



教育部职业教育与成人教育司推荐教材
卫生职业学校教学改革实验用书

生物化学基础

(护理、药学和医学相关类专业用)

主编 周剑涛



高等教育出版社

教育部职业教育与成人教育司推荐教材
卫生职业学校教学改革实验用书

生物化学基础

(护理、药学和医学相关专业用)

主 编 周剑涛

副主编 方应培 翁懋瑾

主 审 刘志国 周 红

编 者 (以姓氏拼音为序)

方应培 遵义卫生学校

刘家秀 淮阴卫生学校

罗永富 湖南中医药高等专科学校

秦丽华 桂林卫生学校

王明贤 乐山职业技术学院

文继新 六安卫生学校

翁懋瑾 甘肃省卫生学校

周剑涛 黄冈卫生学校

高等教育出版社

内容提要

生物化学是医学职业教育重要的基础课程之一。为了适应卫生职业学校教学改革的需要,全国8所医学相关院校的几位高级、副高级教师共同编写了本教材。全书共15章,内容包括蛋白质、核酸、酶等生物大分子的结构与功能,糖、脂质、氨基酸和核苷酸等物质的代谢,遗传信息的传递与细胞信号的转导,肝与血液的生物化学、水和无机离子的代谢及营养生物化学基础等。每一章后都附有小结及练习题,还有与之配套的实验内容。书后附有20种氨基酸分类表,遗传密码表,维生素的种类、生化功能与缺乏症表以及临床生物化学检验常用缩写符号。本教材适合于护理、助产、药学、医学检验技术、医学影像技术、口腔医学技术及医学营养等医学相关专业的高职学生使用,也适合医学相关专业各类考试复习之用。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学基础 / 周剑涛主编. — 北京: 高等教育出版社, 2005. 7

护理、药学和医学相关类专业用
ISBN 7-04-017201-1

I. 生... II. 周... III. 生物化学 - 高等学校: 技术学校 - 教材 IV. Q5

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第054578号

策划编辑 席雁 责任编辑 田军 封面设计 刘晓翔 责任绘图 朱静
版式设计 王莹 责任校对 杨雪莲 责任印制 孔源

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总机 010-58581000

经销 北京蓝色畅想图书发行有限公司
印刷 北京新丰印刷厂

开本 787×1092 1/16
印张 13
字数 310 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>

版次 2005年7月第1版
印次 2005年7月第1次印刷
定价 16.90元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 17201-00

前 言

高等教育出版社根据教育部《2004—2007年职业教育教材开发编写计划》(职成司[2004]13号)的通知精神,启动了供医学相关专业使用的“卫生职业学校教学改革用书”项目,并确定由8所医学相关院校中长期从事教学工作、具有丰富教学经验的高级、副高级教师编写《生物化学》教材。

“生物化学”是医学与医学相关专业的一门重要基础理论课。为了适应卫生职业教育的需要,我们遵照《国务院关于大力推进职业教育改革与发展的决定》精神,结合多年的教学实践和各院校的教学经验,精心安排教材内容,从医学相关专业、教学对象与高等卫生职业技术教育三方面给本教材定位,根据教学过程的需要与医学相关专业的需要掌握教材内容的“实用”与“够用”为度。力求达到内容丰富、重点突出,概念清晰、简明扼要,语言流畅、深入浅出,使教材体现出较强的系统性、逻辑性、可读性和实用性。对于教学重点概念,教材以粗体表示,以方便学生学习。考虑医学相关专业的使用范围,本教材内容包括蛋白质、核酸、酶等生物大分子的结构与功能,糖、脂质、氨基酸和核苷酸等物质的代谢,遗传信息的传递与细胞信号的转导,肝与血液的生物化学、水和无机离子的代谢及营养生物化学基础等章节。生物化学是一门实验科学,为了方便理论与实践相结合的教学,根据循序渐进的原则在教材中选择编排了部分实验项目,并对实验内容提出了具体教学要求。本教材适合于护理、助产、药学、医学检验技术、医学影像技术、口腔医学技术及医学营养等医学相关专业“生物化学”的教学,也适合医学相关专业各类考试复习之用。

教材分章编写,共同审阅修改,全书最后由周剑涛统稿。本书第一章由王明贤编写,第二、八章由文继新编写,第三、十二、十三、十五章由周剑涛编写,第四、五章由翁懋瑾编写,第六、十四章由方应培编写,第七章由罗永富编写,第九、十章由刘家秀编写,第十一、十二章由秦丽华编写。教材编写过程中,我们得到教育部职业教育与成人教育司的关怀,得到高等教育出版社生命科学分社领导和编辑的关心与指导,得到了各参编院校的大力支持,以及肇庆医学高等专科学校的鼎力相助,在此一并表示衷心感谢。

