

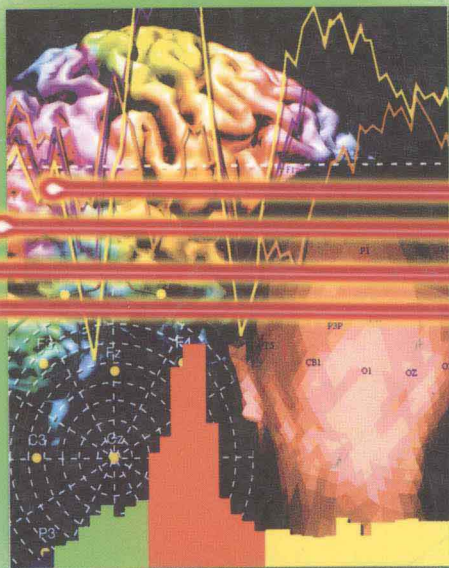
继续教育本科教材

基础医学

(下 册)

概论与进展

Essentials And Progress Of Basic Medical Sciences



第四军医大学

绪 论

生物化学(biochemistry)是研究活细胞和有机体中存在的各式各样化学分子及它们所参与的化学反应的一门科学。由于生命现象的本质必须通过生物化学知识来阐明,生物化学又是关于生命的化学基础的学科,因此,生物化学即是生命的化学。

第一节 生物化学的任务和研究对象

一、生物化学的任务

生物体最基本的结构单位是细胞。所以,生物化学的任务是从分子水平来描述和解释活细胞内及细胞间的全部化学反应及其与生命活动的关系,并将生物化学的知识和规律应用于为人类健康、生产及生活服务,这是生物化学工作者肩负的神圣的使命。

在生物化学发展过程中,生物化学工作者从活细胞中分离、纯化出成千上万种化学分子,确定它们的结构、性质。研究它们在体内所进行的化学反应以及如何发挥作用等内容。这是一个非常艰巨的任务。经过有关科学家一百多年的不懈努力,可以说生物体内的组分、它们所参与的化学反应及其在生命过程中的作用等内容的主要方面已经取得了极其丰硕的成果。生物化学的另一个任务是揭示自然界生命起源的奥秘,可以认为,关于这方面的研究目前仍然没有取得突破性的进展。

二、生物化学的研究对象及人体生物化学的主要内容

(一) 生物化学的研究对象

生物化学研究的对象是生物,其研究范围当然涉及整个生物界,也就是说哪里有生命现象,那里就存在着生物化学过程。因此,生物化学工作者研究从微生物、植物、动物以至最高等的动物——人的体内存在的化学分子及其在体内所进行的化学反应。其中与医学关系最密切的是动物体(特别是人体)的生物化学知识,但是,一些由简单生物为研究对象所取得的结果,往往是解决人体生化过程的重要知识的源泉。例如,人体细胞内的一些基本生物化学过程的知识,最先就是从大肠杆菌、酵母等简单生物细胞的研究中获得的。

前面已提到生物化学的研究对象是广泛存在于自然界的生物,它们的种类繁多,故根据研究对象的不同,生物化学可分成微生物生化、植物生化、动物生化及人体生化等等。各种生物的生化内容都与人类的生活、健康及生产等活动有关,与人类健康关系最密切的自然是人体生物化学的知识。

(二) 正常人体生物化学的主要内容

人体生物化学研究的主要内容可归纳为以下几方面:

1. 人体组织细胞内化学分子的组成、结构、特性及功能 人体由各种组织、器官构成,各组织、器官又以细胞为组成的基本单位,细胞又由成千上万种化学物质组成。人体细胞的基本化学成分包括蛋白质、核酸、脂类、糖类等有机化合物及水和无机盐等化学分子。其中,蛋白质、核酸、多糖及复合脂类都属于生物体内存在的大分子有机化合物,简称为生物分子。

各种生物分子的种类繁多、结构复杂,有的在体内以较大量存在,有的则在体内的存在量极微,例如,人体内存在的蛋白质就有十万余种,仅血浆中存在的蛋白质就有二百多种,蛋白质、核酸、复合多糖及复合脂类等物质,各有其独特的结构、性质和功能,这些都是生物化学研究的内容。研究这些问题的艰巨性、复杂性是不言而喻的,因为存在量愈微小的物质,有关它们的分离、纯化等工作及其进一步的研究就愈困难。尽管如此,由于成千上万生物化学家不懈的努力以及分离、提纯和分析、鉴定等方面技术的进步,生物化学的研究成绩可谓硕果累累。

2. 人体各化学组分所进行的化学变化 生物和非生物之间最大的本质差异之一是生物体内不断地进行营新陈代谢。这就是说生物体不断地和外界环境进行着物质交换,同时体内的各种化学组分又时刻进行着化学变化及更新。这一系列新陈代谢变化就是广义的物质代谢。通常,生物化学重点研究细胞内所进行的化学反应,这一部分内容称为中间代谢,亦即狭义的物质代谢。中间代谢包括合成代谢(由较小的分子合成较大的分子)、分解代谢(由较大的分子降解为较小的分子)以及物质之间的相互转化。在以上的物质代谢过程中总伴随着能量的转化及利用。人体各细胞中几大类物质的主要代谢变化及其与生理功能的关系是我们在本门课程内将要学习的主要内容。

3. 体内化学分子的结构与功能、代谢与功能的关系 在揭示和阐明前两部分内容的同时,生物化学还要研究体内各种化学分子的结构与其生物活性的关系,各种代谢变化与复杂的生命现象之间的关系。其中还包含各种代谢途径之间、各代谢途径与功能之间的相互依赖、相互制约及相互影响等复杂的联系规律。要使千变万化的化学反应有条不紊地进行,并使之围绕着完成不同而协调一致的生理功能而运转,生物体内存在着精密、细致、完善而绝妙的调控机制,这些关于代谢调节的机制也是由一些化学分子及其有关的化学反应组成的。调节机制的任何环节的失调,就会表现为疾病。因此,调节机制也是生物化学研究的重要内容。

4. 遗传信息的贮存、传递与表达 生命现象的另一个特征为细胞的自我复制,这一过程即细胞内贮存的遗传信息的传递和表达的过程。生物体有关代谢反应、功能等生命特征的体现就是遗传信息最终表达的结果。遗传信息的贮存、传递及表达是现代生物化学研究内容的中心环节。这部分内容主要包含各类核酸、蛋白质的生物合成及其调控机理。

第二节 生物化学与医学的关系

生物化学与医学的关系非常密切,一方面生物化学是医学的必需基础知识,另一方面医学又为生物化学开辟了广阔的前景。

一、生物化学在医学中的地位

生物化学内容是所有生物科学(包括医学在内)的必需知识。在当代生物科学领域中,核酸的生物化学是遗传学的中心内容;研究机体功能的生理学几乎全部内容都与生物化学有交织和重叠;在疾病的防治中起重要作用的免疫学采用了生物化学原理和大量的生物化学技术,而很多免疫学成就和技术又广泛地被生物化学工作者用于生物化学的研究,药(物)学和药理学在很大程度上是以生物化学和生理学知识为基础的,由于绝大多数药物都是通过酶催化的反应来进行代谢的,要了解药物在体内的变化过程,必须以生物化学知识为基础;毒理学所研究和阐明的内容就是毒物作用于生物化学反应或过程的知识,所以,两者之间的关系是很密切的;近来,生物化学原理和技术已渐被广泛应用于病理学基本过程(如炎症、损

