



第十章 蛋白质的生物合成


第一节 蛋白质合成体系的重要组分

第二节 蛋白质合成过程



第十章 蛋白质的生物合成

按中心法则，DNA → mRNA → Pr，mRNA是蛋白质合成的模板，但是mRNA → 蛋白质之间遗传信息的传递并不像转录那样简单，从mRNA上所携带的遗传信息，到多肽链上所带的遗传信息的传递，好像从一种语言翻译成另一种语言的情形，所以人们称以mRNA为模板的蛋白质合成过程为翻译或转译。



翻译在核糖体上进行，核糖体沿着 mRNA 的 5' → 3' 移动，mRNA 就以同一方向被译读；同时，特定的 AA 被逐个地加到正在生长的肽链的末端羧基上，使新生的肽链从 N 端 → C 端延伸。



[回首页](#)

第一节 蛋白质合成体系的重要组分

一、mRNA和遗传密码

(一) mRNA — Pr合成的模板

mRNA占总RNA的5%，种类多，寿命短，更新快，如大肠杆菌mRNA的平均寿命只有1.5 - 1.8min。

原核生物与真核生物mRNA的比较:

	原核生物	真核生物
合成部位	细胞	主要在核质
前体及加工	合成后不需加工	hnRNA, 需加工
结构	多顺反子 各顺反子间 有间隔序列	单顺反子 5'端有cap, 3'端有polyA
稳定性	不稳定, 半衰期约 2'	较稳定, 半衰期约24h

多顺反子：编码几条不同多肽链的mRNA。

单顺反子：编码一条多肽链的mRNA。

mRNA含有四种不同的碱基，而组成蛋白质的aa有二十种，mRNA是如何决定多肽链中的aa顺序呢



试验证明，在mRNA的相邻三个碱基作为一组，起着编码一种aa的作用。

知道我们是谁吗？




遗传密码：mRNA中的核苷酸序列与蛋白质中aa序列之间的对应关系。

密码子（codon）：在mRNA上编码aa的核苷酸三联体。




(二) 遗传密码

1961—1965年，Nirenberg 和 Khorana（1968年获诺贝尔奖）仅用四年的时间，通过大量的实验完全确定了编码20种aa 的61组密码子和3组终止密码子，并编出了遗传密码字典。



5'- P末端 的碱基	中间的碱基				3'-OH末端 的碱基
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	stop	stop	A
	Leu	Ser	stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

遗传密码字典




遗传密码的基本性质：


1、方向性： $5' \rightarrow 3'$

密码子的阅读方向与mRNA生物合成时链延伸方向一致，均为 $5' \rightarrow 3'$ 。

2、简并性

密码的简并性：一种aa可以被1个以上的密码子编码的性质。






密码表的64组密码子，除三组终止密码子，有61组密码子分别代表20种aa，除Trp（UGG）和Met（AUG）只有一个密码子，其余均有好几组密码子。

e. g. Glu: GAA GAG
ASP: GAU GAC

同义密码子：指编码同一种aa的密码子。


不同生物对同义密码子的使用频率可能不同，这可能与生物的进化、分化有关。





3、通用性和例外

原核生物与真核生物都使用同一套密码字典编码aa，到目前为止，只发现个别的例外，如纤毛原生动物使用AGA和AGG作为终止密码子而不是Arg的密码子。线粒体中的遗传密码有个别的变化。



4、无标点性、无重叠性

在 mRNA 上，从起始信号到终止信号，密码子的排列是连续的，密码子之间没有任何信号加以隔开。如果在中间插入一个碱基，就会造成这一位点以后的读码发生错误，称移码突变。

5' ... AUGAGGUGG...UGGAGGUAA ...3'



5、起始密码子和终止密码子

AUG既是起始密码子，又编码肽链中的Met。

少数情况下以GUG为起始密码子。

终止密码子：UAA、UAG、UGA






6、密码子的摆动性

密码子的简并性通常只涉及第三位(3')碱基, 如Val: GUU、GUC、GUA、GUG。

密码子的摆动性(变偶性, Wobble):
密码子的专一性主要取决于前两位碱基,
第三位碱基有较大的灵活性。



研究发现一种tRNA分子可以识别一种以上的同一氨基酸的密码子。

反密码子的I 能与U、C、A形成氢键配对

e. g. tRNA^{Arg} 5' ICG 3'

