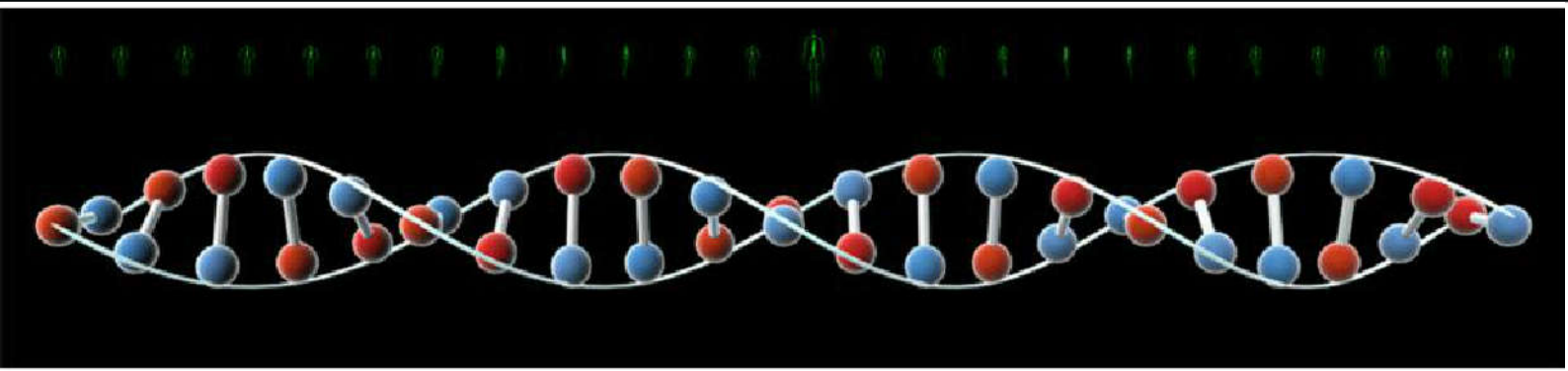


第一章 分子生物物理学



信息学院 曹学成 颜君 王永刚

1.1 蛋白质的分子结构

1.2 蛋白质晶体结构解析

1.3 核酸的分子结构

1.4 核酸和蛋白质的相互作用

1.5 分子动力学

1.1 蛋白质的分子结构概述

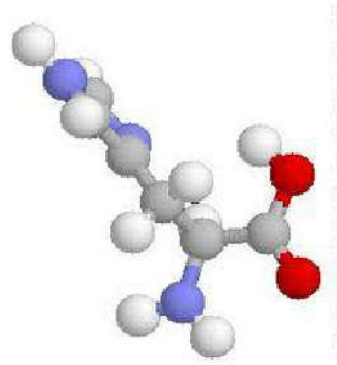
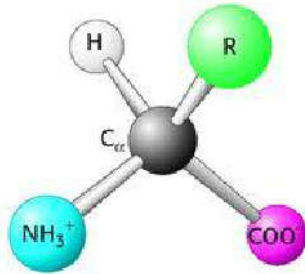
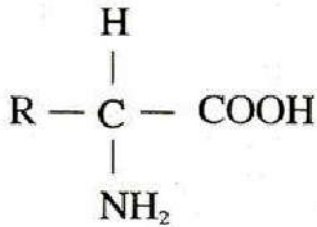


- 氨基酸的结构
- 肽键的形成和方向
- 肽键的构象
- 蛋白质的一级结构
- 蛋白质的二级结构、超二级结构、结构域
- 蛋白质的三级结构
- 蛋白质的四级结构

1.1 氨基酸的结构



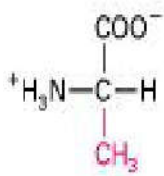
蛋白质分子是由20种氨基酸组成的生物大分子，是生命现象的物质基础。氨基酸是含有碱性氨基和酸性羧基的有机化学物，由一个氨基、一个羧基、一个氢原子、一个R基团所组成。



