

第一章 胶原蛋白的结构和功能

第一节 胶原蛋白的类型

胶原蛋白是一组由多种糖蛋白分子组成的大家族，是结缔组织的主要蛋白质成分，约占机体总蛋白的 25%。很多场合也可简称为胶原。到目前为止，至少发现了 30 余种胶原蛋白链的编码基因，这些不同的胶原蛋白链以不同的方式组合可以至少形成 16 种以上的胶原蛋白分子。16 种不同类型的胶原蛋白分子大多是由 3 条 α 链绞合而成，形似棒状。其中有的由 3 条相同的 α 链如 $[\alpha_1]_3$ 组成均相三聚体，也有的由 3 条不同的 α 链如 $[\alpha_1]_2\alpha_2$ 或 $\alpha_1\alpha_2\alpha_3$ 组成异相三聚体。 α 链的大小一般在 600~1 000 个氨基酸间变化。新的胶原蛋白链以及胶原蛋白类型正在不断地被发现。最近，在皮肤中又发现了 XVII 型胶原蛋白，在肺、肝脏、肾脏中发现了 XVIII 型胶原蛋白，在胎儿性肌肉肿细胞中发现了 XIX 型胶原蛋白。

为分别阐述各种类型胶原蛋白的组合方式及其基本结构，首先应分析胶原蛋白原始的基本结构，即前胶原蛋白的结构。前胶原蛋白的分子结构如图 1-1 所示，由 N-末端区域、螺旋区域和 C-末端区域组成，借助于前胶原蛋白氨基蛋白酶和羧基蛋白酶分别将前胶原的 N-末端和 C-末端区断裂而形成胶原蛋白。

表 1-1 列出了 18 种胶原蛋白的亚基组成、超分子结构、组织分布和功能。

一、各种类型的胶原蛋白组合方式

I 型胶原蛋白的组合方式有两种：①由 2 个 α_1 链和 1 个 α_2 链组成的异相聚合物 I 型胶原蛋白分子；②由 3 个完全相同的 α_1 链组成的均相 I 型三聚体胶原蛋白；两种组合方式都是构成直径为 67 nm

的原纤维的主要成分 但分布不同 前者主要分布于骨、角膜、皮肤和肌腱中，后者则主要位于肿瘤和皮肤中。

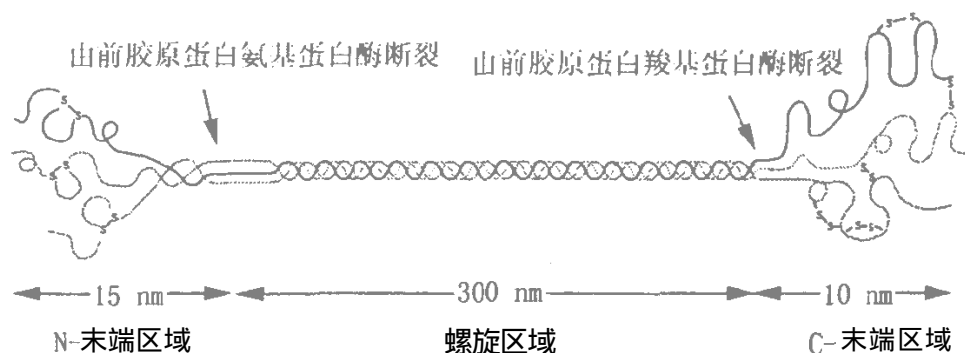


图 1-1 前胶原蛋白分子图

Ⅱ型胶原蛋白的基本结构为 3 个 α_1 链形成的均相三聚体。Ⅱ型胶原蛋白是软骨的主要胶原蛋白成分，在椎间盘以及玻璃体中也含有一定量的Ⅱ型胶原蛋白。在发育过程中的其他类型的组织中也发现有Ⅱ型胶原蛋白。Ⅱ型胶原蛋白的主要功能就是为软骨组织提供张力和承受力，以防止软骨组织在受到外力时被撕碎。Ⅱ型胶原蛋白还为软骨细胞的黏附提供基础，并参与软骨细胞表型分化的调节。

Ⅲ型胶原蛋白也是由 3 个 α_1 链组成 但它是皮肤和血管组织的主要纤维胶原蛋白。这些组织中还含有 I 型胶原蛋白。Ⅲ型胶原蛋白纤维层一般都很薄，因而是一些顺应性组织的纤维组成成分。

Ⅳ型胶原蛋白是基底膜中主要的胶原蛋白，由 $\alpha_1 \sim \alpha_6$ 等 6 种胶原蛋白单体链中的 3 个组成 1 个胶原蛋白三聚体分子。Ⅳ型胶原蛋白分子结构中含有一段很长的三螺旋位点结构 其中含有大约 20 个较短的序列结构，因此这一段螺旋结构序列是不连续的。不连续的三螺旋结构的短序列，为这种紧密的螺旋结构提供了可塑性。Ⅳ型胶原蛋白通过 4 个亚基之间的反平行作用以及氨基末端广泛的二硫键的形成 构成 7S 位点，同时通过两个分子之间羧基末端非胶原蛋白位点 1(NC1) 之间的相互作用 以及随后的装配 形成Ⅳ型胶原

