



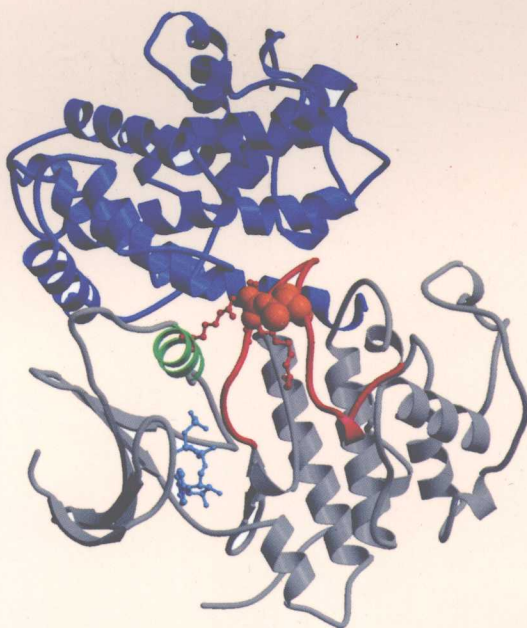
中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、
护理等专业使用



生物化学

刘新光 罗德生 主编



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

案例版TM

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理等专业使用

生物化学

主 编 刘新光 罗德生
副主编 万福生 王晓华 王桂兰
编 者 (以姓氏笔画为序)

万福生 南昌大学医学院
王桂兰 滨州医学院
王晓华 广州医学院
刘新光 广东医学院
肖建英 辽宁医学院
张志珍 广东医学院
陈建业 川北医学院
欧 芹 佳木斯大学
罗德生 咸宁学院医学院
葛银林 青岛大学医学院
蔡望伟 海南医学院
裴秀英 宁夏医学院

科学出版社

北 京

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学:案例版 / 刘新光,罗德生主编. —北京:科学出版社,2007
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医学院校规划教材
ISBN 978-7-03-019050-5

I. 生… II. ①刘… ②罗… III. 生物化学-医学院-教材 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 080399 号

责任编辑:胡治国 李 婷 / 责任校对:陈丽珠

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 时 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

*

2007 年 6 月 第 一 版 开本:850×1168 1/16

2007 年 6 月 第一次印刷 印张:23 1/2

印数:1—5 000 字数:847 000

定价:49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前 言

为深化课程体系与教学方法改革,加大教材建设与改革力度,提高高等医学教育教学质量,科学出版社在总结过去成功经验的基础上,组织出版了一套全国性创新性医学本科案例版教材,本套教材编写不改变现有教学体制,其教学核心内容不变,在教材中增加案例,这是本套教材有别于其他教材的特色,本教材以五年制医学本科生为主要对象,以临床医学专业为主,兼顾预防医学、基础医学、口腔医学、麻醉、影像、药学、检验、护理等专业需求。

《生物化学》是这套教材的组成部分,本课程的内容可以满足教育部制定的医学本科生基本教学、医学生毕业后执业医师考试和硕士研究生入学考试的需求。生物化学作为一门基础医学课程,与临床医学存在密切联系,因此在本教材中每章均安排 1~2 个临床案例,结合每章的生化知识解释发病机制和治疗药物的作用机制,使学生感到学有所用,达到提高学习效率和教学质量的目的。同时,使学习生物化学的目的性更明确,学习主动性更强,以达到更好的教学效果。

本教材另一特点就是在相应章节介绍了有关生物化学方面的诺贝尔生理/医学奖,化学奖的获奖成果。由此也向学生说明,生物化学与分子生物学在现代分子医学的发展中发挥了其前沿学科、带头学科的作用,可提高医学生学习生物化学的兴趣和创新思维的培养。

本教材由来自全国 11 所教学型或教学科研型医学院校的 12 位正在教学工作第一线的教师编写,他(她)们都是所在学校生物化学或生物化学与分子生物学教研室的现任主任或副主任,多年从事生物化学课程的教学与管理,具有较丰富的教学及教学管理经验。他(她)们大多数是省级和校级《生物化学》精品课程的课程负责人。

本教材参考了许多国内外相关教材。在召开教材编委会和定稿会过程中我们得到科学出版社、广东医学院和宁夏医学院的大力支持,在此一并表示衷心的感谢。由于生物化学发展迅速,内容涉及广泛,加之我们水平有限,书中难免存在不足之处或错误,敬请各位教师、同行和同学在使用过程中给予批评指正,以便再版时修订。

刘新光 罗德生

2006 年 12 月

目 录

前言

第1章 绪论	1	第5节 糖异生	97
第1节 生物化学发展简介	1	第6节 糖原的合成与分解	100
第2节 当代生物化学研究的主要内容	2	第7节 血糖及其调节	103
第3节 生物化学与医学	3	第8章 脂类代谢	107
第4节 本书的主要内容	3	第1节 脂类的生理功能	107
第2章 蛋白质结构与功能	4	第2节 脂类的消化和吸收	108
第1节 蛋白质的分子组成	4	第3节 不饱和脂酸的命名及分类	109
第2节 蛋白质的分子结构	9	第4节 三酰甘油代谢	110
第3节 蛋白质结构与功能的关系	15	第5节 磷脂的代谢	124
第4节 蛋白质的理化性质及其分离纯化	20	第6节 胆固醇的代谢	130
第3章 核酸的结构与功能	28	第7节 血浆脂蛋白代谢	134
第1节 核酸的化学组成及一级结构	28	第9章 氨基酸代谢	143
第2节 DNA的空间结构与功能	31	第1节 蛋白质的营养作用	143
第3节 RNA的结构与功能	33	第2节 蛋白质的消化、吸收与腐败	144
第4节 核酸的理化性质、变性和复性及其 应用	37	第3节 氨基酸的一般代谢	146
第5节 核酸的分离与纯化	39	第4节 氨的代谢	150
第6节 核酸酶	41	第5节 个别氨基酸的代谢	155
第4章 酶	43	第10章 核苷酸代谢	164
第1节 概述	43	第1节 核酸的酶促降解	164
第2节 酶的分子结构与功能	44	第2节 嘌呤核苷酸代谢	164
第3节 酶促反应的特点与机制	45	第3节 嘧啶核苷酸代谢	170
第4节 酶促反应动力学	47	第11章 物质代谢的联系与调节	175
第5节 酶的调节	53	第1节 物质代谢的特点	175
第6节 酶与医学的关系	56	第2节 物质代谢的相互联系	176
第5章 维生素与微量元素	60	第3节 某些组织、器官的代谢特点	180
第1节 维生素	60	第4节 代谢调节	180
第2节 微量元素	70	第12章 DNA的生物合成	186
第6章 生物氧化	73	第1节 复制的基本规律	186
第1节 生成ATP的氧化体系	73	第2节 DNA复制的酶学和拓扑学变化	188
第2节 其他氧化体系	83	第3节 DNA生物合成过程	193
第7章 糖代谢	87	第4节 反转录和其他复制方式	197
第1节 概述	87	第5节 DNA损伤(突变)与修复	199
第2节 糖的无氧分解	88	第13章 RNA的生物合成(转录)	204
第3节 糖的有氧氧化	90	第1节 RNA合成中的模板和酶	204
第4节 磷酸戊糖途径	95	第2节 RNA生物合成(转录)过程	206
		第3节 RNA的转录后加工	212

第4节 转录和复制的比较	218	第20章 重组DNA技术	305
第14章 蛋白质的生物合成(翻译)	220	第1节 重组DNA技术的基本过程	305
第1节 蛋白质生物合成体系	220	第2节 重组DNA技术中常用工具酶	305
第2节 蛋白质生物合成过程	223	第3节 重组DNA技术中常用载体	309
第3节 翻译后加工及蛋白质输送	229	第4节 目的基因的获得和体外重组	314
第4节 蛋白质生物合成的干扰和抑制	235	第5节 重组DNA分子的导入和筛选与 鉴定	317
第15章 基因表达调控	239	第6节 外源基因的表达	319
第1节 概述	239	第7节 利用重组DNA技术生产重组人 胰岛素	322
第2节 基因表达调控的基本原理	241	第21章 常用分子生物学技术原理及其应用	325
第3节 原核基因表达调控	243	第1节 分子印迹与杂交技术	325
第4节 真核基因表达调控	246	第2节 PCR技术的基本原理与应用	327
第16章 细胞信号转导	253	第3节 基因文库	330
第1节 信息物质	253	第4节 基因修饰动物模型的建立及 应用	331
第2节 受体	253	第5节 生物芯片技术	334
第3节 信息的转导途径	259	第6节 蛋白质相互作用研究技术	335
第4节 信息转导途径的相互交互联系	269	第22章 基因诊断与基因治疗	339
第5节 信号转导异常与疾病	270	第1节 基因诊断	339
第17章 癌基因与抑癌基因	272	第2节 基因治疗	344
第1节 癌基因	272	第23章 基因组学与蛋白质组学	347
第2节 抑癌基因	277	第1节 概述	347
第18章 血液生物化学	281	第2节 基因组学研究	349
第1节 血浆蛋白质	281	第3节 蛋白质组学研究	352
第2节 血液凝固	283	第4节 基因组学与蛋白质组学研究在医 学中的应用	353
第3节 血细胞代谢	286	主要参考资料	357
第19章 肝的生物化学	292	中英名词索引	358
第1节 肝在代谢中的作用	292		
第2节 肝的生物转化作用	293		
第3节 胆汁和胆汁酸盐	296		
第4节 胆色素代谢与黄疸	298		

