

# 生 物 化 学

基 础 部 分

上 海 第

# 目 录

第一章 蛋白质结构和功能.....	1
第二章 酶.....	23
第三章 核酸的结构和功能.....	39
第四章 糖代谢.....	62
第五章 脂肪代谢.....	95
第六章 生物氧化.....	108
第七章 氨基酸代谢.....	132
第八章 胆固醇代谢.....	161
第九章 核苷酸代谢.....	169
第十章 核酸和蛋白质的生物合成.....	188
第十一章 代谢调节.....	218

# 第一章 蛋白质结构和功能

蛋白质是由氨基酸组成的高分子化合物，组成蛋白质的氨基酸一般为20种，它们彼此以肽键相连，这20种不同的氨基酸可以构成成千上万的蛋白质。各种蛋白质都表现有一定的生物学功能，例如，生物体中的酶，是一类特殊的蛋白质催化剂；红细胞中的血红蛋白是运载氧的重要工具；肌肉细胞中肌纤维蛋白具有收缩功能，成为肌肉运动的物质基础；而胶原蛋白、弹性蛋白等作为生物体的支架，大量地存在于骨、肌腱和结缔组织中；还有许多蛋白质是起生理调节作用的激素等等。

蛋白质功能的广泛性与其结构的多样性是密切相关的，一定的蛋白质结构决定其具有一定的功能。有关蛋白质结构与功能的研究，不仅能为探索生命活动的基本规律提供大量资料，而且对防治某些疾病也有新的启示。近年来这方面的知识正在突飞猛进的发展中。本章首先介绍蛋白质结构的基本概念，然后以医学关系密切的血红蛋白及激素等为例，对蛋白质结构与功能的关系进行扼要的阐述。至于酶的结构与功能，将在下章集中介绍。

## 第一节 氨基酸

氨基酸是组成蛋白质分子的基本单位，它们都是两性化合物，即在同一分子中含有氨基（或亚氨基）和羧基。氨基都连接在与羧基相邻的碳原子（即 $\alpha$ -碳原子）上，所以称做 $\alpha$ -氨基酸。除了脯氨酸外，其余19种氨基酸都有一部分相同的结构，不同的侧链部分用“R”表示，其通式为：



### 一、氨基酸的分类

人体内的氨基酸都为L-构型即L-氨基酸，在某些细菌中则存在D构型的D-氨基酸。

按照氨基酸侧链的性质，可将氨基酸分成四大类：

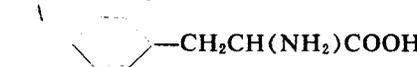
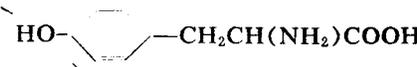
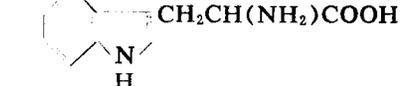
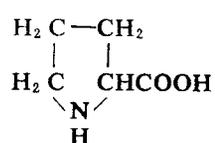
(✓) 酸性侧链氨基酸 侧链中含有羧基，包括谷氨酸及门冬氨酸。

(✓) 硷性侧链氨基酸 侧链中含有氨基（赖氨酸），胍基（精氨酸）或咪唑基（组氨酸）。

(三) 极化中性侧链氨基酸 侧链呈中性而易离解，具有亲水性，如丝氨酸，苏氨酸，酪氨酸、色氨酸、半胱氨酸、门冬酰胺和谷氨酰胺。

(四) 非极化中性侧链氨基酸 侧链呈中性而难离解，具有疏水性，如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸（甲硫氨酸）、苯丙氨酸、脯氨酸。

表1 氨基酸的结构和某些理化性质

氨基酸名称	国际符号	本书缩写	结构式	①旋光性	②溶解度	等电点
甘氨酸	Gly	甘	$\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{COOH}$		24.99	5.97
Δ丙氨酸	Ala	丙	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	+	16.51	6.00
缬氨酸	Val	缬	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	+	8.85	5.96
Δ亮氨酸	Leu	亮	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	-	2.19	5.98
异亮氨酸	Ileu	异	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	+	4.12	6.02
Δ丝氨酸	Ser	丝	$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	-	25.00	5.68
苏氨酸	Thr	苏	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	-	20.50(DL)	6.16
Δ半胱氨酸	CySH	半	$\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	-	易溶	5.07
Δ蛋氨酸	Mct	蛋	$\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	-	3.35(DL)	5.74
Δ门冬氨酸	Asp	门	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOH} \\   \\ \text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \end{array}$	+	0.50	2.77
Δ谷氨酸	Glu	谷	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \end{array}$	+	0.84	3.22
门冬酰胺	Asn	门-NH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\   \\ \text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \end{array}$	-	3.11	5.41
谷氨酰胺	Gln	谷-NH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \end{array}$	+	3.60	5.65
Δ精氨酸	Arg	精	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HN}=\text{C}-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \end{array}$	+	15.00	10.76
赖氨酸	Lys	赖	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	+	易溶	9.74
苯丙氨酸	Phe	苯		-	2.97	5.48
Δ酪氨酸	Tyr	酪		-	0.05	5.66
Δ色氨酸	Trp	色		-	1.14	5.89
Δ组氨酸	His	组	$\begin{array}{c} \text{HC}=\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \\   \\ \text{N} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	-	4.29	7.59
脯氨酸	Pro	脯		-	162.3	6.30

