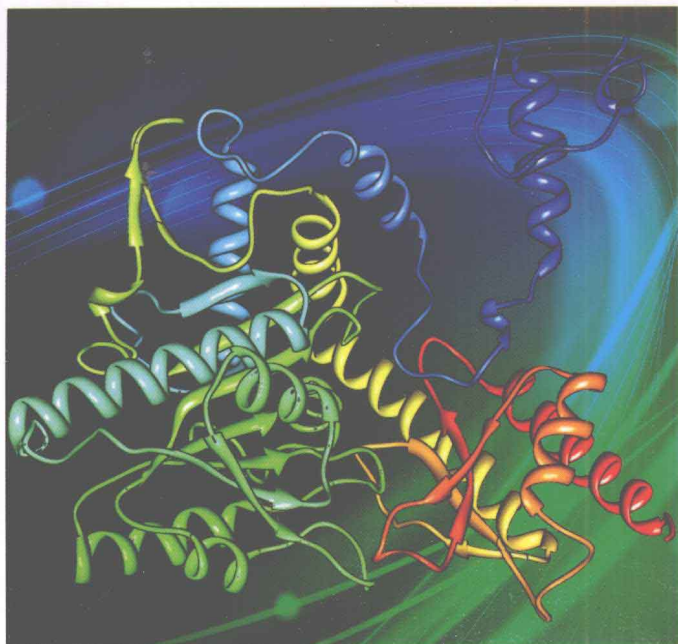


普通高等教育“十二五”规划教材

生物工程
生物技术
系列



浙江省重点教材建设项目



BASIC PROTEIN CHEMISTRY
AND PROTEIN ENGINEERING

蛋白质化学 与蛋白质工程基础

梅乐和 曹毅 姚善泾 黄俊 胡升 | 编著



化学工业出版社

普通高等教育“十二五”规划教材



浙江省重点教材建设项目

生物工程
生物技术
系列

BASIC PROTEIN CHEMISTRY
AND PROTEIN ENGINEERING

蛋白质化学 与蛋白质工程基础

梅乐和

黄俊 胡升 | 编著



化学工业出版社

·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

蛋白质化学与蛋白质工程基础/梅乐和等编著. —北京: 化学工业出版社, 2011. 8

ISBN 978-7-122-11809-7

I. 蛋… II. 梅… III. ①蛋白质-生物化学-教材②蛋白质工程-教材 IV. ①Q51②TQ93

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 138351 号

责任编辑: 赵玉清

文字编辑: 周 侗

责任校对: 陶燕华

装帧设计: 尹琳琳

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张 13 $\frac{3}{4}$ 字数 362 千字 2011 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 29.80 元

版权所有 违者必究

前 言

生物技术被认为是 21 世纪经济发展的关键技术之一，与微电子技术、新材料技术和新能源技术并列为影响未来国计民生的四大科学技术支柱，被认为是 21 世纪世界知识经济的核心，由其引领的生物经济驱动着全球经济社会结构的加速调整和重组，一批新型产业群正在孕育和发展之中。生物产业已经成为一些发达国家新的经济增长点，包括美国在内的世界各国都高度重视生物技术的发展，已经制定相应的政策，大力支持生物技术产业的发展，抢占生物技术及产业发展制高点。由于蛋白质在生命活动和生物产业中的重要地位和无可比拟的作用，对蛋白质复杂多样的结构、功能、相互作用等的深入研究以及对蛋白质的改造不仅可以揭示生命的本质，而且还能满足人类的各种需求，蛋白质化学或蛋白质工程的研究和应用在生物技术发展以及生物产业的形成和发展中已经拥有至关重要的地位。

蛋白质是所有生命体的重要组成部分，是一切生命的物质基础，生命体的一切代谢活动都与蛋白质的活动和代谢密切相关，从最简单的病毒到最复杂的人体，哪里有生命，哪里就存在着蛋白质，蛋白质存在于生物体的各种不同部位，行使着生命过程中的各种重要机能，在催化生命体内各种生化反应、调节代谢、抵御外来物质入侵及控制遗传信息等方面起着至关重要的作用。如果说 DNA 是遗传信息的携带者和生命的指导者，那么蛋白质就是生命的执行者。蛋白质工程是在基因重组技术、生物化学、分子生物学、分子遗传学等学科的基础之上，融合了蛋白质晶体学、蛋白质动力学、蛋白质化学和计算机辅助设计等多学科而发展起来的新兴交叉学科。通过对蛋白质结构与功能关系的了解，借助于生物信息学的知识和手段，利用基因定点诱变和基因重组等技术特异性地改造蛋白质的结构基因，产生具有新的特性的蛋白质。主要内容包括合成具有特定氨基酸序列和空间结构的蛋白质；确定蛋白质化学组成、空间结构与生物学功能之间的关系，实现从氨基酸序列预测蛋白质的空间结构和功能；设计合成具有特定功能的全新的蛋白质。

《蛋白质化学与蛋白质工程基础》一书是作者在长期的科学研究和教学工作基础上，大量阅读并参考国内外相关教材和文献，根据蛋白质工程学科的进展，配合教学的需要编写而成。包括了蛋白质化学基础、蛋白质分子结构基础、蛋白质结构的测定与预测、蛋白质的化学修饰、蛋白质的分子设计、蛋白质分子的生物学改造及重组蛋白的表达、蛋白质工程的应用实例等内容。系统介绍了蛋白质化学与蛋白质工程的相关基础知识、主要方法和技术以及一些具有典型意义研究实例，力求反映近年来蛋白质化学与蛋白质工程领域的新理论、新方法和新进展，使教材更加紧扣学科发展方向，期望能使读者比较容易地掌握蛋白质化学的基本知识、蛋白质工程的基本原理和重要方法。编写过程中力求全面、简洁，希望能在较少的课时中使学生对蛋白质化学与蛋白质工程领域有比较清楚的认识。

