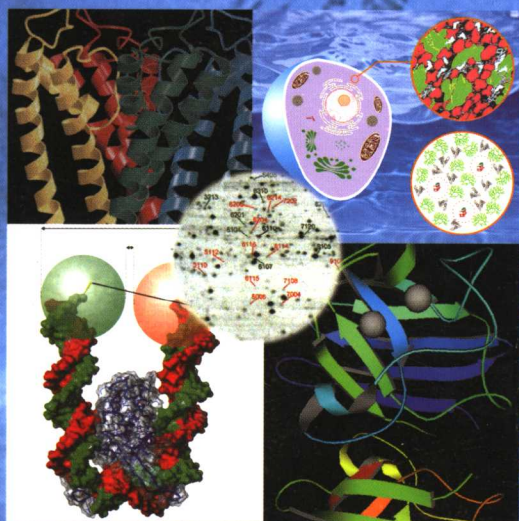


21世纪 高等院校教材
国家理科基地教材

生物科学系列

结构生物学

梁毅 主编



科学出版社

www.sciencep.com

21 世纪高等院校教材·国家理科基地教材

结 构 生 物 学

梁 毅 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书以生物大分子(核酸、蛋白质)结构与功能的关系为主线,以结构生物学研究技术为基础,贯穿现代分子生物学原理,讲述结构生物学基本知识、基础理论和研究方法,介绍结构生物学的新成果、新进展、今后发展的趋势及面临的挑战。内容涵盖绪论、核酸结构与功能、蛋白质结构与功能、结构生物学研究技术4部分23章。与国内外已经出版的同类书比较,本书增加了分子伴侣、第二遗传密码、蛋白质的错误折叠与疾病、蛋白质组学和质谱技术等新章节。每章后有小结和思考题,全书后附有结构生物学名词索引和历年结构生物学相关领域 Nobel 奖获奖情况统计,以方便读者查阅。

本书可作为综合大学、理工科大学以及医、农、林院校生命科学学院(生物系)本科高年级学生和研究生学习结构生物学的教材和参考用书,也可供有关教师及科研人员作参考。

图书在版编目(CIP)数据

结构生物学/梁毅主编. —北京:科学出版社, 2005.2

21 世纪高等院校教材·国家理科基地教材

ISBN 7-03-014427-9

I. 结… II. 梁… III. 生物结构-分子生物学-高等学校-教材
IV. Q617

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 106626 号

责任编辑:单冉东 谢灵玲 乐俊河/责任校对:包志虹

责任印制:安春生/封面设计:陈 敬

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

*

2005 年 1 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2005 年 1 月第一次印刷 印张:22 1/2 插页:4

印数:1—4 000 字数:425 000

定价:35.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

编者名单

主 编：梁 毅（武汉大学）

编写人员：（按章节顺序排列）

梁 毅（武汉大学）

王志珍（中国科学院生物物理研究所）

丁 怡（清华大学）

主 审：施蕴渝（中国科学技术大学）

饶子和（中国科学院生物物理研究所）

前 言

结构生物学是以生物大分子的特定三维结构及结构的特定运动与其生物学功能的关系为基础来阐明生命现象的科学，是分子生物学的重要组成部分。近年来，结构生物学兴起并逐渐发展成为分子生物学的前沿和主流，从当前发展趋势来看，很可能会成为整个生命科学的前沿和带头学科之一。现在，生命科学的众多分支在运用结构生物学的概念和技术，结构生物学的时代已经开始。