伤和肿瘤等)的研究;作为医学基础的医用生物学中有很多涉及生命特征的内容都和生物化学有重叠,微生物工作者毫无例外地应用生物化学手段去进行本学科的研究,微生物学的生化知识与防病治病关系也极为密切。因为生命现象是建立在生物体内一系列生物化学反应的基础之上的,所以,生物化学在以上这些学科间处于十分重要的中心地位。当前,由于各学科的研究逐渐深入至分子水平,与生命相关的各学科之间旧的界限已被打破,生物化学已逐渐渗透到各有关学科内,甚至成为它们的“共同语言”。例如,利用生物化学知识从分子水平来阐明各种生理功能的机理时,生理学和生物化学原先的界限已不复存在了。

二、生物化学与医学的相互促进关系

前面已谈到生物化学是医学的必需知识,生物化学提供认识健康及维持健康的基本知识,提供了解疾病及有效治疗疾病的理论基础,这是医务工作者接触生物化学知识的两个主要方面。举例来说,生物化学阐明各种维生素在物质代谢及生理活动中的作用,这就为预防维生素缺乏症、维持机体健康或治疗有关疾病提供了重要的基本知识,类似的例子是举不胜举的。生物化学的研究成果从分子水平阐明了健康和疾病机体很多方面的基本问题;反之,健康和疾病各方面的研究又为生物化学展现了广阔的前景。例如,异常血红蛋白的研究为血红蛋白结构与功能关系的研究开辟了广阔的领域,而数百种异常血红蛋白研究所积累的资料又成为从各方面说明血红蛋白结构与功能关系的知识源泉。可见,生物化学和医学之间是相互促进,共同发展的。

三、生物化学与健康的关系

从生物化学的观点出发,可以认为健康是指机体细胞内、外存在的成千上万个化学反应全部都以和最佳生理功能状态相适应的速率进行着的状态,目前已知,所有的疾病都是体内化学分子、化学反应出现异常的表现。换句话说,所有的病原因子都能影响体内某个或多个关键化学反应或分子的功能。因此,人体内正常的生物化学过程就是健康的基础。

维持身体健康的一个先决条件是从适宜的膳食中摄取适量的营养物质。其中最主要的有维生素、某些氨基酸、某些脂肪酸、各种无机盐和水。由于生物化学和营养学的很多课题都与这些化学物质的代谢相关连,要掌握营养学在很大程度上需要生物化学知识,所以,这两门学科之间的关系非常密切。预防医学则是包含从营养学角度及其它多方面来防止疾病发生的学科,因此,预防医学和生物化学的关系与营养学和生物化学一样地密切。例如,在采用调理营养的手段来抗衰老、预防动脉粥样硬化的癌症等方面,现已逐渐受到重视,并在实践中已取得十分有价值的效果。

此外,在以上几方面的基础上,生物化学的研究还为很多疾病的早期诊断、鉴别诊断和预后观察等从理论和方法技术上提供了可取的依据;生物化学为阐明疾病的发病机制提供了可靠的事实和理论依据,为疾病的预防、治疗提供可靠的线索和原则基础。这些都是生物化学与医学密切关系中的重要内容。

四、本书的主要内容及其与医学生的关系

本书的主要内容为叙述正常人体的基本生物化学过程,即在阐述蛋白质、酶和核酸的结构与功能的基础上,说明基因信息传递和细胞间信息传递的方式及作用,并讨论糖类、脂类、主要含氮化合物、非营养物、氢离子、水和无机盐的代谢等内容。本书共十二章,这些内容是了解健康的机体和维持健康的最基本、最必需的生物化学知识,因而也是学习其它医学基础课和医学临床课程的最基本的知识。

第一章 蛋白质的结构和功能

生命现象最基本的特征是不断地进行物质的新陈代谢和自我复制,这两个重要过程的进行都离不开蛋白质(protein)的参与。生物体内的蛋白质,种类繁多,有种属特异性及组织、器官特异性,其功能多种多样。人体内的蛋白质约有十万多种,各种蛋白质都有特定的结构和功能,蛋白质具有众多生物活性的基础就是其结构的多样性。要了解蛋白质的功能及其在生命活动中的重要性,必须从了解它的结构入手。本章主要阐述蛋白质共同的基本结构特征和它们的主要功能,并在此基础上简要地说明结构与性质、功能的关系。

第一节 蛋白质的组成及结构

一、组成蛋白质的基本单位及其连接方式

(一) 蛋白质的基本组成单位——氨基酸

研究一种有机化合物的结构,通常总是先做元素分析,以了解它是由哪些元素构成的。元素分析结果证明所有蛋白质分子都含有碳、氢、氧、氮、硫等元素,有的蛋白质还含有磷、碘、硒或其它金属元素。多种蛋白质的平均含氮量为 16%,因此,测定生物样品中的蛋白质含量时,可以先测出样品中的含氮克数,再乘以 6.25(100 / 16),即可得出所测样品中的大致蛋白质含量。

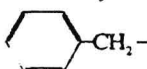
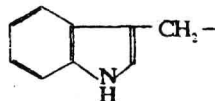
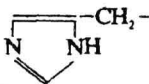
研究大分子有机化合物的组成单位,最常用的方法是将大分子进行水解。蛋白质在酸、碱或能催化蛋白质水解的酶(蛋白酶)的存在下,可以被水解为小分子物质。蛋白质彻底水解后,用化学分析方法证明其基本组成单位是 α -氨基酸(α -amino acid)。构成天然蛋白质的 α -氨基酸主要有 20 种,其中含碳原子数最少的是甘氨酸,它不含不对称碳原子,故无 L-或 D-系之分,其余为 L- α -氨基酸,脯氨酸为环状亚氨基酸。 α -氨基酸结构上的共同特点是都具有 α -羧基和 α -氨基,只是 α -碳原子连接的另一基团(称侧链或侧基,用 R 表示)各不相同。现将它们的通式及脯氨酸的结构式列于下面:



表 3-1-1 所列的 20 种氨基酸是体内合成蛋白质的基本原料,它们都具有一定的遗传密码,故称为编码氨基酸。在蛋白质分子结构中,侧链 R 是十分重要的,按照侧链在水溶液中的性质,20 种氨基酸可分为 4 类:

1. 非极性侧链氨基酸 其侧链有烃基、吡啶环或甲硫基等非极性疏水基团。
2. 非电离极性侧链氨基酸 其侧链有羟基、巯基或酰胺基等极性基团,这些基团有亲水性,在中性水溶液中不电离,但酚羟基和巯基在碱性溶液中可以电离出 H^+ 而带负电。
3. 酸性侧链氨基酸 侧链上有羧基,在水溶液中能电离出 H^+ 而带负电荷。

