

中文翻译版

Lippincott's  
Illustrated  
Reviews

# 图解细胞与分子生物学

主 编 Nalini Chandar  
Susan Viselli

主 译 刘 佳

Cell and  
Molecular



科学出版社

Lippincott's  
Illustrated  
Reviews

# 图解细胞与分子生物学

第 1 版  
Lippincott Williams & Wilkins  
2004 年 10 月

CELLS AND MOLECULES

中文翻译版

Lippincott's Illustrated Reviews

# 图解细胞与分子生物学

Cell and Molecular Biology

主 编 Nalini Chandar  
Susan Viselli

主 译 刘 佳

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈晓燕 刘 铭 刘晓宇 马景昕  
舒晓宏 孙 媛 孙庆友 吴茉莉  
王 茜 于丽君 张开立 张 朋

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2011-0912

## 内 容 简 介

本书译自由美国中西州立大学生物化学教授 Chandar N 和 Viselli S 编写的 *Cell and Molecular Biology*。全书分为 5 个单元,共 24 章,图文并茂、深入浅出地介绍了细胞和组织结构、基因组构成与基因表达、物质跨膜运输、细胞内信号转导以及细胞增殖和死亡调控等现代细胞分子生物学经典内容。每章末还以小结方式阐明章节的重点内容,使读者得以深刻领会书中内涵。本书是我国细胞与分子生物学书库的重要补充。

本书适合于细胞与分子生物学及相关专业工作人员、研究生及高年级本科生使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

图解细胞与分子生物学/(美)钱达尔(Chandar, N.)等主编;刘佳译.

—北京:科学出版社,2011.5

ISBN 978-7-03-030712-5

I. 图… II. ①钱… ②刘… III. ①细胞生物学-图解 ②分子生物学-图解  
IV. ①Q2-64 ②Q7-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 059661 号

责任编辑:肖 锋 杨小玲 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

Nalini Chandar, Susan Viselli, Lippincott's Illustrated Reviews: Cell and Molecular Biology

ISBN 978-1-60913-309-2

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Chinese translation published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA.

本书限中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾)销售。

本书封面贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签,无标签者不得销售。

本书中提到了一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盒内的使用说明书,并遵照医嘱使用,本书的作者、译者、编辑、出版者和销售商对相应的后果不承担任何法律责任。

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2011年5月第 一 版 \* 开本: 787×1092 1/16  
2011年5月第一次印刷 印张: 12 3/4 插页: 1  
印数: 1-3 000 字数: 295 000

定价: 59.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 译者序

细胞与分子生物学是生命科学中发展最为迅速的领域之一,它不断充实和完善的知识体系正推动着包括基础和临床医学在内的相关学科的发展和进步。因此,细胞与分子生物学已成为医学生的必修课和生物医学工作者应有的知识储备。鉴于这个学科的重要性,这些年来我国陆续出版了大量用于不同层次细胞与分子生物学教学的教材和参考书,可谓“百花齐放”,版本丰富。这无疑为教师、学生和读者们提供了充分比较和选择的余地。

同时,人们也注意到,为适应学科快速发展的步伐和多学科相互渗透的趋势,细胞与分子生物学教材无论是内容,还是篇幅都在不断增加,洋洋几十万字的教科书已不在少数。这使得教师和学生把握细胞与分子生物学精髓和学习要点方面很需下番功夫。2010年10月,科学出版社医学出版中心引进了这本由美国中西州立大学生物化学教授 Chandar N 和 Viselli S 编写、Lippincott Williams & Wilkins 出版社出版的《图解细胞与分子生物学》,阅后感到与众不同、耳目一新。编者以独特的视角,在浩繁的细胞与分子生物学学科范畴里,凝练出其经典内容,归纳出5个单元,共24章,并用简练和富有逻辑性的语言、大量制作精良的图表和典型的生物医学实例,传授之。同时,编者还精辟地概括了每个章节的学习要点。这在中外同类教科书中的确独树一帜。

对原版教科书翻译的过程也是对书中内涵认真学习、领会和评价的过程。而翻译一本好书,更是一段愉悦的经历。在翻译工作结束之际,我们体会到科学出版社编辑的选书慧眼。这本译著将会在国内细胞与分子生物学教学的许多方面具有功用。比如,它可用作研究生和高年级本科生的辅助性读本和课外复习材料。与原著结合使用时,它很适合国内许多院校正在开展的医学英语教学或双语教学。对教师而言,它也不失为一部颇有价值的参考书,其精美的图表则是课件制作的理想素材。如果本译著能给广大读者带来诸多裨益,我们将深感荣幸。

最后,衷心感谢科学出版社医学出版中心对我们翻译工作的支持和帮助。

大连医科大学  
细胞生物学教研室  
刘佳  
2011年3月18日

# 目 录

<b>第一单元 细胞、组织结构、机体构成</b> .....	(1)
第一章 干细胞及其分化.....	(2)
第二章 细胞外基质和细胞黏附.....	(8)
第三章 生物膜 .....	(23)
第四章 细胞骨架 .....	(30)
第五章 细胞器 .....	(41)
<b>第二单元 真核基因组构成和基因表达</b> .....	(49)
第六章 真核基因组 .....	(50)
第七章 DNA 复制.....	(59)
第八章 转录 .....	(72)
第九章 翻译 .....	(79)
第十章 基因表达调控 .....	(91)
第十一章 蛋白质的运输 .....	(99)
第十二章 蛋白质的降解.....	(107)
<b>第三单元 跨膜运输</b> .....	(111)
第十三章 物质运输的基本概念.....	(112)
第十四章 主动运输.....	(119)
第十五章 葡萄糖运输.....	(124)
第十六章 药物转运.....	(130)
<b>第四单元 细胞信号转导</b> .....	(135)
第十七章 G 蛋白信号.....	(136)
第十八章 催化性受体信号.....	(143)
第十九章 类固醇受体信号.....	(149)
<b>第五单元 细胞生长及死亡的调节</b> .....	(155)
第二十章 细胞周期.....	(156)
第二十一章 细胞周期调控.....	(163)
第二十二章 细胞的异常生长.....	(170)
第二十三章 细胞的死亡.....	(179)
第二十四章 衰老.....	(189)

