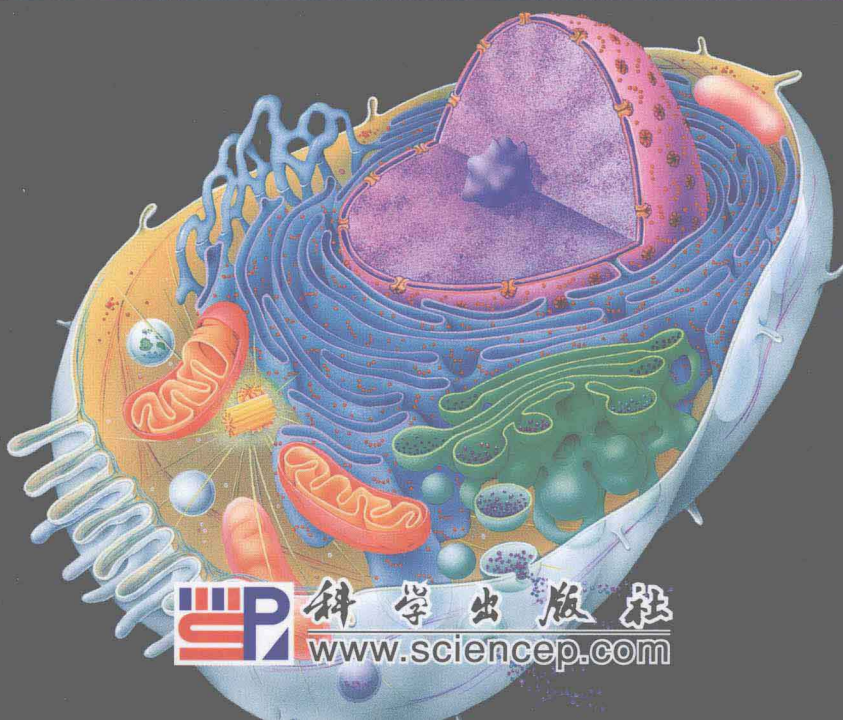


人体生物化学与疾病

1 基础知识、生物大分子、 糖和脂类物质

Gerald Litwack



第2版

人体生物化学与疾病

1 基础知识、生物大分子、酶和酶类物质

第2版



Human Biochemistry and Disease

人体生物化学与疾病

①基础知识、生物大分子、 糖和脂类物质

Gerald Litwack

Former Chair of Biochemistry and Molecular Pharmacology
Thomas Jefferson University Medical College
Philadelphia, Pennsylvania

Former Visiting Scholar
Department of Biological Chemistry
Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California

科学出版社

北 京

图字:01-2008-1075 号

This is an annotated version of

Human Biochemistry and Disease by Gerald Litwack.

Copyright © 2008, Elsevier Inc.

ISBN-13: 978-0-12-452815-4

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

人体生物化学与疾病 = Human Biochemistry and Disease. 第1卷:英文/
(美)利特瓦克(Litwack, G.)主编. —影印本. —北京:科学出版社, 2008

ISBN 978-7-03-022164-3

I. 人… II. 利… III. 医用化学:生物化学-医学院校-教材-英文 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 077209 号

责任编辑:孙红梅 李小汀/责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

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>

北京佳信达艺术印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年6月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008年6月第一次印刷 印张:22

印数:1—2 000 字数:522 000

定价:88.00元(含光盘)

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《人体生物化学与疾病》导读版编委会

主 编

李 刚

副主编 (以姓氏笔画为序)

于公元 王文恭 贺俊崎

编委 (以姓氏笔画为序)

于公元 天津医科大学

王文恭 北京大学医学部

朱 宁 天津医科大学

李 刚 北京大学医学部

李晓佳 北京大学医学部

张艳君 天津医科大学

贺俊崎 首都医科大学

康英姿 天津医科大学

导 读

《人体生物化学与疾病》是 2008 年生物医学领域的最新专著。作者杰拉尔德·利特瓦克(Gerald Litwack)是美国费城托马斯杰斐逊大学杰斐逊医学院的教授,也是 *Vitamins and Hormones* 丛书的主编。

原著篇幅宏伟,内容详尽,仅插图就有一千两百幅之多,在内容组织和结构安排上也与国内教材截然不同。笔者在阅读时,欣赏到的不仅是迥异的编排和印刷的精美,很多内容也新颖夺目,别具一格。通读本书之后,深感这是一部很有特色的好书。