由于我们水平有限,加上编写时间仓促,本教材在编写过程中,虽然经过数次修改,仍难免存在不妥甚至错漏之处,敬请同行专家、广大教师和学生多提宝贵意见。

周剑涛 方应培 翁懋瑾 等

2004年12月

概述	1	第五章 生物氧化	57
第一章 蛋白质的结构与功能	3	第一节 生成 ATP 的氧化体系	57
第一节 蛋白质的分子组成	3	第二节 ATP 的生成与利用	60
第二节 蛋白质的分子结构	5	第三节 线粒体外 NADH 的氧化	63
第三节 蛋白质结构与功能的关系	9	第四节 非线粒体氧化体系	64
第四节 蛋白质的理化性质	11	第五节 活性氧与人体疾病	65
第五节 蛋白质分类	14	小结	66
小结	14	练习题	67
练习题	14	第六章 脂肪酸与脂质代谢	68
第二章 核酸的结构与功能	16	第一节 多不饱和脂肪酸与重要衍生物	68
第一节 核酸的化学组成与一级结构	16	第二节 脂质的消化吸收	69
第二节 DNA 的空间结构与功能	20	第三节 血脂与血浆脂蛋白	70
第三节 RNA 的结构与功能	22	第四节 甘油三酯的中间代谢	72
第四节 核酸的主要理化性质	24	第五节 磷脂的代谢	77
第五节 核酸的变性、复性与杂交	25	第六节 胆固醇的代谢	77
小结	26	第七节 脂质与生物膜	79
练习题	26	小结	80
第三章 酶学	28	练习题	80
第一节 酶作用的特点	28	第七章 氨基酸与核苷酸代谢	82
第二节 酶的结构与活性	29	第一节 蛋白质的消化、吸收与腐败作用	82
第三节 酶催化反应的动力学	32	第二节 氨基酸的一般代谢	83
第四节 酶的分类与命名	36	第三节 氨的代谢	87
第五节 酶与医学的关系	37	第四节 个别氨基酸的代谢	90
小结	38	第五节 核苷酸的代谢	94
练习题	38	小结	98
第四章 糖代谢	40	练习题	98
第一节 糖在体内的一般动态	40	第八章 物质代谢的联系与调节	100
第二节 糖的无氧分解	41	第一节 物质代谢的特点与相互联系	100
第三节 糖的有氧氧化	42	第二节 物质代谢的调节	102
第四节 磷酸戊糖途径	45	小结	105
第五节 糖原合成与分解	47	练习题	106
第六节 糖异生作用	49	第九章 核酸的生物合成	107
第七节 血糖与糖代谢障碍	51	第一节 DNA 的生物合成(复制)	107
第八节 大分子糖复合物	52	第二节 DNA 突变	110
小结	54	第三节 逆转录过程	111
练习题	55	第四节 RNA 的生物合成(转录)	112

第五节 重组 DNA 技术	116	第十四章 水与无机离子的代谢	164
第六节 聚合酶链反应(PCR)	120	第一节 体液	164
小结	121	第二节 水和钠、钾、氯的代谢	165
练习题	122	第三节 氢离子的代谢(酸碱平衡调节)	168
第十章 蛋白质的生物合成	124	第四节 钙和磷的代谢	172
第一节 蛋白质生物合成体系	124	小结	175
第二节 蛋白质生物合成过程	126	练习题	176
第三节 蛋白质合成后的修饰	130	第十五章 营养生物化学基础	177
第四节 蛋白质生物合成的调节	131	第一节 营养素	177
第五节 蛋白质生物合成与医学	133	第二节 主要营养素的营养作用	177
小结	134	第三节 人体的能量需要	180
练习题	135	小结	182
第十一章 细胞信号转导	136	练习题	182
第一节 细胞间信号传递方式	136	生物化学实验	183
第二节 信号分子与受体	137	实验室规则	183
第三节 主要的信号转导途径	140	实验记录与实验报告	183
第四节 信号传导障碍疾病与受体病	144	实验一 血清蛋白质醋酸纤维薄膜电泳	184
小结	144	实验二 影响酶促反应的因素	184
练习题	145	实验三 肝糖原的提取与鉴定	186
第十二章 肝的生物化学	146	实验四 琥珀酸脱氢酶活性及酶的竞争性抑制	187
第一节 肝在物质代谢中的作用	146	实验五 酮体生成试验	188
第二节 肝的生物转化作用	147	实验六 氨基移换作用	189
第三节 胆汁酸的代谢	150	实验七 血清尿素氮测定	190
第四节 胆色素的代谢	151	实验八 血清胆红素测定	191
第五节 常用肝功能检测项目及意义	154	附录-1 20 种氨基酸分类表	193
小结	154	附录-2 遗传密码表	195
练习题	155	附录-3 维生素的种类、生化功能与缺乏症	196
第十三章 血液的生物化学	156	附录-4 临床生物化学检验常用缩写符号	197
第一节 血浆蛋白质	156		
第二节 红细胞的代谢	157		
第三节 血液气体的运输	160		
小结	162		
练习题	163		

概 述

生物化学(biochemistry)是研究生物体的化学组成、化学反应及其生物学功能的科学。

这个生物化学是一门既古老又年轻的自然学科。早在公元前 21 世纪,我国人民就利用“曲”作“媒”(即酶)催化谷物淀粉发酵酿酒。然而,直到 18 世纪中至 20 世纪初才是近代生物化学发展的初期阶段。此期间,人们较为系统地研究了糖类、脂质和氨基酸的性质,证实了肽的结构并人工合成简单多肽;发现了核酸以及酵母发酵过程中的生物催化剂。20 世纪初期,生物化学开始进入蓬勃发展阶段。这一阶段成功地获得酶分子晶体;发现并分离出维生素和激素;基本上阐明了各类生物分子的主要代谢途径:糖酵解、磷酸戊糖途径、三羧酸循环、脂肪酸 β -氧化、氧化磷酸化与鸟氨酸循环等。20 世纪后半叶,对物质代谢的调控进行了更深入地研究,特别是 DNA 双螺旋结构模型的建立与胰岛素一级结构的确定,由此开始了以核酸、蛋白质等生物大分子的结构与功能为主要研究内容的分子生物学(molecular biology)时代。分子生物学揭示生命现象最本质的内容,这一时期提出了生物遗传信息传递的中心法则,发展了核酸与蛋白质组成的序列分析技术,出现了 DNA 重组技术、转基因技术、基因剔除技术及基因芯片技术等,使人类对疾病进行基因诊断和基因治疗成为可能。20 世纪 80 年代中期,人类基因组计划(human genome project, HGP)被提出,并于 1990 年正式启动,2001 年 2 月,包括中国在内的 6 国科学家共同协作完成人类基因组草图,为人类破解生命之谜奠定了坚实的基础,为人类的健康和疾病研究带来根本性的变革。目前,生物化学又发展到蛋白质组学(proteomics)研究阶段。蛋白质组学研究蛋白质的定位、结构和功能、相互作用以及特定时空的蛋白质表达谱等。确定人类蛋白质结构与功能将比测定人类基因组序列更具挑战性。

