

医学博士和硕士
研究生入学

生物化学与分子生物学

考试辅导 (第二版)

章有章 查锡良 李刚 主编



图书在版编目(CIP)数据

医学博士和硕士研究生入学生物化学与分子生物学考试辅导/章有章,查锡良,李刚主编. —2版. —北京:科学技术文献出版社,2011.8

ISBN 978-7-5023-6952-1

I. ①医… II. ①章… ②查… ③李… III. ①生物化学-研究生-入学考试-自学参考资料 ②分子生物学-研究生-入学考试-自学参考资料
IV. ①Q5 ②Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 108794 号

医学博士和硕士研究生入学生物化学与分子生物学 考试辅导(第二版)

策划编辑:薛士滨 责任编辑:薛士滨 责任校对:赵文珍 责任出版:王杰馨

出版者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部 (010)58882938,58882087(传真)
发 行 部 (010)58882868,58882866(传真)
邮 购 部 (010)58882873
网 址 <http://www.stdp.com.cn>
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京高迪印刷有限公司
版 次 2011 年 8 月第 2 版 2011 年 8 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16 开
字 数 388 千
印 张 17.25
书 号 ISBN 978-7-5023-6952-1
定 价 53.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

编 委 会

主 编 章有章 查锡良 李 刚

编 者 (按姓氏笔画为序)

马康涛(北京大学医学部)

孔良曼(上海交通大学医学院)

王新娟(北京大学医学部)

王子梅(北京大学医学部)

申宗侯(复旦大学上海医学院)

卢 健(上海交通大学医学院)

石必枝(复旦大学上海医学院)

朱卫国(北京大学医学部)

吴兴中(复旦大学上海医学院)

李 刚(北京大学医学部)

李载权(北京大学医学部)

李平风(北京大学医学部)

周爱儒(北京大学医学部)

尚永丰(北京大学医学部)

易 霞(北京大学医学部)

查锡良(复旦大学上海医学院)

赵涵芳(上海交通大学医学院)

夏爱娣(上海交通大学医学院)

柴国林(北京大学医学部)

贾弘禔(北京大学医学部)

倪菊华(北京大学医学部)

章有章(上海交通大学医学院)

二版序言

随着我国高等教育的发展,越来越多的年轻有志之士,要求得到更深入的知识培养,其中最高层次的是博士学位。为了指导考生对生物化学与分子生物学的考前复习,国内三所著名大学:北京大学、复旦大学、上海交通大学医学院的三位教授章有章、查锡良、李刚主编的医学博士研究生入学考试辅导丛书《生物化学与分子生物学》由科学技术文献出版社于2005年出版。该书的编写格式不同于一般教科书或参考书,而是一些应考考生应掌握的基本知识和内容,以专题的形式编写,列出并主要介绍复习范围中的重要知识内容、名词解释与问题,从实际出发,训练考生应试的技巧,故对应考生来说,有很好的学习和参考价值,出版后受到读者的广泛好评和欢迎,并要求再版。

当今倡导转化医学,重视基础理论与临床结合,进一步提高临床诊断和治疗水平。本人作为一个临床工作者,阅读本书后,在生物化学与分子生物学的内容方面,也得益匪浅。因此,本专著也是从事转化医学研究工作者的的重要参考书,相信再版后会有更多的考生和医学临床研究工作者从中受益。

上海交通大学医学院附属瑞金医院终身教授

中国工程院院士

王振义

二版前言

为了使准备报考研究生,尤其是报考医学博士学位的考生具有更宽广的基础知识面及结合当前学科新进展,具有一些知识点上较深入的理论知识,本书的再版主要增加了两章新内容,即第二十九章基因变异与疾病、第三十章若干器官、组织的生物化学、分子生物学与医学,供考生学习准备时参考。

随着科技进步及教育事业的发展,几年来高质量新编的教材也先后问世,因此我们推荐考生选择阅读、参考的原著,首选三本应该是:

1. 贾弘禔,冯作化. 生物化学与分子生物学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2010
2. 查锡良. 生物化学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008
3. 药立波. 医学分子生物学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2010

随着近年来国家对研究生入学考试科目的调整与改革,本书的阅读对象既包括考博,也包括考硕;既包括报考基础医学各专业,也包括报考临床医学各专业的考生;既作为初试笔试,也作为复试口试及口试时一些额外增加的笔试内容的知识准备。

