



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、护理、影像、检验、麻醉、中西医结合、
口腔、药学、法医等专业使用

医学生物化学

鄢佳程 主编





中国生物化学与分子生物学会成立四十周年纪念册
中国生物化学与分子生物学会成立四十周年纪念册

医学生物化学

第 1 版 1980 年 12 月



人民卫生出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、护理、影像、检验、麻醉、中西医结合、
口腔、药学、法医等专业使用

医学生物化学

主	编	鄢佳程
副	主 编	李红林 朱彦雨
编	者	(以姓氏笔画为序)
		王含彦 朱彦雨 汤建才 李红林
		杨映雪 宋永燕 张秀云 张蜀敏
		陈 竞 陈瑾歆 易 芳 唐 珍
		鄢佳程

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书根据医药院校教育改革的需要,按照“前期趋同、后期分流”,适当减少理论教学时间、增加实践教学和自学时间的基本思路,在总结教学实践的基础上,参考国内、外相关教科书,适当精减部分内容编写而成。全书分为4部分:①生物大分子的结构与功能,共三章。②物质的中间代谢与调节,共五章。③遗传信息的传递、表达和调控,共五章。④专题生物化学,共五章。在专题生物化学部分主要是供相关专业和方向的学生学习,如放射损伤的生物化学、骨和牙的生物化学、麻醉生物化学、应激生物化学。为减轻学生课堂负担,本书没有列出参考阅读内容,只列出参考阅读书目和文献供学生自学时使用。

为提高学生的学习兴趣和针对性,本书在每章的最后都单列内容介绍与理论内容相关的疾病诊断、治疗、预防等知识。

本书主要作为医学本科各专业学生的生物化学与分子生物学教材使用,也可作为中等医药学校的教师和学生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学生物化学 / 鄢佳程主编. — 北京:科学出版社,2010
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-03-027248-5

I. 医… II. 鄢… III. 医用化学—医学院校—教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 006462 号

策划编辑:李国红 邹梦娜 / 责任编辑:邹梦娜 / 责任校对:张小霞
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天竺彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 5 月第 一 版 开本:850×1186 1/16

2010 年 5 月第一次印刷 印张:19

印数:1—6 000 字数:543 000

定价:45.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

生物化学与分子生物学是近数十年研究进展最快、知识更新最多、涉及面最广的学科之一,也是医药院校的学生在学习中难度最大的课程之一。为了既较全面概括学科内的所有知识又尽可能反映新进展,在教科书编写内容的取舍上都尽量压缩经典内容,即“三大物质代谢”,扩充遗传信息的传递、表达、调控及相关内容。尽管如此,目前国内外医学院校的生物化学与分子生物学教科书一般都在 90 万字左右。如要求在规定的教学时段内全部完成,无论是教师还是学生都力不从心;但作为参考书又略显不足。

经编委们反复讨论后达成共识:①缩减篇幅,全书控制在 56 万字左右;②突出本学科主干内容,删除其他学科重复的内容;③紧扣医学主题,在每章单列内容介绍与理论内容相关的疾病诊断、治疗、预防等知识;④为新设医学专业或专业方向设置专题内容:如“放射损伤的生物化学”针对医学影像学专业;“麻醉生物化学”针对麻醉学专业;“应激生物化学”针对急诊医学专业。

由于本教材改动较大,是否能够达到预期目的的结果难料,故而本教材暂未邀请其他院校的教师参与编写,先作为教改试用教材使用并总结经验,同时征求其他院校教师意见,争取下一版扩大编委范围逐步形成一本成熟的教材。

在本书的编写过程中得到科学出版社等单位的大力支持和帮助,在此一并致谢!

郝佳程
2010 年 3 月 15 日

目 录

前言

第1章 绪论 (1)

第一节 生物化学与分子生物学发展史

简介 (1)

一、静态生物化学阶段 (1)

二、动态生物化学阶段 (1)

三、现代生物化学阶段 (1)

第二节 生物化学与分子生物学在医学

中的地位及本书的内容 (3)

一、生物化学与分子生物学在医学中的地位 (3)

二、本书的内容及特点 (3)

第2章 蛋白质的组成与结构 (4)

第一节 蛋白质的组成单位 (4)

一、蛋白质的元素组成 (4)

二、蛋白质的基本组成单位——氨基酸 (4)

三、肽键和肽 (6)

第二节 蛋白质的分子结构 (7)

一、蛋白质的一级结构 (7)

二、蛋白质的二级结构 (8)

三、超二级结构 (11)

四、蛋白质的三级结构 (11)

五、蛋白质的四级结构 (12)

六、蛋白质结构与功能的关系 (13)

第三节 蛋白质的理化性质 (15)

一、两性解离及等电点 (15)

二、蛋白质的胶体性质 (15)

三、蛋白质的变性 (15)

四、蛋白质的紫外吸收与呈色反应 (16)

第四节 蛋白质与疾病 (16)

一、镰刀状红细胞贫血症 (16)

二、疯牛病与人类变性蛋白 (17)

第3章 核酸的组成与结构 (19)

第一节 核酸的组成单位 (19)

一、核酸的基本组成单位——核苷酸 (19)

二、核酸的一级结构 (21)

第二节 DNA的空间结构 (22)

一、DNA的二级结构 (22)

二、DNA的三级结构 (23)

第三节 RNA的空间结构与分类 (24)

一、mRNA (24)

二、tRNA (25)

三、rRNA (25)

四、其他小分子RNA及RNA组学 (26)

第四节 核酸的理化性质 (27)

一、核酸的一般理化性质 (27)

二、核酸的紫外吸收特性 (27)

三、DNA的变性 (27)

四、DNA的复性与分子杂交 (28)

第4章 酶 (30)

第一节 酶的结构与功能 (30)

