

第三章 蛋白质

- 一. 蛋白质概述 ✓
- 二. 氨基酸 (重点) ✓
- 三. 多肽 (重点) ✓
- 四. 蛋白质的结构 (重点) ✓
- 五. 蛋白质结构与功能 (重点) ←....
- 六. 蛋白质的性质 (重点)
- 七. 蛋白质的分离纯化与鉴定 (重点)

PDB应用培训
林钰薇师姐
第2节课后半截

上次课内容回顾

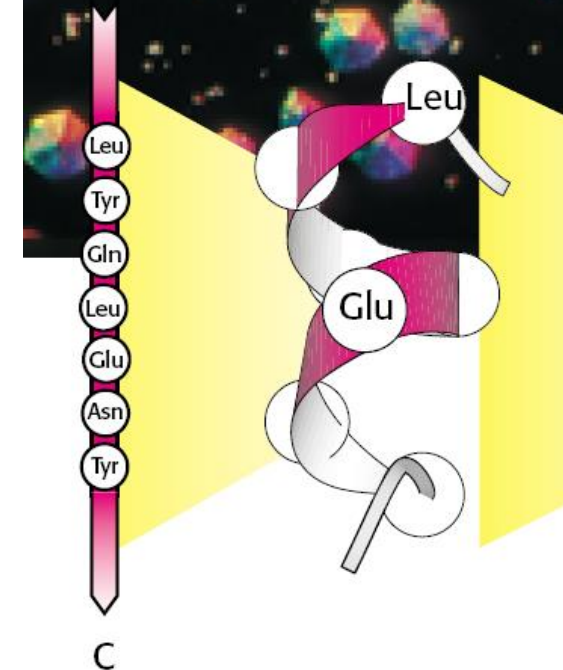
四. 蛋白质的结构

--- 蛋白质的一级结构

- 一级结构研究先进技术（质谱测序、DNA重组）

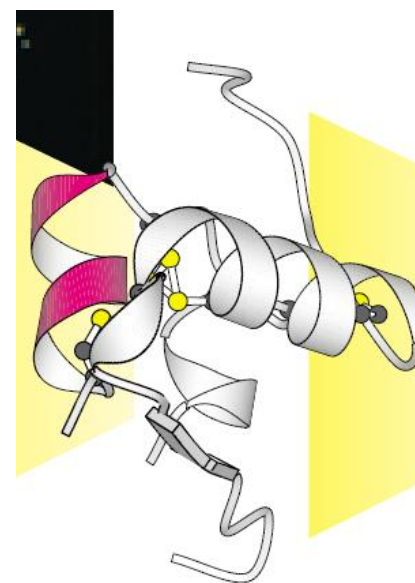
--- 蛋白质的二、三、四级结构

- 典型二级结构的特征
- 二、三、四级结构定义及维系的力
- 三级结构测定方法
- 四级结构的优越性

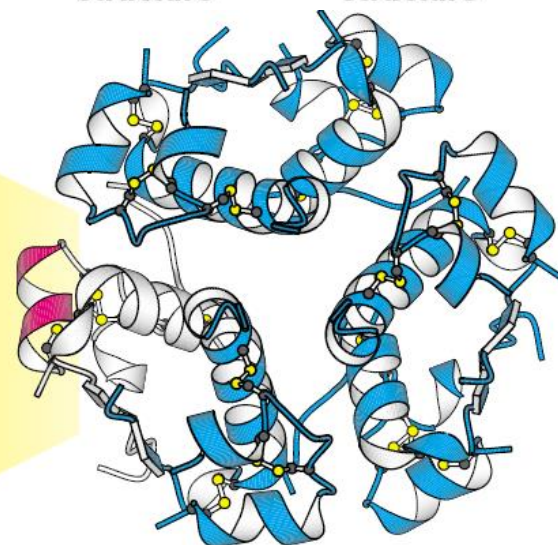


Primary structure

Secondary structure



Tertiary structure



Quaternary structure

五、蛋白质结构与功能

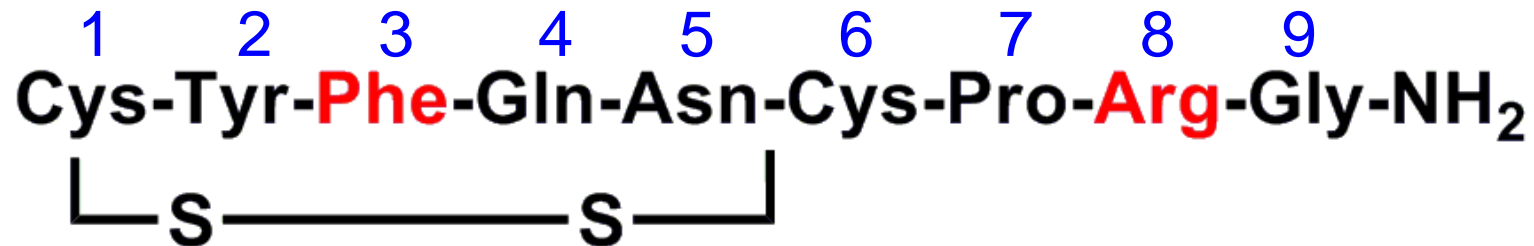
- (一) 蛋白质一级结构与功能的关系
- (二) 蛋白质空间结构与功能的关系
- (三) 蛋白质的分类
- (四) 几种蛋白质的结构与功能



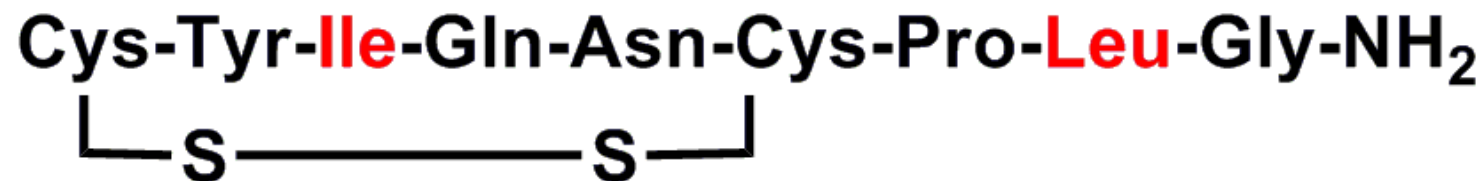
(一) 蛋白质一级结构与功能关系

1. 一级结构不同，生物学功能可能不同。

升压素
vasopressin



催产素
oxytocin



2. 一级结构中“关键”部分相同，其功能基本相同。

促肾上腺皮质激素 (ACTH)

人、猪、牛均为39肽，1 - 24相同，25 - 33不同。

来源	人	猪	牛
31位	Ser	Leu	Ser
33位	Glu	Glu	Gln

促肾上腺皮质激素 (ACTH)

实验结果



- 相同的生化功能
- N-Ser → **Ac**-N-Ser, 3.5% 原活性
- 切去25—39, 活性完全保持

→ 结论? 活性物质化学合成设想?

1 ————— 24 ————— 33 — 39



活性必需部分



种属特异性

化学合成仅需合成活性必需部分

3. 一级结构中“关键”部分发生变化，其功能也发生改变。

■ 蛋白质工程 (Proteins technology)

手段:

--- 基因定点突变技术改变蛋白质功能

A designed heme-[4Fe-4S] metalloenzyme catalyzes sulfite reduction like the native enzyme

Science 2018, 361, 1098-1101, DOI: 10.1126/science.aat8474

--- 化学修饰改变蛋白质功能

应用:

--- 多肽类新药研究

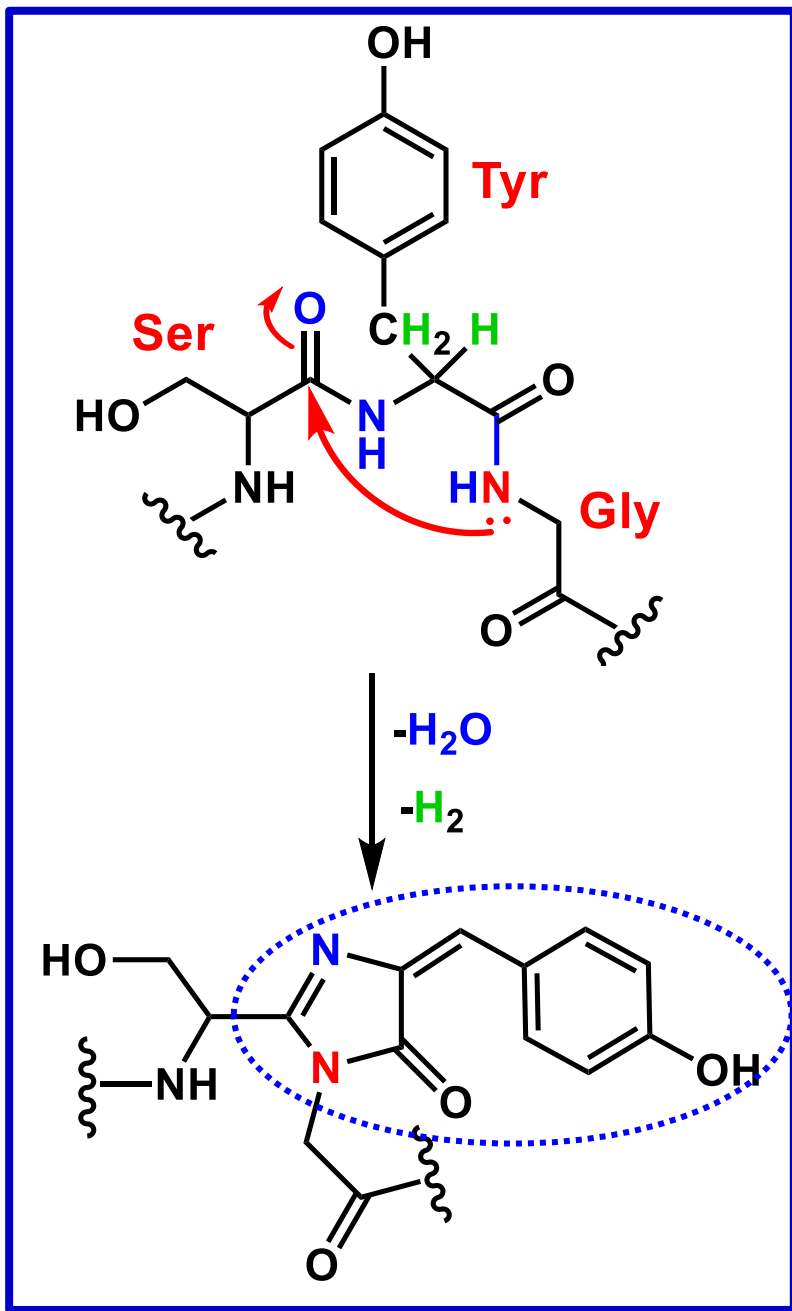
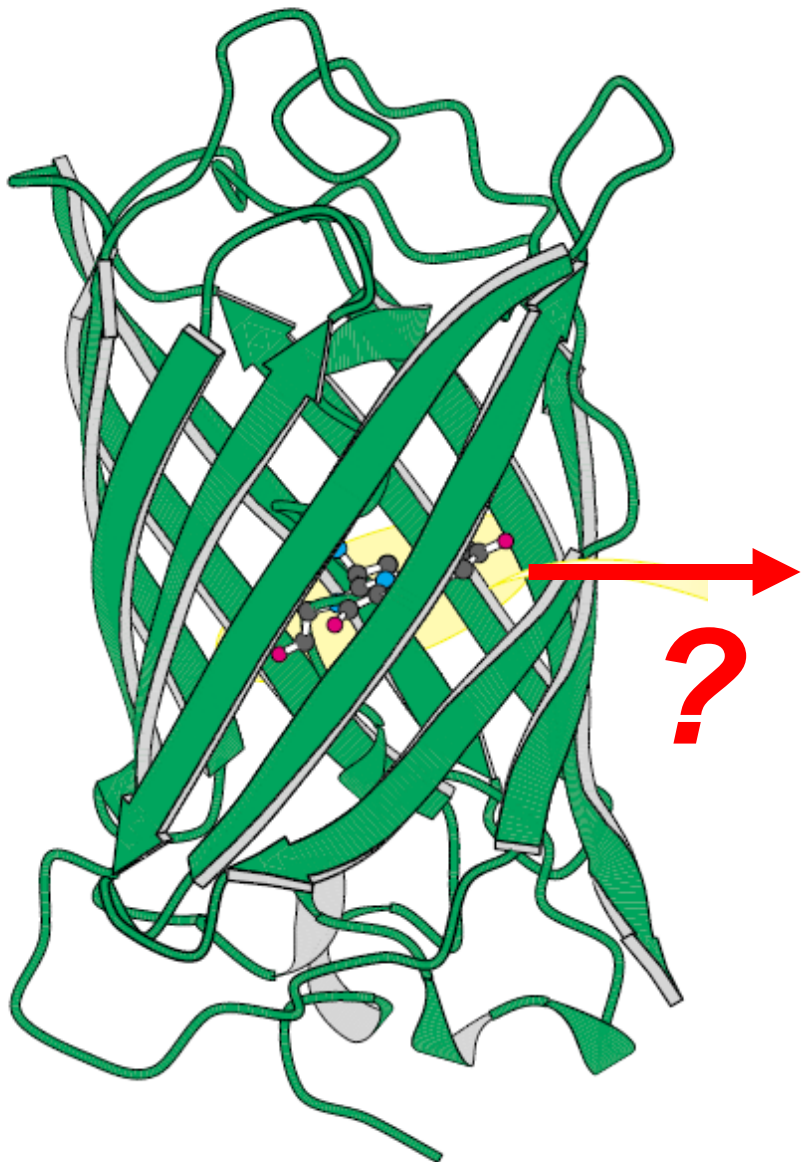
--- 生物信息学 (Bioinformatics)

