



科爱传播
KE'AI COMMUNICATIONS
生命科学

· 导读版 ·

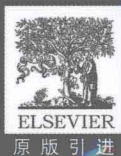
Human Biochemistry and Disease

人体生物化学与疾病

2

转录、激素、代谢

Gerald Litwack



科学出版社
www.sciencep.com

Advanced Biology Technology and Education

人体生物化学与疾病

第三版 杨承志、王承书、代世明

ISBN 7-309-05111-1



科学出版社
SCIENCE PRESS

Human Biochemistry and Disease

人体生物化学与疾病

②转录、激素、代谢

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2卷:英文/
(美)利特瓦克(Litwack, G.)主编. —影印本. —北京:科学出版社, 2008
ISBN 978-7-03-022165-0

I. 人… II. 利… III. 人体生物化学-医学院校-教材-英文 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 077210 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:18 1/2

印数:1—2 000 字数:439 000

定价:78.00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

《人体生物化学与疾病》第二卷导读

在医学的发展进程中,相当长的时期里,人们对疾病的认识以及诊断和治疗方法的进步,主要依赖于实践经验的总结。近年来,在疾病发生、发展机理的研究中,生物化学与分子生物学理论和方法的应用日益受到重视。事实说明,基础医学研究大力推动了临床医学的发展;而结合临床的基础研究,不仅能更新人们对疾病发生机制的理解,还能更新或改进疾病疗法。在国际医学科学高速发展的浪潮中,我们必须不断拓宽医学发展的道路,而不能局限于依靠临床工作积累经验来发展学科。同样,对于适合医科院校学生所选用的教科书,在介绍本学科理论知识的同时,如果能将这些知识用于解释某些临床现象,对于医科院校学生的培养将更有裨益。

Gerald Litwack 教授所编写的 *Human Biochemistry and Disease* 一书就是一本非常值得借鉴的教科书。教材结合生物化学教育与医学临床教学的特点,从全新的视角展示了医学生物化学与分子生物学的方向;该书的编写选择了适当的结合点,阐明了疾病与生物化学的联系;多个学科知识的交叉、丰富的内容、最新研究进展的介绍都为学生的阅读以及医学相关专业的研究提供了充足的学习空间;大量图片使得教材内容更易理解。该教材在生物化学与分子生物学领域,为目前医学基础教育与临床学习搭建了一座桥梁。

原著共 17 个章节(参见本书总目录),引进版将其拆分为四卷出版,本书是第二卷,包括第 7~10 章,涵盖了转录、多肽激素、固醇类激素、代谢等四个专题。以下为本卷各章的内容摘要:

第七章 转录

本章以石棉肺(asbestosis)发病的分子机制为楔子切入主题,简要叙述了转录的大概过程,重点介绍了多种反式作用因子(如转录因子 TFIIB、TFIID)与顺式作用元件(如 TATA 盒、增强子)的结构以及转录复合物的形成。然后以糖皮质激素受体对细胞的转录调控为例,详细介绍了转录的调控机制,如转录共激活因子、共抑制因子与调控因子的相互作用,以及激素通过激活受体蛋白而进入细胞核,与基因启动子序列上的激素调节位点相结合而调控基因的转录等。此外,还在染色质水平上进一步阐述了细胞对转录的调控作用,如共激活因子和其他分子通过激活某些酶、使组蛋白乙酰化等作用而使染色质打开激活转录;抑制子则使组蛋白和其他因子去乙酰化,促使染色质折叠从而抑制转录。

第八章 多肽激素

人体是一个非常复杂的有机体,其组织器官高度分化并且在空间上彼此分离。体内存在一套精致的通讯系统来协调各组织器官,使其作为一个有机的整体而参与某一生理活动。来自于体内或外界的信号首先在脑部经过处理转化为电信号或化学信号,然后传递到下丘脑,引发下丘脑下部某些神经细胞分泌释放激素。这些激素到达脑垂体后,与靶细胞膜上的受体特异结合,通过第二信使或细胞内信号转导机制,刺激垂体前