希望本书的出版,能为各不同专业、不同硕、博考生列出一个清晰的生物化学与分子生物学学科内容需全面准备的知识面,并提供一个方便准确的辅助平台。

章 宥 章 查 锡 良 李 刚 敬 识

一版前言

博士学位是知识人才培养的最高层次,近年随着改革开放人才培养规模的适度扩大,为使优秀硕士研究生能进入这最高层次学历阶段的培养与深造,我们应出版社之邀,由北京大学医学部生物化学与分子生物学系、复旦大学上海医学院生物化学与分子生物学系和上海交通大学医学院(原上海第二医科大学)生物化学与分子生物学教研室二十多名教授,合作编写了这本“医学博士研究生入学考试辅导丛书”《生物化学与分子生物学》分册,期盼能对莘莘学子的博士研究生入学考试前复习有所帮助。

生物化学与分子生物学都是在分子水平研究生命的化学本质,对象分别主要是小分子糖、脂类、氨基酸、核苷酸等和大分子蛋白质(包括糖蛋白)和核酸。本书就从其研究内容中挑选出近 28 个专题以章的形式进行编撰,它不同于本科和硕士研究生教材编写格局中的内容相对系统、完整、统一,而是挑选一些应考考生应掌握的基本知识点和内容,在原来本科、硕士阶段学习的基础上进行必要的深化与展开,指导考生进行考前复习,因为不同考生在不同院校硕士学习阶段选学的必修课与选修课不尽相同。

本书编写的格式是每章(专题)第一部分先列出复习范围中多个重要知识点做简要介绍,第二部分列出一些名词解释(类似简答题)与问答题(类似综合题)。名词解释不附答案,因读者可从前一部分知识点中找出答案,而每个问答题都附参考答案,供考生综合多个知识点,乃至跨章知识扩展内容的综合联系学习中参考,而这两种题型恰恰是从实战出发,也是博士生入学考试中的主要题型,借此通过阅读本书也可训练考生应试的技巧。但必须指出的是,阅读本辅导丛书绝不能代替教材与参考书的阅读和全面知识的系统复习,因此今也推荐以下 8 本参考书供考生考前选择性阅读复习。要注意知识面与知识点的有机结合,理解与记忆两方面都不可偏废。

1. 周爱儒,查锡良. 生物化学. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004
2. 张迺衡,张家萍,贾弘提. 生物化学. 第 2 版. 北京:北京医科大学出版社,2000
3. 查锡良,药立波. 医学分子生物学. 北京:人民卫生出版社,2003
4. 陈诗书. 医学细胞与分子生物学. 第 2 版. 北京:科学出版社,2004
5. 张迺衡. 医学分子生物学. 北京:人民卫生出版社,1999
6. 药立波,冯作化,周春燕. 医学分子生物学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004
7. 冯作化. 医学分子生物学. 北京:人民卫生出版社,2001
8. 高天洋,田竟生. 医学分子生物学. 北京:科学出版社,1999

作为生物化学尤其是分子生物学的考试学科,大部分考生是以其“专业基础课”形式应考

Contents 目 录

二版序言	
二版前言	
前言	
第一章 蛋白质与蛋白质组	/1
一、复习范围知识点简介	/1
二、名词解释与问答题	/8
第二章 DNA 与人类基因组计划	/11
一、复习范围知识点简介	/11
二、名词解释与问答题	/17
第三章 RNA 与 RNA 世界	/18
一、复习范围知识点简介	/18
二、名词解释与问答题	/23
第四章 酶学基础	/26
一、复习范围知识点简介	/26
二、名词解释与问答题	/38
第五章 糖复合物	/45
一、复习范围知识点简介	/45
二、名词解释与问答题	/49
第六章 物质代谢与能量代谢	/52
一、复习范围知识点简介	/52
二、名词解释与问答题	/65
第七章 代谢调节与平衡	/67
一、复习范围知识点简介	/67
二、名词解释与问答题	/70
第八章 DNA 的复制	/72
一、复习范围知识点简介	/72
二、名词解释与问答题	/77
第九章 DNA 的损伤与修复	/79
一、复习范围知识点简介	/79



二、名词解释与问答题	/91
第十章 转录与逆转录	/92
一、复习范围知识点简介	/92
二、名词解释与问答题	/99
第十一章 蛋白质的生物合成与医学	/102
一、复习范围知识点简介	/102
二、名词解释与问答题	/107
第十二章 基因表达调控	/109
一、复习范围知识点简介	/109
二、名词解释与问答题	/115
第十三章 细胞信号转导	/119
一、复习范围知识点简介	/119
二、名词解释与问答题	/122
第十四章 生长因子	/124
一、复习范围知识点简介	/124
二、名词解释与问答题	/129
第十五章 癌基因与抑癌基因	/131
一、复习范围知识点简介	/131
二、名词解释与问答题	/141
第十六章 基因诊断	/144
一、复习范围知识点简介	/144
二、名词解释与问答题	/146
第十七章 基因治疗	/147
一、复习范围知识点简介	/147
二、名词解释与问答题	/153
第十八章 基因工程	/155
一、复习范围知识点简介	/155
二、名词解释与问答题	/159
第十九章 PCR 的原理与应用及核酸杂交技术	/160
一、复习范围知识点简介	/160
二、名词解释与问答题	/163
第二十章 肿瘤的生物化学与分子生物学基础	/164
一、复习范围知识点简介	/164
二、名词解释与问答题	/170
第二十一章 艾滋病病毒与逆转录病毒分子生物学	/172