①“+”为右旋“-”为左旋，皆为L-氨基酸在水溶液中的旋光性

②除特殊注明外，皆指L-氨基酸在25℃时的溶解度，克/100克水

表2 氨基酸在蛋白质分子中的一些性质和功能

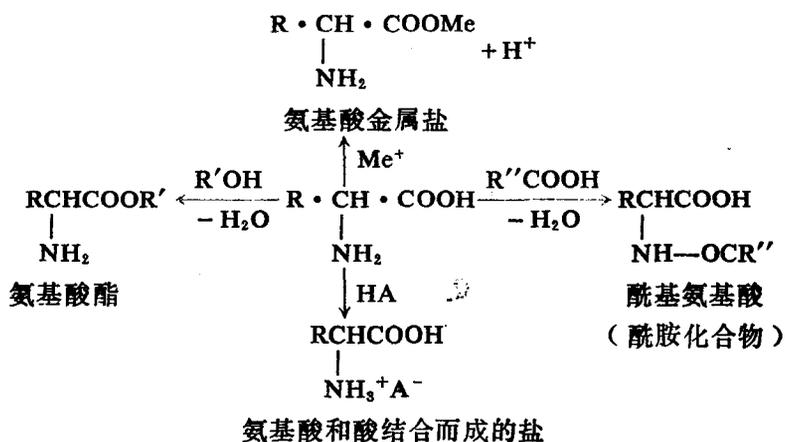
氨基酸	在蛋白质分子中的一些性质和功能
甘氨酸	无侧链，有允许肽链折叠的可塑性，亦能形成氢键
丙氨酸、缬氨酸	起疏水作用，丙氨酸有利于 $\alpha$ -螺旋的形成
亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸	起疏水作用，常处于蛋白质的疏水区，因侧链较长，在它们较集中的肽段中常可阻碍 $\alpha$ -螺旋或 $\beta$ 折叠的形成
丝氨酸、苏氨酸	形成氢键，具有亲核性，其羟基可酰化成酯，在糖蛋白中与糖链相连，丝氨酸常处于蛋白酶或酯酶的活性中心
半胱氨酸	亲核性，可形成氢键，能与金属配位，为巯基酶的活性中心，氧化后形成二硫键
蛋氨酸	疏水性，但能进行亲核反应，与金属离子配位
酪氨酸	能形成氢键和质子转移，在高pH时可形成离子键，能与金属离子配位，含酪氨酸较多的蛋白质常有较强的抗原性
谷氨酸、门冬氨酸	亲水性，能形成离子键、质子转移和金属离子配位，常组成蛋白质的亲水区域，或参与酶的活性中心
谷氨酰胺	亲水性，能形成氢键
门冬酰胺	亲水性，能形成氢键，在糖蛋白中与糖链相连
赖氨酸、精氨酸	亲水性，形成离子键，可与金属配位，常处于蛋白质的硷性区，赖氨酸可与磷酸吡哆醛或底物形成Shiff硷，并可参与肽链的平行聚合，在胶原中可羟化成羟赖氨酸
组氨酸	一般为亲水，能形成氢键，与金属离子配位，因咪唑基的pK'为6.0，在生理pH时既能供质子又能受质子，常参与酶的活性中心
脯氨酸	疏水性，使 $\alpha$ -螺旋或 $\beta$ 折叠中断而出现不规则构型，在胶原中可羟化成羟脯氨酸。

必需指出，以上20种氨基酸是指在体内蛋白质生物合成时，能参入蛋白质分子中的氨基酸，但蛋白质合成后分子中某些氨基酸的侧链可发生一定变化，而形成另一种氨基酸，如赖氨酸和脯氨酸分别变成羟赖氨酸和羟脯氨酸，二个半胱氨酸可藉二硫键结合而形成胱氨酸，人体中还有一些氨基酸并不存在于蛋白质分子中，而常以游离形式存在。它们常是蛋白质中的氨基酸在体内代谢的中间产物。如鸟氨酸、瓜氨酸是精氨酸的代谢中间物，同型半胱氨酸和同型丝氨酸是蛋氨酸的代谢产物，3,4-二羟苯丙氨酸(DOPA)和甲状腺激素是酪氨酸的代谢产物等。

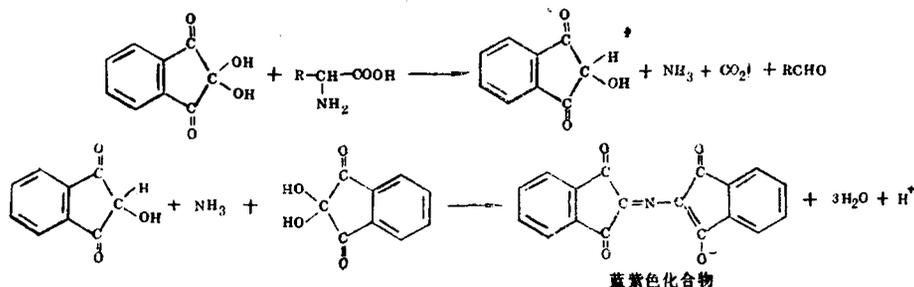
## 二、氨基酸的理化性质

### (一)氨基酸的化学反应

氨基酸的羧基能与金属离子生成盐，与醇生成酯，而其氨基能与酸形成盐，与有机酸形成酰胺化合物。



有些试剂能与氨基酸生成有颜色的化合物，这些颜色反应常被用于氨基酸的定性和定量测定，其中以茚三酮反应使用最广。茚三酮与大多数氨基酸反应生成蓝紫色化合物，同时产生 $\text{CO}_2$ 、 $\text{NH}_3$ 和醛。



反应中生成的 $\text{CO}_2$ 可用量气法测定。因为一分子氨基酸可生成一分子 $\text{CO}_2$ ，所以从测得的 $\text{CO}_2$ 量，可以换算出样品中氨基酸量。另外可用比色法测定蓝紫色产物的生成量来求出样品中氨基酸量。如将茚三酮喷于已经层析分离的氨基酸层析纸上，在有氨基酸的地方就显示出蓝紫色斑点（图1）。茚三酮与脯氨酸及羟脯氨酸的反应物呈黄色，伯胺和多肽也能和茚三酮生色。