在中性溶液中（pH=7.0），羧基会失去一个质子带负电荷，氨基会得到一个质子带正电荷。

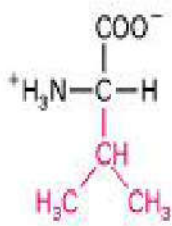
氨基酸的4个基团围绕 α -碳原子以四面体的结构分布，氨基酸从结构上可以认为是互为镜像的L型和D型氨基酸，这种结构和光学性质密切相关（旋光性）。在天然蛋白质中，只有L型氨基酸。

HYDROPHOBIC AMINO ACIDS



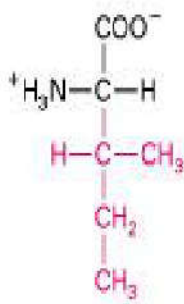
Alanine
(Ala or A)

丙



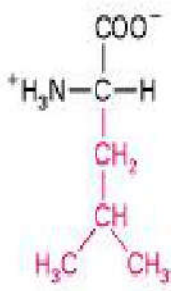
Valine
(Val or V)

缬(xie)



Isoleucine
(Ile or I)

异亮



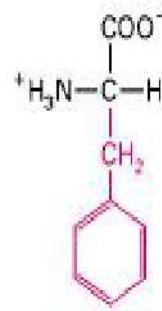
Leucine
(Leu or L)

亮



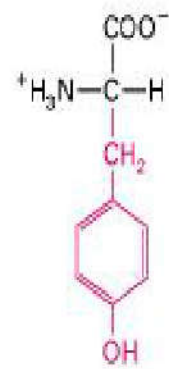
Methionine
(Met or M)

甲硫(蛋)



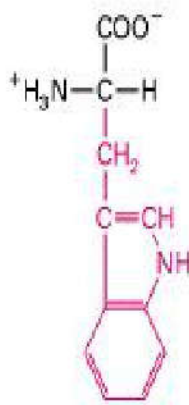
Phenylalanine
(Phe or F)

苯丙



Tyrosine
(Tyr or Y)

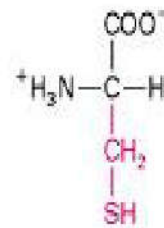
酪



Tryptophan
(Trp or W)

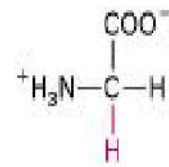
色

SPECIAL AMINO ACIDS



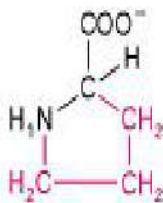
Cysteine
(Cys or C)

半胱



Glycine
(Gly or G)

甘



Proline
(Pro or P)

脯

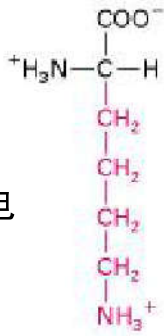
疏水性氨基酸

登高必自卑，行远必自迩

Basic amino acids

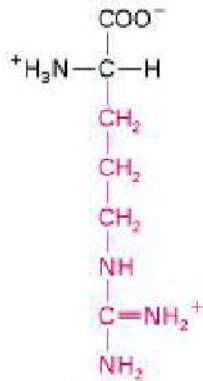
Polar amino acids with uncharged R groups

带正电



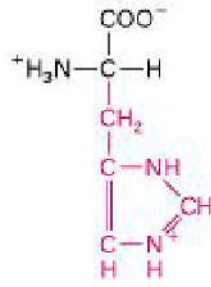
Lysine
(Lys or K)

赖



Arginine
(Arg or R)

精

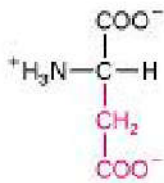


Histidine
(His or H)

组

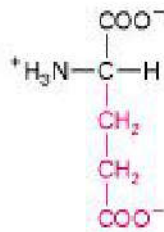
Acidic amino acids

带负电



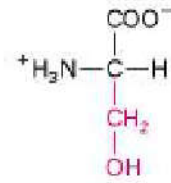
Aspartic acid
(Asp or D)

天冬



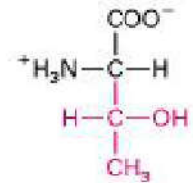
Glutamic acid
(Glu or E)