表 1-1 18 种不同类型胶原蛋白的组成、结构及组织分布

胶原	亚基	染色体	亚基组成	分子聚集体组成	组织分布	功 能
I	α_1	17	$[\alpha_1]_2\alpha_2$	大直径交叉条状纤维	骨、角膜、皮肤、肌腱肿	支撑纤维
	α_2	7	$[\alpha_1]_3$		瘤、皮肤	
II	α_1	12	$[\alpha_1]_3$	小直径交叉条状纤维	透明软骨、玻璃体	支撑纤维
III	α_1	2	$[\alpha_1]_3$	小直径交叉条状纤维	皮肤、肺、动脉、肾、子宫	小的支撑纤维
IV	α_1	13	$[\alpha_1]_3$	非纤维网状结构	基底膜	网状支架
	α_2	13	$[\alpha_1]_2\alpha_2$			控制多功能的细胞
	α_3	2	$[\alpha_1]_2\alpha_3$			结合部位
	α_4	2	$[\alpha_1]_2\alpha_4$			
	α_5	X	$[\alpha_1]_2\alpha_5$			
	α_6	X				
V	α_1	9	$[\alpha_1]_2\alpha_2$	或交叉小直径纤维、或	结缔组织、大量存在	小的支撑细胞周纤维
	α_2	2	$\alpha_1\alpha_2\alpha_3$	和 XI 型链形成分子	血管化组织和角膜基质	可能是 I 型胶原分子
	α_3		$[\alpha_1]_3$			的核心
VI	α_1	21	$\alpha_1\alpha_2\alpha_3$	念珠状小纤维	除基底膜外的所有结缔	可能是主要的胶原纤
	α_2	21			组织	维和细胞界面
	α_3	2				

(续 表)

胶原	亚基	染色体	亚基组成	分子聚集体组成	组织分布	功 能
VI	α_1	3	$[\alpha_1]_3$	锚定纤维	皮肤的下基底层	固定表皮细胞在基质下
VII	α_1		$[\alpha_1]_2\alpha_2$	非纤维网状结构	培养内皮细胞、巩膜、 后弹性层、软骨膜等	
IX	α_2				透明软骨、玻璃体	和II型胶原结合,并使II 型胶原纤维和软骨蛋白 聚糖相互作用
	α_1	6	$\alpha_1\alpha_2\alpha_3$	FACIT		软骨发育
	α_2	1				可能是II型胶原控制纤 维直径的核心
X	α_3					
	α_1	6	$[\alpha_1]_3$	非纤维网状结构	肥大软骨	
XI	α_1	6	$\alpha_1\alpha_2\alpha_3$	或小直径交叉纤维 或和XI型链形成分 子	透明软骨、玻璃体	
	α_2	12				
	α_3					
XII	α_1	6	$[\alpha_1]_3$	FACIT	皮肤、胚胎腱、牙周韧带	和I型胶原结合
XIII	α_1	10	$[\alpha_1]_3$		内皮细胞、表皮	
XIV	α_1		$[\alpha_1]_3$	可能是FACIT	胎儿皮肤和肌腱	可能与XII型胶原相似
XV	α_1	9	$[\alpha_1]_3$		成纤维细胞、子宫内膜	
XVI	α_1	1	$[\alpha_1]_3$	FACIT	心脏、肺、胰腺、胎盘	
XVII	α_1				皮肤表皮和内皮连接	基底细胞与基质结合
XVIII	α_1				肺、肝、肾	

注: FACIT 为不连续三螺旋结构的纤维相关胶原蛋白

蛋白的特殊结构，即网状结构。这种网状结构的Ⅳ型胶原蛋白与其他基底膜的组成成分如层粘连蛋白、粘连蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖分子等通过一种自身组装的过程，构成一种较为有序的结构形式。另外，这种网状结构的基底膜还具有过滤功能。Ⅳ型胶原蛋白只存在基底膜结构中。

Ⅴ型胶原蛋白从数量上讲仅占纤维胶原的少数，与Ⅰ型胶原蛋白、Ⅲ型胶原蛋白形成混合型纤维，也可能与Ⅺ型和ⅩⅣ型胶原形成混合型纤维。Ⅴ型胶原蛋白有均相三聚体以及异相三聚体两种不同的存在方式由2个 α_1 链与1个 α_2 链组成的异相三聚体结构是Ⅴ型胶原蛋白的主要存在方式。Ⅴ型胶原蛋白主要分布在骨、肌腱、角膜、皮肤、血管以及更为顺应性的组织中如肝、肺和胎盘组织等。

Ⅵ型胶原蛋白的主要结构形式是由 α_1 、 α_2 、 α_3 各1条链组成的异相三聚体分子，它是一种含有较短的胶原蛋白中心位点结构的基本胶原糖蛋白分子。这一类型的胶原糖蛋白几乎在所有类型的结缔组织中都有分布。其结构形式是直径为5 nm的微原纤维的超分子结构。

Ⅶ型胶原蛋白也是由3个 α_1 链组成的均相三聚体形式。Ⅶ型胶原蛋白是最大的胶原蛋白类型之一，其分布具有高度的组织特异性。Ⅶ型胶原蛋白是一种锚定纤维，可以将基底膜紧紧固定在基质层上，使基底膜与基质组织相连。最具有说服力的是上皮组织，如表皮和肠道的黏膜下组织等。