另有一些试剂只对某一种或几种氨基酸起颜色反应，这类颜色反应可用于检测某一特殊的氨基酸（表3）。其中象米伦氏反应及酚试剂反应，虽然都只与酪氨酸起作用，但由于酪氨酸广泛存在于各种蛋白质中，所以也常被用于检测蛋白质。

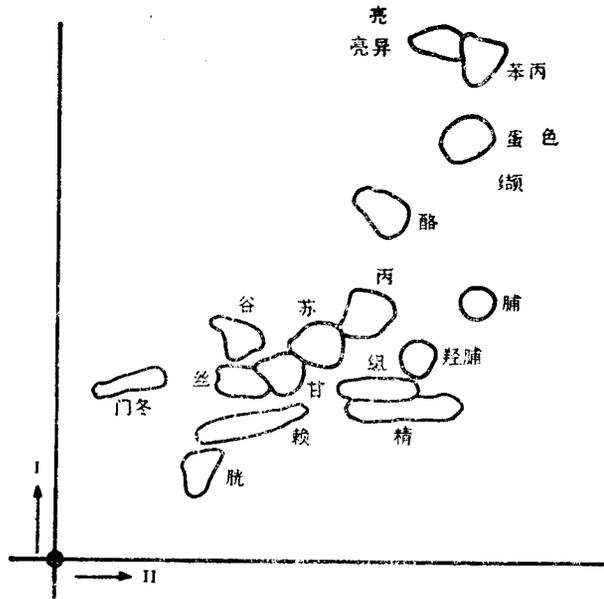


图1 氨基酸双向纸层析色谱

- I. 正丁醇:冰醋酸:水 = 4 : 1 : 5 (v/v),  
 II. 酸:水 = 8 : 2 (w/w)

表3 用于氨基酸定性及定量检测的颜色反应

检测的氨基酸	试剂	颜色
精氨酸	$\alpha$ -萘酚及次氯酸钠	红
半胱氨酸	亚硝基铁氰化钠溶于氨水中	红
半胱氨酸	1,2-萘醌-4-磺酸钠及亚硫酸氢钠	红
色氨酸	乙醛酸溶于36当量硫酸中	紫
色氨酸	对-二甲胺苯甲醛溶于12当量盐酸中	蓝
酪氨酸	硝酸汞溶于亚硝酸, 加热 (米伦氏反应)	红
酪氨酸	磷钼钨酸 (酚试剂反应)	蓝
酪, 色及苯丙氨酸	浓硝酸并煮沸	黄
组氨酸及酪氨酸	偶氮化对氨基苯磺酸的硷液中	红

(二)氨基酸的吸收光谱

蛋白质分子中存在着的20种天然氨基酸, 其水溶液都是无色的, 但其中三种芳香族氨基酸 (色氨酸、酪氨酸及苯丙氨酸) 对紫外光有吸收作用, 特别是色氨酸对于280毫微米波长的光吸收最强, 而苯丙氨酸在260毫微米波长的光吸收最强 (图2), 光吸收强度与氨基酸浓度成正比关系, 因此可用于这三种氨基酸的定量测定。并且因为大多数蛋白质中均含有色

氨酸及酪氨酸，所以测定280mμ波长的光吸收强度，也可用于蛋白质的定量测定。此法简单易行，但受嘌呤、嘧啶、核酸等化合物的干扰，在应用上受到一定的限制。

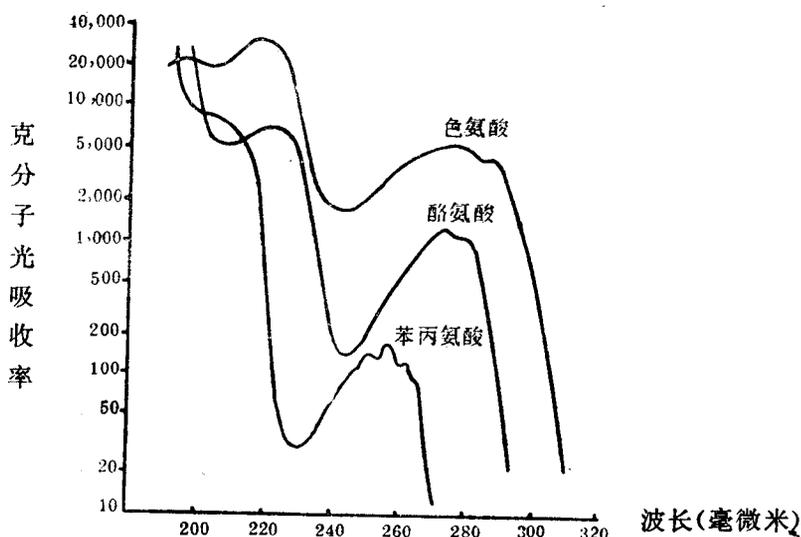


图2 三种芳香族氨基酸的紫外线吸收曲线(pH6)

## 第二节 肽的结构和功能

### 一、肽的基本结构

由氨基酸聚合而成的化合物称为肽，其聚合方式是一个氨基酸的氨基与另一分子氨基酸的羧基脱去一分子水形成 $-CO-NH-$ 键（即肽键）而互相连接起来。由两个氨基酸组成的肽称为二肽，由三个氨基酸形成的肽称为三肽，以此类推由多个氨基酸形成的肽称为多肽。因多肽是链状，故又称多肽链。多肽链的一端常有游离的 $\alpha$ -氨基，称为氨基端（简称N端，在书写时可在氨基酸的缩写或符号前加“H”表示）；另一端常是游离的 $\alpha$ -羧基（简称C端，在书写时可在氨基酸的缩写或符号后加“OH”表示）。结合在肽链中的氨基酸称为氨基酸残基。在表示肽链中氨基酸残基的顺序时，习惯上将N端写在左面、C端写在右面，并从氨基端起编写顺序数字。

