蛋白质的生物合成

北京医学院生物化学教研室*

革命导师恩格斯曾指出：“生命是蛋白体的存在方式。”生物科学的发展亦愈来愈证明：一切生命现象不能离开蛋白质。从某种意义上说，抑制蛋白质的生物合成即是抑制生命现象；而促进生命现象，则与促进蛋白质的生物合成密切相关。所以深入了解蛋白质合成的机制，对抑制有害微生物和肿瘤细胞等医药学问题，以及与生命现象有关的应用科学的其它重要问题，具有重大意义。

三十年前，人们对蛋白质生物合成的过程还几无所知，曾广泛地认为蛋白质的生物合成是其酶促水解的逆行。但是这种说法无法解释 20 种左右的氨基酸为何在细胞中能井然有序地，构成有其各自氨基酸排列顺序的千万种特定蛋白质，即无法解释蛋白质生物合成的特异性。为解释这一问题，四十年代末，有人开始提出“模板”学说，认为蛋白质生物合成的特异性在于存在着多种多样的“模板”；利用不同的“模板”，即可合成不同的蛋白质。最初提出的“模板”学说^[1]，认为“模板”是蛋白质，并将各种蛋白质的合成过程理解为结晶过程。但是此后愈来愈多的证据表明，蛋白质生物合成的“模板”是核糖核酸（RNA），而非蛋白质本身。1953 年 Watson 和 Crick 提出脱氧核糖核酸（DNA）的双股螺旋结构^[2]后，对高分子核酸类物质（DNA 与 RNA）的生物学功能的了解，有了迅速进展。与此同时，逐渐认识蛋白质生物合成与核酸，尤其是 RNA，有密切关系。随着近代研究技术的进步，目前，不仅对 DNA、RNA 在蛋白质生物合成中所起的作用有了更清晰的了解，而且对蛋白质生物合成的具体过程也有了较为深入的认识。

六十年代初就已经知道，各种蛋白质的“模板”是称为“信使”核糖核酸（mRNA）的一类 RNA；而 DNA 分子则是各种生物的遗传信息的载体，包含着制造该种生物所具各种 mRNA 的“方案”。故有人把 DNA 比作制造各种这类“模板”的，用化学语言书写成的“遗传设计书”。

现知蛋白质的生物合成不仅需要各种氨基酸（合成蛋白质的原料）和 mRNA（“模板”），还需要搬运各种氨基酸的特异“搬运工具”——tRNA（另一类核糖核酸），以及使氨基酸互相缩合成肽的“装配机”——核糖核蛋白体（一种核糖核酸核蛋白）。

蛋白质的生物合成过程，可以简要地归结如下（见图 1）：（1）mRNA 是合成蛋白质的“模板”，

图 1 蛋白质的生物合成

*执笔者：童坦君。

tRNA 是搬运各种氨基酸的特异工具,核糖核蛋白体相当于“装配机”,促使肽键形成.各种氨基酸在其各自的“搬运工具”(tRNA)的携带下,按“模板”(mRNA)的要求,在 mRNA 与多个核糖核蛋白体(“装配机”)组成的多聚体(Polysome)上,有秩序地通过所谓“核糖核蛋白体循环”,依次互相邻接,以肽键结合,生成具有一定氨基酸排列顺序的特定蛋白质(如酶).

(2) DNA 分子携有制造以上各种“模板”的“方案”,是用化学的语言书写而成的“遗传设计书”.不同的“方案”,指导不同 mRNA 的合成;mRNA 不同,氨基酸集合成肽的排列组成亦因之有别,生成的蛋白质也就各异.

近年来对 RNA(包括 mRNA)的合成,与蛋白质生物合成有关的各种 RNA 的结构与功能,以及核糖核蛋白体循环等的研究,都有了较大的进展.尤其对蛋白质合成的中心环节——核糖核蛋白体循环,已有较为系统的认识,本文将着重介绍.对上两个问题则将给与概括的介绍.

一、“信使”核糖核酸的生成^[3,4]

mRNA 的合成方式与一般 RNA 基本相似,由 RNA 聚合酶催化. RNA 聚合酶与 DNA 某一称为发动子(Promoter)的部位结合. DNA 的该一特异节段其双股结构张开,以其中一股为“模板”,聚合酶沿着该股 DNA 移动,按嘌呤与嘧啶碱基配对的原则:胸腺嘧啶对腺嘌呤(T-A),胞嘧啶对鸟嘌呤(C-G),腺嘌呤对尿嘧啶(A-U),导致四种三磷酸核糖核苷(ATP、CTP、GTP、UTP)聚合成与该段 DNA 相对应的 RNA 分子(图 2).