第1章 绪论

生物化学(biochemistry)即生命的化学(life chemistry)。它是研究活细胞和生物体内的各种化学分子及其化学反应的一门科学。其任务是主要采用化学、物理学、生物学、生理学及免疫学等原理和方法研究生物体内物质的化学组成、分子结构与功能、物质代谢与调节和基因信息传递与调控及其与生理功能的关系。其目的是从分子水平和化学变化的深度揭示生命奥秘,探讨生命现象的本质,并把这些基础理论、基本原理与方法应用于有关科学领域和生产实践,从而为控制生物并改造生物,征服自然并改造自然,保障人类健康和提高人类生存质量服务。根据研究对象和目的不同,生物化学已形成微生物生物化学、医学生物化学、药学生物化学、农业生物化学及工业生物化学等多分支学科。

第1节 生物化学发展简介

生物化学的发展,在欧洲约在200年前开始,逐渐发展,一直到1903年才引进“生物化学”这个名称而成为一门独立的学科。但在我国,其发展历史悠久,可追溯到远古(公元前21世纪),所以生物化学是一门既古老又年轻的学科。

近代生物化学发展人为划分三个阶段:初期、蓬勃发展和分子生物学时期。

第一阶段生物化学初期(或萌芽时期):从18世纪中叶至20世纪初。在这长达一个多世纪中,一些化学家、生理化学家主要工作是研究生物体的化学组成,客观描述组成生物体的物质含量、分布、结构、性质与功能,故又称为叙述生物化学阶段。期间对生物化学发展所作出的重要贡献有:对三大供能营养素(糖、脂、蛋白质或氨基酸)的性质进行了较为系统的研究;证实了肽链中肽键的作用;人工合成简单多肽化合物并可被消化酶水解;淀粉酶、蛋白水解酶的发现;提出了酶催化作用特异性的“锁钥”学说;无细胞提取物中的“可性催化剂”的作用证实;核酸的发现并确定了嘌呤和嘧啶环的结构等。实际上,在这一时期,不少的科学家已经在进行物质代谢方面的研究,并有所发现,也取得很多成果。其中,例如18世纪末至19世纪20年代证明动物呼吸过程中氧被消耗的同时,呼出 CO_2 并释放出热量,认为这是食物在体内“燃烧”的结果,是生物氧化及能量代谢研究的开端。并在19世纪40年代提出了新陈代谢的概念,认为体内的物质是处于合成与分解的化学变化过程。

第二阶段生物化学蓬勃发展时期:从20世纪初开始,生物化学进入这一时期。这一时期,除了在

营养、内分泌及酶学等方面有许多重大发现与进展,如研究了人体对蛋白质的需要及需要量,并发现了营养必需氨基酸,营养必需脂酸,多种维生素以及一些不可或缺的微量元素;发现了多种激素并能进行纯化与合成;制备出多种酶的结晶等外,更主要的进展是利用化学分析及放射性核素示踪技术对体内主要物质代谢,尤其是物质的分解代谢途径如脂酸 β -氧化、糖酵解、鸟氨酸循环及三羧酸循环等过程均已基本弄清楚。所以,又称此阶段为动态生物化学阶段。

第三阶段分子生物学时期:20世纪50年代以来,生物化学的发展进入了一个新的高潮——分子生物学崛起,即分子生物学时期。所以,分子生物学也被视为生物化学的发展与延续。科学家们采用现代的先进技术与方法,更深入地研究物质代谢途径,尤其是对错综复杂的“中间代谢”网络途径的研究,重点是研究物质代谢的调节与合成代谢。焦点是研究蛋白质与核酸之类生物大分子的结构与功能、代谢与调节(调控),并取得了举世瞩目的成果。特别是以1953年Watson和Crick提出的DNA双螺旋结构模型作为现代分子生物学诞生的里程碑,开创了分子遗传学基本理论建立和发展的黄金时代。DNA双螺旋发现的最深刻意义在于:确立了核酸作为信息分子的结构基础;提出了碱基互补配对是核酸复制、遗传信息传递的基本方式;从而最后确定了核酸是遗传的物质基础,为认识核酸与蛋白质的关系,及其在生命活动中的作用奠定了最重要的基础。在此基础上建立了遗传信息传递的中心法则并得到补充与完善;遗传密码的破译揭示mRNA碱基序列与多肽链中氨基酸序列的关系。

20世纪70年代,以重组DNA技术的出现作为新的里程碑,标志着人类深入认识生命本质并能主动改造生命的新时代开始。通过基因工程技术,相继获得了许多基因工程产品,大大推动了医药工业和农业的发展,并且产生了巨大的社会效益和经济效益。1996年,仅以重组DNA技术生产的红细胞生成素产值逾十亿美元,转基因动植物和基因剔除(gene knockout)动物模型的成功建立以及基因诊断与基因治疗等都是重组DNA技术各个领域中的应用,这些都能足以说明重组DNA技术对人类生产、生活和健康的影响是巨大的。

基因工程的迅速发展与应用得益于许多分子生物学新技术的不断涌现。包括核酸的化学合成从手工发展到全自动合成,以及聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)的特定核酸序列扩增技术的发明和全自动核酸序列测定仪等。核酶(ribozyme)的

发现是人们对生物催化剂认识的补充,也丰富了核酸的生物学功能。

1985年提出,1990年正式启动计划耗资30亿美元,用15年完成的人类基因组计划(human genome project, HGP)是生命科学领域有史以来全球性最庞大的研究计划,它与“曼哈顿”原子弹计划、“阿波罗”登月计划并称自然科学史上的“三大计划”。通过包括中国在内的6个成员国16个实验室1110余名生物科学家、计算机专家和有关技术人员的不懈努力,提前5年于2000年6月完成第一个基因草图的绘制,并于次年2月由HGP和Celera基因组学公司共同公布了人类基因组“工作框架图”。2003年4月14日HGP隆重宣布:人类基因组序列图绘制成功,HGP的所有目标基本全部实现,但在1号染色体上依然还存在一些漏洞和不精确的地方。2006年5月18日,英美科学家宣布完成了人类1号染色体的基因测序图,这表明人类最大和最后一个染色体的测序工作已经完成,历时16年的人类基因组计划终于画上了句号。基因组序列图首次在分子层面上为人类提供了一份生命“说明书”,它不仅奠定了人类认识自我的基石,推动了生命与医学科学的革命性进展,而且为全人类的健康带来了福音。

随着人类基因组计划和十余种模式生物的基因组全序列测定的完成,生命科学随之开始了一个新的纪元——后基因组时代(post genome era)。基因组计划的重心已逐渐由结构基因组学研究转移到功能基因组学、蛋白质组学、蛋白质空间结构的分析与预测、基因表达产物的功能分析以及细胞信号转导机制等的研究。后基因组研究将对各种疾病的发生机制作出最终的解释,也将在各个层次和水平上为疾病的诊断和治疗提供新的线索。