4. 蛋白质的化学修饰赋予了蛋白质新的能力。

- N-terminal acetylation: more resistant to degradation
- Hydroxylation of Pro: stabilizes fibers of newly synthesized collagen
- γ -carboxyglutamate: in prothrombin, a clotting protein
- Phosphorylation of Ser and Thr: activation of enzyme
- Green fluorescent protein (GFP): The Nobel Prize in Chemistry 2008

课后查阅有关资料，自行总结

绿色荧光蛋白荧光产生的化学原理



5. 一级结构变化与疾病的关系

遗传病与分子病

例1: sickle cell anemia

		1	2	3	4	5	6	7	8
HbA	β链	H ₂ N-Val	-His	-Leu	-Thr	-Pro	-Glu	-Glu	-Lys-
HbS	β链	H ₂ N-Val	-His	-Leu	-Thr	-Pro	-Val	-Glu	-Lys-

例2: 胰岛素分子病 (糖尿病的一种)

		21	22	23	24	25	26	27
正常	β链	-Glu	-Arg	-Gly	-Phe	-Phe	-Tyr	-Thr-
异常	β链	-Glu	-Arg	-Gly	-Leu	-Phe	-Tyr	-Thr-

6. 一级结构与生物进化

■ 同源蛋白质 (homologous proteins)

在不同生物体中行使相同或相似功能的蛋白质。

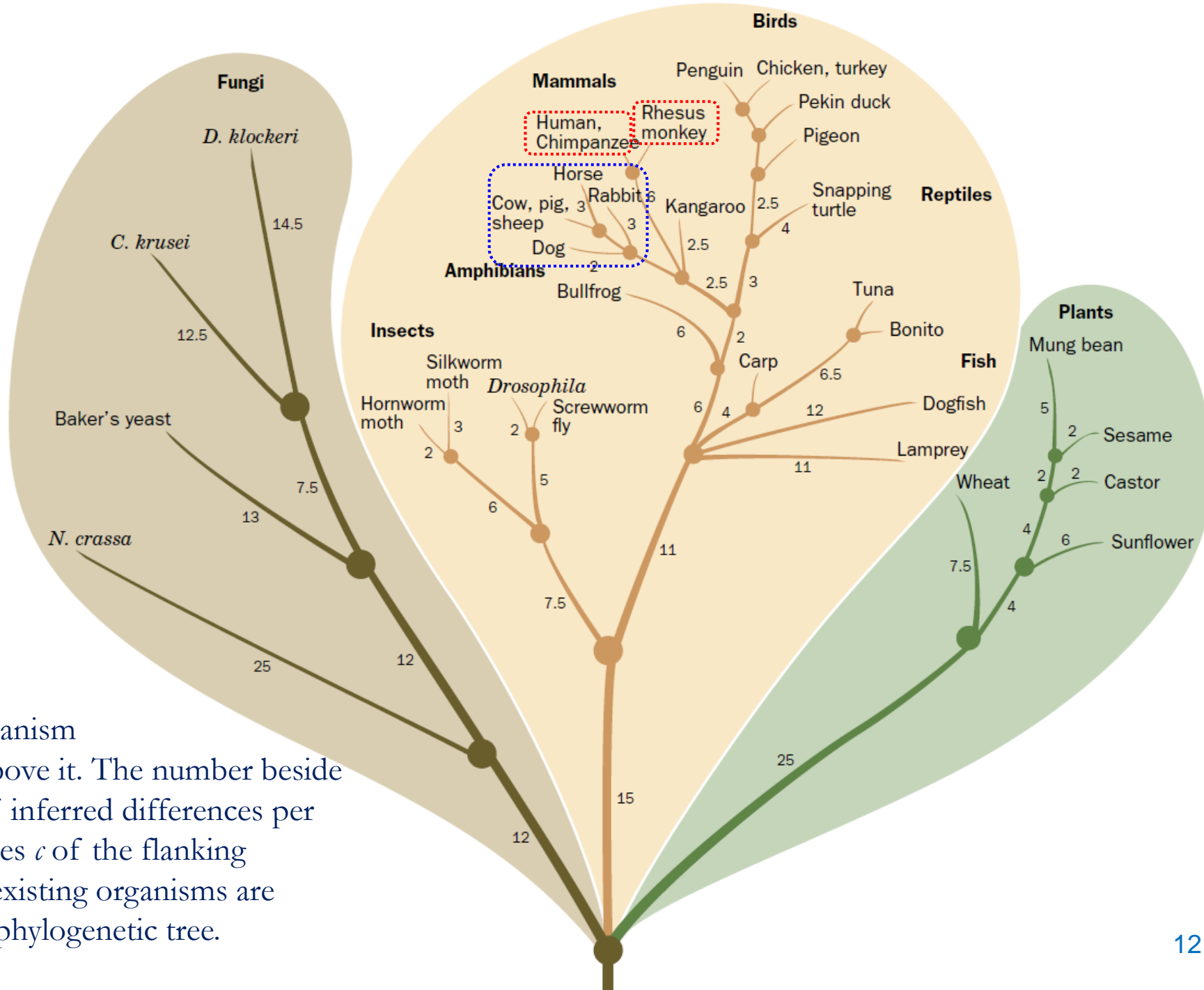
■ 序列比较有可能揭示进化上的关系

--- 不同物种的同源蛋白质的氨基酸顺序的差异数反映不同物种在进化途径上分歧的远近。

--- 一般来说，种属来源越接近，氨基酸顺序的相似性越大。

■ 种系发生树 (phylogenetic tree)

细胞色素c 的种系发生树

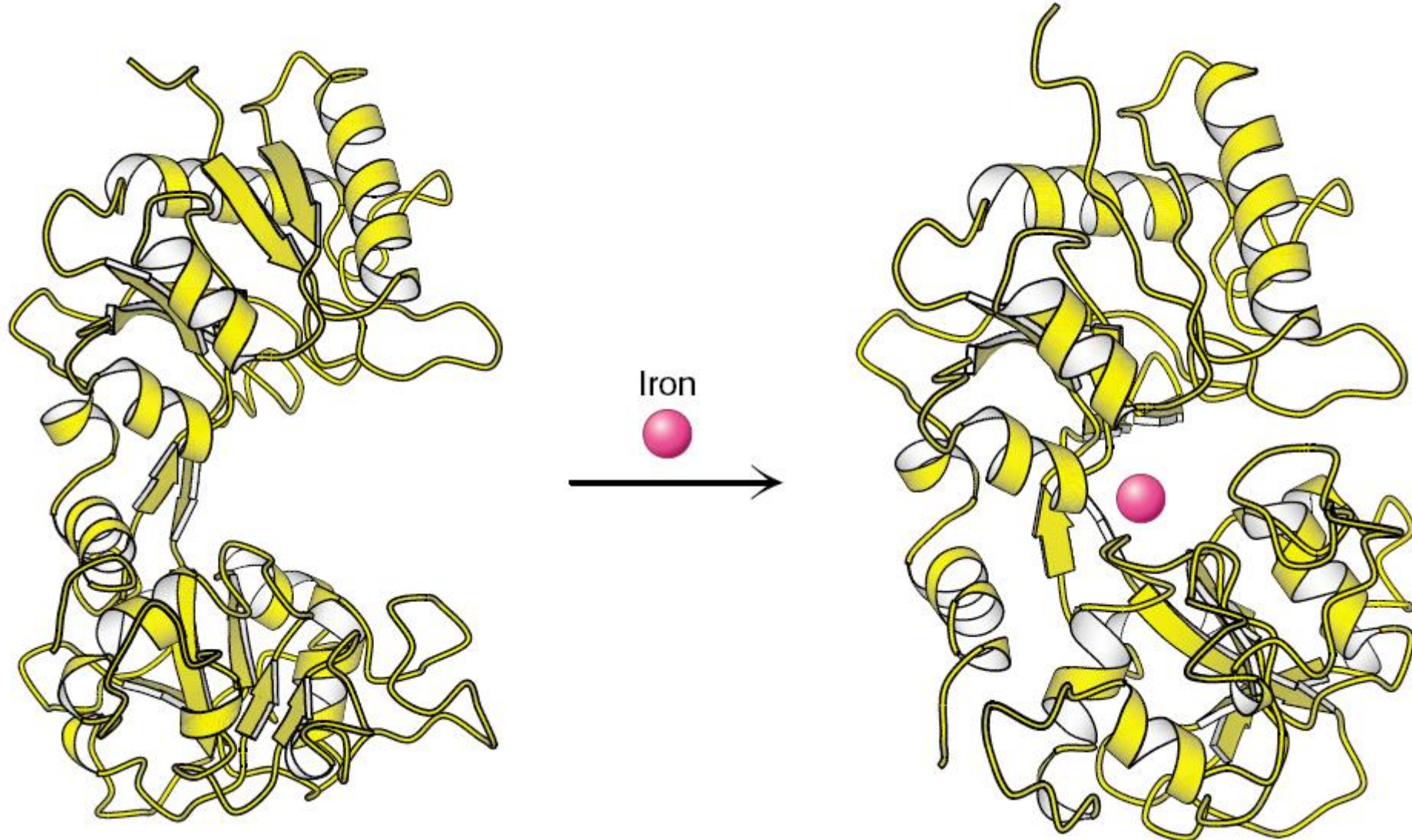


Each branch point represents an organism ancestral to the species connected above it. The number beside each branch indicates the number of inferred differences per 100 residues between the cytochromes c of the flanking branch points or species. Note that existing organisms are located only at the periphery of the phylogenetic tree.

