



## 专题1 基因工程

### 1.4 蛋白质工程的崛起

# 合作探究一、蛋白质工程崛起的缘由

- 1、基因工程的实质？不足之处？
- 2、天然的蛋白质的不足？有何方法可弥补？举例说明！
- 3、蛋白质工程的目的是什么？
- 4、【旁栏思考题】对天然蛋白质进行改造，你认为应该直接对蛋白质分子进行操作，还是通过对基因的操作来实现？

# 一、蛋白质工程崛起的缘由

## 1、基因工程

(1) 基因工程的实质：将一种生物的基因转移到另一种生物体内，后者可以产生它本不能产生的蛋白质，进而表现出新性状。

### (2) 基因工程的不足：

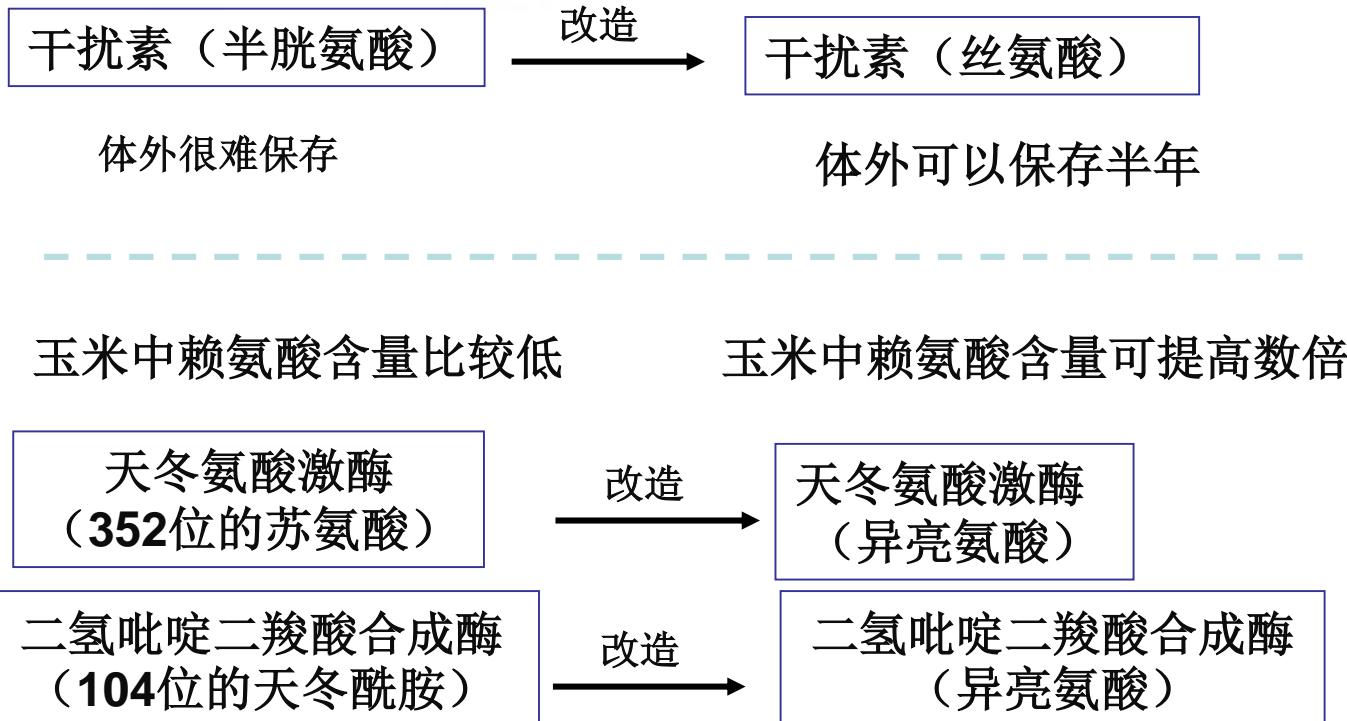
原则上只能生产自然界已存在的蛋白质

## 2、天然蛋白质的不足

天然蛋白质是生物在长期进化过程中形成的，它们的结构与功能符合特定物种生存的需要，却不一定完全符合人类生产和生活的需要。

## 3、蛋白质工程的目的

生产符合人类生产和生活的需要的蛋白质，甚至是自然界不存在的蛋白质



4、思考：对天然蛋白质进行改造，你认为应该直接对蛋白质分子进行操作，还是通过对基因的操作来实现？

答案：应该从对基因的操作来实现对天然蛋白质改造，主要原因如下：

(1) 任何一种天然蛋白质都是由基因编码的，改造了基因即对蛋白质进行了改造，而且改造过的基因可以遗传下去。如果对蛋白质直接改造，即使改造成功，被改造过的蛋白质分子还是无法遗传的。