RNA 聚合酶在合成 RNA 时需要某些转录因子,这些转录因子多系蛋白质.聚合酶本身由两个功能单位组成:一为酶的主要部分,另一部分称为 Sigma 因子. Sigma 因子也是一种蛋白质,本身无催化活性,但与酶的主要部分结合后(称为全酶)能使 RNA 的合成速度加快,并能选择性地对 DNA 某些特定节段进行转录;如无此因子的参与,则酶的主要部分虽具催化活性,但合成 RNA 的速度较慢,且无选择性,只能将 DNA 链全部照抄.

在高等动物中,通过转录生成的 RNA,只是 mRNA 的前身物.此前身物还需经过一系列处理和修饰^[2],如切成较小的片断,在 3' 末端带上多聚腺苷酸(Poly A)的节段等,才从胞核进入胞浆,参与蛋白质的合成.

mRNA 的合成,使 DNA 所含遗传信息得以准确地传递到蛋白质分子中,是合成蛋白质的一个必不可少的准备阶段.

二、参与蛋白质生物合成的三类核糖核酸

氨基酸缩合成蛋白质时,参与这一过程的 RNA,除“信使”RNA(mRNA)外,尚有转移

RNA (*t*RNA) 与核糖核蛋白体的 RNA (*r*RNA)。在蛋白质合成过程中它们所起作用各不相同。

(一) “信使” RNA^[2,5,6] *m*RNA 具有特异的核苷酸排列顺序, 每三个核苷酸组成一个密码。这一连串密码包含着来自 DNA 的信息(或指令)。通过翻译, 此不同的密码具体决定被合成的蛋白质的氨基酸序列。

*m*RNA 所包含的 A(腺嘌呤)、U(尿嘧啶)、G(鸟嘌呤)、C(胞嘧啶)四种碱基三个一组相联, 按数学计算可排列组成不同的 64 个三联体(即密码)。根据现有实验结果推得 64 个密码与氨基酸的对应关系, 如表 1。

表 1 密码与各种氨基酸的对应关系^[2,7]

密 码	氨 基 酸	密 码	氨 基 酸	密 码	氨 基 酸
AUG*	蛋 氨 酸	AAA } AAG }	赖 氨 酸	GUU } GUC } GUA } GUG* }	缬 氨 酸
UGG	色 氨 酸	AUU } AUC } AUA }	异 亮 氨 酸	UCU } UCC } UCA } UCG }	丝 氨 酸
UUU } UUC }	苯 丙 氨 酸	GCU } GCC } GCA } GCG }	丙 氨 酸	AGU } AGC }	
UAU } UAC }	酪 氨 酸	GGU } GGC } GGA } GGG }	甘 氨 酸	CGU } CGC } CGA } CGG }	精 氨 酸
UGU } UGC }	胱 氨 酸	ACU } ACC } ACA } ACG }	苏 氨 酸	CUU } CUC } CUA } CUG }	亮 氨 酸
CAU } CAC }	组 氨 酸	CCU } CCC } CCA } CCG }	脯 氨 酸	UAA } UAG } UGA }	(终 止 信 号)
GAU } GAC }	天 门 冬 氨 酸				
AAU } AAC }	天 门 冬 酰 胺				
GAA } GAG }	谷 氨 酸				
CAA } CAG }	谷 氨 酰 胺				

* 位于 *m*RNA 起动部位的 AUG (或 GUG) 为肽链合成的起动信号。作为起动信号的 AUG 与 GUG 具有特殊性, 在细菌中此两种密码都代表甲酰蛋氨酸, 在高等动物中则都代表蛋氨酸。

由表 1 可见, 64 个密码中, 61 个密码分别代表各种氨基酸, 还有三个密码 (UAA、UAG、UGA) 为肽链合成终止信号, 不代表任何氨基酸。还必需指出的是, 密码 AUG 与 GUG 既代表一定氨基酸, 位于 *m*RNA 起动部位的 AUG 与 GUG, 又是肽链合成的起动信号。