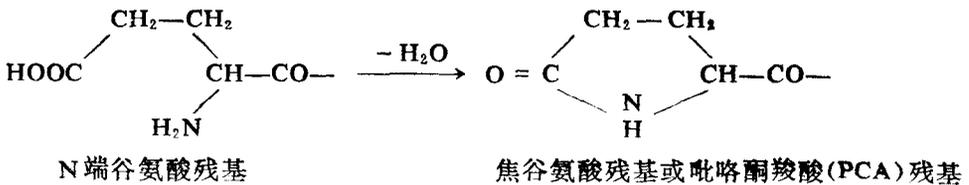
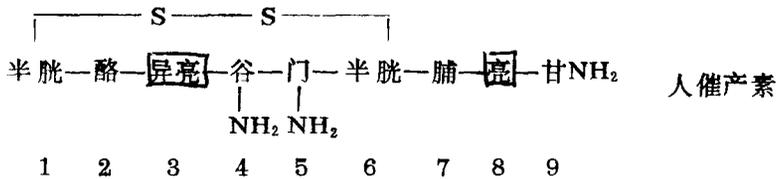
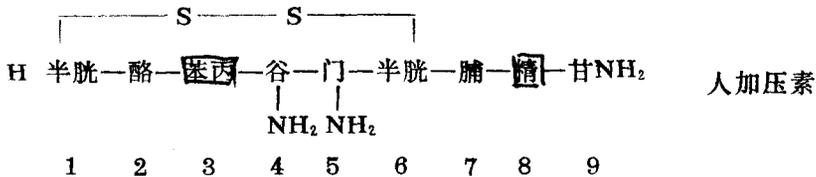
体内存在的谷胱甘肽，是 $\gamma$ -谷氨酰-半胱氨酰-甘氨酸。其中N端的谷氨酸是通过 $\gamma$ -羧基与半胱氨酸的氨基相连接，这是一个例外。

多肽链的N端与C端有时也可再形成肽键而连接起来，使整个多肽分子成一环形多肽，见于某些肽类抗菌素，如短杆菌肽。有时远离的两个半胱氨酸残基中的SH基可脱氢形成二硫（ $-S-S-$ ）键，从而也使多肽分子的一部分形成带 $-S-S-$ 键的环状化合物，如加压素及催产素（分子式见下）。当谷氨酸成为多肽的N端时（如免疫球蛋白的 $\lambda$ 链及 $\gamma-1G_1$ 链）常可脱水而形成焦谷氨酸，简称焦谷，又称为吡咯酮羧酸（PCA）。在肽链C端的氨基酸残基有时可形成酰胺基，如甘氨酸酰胺等。



苏联短杆菌肽 C

→: 肽键方向 —CO—NH—



## 二、肽的结构和功能间的关系

### (一) 加压素和催产素

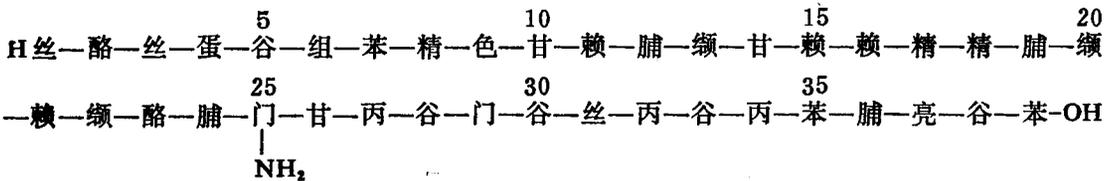
加压素和催产素是由下丘脑视上核及室旁核的神经元合成而储存于垂体后叶的两种激素，都属于九肽化合物，含有一个二硫键，其结构式已如前述，因加压素又有抗利尿作用，又名抗利尿激素(ADH)。ADH和催产素的结构十分类似，只有第3和第8位两个氨基酸残基不同，故它们的生理功能也互相交叉，但是两个氨基酸残基的区别又使这两个激素的作用有显著的差别，ADH的缩血管(升压)作用和抗利尿作用较催产素高数十倍、甚至近百倍，而催产素对子宫平滑肌收缩(催产)和乳腺导管肌上皮的收缩(射乳)作用又较ADH高数十倍。从表4的结果可以看出第8位的硷性氨基酸残基是表现ADH活性所必需，而第3位的异亮氨酸残基又是催产和射乳作用的必需结构。

### (二) 促肾上腺皮质激素(ACTH)的结构与功能

ACTH是腺垂体分泌的肽类激素，它促进肾上腺皮质分泌皮质激素。

表 4 加压素、催产素结构和功能的比较

激 素	第 3 位 残基	第 8 位 残基	生 理 活 性			
			子宫收缩	射乳	升压	抗利尿
人精氨酸加压素	苯丙	精	14	70	370	320
猪赖氨酸加压素	苯丙	赖	10	60	270	280
精氨酸加压素 (哺乳动物胚胎期)	异亮	精	130	200	160	230
催产素	异亮	亮	520	475	4	4



人ACTH的氨基酸顺序

ACTH是三十九肽(氨基酸顺序见上图),结构比上述几种激素复杂,其功能和结构的关系已基本清楚。从功能上可将ACTH分子中整条肽链分为三个部分:

1. 发挥主要功能的肽段(肽段6~13):肽段6~13被认为是发挥促肾上腺皮质功能的主要肽段。按照1~17肽段中氨基酸残基的排列顺序合成的十七肽,因保存了肽段6~13的结构,故仍有促肾上腺皮质的功能。但如将组6、精8、缬13三个氨基酸残基的任何一个加以置换,则活性几乎丧失(表5)。

