



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
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4版

◎主编 钱 晖 侯筱宇

◎主审 黄诒森



科学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
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4版

主 审 黄诒森
主 编 钱 晖 侯筱宇
副主 编 何凤田 刘 戟 吕建新 卜友泉 钱 慰 王明华
编 者 (按姓氏拼音排序)

卜友泉 重庆医科大学
陈利弘 四川大学
郭俊明 宁波大学
何凤田 第三军医大学
侯筱宇 徐州医科大学
黄新祥 江苏大学
黄诒森 江苏大学
姜旭淦 江苏大学
焦 飞 滨州医学院
金 晶 温州医科大学
雷霆雯 贵州医科大学
李 冲 徐州医科大学
李昌龙 四川大学
连继勤 第三军医大学

刘 戟 四川大学
刘 永 徐州医科大学
陆 梁 徐州医科大学
吕建新 杭州医学院
吕立夏 同济大学
钱 晖 江苏大学
钱 慰 南通大学
孙梓暄 江苏大学
汪道涌 东南大学
王明华 苏州大学
徐 磊 同济大学
严永敏 江苏大学
殷冬梅 南通大学
周晓霞 扬州大学

编写秘书 孙梓暄

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书在前两版国家级规划教材的基础上,继承了第3版教材的基本框架和主要内容,微调了章节中的部分内容,特别是增补了一些新图片,更新了一些知识点。全书力求定位准确,体系清晰,语言流畅,图文并茂。全书分四篇共22章,第一篇是生物大分子的结构与功能,包括蛋白质和核酸的结构与功能,酶和维生素,糖复合物;第二篇物质代谢与调节,包括糖代谢,生物氧化,脂类代谢,氨基酸代谢,核苷酸代谢,物质代谢的联系与调节,血液生物化学,肝胆生物化学;第三篇生命信息的传递与调控,包括DNA、RNA和蛋白质的生物合成,基因表达调控,细胞信号转导,细胞增殖、分化与凋亡的分子基础,基因组学和后基因组学;第四篇分子生物学技术与应用,包括常用分子生物学技术,基因工程,基因诊断与基因治疗。各篇自成体系又相互联系,篇章扉页的引言,各章开头的内容提要,结尾的思考题,旨在帮助学生理解和掌握全篇的主要内容和各章的要点。

本书适合医药院校本科生使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学与分子生物学/钱晖,侯筱宇主编.—4版.北京:科学出版社,2017.1

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-051309-0

I. ①生… II. ①钱… ②侯… 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000284号

责任编辑:赵炜炜 胡治国/责任校对:郭瑞芝

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>

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

*

2003年8月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2017年1月第 三 版 印张:30 1/2

2017年1月第二十二次印刷 字数:1 017 000

定价:79.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前言

《生物化学与分子生物学》自2003年出版以来，已修订至第3版。第2版和第3版分别为“十一五”和“十二五”国家级规划教材。第3版出版至今已有4年，印刷了9次，累计印数6万多册。随着医教协同深化临床医学人才培养改革措施的开展，我国临床医学人才培养体系建设不断完善，临床医学专业学位研究生教育改革和硕士研究生考试招生改革也在逐步推进，因而需对教材进一步修订，力求适应发展的需要。

2015年8月在江苏大学，黄治森主编主持召开了教材研讨会，该研讨会由参与编写和使用第3版教材的近20所院校的20余名教师参加，旨在交流各院校使用该教材的情况及在生物化学及分子生物学教学方面的经验，并提出了修订教材的建议，讨论、确定了修订第3版的编写大纲，落实了分工编写任务及进度。2015年11月，在初稿完成的基础上，于重庆第三军医大学召开了定稿会，编委们交流了稿件并交换了修订意见，确认了分组互审和修改细节。2016年4月，在定稿会基础上进一步完善了稿件，随后主编、副主编们对书稿进行了统筹修订。原主编（现主审）黄治森教授在第4版编辑加工中做了很多繁琐、细致的工作，倾注了大量的心血和精力，他一丝不苟、精益求精的工作态度是后辈学习的榜样，也令我们对第4版的出版充满了期待和信心。

第4版仍然继承了第3版教材的基本框架和主要内容，微调了章节中的部分内容，特别是增补了一些新图片，更新了一些知识点。全书力求定位准确，体系清晰，语言流畅，图文并茂。各篇自成体系又相互联系，篇章扉页的引言，各章开头的内容提要，结尾的思考题，旨在帮助学生理解和掌握全篇的主要内容和各章的要点。

本书的出版凝聚了诸多人的心血，得到了诸多关怀，江苏大学、徐州医科大学领导给予了大力支持，科学出版社的领导和责任编辑给予了精心指导，在此致以最诚挚的谢意。

钱 晖 侯筱宇

2016年7月18日

目 录

绪论	1
第一节 生物化学与分子生物学发展简史	1
第二节 生物化学、分子生物学与其他学科的关系	7
第三节 本书的内容	7

第一篇 生物大分子的结构与功能

第1章 蛋白质的结构与功能	9
第一节 蛋白质的分子组成	10
第二节 蛋白质的分子结构	15
第三节 蛋白质结构与功能的关系	22
第四节 蛋白质的理化性质及其应用	26
第五节 蛋白质的分类	31
第2章 核酸的结构与功能	33
第一节 核酸的化学组成及一级结构	33
第二节 DNA 的结构与功能	38
第三节 RNA 的结构与功能	42
第四节 核酸的理化性质	46
第五节 常用的核酸分离纯化技术	48
第3章 酶和维生素	50
第一节 酶的分子结构与功能	51
第二节 酶的命名与分类	53
第三节 酶促反应的特点与机制	54
第四节 酶动力学	58
第五节 酶活性和含量的调节	65
第六节 酶与生物医学的关系	68
第七节 维生素与辅酶	72
第4章 糖复合物	83
第一节 糖蛋白	83
第二节 蛋白聚糖	88
第三节 糖脂	89
第四节 细胞外基质成分	92

第二篇 物质代谢与调节

第5章 糖代谢	96
第一节 概述	97
第二节 糖的无氧分解	98
第三节 糖的有氧氧化	103
第四节 磷酸戊糖途径	110
第五节 糖原的合成与分解	112
第六节 糖异生	117
第七节 糖的其他代谢途径	121
第八节 血糖的调节及糖代谢障碍	122
第6章 生物氧化	125