(2) 对基因进行改造比对蛋白质直接改造要容易操作，难度要小得多。

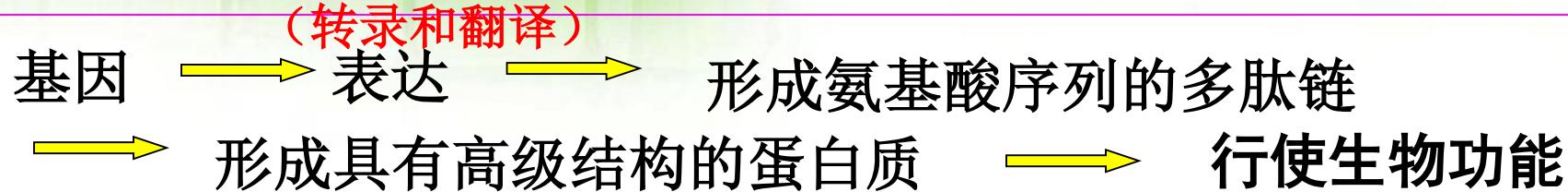
## 合作探究二、蛋白质工程的基本原理

- 阅读课本回答问题
- 1、蛋白质工程的目标？实质？
  - 2、天然蛋白质的合成途径？蛋白质工程的基本途径？
  - 3、根据基本途径思考：蛋白质工程的原理
  - 4、理解并熟记蛋白质工程的流程图

## 二、蛋白质工程的基本原理

- 1、目标：根据人们对蛋白质功能的特定需求，对蛋白质的结构进行分子设计。
- 2、实质：对编码蛋白质的基因进行改造  
(基因修饰或基因合成)

### 3、天然蛋白质的合成途径



天然蛋白质的合成途径原理 ——— 中心法则

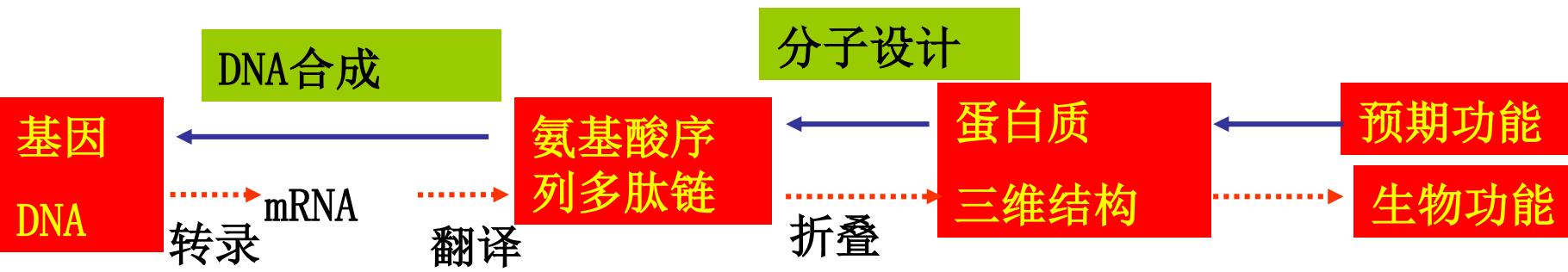
### 蛋白质工程的途径



蛋白质工程的原理：中心法则的逆推

- 4. 蛋白质工程的主要步骤通常包括：
  - (1) 从生物体中分离纯化目的蛋白；
  - (2) 测定其氨基酸序列；
  - (3) 借助核磁共振和X射线晶体衍射等手段，尽可能地了解蛋白质的二维和三维晶体结构；
  - (4) 设计各种处理条件，了解蛋白质的结构变化，包括折叠与去折叠等对其活性与功能的影响；
  - (5) 设计编码该蛋白的基因改造方案，如点突变；
  - (6) 分离、纯化新蛋白，功能检测后投入实际使用。

# 蛋白质工程



中心法则

DNA (单链)



