



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

生物化学与分子生物学

第2版

主编 马文丽 德伟 王杰



科学出版社

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

生物化学与分子生物学

第2版

主 副 编	主 编 委	马文丽	德 伟	王 杰		
		肖建英	裴秀英	李存保	田余祥	陈园园
		(按姓氏笔画排序)				
		马文丽	南方医科大学			
		王宏娟	首都医科大学燕京医学院			
		王林涛	南京医科大学			
		王 杰	沈阳医学院			
		孔丽君	滨州医学院			
		田余祥	大连医科大学			
		付 浩	沈阳医学院			
		李存保	内蒙古医科大学			
		杨银峰	昆明医科大学			
		肖建英	锦州医科大学			
		张 梅	黑龙江中医药大学			
		张媛英	泰山医学院			
		陈园园	南京医科大学			
		陈美娟	南京中医药大学			
		陈新美	广州医科大学			
		岳 真	滨州医学院			
		顾志敏	天津中医药大学			
		徐世明	首都医科大学燕京医学院			
		曾赵军	中南大学			
		蔡望伟	海南医学院			
		裴秀英	宁夏医科大学			
		德 伟	南京医科大学			



科学出版社

内 容 简 介

生物化学是高等医学教育的重要基础课程之一,分子生物学是生物学的前沿与生长点,两者互相融合、密不可分。本部《生物化学与分子生物学》教材在继承第一版教材基本内容框架的基础上,精选编写内容,更新知识。本教材主要面向医学院校各专业,尤其是临床专业的学生。本教材在基本知识、基本理论的基础上,加强了与临床的结合,更强调知识的应用。既满足生物化学与分子生物学的课程教学需求,同时也为后续的其他基础课程及临床课程的学习奠定了良好基础。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学与分子生物学 / 马文丽, 德伟, 王杰主编. —2 版. 北京: 科学出版社, 2018.1

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 978-7-03-055014-9

I. ①生… II. ①马… ②德… ③王… III. ①生物化学-医学院校-教材 ②分子生物学-医学院校-教材 IV. ①Q5 ②Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 263782 号

责任编辑: 张天佐 胡治国 / 责任校对: 桂伟利

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

天津市新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 8 月第 一 版 开本: 850×1168 1/16

2018 年 1 月第 二 版 印张: 28 1/4

2018 年 1 月第三次印刷 字数: 800 000

定价: 88.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

目 录

第一章 绪论	1
第二章 蛋白质的结构与功能	3
第一节 蛋白质的分子组成	3
第二节 蛋白质的分子结构	6
第三节 蛋白质的生物学功能	11
第四节 蛋白质的理化性质	17
第五节 蛋白质的分离和纯化	19
第六节 蛋白质的序列分析和结构分析	23
第三章 核酸的结构与功能	26
第一节 核酸的分子组成	26
第二节 DNA 的结构与功能	28
第三节 RNA 的结构与功能	32
第四节 核酸的理化性质	35
第五节 核酸酶	37
第四章 糖复合物	39
第一节 糖蛋白	39
第二节 糖脂	48
第三节 蛋白聚糖	50
第四节 聚糖与人类健康	51
第五章 酶	55
第一节 酶学概论	55
第二节 酶的作用机制及酶促反应的特点	59
第三节 酶促反应动力学	64
第四节 酶的活性及调节	73
第五节 酶在医学上的应用	76
第六章 维生素与无机物	79
第一节 维生素	79
第二节 无机物	91
第七章 糖代谢	101
第一节 概述	101
第二节 糖的消化吸收及糖代谢概况	102
第三节 糖的无氧氧化	103
第四节 糖的有氧氧化	107
第五节 磷酸戊糖途径	115
第六节 糖原的合成与分解	117
第七节 糖异生	121
第八节 血糖及其调节	125
第八章 生物氧化	131
第一节 生物氧化的酶类及 CO_2 的生成	131
第二节 生物氧化过程中水和 ATP 的生成	133
第三节 氧化应激与疾病	143