医学生物化学主要研究人体的分子结构与功能、物质代谢及其调节、遗传信息传递的分子基础与调节规律以及与医学的关系。

人体由多种化学成分组成,包括无机物、有机小分子和生物大分子。其中,核酸、蛋白质、多糖、蛋白聚糖和复合脂质等是体内的重要生物大分子(biomacromolecule),它们都是由某种基本结构单位按一定顺序和方式连接而形成的多聚体。例如,氨基酸作为基本单位通过肽键连接形成多肽链——蛋白质分子;核苷酸作为基本单位通过磷酸二酯键连接形成多核苷酸——核酸分子。生物大分子的重要特征之一是具有信息传递功能,因此也称为生物信息分子。生物大分子的结构、分子之间的相互识别和相互作用都与其功能有关。

新陈代谢(metabolism)是生命体的基本特征之一。一个人在一生中与环境进行着大量的物质交换,不断摄入养分、排出废物,以维持人体内环境的相对稳定。人体内物质代谢在一系列机制的调控下有条不紊地进行,外界刺激通过体内神经、激素等调节途径作用于细胞,改变细胞内物质的代谢。物质代谢中的绝大多数化学反应是由酶催化的,酶结构和酶含量的变化对物质代谢的调节起到重要作用。细胞信号转导参与多种物质代谢,并对相关的生长、增殖、分化等生命过程进行调节。深入研究细胞信号转导机制是生物化学的重要课题之一。医学生物化学在人体整体生物化学基础上,还从分子水平阐明人体内重要组织器官的新陈代谢特点及其与功能的关系。

生物体的繁衍,将其遗传信息传递给后代。DNA 是遗传的主要物质基础,基因即 DNA 分子中可表达的功能片段。基因信息传递涉及遗传、变异、生长、分化等诸多生命过程,也与遗传病、恶性肿瘤、心血管病等多种疾病的发病机制有关。当今,基因中各片段在染色体中的定位、DNA 分子中核苷酸的顺序及功能、DNA 的复制、RNA 的转录和蛋白质生物合成过程中基因信息传递的机制、基因传递与表达的时空调节规律等研究内容是生物化学研究的重要领域。

正常人体生物化学以及疾病过程中的生物化学相关问题,与医学有紧密的联系。生物化学又是生命科学中进展迅速的基础学科。它的理论和技术已渗透至基础医学和临床医学的各个领域,使之产生了新兴的交叉学科,如分子遗传学、分子微生物学、分子免疫学、分子病理学和分子药理学等。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、诊断和治疗,从分子水平探讨各种疾病的发生发展的机制也已成为当代医学研究的共同目标。可以相信,生物化学与分子生物学的进一步发展,将给临床医学的诊断与治疗带来全新的理念。生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。学习和掌握生物化学知识,除了理解生命现象的本质与人体生理过程的分子机制外,更重要的是为进一步学习其他基础医学课程和临床医学课程打下扎实的生物化学基础。学习生物化学要目的明确,要有勤奋学习的态度,科学的学习方法。要根据本学科的特点,联系生物学、化学的知识,在教师指导下全面理解教材内容,在理解的基础上加强记忆,在记忆的过程中又加深理解。要重视生物化学实验,通过实验和习题,培养和提高分析问题和解决问题的能力。要重视理论联系实际,在学习基本理论知识的同时,应理解所学生物化学知识的医学应用价值,运用所学知识去解释临床医学现象,解决临床医学问题,指导临床医学实践,造福于人类。

生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。学习和掌握生物化学知识,除了理解生命现象的本质与人体生理过程的分子机制外,更重要的是为进一步学习其他基础医学课程和临床医学课程打下扎实的生物化学基础。学习生物化学要目的明确,要有勤奋学习的态度,科学的学习方法。要根据本学科的特点,联系生物学、化学的知识,在教师指导下全面理解教材内容,在理解的基础上加强记忆,在记忆的过程中又加深理解。要重视生物化学实验,通过实验和习题,培养和提高分析问题和解决问题的能力。要重视理论联系实际,在学习基本理论知识的同时,应理解所学生物化学知识的医学应用价值,运用所学知识去解释临床医学现象,解决临床医学问题,指导临床医学实践,造福于人类。

生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。

生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。学习和掌握生物化学知识,除了理解生命现象的本质与人体生理过程的分子机制外,更重要的是为进一步学习其他基础医学课程和临床医学课程打下扎实的生物化学基础。学习生物化学要目的明确,要有勤奋学习的态度,科学的学习方法。要根据本学科的特点,联系生物学、化学的知识,在教师指导下全面理解教材内容,在理解的基础上加强记忆,在记忆的过程中又加深理解。要重视生物化学实验,通过实验和习题,培养和提高分析问题和解决问题的能力。要重视理论联系实际,在学习基本理论知识的同时,应理解所学生物化学知识的医学应用价值,运用所学知识去解释临床医学现象,解决临床医学问题,指导临床医学实践,造福于人类。

生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。

生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。学习和掌握生物化学知识,除了理解生命现象的本质与人体生理过程的分子机制外,更重要的是为进一步学习其他基础医学课程和临床医学课程打下扎实的生物化学基础。学习生物化学要目的明确,要有勤奋学习的态度,科学的学习方法。要根据本学科的特点,联系生物学、化学的知识,在教师指导下全面理解教材内容,在理解的基础上加强记忆,在记忆的过程中又加深理解。要重视生物化学实验,通过实验和习题,培养和提高分析问题和解决问题的能力。要重视理论联系实际,在学习基本理论知识的同时,应理解所学生物化学知识的医学应用价值,运用所学知识去解释临床医学现象,解决临床医学问题,指导临床医学实践,造福于人类。

生物化学是医药相关专业学生必修的一门医学基础课程。

第一章 蛋白质的结构与功能

蛋白质(protein)是由氨基酸构成的具有特定空间结构的生物大分子。蛋白质是人体的基本组成成分,几乎所有的器官组织都含有蛋白质,其量约占人体固体成分的45%。蛋白质是生命活动的基础,在人体内具有物质转运、物质代谢的催化与调节、肌肉收缩、血液凝固、机体防御及细胞信号转导等重要生理功能。