谷



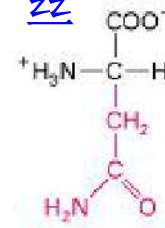
Serine
(Ser or S)

丝



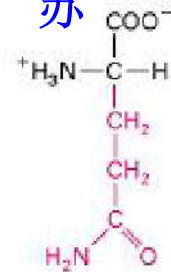
Threonine
(Thr or T)

苏



Asparagine
(Asn or N)

极性不带电



Glutamine
(Gln or Q)

亲水性氨基酸

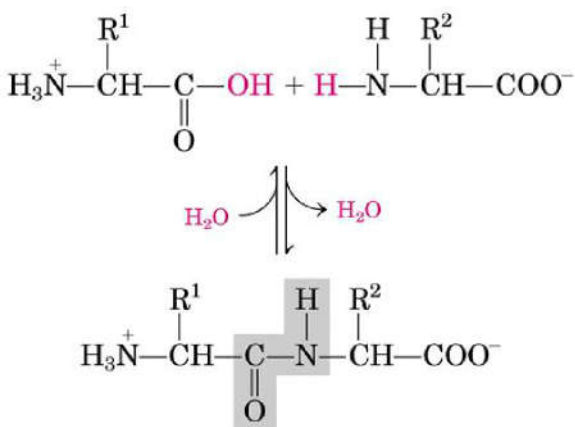
肽键的形成和方向



蛋白质是由多个氨基酸按一定排列顺序合成的肽链。

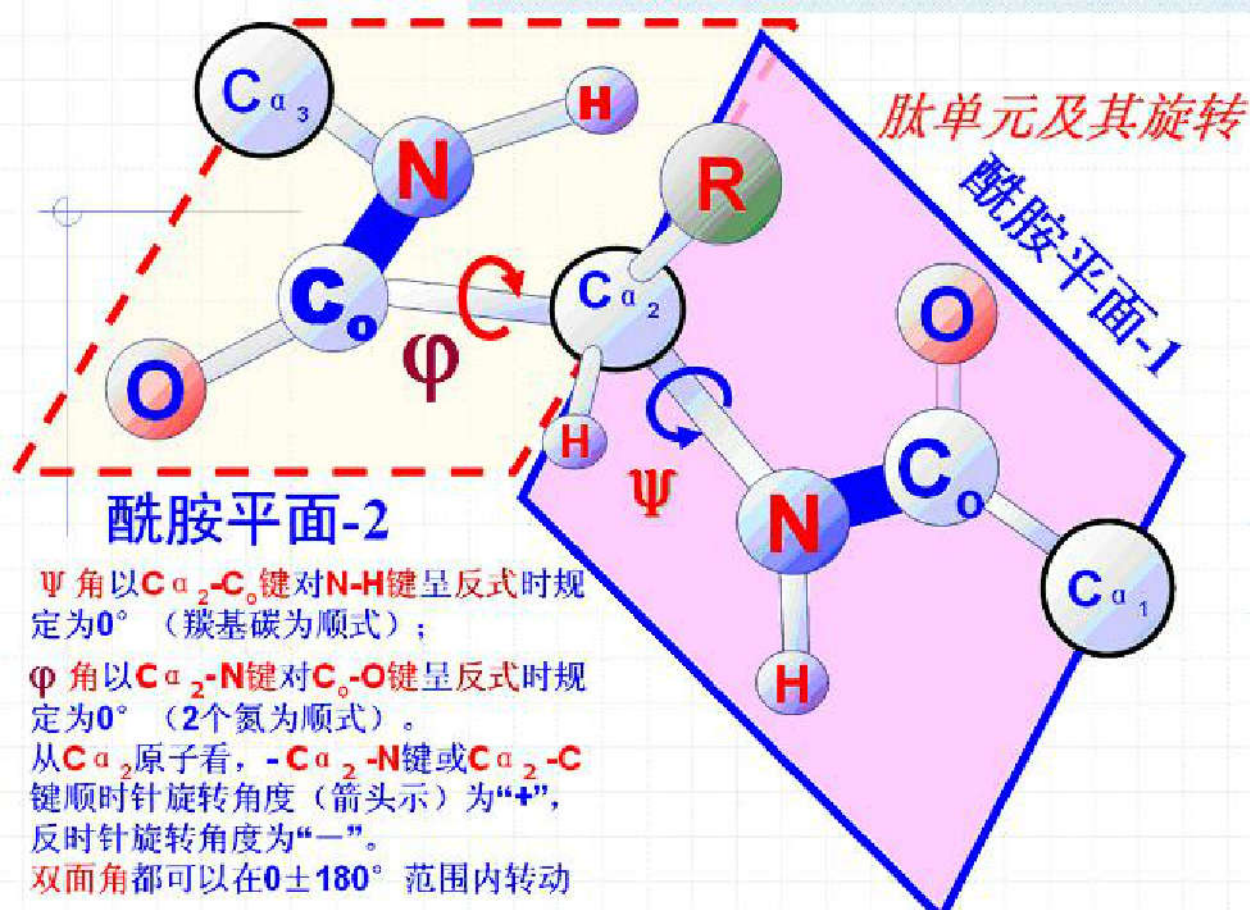
在蛋白质合成的时候，一个氨基酸的氨基和另一个氨基酸的羧基缩合，失去一个水分子形成酰胺键（通常称为**肽键**）。两个或者两个以上的氨基酸通过肽键共价连接形成的聚合物称为**肽**。按照组成肽的氨基酸的数目，肽分别称为二肽、三肽、四肽等，十个以上氨基酸组成的肽则称为**多肽或者多肽链**，多肽链中的一个氨基酸单位称为一个**残基**。