第九章 脂类代谢	148
第一节 脂类的构成与功能	148
第二节 脂类的消化与吸收	156
第三节 三酰甘油代谢	157
第四节 磷脂代谢	168
第五节 胆固醇代谢	170
第六节 血浆脂蛋白代谢	173
第十章 蛋白质分解代谢	181
第一节 蛋白质的营养作用	181
第二节 食物蛋白质的消化、吸收与腐败	182
第三节 体内蛋白质的降解	185
第四节 氨基酸的一般代谢	187
第五节 氨的转运与代谢去路	191
第六节 某些氨基酸的特殊代谢	195
第十一章 核苷酸代谢	204
第一节 核酸分解代谢	204
第二节 嘌呤核苷酸的合成与分解代谢	205
第三节 嘧啶核苷酸的合成与分解代谢	209
第四节 体内核苷酸的相互转化	211
第五节 抗核苷酸代谢物的化疗药物	212
第十二章 物质代谢整合和调节	214
第一节 物质代谢整合及其特点	214
第二节 组织器官代谢特点和整合	216
第三节 物质代谢的调节	217
第十三章 DNA 生物合成	224
第一节 DNA 复制的基本规律	224
第二节 参与 DNA 复制的酶类与蛋白质因子	227
第三节 DNA 复制过程	231
第四节 逆转录	236
第五节 DNA 损伤(突变)与修复	237
第十四章 RNA 的生物合成	242
第一节 参与转录的物质	242
第二节 转录过程	247
第三节 真核生物转录后的加工	250
第四节 RNA 的复制	253
第十五章 蛋白质的生物合成	255
第一节 蛋白质生物合成体系	255
第二节 蛋白质生物合成过程	261
第三节 蛋白质生物合成后的加工和靶向输送	268
第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制	274
第十六章 基因表达调控	278
第一节 基因表达调控概论	278
第二节 原核基因表达调控	282
第三节 真核基因表达调控	287
第十七章 细胞信号传导	304
第一节 细胞信号传导概论	304
第二节 受体	306

第三节	细胞内主要信号传导途径及相互联系	311
第四节	细胞信号传导异常与疾病	326
第十八章	血液生化	329
第一节	血液及血浆蛋白质	329
第二节	红细胞的代谢	332
第三节	白细胞代谢	338
第十九章	肝的生物化学	340
第一节	肝在代谢中的作用	340
第二节	肝的生物转化作用	342
第三节	胆汁和胆汁酸盐	347
第四节	胆色素代谢与黄疸	352
第二十章	癌基因与抑癌基因	361
第一节	癌基因	361
第二节	抑癌基因	363
第三节	癌基因活化与抑癌基因失活	366
第四节	癌基因、抑癌基因用于肿瘤的预测与治疗	369
第二十一章	常用分子生物学技术和基因工程	372
第一节	DNA 操作的基本技术	372
第二节	蛋白质分析技术	380
第三节	DNA 重组技术	387
第二十二章	基因诊断与基因治疗	394
第一节	基因诊断	394
第二节	基因治疗	402
第二十三章	医学生物信息学	411
第一节	基因组学、蛋白质组学及代谢组学	411
第二节	生物芯片	418
第三节	生物信息学分析与医药应用	420
中英名词对照		432



本书数字资源

第一章 绪 论

生物化学与分子生物学 (biochemistry and molecular biology) 是研究生物体内的分子组成与化学反应, 从分子水平探讨生命现象本质的一门科学。其既是生命科学的基础, 又是生命科学的前沿。生物化学与分子生物学在分子水平探讨生命的本质, 即研究生物体的分子结构与功能、物质代谢与调节及遗传信息传递的过程。这是一门既古老又年轻的学科, 是目前自然科学中进展最迅速、最具活力的前沿领域。其历史起源在我国可追溯到公元前 21 世纪, 当时我国人民已能用曲造酒, 曲也就是今天所说的酶; 在欧洲则约为 200 年前, 1903 年德国科学家 C.A. Neuberger 提出 “Biochemistry”, 生物化学从此成为一门独立的学科。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”, 由此奠定了现代分子生物学 (molecular biology) 的基础。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, 以及基因表达产物——RNA 和蛋白质的结构、互相作用及生理功能, 以此了解不同生命形式特殊规律的化学和物理的基础。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。作为生命存在的基础, 生物分子的结构、功能、数量及存在部位的异常和一些重要的生化反应或过程紊乱均可导致疾病的发生。所以说, 生物化学与分子生物学在基础医学和临床医学中起着重要作用。在医学院校所开设的生物化学与分子生物学课程增加了临床医学的内容, 有其独特的研究领域、性质和作用, 是一门理论和实践性较强的、边缘性的应用学科, 以化学和医学知识为主要基础。广义上讲, 医学生物化学与分子生物学是研究人体器官、组织体液的化学组成和生物化学反应过程, 以及疾病、药物对这些过程的影响, 为疾病诊断、病情监测、药物疗效、预后判断和疾病预防等各个方面提供信息和理论依据。这门科学除了运用化学与医学方面的理论知识和技术外, 还与生物学、物理学、电子学等各方面的知识密切联系, 广泛地应用这些学科领域的新成就。