点突变

DNA (单链)



mRNA



mRNA

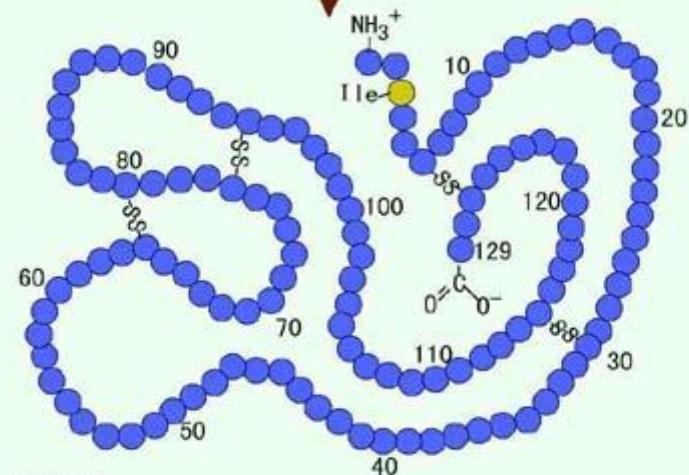


NH<sub>3</sub><sup>+</sup>

Ile

NH<sub>3</sub><sup>+</sup>

Cys



蛋白质

蛋白质

# 蛋白质改造工程的实例：

## 1. 水蛭素的改造

水蛭素是水蛭唾液腺分泌的凝血酶特异抑制剂，它有多种变异体，由65或66个氨基酸残基组成。水蛭素在临幊上可作为抗栓药物用于治疗血栓疾病。为提高水蛭素活性，在综合各变異体结构特点的基础上提出改造水蛭素主要变異体HV2的设计方案，将47位的Asn（天冬酰胺）变成Lys（賴氨酸），使其与分子内第4或第5位Thr（苏氨酸）间形成氢键来帮助水蛭素N端肽段的正确取向，从而提高凝血效率，试管试验活性提高4倍，在动物模型上检验抗血栓形成的效果，提高20倍。

# 蛋白质改造工程的实例：

## 2. 生长激素改造

生长激素通过对它特异受体的作用促进细胞和机体的生长发育，然而它不仅可以结合生长激素受体，还可以结合许多种不同类型细胞的催乳激素受体，引发其他生理过程。在治疗过程中为减少副作用，需使人的重组生长激素只与生长激素受体结合，尽可能减少与其他激素受体的结合。经研究发现，二者受体结合区有一部分重叠，但并不完全相同，有可能通过改造加以区别。由于人的生长激素和催乳激素受体结合需要锌离子参与作用，而它与生长激素受体结合则无需锌离子参与，于是考虑取代充当锌离子配基的氨基酸侧链，如第18和第21位His（组氨酸）和第17位Glu（谷氨酸）。实验结果与预先设想一致，但要开发作为临床用药还有大量的工作要做。

# 蛋白质改造工程的实例：

## 3. 胰岛素改造

天然胰岛素制剂在储存中易形成二聚体和六聚体，延缓胰岛素从注射部位进入血液，从而延缓了其降血糖作用，也增加了抗原性，这是胰岛素B23-B28氨基酸残基结构所致。利用蛋白质工程技术改变这些残基，则可降低其聚合作用，使胰岛素快速起作用。该速效胰岛素已通过临床实验。

# 蛋白质改造工程的实例：

## 4. 治癌酶的改造

癌症的基因治疗分二个方面：药物作用于癌细胞，特异性地抑制或杀死癌细胞；药物保护正常细胞免受化学药物的侵害，可以提高化学治疗的剂量。疱疹病毒（HSV）胸腺嘧啶激酶（TK）可以催化胸腺嘧啶和其它结构类似物磷酸化而使这些碱基 $3'-OH$ 缺乏，从而阻断DNA的合成，杀死癌细胞。HSV—TK催化能力可以通过基因突变来提高。从大量的随机突变中进行筛选出一种酶，在酶活性部位附近有6个氨基酸被替换，催化能力20倍以上。

讨论：某多肽链的一段氨基酸序列是：

.....-丙氨酸-色氨酸-赖氨酸-甲硫氨酸-苯丙氨酸-  
.....

