

研究生教学用书

医学分子生物学

Medical Molecular Biology

(第二版)

刘秉文 陈俊杰 主编

中国协和医科大学出版社

研究生教学用书·

医学分子生物学

(第二版)

刘秉文 陈俊杰 主 编

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学分子生物学 / 刘秉文, 陈俊杰主编. —2 版. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.6

研究生教学用书

ISBN 7-81072-687-0

I. 医… II. ①刘…②陈… III. 医药学: 分子生物学-研究生-教材 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 043154 号

医学分子生物学 (第二版)

——研究生教学用书

主 编: 刘秉文 陈俊杰

责任编辑: 陈永生 左 谦

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 38.5

字 数: 900 千字

版 次: 2005 年 8 月第一版 2005 年 8 月第一次印刷

印 数: 1—3000

定 价: 65.00 元

ISBN 7-81072-687-0/R·680

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

医学分子生物学 (第二版)

研究生教学用书

主 编 刘秉文 陈俊杰

副主编 于秉治

编 者 (以章节为序)

四川大学华西医学中心:

吴兆锋	傅 强	吴兆丰	刘 皓
刘秉文	赵玉华	刘 瑞	陈俊杰
游乐然	覃 扬	刘柏林	屈 艺
徐燕华	傅明德	白 怀	方定志
刘 戟			

重庆医科大学:

蒋晓秋	杨生永	曾昭淳	刘先俊
-----	-----	-----	-----

中国医科大学:

于秉治	刘 奕	王静舒
-----	-----	-----

第三军医大学:

江 渝

泸州医学院:

李 洪

川北医学院:

郝佳程

昆明医学院:

汪 宁 李玛琳

美国耶鲁大学医学院:

李 忌 陈清圣

学术秘书

傅 强 刘 戟

再 版 前 言

《医学分子生物学》研究生用教材第一版于 2000 年出版至今已有 4 年,在有关院校使用,受到广大师生的普遍好评和欢迎。4 年来,医学分子生物学发展极为迅速,新概念、新理论和新技术不断涌现。为了适应医学发展和培养高素质研究生的需要,我们对《医学分子生物学》教材进行了调整、修改和扩充。

本版教材是在第一版教材的基础上进行修订的,仍采用第一版的基本框架,其内容大致归为蛋白质、细胞和基因三篇,以维持其连续性。根据学科的新进展,第二版增添了“基因组学”、“蛋白质组学”和“生物信息学”三章新内容;将原“染色质与基因组”一章删去,重新编写了“染色质与基因表达调控”一章;将原“基因诊断”和“基因治疗”合并为一章。原有各章节内容均有不同程度的增补,如第六章“细胞信号传递”,增加了 G 蛋白传递调节蛋白, G 蛋白亚基突变与疾病, PKG、VEGF 受体、NF- κ B、核受体 PPAR、胆汁酸受体和肝 X 受体等信号传递的新内容;第九章“染色质与基因表达调控”,增添了近年从染色质全基因组的角度研究基因表达调控的进展,如染色质与 SWI/SNF、TrxG/PoG、组蛋白变体、RNAs 和“组蛋白密码”和“组蛋白修饰效应”以及真核 RNA 聚合酶 CTD 修饰与基因转录及其加工机理相关等新内容;第十一章“分子克隆”,增添 RNA 干扰 (RNAi) 相关载体等等。

参加第二版教材编写的除原华西医科大学(现四川大学华西医学中心)等全国 7 所高等医学院校的同行外,还邀请了沈阳中国医科大学于秉治教授和美国耶鲁大学医学院李忌博士共同编写。参与编写的人员均长期从事医学分子生物学的教学及科研工作,具有丰富的教学经验及较高的学术水平。

本版教材以硕士和博士研究生为主要对象。全书共三篇十八章,力求反映医学分子生物学研究的基础理论与实验技术的新进展,各校可根据具体情况选择讲授。本书不仅可作为高等医药院校研究生教材,亦可供医学七、八年制学生选读和青年教师、临床医师的和科研人员自学参考。

