

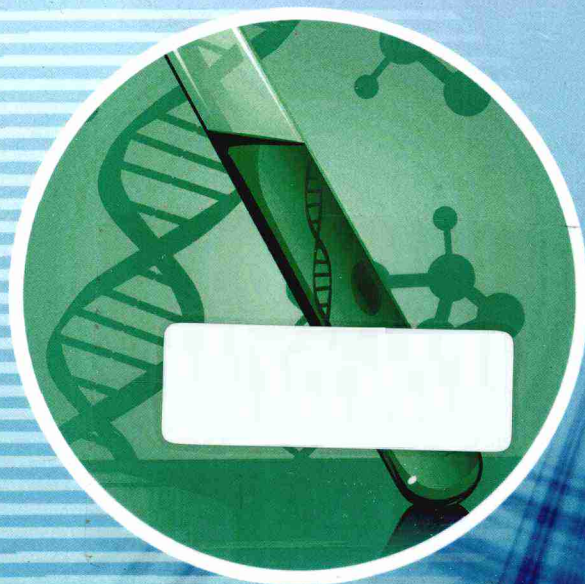


国家精品课程教材
中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、
检验、护理、法医等专业使用

生物化学

◎马文丽 主编



科学出版社



生物化学

100



国家精品课程教材
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、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

生物化学

主 编 马文丽
副主编 德 伟 汤其群
编 者 (以姓氏笔画为序)

万福生 南昌大学
马文丽 南方医科大学
马灵筠 河南科技大学
田余祥 大连医科大学
白 怀 四川大学
吕社民 西安交通大学
朱月春 昆明医科大学
关一夫 中国医科大学
汤其群 复旦大学
杨成君 吉林大学
李恩民 汕头大学

何凤田 第三军医大学
宋高臣 牡丹江医学院
林德馨 福建医科大学
周凌云 哈尔滨医科大学
倪菊华 北京大学
高 旭 哈尔滨医科大学
高国全 中山大学
唐旭东 广东医学院
黄 瑾 石河子大学
佳炳华 第二军医大学
伟 南京医科大学

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

生物化学是高等医学教育重要基础课程之一。本书为适应我国高等医学教育本科教学及精品课程建设的需要,由全国多所高等医学院校的22位知名教授编写。本教材由二十三章组成,内容包括蛋白质、核酸、糖复合物、酶的结构与功能、维生素与无机物代谢;糖、脂类、蛋白质、核苷酸的代谢,以及生物氧化、物质代谢整合和调节;DNA、RNA、蛋白质的生物合成,基因表达的调控,细胞信号传导、癌基因与抑癌基因、血液生物化学、肝的生物化学,常用分子生物学技术和基因工程、基因诊断与基因治疗、医学生物信息学基础知识等。

本教材提供医学院校本科教学使用,内容编排上除介绍基本理论、基本知识、基本技能外,尽可能包含了相关领域的前沿进展,同时密切结合临床问题,以适应当前对医学人才培养的需要。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学 / 马文丽主编. —北京:科学出版社,2012.6

国家精品课程教材·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 978-7-03-034386-4

I. 生… II. 马… III. 生物化学-医学院校-教材 IV. Q5

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第102575号

责任编辑:朱 华 秦致中 / 责任校对:包志虹

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

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>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年7月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2012年7月第一次印刷 印张:25 1/2

字数:838 000

定价:69.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

生物化学是生命科学发展的基础。现代医药、食品、农业、环境科学等领域都是以生物化学理论为依据。坚实的生物化学理论基础,是学生掌握相关专业知识以及科研人员从事研究工作所必需。

生物化学是高等医学教育重要的专业基础课程之一。本教材作为全国高等医药院校生物化学五年制本科规划教材,及国家精品课程教材,由中国科学院教材建设专家委员会组织编写,全国十余所医学院校的 22 位在教学和科学研究上卓有成就的教授共同编著完成。

在本书的编写过程中,我们根据多年的教学实践和各院校教学中的经验体会,对教材的体例、格式和内容的编排进行了充分的讨论,与以往的教材进行了比较,力求使这本教材适用于现代医学生培养的要求。本书内容定位准确、系统,语言流畅简练,图文并茂、深入浅出。在对学生进行基础理论、基本知识和基本技能训练的同时,重视生化理论与临床知识的紧密结合,可使医学生在学习理论知识的同时对临床知识有初步的认识。内容编排上注重知识的更新,引入了医学分子生物学领域的前沿进展,培养学生的创新意识和创新能力。

本教材由 23 章组成,内容包括蛋白质、核酸、糖复合物、酶的结构与功能,维生素与无机物代谢,糖、脂类、蛋白质、核苷酸的代谢,以及生物氧化、物质代谢整合和调节,DNA、RNA、蛋白质的生物合成,基因表达的调控,细胞信号传导,癌基因与抑癌基因,血液生物化学、肝的生物化学,常用分子生物学技术和基因工程、基因诊断与基因治疗、医学生物信息学基础知识等。为便于学生学习,每章后均附有小结。

随着分子生物学技术的快速发展,生物信息学技术在人类疾病与功能基因的发现与识别、基因与蛋白质的表达与功能研究方面都发挥着关键的作用。面对人类基因组计划所产生的庞大的分子生物学信息,生物信息学的重要性将越来越突出,它无疑将会为生命科学的研究带来革命性的变革,医学的模式将会发生重大的改变。为适应这一趋势,本书特增加了医学生物信息学一章,包括基因组学、蛋白质组学及代谢组学、生物芯片技术、生物信息学分析与医药应用。

本书读者对象定位于高等医学院校五年制本科生及临床医生,主要作为医学及医学相关专业本科生的生物化学必修课教材,同时可以供其他院校有关专业和医学专科学校的师生参考。

本教材由马文丽主编,德伟、汤其群副主编。参加编写的教师有:关一夫(第二章)、高国全(第三章)、杨成君(第五章)、马灵筠(第六章)、万福生(第七章)、朱月春(第八章)、田余祥(第十章)、吕社民(第十一章)、林德馨(第十二章)、唐旭东(第十三章)、黄瑾(第十四章)、宋高臣(第十五章)、李恩民(第十六章)、白怀(第十七章)、高旭/周凌云(第十八章)、倪菊华(第十九章)、焦炳华(第二十章)、何凤田(第二十二章)。