表 5 ACTH 肽段 6~13 中氨基酸残基在功能上的重要性

组 别	人工合成的 ACTH	被置换的氨基酸	活 性
1	ACTH <sup>1-17</sup>	未 置 换 精 <sup>8</sup> →鸟 <sup>8</sup>	100 < 2
2	ACTH <sup>1-24</sup>	未 置 换 精 <sup>8</sup> →鸟 <sup>8</sup>	100 1
3	ACTH <sup>1-19</sup>	未 置 换 组 <sup>6</sup> →苯丙 <sup>6</sup>	100 1.4
4	ACTH <sup>1-19</sup>	未 置 换 缬 <sup>13</sup> →甘 <sup>13</sup>	100 3.1

注:ACTH<sup>1-17</sup>表示已去掉了自18-39肽段的ACTH,余类推;精<sup>8</sup>指8位精氨酸,余类推。

2. 发挥结合作用的肽段(肽段1—5及15—18): 肾上腺皮质细胞的膜上存在ACTH的受体。ACTH通过肽段1—5及15—18与受体结合。15—18肽段中的四个氨基酸都是硷性氨基酸, 在体内pH为7.4条件下, 它们的侧链带正电荷, 据推测, 这些正电荷与受体上的负电荷相吸引, 而使ACTH固定于受体上。去掉肽段1—5的ACTH仍有促激素功用, 但需要较高浓度才起作用, 这说明肽段1—5也是发挥结合作用的。

3. 据研究, 失去肽段20—39的ACTH<sup>1-10</sup>, 在离体实验条件下, 其活性仅略次于天然ACTH, 但把它注入体内后活性却很低, 说明肽段20—39在整体条件下是必需的, 被认为有保护ACTH在体内免遭迅速破坏, 或便于ACTH在体内运输的功用。不同哺乳动物中ACTH氨基酸顺序的主要区别在第25~33个残基, 也说明此肽段对生理作用的发挥不很重要。

根据以上研究结果, 我们可以设想ACTH作用的模式(如图3)。当ACTH作用于肾上腺皮质细胞时, 有两个肽段(图3中的I及Ⅲ)与细胞膜上相应的基团结合, 使ACTH固定于膜上, 而且正好使肽段I与膜上接受ACTH效应的部位相接触。所以尽管ACTH在血中浓度极低, 但它仅选择性地结合在肾上腺皮质局部, 而且作用基团准确地对着皮质细胞效应部位, 从而产生较大的功效。

综上所述, 肽类化合物的结构和功能有着密切的关系; 肽中氨基酸的种类、数量及排列顺序都和肽的功能相关。对多肽来说各个肽段可能具有不同的功用, 有的肽段是发挥功效的部位, 这种肽段是整个分子中最主要的结构,有的肽段发挥结合作用, 使之特异性地结合于作用器官, 以便使功能肽段发挥更高的功效; 有的肽段可能起保护及运输作用等。某些有一定的立体构型的肽, 其立体构型也与功能有关。肽类结构和功能关系的研究资料, 无疑地促进了我们对于蛋白质结构和功能关系的了解。

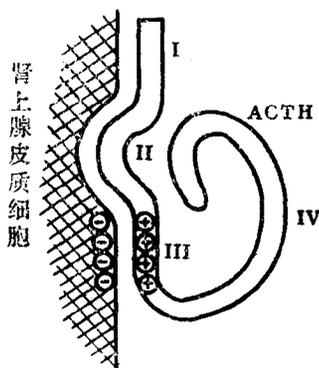


图3 ACTH与肾上腺皮质细胞结合模式

I: 肽段1—5    II: 肽段6—13  
III: 肽段15—18    IV: 肽段20—39

### 第三节 蛋白质的结构

蛋白质也是多肽, 不过与前述简单的多肽不同的是, 它是由上百个甚至上千个氨基酸组成。从氨基酸到肽体现了由量变到质变的飞跃, 从简单的多肽到蛋白质又是一个飞跃。显然, 蛋白质已不是一种简单的有机化合物, 在理化性质上, 蛋白质与简单的多肽虽有类似之处, 如两者都是两性电解质, 但又有显著不同。如蛋白质是高分子化合物, 它的溶液具有胶体溶液的一些性质; 蛋白质容易沉淀、变性; 并且蛋白质具有更为复杂的功能等等。

天然蛋白质或呈球形、椭圆形或呈纤维状, 表现一定的空间立体构型, 蛋白质的空间构型和它的生理功能有密切关系。因此, 对于蛋白质结构的研究, 不能仅局限于各种蛋白质中氨基酸组成和排列顺序, 而需要进一步了解蛋白质分子中的肽链是如何卷曲、折叠成为一定的空间构型的。

## 一、蛋白质分子的空间构型

蛋白质分子的基本结构是多肽链，通常称为一级结构是指多肽链中氨基酸的排列顺序。在大多数天然蛋白质分子中，由成百个氨基酸组成的多肽链一般不是全部以松散的线状存在，而是部分卷曲盘旋成螺旋状（一般呈所谓 $\alpha$ -螺旋，见图4）或折叠成片层状（又称 $\beta$ -折叠，见图5）。有的蛋白质整条链卷曲成螺旋或全部成片层状。这些螺旋或片层状结构是相当稳定的，称为蛋白质的二级结构。在蛋白质的一条多肽链上，也可以有部分肽段呈螺旋结构，