本书由梅乐和、曹毅、姚善泾、黄俊、胡升共同编写，编写过程中参考了许多同行出版的著作和发表的文章，得到了许多同行专家和相关人士的关心和支持，并被浙江省教育厅列为浙江省高等教育重点建设教材，在此一并表示感谢。

由于编者学识水平和编写经验有限，书中难免会有疏漏或不妥之处，恳请同行学者和读者不吝赐教，提出宝贵意见和建议。

编者

2011 年 3 月

目 录

第 1 章 蛋白质化学基础	1
1.1 蛋白质的重要功能、组成和分类	1
1.2 氨基酸	3
1.2.1 氨基酸的结构	3
1.2.2 氨基酸的分类	5
1.2.3 氨基酸的性质	6
1.3 肽	21
1.3.1 肽键及肽链	21
1.3.2 肽的命名	22
1.3.3 肽的物理和化学性质	22
1.3.4 天然的活性肽	23
1.4 蛋白质	25
1.4.1 蛋白质的两性电离及等电点	25
1.4.2 蛋白质的胶体性质	27
1.4.3 蛋白质的沉淀作用	28
1.4.4 蛋白质的颜色反应	30
1.4.5 蛋白质的分子量测定	31
1.4.6 蛋白质的分离纯化方法	33
1.4.7 蛋白质的含量测定和纯度鉴定	39
思考题	42
第 2 章 蛋白质分子结构基础	44
2.1 蛋白质结构的层次体系	44
2.2 蛋白质的一级结构	45
2.3 蛋白质的二级结构	46
2.3.1 常见二级结构	46
2.3.2 超二级结构	53
2.3.3 结构域	57
2.4 蛋白质的三级结构	58
2.5 蛋白质的四级结构	60
2.6 蛋白质结构分类和三类主要的蛋白质结构	61
2.7 蛋白质结构与功能的关系	68
2.7.1 蛋白质结构与功能的复杂性	68
2.7.2 结构相同的蛋白质具有不同的功能	69
2.7.3 不同结构的蛋白质具有相同的功能	69
2.7.4 蛋白质结构与功能复杂性对蛋白质研究的影响	71
思考题	71

第3章 蛋白质结构的测定与预测	72
3.1 蛋白质一级结构的确定.....	72
3.1.1 蛋白质的氨基酸组成测定.....	72
3.1.2 蛋白质或多肽链的裂解或部分裂解.....	72
3.1.3 蛋白质的末端测定.....	75
3.1.4 亚基拆离、二硫键断裂以及二硫键位置的确定.....	77
3.2 蛋白质晶体结构分析.....	79
3.2.1 蛋白质结晶和晶体生长.....	79
3.2.2 衍射数据的收集.....	81
3.2.3 位相的确定.....	82
3.2.4 电子密度图的诠释.....	85
3.2.5 结构模型修正.....	85
3.3 蛋白质溶液三维结构的解析.....	86
3.3.1 蛋白质的结构信息.....	86
3.3.2 核磁共振的波谱信息.....	87
3.3.3 蛋白质结构信息与波谱信息之间的对应关系.....	87
3.3.4 基本的多维核磁共振技术.....	88
3.3.5 多维核磁共振波谱的解析要点.....	88
3.3.6 蛋白质溶液三维结构的计算.....	91
3.4 紫外-可见差光谱与蛋白质溶液构象.....	92
3.4.1 溶剂微扰差光谱.....	92
3.4.2 pH 差光谱及滴定.....	92
3.4.3 温度微扰差光谱.....	94
3.4.4 浓度微扰差光谱.....	94
3.5 荧光分析法与蛋白质溶液构象.....	95
3.5.1 蛋白质的内源荧光与蛋白质溶液的构象.....	95
3.5.2 蛋白质的外源荧光与蛋白质溶液构象.....	95
3.5.3 圆二色谱与蛋白质溶液的构象.....	97
3.5.4 激光拉曼光谱与蛋白质溶液的构象.....	99
3.6 蛋白质结构的预测.....	100
3.6.1 蛋白质结构预测意义.....	100
3.6.2 蛋白质结构预测的原理和方法.....	101
3.6.3 蛋白质二级结构的预测.....	101
3.6.4 蛋白质三维结构预测.....	103
思考题.....	108
第4章 蛋白质的化学修饰	110
4.1 蛋白质分子侧链的修饰.....	110
4.1.1 羧基的化学修饰.....	110
4.1.2 氨基的化学修饰.....	110
4.1.3 胍基的化学修饰.....	112
4.1.4 巯基的化学修饰.....	113
4.1.5 组氨酸咪唑基的修饰.....	114
4.1.6 色氨酸吲哚基的修饰.....	114