一、酶的分子结构 (30)

二、酶促反应的特点与机制 (31)

第二节 酶促反应动力学 (33)

一、底物浓度对反应速度的影响 (33)

二、酶浓度对反应速度的影响 (34)

三、温度对反应速度的影响 (34)

四、pH对反应速度的影响 (35)

五、抑制剂对反应速度的影响 (35)

六、激活剂对反应速度的影响 (38)

第三节 酶的调节 (38)

一、酶原及酶原的激活 (38)

二、酶活性的调节 (39)

三、酶含量的调节(酶活性的迟缓调节) (40)

四、同工酶 (41)

五、多酶复合体和多功能酶 (41)

六、酶活性测定与酶活性单位 (42)

七、酶的命名与分类 (42)

第四节 酶与医学 (42)

一、酶与疾病 (42)

二、酶在医学上的其他应用 (44)

第5章 糖代谢 (46)

第一节 糖的无氧分解 (46)

一、糖酵解的反应过程 (46)

二、糖酵解的调节 (47)

三、糖酵解的生理意义 (49)

第二节 糖的有氧氧化	(49)	第三节 磷脂的代谢	(95)
一、糖有氧氧化的反应过程	(49)	一、磷脂的分类、结构与功能	(95)
二、糖有氧氧化的生理意义	(53)	二、甘油磷脂的合成代谢	(96)
三、糖有氧氧化的调节	(53)	三、甘油磷脂的降解	(97)
四、巴斯德效应	(54)	第四节 胆固醇的代谢	(98)
第三节 磷酸戊糖途径	(54)	一、胆固醇的结构、分布和功能	(98)
一、磷酸戊糖途径的反应过程	(55)	二、胆固醇的合成代谢	(99)
二、磷酸戊糖途径的调节	(56)	三、胆固醇的转化	(101)
三、磷酸戊糖途径的生理意义	(56)	第五节 血浆脂蛋白代谢	(102)
第四节 糖原的合成与分解	(56)	一、血脂	(102)
一、糖原的合成代谢	(57)	二、血浆脂蛋白的分类、组成及结构	(103)
二、糖原的分解代谢	(57)	三、血浆脂蛋白代谢	(105)
三、糖原合成与分解的调节	(58)	四、血浆脂蛋白代谢异常	(108)
第五节 糖异生	(59)	第8章 氨基酸代谢	(111)
一、糖异生途径	(59)	第一节 氮平衡与必需氨基酸	(111)
二、糖异生的调节	(61)	一、氮平衡	(111)
三、糖异生的生理意义	(62)	二、蛋白质的营养价值	(111)
第六节 血糖及其调节	(63)	第二节 蛋白质的消化、吸收与腐败	(111)
一、血糖的来源和去路	(63)	一、蛋白质的消化	(111)
二、血糖水平的调节	(63)	二、氨基酸的吸收	(112)
三、血糖水平异常	(64)	三、蛋白质的腐败作用	(113)
第6章 氧化磷酸化	(67)	第三节 氨基酸的一般代谢	(114)
第一节 线粒体氧化呼吸链	(67)	一、体内蛋白质的转换更新	(114)
一、呼吸链的组成	(68)	二、氨基酸的脱氨基作用	(116)
二、呼吸链组分的排列顺序	(71)	三、 α -酮酸的代谢	(118)
三、线粒体内的呼吸链	(71)	第四节 氨的代谢	(119)
第二节 氧化磷酸化	(72)	一、体内氨的来源和去路	(119)
一、ATP 的生成方式	(72)	二、氨的转运	(119)
二、影响氧化磷酸化的因素	(74)	三、尿素的生成	(120)
三、ATP	(75)	第五节 个别氨基酸的代谢	(122)
四、通过线粒体内膜的物质转运	(77)	一、氨基酸的脱氨基作用	(122)
第三节 氧化磷酸化与医学	(78)	二、一碳单位的代谢	(123)
一、影响氧化磷酸化的疾病	(78)	三、含硫氨基酸的代谢	(124)
二、氧化磷酸化机制在医学中的应用	(79)	四、芳香族氨基酸的代谢	(127)
第7章 脂类代谢	(81)	第六节 氨基酸代谢与医学	(129)
第一节 脂类概述	(81)	一、高血氨症与肝性脑病	(129)
一、脂类的分布及功能	(81)	二、一碳单位代谢与疾病	(129)
二、脂酸的分类和命名	(81)	三、氨基酸代谢异常与遗传代谢疾病	(130)
三、脂类的消化和吸收	(82)	第9章 核苷酸代谢	(131)
第二节 三酰甘油的代谢	(83)	第一节 核苷酸的合成代谢	(131)
一、三酰甘油的分解代谢	(84)	一、嘌呤核苷酸的合成代谢	(131)
二、脂酸的合成代谢	(89)	二、嘧啶核苷酸的合成	(134)
三、三酰甘油的合成代谢	(94)		