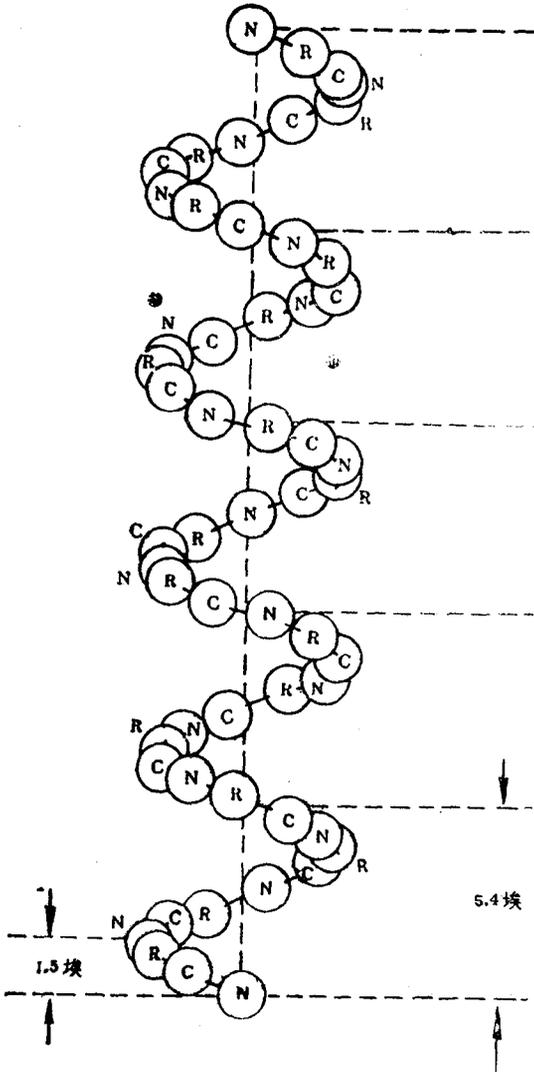


图4 蛋白质分子的 $\alpha$ -螺旋结构  
N—C表示NH—CO（肽键），  
R表示带侧链的 $\alpha$ -碳原子。每一氨基酸残基的高度为1.5埃，每一螺旋的高度为5.4埃，相当于3.6个氨基酸残基。

部分呈片层状结构，甚至有部分呈无定形的线状，这主要取决于肽段上氨基酸残基侧链的长短。例如，色氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸等的侧链都很长，几个长的氨基酸侧链同时紧靠着排列在一个肽段上，由于空间障碍，就不能盘曲成螺旋，也不能折叠成片层，而呈无定形的线状结构。相反，如果氨基酸残基的侧链很短，则这一肽段可能折叠。例如，蚕丝蛋白含45%甘氨酸和32%的丙氨酸及丝氨酸，这些氨基酸残基的侧链都很短。所以蚕丝蛋白分子中的肽链都呈片层状。组成蛋白质的氨基酸残基的侧链长度介乎以上两种情况之间，就能形成螺旋结构，如毛发中的角蛋白整条肽链都呈 $\alpha$ -螺旋结构。

但是，蛋白质的结构变化并不止于此，这些线状的、螺旋状的、片层状的分子往往还要进一步卷曲、折叠起来，成为一种看上去很不规则，而实际上具有一定规律性的三度空间结构，即所谓蛋白质的三级结构。如此组成蛋白质的肽链虽然很长，但由于以反复卷曲、折叠的二、三级结构存在，故多数蛋白质分子呈球形或椭圆形的空间构型。某些蛋白质尚有由一条或数条多肽链构成的亚基，这些亚基互相以一定形式聚合成一定空间构型的聚合体，这样形成的结构就是蛋白质的四级结构。从蛋白质四级结构中，不切断共价键分出的最小亚基单位称为单体(Monomer)，例如胰岛素在溶液中（特别在 $Zn^{2+}$ 存在下）可形成由相同单体组成的二聚体或六聚体，而每一单体含有两条以二硫键相联的多肽链。有些蛋白质的分子很大，如烟草花叶病毒的外壳蛋白则为2200个相同的亚基组合而成的聚合体。它的亚基也即它的单体。很多酶常由许多性质不同的亚基组成，例如受环