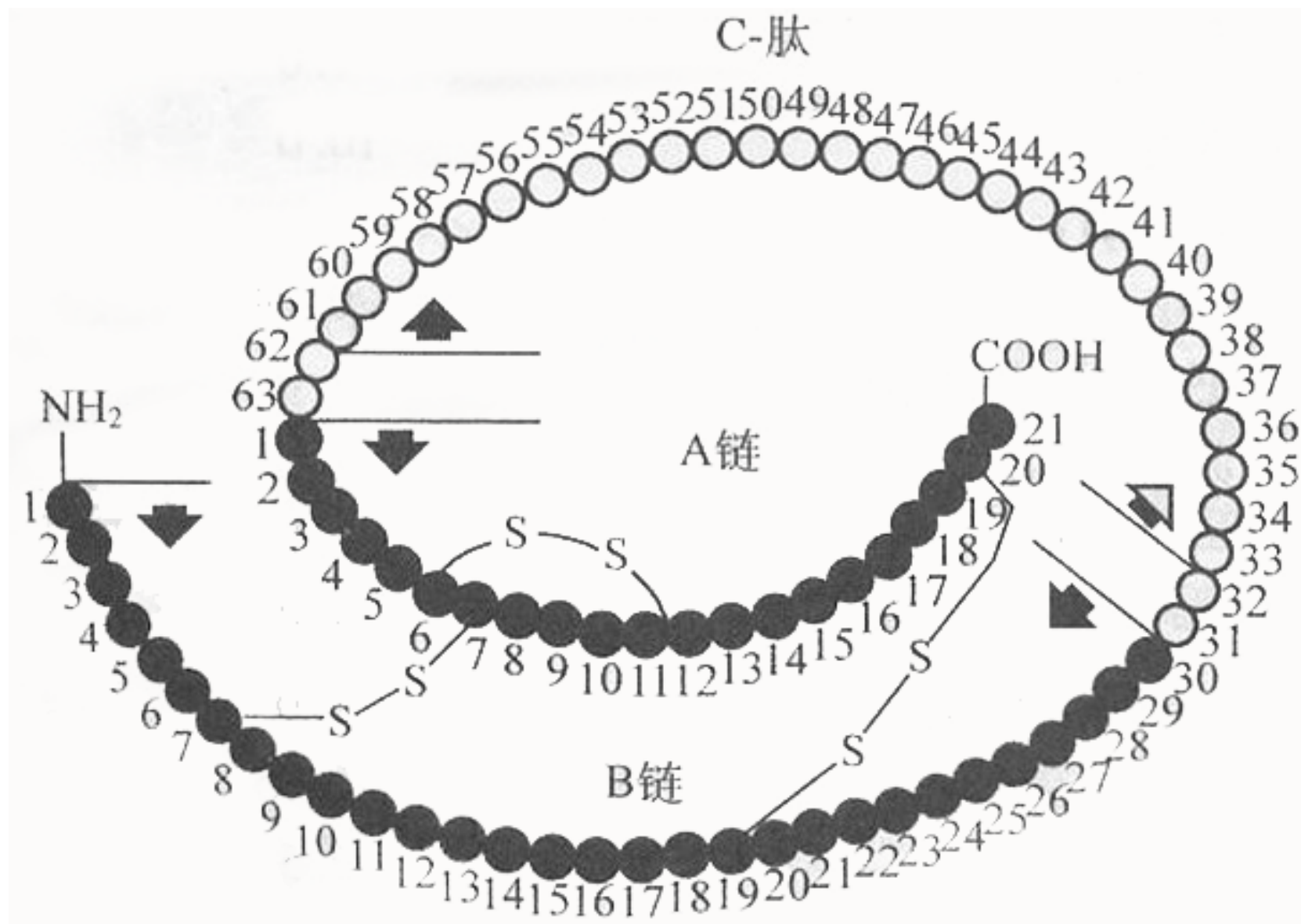
(二) 蛋白质空间结构与功能关系

- 蛋白质特定的空间构象是实现其生物学功能或活性所必需的。
- 具体表现在：
 - ✓ 特定空间结构被破坏，功能丧失，称为**变性**。
 - ✓ 空间构象形成或改变，使**无活性蛋白** → **活性蛋白**
 - 酶原及蛋白质原的活化
 - 蛋白质的变构现象

Upon binding iron, the protein lactoferrin (乳铁蛋白) undergoes conformational changes that allow other molecules to distinguish between the iron-free and the iron-bound forms.



胰岛素原转变为胰岛素示意图



?

(三) 蛋白质的分类

1. 依据蛋白质的外形分类

■ 纤维状蛋白质 (fibrous proteins)

高度伸展，分子类似纤维或细棒。主要存在于皮肤、腱、骨中（结构性蛋白）。

■ 球状蛋白 (globular proteins)

多数蛋白质属于此类，外形似球形或椭圆形。如血红蛋白、免疫球蛋白、各种蛋白酶类等（功能性蛋白）。

纤维状蛋白质 (fibrous proteins)

- 结构较简单（相对于球状蛋白），二级结构是其主要的三维结构形式。
- 角蛋白 (keratin)：外表皮层、毛发、角、指甲、羽毛等的主要成分。
 - 丝纤维蛋白 (silk fibroin)：蚕丝的主要成分。
 - 胶原蛋白 (collagen)：脊椎动物中最丰富的蛋白质，结缔组织的主要成分。

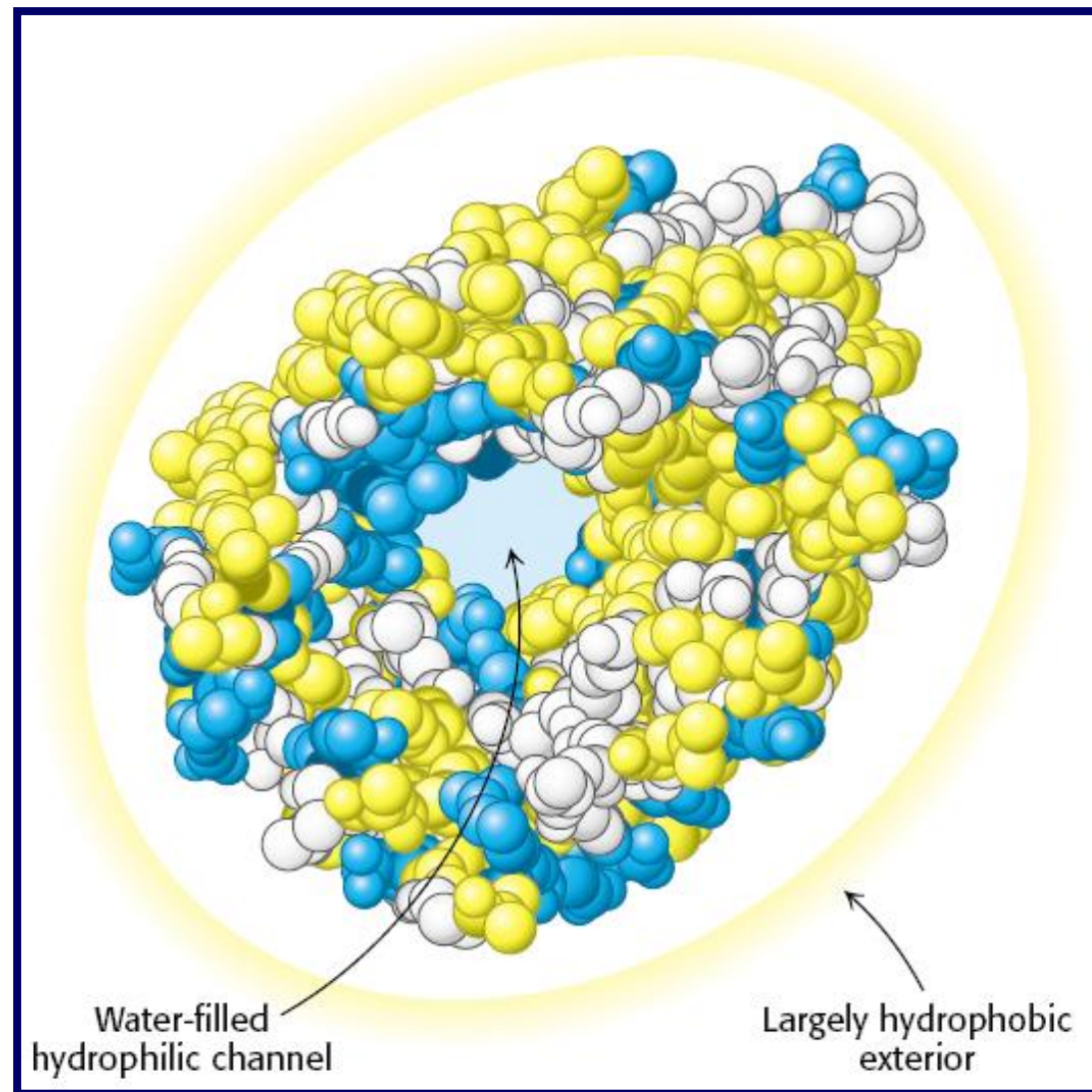
球状蛋白质 (globular proteins)

- 结构较复杂，常含有 α -螺旋和 β -折叠两种结构要素。
- 不同侧链基团的定位：
 - ★ **非极性侧链**：大多数情况位于分子**内部**。如Val, Leu, Ile, Met, Phe。
 - ★ **带电荷的极性侧链**：大多数情况位于分子**外部**，位于内部时，有特定的化学功能。如Arg, Lys, His, Asp, Glu。
 - ★ **不带电荷的极性侧链**：可位于分子**表面或分子内部**，位于内部时，几乎总是彼此形成氢键。如Ser, Thr, Asn, Gln, Tyr。

也有例外哦

Porins (细胞外膜孔道蛋白)

The outside of porin (which contacts hydrophobic groups in membranes) is covered largely with hydrophobic residues, whereas the center includes a water-filled channel lined with charged and polar amino acids.



(三) 蛋白质的分类

2. 依据蛋白质的组成分类

- 简单蛋白质(simple protein)

又称为单纯蛋白质。这类蛋白质只由 α -氨基酸组成，不含其它成分。

- 结合蛋白质(conjugated protein)

由简单蛋白质与其它非蛋白成分结合而成。

3. 依据蛋白质的功能分类

- 酶 (enzyme)
- 调节蛋白 (regulatory protein)
- 转运蛋白 (transport protein)
- 贮存蛋白 (storage protein)
- 收缩和能动蛋白 (contractile and motile protein)
- 结构蛋白 (structural protein)
- 保护蛋白 (protective protein)
- 支架蛋白 (adapter protein)

(四) 几种蛋白质的结构与功能

1. 转运蛋白(transport protein)

肌红蛋白和血红蛋白

2. 收缩和能动蛋白(contractile and motile protein)

肌球蛋白和肌动蛋白

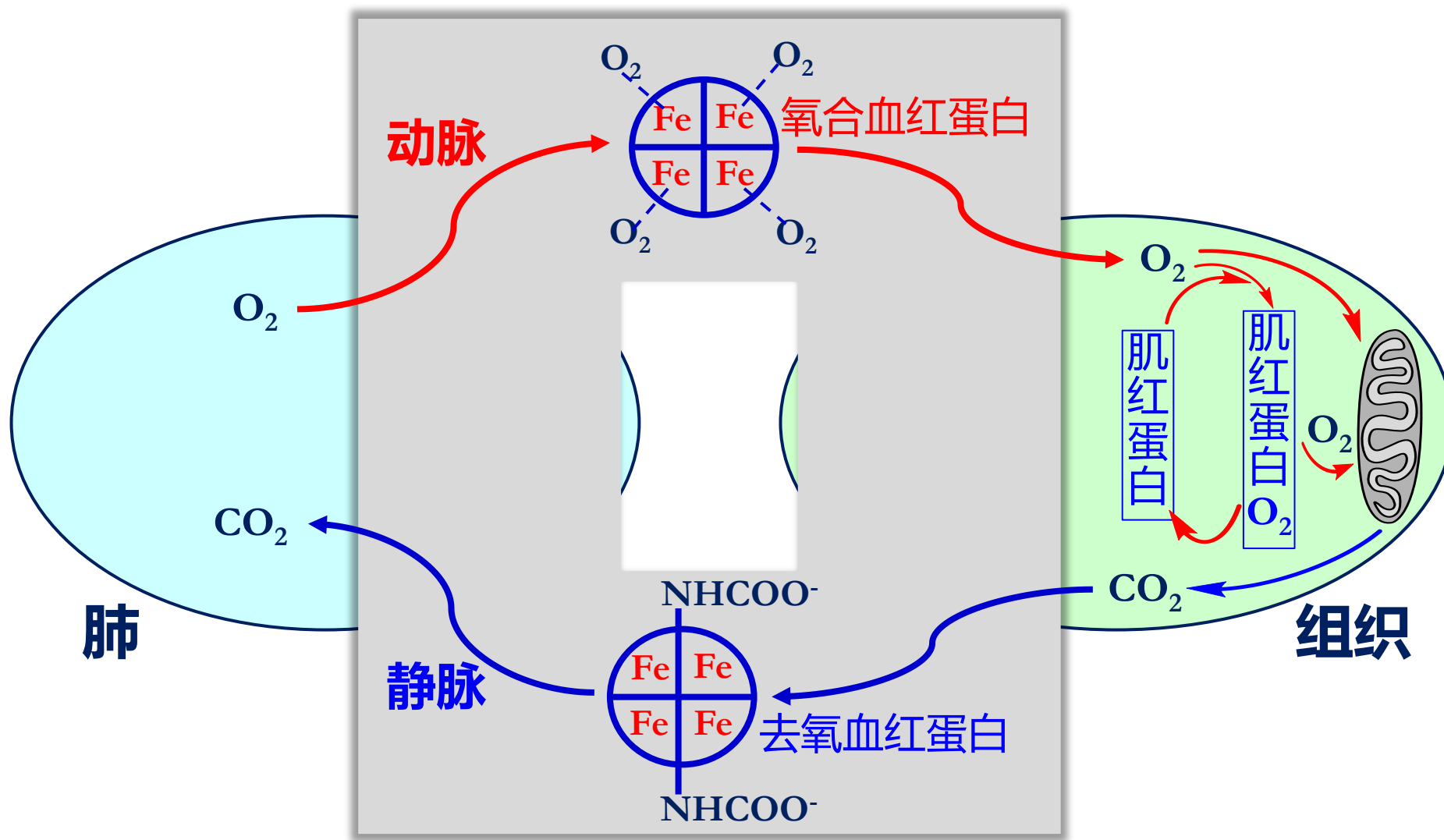
3. 免疫球蛋白(Immunoglobulin)