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的趋势。

生物化学与分子生物学研究的内容大致包括以下 4 个部分。

第一部分, 生物分子的结构与功能。人体是由生物分子按照一定的布局和严格的规律组合而成的。对生物分子研究的重点是对生物大分子的研究, 除了确定其一级结构外, 更重要的是研究其空间结构及其与功能的关系。结构是功能的分子基础, 而功能则是结构的体现。这是生物化学发展的开始阶段的工作, 曾称为静态生化。

第二部分, 物质代谢、能量代谢及代谢调节。生物体的基本特征是新陈代谢 (metabolism) 或物质代谢, 一旦这些化学反应停止, 生命即告终结。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。体内错综复杂代谢途径有序地进行需要严格的调节机制, 否则代谢的紊乱可影响正常的生命活动, 从而发生疾病。因此, 研究物质代谢、能量代谢及代谢调节规律是医学院校生物化学课程的主要内容, 也称为动态生化。

第三部分, 基因信息的传递及调控。基因信息传递与遗传、变异、生长、分化等生命过程密切相关, 也与遗传性疾病、恶性肿瘤、代谢异常性疾病、免疫缺陷性疾病、心血管病等多种疾病的发病机制有关。因而基因信息传递的研究在生命科学特别是医学中越来越显示出重要意义。遗传的主要物质基础是 DNA, 基因即 DNA 分子的功能片段。随着基因工程技术的发展, 许多基因工程产品将应用于人类疾病的诊断和治疗。基因分子生物学除进一步研究 DNA 的结构与功能外, 将更注重对信息传递中调控规律的研究。DNA 重组、转基因、基因剔除、人类基因组计划及蛋白质组计划等的发展, 将大大推动这一领域的研究进程。

第四部分, 机能生化。医学生物化学主要的研究对象是人, 因此人体生物化学还要研究各组织器官的化学组成特点, 特有的代谢途径和它们与生理功能之间的关系。代谢障碍将造成器官功能的异常, 导致疾病的发生。这部分内容包括血液、肝、胆生化等, 也称为机能生化, 是医学生化不可缺少的内容。

生物化学与分子生物学的根本目标是揭示生命的奥秘。若将组成生物体的物质逐一分离研究,其均为非生命物质,并遵守物理和化学的规律,然而由这些物质组成的生物体何以能呈现及维持各种生命现象,这是生物化学要探讨和阐明的。当然,更深一层的目标是了解生命的起源。可见,研究生物化学与分子生物学的目的是了解和掌握生命的规律,适应自然规律,使人类生活更美好。

生物化学与分子生物学是边缘性学科,发展又十分迅速,形成了许多新理论、新概念,如基因组学、蛋白质组学、RNA 组学等;同时发展了许多新技术,如重组 DNA 技术、基因工程、基因芯片、克隆技术、转基因动物等。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所应用,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。反过来,这些基础学科也促进生物化学的发展。例如,免疫学的方法被广泛应用于蛋白质及受体的研究,遗传学的方法被应用于基因分子生物学的研究,病理学的癌症促进癌基因的研究,基因表达调控的规律是在细菌研究的基础上深入至真核生物的研究。总之,当前生命科学中各相关的学科互相渗透,互相促进,不断形成新的学科,如生物信息学,并且还将会出现更多新的学科。

健康科学涉及两大关键问题:一是为了解和维持人体的健康生活,正常的生化反应和过程是健康的基础,人体必须不断地与外环境进行物质交换,摄入必需的营养成分,适应外环境的变化,以维持体内环境的稳定。二是为有效防治疾病,代谢的紊乱可导致疾病,所以了解紊乱的环节并纠正之,是有效治疗疾病的依据,通过生化的检查,可帮助疾病的诊断。例如,糖代谢障碍可导致糖尿病,充分了解糖代谢及其调节的规律能为治疗糖尿病制订有效的方案,也为疾病的诊断和预防提供依据。可见,临床医学无论在预防和治疗工作中都会应用生物化学与分子生物学的知识。反过来临床实践也为该学科的研究提供丰富的源泉。例如,恶性肿瘤使生物化学和分子生物学深入对癌基因的研究,通过对后者的深入研究,又揭开了对正常细胞生长、分化的规律和信号转导途径的研究和了解。

随着现代科学的迅速发展,生物化学与分子生物学的课程已经从以物质代谢为中心的传统教学模式转移到了以基因信息传递以中心的现代分子生物学的新型知识框架。为此,这门课程教学除了交代物质代谢之外,还应重点介绍分子生物学的基本知识和实验技能,介绍生物大分子的结构与功能的关系,基因信息传递。同时联系临床实践,介绍如何在分子水平上认识、诊断和治疗人类疾病。因此,生物化学与分子生物学已经不仅仅被看作一门基础课,而且成为一门与临床密切相关的专业课。只有扎实地掌握这门科学的基本理论和基本技能,才能有望成为合格的医务工作者。

