所有的生命, 从病毒到复杂的、分化的哺乳动物细胞, 都是以氨基酸组成的蛋白质为基础的。在简单的单细胞生物如细菌中发现的蛋白质, 其结构和功能与人类细胞中的这些蛋白质完全相同, 这表明进化是从简单生物到