

# Chapter 12

## 蛋白质的生物合成

## Protein Biosynthesis

生化与分子生物学教研室

蚌埠医学院

# Major Object

**[教学时数]** 5学时

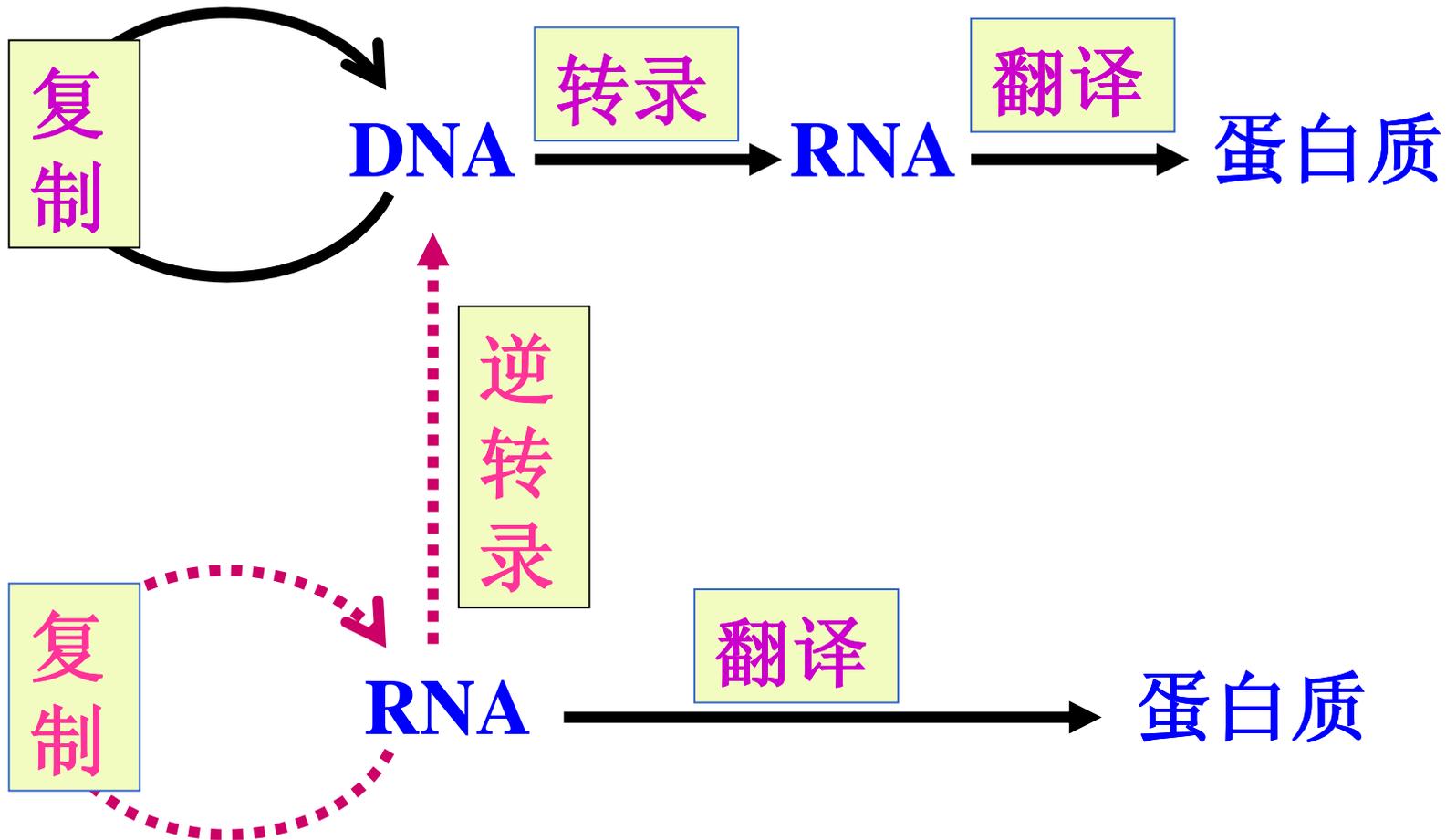
**[掌握内容]:** 翻译的概念，参与蛋白质生物合成的各种物质（氨基酸，mRNA，核蛋白体，tRNA，蛋白质因子）在蛋白质生物合成中的作用。遗传密码及其特点。核蛋白体循环概念。

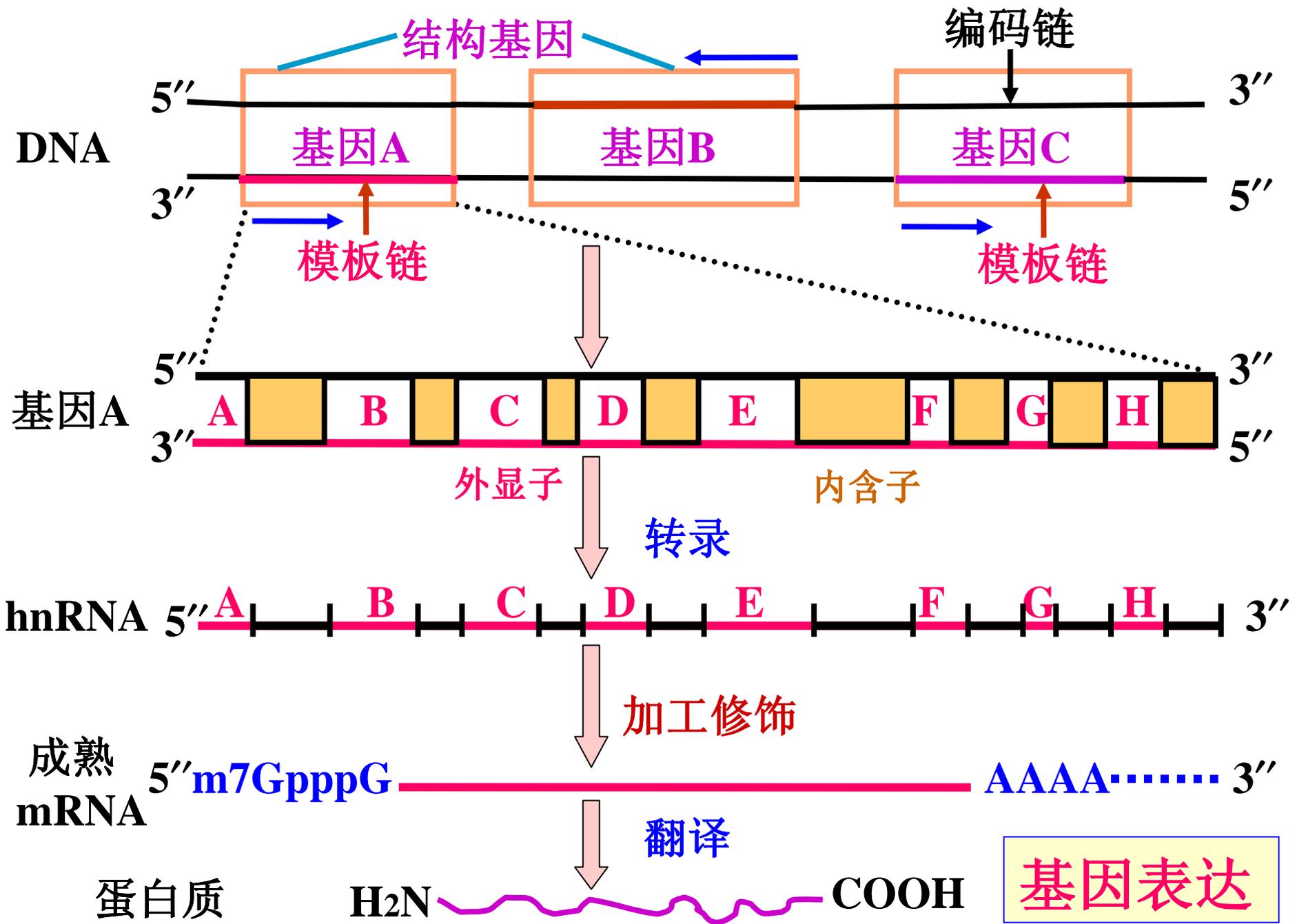
**[熟悉内容]:** 原核生物蛋白质的生物合成过程。核蛋白体循环3个步骤。。

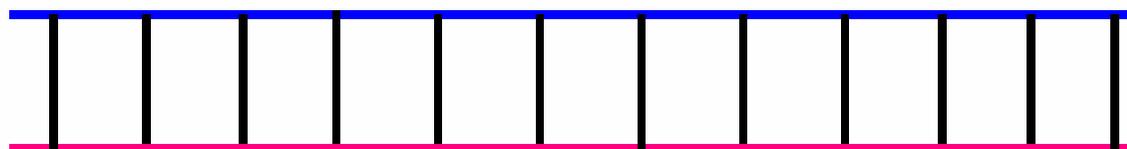
**[了解内容]:** 翻译后加工。真核生物蛋白质的生物合成过程。

**[自学内容]:** 蛋白质生物合成的干扰和抑制。

# 遗传信息传递的中心法则及其扩充







**DNA** (原始模板)

↓  
**转录**



**mRNA** (直接模板)

↓  
**翻译**



**蛋白质**



模板链

转录



翻译

蛋白质 N.....丙—亮—丙—丝—酪... C

(Ala • Leu • Ala • Ser • Tyr)

- **翻译 (translation):**

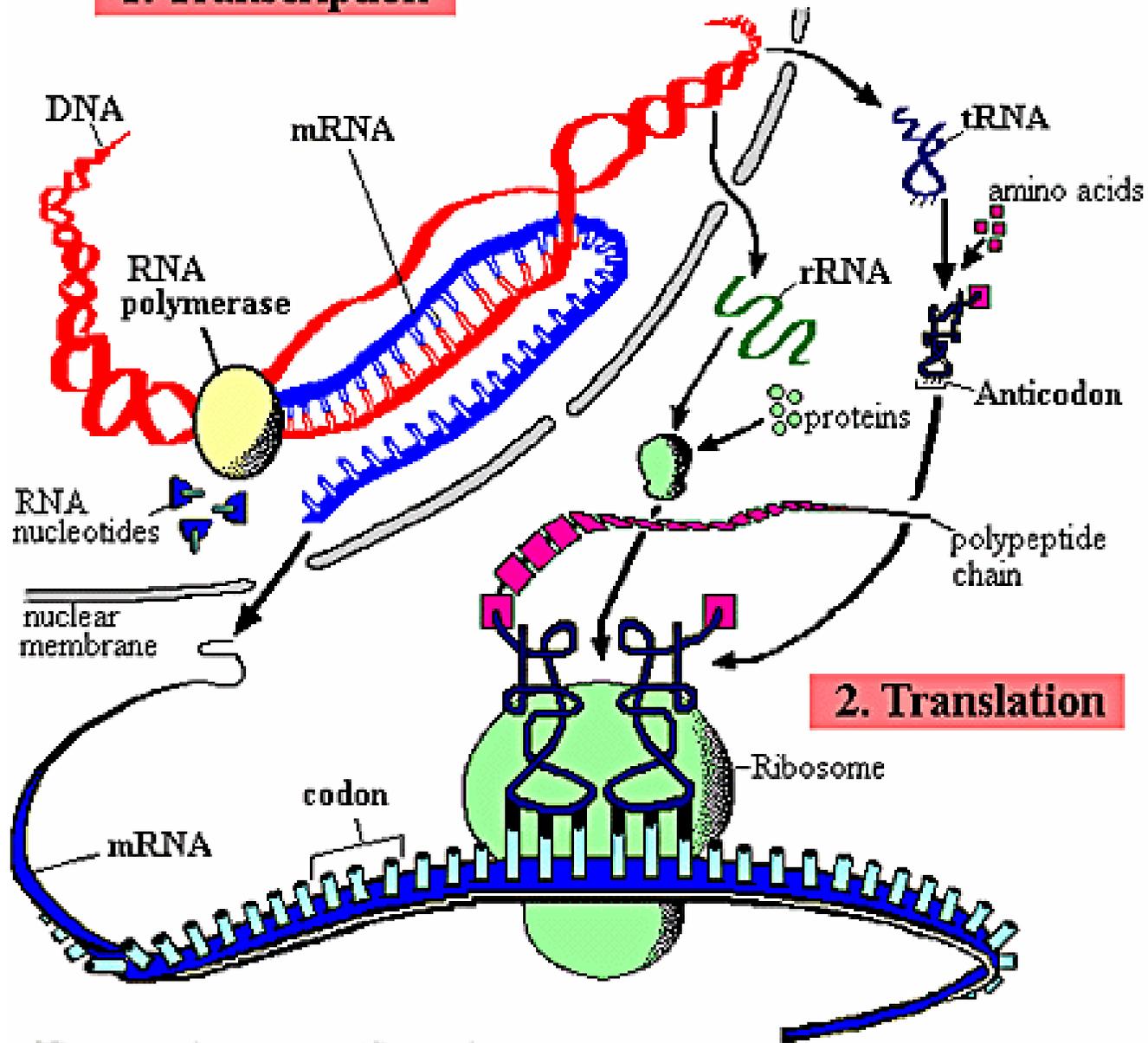
指把核酸中由四种符号(A、G、C、T/U)组成的遗传信息，破译为蛋白质分子中氨基酸的排列顺序。即把mRNA中核苷酸的排列顺序转变成蛋白质分子中20种氨基酸的排列顺序。

翻译就是**蛋白质生物合成**。在核蛋白体上进行。

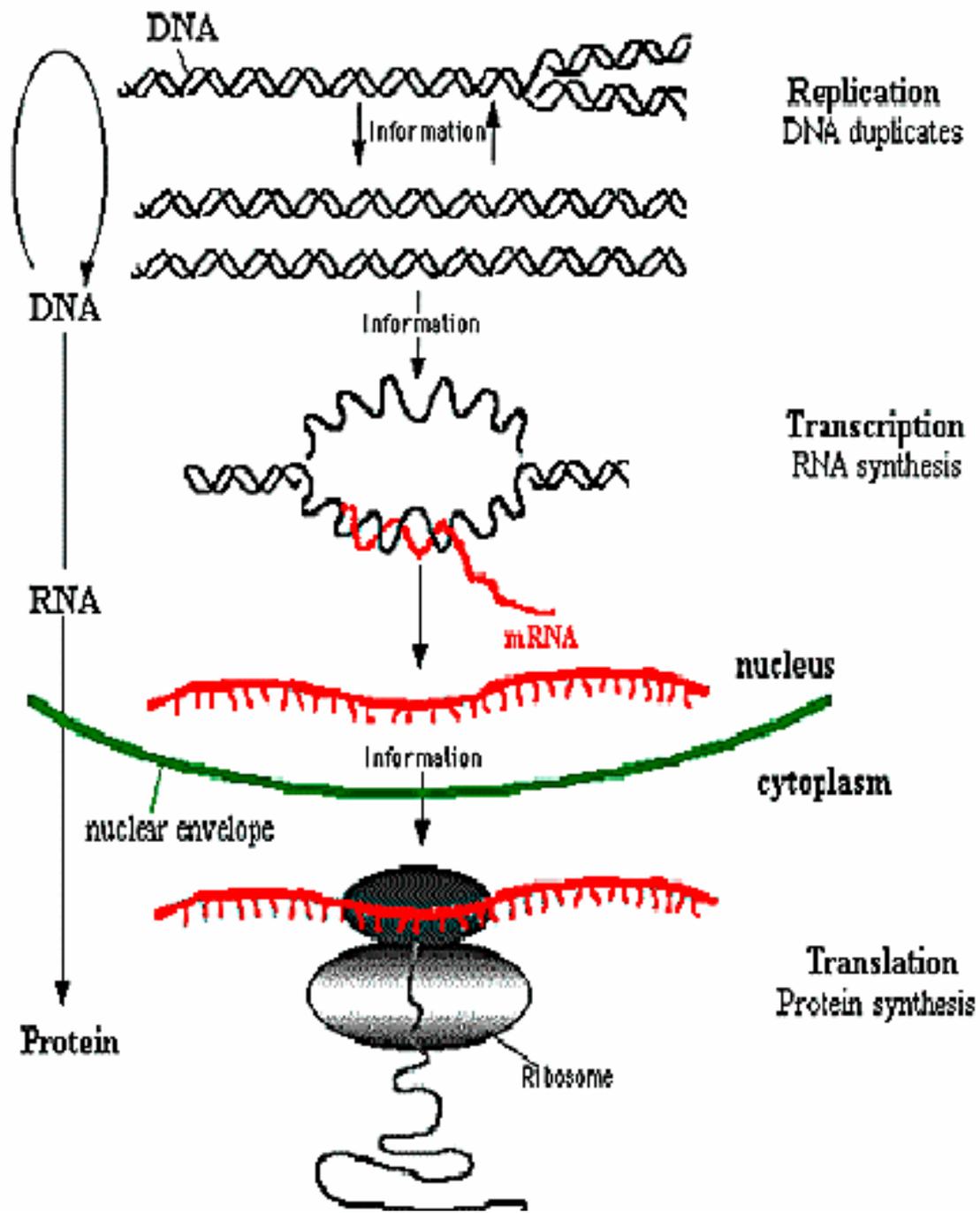
蛋白质是基因表达的最终产物。

(p266)

# 1. Transcription



# Protein synthesis



- 第一节 蛋白质生物合成体系**
- 第二节 蛋白质生物合成过程**
- 第三节 蛋白质合成后加工和  
输送**
- 第四节 蛋白质生物合成的干扰  
和抑制**

# 第一节 蛋白质生物合成体系

## 蛋白质生物合成体系

1. 原料：20种氨基酸
2. 直接模板：mRNA
3. 特异的运载工具：tRNA
4. 合成场所：核蛋白体（rRNA+蛋白质）
5. 酶 { 氨基酰-tRNA合成酶  
转肽酶  
转位酶
6. 蛋白质因子 { 起始因子（IF）  
延长因子（EF）  
释放因子（RF）
7. 供能物质：ATP、GTP
8. 无机离子：K<sup>+</sup>、Mg<sup>2+</sup>

(p266) 11

# 一、翻译模板mRNA及遗传密码

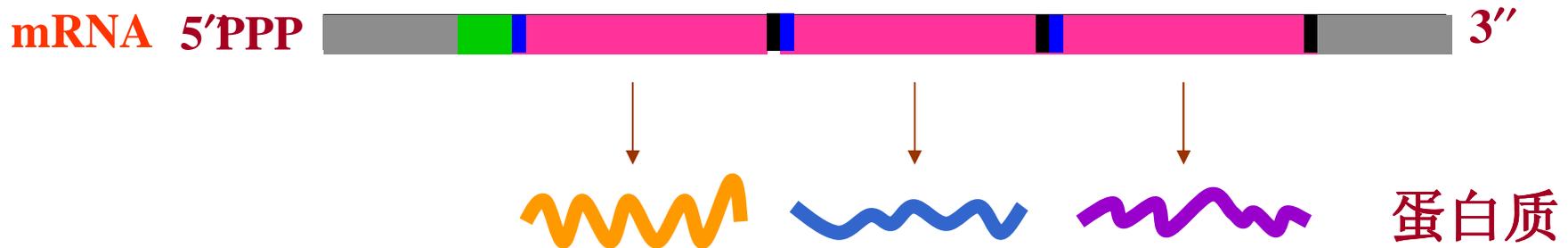
顺反子：遗传学将编码一个多肽的遗传单位称为顺反子(cistron)。

多顺反子：原核细胞中数个结构基因常串联为一个转录单位，转录生成的一条mRNA链可编码几种功能相关的蛋白质，称为多顺反子(polycistron)。

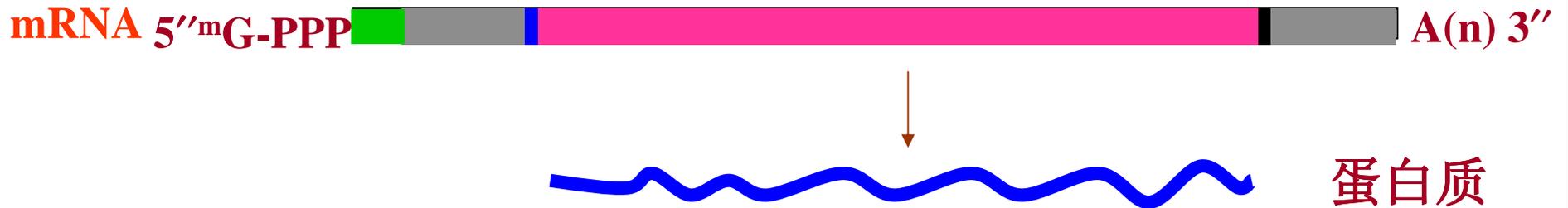
单顺反子：真核生物中，一条mRNA链只能编码一种蛋白质。

(p266)

## 原核生物的多顺反子:



## 真核生物的单顺反子:



## 遗传密码 (genetic code) : (p266)

mRNA分子上从5'→3'方向，由起始密码子AUG开始，每3个核苷酸组成的三联体，决定肽链上某一个氨基酸或蛋白质合成的起始、终止信号，称为三联体密码，也叫密码子 (codon)。

从mRNA 5'端起始密码子AUG到3'端终止密码子之间的核苷酸序列，各个三联体密码连续排列编码一个蛋白质多肽链，称为开放阅读框架(open reading frame, ORF)。

mRNA分子上有4种碱基（核苷酸）可组成64 (4<sup>3</sup>)种不同的密码子。

遗传密码表编制于1965年。

## 第二个字母

(p267)

# 遗传密码表

密码子的第一个字母

	U	C	A	G
U	UUU Phe UUC Phe	UCU Ser UCC Ser	UAU Tyr UAC Tyr	UGU Cys UGC Cys
	UUA Leu UUG Leu	UCA Ser UCG Ser	UAA Stop UAG Stop	UGA Stop UGG Trp
	CUU Leu CUC Leu	CCU Pro CCC Pro	CAU His CAC His	CGU Arg CGC Arg
	CUA Leu CUG Leu	CCA Pro CCG Pro	CAA Gln CAG Gln	CGA Arg CGG Arg
A	AUU Ile AUC Ile	ACU Thr ACC Thr	AAU Asn AAC Asn	AGU Ser AGC Ser
	AUA Ile AUG Met	ACA Thr ACG Thr	AAA Lys AAG Lys	AGA Arg AGG Arg
G	GUU Val GUC Val	GCU Ala GCC Ala	GAU Asp GAC Asp	GGU Gly GGC Gly
	GUA Val GUG Val	GCA Ala GCG Ala	GAA Glu GAG Glu	GGA Gly GGG Gly

## 遗传密码的特点:

(p267)

- (1) 连续性
- (2) 简并性
- (3) 碱基摆动
- (4) 通用性

密码子共有**64**个，表示氨基酸的有**61**个。

起始密码子: **AUG**，它也代表**甲硫氨酸**。

终止密码子: **UAA、UAG、UGA**。

(一) 连续性 (commaless) : (p267)

mRNA的读码方向从5'→3'，两个密码子之间无任何核苷酸隔开。mRNA链上碱基的插入、缺失和重叠，均造成框移突变。

mRNA 5' ... UCACGACAUAUG...3'  
丝 精 组 蛋

插入 5' ...UCAGCGAUAUG...3'  
丝 丙 苏 酪

缺失 5' ...UCAGACAUAUG...3'  
丝 天 异亮

## (二) 简并性 (degeneracy)

(p268)

### 遗传密码的简并性:

指一个氨基酸具有2个或2个以上的密码子。

密码子的第三位碱基改变往往不影响氨基酸翻译。

除色氨酸和甲硫氨酸仅有一个密码子外，其余氨基酸均有2~6个密码子。遗传密码的专一性主要由前两个碱基决定。

ACU  
ACC  
ACA  
ACG } 苏 (Thr)

(p268)

## 遗传密码的简并性

氨基酸	密码子数目	氨基酸	密码子数目
Ala	4	Leu	6
Arg	6	Lys	2
Asn	2	Met	1
Asp	2	Phe	2
Cys	2	Pro	4
Gln	2	Ser	6
Glu	2	Thr	4
Gly	4	Trp	1
His	2	Tyr	2
Ile	3	Val	4

### (三) 通用性 (universal)

(p268)

- 蛋白质生物合成的整套密码，从原核生物到人类都通用。
- 已发现少数例外，如动物细胞的线粒体、植物细胞的叶绿体。
- 密码的通用性进一步证明各种生物进化自同一祖先。

## (四) 摆动性 (wobble)

(p268)

mRNA上的密码子与tRNA上的反密码子配对辨认时，大多数情况遵守碱基配对规律，但也可出现不严格配对，尤其是密码子的第三位碱基与反密码子的第一位碱基配对时常出现不严格碱基互补，这种现象称为摆动配对。

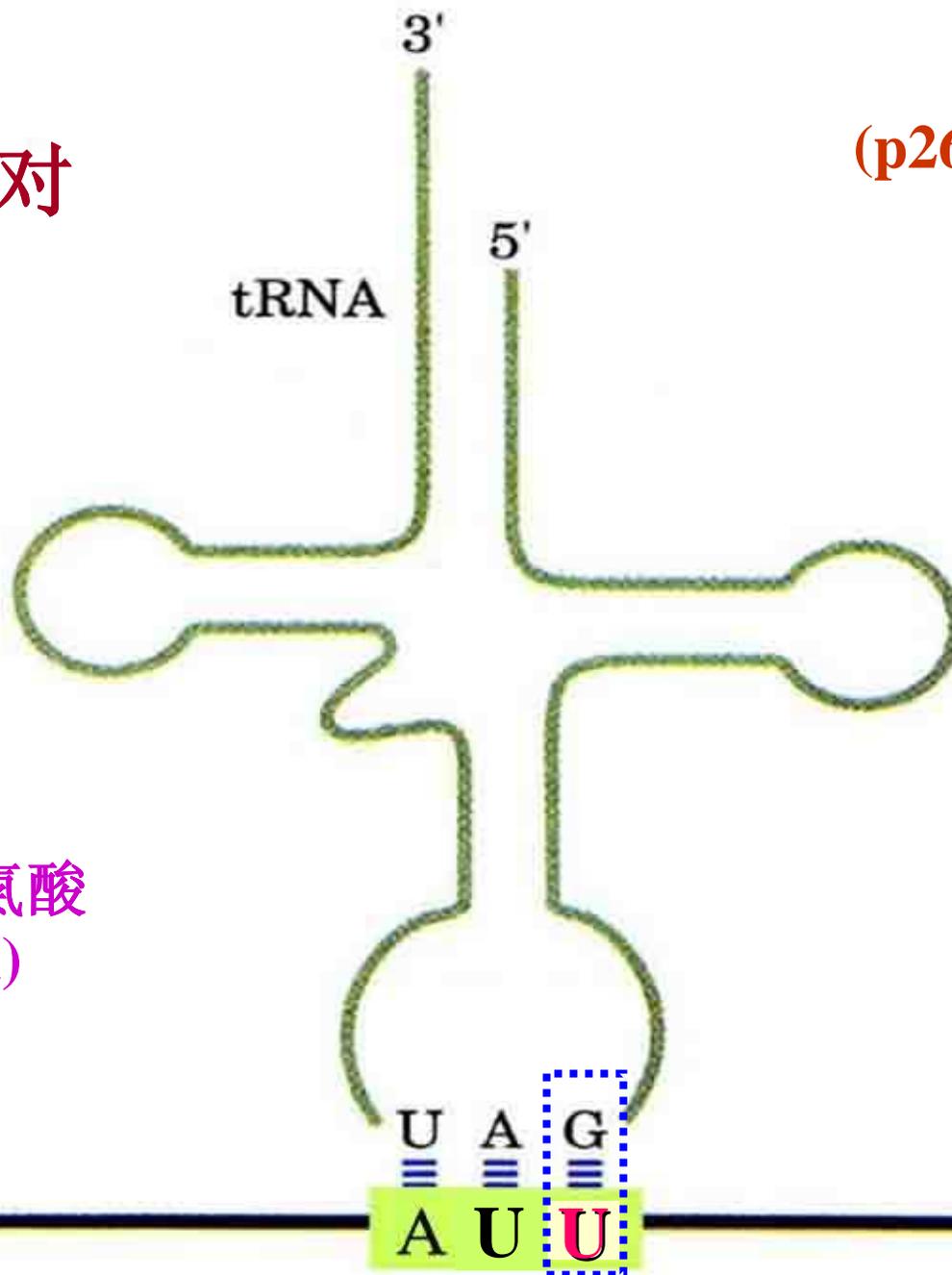
表12-2 密码子、反密码子配对的摆动现象

tRNA反密码子 第1位碱基	I	U	G	A	C
mRNA密码子 第3位碱基	U,C,A	A,G	U,C	U	G

# 摆动配对

(p268)

(#1)



AUC }  
AUU } 异亮氨酸  
AUA } (Ilu)

mRNA 5' ———— A U U ———— 3'