引进版将原书 17 个章节的内容拆分为四卷出版,本书是第一卷,包括绪论和基础知识、蛋白质、酶、糖类、脂类、核酸与分子遗传学,共六章。

下面对这本书在内容和编排等方面的特点进行简要的介绍。

1. 书中内容与医学联系十分紧密,每章开篇必讲疾病。其他国外生物医学领域的教科书也有类似的内容编排,如哈佛大学医学院选用的教科书 *Harper's Illustrated Biochemistry*,每章有一小段文字介绍相关的医学问题,但篇幅较短。本书则大为不同,各章有关医学背景的介绍非常细致。在第一章总论中,首先介绍生物化学与临床医学的关系,第二至六章则分别介绍了朊病毒疾病、临床疾病诊断中的酶学、糖尿病、高胆固醇血症和 Huntington 氏病。编者在各章开篇着重介绍将要涉及的疾病,是基于一种逆向的思维学习方式,认为读者先对异常情况有所了解后,就会思考:如果异常情况是这样,那么正常情况又是怎样。这种思维方式与我国传统的学习方式极为不同。此外,疾病相关的生化知识也频频出现,凸显了生物化学与医学关系的重要性。

2. 各种内容交替或合并出现,全然没有国内教科书中章节之间的界限。例如,在第五章糖代谢中介绍能量代谢的内容。在第六章核酸与分子遗传学中,介绍 DNA 的生物合成,这一章还包括基因工程、基因组、基因治疗的相关内容,以及原本应在糖代谢中介绍的磷酸戊糖途径。然而,核酸代谢和 DNA 损伤与修复的内容却被安排在第十章代谢中介绍;第二章蛋白质除介绍蛋白质的结构和生物合成外,还涉及了遗传密码;第四章糖类则详细介绍了胰岛素作用的信号转导机制和 G 蛋白耦联受体结构,而其他有关信号转导机制的内容又在其他章节中出现,如第十一章生长因子与细胞因子。在我国教科书中一些涉及代谢的内容却又放到第十三章维生素,譬如辅酶所参与的各种代谢就包括糖代谢和能量代谢。这种章节的重新划分看似杂乱无章,与我们传统的编排习惯不同,但仔细看来却仍是各种相关内容的有机结合,不禁令人耳目一新,对读者有一定的启迪作用。

3. 内容新颖。科学的飞速发展使得生物化学知识快速膨胀,更多更复杂的新知识需要展现到人们面前,因此,本书在编写过程中吸收了许多新的知识点。例如,作者在蛋白质结构叙述中,提供了预测蛋白质二级结构的网址 <http://bmerc-www.bu.edu/psa/>,供读者参考;在同一章描述蛋白质生物合成过程时,介绍了氨基酸和膜受体对翻译过程中蛋白质因子的信号调节机制;在介绍神经酰胺代谢内容时,指出细胞膜鞘磷脂在酶的作用下释放神经酰胺,后者与 Bax 蛋白结合导致细胞凋亡,并提出其他相关因子的作用;对朊病毒疾病、糖尿病和 Huntington 氏病(一种三核苷酸重复突变疾病)等,也详尽地叙述了相关的分子机制;一般国内教科书上介绍核酶的作用物是核酸,而本书则提到在核蛋白体

上,有一种特异的 tRNA 作为核酶催化两个氨基酸之间形成肽键。这些内容多直接源于最新文献,在写法上也与众不同,比较新颖,使读者感受到生物化学的快速发展。

4. 图文并茂。多数插图 of 全彩,不同的颜色表示参加反应的分子或基团。一部分图是作者原创,引用的图都标明了出处,读者可以溯源查看原文,也表明作者对他人著作版权的尊重。许多图和内容直接下载于网站,使编书格外方便,连作者自己也感慨到,十年前如写此书需要花费比现在多两倍的时间。作者有意列出大量立体三维结构图,如蛋白质三维结构图。蛋白质结构在一些人的脑海里可能只是由氨基酸按顺序排列成的平面图,而作者认为,三维结构图更有助于理解蛋白质的实际情况,特别是在学习蛋白质的结构与功能的关系上。