本书以生物大分子（核酸、蛋白质）结构与功能的关系为主线，以结构生物学研究技术为基础，贯穿现代分子生物学原理，讲述结构生物学基本知识、基础理论和研究方法，介绍结构生物学的新成果、新进展、发展的趋势及面临的挑战。内容涵盖绪论（第1章）、核酸结构与功能（第2~6章）、蛋白质结构与功能（第7~14章）、结构生物学研究技术（第15~23章）共4部分23章。其中第8章由王志珍院士编写，第15章由丁怡编写、饶子和院士指导，其余章节由梁毅编写，第16章等部分章节经施蕴渝院士审阅。核酸结构与功能部分阐明RNA和DNA的结构，揭示RNA和DNA生物学功能的大量信息，介绍人类基因组计划的基本概念和背景知识。蛋白质结构与功能部分阐明蛋白质的结构，讲授蛋白质折叠与去折叠的基本规律和分子伴侣、第二遗传密码的基本概念，阐述蛋白质错误折叠导致疾病的分子生物学原理，示例几种蛋白质结构与功能的内在关系，介绍蛋白质组计划的基本概念和背景知识，描述蛋白质结构预测和蛋白质分子动力学的主要方法。结构生物学研究技术系统部分介绍当前结构生物学研究的多种技术，包括X射线晶体衍射分析、核磁共振技术和电镜三维重构3种结构生物学主要研究方法，比较这些技术的优势和局限，从而使读者掌握结构生物学研究技术的基本知识。这些知识和方法不仅是21世纪生物学研究的重要内容，而且将为医药、农业和工业的革新提供崭新的思路。

对于大学本科教育来说，本书旨在通过传授知识、培养能力和提高素质为一体的教学，使学生不仅较好地获得结构生物学知识，而且在能力和素质方面有较大提高，学习目的明确，以较好的综合素质、较高的学习兴趣、较扎实的知识基础和良好的学习状态进入以后研究生阶段的学习课程。

与国内外已经出版的同类书籍比较，本书增加了分子伴侣、第二遗传密码、蛋白质的错误折叠与疾病、蛋白质去折叠、蛋白质组学和蛋白质结构预测等新章节，从而突出了蛋白质结构与功能在结构生物学的主导地位。本书还增加了质谱技术、微量热技术和表面等离子体共振技术等新的结构生物学研究技术，使全书的内容更加丰富。另外，本书也尽量避免了与分子生物学和生物化学等相关教材

部分内容重叠问题。

为了使本书的内容和形式既具中国特色又与国际最新教材接轨,我们参阅了大量的中外教材和文献,并通过国际互联网获取结构生物学发展的最新资料,使内容尽量新颖。同时为了使本书内容形象生动,具有较强的可读性、启发性和适用性,我们尽可能引用新颖、形象的结构图,每章后都写有小结和思考题,书后有主要的参考文献。常用结构生物学名词和历年结构生物学相关领域诺贝尔(Nobel)奖获奖情况的索引将方便读者查阅和使用。

本书可作为综合大学、理工科大学以及医、农、林院校生命科学学院(生物系)本科高年级学生和研究生学习结构生物学的教材和参考用书,也可供有关教师及科研人员作参考。

武汉大学生物化学与分子生物学教研室的全体教师、结构生物学实验室的全体研究生,从本书大纲的制定一直到完成,都给予了热情的帮助、关心和支持,在此表示深深的谢意。武汉大学生命科学学院各级领导对本书给予了较大支持、关照和指导,科学出版社编辑为本书的出版付出了辛勤劳动,在本书出版之际,也向他们表示诚挚的谢意!

结构生物学是一门发展非常迅速的学科,知识结构在不断地拓宽,很多概念和内容在不断地更新,我们深感自己水平和能力有限,会有不当或错漏之处,敬请广大师生、同行和读者多批评指正。

梁 毅

2004年6月

目 录

前言

第1章 绪论	1
1.1 结构生物学——历史与定义	1
1.2 结构生物学——进展	3
1.3 结构生物学——新目标	7
小结.....	8
思考题.....	9
第2章 核酸结构的多样性 (nucleic acid structure diversity)	10
2.1 单链核酸分子的结构形态.....	11
2.2 双链核酸分子的结构形态.....	12
2.3 三链核酸分子的结构形态.....	13
2.4 分支的三链核酸复合物.....	14
2.5 四链核酸分子的结构形态.....	14
2.6 非线型多支链结构.....	15
2.7 多聚核苷酸右手螺旋: A型和B型	15
2.8 Z-DNA	17
2.9 天然DNA的构象	17
小结	19
思考题	19
第3章 RNA的结构 (the structure of RNA)	20
3.1 RNA和DNA的结构差异.....	20
3.2 RNA的结构特征	21
3.3 RNA的一级结构	22
3.4 RNA的二级结构	27
3.5 RNA的三级结构	31
3.6 RNA的折叠	32
3.7 RNA的晶体结构	35
3.8 具有催化功能的RNA	36
小结	38
思考题	39