叶分泌一系列蛋白质和多肽激素,称为垂体前叶激素。这些从腺体分泌出的微量激素通过血液循环,被输送到诸如甲状腺、肾上腺皮质、性腺等外周内分泌腺体,以及乳腺、骨骼、肌肉等器官,分别刺激相应靶腺产生和分泌特异的激素,以调节机体和组织的生长。这一激素的生成分泌途径一旦受到损伤,激素即不能释放到血液中,导致下游效应器官功能障碍,严重的甚至引起死亡。垂体功能减退即是由视丘下部-垂体-效应器官轴障碍引起的疾病。本章主要介绍了释放激素和垂体前叶激素的结构和生理作用,其行使特定生理作用的具体生物化学过程以及相关的细胞信号转导途径,即促肾上腺皮质激素释放激素-促肾上腺皮质激素-皮质醇途径和生长激素释放激素-生长激素-生长信号途径。此外,本章还介绍了促性腺激素、促甲状腺素、泌乳刺激素、胃肠激素的组成、结构、作用机制以及信号转导途径。

第九章 固醇类激素

外界的压力会引起机体内固醇类激素的释放,使血液中的儿茶酚胺含量升高,导致人体血压升高、心率增强、代谢速率加快、支气管扩张,促进肝中糖原转化为葡萄糖。长期的压力可使体内皮质醇含量持续处于高水平,导致下丘脑萎缩、记忆减退以及压力相关糖尿病等严重疾患的发生。体内对压力作出快速反应的器官是肾上腺,收到外界压力刺激的信号后,肾上腺髓质与皮质共同作出反应,合成、分泌固醇类激素并释放到血液中。本章介绍了肾上腺的结构特点,其主要分泌的固醇类激素:醛固酮、脱氢表雄酮和皮质醇的生物合成过程、参与生物合成及调节的酶和因子、释放的过程和调节,以及醛固酮和皮质醇的生理作用机制。本章还介绍了固醇类激素的结构、过氧化物酶体增殖因子和过氧化物酶体增殖因子受体的结构、无配基受体的激活机制以及肾上腺皮质激素诱导细胞凋亡的机制。

第十章 代谢

生物体内的蛋白质不断地进行新陈代谢,代谢过程中氨基酸脱去氨基后的碳骨架通过不同途径进入三羧酸循环,而脱下的氨在肝中经尿素循环生成尿素,经肾脏排出体外。如果这一代谢过程出现异常,血液中氨和尿素持续维持在较高水平,将导致中枢神经系统的损伤引起细胞死亡、脑水肿、颅内压增加,最终导致机体死亡。在氨基酸的代谢过程中,转氨基是基本的脱氨方式。本章以天冬氨酸和 α -酮戊二酸转氨基形成谷氨酸为例,详细介绍了转氨酶催化氨基转移反应的机理;简要介绍了转酰氨基作用、脱氨基作用、氨基酸氧化反应、氨基酸脱羧基反应等的反应机制。生物体内许多重要的生物分子都是由氨基酸衍生而来的。氨基酸是“一碳单位”的直接提供者,氨基酸代谢还能产生许多生物活性物质,如黑色素、儿茶酚胺、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸及肌酸等。

脂肪酸在线粒体中氧化分解,在胞液中合成。脂肪酸合成过程中丙二酰 CoA 是碳原子的直接供体,丙二酰 CoA 由乙酰 CoA 羧化酶催化以乙酰 CoA 为原料合成。蛋白激酶 A 和 AMP 激酶抑制乙酰 CoA 羧化酶的活性,一些激素如胰岛素可降低 cAMP 水平,抑制蛋白激酶 A 和 AMP 激酶活性,激活乙酰 CoA 羧化酶从而促进脂肪酸的合成。激素通过影响激素敏感性脂肪酶的活性而参与脂肪酸分解代谢的调节。胰高血糖素可促进血糖水平的升高,抑制脂肪酸的合成。血糖浓度则可调节胰腺中胰高血糖素的分泌。此外,本

章还介绍了生物体将外源或降解的碱基和核苷重新利用合成核苷酸的生化反应过程、糖代谢过程和血糖浓度的调节机制、DNA 切除修复以及细胞坏死和凋亡的分子机制。

贺俊崎

首都医科大学生物化学与分子生物学系

二零零八年五月

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 Baldridge, 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