4.1.7	酪氨酸残基和脂肪族羟基的修饰	115
4.1.8	甲硫氨酸甲硫基的修饰	115
4.2	酶的表面化学修饰	116
4.2.1	有机大分子对酶的化学修饰	116
4.2.2	小分子物质对酶的化学修饰	123
4.2.3	修饰剂对酶修饰的影响	123
4.3	酶蛋白分子的亲和修饰	125
4.3.1	亲和标记	125
4.3.2	外生亲和试剂与光亲和标记	125
4.4	酶的化学交联	126
	思考题	128
第5章	蛋白质的分子设计	129
5.1	概述	129
5.1.1	蛋白质分子设计的定义	129
5.1.2	蛋白质分子设计的意义与作用	129
5.1.3	蛋白质分子设计的理论基础	130
5.2	蛋白质分子设计的分类及研究内容	130
5.2.1	结构设计与功能设计	130
5.2.2	天然蛋白质改造与蛋白质的从头设计	131
5.2.3	药物蛋白质的分子设计与酶的分子设计	131
5.3	蛋白质分子设计的方法与过程	132
5.3.1	对已有蛋白质的改造	132
5.3.2	蛋白质的从头设计	134
	思考题	139
第6章	蛋白质分子的生物学改造及重组蛋白的表达	140
6.1	蛋白质编码基因的改造方法	140
6.1.1	编码基因的专一性位点突变	140
6.1.2	蛋白质编码基因的随机突变和重组技术	145
6.1.3	基因融合和基因剪接	148
6.1.4	tRNA 介导的蛋白质改造	150
6.2	重组蛋白的表达	153
6.2.1	重组蛋白在大肠杆菌中的表达	154
6.2.2	重组蛋白在酵母细胞中的表达	166
6.2.3	重组蛋白在杆状病毒/昆虫细胞中的表达	176
6.2.4	重组蛋白在哺乳动物细胞中的表达	178
6.2.5	重组蛋白的表面展示技术	181
	思考题	183
第7章	蛋白质工程的应用实例	184
7.1	胰蛋白酶的蛋白质工程	184
7.2	金属硫蛋白的蛋白质工程	185
7.3	人白细胞介素-2 的蛋白质工程	186
7.4	组织纤溶酶原激活剂的蛋白质工程	188

7.5 枯草杆菌蛋白酶的蛋白质工程	190
7.6 纤维素酶的蛋白质工程	192
7.7 P450 BM3 酶的蛋白质工程	195
7.8 蛋白质工程与药物的分子设计	201
7.8.1 蛋白质工程与小分子药物设计	201
7.8.2 工程化蛋白质药物的分子设计	204
思考题.....	206
主要参考文献	207

第 1 章 蛋白质化学基础

蛋白质是最重要的生物大分子之一，是由氨基酸组成的结构复杂、种类繁多、功能各异的生物大分子，也是生物体内组建生命结构、行使生命活动最主要的功能分子，在生命活动中起着关键作用。蛋白质在生物界中无处不在，并参与了几乎所有的生命活动过程。如果说基因是生命的指导者，那么蛋白质就是生命的实践者和执行者；如果说基因组是生命体的蓝图，那么蛋白质就是组成生命体的主要材料和按蓝图组建成生命体的工程师。没有蛋白质，遗传信息就不能表达为生命的性状，指导生命活动，控制生物的生长和发育。

1.1 蛋白质的重要功能、组成和分类

自然界中种类繁多的蛋白质决定了蛋白质生物学功能的多样性，作为生物物质基础的蛋白质是生物功能的主要承载者。概括起来，蛋白质的生物学功能主要体现在以下几个方面。①生物催化功能，可催化代谢反应。例如，酶是一个重要类型的蛋白质，可参与生物体内几乎所有的各种化学反应，且催化效率远高于化学催化剂。②调节功能。许多蛋白质能够调节其他蛋白质执行的生理功能、参与基因表达的调控等。③运输功能。转运蛋白等功能就是从一地到另一地转运特定的物质。例如，血红蛋白、血清清蛋白是通过血流将氧气从肺转运到体内的其他组织；膜转运蛋白能够通过渗透性屏障转运代谢物和营养物质。④运动功能。丝状分子或丝状聚集体的收缩和游动蛋白质赋予细胞以运动的能力，例如肌肉的收缩和细胞的游动就是具有这种能力的代表。⑤机体的结构成分。结构蛋白给细胞和组织提供相应的强度和保护，起着建造和维持生物体结构的作用。⑥防御和保护功能。在生物体中存在一类与一些结构蛋白的被动性防护不同的蛋白质，在细胞防御、保护等方面起主动的作用。⑦生物体发育和生长的营养物质，为生物体的生长提供合适的元素和物质。此外，如支架蛋白或接头蛋白还能在细胞应答激素和生长因子的复杂途径中起作用。

从化学结构来说，蛋白质是以氨基酸为基本结构单位的生物大分子，其分子质量变化范围一般为几十至几百万道尔顿。基本化学组成：大多数蛋白质均含 C、H、O、N、S 几种元素，有些还含有 P、Fe、Zn 或 Cu 等元素。单纯蛋白质的元素组成为碳 50%~55%、氢 6%~7%、氧 19%~24%、氮 13%~19%，除此之外还有硫 0~4%。有的蛋白质含有磷、碘，少数含铁、铜、锌、锰、钴、钼等金属元素。各种蛋白质的含氮量很接近，平均为 16%。由于体内组织的主要含氮物是蛋白质，因此，只要测定生物样品中的氮含量，就可以按下式推算出蛋白质大致含量。每克样品中含氮量 (g) $\times 6.25 \times 100$ 为 100g 样品中蛋白质含量 (g)。

在长期的实践过程中，人们先后建立了一些蛋白质的分类方法，主要是按照蛋白质的化学组成及溶解度性质、蛋白质的功能等进行分类。

(1) 按照蛋白质的化学组成不同

按照蛋白质的化学组成不同，通常可以将蛋白质分成简单蛋白质和结合蛋白质两大类。其中简单蛋白质是指全部由氨基酸组成的蛋白质，而结合蛋白质则是由简单蛋白质与诸如辅基等非蛋白质组成的蛋白质。