## 二、核蛋白体是多肽链合成的装置 (p269)

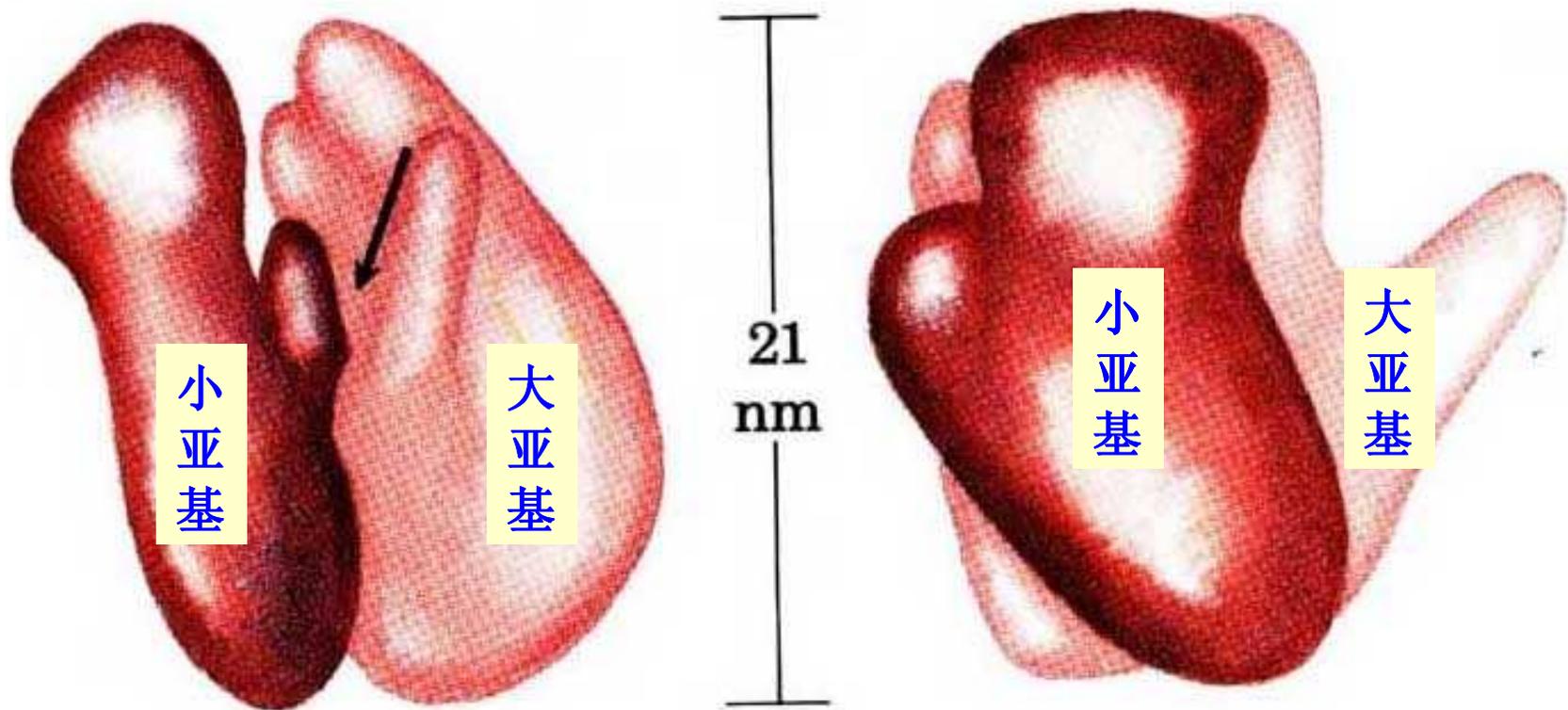


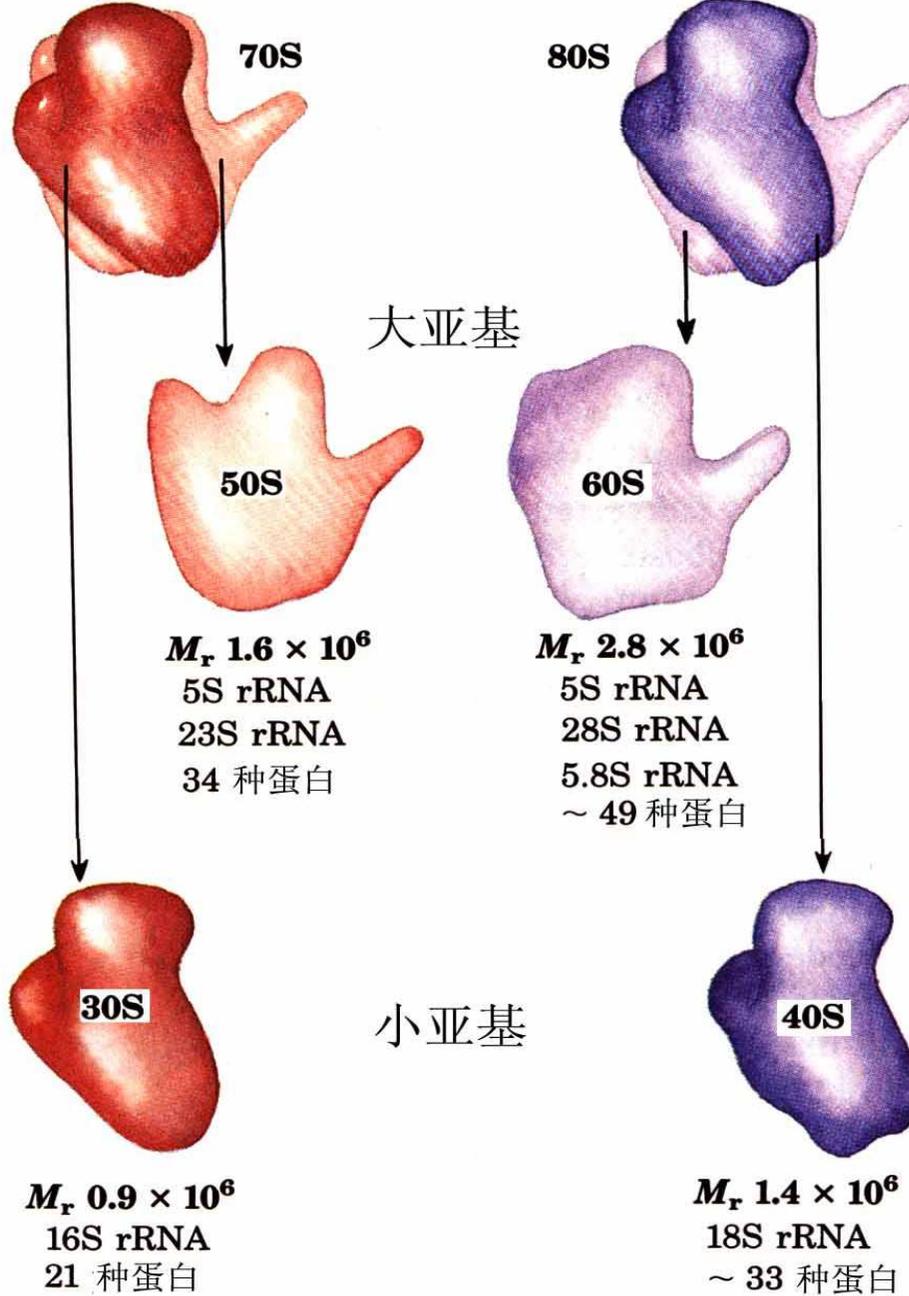
图12-1 原核生物核蛋白体结构模式

# 核蛋白体的组成

细菌核蛋白体  
 $M_r 2.5 \times 10^6$

真核生物核蛋白体  
 $M_r 4.2 \times 10^6$

(p269)



(p269)

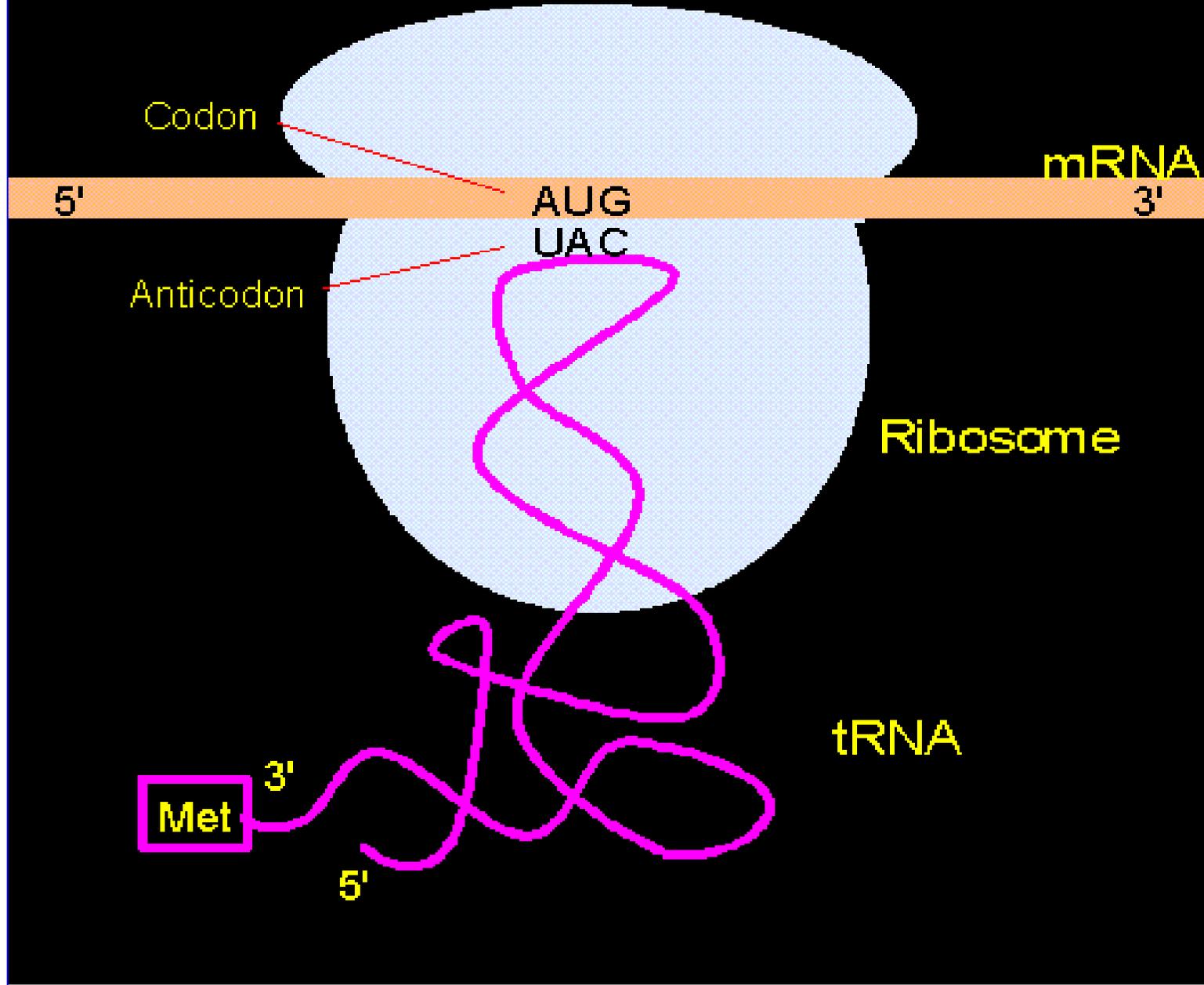
**rRNA(60%)+蛋白质(40%)**  **核蛋白体**

核蛋白体由大、小亚基构成。亚基中含有几十种蛋白质和rRNA。

原核生物: 大亚基 50S }  
小亚基 30S } 70S核蛋白体

真核生物: 大亚基 60S }  
小亚基 40S } 80S核蛋白体

(p269)



(p269)

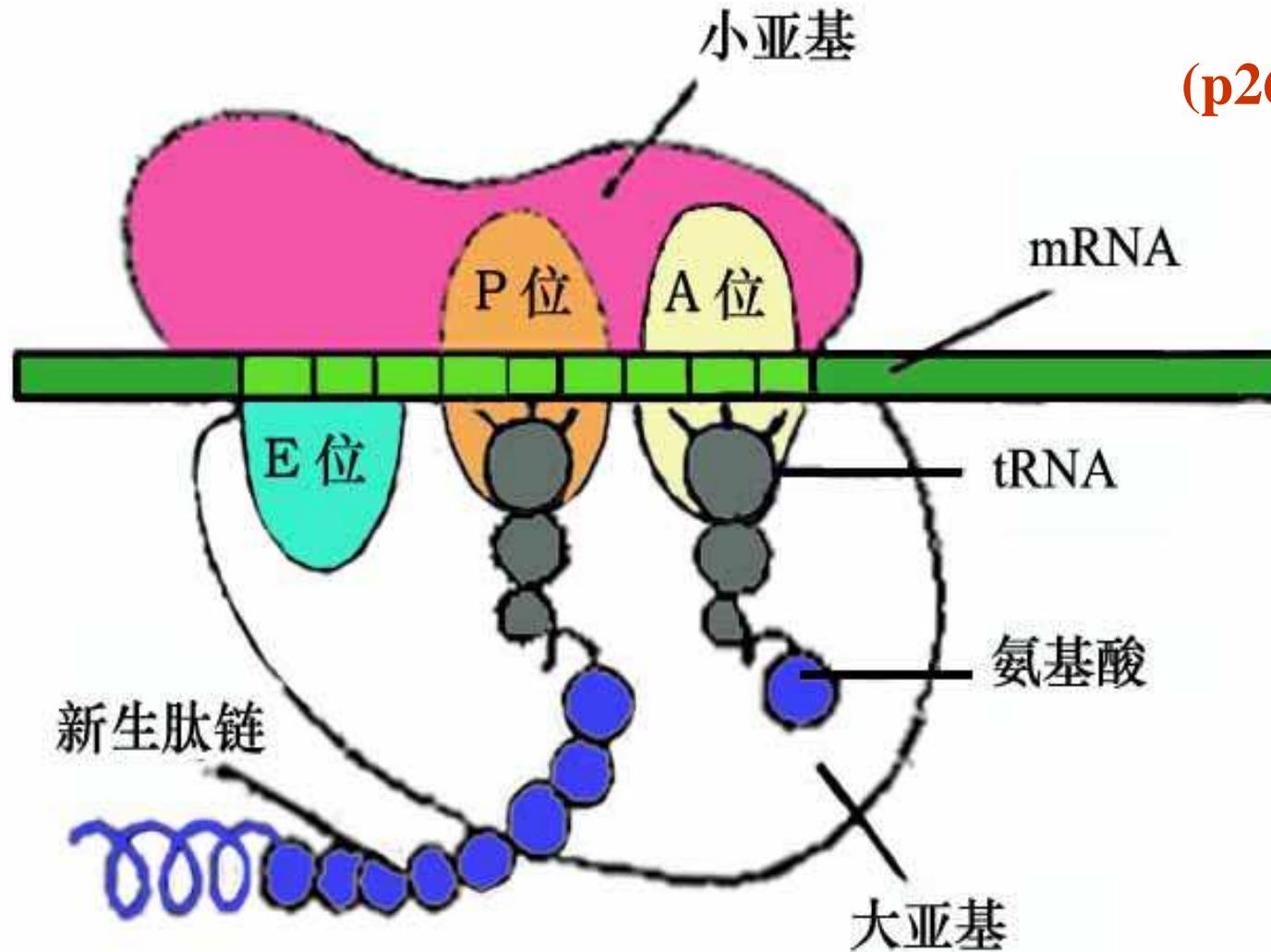


图12-1 原核生物翻译过程核蛋白体结构模式

### 三、tRNA与氨基酸的活化

(p269)

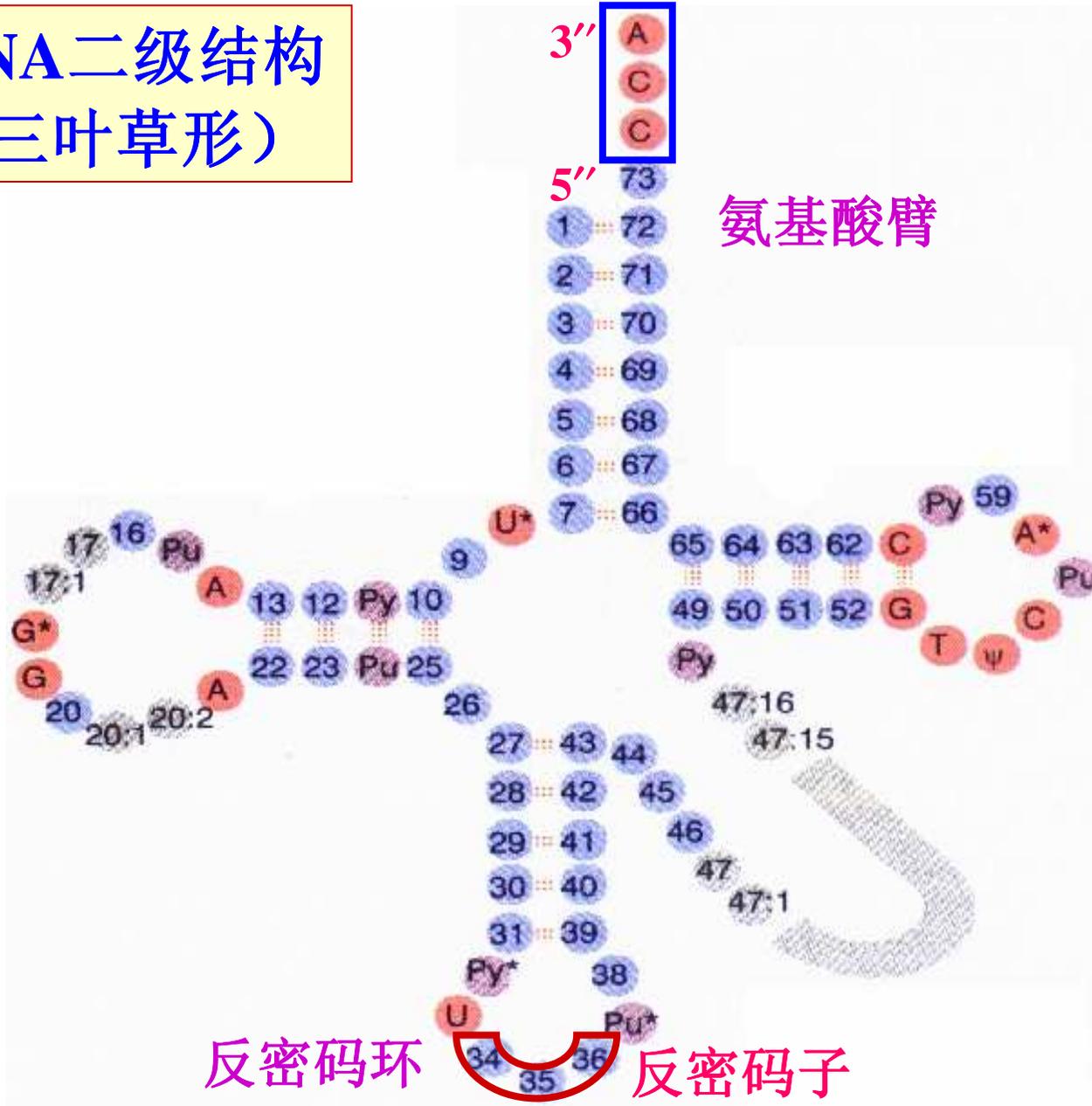
tRNA是转运氨基酸的工具，在蛋白质翻译中起接合体作用。氨基酸活化过程是指将氨基酸与特异的tRNA结合形成**氨基酰-tRNA**。

#### tRNA的作用:

- 1、tRNA分子反密码环上的**反密码子**与mRNA上的**密码子**配对，“**对号入座**”。
- 2、tRNA的氨基酸臂上**3''-端CCA-OH**是氨基酸的结合部位，携带氨基酸。

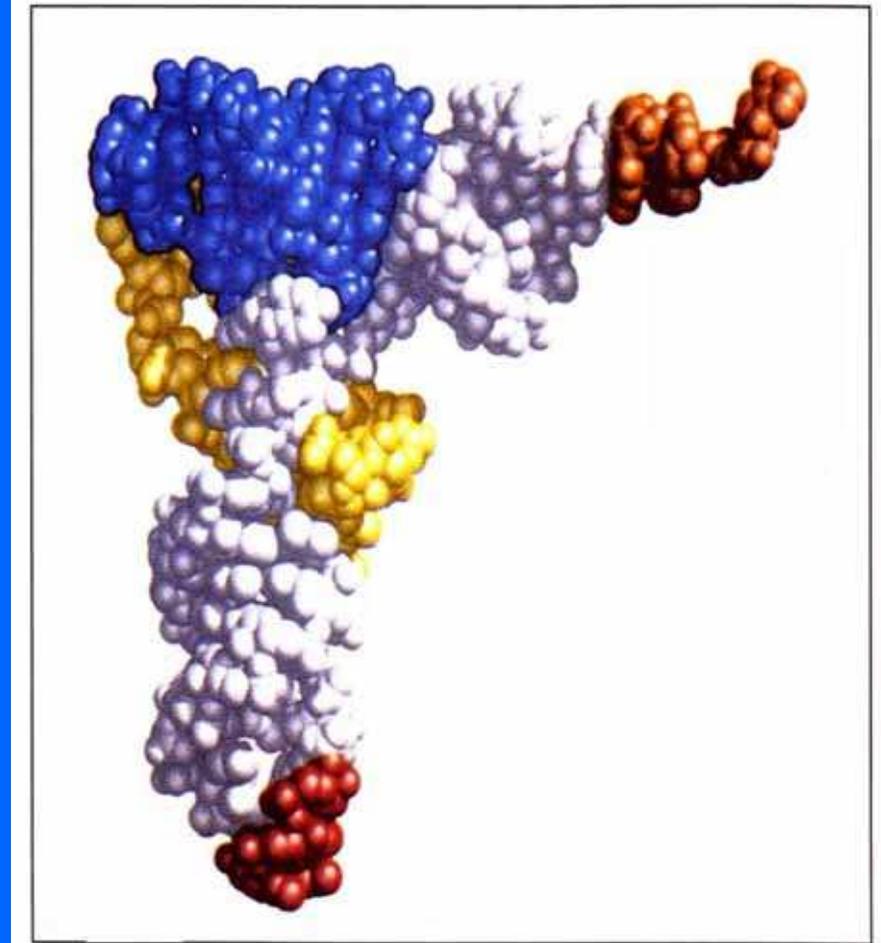
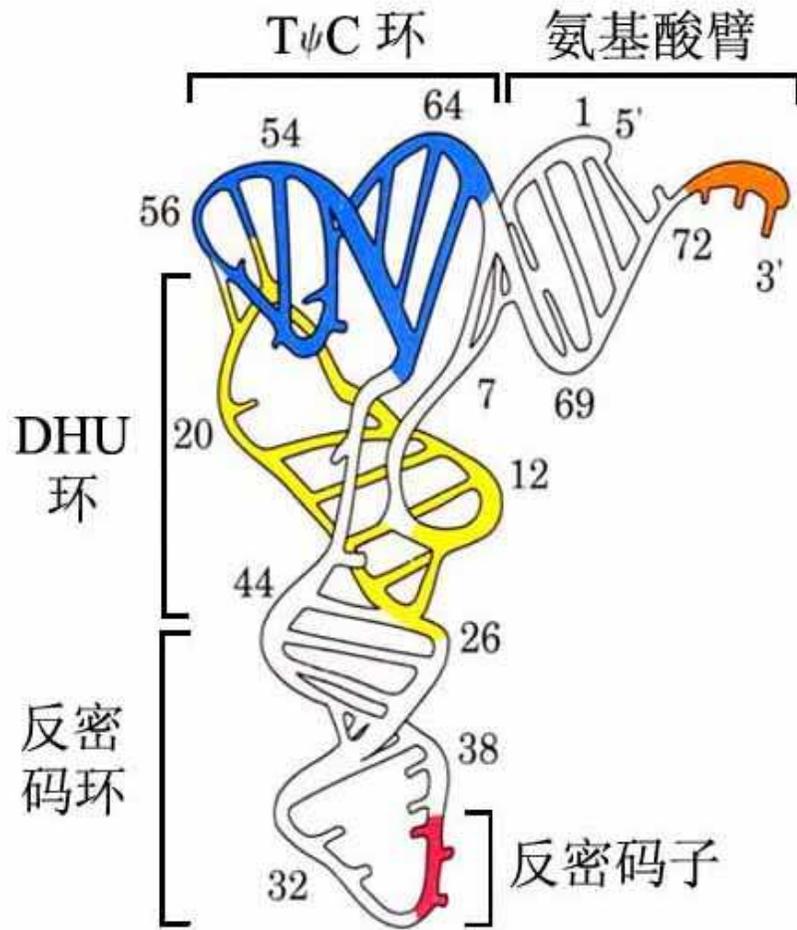


# tRNA二级结构 (三叶草形)



该 PPT 文件由 Smart PPT Creator 所创建! 未注册版本会有大量水印! 若要去除水印, 请到官方网站购买一个许可: [www.investintech.com](http://www.investintech.com)

# tRNA三级结构（倒L形）



# (一) 氨基酰-tRNA合成酶

(p269)

## 特点:

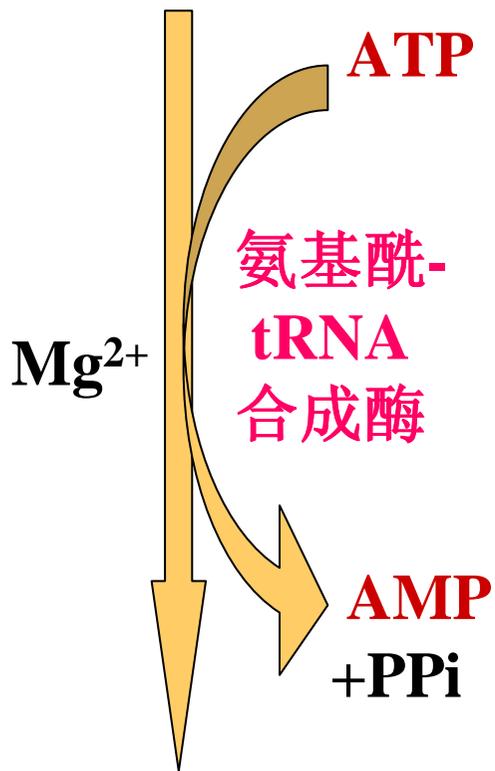
- ①具有高度特异性，既能识别aa又能识别相应的 tRNA（已知约40~50种）。
- ②种类多（约有40~50种）且组成不同（单链或多个亚基组成）。
- ③有校正功能，具有水解酯键的作用。



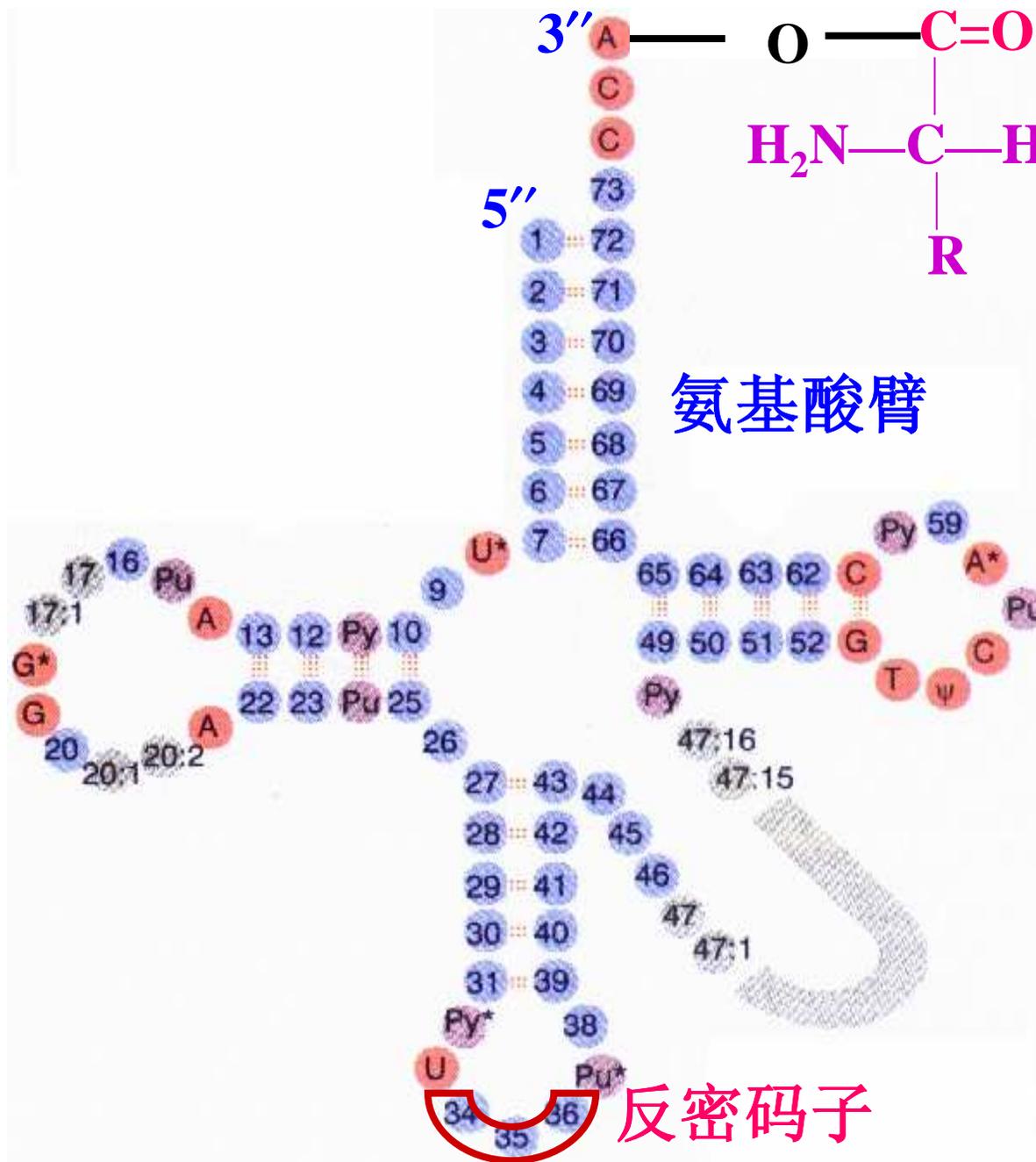
- Arg-tRNA<sup>Arg</sup>
- Met-tRNA<sup>Met</sup>
- Met-tRNA<sup>iMet</sup>