第一节 蛋白质的分子组成

一、元素组成

组成蛋白质的基本元素是碳(50%~55%)、氢(6%~7%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%)。有些蛋白质还含有硫,以及磷、铁、碘、锌、铜、钼、硒等元素。蛋白质是人体内的主要含氮物,平均含氮量约为16%,或每克氮相当于6.25(100/16)克蛋白质。因此,采用定氮法可以推算出生物样品中蛋白质的含量。

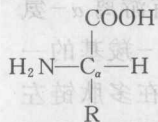
每克样品中蛋白质含量=每克样品中含氮量 $\times$ 6.25

二、氨基酸

蛋白质经酸、碱、酶催化水解生成氨基酸(amino acid)。氨基酸是组成蛋白质的基本单位。

(一) 氨基酸的结构特点

氨基酸是具有羧基($-\text{COOH}$)与氨基($-\text{NH}_2$)的复合功能基羧酸。自然界存在300多种氨基酸,但组成蛋白质的编码氨基酸只有20种(见附录-1)。构成蛋白质的氨基酸,分子中氨基与 α -碳原子(C_α)连接,称为 α -氨基酸,其结构通式如下:



式中 $-\text{COOH}$ 称为 α -羧基, $-\text{NH}_2$ 称为 α -氨基(脯氨酸为 α -亚氨基),R为侧链,各种氨基酸的差别就在于R侧链不同。式中 α -碳原子为不对称碳原子,使氨基酸有D-与L-两种构型(图1-1),天然蛋白质的氨基酸均为L- α -氨基酸(甘氨酸除外)。

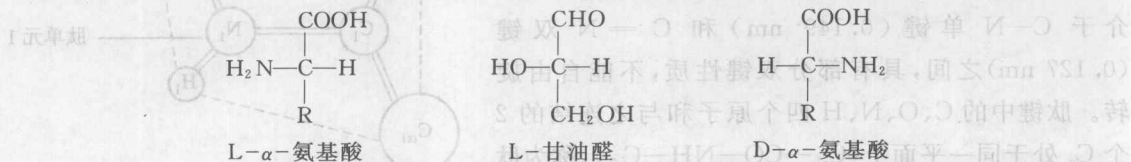
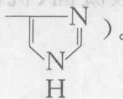


图1-1 L-甘油醛与L-氨基酸结构

(二) 氨基酸的分类

根据氨基酸侧链(R)的结构和理化性质,氨基酸可分成非极性氨基酸与极性氨基酸,极性氨基酸又可分为极性中性氨基酸、酸性氨基酸、碱性氨基酸(见附录-1)。

非极性氨基酸的侧链主要为脂肪(或芳香)族疏水基团,在水中溶解度低于极性氨基酸;极性中性氨基酸的侧链含有羟基(—OH)或巯基(—SH)或酰胺基(—CO—NH₂)等;酸性氨基酸的侧链都含有羧基(—COOH);碱性氨基酸的侧链含有氨基(—NH₂)或胍基(—HN—C(=NH)—NH₂)或咪唑基()。

三、肽

(一) 肽与肽单元

1. 肽键与肽 一个氨基酸的氨基与另一个氨基酸的羧基脱水缩合形成的共价键(—CO—NH—)称为肽键(peptide bond)。氨基酸通过肽键连接形成的线性聚合物称为肽(peptide)(图 1-2)。肽中的氨基酸称为氨基酸残基。

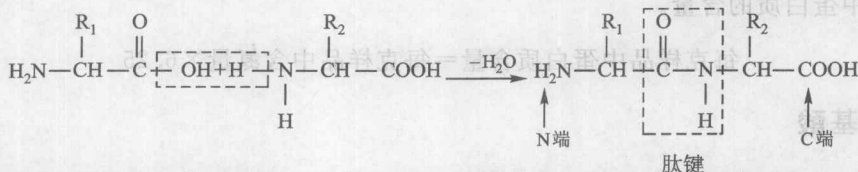


图 1-2 肽键与肽的生成

由 2 个氨基酸形成的肽称为二肽,3 个氨基酸形成的肽称为三肽,依此类推。通常将含有 12 至 20 个氨基酸残基的肽称为寡肽,多于 20 个氨基酸残基的肽称为多肽或多肽链。多肽链中有游离 α -氨基的一端称为氨基末端(N 端),有游离 α -羧基的一端称为羧基末端(C 端)。通常将 N 端写在多肽链左侧,C 端写在多肽链右侧,氨基酸残基编号从 N 端至 C 端依次排列。多肽的命名也是由 N 端到 C 端,称为某氨基酸某氨基酸…某氨基酸某氨基酸。

2. 肽单元 肽键中的 C—N 键长为 0.132 nm,介于 C—N 单键(0.149 nm)和 C=N 双键(0.127 nm)之间,具有部分双键性质,不能自由旋转。肽键中的 C、O、N、H 四个原子和与之连的 2 个 C _{α} 处于同一平面上(C _{$\alpha 1$} —CO—NH—C _{$\alpha 2$}),称为肽键平面或肽单元(图 1-3)。与 C _{α} 相连的 N 和 C 所

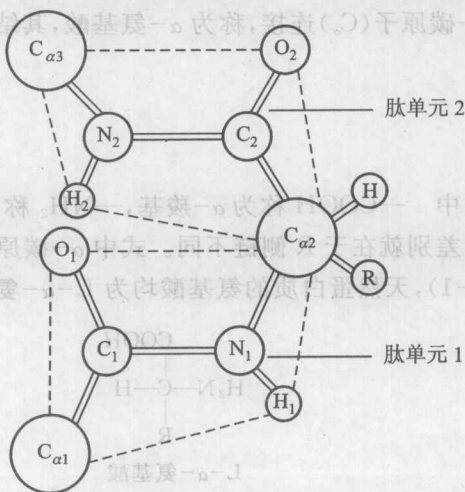


图 1-3 肽单元

形成的化学键是典型的单键,可以自由旋转,肽单元可以围绕 C_α 旋转、卷曲、折叠。这是蛋白质形成空间结构的基础。

(二) 生物活性肽

生物体内具有重要生理功能的游离肽常称为生物活性肽。如谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的谷胱甘肽(glutathione, GSH)(图 1-4)。GSH 分子中半胱氨酸的 $-SH$ 具有还原性,自身被氧化成氧化型谷胱甘肽(GSSG),而保护体内蛋白质或酶分子中巯基不被氧化,使之处于活性状态;它还具有亲核特性,能与外源性的致癌剂或药物等亲电子毒物结合,保护核酸或蛋白质免受毒物损害。临床常用 GSH 作为解毒、抗辐射或治疗肝疾病的药物。