# 第一单元

## 细胞、组织结构、机体构成

无处不在的统一图案背后隐藏着多样性的结构——化繁为简。

——托马斯·亨利·赫胥黎

人类生命最基本、最简单的形式是细胞,复杂的生物体(如人类)是这些单个细胞的集合体,这些细胞经生长和分化产生了生物体本身。在成体的发育中,每一个细胞有目的地从一个前体细胞沿着一个特定的谱系根据它的功能成为结构化的有机体。肝细胞、血细胞、骨细胞或肌细胞,它们均来源于受孕不久的一个干细胞。微小干细胞蕴藏着巨大的发育成各种细胞类型的能力,这些细胞类型可以分化成为有效的独立单位,并只存活于整个人体的相应部位。

因为干细胞可以产生所有其他类型的细胞。因此,本书讨论的细胞和分子生物学首先是干细胞。本单元深入地探讨了细胞外基质的结构组成。细胞外基质由细胞产生,但却位于细胞膜以外。细胞膜是细胞结构的起点,因为作为细胞的界限——细胞膜使细胞内部与周围环境隔开。然而,细胞膜也是一个动态的结构,可实现与环境之间的相互作用,并促进细胞的功能。在细胞膜范围以内,我们发现,细胞骨架蛋白不仅组织化细胞质并为细胞提供了一个结构框架,而且参与细胞内染色质和细胞器的运动功能。细胞器是每个细胞内实现功能的特殊结构,包括线粒体提供能量,大分子在溶酶体消化,细胞核中 DNA 和 RNA 的合成。而每个细胞器就是一台复杂的机器。有自己的权利,并在细胞内有独特的作用,细胞器由细胞骨架相连,合作完成统一的目标任务。

# 第一章 干细胞及其分化

## 一、概述

---

生物体的所有细胞都来源于前体细胞(precursor cells)。前体细胞沿着特定路径分化,以产生组织和器官中分化的可以执行特定功能的细胞。有能力演变为整个机体的细胞被称为干细胞(stem cells)。干细胞的特点是有能力自我更新。还产生大量的能分化成特定细胞类型的子细胞。有能力分化成多种类型的子细胞是多能干细胞(pluripotent)。

人体是由约 200 种不同类型的细胞组成。人类所有类型细胞的基因组是相同的,即个体所有的细胞具有完全相同的基因和 DNA 序列。干细胞可以呈现所有人类基因的蛋白质表达的不同方式。为了在不同区域、不同类型细胞中表达,基因组就要进行可逆修饰。事实上,染色质的组成成分(特定蛋白质和 DNA 的复合物)在细胞类型之间各不相同,并且与 DNA 相结合组成染色体的蛋白质可以被可逆的共价修饰,有时 DNA 本身也可以被可逆的共价修饰(见第六章)。这些修饰对于 DNA 裸露部分区域结合转录所需要的蛋白质和酶(DNA→RNA)是很重要的,使基因表达为蛋白质有所不同(见第八章)。

不同类型的细胞产生的单一的前体细胞,由前体细胞增殖并最终分化为具有独特的结构、功能和化学成分的细胞。子代细胞的产生涉及细胞产生特定蛋白质,涉及一个特殊形式的细胞分裂,以及前体细胞的微环境。子代细胞既可以维持有机体也可以执行身体的特定功能。

## 二、干细胞

---

干细胞既存在于早期胚胎也存在于成体组织(图 1-1)。早期胚胎干细胞具有多向的分化能力,分化产生有机体的所有类型细胞。存在于成体的干细胞群,可以分化成一个细胞谱系中的各种细胞,但不能产生谱系以外的细胞。例如,造血干细胞可以分化成不同类型的血细胞,但不能形成肝细胞。不过,研究人员可能已经找到了新的属性成体干细胞。

- 全能性(totipotency)是指一个单细胞发展成为一个总的有机体的潜力(如受精卵和 4 细胞期)。
- 多能性(pluripotency)是指细胞有能力产生体内所有类型的细胞,但不产生有机体发育所需的附属性结构,如胎盘、羊膜、绒毛膜。
- 单能性(unipotency)是指一个细胞有能力只产生一种细胞类型的能力。
- 多潜能性(multipotency)是指一个细胞有能力产生少数几种不同类型的细胞。