在本书编写过程中得到四川大学及基础医学院、生物化学与分子生物学教研室以及相关院校领导的积极支持,傅强副教授和刘戟副教授担任本版学术秘书,在此一并致谢。由于水平有限,书中难免有不当及错误之处,敬请批评指正。

刘秉文 陈俊杰
2005 年 3 月于成都

前 言

分子生物学是生命科学的带头学科,近30年来发展极为迅速,已渗透到包括医学在内的生物科学的各个领域,带动了各基础科学的全面发展。蛋白质工程、酶工程、基因工程、细胞工程以及转基因、基因治疗、生物芯片等一大批新兴学科与技术的相继出现,不仅为临床医学诊断和防治危害人类健康的疾病,如肿瘤、心血管疾病、遗传病、脑病等开辟了广阔的应用前景,也对工农业产生了深远影响。

为适应医学发展及培养高素质人才的需要,华西医科大学生物化学教研室自1982年以来开始为全校博士和硕士研究生开设了分子生物学有关理论及实验技术的课程,受到历届研究生的欢迎,对本地区分子生物学学科的发展和技术的推广普及发挥了积极作用。本书是在原内部教材基础上,由华西医科大学有多年教学经验的教授及科研人员为主,邀请了重庆医科大学、第三军医大学、山西医科大学、昆明医学院、泸州医学院、川北医学院的同行共同编写,参与编写的人员均长期从事分子生物学教学和科研,具有丰富的教学经验及较高的研究水平。

本教材主要介绍医学分子生物学的基本理论,基本技术原理及其在医学中的应用。全书共三篇十七章,力求反映现代医学分子生物学研究的基础理论与实验技术新进展,尽力避免与本科教材的重复,并尽可能保持各编者写作风格和学术观点。本书不仅可作为高等医药院校研究生教材,亦可供七年制学生选读及普通高等院校相关专业的研究生、青年教师、临床医师、科研人员自学参考。

本书编写过程中得到华西医科大学及有关院校领导的积极支持,华西医科大学生物化学教研室、尤其是傅强博士对部分章节的校改等做了大量工作,医学分子生物学开放实验室的同志也给予了积极支持,我们对此表示衷心感谢。

由于时间仓促,本学科发展很快,我们的知识水平有限,书中难免有不当及错误之处,敬请专家与读者批评指正,以便第二版修正。

刘秉文 陈俊杰

2000年6月 成都

目 录

第一篇 蛋 白 质

第一章 蛋白质的结构和功能	(1)
第一节 组成蛋白质的氨基酸	(1)
第二节 蛋白质的一级结构	(4)
第三节 蛋白质的二级结构	(4)
第四节 蛋白质超二级结构和结构域	(9)
第五节 球状蛋白质的三级结构	(16)
第六节 蛋白质的四级结构	(18)
第七节 蛋白质空间结构的折叠	(19)
第八节 蛋白质的分子运动	(21)
第九节 蛋白质结构与功能的关系	(22)
第二章 糖蛋白、蛋白聚糖及脂蛋白	(29)
第一节 糖蛋白	(29)
第二节 蛋白聚糖	(39)
第三节 脂蛋白	(47)
第三章 细胞外基质蛋白质	(67)
第一节 胶原	(67)
第二节 细胞粘附分子	(74)
第四章 蛋白质的转运、加工与修饰	(84)
第一节 分泌性蛋白的转运及定位	(84)
第二节 细胞固有蛋白的分拣与运输	(88)
第三节 蛋白质前体的共价修饰、折叠及聚合	(91)

第二篇 细 胞

第五章 生物膜	(96)
第一节 生物膜的组成与结构	(96)
第二节 膜蛋白及膜脂的生物合成与转运	(112)