表 3-1-1 组成蛋白质的 20 种编码氨基酸

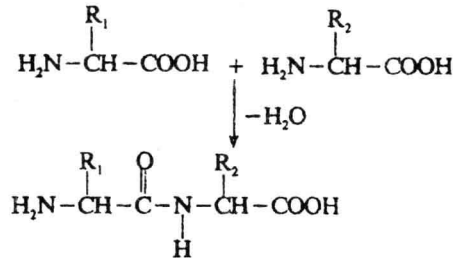
氨基酸名称	缩写符号		R 基结构
	中文	英文	
非极性侧链氨基酸			
1. 非极性侧链氨基酸	甘	Gly, G	H -
2. 丙氨酸	丙	Ala, A	CH ₃ -
3. 缬氨酸	缬	Val, V	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle \text{CH} -$
4. 亮氨酸	亮	Leu, L	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle \text{CH} - \text{CH}_2 -$
5. 异亮氨酸	异	Ile, I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle \text{CH} -$
6. 苯丙氨酸	苯	Phe, F	
7. 色氨酸	色	Trp, W	
8. 脯氨酸	脯	Pro, P	(见前)
9. 蛋氨酸	蛋	Met, M	CH ₃ - S - CH ₂ - CH ₂ -
非电离极性侧链氨基酸			
10. 丝氨酸	丝	Ser, S	HO - CH ₂ -
11. 苏氨酸	苏	Thr, T	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \\ \\ \text{OH} \end{array}$
12. 酪氨酸	酪	Tyr, Y	
13. 半胱氨酸	半	Cys, C	HS - CH ₂ -
14. 天冬酰胺	天胺	Asn, N	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{C} = \text{O} \end{array} - \text{CH}_2 -$
15. 谷氨酰胺	谷胺	Gln, Q	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{C} = \text{O} \end{array} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$
酸性侧链氨基酸			
16. 天冬氨酸	天	Asp, D	HOOC - CH ₂ -
17. 谷氨酸	谷	Glu, E	HOOC - CH ₂ - CH ₂ -
碱性侧链氨基酸			
18. 赖氨酸	赖	Lys, K	H ₂ N - (CH ₂) ₄ - CH ₂ -
19. 精氨酸	精	Arg, R	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{NH} \end{array}$
20. 组氨酸	组	His, H	

4. 碱性侧链氨基酸 侧链上的氨基、胍基或咪唑基，在水溶液中能结合 H^+ 而带正电荷。

蛋白质水解成分中，如二硫键尚未断裂，可得到胱氨酸，二硫键断开后，一分子胱氨酸即分为两分子半胱氨酸，胱氨酸是由两分子半胱氨酸通过二硫键相连而成的，故胱氨酸没有遗传密码；有的蛋白质水解成分中还含有碘代酪氨酸、羟脯氨酸或羟赖氨酸等，它们都是在蛋白质合成后或合成过程中从相应的编码氨基酸经酶促加工、修饰而成的，故这些氨基酸也没有遗传密码。

(二) 氨基酸在蛋白质分子中的连接方式

蛋白质分子中的氨基酸之间是通过肽键相连的，一个氨基酸的 α -羧基与另一个氨基酸的 α -氨基脱水缩合，即形成肽键($-CO-NH-$)：

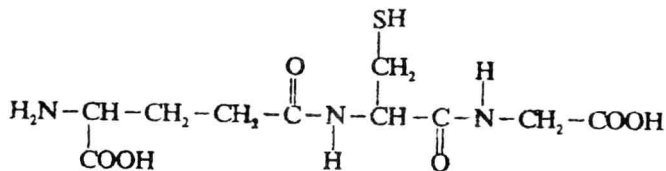


这种由氨基酸通过肽键相连而形成的化合物称为肽(peptide)。由两个氨基酸缩合成的肽称为二肽，三个氨基酸缩合成三肽，……以此类推， n 个氨基酸结合成 n 肽。一般由十个以下的氨基酸缩合成的肽统称为寡肽，由十个以上氨基酸形成的肽被称为多肽(Polypeptide)或多肽链。氨基酸在形成肽链后，因有部分基团已参加肽键的形成，已经不是完整的氨基酸，故将蛋白质肽链中的每个氨基酸部分称为氨基酸残基。可见，将氨基酸残基连接成一条长链多肽的主键是肽键，这种由肽键连接各氨基酸残基形成的长链骨架，即…… $C\alpha-CO-NH-C\alpha$ ……结构称为多肽主链。各氨基酸侧链基团统称为多肽侧链。

每个肽分子都有一个游离 $\alpha-NH_2$ 末端(称 N—末端或 N—端，常用“H—”表示)，和一个游离 $\alpha-COOH$ 末端(称 C—末端或 C—端，常用“—OH”表示)。每条多肽链中氨基酸顺序编号是从 N—端开始的。在书写某肽的简式时，一般将 N-端符号写在书写入的左端，然后从左至右依次将各氨基酸的缩写符号(中、英文均可)列出。如：

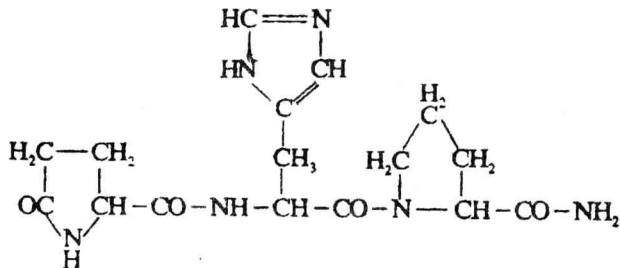
H-甘-丙-谷……组-蛋-OH

寡肽也可以用化学命名法：如由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸构成的三肽可称为谷氨酰半胱氨酰甘氨酸，或简称谷胱甘肽。在细胞内合成并起重要作用的谷胱甘肽(glutathione GSH, SH 表示其分子中的自由巯基)是一种不典型的三肽，谷氨酸是通过 γ -羧基与半胱氨酸的 α -氨基形成肽键(上述蛋白质分子中的肽键是 α -羧基与 α -氨基间形成的)，故称 γ -谷胱甘肽。



谷胱甘肽 (GSH)

在生物体内,氨基酸通过肽键连接,除了合成蛋白质多肽链之外,还能合成一些具有调节功能的小分子肽,称之为生物活性肽。生物活性肽是传递细胞之间信息的重要信息分子,在调节代谢、生长、发育、繁殖等生命活动中起着重要作用。活性肽中最小的是三肽,如下丘脑分泌的促甲状腺素释放激素,神经垂体分泌的抗利尿激素和催产素是九肽,腺垂体分泌的促肾上腺皮质激素是39肽,生物体内起重要作用的活性肽很多,在此不一一列举。



促甲状腺素释放激素(焦谷氨酰组氨酰脯氨酸)