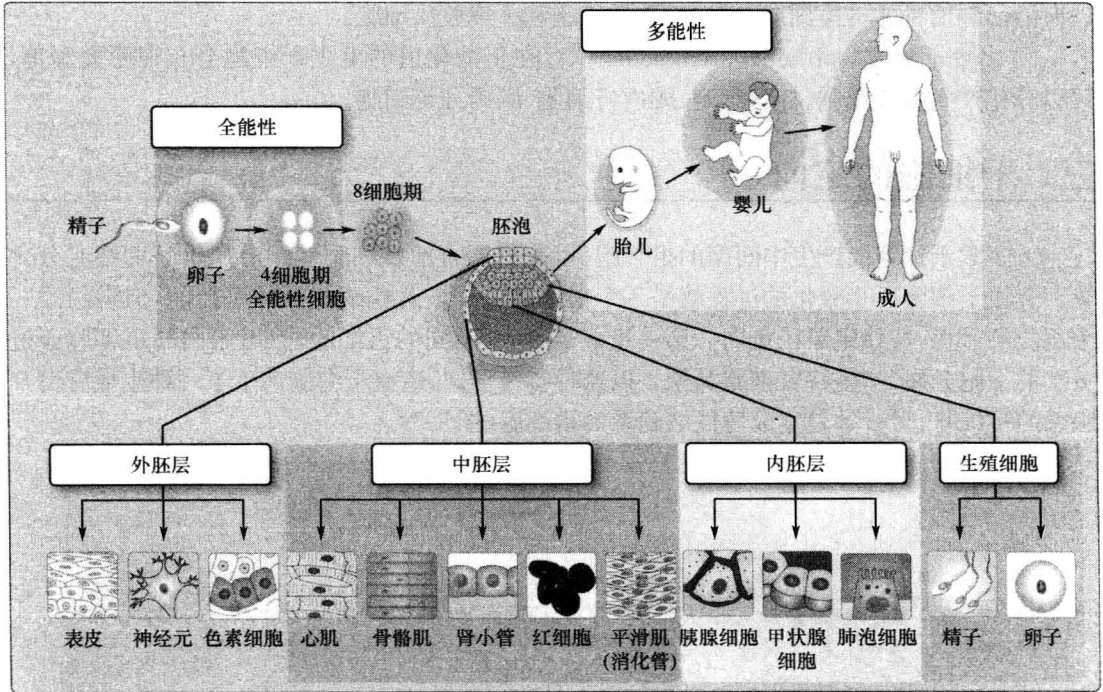


图 1-1 胚胎干细胞和成体干细胞

(一) 多能干细胞(pluripotent stem cells)

最原始的、未分化的胚胎细胞是胚胎干细胞。这些细胞仍然能够分化成多种细胞类型，即所谓的可塑性(plasticity)。

(二) 单能干细胞(unipotent stem cells)

细胞分布于成体组织内，并具有产生所属该组织的细胞类型潜能，即为单能干细胞。新的资料显示，成体干细胞实际上可能是多能干细胞，在许多不同的组织有成体干细胞存在，如大脑、骨髓、外周血、血管、骨骼肌、皮肤和肝脏(图 1-2)。

1. 造血干细胞(hematopoietic stem cells)

这类干细胞能产生所有类型的血细胞、包括红细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和血小板。

2. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells)

也称为骨髓基质干细胞，间充质细胞能产生多种类型的细胞，包括成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和结缔组织的其他类型细胞。

3. 皮肤干细胞(skin stem cells) 这些干细胞被发现在表皮基底层，并在毛囊基部。表皮干细胞产生角质细胞，而毛囊干细胞同时产生毛囊细胞和表皮细胞。

4. 神经干细胞(neural stem cells) 脑中的干细胞可以产生三大类型的细胞：神经细胞

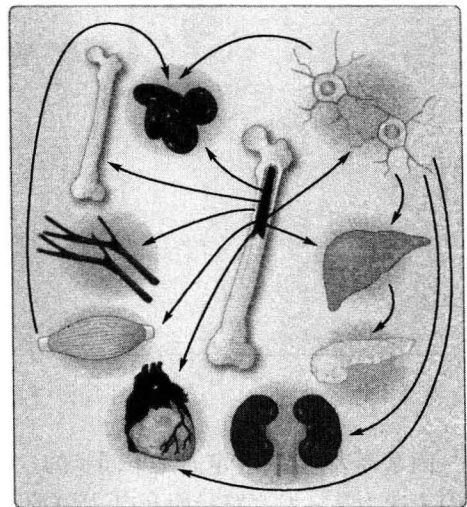


图 1-2 干细胞的可塑性

(神经元)和两种非神经细胞,即星形胶质细胞和少突胶质细胞。

5. 上皮干细胞(epithelial stem cells) 存在于消化道的上皮干细胞分布在隐窝深部,可以分化产生吸收细胞、杯状细胞、帕内特细胞、肠内分泌细胞。

### 三、干细胞的定向

大多数干细胞能产生中间型的祖细胞(也称为短暂增殖细胞),然后产生一种细胞分化簇。造血干细胞逐步分化的过程就是一个很好的例子。这些细胞是多潜能的,但需经过一个逐步的过程,按特定路径定向。第一步,产生两个不同的祖细胞,然后定向的祖细胞经过多次的细胞分裂,产生特定细胞类型。以这种特殊形式,造血干细胞产生了一种生成淋巴细胞系的祖细胞,另一种是生成髓性细胞系的祖细胞(图 1-3)。