第三节 生物膜与物质转运	(114)
第四节 生物膜的制备与鉴定	(123)
第五节 生物膜与疾病	(126)
第六章 细胞信号传递	(131)
第一节 概述	(131)
第二节 受体——细胞识别与结合信息分子的蛋白质	(133)
第三节 G 蛋白	(137)
第四节 cAMP 信号系统	(145)
第五节 cGMP 信号系统	(152)
第六节 IP_3 、DG 信号系统	(156)
第七节 Ca^{2+} 信号系统	(161)
第八节 受体酪氨酸蛋白激酶信号传递	(165)
第九节 胰岛素受体信号传递	(174)
第十节 细胞因子受体的信号传递	(179)
第十一节 核受体信号传递	(182)
第十二节 NF- κ B 信号传递	(192)
第十三节 小结	(196)
第七章 细胞周期	(199)
第一节 概述	(199)
第二节 细胞周期调控	(201)
第三节 细胞周期与肿瘤	(212)
第八章 细胞凋亡	(216)
第一节 概述	(216)
第二节 细胞凋亡的基因调控	(219)
第三节 细胞凋亡与疾病	(226)

第三篇 基 因

第九章 染色质与基因表达调控	(235)
第一节 概述	(235)
第二节 染色质的基本组成	(238)
第三节 染色质的基本结构	(242)
第四节 染色质化学修饰与基因表达	(255)
第五节 顺式作用元件	(272)

第六节	反式作用因子	(278)
第七节	DNA 与蛋白质相互作用的结构特征	(287)
第八节	原核基因的转录调控	(296)
第九节	真核基因的转录调控	(304)
第十章	基因克隆	(319)
第一节	基因克隆中常用的工具酶	(319)
第二节	基因克隆中常用的载体	(327)
第三节	基因克隆的基本程序	(350)
第十一章	基因突变	(361)
第一节	基因突变的基本概念	(361)
第二节	基因突变的分类和特性	(361)
第三节	基因突变的后果	(368)
第四节	定点突变技术	(372)
第五节	基因突变的检测方法	(378)
第十二章	分子免疫学	(388)
第一节	免疫球蛋白及其基因	(388)
第二节	T 细胞抗原受体及其基因	(395)
第三节	主要组织相容性复合物及其基因	(398)
第四节	几种与免疫相关的细胞因子及其基因	(403)
第五节	DNA 免疫简介	(410)
第十三章	肿瘤相关基因	(412)
第一节	癌基因与原癌基因	(412)
第二节	抑癌基因	(423)
第十四章	基因诊断和基因治疗	(434)
第一节	基因诊断和基因治疗的基本概念	(434)
第二节	基因诊断的基本技术	(435)
第三节	基因诊断的应用	(437)
第四节	基因治疗的程序	(459)
第五节	基因治疗的策略和方法	(465)
第六节	基因治疗的现状和前景	(466)
第十五章	分子生物学常用技术	(469)
第一节	凝胶电泳	(469)
第二节	分子杂交	(474)
第三节	聚合酶链反应技术	(478)

第四节	DNA 的物理图谱	(490)
第五节	DNA 序列测定	(493)
第六节	其他	(497)
第十六章	基因组学	(504)
第一节	概述	(504)
第二节	结构基因组学	(508)
第三节	功能基因组学	(512)
第四节	基因组学与医药学	(521)
第五节	人类基因组计划数据库的利用	(528)
第十七章	蛋白质组学	(532)
第一节	蛋白质组学的历史背景及定义	(532)
第二节	蛋白质组学的研究技术	(533)
第三节	蛋白质组学研究现状	(539)
第四节	蛋白质组学相关数据库介绍	(541)
第十八章	生物信息学	(551)
第一节	生物信息学的定义	(551)
第二节	主要研究内容	(552)
第三节	生物信息学的研究方法	(555)
第四节	网络与生物技术——数据库	(555)
英汉索引		(581)
汉英索引		(593)