二、蛋白质的分子结构

蛋白质的分子结构就是多肽,一般先了解其多肽链中的氨基酸排列顺序,然后再研究它们的空间(三维)结构——构象。

(一) 蛋白质的一级结构

蛋白质由不同数量的20种氨基酸互相通过肽键相连接而成。各种蛋白质所含氨基酸的总数不同,其中各种氨基酸所占的比例也不相同,再加上氨基酸在肽键中的排列顺序不同,造就可形成多种多样结构特异的蛋白质。例如,一个由5种氨基酸构成的五肽就可以有120种排列顺序,那么由成百上千氨基酸组成的蛋白质分子,其复杂多样的程度是可以想像的。蛋白质肽键中氨基酸的排列顺序称为蛋白质的一级结构,氨基酸排列顺序是由遗传信息决定的,遗传信息只决定氨基酸的排列顺序,由氨基酸排列顺序决定蛋白质的空间结构。所以,一级结构是蛋白质分子的基本结构,它是决定蛋白质空间结构的基础,而蛋白质的空间结构则是实现其生物学功能的基础。

1954年英国生物化学家Sanger报道了胰岛素(insulin)的一级结构,这是世界上第一个被确定一级结构的蛋白质,它是由A、B两条多肽链通过两个二硫键相连,A链含21个氨基酸残基,B链含30个残基,A链本身第6及11位两个半胱氨酸形成一个链内的二硫键。

1960年Moore和Stein测出了牛胰核糖核酸酶的一级结构。该酶由一条多肽链组成,含124个氨基酸残基,链内有4个二硫键。至今已有近千种蛋白质的一级结构被阐明,测出顺序最大的蛋白质包含了一千多个残基,链内有4个二硫键。

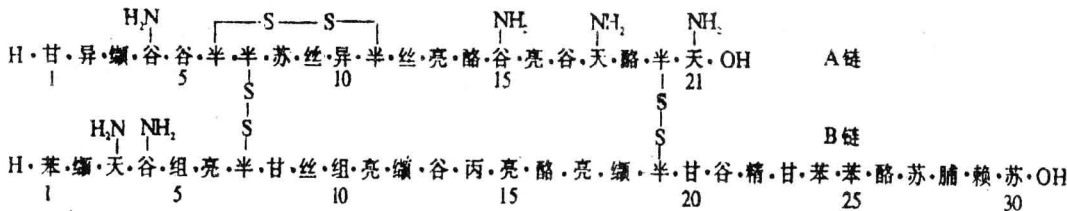


图 3-1-1 人胰岛素的一级结构

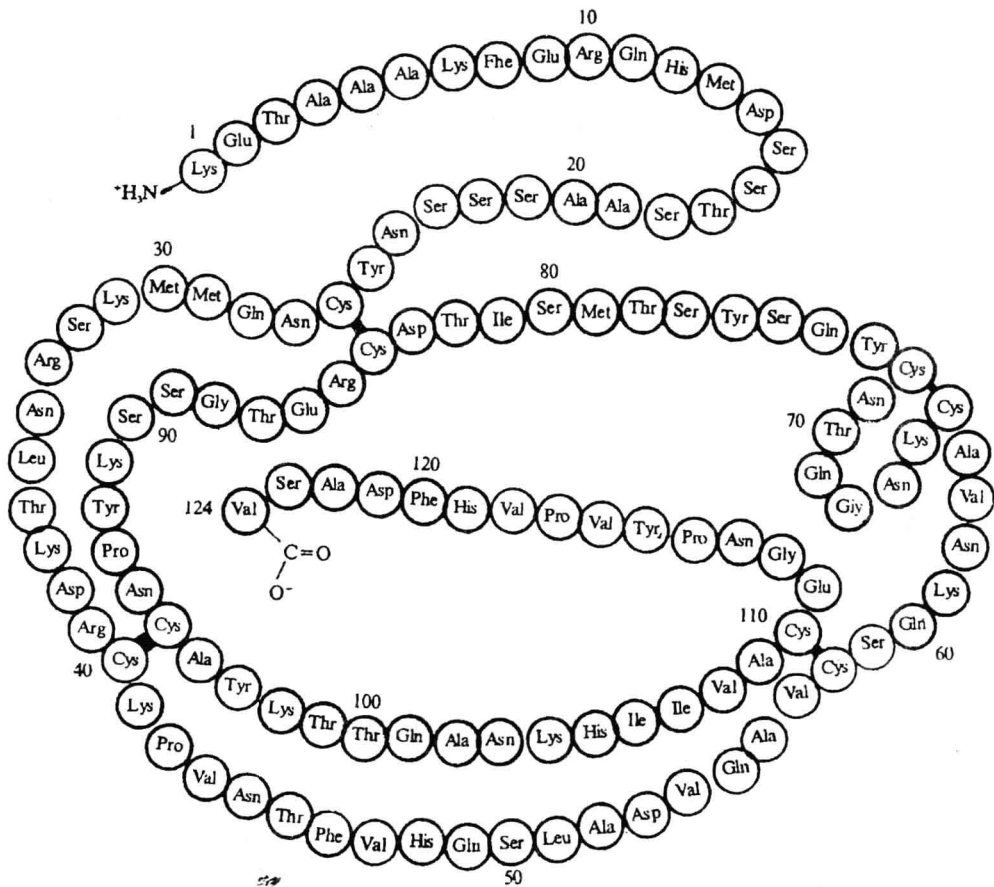


图 3-1-2 牛胰核糖核酸酶的一级结构

至今已有近千种蛋白质的一级结构被阐明，测出顺序最大的蛋白质包含了一千多个残基。

(二) 蛋白质的空间结构

根据多肽链中氨基酸残基的特性及其排列顺序，天然蛋白质可折叠、盘曲成一定的空间结构（三维结构）。蛋白质的空间结构指蛋白质分子内各原子围绕某些共价键的旋转而形成的各种空间排布及相互关系，这种空间结构称为构象。各种蛋白质的分子形状、理化特性和生物活性主要取决于蛋白质特定的构象。

蛋白质构象可分为主链构象和侧链构象。主链构象指多肽主链骨架上各原子(包括各氨基酸残基的 α -碳原子及肽键有关原子)的排布及相互关系；侧链构象指各氨基酸侧链基团(R基)中原子的排布及彼此关系。主链构象可影响侧链基团的排布，侧链构象又可影响主链的折叠和卷曲方式，两者是相互依赖、相互影响的。一般根据蛋白质构象的范围和复杂程度，人为地将蛋白质的空间结构分为二级、三级和四级结构，现分述如下。

1. 蛋白质的二级结构 多肽链主链中各原子在各局部的空间排布方式称为蛋白质的二级结构。

(1) 形成二级结构的基础 多肽链主链各局部能分别盘曲、折叠成各种构象的基础是肽键平面随着 α -碳原子两侧单键的旋转而构成的排布。多肽链中的每一个肽键(也称酰胺键)因具有双键的性质,故不能自由转动,于是肽键及其相关的 6 个原子($\text{O} \begin{smallmatrix} \text{C} \\ \text{C} \end{smallmatrix} - \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$)形成一个平面,称肽键平面。与肽键相连的 α -碳原子两侧的单键都可以自由旋转,这样,多肽链就好象一根链条,各肽键平面好比链条的各个环节, α -碳原子好比各环节间的连接点,由于连接点两侧单键的旋转角度不同,各个环节之间就可以折叠、盘曲成特定的形式。图 3-1-3 中每个菱形框表示一个肽键平面。