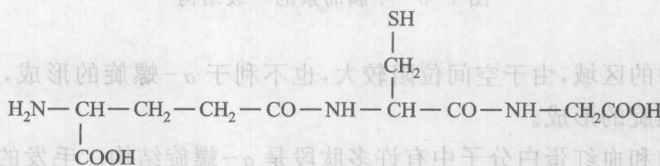


图 1-4 谷胱甘肽

体内还有许多肽类激素,如催产素(九肽)、加压素(九肽)、促甲状腺素释放激素(三肽)等;以及在神经传导中起信号转导作用的脑啡肽(五肽)、强啡肽(十七肽)、P 物质(十肽)等,都是重要的生物活性肽。

第二节 蛋白质的分子结构

蛋白质分子结构复杂,分为一级结构、二级结构、三级结构和四级结构。一级结构也称为蛋白质的基本结构,二、三、四级结构又称为高级结构或空间构象(conformation)。

一、蛋白质的一级结构

蛋白质的一级结构(primary structure)是指多肽链中氨基酸的排列顺序。一级结构的主要化学键是肽键,也包括两个半胱氨酸巯基脱氢形成的二硫键($-S-S-$)。例如,牛胰岛素有 A 和 B 两条肽链,A 链有 21 个氨基酸残基,B 链有 30 个氨基酸残基。A 链和 B 链之间通过两个二硫键连接(图 1-5)。

二、蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构(secondary structure)是指多肽链主链盘曲、折叠所形成的空间结构。二级结构的主要形式有 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角与无规卷曲。维持二级结构的化学键是氢键。

(一) α -螺旋

指多肽链主链围绕中心轴盘曲成右旋螺旋结构。螺旋走向为顺时针方向,故称右手螺旋。螺旋每上升一圈含 3.6 个氨基酸残基,螺距为 0.54 nm。螺旋圈之间通过肽键的羰基氧(O)与第四个肽键的亚氨基氢(H)形成氢键稳定螺旋结构。氨基酸残基的 R 基团均伸向螺旋外侧(图 1-6)。肽链结构中酸性或碱性氨基酸残基集中的区域,由于电荷相斥,影响 α -螺旋的形成;有较大 R 基

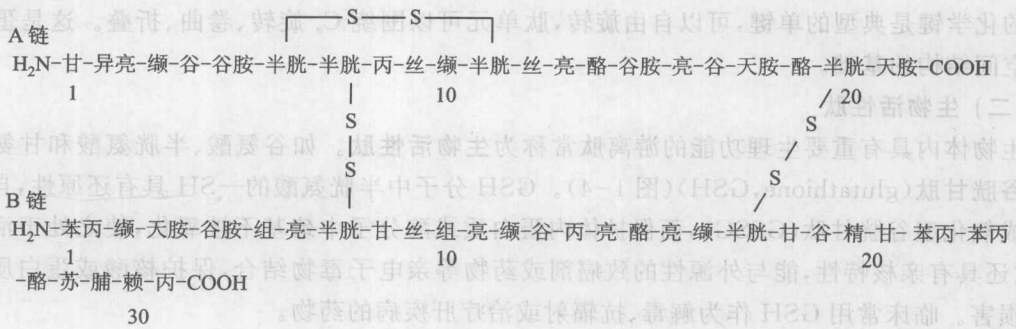
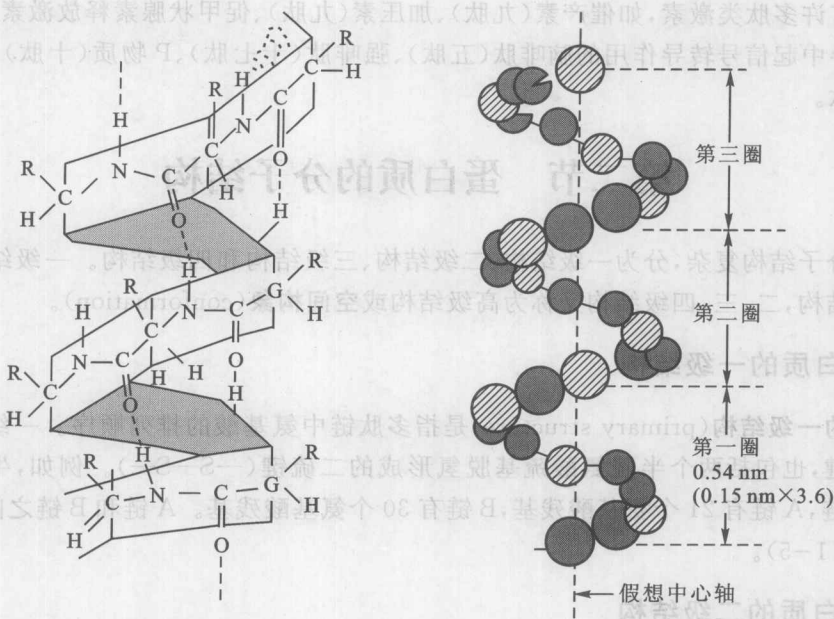


图 1-5 牛胰岛素的一级结构

团的氨基酸残基集中的区域,由于空间位阻较大,也不利于 α -螺旋的形成,另外,脯氨酸是亚氨基酸,也影响到 α -螺旋的形成。

人体内肌红蛋白和血红蛋白分子中有许多肽段是 α -螺旋结构。毛发的角蛋白、肌肉的肌球蛋白的多肽链几乎全部卷曲成 α -螺旋。

图 1-6 α -螺旋结构示意图

(二) β -折叠(或 β -片层结构)