第一篇 蛋白质

第一章 蛋白质的结构和功能

蛋白质是细胞组分中含量最丰富、功能最复杂的生物大分子，约占人体干重的 45%。蛋白质的种类繁多，据最近人类基因组计划（Human Genome Project, HGP）的研究结果显示，虽然人基因组只有约两万六千多个基因，比原想的要少得多，但由于转录时的剪接不同，又有不同的翻译后加工修饰（post-translational modification），如糖基化（glycosylation）、磷酸化（phosphorylation）、乙酰化（acylation）、甲基化（methylation）、水解修饰、结合脂质等，所以，在人体内可能存在数十万种蛋白质。每种蛋白质各自发挥不同的功能，是各种生命活动的执行者。

蛋白质结构可分为一、二、三和四级结构等不同层次。为了便于研究蛋白质结构与功能的关系，后来又提出介于二级和三级结构之间的超二级结构（supersecondary structure）和结构域（domain）两个层次。蛋白质是由基本组成单位——氨基酸按一定顺序连接而成的链状化合物（即多肽链，polypeptide chain），因此多肽链中氨基酸的序列就是蛋白质最基本的结构，即一级结构（primary structure）。蛋白质的二、三、四级结构统称为高级结构，又称空间结构、构象（conformation）或三维结构（three-dimensional structure, 3D structure）。不同蛋白质的功能虽然直接决定于其空间结构的差异，但空间结构的形成最终还是取决于其一级结构。

第一节 组成蛋白质的氨基酸

自然界中所有生物，包括细菌、原生生物、真核生物，其蛋白质的组成都是同一套氨基酸，即由基因编码的 20 种 L- α -氨基酸，它们具有以下共同特征：①与羧基相邻的 α 碳原子（ C_α ）上都有氨基（脯氨酸除外，是亚氨基），故称 α -氨基酸；②除甘氨酸外，与 C_α 连接的 4 个原子或基团是不同的，故 C_α 为不对称（asymmetric）碳原子，或称手性（chiral）碳原子。 α -氨基酸存在 L-和 D-两种构型（configuration）的立体异构体，但只有 L-构型才出现在蛋白质中，D-型氨基酸大多数游离存在，或仅在极少的某些肽类抗生素中出现；③

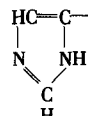
在中性水溶液中, 氨基酸的氨基和羧基都可解离, 形成两性离子 (dipolar ion, or zwitterion)。

20 种 L- α -氨基酸的侧链 (side chain, R) 不同, 按侧链的极性不同, 可将它们分为三类 (表 1-1)。

表 1-1 组成蛋白质的 20 种氨基酸

结 构 式	英 文 名	中 文 名	三 字 符 号	单 字 符 号	等 电 点 (pI)
1. 非极性疏水性氨基酸					
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	alanine	丙氨酸	Ala	A	6.00
$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	glycine	甘氨酸	Gly	G	5.97
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$	isoleucine	异亮氨酸	Ile	I	6.02
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$	leucine	亮氨酸	Leu	L	5.98
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	phenylalanine	苯丙氨酸	Phe	F	5.48
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad ^+\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	proline	脯氨酸	Pro	P	6.30
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$	valine	缬氨酸	Val	V	5.96
2. 不解离的极性氨基酸					
$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	cysteine	半胱氨酸	Cys	C	5.07
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	methionine	蛋氨酸	Met	M	5.74
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	asparagine	天冬酰胺	Asn	N	5.41
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	glutamine	谷氨酰胺	Gln	Q	5.65
$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	serine	丝氨酸	Ser	S	5.68