(p270)

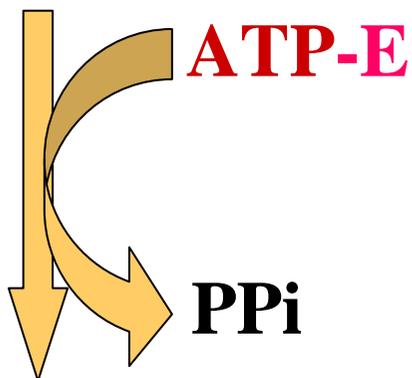
氨基酸 + tRNA



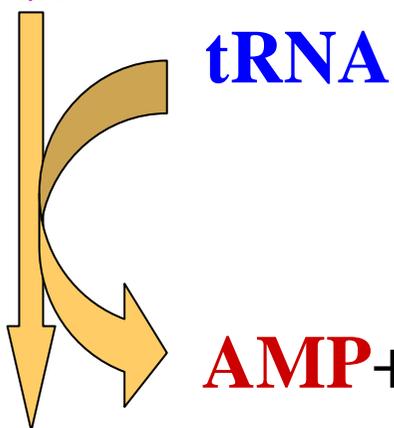
氨基酰-tRNA



氨基酸



氨基酰-AMP-E



氨基酰-tRNA

(p270)

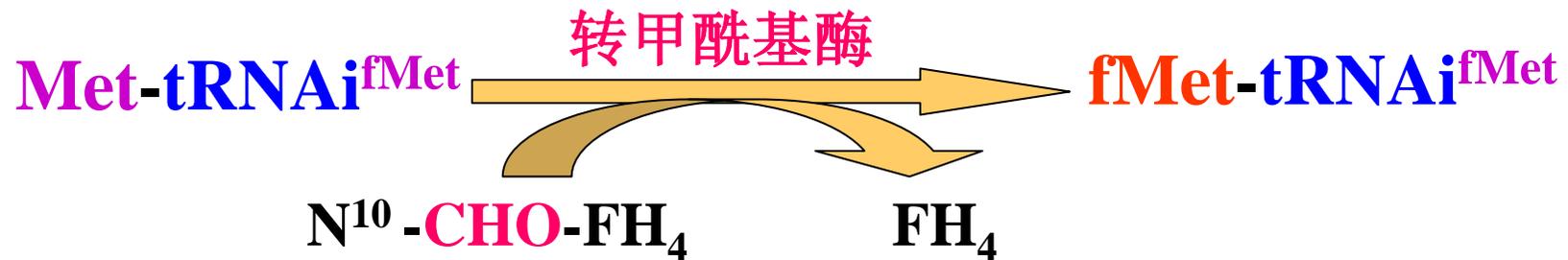
活化过程在氨基酸的羧基上进行，氨基酸的羧基与CCA-OH以酯键相连。活化一个氨基酸消耗2个高能磷酸键。

E: 氨基酰-tRNA合成酶

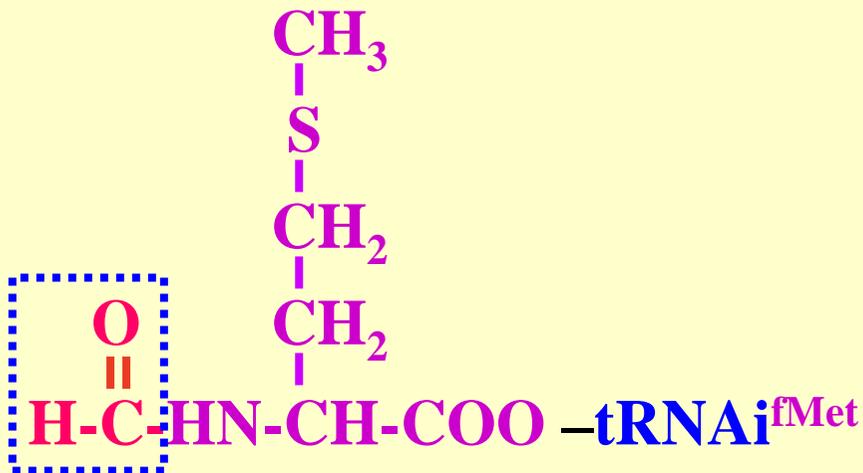
## (二) 起始肽链合成的氨基酰-tRNA (p270)

真核生物: Met-tRNA<sup>iMet</sup>

原核生物: fMet-tRNA<sup>iMet</sup>



fMet-tRNA<sup>iMet</sup>



## 第二节 蛋白质生物合成过程

mRNA的碱基序列从5'端自左至右书写至3'端，肽链的氨基酸序列从N端自左至右书写至C端。翻译过程从读码框架的5'-AUG……开始。

氨基酸的活化与转运

蛋白质生物合成

肽链合成起始

肽链的延长

肽链合成的终止

(p270)

# 一、肽链合成起始

(p271)

肽链合成起始是指mRNA和起始氨基酰-tRNA分别与核蛋白体结合而形成翻译起始复合物的过程。参与此过程的蛋白因子称为起始因子（initiation factor, IF）。真核生物（eukaryote）起始因子用eIF表示。

起始阶段  
所需物质

mRNA

核蛋白体（大亚基、小亚基）

fMet-tRNA<sup>fMet</sup>

起始因子（IF-1, IF-2, IF-3）

GTP, Mg<sup>2+</sup>

## (一) 原核翻译起始复合物形成:

(p271)

- 1、核蛋白体大、小亚基分离
- 2、 mRNA在小亚基定位结合
- 3、起始氨基酰-tRNA的结合
- 4、核蛋白体大亚基结合

### 1、核蛋白体大、小亚基分离

**IF-1, IF-3**与小亚基结合, 促使大小亚基分离。

## 2、 mRNA在小亚基定位结合

原核生物mRNA起始部位由4~9个富含嘌呤碱的核苷酸组成保守碱基序列，这一序列以···AGGA···为核心，位于起始密码AUG上游约8~13个核苷酸处，是mRNA与核蛋白体小亚基16S rRNA 3'-末端互补序列，此序列称为 S-D序列，又称为核蛋白体结合位点

(ribosomal binding site, RBS)。mRNA上S-D序列后的小核苷酸序列可被核蛋白体小亚基rpS-1识别结合，通过RNA-RNA、RNA-蛋白质相互作用使mRNA的起始AUG在核蛋白体小亚基上精确定位，形成复合物。

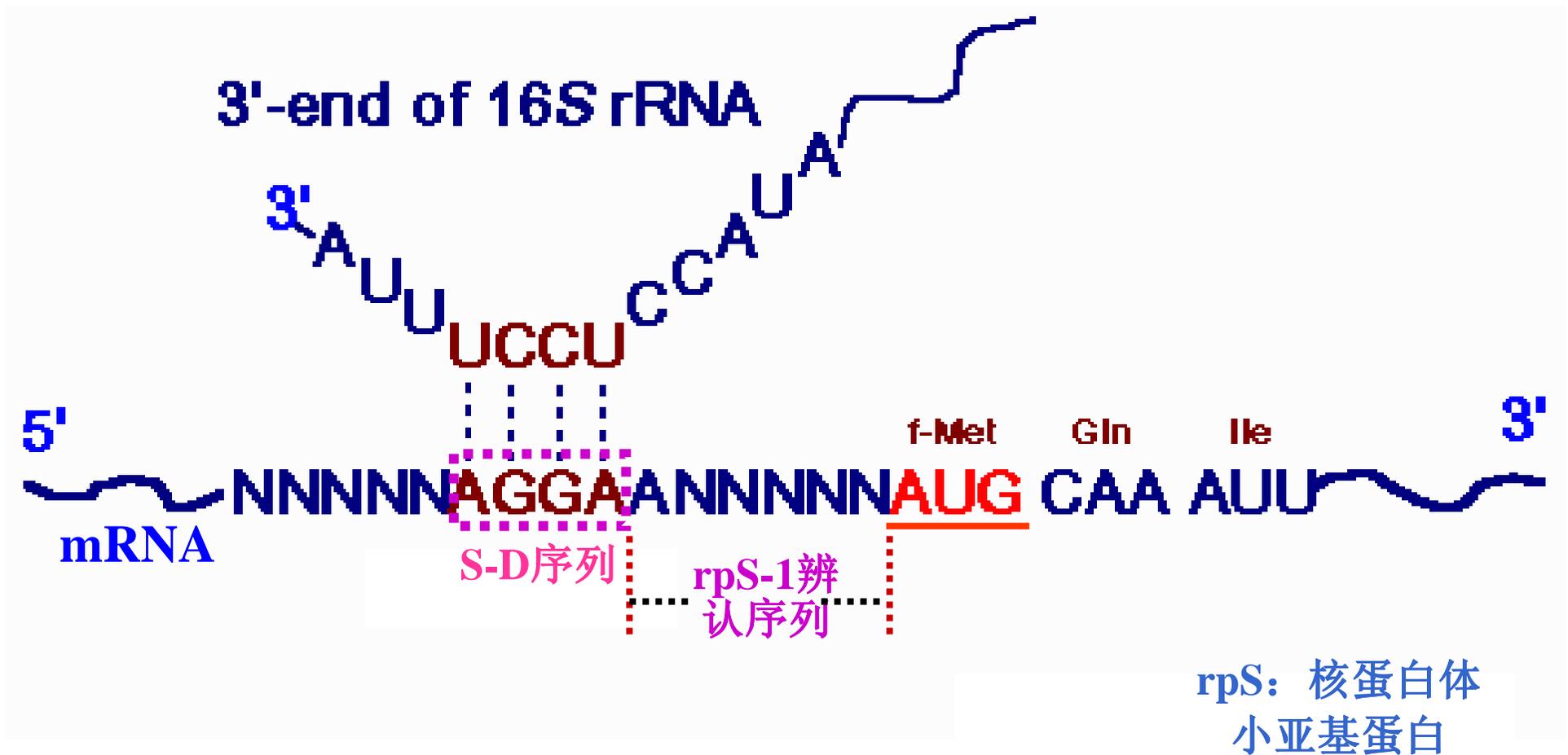


图12-2 原核生物mRNA与核蛋白体小亚基结合位点机制

## 核蛋白体的组成及作用特点:

(p271)

**小亚基**—与mRNA结合的部位，有**A位**和**P位**2个tRNA结合位点，可容纳**2个密码子**同时工作。与蛋白质合成的起始有关。

**大亚基**—含有与mRNA相对应的**A位**和**P位**，还含有用于排出tRNA的**E位**（原核）。  
大亚基上有**转肽酶**。

## 转肽酶作用:

- (1) 在肽链延长阶段，催化**肽键**的形成。
- (2) 在终止阶段，具有**酯酶**的作用，释放多肽链。

3、起始氨基酰-tRNA的结合；

4、核蛋白体大亚基结合。

小亚基

(p269)

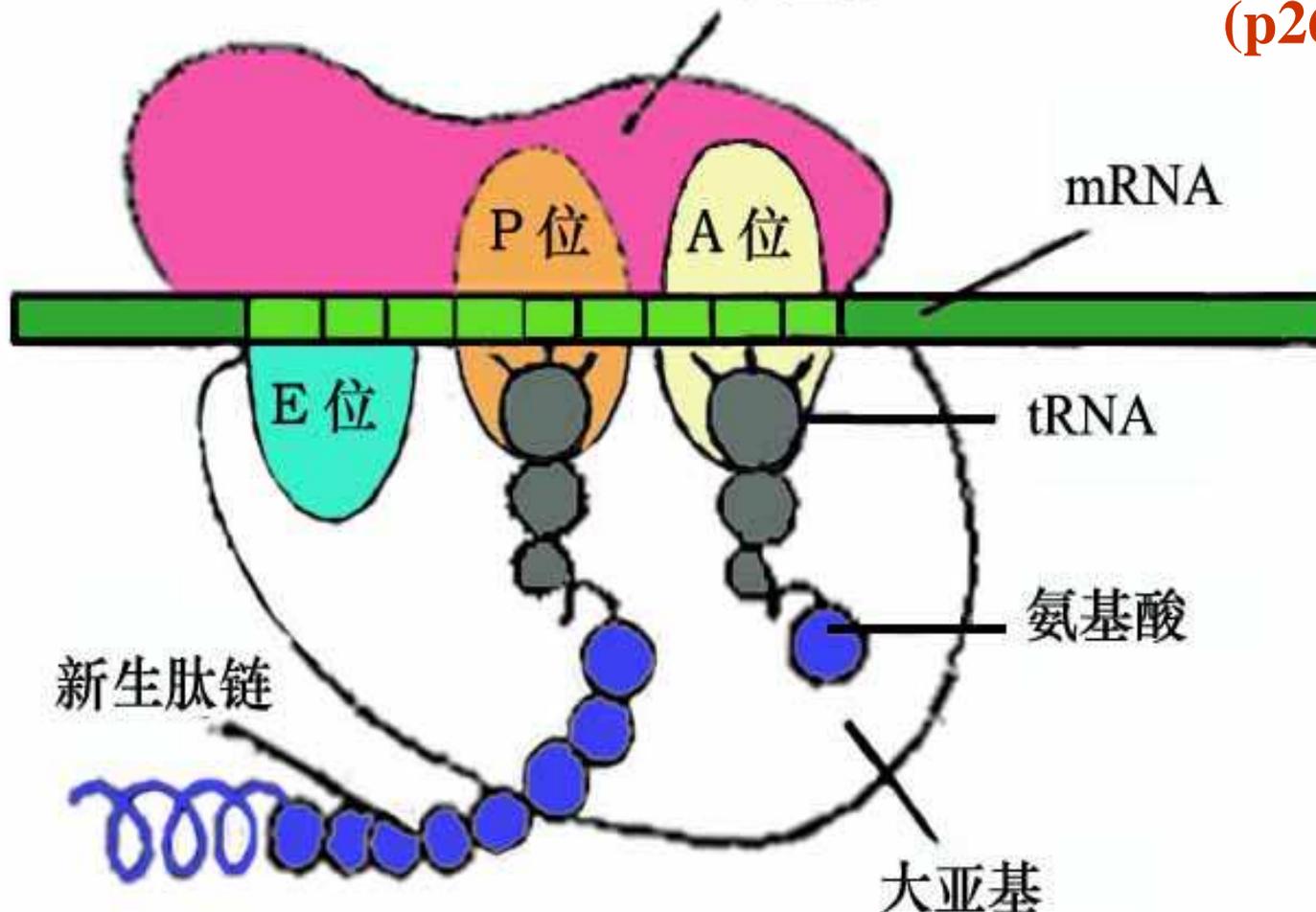


图12-1 原核生物翻译过程核蛋白体结构模式

(#2)

(p272)

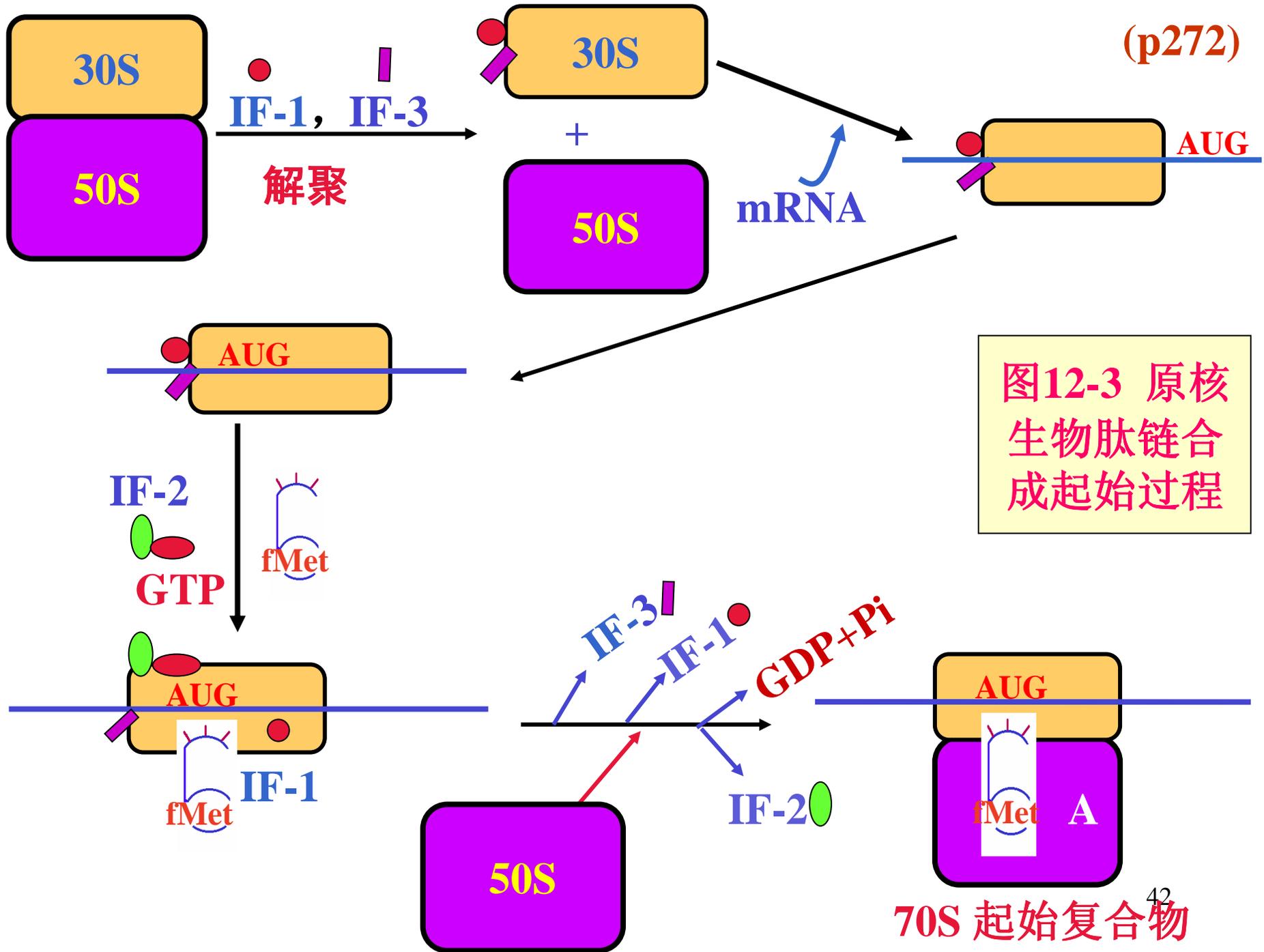


图12-3 原核生物肽链合成起始过程

42  
70S 起始复合物

## (二) 真核生物翻译起始复合物形成 (p272)

- 1、核蛋白体大小亚基分离；
- 2、起始氨基酰-tRNA结合；
- 3、mRNA在核蛋白体小亚基就位；
- 4、核蛋白体大亚基结合。

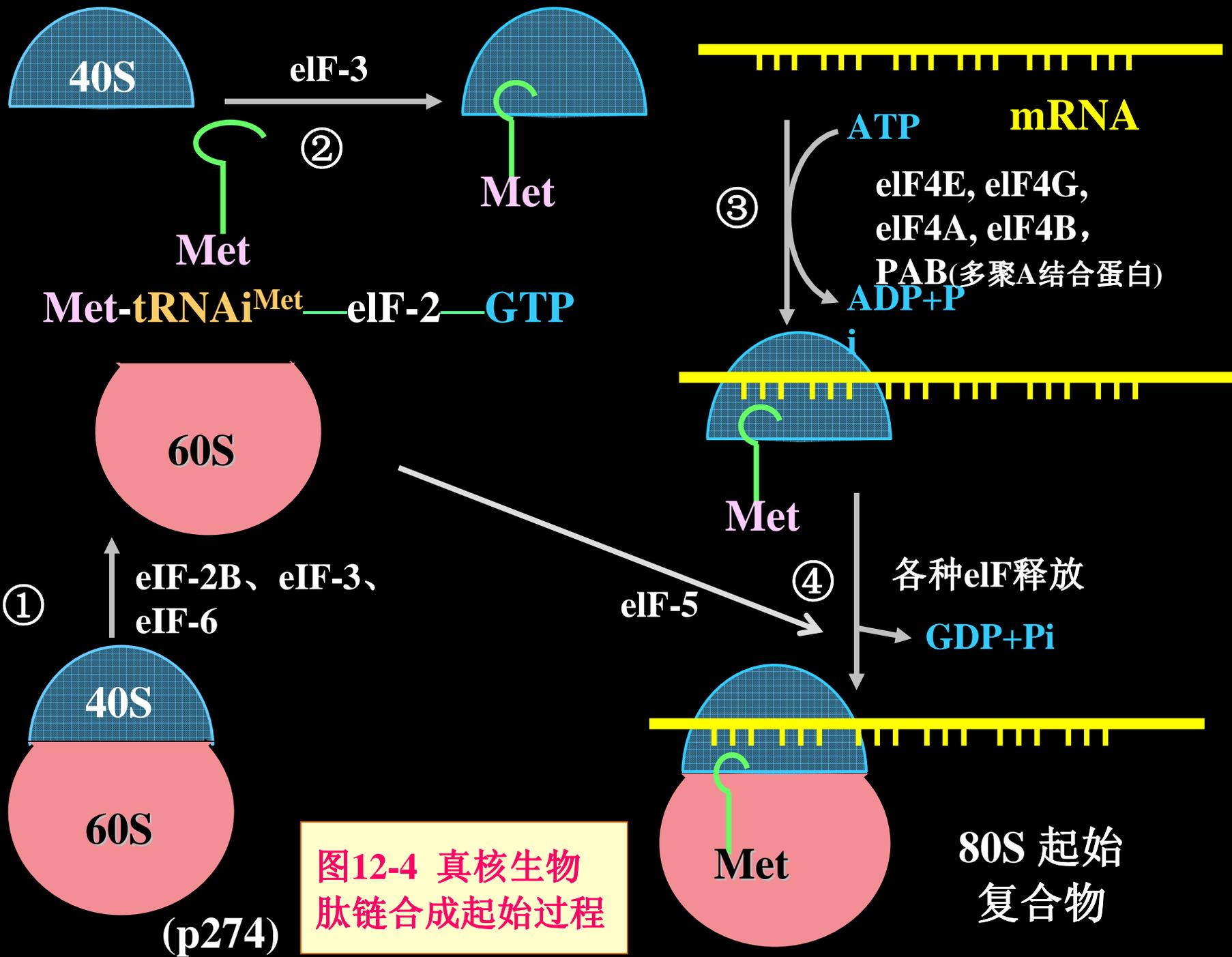


图12-4 真核生物  
肽链合成起始过程

(p274)

\* 真核生物翻译起始的特点:

(p273)

1. 原核生物IF有3种，真核生物eIF有10多种。
2. 起始Met-tRNA<sup>iMet</sup>不进行甲酰化。
3. mRNA的5'端有帽、3'端有poly A。
4. mRNA 5'端帽子结构与mRNA 在核蛋白体上就位有关。翻译的起始过程需帽子结构蛋白复合物(eIF-4F)，包括eIF-4E、 eIF-4G和eIF-4A各组分，polyA结合蛋白(PAB)结合3'polyA尾。  
真核生物无SD-序列。

## 表12-4 原核、真核生物各种起始因子的生物功能

	起始因子	生物功能	(p274)
原核生物	IF-1	占据A位防止结合其他tRNA	
	IF-2	促进起始tRNA与小亚基结合	
	IF-3	促进大小亚基分离，提高P位对结合起始tRNA敏感性	
真核生物	eIF-2	促进起始tRNA与小亚基结合	
	eIF-2B, eIF-3	最先结合小亚基促进大小亚基分离	
	IF-4A	eIF-4F复合物成分，有解螺旋酶活性，促进mRNA结合小亚基	
	eIF-4B	结合mRNA，促进mRNA扫描定位起始AUG	
	eIF-4E	eIF-4F复合物成分，结合mRNA5' 帽子	
	eIF-4G	eIF-4F复合物成分，结合eIF-4E和PAB	
	eIF-5	促进各种起始因子从小亚基解离，进而结合大亚基	
	eIF-6	促进核蛋白体分离成大小亚基	

## 二、肽链的延长

(p273)

翻译过程中的肽链延长，指根据mRNA密码序列的指导添加氨基酸从N端→C端延伸肽链，直到合成终止的过程。肽链延长在核蛋白体上连续性循环式进行，也称为核蛋白体循环（ribosomal cycle）。每次循环增加一个氨基酸。

翻译延长阶段 { 进位  
成肽  
转位

(p273)

- 延伸过程所需蛋白因子称为延长因子  
(elongation factor, EF)

原核生物: EF-T

EF-G

真核生物: eEF-1 、 eEF-2

# 肽链合成的延长因子 (p275)

原核延长因子	生物功能	对应真核延长因子
<b>EF-Tu</b>	促进氨基酰-tRNA进入A位，结合分解GTP	<b>eEF-1-<math>\alpha</math></b>
<b>EF-Ts</b>	调节亚基	<b>eEF-1-<math>\beta\gamma</math></b>
<b>EFG</b>	有转位酶活性，促进mRNA-肽酰-tRNA由A位前移到P位，促进卸载tRNA释放	<b>eEF-2</b>

该 PPT 文件由 Soaiic PPT Creator 所创建，未注册版本会有大量水印，请前往[www.investintech.com](http://www.investintech.com) 购买一个许可。

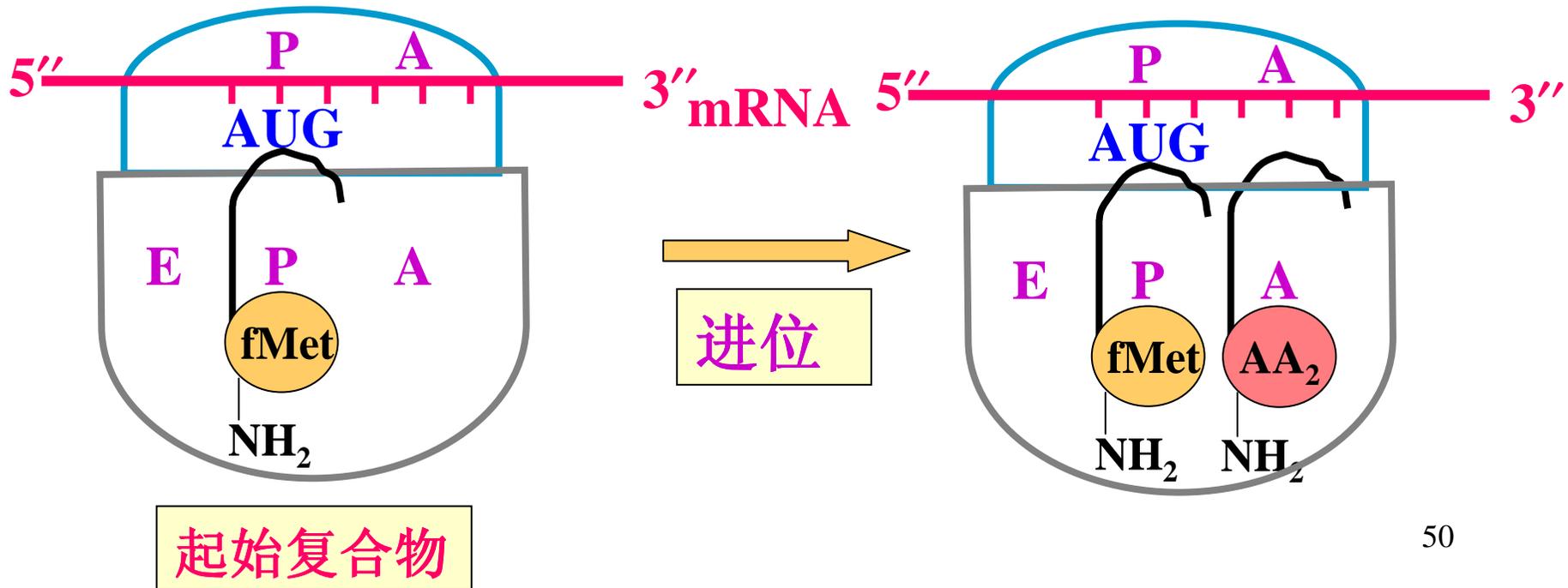
# (一) 进位 (注册)