反密码子	3'	GCI	GCI	GCI
密码子	5'	IGA	CGU	CGC

反密码子的第一个碱基决定tRNA识别密码子的数目。

翻译20种AA的密码子最少需要32种tRNA

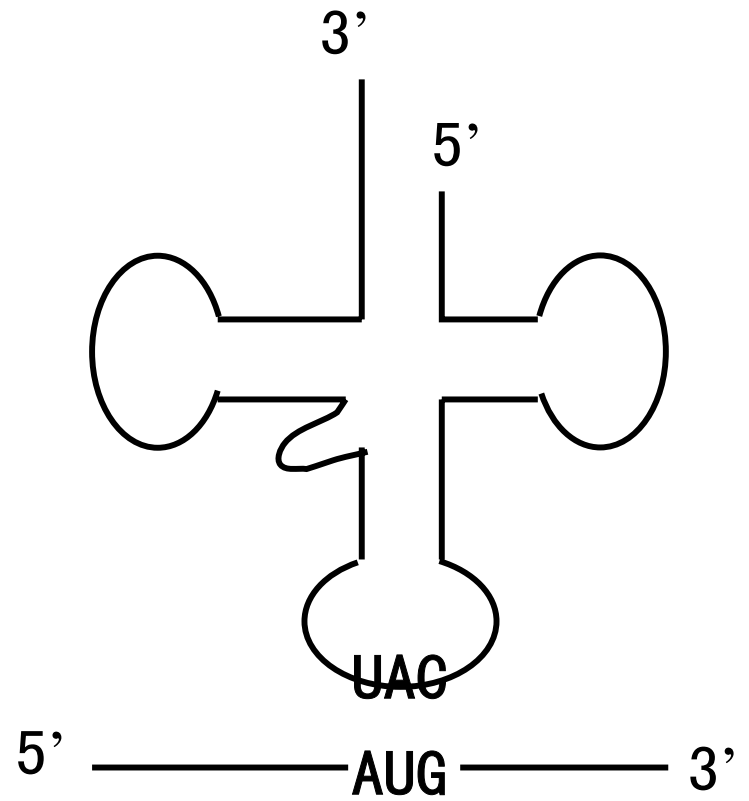
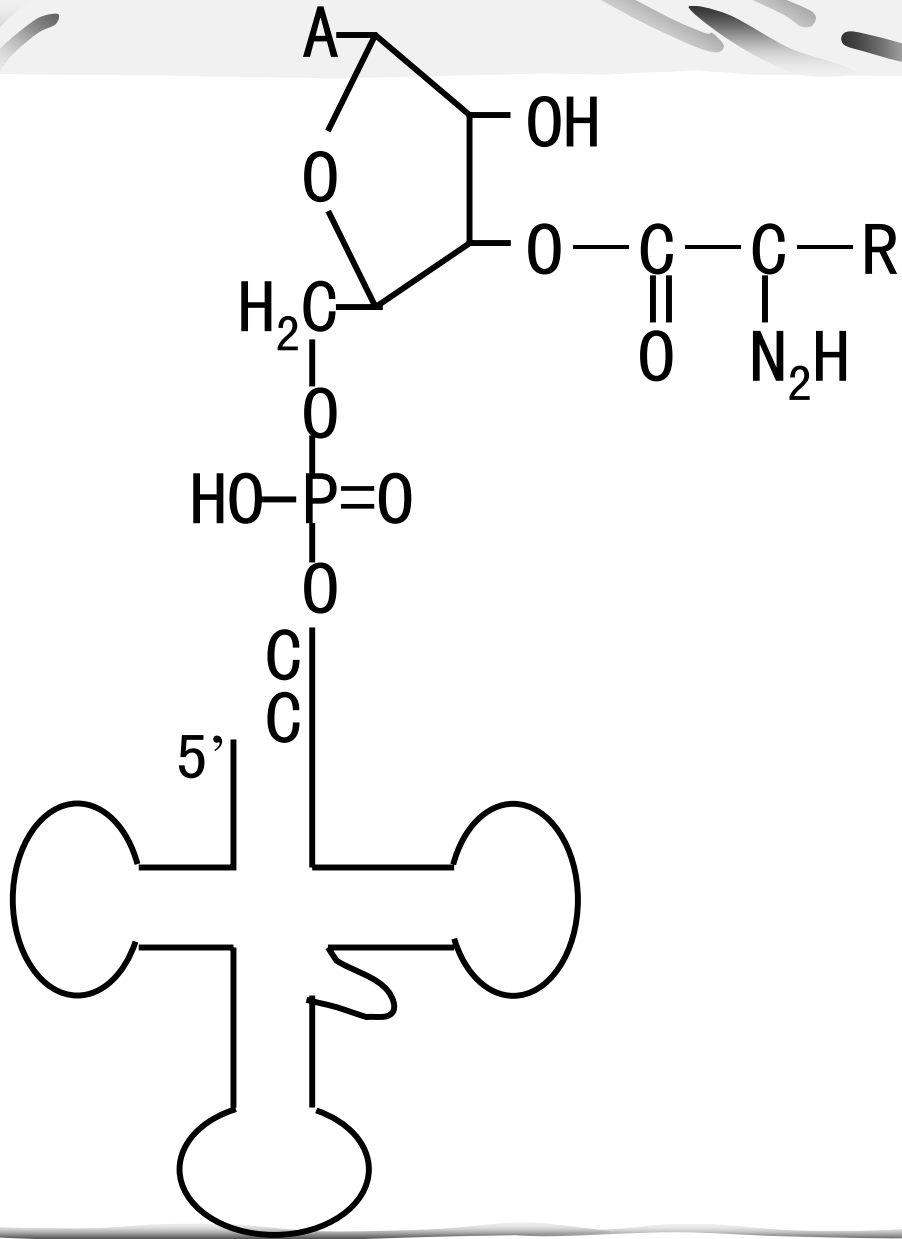
密码子识别中的变偶性

tRNA反密码子 5'-碱基	mRNA密码子 第三位碱基
A	U
C	G
G	C, U
U	A, G
I	U, C, A

二、tRNA - 转运 aa 的工具

tRNA在蛋白质生物合成中的功能:

- 1、3'端接受aa
- 2、识别mRNA链上的密码子（反密码子环上的反密码子识别）
- 3、连接多肽链和核糖体（T Ψ C环与核糖体识别有关）
- 4、识别氨酰-tRNA合成E（aa接受臂、反密码子环等参与识别-paracodon）



反密码子: CAU



由于密码子的简并性，绝大多数aa需要一种以上的tRNA作为转运工具，如tRNA^{Cys}表示转运Cys的tRNA。

同工受体tRNA：指运输同一aa的不同tRNA。

Met只有一种密码子（AUG），却至少需要两种tRNA：





原核生物:

$tRNA_f^{Met}$: 携带fMet (甲酰蛋氨酸)
参与蛋白质合成的起始

$tRNA_m^{Met}$: 把Met运到肽链中间

真核生物:

$tRNA_i^{Met}$: 携带Met参与蛋白质合成
的起始

$tRNA^{Met}$: 把Met运到肽链中间






三、核糖体——蛋白质合成的场所

核糖体是由几十种蛋白质和几种rRNA组成的亚细胞颗粒，其中Pr与RNA的重量比为1：2。

在Pr合成过程中，核糖体必须先与mRNA结合，并按5' — 3'的方向沿mRNA移动，每次移动的距离相当于一个密码子。






核糖体含有两个结合tRNA的部位：

1、氨酰基部位：A位 氨酰-tRNA结合部位

2、肽基部位：P位 正在延长的多肽基tRNA的结合部位

这两个位点紧挨在一起，各占据一个密码子的空间。



肽酰基位点
(P位点)

氨酰基位点
(A位点)

小亚基

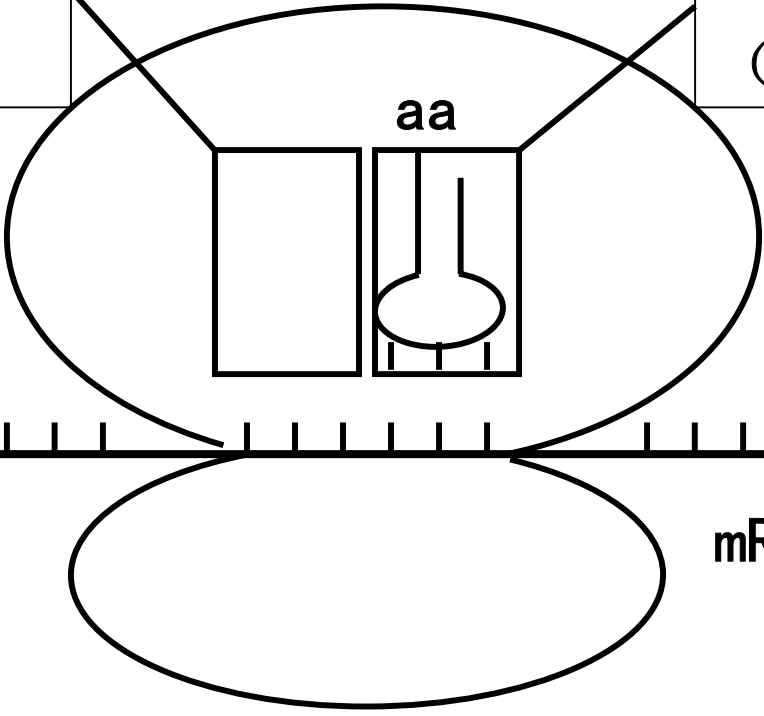
aa

5'

3'

大亚基

mRNA





四、翻译主要E系及辅助因子

E系:

氨酰-tRNA合成E: aa的活化

肽酰基转移E: 转移肽酰基

主要辅助因子:



原核生物:

阶段	符号	功能
起 始	IF ₁	促进IF ₂ 和IF ₃ 活性
	IF ₂	使fMet-tRNA _f 选择性与30S亚基结合
	IF ₃	促使30S亚基与mRNA起始部位连接; 促进核糖体解离成亚基
延 伸	EF-Tu	促进氨酰-tRNA进入A位与mRNA结合
	EF-Ts	促使EF-Tu·GDP再生为EF-Tu·GTP
	EF-G	水解GTP, 使核糖体按5' - 3'方向 沿mRNA移动一个密码子的距离
终止 与 释放	RF-1	识别终止密码子UAA、UAG
	RF-2	识别终止密码子UAA、UGA
	RF-3	促进RF-1和RF-2的活性

真核生物:

阶段	符号	功能
起始	eIF-(1,1A,2,2B , 3,3A,4A,4B, 4E,4F,5,5A)	参与真核细胞Pr 合成起始复合物的 组装
延伸	EF-1	相当于 EF-Tu + EF-Ts 的功能
	EF-2	相当于 EF-G 的功能
终止	RF	识别 UAA、UAG、 UGA

[回首页](#)