我国在生物化学发展中的作用和地位:公元前21世纪,我们的祖先已能用曲作“媒”(即酶)催化谷物中淀粉转化为酒。此后,公元前12世纪以前,我国人民已能利用麦、谷、豆等原料制饴(麦芽糖)、醋和酱。这些足以表明我国上古时期已有酶学的萌芽。在营养方面,《黄帝内经·素问》的“藏气法时论”篇记载有“五谷为养,五畜为益,五果为助,五菜为充”,将食物分为四大类,并以“养”、“益”、“助”、“充”表明在营养上的价值。这在近代营养学中也是配制完全膳食的一个好原则,谷类含淀粉较多,蛋白质亦不少,宜为人类主食,是生长、发育以及养生所需食物中之最主要者;动物食品蛋白质,质优且丰富,可用以增进谷类主食的营养价值而有益于健康,果品与蔬菜中丰富无机盐和维生素,且属于粗纤维,有利食物消化及废物的排出;如果膳食中能得到果品的辅助,蔬菜的充实,营养上显然是一个无可争议的完全膳食。在医药方面,我国古代医学对某些营养缺乏病的治疗,也有所认识。主要因饮食中缺碘所致的如地方性甲状腺肿古称“瘰病”,可用含碘丰富的海带、海藻、紫菜等海产品防治。又如维生素B₁缺乏所引起的脚气病,可用含维生素B₁的车前子、防风、杏仁、大豆、槟榔等治疗。夜

盲症古称“雀目”,是一种维生素A缺乏的病症。孙思邈(公元581—682年)首先用含维生素A较丰富的猪肝治疗。我国早期的眼科专著《龙木论》记载用苍术、地肤子、细辛、决明子等含维生素A原的植物治疗雀目。更不用说明代李时珍(公元1522—1596年)撰著《本草纲目》这一巨著,它不仅集药物之大成、对生物化学的发展也不无贡献。

20世纪20年代以来,我国生物化学家吴宪等在营养学、临床生物化学、蛋白质变性学说和免疫化学的抗原-抗体分析及免疫反应机制等方面的研究都有重大发现。新中国成立后,我国的生物化学迅速发展。1965年,我国在世界上首先人工合成有生物活性的结晶牛胰岛素,1971年又完成了用X线衍射法测定牛胰岛素分子的空间结构,分辨率达0.18nm。1981年又采用有机合成和酶促相结合的方法成功合成了酵母丙氨酸 tRNA。此外,在酶学、蛋白质结构、生物膜结构与功能等方面的研究都有举世瞩目的成就。近年来,我国的基因工程、蛋白质工程、新基因的克隆与功能、疾病相关基因的定位克隆及其功能研究均取得了重要的成果。我国已有人干扰素、人白介素2、人集落刺激因子、重组人乙型肝炎疫苗等多种基因工程药物和疫苗进入生产或临床试用。我国在1994年用导入人凝血因子Ⅲ基因的方法成功治疗了乙型血友病的患者。在我国用作基因诊断的试剂盒已有百余种,基因诊断和基因治疗还在发展之中。值得指出的是我国于1999年9月跻身人类基因组计划,负责测定的区域位于人类3号染色体短臂上,该区域的遗传大小约占人类整个基因组的1%。虽然参与时间较晚,但是我国科学家提前于2000年4月底绘制完成“中国卷”,赢得了国际科学家的高度评价。

第2节 当代生物化学研究的主要内容

生物化学研究的内容十分广泛,当代生物化学的研究主要集中在以下几个方面:

1. 生物分子的结构与功能 组成生物体的生物分子复杂多样,有无机物和有机物等。有机物中包括有机小分子和生物大分子。生物大分子是由基本结构单位按一定顺序和方式连接而形成的,相对分子质量通常在 10^4 以上具有特定构象与特异功能的生物分子(多聚体)。例如蛋白质、核酸、多糖、复合糖类及复合脂类等。尤其是蛋白质和核酸,前者是氨基酸通过肽键连接成的多聚体,是生命的物质基础,后者是核苷酸通过磷酸二酯键连成的多聚体,是遗传的物质基础。生物大分子的重要特征之一是具有信息功能,故又称为信息分子。通常将蛋白质、核酸等所有生物大分子的结构与功能、代谢与调节(调控)等的研究,称为分子生物学。因此,分子生物学实际上是生物化学的重要组成部分。研究这些生物大分子的结构与功能、空间结构及其与功能的关系、分子之间的相互识别与相互作用是当代生物化学与分子生物学研究

的热点和焦点之一。

2. 物质代谢及其调节 物质代谢通常指物质在体内进行化学变化的过程,包括合成代谢和分解代谢。物质代谢的正常进行是正常生命活动的必要条件。体内物质与外界环境中的物质不断进行交换的过程,即新陈代谢,它是生命体的基本特征之一,新陈代谢的正常进行是维持内环境相对恒定的保证。新陈代谢十分活跃,以60岁计算,推测人的一生中与外界环境进行交换的水、糖类、蛋白质及脂类分别为60 000kg、10 000kg、1600kg和1000kg。此外,其他小分子物质和无机盐类也在不断交换之中。体内的物质代谢几乎都是由一系列酶催化的反应所组成的代谢途径所完成。正常情况下,体内千变万化的化学反应及错综复杂的代谢途径能按照一定的规律有条不紊地进行,是因为机体存在一整套精细、完善的调节机制。物质代谢紊乱或调节失控则可引起疾病。因此,深入探讨物质代谢有序性调节的分子机制及其涉及的细胞信号转导机制与网络正是近代生物化学研究的重要课题。

3. 基因信息传递及其调控 基因是DNA分子中编码活性产物的一段碱基序列(或功能片段)。基因信息传递指DNA复制、RNA转录及蛋白质生物合成的传递过程,涉及遗传、变异、生长、发育与分化等诸多生命过程,也与遗传性疾病、恶性肿瘤、有遗传倾向疾病(如高血压病、糖尿病、溃疡病等),代谢异常性疾病,免疫缺陷性疾病等的发病机制有关。因此,基因及基因信息传递的研究在生命科学特别是医学中的作用越来越显示出重要意义,因而疾病基因组学应运而生。随着人类基因组计划的完成和后基因组计划的启动,DNA重组、转基因、新基因克隆、基因诊断与基因治疗等大力开展,必将大大推动基因分子生物学及基因疾病学的研究进程。

第3节 生物化学与医学

生物化学是一门重要的基础医学必修课程,研究的是正常人体的生物化学以及疾病过程中的生物化学相关问题,与医学的发展密切相关,并已形成临床生物化学一门学科。生物化学与分子生物学的理论和技术已渗入基础医学和临床医学的各个领域,促进了现代医学的突飞猛进,一大群交叉学科或分支学科已经或正在形成,有的已经初步形成体系。如分子病理学、分子药理学、分子遗传学、分子微生物学、分子免疫学、神经分子生物学、细胞分子生物学、发育分子生物学、衰老分子生物学、分子流行病学、肿瘤分子生物学……

生物化学与分子生物学的发展推动现代各分支医学的各个学科迅速发展的同时,现代医学各学科尤其是临床医学又不断地向生物化学和分子生物学提

出问题和挑战。随着近代医学的发展,越来越多地将生物化学的理论和技术,应用于疾病的预防、诊断、治疗和预后判断。从分子水平探讨各种疾病的发生发展机制,也成为现代医学研究的共同目标。近年来,人们在一些重大疾病的发病机制研究方面都是采用生物化学与分子生物学的手段在分子水平上取得突破的。PCR、基因芯片和蛋白质芯片等技术已应用于临床疾病的诊断,基因治疗手段也已应用于临床,这给临床医学的诊断和治疗带来了全新的理念。随着基因工程、蛋白质工程、酶工程及细胞工程等共同构成的生物技术和胚胎工程等技术的发展,人类在各种传染病、恶性肿瘤、心脑血管疾病、免疫性疾病、神经系统疾病、计划生育和抗衰老等方面一定会获得更为有效的治疗手段。

纵观100多年来的全部诺贝尔生理/医学奖、化学奖的获奖成果,其中有相当多的成果属于生物化学和分子生物学的范畴,由此也说明,生物化学与分子生物学在现代分子医学的发展中发挥了其前沿学科、带头学科的作用。因此对于医学生来讲,学习和掌握生物化学知识,既可以理解生命现象的本质与人体生命过程中的分子机制,也可为进一步学习基础医学其他课程和临床医学奠定扎实的生物化学基础。