一、复习范围知识点简介	/172
二、名词解释与问答题	/178
第二十二章 端粒酶、核酶与抗体酶	/180
一、复习范围知识点简介	/180
二、名词解释与问答题	/183
第二十三章 细胞周期、细胞凋亡的分子生物学	/185
一、复习范围知识点简介	/185
二、名词解释与问答题	/188
第二十四章 细胞增殖、细胞分化的分子生物学	/189
一、复习范围知识点简介	/189
二、名词解释与问答题	/194
第二十五章 朊病毒、蛋白质与医学	/197
一、复习范围知识点简介	/197
二、名词解释与问答题	/211
第二十六章 细胞信号分子	/215
一、复习范围知识点简介	/215
二、名词解释与问答题	/223
第二十七章 基因组学与医学	/225
一、复习范围知识点简介	/225
二、名词解释与问答题	/234
第二十八章 其他常用的分子生物学技术	/240
一、复习范围知识点简介	/240
二、名词解释与问答题	/247
第二十九章 基因变异与疾病	/249
一、复习范围知识点简介	/249
二、名词解释与问答题	/253
第三十章 若干器官、组织的生物化学、分子生物学与 医学	/255
一、复习范围知识点简介	/255
二、名词解释与问答题	/259
后记	/262

第一章

蛋白质与蛋白质组

一、复习范围知识点简介

1. 蛋白质对生命的重要性

蛋白质是生物体内含量最多的固体成分,且种类繁多达成千上万种,不同蛋白质在生物体内分别担负着不同的生理功能且在其中均起着关键的作用,如血红蛋白的运氧功能及胶原蛋白的保护与支持功能等。蛋白质在生物体内存在种族差异与个体差异,而且是遗传信息表达的最终产物,与 DNA 分子具有共线性关系,表达出不同生物的遗传特性,是体现生命的最重要物质之一。

2. 蛋白质的分类与功能

蛋白质可按分子组成成分成单纯蛋白质与结合蛋白质两大类。前者按水溶性大小可再分为白蛋白、球蛋白、硬蛋白、组蛋白等,后者可再分为核蛋白、糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等。蛋白质也可按分子形状分成球状蛋白质与纤维状蛋白质两大类,前者种类多且代谢更新快、生理活性大而后者相对代谢更新慢。近年更倾向将蛋白质按功能分成结构蛋白质、活性蛋白质、信号蛋白质几大类。再分别细分为肌肉蛋白、细胞外基质蛋白、细胞骨架蛋白和酶蛋白、激素蛋白、运输蛋白、防御免疫蛋白、核酸结合蛋白、分子伴侣蛋白及信号转换蛋白、癌基因编码的癌蛋白、受体蛋白、基因表达调控的转录因子蛋白、细胞周期蛋白、细胞凋亡相关蛋白等许多亚类。

3. 蛋白质的氨基酸组成

除 20 种外,近年发现某些生物蛋白质中还含有第 21 种和第 22 种由遗传密码编码的氨基酸,即硒代半胱氨酸与吡咯赖氨酸。但组成蛋白质的氨基酸不存在种族差异与个体差异。

4. 氨基酸的分类与等电点

传统化学分类法常将组成蛋白质的氨基酸分成脂肪族、芳香族与杂环氨基酸三大类,但生



化常把氨基酸分成酸性、碱性与中性氨基酸三大类,中性氨基酸再分成极性与非极性氨基酸二亚类。因为在组成蛋白质分子中,按此分类其氨基酸侧链 R 的大小,尤其带电性与极性不同,决定着肽链折叠所形成的蛋白质分子空间结构,即蛋白质分子的一级结构决定着其空间结构与不同的生理功能。而今更有直接将氨基酸分成极易形成、易形成、中性、易破坏,极易破坏、以及极不易形成 α -螺旋或 β -折叠的氨基酸分类法。

由于氨基酸羧基的解离度略大于氨基,因此含一个氨基、一个羧基的中性氨基酸等电点不是 7 而是略小于 7。由多个羧基和一个氨基组成的酸性氨基酸其等电点更小,而由多个碱性基团与一个羧基组成的碱性氨基酸其等电点要比 7 大。利用不同氨基酸不同等电点的理化性质,可将不同氨基酸通过离子交换树脂进行分离纯化。