氨基酸残基通过肽键连接而成的长链骨架结构称为**多肽主链**，各氨基酸侧链基团则称为**多肽侧链**。缩合后的多肽具有方向性，通常把氨基端（N端）看作多肽的头，把羧基端（C端）看作尾。蛋白质氨基酸序列总是沿着N端到C端书写。



登高必自卑，行远必自迩

肽键的构象



肽键（蓝色棍）具有部分双键性质不能旋转，但相邻两个肽平面可以旋转。

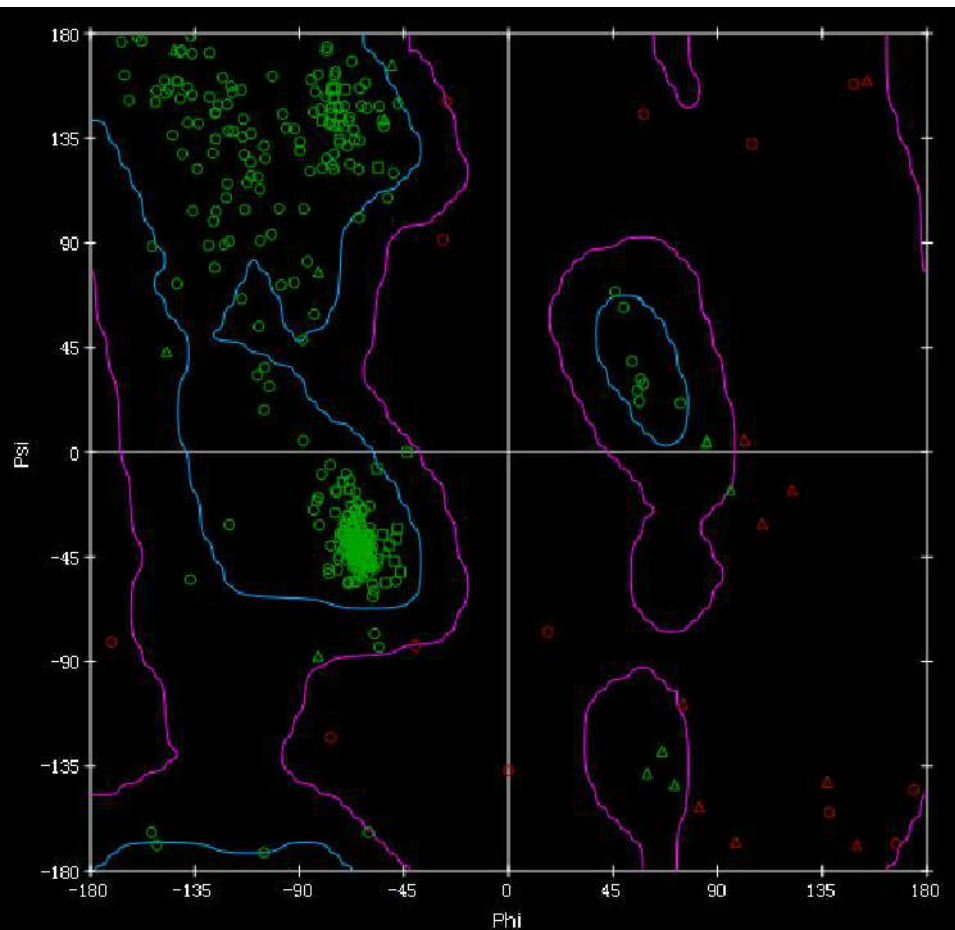
ψ 角以 $C_{\alpha_2}-C_{\alpha_1}$ 键对 $N-H$ 键呈反式时规定为 0° （羰基碳为顺式）；