本书在编写过程中,得到了中国科学院和科学出版社有关领导和编辑的鼎力支持和帮助,得到了各参编学校的支持与鼓励,在此一并表示感谢。

限于编者的水平关系,书中难免存在不妥之处,敬请同行专家、使用本教材的师生批评指正。

马文丽

2012 年 4 月于广州

目 录

第一章 绪论	(1)	第二节 生物氧化过程中水和 ATP 的生成	(120)
第二章 蛋白质的结构与功能	(3)	第三节 氧化应激与疾病	(129)
第一节 蛋白质的分子组成	(3)	第九章 脂类代谢	(134)
第二节 蛋白质的分子结构	(6)	第一节 脂肪酸的命名及分类	(134)
第三节 蛋白质的生物学功能	(11)	第二节 脂类的消化与吸收	(136)
第四节 蛋白质的理化性质	(15)	第三节 甘油三酯代谢	(137)
第五节 蛋白质的分离和纯化	(17)	第四节 磷脂代谢	(148)
第六节 蛋白质的序列分析和结构分析	(21)	第五节 胆固醇代谢	(151)
第三章 核酸的结构与功能	(24)	第六节 血浆脂蛋白代谢	(154)
第一节 核酸的分子组成	(24)	第十章 蛋白质分解代谢	(160)
第二节 DNA 的结构与功能	(26)	第一节 蛋白质的营养作用	(160)
第三节 RNA 的结构与功能	(29)	第二节 食物蛋白质的消化、吸收与腐败	(161)
第四节 核酸的理化性质	(32)	第三节 体内蛋白质的降解	(164)
第五节 核酸酶	(34)	第四节 氨基酸的一般代谢	(165)
第四章 糖复合物	(36)	第五节 氨的转运与代谢去路	(169)
第一节 糖蛋白	(36)	第六节 某些氨基酸的特殊代谢	(173)
第二节 糖脂	(45)	第十一章 核苷酸代谢	(181)
第三节 蛋白聚糖	(46)	第一节 核酸分解	(181)
第四节 聚糖与人类健康	(48)	第二节 嘌呤核苷酸的合成与分解代谢	(182)
第五章 酶	(51)	第三节 嘧啶核苷酸的合成与分解代谢	(186)
第一节 酶学概论	(51)	第四节 体内核苷酸的相互转化	(188)
第二节 酶的作用机制及酶促反应的特点	(54)	第五节 抗核苷酸代谢物——化疗药物	(189)
第三节 酶促反应的动力学	(59)	第十二章 物质代谢整合和调节	(191)
第四节 酶的活性及调节	(68)	第一节 物质代谢整合及其特点	(191)
第五节 酶在医学上的应用	(70)	第二节 组织器官代谢特点和整合	(193)
第六章 维生素与无机物代谢	(74)	第三节 物质代谢的调节机制	(194)
第一节 脂溶性维生素	(74)	第十三章 DNA 生物合成	(200)
第二节 水溶性维生素	(77)	第一节 DNA 复制的基本规律	(200)
第三节 钙、磷代谢	(84)	第二节 参与 DNA 复制的酶类与蛋白质因子	(202)
第四节 微量元素及镁代谢	(87)	第三节 DNA 复制过程	(208)
第七章 糖代谢	(93)	第四节 反转录	(212)
第一节 概述	(93)	第五节 DNA 损伤(突变)与修复	(214)
第二节 糖的消化吸收及糖代谢概况	(94)	第十四章 RNA 的生物合成	(219)
第三节 糖的无氧酵解	(94)	第一节 参与转录的物质	(219)
第四节 糖的有氧氧化	(98)	第二节 转录过程	(223)
第五节 磷酸戊糖途径	(104)	第三节 真核生物转录后的加工	(226)
第六节 糖原的合成与分解	(106)	第四节 RNA 的复制	(230)
第七节 糖异生	(109)	第十五章 蛋白质的生物合成	(231)
第八节 血糖及其调节	(114)	第一节 蛋白质生物合成体系	(231)
第八章 生物氧化	(118)		
第一节 生物氧化的酶类及 CO ₂ 的生成	(118)		

第二节 蛋白质生物合成过程	(236)	第三节 胆汁酸的代谢	(313)
第三节 蛋白质生物合成后的加工和靶向输送	(242)	第四节 胆色素代谢与黄疸	(317)
第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制 ...	(247)	第二十章 癌基因与抑癌基因	(325)
第十六章 基因表达调控	(251)	第一节 癌基因	(325)
第一节 基因表达调控概论	(251)	第二节 抑癌基因	(327)
第二节 原核基因表达调控	(255)	第三节 癌基因活化/抑癌基因失活	(330)
第三节 真核基因表达调控	(260)	第四节 癌基因/抑癌基因用于肿瘤的预测 与治疗	(332)
第十七章 细胞信号传导	(275)	第二十一章 常用分子生物学技术和基因工程	(334)
第一节 细胞信号传导概论	(275)	第一节 DNA 操作的基本技术	(334)
第二节 受体	(276)	第二节 蛋白质分析技术	(341)
第三节 细胞内主要信号传导途径及相互联系	(277)	第三节 DNA 重组技术	(349)
第四节 细胞信号传导异常与疾病	(295)	第二十二章 基因诊断与基因治疗	(355)
第十八章 血液生物化学	(297)	第一节 基因诊断	(355)
第一节 血液及血浆蛋白质	(297)	第二节 基因治疗	(361)
第二节 红细胞的代谢	(299)	第二十三章 医学生物信息学	(369)
第三节 白细胞代谢	(304)	第一节 基因组学、蛋白质组学及代谢组学	(369)
第十九章 肝的生物化学	(306)	第二节 生物芯片	(375)
第一节 肝在物质代谢中的作用	(306)	第三节 生物信息学分析与医药应用	(377)
第二节 肝的生物转化作用	(308)		
参考文献	(388)		
索引	(389)		

第一章 绪 论

生物化学(biochemistry)即生命的化学,是在分子水平上研究生物体化学组成、体内发生的化学反应和过程的一门科学。生命是物质的一种高级运动形式,核酸和蛋白质是生命的物质基础,生物体内各种物质的化学结构和化学反应过程是生命活动的体现。

近代生物化学的研究始于18世纪对生物体的气体交换作用及一些有机化合物的揭示。到了19世纪,对人体化学组成和某些代谢过程有了一定的认识,如血红蛋白的成功结晶、麦芽糖酶的提纯、细胞色素的发现,以及从无机物合成出尿素、从肝中分离出糖原并证明它可转化为血糖等。19世纪末,酶独立催化作用的发现打开了通向现代生物化学的大门。20世纪生物化学取得了飞速发展,确立了现代生物化学的基本框架。在这期间,生化营养学、生物体的分子组成、物质代谢与能量代谢和代谢调节等均取得了显著成果。

当代生物化学的研究除采用化学的原理和方法外,尚运用物理学的技术方法以揭示组成生物体的物质,特别是生物大分子(biomacromolecule)的结构规律。并且与细胞生物学、分子遗传学等密切联系,研究和阐明生长、分化、遗传、变异、衰老和死亡等基本生命活动的规律。Watson和Crick于1953年提出了DNA分子的双螺旋结构模型,在此基础上形成了遗传信息传递的“中心法则”,从而奠定了现代分子生物学(molecular biology)的基础,开创了生物化学的分子生物学时代。分子生物学主要的研究内容为探讨不同生物体所含基因的结构、复制和表达,以及基因产物——蛋白质或RNA的结构、相互作用以及生理功能,以此了解不同生命形式特殊规律的化学和物理的基础。20世纪70年代出现的DNA重组技术不仅使人们用微生物生产人类所需的蛋白质和改造生物物种成为可能。而且在此基础上,衍化出的转基因技术、基因剔除技术及基因芯片技术等更大地开阔了人们有关基因研究的视野。20世纪80年代发明的聚合酶链反应(PCR)技术一经人们掌握,即表现出广阔的应用前景。这一系列辉煌成就,将生物化学和分子生物学大大地向前推进,而基因诊断和基因治疗技术又将给人类对疾病的认识与根治带来一场新的革命。1990年开始的人类基因组计划(human genome project, HGP)已完成了对人类基因组的测序工作。这一工程的完成标志着人类生命科学的发展进入了一个新的纪元,为人类破解生命之谜奠定了坚实的基础。继之而来的后基因组计划,包括蛋白质组计划,将进一步在生命本质的更深层次上探讨与发现生命活动的规律,以及重要生理与病理现象的本质。可见,当今生物化学与分子生物学不能截然分割,后者是前者深入发展的结果。总之,生物化学与分子生物学是在分子水平上研究生命奥秘的学科,代表当前生命科学的主流和发展趋势。