1. 转运蛋白(transport protein)

肌红蛋白和血红蛋白 (myoglobin and hemoglobin)

- 结构与功能的关系研究得最清楚。
- 肌红蛋白：肌肉等组织中的氧贮存蛋白。
- 血红蛋白：血液红细胞中的主要蛋白质。
- 功能：结合和转运氧气、二氧化碳。

血红蛋白和肌红蛋白在转运氧过程中的关系

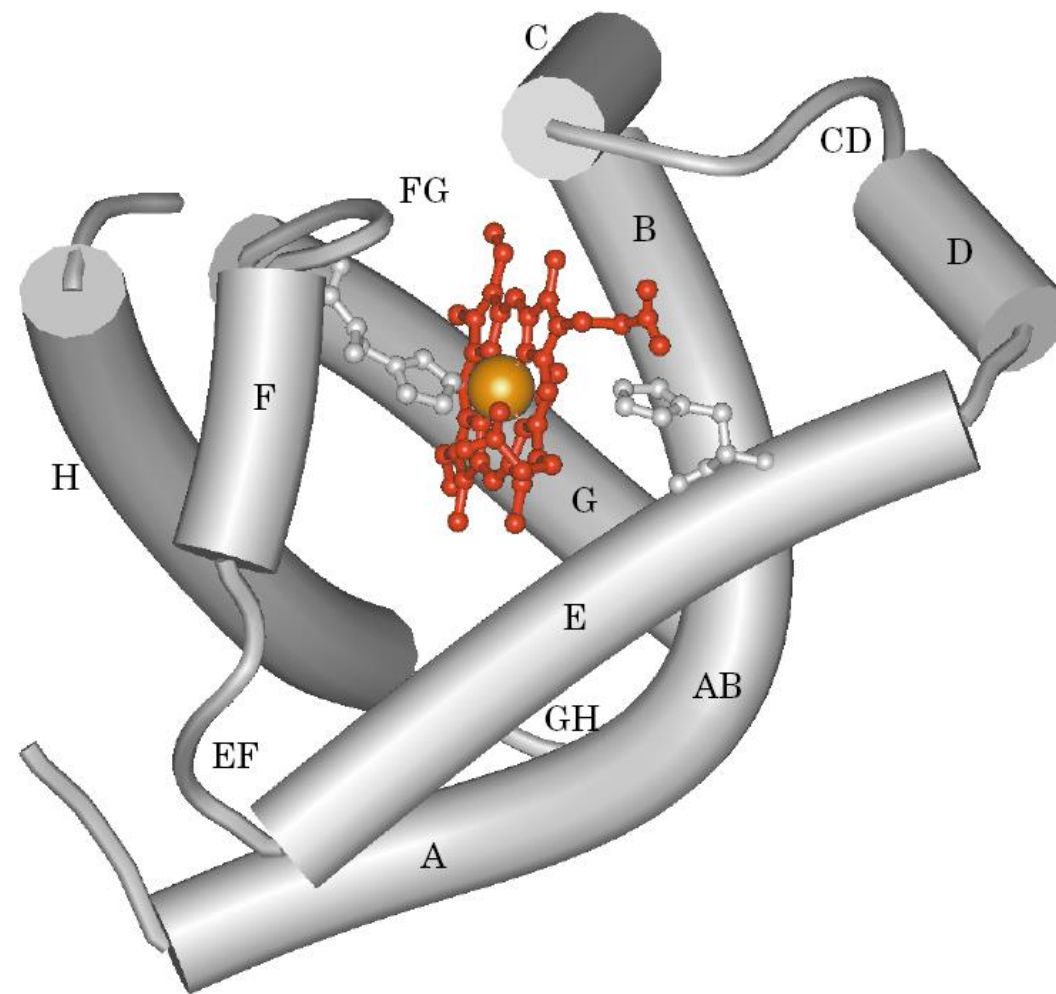


氧通过血红蛋白从肺部转运到组织毛细血管，然后从毛细血管中扩散到组织中并被肌红蛋白结合，供组织呼吸利用。氧化过程中产生的二氧化碳通过该转运系统从肺部排出。

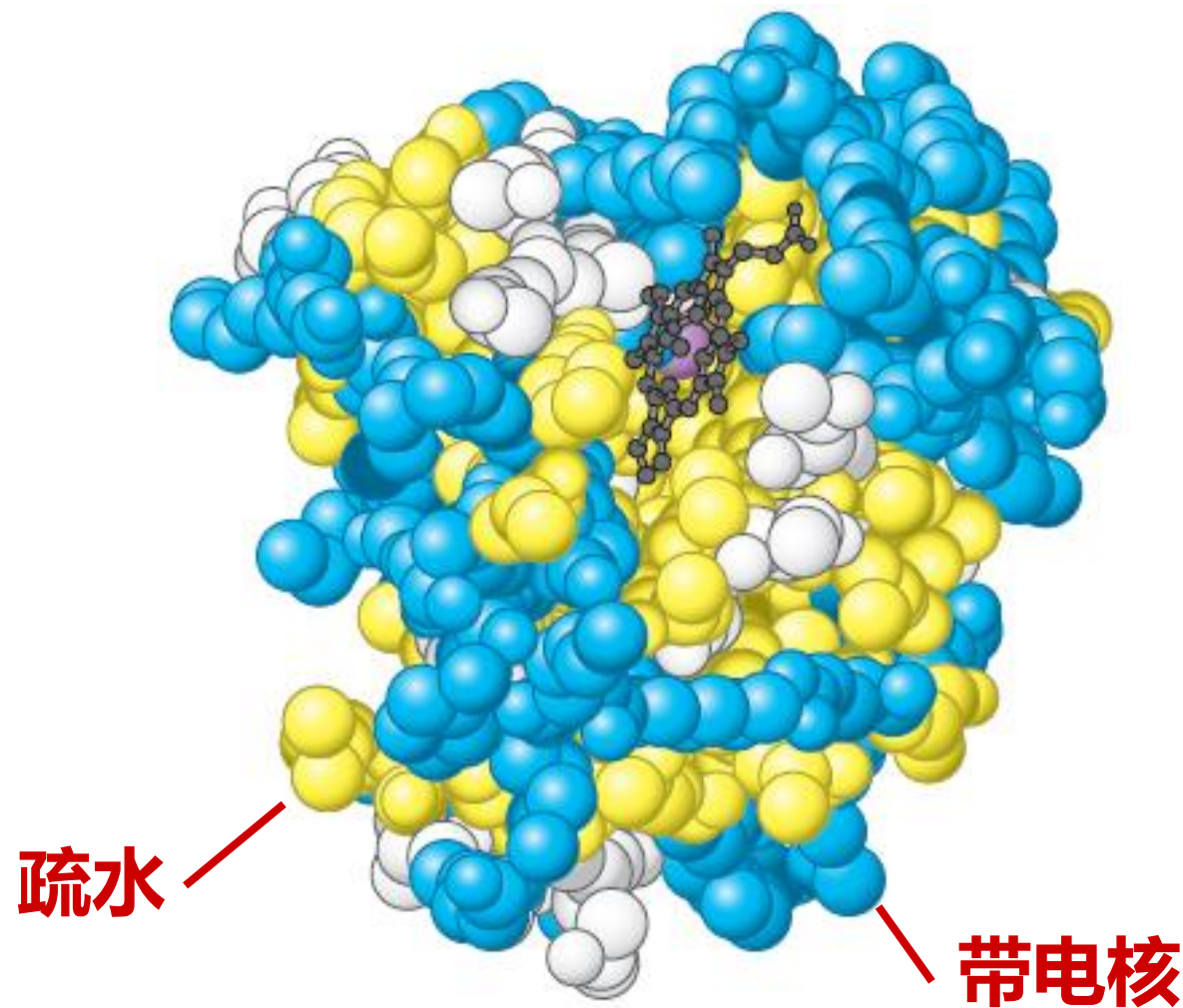
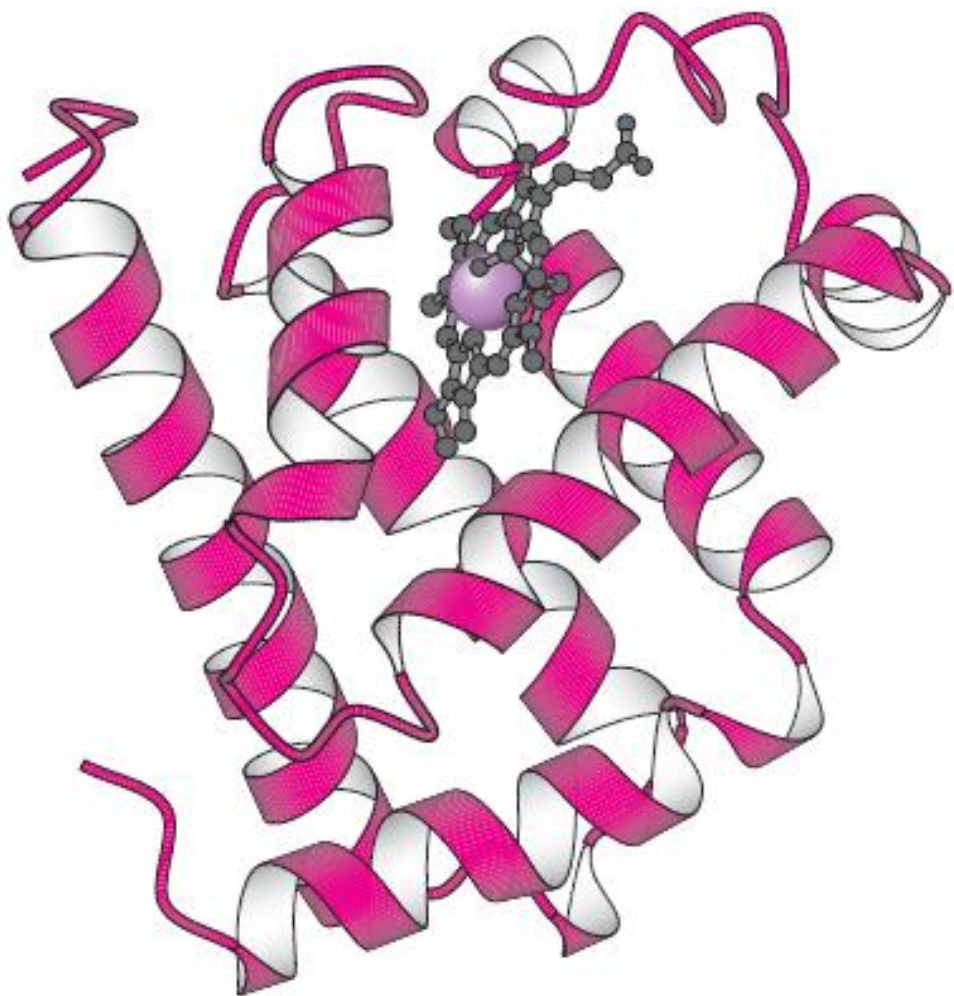
Three-dimensional structure of myoglobin