ϕ 角以 $C_{\alpha_2}-N$ 键对 $C_{\alpha_1}-O$ 键呈反式时规定为 0° （2个氮为顺式）。

从 C_{α_2} 原子看， $-C_{\alpha_2}-N$ 键或 $C_{\alpha_2}-C_{\alpha_1}$ 键顺时针旋转角度（箭头示）为“+”，反时针旋转角度为“-”。

双面角都可以在 $0 \pm 180^\circ$ 范围内转动

Ramachandran图



根据每个残基的 Φ 和 ψ 值作图，可以得到Ramachandran图。由于原子间空间排列的碰撞， Φ 和 ψ 角的取值范围会受到限制。并非所有的 Φ 和 ψ 对都可以存在天然蛋白质中，存在明显的偏好区域。

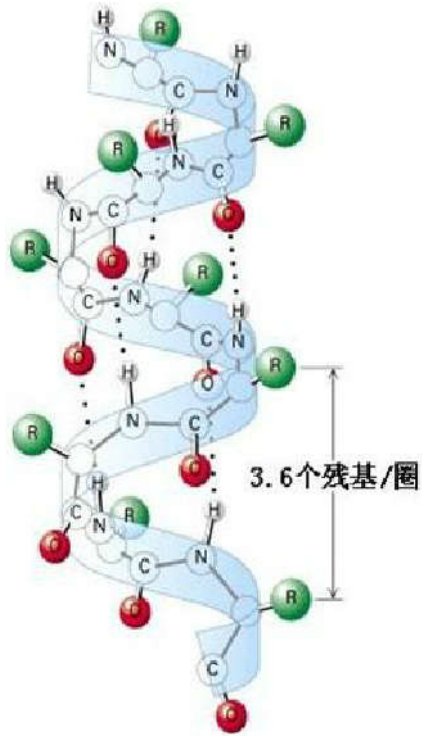
蛋白质的一二级结构



蛋白质的一级结构是指蛋白质分子中的氨基酸排列顺序。蛋白质中的氨基酸顺序是由遗传信息决定的，而氨基酸的排列顺序是决定蛋白质空间结构的基础。

蛋白质的二级结构是指蛋白质肽链中局部肽段的构象，不涉及侧链的类型和构象，是完整肽链构象（三级结构）的结构单元，是蛋白质形成复杂空间结构的基础。二级结构主要分为 α 螺旋（ α -helix）、 β 折叠（ β -sheet）、无规则卷曲（random coil）。蛋白质二级结构是多肽链借助氢键沿一维方向排列的具有周期性结构的构象。

α 螺旋 (α -helix)



α 螺旋 (α -helix) 是蛋白质中含量最多，也是最稳定的二级结构单元，往往是稳定蛋白质立体结构的支柱。主肽链以右手方式螺旋状盘绕，其螺旋半径为0.23nm，螺距是0.54nm，每3.6个残基（重复单位）形成一圈，每个重复单位沿螺旋上升0.15nm。