(马文丽)

第二章 蛋白质的结构与功能

学习目标

掌握 蛋白质的分子组成，20 种编码蛋白质的氨基酸的分类，肽键、肽、蛋白质的分子结构；蛋白质一、二、三、四级结构的概念、结构要点及维系各级结构的化学键；蛋白质结构与功能的关系。

熟悉 蛋白质多肽链组成；氨基酸和蛋白质理化性质；蛋白质的变性、沉淀和凝固；蛋白质的生物学功能。

了解 蛋白质分离纯化方法及蛋白质序列分析和结构分析。

蛋白质 (protein) 是由氨基酸组成、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

组成蛋白质的元素主要是碳 (50% ~ 55%)、氢 (0% ~ 7%)、氧 (19% ~ 24%)、氮 (13% ~ 19%) 和硫 (0% ~ 4%)。有些蛋白质还含有磷、硫、铜、铁、锌、锰、钴、钼等。但是各种蛋白质含氮量平均值为 16%。由于蛋白质是生物体内主要含氮物，因此常利用生物样品中的含氮量来推算出蛋白质的含量，其公式如下：

每克样品含氮克数 $\times 6.25 \times 100 = 100$ g 样品中蛋白质含量 (g%)

一、氨基酸

氨基酸 (amino acid, AA) 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。除甘氨酸外，氨基酸中的 α -碳原子是一个不对称碳原子，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-型氨基酸和 L-型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 (除甘氨酸外)。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。

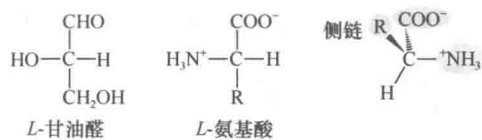


图 2-1 L- α -氨基酸通式

根据氨基酸侧链的理化性质，可将 20 种编码蛋白质的氨基酸分为四类 (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	相对分子质量
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

续表

中文名称	英文名称和缩写	结构式	等电点	相对分子质量
缬氨酸	Valine Val, V	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.96	117
亮氨酸	Leucine Leu, L	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.98	131
异亮氨酸	Isoleucine Ile, I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	6.02	131
苯丙氨酸	Phenylalanine Phe, F	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.48	165
脯氨酸	Proline Pro, P	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	6.30	115
极性中性氨基酸				
色氨酸	Tryptophan Trp, W	$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.89	204
丝氨酸	Serine Ser, S	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.68	105
酪氨酸	Tyrosine Tyr, Y	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.66	181
半胱氨酸	Cysteine Cys, C	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.07	121
蛋氨酸 (甲硫氨酸)	Methionine Met, M	$\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.74	149
天冬酰胺	Asparagine Asn, N	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.41	132
谷氨酰胺	Glutamine Gln, Q	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	5.65	146
苏氨酸	Threonine Thr, T	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.60	119
酸性氨基酸				
天冬氨酸	Aspartic acid Asp, D	$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	2.97	133
谷氨酸	Glutamic acid Glu, E	$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	3.22	147
碱性氨基酸				
赖氨酸	Lysine Lys, K	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	9.74	146

续表

中文名称	英文名称和缩写	结构式	等电点	相对分子质量
精氨酸	Arginine Arg, R	$\text{NH}_2-\text{C}(\text{NH})=\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_3^+)-\text{COO}^-$	10.76	174
组氨酸	Histidine His, H	$\text{HC}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_3^+)-\text{COO}^-$ $\text{N}=\text{CH}$	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 β, γ……来表示。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：其侧链是氢原子。因此，甘氨酸不是手性分子，不具有光学活性；②脯氨酸：其侧链上 δ- 碳原子与 α- 氨基连接构成五元环的结构，使 α- 氨基变成 α- 亚氨基；③半胱氨酸：其侧链末端是巯基（—SH），两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。