我国科学家对近代生物化学的发展也做出了很大的贡献,生物化学家吴宪首创了血滤液的制备和血糖测定法,提出了蛋白质的变性学说。1965年我国科学家首先人工合成了具有生物活性的牛胰岛素,后来又合成了酵母丙氨酸-tRNA。1971年,我国科学家屠呦呦首次创制新型抗疟药——青蒿素和双氢青蒿素,挽救了全球特别是发展中国家的数百万人的生命。2000年我国生物化学工作者出色地完成了人类基因组计划中1%的测序工作,为世界人类基因组计划的完成贡献了力量。2002年,我国的生物化学工作者又率先完成了水稻的基因组精细图,为水稻的育种和防病奠定基因基础。目前,我国在生物化学的诸多领域均已达到了国际先进水平,并与全世界其他国家一道,为人类的生命科学研究做出应有的贡献。

生物化学的主要内容包括生物体的化学组成、生物分子的结构与功能;物质代谢、能量代谢、信号转导、遗传信息传递和自我复制等生命过程的化学本质。

一、生物体的化学组成、分子结构及其功能

在研究生命形式时,首先要了解生物体的化学组成,测定其含量和分布。这是生物化学发展的开始阶段的工作。现知生物体是由多种化学元素组成的,其中C、H、O和N四种元素的含量占活细胞量的99%以上。各种元素进而构成约30种的小分子化合物,如氨基酸、核苷酸、单糖、脂肪酸等,这些小分子化合物可以构成生物大分子。当前研究的重点为生物大分子的结构与功能,特别是蛋白质和核酸,二者是生命的基础物质,对生命活动起着关键性的作用。蛋白质是生命活动的物质基础。核酸是生命遗传信息储存、传递与个体生命发生的物质基础。这些生物大分子在体内有序地运转,执行其特定的功能,从而构成特定的生命现象。研究这

些生物大分子具有重要的理论意义和实践意义。无机元素在体内也有其独特的地位,许多无机元素和蛋白质、酶、核酸结合而发挥其作用,无机元素还参与体内物质代谢、能量代谢和信息的传递与调控。

二、物质代谢、能量代谢及代谢调节

新陈代谢(metabolism)是研究机体如何消化、吸收外界物质,用于塑造细胞本身和为细胞的各种生命活动提供所需要的物质和能量,又如何不断更新自身的组成,将其转化为代谢产物。可见,新陈代谢是生命的基本特征,生物体一方面需要与外界环境进行物质交换,同时在体内进行各种代谢变化,以维持其内环境的相对稳定,通过代谢变化将摄入营养物中储存的能量释放出来,供机体活动所需。细胞消耗能量将小分子物质合成为大分子化合物的过程称为合成代谢(anabolism);相反的过程则称为分解代谢(catabolism)。合成代谢与分解代谢是新陈代谢相辅相成的两个方面,是生物化学重要的研究内容之一。要维持体内错综复杂代谢途径有序地进行,需要有严格的调节机制。细胞内存在的各种信号转导系统则是机体重要的调节机制,调节机体的生长、增殖、分化、衰老等生命过程。

三、基因的复制、表达及调控

自我复制是生命过程的又一基本特征。遗传信息传递的“中心法则”是分子生物学的中心法则。DNA是储存遗传信息的物质,通过复制(replication),可形成结构完全相同的两个拷贝,将其遗传信息真实地传给后代。基因是DNA分子中可表达的功能片段,基因的储存、传递使生命得以延续,基因的遗传、变异与表达赋予生命多姿多彩的特色。此部分重点研究基因各片段在染色体中的定位、核苷酸的排列顺序及其功能,DNA复制、RNA转录和蛋白质生物合成过程。上述过程涉及生物的生长、分化、遗传、变异、衰老及死亡等生命过程,体内存在着一整套严密的调控机制,包括一些生物大分子的相互作用,如蛋白质与蛋白质、蛋白质与核酸、核酸与核酸间的作用。这将为解开生命之谜奠定坚实的基础。

四、生物化学技术

生物化学的一切成果均建立在严谨的科学实验基础之上。这些技术包括生物大分子的提取、纯化与检测技术,生物大分子组成成分的序列分析和体外合成技术,物质代谢与信号转导的跟踪检测技术,以及基因重组、转基因、基因剔除、基因芯片等基因研究的相关技术等。同时,生物化学技术还融入了其他多学科的知识与技术,作为自己的研究手段。正是这些技术的发展和新技术、新仪器的不断涌现,在加快了生物化学领域发展的同时,也大大地带动了其他学科的发展。在此基础上,随着分子生物学的快速融入,以及计算机科学的快速发展,促进并产生了新的学科——生物信息学(bioinformatics),从而可对生命科学研究形成的大量复杂的数据、资料进行整理、分析、综合,回答研究中发现的新问题。

五、机能生化

机能生化重在研究人体各组织器官的化学组成特点,在分子水平上阐明人体内重要组织器官的新陈代谢特点和与其功能的关系。代谢障碍将造成器官功能的异常,导致疾病的发生。机能生化主要包括内分泌、血液、肝胆生化等。

生物化学是医学的重要基础学科。生物化学与分子生物学的理论和方法已广泛被其他基础医学学科应用,并已形成了许多新的学科分支,如分子免疫学、分子遗传学、分子细胞生物学、分子病理学、分子药理学、分子病毒学等,从而使人们对危害人类健康与生命的许多重大疾病,如遗传性疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷性疾病、心血管疾病、代谢异常性疾病的认识提高到了分子水平。总之,掌握生物化学的基础理论、基本知识和基本技能必将为进一步学习其他生命医学课程奠定坚实的基础。

(马文丽)

第二章 蛋白质的结构与功能

蛋白质(protein)是由氨基酸组成的、具有特定空间构象和生物活性的生物大分子。生物体内的蛋白质含量丰富,结构复杂,分布广泛,种类繁多,功能各异。蛋白质约占人体固体成分的45%,在细胞中可达细胞干重的70%以上。人体内各种各样的酶、抗体、受体、转录因子、基因调控蛋白、多肽激酶等都是蛋白质。蛋白质不仅是细胞组织的结构成分,而且参与生物体的几乎所有生理生化过程。蛋白质在物质代谢和基因表达、催化生物反应、异源物质识别和机体防御、细胞信号转导、构建和协调机体运动等方面,起着不可替代的关键性作用。它与核酸、脂等其他生物分子共同构成了生命的物质基础。

