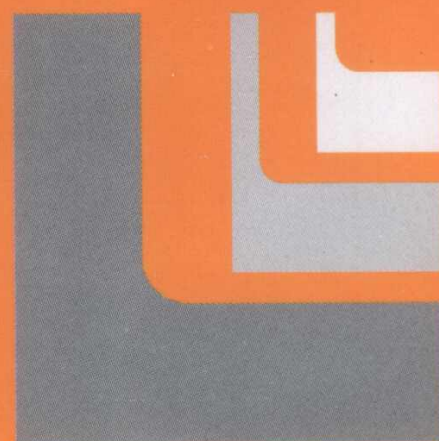




哈珀生物化学

Harper's Biochemistry

〔美〕 R.K. 默里 〔美〕 D.K. 格兰纳
〔英〕 P.A. 迈耶斯 〔美〕 V.W. 罗德韦尔



QC 931
M87

Harper's Biochemistry

哈珀生物化学

原书第 25 版

[美]R.K.默里 [美]D.K.格兰纳
[英]P.A.迈耶斯 [美]V.W.罗德韦尔

主 译 宋惠萍
副主译 朱定尔 曾卫民



A1065457

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书为英文原版的第25版,得到世界许多国家的认同,并以多种文字出版。国内曾有多所医科大学多年作为英语班的教材使用。全书内容丰富,编排具有特色,将结构和功能相似的物质编排在一起。全书六篇。第1至4篇是经典的生物化学内容,此部分内容精练,图表简洁明了。第5、6篇反映生物化学与生命科学的发展前沿,并结合环保等世界关注的问题进行论述。全书注意结合临床,内容写出了广度和深度,并有前瞻性。书后附有血液、体液的组成及正常参考值和详尽的索引。

读者对象:生命科学有关院校的教师、本科生、研究生和进修生。

图书在版编目(CIP)数据

哈珀生物化学:第25版/[美]默里 R.K.等著;宋惠萍等译. —北京:科学出版社,2003.1

ISBN 7-03-010205-3

I. 哈… II. ①默… ②宋… III. 生物化学 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 011994 号

责任编辑:吴铁双/责任校对:陈丽珠

责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

原书名:Harper's Biochemistry

版次:25th Edition

作者:R.K. Murray D.K. Granner

P.A. Mayes V.W. Rodwell

出版者:McGraw-Hill

出版年代:2000

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>

源海印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003年1月第一版 开本:787×1092 1/16

2003年1月第一次印刷 印张:51 1/2

印数:1—3 000 字数:1 740 000

定价:136.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前 言

作者和出版者为《哈珀生物化学》第 25 版的出版而感到自豪。《生理化学评论》于 1939 年第 1 次出版,并在 1944 年出版了修订本,此书很快赢得了大量的读者。1951 年第 3 版发行,由旧金山加利福尼亚大学医学院的 Harold A. Harper 担任作者。从第 3 版到第 9 版 Harper 博士一直是此书的惟一作者,在以后的 8 版中,他是合著者。从第 10 版开始,现在的作者—— Peter Mayes 和 Victor Rodwell 参与编写工作。Daryl Granner 从第 12 版,Rob Murray 从第 21 版开始参加此书的编写。在这一版,我们非常高兴地请到 Peter Kennelly 作为合著者参加有关酶章节的编写。

我们相信:《哈珀生物化学》创出了世界生物化学教科书发行时间最长的记录,并且用 15 种文字在不同的时间出版。当这本书第 1 次出版时,人们尚不清楚 DNA、各种 RNA 分子及蛋白质的结构。

《哈珀生物化学》(第 25 版)总的目标是提供生物化学和分子生物学的简要而权威的原则。这本教科书提供了许多例子,说明生物化学知识对理解如何维持健康,阐明病因和合理地治疗疾病是必需的。

第 25 版的变化

在修订这一版时,作者的第一个目的是为医学生和其他卫生科学的学生提供一本不仅描述生化基本知识而且实用的、有趣的书,第二个目的是反映重要的医学生物化学新进展。下面的概括并不覆盖全部内容,而是强调本版的主要变化并指出书中已经更新的一些领域。

- 许多图,特别是第 1、2 和 3 篇的图做了更新或进一步的改进,有利于理解书中的概念和现象。

- 每一章做了不同程度的修订和更新。

- 就像加强对蛋白质残基的 pK 值的讨论一样,加强水、氢键、其他键和稳定大分子的力的规律的讨论。

- 对肽的测序进行了更新。

- 扩展了应用 X 线晶体学和磁共振测定蛋白质的三级结构的讲述,并补充了一些新的指标。

- 本书包括一个新的部分,它讲述了传染性海绵状脑病或朊病毒病(如 Creutzfeld - Jacob 病、Scrapie 和疯牛病)的结构基础。

- 有关酶的全部四章,包括生物控制机制的讨论(特别是磷酸化介导的酶活性控制)有较大程度的修订。

- 增加了彩色,特别在有关代谢的图。这样一方面可增强对代谢疾病(如糖尿病和动脉粥样硬化)的发病机制的理解,另一方面可培养学生重视代谢的重要概念,这些概念为医学生给患者提供现代营养学的指导和实践打下基础。

- 在有关代谢的章节,以下各新领域加进现代的资料:胰岛素调节糖原代谢;阿司匹林、非甾体类抗炎药物和皮质类固醇激素抑制前列腺素合成的机制;包括前 β -高密度脂蛋白作用在

内的胆固醇逆向转运的机制;在极低密度脂蛋白形成过程中,三脂酰甘油转运蛋白的作用;在基因表达调控中,信息代谢物的功能和在小肠吸收糖的过程中各种葡萄糖载体蛋白的作用。

- 有关端粒、端粒酶的新信息,并介绍它们与老龄和癌症的关系。
- 本书新增的特点是讨论 DNA 三联重复序列在各种疾病中的作用。
- 用现代观点阐明 DNA 的复制与修复。
- 比较了 DNA 合成和 RNA 合成的一般规律。
- 修订了关于转录前起始复合物聚合及转录起始步骤的讨论,详细说明了前起始复合物形成的普遍模式。
- 更新和扩充了 RNA 加工及修饰的描述。
- 说明了 eIF-4E 在蛋白质合成起始阶段的作用,并讨论一些病毒合用宿主蛋白合成体系的机制。
- 广泛更新了基因表达调控的信息。
- 讨论了激素的辅调节剂作用及对组蛋白乙酰化及脱乙酰化的作用,并讲述了激素应答元件概念。
- 对有关各类激素作用的全部章节做了适当的修正。
- 包括有关膜、蛋白质进入核及离子通道等新的内容。
- 介绍了目前通报的美国人类基因组计划的目的。
- 讨论了蛋白聚合和其他因素在引起一些慢性神经退行性疾病中的作用。
- 介绍了血色素沉着症的新病史,并重新讨论了肌营养不良。
- 在本教材的许多领域应用了孟德尔遗传学中的人类数码标记遗传疾病,将有助于读者查找参考文献。
- 本书包括对生物化学和分子生物学的非常有用的 Web 网点的目录。