(p274)

**进位**：氨基酰-tRNA根据遗传密码的指引，进入核蛋白体的A位。该过程需**EF-T**以及**GTP**参与，**EF-Tu**有**GTP酶**活性。

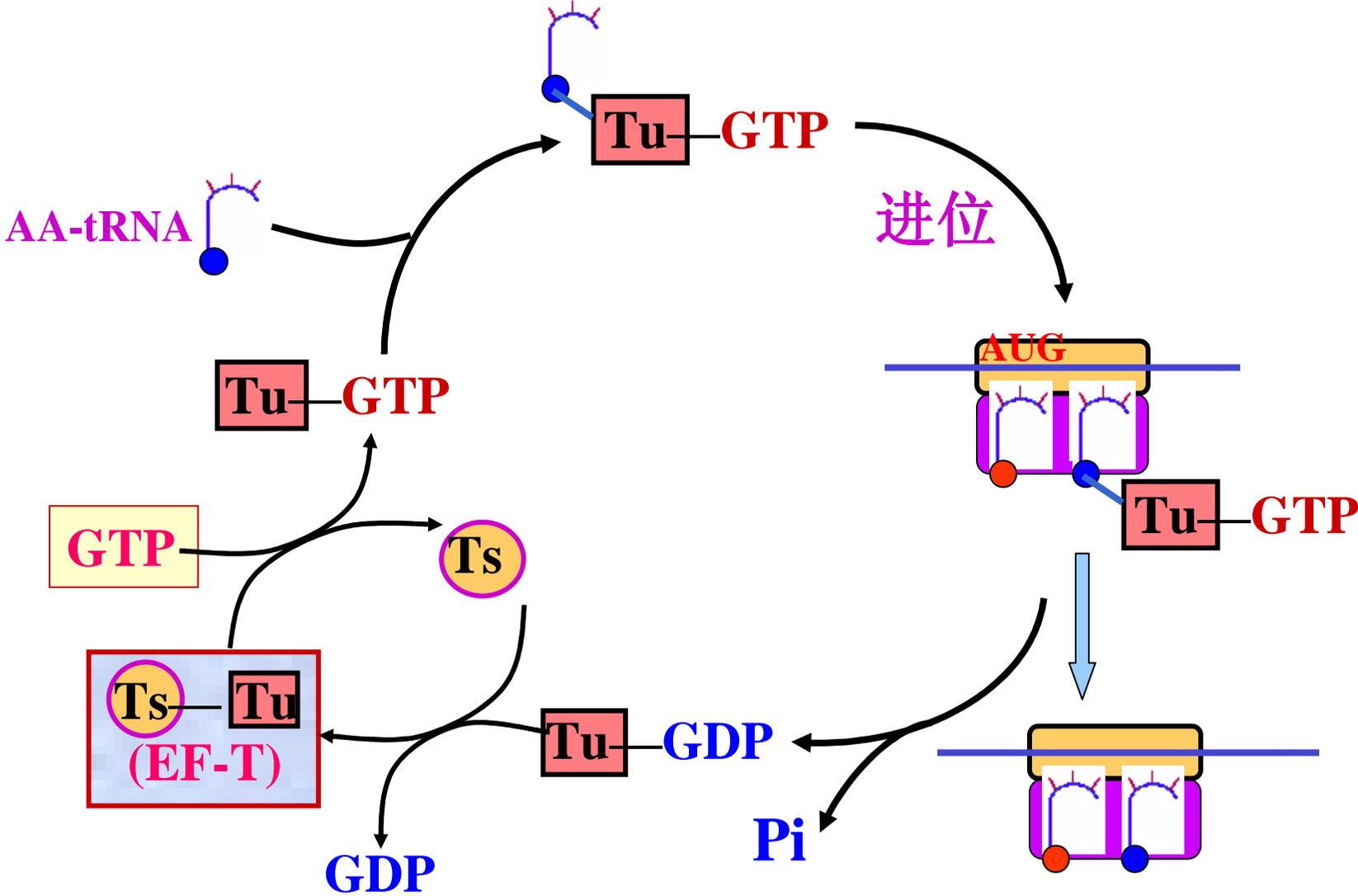
\*核蛋白体对氨基酰-tRNA的进位有校正功能。

\*大肠杆菌合成多肽链速度10个氨基酸残基/S (37°C)。



# 进位:

(p276)

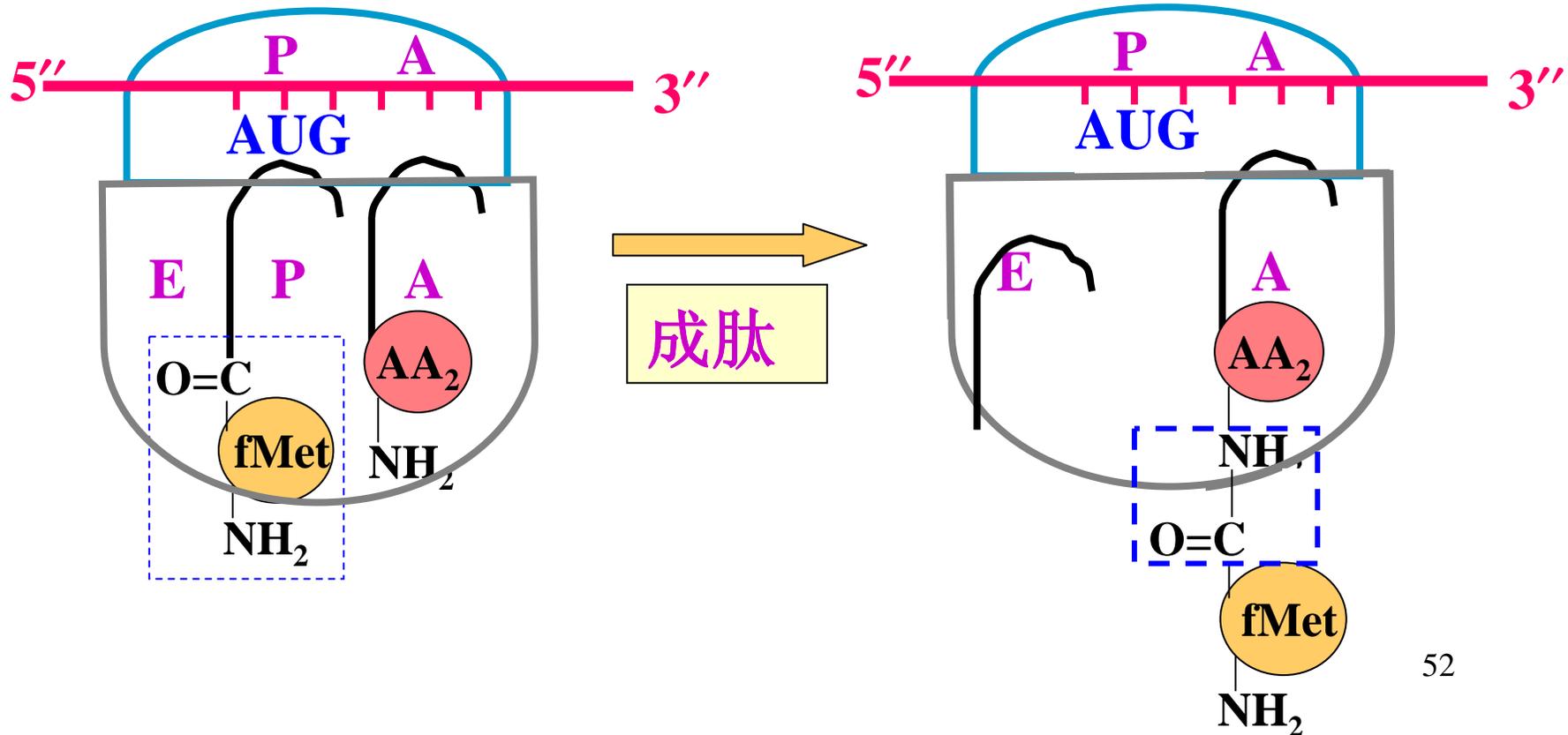


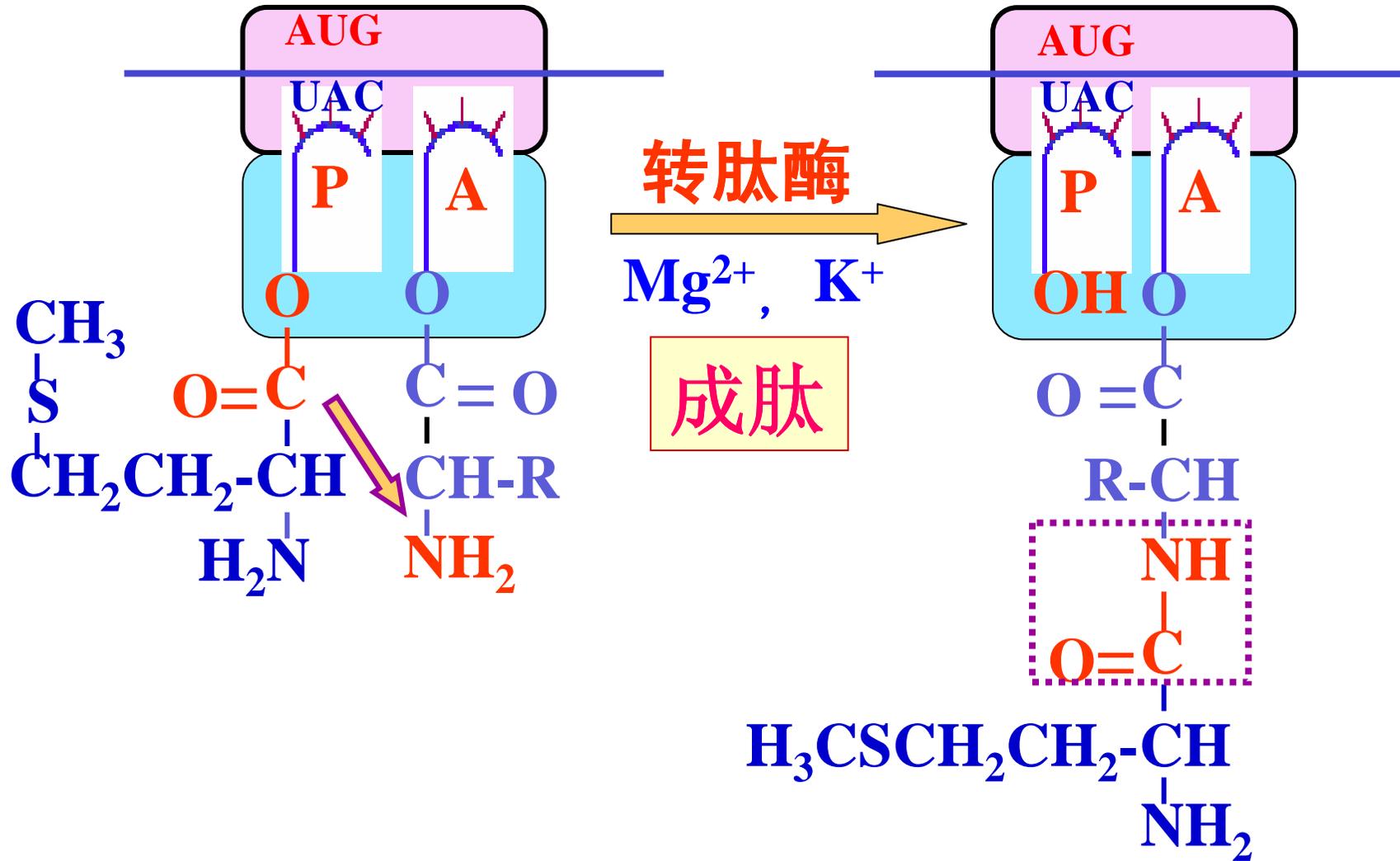
## (二) 成肽 (peptide bond formation) :

成肽: 由转肽酶 (transpeptidase) 催化肽键形成。

成肽过程:

- 1、P位上fMet-tRNA<sup>fMet</sup>的酰基与A位上aa-tRNA的氨基进行反应, 形成肽键。反应在A位上进行。
- 2、P位上无负载的tRNA从核蛋白体上脱落下来。



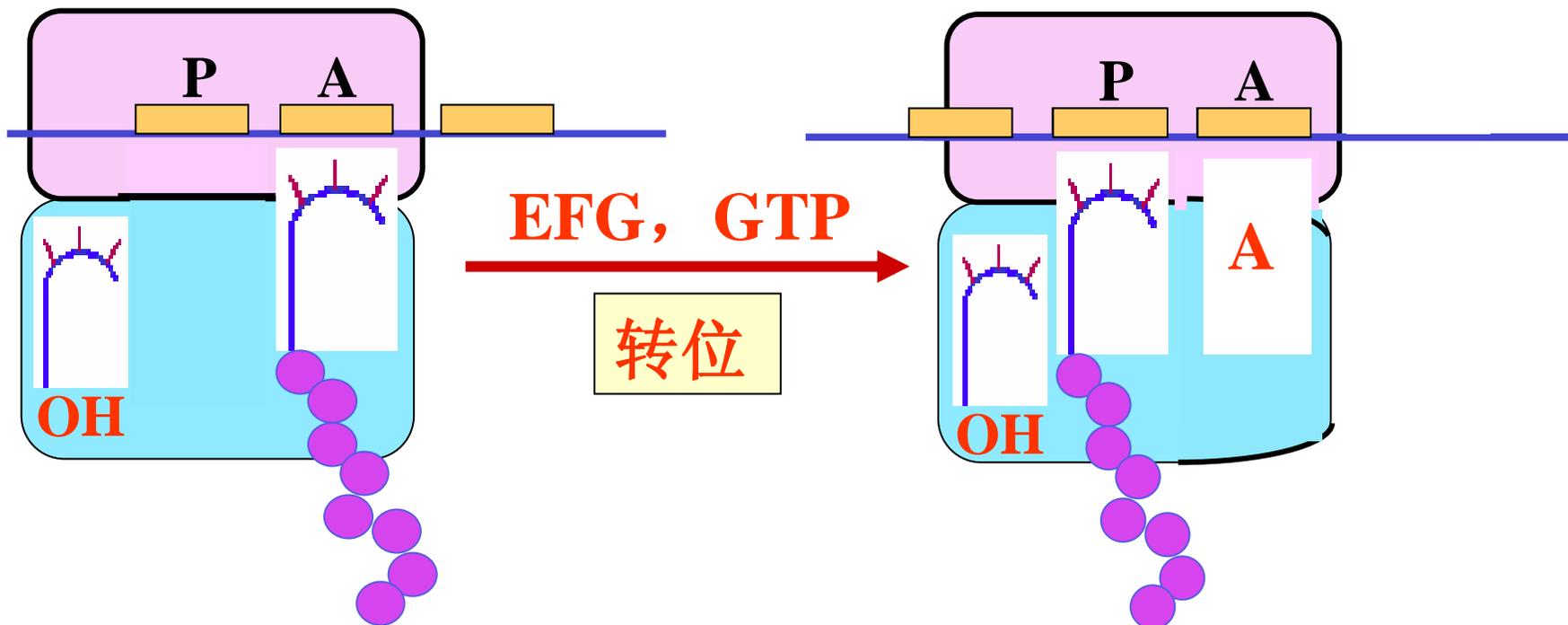


### (三) 转位 (translocation)

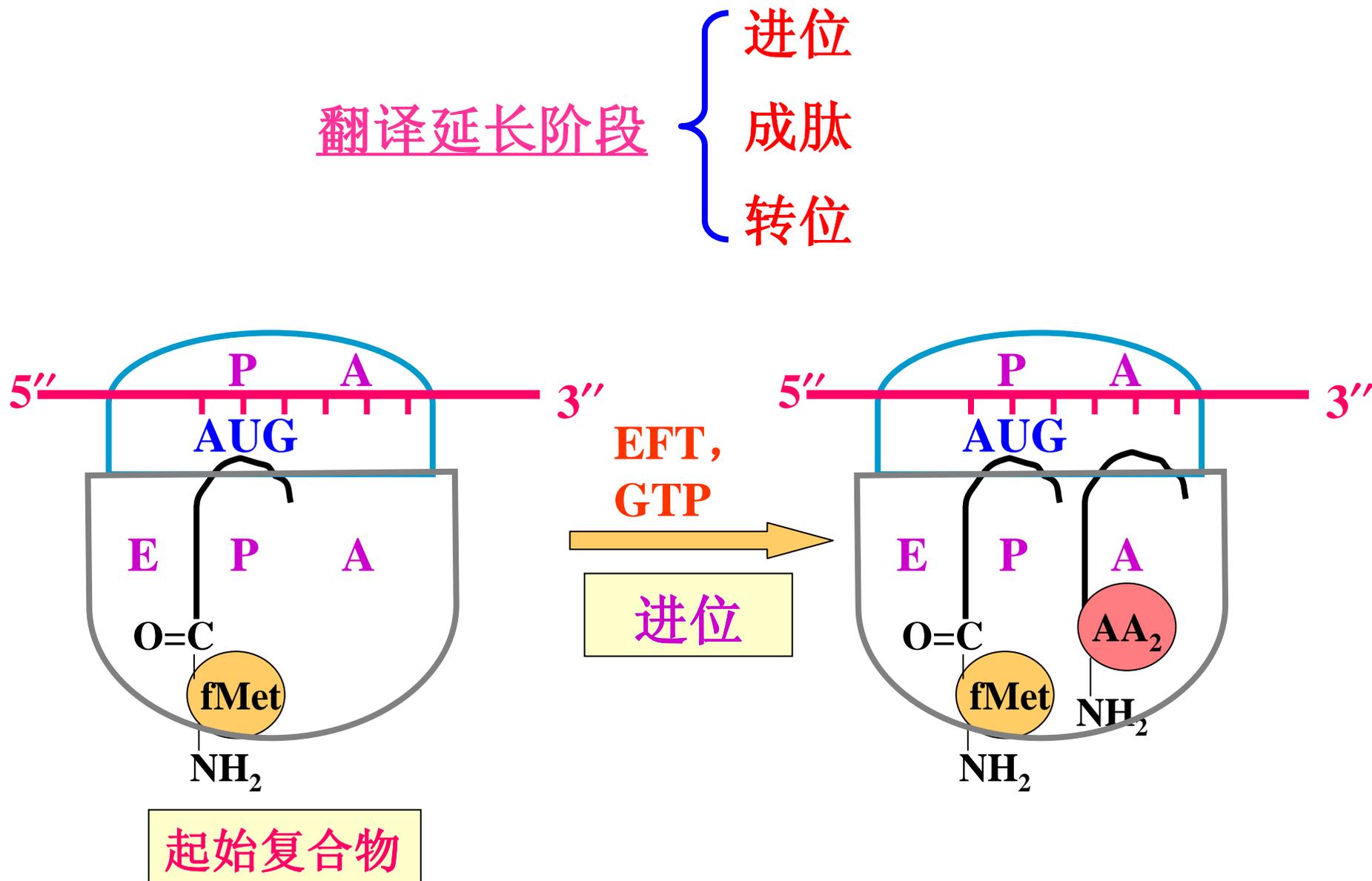
(p276)

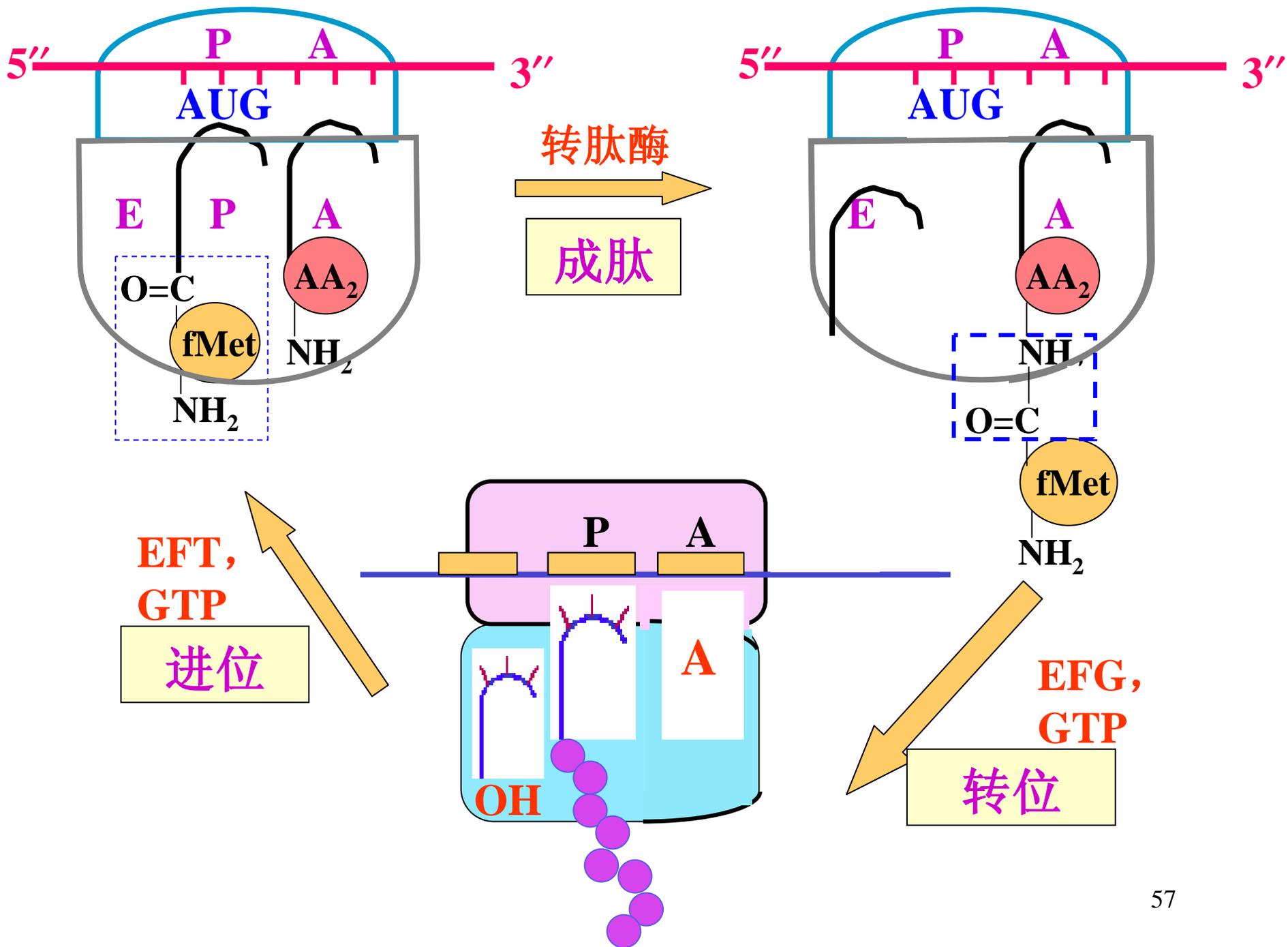
**转位**：在A位上的二肽连同mRNA从A位进入P位，需要**GTP**参加，由转位酶催化。**EF-G**具有**转位酶活性**。

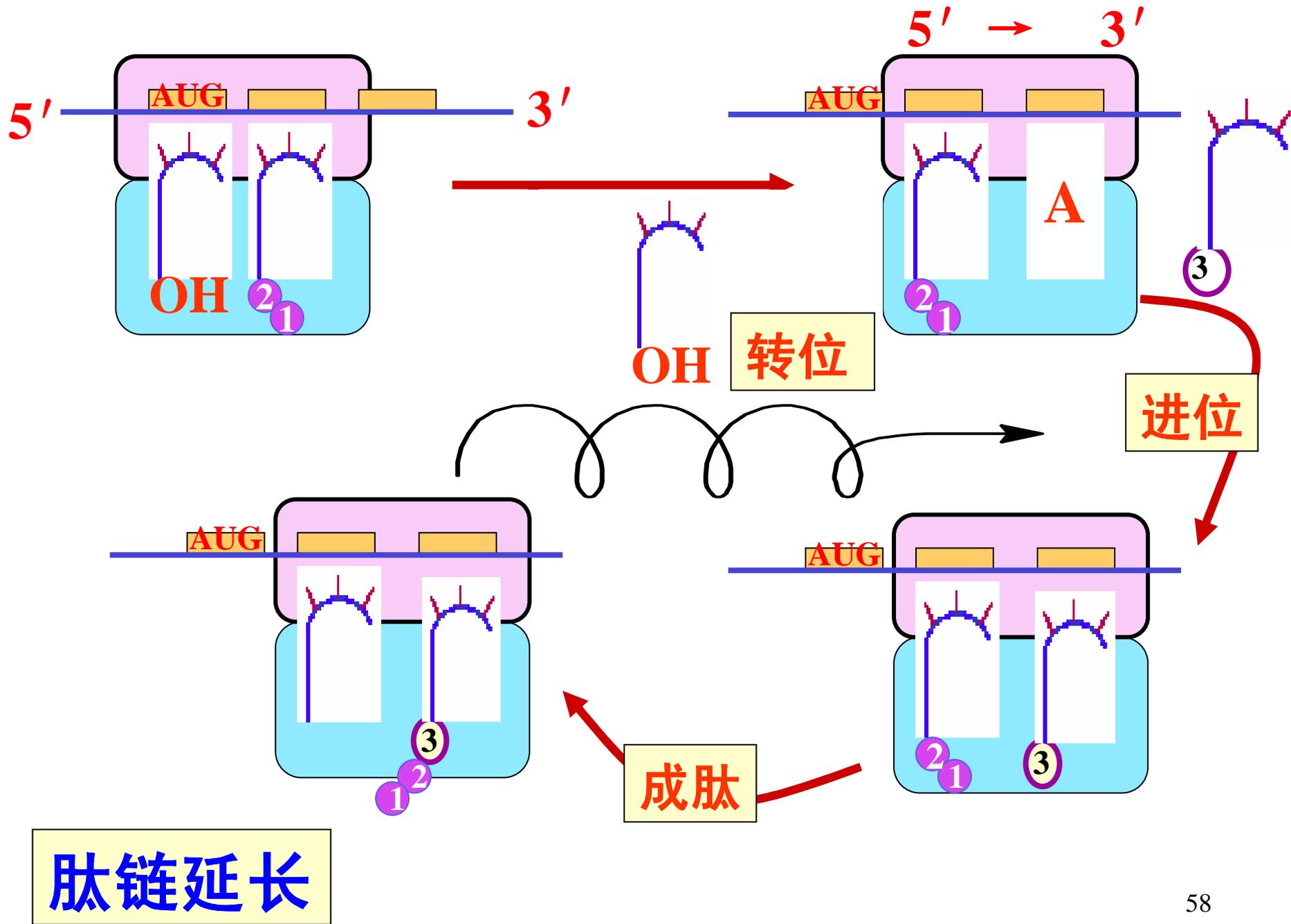
**肽-tRNA-mRNA**与**核蛋白体**位置作相对变更，**肽-tRNA-mRNA**占据**P位**，A位又空了出来。此时，与密码子相应的**aa-tRNA**进入**A位**注册，开始下一循环。重复进行**进位、成肽、转位**可使**多肽链不断延长**。在肽链合成连续循环时，核蛋白体空间构象发生周期性改变，转位时无负载的**tRNA**进入**E位**，可诱导核蛋白体空间构象改变，有利于下一个**氨基酰-tRNA**进入A位。



(p276)







\* (1) 在蛋白质生物合成过程中，mRNA上密码子的阅读方向：从5'→3'进行。

\* (2) 肽链合成的方向：从N-端→C-端进行。  
每一次核蛋白体循环，肽链延长一个氨基酸。

\* (3) 蛋白质生物合成过程消耗能量。

氨基酸的活化：消耗2个高能键

肽链延长阶段

进位：消耗1个高能键

成肽

转位：消耗1个高能键

平均每生成一个肽键约消耗4个高能键。

## (四) 真核生物延长过程

(p277)

真核生物肽链合成的延长过程与原核基本相似，但有不同的反应体系和延长因子。

另外，真核细胞核蛋白体**没有E位**，转位时卸载的tRNA直接从P位脱落。

### 三、肽链合成的终止

(p277)