第一节 生物氧化概述	125
第二节 线粒体氧化体系	128
第三节 线粒体外氧化体系	139
第7章 脂类代谢	142
第一节 脂类概述	142
第二节 脂肪代谢	145
第三节 磷脂代谢	157
第四节 胆固醇代谢	162
第五节 血浆脂蛋白代谢	166
第8章 氨基酸代谢	174
第一节 蛋白质的生理功能和营养价值	174
第二节 体内氨基酸的来源	176
第三节 氨基酸的分解代谢	186
第四节 氨基酸的分类代谢	195
第9章 核苷酸代谢	205
第一节 嘌呤核苷酸的代谢	205
第二节 嘧啶核苷酸的代谢	210
第三节 脱氧核糖核苷酸及核苷三磷酸的生成	213
第四节 多种抗肿瘤药物通过抑制核苷酸合成代谢起作用	215
第10章 物质代谢的联系与调节	218
第一节 物质代谢的特点	218
第二节 物质代谢的相互联系	220
第三节 物质代谢的调节方式	222
第四节 组织、器官的代谢特点及相互联系	226
第11章 血液生物化学	229
第一节 血液的化学成分	230
第二节 凝血和纤溶系统的协同作用是血液在血管中维持流动状态的基础	234
第三节 红细胞代谢	238
第四节 血红蛋白的结构和功能	246
第12章 肝胆生物化学	251
第一节 肝脏的解剖结构特点及其生物化学功能	251
第二节 肝的生物转化作用	253
第三节 胆汁酸的代谢	261
第四节 胆色素代谢与黄疸	265

第三篇 生命信息的传递与调控

第13章 DNA的生物合成	273
第一节 DNA复制的基本特征	274
第二节 DNA复制需要众多酶和蛋白质因子的参与	277
第三节 DNA复制的过程	282
第四节 DNA损伤与修复	287
第五节 RNA指导DNA的合成——逆转录	293
第14章 RNA的生物合成	294
第一节 转录体系主要由RNA聚合酶和作为转录模板的DNA构成	295
第二节 转录过程	299
第三节 RNA的转录后加工	304
第四节 RNA指导RNA的合成称为RNA的复制	310

第 15 章 蛋白质的生物合成	312
第一节 蛋白质生物合成体系	313
第二节 蛋白质生物合成过程	316
第三节 翻译后加工	324
第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制	328
第 16 章 基因表达调控	330
第一节 基因表达调控的基本原理及其生物学意义	330
第二节 原核生物基因表达调控	335
第三节 真核生物基因表达调控	339
第 17 章 细胞信号转导	350
第一节 细胞信号和受体	350
第二节 跨膜信号转导及其下游胞内信号转导	353
第三节 细胞核内信号转导	364
第四节 细胞信号转导网络	366
第五节 细胞信号转导与医学	368
第 18 章 细胞增殖、分化与凋亡的分子基础	370
第一节 细胞增殖及其调控	370
第二节 细胞分化	373
第三节 细胞凋亡	376
第四节 生长因子	380
第五节 癌基因与抑癌基因	382
第 19 章 基因组学与后基因组学	389
第一节 基因组学	389
第二节 后基因组学	393
第三节 后基因组学时代生命科学的发展与趋势	402

第四篇 分子生物学技术与应用

第 20 章 常用分子生物学技术	404
第一节 PCR 技术	405
第二节 分子杂交与印迹技术	412
第三节 DNA 测序技术	419
第四节 生物芯片技术	421
第五节 生物大分子相互作用研究技术	422
第六节 基因沉默技术	425
第七节 转基因技术与基因敲除技术	429
第 21 章 基因工程	434
第一节 基因克隆的工具酶	434
第二节 基因克隆的载体	437
第三节 基因克隆的一般过程	440
第四节 克隆基因的表达	446
第五节 发酵和分离纯化是基因工程的下游技术	447
第六节 基因工程技术对推动医学和生命科学的发展具有重要意义	450
第 22 章 基因诊断与基因治疗	453
第一节 基因诊断	453
第二节 基因治疗	461
参考文献	468
中英文名词对照索引	469

绪 论

生物化学 (biochemistry) 是生命的科学, 是研究生物体的化学组成和生命过程中的化学变化规律的一门科学, 它主要应用化学原理和方法来探讨生命的奥秘和本质, 着眼于解析组成生物体物质的分子结构和功能, 维持生命活动的各种化学变化及其与生理功能的联系。分子生物学 (molecular biology) 是在分子水平上研究生命现象的科学, 主要是以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传信息传递和细胞信号转导过程中的作用为研究对象, 通过研究生物大分子 (核酸、蛋白质等) 的结构、功能和生物合成等方面来阐明各种生命现象的本质, 研究内容包括各种生命过程。因此, 分子生物学与生物化学的密切关系是不言而喻的, 从广义的角度来看, 分子生物学是生物化学的重要组成部分。

生物化学研究的对象是所有的生命形式, 包括动物、植物、昆虫、微生物等, 人体是生物化学研究的重要对象。生物化学对医药学的发展起着重要的促进作用。生物化学在医药院校是一门重要的专业基础理论课。

第一节 生物化学与分子生物学发展简史

人类对生物体化学现象的研究, 已有两百余年的历史。18 世纪后期化学及 19 世纪生物学的迅猛发展, 为生物化学的起源奠定了基础。20 世纪初期生物化学这门新兴学科应运崛起, Carl Neuberg 在 1903 年首次使用“生物化学”这个词。生物化学在 20 世纪突飞猛进, 新技术、新方法不断涌现, 已成为令人瞩目的新学科。

一、蛋白质是生命的主要基础物质

20 世纪前半半个世纪, 科学家致力于揭示生命体的物质组成, 物质的结构与功能, 物质在体内的代谢过程及代谢多酶体系等重大问题。首先是 Emil Fisher 于 1902 ~ 1907 年证明蛋白质是由 *L*- α -氨基酸缩合成的多肽, 组成蛋白质分子结构的这类氨基酸有 20 种。20 世纪 10 ~ 30 年代发现了许多已知功能的蛋白质, 特别是各类酶的发现。1926 年 James Batcheller Sumner 第一次提纯和结晶出尿素酶, 继而有学者获得胰蛋白酶、胃蛋白酶、黄酶、细胞色素 c 等, 证明酶的化学本质是蛋白质。随后陆续发现生命的许多基本活动, 如物质代谢、能量代谢、消化、呼吸、运动等都与酶和蛋白相联系, 可以用提纯的酶或蛋白质在体外实验中重复出来。在此期间, 生物学家已逐渐认识到, 要了解细胞功能的方方面面, 就必须从生物分子着手进行研究, 要进入构成细胞的分子世界, 这样才能揭示生命的本质, 这在很大程度上消除了生命的神秘色彩。