本书的构成

本书有三个引言章和后面的六大篇。

第 1 篇讲述蛋白质和酶,它是本书的重中之重,因为酶催化人体内的绝大多数反应。在进入其他课题的学习前,弄懂酶的性质是极其重要的。

第 2 篇说明细胞内的各种反应如何利用或产生能量,并且跟踪糖类和脂类的合成和降解途径。也描述这两类分子的许多功能。

第 3 篇论述氨基酸及其代谢,并且说明氨基酸代谢如何利用和产生能量。

第 4 篇讲述核酸的结构和功能,也包括了对 DNA→RNA→蛋白质的陈述。本篇还讲述重组 DNA 技术的原理,对生物医学和所有的生物学而言,此技术具有非常广泛的应用价值。

第 5 篇讨论激素和它们在细胞间通讯和代谢调节中的关键作用。如果要影响细胞,激素必须首先作用于细胞的质膜,因此膜的结构与功能在此篇首次得到强调。

第 6 篇包括 14 个专题:水溶性和脂溶性维生素、营养学、消化和吸收、糖蛋白、细胞外基质、血浆蛋白(免疫球蛋白和血液凝固)、红细胞与白细胞、病原生物的代谢、肿瘤和生长因子、疾病的生物化学与遗传基础、各种神经精神疾病和 10 个生化病例的病史。

附录包括主要的生化实验室检查的目录以及在临床使用的参考值的范围。

致 谢

作者感谢 David Barnes 的热情关心、忠告和支持。特别感谢 Jim Ransom 熟练的编辑工作和技术,本书编辑的成功出版与他的工作不可分。非常感谢 Maggie Darrow 和她的同事在美术工作方面的协作。同样感谢 Harriet Lebowitz 和 Jeanmarie Roche 精美的编辑技术。从全球的学生和同事处所得到的改进和校正的建议对规范这次编辑帮助极大。我们希望下一版同样合作愉快。因为在第 8~11 章和 Peter Kennelly 愉快的合作,VWR 非常感谢他。RKM 感谢 Inka Brockhausen 博士、W. Robert Bruce 博士和 Paul Fraser 博士在修订第 56、62 和 64 章时给予的慷慨帮助,十分感谢第 57 和 59 章的合作者,对 Fred Keeley 博士和 Margaret Rand 博士的敬业精神。作者感谢这本书得到来自许多国家的认同和支持。数版英语版本已在日本、黎巴嫩、菲律宾、韩国和中国台湾出版,另外还有意大利语、西班牙语、葡萄牙语、日语、德语、印度尼西亚语、塞尔维亚-克罗地亚语和希腊语的译文出版。

RKM

DKG

PAM

VWR

1999 年 4 月

(宋惠萍 译)

目 录

1. 生物化学与医学	1	27. 脂类的运输与储藏	240
2. 生物分子和生物化学方法	5	28. 胆固醇的合成、转运与排泄 ...	255
3. 水与 pH	13	29. 代谢整合和组织燃料的供应 ...	267
第 1 篇 蛋白质和酶的结构与功能	23	第 3 篇 蛋白质和氨基酸的代谢	274
4. 氨基酸	23	30. 营养性非必需氨基酸的生物合成...	274
5. 肽类	33	31. 蛋白质与氨基酸氮的分解代谢 ...	280
6. 蛋白质:结构与功能	43	32. 氨基酸碳链骨架的分解代谢 ...	290
7. 蛋白质:肌红蛋白与血红蛋白	57	33. 氨基酸转变成的特殊产物	313
8. 酶:一般性质	68	34. 卟啉与胆色素	324
9. 酶:动力学	79	第 4 篇 信息大分子的结构、功能和复制 ...	338
10. 酶:作用机制	93	35. 核苷酸	338
11. 酶:活性调节	99	36. 嘌呤与嘧啶核苷酸代谢	348
第 2 篇 生物能学和糖类、脂类代谢 ...	110	37. 核酸的结构与功能	363
12. 生物能学: ATP 的作用	110	38. DNA 的组织、复制和修复	373
13. 生物氧化	116	39. RNA 的合成、加工与修饰	395
14. 呼吸链和氧化磷酸化	122	40. 蛋白质的生物合成及遗传密码 ...	411
15. 碳水化合物的生理意义	133	41. 基因表达的调节	426
16. 脂类的生理意义	143	42. 重组 DNA 技术	445
17. 中间代谢概述	154	第 5 篇 细胞内外通讯的生物化学	462
18. 柠檬酸循环:乙酰 CoA 分解代谢 ...	163	43. 生物膜的结构、组装与功能	462
19. 糖酵解与丙酮酸氧化	170	44. 激素的作用	489
20. 糖原代谢	178	45. 垂体和下丘脑激素	505
21. 糖异生与血糖调控	186	46. 甲状腺激素	515
22. 磷酸戊糖途径和其他己糖代谢途径	197	47. 调节钙代谢的激素	520
23. 脂肪酸的生物合成	207	48. 肾上腺皮质激素	527
24. 脂肪酸氧化:生酮作用	214	49. 肾上腺髓质激素	540
25. 不饱和脂肪酸与类花生酸的代谢...	224	50. 性腺激素	545
26. 脂酰甘油与鞘脂类代谢	232	51. 胰腺与胃肠道激素	559

第 6 篇 专题篇	575	59. 血浆蛋白、免疫球蛋白和血液凝固	676
52. 水溶性维生素的结构与功能 ...	575	60. 红细胞与白细胞	700
53. 脂溶性维生素的结构与功能 ...	589	61. 异生素代谢	714
54. 营养	599	62. 癌、癌基因与生长因子	720
55. 消化与吸收	608	63. 疾病的生物化学与遗传学基础 ...	742
56. 糖蛋白	619	64. 神经、精神疾病的生物化学基础 ...	759
57. 细胞外基质	637	65. 生物化学病例讨论	778
58. 肌肉与细胞骨架	656		
附录			792
缩写词			798
索引			801

Robert K. Murray, MD, PhD

引言

生物化学是一门研究活细胞和生物体内的各种分子及其化学反应的科学。深入理解形形色色的生命活动需要生物化学知识。坚实的生化知识将帮助医学生处理有关健康科学的两个核心问题:(1)理解健康和保持健康;(2)理解疾病和有效地治疗疾病。

生物化学是生命的化学

生物化学定义为研究生命化学基础的科学(希腊字“bios”意为“生命”)。

细胞是活体的结构单位。从此概念出发,可给生物化学下一功能性的定义:生物化学是研究活细胞的化学组成、化学反应以及反应过程的科学。按此定义,生物化学包含了细胞生物学、分子生物学和分子遗传学的大部分领域。