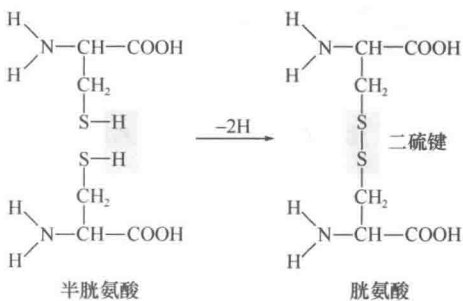


图 2-2 二硫键的形成

此外，有些蛋白质中还会含有少量的特殊氨基酸，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。

二、肽键与肽链

(一) 肽键与肽

一个氨基酸的 α- 羧基与另一个氨基酸的 α- 氨基发生反应，脱水缩合形成了一个酰胺键，即肽键（peptide bond）（图 2-3），由此形成的分子称为二肽（dipeptide）。这个肽分子仍然具有一个 α- 氨基和一个 α- 羧基。它的 α- 羧基可以继续与第三个氨基酸的 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 个氨基酸的肽链）。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 端，有 α- 羧基的一端称为羧基末端（carboxyl terminal）或 C 端。多肽链的书写方法是从肽链的 N 端开始，由左向右，直到 C 端。肽链的命名也是从 N 端向 C 端，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 端起，多肽链上由 α- 氮原子、α- 碳原子和酰胺 C 原子（N—C_α—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）。

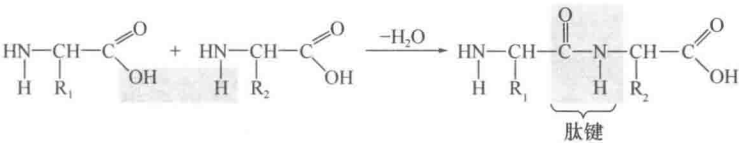


图 2-3 肽键的形成

(二) 肽键的性质

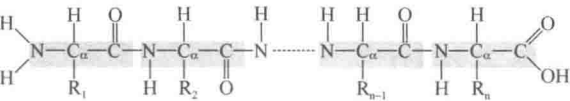


图 2-4 多肽链的通式

1925 年，L. Pauling 和 R. B. Corey 利用 X 射线衍射技术分析了肽链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 C—N 单

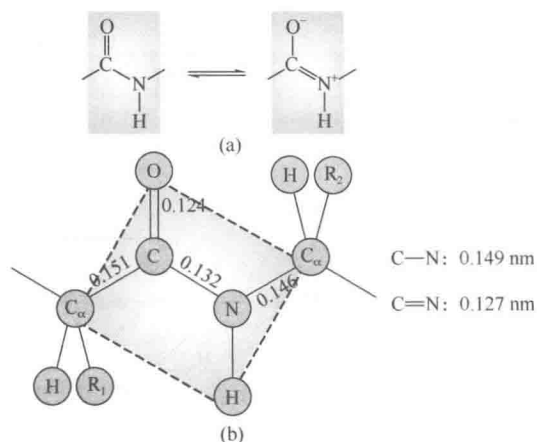


图 2-5 肽键的共振结构 (a) 和肽键的键长和键角 (b)

链 (0.149 nm) 短, 比正常的 $C=N$ 双键 (0.127 nm) 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, $C_{\alpha 1}$ 、 $C=O$ 、 $N-H$ 、 $C_{\alpha 2}$, 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。 $N-C_{\alpha}$ 键和 $C_{\alpha}-C$ 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 $N-C_{\alpha}$ 键旋转的定义为 φ 角 (phi), 绕 $C_{\alpha}-C$ 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。

1. 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 GSH 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。 H_2O_2 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 H_2O_2 变成 H_2O , 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。

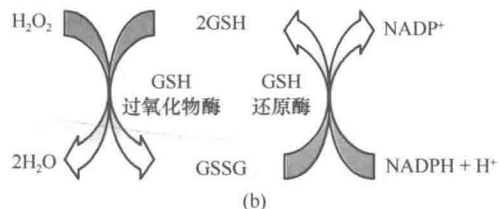
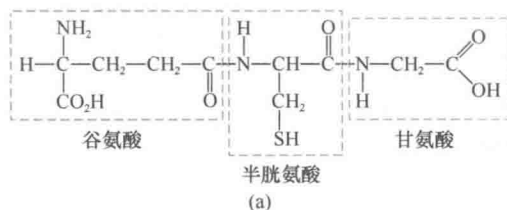


图 2-6 GSH (a) 和 GSH 的巯基的还原保护作用 (b)

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 H_2O 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。促甲状腺素释放激素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氨基酸通过肽键连接形成的生物大分子。每种蛋白质所含有氨基酸

种类、数量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 端到 C 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（见第十五章）。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₁一级结构。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联结在一起。A 链上还有一个链内的二硫键（图 2-7）。

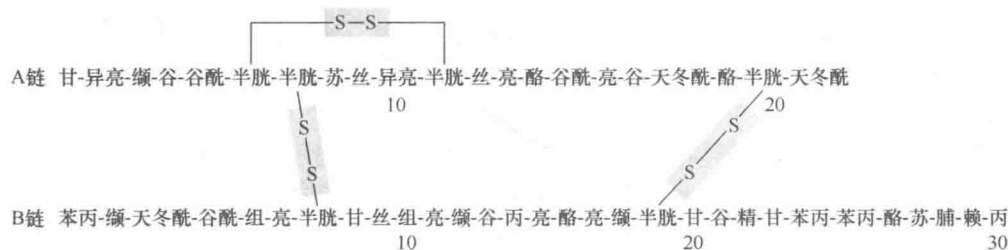


图 2-7 牛胰岛素的一级结构

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化学键是氢键。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 射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° 。