基本结构特征

- 一条多肽链，含153个氨基酸残基。
- 一个血红素辅基，位于疏水空穴。
- 8个 α -helix区段 (A ~ H)
- 整个分子致密。



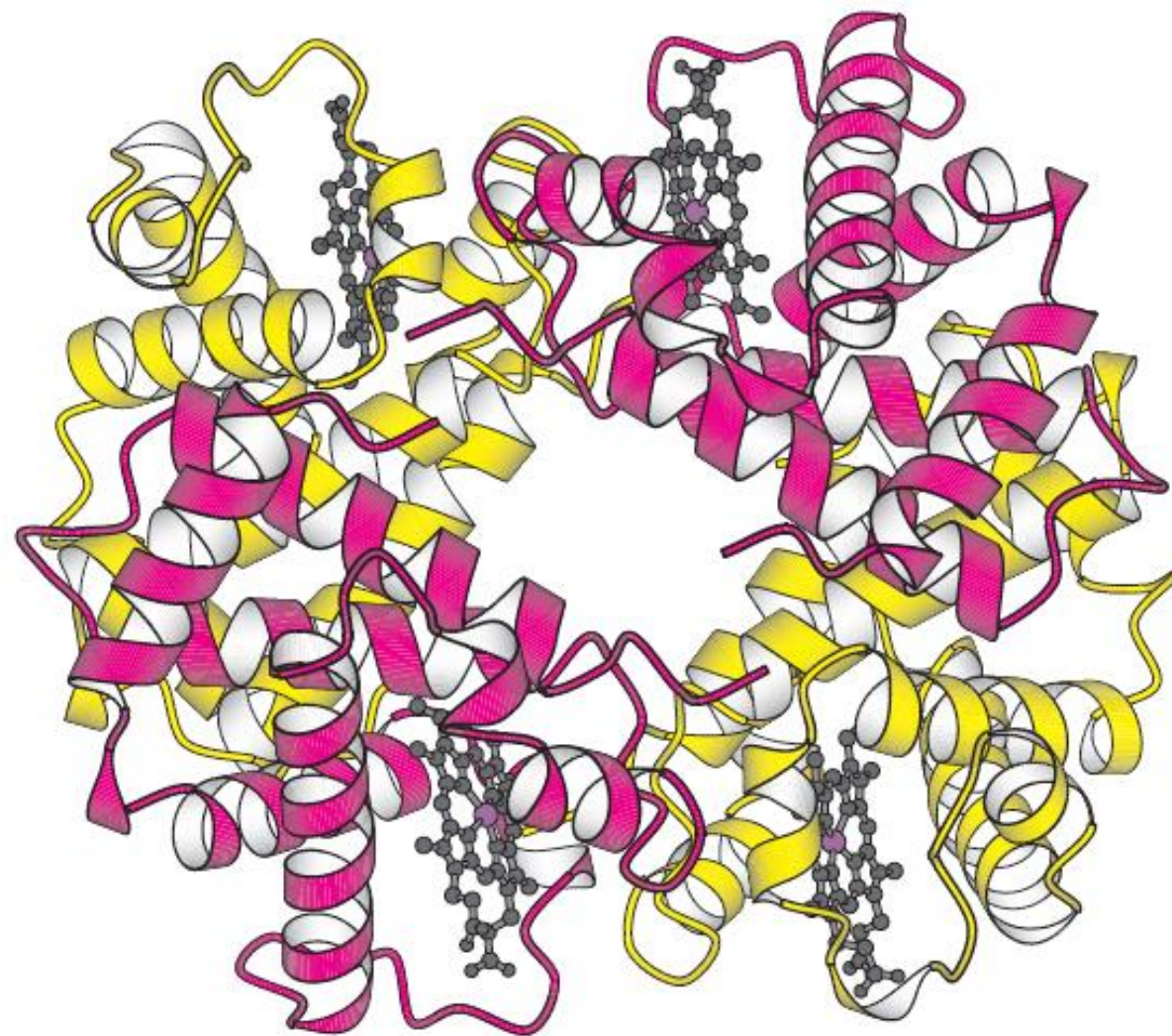
Three-dimensional structure of myoglobin



Three-dimensional structure of hemoglobin

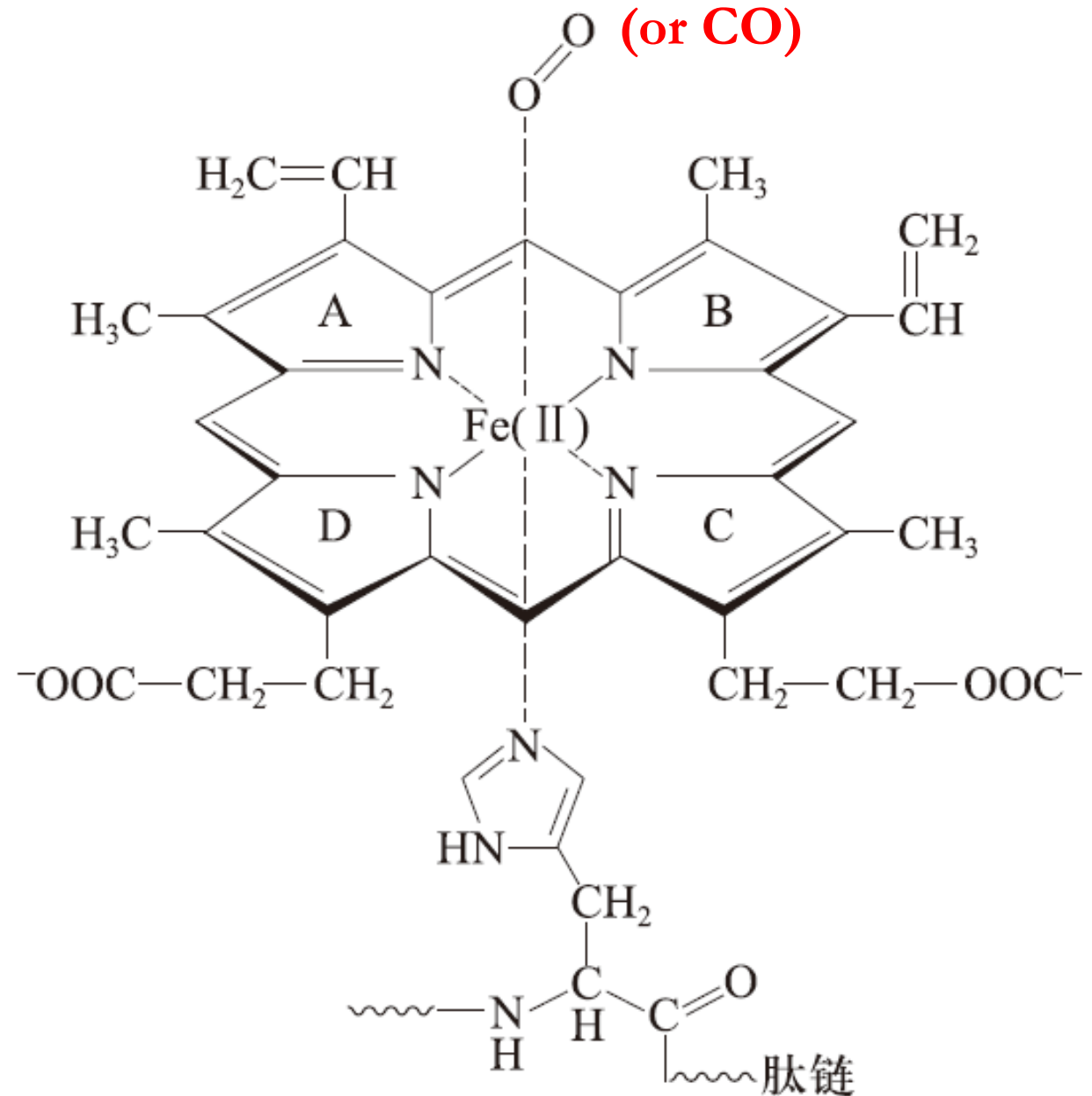
基本结构特征

- 4个亚基, $\alpha_2\beta_2$, α 链: 141, β 链: 146
- 分子呈 C_2 点群对称
- α 、 β 亚基三级结构 类似于肌红蛋白, 3种序列比对: 仅27个位置相同。?
- 每个亚基结合一个血红素。
- 9个残基高度保守。

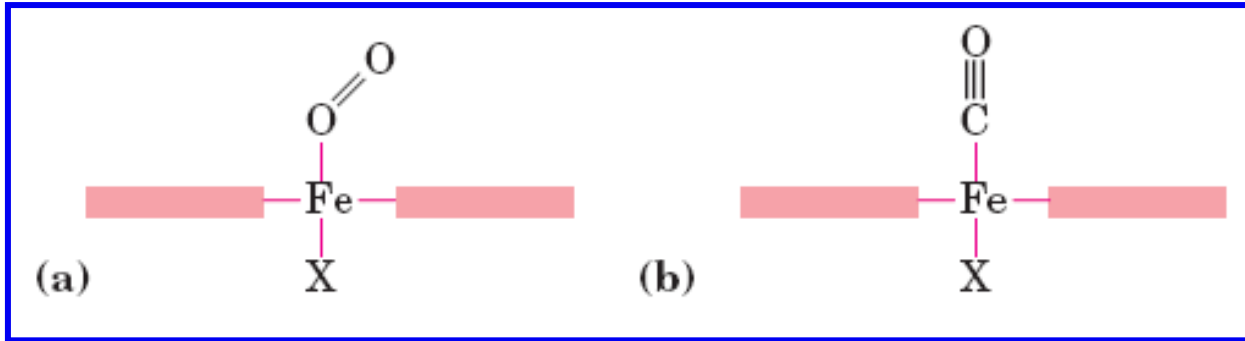


血红素 (heme)

The heme group. The central Fe(II) atom is shown liganded to four N atoms of the porphyrin ring, whose pyrrole groups are labeled A-D. The heme is a conjugated system, so all the Fe-N bonds are equivalent. The Fe(II) is also liganded to a His side chain and, when it is present, to O₂.