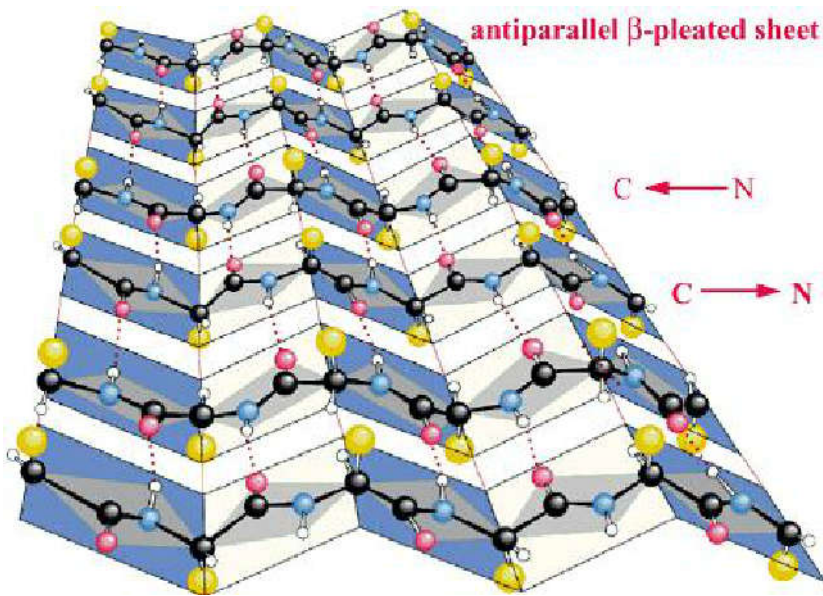
螺旋的形成主要依靠多肽链上第一个残基的羟基-CO氧原子（氢键受体）与第五个残基上的亚氨基-NH氢原子（氢键供体）形成链内氢键，每个氢键所闭合的环包含11个主链在内的13个原子，因此在立体化学上称为 3.6_{13} 螺旋。除了 3.6_{13} 螺旋，蛋白质中还有 3_{10} 螺旋、 π 螺旋等。

能否形成 α 螺旋，以及形成的 α 螺旋稳定程度如何，不仅与多肽链的氨基酸组合和排列有很大关系，而且与侧链R基团的电荷性质、大小都有很大关系。例如脯氨酸存在的地方不能形成 α 螺旋（不能形成氢键）。

β 折叠 (β -sheet)



β 折叠 (β -sheet) 是另外一种常见的规则二级结构单元，其包含的肽段几乎全部伸展，呈锯齿状。 β 折叠可以看作是一种特殊的 α 螺旋，把 α 螺旋拉伸为每圈含有2个残基时，就构成了 β 折叠。由于 β 折叠中同一肽段临近肽键之间很难形成氢键，所以 β 折叠通过与较远距离肽段上的肽键形成氢键，或者与相邻其他肽链上的肽键形成氢键，维持其结构稳定性，从而形成的结构呈折叠状。



β 折叠可以是平行排列（肽链按相同的方向排列），也可以反平行排列（肽链按相反的方向排列）。反平行 β 折叠结构比平行 β 折叠结构更稳定。

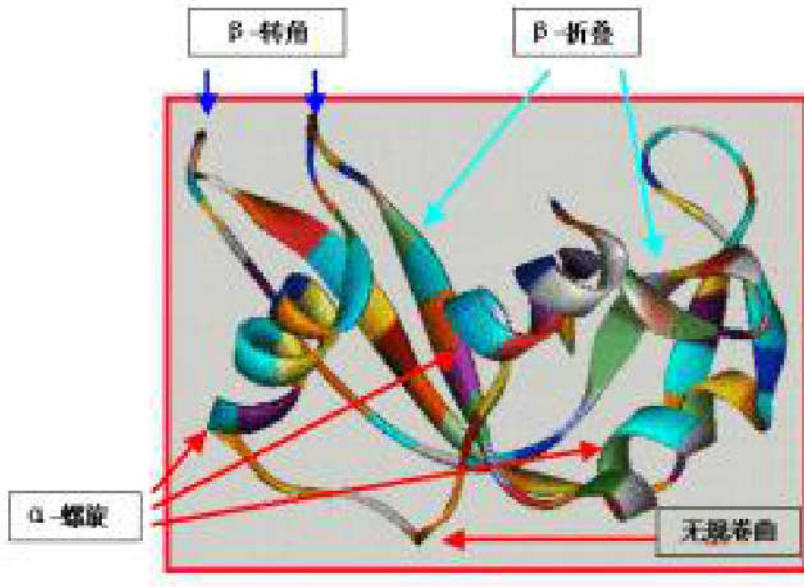
与 α 螺旋相比， β 折叠的稳定性差一些，所以 β 折叠倾向于出现在蛋白质的内部。