1953 年 Frederick Sanger 首次测定了牛胰岛素的一级结构, 这是确定氨基酸序列的第一个蛋白质, 包含 2 条肽链、51 个氨基酸残基。Sanger 的工作还开辟了较长多肽链顺序分析的新途径。随后有两个研究团队各自报道了垂体前叶分泌的一种激素——促肾上腺皮质激素的氨基酸序列, 由含 39 个氨基酸残基的单一肽链组成。数年后 Stanford Moore 和 William H. Stein 完成了第一个酶蛋白核糖核酸酶的序列分析, 这包含一条 124 个氨基酸残基的肽链, 链内有四个二硫键。同时 Christian Borhmer Anfinsen 对核糖核酸酶也独立地做了重要的研究, 首次证明核糖核酸酶的氨基酸序列能决定天然酶分子的构象, 而酶分子的自然构象对表达酶活性是必要的。由于结晶 X 线衍射分析技术的发展, 在 1950 年 Linus Pauling 和 Robert Corey 提出了 α -角蛋白的 α -螺旋结构模型。所以在这一阶段对蛋白质一级结构和空间结构以及蛋白质在生命活动中的重要性都有了一些认识, 也逐步确定了蛋白质是生命的主要基础物质的认识。

二、物质代谢通路图的描绘

自从 Schoenheimer 及 Rittenberg 开展同位素示踪技术 (1935 年) 并以同位素标记代谢物进行示踪实验

以后,作为营养素或能源物质的三大物质在细胞内代谢变化及能量转换的研究有了迅速发展。在获得丰富而翔实资料的基础上,已弄清各代谢物多酶反应体系和各代谢途径及其相互联系,构成了一幅较为完整的代谢通路图。这个图是由 Hans Krebs 于 1937 年提出的,以三羧酸循环为核心,汇集葡萄糖、脂肪酸氧化分解产生的乙酰辅酶 A 和蛋白质的氨基酸分解产生的 α -酮酸,经周而复始的循环使其彻底氧化生成 CO_2 ,并与氧化磷酸化联合使氢氧化生成 H_2O ,同时产生高能磷酸化合物三磷酸腺苷。Eugene Kennedy 和 Albert Lehninger 证实三羧酸循环、脂肪酸 β -氧化和氧化磷酸化等代谢通路都是在线粒体内进行的。进一步研究发现,不同多酶体系(分解与合成)所构成的代谢通路是在亚细胞间隔离分布的,并认为这是代谢调节的一种方式。

三、生物遗传的物质基础是核酸

虽然在 19 世纪 70 年代 Friedrich Miescher 首次从外科绷带的脓血中分离出“核素”(nuclein,核酸和蛋白质的复合物),但是在此后的半个多世纪中并未引起重视,相当一段时期总是把蛋白质和酶作为研究的重点,大多数学者主张蛋白质(包括酶)是携带遗传信息的分子,阻碍了人们对核酸是遗传物质的深入研究。美国科学家(俄裔)Phoebus Aaron Levene 在 20 世纪之初就采用化学方法研究核酸,贡献颇多,他的研究成果是确认核酸中有两种戊糖,确认自然界有 DNA 和 RNA 两类核酸,阐明了核苷酸的组成及核苷酸之间以酯键连接等。但由于当时对核苷酸和碱基的定量分析不够精确,得出 DNA 中 A、G、C、T 含量是大致相等的结果,因而曾长期认为 DNA 结构只是“四核苷酸”为单位重复聚合成的分子,不具有多样性,其可能载运的信息量是很有限的。20 世纪 40 年代以后,实验结果使人们对核酸的功能和结构两方面的认识都有了长足的进步。1944 年 Oswald T. Avery 等证明了肺炎球菌转化因子是 DNA;1952 年 Alfred D. Hershey 和 Martha Chase 分别用 ^{35}S 和 ^{32}P 分别标记 T_2 噬菌体的外壳蛋白和核酸,让该噬菌体感染大肠杆菌,然后将被感染菌破碎并离心分离,检测放射性元素的种类与分布,得出了是 DNA 进入菌体而外壳蛋白则留于菌体外的结论,进一步证明了遗传物质是 DNA 而不是蛋白质。1948~1953 年 Chargaff 运用紫外分光光度法结合纸层析技术对多种生物的 DNA 做碱基和核苷酸的定量分析,积累了大量数据,按照摩尔分数计算,提出了 DNA 分子碱基组成 $\text{A}=\text{T}$ 、 $\text{G}=\text{C}$ 、 $\text{A}+\text{G}=\text{T}+\text{C}$ (嘌呤核苷酸总数等于嘧啶核苷酸总数)的 Chargaff 法则,但 $\text{A}+\text{T}$ 和 $\text{G}+\text{C}$ 的比值在不同物种是不同的,且几乎没有等于 1 的情况,这才彻底否定了 Levene 的“四核苷酸假说”,为碱基配对的 DNA 结构认识打下了基础。生物学家 James Watson 利用已知的 Chargaff 法则及参考 Wilkins 和 Franklin 等拍得的 DNA X 线衍射图,与物理学家 Francis Crick 合作终于创建了 DNA 双螺旋结构模型。Watson 和 Crick 在 1953 年发表在 *Nature* 杂志上短短只有一页的论文,是生物化学发展进入分子生物学时期的重要标志。DNA 双螺旋结构发现的重要意义在于确立了核酸作为信息分子的结构基础,提出了碱基配对是 DNA 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打下了最重要的基础。

四、遗传信息传递中心法则的建立

在发现 DNA 双螺旋结构同时, Watson 和 Crick 就提出 DNA 复制的可能模型。其后在 1956 年 Arthur Kornberg 首先发现 DNA 聚合酶,1958 年 Matthew Meselson 和 Franklin Stahl 用 ^{15}N 标记和超速离心分离实验为 DNA 半保留复制提供了证据,1968 年 Reiji Okazaki(冈崎)提出 DNA 不连续复制模型,1992 年证实了 DNA 复制开始需要 RNA 作为引物,20 世纪 70 年代初发现 DNA 拓扑异构酶,并对真核 DNA 聚合酶特性做了分析研究,这些都逐步完善了 DNA 复制机制的认识。

在研究 DNA 复制将遗传信息传递给子代的同时, Jacob 和 Monod 提出了在表达过程中有新 RNA 合成的假设, RNA 在遗传信息传递到蛋白质过程中起着中介作用。1958 年 Weiss 和 Hurwitz 等发现依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,1961 年 Bernard Hall 和 Sol Spiegelman 发现转录中有 DNA-RNA 杂合双链的存在,证实 mRNA 与 DNA 序列互补,于是,转录后解开的 RNA 分子就转录了 DNA 碱基序列信息,逐步阐明了 RNA 转录合成的机制。

RNA 的序列信息又是如何与氨基酸结合成肽链的序列信息相对应?当时 Crick 提出两者之间有一——“转接器”存在的设想,1957 年 Hoagland、Zamecnik 及 Stephenson 等分离了 tRNA,并对它们在合成蛋白质过程中转运氨基酸起转接器的功能提出了假设,1961 年 Brenner 及 Gross 等观察到了在蛋白质合成过程中 mRNA