第4章 DNA 的结构 (the structure of DNA)	40
4.1 DNA 的一级结构	40
4.2 DNA 的二级结构	43
4.3 DNA 的三级结构	49
4.4 四链 DNA 结构	50
小结	53
思考题	54
第5章 核酸的功能 (nucleic acid function)	55
5.1 核酸分子作为遗传信息载体的功能	56
5.2 核酶	60
小结	60
思考题	60
第6章 基因组学 (genomics)	61
6.1 人类基因组计划	61
6.2 基因组的初步分析	64
6.3 基因组研究的部分内容	70
6.4 基因组学研究的前景	71
6.5 结构基因组学	72
小结	77
思考题	77
第7章 蛋白质分子的结构 (the structures of proteins)	78
7.1 蛋白质分子的一级结构	78
7.2 蛋白质分子的二级结构	80
7.3 蛋白质分子的三级结构	83
7.4 蛋白质分子的四级结构	88
小结	90
思考题	90
第8章 蛋白质折叠和分子伴侣 (protein folding and molecular chaperones)	91
8.1 蛋白质和新生肽链折叠的新概念	92
8.2 帮助蛋白质和新生肽链折叠的生物大分子	101
小结	125
思考题	125
第9章 第二遗传密码 (second genetic code)	126
9.1 第一遗传密码	126
9.2 第二遗传密码	127

9.3 第二遗传密码的研究在实际应用上的意义	133
小结	134
思考题	135
第 10 章 蛋白质的错误折叠与疾病 (protein misfolding and diseases)	136
10.1 细胞内保证蛋白质正常功能的“质量控制”系统	136
10.2 与蛋白质错误折叠有关的疾病	141
10.3 如何治疗由于蛋白质错误折叠引起的疾病	146
小结	147
思考题	147
第 11 章 蛋白质去折叠 (protein unfolding)	148
11.1 主要研究手段	148
11.2 促使蛋白质去折叠常用的方法	148
11.3 蛋白质去折叠研究进展	149
11.4 质谱法、荧光相图法在研究蛋白质去折叠中的应用	155
小结	157
思考题	157
第 12 章 蛋白质结构与功能示例 (structures and functions of proteins: some examples)	158
12.1 超氧化物歧化酶	158
12.2 ATP 合成酶	161
12.3 DNA 依赖的蛋白激酶	165
小结	169
思考题	170
第 13 章 蛋白质组学 (proteomics)	171
13.1 后基因组学——蛋白质组学研究	172
13.2 蛋白质组学研究的主要手段	175
13.3 自动化蛋白质组分析的完整途径	185
13.4 蛋白质组学研究的现状和前景	190
小结	192
思考题	192
第 14 章 蛋白质结构预测和分子动力学模拟 (protein structure prediction and molecular dynamics simulations)	193
14.1 蛋白质分子结构的预测	193
14.2 蛋白质二级结构的预测	194
14.3 蛋白质三维结构的预测	196
14.4 蛋白质分子动力学	196

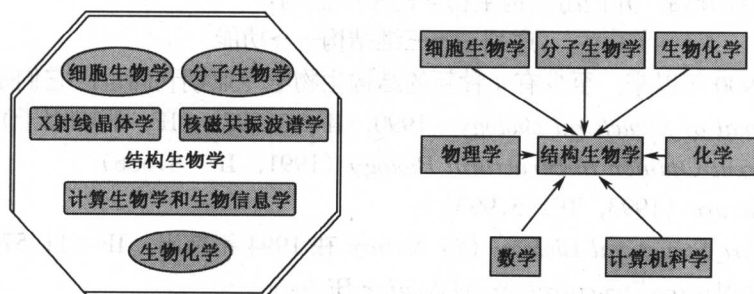
14.5	蛋白质结构预测实例	205
14.6	蛋白质结构预测的展望	207
	小结	209
	思考题	209
第 15 章	X 射线晶体衍射分析 (protein crystallography, X-ray diffraction methods)	210
15.1	X 射线晶体衍射分析概述	210
15.2	晶体生长和 X 射线衍射数据收集	213
15.3	X 射线衍射分析	223
15.4	X 射线衍射结构分析举例	231
15.5	晶体结构的表达	235
	小结	236
	思考题	236
第 16 章	核磁共振技术 (nuclear magnetic resonance, NMR)	237
16.1	原子核自旋与核磁共振	238
16.2	多维核磁共振	242
16.3	核磁共振测定生物大分子的三维结构	247
	小结	251
	思考题	251
第 17 章	电镜三维重构 (electron microscopy three-dimensional structure rebuilding)	152
17.1	电镜载网	252
17.2	负染	253
17.3	葡萄糖包埋	254
17.4	单宁酸包埋	255
17.5	冷冻含水方法	255
17.6	低剂量电镜术	255
17.7	三维结构重建的梗概	256
	小结	259
	思考题	259
第 18 章	质谱技术 (mass spectrometry)	260
18.1	生物质谱技术	260
18.2	生物质谱技术应用示例	265
	小结	272
	思考题	273