Ⅷ型胶原蛋白是一种由2个 α_1 链与1个 α_2 链构成的异相三聚体形式的结构。Ⅷ型胶原蛋白是角膜内皮细胞的基底膜，即地塞麦膜的主要组成成分。而血管内皮细胞、上皮细胞以及其他组织上皮及间质细胞也都能合成一定量的Ⅷ型胶原蛋白。Ⅷ型胶原蛋白可以形成六边晶格结构，这是地塞麦膜的一种特征性膜结构。

Ⅸ型胶原蛋白是一种由 α_1 、 α_2 和 α_3 3个不同的链通过链间的二硫键连接而成的三聚体形式的胶原蛋白分子。Ⅸ型胶原蛋白与Ⅺ、ⅩⅣ和ⅩⅥ胶原蛋白组成一个不连续三螺旋结构的纤维相关胶原蛋白

(FACIT) 的大家族。Ⅸ型胶原蛋白与Ⅱ型胶原蛋白的表面具有特殊的关系 参与Ⅱ型胶原蛋白的形成。在软骨、脊柱间隙以及玻璃体中都有Ⅸ型胶原蛋白的存在。Ⅸ型胶原蛋白除了与Ⅱ型胶原蛋白形成胶原蛋白纤维丝外，还与其他基质大分子形成桥状胶原蛋白纤维丝。

X型胶原蛋白是由 3 个相同的 α_1 链组成的均相三聚体形式的胶原蛋白分子。X型胶原蛋白是一种短链胶原蛋白，在胚胎发育的不同阶段，在不同的组织类型中具有不同的表达。在软骨形成过程中 软骨细胞有较高水平的 X型胶原蛋白的表达 因而 X型胶原蛋白的表达具有较为严格的组织细胞特异性。

XI型胶原蛋白从数量上来说仅占胶原蛋白总数的极少部分。在软骨组织中，XI型胶原蛋白与Ⅱ、Ⅸ型胶原蛋白形成异种纤维。 α_1 、 α_2 和 α_3 各 1 条链组成 XI型胶原蛋白的异相三聚体形式，也可能还存在着其他的结构形式。

XII型胶原蛋白是由 3 个相同的 α_1 链借助二硫键而形成的均相三聚体分子结构。XII型胶原蛋白与Ⅸ、XIV、XVI型胶原蛋白都属于 FACIT 家族的成员。XII型胶原蛋白主要存在于富含Ⅰ型胶原蛋白的组织中。最近发现 含有Ⅱ型胶原蛋白的软骨组织中 也有 XII型胶原蛋白的存在。

XIII型胶原蛋白可能是一种由 3 个 α_1 链构成的均相三聚体，但是否还存在着基因转录物的剪切、加工尚不得而知。XIII型胶原蛋白是一种短链、非纤维性胶原蛋白分子 在皮肤、小肠、胎盘、骨、软骨和横纹肌中都有分布。

XIV型胶原蛋白是一种由 3 个相同的 α_1 链组成的均相三聚体结构，各条链之间以二硫键相连接。XIV型胶原蛋白也是 FACIT 家族中的一个成员。XIV型胶原蛋白主要存在于富含Ⅰ型胶原蛋白的组织中 但近来在含有Ⅱ型胶原蛋白的软骨组织中也发现了 XIV型胶原蛋白的存在。

XV型胶原蛋白是一种由 3 个相同的 α_1 链组成的均相三聚体，

α_1 链的 cDNA 以及基因组 DNA 已克隆成功，但其蛋白质分子还没有详细的研究资料。

XVI 型胶原蛋白是由 3 个相同的 α_1 链组成， α_1 链的 cDNA 已克隆化，似乎是 FACIT 家族的一个成员。在人皮肤、肺成纤维细胞、角质细胞、动脉平滑肌细胞和羊膜细胞中都有表达。

目前可以将胶原蛋白分子分成 3 种大的类型：间质型胶原蛋白分子、基底膜胶原蛋白和细胞周胶原蛋白。间质型胶原蛋白分子占整个机体胶原的绝大部分，包括 I、II、III 型胶原蛋白分子。图 1-2