Protein Structure Affects How Ligands Bind



游离血红素:

→ 结合 CO 能力比 O_2 强**25000**倍。

肌红蛋白 - 血红素:

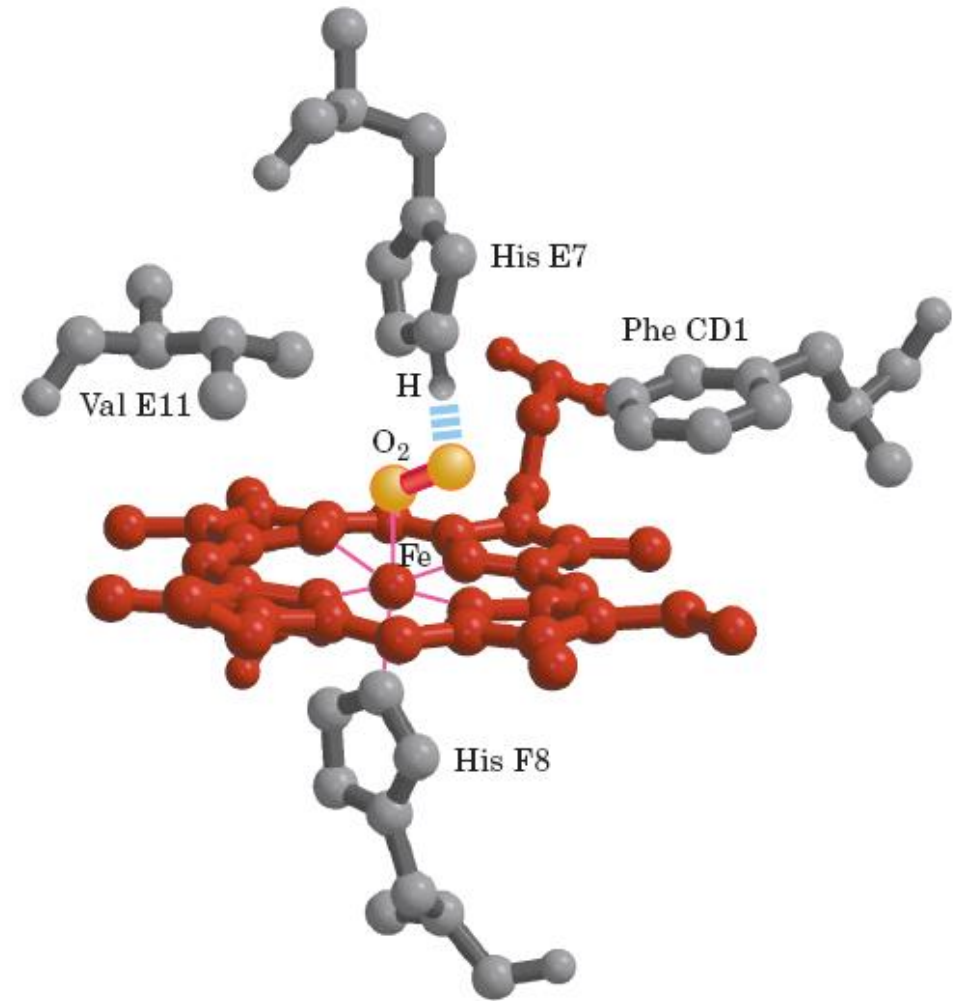
→ 结合 CO 能力比 O_2 强 **250**倍。

□ 多肽微环境的作用?

固定heme

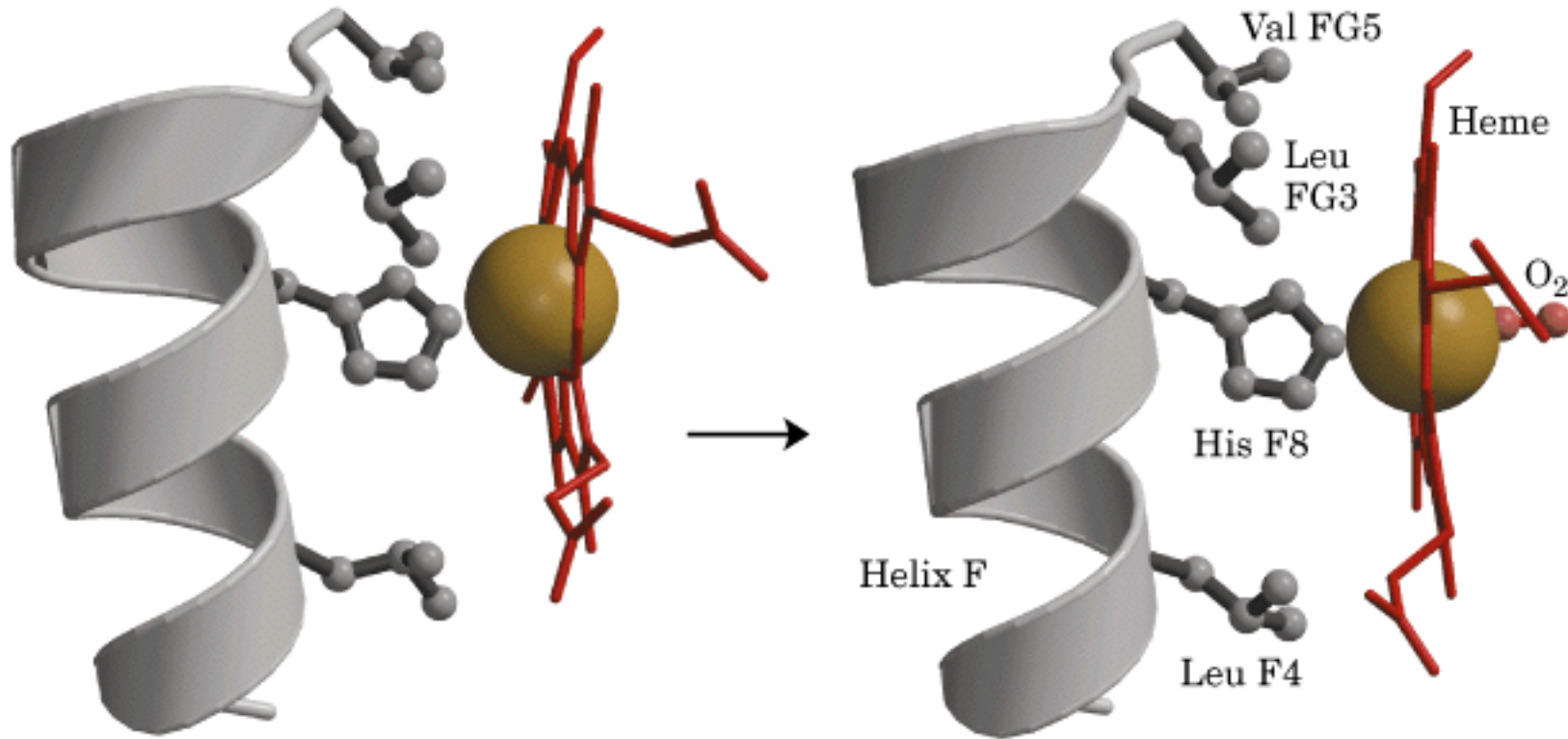
防止 Fe(II) 氧化

为 O_2 提供合适结合部位



?

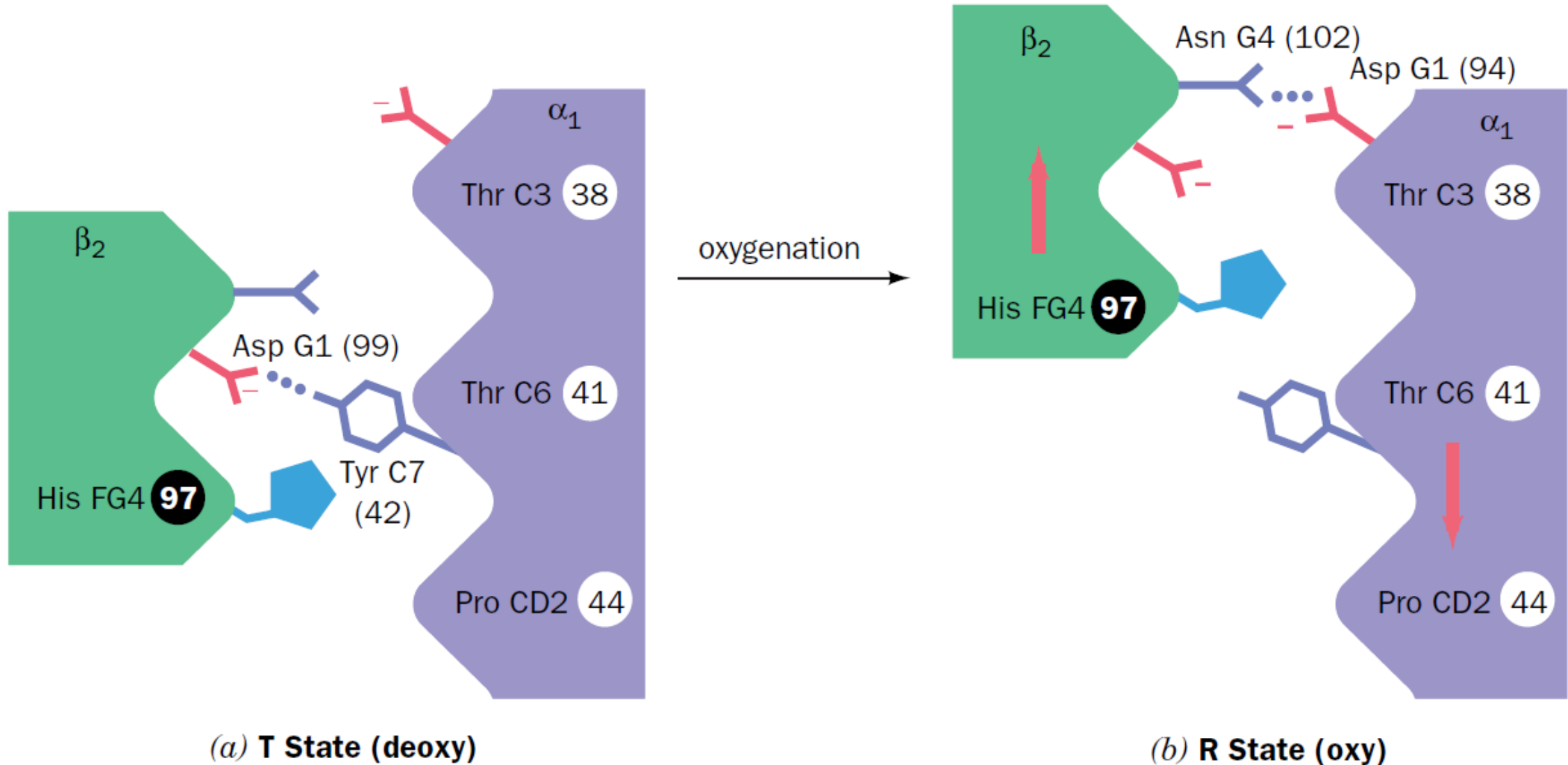
Hemoglobin Undergoes a Structural Change on Binding Oxygen



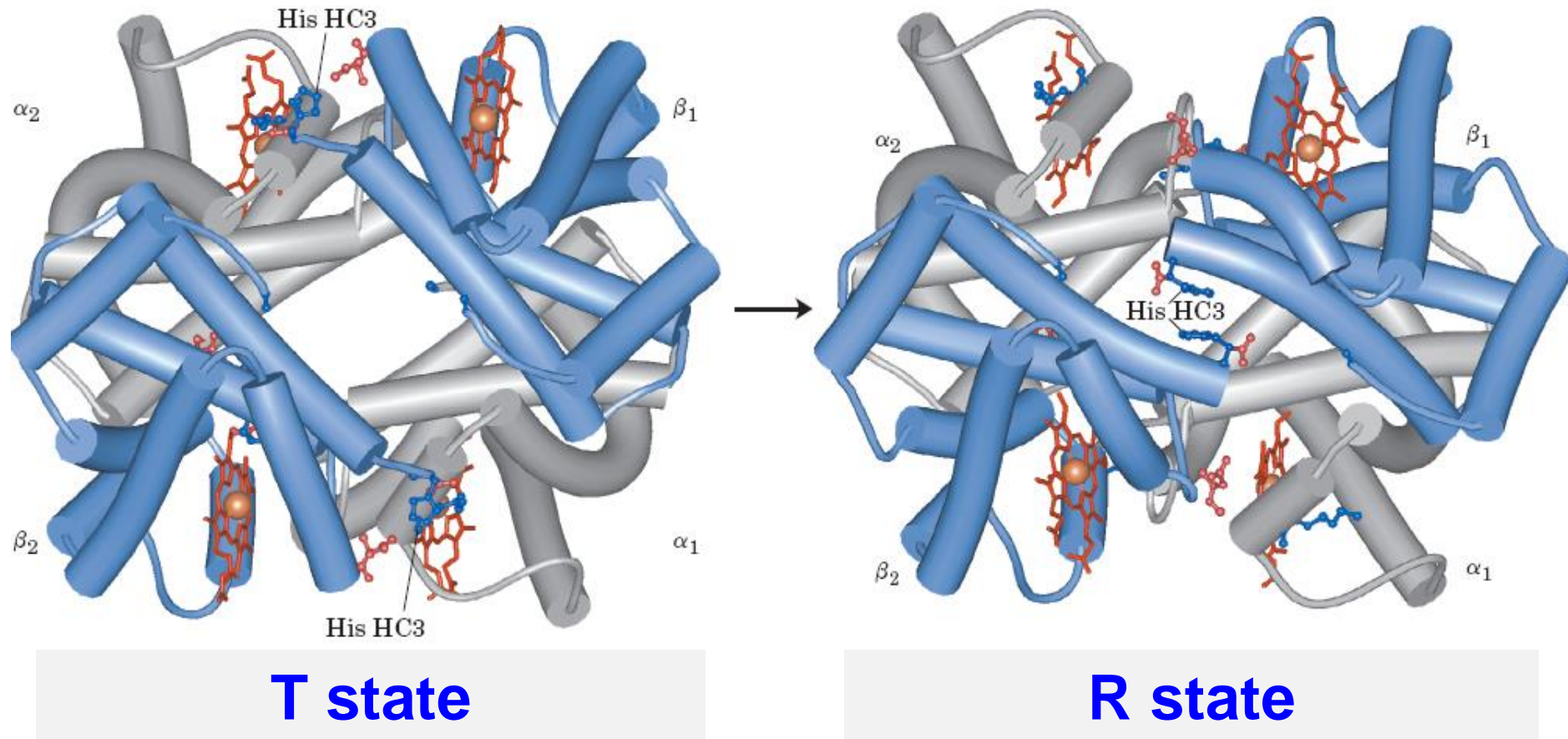
T state
(紧张态 - 去氧血红蛋白的主要构象)