第二节 蛋白质合成过程

蛋白质的生物合成大致可分为五个阶段：

- A、 aa的活化
- B、 肽链合成的起始
- C、 肽链的延伸
- D、 肽链合成的终止与释放
- E、 翻译后加工

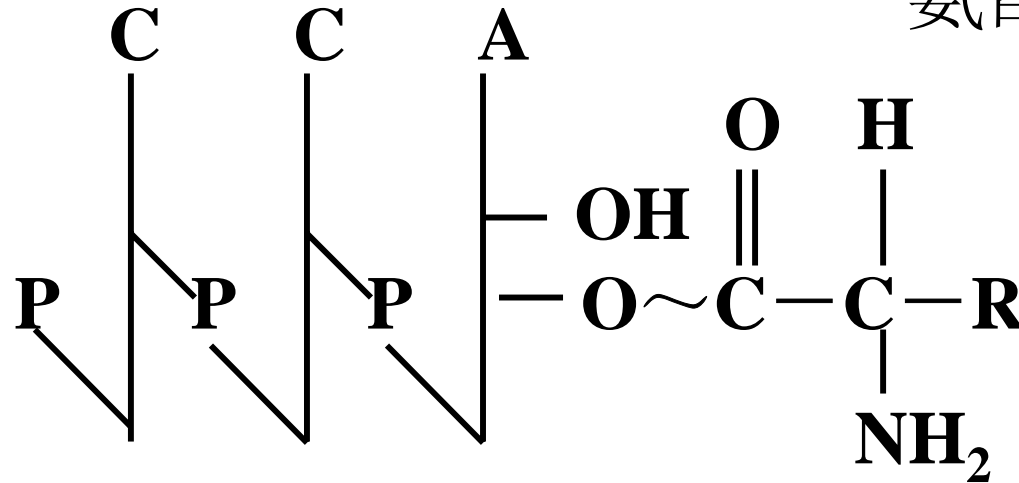
一、aa的活化

作为Pr 的构件分子aa在掺入多肽链之前必须先活化，并与相应的tRNA结合成氨酰-tRNA，才能参加合成反应。

aa的活化反应由氨酰-tRNA合成E催化，这种E具有很高的专一性，既能识别特异的aa，又能识别携带该aa的特异tRNA。



氨酰-tRNA






aa活化的意义:

1、aa必须由tRNA携带进入核糖体,由tRNA识别密码子。

2、 氨酰键储存了能量具有相当高的转移势能,用于以后肽键的形成,不需要另外的能量。

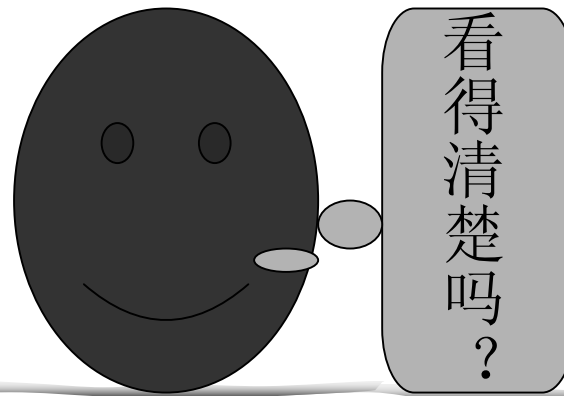


二、肽链合成的起始

起始密码子：AUG（GUG）

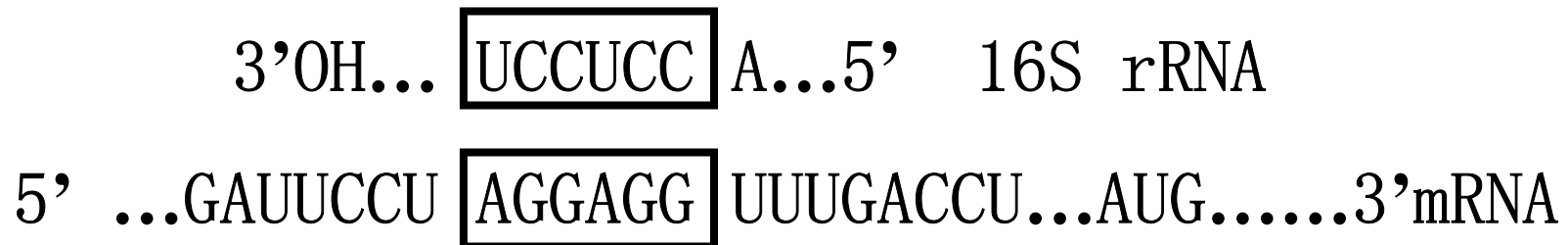
起始aa：fMet

起始tRNA：tRNA_f

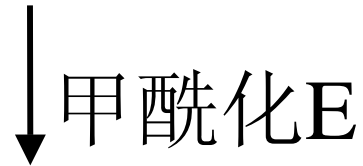


1、起始密码子的识别

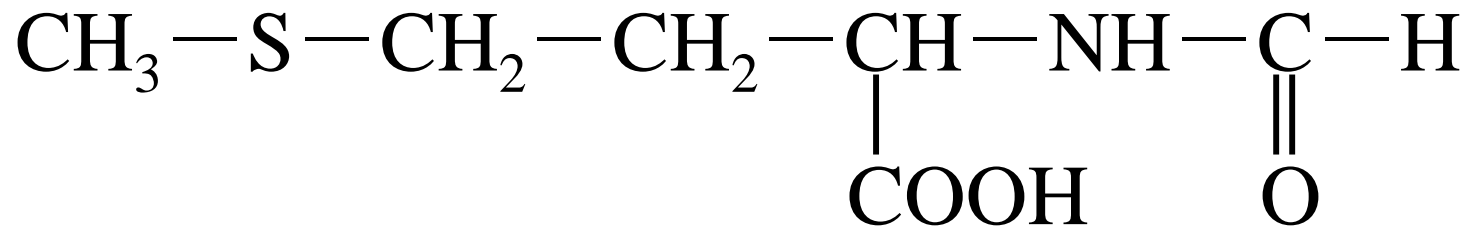
在距起始密码子上游有一段富含嘌呤的序列（SD序列），它与16SrRNA3'-端的核苷酸序列形成碱基互补，使得核糖体能正确识别起始信号AUG并正确定位。