第 19 章 微量热技术 (microcalorimetry)	274
19.1 等温滴定量热法	274
19.2 ITC 应用示例	278
19.3 差示扫描量热法	282
小结	285
思考题	286
第 20 章 荧光光谱技术 (fluorescence spectrometry)	287
20.1 荧光的产生	287
20.2 从荧光光谱获得的主要谱参量	288
20.3 荧光方法的应用	294
小结	298
思考题	298
第 21 章 圆二色技术 (circular dichroism)	300
21.1 基本原理	300
21.2 圆二色仪	304
21.3 圆二色谱在结构生物学研究中的应用	305
小结	307
思考题	308
第 22 章 扫描隧道显微技术 (scanning tunneling microscopy)	309
22.1 扫描隧道显微镜	309
22.2 STM 应用于研究结构生物学的优点	312
22.3 STM 在结构生物学研究中的应用	313
22.4 原子力显微技术	319
小结	321
思考题	322
第 23 章 表面等离子体共振技术 (surface plasmon resonance)	323
23.1 SPR 原理	323
23.2 基于 SPR 的 BIAcore 技术	324
23.3 SPR 生物传感器技术的应用	327
23.4 SPR 生物传感器技术中存在的一些问题	332
23.5 SPR 生物传感器的改进	335
小结	336
思考题	336
主要参考文献	337
结构生物学相关领域 Nobel 奖历年获奖情况统计	343
名词索引	345

第1章 绪 论

瑞士科学家 K. Wüthrich 由于用二维 NMR 测定生物大分子在溶液中的三维结构的贡献, 美国科学家 J. B. Fenn 和日本科学家 K. Tanaka 由于在用质谱鉴定和分析生物大分子结构方面的贡献, 共同获得了 2002 年度诺贝尔 (Nobel) 化学奖。美国科学家 P. Agre 和 R. MacKinnon 由于在用 X 射线晶体衍射法测定水通道蛋白和离子通道蛋白的三维结构方面的贡献, 而共同获得 2003 年度 Nobel 化学奖。以色列科学家 A. Ciechanover、A. Herskho 和美国科学家 I. Rose 由于发现泛素调节的蛋白质降解机制方面的贡献, 而共同获得 2004 年度 Nobel 化学奖。

迄今为止, 仅在 X 射线晶体学和核磁共振波谱学两个领域中就有十多位科学家获得 Nobel 奖 (详见附录)。可见, 结构生物学是诺贝尔奖得主的摇篮之一。



结构生物学是以生物大分子的特定三维结构及结构的特定运动与其生物学功能的关系为基础来阐明生命现象的学科。它是分子生物学的重要组成部分, 从当前发展趋势来看, 很可能会成为整个生命科学的前沿和带头学科之一。本课程系统讲授结构生物学基本知识、基础理论和研究方法, 介绍结构生物学的新成果、新进展、发展的趋势及面临的挑战。

1.1 结构生物学——历史与定义

生物学的研究对象是生物系统 (或者说包括环境在内的广义生物系统)。生物系统是非线性的复杂系统, 是具有网络层次结构的系统。近几十年来, 对生物系统具有的整体性、关联性、网络层次性、统计涨落性、内在和外在的随机性、奇异性 (非均匀性)、开放性和历史性等复杂系统所共有的特征方面, 在多学科