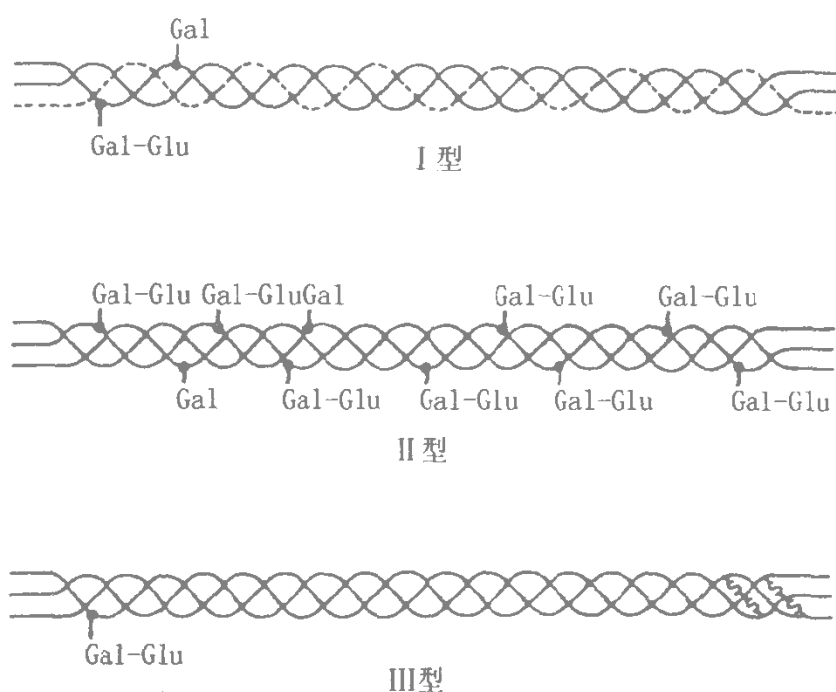


图 1-2 3 种间质型胶原蛋白的简图

为 3 种间质型胶原蛋白分子的简图。以基底膜胶原蛋白分子仅仅由单一型的链组成的观念为依据，基底膜胶原蛋白通常是指 IV 型胶原蛋白。但最近对从上皮基底膜分离的胶原蛋白成分的研究显示至少存在两种不同类型的胶原链，即 α_1 和 α_2 。与组成间质胶原蛋白的链

相比较 α_1 和 α_2 表现出几个独特的组合特性。这些特性中最惊人的是每个链的丙氨酰残基的量大大减少，而疏水的氨基酸的量急剧增加。从基底膜制品中分离出的胶原蛋白组分中， α_1 链占了一半 即表明 α_1 链广泛分布在各种基底膜中。细胞周胶原蛋白通常是指 V 型胶原蛋白 均含有 3 种不同的胶原蛋白链 即 α_1 、 α_2 和 α_3 它们与许多的分子种类的形成有关。与间质胶原蛋白相比，V 型胶原蛋白链也表现出几个不同的组合特征。实际上，它们与基底膜胶原蛋白链相似 但能迅速地被辨认。

二、经典的纤维形成胶原蛋白

I、II 和 III 型胶原蛋白也称为经典的纤维形成胶原蛋白 估计大约占体内总胶原蛋白的 80%~90%。这 3 种胶原蛋白在细胞内由前体形式的前胶原蛋白合成，形成交叉的纹状原纤维。所有的胶原蛋白共同拥有 1 个三螺旋区 这个区的每 1 条链大约含有 1 000 个氨基酸 其长度大约是 300 nm。结构中形成三螺旋的序列是连续分布的 两端都是非螺旋结构位点，即多肽前体区。在纤维形成过程中，在 N-或 C-蛋白酶的作用下两端的多肽前体序列被水解，形成以三螺旋结构区为主，仅有较短的非螺旋结构区。胶原蛋白链的单体分子可以自发地形成纤维结构，每个单体分子中有 234 个氨基酸残基参与多聚体的形成，使其与相邻的单体分子之间产生最大的静电与疏水作用效果。这一结构方式还使得赖氨酸/羟赖氨酸残基之间 无论是在螺旋结构区还是非螺旋结构区 相距不到 0.4 D (一个 D 相当于 67 nm)，使这些氨基酸残基之间形成稳定的共价交联。非螺旋区的 ϵ -NH₂ 基团在赖氨酰氧化酶的催化作用下发生氧化，螺旋区的 ϵ -NH₂ 与醛基缩合为希夫碱基。双功能交联与另外的赖氨酸/羟赖氨酸或组氨酸残基进行缩合，形成更为成熟的三功能交联。V 型和 VI 型胶原蛋白虽然也划分为纤维胶原，但也只是从其结构序列与 I、II、III 型胶原蛋白分子结构的同源性角度来划分的。所有其他类型的胶原蛋白分子无论是其结构还是在细胞外基质中组合的方式，都有显著

的差别。最近的研究表明，或许不存在什么 I、II 或 III 型胶原蛋白纤维，因为有些胶原蛋白是由不同的胶原蛋白链组合而成的异形分子，甚至 I 和 II 型胶原分子中发现有 V 型和 XI 型胶原蛋白链的掺入。IX、XII 和 XIV 型胶原蛋白只是结合在纤维表面上对于胶原蛋白的反应性质具有修饰作用，因而成为不连续三螺旋结构的纤维相关胶原蛋白。

纤维形成胶原蛋白的三螺旋结构大约长 300 nm。非原纤维形成胶原蛋白与原纤维形成胶原蛋白连接或者形成孤立的微原纤网状结构。这些胶原蛋白分子具有不同长度的三螺旋结构序列，它们被较大的非胶原蛋白序列所间断。新型的胶原蛋白与非原纤维形成胶原蛋白相似，因为它们均由被非三螺旋区分离的三螺旋区组成。

纤维形成胶原蛋白与其他类型的胶原蛋白之间存在着两种类型的相互关系。但其他类型的胶原蛋白无论是结合在纤维形成胶原蛋白的表面还是其结构内部，都将改变纤维形成胶原蛋白的反应性质和能力。其他类型的胶原蛋白对于纤维形成胶原蛋白的影响，也随着组织类型的不同而有差异。即使是同一类型的组织中，在不同的发育阶段，其影响也是不同的。另外，还有一些类型的胶原蛋白分子形成不同的结构形式。如 IV 型胶原蛋白参与三维网状结构的形成，VI 型胶原蛋白形成串珠状纤维结构，VII 型胶原蛋白形成反平行二聚体形式的锚定纤维结构，VIII 型胶原蛋白则与六边晶格结构的形成有关。