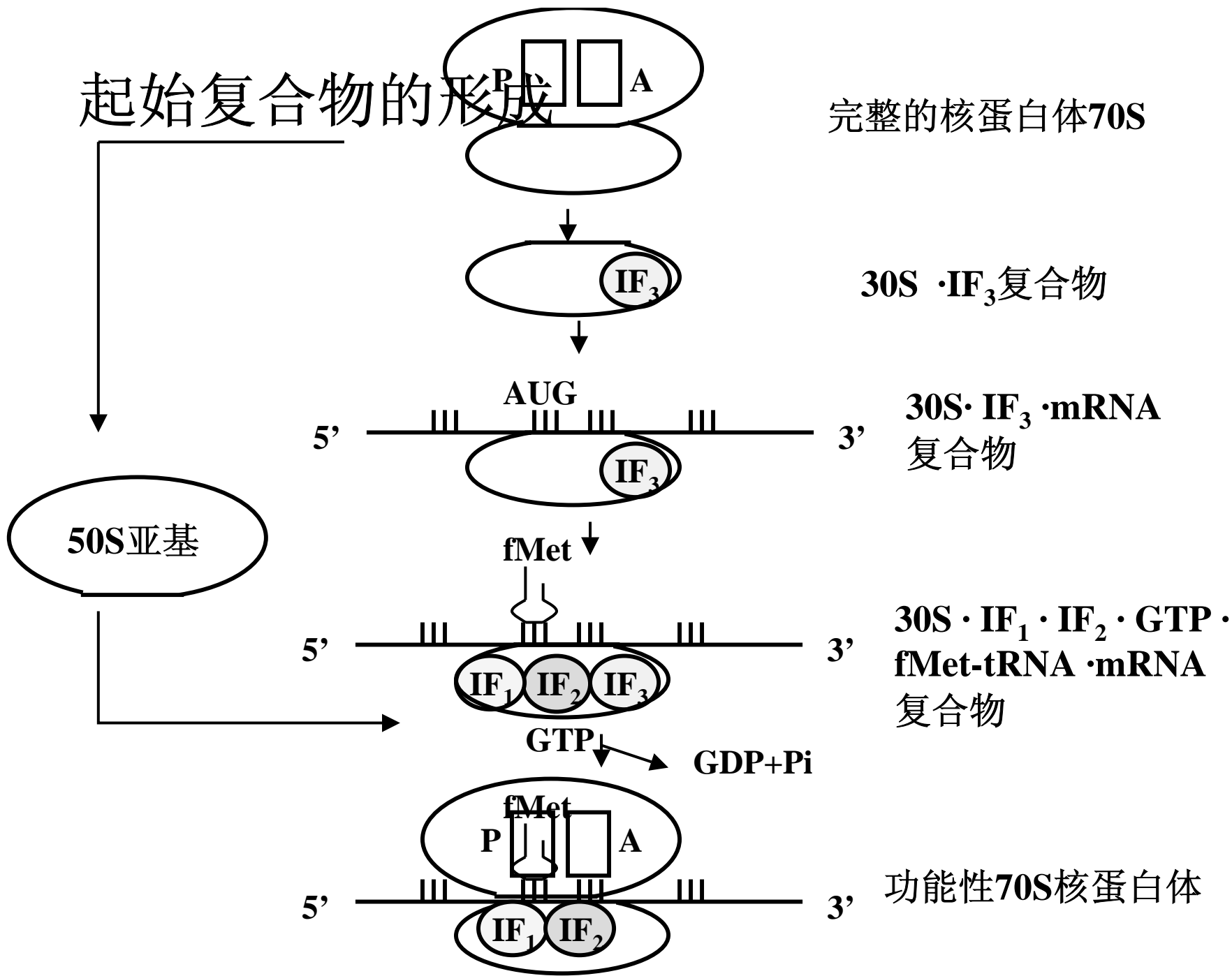
2、起始复合物的形成



fMet



起始复合物的形成

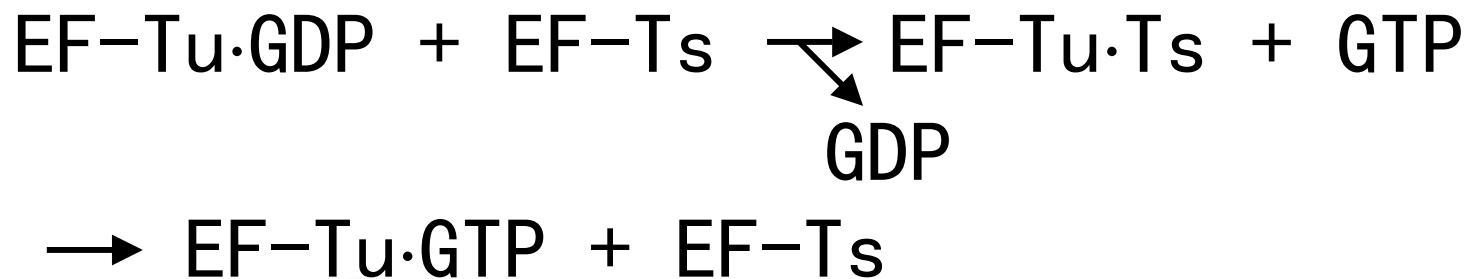



三、肽链的延伸

1、进位

EF-Tu·GTP和氨酰-tRNA结合，将氨酰-tRNA送入核糖体的A位（氨酰tRNA的反密码子正好与mRNA上处于A位的密码子配对），GTP水解成GDP，释放EF-Tu·GDP。