当mRNA上终止密码出现后，多肽链合成停止，肽链从肽酰-tRNA中释出，mRNA、核蛋白体等分离，这些过程称为肽链合成终止。

终止相关的蛋白因子称为释放因子 (release factor, RF)

原核生物释放因子: RF-1, RF-2, RF-3

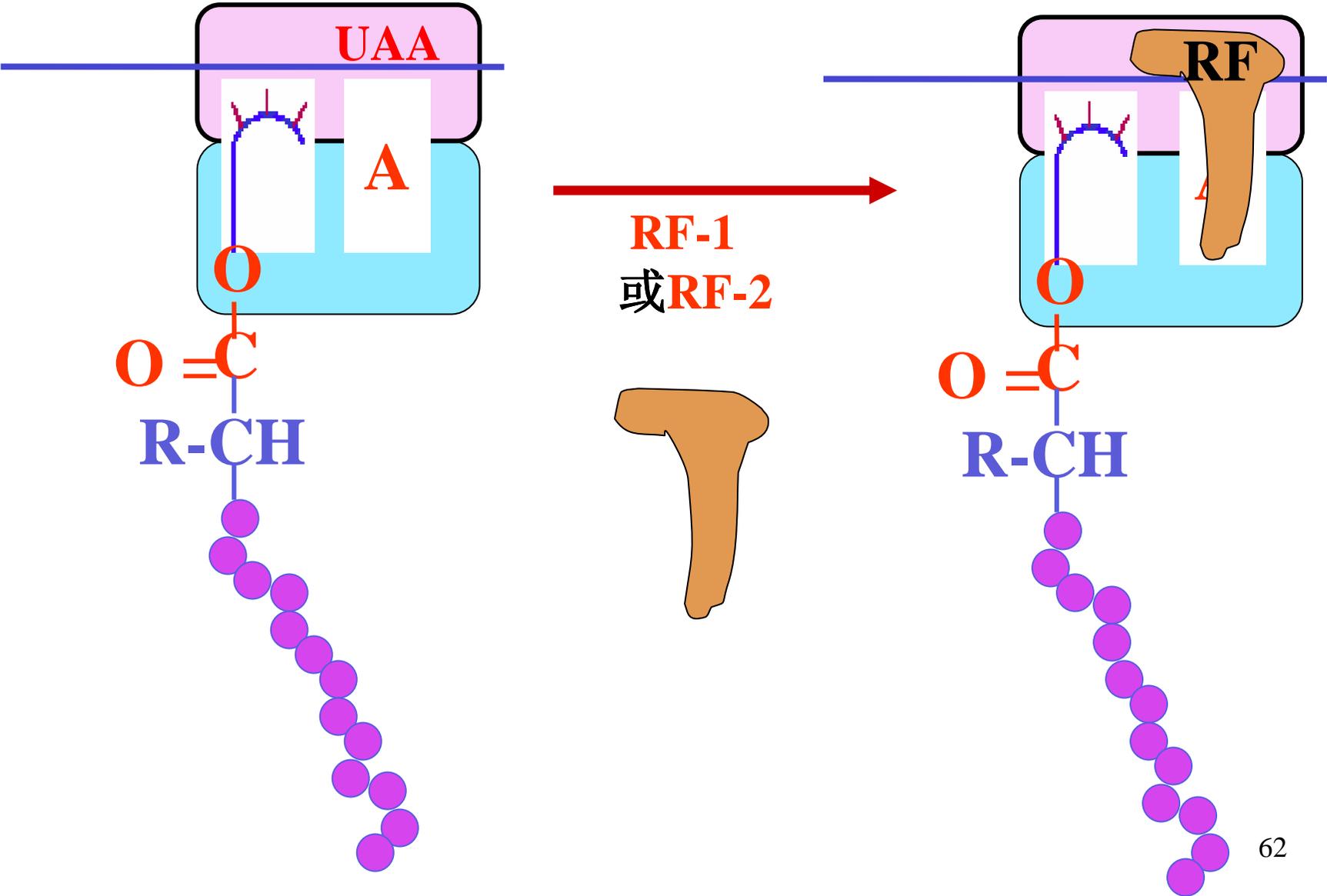
真核生物释放因子: eRF

释放因子的功能:

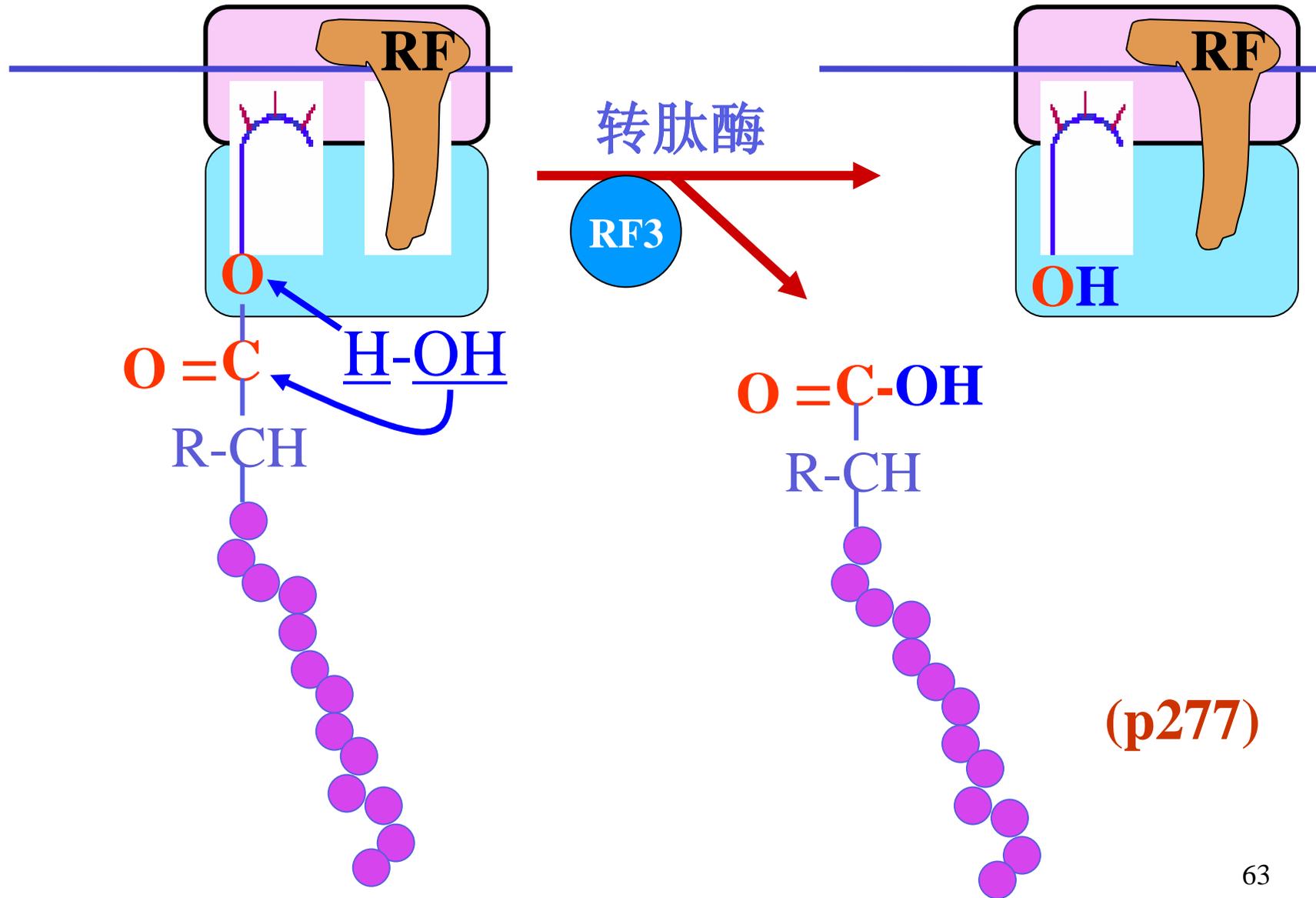
- 1、识别终止密码，如RF-1特异识别UAA、UAG；而RF-2可识别UAA、UGA。RF-3有GTP酶活性。
- 2、诱导转肽酶改变为酯酶活性，相当于催化肽酰基转移到水分子-OH上，使肽链从核蛋白体上释放。

# 1. 终止密码子的辨认

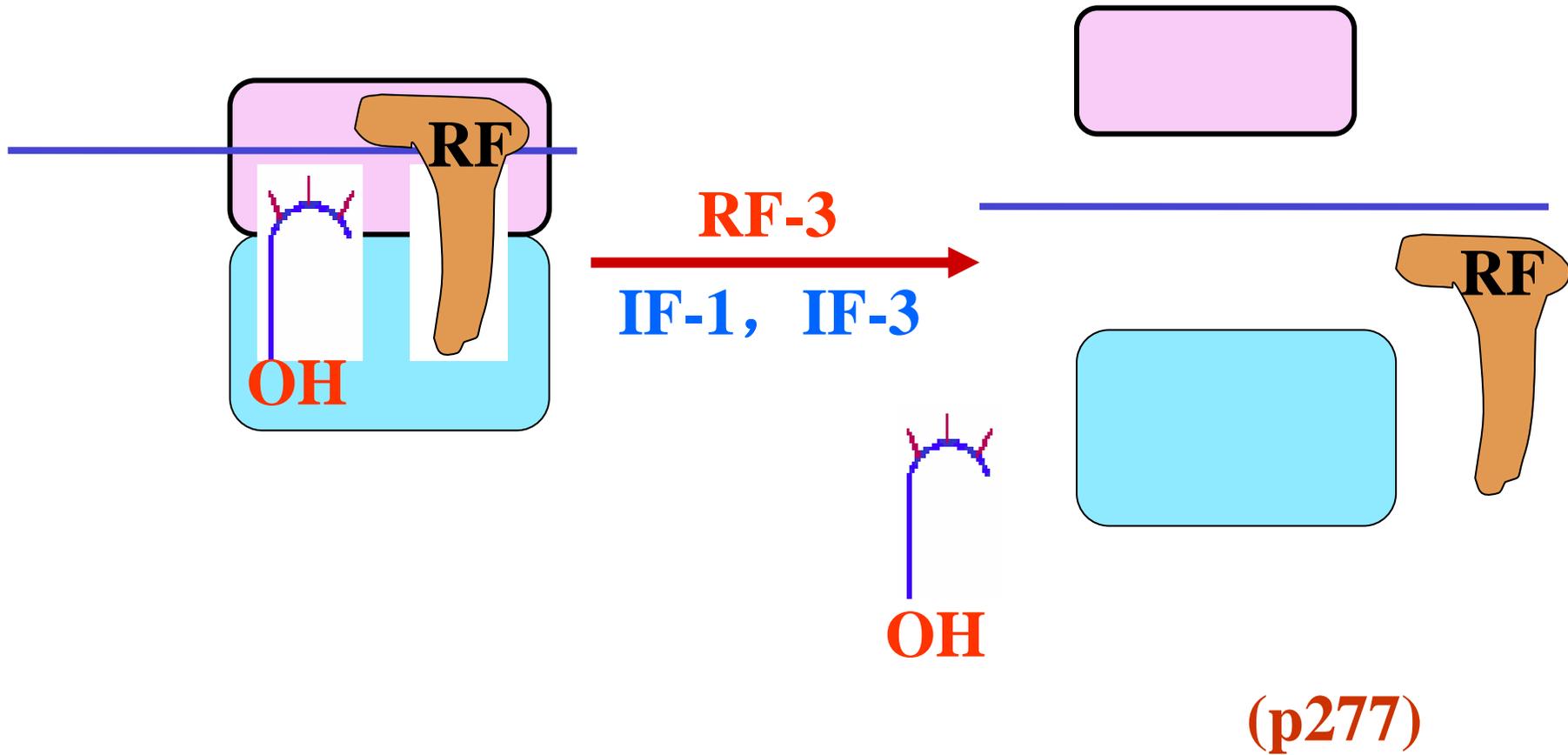
(p277)



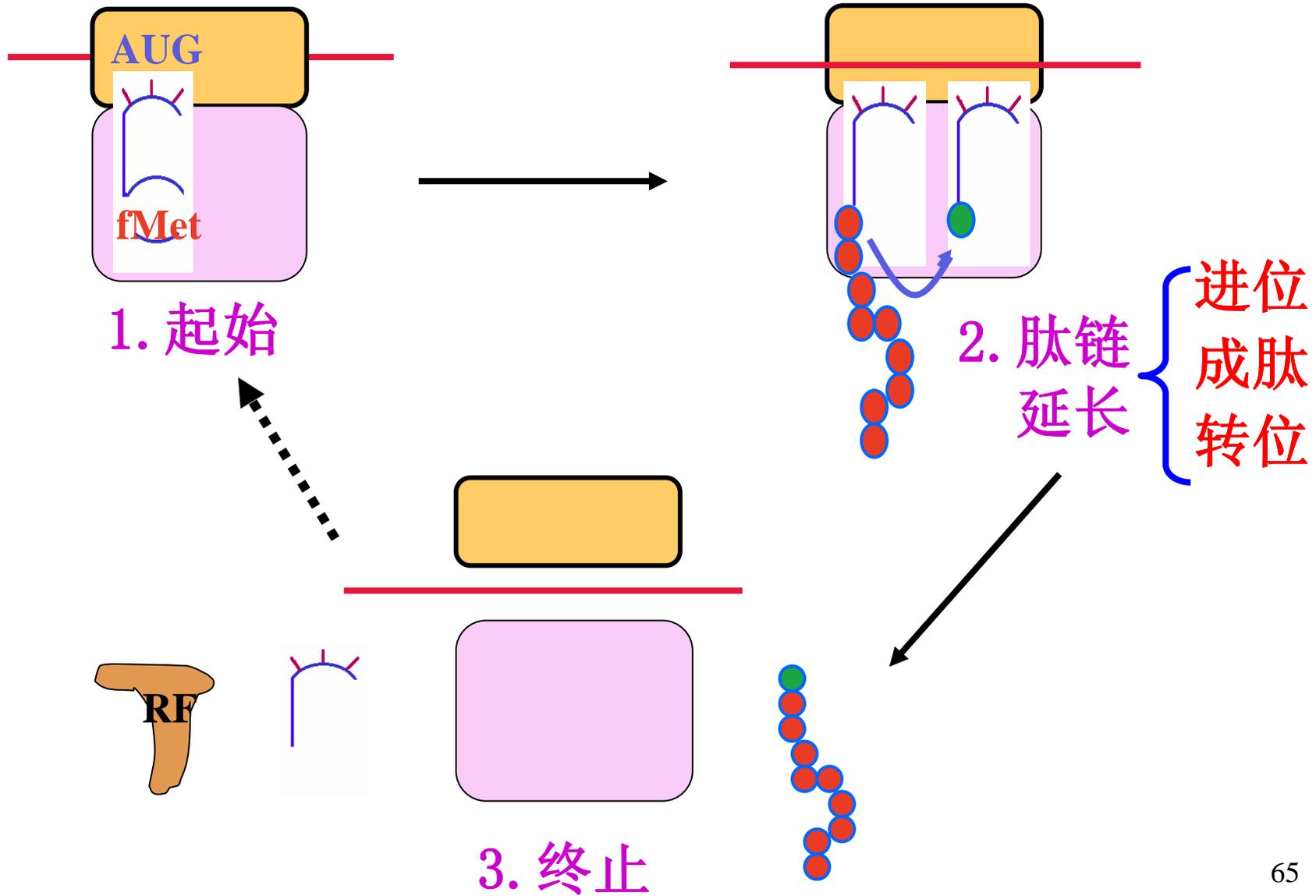
## 2. 肽链的水解和脱落



### 3. tRNA、RF、mRNA的释放，核糖体大小亚基的解聚



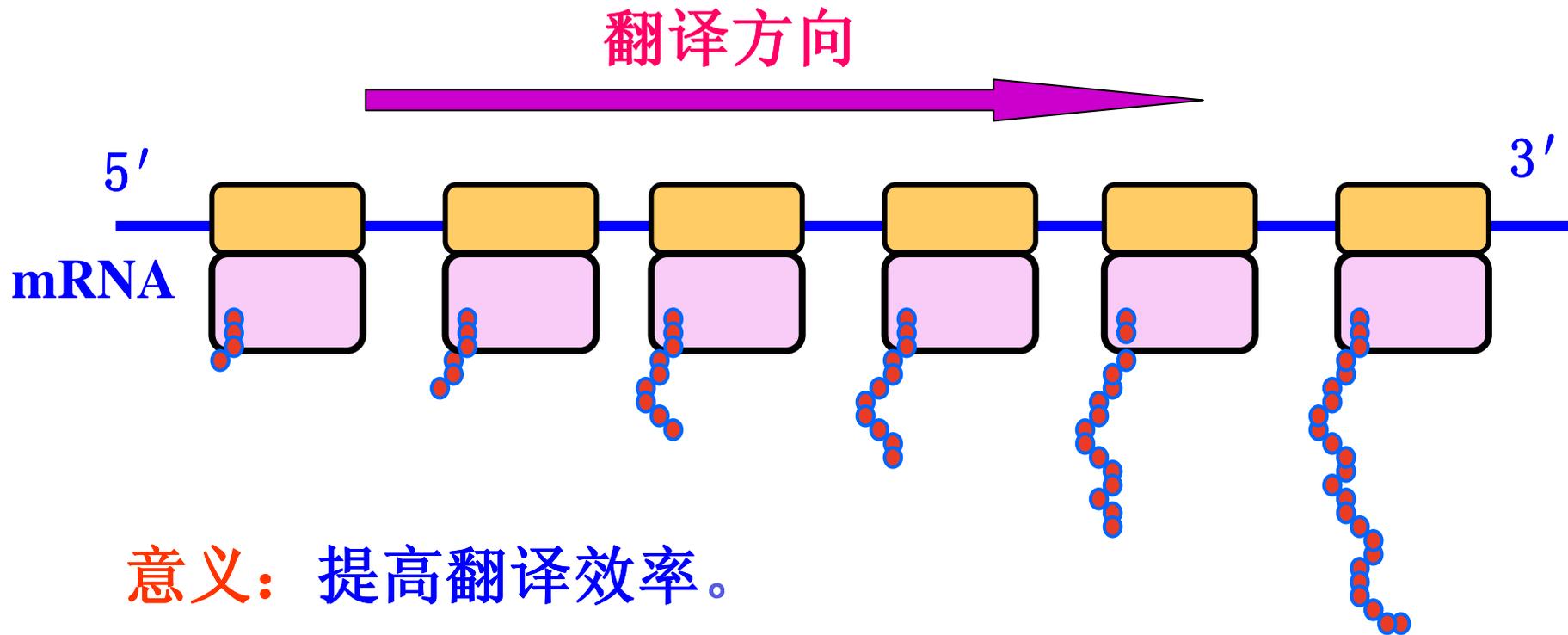
# 蛋白质生物合成:



## 多聚核蛋白体:

(p277)

指结合在同一条mRNA上的多个核蛋白体。



意义: 提高翻译效率。

图12-8 多聚核蛋白体

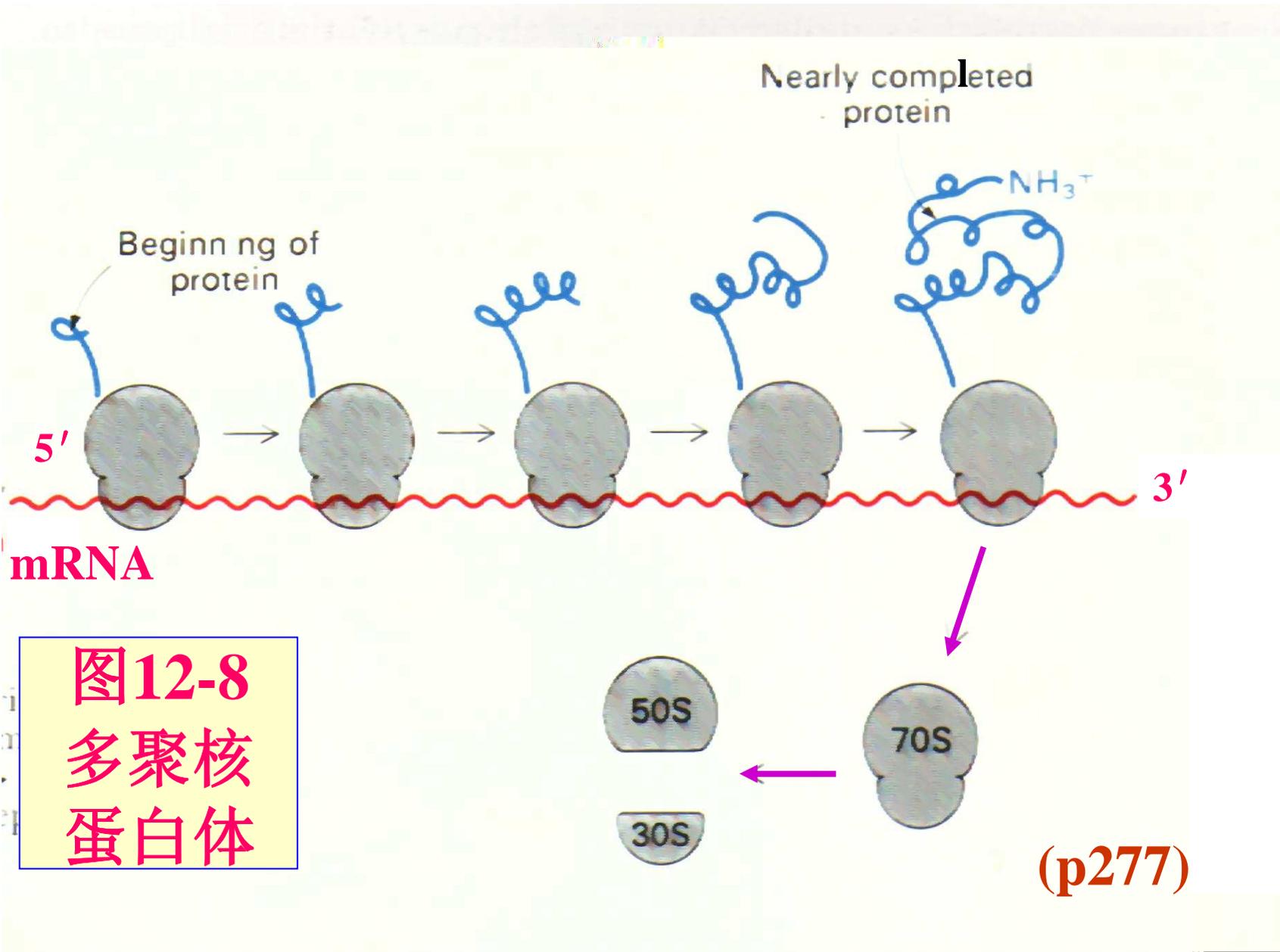
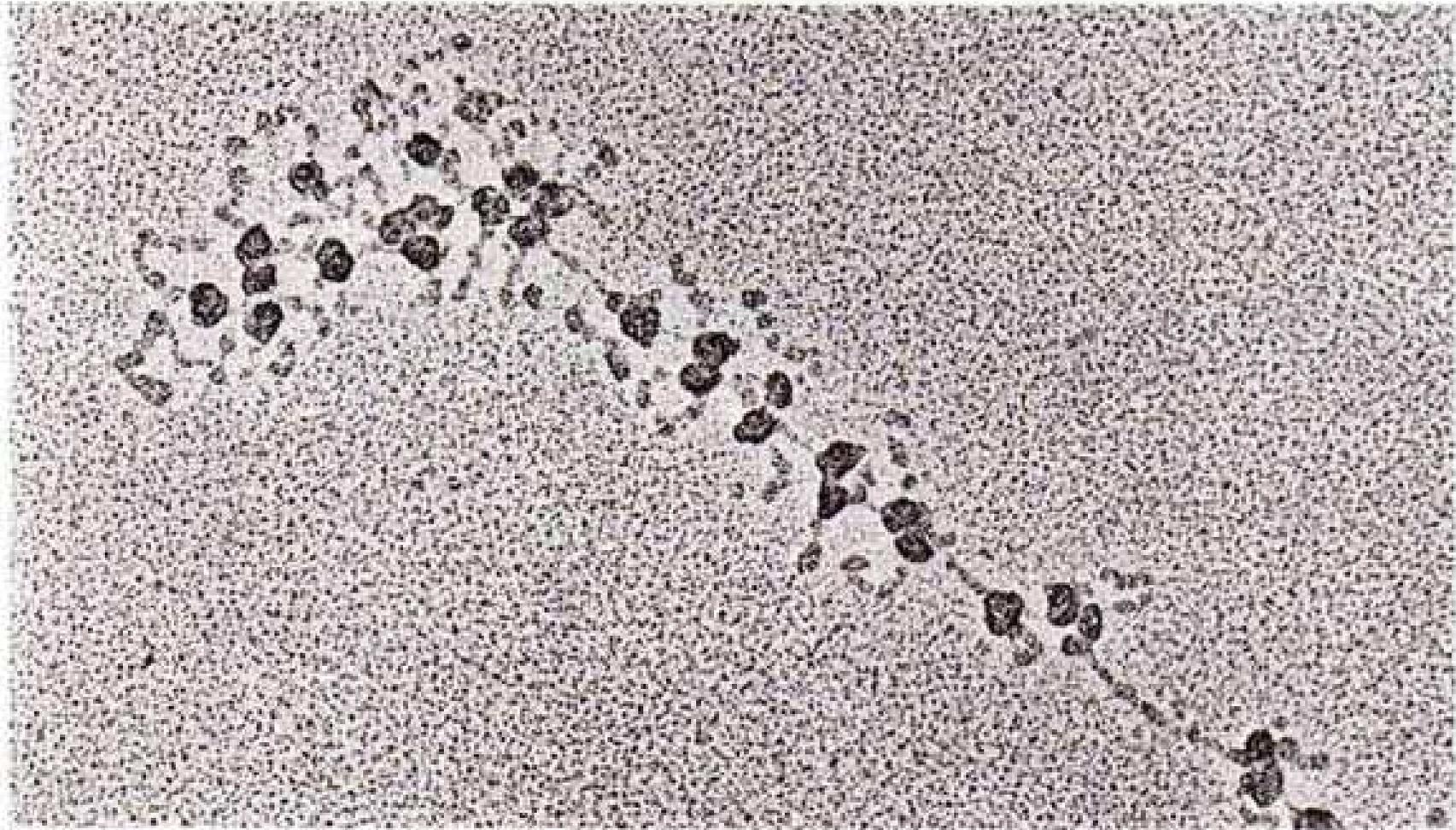


图12-8  
多聚核  
蛋白体

(p277)

SONG-03  
该PPT文件由Sonic PPT Creator 所创建! 未经授权! 未经许可! 请勿向官方网络购买! 一个许可: www.investintech.com



0.25  $\mu\text{m}$

## 电镜下的多聚核蛋白体现象

# 蛋白质生物合成过程:

(#3)