① 简单蛋白质 简单蛋白质也被称为单纯蛋白质, 根据简单蛋白质的溶解度性质不同, 简单蛋白质又可分为清蛋白质类、球蛋白类、组蛋白质类、精蛋白质类、谷蛋白质类、醇溶蛋白质类和硬蛋白质类七类蛋白质, 如表 1.1。

表 1.1 简单蛋白质的分类

类 别	溶解度性质	举 例
清蛋白质类	易溶于水、稀酸或稀碱溶液, 能在 50% 饱和度以上的 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 溶液中沉淀	如血清白蛋白、乳清白蛋白等
球蛋白类	优球蛋白	如肌球蛋白、溶菌酶、大豆球蛋白等
	拟球蛋白	
组蛋白质类	溶于水及稀酸溶液, 但不溶于稀氨水, 呈弱碱性(含有较多的组氨酸或赖氨酸残基)	如小牛胸腺组蛋白等
精蛋白质类	溶于水及稀酸溶液, 但不溶于稀氨水, 呈强碱性(含有较多的碱性氨基酸残基)	如鱼精蛋白等
谷蛋白质类	不溶于水、醇及中性盐溶液, 易溶于稀酸或稀碱溶液	如米谷蛋白、麦谷蛋白等
醇溶蛋白质类	不溶于水及无水乙醇, 但能溶于 70% ~ 80% 的乙醇水溶液	如小麦醇溶蛋白、玉米醇溶蛋白等
硬蛋白质类	不溶于水与盐、稀酸或稀碱溶液	如角蛋白、胶原蛋白、丝心蛋白、网硬蛋白和弹性蛋白等

② 结合蛋白质 根据结合蛋白质分子中非蛋白质成分的不同, 结合蛋白质又可分为糖蛋白质类、核蛋白质类、脂蛋白质类、磷蛋白质类、金属蛋白质类、血红素蛋白质类和黄素蛋白质类七类蛋白质, 如表 1.2。

表 1.2 结合蛋白质的分类

类 别	非蛋白质成分	举 例
糖蛋白质类	糖类	纤连蛋白、胶原蛋白、蛋白聚糖、 γ -球蛋白
脂蛋白质类	三酰甘油、胆固醇、磷脂	血浆脂蛋白
核蛋白质类	核酸	核糖体、AIDS 病毒
磷蛋白质类	与 Ser、Thr 或 Tyr 残基的羟基酯化的磷酸基	酪蛋白、糖原磷酸化酶 a
金属蛋白质类	金属离子	铁蛋白、乙醇脱氢酶、细胞色素氧化酶、固氮酶
血红素蛋白质类	血红素(卟啉化合物)	血红蛋白、细胞色素 c、过氧化氢酶、硝酸盐还原酶
黄素蛋白质类	黄素(FMN 和 FAD)	琥珀酸脱氢酶、二氢乳酸脱氢酶、亚硫酸盐还原酶

(2) 依据蛋白质的生物学功能

依据蛋白质的生物学功能, 可以将蛋白质分为酶类、调节蛋白、转运蛋白、贮存蛋白、收缩和游动蛋白、结构蛋白、支架蛋白、保护和开发蛋白、异常蛋白等。如表 1.3。

表 1.3 依据生物学功能的蛋白质分类

类 别	生物学功能	举 例
酶类	生物体新陈代谢的催化剂	核糖核酸酶、胰蛋白酶、果糖磷酸激酶、乙醇脱氢酶、过氧化氢酶和苹果酸酶等
调节蛋白	调节其他蛋白质执行其生理功能	胰岛素、促生长素、促甲状腺素、乳糖阻抑物等
转运蛋白	将物质转运到特定的位置	血红蛋白、血清清蛋白和葡糖转运蛋白等

续表

类别	生物学功能	举例
贮存蛋白	贮存生物体需要的限制性养分	卵清蛋白、酪蛋白、菜豆蛋白和铁蛋白等
收缩和游动蛋白	赋予细胞运动能力	肌动蛋白、肌球蛋白、微管蛋白、动力蛋白和驱动蛋白等
结构蛋白	建造和维持生物体的结构	α -角蛋白、胶原蛋白、弹性蛋白、丝蛋白和蛋白聚糖等
支架蛋白	在细胞应答激素和生长因子的复杂途径中识别并结合蛋白质	胰岛素受体底物-1、A 激酶锚定蛋白和信号传递转录激活剂
保护和开发蛋白	保护或开发蛋白的作用	免疫球蛋白、凝血酶、血纤蛋白原、抗冻蛋白、蛇和蜂毒蛋白、白喉毒素和蓖麻毒蛋白等
异常蛋白	除上述功能外的其他功能	应乐果甜蛋白、节肢弹性蛋白和胶质蛋白等

(3) 依据蛋白质的形状和溶解度

依据蛋白质的形状和溶解度，可将蛋白质大体分为纤维状蛋白质、球状蛋白质和膜蛋白质三大类。

① 纤维状蛋白质 纤维状蛋白质具有比较简单、有规则的线性结构，形状呈细棒或纤维状，不溶于水和稀盐酸溶液。纤维状蛋白质在生物体内主要起结构作用，例如，胶原蛋白、弹性蛋白、角蛋白和丝蛋白。