EF-Ts催化GDP-GTP交换：






EF-TU·GTP有很高的专一性，不能与游离的tRNA、 $fMet-tRNA_f$ 及取代了的氨酰-tRNA结合。

2、转肽

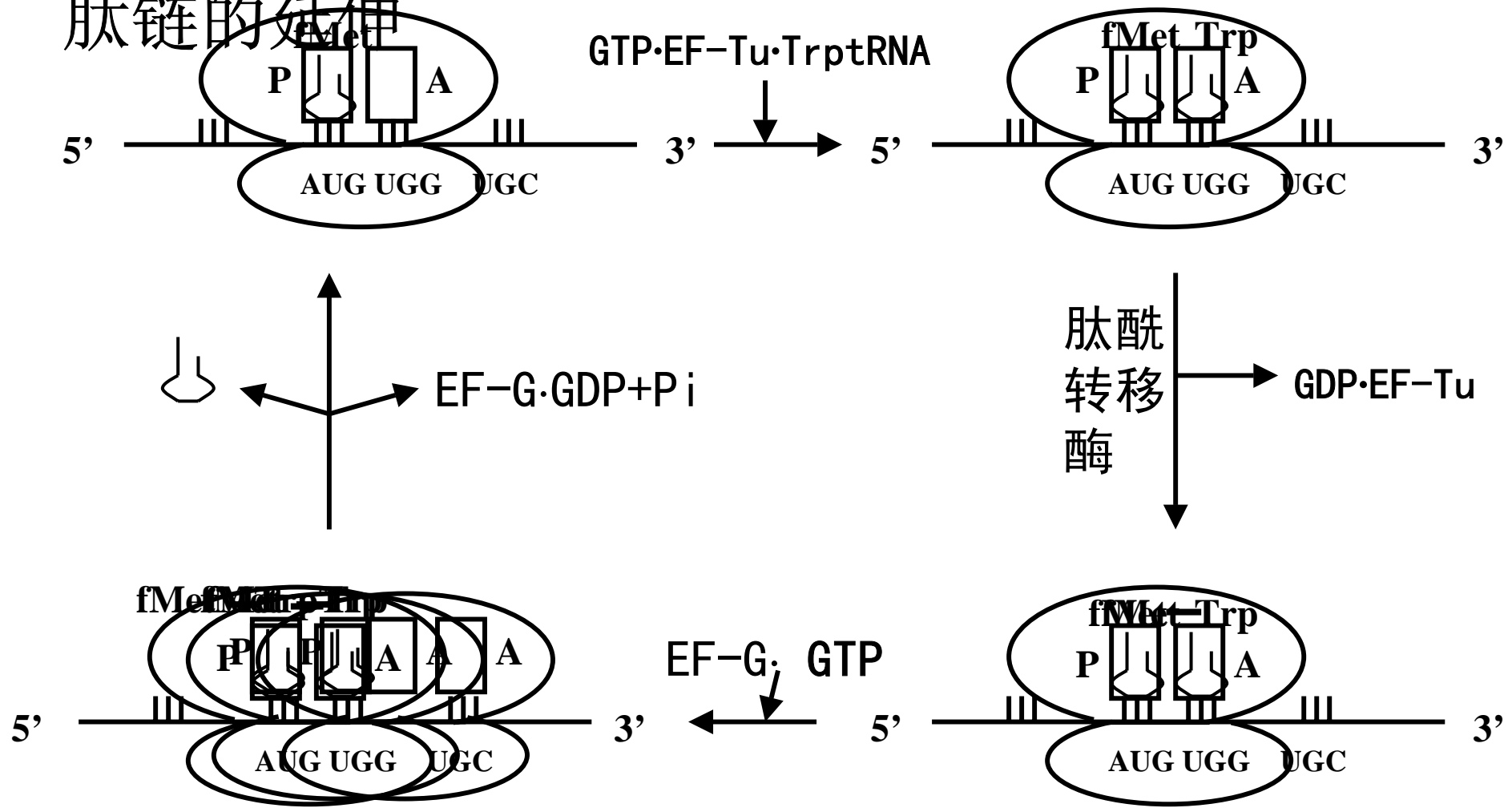
在肽基转移酶的作用下，P位上的 $fMet-tRNA_f$ （或肽酰-tRNA）活化的羧基从相应的tRNA解离下来，并转移到A位与氨酰-tRNA的AA的氨基形成肽键。无负荷的tRNA留在P位。