氨基酸的活化: **氨基酰-tRNA合成酶**  
**ATP, 消耗2个高能键**

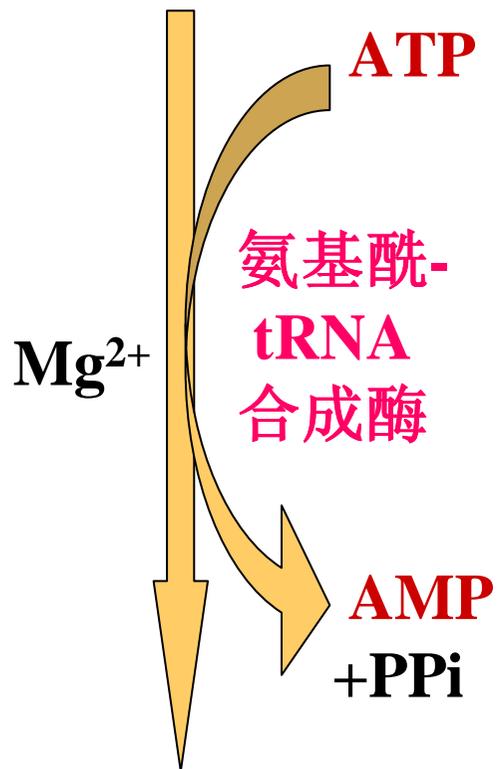
肽链合成的起始: **IF1, IF2, IF3、GTP**

蛋白质  
生物合成

肽链的延长  
(核蛋白体循环) {  
进位: **EF-T、GTP**  
成肽: **转肽酶**  
转位: **转位酶(EF-G),GTP**

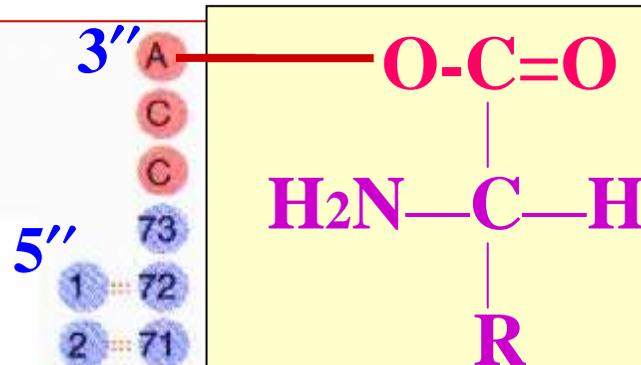
肽链合成的终止: **RF1, RF2, RF3、GTP**

氨基酸 + tRNA

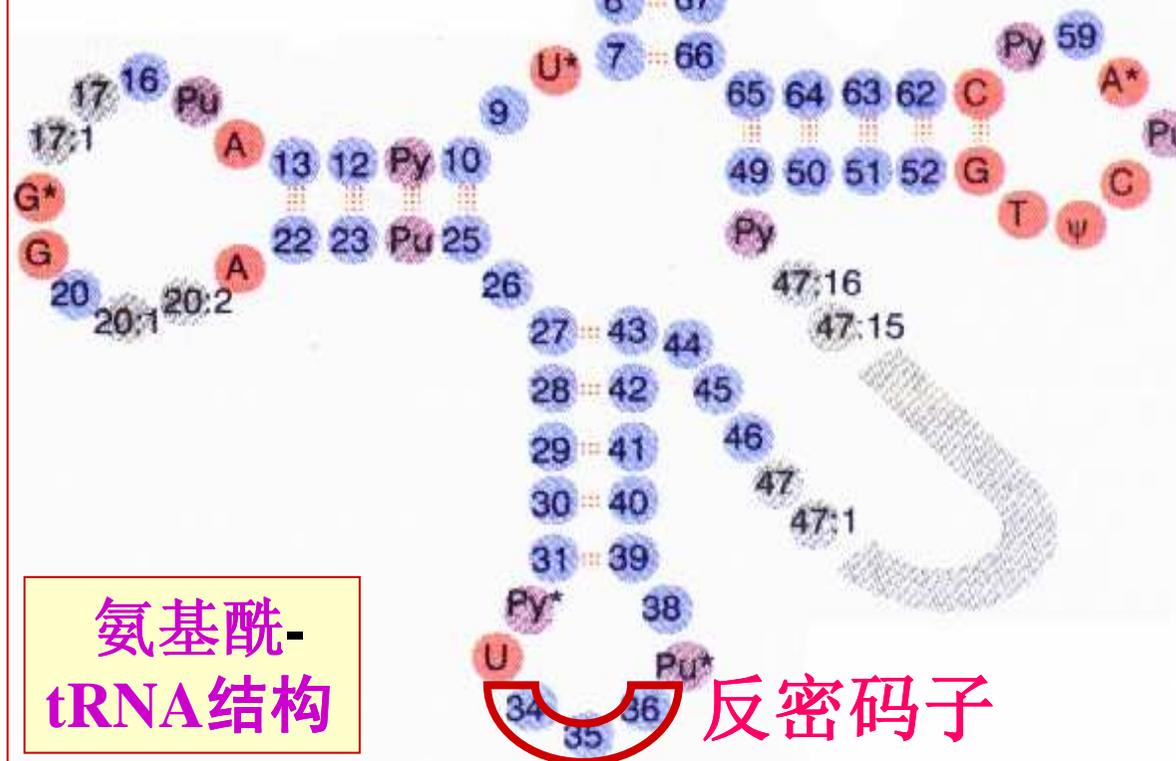


氨基酰-tRNA

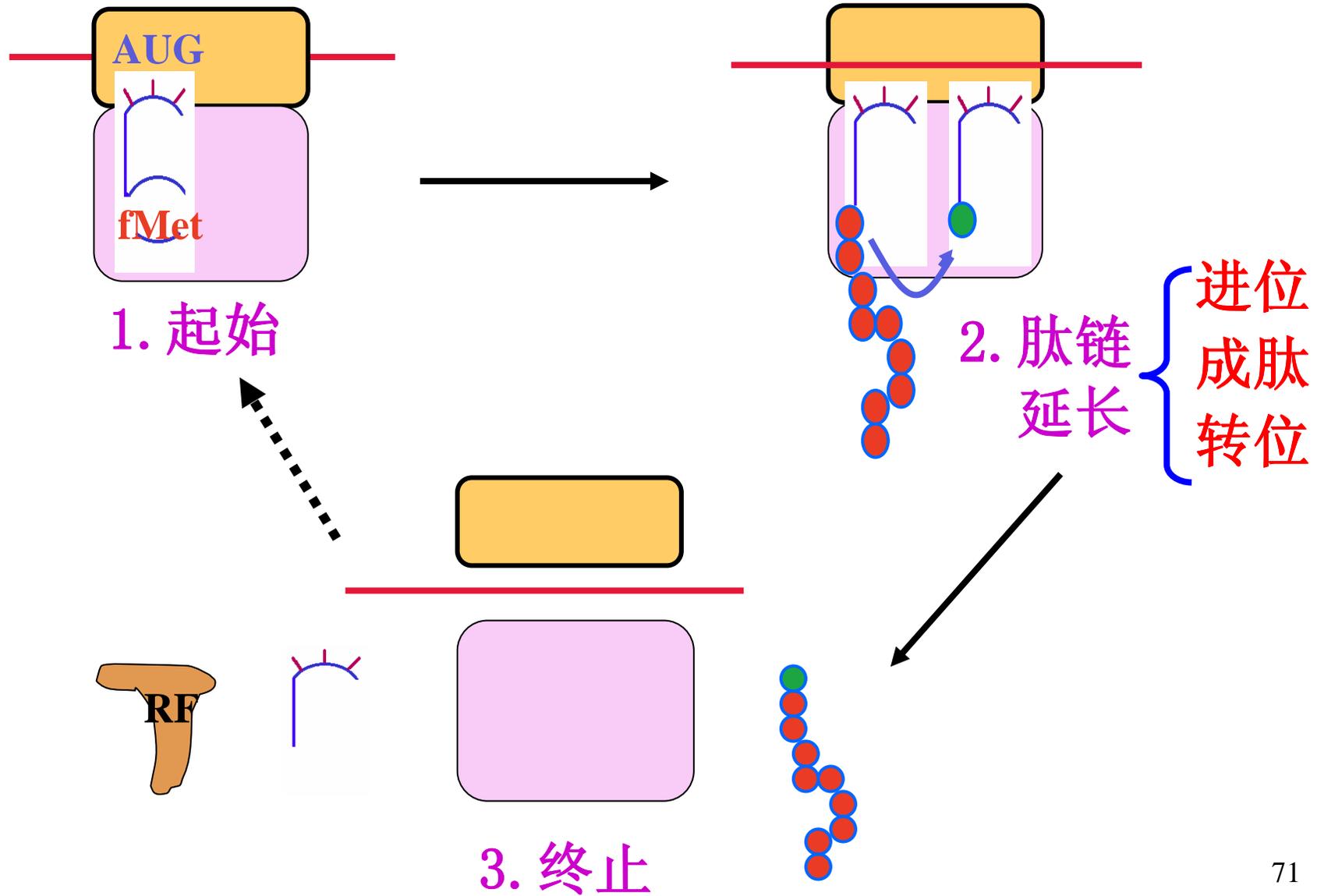
氨基酰-tRNA结构

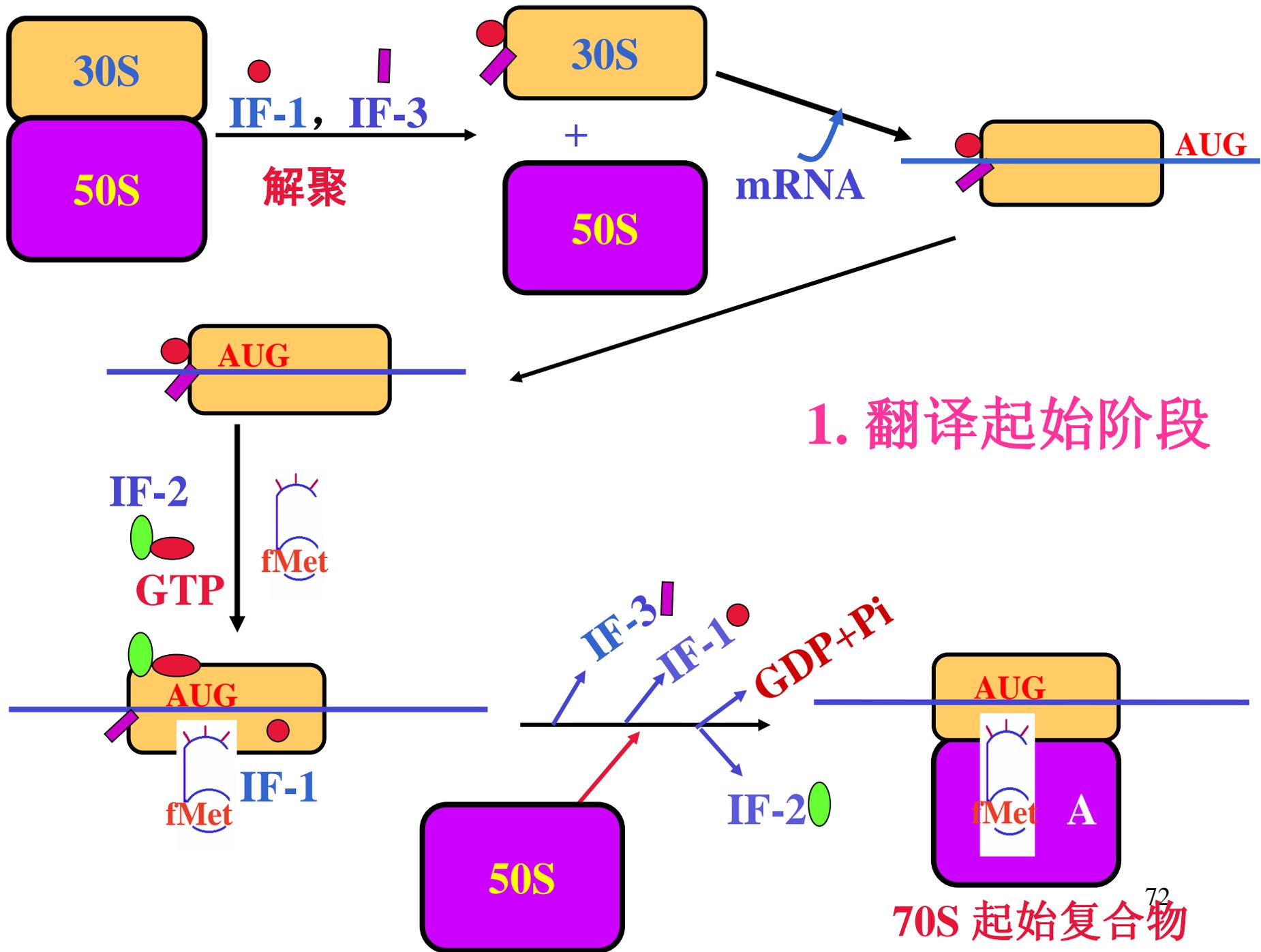


氨基酸臂



# 蛋白质生物合成:



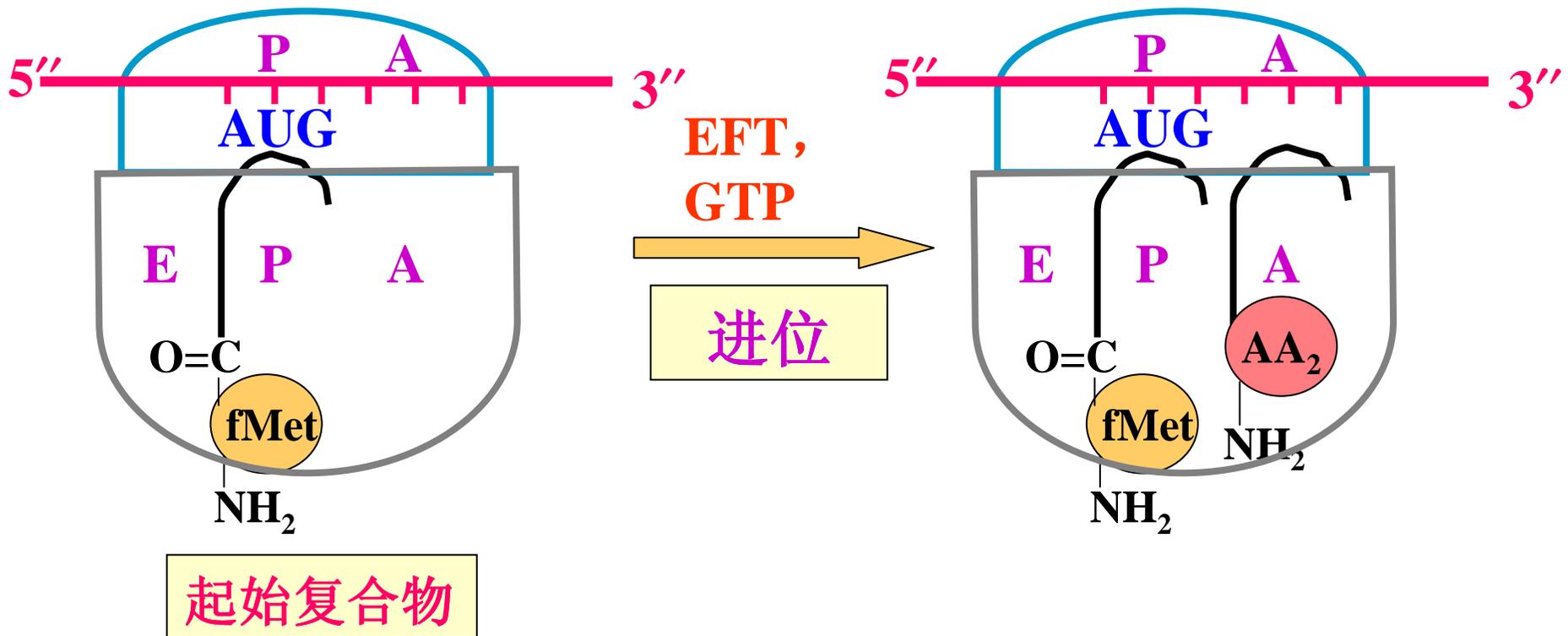


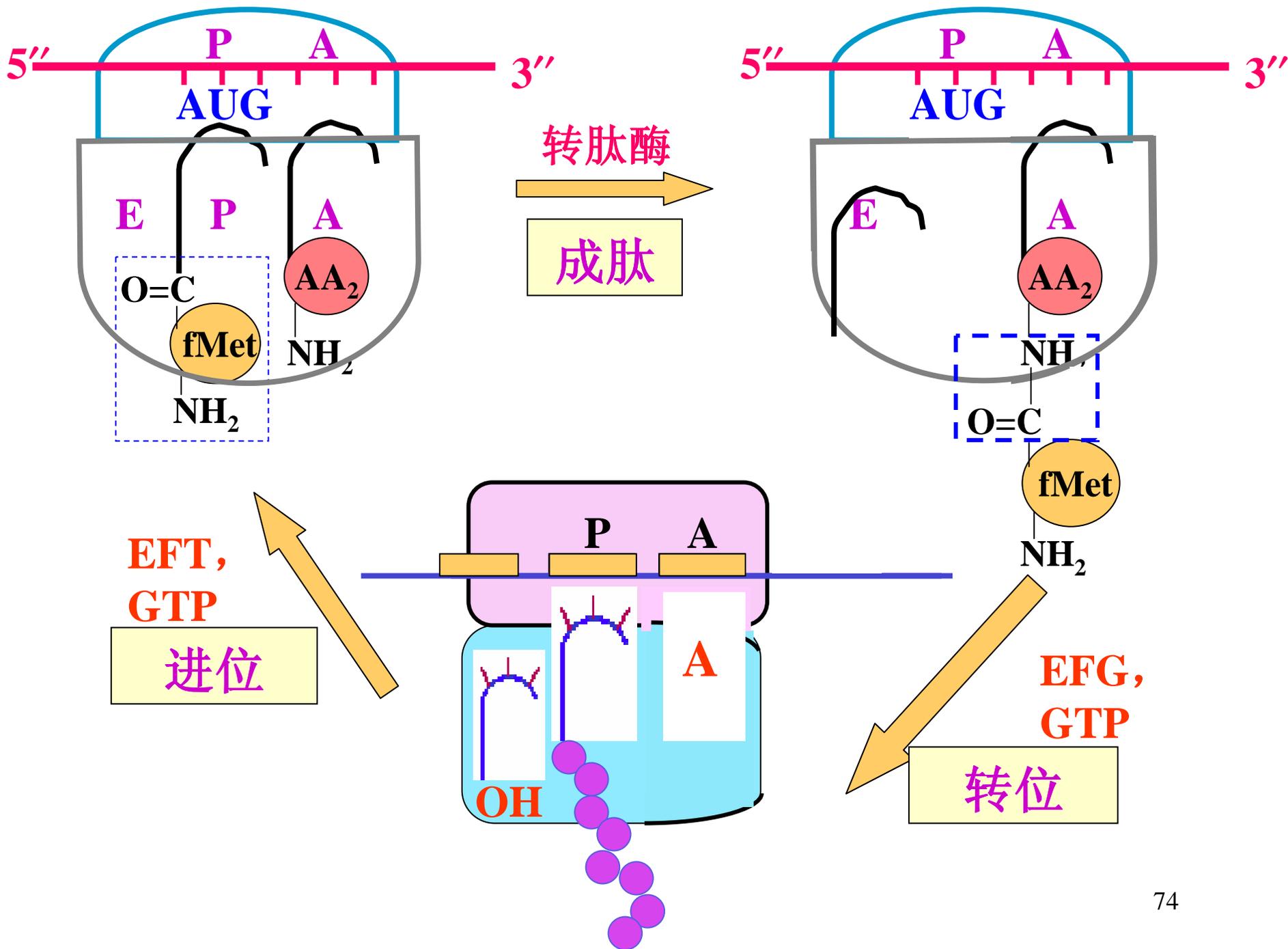
# 1. 翻译起始阶段

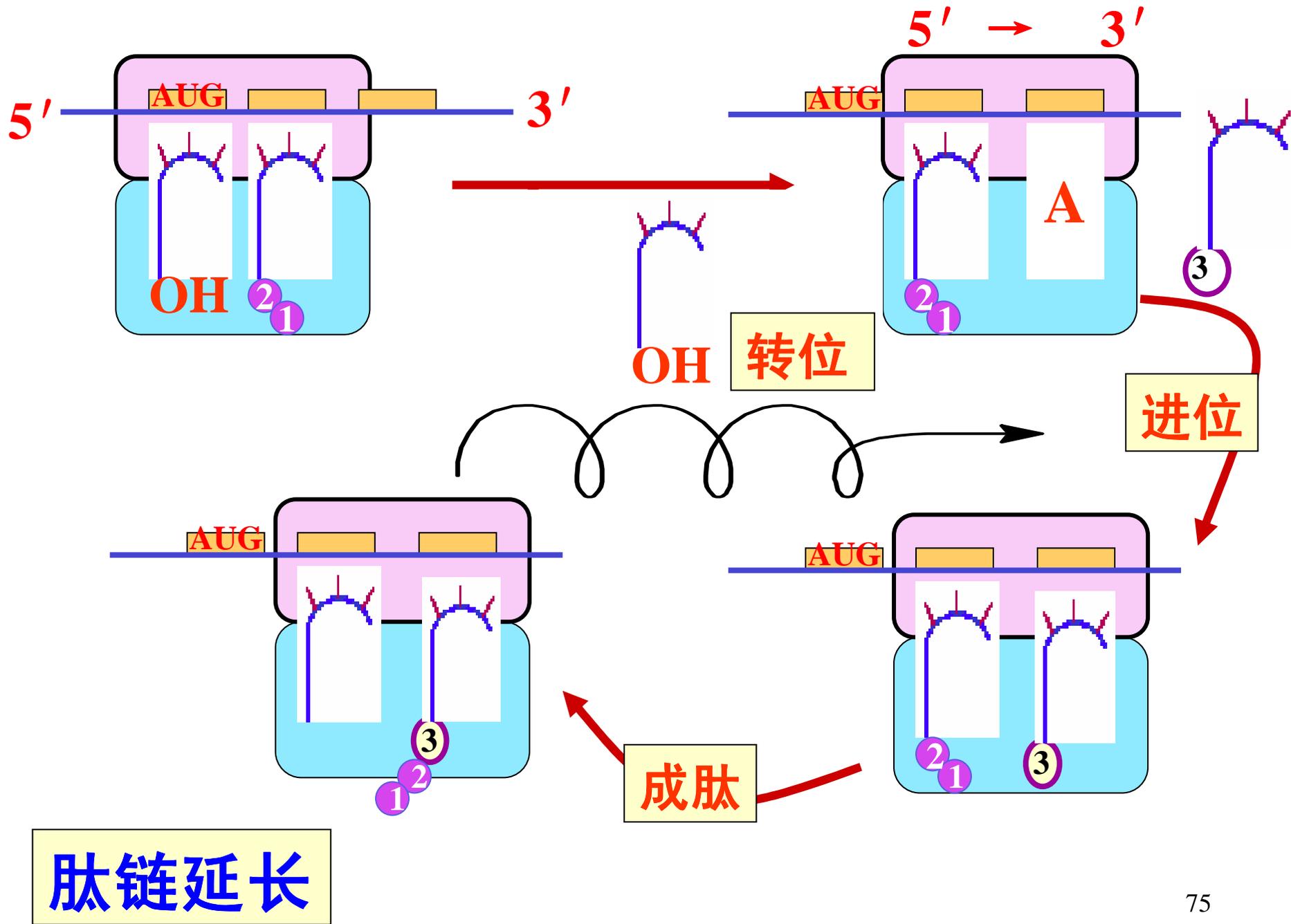
72  
70S 起始复合物

## 2. 翻译延长阶段

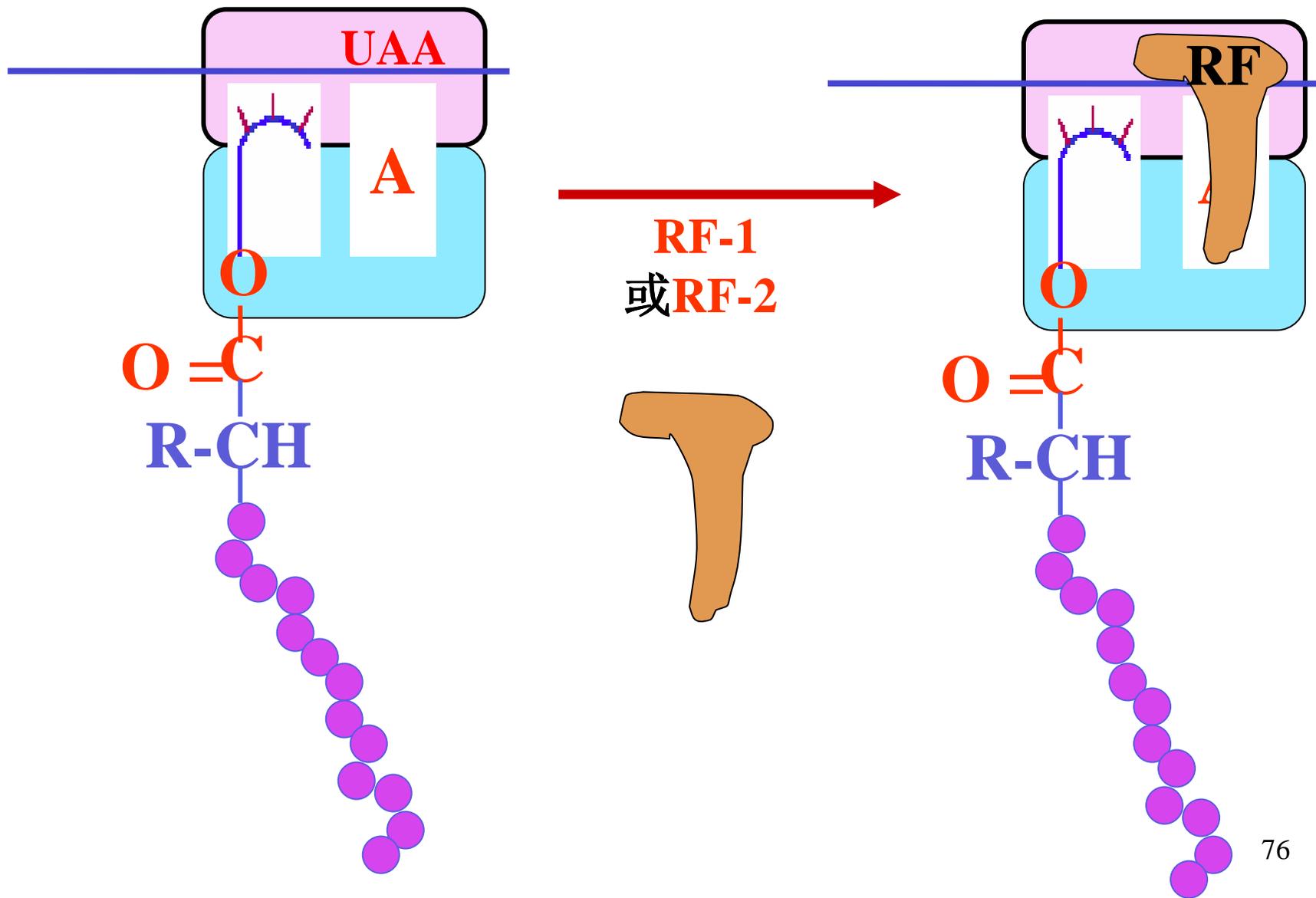
进位  
成肽  
转位

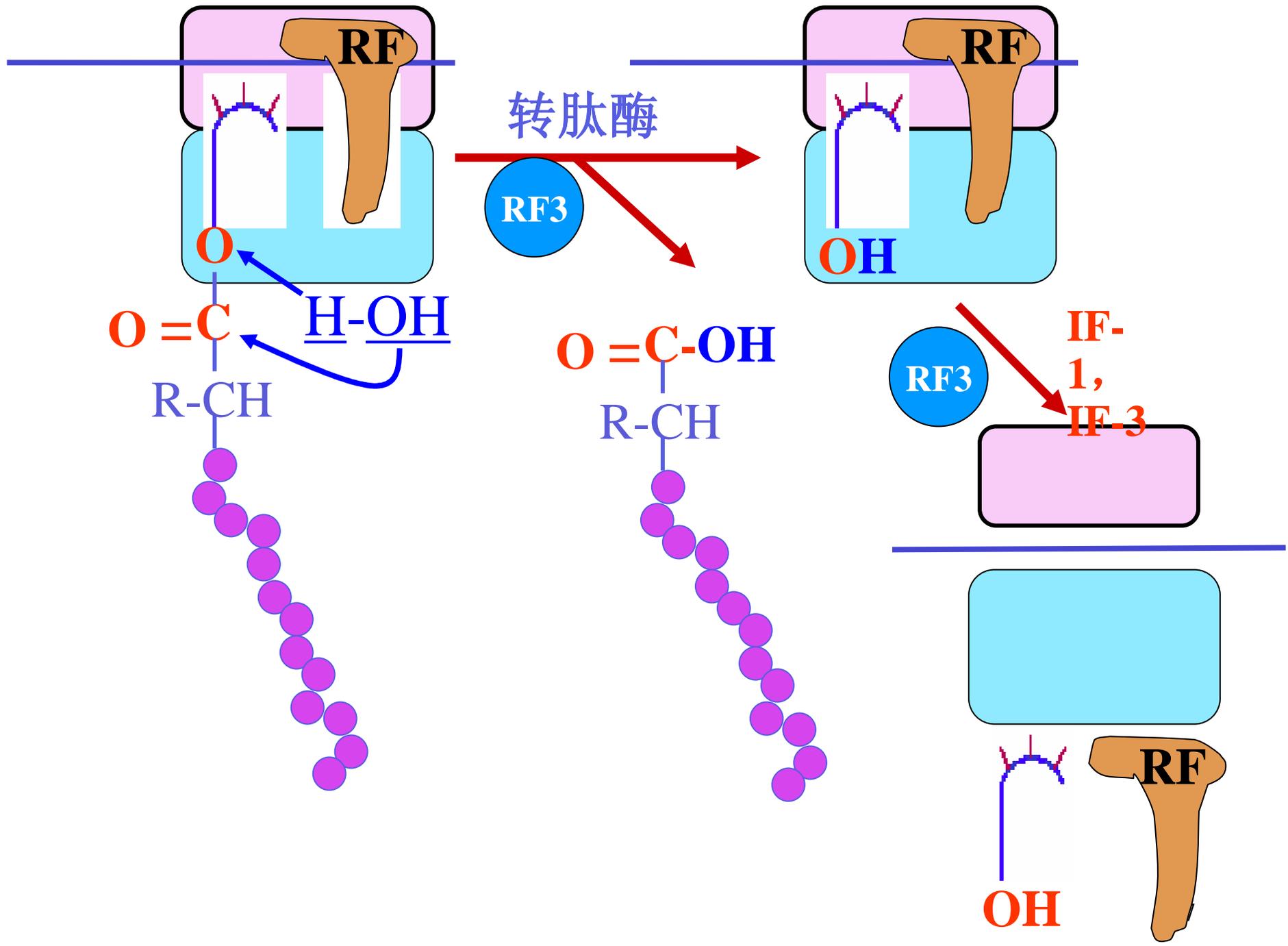






### 3. 翻译终止阶段:





## 第三节 蛋白质合成后加工和输送

从核蛋白体释放出的新生多肽链不具备蛋白质生物活性，必须经过不同的翻译后加工才转变为天然构象的功能蛋白。

**翻译后  
加工和输送**

- \* 多肽链折叠为天然功能构象的蛋白质
- \* 一级结构的修饰
- \* 空间结构的修饰
- \* 蛋白质合成后的靶向输送

(p278)