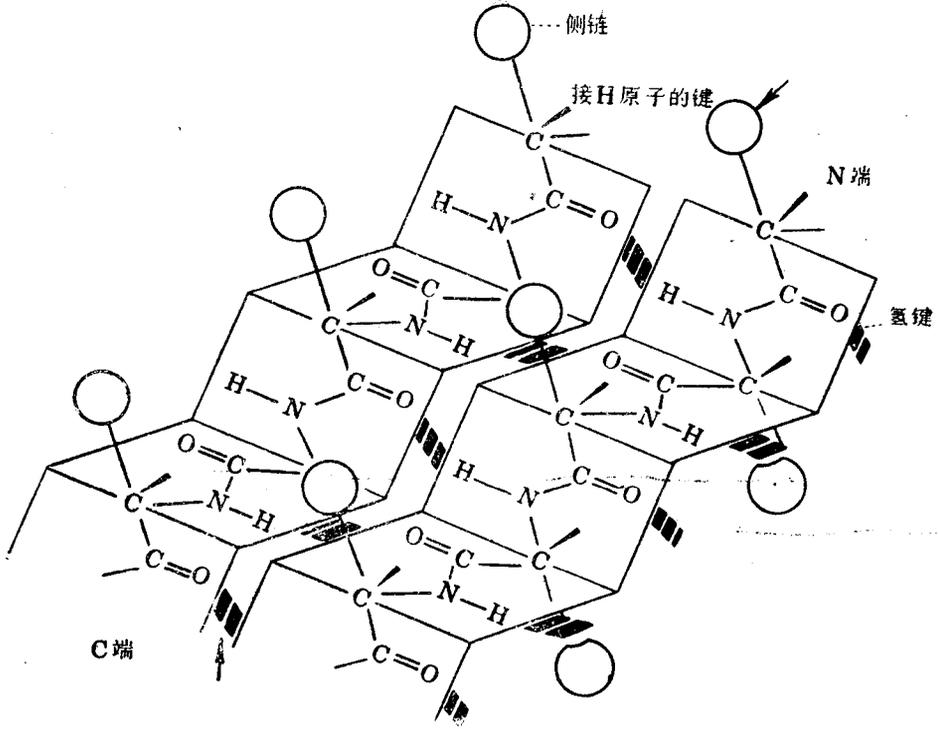


图5 蛋白质分子的片层折叠结构

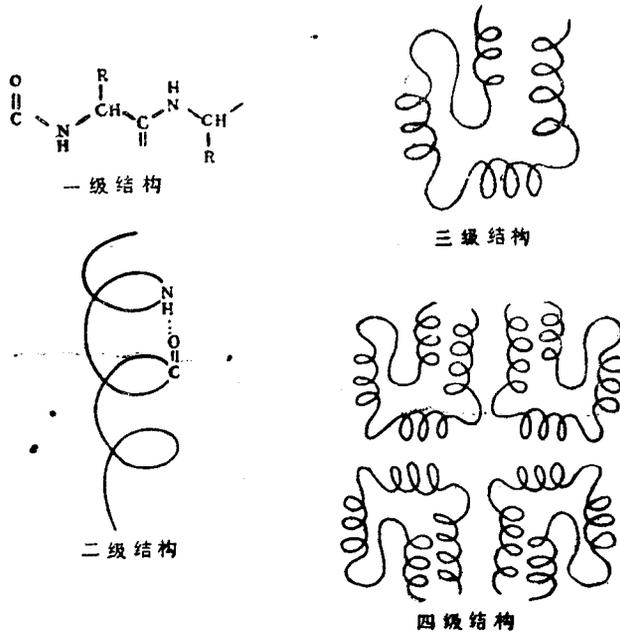


图6 蛋白质的一、二、三、四级结构示意图

图中所示四级结构由相同亚基组成，但不少蛋白质的四级结构是由不同的亚基组成

磷酸腺苷(cAMP)激活的蛋白激酶是由两个结构相同的调节亚基和两个催化亚基组成的四级结构，调节亚基和催化亚基彼此结构不同。在高分子化学上常将含有整套不同亚基的最小单位称为原聚体(Protomer)，如cAMP激活的蛋白激酶的原聚体为一个催化亚基和一个调节亚基，两个相同的原聚体就构成整个蛋白激酶分子；而如胰岛素和烟草花叶病毒这些只有相同亚基组成的分子，它们的原聚体也就是单体。少许单体或原聚体的聚合物称为寡聚体(Oligomer)，若单体的数量大至12个以上就称为多聚体(Polymer)。

今将蛋白质分子的一、二、三、四级结构示意于图6。

## 二、蛋白质分子中的付键

天然蛋白质之所以会卷曲、折叠及聚合起来，因素很多；这涉及肽链中氨基酸残基侧链的大小、亲水性或疏水性、荷电性、以及氢键、离子键、疏水键（又称非极性键）等付键的形成能力和肽链中二硫键和脯氨酸的特殊作用等等。这些因素的综合作用构成维持蛋白质结构的力（图7）。付键的键能虽小，但数量很多，足以保持相当稳定的二、三、四级结构，维持蛋白质的空间构型。

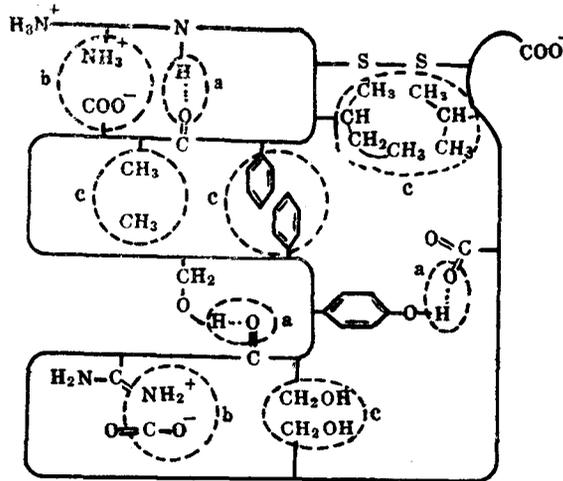


图7 稳定蛋白质空间构型的化学键

a: 氢键 b: 离子键(盐键) c: 疏水键

1. 氢键 氢键是蛋白质分子中最常见的付键。它是由分子中的氢原子和负电性较强的原子，如氧及氮等原子相互吸引而形成。氢键可存在于二条肽链之间或一条肽链的二圈 $\alpha$ -螺旋之间。氢键属弱键，键能只及共价键的1/20，因此较易断裂。但是，一条多肽链上拥有大量肽键，形成氢键也多，因此氢键成为维持蛋白质空间构型中重要的力。片层状结构以及三级结构也主要靠氢键维持。浓尿素和胍溶液可破坏氢键，故可破坏蛋白质的空间构型。

2. 离子键 许多氨基酸的侧链能解离成为负离子或正离子。象谷氨酸、门冬氨酸的侧链带有羧基，解离后带负电；精氨酸、赖氨酸、组氨酸等的侧链可带正电荷。正负离子之间能形成离子键，又称为盐键。近年来的研究指出，蛋白质分子中的离子键大多分布在分子表面，因为离子键亲水性强，这可以解释蛋白质溶液有两性电解质，以及许多蛋白质易溶于水的性能。但离子键对稳定蛋白质空间结构的作用较小。

3. 疏水键 目前认为疏水键在保持蛋白质三级结构的稳定性上起最重要的作用。疏水键又称非极性键，是由氨基酸残基侧链上的非极性基团相互吸引而形成。象丙氨酸侧链的 $-CH_3$ ，苯丙氨酸上的 $-CH_2-$  ；色氨酸的吲哚环以及支链氨基酸的分支侧链都属非极性基团。这些非极性基团都有疏水性能，在蛋白质分子中它们趋向于分子内部而脱离分子表面的水溶液。因此，它们在分子内紧密相邻，彼此吸引，形成疏水键，同时使整个蛋白质分子成为球形实体（指球状蛋白）。