续 表

结 构 式	英 文 名	中 文 名	三 字 符 号	单 字 符 号	等 电 点 (pI)
$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{CH}_3^+ \text{NH}_3 \end{array}$	threonine	苏氨酸	Thr	T	5.60
 $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	tryptophan	色氨酸	Trp	W	5.89
 $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	tyrosine	酪氨酸	Tyr	Y	5.66
3. 解离的极性氨基酸					
$\begin{array}{c} \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	aspartate	天冬氨酸	Asp	D	2.97
$\begin{array}{c} \text{OOC}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	glutamate	谷氨酸	Glu	E	3.22
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	lysine	赖氨酸	Lys	K	9.74
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	arginine	精氨酸	Arg	R	10.76
 $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	histidine	组氨酸	His	H	7.59

注：各氨基酸的单字母缩写多源自其英文首字，也有的源于其发音，如 phenylalanine = 'Fenylalanine' = F, arginine = 'Rginine' = R

一、非极性疏水氨基酸

这些氨基酸的侧链是长短不同的疏水性脂肪烃或芳香烃。疏水氨基酸之间常通过疏水作用力 (hydrophobic interaction) 而聚集在一起，它们一般位于球状蛋白质的内部。

二、不解离的极性氨基酸

这些氨基酸的侧链带有极性的羟基、巯基或酰胺基团，故有亲水性，但在生理条件下一般不解离。

三、解离的极性氨基酸

天冬氨酸和谷氨酸的侧链带有羧基，可解离而带负电荷，又称为酸性氨基酸。赖氨酸的 ϵ -氨基，精氨酸的胍基和组氨酸的咪唑基都可解离而带正电荷，又称为碱性氨基酸。

第 2 和 3 类带极性的氨基酸常出现在蛋白质分子的表面，与环境中水分子形成氢键，酸

碱性基团之间还可形成离子键，因此对维持蛋白质空间构象的稳定起主要作用。同时由于其化学性质较活泼，通常也是蛋白质活性区域的主要成员。

以上 20 种由基因编码的氨基酸称为编码氨基酸 (coding amino acids)。另外，在蛋白质分子中还存在一些非编码氨基酸 (non-coding amino acids)，是在蛋白质生物合成 (即翻译) 后经过一定化学修饰形成的。例如，广泛存在于蛋白质中磷酸化的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸，它们在细胞信号传导中起重要作用；胶原蛋白中大量存在的羟脯氨酸 (hydroxyproline) 和羟赖氨酸 (hydroxyllysine) 是脯氨酸和赖氨酸残基经羟化酶 (hydroxylase) 作用进行的羟基化修饰；钙调素中的三甲基赖氨酸是赖氨酸的甲基化修饰；凝血酶原中谷氨酸的 γ -羧化；某些蛋白质的 N-末端氨基酸的乙酰化或 C-末端氨基酸的酰胺化修饰，可抑制蛋白质的水解；更多的蛋白质中氨基酸的糖基化或脂质化，使其亲水性或疏水性增大，有利于其在不同微环境下发挥其特定功能。

第二节 蛋白质的一级结构

需要指出，蛋白质的四个结构层次只是为了方便理解和讨论而人为进行的划分，只是概念性的层次 (conceptual hierarchy)。

蛋白质的一级结构 (primary structure of protein) 是指蛋白质多肽链中氨基酸的排列顺序。蛋白质的一级结构描述了多肽链中全部共价键 (主要是肽键及二硫键) 的信息。因为蛋白质分子中最多和最主要的共价键是肽键，肽键的组成和方向即代表了氨基酸的排列顺序，但除了肽键外，很多蛋白质还含有二硫键 (disulfide bond) 等其他共价键，而且这些共价键往往能决定肽链的走向以及肽链间的相对位置，因此同样属于一级结构 (primary structure)。

蛋白质分子的形成是由氨基酸间 α -氨基与 α -羧基通过脱水成肽反应而逐个连接起来的。组成多肽链的氨基酸因参与肽键形成而不再是完整的氨基酸分子，故称为氨基酸残基 (amino acid residue)。多肽链的首尾两个氨基酸残基与其他残基不同，分别含有一个游离的 α -氨基与 α -羧基，分别称为氨基末端 (amino terminal, 简称 N-末端) 和羧基末端 (carboxyl terminal, 简称 C-末端)。在一级结构的表述上，一般将 N-末端作为“头”，即第 1 个氨基酸残基。