# 一、多肽链折叠为天然功能构象的蛋白质

- 新生肽链的折叠在肽链合成中、合成后完成，新生肽链**N端**在核蛋白体上一出现，肽链的折叠即开始。可能随着序列的不断延伸肽链**逐步折叠**，产生正确的**二级结构、模序、结构域**到形成**完整空间构象**。
- 一般认为，多肽链自身氨基酸顺序储存着蛋白质折叠的信息，即**一级结构是空间构象的基础**。
- 细胞中大多数天然蛋白质折叠都不是自动完成，而**需要其他酶、蛋白质辅助**。 (p278)

## 具有促进蛋白折叠功能的大分子:

- \* 分子伴侣 (molecular chaperon)
- \* 蛋白二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase,, PDI)
- \* 肽-脯氨酰顺反异构酶 (peptide prolyl cis-trans isomerase,, PPI)

(p279)

## 1. 分子伴侣:

是细胞中一类保守蛋白质，可识别肽链的非天然构象，促进各功能域和整体蛋白质的正确折叠。

(1) 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)

包括HSP70、HSP40和GreE三族。

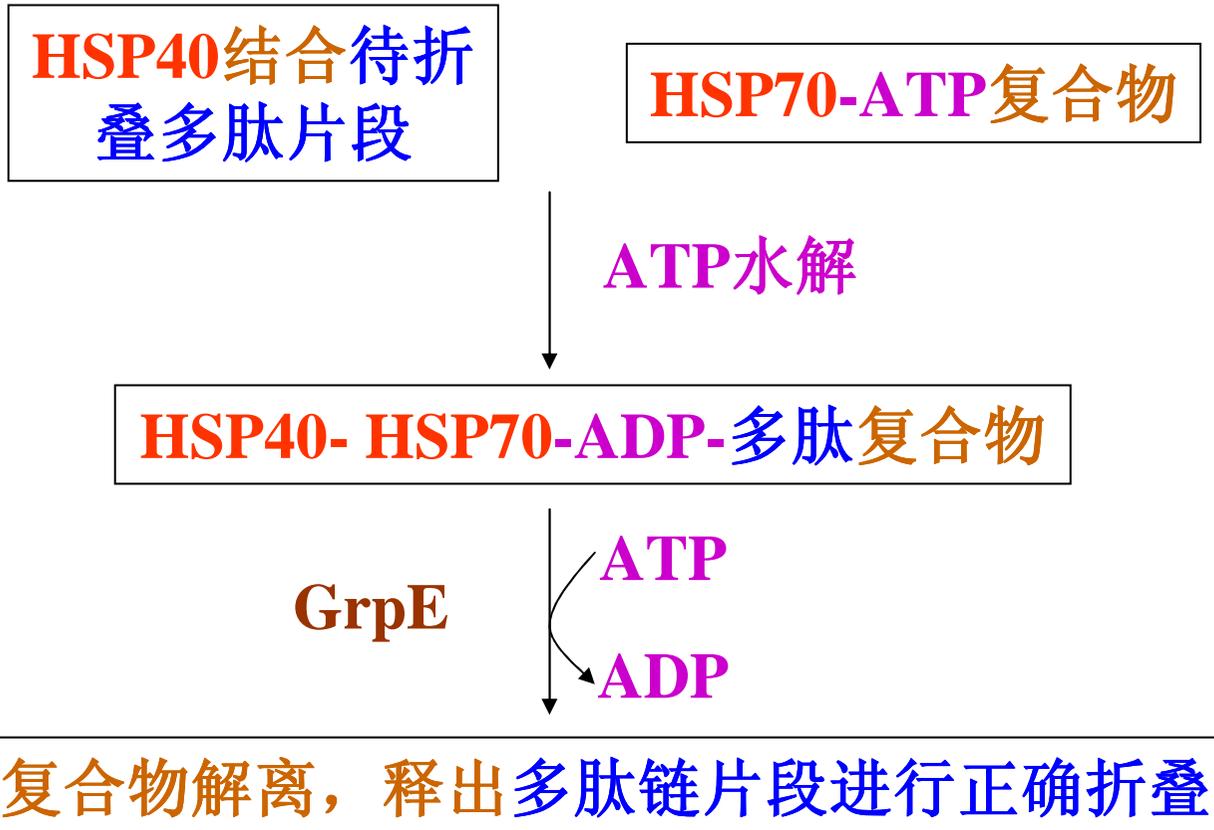
(2) 伴侣素(chaperonins)

GroEL和GroES家族

(p279)

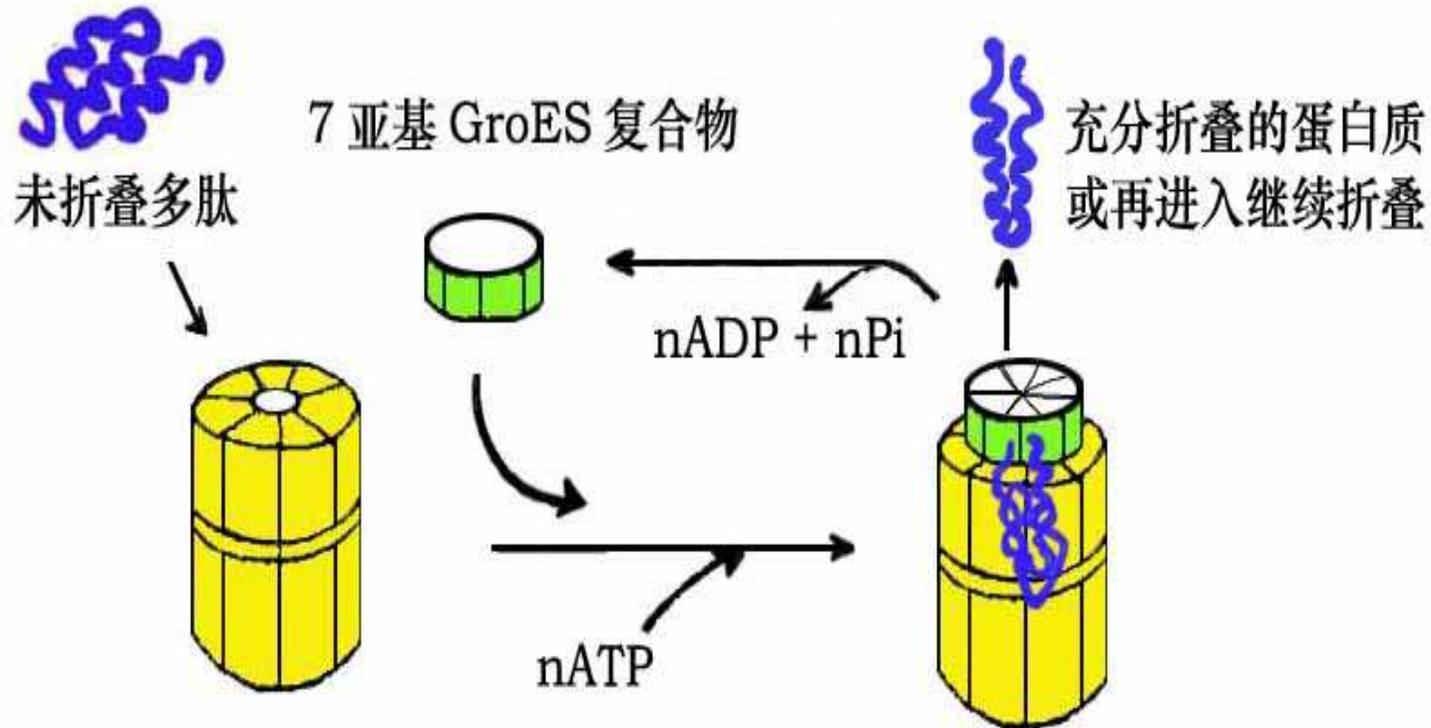
\* 热休克蛋白促进蛋白质折叠的基本作用： (p279)

结合保护待折叠多肽片段，再释放该片段进行折叠。形成HSP70和多肽片段依次结合-解离的循环，完成多肽的正确折叠过程，HSP70有ATP酶活性。



\* 伴侣素的主要作用：

为非自发性折叠蛋白质提供能折叠形成天然空间构象的**微环境**。E.coli中约10%~20%蛋白质折叠需此家族辅助。



未折叠多肽进入 GroEL14 亚基  
复合物（未封闭）的袋形空腔

封闭 GroEL 复合物空腔  
中蛋白质进行折叠

(p280)

图12-9 伴侣素GroEL/GroES系统促进蛋白质折叠过程

## 2. 蛋白二硫键异构酶

(p279)

多肽链内或肽链之间二硫键的正确形成对稳定分泌蛋白、膜蛋白等的天然构象十分重要，这一过程主要在细胞**内质网**进行。

二硫键异构酶在内质网腔活性很高，可在较大区段肽链中**催化错配二硫键断裂并形成正确二硫键**连接，最终使蛋白质形成热力学最稳定的天然构象。

### 3. 肽-脯氨酰顺反异构酶

(p279)

多肽链中肽酰-脯氨酸间形成的肽键有顺反两种异构体，空间构象明显差别。天然蛋白肽链中肽酰-脯氨酸间肽键绝大部分是反式构型，仅6%为顺式构型。

肽酰-脯氨酰顺反异构酶可促进上述顺反两种异构体之间的转换。

肽酰-脯氨酰顺反异构酶是蛋白质三维构象形成的限速酶，在肽链合成需形成顺式构型时，可使多肽在各脯氨酸弯折处形成准确折叠。

## 二、一级结构的修饰

(p280)

(一) 肽链N端的修饰：去除N-甲酰或N-蛋氨酸

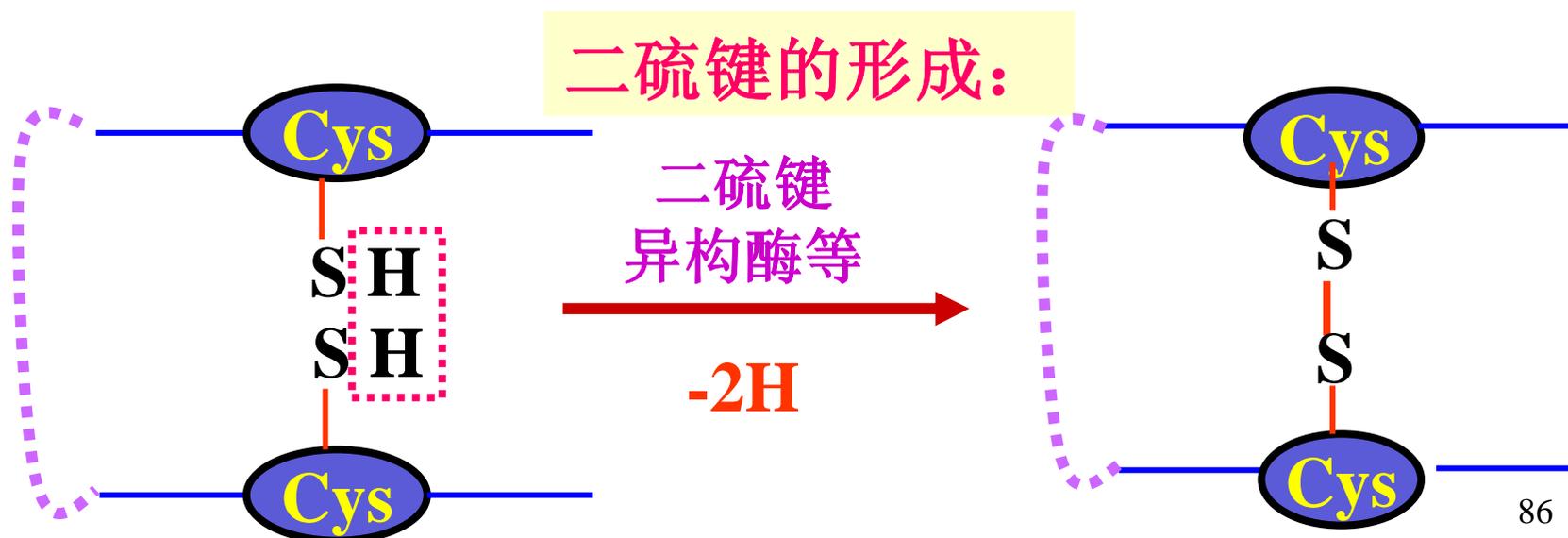
(脱甲基酶、氨基肽酶)

(二) 个别氨基酸的共价修饰

羟化

磷酸化

二硫键的形成



### (三) 多肽链的水解修饰

(p280)

- 在真核生物中，往往会有一条已合成的多肽链经翻译后加工产生多种不同活性的蛋白质或肽。

#### 鸦片促黑皮质素原 (265肽)

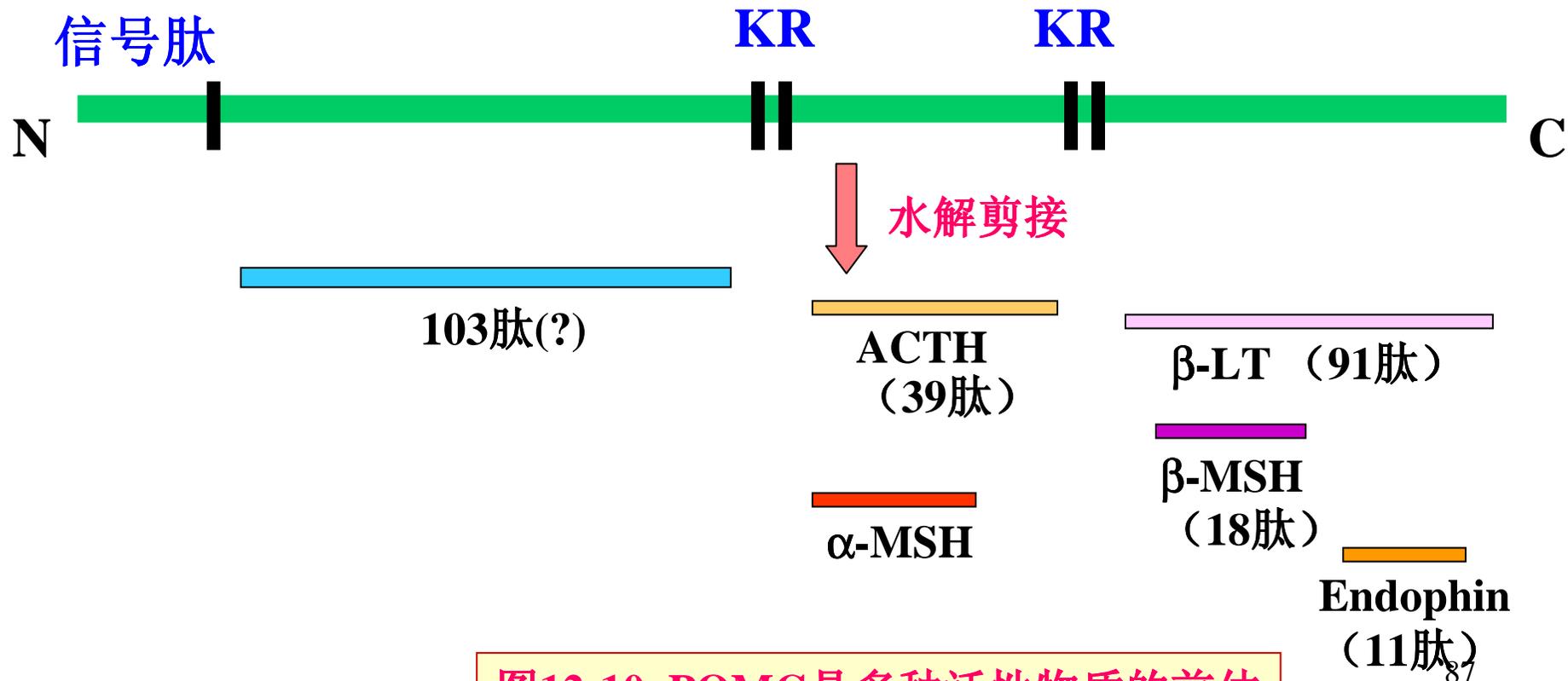


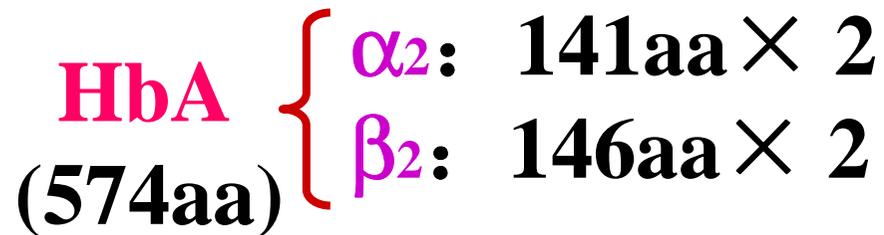
图12-10 POMC是多种活性物质的前体

### 三、空间结构的修饰

(p281)

#### (一) 亚基聚合

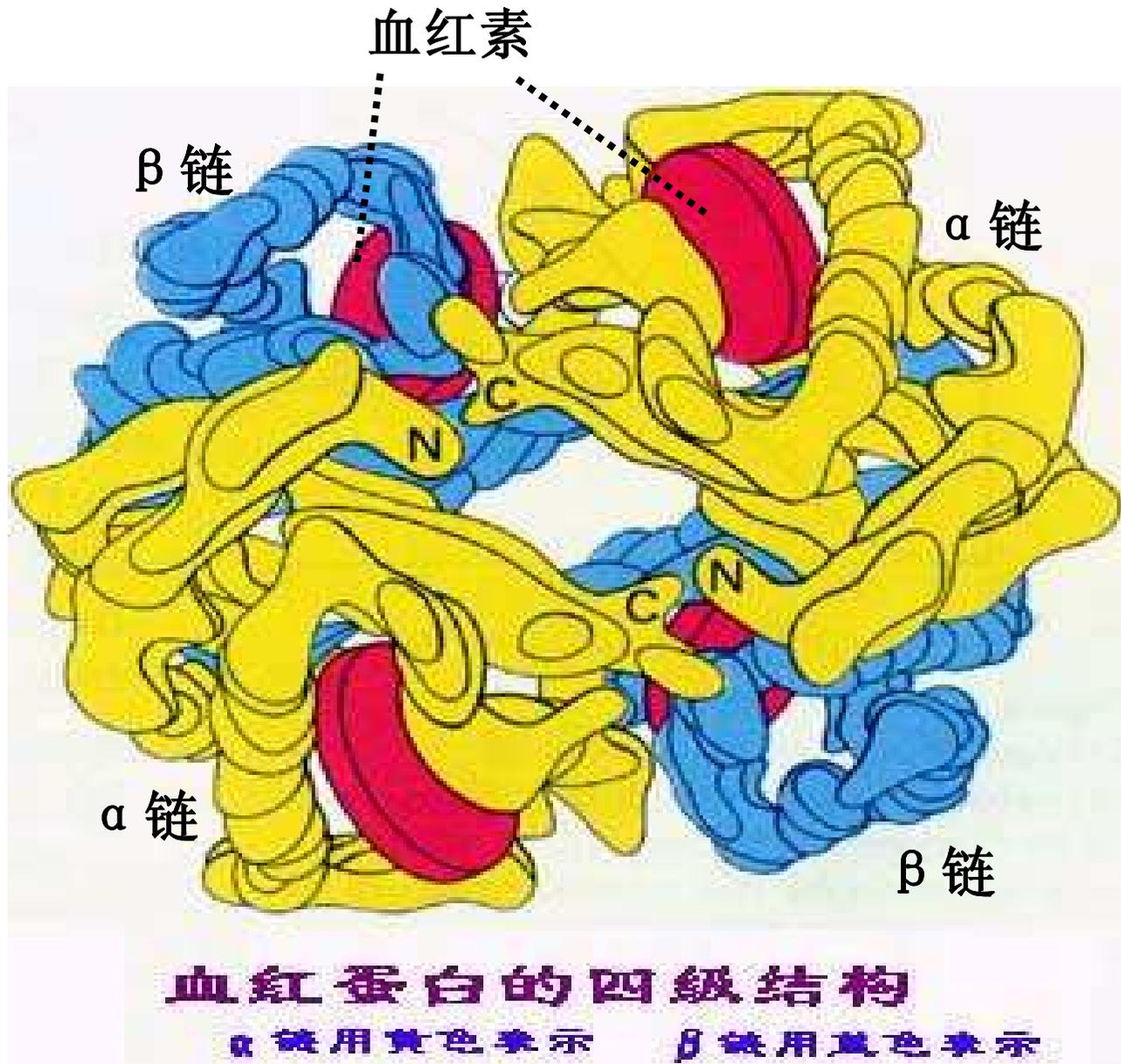
具有四级结构的蛋白质由两条以上肽链通过非共价键聚合，形成寡聚体，才有生物活性。如血红蛋白A是由 $\alpha_2$ 和 $\beta_2$ 组成的四聚体：



## (二) 辅基连接

- 蛋白质分为单纯蛋白质和结合蛋白质两类。
- **结合蛋白质**（如糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等）都需要结合相应辅基才能成为天然功能蛋白质。如：

**HbA**  
(血红蛋白A) { 珠蛋白( $\alpha_2 \beta_2$ )  
亚铁血红素(4分子)



### (三) 疏水脂链的共价连接

某些蛋白质翻译后需在肽链特定位点共价连接一个或多个疏水性强的脂链，这些蛋白通过脂链嵌入疏水膜脂质双层，定位成为特殊质膜内在蛋白质，才成为具有生物功能的蛋白质，如G蛋白、Ras蛋白等。

# 蛋白质合成后加工:

\* 多肽链折叠为天然功能构象的蛋白质

\* 一级结构的修饰

肽链N端的修饰: 去除N-甲酰或N-蛋氨酸  
(脱甲基酶、氨基肽酶)

个别氨基酸的共价修饰

羟化

磷酸化

二硫键的形成

\* 空间结构的修饰

亚基聚合

辅基连接

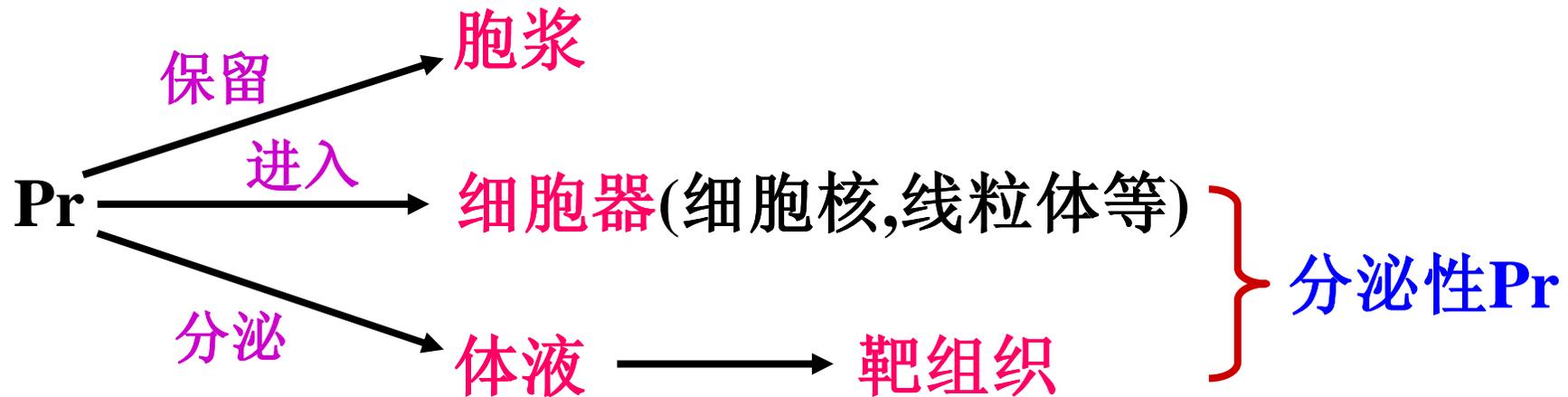
疏水脂链的共价连接

(#4)

## 四、蛋白质合成后的的靶向输送

(p281)

真核生物蛋白质合成部位在胞液的核蛋白体上，  
合成后的去向有三个：



(p281)

- 蛋白质的靶向输送(protein targeting)

蛋白质合成后需要经过复杂机制，定向输送到最终发挥生物功能的细胞靶部位，这一过程称为蛋白质的靶向输送。

- 信号序列(signal sequence)

所有靶向输送的蛋白质结构中存在分选信号，主要为N末端特异氨基酸序列，可引导蛋白质转移到细胞的适当靶部位，这一序列称为信号序列。

表12-6 靶向输送蛋白的信号序列或成分 (p282)

靶向输送蛋白	信号序列或成分
分泌蛋白	N端信号肽
内质网腔蛋白	N端信号肽, C端-Lys-Asp-Glu-Leu-COO- (KDEL序列)
线粒体蛋白	N端信号序列 (20~35氨基酸残基)
核蛋白	核定位序列 (-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys- Val-, SV40 T抗原)
过氧化体蛋白	C端-Ser-Lys-Leu- (SKL序列)
溶酶体蛋白	Man-6-P (甘露糖-6-磷酸)

## (一) 分泌蛋白的靶向输送

真核细胞分泌蛋白等前体合成后靶向输送过程首先要进入内质网。

- 分泌性蛋白质

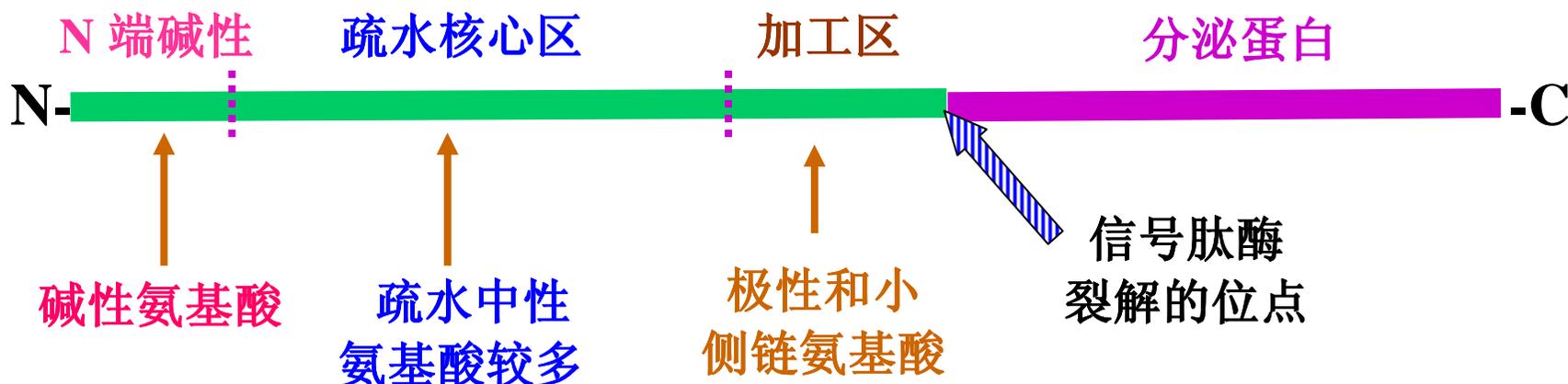
某些蛋白质合成后不在本细胞内使用，而是分泌到血液循环或再到靶细胞去发挥作用称为分泌性蛋白质 (蛋白质必须先通过膜性结构，才能到达)。

# 1.信号肽(signal peptide)

(p282)

各种新生分泌蛋白的N端有保守的氨基酸序列称信号肽。由13~36个氨基酸组成，分为三个区段：**N-末端碱性区**、**疏水核心区**及**加工区**，紧接着是被信号肽酶裂解的位点。

## 信号肽



# 信号肽的一级结构:

人生长激素	MATGSR	TSLLLAFGLLCLPWL	QEGSA	FPT
人胰岛素原	MALWMR	LLPLLALLALWGPDPAAA		FVN
牛白蛋白原		MKWVTFISLLLFSSAYS		RGV
鼠抗体H链		MKVLSLLYLLTAIPHIMS		DVQ
鸡溶解酶		MRSLLILVLCFLPKLAALG		KVF
蜜蜂蜂毒原	MKFLVNVALVFMVVYISYIYA			APE
果蝇胶蛋白	MKLLVVAVIACMLIGFADPASG			CKD
玉米蛋白19	MAAKIFCLIMLLGLSASAATA			SIF
酵母转化酶		MLLOAFLFLLAGFAAKISA		SMT
人流感病毒A		MKAKLLVLLYAFVAG		DQI