第二节 胶原蛋白的结构

胶原蛋白是细胞外基质的结构蛋白质，其分子在细胞外基质中聚集为超分子结构。胶原蛋白是一类蛋白质家族，现已发现 16 种以上不同类型的胶原蛋白。I 型、II 型、III 型以及 IV 型胶原蛋白是通过蛋白质水平上的一级结构分析发现的，其他则是通过在核酸水平上的胶原域的相似性分析发现的。

胶原蛋白与其他蛋白质一样 也是由 α -氨基酸组成的。各种蛋白质一般都由 20 种不同氨基酸组合而成，胶原蛋白也是如此。表 1-2列出了人体胶原链的氨基酸组成，所有的值是通过有限的胃蛋白酶消化，从溶液中得到的胶原链的值。从表 1-2 可见胶原蛋白的氨基酸组成有如下特点：甘氨酸含量几乎占了 $1/3$ 胶原蛋白中存在羟赖氨酸和羟脯氨酸，而其他蛋白质中不存在羟赖氨酸，也很少有羟脯氨酸；胶原蛋白中脯氨酸和羟脯氨酸的含量是其他所有蛋白质中最高的。

胶原蛋白也和其他蛋白质一样，具有 1~4 级结构。胶原蛋白的四级结构 对它的分子大小、形状、化学反应性、生物学功能等起着决定性的作用。

一、一级结构

一级结构，亦称化学结构，揭示的是某种蛋白质中有多少种氨基酸，每种氨基酸有多少个，这些氨基酸是怎样连接成多肽链的。氨基酸排列成多肽链，除了排列顺序外，还有一个多肽链之间的连接。胶原蛋白分子中的具有 α 链组成的三螺旋构象被称作“胶原域”胶原蛋白分子中至少应有一个胶原域。

在大多数蛋白质的同一条多肽链中，氨基酸一般不会有周期性的重复序列 但胶原蛋白的胶原域中却有“甘氨酸-脯氨酸-羟脯氨酸”或“甘氨酸-脯氨酸-X’和甘氨酸-X-Y”(X、Y 代表除甘氨酸和脯氨酸以外的其他任何氨基酸残基) 这样一些三肽的重复序列存在。图 1-3 列出了甘氨酸、脯氨酸和 4-羟脯氨酸的基本结构。“甘氨酸-脯氨酸-X’三肽的数量为全部三肽总和的将近 $1/3$ 。这种三肽重复序列对胶原蛋白的结构起着重大的作用。例如 I~III 型、V 和 XI 型胶原蛋白均属于纤维形成胶原蛋白，它们分子中的胶原域是由长而连续的三螺旋构成，而其他非纤维形成胶原蛋白的胶原域中的三螺旋是不连续的，至少存在 1 个中断处。这个中断处就在三肽重复顺序中 不是“甘氨酸-X-Y”而是“甘氨酸-X-甘氨酸-X-Y”或“甘氨酸-X-Y-X-Y”。

表 1-2 人体胶原链的氨基酸组成(残基/1 000 个残基)

氨基酸	$\alpha_1(\text{I})^a$	$\alpha_2(\text{I})^a$	$\alpha_1(\text{II})^b$	$\alpha_1(\text{III})^c$	$\text{C or } \alpha_1(\text{IV})^d$	$\text{D or } \alpha_1(\text{IV})^d$	$\alpha\text{A or } \alpha_2(\text{V})^e$	$\alpha\text{B or } \alpha_1(\text{V})^e$	$\alpha\text{C or } \alpha_3(\text{V})^f$
3-羟脯氨酸	1	1	2	0	1	1	3	5	1
4-羟脯氨酸	108	93	97	125	122	110	106	110	91
氨基丁二酸	42	44	43	42	45	49	50	49	42
苏氨酸	16	19	23	13	19	30	29	21	19
丝氨酸	34	30	25	39	38	30	34	23	34
谷氨酸	73	68	89	71	78	65	89	100	97
脯氨酸	124	113	120	107	85	73	107	130	98
甘氨酸	333	338	333	350	334	324	331	332	330
丙氨酸	115	102	103	96	30	47	54	39	49
胱氨酸	0	0	0	2	0	2	0	0	1
缬氨酸	21	35	18	14	33	27	27	17	29
蛋氨酸	7	5	10	8	15	14	11	9	8
异白氨酸	6	14	9	13	32	38	15	17	20
白氨酸	19	30	26	22	52	56	37	36	56
酪氨酸	1	4	2	3	5	7	2	4	2
苯丙氨酸	12	12	13	8	27	36	11	12	9
羟赖氨酸	9	12	20	5	50	36	23	36	43

(续 表)

氨基酸	$\alpha_1(I)^a$	$\alpha_2(I)^a$	$\alpha_1(II)^b$	$\alpha_1(III)^c$	$C\alpha\alpha_1(IV)^d$	$D\alpha\alpha_1(IV)^d$	$\alpha A\alpha\alpha_2(V)^e$	$\alpha B\alpha\alpha_1(V)^e$	$\alpha C\alpha\alpha_3(V)^f$
赖氨酸	26	18	15	30	6	7	13	14	15
组氨酸	3	12	2	6	6	6	10	6	14
精氨酸	50	50	50	46	22	42	48	40	42
总数	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000
Gal- 羟赖氨酸	1	1	4	-	2	2	3	5	7
Glc-Gal- 羟赖氨酸	1	2	12	-	44	29	5	29	17