由表 1 所示, *m*RNA 中的密码与各种氨基酸有对应关系。但是, 氨基酸本身不能直接识别其密码, 必须由对各种氨基酸专一的“搬运工具”——*t*RNA 作为媒介。*t*RNA 具有称为“反密码”的特异部位, 可以识别 *m*RNA 上的相应密码。不同 *t*RNA 所携带的各种氨基酸, 通过 *t*RNA 反密码的媒介, 即可准确地找到 *m*RNA 上各自的对应密码。

(二) 转移 RNA^[2,7,8] *t*RNA 是三类 RNA 分子中最小的一种, 分子量接近 30,000。在蛋白质合成时起搬运氨基酸的作用。*t*RNA 对不同氨基酸具有专一性, 每一种 *t*RNA 只能搬运 20 种氨基酸的某一种, 而一种氨基酸则可有一种以上的 *t*RNA。

*t*RNA 已有多种制成结晶, 结构亦搞得比较清楚。其分子中除含有 A、U、G、C 等碱基外, 还含有次黄嘌呤(I)及胸腺嘧啶(T)。此外, 还有一些不常见的组成, 如甲基化的碱基、二

氢尿嘧啶(HU),与假尿嘧啶核苷(ψ). t RNA 的二级结构呈三叶草的叶形. 近来 Kim 等报道了分辨率达 $4\text{\AA}$ 的 X 射线结构分析结果^[8], 酵母丙氨酸 t RNA 的立体结构呈 Γ 形(图 3). 此 Γ 形由两个双股螺旋区互成直角而形成. Γ 的一端为反密码所在的环, 而两个二氢尿嘧啶(HU)所在的环, 和 $T\psi C$ 所在的环, 则形成 Γ 的角. Γ 的另一端为连接氨基酸的部位.

已知材料表明, 其它氨基酸的 t RNA 与酵母丙氨酸的 t RNA 的结构和分子大小基本相似. 其碱基的排列顺序与组成亦有部分相似, 如各种 t RNA 的 3' 末端具有同样的三个核苷酸的序列(-CCA). -CCA 末端为各种 t RNA 连接氨基酸所必需. ATP 存在时, t RNA 在特异的氨基酸活化酶催化下, 其 -CCA 末端腺苷酸所含核糖 2' 或 3' 位的游离 -OH 基, 可与其相应氨基酸的羧基以酯键结合而形成氨基酰- t RNA. 然而各种 t RNA 碱基的排列顺序与组成又不完全相同. 例如 t RNA 多核苷酸链的中间节段含有对不同氨基酸专一的反密码, 此反密码由三个相联的核苷酸组成, 如 IGC 对丙氨酸专一, 为丙氨酸 t RNA 所特有; IGA 对丝氨酸专一, 为丝氨酸 t RNA 所特有. 以上反密码又可根据碱基配对的原则, “对号入座”地附着于 m RNA 相应密码的所在部位.

众所周知, DNA 双股结构中的碱基配对原则很严格(必需 A-T、G-C 相配). 但用人工合成的多聚核苷酸代替 m RNA 进行的实验表明, t RNA 的反密码中的核苷酸与密码的第三个核苷酸配对时, 似并不严格遵循这一原则; 除 A-U(相当于 DNA 中的 T)、G-C 可以成对外, U-G、I-U、I-C、I-A 亦可相配. 所以反密码为 IGC 的酵母丙氨酸 t RNA, 可以与密码 GCU、GCC、及 GCA 相结合.

(三) 核糖核蛋白体 RNA^[9-11] r RNA 含于核糖核蛋白体之中. 核糖核蛋白体由大小不同的两种颗粒状亚基组成. 如大肠杆菌具有沉降常数为 30S 和 50S 两种亚基, 两者组成一个沉降常数为 70S 的核糖核蛋白体. 此核糖核蛋白体所含蛋白质部分很复杂, 不均一. 核糖核蛋白体所含的 RNA, 称为 r RNA. 核糖核蛋白体的 50S 亚基含 23S r RNA 及 5S r RNA 各一分子; 30S 亚基则含一分子 16S r RNA.

据目前了解, 核糖核蛋白体的 30S 亚基有供 m RNA 附着的位置; 50S 亚基则有供 t RNA 附着的位置, 并有转肽酶的活性, 催化肽键合成^[12]; 核糖核蛋白体在蛋白质合成时主要起着“装配机”的作用. 但有人推测, 其实际作用也许远为复杂.