5. 每章结尾提供了扩展阅读的参考资料。这些资料主要是专著,也有综述和论文,甚至相关的网络资源。全书还包括总附录、名词释义(glossary)和十分详细的索引,方便读者获取大量信息。这也是国外教科书的特点之一,与我国教科书相比是一大长处,值得我们借鉴。

6. 似乎有所不足的是,章节的重新组合可能导致内容不必要的重复。如关于脂肪酸 β 氧化内容在第五章脂类和第十章代谢中重复介绍,两个图(图 5-18 和图 10-73)大同小异。另外,在目录第二章中标题为"糖尿病:糖利用障碍的常见病",而在本书封底却是:"糖尿病:蛋白质利用障碍的常见病"。有些图注的解释不够充分,如图 2-39 解释较少,且缺少对 F 图的解释等等。就核酶来说,国内外许多教科书都有一定程度的介绍,但本书只是点到为止。这些问题请读者在阅读时注意。

我国生物化学教科书在多年编写和再版的过程中,逐渐形成自己特有的风格和特点,已为医学院校广大师生所接受。但与国外相关领域的教材相比,在内容更新和细致程度上还有很大差距。近些年来,医学科学发展非常迅速,可谓日新月异,基础学科的发展带动了对临床疾病的深入了解和认识,指导着临床疾病的预防和治疗。这就要求医学院校的基础教学跟上医学科学整体发展的步伐,特别是作为领头学科的生物化学,更需尽快将最新成果展现在教科书中。另外,作者认为生物化学家对疾病了解甚少,而临床医生对生物化学也知之不多,因此,十分有必要在两者之间架起一座桥梁。《人体生物化学与疾病》在这些方面起到了很好的示范作用,可以称的上是一部十分值得我们阅读、参考、利用和借鉴的国外教材。本书读者为高年级本科生、研究生和医学生,相关领域的科研和教学工作者也会从中获益匪浅。

李 刚

北京大学医学部生物化学与分子生物学系

Ligang55@bjmu.edu.cn

序 言

这是一部全新的生物化学教科书。本书的重点是人类生物化学,除了在个别情况下需要强调说明外,不对比较生物化学进行过多阐述。本书主要针对医学生、研究生和本科生,特别是生物化学或生物学专业,以及医学预科学生。本书的内容非常精炼,但提供了很多插图,以便视觉型学习者阅读。我一向认为图文并茂是最好的学习方法。由于我喜欢将想法寓意于图中,所以整本书都是倾向于采取这一方式。另外,书中有一些结构图,尤其是蛋白质的结构图。当代的科学研究证实了大量有关蛋白质结构的信息,所以学生应该习惯于观察三维结构图,这样更接近在溶液中的实际情况。结构有时确实不能反映出相应的功能;但有时,特别是当有另一种与蛋白质进行反应的大分子或小分子的时候,图片却能让人们真切地感受到蛋白质是怎样工作的,这种方式远远胜于口头解释。此外,在我看来生物化学、分子生物学和细胞生物学之间并无差别,它们都是紧密相关的。

创作这本书的推动力,源自长期从事面向医学生的生物化学课程的设计和教学经验。在我看来,大部分医学生觉得生化是一门令人头疼的学科,因为让他们理解生化怎样和医学或疾病关联是一个很困难的过程。这种状况有部分原因是由于生化教学的方法。生物化学家往往对疾病了解甚少,而临床医生又对生化知之不多。我尝试将生化和循证医学联系起来,在每一个生化专题的开篇,都介绍一个相关的疾病举例,举例要能表现出将要传达的生化原理。例如,在介绍糖的生化专题之前,先讨论糖尿病;在介绍蛋白质专题之前先讨论朊病毒病;在介绍微生物之前,先讨论 HIV,等等,每一章节都有一个相关疾病或临床相关的引导讨论。应该让生化的学习对于医学生来说更有意义,对本科生和研究生也是如此。总之,疾病在很多情况下起源于异常的生化现象,使其正常化就可能是治疗疾病的方法。人们应该了解异常的生物化学过程,当然也应了解正常的生化过程,因为这是细胞在身体里工作的方式。

本书大部分的图表都来自于文献。很多引用的数据都有引用来源,这对希望了解更多知识的读者有所帮助。因此,我没有像惯例那样在每章的结尾附上参考文献的列表,而是列出一本或更多的有针对性的书作为更进一步的阅读材料。