注: a 来自胎盘 I 型胶原的链; b 来自婴儿脬的 II 型胶原; c 来自于 Chung 和 Miller 的资料; d 来自于 Kresina 和 Miller 的资料; e 来自于 Cheng, Rhodes 和 Miller 的资料; f 来自于 Sage 和 Bornstein 的资料

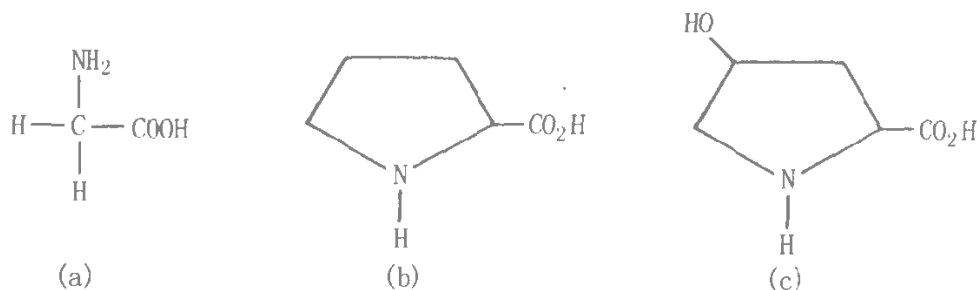


图 1-3 (a) 甘氨酸、(b) 脯氨酸和 (c) 4-羟脯氨酸的基本结构

二、二级结构

蛋白质的二级结构是指其多肽链主链骨架中的若干肽段所形成的有规则的空间排布 (α -螺旋、 β -折叠、 β -转角) 或无规则的空间排布 (如无规则卷曲)。图 1-4 是胶原蛋白的螺旋结构图。

胶原蛋白的二级结构是由 3 条肽链组成的三螺旋结构。在这种超螺旋体中的每一股又是一种特殊的左手螺旋体，它与 α -螺旋体不同，超螺旋体中各条链借助甘氨酸残基的肽键之间形成的氢键交联在一起。

胶原蛋白的基本结构单位是原胶原蛋白分子，基本结构单位直径 15×10^{-10} m，长 2800×10^{-10} m，相对分子质量约 300 000。这些基本结构单位头尾相连，并排成束，形成胶原纤维。胶原蛋白的二级结构直接关系到它在体内执行的功能。

三、三级结构

二级结构是描述胶原肽链的主链骨架的构象，而三级结构则描述了整个肽链，包括主、侧链在内的空间排布。胶原的三级结构是由 3 条螺旋链拧成的一股绳状的右手螺旋。三级结构主要揭示蛋白质分子中肽链之间的次级键的作用，也就是氨基酸残基侧链的极性基团产生的离子键、氢键和范德华力和非极性基团产生的疏水键、范德华力等作用，使三级结构得以保持稳定。除了这些次级键外，胶原分子内和分子间还有 3 种交联形式：醇醛缩合交联、醛胺缩合交联、醛醇组氨酸交联。这 3 种交联把胶原的 2 条肽链、3 条肽链牢固地连