高等动物的核糖核蛋白体比细菌重, 沉降常数为 80S 左右. 两种亚基分别为 60S 和 40S. 其所含 r RNA 亦与细菌有所

图 3 酵母丙氨酸 t RNA 立体结构示意图

表 2 核糖核蛋白体的 r RNA 组成*

细 菌	
核糖核蛋白体 70S(2.7×10^6)	30S 亚基 (0.9×10^6)
	r RNA 16S(0.55×10^6) 蛋白质 21 种(共 0.38×10^6)
50S 亚基 (1.8×10^6)	r RNA { 5S(3.6×10^4) 23S(1.15×10^6) 蛋白质 34 种(共 0.64×10^6)
高等动物	
核糖核蛋白体 80S(4×10^6)	40S 亚基 (1.3×10^6)
	r RNA 18S(0.7×10^6) 蛋白质 ? 种
60S 亚基 (2.7×10^6)	r RNA { 5S(3.6×10^4) 7S(4.0×10^4) 28S(1.6×10^6) 蛋白质 ? 种

* S 为沉降常数 括号中的数字为分子量

不同(表 2)。此外,近年来发现高等动物的线粒体中,存在着自 DNA 到 RNA 及各种有关因子的独立的蛋白质生物合成体系,以自行合成线粒体本身的某些蛋白质。此体系与高等动物胞浆中一般的蛋白质合成体系不同,而与细菌者相近^[4,13],其核糖核蛋白体的沉降常数亦为 70S。

以上三类核糖核酸在蛋白质生物合成中的作用可汇集如图 4。

图 4 核糖核酸在蛋白质生物合成中的作用

三、核糖核蛋白体循环^[7,12,14-19]

蛋白质生物合成的具体步骤包括:氨基酸的活化,活化氨基酸的转运和 mRNA 翻译的同时氨基酸在核糖核蛋白体上的缩合。前二者是后者的准备阶段,蛋白质合成的中心环节是后者。mRNA 的翻译与氨基酸在核糖核蛋白体上的缩合,都是通过名为“核糖核蛋白体循环”的机转而实现的,其中对大肠杆菌的了解最为深入,现在配合模式图介绍如下:

核糖核蛋白体循环这一蛋白质生物合成的中心环节,可以人为地分为三个阶段,即起动、肽链延长和终止。试以图 5 分别代表 mRNA、tRNA、核糖核蛋白体的 30S 亚基和 50S 亚基。

图 5 参与核糖核蛋白体循环的几种有关成份

注: * 代表 tRNA 的反密码 (3'←5')

图 6 肽链合成的起动*

* IF₁、IF₂、IF₃ 为三种不同的起动因子;
“甲”代表甲酰蛋氨酸

第一阶段——起动^[15-17]

1. 核糖核蛋白体的 30S 亚基 (I) 附着于 mRNA, 形成复合物 (II), 此步需 Mg^{++} 及一种称为起动因子 IF₃ 的蛋白质因子 (图 6).

2. 在 mRNA 起动部位的密码 AUG(亦可以是 GUG)系蛋白质合成的起动信号。与此作为起动信号的密码 AUG (或 GUG)相应的氨基酰-tRNA 为一种带有甲酰蛋氨酰及其相应反密码的 tRNA。密码与反密码对应地结合后,形成复合物(III)。此步需 GTP、 Mg^{++} 与另外二种蛋白质因子: 起动因子 IF_1 与 IF_2 。

3. 50S 亚基与复合物(III)结合,产生复合物(IV)。至此,已为肽链延长作好了准备。

第二阶段——肽链延长^[7,12,14]

这一阶段主要包括肽链形成(或转肽)和移位(图7).

1. 核糖核蛋白体上有两个位置,分别称为“给位(Donor site)”与“受位(Acceptor site)”。与上一阶段所产生的复合物(IV)受位上 mRNA 密码相应的氨基酸-tRNA (丙氨酰-tRNA) 进入受位,生成复合物(V)。此步需 GTP、 Mg^{++} 和称为肽链延长因子 EFTu 与 EFTs 的蛋白质因子。

2. 核糖核蛋白体 50S 亚基的给位有转肽酶存在, 可催化肽键形成。此时在转肽酶的催化下, 将给位上 *t*RNA (甲酰蛋氨酸-*t*RNA) 所携的氨基酰 (甲酰蛋氨酸) 或肽链, 转移给受位上的另一 *t*RNA, 与其所带的氨基酰 (丙氨酰) 的氨基结合形成肽键, 产生复合物 (VI)。此步只需核糖核蛋白体、 Mg^{++} 及 K^{+}

3. 移位:

(1) mRNA 与核糖核蛋白体相对移动相当于一个密码(即相当于三个核苷酸)的距离,使下一个密码(UCU)准确定位在受位(翻译的位置)上.