是多肽链主链以每个肽单元的 C_α 为旋转点折叠成折纸状结构。多肽链充分伸展,氨基酸残基的 R 基团交替地位于折纸状结构的上下方。一条多肽链内的若干肽段或两条多肽链的折叠结构可平行排列,或反平行排列,通过链间的氢键稳固 β -折叠结构(图 1-7)。蚕丝蛋白分子中几乎全部是 β -折叠结构。

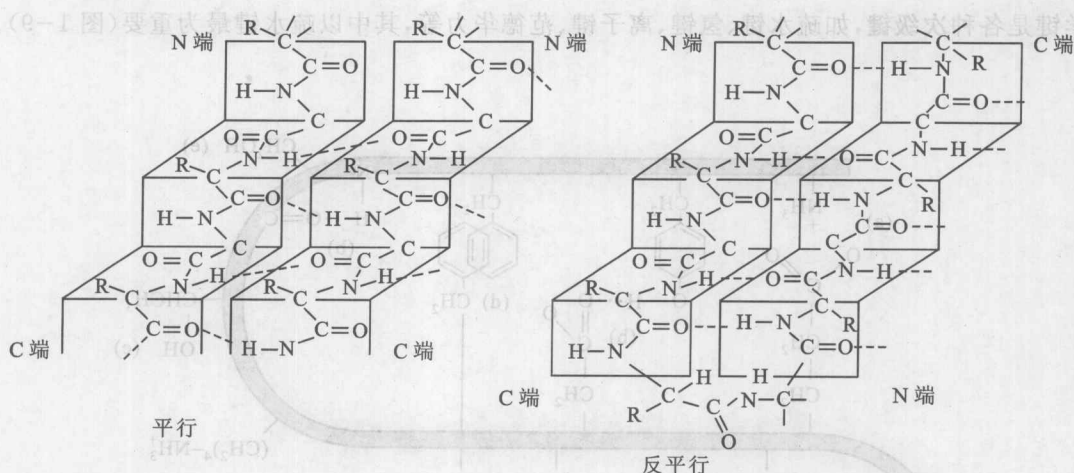


图 1-7 β -折叠结构示意图

(三) β -转角与无规卷曲

β -转角为肽链进行 180° 回折时的转角。通常由 4 个氨基酸残基形成,第二个氨基酸残基常为脯氨酸。 β -转角以第一个氨基酸残基的羰基氧(O)与第四个氨基酸残基的亚氨基氢(H)形成氢键稳定其结构。

无规卷曲则是没有规律性的肽链结构部分。

(四) 模体

在许多蛋白质分子中,可发现 2~3 个具有二级结构的肽段,在空间上相互接近,形成一个有特殊功能的空 间构象,称为模体(motif)。每个模体总有其特征性氨基酸序列,并发挥特殊的功能。如锌指结构(zinc finger),由 3 个肽段组成,1 个肽段是 α -螺旋,另 2 个肽段是反平行的 β -折叠。该模体形似手指,具有结合锌离子的功能。 Zn^{2+} 可稳固模体中 α -螺旋结构,使其能镶嵌于 DNA 的大沟,故含锌指结构的蛋白质能与 DNA 或 RNA 结合。

三、蛋白质的三级结构

(一) 三级结构

蛋白质的三级结构(tertiary structure)是指整条肽链中所有原子在三维空间的排布位置,包括多肽链分子主链及侧链构象。即蛋白质在二级结构基础上进一步折叠、盘曲形成的特定空间结构(图 1-8)。含有一条肽链的蛋白质具有三级结构即具有生物学功能,这类蛋白质的最高级结构是三级结构。稳定蛋白质三级结构的