如果我十年前编写此书,可能要用去比现在多一倍的时间。有了互联网强大的搜索引擎和网上文献,撰写此书是一个令人愉快的过程。我尤其要感谢搜索引擎和给予我帮助的人们。谷歌的搜索引擎,以及谷歌的学术搜索引擎都是非常有用的工具。PubMed 特别有帮助。经过 Jeremy Hayhurst 的允许,Elsevier 学术出版社提供了 Science Direct,使我可以看到很多期刊的最新文献。我可以在网上进入两所大学的图书馆: Thomas Nasca 博士的帮助使我能使用原先工作学院的 Thomas Jefferson 大学图书馆;加州大学洛杉矶分校的 David Geffen 医学院生物化学系主任 Elizabeth Neufeld 博士邀请我作为客座教授,因而我也可以使用该学院的图书馆。由于这些帮助,我可以直接从电脑上获取大部分编写本书所需要的信息。

Elsevier 学术出版社与我合作多年。Jeremy Hayhurst 编辑在整个过程中都给予了

支持和帮助,而且从一开始就赞同我关于此书的设想。在完成此书的后期阶段和出版过程中,学术出版社的 Tari Broderick 和 Renske Van Dijk 在最后环节和出版方面给予了帮助。

Gerald Litwack

(李晓佳 译)

Preface

This is a different kind of a biochemistry textbook. The book is centered on human biochemistry and does not dwell on comparative biochemistry, except in a few cases to enhance meaning. This text is directed to medical students, graduate students, and undergraduate students, particularly those majoring in biochemistry or biology, and those who are pre-medical students. The content is fairly concentrated, but there are many figures, making this a satisfying experience for visual learners. I have always felt that a picture to support the word is the best way to learn. Since I love to set ideas down in pictures, I have slanted the entire book in this direction. In addition, there are several pictures of structures, especially of proteins. Because so much information is now available on protein structure, students should become used to looking at three-dimensional structures that may resemble the actual protein in solution. Sometimes, little will be conveyed through the structure about its function; other times, especially when there is another macromolecule or small molecule with which the protein is reacting, the picture will impart a great feeling for how the protein is working, surpassing the verbal explanation. Also, there are no distinctions made between biochemistry, molecular biology, and cell biology; in my view, they are related seamlessly.

The impetus for creating this book came from many years of experience in planning for and teaching biochemistry to medical students. The majority of medical students, in my opinion, found biochemistry to be a grueling experience because they had a difficult time understanding how biochemistry relates to medicine or to disease. Part of this perception came from the way in which biochemistry is taught. Biochemists usually know rather little about disease, and clinicians know little about biochemistry. I have tried to make the relationship of biochemistry to medicine evident by introducing each biochemical topic with a study of a disease that represents the biochemical principles to be conveyed. For example, the subject of carbohydrate biochemistry is introduced by a discussion of diabetes, proteins by a discussion of prion disease, microbial biochemistry, by a discussion of HIV, and so on, with an introductory discussion of a relevant disease or clinical relationship in each chapter. This should make the study of biochemistry more meaningful for the medical student and not something to be avoided by the undergraduate or graduate student. After all, in many cases disease stems from abnormal biochemistry, and normalizing it may be the way to treat the disease. One needs to understand aberrant

biochemistry and certainly normal biochemistry because this is the way in which cells in the body function.

Figures and tables are, for the most part, taken from the literature. Many citations to the sources for the data shown appear and these references will be useful to those readers who wish to pursue the literature beyond what is presented. For this reason, I have not appended a list of published papers at the end of each chapter, as is the usual custom, but rather I mention one or more specialized books for further reading.

Ten years ago, it might have taken me twice the time it actually took to prepare this book. Now with powerful search engines and availability of the literature on the Internet, writing this book was a pleasant experience. In particular, I need to give credit to the search engines and people who have helped me. Google search engine and to a lesser extent Google Scholar were very powerful tools. PubMed was especially helpful. Academic Press/Elsevier, through the courtesy of Jeremy Hayhurst, provided Science Direct, which allowed my entry into the current literature in many journals. Two university libraries were made available to me online: Dr. Thomas Nasca made it possible for me to utilize the Thomas Jefferson University library of my former institution. Dr. Elizabeth Neufeld, Chair of the Department of Biological Chemistry, David Geffen School of Medicine at UCLA, invited me to be a Visiting Scholar and at the same time made the library of the institution available to me. Because of this kind of assistance, I was able to generate most of the information I needed directly from my computer.