生物化学的目的是使用分子术语去描述和说明活细胞内发生的所有化学过程

生物化学的目标是从分子水平彻底认识在活细胞内发生的全部化学过程。为达此目的,生物化学家力图分离在细胞中发现的许多分子,测定它们的结构并分析它们如何发挥功能。例如,肌肉细胞虽参与许多生命活动,但收缩是它的基本的生命活动,许多生物化学家努力揭示收缩的分子基础,纯化了许多简单的和复杂的分子,随后对其精细的结构和功能进行了研究。经过努力,已揭示了肌肉收缩的某些分子基础。

生物化学家的下一个目标是努力阐明生命的起源。此课题令人神往,但对它的认识还处在萌芽状态。

生物化学涉及的范围和生命一样广泛。哪里有生命,哪里就有化学过程。生物化学家研究发生在微生物、植物、昆虫、鱼类、鸟类、哺乳动物和人类的化学过程。生物医学生应更关注哺乳动物和人类的

生物化学。当然,对低等生物的生物化学的正确认识常有助于对人类生物化学的认识。例如,关于人类基因和酶活性调控的现代理论就是由对面包酵母和细菌的前期研究发展而来的。重组 DNA 源于对细菌和它们的病毒的研究,重组 DNA 的快速增殖和易于提取使它们适于进行遗传分析和操作。研究表明病毒基因可使动物产生某些类型的癌症(病毒癌基因),这些知识帮助洞悉人体细胞如何发生癌变。

生物化学知识是所有生命科学的基础

核酸的生物化学是遗传学的核心,反过来,遗传学方法的应用对阐明许多生化问题起关键作用。生理学是一门研究机体功能的科学,它几乎与生物化学完全重叠。免疫学应用了许多生物化学技术,许多免疫学方法也被生物化学家广泛地应用。药理学和药学是建立在坚实的生物化学和生理学的知识之上,特别是大多数药物经酶促反应被代谢,通过生物化学才能深刻理解药物间复杂的相互作用。毒理学研究毒素对生物化学反应和反应过程的作用。生物化学的方法正愈来愈多地用于研究病理生理学(研究疾病)的基本问题,如炎症、细胞损伤和癌症。微生物学、动物学和植物学界的许多工作人员毫无例外地应用生物化学的方法。生命依赖于生化反应和生化过程,人们不会因为生物化学和各种生命科学的关系如此密切而感到吃惊。事实上,生命科学中的旧壁垒正在打破,生物化学正日益成为它们的共同语言。

生物化学与医学的互惠关系促进它们共同提高

正如这一章开始时所陈述的,对健康科学领域的工作者,尤其是医生来说,应关注的两个主要问题是理解和保持健康以及理解和有效地治疗疾病。生物化学也正在有力地冲击医学的这两个基本问题。事实上,生物化学和医学的关系就像一条宽阔的双行道。生化研究阐明了健康和疾病的许多问题,反过来,健康和疾病的多方面的研究又为生物化学开

辟了新的领域。图 1-1 展示了双行道的一些例子。例如,需要蛋白质结构和功能的知识来阐明正常血红蛋白与镰刀形细胞的血红蛋白只存在一个氨基酸残基的差异。另一方面,镰刀形细胞血红蛋白的分析有利于我们了解正常血红蛋白和其他蛋白质的结构和功能。图 1-1 中的其他成对的条款给出了生物化学与医学互惠的相似例子。另一个例子是 Garrod

的开创性工作。Garrod 是 20 世纪初期英格兰的一位内科医生。他研究了有若干相对罕见症状(尿黑酸尿、白化病、胱氨酸尿和戊糖尿,这些将在后面的章节中讲述)的患者,并确认这些疾病是由遗传因素引起的。Garrod 将这些疾病命名为遗传性代谢缺陷。他的洞察力为人类生物化学遗传学的发展打下了坚实的基础。

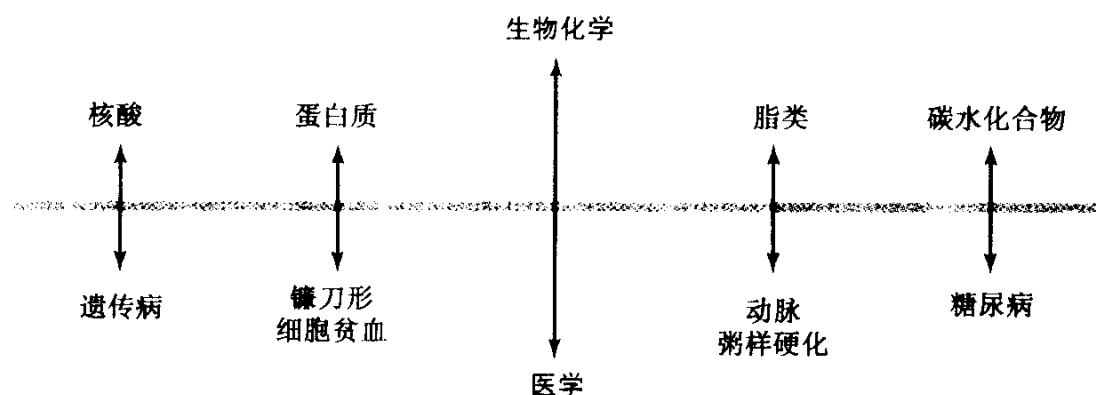


图 1-1 连接生物化学和医学的双行道的例子。图顶部的生物化学所研究的化合物澄清了我们对图底部的疾病的认识。相反,对图中疾病的分析照亮了生物化学的许多领域。注意:镰刀形细胞贫血是一种遗传病,动脉粥样硬化和糖尿病有遗传因素。

对医学来说,医学和生物化学的关系有重要的哲学含义。一开始医疗就牢固地建立在生物化学和其他相关基础科学(如生理学、微生物学、营养学)的基础上,医学能非常理性地接纳新的知识。医学不同于邪教迷信,邪教是建立在神话和臆想的基础上,毫无科学基础。

正常的生化过程是健康的基础

世界卫生组织(WHO)将健康定义为“身体、精神和社交都完全正常,并不仅仅是没有疾病和虚弱”的状态。机械生物化学的观点认为:所谓健康就是细胞内外的成千上万个反应以最适速度进行,使机体能在生理条件下最大限度的存活,然而,这只是绝对简化论者的观点。显而易见,为患者的健康而进行的治疗,不仅需要生物学的知识,而且需要心理学和社会学的知识。

生物化学研究显著地影响了营养学和预防医学

维持健康的重要前提是获得包括多种化合物的适当饮食,主要包括维生素、一定的氨基酸、一定的脂肪酸、各种各样的无机物和水。因为生物化学和营养学的许多题材涉及研究这些化合物的方方面面,这两门学科有着密切的关系。此外,为了努力控制医疗费用的上升,重点放在有组织地病前预防和保健,这就是预防医学。例如,愈来愈重视营养疗法预防