接起来，使胶原具有很高的抗张强度。

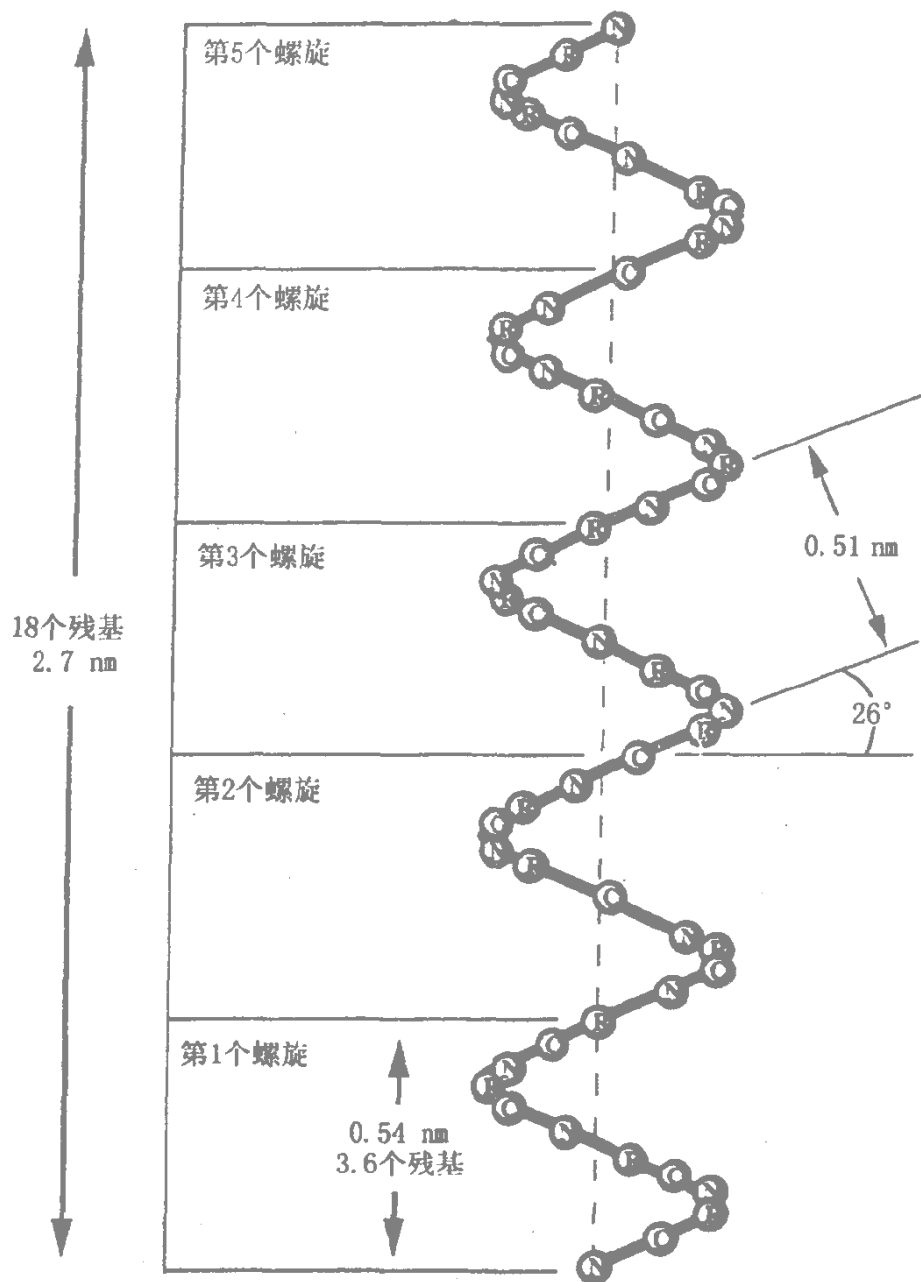


图 1-4 胶原蛋白的螺旋结构图

α -螺旋的结构特征是每个螺旋的螺距为 0.54 nm 含有 3.6 个氨基酸残基 (R 基团)，这与全部的 5 个螺旋含有 18 个残基是一致的。

胶原的三级结构是由 3 条螺旋拧成的一股绳状的右手复合螺旋 其中 2 条螺旋在前,1 条螺旋在后。

四、四级结构

蛋白质分子中每个具有三级结构的多肽链单位称为蛋白质的亚基 蛋白质的四级结构指的是各个亚基的空间排布、亚基间的相互作用与接触部位的布局,不包括亚基自身的构象。

五、三螺旋结构

所有胶原蛋白最普遍的结构特征是三螺旋结构。胶原的三螺旋结构是由 3 条 α 链多肽组成的,每一条胶原链都是左手螺旋构型,3 条左手螺旋链又相互缠绕成右手螺旋结构,即超螺旋结构。单个的 α 链是胶原的基本单元 含有 1 个或多个多肽片段甘氨酸-X-Y(Gly-X-Y)形成具有 1 个或多个非三螺旋组分的三螺旋结构(图 1-5)。在胶原链的三螺旋结构中 每 3 个氨基酸残基就有 1 个甘氨酸残基(Gly-X-Y),因为在所有的氨基酸残基中只有甘氨酸残基的侧链较短 三螺旋结构的中心只能容纳甘氨酸残基 而没有足够的空间容纳其他的氨基酸残基,同时也不至于影响三螺旋结构的形成。而 X 和 Y 位点上的氨基酸残基 20%~22% 是亚氨基氨基酸,即脯氨酸和羟脯氨酸残基,而羟脯氨酸中的羟基对于氢键的形成以及三螺旋结构的稳定性都是必需的。螺旋和非螺旋结构区赖氨酸和羟赖氨酸残基的共价交联,对于胶原分子内部不同结构部分之间或胶原超分子结构中胶原与其他成分间形成的稳定结构来说都是重要的。羟赖氨酸残基位点还是潜在的糖基化位点,可以发生半乳糖化或葡糖半乳糖化。不同类型的胶原蛋白分子中羟赖氨酸/赖氨酸比率以及羟赖氨酸位点糖基化的程度是不同的 即使是同一种胶原 在不同组织及不同的生命阶段中也是不同的。不同的三螺旋结构的长度不同,或者被连续型结构 或者被非螺旋结构所分割。