第一节 蛋白质的分子组成

一、氨基酸

氨基酸(amino acid)是组成蛋白质的基本单位。自然界中的氨基酸有300余种,但是组成人体蛋白质的编码氨基酸仅有20种。氨基酸的基本结构是一个氨基、一个羧基、一个氢原子和一个称为侧链的基团(R)共价地连接在一个 α -碳原子上。氨基酸中的 α -碳原子是一个不对称碳原子(除甘氨酸外),因此氨基酸具有旋光异构性,可分为D型和L型两种(图2-1)。D-氨基酸和L-氨基酸是以甘油醛为参考标准来定义的。组成蛋白质的20种氨基酸都是L- α -氨基酸。生物界中的D-氨基酸主要存在于某些细菌产生的抗生素及个别植物的生物碱中。

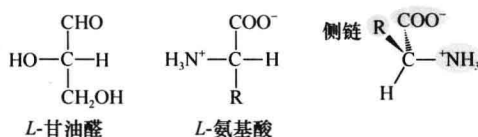


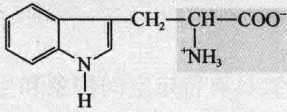
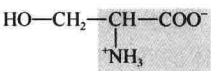
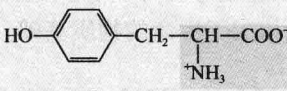
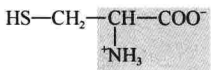
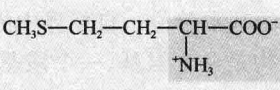
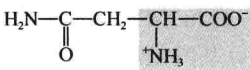
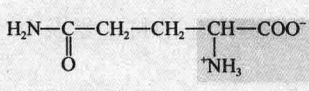
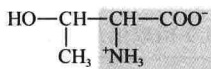
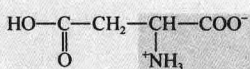
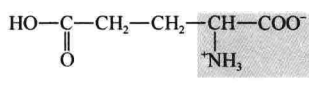
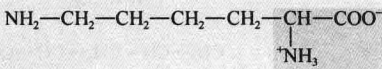
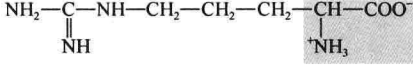
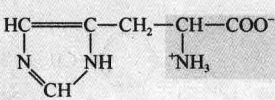
图2-1 L- α -氨基酸通式

根据氨基酸侧链(side chain)的理化性质,可将20种编码氨基酸分为四类(表2-1)。

表2-1 构成蛋白质的20种编码氨基酸

中文名称	英文名称和缩写	结构式	等电点	分子量
非极性疏水性氨基酸				
甘氨酸	Glycine Gly, G	$\text{H}-\text{CH}-\text{COO}^-$ NH_3^+	5.97	77
丙氨酸	Alanine Ala, A	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{COO}^-$ NH_3^+	6.00	89
缬氨酸	Valine Val, V	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^-$ CH_3 NH_3^+	5.96	117
亮氨酸	Leucine Leu, L	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ CH_3 NH_3^+	5.98	131
异亮氨酸	Isoleucine Ile, I	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ CH_3 NH_3^+	6.02	131
苯丙氨酸	Phenylalanine Phe, F	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ NH_3^+	5.48	165
脯氨酸	Proline Pro, P	$\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ CH_2 NH_2 CH_2	6.30	115

续表

中文名称	英文名称和缩写	结构式	等电点	分子量
极性中性氨基酸				
色氨酸	Tryptophan Trp, W		5.89	204
丝氨酸	Serine Ser, S		5.68	105
酪氨酸	Tyrosine Tyr, Y		5.66	181
半胱氨酸	Cysteine Cys, C		5.07	121
蛋氨酸	Methionine Met, M		5.74	149
天冬酰胺	Asparagine Asn, N		5.41	132
谷氨酰胺	Glutamine Gln, Q		5.65	146
苏氨酸	Threonine Thr, T		5.60	119
酸性氨基酸				
天冬氨酸	Aspartic acid Asp, D		2.97	133
谷氨酸	Glutamic acid Glu, E		3.22	147
碱性氨基酸				
赖氨酸	Lysine Lys, K		9.74	146
精氨酸	Arginine Arg, R		10.76	174
组氨酸	Histidine His, H		7.59	155

根据命名规则,确定 α -碳原子后,其他碳原子依次用希腊字母 $\alpha, \beta, \gamma \cdots$ 来标示。因此连接在 α -碳原子上的氨基和羧基分别称为 α -氨基和 α -羧基,以区别侧链上的氨基和羧基。

有 3 种编码氨基酸比较特殊。①甘氨酸的侧链是氢原子。因此,甘氨酸不是手性分子,不具有光学活性。

②脯氨酸侧链上 δ -碳原子与 α -氨基连接构成五元环的结构,使 α -氨基变成为 α -亚氨基。③半胱氨酸的侧链末端是巯基($-\text{SH}$)。二个半胱氨酸的巯基脱氢后可形成一个二硫键(disulfide bond),构成一个胱氨酸(图 2-2)。二硫键在稳定蛋白质空间构象中起着重要的作用。

此外,有些蛋白质中还会含有少数的特殊氨基酸,如胶原蛋白和弹性蛋白含有羟脯氨酸和羟赖氨酸;肌球蛋白和组蛋白含有 6-N-甲基赖氨酸;甲状腺球蛋白含有碘代酪氨酸。这些氨基酸是在蛋白质合成后经修饰生成的,在人体内没有相应的遗传密码。

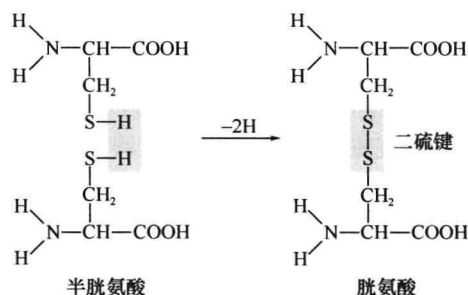


图 2-2 二硫键的形成

二、肽键与肽链

(一) 肽键与肽

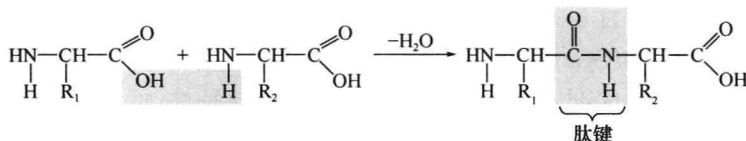


图 2-3 肽键的形成

第三个氨基酸的 α -氨基缩合形成第二个肽键,由此生成了一个有三个氨基酸的肽分子,称为三肽。以此类推,该肽链可以继续从 α -羧基延长为寡肽(具有 10 个以内氨基酸的肽链)和多肽(具有超过 10 氨基酸的肽链)。多肽链中的氨基酸分子因脱水缩合而不同于完整的氨基酸,故称为氨基酸残基(residue)。多肽链中有 α -氨基的一端称为氨基末端(amino terminal)或 N 末端,有 α -羧基的一端称为羧基末端(carboxyl terminal)或 C 末端。多肽链的书写方法是从肽链的 N 末端开始,由左向右,直到 C 末端。肽链的命名也是从 N 末端向 C 末端,例如由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸构成的三肽应称为谷氨酰半胱氨酰甘氨酸,简称谷胱甘肽。从 N 末端起,多肽链上由 α -氮原子, α -碳原子和酰胺 C 原子($\text{N}-\text{C}_\alpha-\text{C}$)构成的重复排列称为肽链的主链或肽链的骨架(backbone)(图 2-4)。