动脉粥样硬化和癌症。通晓营养学需要宽深的生物化学知识。

所有的疾病均有生物化学基础

所有疾病是分子、化学反应或反应过程异常的表现。表 1-1 列出了在动物和人体引起疾病的主要因素,它们均影响关键的化学反应或分子。本教科书讨论的疾病主要由第 5、第 7 和第 8 种病因引起。

表 1-1 疾病的主要原因。表中列举的所有的病因均通过影响细胞和机体的各种生化过程起作用

- | |
|-----------------------------------|
| • 物理因素:机械损伤、极端的温度、大气压的突然改变、放射、电休克 |
| • 化学因素,包括药物:一些有毒化合物、治疗的药物等 |
| • 生物因子:病毒、细菌、霉菌、较高等的寄生虫 |
| • 缺氧:供血不足、血液携氧能力降低、氧化酶中毒 |
| • 遗传病:先天的、分子的 |
| • 免疫反应:过敏症、自身免疫性疾病 |
| • 营养不平衡:缺乏、过剩 |
| • 内分泌失衡:激素不足、激素过剩 |

引自 Robbins SL, Cotram RS, Kumar V: The Pathologic Basis of Disease, 3rd ed. Saunders. 1984.

学习生物化学有利于疾病的诊断、预后的预测和治疗

已有应用生物化学知识来预防、诊断和治疗疾病的大量文献,许多例子将在本书中被引用。在此给出

7 个主要例子说明该题目的广度,以激发读者的兴趣。各章节列举的疾病的资料见表 1-2。

表 1-2 本教材所讨论的由生物化学缺陷引起的一些疾病

疾病 ¹	病因	章
维生素 C 缺乏 (MM240400)佝偻病	缺乏维生素 C 和 D	52,53
红皮病	饮食缺乏蛋白质	65
动脉粥样硬化	遗传、饮食和环境因素	28
苯丙酮尿症 (MM261600)	主要由编码苯丙酮酸羟化酶的基因的变异引起	32
囊性纤维化 (MM219700)	编码 CFTR 蛋白质的基因变异	65
霍乱	霍乱弧菌的外毒素	65
1 型糖尿病 (MM222100)	遗传和环境因素导致胰岛素缺乏	51,65

1. 括号内的数据表示男性伴性孟德尔遗传编号(见参考文献);没有数据的疾病并未列入这项工作,其原因可能它们并非遗传病(如佝偻病、红皮病和霍乱),或者它们只是一个病理过程而不是一个纯粹的疾病(如动脉粥样硬化)。

(1) 为了维持健康,人必须摄取多种维生素,它们是复杂的有机化合物。假如饮食中缺乏某一种维生素,它所参与的反应就会受到损害,表现出缺乏病,如维生素 C 缺乏病和佝偻病(分别由维生素 C 和维生素 D 摄入不足而引起的)。从 20 世纪初,生物化学家和营养学家就力图阐明维生素的作用,以及在动物及人体细胞内具生物学活性的维生素的衍生物。一旦确诊疾病是由于维生素缺乏所引起的,理所当然可以通过摄取适量维生素来治疗此病。

(2) 在非洲,许多植物缺乏一种或多种必需氨基酸(为了维持健康,必须由食物提供的氨基酸)的事实能帮助说明使人出现虚弱的营养不良(加西卡病又称红皮病, Kwashiorkor),依靠这些植物作为蛋白质主要来源的婴儿常患这种营养不良症。合理的治疗是补充必需氨基酸的不足,但不幸的是,这种治疗并不总是有效的。有效的治疗是必须给患者提供含有适量全部必需氨基酸的平衡饮食。

(3) 格陵兰的居民消耗大量的富含多不饱和脂肪酸的鱼油,已知他们的血浆胆固醇水平低,动脉粥样硬化的发生率低。这些观察激起了人们用多不饱和脂肪酸降低血浆胆固醇水平的兴趣。

维生素缺乏症和必需氨基酸缺乏是营养不平衡

的例子(表 1-1)。营养不平衡可能引起动脉粥样硬化,其他重要因子(如遗传)也可能参与。

(4) 如不治疗,苯丙酮尿症可能导致婴儿出现严重的智力低下。从 1953 年起,就知道了苯丙酮尿症的生化基础。苯丙酮尿症是由遗传因素决定的,体内有将苯丙氨酸转变成酪氨酸的酶,此酶活性的降低或缺如可引起苯丙酮尿症。此缺陷引起血液中苯丙氨酸浓度增高,进而损伤中枢神经系统的发育。了解了苯丙酮尿症生化损伤的本质,给受侵袭的婴儿低苯丙氨酸饮食的治疗方案就显得非常合理。在出生时,一旦获得了诊断苯丙酮尿症的生化检测结果,可立即开始有效的治疗。

(5) 囊性纤维化是一种影响外分泌腺和汗腺的常见遗传病。其特点是异常的黏液堵塞胰脏和细支气管的分泌管腺。另外,囊性纤维化患者汗液的氯离子浓度增高。患者常于年幼时死于肺部感染。1989 年报告分离得到了引起此疾病的基因并进行了全序列测序。正常的基因编码一个跨膜的蛋白质(囊性纤维化跨膜传导调节蛋白)。此蛋白含 1480 个氨基酸残基,其功能是作为氯离子通道。70% 的囊性纤维化患者的这个基因缺失 3 个碱基,造成跨膜蛋白缺少第 508 位的苯丙氨酸。这种缺失损伤了此跨膜蛋白的功能并逐步形成过稠的黏液。这一重要发现将有助于检出囊性纤维化基因的携带者,而且有希望找到比现有的治疗方法更合理的治疗措施。例如,有可能设计出一些药物来纠正这个跨膜蛋白的异常;用基因治疗的方法将正常基因导入肺细胞也同样成为可能。苯丙酮尿症和囊性纤维化都是遗传病的例子(表 1-1)。

(6) 对引起霍乱的细菌毒素的作用机制的分析,极大地帮助我们阐明为何发生该疾病的临床症状(严重的腹泻和水、盐丢失)。

(7) 糖尿病在世界的许多地方流行。糖尿病最基本的表现是葡萄糖代谢异常,导致血糖水平增高(高血糖)。已发现糖尿病的两种主要类型:1 型糖尿病(胰岛素依赖型)和 2 型糖尿病(非胰岛素依赖型)。为了认识和有效地治疗糖尿病,应该熟知葡萄糖代谢和胰岛素在人体的多种作用。