R state
(松弛态 - 氧合血红蛋白的主要构象)

Hemoglobin Undergoes a Structural Change on Binding Oxygen



Hemoglobin Undergoes a Structural Change on Binding Oxygen



Conformational changes in a hemoglobin chain induced by oxygenation. mp4

别构效应与协同效应

■ 别构效应 (Allosteric effect):

蛋白与配体(别构效应物)结合改变蛋白质构象, 导致蛋白质生物活性改变的现象。

■ 协同效应 (Cooperative effect):

别构效应物作用于蛋白质某些部位而引起的相互影响的现象。

■ 同促效应 (Homotropic regulation):

由相同配体 (相同结合部位) 引起的别构效应。

■ 异促效应 (Heterotropic regulation):

由不同配体 (不同结合部位) 引起的别构效应。

■ 正协同性 (Positive cooperativity): 活性增加

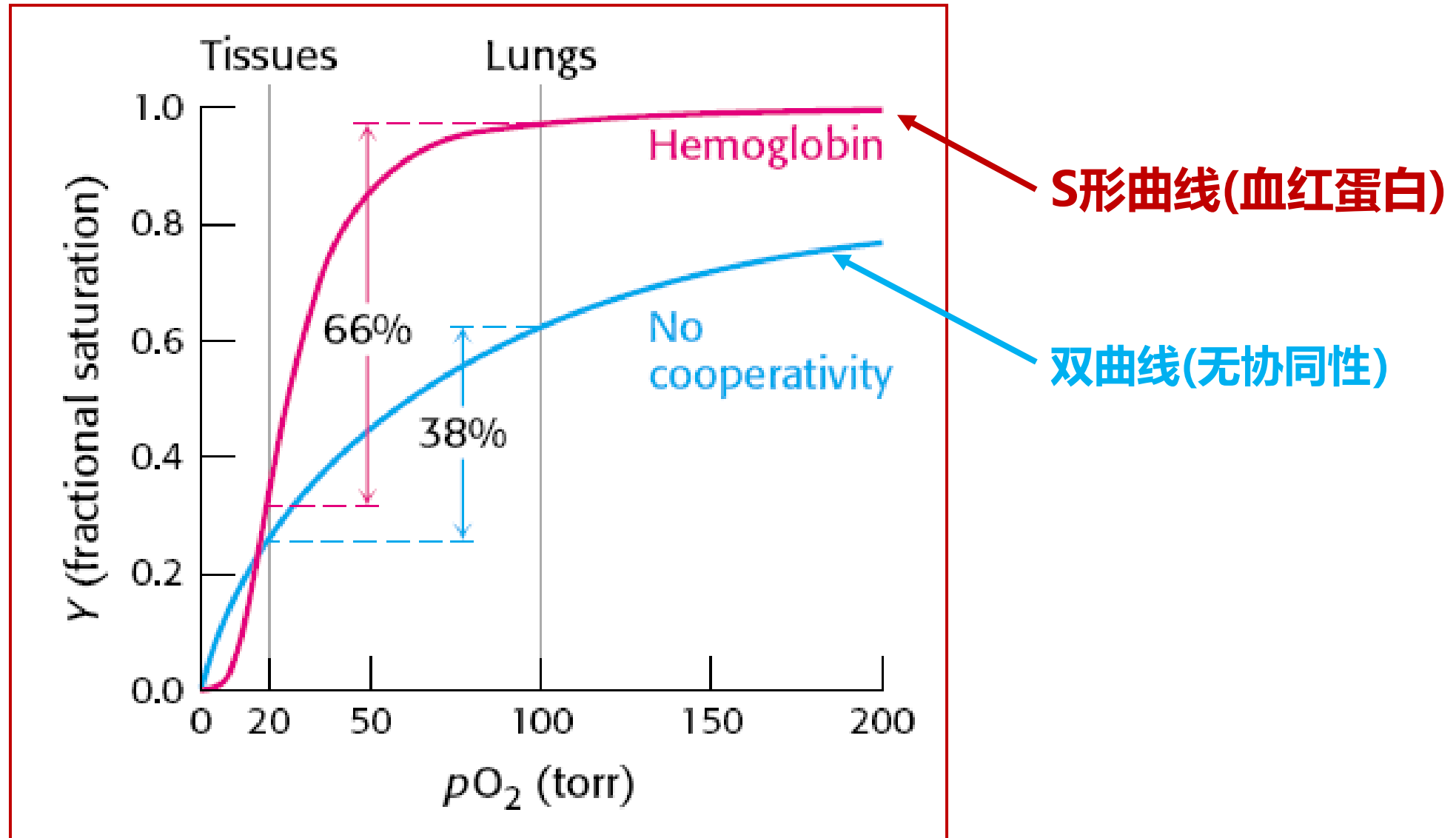
负协同性 (Negative cooperativity): 活性降低

同促正协同效应

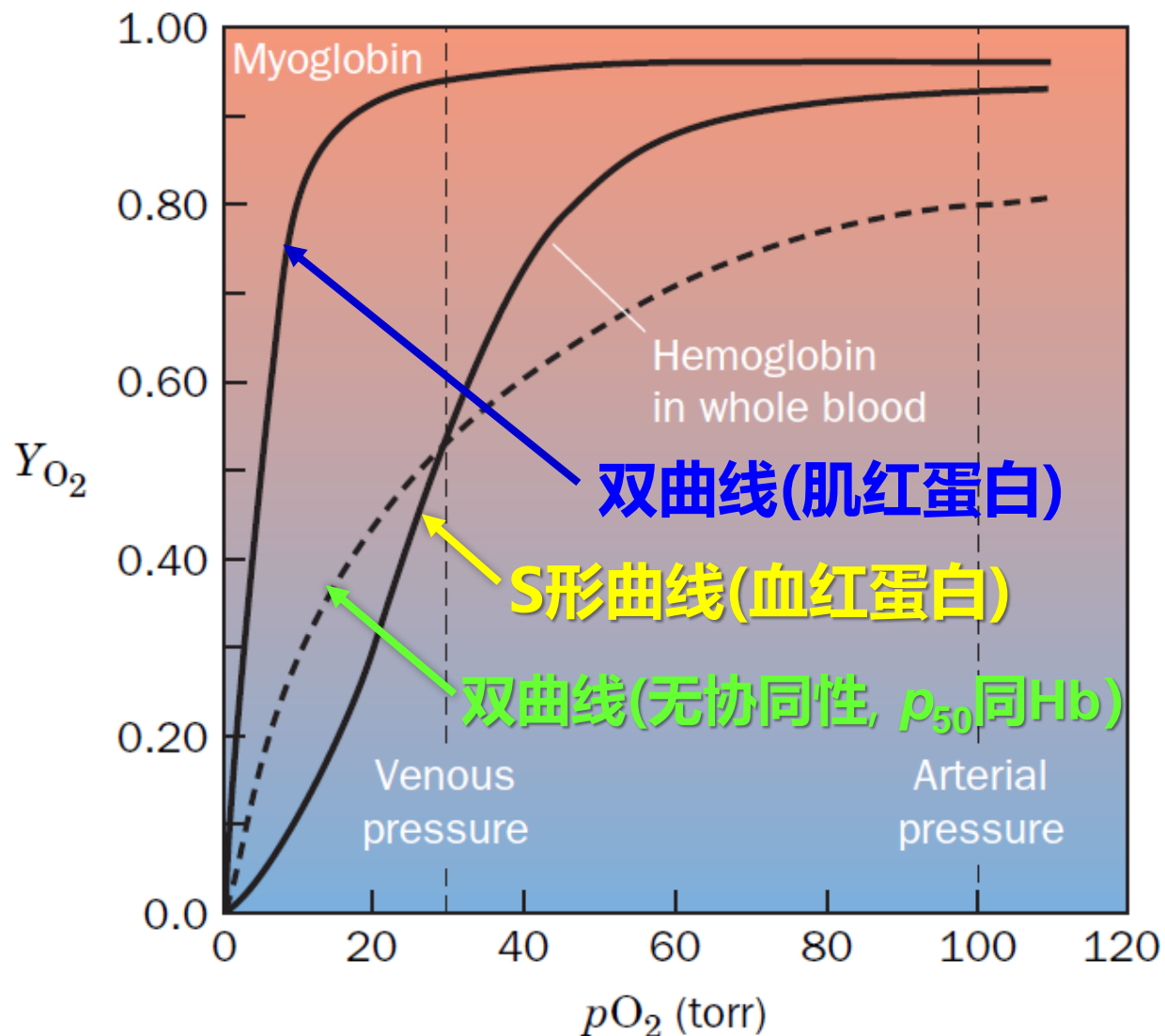
异促正协同效应

异促负协同效应

Cooperativity enhances oxygen delivery by hemoglobin



氧气的同促正协同效应



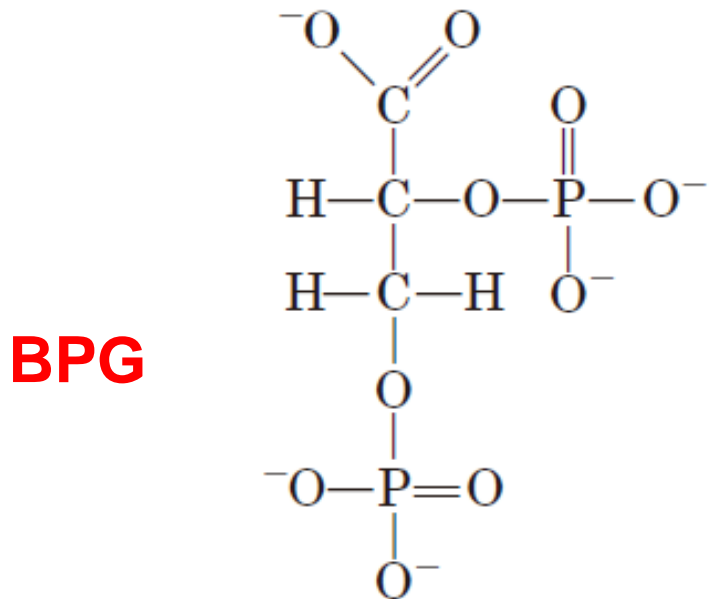
肌红蛋白和血红蛋白的氧合曲线

□ **同促正协同效应:** 一个效应物分子与蛋白结合后, 促进另一相同效应物分子与蛋白的结合, 表现为**S形配体结合曲线**。(较常见)