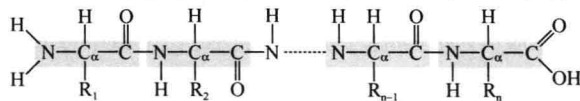


图 2-4 多肽链的通式

(二) 肽键的性质

1925 年, L. Pauling 和 R. B. Corey 利用 X 射线衍射技术分析了肽键中各原子之间的键长与键角,提出了肽单元(peptide unit)的概念。

分析显示肽键的键长为 0.132 nm, 比正常的 $\text{C}-\text{N}$ 单键(0.149 nm)短, 比正常的 $\text{C}=\text{N}$ 双键(0.127 nm)

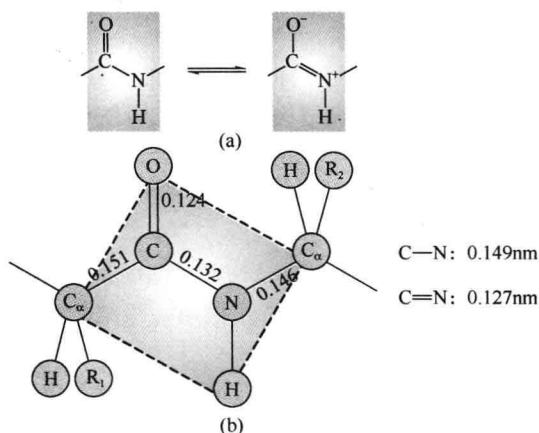


图 2-5 肽键的共振结构(a)和肽键的键长和键角(b)

长, 这表明肽键具有了部分双键的性质。这是由于化学结构的共振相互作用的原因(图 2-5)。围绕肽键的三个化学键键角之和为 360° , 因此组成肽键的 6 个原子, $\text{C}_{\alpha 1}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{N}-\text{H}$ 、 $\text{C}_{\alpha 2}$, 构成了一个平面, 称为肽单元平面或酰胺平面(图 2-5)。X 射线衍射结果证明, 位于肽键两侧的羧基氧和亚氨基氢处在反式构象(anti conformation)上, 并且不能绕肽键自由旋转。

C_α 原子是两个肽平面的联结点。 $\text{N}-\text{C}_\alpha$ 键和 $\text{C}_\alpha-\text{C}$ 键是单键, 肽平面可以绕其自由旋转, 相邻的两个肽平面形成了一个两面角(dihedral angle), 绕 $\text{N}-\text{C}_\alpha$ 键旋转的定义为 φ 角(phi), 绕 $\text{C}_\alpha-\text{C}$ 键旋转的定义为 ψ 角(psi)。肽平面的自由旋转使肽链呈现出了不同的空间构象。

三、生物活性肽

自然界的生物体(动物、植物和微生物)中存在着某些具有重要生物活性的肽,称为生物活性肽(active peptide),它们在神经传导、代谢调节等方面起重要作用。

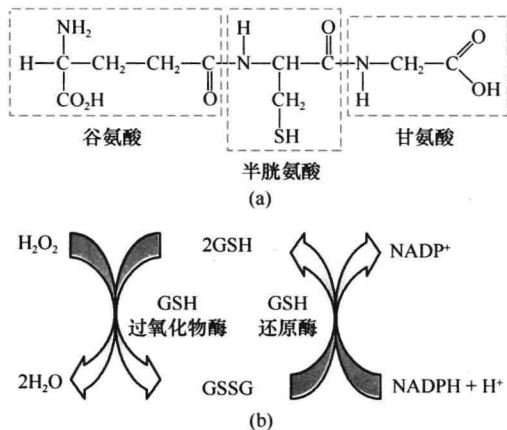


图 2-6 谷胱甘肽(a)和谷胱甘肽的巯基的还原保护作用(b)

1. 谷胱甘肽 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽(图 2-6a),其中半胱氨酸的巯基是谷胱甘肽的主要功能基团。

值得指出的是, GSH 的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,故称为 γ -谷氨酰半胱氨酸。GSH 的巯基具有还原性,是体内重要的还原剂,保护体内的蛋白质或酶分子中巯基免遭氧化,使其处于活性状态。H₂O₂ 是细胞内产生的重要氧化剂,可使蛋白质的巯基氧化破坏其功能,在谷胱甘肽过氧化物酶的催化下可使 H₂O₂ 变成 H₂O,失去氧化性,同时 GSH 被氧化生成氧化型谷胱甘肽(GSSG)(图 2-6b)。GSSG 在谷胱甘肽还原酶催化下,还原成为 GSH。另外 GSH 的巯基还有嗜核特性,可与外源性的嗜电子毒物(如致癌剂或药物等)结合,从而避免这些毒物和 DNA、RNA 及蛋白质结合,保护机体免遭毒物侵害。

2. 多肽类激素及神经肽 生物体内的多种激素属于寡肽或多肽,如催产素(9 肽),加压素(9 肽),促肾上腺皮质激素(39 肽),促甲状腺素释放激素(3 肽)等,它们各有重要的生理功能。促甲状腺素释放激素(TRH)是由谷氨酸、组氨酸和脯氨酸组成的三肽,肽链 N 端的谷氨酸 α -氨基与 γ -羧基脱去 1 分子 H₂O 形成焦谷氨酸(pyroglutamic acid),肽链 C 端的脯氨酸残基酰化成脯氨酰胺。TRH 可促进腺垂体分泌促甲状腺素,维持甲状腺的生长和功能。

神经肽(neuropeptide)是一类在神经传导过程中起信号转导作用的肽类。脑啡肽(5 肽)、 β -内啡肽(31 肽)和强啡肽(17 肽)等属于内阿片肽类,它们与中枢神经系统产生痛觉抑制密切相关,临床上可用于镇痛治疗。另外, P 物质(10 肽)、神经肽 Y、胆囊收缩素样肽、神经降压肽等,它们在生物体内发挥神经递质和神经调质的作用,是中枢神经系统调控机体功能的一类重要化学物质。

3. 多肽类抗生素 抗生素是一类能抑制或杀死细菌的药物,有些抗生素是多肽。例如短杆菌肽是一种环状 10 肽,氨基酸组成中除了通常的 L- α -氨基酸外,还有 D- α -氨基酸。

第二节 蛋白质的分子结构

生物体内的任何一种蛋白质都是由 20 种 L- α -氨基酸通过肽键连接形成的生物大分子。每种蛋白质所含氨基酸种类、数量以及排列顺序各不相同,由此决定了每种蛋白质独特的生物活性,以完成生命活动中所需的生理功能。组成蛋白质的氨基酸在三维空间里表现出了特定的相对位置关系,称为蛋白质的空间结构(spatial structure)或空间构象(spatial conformation)。蛋白质的空间构象是蛋白质特有性质和功能的结构基础。蛋白质分子的空间结构可分成四个层次:一级结构、二级结构、三级结构和四级结构,其中后三者统称为高级结构。

一、蛋白质的一级结构

蛋白质多肽链中氨基酸残基从 N 末端到 C 末端的排列顺序称为蛋白质的一级结构(primary structure)。蛋白质的一级结构是由生物体的遗传信息所决定(见第 15 章蛋白质生物合成)。维持蛋白质一级结构的作用力是肽键。