生物化学研究阐明了许多疾病的发病机制,疾病激发了生物化学研究

在 20 世纪的早期,Carrod 对少量遗传性代谢病进行了初步的观察,他的工作促进了影响这些疾病的生化途径的研究。一种遗传病,家族性高胆固醇血症

使患者在年轻时就出现严重的动脉粥样硬化,进行了大量工作以阐明此病的发病机制。经努力,在细胞受体和细胞摄取胆固醇的机制方面取得了极大的进展。对肿瘤细胞癌基因的致癌作用的研究已集中到控制正常细胞生长的分子机制上。以上例子和其他许多例子均说明:疾病的研究为基础生化开启了细胞功能的研究领域。

本教科书有助于将有关的生物化学知识应用于临床问题

许多疾病的生物化学机制的简述分布于整本教材,但是第 63、64 和 65 章着重描述了一些重要疾病的生化基础。附录主要讨论说明生化实验室测试结果的一些基本考虑,并列出了常用的检验项目和它们的正常值范围。最后几个章节和附录的全部目的是帮助和鼓励读者将生物化学知识有效地应用于临床。表 1-3 总结了应用于疾病的生化研究和实验室检测。本书的各个章节将给出应用生化知识的许多附加例子。

表 1-3 与疾病相关的生物化学研究和实验室试验的一些应用

应用	例子
揭示疾病的功能病因和机制	证明囊性纤维化的遗传缺陷的本质
根据上述 1 设计合理的治疗	用低苯丙氨酸的饮食治疗苯丙酮尿症
帮助特殊疾病的诊断	用血浆的肌酸激酶(CK-MB)诊断心肌梗死
作为一些疾病早期诊断的筛选试验	用测量血液的甲状腺素和促甲状腺素(TSH)诊断新生儿先天性甲低
帮助监测一些疾病的进展(恢复、恶化、缓解、复发)	用血浆的酶——丙氨酸氨基转移酶观察传染性肝炎的进展
帮助评估疾病对治疗的反应	在一些已接受治疗的结肠癌患者中,测量血液中的癌胚抗原

小结

生物化学是研究存在于活细胞和生物体内的各

种多样分子和它们的化学反应的科学。因为生命依靠化学反应,生物化学已成为生命科学的基础。

生物化学涉及全部的生命类型,从相对简单的病毒、细菌到复杂的人类。

生物化学与医学密切相关。健康依靠体内发生的生化反应的协调平衡,疾病反映了生物分子、生化反应和生化过程的异常。

生物化学知识的进展已经阐明了医学领域中的许多问题。同时,疾病的研究也揭示了原先未知的生物化学问题。

生物化学研究经常是阐明病因和设计适当疗法的基础。

审慎应用各种生化实验室检测是诊断和治疗监测的核心步骤。

医学和相关健康学科的合理实践需要生物化学和其他相关基础学科的全面的知识。

(宋惠萍 译)

参 考 文 献

- Carrod AE: Inborn errors of metabolism. (Croonian Lectures.) Lancet 1908; 2:1, 73, 142, 214.
- Kornberg A: Basic research: The lifeline of medicine. FASEB J 1992; 6:3143.
- Kornberg A: Centenary of the birth of modern biochemistry. FASEB J 1997; 11:1209.
- McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Gene and Genetic Disorders. 12th ed. Johns Hopkins Univ Press, 1998. [Abbreviated MIM]
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): Center for Medical Genetics. Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine, 1997, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- (在 MIM 和 OMIM 条目中所用的数据将在本书的章节中选择性地引用。查阅广泛收集的疾病和其他相关的条款——特别的蛋白质和酶将极大地拓宽读者的知识和对本书提交的和讨论的题目的理解。几乎是每天修订的。)
- Scriver CR et al (editors): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. McGraw-Hill, 1995.
- Williams DL, Marks V: Scientific Foundation of Biochemistry in Clinical Practice. 2nd ed. Butterworth-Heinemann, 1995.

Robert K. Murray, MD, PhD

引言

本章含有 5 个内容。首先介绍机体的组成及其主要的分子类型。这些分子是本书讨论的主要课题。

第二,细胞是生物的主要结构和功能单位。体内发生的许多化学反应是在细胞内进行的。将给出细胞成分的简单目录以及如何分离这些成分;详细地介绍这些成分如何发挥功能是本书的重要内容。

第三,面对生物化学是一门实验科学这一事实,理解和评估应用于生物化学的研究途径和实验方法就显得非常重要,这样可以避免学习时机械地生搬硬套。另外,生物化学不是一具不变的僵尸,而是不断发展的学科。像其他生物医学领域一样,生物化学的发展依赖于实验方法和技术的创新。

第四,扼要总结在生物化学领域已取得的主要成就。本书给出的简单回顾将帮助读者全方位地理解本书的其他部分。

第五,指出知之甚少的某些领域,如发育、分化、脑功能、肿瘤和许多其他人类疾病。可能会激励一些读者从事于这些领域的研究。

人体是由少数元素组成的,这些元素结合形成各种各样的分子,碳、氢、氧和氮是主要的元素

人体的元素组成业已测定,将发现的主要元素列于表 2-1。碳、氧、氢和氮是大多数生物分子的主要组分。磷是核酸和其他分子的组分,并以离子的形式广泛地分布在人体。钙在大量的生物过程中起关键作用,而且成为许多现代研究的焦点。表中第三列的元素完成多种功能。在处理电解质紊乱(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 和 Mg^{2+})、缺铁性贫血(Fe^{2+})和甲状腺病(I^-)等临床实践中,几乎每天都会碰到上述大多数元素。

表 2-1 人体组成元素的近似值(干重)¹

元素	百分比	元素	百分比	元素	百分比
碳	50	磷	2.5	镁	0.1
氧	20	钾	1	铁	0.01
氢	10	硫	0.8	锰	0.001
氮	8.5	钠	0.4	碘	0.00005
钙	4	氯	0.4		

1. 经同意引自 West ES, Todd WR: Textbook of Biochemistry, 3rd ed. Macmillan, 1961.

5 种主要的复杂生物分子是 DNA、RNA、蛋白质、多糖和复杂的脂类

就像表 2-2 所列,在高等动物(包括人类)的细胞和组织内,重要的复杂生物分子是 DNA、RNA、蛋白质、多糖和脂类。这些复杂分子由简单的生物分子组成(表 2-3)。DNA 和 RNA(总称核酸)的组成原料分别是脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸。蛋白质的组成原料是氨基酸。多糖是由简单的糖类组建的,就糖原而言(在人体组织中发现的主要的多糖),是由葡萄糖组成。尽管脂类并非脂肪酸的多聚体,但脂肪酸还是被认为是许多脂类的组成原料。由于 DNA、RNA、蛋白质和多糖由重复的构建单位(单体)组成,所以称它们为生物多聚体。上述分子是组成

表 2-2 细胞和组织内主要的复杂的有机生物分子。核酸、蛋白质和多糖是生物多聚体,由表中显示的组成原料构成。一般而言,脂类并非生物多聚体,不是所有的脂类都用脂肪酸作为它的组成原料