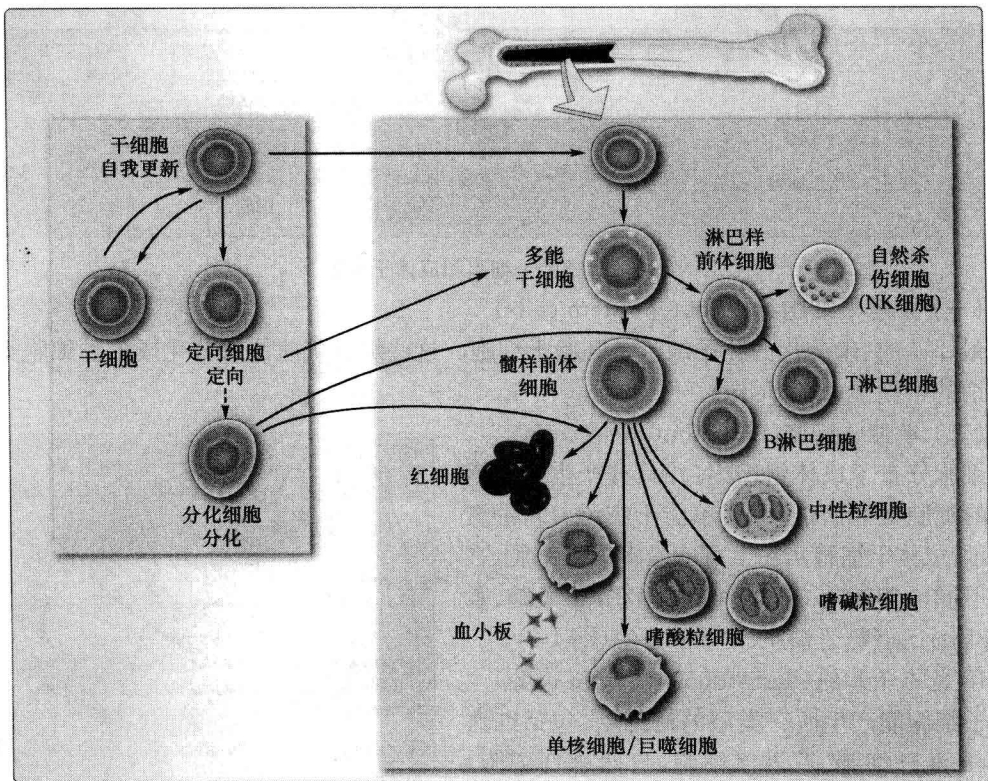


图 1-3 干细胞的定向逐步分化过程

因基因表达变化,定向是不同步的。由于一类特殊蛋白质即转录因子的作用(见第十章),基因表达为某一发育路径而开启,则关闭了进入其他发育路径的基因表达。这些蛋白质能够激活的基因都是某一发育路径所必需基因,关闭表达的基因则是其他发育路径所必需的。

### 四、干细胞的多能性

为了维持稳定的自我更新,干细胞需要防止分化,促进增殖繁衍,自我更新的机制必须

转交给其子细胞。虽然其中的干细胞保持其全能性的具体机制尚不明确,对小鼠胚胎干细胞的研究表明,一个转录因子的自组织网络的重要性。这些转录因子在防止分化,促进干细胞增殖发挥重要作用(见下文)。有利于这一进程的另一个改变是表观遗传修饰(这种改变不会直接影响细胞的 DNA 序列)的 DNA、组蛋白和染色质结构,以这样一种方式,它改变了转录因子与 DNA 的结合功能。

### (一) 转录因子

如上所述,转录因子在这一进程中发挥了重要作用。这些转录因子类的蛋白质通过其他效应蛋白激活特定信号通路,导致细胞的存活,并促进细胞分裂,使细胞进入细胞周期。有几个转录因子调控并维持干细胞的多能性(图 1-4)。

### (二) 表观遗传学机制

被诱导分化的干细胞的细胞核与未分化干细胞的细胞核是明显不同的。与分化的细胞相比,未分化的干细胞的染色质是较为松弛的。这使某几个基因在未分化的干细胞低水平表达,使细胞具有多能细胞的特征。开放式结构能快速调节,这对于干细胞能够响应机体的需要是必要的。有一组蛋白质是非常重要的,它们通过修饰组蛋白而使基因组沉默,这组蛋白质称为 polycomb 蛋白质组。这些蛋白质已被证实对维持干细胞特性起关键作用,但其在胚胎干细胞作用机制的具体细节仍没有解决。

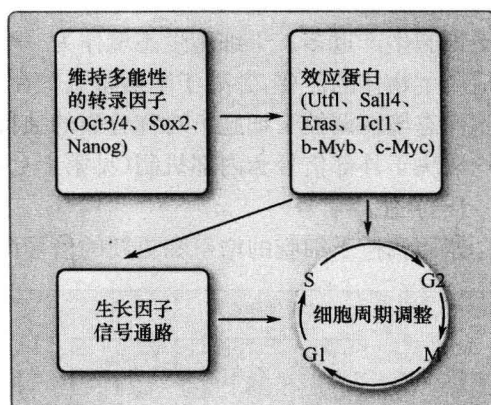


图 1-4 参与维持干细胞多能性的蛋白

## 五、干细胞更新

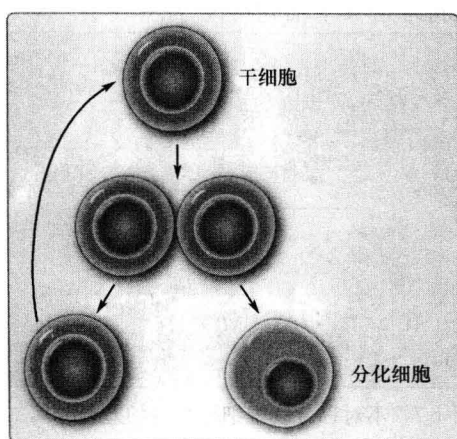


图 1-5 干细胞分裂的不对称性

发育要求细胞定向为不同的命运。然而,对于干细胞,必须有一个机制,以维持干细胞的数量,同时也产生分化。这种机制被称为不对称细胞分裂。

不对称细胞分裂时,产生两个不同命运的子细胞。干细胞不对称分裂时,能产生一个类似其自身的细胞(继续作为干细胞),同时产生的另一个子细胞可进入不同的路径并分化(图 1-5)。

有几种机制使干细胞决定是否会发生不对称细胞分裂。机制之一是细胞的极性。极性是早期胚胎稳定的特征,但对于组织干细胞可能是短暂的特征。外部信号的传递的过程是由 7 个跨膜受体参与的(见第十七章)。

## 六、干细胞生态境

如果干细胞要保持其干细胞特性,而不是分化成特定的细胞类型,必定有相应的机制存在,以保证干细胞特性的继续存在。控制干细胞的自我更新和维持干细胞特性的微环境被称为“干细胞生态境”(stem cell niche)。干细胞生态境使干细胞不被耗尽,同时防止宿主体内干细胞生产过多。干细胞生态境作为一个基本的组织单位整合了一些信号分子,使干细胞适应生物体的需要,并处于平衡状态。在理解和鉴定各类组织干细胞生态境,以及阐明干细胞生态境在调控干细胞不对称分裂的独特作用方面也已取得了一些进展。细胞命运的选择均取决于外部信号和内部机制(见第十七章和第十八章)。