组成蛋白质的氨基酸有 20 种，由 n 个氨基酸组成的多肽链就可能有 20^n 种序列，而一般多肽链含 300~500 个氨基酸残基，故蛋白质的氨基酸序列并由此决定具有生物学功能的结构种类几乎是无穷尽的，这也说明为什么成千上万种不同序列的蛋白质能担负起各种复杂的生物学功能。

第三节 蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构 (secondary structure) 是指多肽链的某一段肽链中，邻近氨基酸残基之间，通过氢键形成有规则重复的 (α -螺旋和 β -折叠)、部分有规则的 (β -转角和环) 或无序结构的一种局部构象。这些不同构象主要是由刚性的肽键平面及其连接 C_α 的单键旋转的二面角所引起的。

一、肽键平面和二面角

(一) 肽键平面

肽键中 C 和 N 间的键长为 0.132nm，比正常 C - N 单键的键长 0.147nm 短，比 C = N 双键的键长 0.127nm 长，故肽键具有部分双键性质，C、N 原子同它们连接的 O、H 和两个 C_α 共 6 个原子被约束在一刚性平面上，称为肽键平面或酰胺平面，又称肽单元 (peptide unit)。

在肽键平面内，两个 C_α 常为反式构型 (图 1-1)。若为顺式型，则两个 C_α 连接的两个 R 侧链间会发生空间位阻。顺式构型仅见于脯氨酸的刚性吡咯环内的亚氨基 (-NH) 和其他氨基酸残基间形成的肽键。

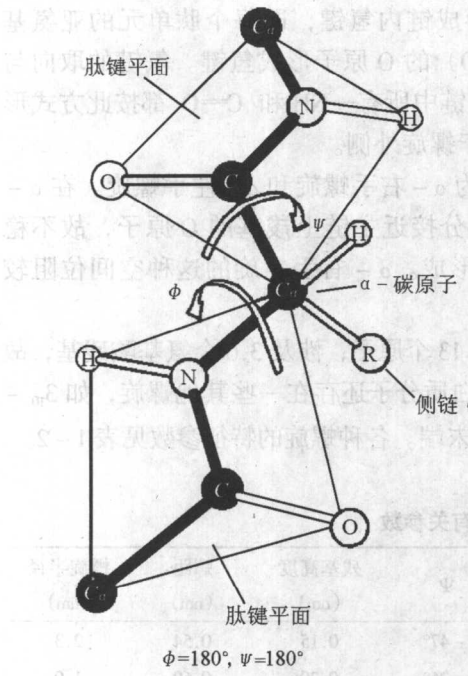


图 1-1 肽键平面完全伸展的构象

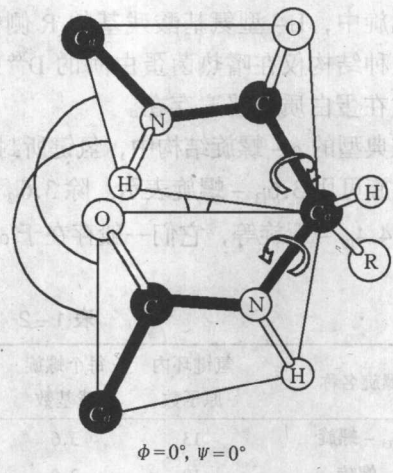


图 1-2 二面角为 0° 的构象

由于相邻肽键平面的羧基 O 原子和亚氨基 H 原子电子云重叠，这种构象实际上不可能存在。

(二) α-碳原子的二面角 (dihedral angle)

两个肽键平面的交界处是 C_α，而 C_α 分别与 N 和羧基 C 相连的键都是可旋转的单键，因此相邻肽键平面可通过 C_α 而相对旋转。其中 C_α - N 单键的旋转角度用希腊字母 φ (phi) 表示，C_α - C 单键的旋转角度用 ψ (psi) 表示。这两个角决定相邻肽键平面的空间相对位置 (即构象)，故称二面角或构象角。