第4节 本书的主要内容

本书适用于医学院校本科生的生物化学教学,主要介绍了生物化学的基本知识,以及某些与医学相关的生物化学进展。全书共23章,分成六部分:一是生物大分子的结构与功能,包括蛋白质化学,核酸的化学,酶,维生素与微量元素,属于静态生物化学内容;二是物质代谢及其调节,包括生物氧化,糖、脂类、氨基酸和核苷酸代谢,物质代谢联系与调节,属于动态生物化学内容;三是基因信息的传递,包括DNA、RNA和蛋白质的生物合成,基因表达调控;四是部分临床生物化学的内容,包括血液生物化学和肝的生物化学;五是以分子生物学为主的内容,包括DNA重组技术、常用分子生物学技术原理及其应用、基因诊断与基因治疗、基因组学与蛋白质组学等;六是有关专题的内容包括细胞信号转导、癌基因与抑癌基因。前面三部分共15章内容是生物化学的基础知识,第四至第六部分共8章内容各院校可根据具体情况选择,有些章节可以供学生自学或作为专题讲座。

值得一提的是,本书作为医学案例教材,本书在每章中都安排了1~2个病例,利用该章的生物化学知识阐明其发病机制或治疗药物的作用机制,在生物化学教材中将生物化学知识直接与临床联系起来,这是一种新的尝试。

(刘新光 罗德生)

第2章 蛋白质结构与功能

蛋白质(protein)是生命的物质基础,是生物体中含量最丰富、功能最复杂的一类大分子物质,在所有的生命过程中起重要作用。它几乎存在于所有的器官和组织,约占人体固体成分的45%,分布广泛,是生物体的基本组成之一。生物体结构越复杂,其蛋白质种类和功能也越繁多。一个真核细胞可有数千种蛋白质,从很小的肽到相对分子质量达数百万的巨型聚合物,这些蛋白质包括各种酶、抗体、多肽类激素、转运蛋白、收缩蛋白等,各有其特殊的结构和功能。人体中约有十万种不同的蛋白质,它们不仅作为细胞和组织的结构如胶原蛋白、角蛋白,而且参与生物体的几乎所有生理生化过程,如物质代谢、血液凝固、机体防御、肌肉收缩、细胞信号转导、个体生长发育等重要的生命过程;一些蛋白质还具有调节作用,如多肽激素与生长因子有调节机体功能的作用;蛋白质分解后的氨基酸也可供给机体能量。有些蛋白质的功能相当特异,如南极水域中生长的某些鱼类,血液中含有抗冻蛋白,可保护血液不被冻凝,使生物体得以在低温下生存。

蛋白质是由DNA编码的氨基酸组成的,如果说核酸是生物遗传信息的储存者和传递者,蛋白质则是生命信息的体现者和功能执行者。一些新的研究结果不断给蛋白质的功能增添新的色彩。1982年,Prusiner发现一类只有蛋白质而没有核酸的病原体——朊病毒(prion),它不是传递遗传信息的载体,也不能自我复制,而是由基因编码产生的一种正常蛋白质的异构体。若其结构发生改变则可引起动物或人的朊病毒病。朊病毒的发现打破了病毒必须有核酸的传统观念,Prusiner因此而获得1997年诺贝尔生理/医学奖。来自Mount Sinai医院的研究人员发现了一种蛋白,叫Rev 1 DNA聚合酶,它可以以自身为模板在复制链上加一个胞嘧啶(C),从而抵抗致癌物质破坏DNA的鸟嘌呤(G)或鸟嘌呤与胞嘧啶的配对而导致的错配。这个C是无论G在DNA链中存在与否都会被Rev1加上去的。这是研究人员第一次发现蛋白作为一种合成DNA的模板。细胞利用这种崭新的机制在含有致癌物质的情况下对受损的DNA进行复制。这开启了一种预防与治疗癌症的创新研究模式。

第1节 蛋白质的分子组成

组成蛋白质分子的主要元素有碳(50%~55%)、氢(6%~8%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%)和硫(0~4%);有些蛋白质还含有少量的磷或金属元素铁、铜、锌、锰、钴、钼等。个别蛋白质还含有碘。各种蛋白质的含氮量很接近,平均为16%。动植物组织中的含

氮物主要以蛋白质为主,因此测定生物样品中的含氮量就可按下列公式推出样品中蛋白质的大致含量。

每克样品中含氮克数 $\times 6.25 \times 100 = 100\text{g}$ 样品中蛋白质的含量(g%)

一、氨基酸

蛋白质的基本组成单位是氨基酸(amino acid)。蛋白质受酸、碱或蛋白酶的作用而水解成为游离的氨基酸。自然界中存在的氨基酸大约有300余种,但组成人体蛋白质的氨基酸只有20种。除甘氨酸外,均为L- α -氨基酸。

(一) 氨基酸的一般结构

尽管组成蛋白质的氨基酸有20余种,但其化学结构具有共同的特点(图2-1)。

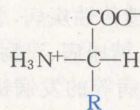


图2-1 L- α -氨基酸结构通式

R基代表20余种不同的化学基团中的一种

α -碳原子上除连接一个羧基,还有一个氨基,故称为 α -氨基酸。此外还有一个侧链(R基团)。不同的氨基酸其侧链各异。除甘氨酸外, α -碳原子均为不对称碳原子,因此具有L型和D型两种旋光异构体(图2-2)。自然界中已发现的D型氨基酸大多存在于某些细菌产生的肽类抗生素及细菌细胞壁的多肽中,个别植物的生物碱中也有一些D型氨基酸。细胞能够特异性的合成L型的氨基酸是因为酶的活性位点是不对称的,从而催化立体异构特异性产物。

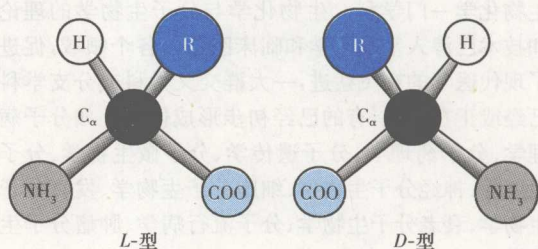


图2-2 L-氨基酸和D-氨基酸

(二) 氨基酸的分类

组成蛋白质的氨基酸有20种,根据其侧链R基团的结构和理化性质可分为四类(表2-1):

表 2-1 氨基酸的分类

中文名	英文名	缩写		pK _a			pI
		三字符	一字符	pK ₁ (—COOH)	pK ₂ (—NH ₃ ⁺)	pK _R (R 基)	
非极性疏水性氨基酸							
甘氨酸	glycine	Gly	G	2.34	9.60		5.97
丙氨酸	alanine	Ala	A	2.34	9.69		6.01
脯氨酸	proline	Pro	P	1.99	10.96		6.48
缬氨酸	valine	Val	V	2.32	9.62		5.97
亮氨酸	leucine	Leu	L	2.36	9.60		5.98
异亮氨酸	isoleucine	Ile	I	2.36	9.68		6.02
甲硫氨酸(蛋氨酸)	methionine	Met	M	2.28	9.21		5.74
苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	F	1.83	9.13		5.48
极性中性氨基酸							
酪氨酸	tyrosine	Tyr	Y	2.20	9.11	10.07	5.66
色氨酸	tryptophan	Trp	W	2.38	9.39		5.89
丝氨酸	serine	Ser	S	2.21	9.15		5.68
苏氨酸	threonine	Thr	T	2.11	9.62		5.87
半胱氨酸	cysteine	Cys	C	1.96	10.28	8.18	5.07
天冬酰胺	asparagine	Asn	N	2.02	8.80		5.41
谷氨酰胺	glutamine	Gln	Q	2.17	9.13		5.65
带正电荷的碱性氨基酸							
赖氨酸	lysine	Lys	K	2.18	8.95	10.53	9.74
组氨酸	histidine	His	H	1.82	9.17	6.00	7.59
精氨酸	arginine	Arg	R	2.17	9.04	12.48	10.76
带负电荷的酸性氨基酸							
天冬氨酸	aspartic acid	Asp	D	1.88	9.60	3.65	2.77
谷氨酸	glutamic acid	Glu	E	2.19	9.67	4.25	3.22

1. 非极性疏水性氨基酸 包括四种带有脂肪烃侧链的氨基酸(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸);一种含芳香环的氨基酸(苯丙氨酸);一种含硫氨基酸(甲硫氨酸)和一种亚氨基酸(脯氨酸)。甘氨酸也属于此类。这类氨基酸在水中的溶解度较小(图 2-3)。

2. 极性中性氨基酸 这类氨基酸由于含有具有一定极性的 R 基团,在水中的溶解度较非极性疏水性氨基酸大。包括两种具有羟基的氨基酸(丝氨酸和苏氨酸);两种具有酰胺基的氨基酸(谷氨酰胺和天冬酰胺)和一种含硫基的氨基酸(半胱氨酸)及两种芳香族氨基酸(酪氨酸和色氨酸)(图 2-4)。