The Publisher, Academic Press/Elsevier, is one I have been associated with for many years. The Publisher, in the person of Jeremy Hayhurst, has been helpful and very supportive during the process, and they seemed to agree with my idea for this text from the beginning. In the later stages of the completion of the book and its publication, Tari Broderick and Renske Van Dijk of Academic Press facilitated the final steps and production.

Gerald Litwack

For the people who worked with me in research over the years

Technicians, graduate students, post-doctoral fellows, and sabbatical visitors. A few of a great many are: Ann Trowbridge, Kris Morey, Nora Lichtash, Peter Bodine, Emad Alnemri, Sandy Singer, George Tryfiates, Tom Diamondstone, Emerich Fiala, Teresa Fernandes, Ilga Winicov, Tom Schmidt, Noreen Robertson, Sonia Lobo Planey, Andrea Miller, Violet Daniel, Costas Sekeris, Bob Baldrige, Gary Smith, Max Cake, Virginia Ohl, and David Phelps.

For the teachers, mentors, collaborators, and friends who inspired me or helped in some way

Kathryn Cook, Conrad Elvehjem, Jesse (Jerry) Williams, Jr., Edwin Bret Hart, Moe Cleland, Joe Nielands, Mavis Brandt, Charity Crocker, Roger Monier, Vern Schramm, Gordon Tomkins, Carlo Croce, Kay Huebner, Gary Stein, Brian Ketterer, Joe Gonnella, Tom Nasca, Sidney Weinhouse, Mannie Rubin, Marge Foti, Alan Kelly, Darwin and Ellie Prockop, Tony and Helen Norman, and many others.

For my family

Ellie, Geoff, Kate, Claudia, Debbie, and David.

目 录

英文目录	v
序言	xv
题献	xvii

第一卷(1~6 章)

第一章 绪论和基础知识	1
绪论	1
生物化学与临床医学的结合	2
基础知识	2
人体与器官系统	2
细胞	5
细胞膜	6
细胞核	9
细胞浆	18
受体及其细胞定位	26
水的生物学作用	27
离子通道	28
pH	30
扩展阅读	32
第二章 蛋白质	33
朊蛋白疾病:一种致命蛋白质的构象	33
细胞内由 PrP ^c 向 PrP ^{Sc} 的传播	35
氨基酸	39
手性	44
氨基酸带有两个或多个电荷	46
氨基酸的合成与降解	50
蛋白质	54
氨基酸序列	56
二级结构	57
扩展阅读	92
第三章 酶	93
临床疾病诊断中的酶学	93
酶是具有催化作用的蛋白质	96

动力学	97
米氏方程	99
酶的抑制作用	101
别构作用	105
分类	107
辅酶	112
辅基	119
药物与酶	125
扩展阅读	129
 第四章 糖类	 131
糖尿病:糖利用障碍的常见病	131
胰岛素	138
胰腺 Beta 细胞	142
糖尿病对机体的影响	145
单糖	146
淀粉	153
糖原	154
糖原分解供能(肝糖分解)	156
糖原合成	162
激素在糖原分解与合成中的作用	163
糖原累积病	169
II 型糖尿病是蛋白质聚合病吗?	170
糖利用供能	173
甘油能转变为葡萄糖	182
糖蛋白	182
血型蛋白质	185
乳糖不耐受	188
糖生物学	188
扩展阅读	188
 第五章 脂类	 189
高胆固醇血症:一种在细胞水平上血清胆固醇不能被正常摄入的疾病	189
胆固醇生物合成	193
胆汁酸合成	193
预后	198
脂肪酸与脂肪	198
脂肪酸氧化	202
脂肪酸活化及运输进入线粒体	206

脂代谢与激素调节·····	207
磷脂·····	220
鞘糖脂·····	226
脂蛋白·····	233
脂类物质在膜上对蛋白质的锚定作用·····	236
扩展阅读·····	238