三、脱氧核苷酸的合成	(136)	五、真核生物转录产物需要加工	(166)
第二节 核苷酸的分解代谢	(136)	第三节 真核生物转录后加工	(166)
一、嘌呤核苷酸的分解代谢	(136)	一、真核生物 rRNA 转录后的加工	(166)
二、嘧啶核苷酸的分解	(137)	二、真核生物 tRNA 转录后的加工	(167)
第三节 核苷酸代谢与医学的联系	(138)	三、真核生物 mRNA 的转录后加工	(167)
一、嘌呤核苷酸的代谢异常及抗代谢物	(138)	四、内含子的自剪接与核酶	(171)
二、嘧啶核苷酸的代谢异常及抗代谢物 ..	(139)	第 12 章 蛋白质的生物合成(翻译)	(172)
三、核苷类抗病毒药物	(139)	第一节 蛋白质合成体系	(172)
第 10 章 DNA 的生物合成(复制)	(141)	一、mRNA 是蛋白质合成的模板	(172)
第一节 复制的基本规律	(141)	二、核糖体是蛋白质合成的场所	(174)
一、半保留复制	(141)	三、tRNA 是转运氨基酸的工具	(174)
二、双向复制	(142)	第二节 蛋白质生物合成过程	(175)
三、半不连续复制	(142)	一、翻译的起始	(175)
第二节 复制的基本条件	(143)	二、肽链的延长	(177)
一、复制的化学反应	(143)	三、翻译的终止	(179)
二、参与复制反应的酶类	(143)	第三节 蛋白质合成后加工与输送	(181)
第三节 复制的基本过程	(146)	一、新生肽链的折叠	(181)
一、原核生物的复制过程	(146)	二、一级结构的修饰	(182)
二、真核生物的复制过程	(147)	三、空间结构的修饰	(183)
三、复制过程的保真性	(149)	四、蛋白质的靶向输送	(183)
第四节 其他复制方式	(149)	第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制	(186)
一、逆转录	(149)	一、毒素类蛋白质合成阻断剂	(186)
二、滚环复制	(150)	二、抗生素类阻断剂	(187)
三、D 环复制	(150)	三、干扰素的作用	(188)
第五节 DNA 损伤与修复	(150)	第 13 章 基因表达调控	(190)
一、引发突变的因素	(151)	第一节 基本概念	(190)
二、突变的类型	(151)	一、基因表达的概念	(190)
三、突变的意义	(152)	二、基因表达的时空特异性	(191)
四、损伤的修复	(152)	三、基因表达的方式	(191)
第 11 章 RNA 的生物合成(转录)	(157)	四、基因表达调控的生物学意义	(192)
第一节 原核生物的转录	(157)	第二节 基因表达调控的基本原理 ..	(192)
一、转录模板	(157)	一、基因表达调控的多层次和复杂性 ..	(192)
二、RNA 聚合酶	(158)	二、基因转录激活调节基本要素	(193)
三、模板和酶的辨认结合	(158)	第三节 原核基因表达调控	(195)
四、转录过程	(159)	一、原核基因转录调节特点	(195)
第二节 真核生物的转录特点	(164)	二、原核生物转录起始调节	(196)
一、真核生物的转录与翻译在时间和空间上分开	(164)	三、原核生物转录终止调节	(197)
二、真核生物有三种 RNA 聚合酶	(164)	四、原核生物翻译水平调节	(199)
三、真核生物的转录产物为单顺反子 ..	(165)	第四节 真核基因表达调控	(199)
四、真核生物 RNA 聚合酶不能独立转录 RNA	(166)	一、真核基因组结构特点	(199)
		二、真核基因表达调控特点	(200)

三、RNA pol I 和 RNA pol III 的转录调节	(200)	三、胆汁酸的代谢与胆汁酸的肠肝循环	(234)
四、RNA pol II 转录起始的调控	(201)	第四节 胆色素代谢与黄疸	(236)
五、RNA pol II 转录终止的调节	(203)	一、胆红素的生成和转运	(236)
六、转录后水平的调节	(204)	二、胆红素在肝细胞内的代谢	(238)
七、翻译水平的调节	(204)	三、结合胆红素在肠道中的转变	(239)
第 14 章 基因重组与基因工程	(206)	四、高胆红素血症与黄疸	(240)
第一节 自然界的 DNA 重组	(206)	第 16 章 放射损伤的生物化学	(243)
一、同源重组	(206)	第一节 射线对生物大分子结构的影 响	(244)
二、细菌的基因转移与重组	(206)	一、辐射引起 DNA 结构损伤	(244)
三、特异位点的重组	(209)	二、辐射诱发基因突变	(245)
四、转座重组	(209)	三、辐射引起蛋白质分子的损伤	(245)
第二节 DNA 重组技术的相关概念	(210)	第二节 辐射对核酸代谢的影响	(246)
一、DNA 重组技术中常用工具酶	(210)	一、辐射对 DNA 合成代谢和分解代谢的影 响	(246)
二、DNA 重组技术中常用载体	(212)	二、RNA 的代谢变化	(247)
三、目的基因及其获得方式	(215)	第三节 辐射对蛋白质与氨基酸代谢 的影响	(247)
第三节 DNA 重组技术的基本原理和 操作步骤	(217)	一、辐射对蛋白质合成的影响	(247)
一、目的基因的获取和载体的选择	(217)	二、组织蛋白质的分解增强	(248)
二、目的基因与载体的体外重组	(218)	第四节 射线对能量代谢和其他物质 代谢的影响	(249)
三、重组分子的导入	(218)	一、射线对能量代谢的影响	(249)
四、重组 DNA 分子的筛选与鉴定	(219)	二、其他物质代谢	(249)
五、外源基因的表达	(221)	第 17 章 骨和牙的生物化学	(251)
第四节 重组 DNA 技术在医学中的应 用	(223)	第一节 骨和牙的基本组成	(251)
一、疾病基因的发现与克隆	(223)	一、骨的组成	(251)
二、生物制药	(223)	二、牙的组成	(253)
三、基因诊断	(224)	第二节 骨牙代谢	(254)
四、基因治疗	(224)	一、胶原蛋白代谢	(254)
第 15 章 肝脏的生物化学	(226)	二、氨基多糖代谢	(256)
第一节 肝脏在代谢中的作用	(226)	三、钙磷代谢	(257)
一、肝脏在糖代谢中的作用	(226)	四、影响钙磷代谢的因素	(259)
二、肝脏在脂代谢中的作用	(226)	五、其他元素代谢	(260)
三、肝脏在蛋白质代谢中的作用	(227)	第三节 影响骨牙代谢的因素	(262)
四、肝脏在维生素代谢中的作用	(227)	一、骨钙素	(262)
五、肝脏在激素代谢中的作用	(228)	二、碱性磷酸酶	(262)
第二节 肝脏的生物转化作用	(228)	三、前列腺素	(263)
一、生物转化的概念	(228)	四、白细胞介素 1	(263)
二、生物转化的反应类型	(228)	五、胰岛素样生长因子	(263)
三、影响生物转化作用的因素	(232)	六、转化生长因子- β	(263)
第三节 胆汁和胆汁酸盐代谢	(233)	七、骨形态蛋白	(264)
一、胆汁与胆汁酸概述	(233)		
二、胆汁酸的种类及生理功能	(233)		