二面角为 0° 的规定：当 φ 旋转键两侧的 N - C 和 C_α - C 为顺式时，φ = 0°；当 ψ 旋转键两侧的 C_α - N 和 C - N 为顺式时，ψ = 0° (图 1-2)。

二面角正负的规定：从 C_α 上看，φ 或 ψ 沿顺时针旋转的用 “+” 表示；沿逆时针旋转

的用“-”表示。

二面角的旋转，也不是完全自由的，而是受到侧链 R 的结构和性质以及肽链中 O 和 H 原子的空间位阻等影响，使形成的构象受到一定限制。

二、 α -螺旋 (α -helix)

这是 Pauling 和 Corey 首先阐明的一种蛋白质规则二级结构，故称为 α - (alpha, 希腊字母中的第一个，有第一的意思，之后又阐明了另一种，故在命名上称为 β ，所以 α - 和 β - 在这里并无其他特殊意义)。在 α -螺旋结构中，多肽链主链骨架围绕中心轴一圈一圈地螺旋上升，外观上呈棒状 (rodlike)，其结构特征是：①每个氨基酸残基沿螺旋中心轴旋转 110° 而上升 0.15nm ，螺旋每上升一圈向上平移 0.54nm (即螺距)，故每圈螺旋平均包括 3.6 个氨基酸残基；② $\phi = -57^\circ$ ， $\Psi = -47^\circ$ ；③相邻螺旋间形成链内氢键，即每个肽单元的亚氨基 ($-\text{NH}$) 的 H 原子与前方第三个肽单元上羧基 ($\text{C}=\text{O}$) 的 O 原子形成氢键。氢键的取向与螺旋中心轴几乎平行， $\text{NH}\cdots\text{O}$ 三原子在一直线上。肽链中所有一 NH 和 $\text{C}=\text{O}$ 都按此方式形成链内氢键，是维持 α -螺旋的主要力量。R 侧链位于螺旋外侧。

根据主链骨架的旋转方向不同，可把 α -螺旋分为 α -右手螺旋和 α -左手螺旋。在 α -左手螺旋中，L-型氨基酸残基的 R 侧链的原子，过分接近主链上羧基的 O 原子，故不稳定，这种结构仅在嗜热菌蛋白酶的 $\text{D}^{266}\text{NGG}^{229}$ 序列中形成。 α -右手螺旋的这种空间位阻较小，故在蛋白质中普遍存在。

在典型的 α -螺旋结构中，氢键所封闭的环内共有 13 个原子，涉及 3.6 个氨基酸残基，故这种螺旋可用 3.6_{13} -螺旋表示。除 3.6_{13} -螺旋外，蛋白质分子还存在一些其他螺旋，如 3_{10} -螺旋、 4.4_{16} -螺旋等，它们一般存在于 α -螺旋片段的末端。各种螺旋的特征参数见表 1-2。

表 1-2 α -螺旋结构的有关参数

螺旋名称	氢键环内 原子数	每个螺旋 残基数	ϕ	Ψ	残基高度 (nm)	螺距 (nm)	螺旋半径 (nm)
3.6_{13} -螺旋	13	3.6	-57°	-47°	0.15	0.54	2.3
3_{10} -螺旋	10	3.0	-49°	-26°	0.20	0.60	1.9
4.4_{16} -螺旋	16	4.4	-57°	-70°	0.12	0.51	2.8