1953 年,英国科学家 F. Sanger 首先测定了牛胰岛素的一级结构。胰岛素有 A 和 B 两条多肽链。A 链有 21 个氨基酸残基, B 链有 30 个氨基酸残基。A 链和 B 链之间通过两个链间的二硫键连接在一起。A 链上还有一个链内的二硫键(图 2-7)。

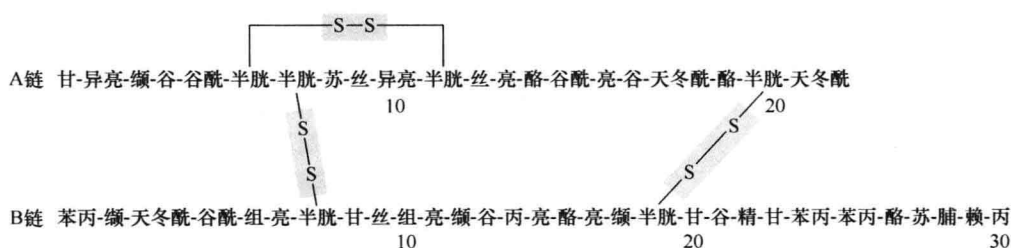


图 2-7 牛胰岛素的一级结构

二、蛋白质的二级结构

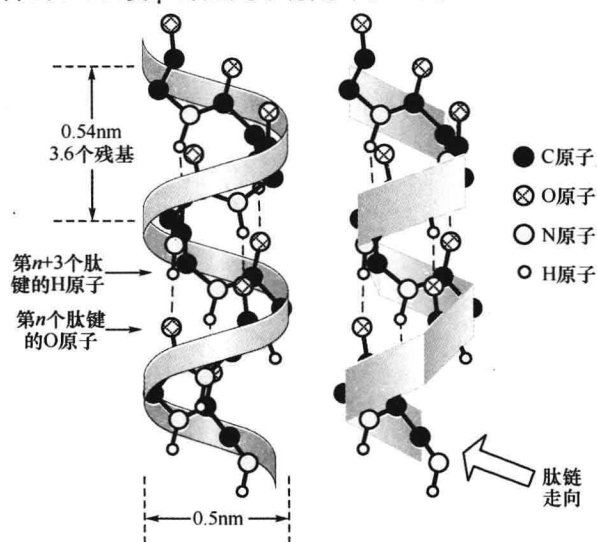
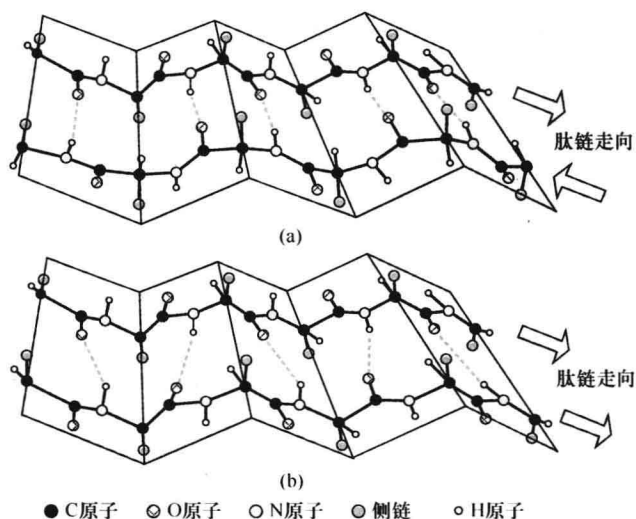
蛋白质的二级结构(secondary structure)是指蛋白质中某一段肽链主链的局部空间结构。维持蛋白质二级结构的作用力是肽链的氢键。蛋白质的二级结构不涉及氨基酸残基侧链的构象。由于肽链主链中各个肽平面之间二面角(φ, ψ)的不同,致使 α -碳原子两侧的肽平面形成若干不同的空间排布,产生不同的主链构象,即二级结构。1950年,美国科学家 L. Pauling 和 R. B. Corey 用 X 线衍射技术研究了蛋白质的空间结构,提出了两种主要的蛋白质二级结构的构象: α -螺旋(α -helix)和 β -片层(β -pleated sheet)。

(一) 蛋白质二级结构的分类

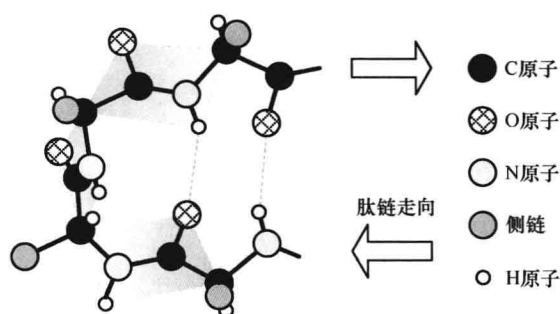
1. α -螺旋 肽链主链围绕着一个中心轴呈右手螺旋的构象。螺旋每上升一圈有 3.6 个氨基酸残基。两个相邻的氨基酸残基之间的垂直距离是 0.15 nm,因此 α -螺旋的螺距是 0.54 nm。氨基酸残基的侧链向螺旋外侧伸展。在该肽链上,第 n 个肽键的羧基氧与第 $n+3$ 个肽键的酰胺氢形成了氢键,该氢键的方向与螺旋中心轴近乎平行。肽链中的全部羧基氧和酰胺氢都可以形成氢键,以稳定 α -螺旋结构(图 2-8)。 α -螺旋中肽平面的 φ 角为 -57° , ψ 角为 -47° 。

α -螺旋是生物体中最常见的结构。毛发的角蛋白、肌肉的肌球蛋白和血凝块中的纤维蛋白的多肽链全长几乎是卷曲的 α -螺旋,血红蛋白及肌红蛋白分子中也有许多肽段呈 α -螺旋结构。数条 α -螺旋状的多肽链可缠绕在一起形成缆索,从而增强了其机械强度和伸缩性(弹性)。

2. β -片层或 β -折叠 当两条肽段在空间上平行排列并且靠得足够近时,一条肽段上的羧基氧和酰胺氢可以与相邻的肽段上的酰胺氢和羧基氧分别形成两个氢键,从而构成稳定的 β -片层。在每个 C_α 原子处,由于肽单元平面的转动使 β -片层结构呈现出规律性的锯齿性构象,使肽链的主链得到了充分的伸展。在同一肽段上,相邻两个氨基酸残基的侧链交替地出现在锯齿平面的上方和下方,从而避免了相邻侧链基团之间的空间障碍,可以使 β -片层趋于稳定(图 2-9)。

图 2-8 α -螺旋的示意图图 2-9 β -片层的示意图

在 β -片层结构中,两条肽链的走向方向可以是平行的,也可以是反平行的。在反平行 β -片层中,氢键的方向垂直于肽链的走向,在平行 β -片层中,氢键的方向与肽链的走向呈一定的角度。在反平行 β -片层中,肽链重复节段的