### (一) 外部信号

然而调控干细胞的增殖和更新的信号尚未明确,现已知细胞外基质的相互作用在这方面发挥了重要作用(见第二章有关细胞外基质的内容)。研究显示,干细胞表达 E-cadherin 和  $\beta$ -catenin,以及干细胞与那些支持其呈“干细胞样”的细胞之间的连接是必需的(见第二章有关细胞黏附分子和细胞连接部分的内容)。最好的例子是造血干细胞,造血干细胞与支持它们的骨微环境中的某些成骨细胞相连接。已发现,经由黏着连接的信号传导通路对造血干细胞的更新和增殖是重要的。造血干细胞与成骨细胞之外的细胞直接接触会走向分化,而与成骨细胞亚群相连接的造血干细胞将维持其干细胞特性(图 1-6)。

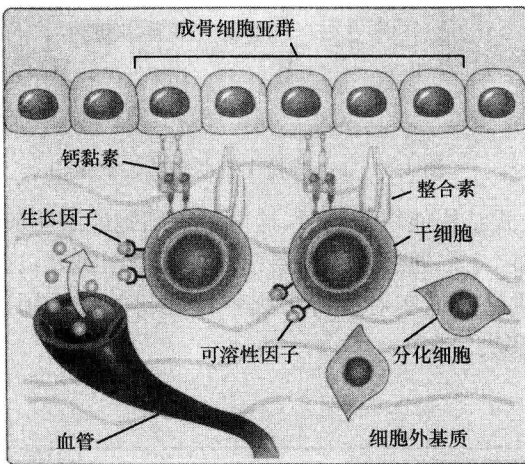


图 1-6 维持造血干细胞的干细胞生态境

### (二) 内部机制

在哺乳动物细胞中,不对称细胞分裂的机制还没有被完全理解。可能会有不同的机制导致不对称的细胞分裂。机制之一也许依赖于特定的蛋白质被分配到有丝分裂前的细胞内的不同区域,以至于产生极轴。只有某些决定细胞命运的分子被分配到两个子细胞之一,才会有助于一个子细胞继续维持干细胞特性,而另一个发生分化(图 1-7)。

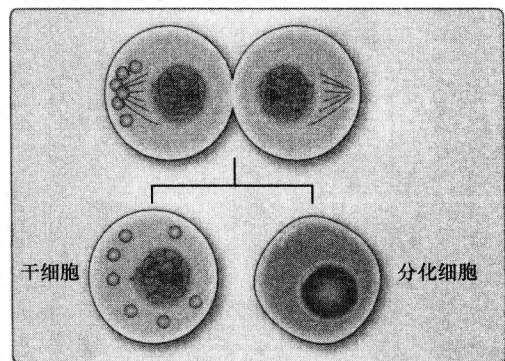


图 1-7 不对称分裂中细胞组分的差异分离

## 七、干细胞应用科学

多能性干细胞提供了一种替代细胞和组织的可再生资源,使治疗多种疾病成为可能。

(1) 帕金森症:分泌多巴胺的脑细胞被破坏。

(2) 1型糖尿病:胰腺中B细胞被破坏。

(3) 阿尔茨海默病:是由于大脑中的蛋白质斑块的沉积而导致神经元丢失。

(4) 脑卒中:凝血块造成脑组织缺氧。

(5) 脊髓损伤:致使骨骼肌麻痹。

(6) 其他疾病:如烧伤、心脏病、关节炎和类风湿关节炎,缺失的细胞可以利用干细胞替换。

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)通过诱导控制多能性的关键基因的额外拷贝,被重新编程的成体细胞可以进入一个多能状态,在这种情况下,3~4个基因的引入就可以办到。这些基因编码特定的转录因子,如 C-myc、SOX2、Oct3/4、Nanog 等。然而这样的研究尚处于起步阶段,但 iPS 在治疗上述疾病方面的可能性是很大的(图 1-8)。

## 八、干细胞病

多种疾病的基本原因可能是干细胞的异常。

化生(metaplasia)是一个开关,发生在一种组织分化的细胞类型转换到另一种组织分化的细胞类型。常见于肺部疾病(如肺纤维化)和肠道疾病(如肠炎病、克罗恩病)。这可能是由于干细胞而非终末分化的细胞带来的转换。

实际上,很可能多种癌症是干细胞疾病,特别是不断更新的组织,如血液、消化道和皮肤。只有这些细胞持续足够长的时间来积累所需量的恶性转化的基因改变,才产生癌症(见第二十二章)。

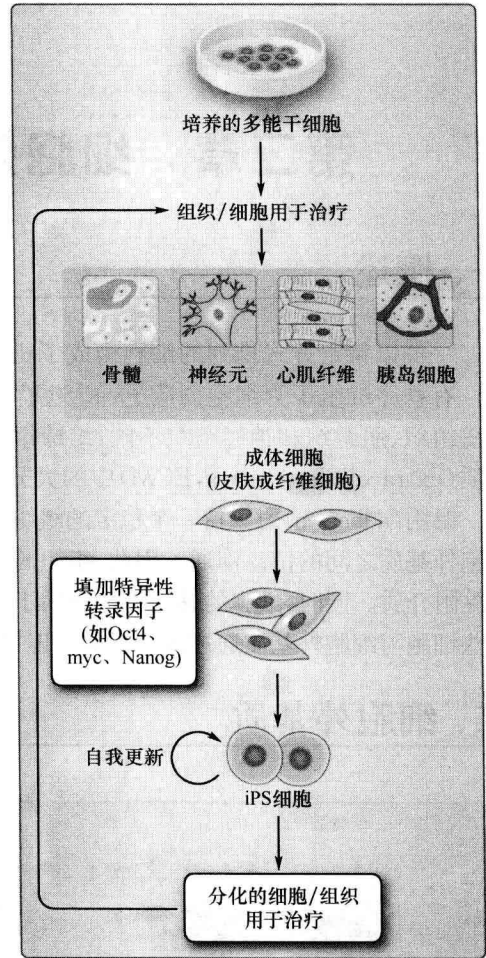


图 1-8 基于干细胞的治疗

(于丽君)