第六章 核酸与分子遗传学····· 239

Huntington 氏病:三核苷酸重复突变导致的疾病·····	239
----------------------------------	-----

嘌呤和嘧啶·····	244
------------	-----

碱基配对·····	249
-----------	-----

嘌呤和嘧啶的生物合成以及分解代谢·····	252
-----------------------	-----

嘌呤之间的相互转变·····	268
----------------	-----

嘌呤和嘧啶核苷的分解代谢·····	271
-------------------	-----

嘌呤和嘧啶的代谢疾病·····	283
-----------------	-----

脱氧核糖核苷酸的生物合成·····	288
-------------------	-----

DNA 的突变和损伤·····	298
-----------------	-----

特异的核酸酶:限制性内切酶·····	300
--------------------	-----

天然基因组 DNA·····	305
----------------	-----

DNA 测序·····	308
-------------	-----

DNA 合成的抑制·····	311
----------------	-----

功能基因组学·····	312
-------------	-----

基因治疗·····	314
-----------	-----

核糖核酸·····	316
-----------	-----

扩展阅读·····	322
-----------	-----

第二卷(7~10 章)

第七章 转录·····	323
-------------	-----

石棉沉着病:一种转录异常导致的疾病·····	323
------------------------	-----

转录因子和转录复合物·····	329
-----------------	-----

辅激活子和辅抑制子·····	337
----------------	-----

糖皮质激素受体是一种典型的转录因子·····	349
------------------------	-----

染色质·····	357
----------	-----

扩展阅读·····	363
-----------	-----

第八章 多肽激素·····	365
---------------	-----

垂体功能减退症:下丘脑-垂体-靶器官轴功能失调·····	365
------------------------------	-----

体液机制·····	367
-----------	-----

垂体后叶·····	380
释放激素和垂体前叶激素的作用·····	387
促肾上腺皮质激素释放激素~促肾上腺皮质激素~皮质醇途径·····	387
生长激素释放激素~生长激素~机体生长途径·····	392
促性腺激素·····	406
促甲状腺素·····	417
泌乳素·····	430
胃肠激素·····	435
扩展阅读·····	444
 第九章 固醇类激素 ·····	445
应激:一种有可能产生严重病理后果的状态·····	445
肾上腺髓质·····	448
肾上腺皮质·····	452
醛固酮·····	452
皮质醇·····	467
脱氢表雄酮·····	474
固醇类激素结构·····	476
游离受体形式和活性代谢·····	478
配体与受体的构象:性激素·····	483
过氧化物酶体增生物和孤儿受体·····	488
糖皮质激素引起的程序性细胞死亡(凋亡)·····	491
扩展阅读·····	496
 第十章 代谢 ·····	497
高血氨症和尿素循环障碍·····	497
血液中过量的铵离子和尿素是致命的·····	497
尿素循环·····	499
氨基酸代谢中氮的流向、氨基和氨基转移·····	503
转氨基作用·····	508
转酰基作用·····	512
脱氨基作用·····	513
氨基酸氧化·····	514
氨基酸脱羧基作用·····	516
个别氨基酸代谢为重要物质·····	517
甲硫氨酸·····	517
苯丙氨酸和酪氨酸·····	521
儿茶酚胺的形成·····	524
黑色素的形成·····	527

色氨酸·····	532
精氨酸·····	536
组氨酸·····	541
谷氨酸·····	544
丝氨酸·····	545
氨基酸分解代谢·····	546
脂类代谢·····	554
胰高血糖素·····	559
脂肪酸降解·····	560
用于储存能量的脂肪·····	561
脂类与糖类的代谢是共同被调节·····	565
固醇类激素代谢·····	566
核酸代谢·····	570
DNA 的损伤与修复 ·····	573
细胞凋亡·····	575
糖代谢·····	577
血糖水平调节·····	581
小结·····	585
扩展阅读·····	586

第三卷(11~13 章)

第十一章 生长因子与细胞因子 ·····	587
卵巢癌治疗的新途径,	
例如 TRAIL(肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体)有望作为治疗基础 ·····	587
TNF 超家族 ·····	594
生长因子·····	600
上皮生长因子·····	604
转化生长因子·····	612
成纤维细胞生长因子·····	616
神经生长因子·····	623
克隆刺激因子·····	627
促红细胞生成素·····	633
干扰素 γ ·····	638
胰岛素样生长因子·····	643
白细胞介素·····	654
扩展阅读·····	683