与核糖体的结合,1965年Holley首先测出了酵母丙氨酸 tRNA 的一级结构,特别是在20世纪60年代,由于Marshall W. Nirenberg 构思巧妙的实验设计,加之Har Gobind Khorana发明的RNA合成法,相继合成 $(UG)_n$ 、 $(GUA)_n$ 和 $(AGUC)_n$ 等大量聚合物进行密码解读,于较短的时间内破译了RNA上编码合成蛋白质的遗传密码,制成了三联体密码表。随后研究表明,这套遗传密码在生物界具有通用性,从而认识了蛋白质翻译合成的基本过程。至此,DNA-RNA 碱基序列信息—肽链的氨基酸序列信息—蛋白质(或酶)的功能信息传递的中心法则理论体系得以确立,表现型(phenotype)从基因型(genotype)的表达实质上就是将DNA的核苷酸序列翻译成蛋白质的氨基酸序列。1970年Howard Martin Temin和David Baltimore又同时从鸡肉瘤病毒颗粒中发现依赖RNA合成DNA的逆转录酶,进一步补充和完善了遗传信息传递的中心法则。

五、基因工程技术的发展

分子生物学理论与技术的发展和积累使得基因工程技术的出现成为必然。1967年Weiss发现了T4 DNA连接酶,1970年Hamilton O. Smith发现了限制性核酸内切酶,Temin发现了逆转录酶,从而为基因工程从理论走向实践提供了有力的工具;1972年Paul Berg等将SV40病毒DNA与噬菌体P22 DNA在体外重组成功,诞生了第一个重组DNA分子;1973年,Stanley Cohen等在体外将酶切的DNA分子与质粒连接,构建出了含有抗生素抗性基因的重组质粒分子并导入大肠杆菌,该重组质粒得以稳定复制,并赋予受体细胞相应的抗生素抗性,至此宣告了基因工程的诞生。至1976年,科学家完成了重组DNA相关的载体与受体细胞的安全性改造。

基因工程技术的出现和成熟最终导致了基因工程产业的诞生和发展。1976年Boyer等成功地在大肠杆菌中表达了人工合成的生长抑素基因(14肽);1978年Itakura(板仓)等在大肠杆菌中成功表达人生长激素基因(191肽);1979年美国基因技术公司开发出利用大肠杆菌合成重组人胰岛素的先进生产工艺,从而揭开了基因工程产业化的序幕。至今我国已有人干扰素、人细胞白介素2、人集落刺激因子、重组人乙型肝炎疫苗、基因工程幼畜腹泻疫苗等多种基因工程药物和疫苗进入生产或临床试用,世界上还有数百种基因工程药物及其他基因工程产品在研制中,成为当今医药业和农业发展的一个重要的方向。

转基因和基因敲除动植物的成功是人类利用基因工程技术能动地改造生命的结果。1982年,Palmiter等将克隆的生长激素基因导入小鼠受精卵细胞核内,培育出比普通小鼠大几倍的转基因“硕鼠”;1983年,携带有新霉素抗性基因的重组Ti质粒转化植物细胞获得成功,标志着高等植物转基因技术的问世。利用转基因技术,科学家们先后培育出了鼠、兔、牛、羊、猪等转基因动物及玉米、大豆、油菜、番茄等转基因植物,从而改良了动植物品种与性状;同时,利用转基因和基因敲除动物建立了高血压、糖尿病、肿瘤等多种疾病动物模型,并利用转基因动植物进行药物、疫苗生产,获取移植器官等。例如,利用乳腺生物反应器技术,荷兰科学家于1990年培育出世界上第一头转基因牛,并成功地从牛奶中分泌出乳铁蛋白;英国罗斯林研究所和PPL公司于1991年培育出转基因羊,并成功地从羊奶中获取了抗胰蛋白酶,这种转基因羊的羊奶每升含有价值高达6000美元的蛋白酶。因此,这样的每一个转基因动物就是一个大工厂。1996年,Ian Wilmut等利用体细胞克隆技术复制出克隆羊Dolly(多利),这使得现有的胚胎发育理论受到挑战。

基因诊断与基因治疗是基因工程用于医学领域的另一重要方面。基因诊断是利用分子生物学技术,从DNA/RNA水平检测分析基因的存在和结构、变异和表达状态,从而对疾病作出诊断的方法。目前基因诊断已广泛应用于遗传病、肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等,除在早期诊断、预测预后中发挥作用外,在判断个体疾病易感性、器官移植组织配型和法医学等方面均发挥着重要作用。在我国用作基因诊断的试剂盒已逾百种之多。基因治疗是指将某种遗传物质转移到患者细胞内,使其在体内表达并发挥作用,从而达到治疗疾病的一种方法。1990年,美国政府首次批准对一名因腺苷脱氨酶基因缺陷而患有重度联合免疫缺陷症的儿童进行基因治疗,从而开创了分子医学的新纪元。1991年,我国首例B型血友病的基因治疗临床实验获得了成功。目前,p53等基因治疗方案也已在我国进入临床。基因诊断和基因治疗仍在不断发展和完善之中。

基因工程的飞速发展得益于许多分子生物学新技术的不断涌现。例如,核酸的化学合成从手工发展到全自动合成;1977年Sanger、Maxam和Gibert先后发明了三种测定DNA序列的快速方法,20世纪90年代全自动核酸序列测定仪问世,1985年Mullis发明了聚合酶链式反应(PCR),可将特定的核酸序列扩增,

这一技术以其高灵敏度和特异性被广泛应用于基因诊断和重组 DNA 研究的各个领域。特别值得一提的是, DNA 测序技术已经从第一代自动激光荧光 DNA 测序技术发展到目前的第三代基于纳米孔的单分子读取技术, 相信, 随着 DNA 测序技术的不断创新和发展, 千美元 (乃至百美元) 基因组的目标将变得更加现实, 快速、廉价的测序能力将使得基因诊断变得更加容易, 进而使得基于每个人基因图谱的个体化医疗成为可能。