图 2-10 β -转角的示意图

距离为 0.70 nm, 反平行时的肽链重复距离为 0.65 nm。

3. β -转角 β -转角(β -turn) 常常发生在多肽链进行 180° 返折的区段上, 亦称 β -弯曲(β -bend)。 β -转角包含了 4 个氨基酸残基。第一个氨基酸残基的酰胺氢和羧基氧分别与第四个氨基酸残基上的羧基氧和酰胺氢形成两个氢键(图 2-10), 氢键的方向垂直于肽链骨架的走向。

4. 无规卷曲 无规卷曲(random coil)是指肽链中没有确定规律性的部分肽链结构, 但仍然是紧密有序的稳定结构, 可通过主链间氢键或主链与侧链间氢键来维持构象。常见于球状蛋白质中。

(二) 氨基酸残基对二级结构的影响

虽然 20 种氨基酸均可参与 α -螺旋的形成, 但是它们参与的程度有所不同。Ala、Glu、Leu 和 Met 较 Gly、Pro、Ser 和 Tyr 更易形成 α -螺旋。如果某段肽链上几个相邻氨基酸残基的侧链带有相同电荷, 它们之间的相互排斥作用不利于 α -螺旋的形成。脯氨酸的 α -氮原子是五元环中的亚氨基, 形成肽键后不能再参与氢键的形成。另外, α -碳原子也在五元环上, 难以绕着肽键两侧的单键旋转, 故不利于 α -螺旋的形成。甘氨酸残基由于旋转自由度太大也不易形成 α -螺旋。

β 片层的形成要求氨基酸残基的侧链及基团较小, 这样可以保证两条肽段彼此靠近有利于形成氢键。例如蚕丝蛋白中有大量甘氨酸和丙氨酸残基, 几乎全是 β -片层结构。

在 β -转角中, 第 2 个氨基酸残基常为脯氨酸。其他常见的氨基酸还有甘氨酸、天冬氨酸、色氨酸及天冬酰胺。

(三) 拉氏图

相邻的两个肽单元平面绕 $N-C_\alpha$ 键和 $C_\alpha-C$ 键的转动形成了一对二面角组合(φ, ψ)。但是, 由于空间位阻效应, 不是任何二面角的组合所决定的空间构象都是所允许的。印度学者 G. N. Ramachandran 利用原子的硬球模型, 确定了由 φ 角和 ψ 角所允许存在的二级结构, 并以此建立了以 φ 角和 ψ 角为坐标的二维图, 称为拉氏图(Ramachandran plot)(图 2-11)。在拉氏图中的一个点对应着一对二面角(φ, ψ), 由此可以清楚地看到一个蛋白质多肽链上所有的 C_α 原子所允许的二级结构的区域。

(四) 模体

在许多蛋白质分子中, 当几个具有二级结构的肽段在空间上相互足够接近时, 它们可以形成一个相对稳定的超二级空间结构, 称为模体(motif)。钙结合蛋白的钙离子结合模体是由 12 个氨基酸残基组成的钙结合环和两段 α -螺旋形成了一个螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)的模体。钙结合环中的氨基酸残基具有一定的保守性, 它们侧链可以与钙离子发生相互作用(图 2-12a)。2 个螺旋段形似拇指彼此直角相交, Ca^{2+} 配位

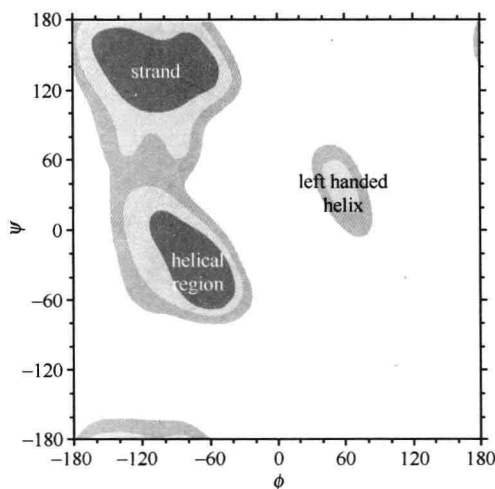


图 2-11 表征可允许存在的二级结构的拉氏图

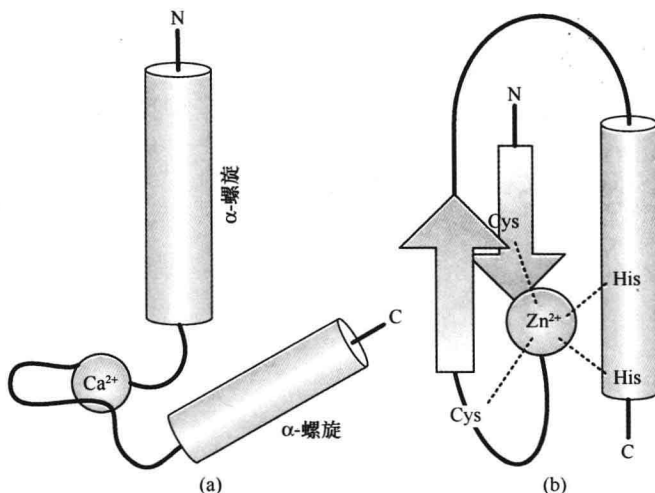


图 2-12 HLH 模体(a)和锌指结构模体(b)

结合在两个螺旋段中间的钙离子环上。锌指结构(zinc finger)是由一个 α -螺旋和两个反平行的 β -片层组成的模体(图 2-12b)。在 N 末端的两个 Cys 残基和 C 末端的两个 His 残基在空间上形成了一个空间,恰好能够容纳一个 Zn^{2+} 离子。

三、蛋白质的三级结构

(一) 蛋白质的三级结构

蛋白质的三级结构(tertiary structure)是指蛋白质分子的所有原子,即包括主链原子也包括侧链原子的空间分布。维持蛋白质三级结构的作用力主要是非共价键,包括氢键(hydrogen bond)、疏水作用力(hydrophobic interaction)、离子键相互作用力(ionic interaction)和范德华力(van der Waals force)(图 2-13)。虽然二硫键不属于三级结构的定义,但它可将不同肽链或同一肽链的不同部分连在一起,对维持蛋白质三级结构的稳定具有重要的意义。