八、肿瘤坏死因子.....	(264)	一、局部麻醉	(274)
第四节 代谢性骨疾病与口腔医学 ...	(264)	二、椎管内麻醉	(274)
一、骨生长过度	(264)	三、低温麻醉	(275)
二、骨生长不足	(265)	第三节 麻醉剂的代谢	(276)
三、研究骨组织代谢在口腔医学中的意义	(265)	一、吸入全身麻醉药的代谢	(276)
第 18 章 麻醉生物化学	(267)	二、局部麻醉药的代谢	(278)
第一节 全身麻醉状态下的机体代谢状况	(267)	第 19 章 应激状态下机体的代谢特点	(280)
一、全麻概述	(267)	第一节 饥饿状态下机体的代谢特点	(280)
二、麻醉对代谢的影响	(267)	一、短期饥饿	(280)
三、全麻与脑代谢	(268)	二、长期饥饿	(280)
四、全麻与呼吸代谢	(270)	第二节 应激状态下机体的代谢特点	(281)
五、全麻与心肌代谢	(272)	一、血糖升高	(281)
六、全麻与肝代谢	(272)	二、脂肪动员加速	(282)
七、全麻与肾	(273)	三、蛋白质分解加强	(282)
八、麻醉与应激反应	(273)	四、特殊应激状态下机体代谢的改变 ...	(282)
第二节 其他麻醉状态下机体的代谢状况	(274)		
参考文献	(285)		
生物化学名词英中对照	(286)		

第 1 章 绪 论

生物化学与分子生物学在自然科学领域中是一门年轻的新兴的学科,也是在化学、物理学、生物学、遗传学、生理学等学科的基础上发展起来的学科,所以,也是一门边缘学科。生物化学与分子生物学作为医学的重要基础学科之一,对人类的进步、科学的发展起到了巨大的推动作用,就诺贝尔奖获得情况来看,从 1901 年至 2008 年就这方面取得的成就获奖达 53 次,占化学奖的近 1/3,占生理学医学奖的近 1/4。

生物化学就是生命的化学。它是研究活细胞和有机体中存在的各种化学分子及其所参与的化学反应的科学;分子生物学是研究生物大分子的结构、功能及其调控机制的科学,因此,从广义上讲,生物化学包括分子生物学的全部知识,经典内容就是传统生物化学知识,分子生物学内容就是近代和现代生物化学知识。

第一节 生物化学与分子生物学发展史简介

生物化学与分子生物学的发展大致分为三个阶段:静态生物化学、动态生物化学(即物质代谢过程)和现代生物化学(即分子生物学)。在 100 多年的发展历程中,随着人类整体科学技术水平和能力的高速推进,本学科也有许多发现和发明极大地推动学科的发展。

一、静态生物化学阶段

静态生物化学阶段也有人称为描述生物化学、叙述生物化学阶段。这个阶段发展缓慢,历时时间最长,从 18 世纪的晚期到 20 世纪早期,主要围绕生物体的化学组成,化学组成的结构、性质,生物化学反应的基本概念等方面从事研究。如 1773 年发现尿素;1780 年证明呼吸即氧化反应;1836 年明确了生物催化剂概念和 1897 年完成无细胞发酵;1869 年发现核酸;1890 年结晶出第一个蛋白质;1902 年证明蛋白质即是多肽;1903 年分离出肾上腺素;1926 年分离出维生

素 B₁、脲酶;1929 年发现“活性磷酸”ATP。

二、动态生物化学阶段

在静态生物化学的研究结果基础上,这阶段的研究主要围绕进入生物体的化学物质的组成,及其代谢过程、代谢条件、代谢调控和代谢产物进行,这些研究成果除借助于其他分离分析技术的高度发展外,同位素示踪技术的发明和应用加快了研究的进程。如:1932 年发现“鸟氨酸循环”;1937 年“三羧酸循环”模式化;1938 年发现转氨基作用;1939 年发现氧化磷酸化作用;1948~1950 年证明了三羧酸循环、脂肪酸 β 氧化和氧化磷酸化在线粒体进行。

以上两个阶段构成了经典生物化学的基本内容。

三、现代生物化学阶段

现代生物化学阶段即分子生物学阶段,主要研究生物大分子的结构、功能、代谢和调控,其中心内容是遗传信息的保存、传递、表达、调控以及细胞信号转导机制。这一阶段生物化学发展最快、成果最突出、对生命科学的进步推动最大和对人类的影响最深远。其中最具影响的成果有:1952 年阐明蛋白质的 α -螺旋模型;1953 年阐明 DNA 的双螺旋模型;1958 年证明了半保留复制;1959 年发现 cAMP 为激素作用的第二信使;1968 年发现不连续复制;1970 年发现限制性内切酶和逆转录酶;1978 年发现 DNA 中有内含子存在;1980 年发明 DNA 碱基测序;1983 年发现 DNA 上的“可移动遗传元件”;1990 年启动人类基因组计划(Human Genomic Project, HGP);1993 年发明“PCR”技术;1996 年克隆羊“多莉”诞生;1997 年发现感染性蛋白颗粒(Prion);1998 年发现 NO 是信号分子;2003 年完成人类基因组序列图;2006 年发现 RNA 干扰现象;2007 年实现小鼠“基因打靶”技术。