六、基因组研究的发展

目前分子生物学已经从研究单个基因发展到研究生物整个基因组的结构与功能, 即在“组学”水平上对基因的结构和功能进行研究。这首先得益于分子生物学技术, 尤其是 DNA 测序技术的建立和发展。1977 年 Sanger 测定了 Φ X174-DNA 全部 5376 个核苷酸的序列; 1978 年 Fiers 等测出 SV-40 DNA 全部 5224 对碱基序列; 20 世纪 80 年代 λ 噬菌体 DNA 全部 48 502 碱基对序列全部测出; 一些小的病毒如乙型肝炎病毒、艾滋病毒等基因组的全序列也陆续被测定; 1996 年底, 许多科学家共同努力测出了大肠杆菌基因组 DNA 的全部序列 4×10^6 个碱基对, 测出一个生物基因组碱基的全序列无疑对认识这一生物体的基因结构及其功能有极大的意义。1986 年, 美国学者提出了人类基因组计划 (human genome project, HGP) 研究的设想。该项研究很快被各国科学家和各国政府所重视, 攻克基因组结构的工作由世界各国合作展开, 这是生命科学领域有史以来全球性最庞大的研究计划, 我国的科学家也参加了这项工作。这项工作已在 2001 年提前完成, 测出了 23 条染色体上人类基因组全部 DNA 3×10^9 碱基对的全部序列, 绘制出了人类基因组精确图谱。人类基因组计划启动, 实施和完成促进了基因组学的形成和发展。基因组学的研究应该包括三方面的内容: 以全基因组测序为目标的结构基因组学 (structural genomics) 和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学 (functional genomics) 及以比较研究不同生物、不同物种之间在基因组结构和功能方面的亲缘关系及其内在联系为目标的比较基因组学 (comparative genomics)。

基因组学研究随着人类及一些重要模式生物基因组全序列测定的完成, 已经由结构基因组学阶段发展到功能基因组学阶段, 基因组学成为当今最为活跃、最有影响的前沿学科。以结构基因组学的研究成果为基础, 功能基因组学中各学科因其原理不同及其关键技术的特点和优势, 具有各自的应用范畴和发展趋势。功能基因组学不断渗入现代科学的各领域, 促成了适用于不同研究目的新兴学科和一系列“组学”的诞生。在此基础上, 后基因组计划将进一步深入研究各种基因的功能与调节, 这些研究结果必将进一步加深人们对生命本质的认识, 也会极大地推动医学/生命科学的发展, 即生命科学进入了后基因组时代 (post genome era), 在学科上又促进了一个新的学科——后基因组学 (post genomics) 的形成。基因组学和后基因组学实际上是代表了分子生物学或者生命科学的发展方向和研究水平。

七、细胞信号转导机制的研究

细胞信号转导机制的研究可以追溯到 20 世纪 50 年代。1957 年 Sutherland 发现 cAMP, 1965 年提出第二信使学说, 是人们认识受体介导的细胞信号转导的第一个里程碑。1977 年 Ross 等用重组实验证实 G 蛋白的存在, 将 G 蛋白与腺苷酸环化酶的作用相联系起来, 深化了对 G 蛋白偶联信号转导途径的认识。20 世纪 70 年代中期以后, 癌基因和抑癌基因的发现, 蛋白质酪氨酸激酶的发现及其结构与功能的深入研究, 各种受体蛋白基因的克隆和结构功能的研究等, 使近 10 余年来细胞信号转导的研究有了很大的进展。目前, 对于细胞中的信号转导途径已经有了初步的认识, 细胞内很多信号通路彼此间相互协同又相互制约, 形成了高度有序的信号网络。细胞信号转导不但在细胞正常生理活动, 基因表达上起重要作用, 而且许多疾病的发生与信号转导的异常有关。细胞信号转导的研究可为治疗疾病提供药物作用的靶点。

八、我国科学工作者对近代生物化学与分子生物学的贡献

20 世纪 20 年代后期, 我国生物化学家吴宪等在血液化学分析方面创立了血滤液的制备和血糖测定等方法; 在蛋白质研究中提出了蛋白质变性学说; 在免疫化学方面, 首先使用定量分析方法, 研究抗原抗体反

应的机制。新中国成立后,我国生物化学家取得了不少成果。其中最突出的是人工合成蛋白质首先在我国获得成功,1965 年有生物活性的蛋白质胰岛素,在我国实现了人工全合成,并在 1972 年,用 X 线衍射研究胰岛素结晶结构,所得结果与国外研究相比,更为精确。1981 年我国在世界上首次人工全合成一个与天然酵母丙氨酸 tRNA 有完全相同组成和结构、具有全部生物活力的 tRNA,这是我国继在世界上首次人工全合成结晶牛胰岛素后,在生命科学史上竖起的又一座里程碑。近年来,我国的基因工程、蛋白质工程、人类基因组计划及新基因的克隆与功能研究等方面均取得了重要成果。

以上简要介绍了生物化学和分子生物学的发展过程,可以看到一个多世纪以来,由于生物学家运用化学理论和实验技术开展对生物体的研究,以及众多的化学家、物理学家投身到生命科学领域,使得生物化学与分子生物学迅速发展,新技术、新成果不断涌现,是生命科学范畴发展最为迅速最具活力的一个前沿领域,推动着整个生命科学的发展。自 20 世纪以来,诺贝尔生理学或医学奖、化学奖授予从事生物化学和分子生物学的科学家的频度越来越高,及至近 20 年来,几乎呈包揽趋势,这个事实本身就足以说明生物化学和分子生物学在生命科学中和在自然科学中的重要地位(绪表 0-1、绪表 0-2)。

绪表 0-1 有关生物化学与分子生物学研究的诺贝尔化学奖

1952 年	Archer JP Martin 和 Richard LM Synge	分配色谱法的发明
1957 年	Alexander Robertus Todd	核苷酸和核苷酸辅酶的研究
1958 年	Frederick Sanger	胰岛素序列测定
1962 年	John Cowdery Kendrew 和 Max Ferdinand Perutz	阐明了血红蛋白和肌红蛋白的三维结构
1964 年	Dorothy Crowfoot Hodgkin	用 X 线技术测定重要生化物质(甾族化合物、胰岛素及维生素 B ₁₂ 等)的结构
1970 年	Luis Federico Leloir	糖核苷酸的发现及其在糖类生物合成中的作用
1972 年	Christian Borhmer Anfinsen	核糖核酸酶的研究,提出蛋白质的氨基酸序列与生物活性,构象间的联系
1975 年	John Warcup Cornforth 和 Vladimir Prelog	酶催化反应的立体化学
1978 年	Peter Dennis Mitchell	化学渗透学说解析生物膜上的能量转换
1980 年	Walter Gilbert, Paul Berg 和 Frederick Sanger	首次制备出混合脱氧核糖核酸 建立测定 DNA 碱基排列顺序的方法
1982 年	Aaron Klug	开发了结晶学的电子显微镜技术,测定核酸蛋白质复合物的立体结构
1983 年	Henry Taube	电子传递链的反应机制,尤其是金属络合物
1984 年	Robert Bruce Merrifield	建立了多肽固相化学合成法
1988 年	Robert Huber, Johann Deisenhofer 和 Hartmut Michel	首次确定了光合作用反应中心的三维结构
1989 年	Sidney Altman 和 Thomas Robert Cech	核酶的发现
1993 年	Kary Mullis Michael Smith	发明了聚合酶链反应(PCR) 建立了寡聚核苷酸定点诱变法
1997 年	Jens C. Skou, Paul D. Boyer 和 John Ernest Walker	输送离子的 Na ⁺ , K ⁺ -ATP 酶的发现阐明 ATP 酶促成机制
2002 年	John B. Fenn, Koichi Tanaka 和 Kurt Wathrich	生物大分子结构、质谱分析和三维结构测定
2003 年	Roderick Mackinnon 和 Peter Agre	细胞膜水通道及离子通道结构与机制研究
2004 年	Aaron Ciechanover, Avram Hershko 和 Irwin Rose	泛素调节的蛋白质降解研究
2006 年	Roger D. Kornberg	真核细胞转录的分子基础研究
2008 年	Osamu Shimomura, Martin Chalfie, 钱永健	发现和研究绿色荧光蛋白
2009 年	Venkatraman Ramakrishnan, Thomas Stoitiz 和 Ada Yonath	核糖体结构和功能的研究
2012 年	Robert J. Lefkowitz 和 Brian K. Kobilka	G 蛋白偶联受体的研究