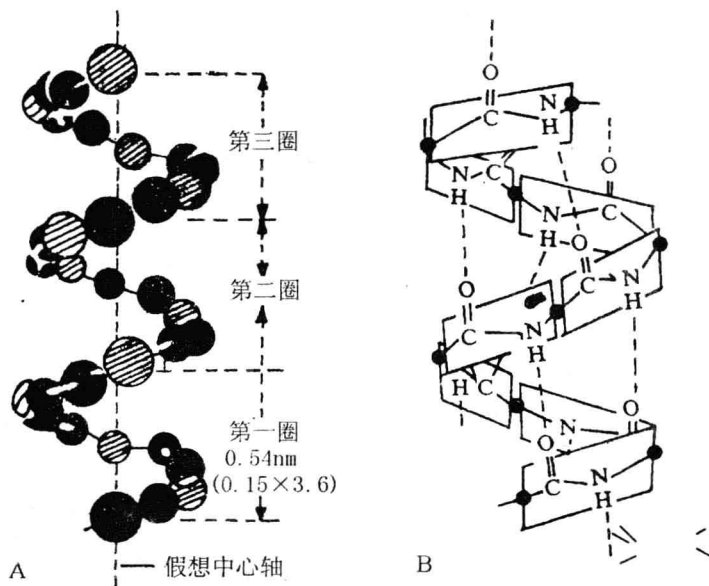


图 3-1-3 黑球代表主链上碳原子,白球代表氮原子

A: 黑球代表主链上碳原子,白球代表氮原子

B: 每一个菱形框表示一个肽键平面,小黑点表示 α -碳原子

(2) 蛋白质二级结构的基本形式 蛋白质的肽链局部盘曲,折叠的主要形式有 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角和不规则卷曲等几种。这些构象主要靠主链的肽键之间形成的氢键维系和稳定。

(i) α -螺旋: 肽链的某段局部盘曲成螺旋形结构,称为 α -螺旋(图 3-1-3)。 α -螺旋的特征是:① 一般为右手螺旋;② 每螺旋圈包含 3.6 个氨基酸残基,每个残基间距为 0.15nm,螺旋上升一圈的距离(螺距)为 $3.6 \times 0.15 = 0.54\text{nm}$;③ 螺旋圈之间通过肽键上的 $\text{C}=\text{O}$ 和 $\text{N}-\text{H}$ 间形成若干氢键以保持螺旋结构的稳定;④ 影响 α -螺旋形成的主要因素是氨基酸侧链的大小、形状及所带电荷等性质。

(ii) β -折叠: 为一种比较伸展、呈锯齿状的肽链结构。两段以上的 β -折叠结构平行排布并以氢键相连所形成的结构称为 β -片层或 β -折叠层。 β -片层可分顺向平行(肽链的走向相同,即 N -、 C -端的方向一致)和逆向平行(两肽段走向相反)结构(见图 3-1-4)。

(iii) β -转角: 此种结构指多肽链中出现的一种 180 度的转折。 β -转角通常由 4 个氨基酸残基构成,由第一个残基的 $\text{C}=\text{O}$ 与第四个残基的 $\text{N}-\text{H}$ 形成氢键,以维持转折结构的稳定。

(iiii) 不规则卷曲：此种结构为多肽链中除以上几种比较规则的构象外，多肽链中其余规则性不强的一些区段的构象。

各种蛋白质依其一级结构特点在其多肽链的不同区段可形成不同的二级结构。如胰核糖核酸酶分子中有几段 α -螺旋及 β -折叠层，也有 β -转角和几处不规则卷曲(图 3-1-5)。

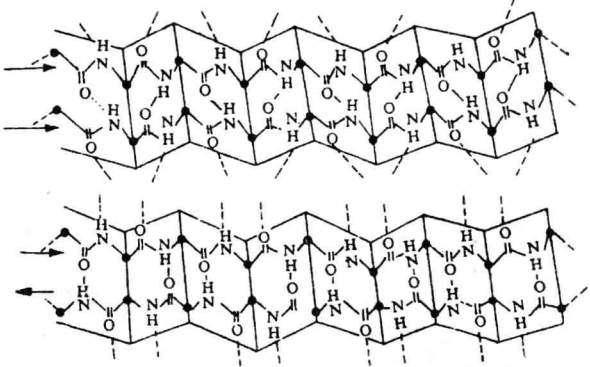


图 3-1-4 β -折叠层结构示意图

上：顺向平行；下：逆向平行；小黑球： α -碳原子

2. 蛋白质的三级结构 每一条多肽链中，各个二级结构的空间的排布方式及有关侧链基团之间的相互作用关系，称为蛋白质的三级结构。换言之，蛋白质的三级结构系指每一条多肽链内所有原子的空间排布，包括整条多肽链分子内的主链、侧链构象的全部内容。例如图 2-5 所示的核糖核酸酶构象亦即核糖核酸酶的三级结构。稳定和维系三级结构的重要因素是侧链基团的相互作用，有氢键、盐键、疏水作用等非共价键和由两个半胱氨酸巯基共价结合而成的二硫键(图 3-1-6)。

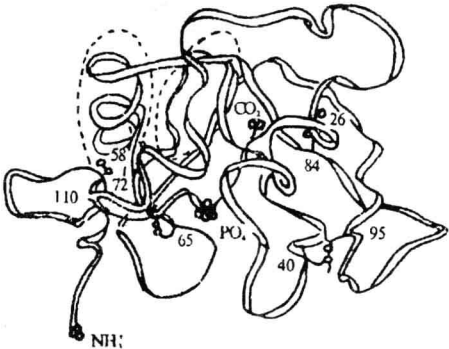


图 3-1-5 牛胰核糖核酸酶的三级结构

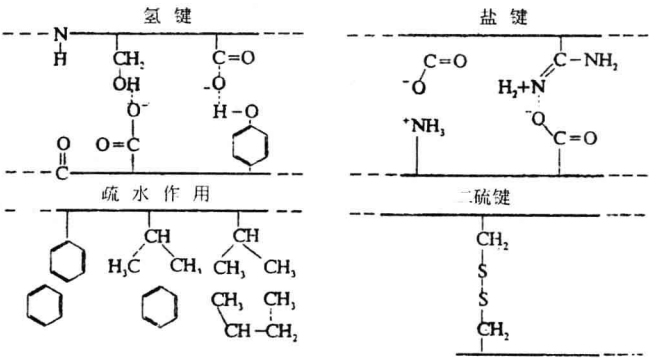


图 3-1-6 稳定和维系蛋白质三级结构的键

三级结构对于蛋白质的分子形状及其功能活性部位的形成起重要作用，通过三级结构的

形成, 可将肽链中某些局部的几个二级结构汇集在一起。形成特异的结构域。这种区域大多形成“口袋”或“洞穴”状, 袋或穴的核心部分多为疏水氨基酸构成, 结合蛋白质的辅基常镶嵌在其中, 这种结构域多半是蛋白质的活性部位。有的蛋白质分子中只有一个特异的结构域, 有的则有多个结构域。最近, 在很多蛋白质分子中发现有两段 β -折叠之间通过一段 α -螺旋相连而形成的球状结构, 以及多个 α -螺旋形成的螺旋束, 或三个二硫键将肽链连接成的三环状结构等, 此种结构域与功能活性有密切关系。