下面重点介绍一下人类基因组计划和人类

后基因组计划。

人类基因组计划于1990年正式启动,美国、英国、法国、德国、日本和我国科学家共同参与了这一价值达30亿美元的研究计划。该计划在2003年完成。人类基因组计划与曼哈顿原子弹计划和阿波罗计划并称为三大科学计划。HGP的目的是解码生命、了解生命的起源、了解生命体生长发育的规律、认识种属之间和个体之间存在差异的起因、认识疾病产生的机制以及长寿与衰老等生命现象、为疾病的诊治提供科学依据。HGP的主要任务是人类的DNA测序,完成四张谱图:

1. 遗传图谱(genetic map) 又称连锁图谱(linkage map),它是以具有遗传多态性(在一个遗传位点上具有一个以上的等位基因,在群体中的出现频率皆高于1%)的遗传标记为“路标”,以遗传学距离(在减数分裂事件中两个位点之间进行交换、重组的百分率,1%的重组率称为1cM)为图距的基因组图。遗传图谱的建立为基因识别和完成基因定位创造了条件。意义:6000多个遗传标记已经能够把人的基因组分成6000多个区域,使得连锁分析法可以找到某一致病的或表现型的基因与某一标记邻近(紧密连锁)的证据,这样可把这一基因定位于这一已知区域,再对基因进行分离和研究。

2. 物理图谱(physical map) 物理图谱是指有关构成基因组的全部基因的排列和间距的信息,它是通过对构成基因组的DNA分子进行测定而绘制的。绘制物理图谱的目的是把有关基因的遗传信息及其在每条染色体上的相对位置线性而系统地排列出来。DNA物理图谱是指DNA链的限制性酶切片段的排列顺序,即酶切片段在DNA链上的定位。因限制性内切酶在DNA链上的切口是以特异序列为基础的,核苷酸序列不同的DNA,经酶切后就会产生不同长度的DNA片段,由此而构成独特的酶切图谱。因此,DNA物理图谱是DNA分子结构的特征之一。DNA是很大的分子,由限制酶产生的用于测序反应的DNA片段只是其中的极小部分,这些片段在DNA链中所处的位置关系是应该首先解决的问题,故DNA物理图谱是顺序测定的基础,也可理解为指导DNA测序的蓝图。

3. 序列图谱(sequence map) 随着遗传图谱和物理图谱的完成,测序就成为重中之重的工作。DNA序列分析技术是一个包括制备DNA片段化及碱基分析、DNA信息翻译的多阶段的

过程。通过测序得到基因组的序列图谱。

4. 基因图谱(genome map) 基因图谱是在识别基因组所包含的蛋白质编码序列的基础上绘制的结合有关基因序列、位置及表达模式等信息的图谱。在人类基因组中鉴别出占具2%~5%长度的全部基因的位置、结构与功能,最主要的方法是通过基因的表达产物mRNA反追到染色体的位置。

在完成四张图谱的基础上,HGP还进行了两方面的工作,一是疾病基因的定位克隆,人类基因组计划的直接动因是要解决包括肿瘤在内的人类疾病的分子遗传学问题。6000多个单基因遗传病和多种大面积危害人类健康的多基因遗传病的致病基因及相关基因,代表了对人类基因中结构和功能完整性至关重要的组成部分。所以,疾病基因的克隆在HGP中占据着核心位置,也是计划实施以来成果最显著的部分。二是多基因病的研究,由于多基因疾病不遵循孟德尔遗传规律,难以从一般的家系遗传连锁分析取得突破。这方面的研究需要在人群和遗传标记的选择、数学模型的建立、统计方法的改进等方面进行艰苦的努力。1999年9月,我国获准参加国际人类基因组计划研究,成为继美、英、日、德法之后的第六个参与国。值得注意的是,我国是参与这一研究计划的唯一发展中国家。在国家科技部和中科院的资助下,2002年4月,我国科学家仅用半年时间就完成了人类基因组计划中分配的1%的测序任务,即3号染色体上3000万个碱基对的测序任务。更为重要的是,我国测序的这段染色体是基因密集的区段,有750~1000个基因,蕴藏着极大的可开发资源。

人类后基因组计划:人类后基因组计划是由序列(结构)基因组学向功能基因组学的转移。即在基因组静态的碱基序列逐步搞清楚后,转而对基因组进行动态的生物学功能的研究。对基因功能的研究包括一个给定的基因在什么地方、什么时候表达以及基因实际上是做什么的。在这些巨量的序列信息基础上,就可以在分子层面上探索人类健康和疾病的奥秘,从老年痴呆症到癌症等不治之症的攻克,从疾病预防到优生优育到长寿等。人类后基因组计划包括基因的表达与调控、蛋白质组学、生物信息学、比较基因组学、结构基因组学、药物基因组学等等,其研究成果必将极大地推动医学的发展。



第二节 生物化学与分子生物学在医学中的地位及本书的内容

一、生物化学与分子生物学在医学中的地位

生物化学与分子生物学作为医学基础课的主要课程之一,以化学、生物学、物理学及其他相关公共学科为基础,从分子水平研究正常人体的组成、代谢及调控机制。一方面为后续的基础学科如生理学、药理学、免疫学、病理学、微生物学打下基础,并在这些学科中衍生出新兴的分支学科,如生化药理学、分子药理学、分子免疫学、分子病理学、分子遗传学、分子病毒学、病理生化学等国;另一方面也为临床学科预防、理解、诊断和治疗疾病提供理论依据。如唐筛检查胎儿先天愚型,肿瘤标志物检查,PCR 结合分子杂交诊断肿瘤,将来的“基因打靶”治疗遗传病和肿瘤,临床生化检验的基本原理和方法,基因药物治疗相关疾病,基因疫苗预防各种传染病等等。有人预言,到 21 世纪的中叶,基因方法治疗相关疾病犹如目前治疗普通感冒一样简单,但这都离不开生物化学与分子生物学的基本原理和方法。综上所述,无论是对于基础学科还是临床学科,生物化学与分子生物学都是关系十分密切、地位非常重要的基础学科。