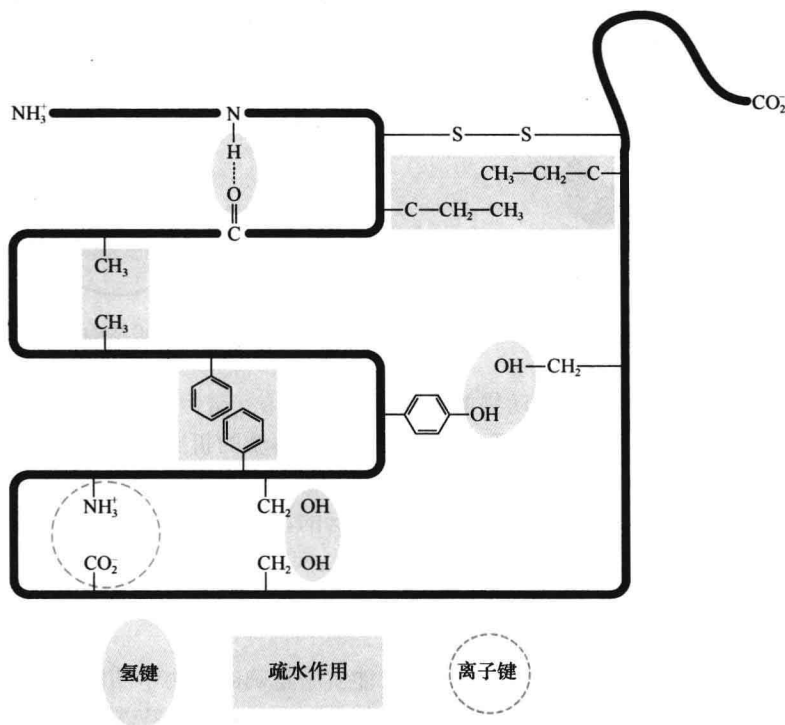


图 2-13 维持蛋白质分子构象的次级键

一级结构上相隔较远的氨基酸侧链之间也可以产生相互作用,使多肽链在二级结构的基础上进行进一步的盘曲和折叠,形成稳定的、紧密的特定三级结构。肌红蛋白(myoglobin, Mb)是由 153 个氨基酸残基构成的单链蛋白质。该蛋白质所含的辅基是血红素,能够可逆地与氧结合。该多肽链中的 75% 氨基酸构成了 α -螺旋(图 2-14),分为 A, B, …… H 8 个螺旋段。每两个螺旋段之间有一段无规卷曲,脯氨酸位于肽链的拐弯处。肌红蛋白的肽链经过折叠和盘绕形成一个近乎球状的结构,亲水基团分布于球状分子表面,疏水基团则位于分子内部。在辅基血红素附近形成一个疏水性的口袋状结构,血红素位于其中,它的 Fe 原子与 F 肽段的 F8 组氨酸形成配位键。

(二) 结构域

对于较大的蛋白质分子来说,其三维结构可分为几个相对独立的、球状或纤维状的、折叠紧密的空间实体,每个实体具有特定的功能,它们称为结构域(domain)。一般而言,结构域含有序列上连续的 100~200 个氨基酸残基。例如,视紫红质是一条单链的蛋白质,它有一个穿膜结构域,一个胞外区的配体结合结构域和一个胞内区的催化结构域(图 2-15)。每个结构域都具有特定的功能,它们共同担负着细胞信号转导的功能。

(三) 分子伴侣

在蛋白质的生物合成过程中,从 N-末端开始,氨基酸被逐个地共价连接在肽链上,最终合成出一个完整的蛋白质。这个蛋白质不仅要有正确的氨基酸序列,而且还要有正确的三维空间构象。这个过程需要多种生物

酶的参与,例如能够诱导形成正确二硫键的蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI),能够形成正确反式构型的肽-脯氨酰顺反异构酶(peptidyl prolyl cis-trans isomerase, PPI)等。此外,在合成过程中,新合成的某些肽段上可能含有许多疏水的氨基酸残基,易于形成分子内或分子间的聚集,导致错误的折叠。分子伴侣(molecular chaperon)的功能就是通过提供一个保护性环境来引导蛋白质形成正确的天然构象。分子伴侣可以与未折叠的疏水性肽段反复地结合和分解,防止聚集发生,使肽链正确折叠。分子伴侣还可以与错误聚集的肽段结合,使之解聚,再诱导其形成正确的折叠。



图 2-14 肌红蛋白的三级结构

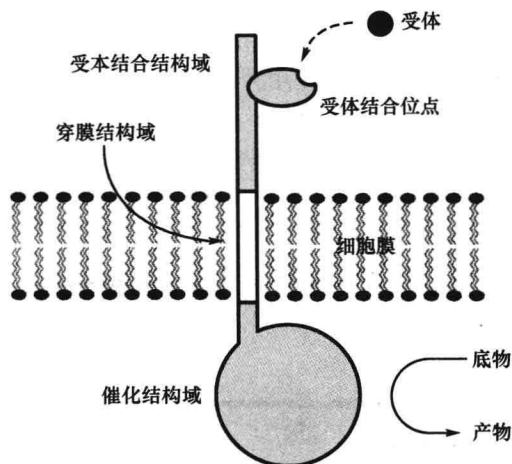


图 2-15 视紫红质结构域的示意图

分子伴侣广泛地存在于从细胞到哺乳动物的生物体中。热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)就是分子伴侣的一个大家族,常见的有热休克蛋白 70(Hsp70),参与了蛋白质的折叠过程。它在进化上是高度保守的,其氨基酸序列有 50%是同源的。Hsp70 蛋白由 ATP 酶结构域和肽结合结构域共同组成。蛋白质的生物合成、合成后的修饰、和分子伴侣参与的蛋白质折叠是同时进行的,不难想象蛋白质形成正确的空间构象是一个极为复杂的过程。

四、蛋白质的四级结构

生物体内有许多蛋白质需要多条肽链结合在一起才能实施正确的生物学功能,每一条肽链都具有完整的三级结构,称为亚基(subunit)。这些亚基之间通过非共价键的相互作用维持着亚基之间的空间排布,称为蛋白质的四级结构(quaternary structure)。通常单个亚基没有生物学功能,只有完整四级结构的寡聚体才有生物学功能。四级结构的蛋白质所含的亚基可以相同,也可以不同。

血红蛋白(hemoglobin, Hb)是由 2 个 α -亚基和 2 个 β -亚基组成的四聚体(图 2-16)。单个 α -亚基(141 氨基酸)或单个 β -亚基(146 氨基酸)都没有生物活性。 α -亚基和 β -亚基的三级结构很相似,通过 8 个离子键作用形成四聚体(图 2-17)。每个亚基都有一个血红素(heme),是结合氧的功能部位。虽然每个亚基单独存在时仍可与氧结合,但在体内却不能释放出氧。

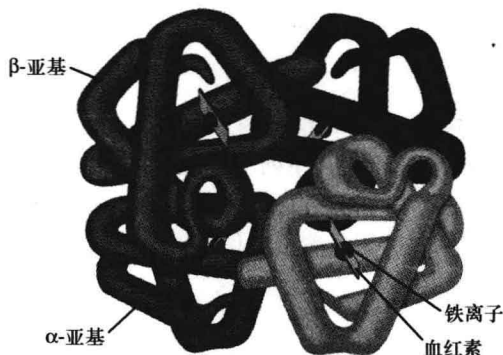


图 2-16 血红蛋白结构

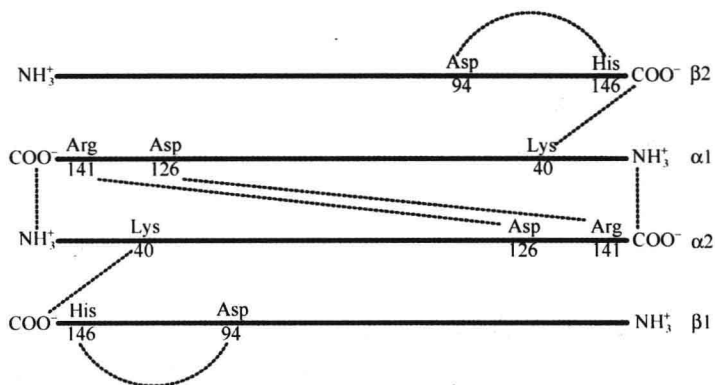


图 2-17 脱氧血红蛋白亚基间和亚基内的离子键相互作用