3. 蛋白质的四级结构 有的蛋白质分子由两条以上具有独立三级结构的肽链通过非共价键相连聚合而成, 其中每一条肽链称为一个亚基或亚单位(subunit)。各亚基在蛋白质分子内的空间排布及相互接触关系称为蛋白质的四级结构。具有四级结构的蛋白质, 其几个亚基的结构可以相同, 也可以不同。如红细胞内的血红蛋白(hemoglobin Hb)是由4个亚基聚合而成的, 4个亚基两两相同, 即含两个 α 和两个 β 亚基, 在一定条件下, 这种蛋白质分子可以解聚成单个亚基, 亚基的聚合或解聚对某些蛋白质具有调节活性的作用。有的蛋白质虽由两条以上肽链构成, 但几条肽链之间是通过共价键(如二硫键)连接的, 这种结构不属于四级结构, 如前面提到过的胰岛素就是一例。

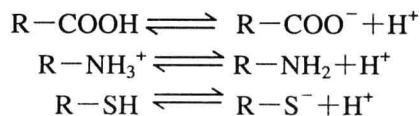
第二节 蛋白质结构与特性的关系

任何一种化学物质所表现的特性都是由它的结构决定的。蛋白质分子的一系列理化特性都和它的组分及结构密切相关。换言之, 蛋白质分子的特性就是其结构中各种特殊化学基团特性的总和。蛋白质的主要理化特性包括: 两性解离、高分子性质、光吸收及呈色反应等。下面着重讨论蛋白质的两性解离及高分子性质等与蛋白质结构的关系。

一、蛋白质的两性解离特性与结构的关系

蛋白质具有两性解离特性, 各种蛋白质均有特定的等电点, 在电场下各有其电泳行为, 蛋白质还可在溶液中起缓冲酸、碱的作用。

如前所述, 蛋白质分子是由不同数量的20种氨基酸构成的, 其多肽链两端有游离的 α -氨基及 α -羧基, 链中氨基酸侧链上还有一些可解离的基团, 如谷氨酸、天冬氨酸的非 α -羧基、赖氨酸的非 α -氨基、精氨酸的胍基、组氨酸的咪唑基、酪氨酸的酚羟基和胱氨酸的巯基等。通常我们把能够解离出 H^+ 的基团称做酸性基团(如 $R-COOH$ 、 $R-SH$ 等), 把能够结合 H^+ 的基团称做碱性基团(如 $R-NH_2$ 等), 或者把结合了 H^+ 的基团(如 $R-COOH$ 、 $R-NH_2^{2+}$ 、 $R-SH$ 等)都看作弱酸基团, 而把解离了 H^+ 的基团, (如 $R-COO^-$ 、 $R-NH_2$ 、 $R-S^-$ 等)看成弱碱基团, 在不同 H^+ 浓度下, 它们能解离或结合 H^+ , 并达到平衡。



由于这些基团的 pK 不同, 即在一定 $[H^+]$ 下, 解离或结合 H^+ 的能力不同, 这就使蛋白质分子显示出两性解离的性质, 并能在溶液中起缓冲酸、碱的作用。例如血红蛋白及血浆蛋白均可以其两性解离的特性对酸、碱进行缓冲。

我们还可看出: 在介质中 $[H^+]$ 低的情况下, 蛋白质分子中的酸性基团解离出 H^+ 后, 可

使分子表面所带负电荷增加(例如 $R-COOH \rightarrow R-CO^-$), 或使正电荷减少(例如 $R-NH^{3+} \rightarrow R-NH_2$); 反之, 在介质中 $[H^+]$ 高的情况下, 蛋白质分子中的碱性基团结合 H^+ 后, 可使蛋白质分子所带负电荷减少(如 $R-COO^- + H^+ \rightarrow R-COOH$), 或正电荷增加(如 $R-NH_2 + H^+ \rightarrow R-NH^{3+}$)。换言之, 蛋白质在溶液中的解离和荷电状态是受介质中 $[H^+]$ 影响的, 因此, 调节溶液的 pH 值, 使某一蛋白质分子所带正负电荷相等时, 溶液的 pH 值被称做该蛋白质的等电点(pI)。

由于各种蛋白质的一级结构不同, 其所含酸性、碱性氨基酸的数量也不一样, 因此各种蛋白质的 pI 也不相同, 如将混合蛋白质的溶液调至一定 pH, 由于其中各蛋白质的 pI 不同, 它们所带净电荷的性质(正或负)或电荷量也就不同。利用这一特性, 可将混合蛋白质溶液点样于适用的支持物(如滤纸、醋酸纤维素薄膜等)上, 将它置于电场中, 其中的蛋白质分子就能向与其所带电荷相反的电极方向泳动, 此法称为电泳。几种蛋白质所带净电荷性质相同时, 泳动方向虽然一致, 但因各蛋白质所带电荷量不等, 再加上分子大小不同等其它因素, 其泳动速度就可能不一样, 这样就能通过电泳法将混合蛋白质分离开来。

二、蛋白质的亲水特性与结构的关系

存在于体液内的蛋白质大多能溶于水或稀盐溶液。蛋白质的这种亲水特性, 即蛋白质大分子能稳定地分散在水中, 主要靠两个因素: 水膜(水化层)和电荷。水溶性蛋白质的分子大多呈球状, 其分子中的疏水基团大多藉疏水作用聚合并掩藏在分子内部, 而亲水基团多分布在分子表面, 亲水基团具有极性, 能与周围水分子结合, 使蛋白质分子表面有一层水膜; 又由于亲水基团大都能解离或能结合 H^+ , 故使蛋白质分子表面带有一定净电荷, 水膜和电荷能防止蛋白质分子间因碰撞而互相连接成更大的颗粒, 从而保持蛋白质溶液的稳定性。反之, 当人们需要将蛋白质从溶液中沉淀出来时, 就可采取一定措施破坏其水膜、中和其电荷。例如, 加一定量的中性盐(如硫酸铵等)入蛋白质溶液中, 可夺取其水膜, 降低其溶解度(盐析法); 或加入一定量的有机溶剂, 以降低蛋白质的介电常数, 亦可降低其溶解度(有机溶剂法); 或用缓冲溶液将溶液调至某蛋白质的等电点, 使其分子不带有净电荷, 其溶解度亦降低。

为使所需的某种蛋白质从溶液中沉降出来, 常将上述方法联合并用: 例如先将溶液 pH 调至所需蛋白质的等电点, 再用盐析法夺取水膜, 或将盐析法和有机溶剂法并用, 亦有利于蛋白质沉淀。为得到保持生物活性的蛋白质, 采用以上方法沉淀蛋白质时, 应在低温下尽快完成。此时分离出的蛋白质, 其亲水性(能再溶于水)等理化性质和生物活性仍然保持, 即所得蛋白质仍未改变其天然特性。以上措施是常用于分离、纯化蛋白质的有效方法。