② 球状蛋白质 球状蛋白质的形状接近球形或椭球形，在水溶液中溶解性好。球蛋白的多肽链折叠紧密，疏水的氨基酸侧链位于分子内部，亲水的侧链暴露在分子的外部。细胞中的大多数可溶性蛋白质都属于球蛋白质。

③ 膜蛋白质 膜蛋白是与细胞的各种膜系统结合而存在，其组成特点是所含的亲水氨基酸残基比胞质蛋白质少，为能与膜内的非极性相相互作用，膜蛋白的疏水氨基酸侧链伸向分子的外部，因此，膜蛋白不容易溶于水。

(4) 依据蛋白质的结构

依据蛋白质的结构，可将蛋白质分为单体蛋白质、寡聚蛋白质和多聚蛋白质三类。

① 单体蛋白质 单体蛋白质只由一条多肽链构成，其最高级结构也只有三级结构。包括由二硫键连接的几条肽链形成的蛋白质，由于最高级结构也只为三级结构，所以也属于单体蛋白质。

② 寡聚蛋白质 寡聚蛋白质包括 2 个或 2 个以上三级结构的亚基。它可以是相同亚基的聚合，也可以是不同亚基的聚合。

③ 多聚蛋白质 多聚蛋白质是由数十个以上亚基，甚至数百个亚基聚合而成的超级多聚体蛋白质。

1.2 氨基酸

氨基酸是蛋白质的构件分子，从各种生物体中发现的氨基酸已经超过 180 种，但是参与蛋白质组成的常见氨基酸或基本氨基酸却只有 20 种。自然界中存在的成千上万种蛋白质在结构和功能上的多样性归根到底是由组成蛋白质的 20 种常见氨基酸的内在性质所决定。

1.2.1 氨基酸的结构

氨基酸是指含有氨基的羧酸，除脯氨酸及其衍生物外，这些氨基酸在结构上具有如图 1.1 的通式。天然氨基酸主要是 α -氨基酸，由图 1.1 可见，通常，氨基酸分子中的 α -碳（分子中第 2 个碳，常记为 C_{α} ）除结合有一个氨基和一个酸性的羧基外，还结合有一个 H 原子和一个侧

链基团（用 R 表示），且每一种氨基酸的 R 都是不同的，侧链上的碳依次按字母命名为 β -碳、 γ -碳、 δ -碳和 ϵ -碳，分别指的是第 3、4、5 和 6 位碳。各种氨基酸的区别就在于 R 基的不同。



图 1.1 氨基酸的分子结构通式

参与蛋白质组成的常见氨基酸或称为基本氨基酸只有 20 种（更确切地说为 19 种氨基酸和 1 种亚氨基酸即脯氨酸），这 20 种氨基酸也被称为蛋白质氨基酸。表 1.4 列出了 20 种氨基酸的名称和结构式。

表 1.4 20 种氨基酸的名称和结构式

氨基酸	结构式	氨基酸	结构式
甘氨酸 (Glycine, Gly 或 G)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	天冬氨酸 (Aspartic acid, Asp 或 D)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
丙氨酸 (Alanine, Ala 或 A)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	天冬酰胺 (Asparagine, Asn 或 N)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
缬氨酸 (Valine, Val 或 V)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	谷氨酸 (Glutamic acid, Glu 或 E)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
亮氨酸 (Leucine, Leu 或 L)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	谷酰胺 (Glutamine, Gln 或 Q)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
异亮氨酸 (Ileucine, Ile 或 I)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	赖氨酸 (Lysine, Lys 或 K)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

续表

氨基酸	结构式	氨基酸	结构式
丝氨酸 (Serine, Ser 或 S)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	精氨酸 (Arginine, Arg 或 R)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
苏氨酸 (Threonine, Thr 或 T)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	组氨酸 (Histidine, His 或 H)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Imidazole} \end{array}$
半胱氨酸 (Cysteine, Cys 或 C)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	苯丙氨酸 (Phenylalanine, Phe 或 F)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Phenyl} \end{array}$
蛋氨酸 (Methionine, Met 或 M)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	酪氨酸 (Tyrosine, Tyr 或 Y)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{p-Hydroxyphenyl} \end{array}$
脯氨酸 (Proline, Pro 或 P)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	色氨酸 (Tryptophane, Trp 或 W)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Indol-3-yl} \end{array}$

1.2.2 氨基酸的分类

20 种蛋白质氨基酸在结构上的差别取决于侧链基团 R 的不同。通常根据 R 基团的化学结构或性质将 20 种氨基酸进行分类。

(1) 根据侧链基团极性的分类

根据氨基酸侧链基团的极性不同可以将氨基酸分为极性和非极性氨基酸两类,如图 1.2 所示。

根据此分类,极性氨基酸包括了甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、

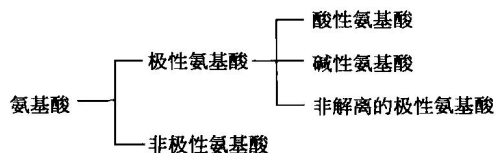


图 1.2 氨基酸根据其侧链极性进行的分类

谷氨酸等；非极性氨基酸有丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸等。而根据氨基酸所带电荷的不同，极性氨基酸又可分为酸性氨基酸、碱性氨基酸和非解离的极性氨基酸，其中极性不带电荷的氨基酸有甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺 7 种；极性带正电荷的氨基酸有赖氨酸、精氨酸、组氨酸 3 种；极性带负电荷的氨基酸有天冬氨酸、谷氨酸 2 种。