3. 带正电荷的碱性氨基酸 在生理条件下这类氨基酸带正电荷。包括侧链含 ε-氨基的赖氨酸;R 基团含有一个带正电荷胍基的精氨酸和含有弱碱性咪唑基的组氨酸,是一类碱性氨基酸(图 2-5)。

4. 带负电荷的酸性氨基酸 天冬氨酸和谷氨酸都含有两个羧基,在生理条件下带负电荷,为酸性氨基酸(图 2-6)。

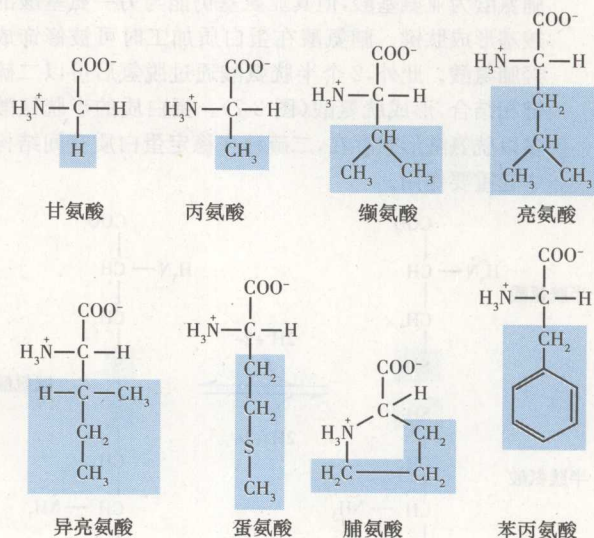


图 2-3 非极性疏水性氨基酸

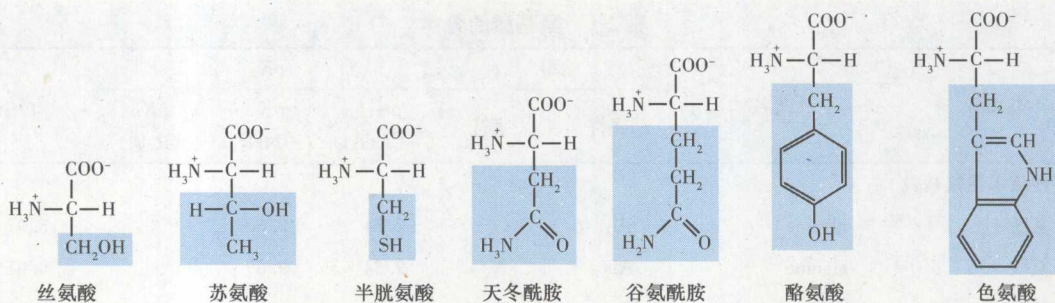


图 2-4 极性中性氨基酸

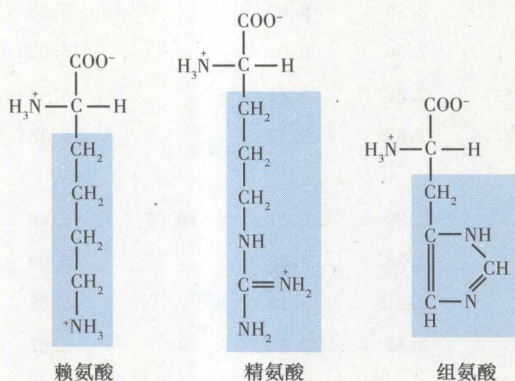


图 2-5 碱性氨基酸

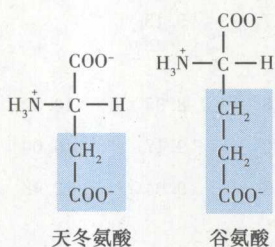


图 2-6 酸性氨基酸

20 种氨基酸中脯氨酸和半胱氨酸结构较为特殊。脯氨酸为亚氨基酸,但其亚氨基仍能与另一氨基酸的羧基形成肽键。脯氨酸在蛋白质加工时可被修饰成羟脯氨酸。此外,2 个半胱氨酸通过脱氢后可以二硫键相结合,形成胱氨酸(图 2-7)。蛋白质的半胱氨酸多以胱氨酸形式存在,二硫键在稳定蛋白质空间结构中起重要作用。

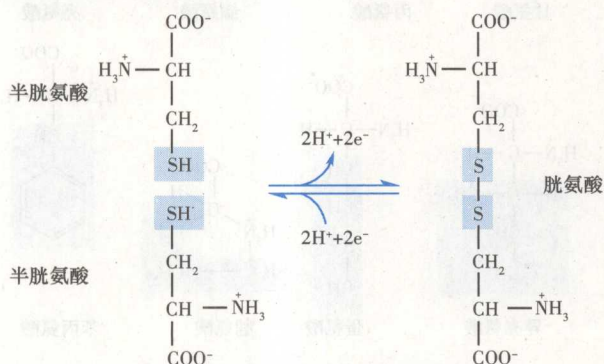


图 2-7 二硫键的形成

不同的氨基酸在蛋白质中出现的频率不同。在蛋白质的二级结构中某些氨基酸主要出现在 α 螺旋里,如甲硫氨酸、谷氨酸;有些主要出现在 β 折叠中,如缬氨酸、异亮氨酸;甘氨酸和脯氨酸则在 β 转角中出现频率较高,见表 2-2。

表 2-2 氨基酸在蛋白质二级结构中的出现频率

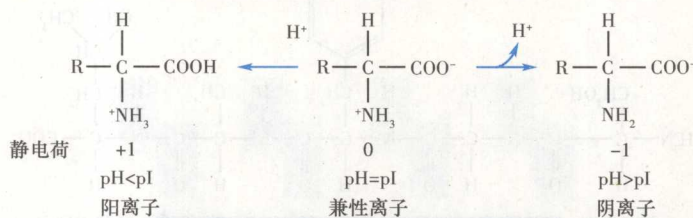
氨基酸	α 螺旋	β 折叠	β 转角
Ala	1.29	0.90	0.78
Cys	1.11	0.74	0.80
Leu	1.30	1.02	0.59
Met	1.47	0.97	0.39
Glu	1.44	0.75	1.00
Gln	1.27	0.80	0.97
His	1.22	1.08	0.69
Lys	1.23	0.77	0.96
Val	0.91	1.49	0.47
Ile	0.97	1.45	0.51
Phe	1.07	1.32	0.58
Tyr	0.72	1.25	1.05
Trp	0.99	1.14	0.75
Thr	0.82	1.21	1.03
Gly	0.56	0.92	1.64
Ser	0.82	0.95	1.33
Asp	1.04	0.72	1.41
Asn	0.90	0.76	1.28
Pro	0.52	0.64	1.91
Arg	0.96	0.99	0.88

(三) 氨基酸的理化性质

1. 两性解离及等电点 所有的氨基酸都含有碱性的 α -氨基(或亚氨基)和酸性的 α -羧基,可在酸性溶液中与质子(H^+)结合成带有正电荷的阳离子($-NH_3^+$),也可在碱性溶液中失去质子变成带负电荷的阴离子($-COO^-$),因此氨基酸是一种两性电解质,具有两性解离的特性。氨基酸在溶液中的解离方式

取决于其所处溶液的酸碱度。在某一 pH 的溶液中, 氨基酸解离成阳离子和阴离子的趋势及程度相同, 成

为兼性离子, 呈电中性。此时溶液的 pH 称为该氨基酸的等电点(isoelectric point, pI)。



氨基酸的 pI 是由 α -羧基和 α -氨基的解离常数的负对数 $\text{p}K_1$ 和 $\text{p}K_2$ 决定的。pI 的计算方法为: $\text{pI} = 1/2(\text{p}K_1 + \text{p}K_2)$ 。如甘氨酸的 $\text{p}K_{\text{-COOH}} = 2.34$, $\text{p}K_{\text{-NH}_2} = 9.60$, 故 $\text{pI} = 1/2(2.34 + 9.60) = 5.97$ 。大多数氨基酸的 R 基团为非极性或虽为极性却不可解离。如果一个氨基酸中有三个可解离基团, 其等电点由 α -羧基、 α -氨基和 R 基团的解离状态共同确定。表 2-1 列出了蛋白质中各氨基酸的等电点, 同时给出了各氨基酸的 α -羧基和 α -氨基的 $\text{p}K_a$ 值。