(2) 脱去甲酰蛋氨酸后的 $tRNA^{fMet}$ 所携氨基酸已脱下的、对甲酰蛋氨酸专一的 $tRNA$, 从复合物 (VI) 上脱落.

(3) 带有肽链(甲酰蛋氨酰-丙氨酰)的 tRNA 相应地由受位挪至给位,生成复合物(VII)。此步需肽链延长因子 EFG、GTP 与 Mg^{++} 。

4. 对下一个密码进行“辨认”，与密码的“甲”则代表已从肽链上水解下来的甲酰蛋氨酸

UCU 相对应的丝氨酰-tRNA 进入受位，形成复合物(VIII)。此步需肽链延长因子 EFTu、EFTs、GTP 及 Mg^{++} 。

以后肽链上每增加一个氨基酸残基,就按(1)转肽(形成新的肽键)、(2)移位、(3)新的氨

图7 肽链合成的延长*

* EFT_u、EFT_s 与 EFG 代表不同的肽链延长因子; tRNA 上的“甲”、“丙”、“丝”、“精”、“酪”分别代表甲酰蛋氨酸、丙氨酰、丝氨酰…; 不与 tRNA 相连的“甲”则代表已从肽链上水解下来的甲酰蛋氨酸

基酰-tRNA 进入受位的步骤重复一次,直至肽链到必要的长度(如复合物 IX)。

肽链合成到一定长度的同时,在肽链脱甲酰基酶(Peptide deformylase)和一种对蛋氨酸残基比较专一的氨基肽酶的依次作用下,氨基端的甲酰蛋氨酸残基即行从肽链脱去^[12]。

第三阶段——终止^[12,17-19]

从复合物(IX)可见,此时多肽链已完成,受位上出现终止信号。此后即转入终止阶段。

1. 复合物(IX)上已经合成的多肽链仍旧附着于核糖核蛋白体及 tRNA 上。合成这一多肽链的 mRNA 上终止信号亦已出现。图 8 中终止密码是 UAA (亦可是 UAG 或 UGA)。此种密码可为一种蛋白质因子——终止因子(Release factor, 简称 RF)所识别。能识别此种密码的

终止因子进入受位,生成复合物(X)。

2. 终止因子(RF)可能是使 50S 亚基给位的转肽酶不起催化转肽的作用^[7],而起水解作用。在转肽酶的作用下,给位上 tRNA 所携的多肽链与 tRNA 之间的酯键被水解,复合物(X)转变为复合物(XI),已合成好的多肽链即从核糖核蛋白体与 tRNA 上释出。至此,这一核糖核蛋白体循环尚未完全结束。

3. 复合物(XI)可能还需另外一种蛋白质因子^[18],才能使核糖核蛋白体从 mRNA 上脱落,以投入新的循环。起这一作用的因子,称为核糖核蛋白体释放因子(Ribosome releasing factor, 简称 RR)。在 RR 的作用下,核糖核蛋白体与 mRNA 分离;同时携带最后一个氨基酸的 tRNA 与终止因子 RF 亦即脱落。RR 起上述作用时,还必须有 GTP 和肽链延长因子 EFG 的存在。

4. 最后,已从 mRNA 上脱落的核糖核蛋白体解离为 30S 和 50S 亚基^[7,19],以从新投入核糖核蛋白体循环。据认为核糖核蛋白体这一解离需要起动因子 IF₃ 的参与。

图 8 肽链合成的终止

以上各个示意图中表示的只是单个核糖核蛋白体上翻译情况,实际上生物细胞内合成蛋白质的小体并非单个的核糖核蛋白体,而是多聚体。多聚体中的各个核糖核蛋白体在同一时间内与同一 mRNA 相连,由 mRNA 维系在一起。开始合成蛋白质时,核糖核蛋白体先附着在 mRNA 的一端(起动部位),然后沿着 mRNA 链移动(见图 9),根据 mRNA 上所携带的信息,连续接受带有氨基酸的各种 tRNA,并构成多肽链。当这一核糖核蛋白体移动到足够远的地方,另一个核糖核蛋白体又可以附着到此 mRNA 的起动部位。每当一个核糖核蛋白体到达 mRNA 的终止部位时,其多肽链就合成完毕。同时,此核糖核蛋白体随之从 mRNA 上脱落而解离为亚基。所以在一条 mRNA 上可以同时合成多个同种多肽链。而脱落下来的核糖核蛋白体亚基又可重新投入 mRNA 的翻译过程,以合成新的多肽链。