二、本书的内容及特点

和其他医学生物化学与分子生物学教材一样,本书同样含四部分内容:①生物大分子的结构与功能:包括蛋白质的组成与结构、核酸的组成与结构、酶的结构与功能。②物质代谢:包括糖、脂、氨基酸、核苷酸和能量代谢。③遗传信息的传递、表达、调控:包括复制、转录、翻译、基因表达调控、基因重组与基因工程。④专题生物化学:包括肝脏的生物化学,放射损伤的生物化学,骨、牙生物化学,麻醉生物化学和应急状态的生物化学。

本教材的特点主要体现在实用上:①根据五年制医学本科学生后续课程和临床课程的需要突出主干内容,删减其他学科已经或将重复的内容。②保留基本内容,删减其他内容,比如一些复杂而又非必须掌握的结构、反应过程等。③每章增加密切相关的临床病例以强化基础知识和提高学习的针对性、积极性。④书未列出参考文献供学有余力的学生深入自学。⑤针对目前相关医学专业的细分增添相关内容,如放射损伤的生物化学、麻醉生物化学和应急状态的生物化学。

本书是在总结数十年教学的基础上,结合多个学校生物化学教师和医学生的反响,配合教育和教学改革所作的一个尝试,由于水平有限,疏漏之处还请各位教师、学生和读者批评、斧正。

(鄢佳程 李红林 朱彦雨)

第 2 章 蛋白质的组成与结构

蛋白质(protein)是由氨基酸组成的一类重要的生物大分子,是生命的物质基础。人体内蛋白质的含量很多,约占人体固体成分的 45%,它的分布很广,几乎所有的器官组织都含蛋白质,并且它又与所有的生命活动密切联系。例如,机体新陈代谢过程中的一系列化学反应几乎都依赖于生物催化剂——酶的作用,而酶的本质就是蛋白质;调节物质代谢的激素有许多也是蛋白质或它的衍生物;其他诸如肌肉的收缩,血液的凝固,免疫功能,组织修复以及生长、繁殖等主要功能无一不与蛋白质相关。近代分子生物学的研究表明,蛋白质在遗传信息的控制、细胞膜的通透性、神经冲动的发生和传导以及高等动物的记忆等方面都起着重要的作用。

第一节 蛋白质的组成单位

一、蛋白质的元素组成

蛋白质的元素组成主要是碳(50%~55%)、氢(6%~7%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%),硫(0~4%)。除此以外,部分蛋白质还含有磷、铁、铜、锌、锰、硒、碘等元素。其中,各种蛋白质中氮含量平均约为 16%,即 1 克氮约相当于 6.25 克蛋白质。因此,利用含氮量可以推算蛋白质的大致含量。

二、蛋白质的基本组成单位——氨基酸

蛋白质可以受酸、碱或酶的作用而水解。利用层析等手段分析水解液,证明组成蛋白质分子的基本单位是氨基酸(amino acid)。天然氨基酸有 300 多种,但构成蛋白质的基本氨基酸有 20 种。除脯氨酸外,均为 α -氨基酸。

(一) 氨基酸的结构通式

α -氨基酸的结构如下(图 2-1):

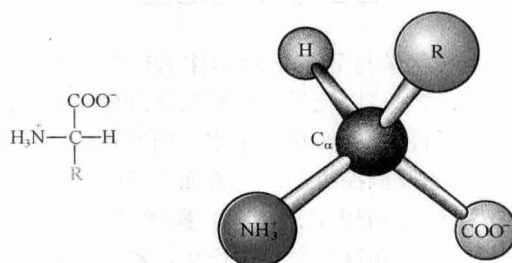


图 2-1 L- α -氨基酸结构通式

R 基团是氨基酸的特征基团,不同的氨基酸其侧链各异。 α -氨基酸(除甘氨酸外)均有一个不对称碳原子,因此具有 L 型和 D 型两种旋光异构体(图 2-2)。而组成天然蛋白质的氨基酸皆为 L- α 氨基酸,D 型氨基酸没有营养价值,而且大多数 D 型氨基酸不能被动物利用或利用率很低。仅存于短杆菌肽等极少数寡肽之中,还未在蛋白质中发现。



图 2-2 丙氨酸的两种构型

A. L-丙氨酸; B. D-丙氨酸

(二) 氨基酸的分类

氨基酸的分类可以依照侧链 R 基团的结构不同分为脂肪族氨基酸、芳香族氨基酸和杂环氨基酸三类;也可以依照侧链 R 基团的极性不同分为非极性氨基酸和极性氨基酸两类,其中极性氨基酸又分为极性中性氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸;本书依照侧链 R 基团的极性来分类。