生物分子	组成原料	主要功能
DNA	脱氧核糖核苷酸	遗传物质
RNA	核糖核苷酸	蛋白质合成的模板
蛋白质	氨基酸	通常是细胞执行功能的分子(如酶、收缩因子)
多糖(糖原)	葡萄糖	以葡萄糖形式短期储存能量
脂类	脂肪酸	膜的组成成分和以甘油三酯的形式储存能量

生命的基本原料,本书将用大量的篇幅描述生物多聚体的种种生化特征和它们的构建原料。在低等生物,尽管有些组成原料不同于表 2-2 所列,但一般也可发现同样的复杂分子。例如,细菌没有糖原和三酰甘油,但仍有其他的多糖和脂类。

蛋白质、脂肪、糖类、水和无机物是人体的主要组分

上面已给出了组成人体的元素。表 2-3 显示人体的化学组成;蛋白质、脂肪、糖类、水和无机物是主要的组分。虽然水的含量在不同组织有很大的变动,但水是最主要的组分。水的极性本质以及形成氢键的能力反映了水能理想地执行机体溶剂的功能。第 3 章将详细介绍水的性质。

表 2-3 体重为 65kg 的正常男性机体的化学组成¹

化学组成	kg	百分比(%)
蛋白质	11	17.0
脂肪	9	13.8
糖类	1	1.5
水 ²	40	61.6
无机物	4	6.1

1. 经同意引自 Davidson SD, Passmore R, Brock JF: Human Nutrition and Dietetics, 5th ed. Churchill Livingstone, 1973.

2. 水的含量在不同的组织有很大的变动,在去骨髓的骨中只含 22.5% 的水。当体脂增加时,水的百分比也倾向于减少。

细胞是生物的基本单位

Schleiden、Schwann 和其他先驱(如 19 世纪的 Virchow),证实细胞是生物活体的基本单位。第二次世界大战一结束,三项发展帮助人类开创了生物化学和细胞生物学空前活跃的新纪元。这三项发展是:(1)得到分辨率更高的电子显微镜;(2)引入在相对温和条件下破碎细胞的方法,从而能保持细胞的功能;(3)能获得高速度的超速冷冻离心机,它能产生足够的离心力,不发生过热现象就可分离破碎细胞的各种构成部分。应用电子显微镜揭示了许多过去不知或很少观察到的细胞组成部分,而破碎和超速离心能在体外分离和分析细胞组成。

大鼠的肝细胞显示许多真核细胞共同的特点

图 2-1 是一张大鼠肝细胞结构图,就生物化学的观点而言,这种细胞之所以成为研究最广泛的细胞

之一,部分原因是能相对大量地获得这种细胞;适合于分级分离的研究以及它们功能的多样性。肝细胞具有在真核细胞内发现的主要细胞器(表 2-4),包括细胞核、线粒体、内质网、游离核糖体、高尔基体、溶酶体、过氧化物酶体、质膜和一些细胞骨架成分。

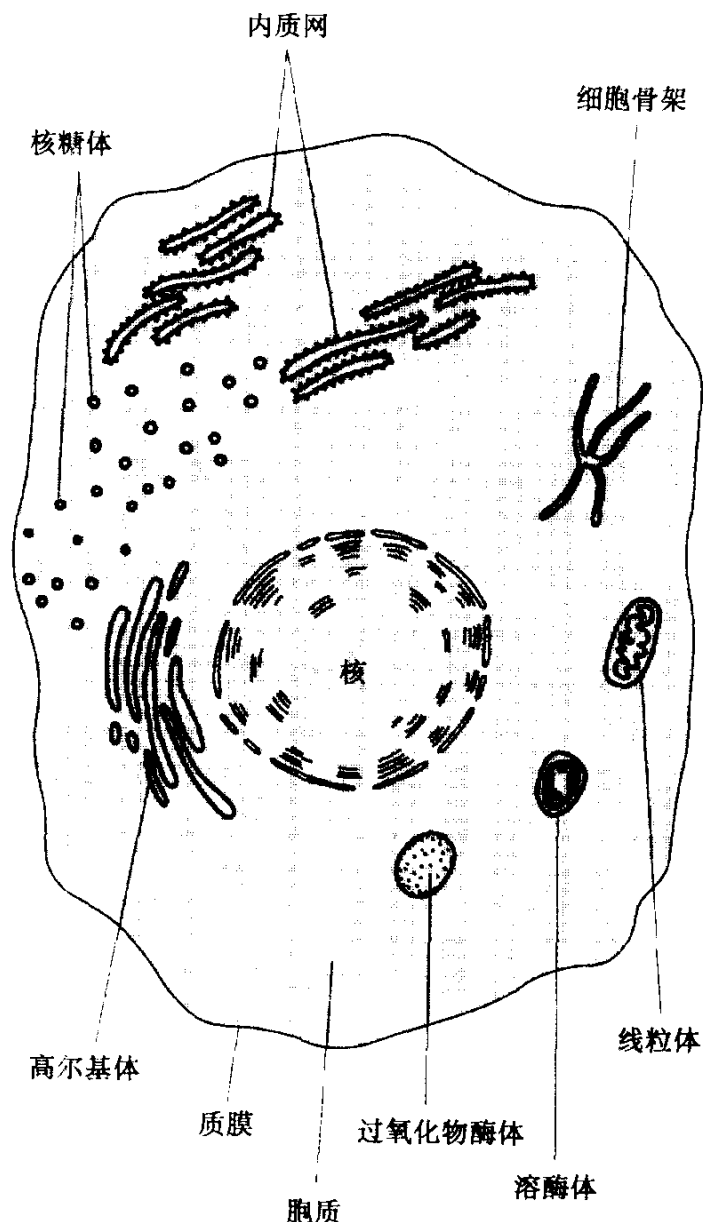


图 2-1 大鼠的肝脏细胞和它的主要细胞器的示意图。

应用物理技术破碎细胞,提取细胞内的分子和亚细胞器

为了深入地研究任一细胞器的功能,首先必须得到相对纯净而无大量其他细胞器污染的细胞器。此过程称为亚细胞分步分离,它一般必须包括三个步骤:提取、匀浆和离心。用大鼠肝脏做了大量的前期工作。