由于 *mRNA* 的翻译与氨基酸的缩合过程是在多聚体上进行的,而且核糖核蛋白体又是可以循环运用的,因此核糖核蛋白体循环有时亦称为“多聚体-核糖核蛋白体循环”^[14]。现以图式将其总结如下(图 9):

图 9 多聚体-核糖核蛋白体循环*

* 起动 I—IV; 肽链延长 IV—VIII (每加一个氨基酸残基, IV—VII 重复一遍); 终止——

由多个多肽链及其它辅助成分(如糖、脂等)构成的蛋白质,在多肽链合成之外,还需经过多肽链之间,以及多肽链与其辅助成分之间的聚合过程,才成为有活性的蛋白质。

以上介绍系根据细菌所得实验结果。目前对上述多聚体-核糖核蛋白体循环基本轮廓已有所了解,特别是二、三年前尚有不少争论的起动和终止两阶段,亦逐渐搞清。至于高等动物,则了解还不够深入,目前认为基本过程大致与细菌相同,但也有所不同,例如:在高等动物起起动作用的氨基酰-*tRNA* 不是甲酰蛋氨酸-*tRNA*,而是蛋氨酸-*tRNA*;在高等动物中肽链延长因子为 EFT_1 和 EFT_2 等^[12]。

四、核糖核蛋白体循环的某些有关因子

核糖核蛋白体循环涉及的因子较多,择要介绍如下:

(一) 甲酰蛋氨酸-*tRNA* 与蛋氨酸-*tRNA*^[7,12]

在大肠杆菌中发现有两种对蛋氨酸特异的 *tRNA* ($tRNA^{fMet}$ 及 $tRNA^{Met}$)。

其中之一 ($tRNA^{fMet}$),其所携的蛋氨酸在其体内蛋氨酸-*tRNA* 转甲酰基酶的催化下可以甲酰化; $tRNA^{fMet}$ 所携的蛋氨酸被甲酰化后,即成为甲酰蛋氨酸-*tRNA* (表 3)。

甲酰蛋氨酸-*tRNA* 在核糖核蛋白体循环的起动阶段,与 *mRNA* 的起动信号——密码 AUG (或 GUG) 相对应,所以甲酰蛋氨酸-*tRNA* 是进入核糖核蛋白体循环的第一个氨基酰-*tRNA*,在细菌蛋白质生物合成中起着“起动器”的作用。

大肠杆菌中存在的另一种对蛋氨酸特异的 *tRNA* ($tRNA^{Met}$),只能识别密码 AUG,不能识别 GUG;而其所携的蛋氨酸在蛋氨酸-*tRNA* 转甲酰基酶的催化下,不能甲酰化。此种 *tRNA* 所携的蛋氨酸只能参与形成多肽链起始端以外的肽链其它部分。

在高等动物,也同样存在着两种对蛋氨酸特异的 *tRNA*,分别与细菌中此两种 *tRNA* 相

表 3 $tRNA^{fMet}$ 与 $tRNA^{Met}$ 的生物学特性与功能

			$tRNA^{fMet}$	$tRNA^{Met}$
生物学特性	蛋氨酸活化酶催化下,生成蛋氨酰- $tRNA$		+	+
	蛋氨酰- $tRNA$ 转甲酰基酶催化下,生成甲酰蛋氨酰- $tRNA$		+	-
	起动因子促进下与核糖核蛋白体结合		+	-
	肽链延长因子促进下与核糖核蛋白体结合		-	+
	识别密码	AUG	+(起动部位)	+(非起动部位)
GUG		+(起动部位)	-	
功 能		在核糖核蛋白体循环中起“起动器”作用	起普通 $tRNA$ 的一般作用	

当。有意思的是：高等动物的 $tRNA^{fMet}$ ，其所携的蛋氨酰，虽然在体外可以被从大肠杆菌提取而得的蛋氨酰- $tRNA$ 转甲酰基酶催化而甲酰化，但在体内携有蛋氨酰的此种 $tRNA$ ，其分子中的蛋氨酰部分并未甲酰化，即可在核糖核蛋白体循环中起“起动器”的作用，这是高等动物与细菌的一大不同之处。