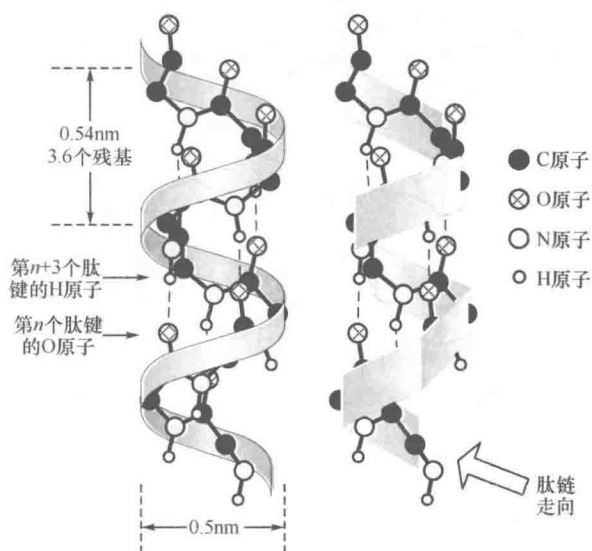


图 2-8 α -螺旋的示意图

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都是卷曲的 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）。

知识链接：蛋白质二级结构的发现

L. Pauling 和 R. Corey 在 W. Astbury 对 α -角蛋白 (α -keratin) 进行的 X 射线衍射分析启发下, 于 1951 年首先提出了 α -螺旋的结构模型, 后来 Pauling 又提出了另一种多肽主链规律性的构象—— β -折叠。它们是蛋白质二级结构的主要形式。Astbury 衍射图中看到每隔 5.15 ~ 5.2 Å 有一个重复单位, 故推测蛋白质分子中有重复性结构, 结合这一信息及他们对肽键的数据分析, Pauling 和 Corey 认为这种重复性结构是由肽单元之间形成规律性的氢键而盘绕形成的螺旋状结构, 他们称之为 α -螺旋。这一发现为蛋白质空间结构的研究打下了基础。Pauling 早在 1931 年就提出了杂化轨道理论和共振论, 1936 年他用 X 射线晶体衍射研究蛋白质结构, 并在 1951 年确定了蛋白质的 α -螺旋二级结构。他因阐明化学结构的本性, 解释了复杂的分子结构而获得 1954 年的诺贝尔化学奖。Pauling 不仅是一个成绩显赫的化学家, 同时也是著名的社会活动家, 他为世界和平事业做出了巨大的贡献, 并获得 1962 年的诺贝尔和平奖。

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)。

在 β -片层结构中, 两条肽链的走行方向可以是平行的, 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。两条反平行肽链的间距为 0.35 nm, 平行肽链的间距为 0.57 nm。在反平行 β -片层中, 肽链重复节段的距离为 0.70 nm, 反平行时的肽链重复距离为 0.65 nm。

3. β -转角 (β -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 -转角包含了四个氨基酸残基。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。

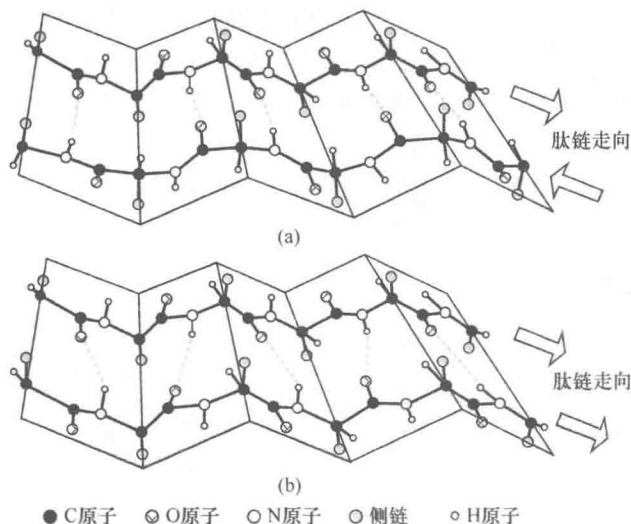


图 2-9 β -片层的示意图

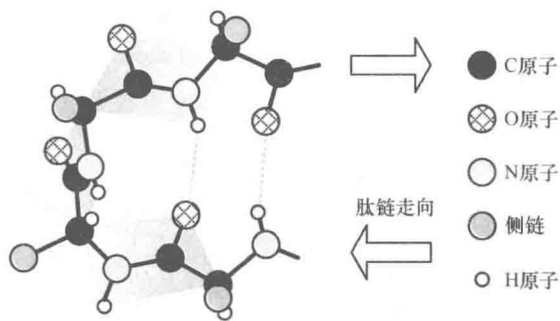


图 2-10 β -转角的示意图

4. 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，第二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)。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。