5. 肽键和肽

肽键是蛋白氨和多肽分子中的基本化学键,是由相邻氨基酸氨基与羧基脱水生成的一种共价的特殊酰胺键。多肽,又简称肽,不仅是蛋白质不完全水解的产物,自然界包括生物体内也普遍存在不同的多肽,如谷胱甘肽、脑啡肽、心钠素、高血糖素、ACTH 等,某些还具有强大的生物活性,如垂体及下丘脑分泌的一些促激素与促激素释放激素,生长因子中如表皮生长因子及转化生长因子,肿瘤特异抗原肽等,一些脑肽参与大脑学习、记忆、情感等复杂生命活动。一般把由 10 个以下氨基酸残基组成的称寡肽,例如谷胱甘肽为三肽等,而由 10 个以上氨基酸残基组成的称多肽,如 ACTH 由 39 个氨基酸残基组成、表皮生长因子由 53 个氨基酸残基组成。自然界大多存在的是开链肽,因此各具一个游离氨基端与羧基端,称 N-端与 C-端,少数是环肽。

6. 蛋白质分子的一级结构

指多肽链上氨基酸(残基)的排列顺序,包括其 N-端、C-端氨基酸及形成二硫键的半胱氨酸(残基)定位。它是蛋白质分子最基本、最重要、最具有特征性的分子结构,是由遗传密码决定的。不同蛋白质首先具有不同的一级结构,因此折叠形成不同的空间结构,表现出不同的生物活性。具有相似一级结构的蛋白质具有相似的生理功能而组成蛋白质家族。鉴定一个蛋白质首先也要测定其分子全部或一部分特征肽链的氨基酸序列一级结构。通过蛋白质不同一级结构来阐明其生理功能及病理作用的例子比比皆是。目前蛋白质一级结构测定多用自动分析仪依据传统 Edman 方法进行测定,也可经相应基因核苷酸序列测定后经间接推算方法进行测定。

7. 蛋白质二级结构

指肽链上相邻氨基酸(残基)主链折叠所形成的蛋白质分子局部空间结构,有 α -螺旋、 β -折叠(片层)、 β -转角(τ)、无规则卷曲、胶原蛋白特有的 π -螺旋等多种基本结构单元,它们在各种蛋白质分子中出现的频率与比例各不相同,但均由一级结构来决定。例如相邻氨基酸集中了酸性氨基酸,因侧链带相同负电荷同性电相斥、或局部一级结构集中了大侧链氨基酸因空间位阻,此处肽链就不易形成 α -螺旋了。 α -螺旋空间结构相对稳定,大量出现在角蛋白、血红蛋白



等分子中,而 β -转角多出现在球状蛋白质分子表面, β -折叠中肽链相对平坦疏松,更可形成正向与反向的平行片层结构,后者此处多肽链进行了 180° 回折。 π -螺旋较疏松的左手螺旋还可进一步形成三股右手超螺旋,使胶原蛋白具有坚韧与抗张力的物理性状与功能。

8. 蛋白质三级结构

指蛋白质整条多肽链,包括主链肽链与氨基酸残基侧链 R 折叠盘曲形成的全部空间结构,因此一级结构中相距甚远的氨基酸残基可在三级结构中很靠近。自然界大多数蛋白质均仅由一条多肽链组成,因此其三级结构就是该蛋白质发挥功能的特征性独立空间结构,具有明显的“个性”。蛋白质三级结构大致可折叠形成球状或纤维状分子,各种不同蛋白质分子长轴与短轴比例各不相同,三级结构蛋白质分子表面尚可形成不同的突起、凹陷与沟、洞,均为不同蛋白质发挥生理功能所必需。一般球状蛋白质多形成一个疏水的分子内核与亲水的分子表面,分子亲水表面中也常有疏水区与疏水的沟、洞,但众多膜蛋白恰恰相反,三级结构球状膜蛋白常形成亲水内核,包括离子通道与疏水表面,靠疏水键锚着结合固定在细胞膜结构上。各种蛋白质均有其特征性三级结构,也是其二级结构进一步折叠形成高一个层次的分子空间结构。

9. 蛋白质 3D 结构与构象

3D 结构指三维空间结构,或称构象。蛋白质分子一般由几百上千个氨基酸残基、成千上万个原子组成,形成精雕细刻十分复杂的分子空间结构,远不能用二维(2D)平面结构来描述,因此国际上统一、人为地用二级、三级、四级等不同层次来描绘精细复杂、丰富多彩蛋白质分子的三维空间结构,且近年在二级与三级空间结构间又增加了超二级结构(模体)与功能结构域的二个亚层次,使蛋白质空间结构的研究更为深入与细致。不同蛋白质所具有的空间结构是由其一级结构决定的,也是不同蛋白质具有不同生理功能的分子基础。