综合集成研究的推动下,取得了积极的进展。同样,在生物科学迅速发展的今天,非线性理论中的分岔、湍流、混沌以及非线性相互作用与反常涨落、非线性相互作用与突变等的研究,已经与生物学研究相结合,并在一些重要生物学问题的探索中取得了可喜的进展。在自然科学中,对非线性和复杂性的研究由来已久。由于非线性、复杂性和复杂系统理论的研究,给生物学注入了新的概念体系和新的方法论,并成为现代生物学认识论和方法论的基础,从而推动了生物学向精确、定量学科的转化。

虽然结构生物学名称的提出已有 30 年的历史,但急剧发展并逐步形成一门新的学科则是最近 10 年的事。结构生物学针对生物系统的网络层次结构,也相应地分化出若干个层次,分子层次的结构生物学是结构生物学当今发展的主流,也是结构生物学的主体。

在英国出版的权威性杂志 *Nature*, 在以往的一个时期里,每年 11 月召开一次以分子生物学为主题的国际学术讨论会,讨论生物学领域这一年最为重要的学科最新动态。在 1993 年以结构生物学为主题的讨论会议上,曾任哈佛大学、麻省理工学院教授,现为美国 Brandeis 大学教授的 Petsko 在会上宣称结构生物学的时代已经开始,并提出结构生物学的中心法则:

序列→三维结构→功能

自 1990 年以来,至少有 4 种新的结构生物学专业期刊问世,它们是:

Journal of Structural Biology (1990, IF=3.092) (IF, 影响因子)

Current Opinion in Structural Biology (1991, IF=8.686)

Structure (1993, IF=5.993)

Nature Structural Biology (由 *Nature* 在 1994 年推出, IF=11.579)。2004 年更名为 *Nature Structural & Molecular Biology*。

尤其值得注意的是已有几十年历史的 *Journal of Structural Biology* 的几次更名。这份杂志创刊时的刊名是 *Journal of Ultrastructure*, 主要发表生物体结构的电子显微镜研究论文,1972 年更名为 *Journal of Molecular Structure Research*。1990 年改为现在的刊名,这在一定程度上反映了结构生物学发展的动向——朝向分子水平。

另外一些重要的新刊物虽然不直接用结构生物学为名,但内容主要是结构生物学。

Proteins (IF=4.313)

Protein Science (IF=3.787)

Journal of Biomolecular NMR (IF=2.420)

Journal of Biomolecular Structure & Dynamics (IF=1.131)

Current Opinion 是 1991 年出版的介绍生物学领域内最新成就和观点的刊物,它目前有 19 个分支领域,包括结构生物学、细胞生物学、神经生物学、微

生物学、植物学、化学生物学、免疫学和生物技术等。值得注意的是 19 个重要分支学科已不包括分子生物学,但是实际上几乎所有其他分支都包含分子生物学的内容,并且都离不开结构生物学的影响。*Nature* 于 20 世纪 90 年代推出了 10 个专刊,包括结构生物学(2004 年改为结构分子生物学)、细胞生物学、神经科学、遗传学、医学、免疫学和生物技术等,同样也不包括单一的分子生物学。

由此可见,结构生物学是以生物大分子的特定三维结构及结构的特定运动与其生物学功能的关系为基础来阐明生命现象的学科。详细地说,它是一门以分子生物物理学为基础,结合分子生物学和结构化学方法测定生物大分子及其复合物的三维结构以及结构的运动,阐明其相互作用的规律和发挥生物学功能的机制,从而揭示生命现象本质的学科。