A. 提取:作为分离特殊细胞器(或分子)的第一步,必须从细胞中提取存在的特殊的细胞器(或分子)。由于大多数细胞器和许多生物分子不稳定并易于失去生物活性,必须在温和条件下对它们进行

表 2-4 细胞内主要的细胞器及其功能。只列出了每一种细胞器的主要功能。在许多场合细胞器会发生很多其他的途径、过程或反应

细胞器或级分 ¹	标记	主要功能
细胞核	DNA	染色体的部位 DNA-指导的 RNA 的合成部位(转录)
线粒体	谷氨酸脱氢酶	循环,氧化磷酸化
核糖体 ¹	高含量的 RNA	蛋白质合成部位(RNA 翻译成蛋白质)
溶酶体	酸性磷酸酶	许多水解酶的部位(催化降解反应的酶)
质膜	Na ⁺ - K ⁺ ATP 酶 5'-核苷酸酶	细胞内外分子的转运 细胞间的粘连和通讯
高尔基体	半乳糖基转移酶	细胞内蛋白质的分类 糖基化反应 硫酸酯化反应
过氧化物酶体	过氧化氢酶 尿酸氧化酶	某些脂肪酸和氨基酸的降解 过氧化氢的产生与降解
细胞骨架 ¹	无特殊的酶标记 ²	微丝、微管、中间微丝
胞浆	乳酸脱氢酶	糖酵解、脂肪酸合成

1. 细胞器可定义为由膜包绕的亚细胞实体并可用高速离心分离。根据此定义,核糖体、细胞骨架和胞浆并不属于细胞器。然而在此表中,它们和细胞器一起考虑,是因为它们也能用离心法分离。它们被认为是亚细胞整体或级分。用差速离心分离一次很难得到细胞器的纯品,通常至少需要几次离心才能得到纯的部分。

2. 用电子显微镜或对细胞骨架所含的特有蛋白质进行电泳就可识别细胞骨架部分。

提取(如在水溶液中提取,避免极端的 pH 和渗透压、高温)。事实上,分离细胞器的大多数操作是在 0 ~ 4℃ 进行的(在冷室内或将原料放在冰上操作)。细胞破碎时释放出多种消化酶(蛋白酶、核酸酶),室温时,细胞器生物活性大量丢失部分是由于消化酶的作用。提取细胞器常用溶液包括 0.25mol/L 蔗糖(等渗),用 0.05mol/L TRIS(三羟甲基氨基甲烷)-盐酸缓冲液将 pH 调至 7.4,并含有接近生理浓度的 K⁺ 和 Mg²⁺;此溶液被称为 STKM。并非所有的用于提取的溶剂均像 STKM 那样温和,如用有机溶剂提取脂和核酸。

B. 匀浆:为了从细胞内提取细胞器(或生物分子),首先必须在温和条件下破碎细胞。器官(如肝脏、肾脏、脑)和它们的细胞很容易用匀浆的方法破碎,匀浆可用手工操作或用马达驱动的研杵在尺寸合适的玻璃管内旋转,玻璃管内装有剪碎的、要研究的器官和合适的匀浆基质,如 STKM。研杵的可控制的旋转对细胞施加机械切变力从而破碎它们,释放它们的组分进入蔗糖。得到的含许多完整细胞器的混悬液称为匀浆。

C. 离心:用不同的离心速度对匀浆成分进行分级分离是生物化学的重要技术。经典的方法是逐次地用三个不同的离心速度进行离心(图 2-2),每一次均产生沉淀和上清液。每一次的上清液再进行下

步离心。此过程产生三种沉淀,分别称为细胞核、线粒体和微粒体部分。没有哪个部分是由一种绝对纯的细胞器组成。但是用电子显微镜、合适的“标记”酶和化学组分(如 DNA 和 RNA)已确定这三种沉淀的主要成分分别是细胞核、线粒体和微粒体。“标记”酶或化合物几乎是某一细胞器独有的,如酸性磷酸酶对溶酶体和 DNA 对细胞核(表 2-4)。

标记物能用来指示是否存在含有标记物的细胞器。微粒体部分主要是滑面内质网、粗面内质网(粘有核糖体的内质网)和游离核糖体的混合物。最后上清液内的物质相当于胞浆内的物质。基础方法的更改,如用不同的匀浆基质,不同的离心方案或方法(如用梯度——连续或不连续的蔗糖梯度)能分离获得更纯或不太纯的全部细胞器。图 2-1 和表 2-4 列出了这些细胞器。一般来讲,上述描述的方案应用于绝大多数器官和细胞;然而,这种类型的细胞分步分离必须用测量标记酶和化合物及电子显微镜核实,直至全部步骤已达到标准化。

必须再三强调亚细胞分步分离研究在生物化学和细胞生物学发展中的重要性。它已成为实验方法的主要组成部分之一,主要由于它的应用阐明了表 2-4 列举的细胞器的功能。表内总结的细胞器功能的信息是生物化学研究的主要成就之一。

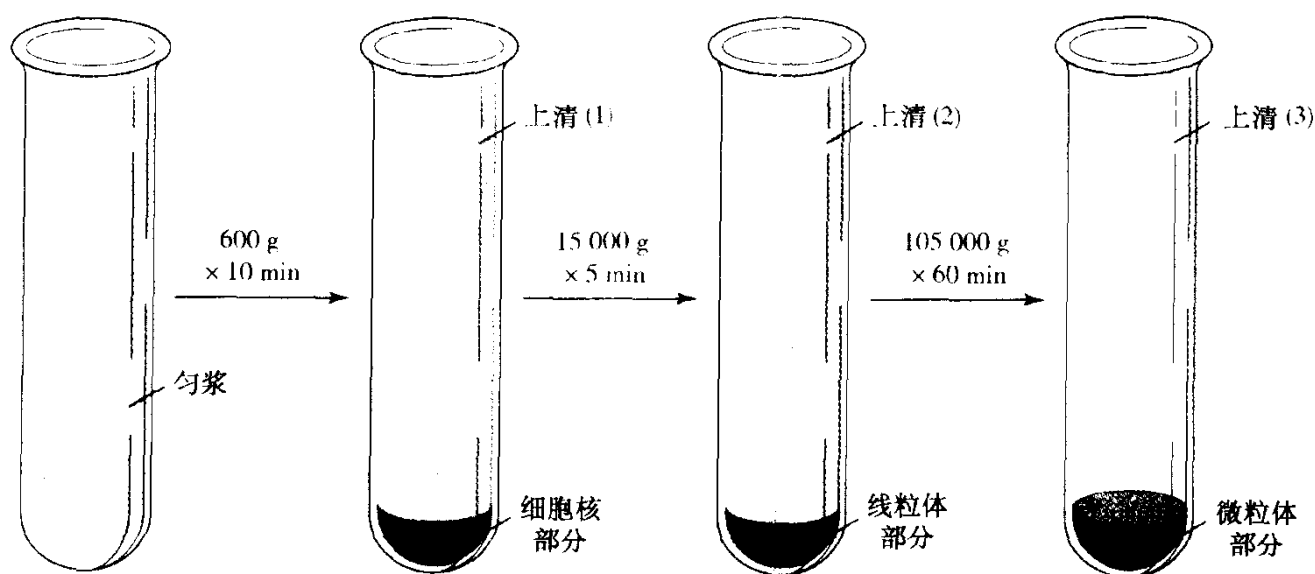


图 2-2 用差速离心分离亚细胞部分的示意图。组织(如肝脏)匀浆首先进行低速离心,得到细胞核部分(包括细胞核和没有破碎的细胞)和上清液(1)。将上清液移入(2)并进行中速离心,获得线粒体部分(包括线粒体、溶酶体和过氧化物酶体)及上清液(2)。转移上清液至(3),进行高速离心,得到微粒体部分(包括核糖体、光面和粗面内质网的混合物)和最终清亮的上清液(3)。清亮的上清液相当于胞浆。对基本途径进行各种改进,一般能获得相对纯净的每一种细胞器。