10. 超二级结构(模体)与功能结构域

超二级结构又称模体和模序,它是指蛋白质分子多肽链上一些相邻、常 2~3 个二级结构进一步靠拢所形成的局部特定空间结构,如均有 α -螺旋组成的 $\alpha\alpha$,均有 β -折叠组成的 $\beta\beta$ 以及 α -螺旋及 β -折叠均有的 $\beta\alpha\beta$ 、 $\alpha T\alpha$ 甚至 α -L(环)L等模体。它们往往是蛋白质分子在识别结合 DNA 或其他蛋白质,从而发挥功能的重要局部空间结构。

在一些蛋白质分子中,相邻一些二级与超二级结构,还可进一步聚集起来形成整个蛋白质分子上明显可分的局部结构域,它们又是分工完成蛋白质分子整个生理功能中部分功能的功能域,例如酶蛋白分子上不同功能域分别与辅酶与底物结合等,因此统称为功能结构域(domain)。它们是蛋白质分子空间结构从二级过渡到三级的重要居间层次,也是研究大分子蛋白质结构与功能的重要着手点,因为它相对较小容易入手,又是分担重要功能的部位,引起生物化学与分子生物学界的广泛关注,其中有各种白细胞分化抗原 CD 结构域;细胞信息传递中与癌基因 Src 蛋白高度同源的几种 SH 结构域,还包括锌指结构、亮氨酸拉链结构等,也是蛋白质分子中与 DNA 或其他蛋白质分子识别、结合发挥功能的重要局部空间结构域。



11. 蛋白质分子中的化学键

构成蛋白质分子的化学键包括共价键肽键、二硫键与非共价键氢键、盐键、疏水键和 van der Waals 力等,其中肽键是维持蛋白质分子一级结构的基本化学键,键能大,相对比较牢固。而维持蛋白质分子空间结构相对稳定的是大量的非共价键,其中维持二级结构的主要是氢键,维持三级结构的主要是疏水键,维持四级结构的有盐键等。非共价键键能相对较小,故键不太牢固,但因数量众多,因此在维系蛋白质分子空间结构的相对稳定从而发挥生理功能上十分重要。而二硫键并不出现在所有蛋白质分子中,二硫键在分泌性蛋白质分子中较多,如血浆白蛋白、免疫球蛋白等,也可出现在牢固的结构蛋白质如角蛋白、弹性蛋白中,它可加固蛋白质特定的空间结构,在其生理功能正常发挥上十分重要。一旦二硫键遭到还原断裂,这些蛋白质的空间结构和功能就被破坏而容易丧失,例如胰岛素分子中二硫键被还原破坏则丧失生理活性。而细胞内固有的蛋白质分子中二硫键就相对比较少。

12. 蛋白质四级结构

指由多条肽链组成、分子相对较大的蛋白质分子的空间结构,是蛋白质分子最高层次的空间结构。其中每条多肽链都折叠形成特定的三级结构,称亚基,但一般并无生物活性,只有特定的一些相同或不同亚基进一步按一定方式接触、排布,靠非共价键结合起来才形成具有生理功能的整个蛋白质分子,即称之为蛋白质的四级结构。自然界有不少重要的蛋白质,包括酶蛋白、膜蛋白、调节蛋白等具有四级结构,例如血红蛋白就由 2 个 α -亚基和 2 个 β -亚基组成;一些酶蛋白更由不同的调节亚基与催化亚基组成完整的酶蛋白分子,发挥重要的催化与别构调节作用,更好地完成其生理功能。

13. 蛋白质变构(别构)作用

常指一些具有四级结构的蛋白质,当与一些生理小分子物质结合后会引引起构象的改变,从而引起生理活性升高或降低的过程。例如血红蛋白在肺部运氧中,因与 O_2 结合引起变构,分子从紧密变得疏松,能更好地完成氧合作用,而到组织又变构抑制氧结合易释放 O_2 ,其效果远比只有三级结构的肌红蛋白有效,其动力学行为呈现特征性的“S”形曲线。体内一些关键酶、限速酶也因为有变构激活与抑制可起重要调节作用。此时催化代谢的底物或产物与酶蛋白活性中心外别的位置如调节亚基结合,引起整个酶蛋白分子四级空间结构轻微改变,催化活力的调整,因此称之为别构调节作用,从而使机体代谢能适应千变万化的环境,其酶促反应动力学也呈特征性的“S”型曲线。这是体内酶活性调节的主要方式之一。

14. 蛋白质变性

是指一些比较剧烈的化学或物理因素作用于蛋白质分子,使其主要非共价键断裂、空间结构破坏,分子从有序的构象变成无序的构象,从而引起水溶性降低、生物活性丧失、溶液黏度增加、易被蛋白水解酶消化的一系列性质改变的过程。现实工作中我们常用酒精、红汞、紫外线等使细菌蛋白质变性达到消毒杀菌的目的,又要慎防一些本质是蛋白酶的藥物如免疫球蛋白、