(二) 参与核糖核蛋白体循环的某些蛋白质因子^[7,12,18,20]

参与细菌核糖核蛋白体循环的蛋白质因子较多,大多数已提纯、结晶。除起动因子常与核糖核蛋白体并存外,其它都存在于胞浆的无结构部分^[12,18,20]。这些因子在核糖核蛋白体循环中

表 4 核糖核蛋白体循环的某些蛋白质因子^[12,18,20]

阶 段	蛋 白 质 因 子*		功 能
	全 称	简 称	
起 动	起 动 因 子 1	IF ₁ (或称 F ₁ 、A、FI)	促使甲酰蛋氨酰- $tRNA$ 与 30S 亚基结合。
	起 动 因 子 2	IF ₂ (或称 F ₂ 、C、FIII)	1. 促使甲酰蛋氨酰- $tRNA$ 与 30S 亚基结合。 2. 具有 GTP 酶的活性(促使 $GTP \rightarrow GDP + H_3PO_4$)。
	起 动 因 子 3	IF ₃ (或称 F ₃ 、B、FII)	1. 促使 30S 亚基与 $mRNA$ 特异结合。 2. 在终止阶段,促使已脱落的核糖核蛋白体解离为亚基。
肽 链 延 长	肽链延长因子 Tu**	EFTu (或称 Tu)	1. 共同促使氨基酰- $tRNA$ 进入核糖核蛋白体的受位。 2. 具有 GTP 酶的活性。
	肽链延长因子 Ts**	EFTs (或称 Ts)	
	肽链延长因子 G	EFG (或称 G)	1. 促使携有肽链的 $tRNA$ 从受位移到给位,并促使移位和转肽后,失去肽链(或甲酰蛋氨酰)的 $tRNA$, 从给位上脱落。 2. 具有 GTP 酶的活性。
终 止	终 止 因 子 1	RF ₁ (或称 R ₁)	识别终止信号,使 50S 亚基的转肽酶将给位上已合成的多肽链水解释放。 RF ₁ 对终止信号 UAA 或 UAG 特异; RF ₂ 对 UAA 或 UGA 特异。
	终 止 因 子 2	RF ₂ (或称 R ₂)	
止	核糖核蛋白体释放因子	RR	使已达终止部位,多肽链已释下的核糖核蛋白体从 $mRNA$ 上脱落。

* 表中所列蛋白质因子系从细菌分离而得。

** EFTu 与 EFTs 共同促使氨基酰- $tRNA$ 进入多聚体中核糖核蛋白体的受位,其作用方式可用下式表示^[12]:

所起作用见表 4。

在高等动物中,以上各种蛋白质因子与细菌者有所不同,其起动因子,亦有三种,与细菌的 IF_1 、 IF_2 、 IF_3 相应,分别简称为 IFE_1 、 IFE_2 与 IFE_3 ; 肽链延长因子只有 EFT_1 与 EFT_2 两种, EFT_1 的作用与细菌的 EFT_u 及 EFT_s 相当, EFT_2 的作用与细菌的 EFG 相当;终止因子只有一种,简称 R ,兼能识别终止密码 UAA 、 UAG 与 UGA 。

高等动物线粒体中相应因子与胞浆中一般蛋白质合成体系不同,而与细菌者相近。

结 语

蛋白质生物合成是现代生物科学中基本理论问题之一。但就目前所知,与很多实际问题亦密切相关。例如:多种遗传性疾病与某些蛋白质合成的缺陷有关。镰刀形细胞贫血症等一类疾病,即为 DNA 分子的正常碱基序列中某一碱基为其它碱基所取代。由此转录生成的血红蛋白 mRNA 含有异常信息,从而造成其翻译产生的相应多肽链的某一氨基酸的异常^[2]。由几百个氨基酸参与组成的这一血红蛋白,此种个别氨基酸的异常,即可造成红细胞容易破碎等严重后果。除镰刀形细胞贫血症外,蚕豆病、肝豆状核变性等多种遗传性疾患,可能亦都与蛋白质生物合成的遗传信息的异常有关。最近童弟周、牛满江曾用鲫鱼某些组织的 DNA 和 mRNA 注入金鱼受精卵中,引起金鱼某些性状向鲫鱼定向变异^[21]。这启示:引进某些外源性核酸类物质或可代偿上述遗传性疾患中遗传信息的异常,从而纠正其蛋白质合成的有关缺陷。事实上,近年来亦已有将外源性核酸类物质引进遗传性代谢病病人的离体细胞,补偿其基因缺陷获得成功的报道^[2]。