1.2 结构生物学——进展

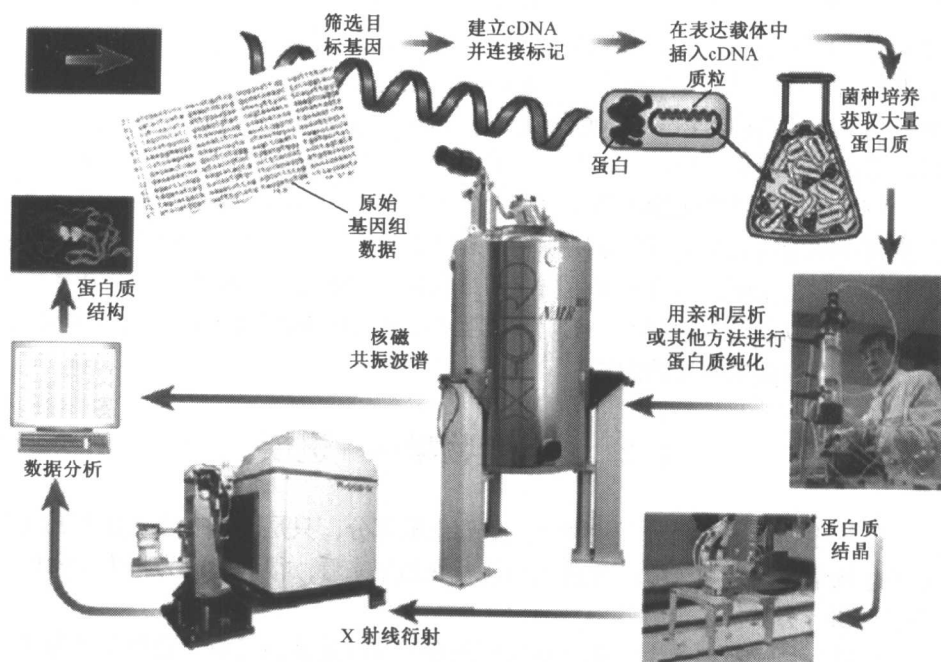
结构生物学一直是分子生物学的重要组成部分,只是近年来才飞速发展成为分子生物学的前沿和主流,并且从当前发展趋势来看,很可能成为整个生命科学的前沿和带头学科之一。

神经生物学和细胞生物学之所以出现今天这样蓬勃的局面,完全是因为注入了结构生物学这一新鲜血液。生物膜与细胞内跨膜信息传递,基因结构与基因调控,生物能的产生、传递和作用,神经网络的结构功能,直至感情、学习、记忆这种最高级的生命运动形式都需要,也只有结构生物学水平上的研究才可能最终阐明它们的本质。离子通道和神经递质受体结构研究已给神经生物学带来了全新的面貌,作为现代生物学热点的神经生物学已经不是传统的神经生物学,而是建立在分子生物学,特别是结构生物学基础上的神经生物学了。

一切生命活动,如生长、运动、呼吸、免疫、消化、光合作用,以及对外界环境变化的感觉并作出必要的反应等,都必须依靠蛋白质来实现。每一种蛋白质都有它自己特定的氨基酸序列和特定的三维结构。20 世纪 50 年代中期,胰岛素分子的氨基酸序列及二硫键连接方式的阐明,是蛋白质一级结构测定的开始。半个世纪来氨基酸序列被测定的蛋白质已超过 10 万个。

即使肽链的氨基酸序列不变,只要三维结构被破坏,就会导致蛋白质功能的丧失。蛋白质在肽链保持完整条件下三维结构的破坏称为蛋白质的变性。这一概念是我国科学家吴宪教授在 20 世纪 30 年代初根据他在国内的工作首先提出来的,长期以来被国际上广泛接受。

X 射线晶体衍射目前仍然是蛋白质三维结构测定的主要方法。美国蛋白质数据库存入的晶体结构,16 年前是 100 个左右,7 年前则是 1500 个,现在已超过 18000 个,也就是说晶体结构测定的速度已达到平均每天 6 个的水平(目前已达平均每天 10 个结构)。



几乎每一个重要蛋白质高分辨率结构的测定，都从分子水平上阐明了一项基本生命现象；但是这些结构已被测定的蛋白质，只不过是自然界数以百万计的蛋白质中的微不足道的部分。

在结构生物学领域内，近 20 年来发展起来的二维和三维核磁共振方法已经显示了它对蛋白质在溶液中的三维结构和运动状态方面研究的优势，现已解出了 2000 多个较小蛋白质的结构，也许在不远的将来它会为生物大分子三维结构测定带来又一次突破。