(2) 根据侧链基团化学结构的分类

根据侧链基团化学结构不同可将氨基酸分为脂肪族氨基酸、芳香族氨基酸、杂环族氨基酸以及杂环亚族氨基酸四大类。

脂肪族氨基酸包括丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺；芳香族氨基酸包括苯丙氨酸、酪氨酸；杂环族氨基酸包括组氨酸、色氨酸；杂环亚族氨基酸包括脯氨酸。

(3) 根据氨基酸的营养学分类

从营养学的角度可将氨基酸分为必需氨基酸和非必需氨基酸两大类。必需氨基酸是指在某些生物体内（如人类和大白鼠）不能合成或合成量不足以维持正常的生长发育，因此必须依赖食物供给；而非必需氨基酸则为可由机体自行合成的氨基酸。

必需氨基酸包括：赖氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸、色氨酸、组氨酸和精氨酸，其中的组氨酸和精氨酸，虽然人体能自己合成，但效率较低，尤其在婴幼儿时期，需要由外界供给。

其余的 10 种氨基酸是非必需氨基酸：甘氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、脯氨酸和丙氨酸。

(4) 不常见的蛋白质氨基酸

实践中，常常会发现一些氨基酸，虽然不常见，但是在某些蛋白质中却存在。通常将这些氨基酸称为不常见的蛋白质氨基酸，研究发现，这些氨基酸都是由相应的常见氨基酸经过修饰而来的。图 1.3 是一些不常见的蛋白质氨基酸。

(5) 非蛋白质氨基酸

除了参与蛋白质组成的 20 种氨基酸之外，在各种生物体的组织和细胞中还存在着多种其他氨基酸，通常将这些氨基酸称为非蛋白质氨基酸。这些氨基酸主要是蛋白质中存在的 L-型 α -氨基酸的衍生物，如图 1.4，但是也有一些是 β -氨基酸、 γ -氨基酸或 δ -氨基酸。

1.2.3 氨基酸的性质

1.2.3.1 氨基酸的一般性质

氨基酸为无色或白色晶体，熔点较高，一般在 200℃ 以上。不同的氨基酸的味道是不同的，有的无味，有的味甜，有的味苦。例如谷氨酸的单钠盐就有很强的鲜味，是味精的主要成分。各种氨基酸在水中的溶解度差别也很大，能溶解于稀酸或稀碱中。除脯氨酸和羟脯氨酸外，一般不能溶于有机溶剂，因此，通常可以用乙醇将氨基酸从溶液中沉淀析出。

1.2.3.2 氨基酸的立体化学、光学活性和紫外吸收光谱

如果氨基酸侧链不是 H 原子，即 C 结合了 4 种不同基团，那么此 C 就是一个不对称的手性碳原子。按照这一规则，除了甘氨酸，其余 19 种标准氨基酸都至少含有一个不对称碳原子。而含有一个不对称碳的氨基酸就存在着两种不能叠合的镜像立体异构体，如果要改变构型，需要破坏一个或更多的化学键。不对称碳原子上的 4 个取代基在空间的取向可以有两种方式，通过与构型标准物——甘油醛比较，氨基酸分为 D-氨基酸和 L-氨基酸，如图 1.5、图 1.6。