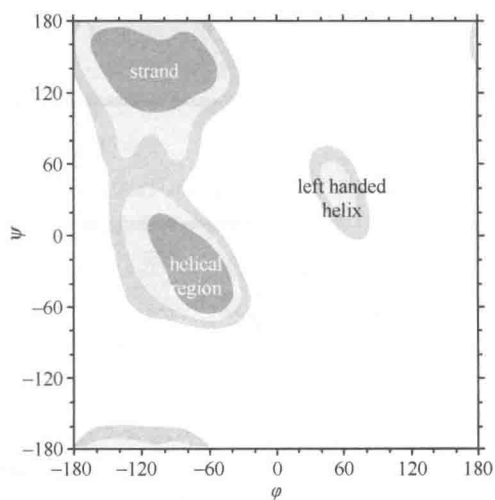


图 2-11 表征可允许存在的二级结构的拉氏图

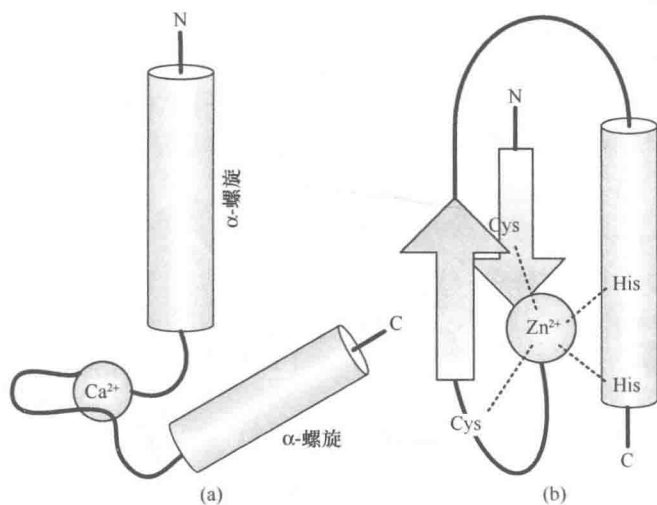


图 2-12 HLH 模体 (a) 和锌指结构模体 (b)

一个恰好能够容纳一个 Zn^{2+} 的空间。

(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)。两个螺旋段形似拇指彼此直角相交， Ca^{2+} 配位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 端的两个 Cys 残基和 C 端的两个 His 残基形成了

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，即包括主链原子和侧链原子的空间排布。维持蛋白质三级结构的化学键主要是非共价键，包括氢键 (hydrogen bond)、疏水作用 (hydrophobic interaction)、离子键 (ionic interaction) 和范德瓦尔斯力 (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。

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、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 八个螺旋段。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。

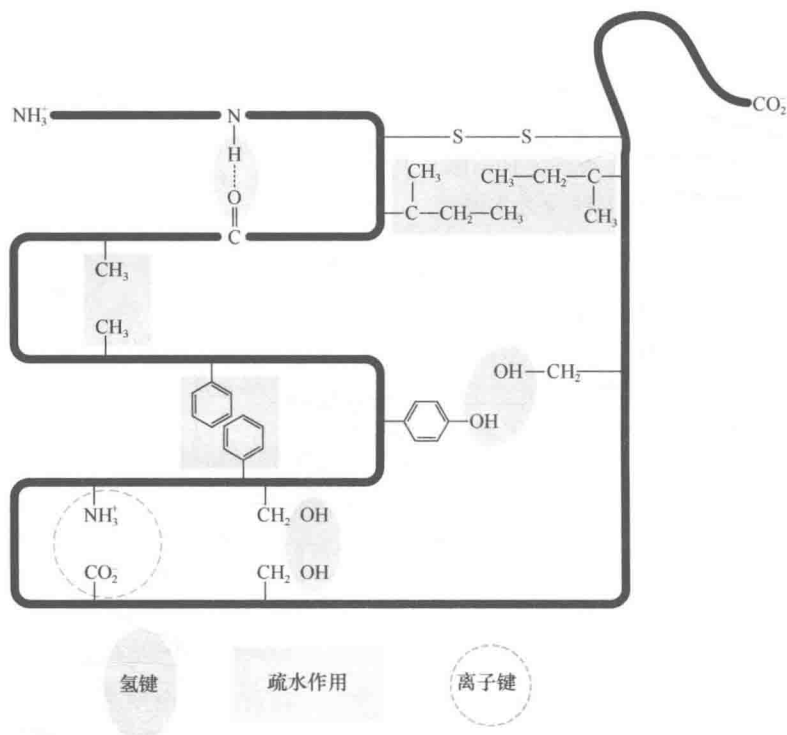


图 2-13 维持蛋白质分子构象的次级键

(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、球状或纤维状、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。