绪表 0-2 有关生物化学与分子生物学研究的诺贝尔生理学或医学奖

1931 年	Otto Heinrich Warburg	发现呼吸酶的性质和作用方式
1947 年	Carl Ferdinand Cori 和 Gerty Theresa Cori	发现糖化谢中的酶促反应
1953 年	Hans Adolf Krebs	发现三羧酸循环
	Fritz Alber Lipmann	发现辅酶 A 及其在中间代谢中的重要性
1955 年	Axel Hugo Theodor Theorell	发现氧化酶的性质和作用方式
1958 年	George Wells Beadle 和 Edward Lawrie Tatum	发现基因功能受到特定化学过程的调控
	Joshua Lederverg	发现细菌遗传物质及基因重组
1959 年	Severo Ochoa 和 Arthur Kornberg	发现 RNA 和 DNA 生物合成机制
1962 年	Francis Harry Compton Crick, James Dewey Watson 和 Maurice Hugh Frederick Wilkins	发现核酸的分子结构 (DNA 双螺旋) 与遗传信息的传递
1964 年	Konrad Bloch 和 Feodor Lynen	发现胆固醇和脂肪酸合成的机制和调节
1965 年	Francois Jacob, André Michel Lwoff 和 Jacques Lucien Monod	酶和病毒合成的基因调节
1968 年	Robert W. Holley, Har Gobind Khorana 和 Marshall W. Nirenberg	阐明蛋白质生物合成中遗传密码的作用
1971 年	Earl W. Sutherland	发现 cAMP 第二信使及激素作用机制
1972 年	Gerald Maurice Edelman 和 Rodney Robert Porter	抗体的化学结构和机能的研究
1975 年	David Baltimore, Renato Dulbecco 和 Howard Martin Temin	肿瘤病毒和细胞遗传物质之间的相互作用, 提出前病毒理论
1977 年	Roger Guillemin 和 Andrew V. Schally,	发现下丘脑多肽激素的生成
	Rosalyn S. Yalow	建立多肽激素的放射免疫测定法
1978 年	Werner Arber, Daniel Nathans 和 Hamilton O. Smith	限制性核酸内切酶的发现及在分子遗传学中的应用
1982 年	Sune K. Bergstrom, Bengt I. Samuelsson 和 John R. Vane	发现前列腺素和相关活性物质
1983 年	Barbara McClintock	发现移动的基因
1984 年	Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler 和 César Milstein	确立免疫抑制机制的理论, 单克隆抗体的研究
1985 年	Michael S. Brown 和 Joseph L. Goldstein	胆固醇代谢调控的研究
1986 年	Stanley Cohen 和 Rita Levi-Montalcini	发现神经生长因子及上皮细胞生长因子
1987 年	Susumu Tonegawa	发现抗体多样性的遗传学原理
1988 年	James W. Black, Gertrude B. Elion 和 George H. Hitchings	发现药物研发的相关原理
1989 年	Harold E. Varmus 和 J. Michael Bishop	发现逆转录病毒癌基因源于细胞癌基因, 即原癌基因
1990 年	Joseph E. Murray 和 E. Donnall Thomas	人体器官和细胞移植技术的研究
1991 年	Erwin Neher 和 Bert Sakmann	发明细胞膜上离子通道的功能
1992 年	Edmond H. Fischer 和 Edwin G. Krebs	发现蛋白质可逆磷酸化是一种生物调控机制
1993 年	Richard J. Roberts 和 Phillip A. Sharp	发现断裂基因
1994 年	Alfred G. Gilman 和 Martin Rodbell	发现 G 蛋白及其在信号转导中的作用
1995 年	Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard 和 Eric F. Wieschaus	发现早期胚胎发育的遗传调控
1996 年	Peter C. Doherty 和 Rolf M. Zinkernagel	细胞介导的免疫防御的特异性
1997 年	Stanley B. Prusiner	感染性蛋白质 Prion 的发现
1998 年	Rolert F. Furchgott, Louis J. Ignarro 和 Ferid Murad	发现 NO 在心脏血管中的信号传递功能
1999 年	Günter Blobel	蛋白质有内部信号支配其运输和细胞定位
2000 年	Arvid Carlsson, Paul Greengard 和 Eric R. Kandel	神经系统的信号传导研究
2001 年	Leland H. Hartwell, Paul	细胞周期中的关键调节因子
	M. Nurse 和 Timothy Hunt	
2002 年	Sydney Brenner, H. Robert Horvitz 和 John E. Sulston	器官发育和细胞凋亡的遗传调控机制

续表

2006 年	Andrew Z. Fire, Craig C. Mello	发现 RNA 干扰——用双链 RNA 使基因沉默
2007 年	Mario R. Capecchi, Olive Smithies 和 Martin J. Evans	胚胎干细胞和哺乳动物 DNA 重组（基因打靶技术）的研究
2009 年	Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider 和 Jack W. Szostak	发现端粒和端粒酶保护染色体的机制
2012 年	John B. Gurdon 和 Shinya Yamanaka	细胞核重编程研究
2013 年	James E. Rothman, Randy W. Schekman 和 Thomas C. Südhof	发现细胞内部囊泡运输调控机制