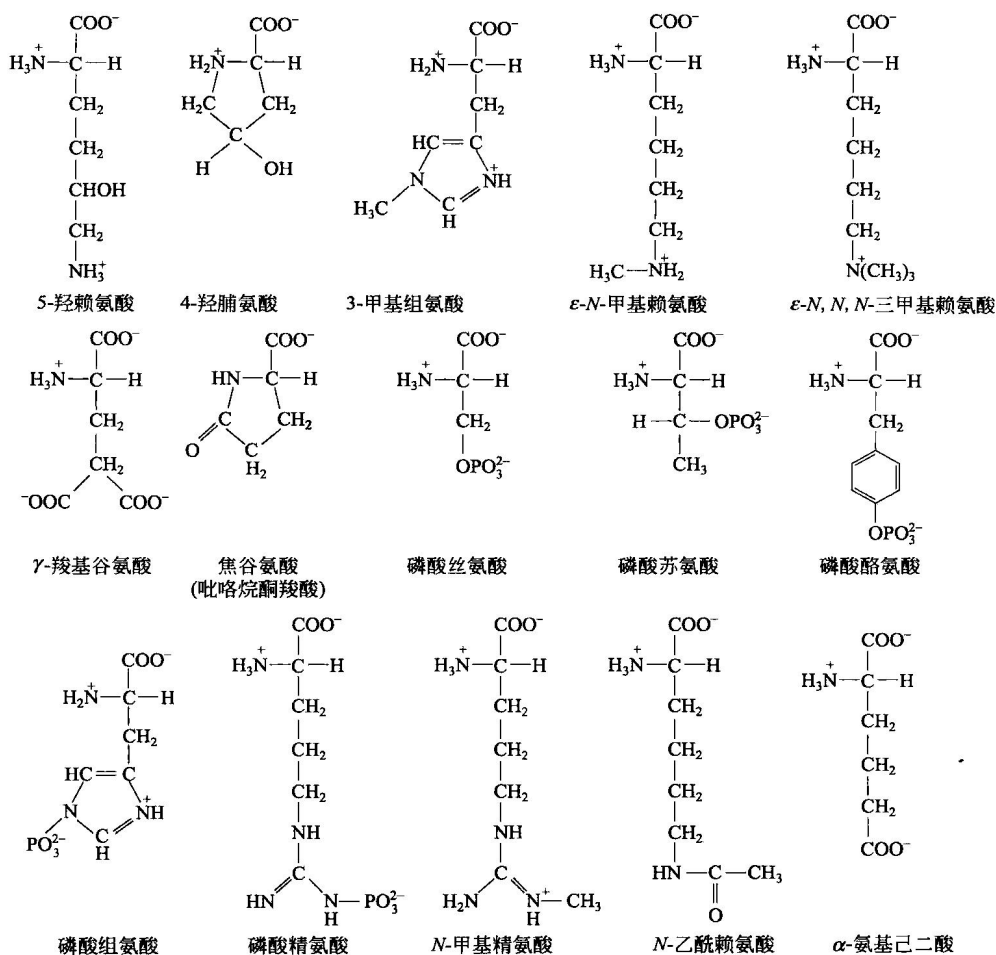


图 1.3 一些不常见的蛋白质氨基酸

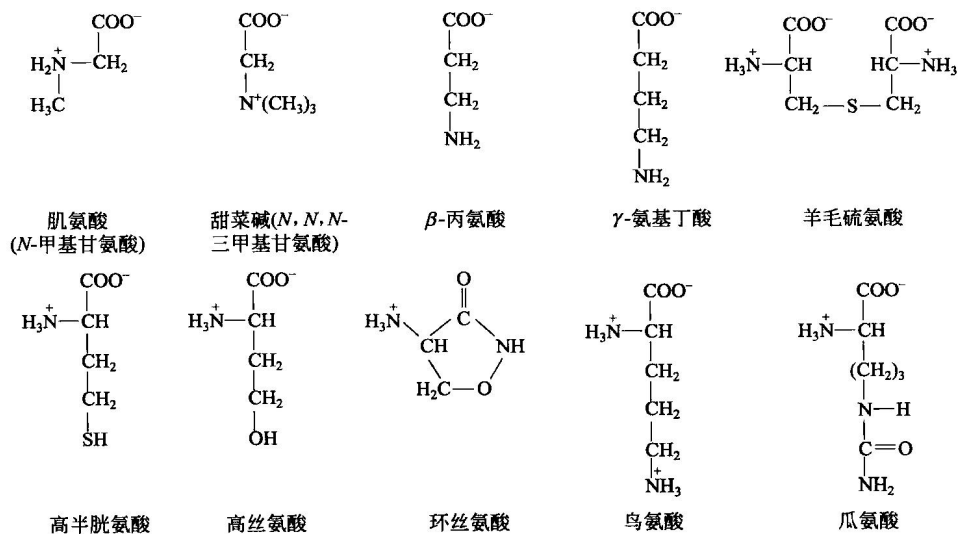


图 1.4 一些非蛋白质氨基酸

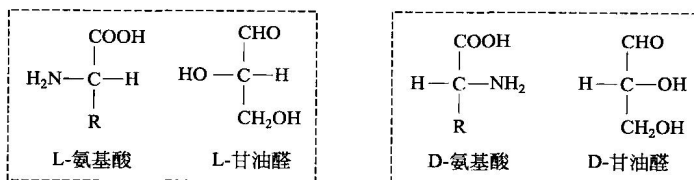


图 1.5 氨基酸与构型标准物——甘油醛的构型比较

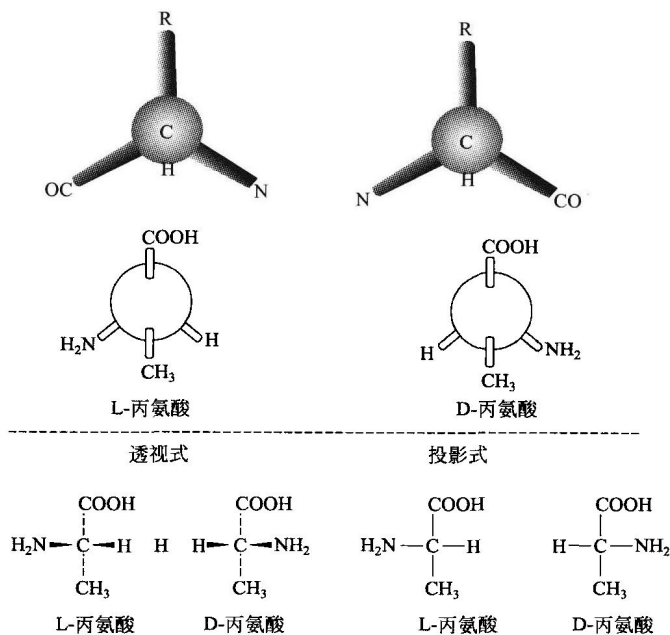


图 1.6 不同构型氨基酸的表达方式

到目前为止，发现的游离氨基酸以及蛋白质温和水解得到的氨基酸绝大多数是 L-氨基酸。L-氨基酸是自然界存在的主要形式，且除极少数情况外，仅 L-型异构体参与任一个代谢反应。

苏氨酸、异亮氨酸、羟脯氨酸和羟赖氨酸除了 α -碳原子是一个不对称碳原子外，还有第二个不对称碳原子，因此，存在 4 种光学异构体，分别是 L-、D-、L-别-(L-allo-) 和 D-别-(D-allo-) 氨基酸，例如，L-苏氨酸、D-苏氨酸、L-别-苏氨酸和 D-别-苏氨酸，如图 1.7。其中，L-苏氨酸与 D-苏氨酸、L-别-苏氨酸与 D-别-苏氨酸各为一对对映体，而苏氨酸与别-苏氨酸互为非对映体。实验已经证明，苏氨酸的 4 种异构体在蛋白质中只有其中的一种，即 L-苏氨酸。