2. 紫外吸收性质 色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸由于含有共轭双键, 在 280nm 附近有最大吸收峰(图 2-8)。由于大多数蛋白质含有酪氨酸和色氨酸残基, 所以测定蛋白质在 280nm 的光吸收值, 是定量分析溶液中蛋白质含量的快速简便的方法。

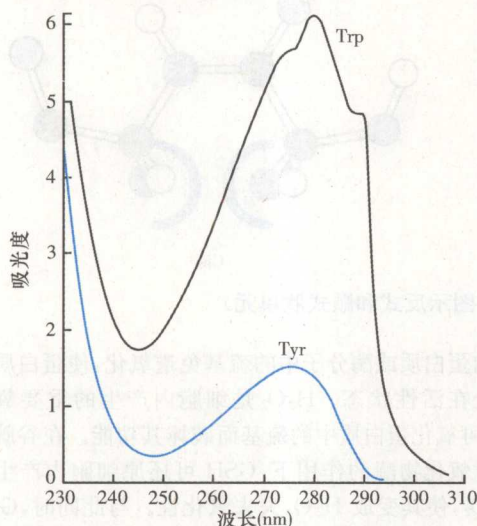


图 2-8 芳香族氨基酸的紫外吸收

3. 茚三酮反应 氨基酸与茚三酮(ninhydrin)的水合物共同加热, 氨基酸被氧化分解, 茚三酮水合物则被还原。在弱酸性溶液中, 茚三酮的还原产物与氨基酸分解产生的氨及另一分子茚三酮缩合成为蓝紫色化合物, 其最大吸收峰在波长 570nm 处。蓝紫色化合物颜色的深浅与氨基酸分解产生的氨成正比, 据此

可进行氨基酸定量分析。脯氨酸、羟脯氨酸与茚三酮试剂反应呈黄色, 天冬酰胺与茚三酮反应产物呈棕色。

二、肽

(一) 肽(peptide)与肽键(peptide bond)

氨基酸可相互结合成肽(peptide)。两分子氨基酸可借一分子的氨基与另一分子的羧基脱去一分子水, 缩合成为最简单的肽, 即二肽(dipeptide)(图 2-9)。

在这两个氨基酸之间所产生的酰胺键($-\text{CO}-\text{NH}-$)称为肽键(peptide bond)。二肽同样能借肽键与另一分子氨基酸缩合成三肽。如此进行下去, 依次生成四肽、五肽……多个氨基酸可连成多肽(polypeptide)。肽链分子中的氨基酸相互衔接, 形成长链, 称为多肽链(polypeptide chain)。多肽链中 α -碳原子和肽键的若干重复结构称为主链(backbone), 而各氨基酸残基的侧链基团为多肽链的侧链(side chain)。多肽链两端有自由氨基和羧基, 分别称为氨基末端(amino terminal)或 N 端和羧基末端(carboxyl terminal)或 C 端。肽链中的氨基酸分子因脱水缩合而残缺, 故被称为氨基酸残基(residue)。多肽的命名从 N 末端开始指向 C 末端。如由丝氨酸、甘氨酸、酪氨酸、丙氨酸和亮氨酸组成的五肽应称为丝氨酰-甘氨酰-酪氨酰-丙氨酰-亮氨酸(图 2-10)。

20 世纪 30 年代末, Pauling 和 B Corey 应用 X 线衍射技术研究肽结晶中各原子间键长与键角时发现, 肽键($\text{C}-\text{N}$)具有部分双键的性质, 其键长(0.132nm)介于单键(0.149nm)和双键(0.127nm)之间, 不能自由旋转。因此, 组成肽键的 4 个原子(C, O, N, H)和与之相邻的 2 个 α 碳原子($\text{C}_{\alpha 1}$ 、 $\text{C}_{\alpha 2}$)等 6 个原子位于同一酰胺平面内, 构成肽单元(peptide unit)(图 2-11)。肽单元中 C_α 分别与 N 和羧基 C 相连的键都是典型的单键, 可以自由旋转, C_α 与羧基 C 的键旋转角度以 φ 表示, C_α 与 N 的键角以 ψ 表示。正是由于肽单元上 C_α 原子所连的两个单键的自由旋转角度, 决定了两个相邻的肽单元平面的相对空间位置。

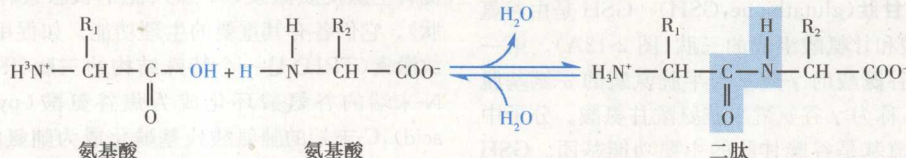


图 2-9 肽与肽键

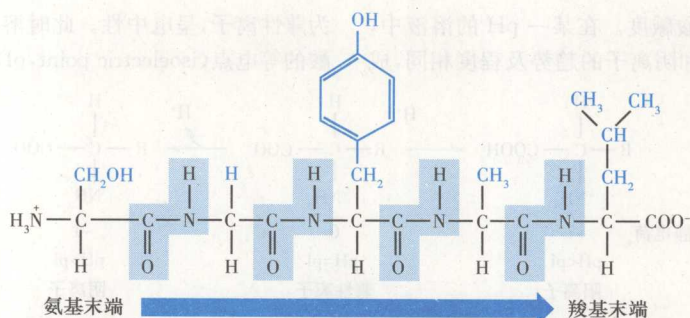


图 2-10 丝氨酸-甘氨酸-酪氨酸-丙氨酸-亮氨酸 (Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu)

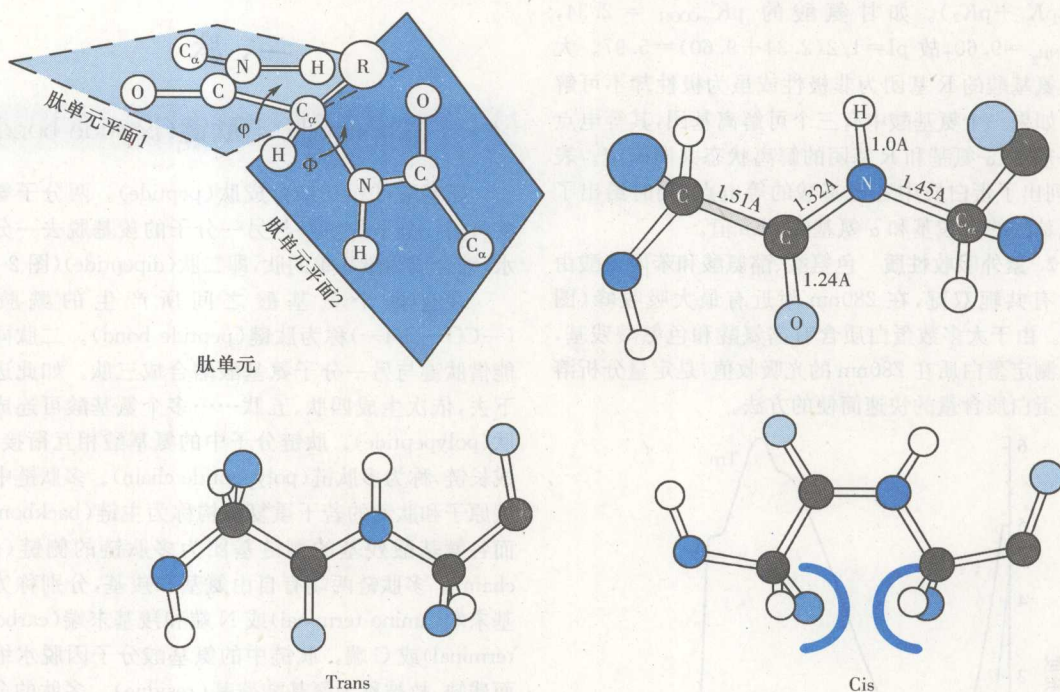


图 2-11 肽单元和肽键中的键长(下图示反式和顺式肽单元)

绝大多数肽单元中 $C_{\alpha 1}$ 和 $C_{\alpha 2}$ 在平面所处的位置为反式(trans),即在连接它们的肽键的相反方向。蛋白质中遇到脯氨酸时会形成顺式(cis)肽单元。由于顺式肽单元能量高,故不如反式肽单元稳定。