胰岛素、酶制剂变性,使之维持正常生理功能及药效。

15. Anfinsen 定律

Anfinsen 用含有 4 对链内二硫键的核糖核酸酶做实验,加尿素与巯基乙醇以破坏其分子中的氢键与二硫键。然后一半先透析去除变性剂尿素与巯基乙醇,再缓慢氧化,因蛋白质分子一级结构没有破坏,会自然卷曲后靠氢键先形成正确空间结构,后二硫键能正确对位氧化重新生成。因此几乎可恢复绝大部分酶的催化活性;但另一半若不先透析去除变性剂尿素与巯乙醇,就用氧化剂氧化生成二硫键,由于二硫键不能正确对位生成,故生成“错乱酶”,例如原来 26 位和 84 位半胱氨酸间形成的二硫键今变成 26 位和 40 位、84 位和 95 位之间了,故酶活性大多不能恢复。本实验精辟地说明了蛋白质分子一级结构决定空间结构与功能的重要性,被称为 Anfinsen 定律。

16. 蛋白质分子伴侣

在真核生物细胞内,新合成的多肽链正确折叠形成特定空间结构和有功能蛋白质时,除一级结构决定空间结构与功能外,还需另一类蛋白质分子伴侣的协助,这些伴侣蛋白帮助并引导、加速新生肽链的正确折叠与分子空间结构的形成,包括疏水塌陷提供蛋白分子疏水内核的形成、二硫键的正确对位,也参与新生蛋白质的转运和防止其错误折叠与聚集。这也解释了为什么基因工程现多用真核生物细胞代替大肠杆菌作宿主。就是因为在原核生物合成真核生物目的基因编码蛋白质后,虽多形成包涵体,但缺乏分子伴侣蛋白,不易正确折叠表现出生物活性,因此编码产物蛋白质生物活性欠高,充分说明空间结构对活性及伴侣蛋白作用的重要性。现已知热激(休克)蛋白也是一类蛋白质分子伴侣。

17. 蛋白质与蛋白质、蛋白质与核酸分子的结合与作用

体内蛋白质在完成其生理功能时,往往与其他小分子物质,尤其是大分子蛋白质和核酸结合而发挥作用。例如细胞内 DNA 复制与转录时,各种 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶、拓扑异构酶、解链酶、连接酶等都分别结合在亲代 DNA 链上发挥作用的。P53 也是一种 DNA 结合蛋白。尤其是众多基因表达调控的转录因子,即反式作用因子,本质都是蛋白质,它们也要与 DNA 分子上顺式作用元件识别结合才能发挥调节作用,现知它们往往通过分子中的模体 α T α 、 α L α 、锌指结构、亮氨酸拉链等与 DNA 分子尤其是大沟结合,识别大沟中的碱基 DNA 顺序及磷酸基团,因此深入研究蛋白质分子不同层次 3D 结构,对认识其完成生理功能的分子机制是十分重要的。

18. 锌指结构

是蛋白质分子中一些模体(超二级结构) $\beta_2\alpha$,往往先由二段方向相反的 β 片层,其中含有二个组氨酸与二个半胱氨酸残基,或四个组氨酸残基,通过配价键与中间一个金属锌离子结合组成一个类似手指样的空间结构而得名。锌指结构大量出现在作为转录因子的锌指蛋白中。即最早发现于与 DNA 大沟结合的蛋白质分子中,是调节基因转录的转录因子重要超二级结



构组成。目前已知蛋白质分子中约有 10% 是具有锌指结构的锌指蛋白质,可见转录因子调控基因表达的重要性。

19. 亮氨酸拉链

一段多肽链的 α -螺旋,往往每隔约 7 个氨基酸序列,即约二个 α -螺旋后出现一个疏水性亮氨酸残基,使 α -螺旋出现一侧亲水、一侧疏水的两亲性。当此二段 α -螺旋靠一侧疏水亮氨酸残基交错疏水结合成“二聚体”时,螺旋附近肽段空间结构可与 DNA 小沟结合发挥调控作用,故亮氨酸拉链结构也多发现在转录因子蛋白质分子中。

20. 朊病毒蛋白质

朊病毒是近年新发现的只含蛋白质而不含核酸(包括 DNA 和 RNA)的最低等生物,是一种感染性蛋白质颗粒,它要比一般病毒颗粒小。朊病毒中含有蛋白质 prp^{sc},分子量约 30 kD,对热稳定,是对蛋白酶有抗性的蛋白质,有感染与侵袭能力,目前认为其感染与动物疯牛病与羊瘙痒症发生及人的脑软化与致死性嗜睡症(克雅病)等发病有关。朊病毒蛋白可不依赖核酸而自行复制,空间结构中又有 α -螺旋向 β -折叠转变的错误折叠,因此是一种值得研究、很有意义的新型蛋白质。