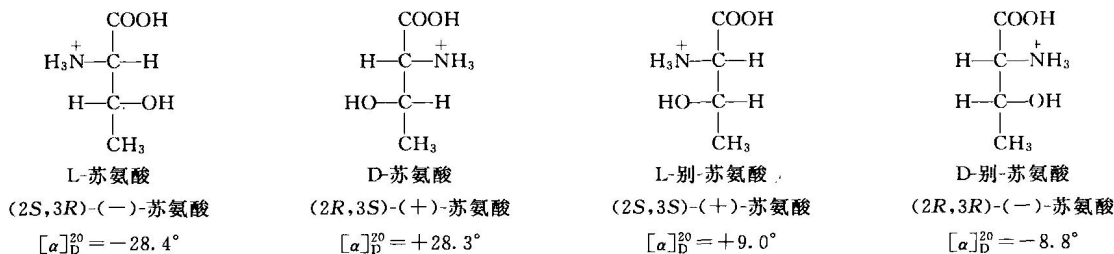


图 1.7 苏氨酸的光学异构体

胱氨酸是一种特殊情况，因为两个不对称中心是相同的，在这种情况下，两个不对称中心的构型可以是相同的，产生 D-型或 L-型两个异构体；当然，两个不对称中心的构型也可以是不同的，这时一个不对称中心的构型将是另一个不对称中心构型的镜像，这样在同一分子内部存在的两个构型将互相抵消而使分子不表现出旋光性，可称为内消旋胱氨酸，如图 1.8。

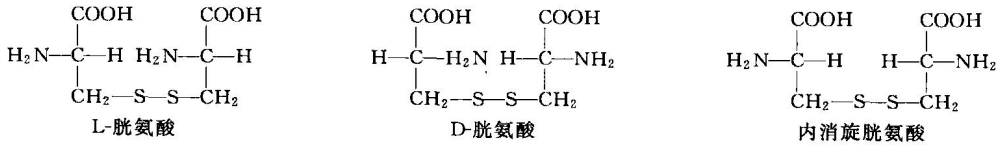


图 1.8 胱氨酸的光学异构体

氨基酸的重要光学性质是氨基酸的旋光性，不同的氨基酸具有不同的旋光率，氨基酸的旋光符号和大小取决于氨基酸的 R 基团，并与测定的溶液 pH 等有关，如图 1.9。

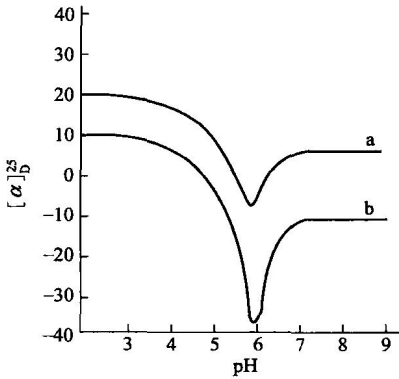
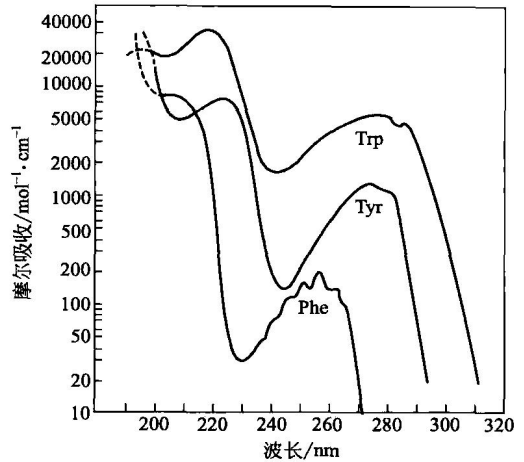
图 1.9 pH 对 L-亮氨酸 (a) 和 L-组氨酸 (b) 的 $[\alpha]_D^{25}$ 值的影响

图 1.10 苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸在 pH6.0 时紫外吸收谱

α -氨基酸的比旋光性是 α -氨基酸的重要物理常数之一，也是鉴别各种氨基酸的一个重要依据，表 1.5 为 L-氨基酸的比旋光率。

表 1.5 L-氨基酸的比旋光率 $[\alpha]_D^{25}$

名称	$[\alpha]_D(\text{H}_2\text{O})$	$[\alpha]_D(5\text{mol/L HCl})$	名称	$[\alpha]_D(\text{H}_2\text{O})$	$[\alpha]_D(5\text{mol/L HCl})$
甘氨酸	—	—	天冬氨酸	+5.0	+33.2 (3 mol/L HCl)
丙氨酸	+1.8	+14.6	谷氨酸	+12.0	+31.8
缬氨酸	+5.6	+28.3	赖氨酸	+13.5	+26.0
亮氨酸	-11.0	+16.0	精氨酸	+12.5	+27.6
异亮氨酸	+12.4	+39.5	组氨酸	-38.5	+11.8
丝氨酸	-7.5	+15.1	天冬酰胺	+5.0	+25.4
苯丙氨酸	-34.5	-4.5	谷氨酰胺	+6.3	+31.8 (1mol/L HCl)
酪氨酸	—	+10.0	胱氨酸	—	-232.0
色氨酸	-33.7	+2.8 (1mol/L HCl)	半胱氨酸	-16.5	+6.5
苏氨酸	-28.5	-15.0	脯氨酸	+86.2	-60.4