第二节 生物化学、分子生物学与其他学科的关系

生物化学与分子生物学关系最为密切。从历史上来看，生物化学形成于 19～20 世纪之交，自 1903 年 Neuberger 首次使用生物化学这个名词，20 世纪 30 年代起各大学陆续开设生物化学课。分子生物学产生于 20 世纪 50 年代前后，到 60 年代才逐渐普及到教科书。作为一门学科的建立，它需要有成熟而强劲的基础学科作为后盾，本身要具有较为稳固的理论体系且要拥有能进行实践和促进发展的技术手段。在上述时段内，蛋白质、DNA、RNA 等生物大分子的高级结构均已解决，遗传信息流向和基因表达也已初见端倪，此时分子生物学应运产生是自然而然的事。John Kendraw 在他主编的《分子生物学百科全书》中写道：在今天，生物化学、遗传学、分子生物学和生物物理学的界线已经变得越来越不明显了。在我国国家教育委员会和国家科学技术委员会颁布的一个二级学科中，称为“生物化学与分子生物学”。原来的“国际生物化学学会”和“中国生物化学学会”现均已改名为“国际生物化学与分子生物学学会”和“中国生物化学与分子生物学学会”。从历史到现在，生物化学和分子生物学已是密切而不可分了。要说两者的区别，生物化学是用化学的原理和方法研究生命现象的科学，着重研究生物体内各种生物分子的结构、转变与新陈代谢，传统生物化学的中心内容是代谢，包括糖、脂类、氨基酸、核苷酸及能量代谢等与生理功能的联系；分子生物学则着重在高层次分子水平上研究生命现象的本质，主要研究核酸、蛋白质与多糖等生物大分子、分子缩合与其组装体的超微结构与功能，研究生物信息传递、信息网络及其调控机制。

分子生物学与细胞生物学关系也十分密切，传统的细胞生物学主要研究细胞和亚细胞器的形态、结构和功能。探讨组成细胞的分子结构比单纯观察大体结构能更加深入认识细胞的结构与功能，因此现代细胞生物学的发展越来越多地应用分子生物学的理论和方法。分子生物学则是从研究各个生物大分子的结构入手，并进一步研究各生物分子间高层次组织和相互作用，尤其是细胞整体反应的分子机制。这样，就产生了细胞分子生物学和分子细胞学等新学科。

近年来生物化学、分子生物学已渗透到基础医学各学科。生理学、药理学、微生物学、免疫学、遗传学及病理学等基础医学的研究均已深入到分子水平，并应用生物化学、分子生物学的理论与技术解决各学科的问题，由此产生了生化药理学、分子药理学、药物基因组学、分子免疫学、分子病毒学、分子遗传学、分子病理学、病理生化学等新学科。同样生物化学、分子生物学与临床医学各学科的关系也很密切，近代医学的发展经常需要运用生物化学、分子生物学的理论和技术来诊断、治疗和预防疾病，而且许多疾病的发生、发展机制也需要从分子水平加以探讨。例如，近年来由于生物化学与分子生物学的进展，大大加深了人们对恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、免疫性疾病等重大疾病的认识，并出现了很多新的诊断、治疗方法。相信在生物化学与分子生物学，尤其是疾病相关基因克隆、基因诊断、基因治疗等研究成果的基础上，将会使医学的发展在新的世纪有新的突破。

综上所述，生物化学与分子生物学是一门重要的医学基础理论课程，是现代基础和临床医学理论及实践体系中的一个重要组成部分。在包括医学在内的生命科学研究上，生物化学与分子生物学起着配合和驱动其他学科发展的作用。对现在在校的医学生，要成为 21 世纪的开拓性、创新性的人才，有扎实的生物化学与分子生物学基础是必要的条件之一。

第三节 本书的内容

随着生物化学与分子生物学的飞速发展与其应用范围日益扩大，生物化学与分子生物学的内容在不断扩充和完善中。本书主要介绍以下几方面内容：①生物大分子的结构与功能：包括蛋白质、核酸、糖复合

物的分子结构、主要理化性质，并在分子水平上阐述其结构与功能的关系，酶作为一类有催化功能的蛋白质，当然也包括在生物大分子的内容之中。②物质代谢与调节：物质代谢包括营养物质糖类、脂类、氨基酸的代谢变化，重点阐述其主要代谢途径、生物氧化、能量转换及相互联系；物质代谢还包括含氮化合物核苷酸的代谢；血红蛋白的代谢和非营养物质的代谢在血液的生物化学和肝胆生物化学章中叙述。③生命信息的传递与调控：阐明遗传学中心法则所提示的信息流向，包括 DNA 复制、RNA 转录、蛋白质生物合成（翻译）及基因表达调控；还包括信号转导、细胞增殖、分化与凋亡的分子基础和基因组学及相关组学。④分子生物学技术与应用：介绍基因工程及分子生物学常用技术，分子生物学在医学领域的应用，如基因诊断、基因治疗等。每章前有内容提要，正文后有思考题，文中有知识拓展，全书附英中名词对照索引以便查阅。

（钱 晖 侯筱宇）

第一篇 生物大分子的结构与功能

生命是物质的。生物体是由数以亿万计大小不等的分子组成，本篇主要讨论参与机体构成并发挥重要生理功能的生物大分子，包括蛋白质、核酸和糖复合物等。这些生物大分子尽管分子质量很大，但都是由一定的种类不多的小分子基本结构单位，按一定的排列顺序和连接方式结合而形成的。

蛋白质是生物体内主要的生物大分子，生物体的各项功能、各种性状都是由种类繁多、特定的蛋白质分子来实现的。酶是具有催化功能的一类蛋白质分子，体内几乎所有的化学反应都需由专一性的酶来催化，使生物体的新陈代谢得以进行，鉴于酶的重要性，所以单列一章在本篇中。

核酸是另一类生物体内重要的大分子化合物，具有储存和传递遗传信息等功能。核酸和蛋白质两类大分子相互配合，使遗传信息得以表达，使生物体的自我更新、自我复制得以实现，是生长、繁殖、物质代谢等生命现象的基础。

糖复合物是聚糖与蛋白质或脂类结合形成的一类大分子化合物，近年研究显示聚糖在分子识别等生命现象中具有重要意义，聚糖的糖链已成为继肽链（蛋白质）、核苷酸链（核酸）之后具有重大生物意义的第三条链。许多糖链是分支的，这使对它的研究难度陡增，这也是糖链研究滞后的主要原因。当前糖复合物结构和功能研究已成为探索生命奥秘的第三个里程碑。因而糖复合物同样是一类具有重要意义的生物大分子。