再如,多种抗菌素都是通过抑制细菌的蛋白质生物合成而起作用。链霉素的抗菌作用主要在于它能与细菌的核糖核蛋白体 30S 亚基相结合。细菌核糖核蛋白体与链霉素结合后,即失去正常的功能,可导致翻译错误(将一种氨基酸的密码错译为另一种氨基酸),合成无功能的蛋白质,从而使细菌的生命活动难以维持^[14]。对高等动物的相应核糖核蛋白体亚基(40S 亚基),则链霉素无此种作用。现已发现,对链霉素耐药的细菌,其所以耐药,在于其核糖核蛋白体 30S 亚基不为链霉素所结合^[9,14]。链霉素亦即不能妨碍其蛋白质的合成。从大肠杆菌的研究结果得知,该菌的 30S 亚基由 21 种蛋白质及一分子 RNA 组成,对链霉素敏感的大肠杆菌与耐药的大肠杆菌,其 30S 亚基与链霉素结合能力所以不同,仅仅在于两者在组成 30S 亚基的 21 种蛋白质中一种蛋白质(S_{12})的个别氨基酸序列有所不同^[10]。这些发现对今后设计效力较高,针对性较强的抗菌药物,具有一定参考价值。

此外,近年来陆续发现肿瘤细胞的蛋白质生物合成体系,特别是 tRNA 与成年动物的正常细胞有所不同^[22]。某些肿瘤细胞还合成成年动物正常所少有的某些蛋白质,测定血液中这些蛋白质,对肿瘤的诊断有一定意义。

总之,蛋白质生物合成对生物科学的某些应用问题,具有重要意义。

蛋白质生物合成是一极为复杂的过程,目前基本轮廓逐渐分明,但是远未就此定论,仍旧存在着不少问题。在有关研究迅猛开展的现代,可以预期不久又会有不少修改和补充。

参 考 资 料

- [1] Haurowitz, F., *Quart. Rev. Biol.*, 24 (1949), 93.
- [2] Davidson, J. N., *The Biochemistry of the Nucleic Acid*, 7th ed., 1972, Cox & Wyman, Fakenham, Norfolk.

- [3] Burgess, R. R., *Ann. Rev. Biochem.*, **40** (1971), 711.
- [4] Bautz, E. K. F., *Nucl. Acid. Res. & Mol. Biol.*, **12** (1972), 129.
- [5] Kozak, M. & Nathans, D., *Bacteriol. Rev.*, **36** (1972), 109.
- [6] Fry, M. et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **281** (1972), 365.
- [7] Bosch, L. (ed.), *The Mechanism of Protein Synthesis and its Regulation.*, 1972, North-Holland, Amsterdam.
- [8] Kim, S. H. et al., *Science.*, **179** (1973), 285.
- [9] Kurland, C. G., *Ann. Rev. Biochem.*, **41** (1972), 377.
- [10] 船津军喜, 蛋白质·核酸·酵素, **18** (1973), 35.
- [11] Garrett, R. A. & Wittmann, H. G., *Endeavour.*, **1** (1973), 8.
- [12] Lucus-Lenard, J. & Lipman, F., *Ann. Rev. Biochem.*, **40** (1971), 409.
- [13] Burdon, P. H., *Nucl. Acid. Res. & Mol. Biol.*, **11** (1971), 33.
- [14] Pestka, S., *Ann. Rev. Biochem.*, **40** (1971), 697.
- [15] 吉田光昭: 蛋白质·核酸·酵素, **18** (1973), 53.
- [16] Lengel, P, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **34** (1969), 828.
- [17] Thach, S. & Thach, R. E., *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, **68** (1971), 1791.
- [18] Hirasima, A. & Kaja, A., *Biochem.*, **11** (1972), 4037.
- [19] Subramanian, A. R. & Davis, B D., *J. Mol. Biol.*, **74** (1973), 45.
- [20] Caskey, T. et al., *Science*, **176** (1972), 195.
- [21] 童第周、牛满江, 中国科学, 1973, 4, 389.
- [22] Gauss, D. H. et al., *Ann. Rev. Biochem.*, **40** (1971), 1045.