结构与功能关系的研究，一直是蛋白质研究的核心问题之一。现在，体外基因突变技术，特别是定点突变的发明，可以任意改变蛋白质分子中的氨基酸残基，以观察其对生物学功能的影响。

另一个重要的问题是蛋白质三维结构与其生物活性的关系，这是近年来发展最为迅速的领域，也是结构生物学的核心之一。邹承鲁院士曾指出，三维结构对酶的功能至关重要，即使极其细微的扰乱也会导致酶活力的丧失。蛋白质分子不是刚性分子，它的三维结构在一定程度上是在不断运动之中，即使在晶体状态下运动也不停止。实际上，蛋白质的功能不仅与分子结构本身密切相关，而且必须依赖于结构的这种运动性能。酶分子活性部位的一定程度的柔性，亦即可运动性，正是酶充分发挥其催化功能所必需的。

经过多年的研究，遗传信息由 DNA 到 RNA 再到多肽链的合成过程已经基本清楚。需要进一步搞清的问题是，这一过程是怎样得到调节控制的。这不但是

细胞发育分化的基础，也和生物体与各种环境因素的相互作用以及疾病的发生有密切关系。

另一个需要进一步搞清的问题是，以一定氨基酸顺序排列的多肽链怎样折叠成有一定三维结构的蛋白质。这是分子生物学中心法则目前还完全没有解决的两大问题之一。除实验研究外，从理论上如何根据蛋白质的氨基酸序列预测蛋白质三维结构，也是一个受到广泛重视的研究方向。

对于生物大分子的结构和功能，生物学家最感兴趣的还是功能，因而结构生物学的研究最终也必将导致对生物功能的冲击。大分子以及大分子复合物结构的阐明正是揭示功能的基础（图 1-1）。仅以 DNA 结构和功能研究为例，随着对 DNA 精细结构、三链结构、四链结构、超螺旋结构等结构多样性研究的进展，已经戏剧性地改变着我们对 DNA 分子结构的看法。在增加多样性和复杂性的同时，也为我们提供了揭示 DNA 生物学功能的大量信息。

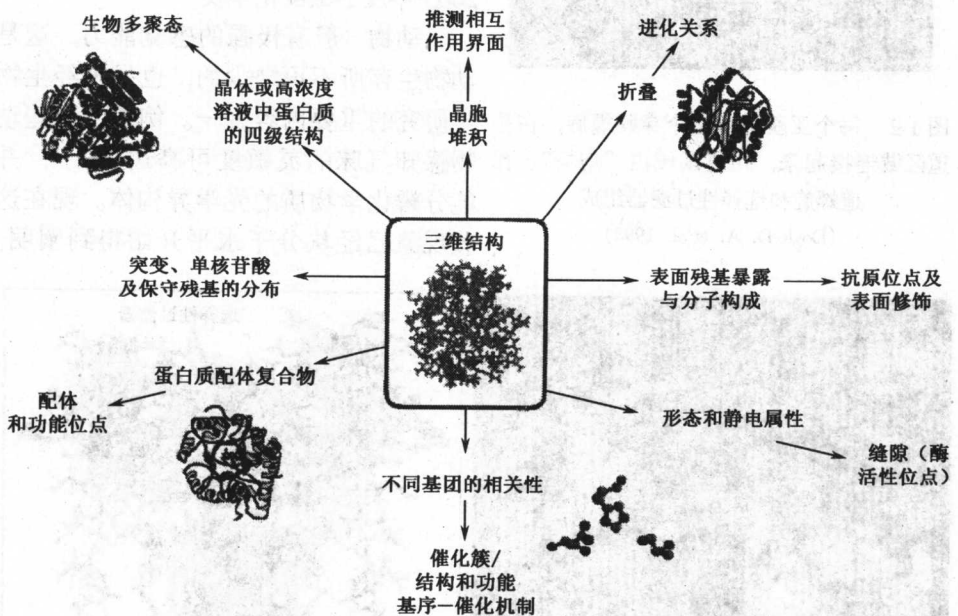


图 1-1 从结构到功能：从三维结构可以获得大分子生物学功能的概要信息

(Thornton J. M. et al. 2000)