## 第二章 细胞外基质和细胞黏附

### 一、概述

一群以特定方式排列的细胞构成了机体的组织(tissues),它执行一种或多种特定的功能。有秩序的组织为细胞创造了一个生存和发挥功能的稳定环境。与以细胞为主要成分的上皮组织、肌组织和神经组织不同,结缔组织的细胞外含有大分子的基质成分。已知细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的大分子是由分布于组织内的细胞合成并分泌。

黏附(adhesion)对维持一个稳定的组织环境也是同样重要的,它介导细胞之间以及细胞与细胞外基质之间的信息沟通。因此,组织的结构组成必须包括细胞对细胞、细胞对细胞外基质的黏附介质。同时,细胞的黏附特性有助于促进细胞生长和分化,促进细胞迁移。在组织中,这些细胞与细胞外基质通过改变其黏附连接相互影响,形成了一个复杂的反馈机制。

### 二、细胞外基质

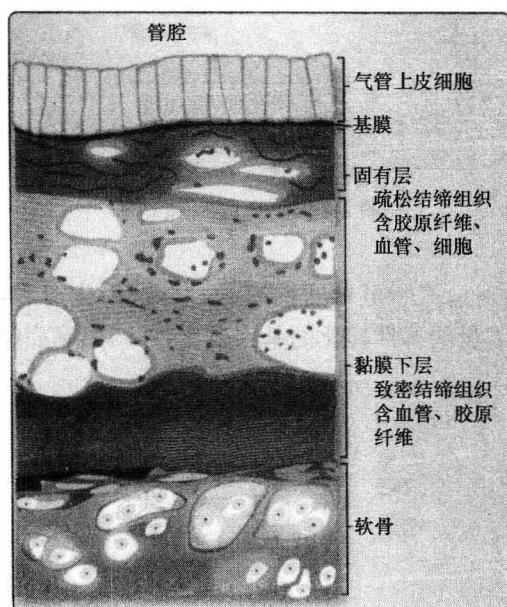


图 2-1 上皮下的结缔组织

组织体积的大部分是细胞外大量充填的 ECM 大分子复杂网络。ECM 的蛋白质和多糖是由组织内的细胞分泌的,然后装成一个组织结构网络。不同组织的 ECM 呈现特有的功能,如肌腱的 ECM 增加强度、肾的 ECM 参与滤过、皮肤的 ECM 起连接作用。

不同的组织其细胞与细胞外物质所占的比例不同(图 2-1)。上皮组织(epithelial tissue)由大量细胞和少量的 ECM 组成、结缔组织(connective tissue)主要是 ECM 和少量细胞组成。上皮组织的 ECM 被称为基膜(basement membrane/basal lamina),所有的上皮细胞朝同一方向分泌 ECM,形成一层基膜。因此,基膜出现在上皮细胞的基底面,它使上皮细胞与其下方结缔组织隔开。固有层(lamina propria)是上皮下的薄层疏松结缔组织。上皮与固有层构成黏膜(mucosa),即黏膜包括上皮和固有层。黏膜下层(submucosa)是指黏膜下的一层组织。

不同组织的 ECM 其物理性质也是变化的。血液呈液态流动,而软骨具有海绵状

ECM 特征, ECM 由三类细胞外大分子组成, 即糖胺多糖(glycosaminoglycans, GAGs)和蛋白聚糖、纤维蛋白以及黏附蛋白, 其中纤维蛋白包括胶原蛋白和弹力蛋白, 黏附蛋白包括纤连蛋白和层黏连蛋白。结构组成的三类大分子中两类是蛋白质, 而蛋白聚糖是碳水化合物。

### (一) 蛋白聚糖

蛋白聚糖(proteoglycans)是糖胺多糖和蛋白质的聚合物。蛋白聚糖也被称为黏多糖(mucopolysaccharides), 是由重复的二糖链构成的糖, 一种是 N-乙酰氨基糖, 另一种是酸性糖。大多数 GAGs 是硫酸化的。它们是不分支长链分子。GAGs 含有多个负电荷, 伸展于溶液中。最常见的 GAGs 是硫酸软骨素, 此外还有透明质酸、硫酸角质素、肝素和硫酸肝素。

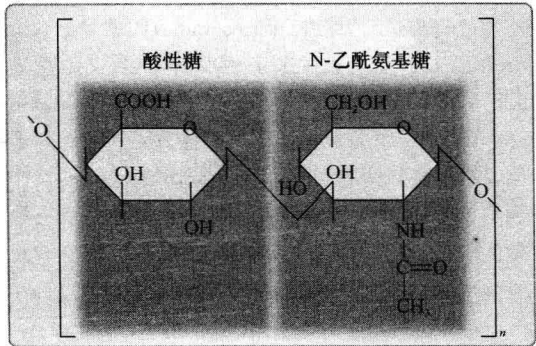


图 2-2 糖胺多糖的重复二糖链

1. 蛋白聚糖的特点 由于它们具有净的表面负电荷, GAGs 互相排斥。在溶液中 GAGs 分子倾向于滑过对方, 我们会联想到黏滑的鼻涕。同样, 因为负电荷, 水泻入了含有 GAGs 的细胞外基质, 并产生了膨压。这种压力被由胶原产生的张力所平衡, 胶原是