21. 蛋白质分子病与构象病

蛋白质分子病是指因首先认识蛋白质一级结构与功能异常从而造成的疾病。典型的是非洲流行性镰刀形红细胞性贫血,因 H_bS 分子中二个 β 亚基第 6 位是缬氨酸残基,不同于正常 H_bA 中二个 β -亚基第 6 位的谷氨酸残基,使此异常血红蛋白尤其在氧分压低时易于沉淀且聚集,在血液流经毛细血管处造成红细胞破裂而贫血。当然蛋白质一级结构的异常必有相应 DNA 一级结构的异常,而生殖细胞 DNA 一级结构异常是可遗传的遗传性分子疾病的最终病因。

蛋白质构象病指首先是认识蛋白质空间结构与功能异常从而造成的疾病,典型的是人早老痴呆及新生儿多发的 Down's 综合征,大脑中相应蛋白质空间结构中 α -螺旋减少及 β -折叠异常增多与疾病发生有关。同时也发现相应蛋白质有一级结构的改变。从而通过蛋白质分子空间结构的深入研究逐步阐明或解释一些临床不明原因复杂疾病的分子机理。

22. 蛋白质组(proteome)

又称后基因组或功能基因组计划,是与基因组计划相对应的一个新名词,它是研究一个生物基因组所编码所有蛋白质的总和,也可研究一种细胞的蛋白质组,甚至一个亚细胞结构如线粒体的蛋白质组,更可研究一些疾病如肿瘤、心脑血管等疾病的蛋白质组,通过正常与疾病时细胞中总蛋白质的比较分析,包括定性、定量分析蛋白质组计划,从中发现与疾病发生、发展有关的重要蛋白质,从而深入认识疾病的本质,开发新药,提高临床的诊断、治疗水平。

目前已知大肠杆菌由 4 300 种蛋白质组成;酿酒酵母菌由 6 200 种蛋白质组成;水稻蛋白质组由 3.2 万种蛋白质组成,人类基因组约由 3 万~4 万种结构基因组成,它转录出 mRNA



经剪接与编辑可能就有 10 万种成熟 mRNA,再经翻译蛋白质合成后的糖基化、磷酸化、乙酰化等加工修饰成熟,估计人类蛋白质组约有几十万种蛋白质组成,它是远比基因组来得庞大而复杂的分子组合,人角化上皮蛋白质组也由 3 038 种蛋白质组成。也是目前分子生物学研究的热点领域之一。

通过组织样品蛋白质抽提,2D 凝胶电泳分离,经质谱仪等鉴定包括分子量、等电点进一步一级及空间结构测定 图像数据与功能分析,经蛋白质芯片、生物信息技术分析,比较一个正常细胞与一个相应肿瘤细胞的定量蛋白质组分析结果,人们企图发现大量重要的新蛋白质,包括起调控作用瞬间出现的微量蛋白质,将生命科学与医学研究推向新高峰。因为目前我们真正认识的人体组成蛋白质只有不到 1 万种,而且都是相对含量多的蛋白质,它只占人体内总蛋白质数的很小一部分。因此研究生物或组织、细胞整体总蛋白质组成、种类、分布、功能、代谢、动态变化规律等即是蛋白质组学(proteomics)了。

23. 蛋白质的两性电离与等电点

蛋白质分子是复杂的多价两性电解质,除其 N-端与 C-端的游离氨基与羧基在水溶液中能电离,肽链中酸性和碱性氨基酸侧链 R 上的羧基、氨基、胍基等均可电离,因此蛋白质有不同的等电点,这也是分离、纯化、鉴定不同蛋白质常用的方法或物理常数之一。体内大多蛋白质的等电点略小于 7,也有少数等电点偏酸、偏碱明显的酸性与碱性蛋白质,如胃蛋白酶与组蛋白。

24. 蛋白质的紫外吸收特征

各种蛋白质因或多或少含有色氨酸与酪氨酸残基,其共轭双键使蛋白质溶液在 280 nm 波长处有紫外吸收峰,它被广泛用于实验室中蛋白质的定性与定量分析。而核酸因含有嘌呤、嘧啶共轭双键,其紫外吸收峰出现在 260 nm 波长处。