第1章 蛋白质的结构与功能

内容提要

蛋白质是生物大分子，是一切生命活动的重要物质基础。蛋白质约占人体固体成分的45%，其主要元素组成为碳、氢、氧、氮和硫。人体内组成蛋白质的基本结构单位是20种L- α -氨基酸，根据其R基团在中性溶液中的极性和解离状态的不同可分为非极性脂肪族氨基酸、极性中性氨基酸、芳香族氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸5类。氨基酸通过肽键相连而形成多肽链。多肽链中氨基酸从N端至C端的排列顺序称为蛋白质的一级结构。形成肽键的4个原子及其两侧相邻的两个 α 碳原子(C_α)处于同一平面而构成肽单元，在肽单元中，由于N— C_α 及C— C_α 两个单键可旋转，因此以肽单元为基本单位进行折叠和盘曲而形成相对的空间位置关系（空间结构），空间结构包括蛋白质分子中某一段主链骨架原子的相对空间位置（二级结构）；多肽链主链和侧链全部原子的空间排布（三级结构）及两条链以上蛋白质中亚基之间的缔合（四级结构）。氢键等非共价键在空间结构的形成中具有重要的作用。在许多蛋白质中，两个或三个具有二级结构的肽段在空间上相互接近，形成一个具有特定功能的构象称为模体，模体是蛋白质发挥特定功能的结构基础。有些蛋白质还具有承担不同生物学功能的结构域。

蛋白质的结构与功能密切相关。一级结构是空间结构的基础（还需要分子伴侣等蛋白质参与），也是功能的基础，空间结构发生改变或破坏，其生物学功能也发生改变或功能丧失。

蛋白质和氨基酸均具有两性解离等性质，但蛋白质作为高分子化合物，又有不同于氨基酸的性质，如胶体性质、高分子性质、变性、沉淀等。在实际工作中，常运用蛋白质理化性质的不同对其进行分离纯化，或作为定性、定量的基础。

蛋白质 (protein) 普遍存在于生物界, 是生物体的基本组成成分之一, 也是体现生命活动的最重要的基础物质。生物体内蛋白质的含量最为丰富, 约占人体固体成分的 45%, 在细胞中可达细胞干重的 70% 以上。蛋白质分布广泛、种类繁多, 单细胞生物如大肠杆菌体内含 3000 多种不同的蛋白质, 复杂的人体内蛋白质种类大约有 30 万种。蛋白质的结构和功能复杂, 承担着完成生物体内各种生理功能的任务。酶、抗体、大部分凝血因子、多肽激素、转运蛋白、收缩蛋白、基因调控蛋白等都是蛋白质, 但结构与功能截然不同。它们在物质代谢、机体防御、血液凝固、肌肉收缩、细胞信号转导、个体生长发育、组织修复等方面发挥着不可替代的重要作用。因此, 要了解蛋白质的功能及其在生命活动中的重要性, 必须首先了解蛋白质的化学组成与结构。本章主要阐述蛋白质的基本结构特征, 并在此基础上说明结构与功能以及与理化性质的关系。

第一节 蛋白质的分子组成

自然界中, 尽管蛋白质种类繁多、结构各异, 但元素组成相似, 主要有碳 (50% ~ 55%)、氢 (6% ~ 7%)、氧 (19% ~ 24%)、氮 (13% ~ 19%) 和硫 (0 ~ 4%)。有些蛋白质还含有少量磷或金属元素铁、铜、锌、锰、钴、钼等, 个别蛋白质还含有碘、硒。

蛋白质的元素组成中含有氮, 这是糖类、脂肪在营养上不能替代蛋白质的主要原因。各种蛋白质的含氮量很接近, 平均为 16%, 即 1g 蛋白质氮相当于 6.25g 蛋白质 (6.25 即 16% 的倒数)。由于生物组织中绝大部分氮元素存在于蛋白质中, 因此生物样品中蛋白质含量就可按下式推算:

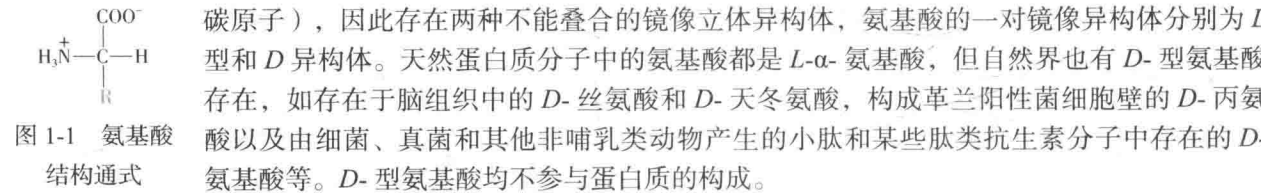
$$\text{样品中蛋白质含量} = \text{样品中氮含量} \times 6.25$$

一、氨基酸是蛋白质的基本组成单位

蛋白质在酸、碱或酶的作用下最终水解为氨基酸 (amino acid), 所以氨基酸是蛋白质的基本组成单位。存在于自然界中的氨基酸有 300 余种, 但组成蛋白质的常见氨基酸仅有 20 种, 这 20 种常见氨基酸在基因 DNA 分子中有它们的特异遗传密码, 因而也称编码氨基酸 (coding amino acid)。20 种常见氨基酸有不同的中文名称和英文名称, 英文名称的前 3 个字母为其缩写代号, 现在更多地采用英文单字母符号作为氨基酸的缩写 (表 1-1)。

(一) 组成人体蛋白质的 20 种常见氨基酸属于 L-α-氨基酸

组成人体蛋白质的 20 种常见氨基酸在结构上有共同的特点, 即氨基都连接在与羧基相邻的 α-碳原子上 (图 1-1), 因此称为 α-氨基酸 (脯氨酸为 α-亚氨基酸)。R 基团为氨基酸的侧链基团, 不同的氨基酸其侧链基团各异。因此, 除了 R 为 H 的甘氨酸外, 所有 α-氨基酸中的 α-碳原子均为不对称碳原子 (手性碳原子), 因此存在两种不能叠合的镜像立体异构体, 氨基酸的一对镜像异构体分别为 L 型和 D 异构体。天然蛋白质分子中的氨基酸都是 L-α-氨基酸, 但自然界也有 D-型氨基酸存在, 如存在于脑组织中的 D-丝氨酸和 D-天冬氨酸, 构成革兰阳性菌细胞壁的 D-丙氨酸以及由细菌、真菌和其他非哺乳类动物产生的小肽和某些肽类抗生素分子中存在的 D-氨基酸等。D-型氨基酸均不参与蛋白质的构成。



(二) R 侧链的结构和理化性质决定氨基酸的分类

根据氨基酸 R 侧链基团在中性溶液中的极性和解离状态, 组成人体的 20 种常见氨基酸可分成主要的五大类, 即非极性脂肪族氨基酸、极性中性氨基酸、芳香族氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸 (表 1-1)。

1. 非极性脂肪族氨基酸 这类氨基酸的 R 基团为非极性和疏水性, 共有 7 种氨基酸。在蛋白质分子中 4 种带有脂肪烃基侧链的氨基酸 (丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸) 通过疏水作用簇集在一起发挥稳定蛋白质结构的作用; 甘氨酸是结构最简单的氨基酸, 虽然它是一个疏水性氨基酸, 但由于其 R 侧链为 H,