ECM 中的一种纤维样蛋白, 帮助 ECM 抵御相对应的组织压力。分布于膝关节表面的软骨基质含有大量的 GAGs 和丰富的胶原, 这种软骨硬而有弹性, 抗压力。骨关节处则由软骨含水泡样结构的水合的 GAGs 所缓冲。当有压力存在时, 水被赶出, GAGs 则占很少的体积(图 2-3)。当压力释放后, 水涌流回来, GAGs 重新水化, 如同干燥的海绵迅速浸水一样。ECM 水合的这种变化也被称为弹性, 在软骨、滑膜液和眼睛的玻璃体同样如此(见第十四章)。

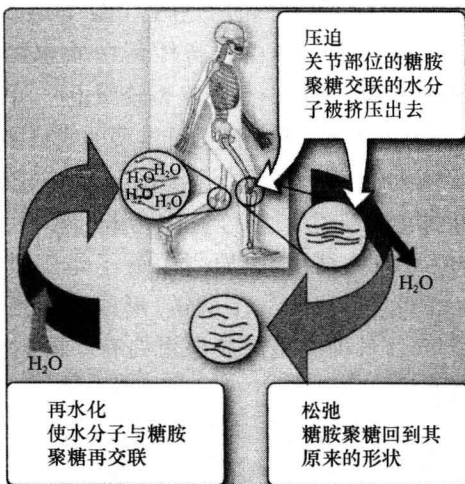


图 2-3 糖胺多糖的回弹性

2. 蛋白聚糖的结构 除了透明质酸、发现 GAGs 是蛋白质和蛋白多糖单体(proteoglycan monomers)形式的共价结合物。这些单体由 GAGs 延伸出来的一个核心蛋白组成, 并由于电荷排斥互相分离。软骨中蛋白聚糖包括硫酸软骨素与硫酸角质素。合成的蛋白聚糖通常被描述为“瓶子刷”或“冷杉树”样(图 2-4)。单一的 GAG 链像一棵常青树的针叶, 为一个核心蛋白质分支。树干是透明质酸(hyaluronic acid), 然后单个的蛋白聚糖单体缔合成大的 GAG, 即蛋白多糖聚合物。缔合主要是通过核心蛋白和透明质酸离子之间的相互作用产生的, 缔合由更小的连接蛋白固定。

### 利用葡糖胺治疗骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis)是最常见的导致疼痛和身体上残疾的老年性关节疾病。传统的治疗一直是针对疾病症状的用药,但是它并不改善关节的健康状态。已有报道,葡糖胺(glucosamine)和软骨素(chondroitin)即缓解骨性关节炎引发的疼痛,又阻止其进程。在美国这些化学物质是作为非处方(over-the-counter, OTC)的营养补充剂很容易得到的。基于控制良好的临床研究,它显示硫酸葡糖胺(但不是盐酸葡糖胺)和硫酸软骨素有减轻和缓解骨关节炎的症状的效果。此外,有证据表明,硫酸葡糖胺与硫酸软骨素可以帮助阻止骨关节炎的进程。

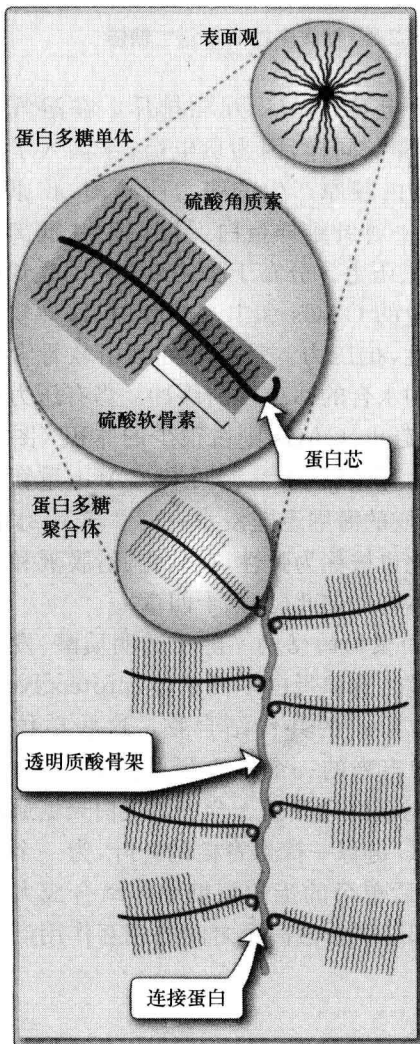


图 2-4 软骨中蛋白聚糖模式图

### (二) 纤维蛋白

作为组织结构的纤维蛋白是延展的分子。它们是由特定氨基酸结合成规则的二级结构元件组成的。和纤维蛋白相比,球状蛋白有更紧凑的蛋白质二级、三级结构,有时候是四级结构(见《图解生物化学》第四章)。结缔组织以及皮肤和血管壁的 ECM 中,胶原蛋白(collagen)和弹力蛋白(elastin)是纤维蛋白的重要组成部分。

1. 胶原蛋白 人体内最丰富的蛋白,胶原蛋白形成坚韧的蛋白纤维,抵抗剪切力。胶原蛋白是骨骼、肌腱以及

皮肤的基本的蛋白类型。胶原蛋白束赋予肌腱的强度,骨中的胶原纤维相互间按一定角度定位排列,以对抗来自任何方向的机械剪切力。ECM 中的胶原蛋白是分散的凝胶样的物质,作为支架和保证强度。胶原蛋白是一个有 28 种不同类型的蛋白质家族。然而,在人体,超过 90%的胶原蛋白是 I 型、II 型、III 型和 IV 型胶原蛋白。各类胶原蛋白占身体蛋白质总量的 25%。I 型、II 型、III 型胶原蛋白是纤维型胶原蛋白,单个的胶原蛋白分子包装在一起呈现为纤维型的线状多聚体。与纤维型胶原蛋白截然不同,IV 型(还有 VII 型)胶原蛋白是一种网状胶原蛋白,为一个三维立体的网。