表 2-1 列举了 20 种氨基酸的分类、中英文名称、简写符号、PI 及结构。

表 2-1 氨基酸分类

分类	中文名	英文名	缩写	pI	化学结构
非极性氨基酸	甘氨酸	glycine	Gly/ G	5.97	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
	丙氨酸	alanine	Ala/ A	6.01	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
	缬氨酸	valine	Val /V	5.96	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
	亮氨酸	leucine	Leu/ L	5.98	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
	异亮氨酸	isoleucine	Ile/ I	6.02	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	脯氨酸	proline	Pro /P	6.30	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H}_2 \end{array}$
	苯丙氨酸	phenylalanine	Phe /F	5.48	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
极性中性氨基酸	丝氨酸	serine	Ser/ S	5.68	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	苏氨酸	threonine	Thr /T	6.18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	半胱氨酸	cysteine	Cys /C	5.07	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{SH} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	蛋氨酸	methionine	Met /M	5.74	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{S}-\text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	天冬酰胺	asparagine	Asn /N	5.41	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	谷氨酰胺	glutamine	Gln/ Q	5.65	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	酪氨酸	tyrosine	Tyr /Y	5.66	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
	色氨酸	tryptophan	Trp /W	5.89	$\begin{array}{c} \text{C}_8\text{H}_6\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H} \end{array}$
酸性氨基酸	天冬氨酸	aspartic acid	Asp/ D	2.77	$\begin{array}{c} \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
	谷氨酸	glutamic acid	Glu/ E	3.22	$\begin{array}{c} \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
碱性氨基酸	赖氨酸	lysine	Lys /K	9.74	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{NH}_3^+ \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
	精氨酸	arginine	Arg /R	10.76	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{C}=\text{NH}_2^+ \quad \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
	组氨酸	histidine	His /H	7.59	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$

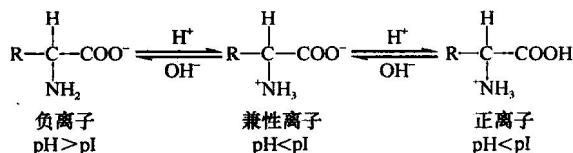
这 20 种氨基酸都有各自的遗传密码,它们是生物合成蛋白质的基本构件,无种属差异,又称为编码氨基酸。在体内,一些特殊蛋白质分子中还含有其他氨基酸,如甲状腺球蛋白中的碘代酪氨酸,胶原蛋白中的羟脯氨酸及羟赖氨酸,某些蛋白质分子中的胱氨酸等,它们都是在蛋白质生物合成之后(或合成过程中),相应的氨基酸残基被修饰形成的。还有的是在物质代谢过程中产生,如鸟氨酸(由精氨酸转变而来)等,这些氨基酸在生物体内都没有相应的遗传密码,称为非编码氨基酸。

(三) 氨基酸的理化性质

氨基酸为无色结晶,熔点高(200℃以上),在水中的溶解度差别大,易溶于酸/碱溶液,一般不能溶解于有机溶剂(个别氨基酸例外)。此外,氨基酸还具有两性解离及等电点、紫外吸收、茚三酮反应等特性。

1. 两性解离及等电点 氨基酸含有碱性的 α -氨基和酸性的 α -羧基。在酸性溶液中,氨基与质子(H^+)结合呈带有正电荷的阳离子($-NH_3^+$),氨基酸带正电荷;在碱性溶液中,羧基失去质子变成带负电荷的阴离子($-COO^-$),氨基酸带负电荷,因此氨基酸具有两性解离的特性,是两性电解质。

氨基酸在溶液中所带正、负电荷数取决于其所处溶液的 pH。当调节氨基酸溶液的 pH,使氨基酸带上相同的正负电荷数(为兼性离子或两性离子状态),即氨基酸所带净电荷为零,呈电中性,这种氨基酸在电场中既不会向正极也不会向负极移动,此时溶液的 pH 称为该氨基酸的等电点(isoelectric point, pI)。每个氨基酸都有其特有的 pI。pI 是氨基酸的重要常数之一,它的意义在于,氨基酸在 pI 处的溶解度最小,是分离纯化氨基酸的重要手段。



2. 芳香族氨基酸的紫外吸收性质 苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸,在紫外光区 280nm 附近具有最大吸收峰,其中,以色氨酸吸光能力最强(图 2-3)。大多数蛋白质在 280nm 处具有最大光吸收值是由于其中含有色氨酸和酪氨酸残基的原因,根据这一特性可定量分析蛋白质含量。

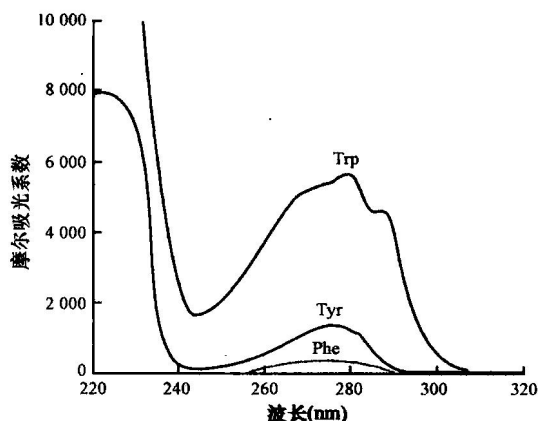


图 2-3 芳香族氨基酸的紫外吸收

三、肽键和肽

一分子氨基酸的 α -羧基与另一分子氨基酸的 α -氨基脱水缩合形成的键称为肽键(peptide bond)(图 2-4A)。氨基酸之间通过肽键互连接构成的化合物称为肽(peptide)。两个氨基酸构成的肽称为二肽,三个氨基酸形成的肽叫三肽,以此类推。少于 10 个氨基酸缩合形成的肽称为寡肽,多于 10 个氨基酸缩合形成的肽称为多肽(polypeptide)。多肽中氨基酸相互连接,构成的长链称为多肽链。肽中的氨基酸分子因脱水缩合而残缺,故称为氨基酸残基(residue)。