 碱性氨基酸

 疏水氨基酸

剪切位点

**(K,R,H)**  
**Lys, Arg**

**(L,A,F,G,C,P,**  
**W,M,Y,V,I)**

**(E,Q,D,N,S,T)**  
**Glu,Gln,Asp,Asn,Ser,Thr**

(p282)

## 2. 分泌蛋白进入内质网过程

(1) 在核蛋白体上合成出包括**信号肽**在内的N端最初约70个氨基酸残基。

(2) **信号肽**识别颗粒 (**SRP**) 和新生肽链N端的**信号肽**与**GTP**结合，并结合核蛋白体使多肽合成暂停，**SRP**引导核蛋白体-多肽-**SRP**-**GTP**复合物识别结合内质网膜上的能与**GTP**结合的**SRP受体**。通过水解**GTP**使**SRP**解离并再利用，多肽链开始继续延长。

(3) 核蛋白体大亚基与核蛋白体受体结合，锚定在内质网膜上，水解GTP供能，诱导肽转位复合物开放跨内质网膜通道，新生蛋白信号肽插入内质网膜。

(4) 信号肽启动肽链转位，延长的多肽直接经核蛋白体及跨在内质网膜通道进入在内质网腔，信号肽被在内质网腔内信号肽酶切除并迅速降解。

(5) 内质网腔HSP70消耗ATP，促进延伸多肽进入内质网腔并折叠成功能构象。蛋白质合成完成后，核蛋白体等各种成分解聚后在循环。

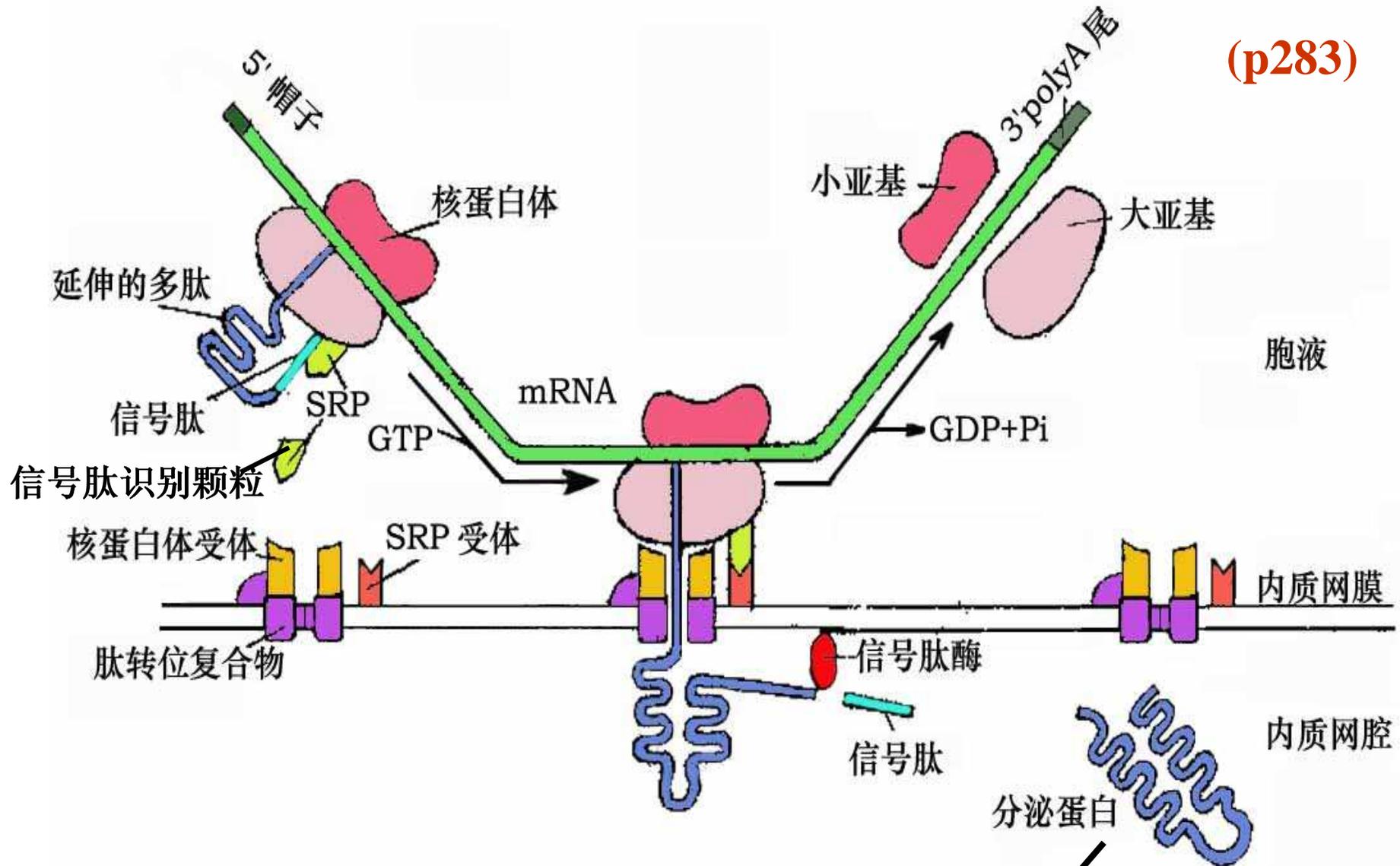


图12-11 信号肽引导真核分泌蛋白进入内质网

蛋白质折叠成功能构象

## (二) 线粒体蛋白的靶向输送

(p283)

90%以上的线粒体蛋白前体在胞液合成后输入线粒体，如氧化磷酸化相关蛋白，输送过程：

- (1) **线粒体蛋白前体**与分子伴侣HSP70或线粒体输入刺激因子(MSF)结合，以稳定的未折叠形式转运到线粒体。
- (2) **蛋白质**通过识别信号序列，先与线粒体外膜受体复合物结合，再穿过Tom(线粒体外膜转运体)和Tim(线粒体内膜转运体)共同组成的跨内、外膜蛋白通道，以未折叠形式转运到线粒体基质。
- (3) 基质HSP70水解ATP释能及利用跨内膜电化学梯度，为肽链进入线粒体提供动力。
- (4) 蛋白质前体信号序列被蛋白酶切除，在上述分子伴侣的作用下折叠成有功能的蛋白质。

(p283)

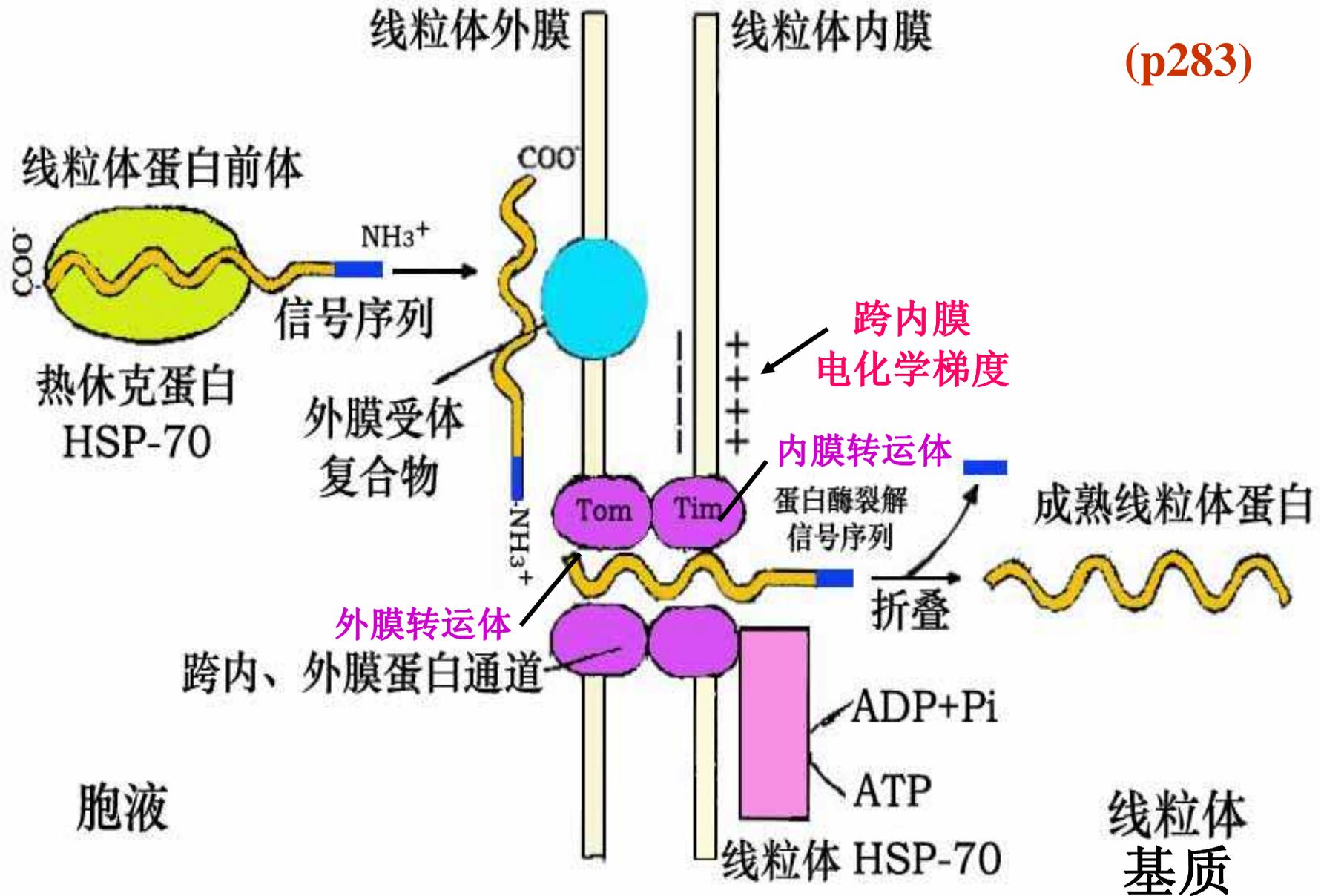


图12-12 真核线粒体蛋白的靶向输送机制

该 PPT 文件由 Soaiic PPT Creator 所创建! 未注册版本会有明显水印! 若要去除水印, 请到官方网站购买一个许可: [www.investintech.com](http://www.investintech.com)

### (三) 细胞核蛋白的靶向输送

(p284)

多种细胞核蛋白在胞液合成后输入核内，包括复制、转录、基因表达调控相关的酶和蛋白因子等，所有靶向输送的胞核蛋白多肽链内都含有特异的信号序列（称为核定位序列，NLS），NLS可位于肽链不同部位，在蛋白质进核定位后不被切除，靶向输送过程：

- (1) 胞液合成的胞核蛋白结合输入因子 $\alpha\beta$ 二聚体形成复合物，并被导向核膜的核孔。
- (2) 由小GTP酶Ran蛋白水解GTP释能，胞核蛋白-输入因子复合物通过耗能机制跨核孔转位，进入核基质。
- (3) 转位中，输入因子 $\beta$ 和 $\alpha$ 先后从复合物中解离，胞核蛋白定位细胞核内。

(p284)

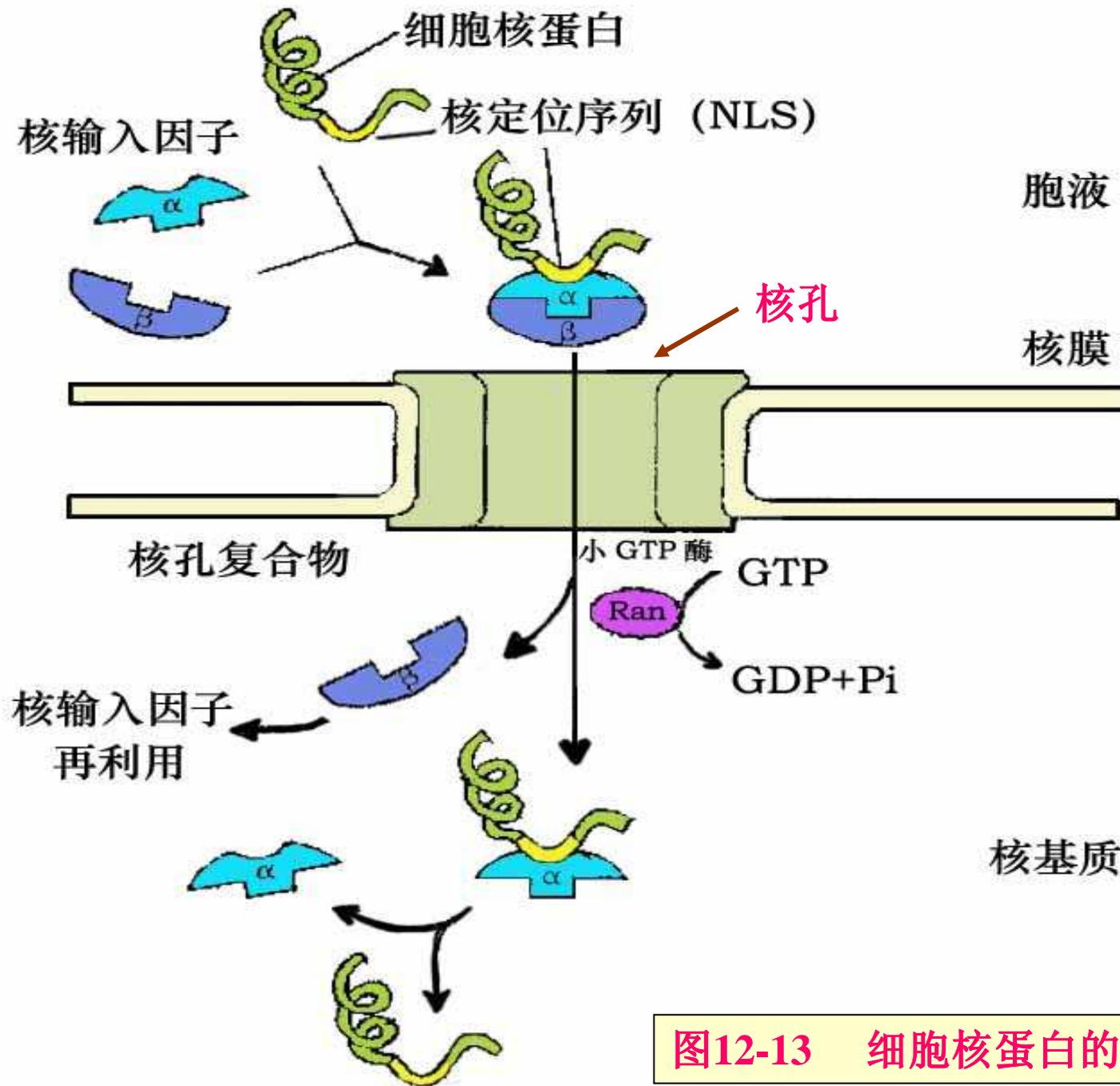


图12-13 细胞核蛋白的靶向输送机制

## 第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制

(p284)

- 蛋白质生物合成是很多天然抗生素和某些毒素的作用靶点。它们就是通过**阻断**真核、原核生物蛋白质翻译体系某组分功能，**干扰和抑制**蛋白质生物合成过程而起作用的。
- 可针对蛋白质生物合成必需的关键组分作为研究**新抗菌药物的作用靶点**。同时尽量利用真核、原核生物蛋白质合成体系的任何差异，以设计、筛选仅对病原微生物特效而不损害人体的药物。

- 抗生素(antibiotics)

是微生物产生的能够杀灭或抑制细菌的一类药物。

- 抗代谢药物

指能干扰生物代谢过程，从而抑制细胞过度生长的药物，如：**6-MP**。

- 某些**毒素**也作用于基因信息传递过程。

# 一、抗生素类

(p285)

## 抗生素抑制蛋白质生物合成的原理

抗生素	作用点	作用原理	应用
四环素族（金霉素、新霉素、土霉素）	原核小亚基	抑制氨基酰-tRNA与小亚基结合	抗菌药
链霉素、卡那霉素、新霉素	原核小亚基	改变构象引起读码错误、抑制起始	抗菌药
氯霉素、林可霉素	原核大亚基	抑制转肽酶、阻断延长	抗菌药
红霉素	原核大亚基	抑制转肽酶、妨碍转位	抗菌药
梭链孢酸	原核大亚基	与EFG-GTP结合，抑制肽链延长	抗菌药
放线菌酮	真核大亚基	抑制转肽酶、阻断延长	医学研究
嘌呤霉素	真核、原核核蛋白体	氨基酰-tRNA类似物，进位后引起未成熟肽链脱落	抗肿瘤药

## 二、其他干扰蛋白质生物合成的物质

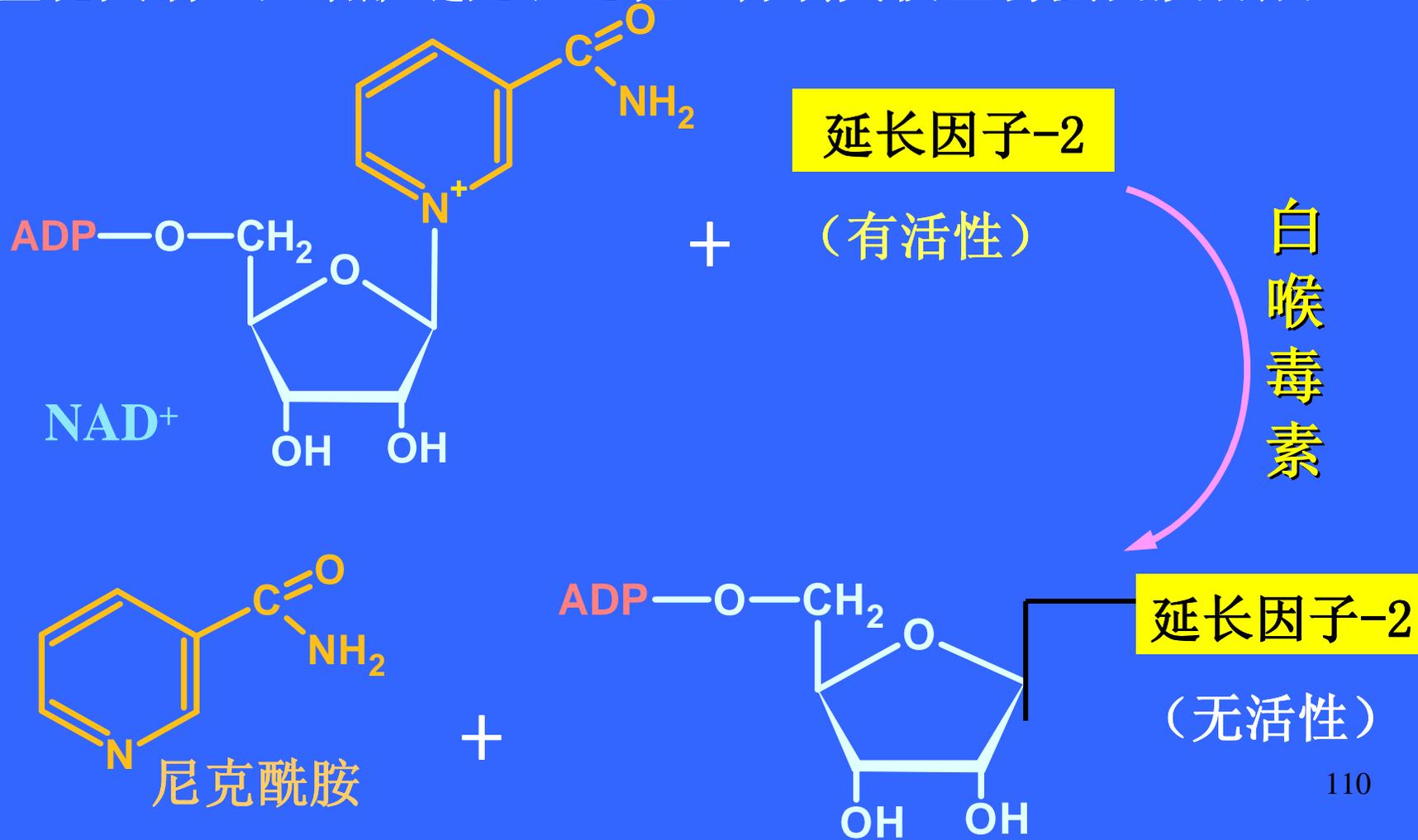
- 毒素 (toxin)
- 干扰素 (interferon)

(p285)

# (一) 毒素

(p286)

白喉毒素(diphtheria toxin)的作用机理：可作为一种修饰酶催化共价修饰反应，使真核生物延长因子eEF-2发生ADP糖基化失活，阻断肽链延长过程，抑制真核生物蛋白质合成。



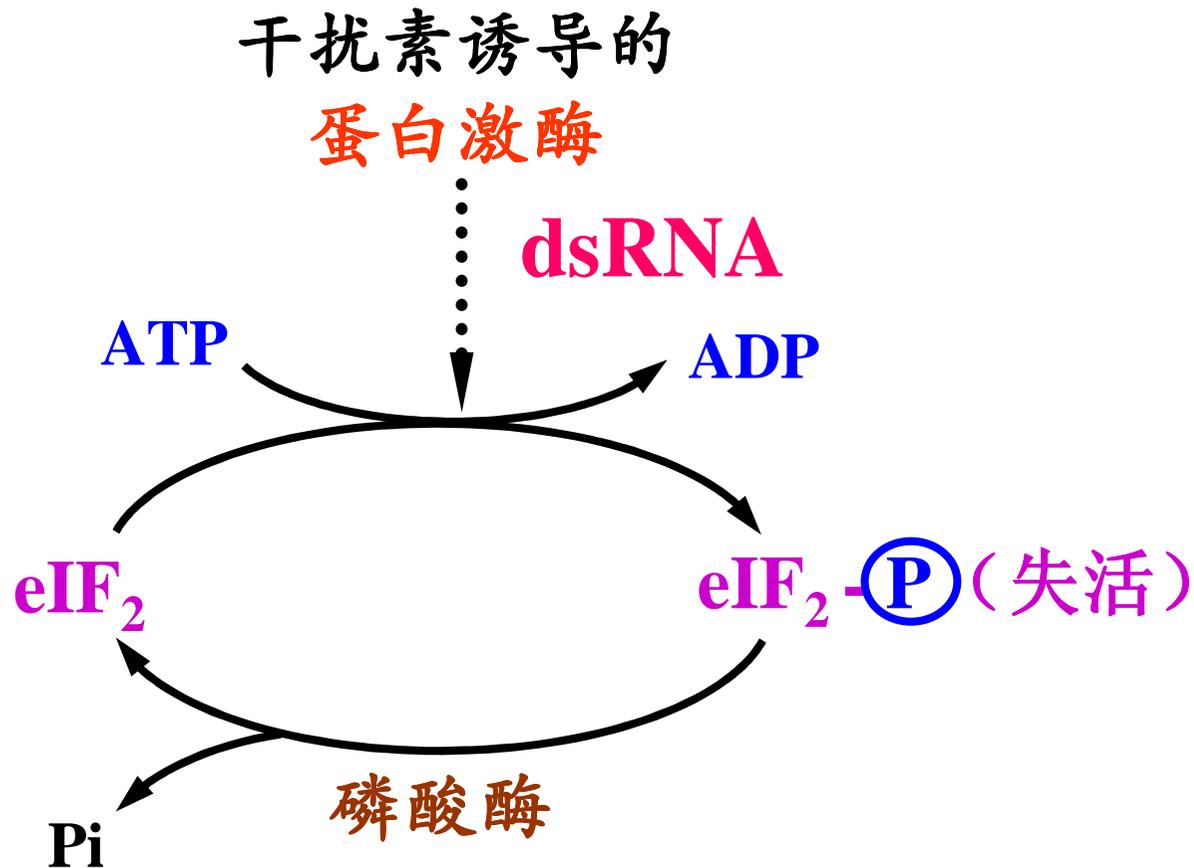
该 PPT 文件由 Smart PPT Creator 所创建，未注册版本会有水印及广告，若要去除水印及广告，请到官方网站购买一个许可：www.investintech.com

## (二) 干扰素的作用

(p286)

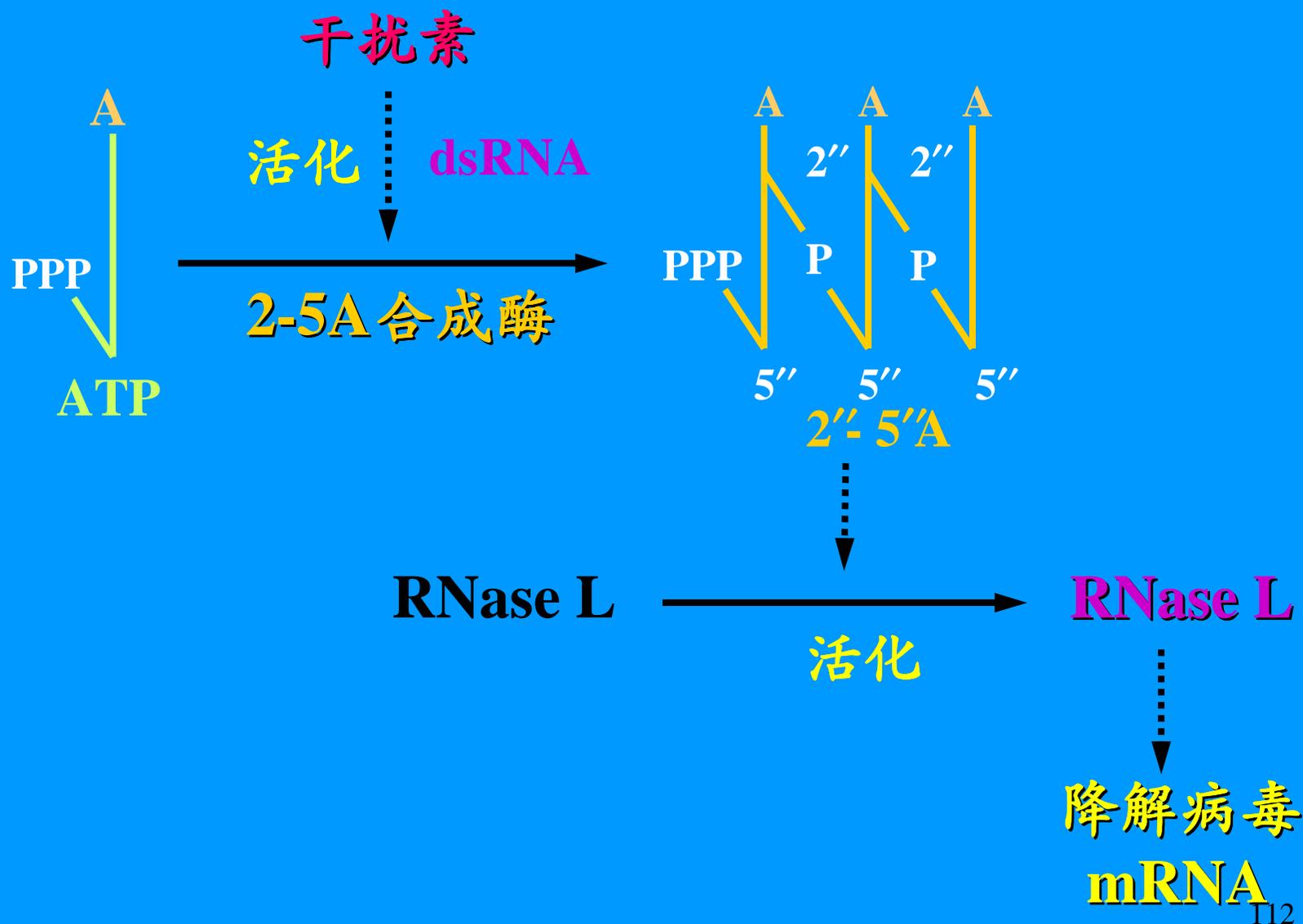
干扰素是真核细胞感染病毒后分泌的一类抗病毒蛋白质，它可抑制病毒繁殖，其作用机制有两方面：

1. 诱导eIF2磷酸化而失活：抑制病毒蛋白质合成。



## 2. 干扰素诱导病毒RNA降解

(p286)



# Key Points

1. 翻译、遗传密码、遗传密码的简并性、开放阅读框架、顺反子、多顺反子、单顺反子、摆动配对、S-D序列、多聚核蛋白体、分泌性蛋白及信号肽的概念。
2. 参与蛋白质合成的物质，遗传密码的特点。
3. tRNA的作用，氨基酰tRNA合成酶的特点。
4. 核蛋白体的组成及作用特点。
5. 蛋白质合成的过程及合成后加工。