在神经生物学领域中，神经细胞中信息的存储和组织以及神经细胞间信息传递的研究，现在都已进入了分子水平。以电生理学而言，脑组织中的电流活动与膜的离子通道密切相关。即使是像钠离子那样的普通物质，也必须通过跨膜的、有一定结构的钠离子通道蛋白才能出入细胞。通道蛋白大体上可分为配体控制（如乙酰胆碱受体）和电压控制（如钠离子通道蛋白）两大类，它们都具有特定

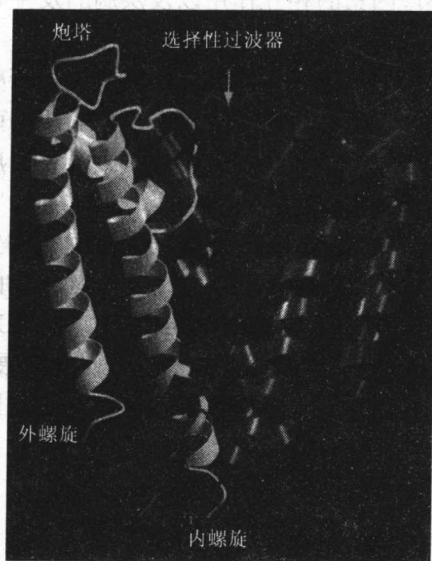


图 1-2 每个亚基含有 2 个穿膜螺旋，在孔道区域连接起来，孔道区域由“炮塔”、孔道螺旋和选择性过滤器组成
(Doyle D. A. et al. 1998)

的专一性。因此钾、钠离子出入细胞各有其自己的特有的通道蛋白，二者不能通用（图 1-2）。

钠离子虽然较小，却不能利用钾离子通道。这是因为钾离子与其通道蛋白配位结合后引起通道蛋白三维结构的变化造成钾离子的通过，而钠离子正因为太小，配位结合后不足以引起通道蛋白的三维结构变化，所以反而不能通过（图 1-3）。钾离子通道蛋白的三维结构已经在 1998 年解出，美国科学家 R. MacKinnon 教授由于此项工作而获得 2003 年度 Nobel 化学奖。

动物一般有极强的感觉能力，这是动物生存所不可缺少的，也是神经生物学研究的重要内容之一。例如，某些动物感知气味的灵敏度可高达 10^{-12} ，并能分辨化学物质的光学异构体。现在这些现象已经从分子水平开始得到阐明。

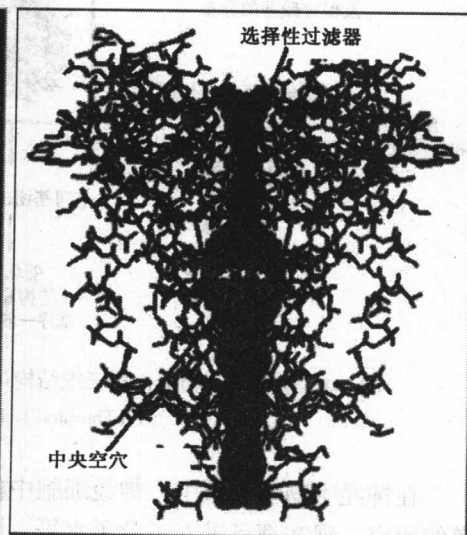
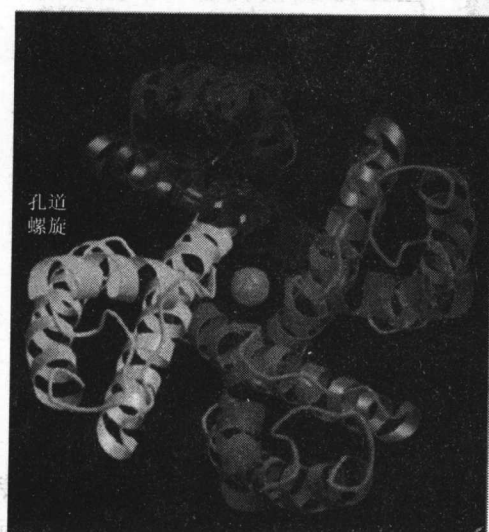


图 1-3 钾离子通道蛋白由四个对称的亚基组成，包含一个中央空穴
(Doyle D. A. et al. 1998)