(1) 胶原蛋白的结构:胶原蛋白分子是三股螺旋缠绕的由氨基酸形成的  $\alpha$  多肽链,形成胶原蛋白三螺旋(图 2-5)。各种类型的胶原蛋白有不同的  $\alpha$

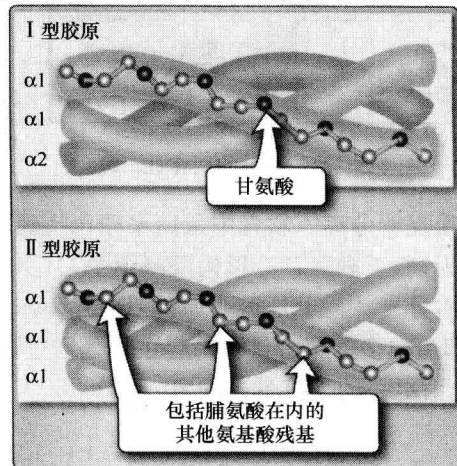


图 2-5 胶原蛋白三股螺旋结构



多肽链,可发生不同的组合(表 2-1)。例如, I 型胶原蛋白有两条 I 型的  $\alpha_1$  链和一条 I 型的  $\alpha_2$  型链,而 II 型胶原蛋白有 3 个 II 型  $\alpha_1$  链。 $\alpha$  链的基本的氨基酸序列是每 3 个氨基酸的第三位氨基酸是甘氨酸(glycine),其侧链只是一个氢原子。胶原蛋白还富含脯氨酸(praline)。 $\alpha$  链的大部分的氨基酸序列可以用重复单元—X—Gly—Y—表示,X 是典型的脯氨酸和赖氨酸的任何一种(也可以是羟脯氨酸或羟赖氨酸),Gly 指的是甘氨酸,Y 代表脯氨酸。胶原蛋白的三股螺旋中心的空间只能容纳甘氨酸残基的小的氢原子侧链(组成蛋白质的氨基酸),对任何比氢大的氨基酸侧链来说,这一螺旋形的空间太小了。甘氨酸的构象使 3 个  $\alpha$  链成为紧密捆在一起的三股螺旋,脯氨酸的存在也有利于每一条  $\alpha$  链成为三股螺旋的构象,因为它有一个吡咯环结构,使多肽链相互“绞缠”。

表 2-1 胶原蛋白链的组成

类型	链组成	特点
I	$[\alpha_1(I)]_2[\alpha_2(I)]$	最丰富的胶原蛋白,发现于骨、皮肤、肌腱存在于瘢痕组织
II	$[\alpha_1(II)]_3$	发现于透明软骨,存在于腹部的肋骨末端,喉、气管、支气管和骨关节面
III	$[\alpha_1(III)]_3$	伤口愈合时肉芽组织的胶原蛋白,先于较坚韧的 I 型胶原蛋白之前产生,形成网状纤维,发现于动脉壁、肠、子宫
IV	$[\alpha_1(IV)]_2[\alpha_2(IV)]$	发现于基膜和眼的晶状体,肾单位肾小球滤过系统的组成部分

(2) 胶原蛋白的合成:首先是在粗面内质网的核糖体翻译形成单个的纤维状的胶原蛋白多肽链(图 2-6)。然后对一定的氨基酸残基做出独特的修饰。经一个依赖于维生素 C(vitamin C)的反应,选择了脯氨酸、赖氨酸(lysine)残基被羟化(hydroxylated)。然后一些羟(基)赖氨酸残基糖基化(glycosylated)(添加糖类)。在高尔基复合体,三条前  $\alpha$ -链经拉链样折叠装配成一个螺旋结构。然后一个分泌泡以出芽的方式从高尔基复合体脱离,与细胞膜结合并释放新合成胶原三股螺旋到细胞外。新合成的前多肽链的两端(C-端和 N-端)的小部分被蛋白酶(如前胶原多肽酶)裂解,产生原胶原蛋白。原胶原蛋白(tropocollagen)分子经自组装和交联,然后形成成熟的胶原纤维(collagen fibrils)。包装的胶原蛋白分子,使胶原纤维具有周期性横纹的结构特征,胶原纤维的周期性横纹可以在电镜下观察。胶原蛋白的纤维状排列是赖氨酰氧化酶

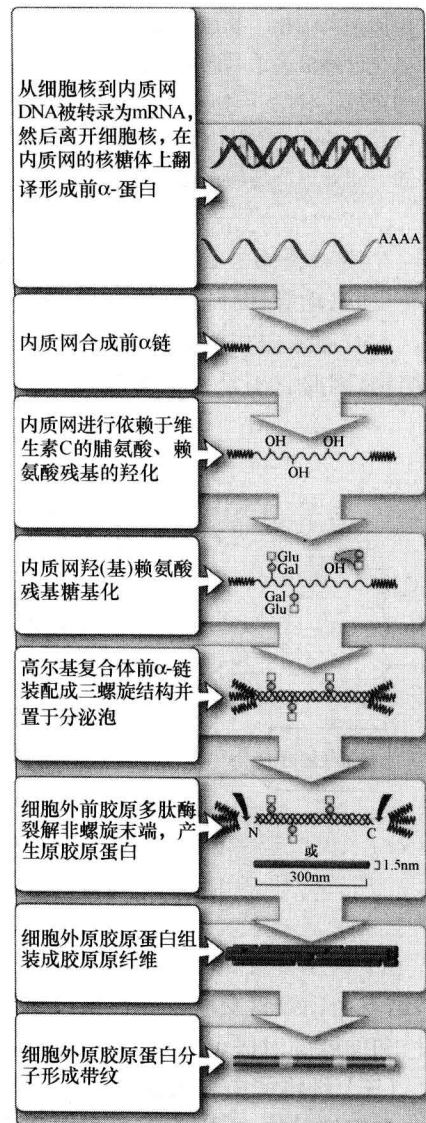


图 2-6 胶原蛋白的合成