实验方法由三部分组成

续表

在生物化学研究中,实验方法由三部分组成:(1)分离在细胞中发现的生物分子和细胞器(见上述的离心);(2)测定生物分子的结构;(3)用各种各样的标本分析生物分子的功能和代谢(如合成和降解)。

(1) 生物分子的分离

就细胞器而言,要阐明生物分子的功能首先要得到纯的生物分子。表 2-5 列举了分离和纯化生物分子的主要方法,表内并未给出这些方法的细节,但在本书的相关部位给出了简要的描述。需要几种方法连续的综合应用才能将生物分子纯化成纯品(不被任何其他生物分子污染)。

表 2-5 用于分离和纯化生物分子的主要方法¹

盐析(用硫酸铵沉淀)
层析
纸层析
离子交换层析(阴离子与阳离子)
亲和层析
薄层层析
气-液层析
高压液相层析
凝胶过滤
电泳
纸电泳
高压电泳

琼脂糖电泳
醋酸纤维薄膜电泳
淀粉胶电泳
聚丙烯酰胺凝胶电泳
SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳
超速离心

1. 这些方法的绝大部分适合于分析存在于细胞提取物和其他生化材料中的化合物,随后所用的几种技术将使大多数生物分子得到纯化。读者可参考有关的生化研究方法的书籍以得到有关每一种方法的详细资料。

评估生物化学的进展非常重要,其进展依赖于分析、纯化和结构测定等新方法的发展。例如,气-液色谱和薄层色谱的引入,启动了脂类生物化学领域的发展。在引进十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)前,研究膜和许多其他蛋白质非常困难。应用去垢剂 SDS 后,许多原先溶解性较差的蛋白质变成可溶性蛋白质,从而使电泳得以进行。测序和 DNA 克隆方法的发展对核酸和生物学的研究产生了革命性的影响。

(2) 生物分子的结构测定

一旦得到纯化的生物分子,必须测定它的结构。这将有助于获得结构和功能的详细关系。表 2-6 列出了用于分析生物分子结构的主要方法。对已掌握一些有机化学知识的读者来说,对这些方法很熟悉。一些酶已知的特异性使这些酶在阐明生物分子的结

构特点中成为有力的工具。理论和技术的进展可引起分辨率的改进,目前正在越来越多地选择质谱仪和

续表

表 2-6 用于测定生物分子结构的重要方法

元素分析
紫外、可见、红外和核磁共振分光镜
用酸或碱水解生物分子以研究它的基本组分
用一组已知的特异性酶(如蛋白酶、核酶、糖苷酶)降解研究的生物分子
质谱仪
特异的测序方法(如对蛋白和核酸进行测序)
X 线晶体学

磁共振仪作为结构测定的常规方法。例如,高分辨的磁共振能阐明许多蛋白质和糖蛋白中相当复杂的糖链的结构。X 线衍射和晶体学能提供生物分子结构的详细信息。这些技术的应用对揭示各种蛋白质和酶的结构以及 DNA 的双螺旋本质起了至关重要的作用。

(3) 利用各种标本分析生物分子的功能和代谢

生物化学最初对人体和动物的研究是在整体的水平进行的。例如研究呼吸和摄入食物的代谢。但很快就认识到,整体动物太复杂,以至使许多问题不能得到明确的回答。因此,发展了简单的体外标本以排除在整体动物水平所遇到的复杂问题。表 2-7 总结了目前能得到的研究生化过程各类标本,本书中的许多事实就是从用它们所做的实验得到的。列举的条款按照复杂性的下降排列。像使用整体动物有缺点一样,其他标本也有局限性。体外标本的应用也可得到错误的结论(人为的结果),例如,细胞匀浆释放的酶能部分消化细胞内的分子。

表 2-7 用于研究生化过程的标本等级

方法	评注
整体动物水平	(1)摘除一个器官(如肝脏摘除) (2)改变饮食(如饥饿-饱食) (3)给药(如苯巴比妥) (4)给毒物(如四氯化碳) (5)用一个有特殊疾病的动物(如糖尿病) (6)使用先进的技术如核磁共振和正电子层面扫描 此水平的研究往往是生理性的,由于循环和神经系统引起器官间的相互作用,故要阐明问题有一定困难

方法	评注
分离灌注的器官	肝脏、心脏和肾脏特别适合此方法 这种方法使被研究的器官脱离其他器官和神经系统的影响 灌注通常确保器官功能至少能维持数小时
组织切片	尤其常用肝切片 使器官的切片脱离其他的影响。因为不能获得合适的营养供应,倾向于在几小时内检测标本
全细胞的应用	(1)特别适用于血细胞,血细胞较易纯化 (2)在生物学的许多领域,必须使用组织培养的细胞
匀浆	(1)确保无细胞的标本 (2)增加或除去特别的化合物(如用透析法)以研究它们的作用 (3)用离心法分布分离得到细胞的每一种细胞器
分离细胞器	广泛地用于研究线粒体、内织网和核糖体等的功能
细胞器的逐步分离	广泛使用,如研究线粒体的功能
分离和鉴定代谢物和酶的特征	分析任何化学反应和代谢途径的极其重要的部分
酶和蛋白质的基因克隆	克隆基因的分离对详细地研究它的结构和调节是极其重要的;它也可揭示克隆酶或蛋白质的氨基酸序列

许多方法可用于研究生化过程

本书将大量讲述包括代谢途径在内的复杂的生化过程(如蛋白质合成和肌肉收缩)。代谢途径是一系列酶促反应,它们负责从一个或多个简单的化合物合成复杂化合物,或将化合物分解成它的终末产物。整体动物水平的观察能帮助推断是否存在复杂的生化过程和一些代谢途径。例如,对人类的直接观察发现肌肉收缩。我们知道,葡萄糖能作为人类和其他动物的能源,因此可以推论:葡萄糖能在体内降解(代谢)而产生能量。要充分理解人类细胞如何代谢葡萄糖需要进行多水平分析,但至今这方面的知识仍很肤浅。为了理解生化过程(例如葡萄糖最初分解产生能量的过程,称为糖酵解),图 2-3 介绍了所需要的各种类型的观察和分析。一般而言,可将此图示应用到本教科书所讨论的所有的主要代谢途径并表示阐明生化过程的全部战略;必须考虑到:尽管并非每一点与图列的完全相同,但总体上还是按图的设想处理本书