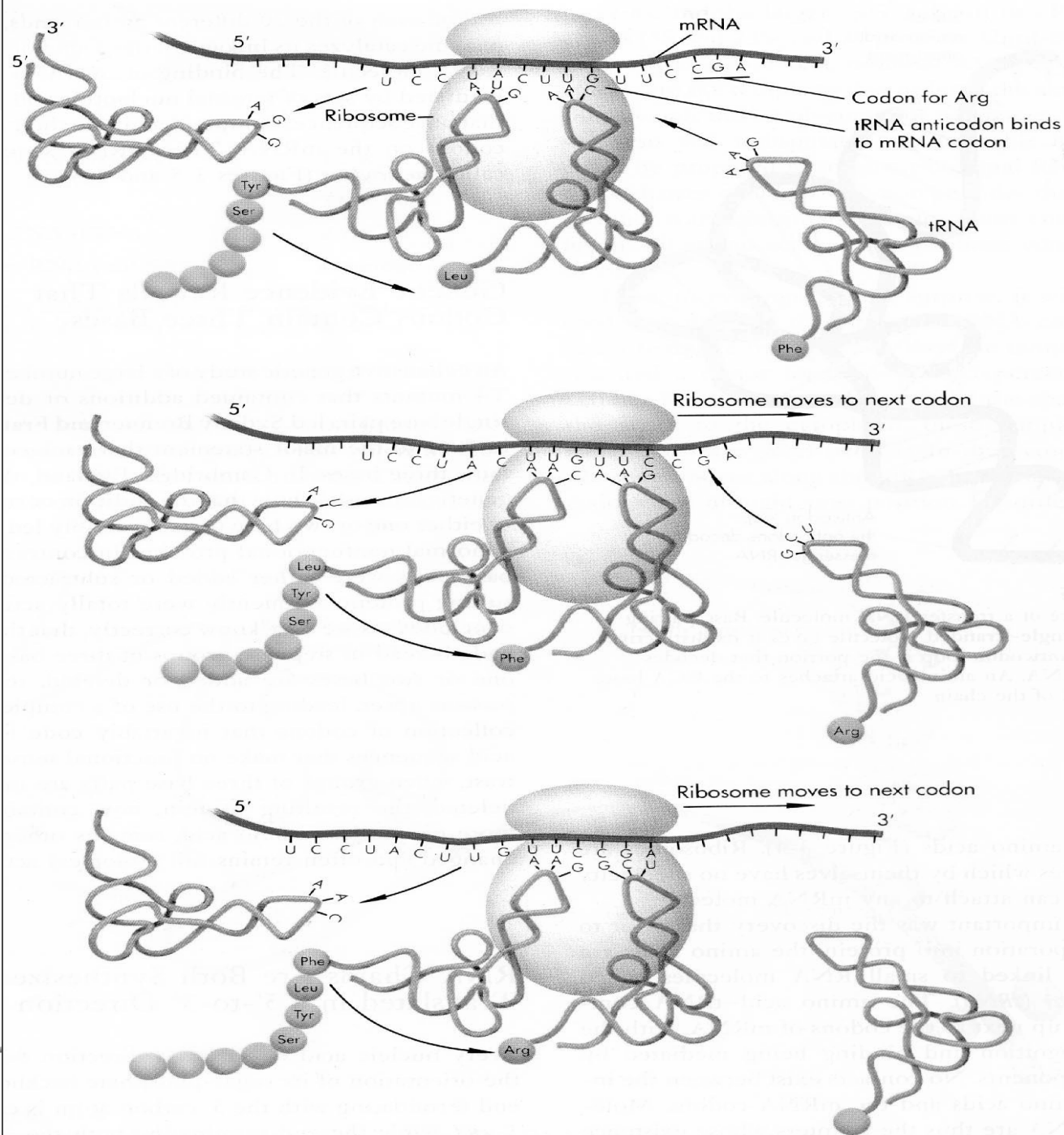
3、移位

EF-G（移位酶，需GTP）与核糖体结合，推动核糖体沿mRNA 5'→3'方向移动一个密码子的距离，使肽酰-tRNA从A位移至P位；而原来在P位中的tRNA离开核糖体，一个新的密码子进入空着的A位，供下一个氨酰-tRNA的进位。