多肽链中各氨基酸残基的 R 基团构成侧链,除侧链以外的若干重复结构构成主链。多肽链中有自由氨基的一端,称为氨基末端(或 N-端),一般写在肽链左侧;有自由羧基的一端,称为羧基末端(或 C-端),一般写在肽链右侧。多肽的命名是从 N-末端开始到 C-末端,依次排列多肽链中氨基酸的酰基名称,但最后一个具有自由羧基的氨基酸名称不变。例如:由丝氨酸、甘氨酸、酪氨酸、丙氨酸、亮氨酸构成的五肽,它的命名为:丝氨酰-甘氨酰-酪氨酰-丙氨酰-亮氨酸。人体内存在许多具有生物活性的肽,重要的有:①谷胱甘肽(glutathione GSH)——是由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸构成的三肽。第一个肽键是由谷氨酸的 γ -羧基与半胱氨酸的 α -氨基脱水缩合而成,称为 γ -谷氨酰半胱氨酰甘氨酸(图 2-4B)。GSH 中半胱氨酸的巯基是谷胱甘肽主要的功能基团,具有还原性,使 GSH 成为体内重要的还原剂,防止蛋白质或酶分子中的巯基被氧化,使蛋白质或酶处在活性状态。如: H_2O_2 具有强氧化性,能氧化蛋白质中的巯基从而破坏其功

能。在谷胱甘肽过氧化物酶的催化作用下, GSH使 H_2O_2 还原为 H_2O ,而GSH由还原型转变为氧化型(GSSG)。在谷胱甘肽还原酶的作用下,GSSG再生成GSH(图2-4B)。②多肽类激素及神经肽——促甲状腺释放激素(三肽)、催产

素(9肽)、加压素(9肽)、脑啡肽(为五肽,具有镇痛作用,它们在中枢神经系统中形成,是体内自己产生的一类鸦片剂)等。它们各有其重要的生理功能。

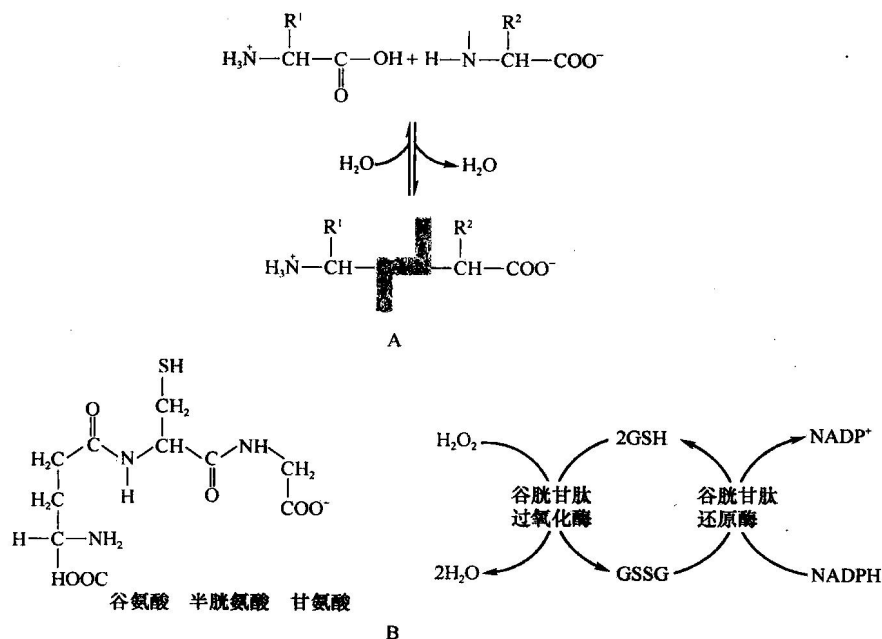


图 2-4 肽键和肽

A. 肽键的形成; B. 谷胱甘肽(GSH)

第二节 蛋白质的分子结构

蛋白质的分子结构分为一级结构和高级结构。高级结构包括二级、三级、四级结构,又称为空间结构或空间构象(conformation)。但四级结构并不存在于所有的蛋白质中,它只可能存在于由两条或两条以上肽链形成的蛋白质中,而由一条肽链形成的蛋白质中只有一级、二级和三级结构。

一、蛋白质的一级结构

蛋白质的一级结构(primary structure)指蛋

白质分子从 N-末端至 C-末端的氨基酸排列顺序,是蛋白质最基本的结构。它是由基因上遗传密码的排列顺序所决定的。各种氨基酸按遗传密码的顺序,通过肽键连接起来,成为多肽链,故肽键是蛋白质结构中的主键。此外,还含有二硫键,即由两个半胱氨酸巯基($-\text{SH}$)氧化成 $-\text{S}-\text{S}-$ 形式的键。下面以牛胰岛素为例说明蛋白质的一级结构(图2-5)。

牛胰岛素是首个被阐明一级结构的蛋白质分子。胰岛素由 51 个氨基酸残基组成,分子量为 5734,有 A 和 B 两条多肽链,A 链由 21 个氨基酸残基组成,B 链由 30 个氨基酸残基组成。牛胰岛素共有三对二硫键,即两对链间二硫键连接 A 链及 B 链,一对链内二硫键。

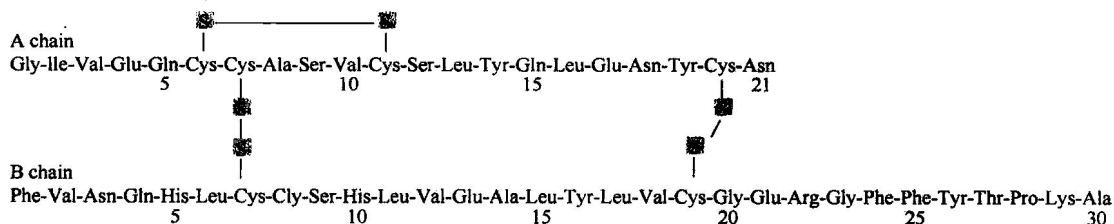


图 2-5 牛胰岛素结构