三、 β -折叠

β -折叠是肽链主链较伸展的另一种有规则的二级结构，其特点是相邻两个肽平面间折叠 110° 成折扇状，几条肽链或同一肽链自身回折的两个 (或多个) 肽段平行排列成片层结构，所以又称 β -片层 (β -pleated sheets 或 β -sheets)。相邻肽链之间的一 NH 和 $\text{C}=\text{O}$ 形成氢键。从 N-或 C-末端同方向排列的称为顺向平行 (parallel)，反之称为反向平行 (antiparallel)。在反向平行的 β -折叠中，一个氨基酸残基的一 NH 和 $\text{C}=\text{O}$ 基团分别与相邻肽链上另一氨基酸残基的 $\text{C}=\text{O}$ 和一 NH 形成氢键；而在顺向平行 β -折叠中，一个氨基酸残基 (A) 的一 NH 与相邻肽链上另一氨基酸残基 (B) 的 $\text{C}=\text{O}$ 形成氢键，而 $\text{C}=\text{O}$ 则与相邻肽链上 B 氨基酸前的第三个氨基酸残基 (C) 的一 NH 之间形成氢键 (图 1-3)。因此，反向平行 β -折叠结构比顺向平行 β -折叠结构更为稳定，在蛋白质二级结构中占多数，两种 β -折

叠的结构特征见表 1-3。R 侧链交替位于肽平面的上方和下方，并与肽平面几乎垂直，使相邻侧链间的空间位阻尽量减少。

表 1-3 β -折叠结构的有关参数

β -折叠结构类型	ϕ	Ψ	残基间距 (nm)	残基高度 (nm)
顺向平行	-119°	$+113^\circ$	0.65	0.32
反向平行	-139°	$+135^\circ$	0.70	0.34

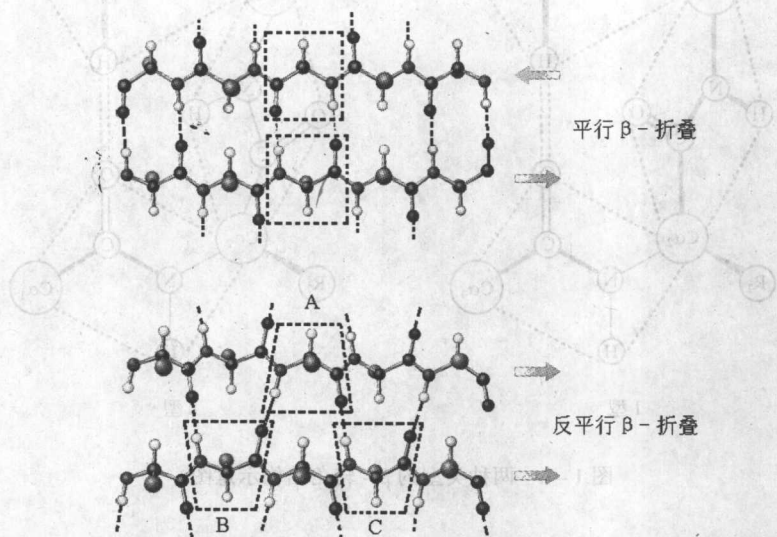


图 1-3 β -折叠结构示意图

四、 β -转角和 Ω 环的部分规则结构

在球状蛋白中，肽链通常折叠较为紧密，肽链经常发生反向回折 (reversal) 来改变肽链的走向，在蛋白质分子表面及规则的二级结构之间 (α -螺旋和 β -折叠)，局部常常存在一些部分规则的环状结构，称为 β -转角或 Ω 环，在球状蛋白中，这种结构约占 1/3 左右。

(一) β -转角 (β -turn, reverse turn, β -bend, or hairpin structure)

由 4 个氨基酸残基构成的 3 个肽单元的主链走向发生 180° 回折。第一个氨基酸残基的 $C=O$ 与第四个氨基酸残基的 $-NH$ 形成氢键。根据第二和第三个肽单元的二面角不同， β -转角又分为 I 型和 II 型 (表 1-4)。

表 1-4 β -转角的二面角

β -转角类型	ϕ_2	Ψ_2	ϕ_3	Ψ_3
I 型	-60°	-30°	-90°	0°
II 型	-60°	$+120^\circ$	$+80^\circ$	0°