对胶原结构的了解通常来自于对它的氨基酸组成、从胶原中得到的多肽的结构、胶原纤维的 X 射线衍射图的分析的早期研究。用

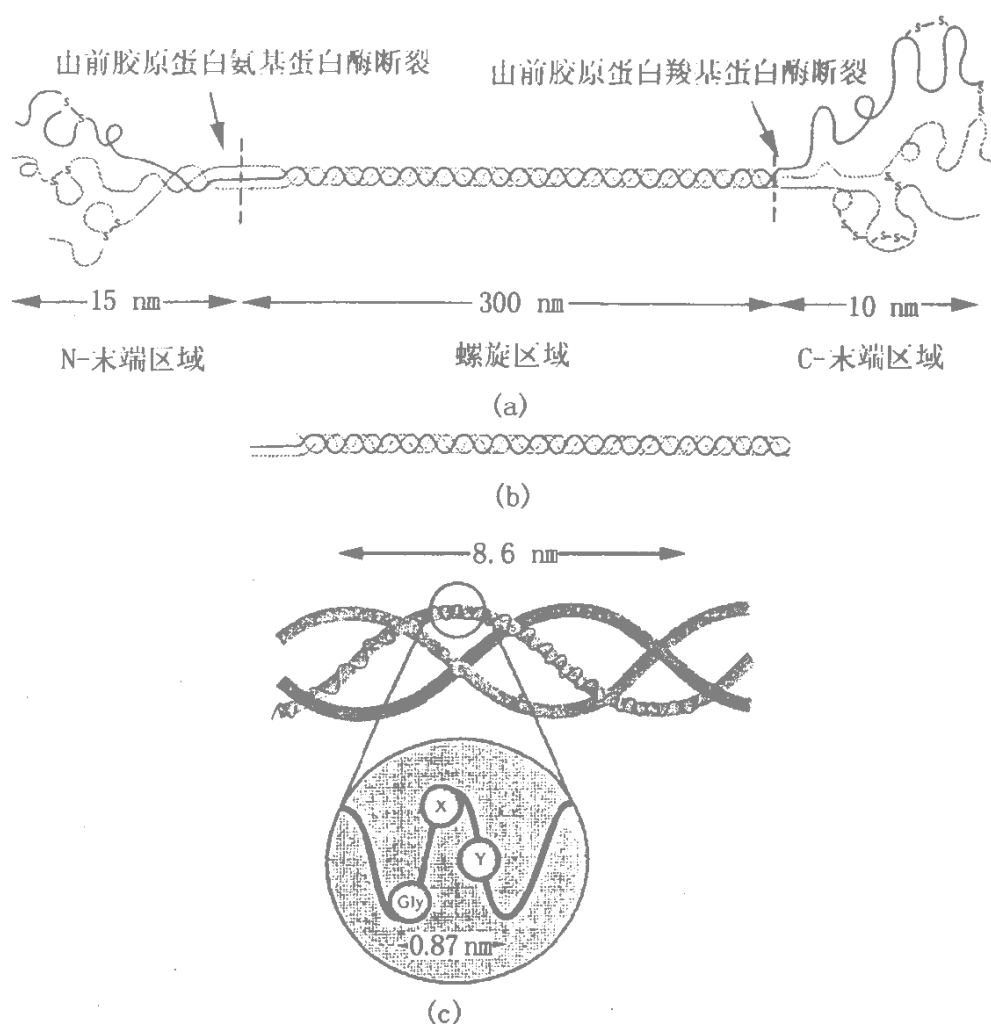


图 1-5 胶原蛋白的分子结构

(a)为前胶原分子结构；(b)为胶原蛋白分子结构；(c)为胶原蛋白的三螺旋结构。图(c)显示了胶原的三螺旋部分结构，在纤维状胶原中三螺旋结构大约长 300 nm 在非纤维状胶原中三螺旋结构与其他组分连接。

酸水解胶原蛋白后测定甘氨酸含量，大约占氨基酸残基的 33%，脯氨酸和羟脯氨酸一起占氨基酸残基的 25%。在 20 世纪 50 年代早期已证明组成胶原蛋白的二肽大部分是甘氨酸-脯氨酸和羟脯氨酸-甘氨酸。这个观察结果产生了这样一个假说：即在胶原结构中每 3 个残基就有 1 个是甘氨酸。X 射线衍射图的研究也是了解胶原蛋白

结构的一个重要证据。早在 1940 年以前,生物物理学家就用 X 射线来研究含有定向胶原纤维的肌腱和组织。1954 年,Ramachandran 和 Kartha 提出了由 3 个平行链连接形成的圆柱模型,这个模型被装配成六角形排列。1 年以后,Ramachandran 和 Kartha 修改了这个模型在 1 个单一的链的每 3 个残基中增加 1 个 36° 的附加的右手螺旋(图 1-6)发现所有的甘氨酸都在 C-1 位置上,因为它是三螺旋结构中心区能惟一容纳的氨基酸残基。后来,Ramachandran 及其合作者在研究中指出 3 条链在右手超螺旋结构中相互缠绕。在随后的 40 年内对这个结构进行了进一步的研究。现在我们知道羟脯氨酸通过借助于水分子形成氢键或通过 3 个氨基酸组内的 1 条链的羧基和另 1 条链的酰胺氢间直接形成氢键来稳定分子(图 1-7)。该图显示在链 A 的位置 4 的酰胺氢和链 B 的位置 2 的羧基氧间的氢键。当羟脯氨酸存在链 A 的位置 1 的羧基氧和链 B 的位置 2 的酰胺氢间的 A 链的位置 3 上时将存在 A 的第 2 个水合氢键。

六、纤维形成胶原的结构

I、II 和 III 型胶原是所谓经典的纤维形成胶原,占体内总胶原的 80%~90%。它们形成纤维性网状结构,防止大多数组织过早的力学破坏。这 3 种胶原在细胞内以前体形式的前胶原合成,结构中形成三螺旋结构的序列是连续分布的,它们由大约 1 000 个 Gly-X-Y 形式的氨基酸组成,在这些序列的两端都是非螺旋结构位点,即多肽前体区。胶原的三螺旋结构后来在组织中捆扎成 $1/4$ 交叉结构以形成特殊的 D-间隙原纤维如图 1-8 所示。这些纤维的直径从角膜的 20 nm 到腱的 100 nm 以上。在腱中,胶原原纤维被捆扎成沿着腱轴排列的原纤维束。在皮肤中,I 和 III 胶原原纤维形成一个沿着力的方向排列胶原原纤维的无纺布网状结构。在软骨中,II 型胶原原纤维形成平行于表面顶层的定向的网状结构而在较深的区域它们与表面垂直。