(二) 天然存在的活性肽

人体内存在许多具有重要生物功能的肽,称为生物活性肽,有的仅三肽,有的为寡肽或多肽,在代谢调节、神经传导等方面起着重要的作用,如谷胱甘肽、多肽类激素、神经肽及多肽类抗生素等。随着生物技术的发展,许多化学合成或重组 DNA 技术制备的肽类药物和疫苗已在疾病预防和治疗方面取得了成效。

1. 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽(图 2-12A)。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。分子中半胱氨酸的巯基是谷胱甘肽的主要功能基团。GSH 的巯基具有还原性,可作为体内重要的还原剂,保护

体内蛋白质或酶分子中的巯基免遭氧化,使蛋白质或酶处在活性状态。 H_2O_2 是细胞内产生的重要氧化剂,可氧化蛋白质中的巯基而破坏其功能。在谷胱甘肽过氧化物酶的作用下, GSH 可还原细胞内产生的 H_2O_2 ,使其变成 H_2O ,失去氧化性。与此同时, GSH 被氧化成氧化型谷胱甘肽(GSSG); GSSG 在谷胱甘肽还原酶的作用下,再生成 GSH(图 2-12B)。此外, GSH 的巯基还有噬核特性,能与外源的噬电子毒物如致癌剂或药物等结合,从而阻断这些化合物与 DNA、RNA 或蛋白质结合,以保护机体免遭毒物损害。

2. 多肽类激素及神经肽 体内有许多激素属寡肽或多肽,如缩宫素(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)。它们各有其重要的生理功能。如促甲状腺素释放激素(TRH)是一个特殊结构的三肽(图 2-13),其 N-末端的谷氨酸环化成为焦谷氨酸(pyroglutamic acid),C-末端的脯氨酸残基酰化成为脯氨酰胺,它由下丘脑分泌,可促进腺垂体分泌促甲状腺素。

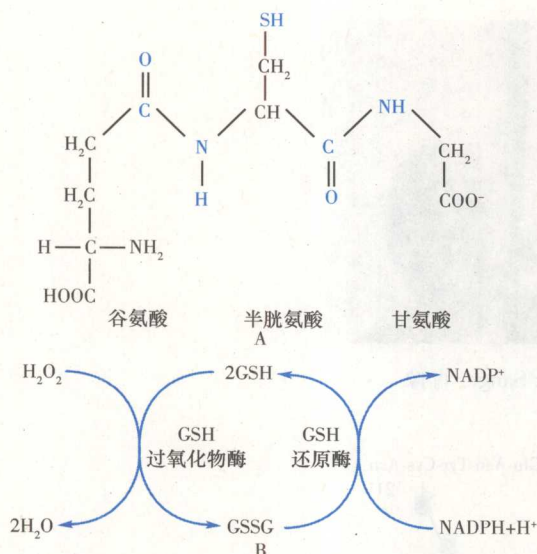


图 2-12 谷胱甘肽(A)和 GSH 与 GSSG 间的转换(B)

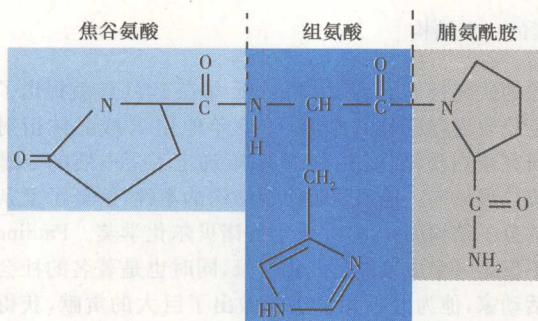


图 2-13 促甲状腺释放激素(TRH)

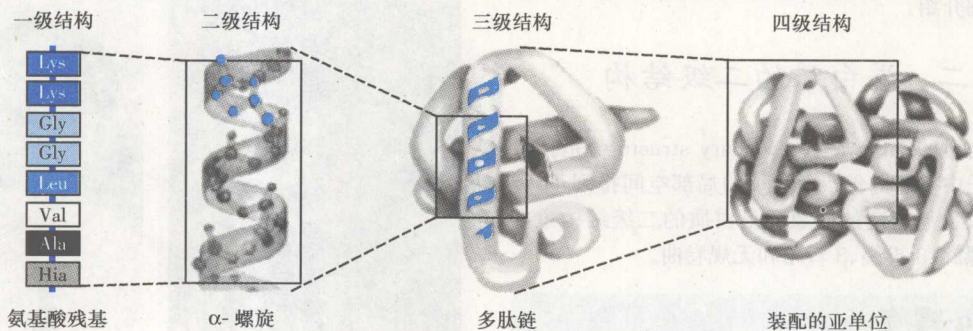


图 2-14 蛋白质的结构层次

一、蛋白质的一级结构

蛋白质中氨基酸的数目及排列顺序及共价连接称为蛋白质的一级结构。氨基酸的排列顺序从 N-末端至 C-末端；一级结构中的主要化学键是肽键。此外，蛋白质分子中还含有二硫键，是由两个半胱氨酸巯基(—SH)脱氢氧化而成(图 2-7)。

牛胰岛素的一级结构是由英国化学家 Sanger(图 2-15)于 1953 年测定完成的。这是第一个被测定一级结构的蛋白质分子。牛胰岛素有 A 和 B 二条多肽链，A 链有 21 个氨基酸残基，B 链有 30 个，相对分子质量

与神经传导等有关神经肽如 P 物质(10 肽)、脑啡肽(5 肽)、强啡肽(17 肽)等，在神经传导中起信号传导作用。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. 抗生素肽 抗生素肽是一类能抑制或杀死细菌的多肽，如短杆菌肽 A、短杆菌素 S、缬氨霉素(valinomycin)和博来霉素(bleomycin)等。除天然活性多肽，20 世纪 70 年代中期以后，通过重组 DNA 技术获得的多肽类药物、肽类疫苗等越来越多，应用也越来越广泛。

第 2 节 蛋白质的分子结构

蛋白质分子是由多个氨基酸通过共价键(主要是肽键和二硫键)相连聚合而成的有序的线性大分子。在每种蛋白质中氨基酸按照一定的数目和组成进行排列，并进一步折叠成特定的空间结构。前者我们称为蛋白质的一级结构(primary structure)，也叫初级结构或基本结构；后者被称为蛋白质的三维结构(three-dimensional structure)，也叫高级结构或空间构象(conformation)，包括蛋白质的二、三、四级结构。通常从四个水平来描述蛋白质分子的结构，由一条多肽链形成的蛋白质只有一、二、三级结构，而由两条或两条以上肽链形成的蛋白质才有四级结构(图 2-14)。蛋白质的一级结构中 20 种氨基酸的排列顺序的多样性反映了蛋白质结构的独特性；而蛋白质的特定的空间排布赋予了蛋白质特有的性质和生理功能。

为 5733Da。A 链 B 链通过两个链间二硫键相连。A 链的第 6 位和第 11 位半胱氨酸的巯基脱氢形成一个链内二硫键(图 2-16)。

蛋白质的一级结构是其特异性空间结构和生物学活性的基础。体内蛋白质种类繁多，各种蛋白质之间的差别是由其氨基酸组成、数目以及氨基酸在蛋白质多肽链中的排列顺序决定的。不同的蛋白质其一级结构不同。氨基酸的排列顺序决定其空间构象和性质，一级结构的改变往往会导致疾病的发生。因此测定蛋白质的一级结构是非常必要的。