三、蛋白质的变性与结构的关系

在某些物理因素(加热、高压、超声波、紫外线及强烈震荡等)或化学因素(强酸、强碱、脲、有机溶剂和重金属盐等)的作用下, 蛋白质分子内部的非共价键断裂, 天然构象被破坏, 从而引起理化性质改变、生物活性丧失, 这种现象称为蛋白质变性, 能引起蛋白质变性的化学试剂称为变性剂。

最早对蛋白质变性本质作出解释的是我国生物化学家吴宪教授, 他早在 1931 年即指出蛋白质变性就是它的肽链从卷曲至伸展的过程。以后几十年的研究都证明吴宪的说法是正确的。蛋白质变性后, 分子内肽键并未断裂, 一级结构仍未变化, 只是空间结构发生了变化, 原先掩藏在分子内部的疏水基团暴露在分子表面, 而原在表面的一些亲水基团却被遮掩起来, 这就使其失去水膜而易于沉降。如果蛋白质既已变性, 溶液的 pH 仍与其 pI 相距甚远时,

水膜虽已被破坏，分子表面仍带有净电荷，此时蛋白质仍不易沉降。例如，煮沸后的牛奶，其中的酪蛋白已变性，便并不沉淀；酸牛奶的 pH 已接近有关蛋白质的 pI，一旦煮开使蛋白质变性，蛋白质即结絮沉降出来。结合上述沉降特性，可见沉降出的蛋白质不一定变性，而变性蛋白质并不一定沉降。临床上常常利用加热或某些化学试剂使病原微生物的蛋白质变性，从而达到消毒的目的，在分离、纯化或保存活性蛋白质制剂时，又应采取防止蛋白质变性的措施，这些都是蛋白质变性原理在医学上应用的实例。此外，蛋白质变性后，肽链构象由卷曲变为伸展，使肽键暴露，易被酶水解，这就是熟食比生食容易消化的原因。

大多数蛋白质变性后，不能再恢复其天然状态，有些蛋白质变性后，如设法将变性剂除去，该变性蛋白质尚能恢复其活性，这称为蛋白质复性。例如，用脲(变性剂)和 β -巯基乙醇(破坏双硫键)作用于核糖核酸酶，可使此酶的天然构象破坏而变性；去除变性剂后，它又可慢慢恢复天然构象和功能，这称为变性蛋白质的复性。可见蛋白质的变性并非绝对不可逆，变性蛋白质是否能复性，一方面可能与变性程度的轻重有关，另一方面可能还有一些复性条件尚未被掌握。

四、蛋白质的其它特性与结构的关系

除了以上讨论过的性质外，蛋白质还具有高分子化合物的其它特性：蛋白质的水溶液粘度较大，分子扩散速度较慢，不能透过半透膜。粘度和扩散速度与分子量大小和分子结构的不对称程度相关：分子量愈大、不对称程度愈大的蛋白质，其粘度愈大，扩散速度愈小。由于不同蛋白质的分子结构不同，这些性质也各不相同，故粘度和扩散速度也是各种蛋白质的特征性常数。蛋白质变性后，由于天然有规律的构象被破坏，不对称程度增加，所以变性蛋白质的粘度也增加。由于蛋白质大分子不能透过半透膜，当某蛋白质溶液中混杂有小分子物质时，可将此溶液装于半透膜做成的袋(称透析袋)内、扎好袋口，将袋置于蒸馏水(或稀盐溶液)中，膜内的小分子杂质即可透过半透膜而与留在袋内的蛋白质分离开来，这种方法称透析。此法也是生化实验中常用于纯化大分子物质的一种方法。

此外，蛋白质的特殊吸光性质和显色反应等性质都和它的结构相关。例如，蛋白质分子中含有色氨酸及酪氨酸等残基，这些氨基酸侧链基团能特异地吸收紫外光，故蛋白质溶液在波长 280nm 处有一最大吸收峰，可利用此特性，以紫外分光光度计来测定溶液中的蛋白质含量。单纯蛋白质本身是无色的，但其组成氨基酸中的各种特殊基团可以和有关试剂呈现一定的颜色反应，这些反应常被用于蛋白质的定性、定量分析。例如，蛋白质分子中的游离 α -氨基能与茚三酮生成紫色化合物，肽键能与碱性铜溶液生成蓝色络合物等。可见，蛋白质的一系列化学特性都是由其结构决定的。

第三节 蛋白质的分类

蛋白质的结构复杂，种类繁多，分类方法也有多种：

一、按组成分类

根据蛋白质分子的组成特点，可将蛋白质分为单纯蛋白质和结合蛋白质两大类。

(一) 单纯蛋白质

分子组成中，除氨基酸外再无别的组分的蛋白质称为单纯蛋白质。这类蛋白质又可根据

其来源及物理、化学性质分为若干种，见表 3-1-2。

表 3-1-2 单纯蛋白质的分类及主要理化性质

名 称	水溶性	热凝固	分 布
清蛋白	溶	凝	广泛分布于动植物组织
真球蛋白	不溶	凝	同上
拟球蛋白	溶	凝	同上
谷蛋白	不溶	不凝	谷类的种子
醇蛋白	不溶	不凝	同上
精蛋白	溶	不凝	实际是核蛋白的一部分
硬蛋白	不溶	不凝	作为构造蛋白广泛存在
组蛋白	溶	不凝	实际是核蛋白的一部分

(二) 结合蛋白质

结合蛋白质是由单纯蛋白质和其它化合物结合构成，被结合的其它化合物通常称为结合蛋白质的非蛋白部分，也称为结合蛋白质的辅基。结合蛋白质又可按其非蛋白部分的不同而分为核蛋白(含核酸)、糖蛋白(含多糖)、脂蛋白(含脂类)、磷蛋白(含磷酸)、金属蛋白(含金属)及色蛋白(含色素，如血红蛋白含血红素)等。

二、按分子形状分类

根据分子形状的不同，可将蛋白质分为球状蛋白质和纤维状蛋白质两大类：

(一) 球状蛋白质

这类蛋白质分子的长轴与短轴相差不多，即整个分子盘曲呈球形或椭圆形。如胰岛素、血红蛋白、肌红蛋白以及多种溶解于胞液或体液中的蛋白质多属球状蛋白质。

(二) 纤维状蛋白质

这类蛋白质的分子构象多呈长纤维形，它们多是由几条多肽链绞合成麻花状的长纤维。其分子的长、短轴相差较悬殊，一般长轴比短轴的长度长 5 倍以上。这类蛋白质大多难溶于水，所构成的长纤维具有韧性，如毛发、指甲中的角蛋白，皮肤、骨、牙和结缔组织中的胶原蛋白和弹性蛋白等。这类蛋白质多属结构蛋白质，主要起支持作用，它们的更新较慢。

三、按功能分类

根据蛋白质的主要功能可将蛋白质分为活性蛋白质和非活性蛋白质两大类。属于活性蛋白质的有：酶、蛋白质激素、运输和贮存蛋白质、运动蛋白质和受体蛋白质等；属于非活性蛋白质的有角蛋白、胶原蛋白等。