无规则卷曲 (random coil)



在肽链中，如果有些肽段不存在氢键或者其他的相互作用，从而使肽段的局部结构具有较大的任意性，没有特定的结构，则称为无规则卷曲。

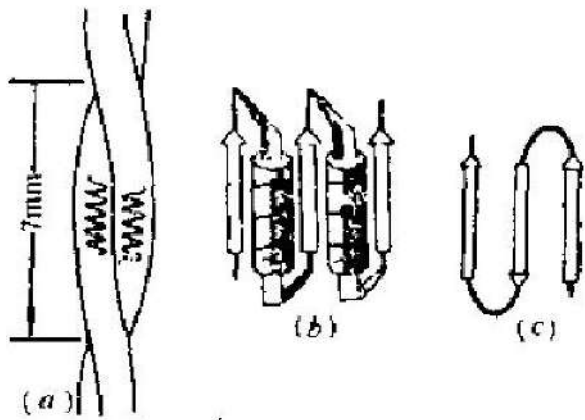
相对于形成规则二级结构的肽段，这些肽段更多的表现出“柔性”的特点，通常位于蛋白质表面，参与蛋白质和其他分子的相互作用。在球蛋白中通常有两种回折： β -回折（由四个残基弯折而成）和 γ 回折（三个残基弯折而成）。



超二级结构



在氨基酸排列顺序上往往相近的几个规则二级结构单元常常在三维折叠中也靠近，彼此相互作用，形成规则的二级结构聚集体，充当三级结构的“建筑块”，称为超二级结构（supersecondary motifs）。有三种基本单位： $\alpha\alpha$ 型、 $\beta\beta$ 型、 $\beta\alpha\beta$ 型。



$\alpha\alpha$ 型是由两条以上的 α -螺旋彼此之间沿着一个轴以一定的几何规律相互缠绕形成的一个左手超螺旋结构，也称 α -卷曲螺旋。大量出现在纤维蛋白（如角蛋白）中。

$\beta\beta$ 型是由几条 β 链组成的折叠层或 β 带，为反平行结构。如三股反平行的 β 链由回折结构联结成 $\beta\beta\beta$ 组合。 β -折叠最早发现在蚕丝的丝蛋白中。

$\beta\alpha\beta$ 型是两条 β 链中间联结一个 α -螺旋形成。这些超二级结构首先在一些脱氢酶和乳酸脱氢酶（LDH）、苹果酸脱氢酶（MDH）和醇脱氢酶（ADH）的结构中出现。