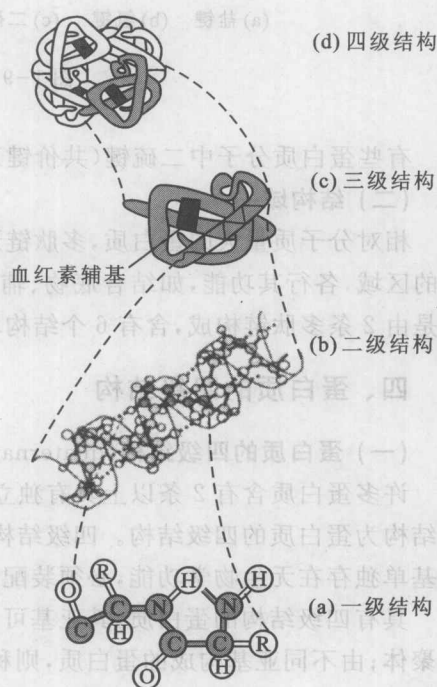


图 1-8 血红蛋白四级结构形成示意图

化学键是各种次级键,如疏水键、氢键、离子键、范德华力等,其中以疏水键最为重要(图 1-9)。

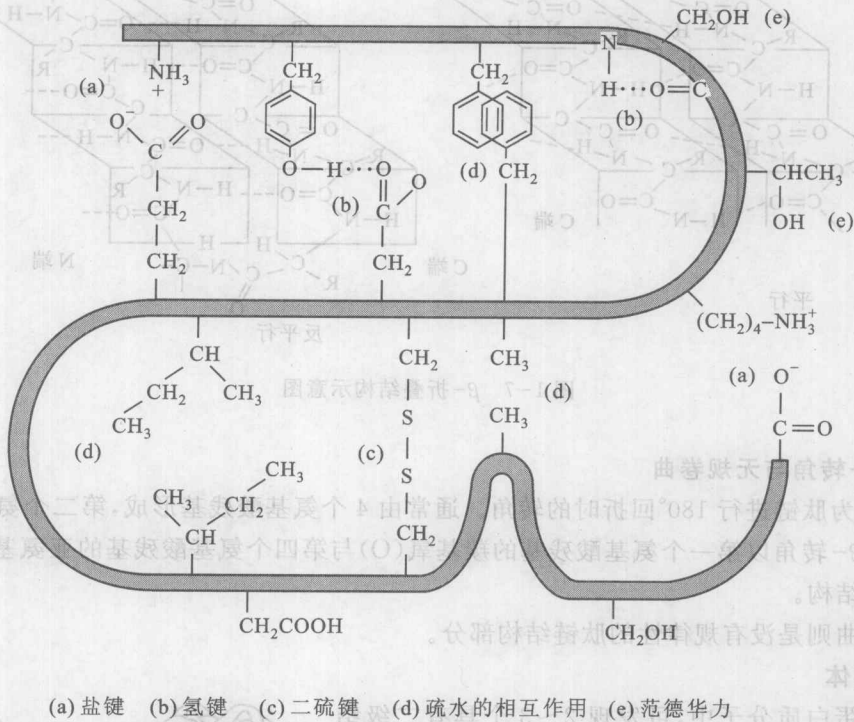


图 1-9 维持蛋白质构象的作用力

有些蛋白质分子中二硫键(共价键)也是维系蛋白质三级结构稳定性的重要因素。

(二) 结构域

相对分子质量大的蛋白质,多肽链形成三级结构时可折叠成相对独立的一个或多个疏密不等的区域,各行其功能,如结合底物、辅酶、配体,这些区域称为结构域(domain)。如纤连蛋白,它是由 2 条多肽链构成,含有 6 个结构域,这些结构域可分别与细胞、胶原、DNA、肝素等结合。

四、蛋白质的四级结构

(一) 蛋白质的四级结构(quaternary structure)

许多蛋白质含有 2 条以上具有独立三级结构的多肽链,这些多肽链通过非共价键连接形成的结构为蛋白质的四级结构。四级结构中每条具有独立三级结构的多肽链称为亚基(subunit)。亚基单独存在无生物学功能,必须装配成完整的四级结构才有生物学功能。

具有四级结构的蛋白质,其亚基可以相同,也可以不相同。由相同亚基构成的蛋白质,称为同聚体;由不同亚基构成的蛋白质,则称为异聚体。如血红蛋白(hemoglobin, Hb)是由 2 个 α -亚基和 2 个 β -亚基构成的四聚体($\alpha_2\beta_2$),每个亚基都结合 1 个血红素辅基(图 1-8),4 个亚基通过离子键连接形成四聚体才具有运输氧和二氧化碳的功能。

(二) 分子伴侣

正确形成蛋白质的空间构象除一级结构为决定因素之外,还需要分子伴侣(molecular chaperon)参与。分子伴侣是参与蛋白质转运、折叠、聚合、解聚,以及错误折叠后重新折叠,调控原始蛋白质活性等功能的一大类蛋白质。其中,很大部分被称为热休克蛋白(heat shock protein, HSP)。分子伴侣为形成天然蛋白质构象提供一个保护环境,加速多肽链折叠成天然构象或形成四级结构的蛋白质。

第三节 蛋白质结构与功能的关系

一、蛋白质一级结构与功能的关系

蛋白质的一级结构是蛋白质行使功能的基础。一级结构不同的蛋白质,功能也不同。若去掉或改变蛋白质一级结构中关键氨基酸残基就能引起功能改变或丧失,甚至导致疾病。如正常人血红蛋白 β -亚基第6位谷氨酸残基,若被缬氨酸残基替换,血红蛋白分子表面的负电荷减少,溶解度降低,在细胞内易聚集沉淀,红细胞变成镰形,易破裂溶血,引起镰形细胞贫血病。这种由于蛋白质一级结构变异导致机体组织结构和功能异常所造成的疾病称为分子病(molecular disease)。

而一级结构相似的蛋白质,其功能也有所相似。例如,促肾上腺皮质激素(ACTH)和促黑素素(α -MSH, β -MSH)有一段相同的氨基酸序列(图1-10),因此,ACTH也有促进皮下黑色素生成的作用,只不过作用较弱。

ACTH	H_2N -丝-...-蛋-谷-组-苯-精-色-甘-...-苯丙-COOH
α -MSH	H_3C -CO-丝-...-蛋-谷-组-苯-精-色-甘-...-缬-CONH ₂
β -MSH	H_2N -丙-...-蛋-谷-组-苯-精-色-甘-...-天-COOH

图1-10 ACTH、 α -MSH和 β -MSH相同的氨基酸序列

二、蛋白质分子构象与功能的关系

蛋白质特定的空间构象与其特殊的生理功能有密切关系。如毛发的角蛋白分子中含有大量的 α -螺旋结构,使之富有弹性;蚕丝的丝心蛋白分子中含有大量的 β -折叠结构,使之柔软和易于伸展。

蛋白质空间构象改变,生物学功能也改变。例如,核糖核酸酶的变性和复性试验。该酶是由124个氨基酸残基构成的单链蛋白,分子内有4个二硫键和其他次级键维系其构象稳定。用8 mol/L尿素破坏氢键并用 β -巯基乙醇破坏二硫键,使其构象完全破坏,但一级结构不改变,该酶失去催化活性。若通过透析将尿素和 β -巯基乙醇除去,使酶分子中的巯基缓慢氧化重新形成二硫键,构象将得到恢复,重新显示酶活性(图1-11)。

蛋白质构象并非固定不变。生物体内某些小分子物质与蛋白质作用,使其构象改变而生物学功能也随之改变,这种作用称为变构效应(allosteric effect)。使蛋白质构象改变的物质称为变构剂,相应的蛋白质称为变构蛋白。如未结合O₂的Hb,结构较为紧密(紧张态或T态),对

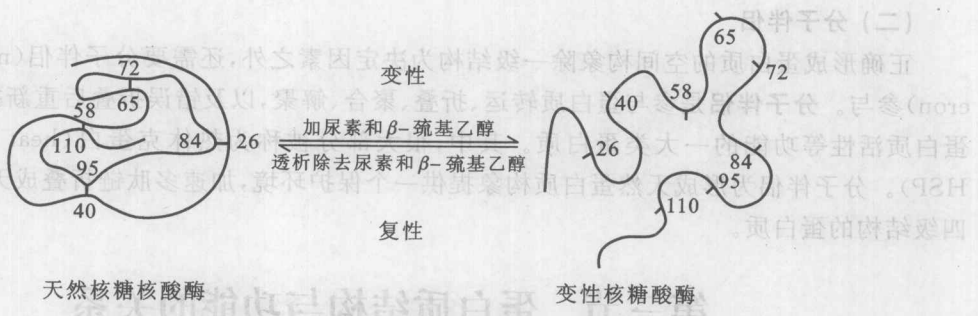


图 1-11 核糖核酸酶的变性与复性示意图

O₂ 的亲合力小。一旦与 O₂ 结合, Hb 构象即发生变化, 转变为松弛态(R 态), 对 O₂ 的亲合力大, 容易与 O₂ 结合。变构效应广泛存在于生物体内, 尤其是对于物质代谢的调控具有重要意义。