25. 蛋白质的分子筛分离纯化鉴定

凝胶过滤分子筛是目前分离纯化鉴定蛋白质用得最多的一项技术,主要依据蛋白质有不同的分子量与分子形状。经上柱层析分离,分子量大的蛋白质先洗脱下来,而分子量小的蛋白质后洗脱下来,从而达到分离纯化甚至鉴定蛋白质的目的,因单一洗脱峰之蛋白质可认为是“层析纯”的相对纯度。葡聚糖凝胶分子筛使用的优点是价廉、分离效果好、重复率高,尚可回收凝胶再利用,因此已被广泛应用于实验室与临床蛋白质等的分析研究中。

26. 蛋白质芯片

是目前应用广泛的生物芯片(biochip)技术之一。它是将大量抗体蛋白有序、高密度地固定在玻片、硅片或尼龙膜等载体表面,组成密集的生物分子微点阵,然后与已标记的待测样品中的抗原靶蛋白分子识别结合,再经特定的仪器如激光共聚焦荧光检测系统偶联摄像机对显现信号强度进行扫描,并配以计算机快速平行高效检测分析,对不同来源蛋白质进行检测,从而可快速大规模对蛋白质特异性进行综合分析比较,以确定蛋白质表达谱及与目标蛋白质



的相关性。因为可同时对成千上万种蛋白质进行分析,故有高通量、高灵敏度、定量微型自动化分析的优点。具体操作包括芯片制备,样品获得与标记、抗原与抗体结合及信号检测结果分析四个步骤,且都尚在不断改进与发展中。它是人类后基因组计划研究中的重要组成技术之一。

二、名词解释与问答题

1. 蛋白质一级结构
2. 亚基
3. 模体
4. 蛋白质变构作用
5. 蛋白质分子伴侣
6. 蛋白质组
7. 分子病
8. $\alpha T\alpha$ (HTH)
9. 功能结构域
10. 蛋白质分子构象
11. 锌指结构
12. 亮氨酸拉链
13. 蛋白质芯片

14. 试述蛋白质分子结构的不同层次及其与功能的关系。

答:蛋白质分子的结构分为基本一级结构及空间的二、三、四级结构,在二、三级结构之间尚有模体和功能结构域二个亚层次。一级结构是蛋白质分子空间结构和功能的基础,关键部位一级结构、氨基酸序列的改变会引起蛋白质功能的改变、异常甚至丧失,例如镰刀型红细胞性贫血以及膀胱癌时 P21 蛋白质的点突变;但非关键部位氨基酸的改变只产生不同生物或同种生物不同个体间同种蛋白质的免疫原性差异(有的很小)但却具有共同的生理功能,例如临床上用牛和猪的胰岛素来治疗人的糖尿病等;又一级结构相似的同源蛋白质在体内组成蛋白质家族,也具有相类似的生理功能。二级结构中 α -螺旋较多的蛋白质,具有较强的弹性与坚韧性,而 α -螺旋较少的蛋白质甚至多肽分子结构稳定性与坚韧性就较差。超二级结构如 $\alpha T\alpha$ 等是大分子蛋白质与核酸或其他蛋白质结合发挥功能的重要局部空间结构,而功能结构域更是分担大分子蛋白质的不同功能,共同配合表现出蛋白质的整体生理活性,甚至由相似结构域组成的蛋白质家族有类似的功能。三级结构是大多数蛋白质的最终空间结构,从而使蛋白质具有不同的生理功能与活性。其中球状蛋白质常组成疏水内核,结构与功能千变万化、十分复杂多样;而纤维状蛋白质分子中常出现简单的重复顺序,自身代谢更新较慢,大多担负保护和支撑功能;另外膜蛋白比较特殊,往往具有相反的疏水表面,使之嵌合、锚着在细胞的磷脂双分子层膜结构上,而亲水内核往往形成离子通道,既可作为神经递质的受体分子,也是膜上传递细胞间信息的重要蛋白质。而由多条肽链的亚基组成的四级结构蛋白质,更具有重要的变构(别构)激活与变构抑制作用,使之能更好地调节来完成该蛋白质的生理功能,具有四级结构酶蛋白的变构调节作用,在体内各物质的代谢调节中起着十分重要的作用。

15. 试比较蛋白质变性、变构作用的异同点与重要性。

答:蛋白质分子变性时非共价键断裂,有序的空间结构遭到破坏,生物活性常丧失,但由于由共价键(肽键)相连的蛋白质一级结构并没有遭受破坏,因此理论上变性不严重时,在合适环境中变性后不规则的多肽链还会自行慢慢折叠重新形成正确的结构与功能的蛋白质,称之为复性。但目前我们除分子伴侣与二硫键异构酶外还不太了解可引起蛋白质分子复性的环境与条件,因此现实生活中变性的蛋白质大多不能复性,但复性的研究可帮助我们认识天然新生多肽链是如何折叠的。同时,加热变性的蛋白质,由于多肽链非但变成无序,更进一步缠绕在一