随着测序技术和手段的更新，目前已有相当数量的蛋白质一级结构被测定。国际互联网有若干重要

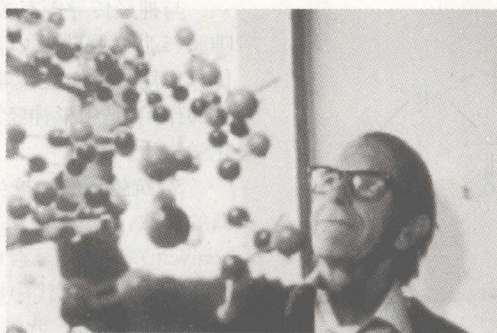


图 2-15 Frederick Sanger 肖像

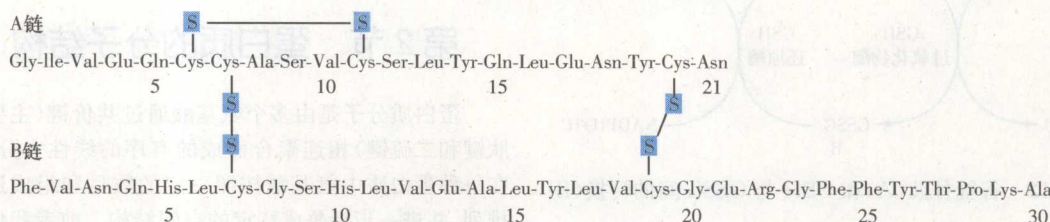


图 2-16 牛胰岛素的一级结构

的蛋白质数据库,如 EMBL(European Molecular Biology Laboratory Data Library, <http://www.embl-heidelberg.de/>), GenBank (Genetic Sequence Databank, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>) 和 PIR (Protein Identification Resource Sequence Database, <http://pir.georgetown.edu/>) 等,收集了大量的蛋白质结构及其他资料,为深入研究蛋白质的结构与功能提供了有利的条件。本章下一节将对蛋白质测序技术做详细介绍。

二、蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构(secondary structure)是指蛋白质分子中多肽链骨架中原子的局部空间排列,不涉及氨基酸残基侧链的构象。蛋白质的二级结构主要包括 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角和无规卷曲。

(一) α -螺旋

α -螺旋(α -helix)是存在于各种天然蛋白质中的一种特定的螺旋状肽链立体结构。是蛋白质中最常见、最典型、含量最丰富的二级结构元件。Pauling 和 Corey(图 2-17)在 Astbury 对 α -角蛋白(α -keratin)进行的 X 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。W. Astbury 衍射图中看到每隔 5.15~5.2Å 有一个重复单位,故推测蛋白质分子中有重复性结构,结合这一信息以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成为的螺旋状结构,他们称之为 α -螺旋(图 2-18A)。这一发现为蛋白质空间构

象的研究打下了基础。Pauling 早在 1931 年就提出了杂化轨道理论和共振论,1936 年他用 X 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,获得 1962 年的诺贝尔和平奖。



图 2-17 Linus Pauling(左)和 Robert Corey(右)肖像

α -螺旋的结构特点如下:

(1) 多个肽键平面通过 α -碳原子旋转,相互之间紧密盘曲成稳固的右手螺旋。主链呈螺旋上升,每隔 3.6 个氨基酸残基上升一圈,相当于 0.54nm,每个氨基酸残基向上平移 0.15nm。这与 X 线衍射图符合。

(2) 相邻两圈螺旋之间借肽键中 C=O 和 NH 形成许多链内氢键,即每一个氨基酸残基中的 NH 和前面相隔三个残基的 C=O 之间形成氢键(图 2-18B)。肽链中的全部肽键都可形成氢键,这是稳定 α -螺旋的主要因素。氢键的方向与螺旋长轴基本平行。

(3) 肽链中氨基酸侧链 R 分布在螺旋外侧,其形状、大小及电荷影响 α -螺旋的形成。酸性或碱性氨基

酸集中的区域,由于同性电荷相斥,不利于 α 螺旋形成;较大的R基(如苯丙氨酸、色氨酸、异亮氨酸)集中的区域,也妨碍 α 螺旋形成;脯氨酸因其 α 碳原子位于五元环上,不易扭转,加之它是亚氨基酸,不易形成氢键,故不易形成上述 α 螺旋;甘氨酸的R基为H,空间占位很小,也会影响该处螺旋的稳定。

肌红蛋白和血红蛋白分子中有许多肽链段落呈 α 螺旋结构。毛发的角蛋白、肌肉的肌球蛋白以及血凝块中的纤维蛋白,它们的多肽链几乎全长都卷曲成 α 螺旋。数条 α 螺旋状的多肽链尚可缠绕起来,形成缆索,增强其机械强度和伸缩性(图 2-18C)。

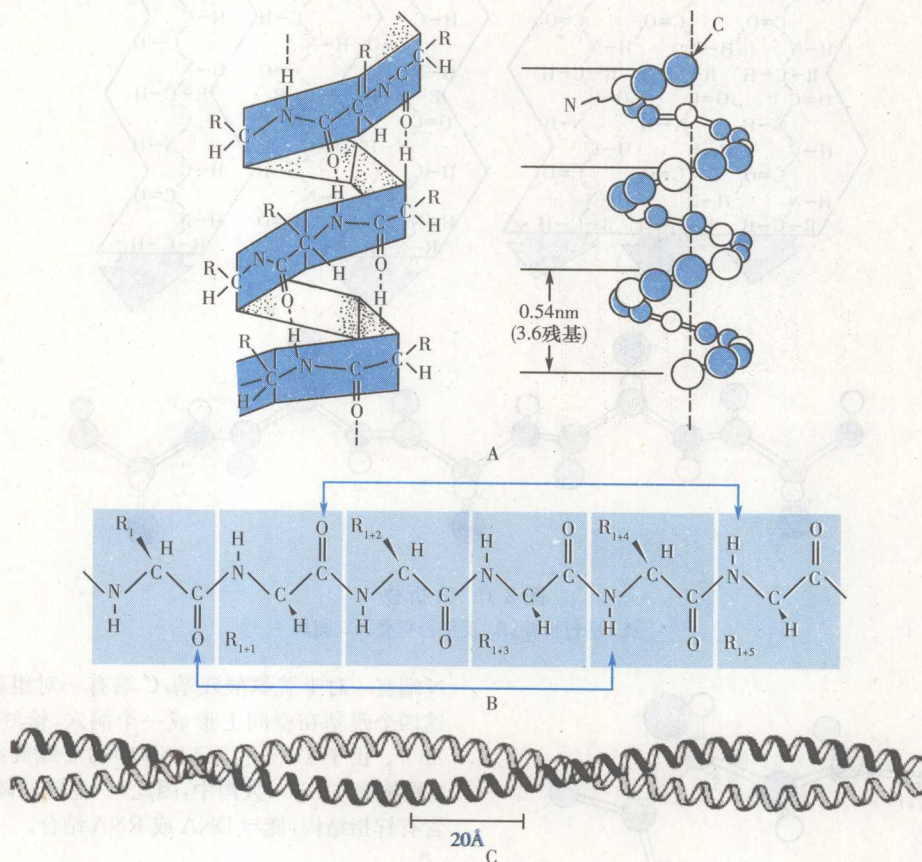


图 2-18 α 螺旋(A)、 α 螺旋中的氢键(B)及角蛋白中的 α 螺旋(C)

(二) β -折叠

β -折叠(β -pleated sheet),也叫 β 片层(β -sheet),也是蛋白质中常见的二级结构,是由伸展的多肽链组成的。折叠片的构象是通过一个肽键的羰基氧和位于同一个肽链的另一个酰胺氢之间形成的氢键维持的。氢键几乎都垂直于伸展的肽链(图 2-19)。

β -折叠的结构特点是:

(1) 多肽链充分伸展,肽链平面之间折叠成锯齿状,相邻肽链平面间呈 110° 角。氨基酸残基的R侧链伸出在锯齿的上方或下方。

(2) 依靠两条肽链或一条肽链内的两段肽链间的C=O与NH形成氢键,使构象稳定。

(3) 两段肽链可以是平行的,也可以是反平行的。即前者两条链从“N端”到“C端”是同方向的,后者是反方向的。平行的 β -折叠结构中,两个残基的间距为0.65nm;反平行的 β -折叠结构间距则为0.70nm。 β -折叠结构的形式十分多样,正、反平行能相互交替。

β -折叠一般与结构蛋白的空间构象有关。但在有

些球状蛋白的空间构象中也存在。如天然丝蛋白中就同时具有 β -折叠和 α 螺旋,溶菌酶、羧肽酶等球状蛋白中也都存在 β -折叠结构。

(三) β -转角

蛋白质分子中,肽链经常会出现 180° 的回折,在这种回折角处的构象就是 β -转角(β -turn)。 β -转角中,第一个氨基酸残基的C=O与第四个残基的NH形成氢键,从而使结构稳定(图 2-20)。 β -转角结构中第二个氨基酸残基往往为脯氨酸,甘氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺和色氨酸也在 β -转角中常见。 β -转角常发生在球状蛋白质分子的表面,这与蛋白质的生物学功能相关。

(四) 无规卷曲

没有确定规律性的部分肽链构象称为无规卷曲。肽链中肽键平面不规则排列,属于松散的非无规卷曲(random coil)。