第四节 蛋白质的功能

蛋白质是生物体内最重要的大分子物质之一。在所有生物细胞、组织中,蛋白质是除了水之外含量最大和最基本的成分。在人体内,除了贮存三脂酰甘油较多的脂肪组织外,其余各组织中蛋白质含量都占组织干重的一半以上。即使体内起支持作用的骨组织,其中虽含大量无机盐类,但其结构中的基本成分仍然是蛋白质(无机盐结晶有机地和胶原蛋白结合而存在)。各种组织、细胞是进行物质代谢等生命活动的基本场所。其中蛋白质作为基本构成要素的作用是不能由其它物质代替的。可以认为,没有蛋白质就不会有细胞、组织,更不会有生命活动。在生命活动中,蛋白质本身也要不断地更新,故机体必须从外界环境中摄取优质和足量的蛋白质,才能满足细胞内蛋白质更新及组织修补的需要。这对于正在生长、发育的机体尤为重要。现按组织细胞中的蛋白质和血浆蛋白质两部分将其主要功能分述于下。

一、组织细胞中主要蛋白质的功能

人体各组织、细胞中存在着多种蛋白质,它们的性质和功能各异。归纳起来,这些蛋白质的主要功能有以下几个方面:

(一) 催化和调控作用

体内物质代谢中的一系列化学反应几乎都是由酶催化的。目前已知的酶都是蛋白质,可见蛋白质在物质代谢中起着重要的催化作用。

人体内全身各细胞所含基因组虽相同,但不同器官、组织或不同时期基因的表达都受到严格的调控。参与基因调控的蛋白质有组蛋白、非组蛋白、阻遏蛋白、基因激活蛋白、多种生长因子和蛋白类激素等。还有一些蛋白质参与细胞间信息传递。因此,整体内各组织细胞各种代谢的进行及协调,都与蛋白质的调控功能密切相关。

(二) 在协调运动中的作用

肌肉收缩是一种协调运动,人体生理功能离不开肌肉的收缩:即使在安静时,循环(心、血管内的肌肉)、呼吸(膈肌等)、消化(消化道平滑肌)、排泄(括约肌等)及体姿的维持(有关肌肉)等重要功能都与肌肉收缩密切相关,剧烈运动时则更不待言。肌肉收缩是由肌肉中多种蛋白质组装成的粗丝、细丝来完成的。从微观上看,细胞内微丝、微管的活动、精子的运动等都与有关蛋白质的作用有关。

(三) 在运输及贮存中的作用

蛋白质在体内物质运输和贮存中起重要作用。例如,全身各组织细胞时刻不能缺少的氧分子,就是靠血红蛋白运输的;氧在肌肉组织中的贮存靠肌红蛋白来完成。铁在细胞内需与铁蛋白结合才能贮存。

(四) 在识别、防御和神经传导中的作用

体内各种传递信息的信使需与特异的受体相互识别、结合才能将信息传递至有关细胞内,受体多为蛋白质,可见蛋白质在信息传递中起重要作用。机体合成的抗体蛋白在对外源性蛋白质的识别与结合,在抗御外来侵袭中起着十分重要的作用。神经细胞对特异刺激起一定的反应,需要有特异的受体蛋白质的参与。如视网膜细胞中存在的受体蛋白质,在感光 and 视觉传导中起媒介作用;神经细胞连接处的特异受体蛋白在接受神经递质的作用后,可引起神经冲动的传递,可见蛋白质在神经传导中有着极重要的作用。

除了以上各种重要功能之外,特殊组织的某些特异蛋白质起着特定的作用。例如,皮肤及骨骼等组织中含量较大的胶原蛋白,主要起机械支持作用;血浆中的多种蛋白质各起特定的作用(下面另题叙述)。

二、血浆蛋白质的主要功能

血液除去血细胞等有形成分后的部分称为血浆。血浆是很多种蛋白质和小分子物质的混合水溶液,如用醋酸纤维薄膜电泳可将血浆蛋白质分为清蛋白(又称白蛋白)、 α_1 球蛋白、 α_2 球蛋白、 β 球蛋白、 γ 球蛋白和纤维蛋白原等,各组分实际上仍是多种蛋白质的混合物。随着分离技术的提高,目前用分辨率更高的电泳法(如聚丙烯酰胺凝胶电泳和免疫电泳等)能分离出更多的血浆蛋白组分,已分离纯化的有200多种,有些蛋白质含量甚微,其结构与功能多不清楚,现将血浆蛋白质的主要功能归纳如下:

(一) 对pH的缓冲和胶渗压的维持

前面已讨论过蛋白质具有两性解离特性和对酸碱进行缓冲的作用。血浆蛋白质的pI大多在pH4—7.3之间,它们中带负电荷的离子(Pr^-)及未解离的分子(HPr)组成缓冲对,参与对血浆正常pH(7.35~7.45)的维持。

血浆胶体渗透压(胶渗压)的维持对于血管与组织间水分及物质的交换起重要作用。胶渗压是使组织间液从毛细血管静脉端渗回血管内的主要力量。如血浆胶渗压下降,可引起水分过多地滞留在组织间隙而出现水肿(如营养不良性水肿)。血浆胶渗压的大小取决于其中各种蛋白质分子数的多少。血浆蛋白质中,清蛋白的浓度最大(3.8~4.8g/dl),且其分子量较小(约为66000),故其分子数最多,所以,它在维持正常血浆胶渗压方面起主要作用(血浆胶渗压的75%~80%靠清蛋白维持)。清蛋白是肝细胞合成、分泌入血的,故血浆清蛋白的含量也可反映部分肝脏功能及机体的营养状况。

(二) 对多种物质的运输作用

很多极性低的物质和一些金属离子因不易溶于水,它们在血浆内需以蛋白质作载体才能运输。以清蛋白作为载体运输的物质有脂肪酸、胆红素、甲状腺素、肾上腺素、视黄醇、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 及一些难溶于水的药物(如毛地黄苷、巴比妥、阿司匹林等);与血浆球蛋白结合而运输的物质有甲状腺素、肾上腺皮质激素、磷脂、三脂酰甘油、胆固醇及其酯、脂溶性维生素和 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等。缚珠蛋白也是一种球蛋白,它能与逸入血浆中的血红蛋白结合,并将血红蛋白运至肝脏。

(三) 血浆酶类的催化作用

血浆中存在着多种酶,它们都是在其它组织细胞中合成后分泌或逸入血浆的。根据来源和作用可将血浆酶分为三类:

1. 胞内酶 这类酶属于各组织细胞固有的酶,正常时血浆中含量甚微,只在有关组织的细胞通透性增高或胞膜破坏时才进入血浆。表现出酶活性增高;临床上,于肝炎初期测定的氨基转移酶就属于此例。

2. 外分泌酶 这类酶为外分泌腺所分泌,正常时只有极微量逸入血浆,当有关腺体功能异常时,它们在血浆中的量可发生明显变化。例如,在胰腺炎时,血浆中淀粉酶活性可明显升高。以上两类酶多与血浆正常功能无关。

3. 血浆功能性酶 这类酶与血浆正常功能密切相关,如凝血系统及纤维蛋白溶解系统