肽链的延伸



肽链的延伸



四、肽链的终止与释放

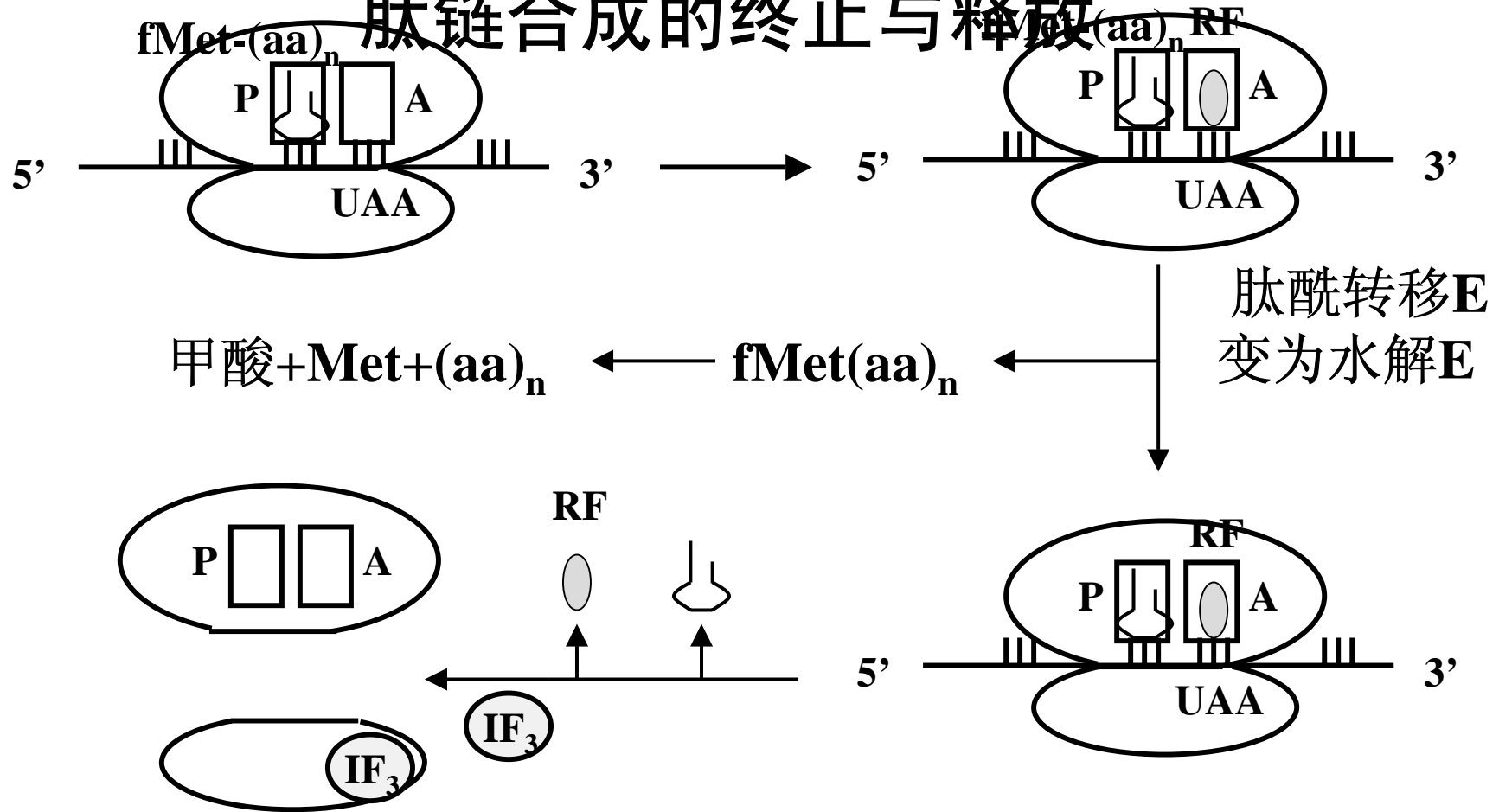
当核糖体沿mRNA移动至终止密码子(UAA、UAG、UGA)位于A位时，肽链的延长便停止。


RF₁: 识别UAA、UAG

RF₂: 识别UAA、UGA

RF的结合使肽酰转移E变为水解E, 将P位tRNA上的肽基转移到水分子上, 多肽链释放; RF与空载的tRNA离开核糖体; 核糖体离开mRNA。

肽链合成的终止与释放





合成肽链的能量消耗：

aa活化： $ATP \rightarrow AMP + PPi$

70S起始复合物形成： $GTP \rightarrow GDP + PPi$

氨酰-tRNA进入A位： $GTP \rightarrow GDP + PPi$

核糖体移位： $GTP \rightarrow GDP + PPi$

每形成一个肽键需要消耗4个ATP。

每消耗一分子G最多可以有9个AA参与到正在合成的肽链中。



五、真核细胞蛋白质生物合成

	原核生物	真核生物
核糖体	70S	80S
mRNA	多顺反子 5'-端有SD序列	单顺反子 5'-端有特殊帽子结构
起始aa	fMet	Met
起始tRNA	tRNA _f ^{Met}	tRNA _i ^{Met}
辅助因子	IF EF RF	12种 2种 1种

六、蛋白质翻译后加工

1、蛋白质的修饰

(1) N-端修饰




(2) 信号肽的切除

信号肽：在分泌型蛋白质的N端，有一段15~30个AA残基组成的，引导蛋白质到达它的最后作用部位的序列。

信号肽—主体蛋白 $\xrightarrow{\text{信号肽酶}}$ 信号肽+主体蛋白

(3) 肽链的水解

某些蛋白质以前体或蛋白质原的形式合成和存在，必要时要通过特殊的水解酶切去部分肽段，转变为功能状态。



(4) AA侧链专一的共价修饰

蛋白质中有些AA的侧链需要经过专一的酶促共价修饰，如肽链N—端的乙酰化和C—端的酰胺化。

(5) 二硫键的形成

(6) 辅基的结合



2、蛋白质的折叠

折叠是指具有特定一级结构的蛋白质分子形成正确的三维空间的过程。两类辅助折叠蛋白：

酶：蛋白质二硫键异构酶，加速形成正确的二硫键；肽酰脯酰顺反异构酶，催化肽脯胺酰之间肽键的旋转反应

分子伴侣：细胞中一类能帮助新生肽链正确组装、成熟，自身却不是终产物分子成分的蛋白质。