上述可见，蛋白质分子中的付键在稳定蛋白质空间构型中具有重要作用。除上述三种付键外，许多蛋白质中还有二硫键（ $-S-S-$ 键），是一种共价键，由于它的牢固性，对于空间结构的维持是重要的。但有些蛋白质分子中没有 $-S-S-$ 键的存在，所以它不具普遍意义。脯氨酸是一个特殊氨基酸，它没有氨基而只有亚氨基，后者在肽链中能妨碍螺旋的形成，因此它所在部位的肽链就会拐弯而改变方向，这就是肽链转折之处，往往有脯氨酸存在的原因。

### 三、蛋白质的变性

某些物理、化学因素可以破坏蛋白质分子中的付键，从而破坏蛋白质天然的螺旋或折叠状态，使其稳定的空间构型发生变化。此时，蛋白质的理化和生物学性质也随之改变，这种现象叫做蛋白质变性。如果引起变性的因素比较温和，蛋白质立体结构的变化较小，则一旦引起变性的因素去除后，仍能使空间构型恢复到原来的状态，并恢复原有的生物功能。例如，核糖核酸酶用尿素及巯基乙醇处理后， $-S-S-$ 键被氧化，氢键遭断裂，肽链的盘曲被解开，核糖核酸酶也就失去了催化功能，成为变性蛋白质。但是，经透析去除尿素与巯基乙醇以后， $-SH$ 基又缓慢地重被氧化，氢键又逐渐自动形成，而恢复到原来的折叠状态，酶的功能也随之恢复（见图8）。核糖核酸酶的可逆变性是一级结构决定空间构型的有力证据。

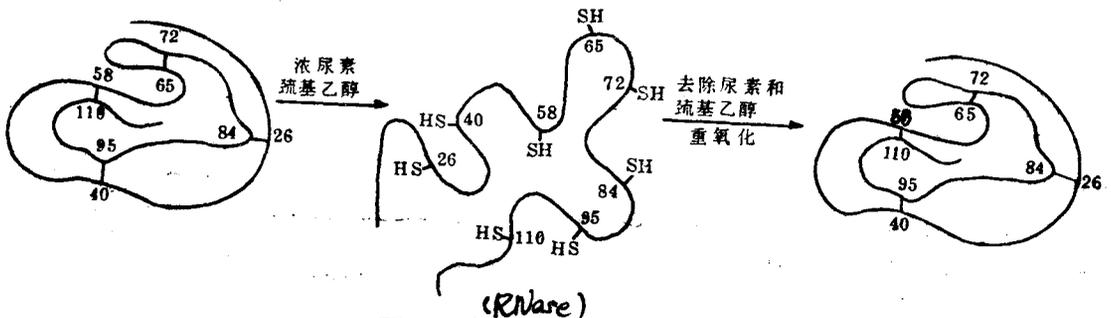


图8 核糖核酸酶的可逆变性  
两侧图中的数字是二硫键的位置

但是，较强烈的处理往往使蛋白质的变性成为不可逆。例如，强酸、强碱、加热、有机溶剂及紫外线等。变性后的蛋白质溶解度降低，生物功能完全丧失。

蛋白质变性原理广泛地应用于医学实践。例如，酒精、加热、高压、紫外线等用于消毒、杀菌，即是使菌体和病毒的蛋白质变性而失去致病性及繁殖能力。

## 第四节 蛋白质的结构与功能的关系

目前已分离纯化了不少蛋白质，对研究蛋白质的结构与功能的关系提供了有利条件，实



衍生物	相对生物活力
去 A1 氨基	15
去 A1	2—10
去 A1—A4	0
去 A1、B1	10
去 A21、B30	5
去 B1	100
去 B1—B6	40
去 B30、	100
去 B28~B30	100
去 B25~B30	10—15
去 B23~B30	< 1

值得指出，如果在胰岛素的 A 链 N 端前再引入一个不易被酶水解的脯氨酸或甘氨酸，从而得到长效胰岛素，可应用于临床治疗。

## 二、细胞色素 C

近年来，对不同生物的细胞色素 C 的一级结构研究结果，也同样指出具有相同功能的蛋白质在结构上的相似性，细胞色素 C 是一种广泛存在于生物体内，具有血红素辅基的蛋白质，它是线粒体进行生物氧化的电子传递体中的一种，分子量为 13,000 左右，大多数生物的细胞色素 C 是由 104 个氨基酸组成的，并与血红素共价结合，从目前已搞清楚的 30 多种生物的细胞色素 C 的氨基酸顺序进行比较，发现人类和黑猩猩的细胞色素 C 分子无论是 104 个氨基酸的种类、顺序、和三级结构大体上都相同，但与马相比就有 12 处不同，与鸡相比有 13 处氨基酸不同，与昆虫相比有 27 处不同，相差最大的是人与酵母相比有 44 处氨基酸不一样，从表 7 所列数据看出各个种属之间的亲缘关系，为生物进化提供了有价值的根据。

表 7 不同生物细胞色素 C 的氨基酸差异（与人的细胞色素 C 比较）

生物名称	和人体不同的氨基酸数目	生物名称	和人体不同的氨基酸数目
黑猩猩	0	响尾蛇	14
恒河猴	1	海龟	15
兔	9	金枪鱼	21
袋鼠	10	鱼	23
鲸	10	小蝇	25
牛、猪、羊	10	蛾	31
狗	11	小麦	35
驴	11	粗糙链孢霉	43
马	12	酵母	44
鸡、火鸡	13		