三、蛋白质构象病

蛋白质空间构象改变, 影响其功能所导致的疾病, 称为蛋白质构象病。如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿舞蹈病、疯牛病等。疯牛病是由朊病毒蛋白(prion protein, PrP)引起, 其分子机制是生理性 PrP^C (cellular PrP) 转变为病理性 PrP^{Sc} (scrapie-causing PrP)。PrP^C 与 PrP^{Sc} 的一级结构并无差异, PrP^C 转变为 PrP^{Sc} 是构象变化, 分子内 α -螺旋减少, β -折叠结构增多, 导致生物化学性质改变(图 1-12)。PrP^{Sc} 水溶性差, 对蛋白酶不敏感, PrP^{Sc} 构象不稳定易成聚集状态, 最终形成淀粉样纤维沉淀而致病, 临床表现为与痴呆相关的神经退行性疾病。

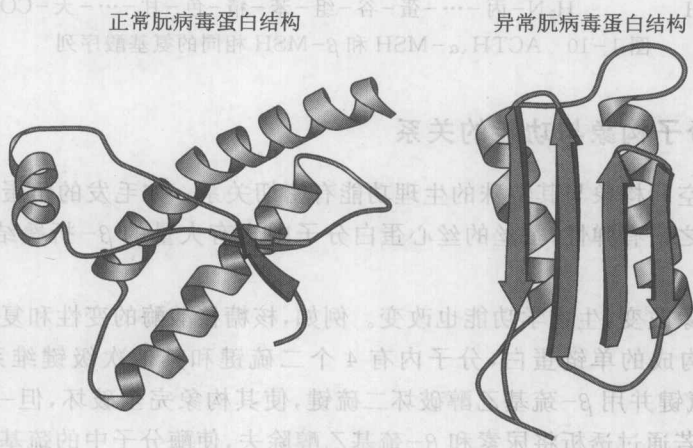


图 1-12 正常与异常朊病毒蛋白空间结构的差异

第四节 蛋白质的理化性质

一、蛋白质的紫外吸收

蛋白质分子普遍含有酪氨酸残基和色氨酸残基,2种氨基酸分子中含有共轭双键使蛋白质在紫外光 280 nm 波长处有特征性吸收峰,在此波长处,蛋白质的吸光度值与其浓度呈正比。因此,280 nm 波长可用作蛋白质定性分析与定量分析。

二、蛋白质的等电点与电泳

(一) 两性电离与等电点

蛋白质由氨基酸构成,多肽链既含有酸性侧链基团(如谷氨酸残基和天冬氨酸残基的 γ 和 β 羧基),又含有碱性侧链基团(如精氨酸残基中的胍基和组氨酸残基中的咪唑基)。此外,多肽链的 N 端和 C 端分别有游离的 α -氨基和 α -羧基。这些基团可以酸式电离或碱式电离,使蛋白质分子呈现两性电离性质。

当蛋白质溶液处于某一 pH 时,蛋白质解离成阴、阳离子的趋势相等,净电荷为零,蛋白质为兼性离子。此时溶液的 pH 称为该蛋白质的等电点(isoelectric point, pI)。当溶液 pH 大于 pI 时,蛋白质分子带负电荷;而当溶液 pH 小于 pI 时,蛋白质分子带正电荷(图 1-13)。各种蛋白质含酸性基团和碱性基团的数目不一, pI 也不相同。

大部分血浆蛋白质的 pI 在 pH 5.0 左右,正常血浆 pH 为 7.4,故大部分血浆蛋白质以阴离子形式存在。

(二) 电泳

电泳(electrophoresis)是指带电颗粒在电场中向电性相反的电极移动的现象。蛋白质在高于或低于等电点的 pH 溶液中为带电颗粒,能发生电泳。在同一 pH 溶液中,由于各种蛋白质所带电荷性质和数量不一,分子大小和形状不同,因此,它们在同一电场中移动的速度也有差异。根据这一原理可以用电泳方法对蛋白质进行分离与鉴定。

根据支持物,电泳可分为纤维膜电泳,粉末电泳,凝胶电泳等。利用醋酸纤维薄膜作支持物对血清蛋白质进行电泳(见实验一),可将血清蛋白质分为 5 条区带:清蛋白(A)、 α_1 -、 α_2 -、 β -和 γ -球蛋白。对电泳各区带进行分析,可帮助临床诊断疾病。

再如,双向凝胶电泳是蛋白质组学研究的重要技术。蛋白质组学(proteomics)研究一个生物体系(生物群体、生物个体、器官、组织或细胞)蛋白质的结构、功能和蛋白质群体的相互作用。疾病蛋白质组学以疾病相关性蛋白质为主要研究对象。双向凝胶电泳利用各蛋白质等电点和相对分子质量的差异,将复杂的蛋白质混合物分离,然后利用质谱等技术对蛋白质逐一进行鉴定,

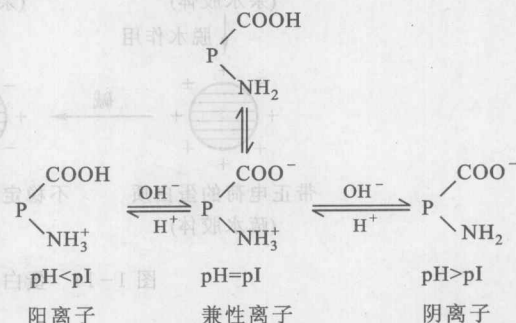


图 1-13 蛋白质的两性电离与等电点