图 2-14 肌红蛋白的三级结构

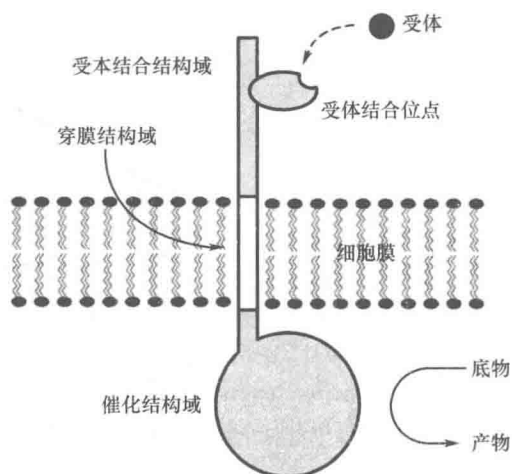


图 2-15 视紫红质结构域的示意图

(三) 分子伴侣

在蛋白质的生物合成过程中，从 N 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。

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。热休克蛋白 70 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 (详见第十五章第三节)。

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接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)。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) 是由两个 α 亚基和两个 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, 通过八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。

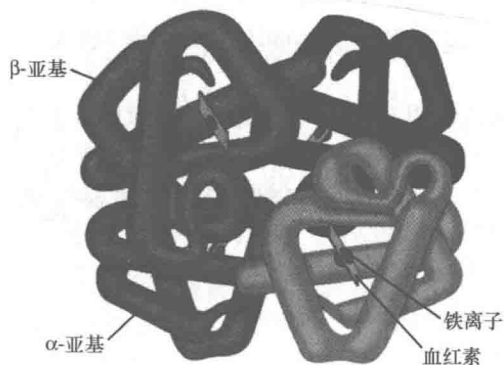


图 2-16 血红蛋白结构

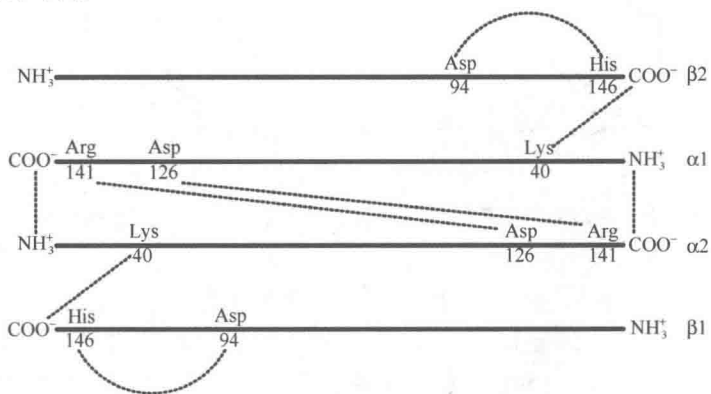


图 2-17 脱氧血红蛋白亚基间和亚基内的离子键相互作用

第三节 蛋白质的生物学功能

一、运送和储存氧的肌红蛋白和血红蛋白

(一) 肌红蛋白和血红蛋白中的血红素

肌红蛋白和血红蛋白都是红细胞中运输氧分子的载体。肌红蛋白是以 α -螺旋结构为主的单链蛋白质, 整个肽链折叠成紧密的球状分子, 血红素位于肽链中间的疏水空穴中间。血红蛋白是由 4 个亚基 $\alpha_2\beta_2$ 组成的寡聚蛋白, 每个亚基有一个血红素, 位于其疏水空穴中间。血红素的 Fe^{2+} 能够可逆地与氧结合。

血红素是铁卟啉化合物。4 个吡咯环通过 4 个甲炔基形成一个环状结构, Fe^{2+} 居于环中与 4 个吡咯环的氮形成了 4 个配位键 (图 2-18)。 Fe^{2+} 与邻近的 F8 组氨酸咪唑基团的氮在吡咯环平面的一侧形成了第五个配位键, 氧分子则在吡咯环平面的另一侧与 Fe^{2+} 形成了第六个配位键 (图 2-19)。