图 1-6 蛋白质的超二级结构

(a) α 卷曲螺旋；

(b) $\beta\alpha\beta$ 组合；

(c) $\beta\beta\beta$ 组合 (β -Meander), 定义为三

股反平行

β 结构的折叠

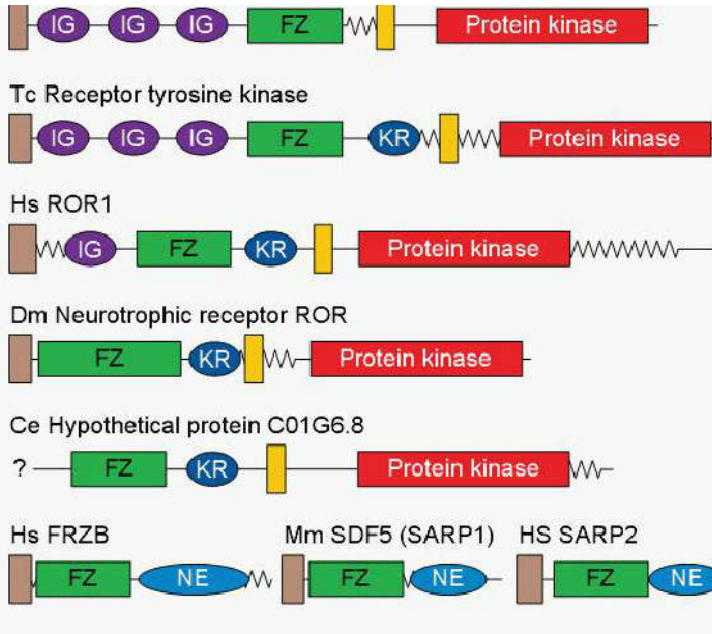
登高必自卑，行远必自迩

结构域

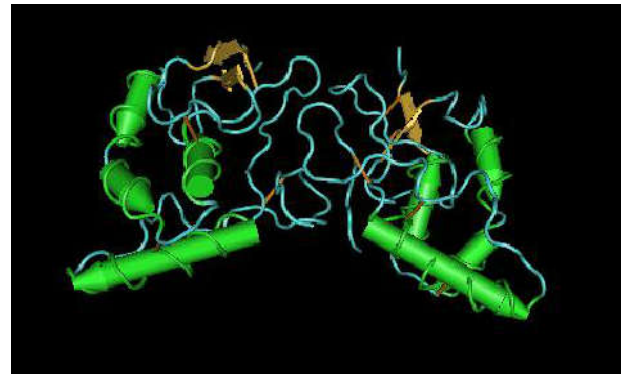


在蛋白质分子结构中，规则二级结构、无规则卷曲和超二级结构可以进一步组合，形成紧密的、近似球形的结构，这种相对独立的三维结构称为结构域（domains）。

一般说，分子量较小的蛋白质只能折叠成一个结构域，则此时的结构域就是蛋白质三级结构。而对于分子量较大的蛋白质，则会折叠成两个或者多个结构域，结构域之间用结构较为松散的肽链连接，从而形成蛋白的三级结构。



Crystal structure of the mFz8 CRDs



Dann, C. E., Nature. 2001, 412(6842): 86-90

三级结构和四级结构



蛋白质的三级结构，是指二级结构和非二级结构在空间进一步卷曲、折叠，形成包括主侧链在内的专一性的三维排布。基本特征是：每个残基的构象符合热力学要求，具有**最低稳定的自由能**；构象符合反平行原则和邻位原则，每个蛋白质分子都有疏水内核和亲水表面，趋向于形成最多的氢键。维持三级结构主要是靠氨基酸侧链之间的**疏水相互作用、氢键、范德华力和盐键**维持。

四级结构是指几条独立的肽链组成的蛋白质内相应各个亚基（subunit）间通过非共价键（包括氢键、疏水作用和盐键）形成特定空间排布的聚合体结构。有四级结构的蛋白质叫寡聚蛋白（oligomer protein）。

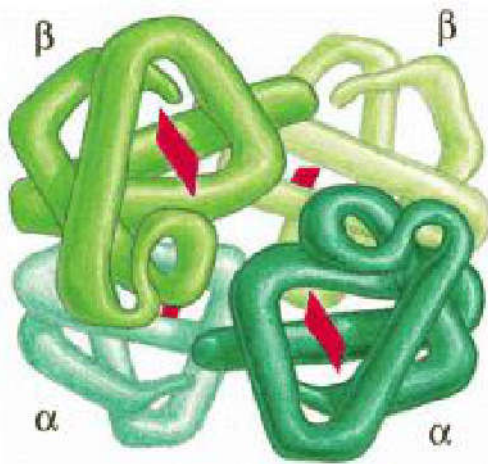


Figure. A protein formed as a symmetric assembly of two different subunits. Hemoglobin is an abundant protein in red blood cells that contains two copies of a globin and two of b globin. Each of these four polypeptide chains contains a heme (血红素) molecule (*red*), which is the site where oxygen (O₂) is bound. Thus, each molecule of hemoglobin in the blood carries four molecules of oxygen.