丙氨酸： GCU、 GCC、 GCA、 GCG

色氨酸： UGG

赖氨酸： AAA、 AAG

甲硫氨酸： AUG

苯丙氨酸： UUU、 UUC

讨论：1、怎样得出决定这一段肽链的脱氧核苷酸序列？  
请把相应的碱基序列写出来。

mRNA序列

GCU (或C或A或G) UGGAAA (或G) AUGUUU (或C)



脱氧核苷酸  
序列

CGA (或G或T或C) ACCTTT (或C) TACAAA (或G)  
GCT (或C或A或G) TGGAAA (或G) ATGTTT (或C)

2. 确定目的基因的碱基序列后，怎样才能合成或改造目的基因（DNA）？

确定目的基因的碱基序列后，就可以根据人类的需要改造它，通过人工合成的方法或从基因文库中获取（可以通过基因的定点诱变技术来改变）。

# 总结

- 蛋白质工程的概念
- 蛋白质工程与基因工程之间的区别与联系

概念理解

蛋白质工程

基础:蛋白质分子的**结构规律**及其**生物功能**的关系  
途径: **基因修饰或基因合成**,  
结果:对现有蛋白质进行改造, 或制造一种新的蛋白  
白质, 以满足人类的生产和生活的需求。

# 蛋白质工程的概念

- 蛋白质工程是指以蛋白质分子的结构规律及其生物功能的关系作为基础，通过基因修饰或基因合成，对现有蛋白质进行改造，或制造一种新的蛋白质，以满足人类的生产和生活的需求。

蛋白质工程的实质是对编码蛋白质的基因进行改造

# 合作探究：比较基因工程和蛋白质工程

| 项目   | 基因工程  | 蛋白质工程   |
|------|---|---|
| 操作起点 | 目的基因  | 预期的蛋白质功能  |
| 操作核心 | 基因表达载体  | 改造基因  |
| 过程   | 获取目的基因→<br>构建表达载体→<br>导入受体细胞→<br>目的基因的检测与表达                       | 预期蛋白质功能→<br>设计蛋白质结构→<br>推测氨基酸序列→<br>推测核苷酸序列→<br>合成DNA →表达出蛋白质 |
| 目标   | 定向改造生物的遗传特性，获得人类所需的生物类型或生物产品                                      | 定向改造或生产人类所需的蛋白质   |
| 结果   | 生产自然界中已有的蛋白质  | 生产自然界没有的蛋白质   |
| 联系   | 蛋白质工程是在基因工程的基础上,延伸出来的第二代基因工程。因为对现有蛋白质的改造或制造新的蛋白质，必须通过基因的修饰或基因的合成。 |   |

异想天开：能不能根据人类需要的蛋白质的结构，设计相应的基因，导入合适的细菌中，让细菌生产人类所需要的蛋白质食品呢？

理论上讲可以，但目前还没有真正成功的例子。一些报道利用细菌生产人类需要的蛋白质往往都是自然界已经存在的蛋白质，并非完全是人工设计出来而自然不存在的蛋白质。主要是因为蛋白质的高级结构非常复杂，人类对蛋白质的高级结构和在生物体内如何行使功能知之甚少，很难设计出一个崭新而又具有生命功能作用的蛋白质，而且一个崭新的蛋白质会带来什么危害也是人们所担心的。

## 合作探究三、蛋白质工程的进展和前景

- 举例说明蛋白质工程的应用
- 蛋白质工程的现状？原因？

### 三、蛋白质工程的进展和前景

1. 进展 胰岛素速效型药品
2. 前景 应用于微电子方面  
制作电子元件

具有体积小、耗电少和效率高的特点

3. 现状

蛋白质工程目前成功的例子不多，原因是对蛋白质的高级结构了解不够。要设计出更加符合人类需求的蛋白质还需经过艰辛的探索。

## 思考与探究

2. 基因工程是遵循中心法则，

从DNA→mRNA→蛋白质→折叠产生功能，基本上是生产出自然界已有的蛋白质。

蛋白质工程是按照以下思路进行的：

确定蛋白质的功能→蛋白质应有的高级结构→蛋白质应具备的折叠状态→应有的氨基酸序列→应有的碱基排列，

可以创造自然界不存在的蛋白质。

3. 酶工程就是指将酶所具有的生物催化作用，借助工程学的手段，应用于生产、生活、医疗诊断和环境保护等方面的一门科学技术。

概括地说，酶工程是由酶制剂的生产和应用两方面组成的。酶工程的应用主要集中于食品工业、轻工业以及医药工业中。

通常所说的酶工程是用工程菌生产酶制剂，而没有经过由酶的功能来设计酶的分子结构，然后由酶的分子结构来确定相应基因的碱基序列等步骤。因此，酶工程的重点在于对已存酶的合理充分利用，而蛋白质工程的重点则在于对已存在的蛋白质分子的改造。当然，随着蛋白质工程的发展，其成果也会应用到酶工程中，使酶工程成为蛋白质工程的一部分。