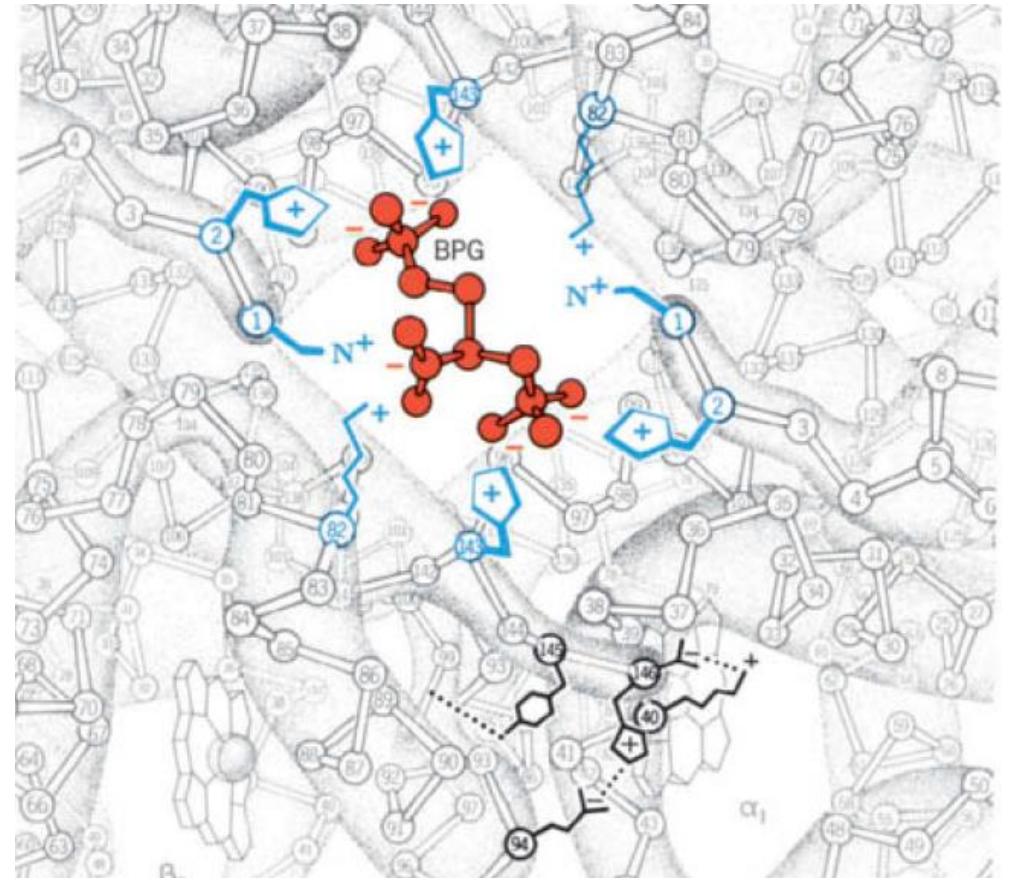
□ **同促负协同效应:** (较少见)

2,3-二磷酸甘油酸 (BPG) 的异促效应

- Hb的一个重要**别构效应物**
- 其与肽链中带正电荷的氨基酸残基通过**静电相互作用**，**稳定T态**，**降低Hb对氧的亲和力**，促进氧释放。

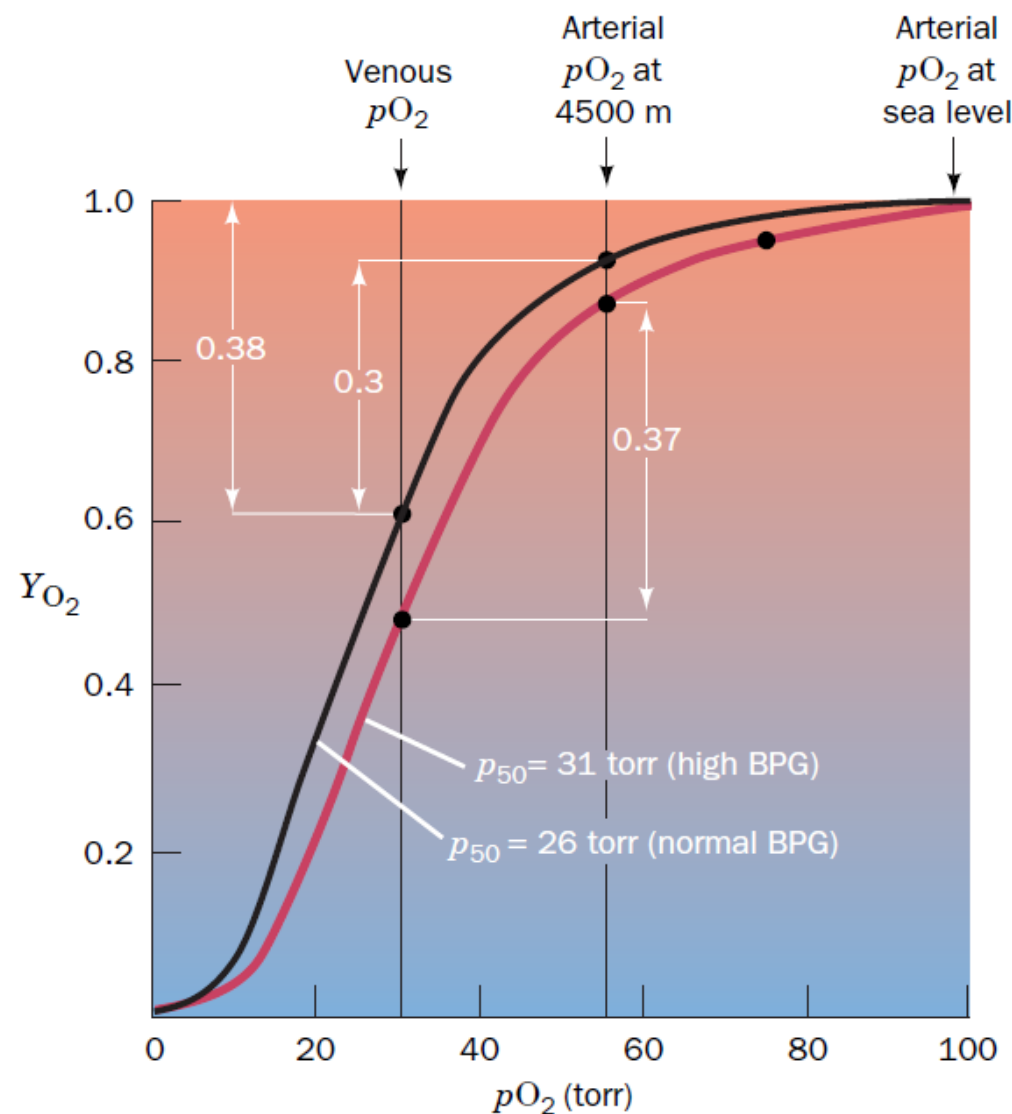


2,3-Bisphosphoglycerate

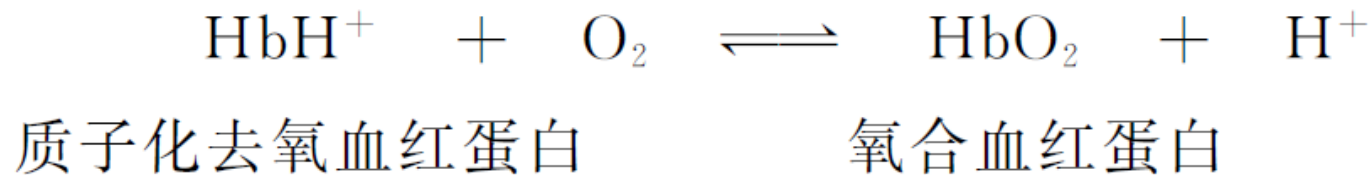


BPG与血红蛋白的结合

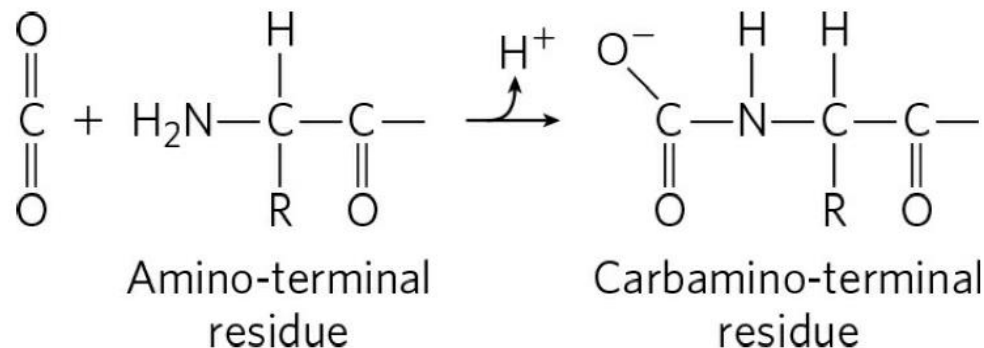
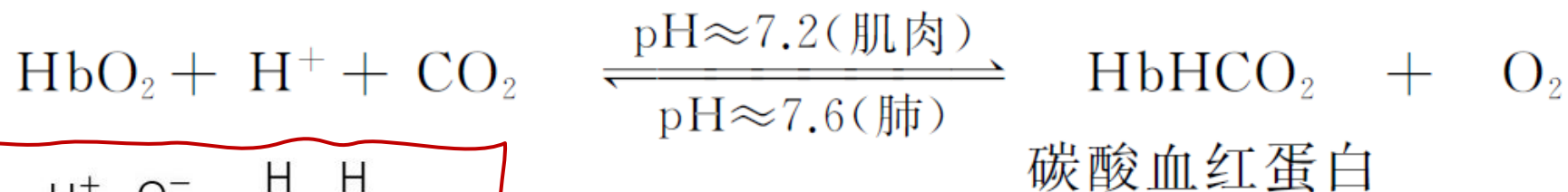
- **高空作业或高原居民：氧气稀薄，BPG浓度升高，氧气释放更彻底。**
- **胎儿从母体取氧：BPG与成人血红蛋白(HbA, ¹⁴³His) 的结合比与胎儿血红蛋白 (HbF, ¹⁴³Ser)的结合更紧密。胎儿比成人对氧的亲合力更高，促进了氧气向胎儿的转移。**



血红蛋白也运输H⁺和CO₂



Bohr效应



课后思考题

什么是Bohr效应？它具有何重要生理意义？

抽一位同学，下节课2分钟展示，PPT周二下午五点前提交课堂派

氧的S形曲线结合、Bohr效应以及BPG效应物的调节使得血红蛋白的输氧能力达到最高效率。血红蛋白的别构效应充分反映了它的生物学适应性以及结构与功能的高度统一性。

本次课主要内容小结

五、蛋白质结构与功能

一级结构与功能关系

- ✓ 一级结构有关键部分
- ✓ 化学修饰能赋予蛋白质新功能
- ✓ 一级结构与遗传性疾病、生物进化关系密切
- ✓ 一级结构决定空间结构

空间结构与功能关系

- ✓ 特定的空间构象是实现其生物学功能或活性所必需的

蛋白质的分类

- ✓ 依据外形、组成、功能

几种蛋白质的结构与功能

肌红蛋白和血红蛋白

- ✓ 结构特点及异同
- ✓ 功能差异与联系
- ✓ 作用机制
- ✓ 变构调节

课后复习要点

- 掌握蛋白质一级结构与功能的关系；
- 掌握蛋白质空间结构与功能的关系；
- 熟悉蛋白质的各种分类、纤维状蛋白和球状蛋白的结构特点、球状蛋白各类型氨基酸残基的分布规律；
- 掌握肌红蛋白和血红蛋白的结构与功能差异与内在联系；
- 理解它们作为转运蛋白的分子作用机制
- 熟悉别构效应、协同效应等相关概念；
- 教材课后相关习题。

课后预习

五. 蛋白质结构与功能

(四) 几种蛋白质的结构与功能

六. 蛋白质的性质

随堂测

本周四 (20/9) 8:00-8:20
三组同学进行探究题1展示

本周四 (20/9) 8:45-8:55
生化专题推文文献抽取