

临床医师进修丛书

现代基础医学讲座

XIANDAIJICHUYIXUEJIANGZUO

生物化学分册

哈尔滨医科大学编著

1 9 8 2

现代基础医学讲座
临床医师进修丛书

编辑者：哈尔滨医科大学
出版者：黑龙江省卫生厅
印刷者：哈尔滨市继红印刷厂
内部交流

经黑龙江省出版局（82）黑出管字第033号文批准

前 言

现代医学在自然科学技术迅速发展的推动下，正沿着微观与宏观两个方向深入发展着。一方面，人们利用种种精密分析工具使认识的层次深入到细胞、亚细胞、分子以至量子水平；另一方面则着眼于个体、群体以至生物层整体、综合性研究、微观与宏观的研究皆为认识与征服自然的伟大壮举，不可偏废。两者结合起来，共同探索和阐明正常与异常机体的生命活动规律。

现代医学已发展成为基本分科达50余门，分支逾150余个，精细分科且交错综合的庞大知识和技术体系。概分为基础医学、应用医学和理论医学三大部类。基础医学是最基本的组成部分。它研究机体的结构与功能、各种内外环境因素对机体的影响以及所致疾病的发生、发展规律，对应用医学（包括预防、治疗、康复、特种医学等门类）起着重要的指导作用。基础医学知识和技能如何，直接关系到预防、临床、科研人员学术水平的高低与工作成效的优势。尤其是在医学科学发展迅速，知识老化加快，更新率逐渐提高的今天，及时补充、更新现代基础医学知识对提高医学科学工作者的水平，具有重要的现实与战略意义。

基于这一认识，我省自一九八〇年起分期分批举办现代基础医学讲座，轮训在职临床、预防和科研人员，并逐步形成了一套基本能反映现代水平，重点比较突出、内容简明的教材。现委托哈尔滨医科大学编辑，由黑龙江省卫生厅作为临床医师进修丛书的组成部分出版，以应急需。

本书分六册印行。第一分册为组织胚胎学；第二分册为免疫学与病毒学；第三分册为临床药理学与病理生理学；第四分册为医学遗传学；第五分册为生理学；第六分册为生化学。

由于经验不足，加之编写时间仓促，定有不少误漏之处，望读者指正，以便修订。

黑 龙 江 省 卫 生 厅

一 九 八 二 年 三 月

12.00元

一九八三年九月廿日

主 编

王 孝 铭

付 主 编

程 治 平 徐 维 廉

编 委

王 保 安 刘 学 强 李 璞

李 文 汉 李 绍 贤 徐 屯

张 国 义 杨 永 良 任 振 东

叶 凌 威



引 言

生物化学可以认为就是生命的化学，简称生化学 (Biochemistry)。它是应用化学理论和技术研究生命现象的科学，是研究机体内化学组成、物质代谢（机体内化学变化）以及物质代谢与生理功能连系的科学。

生物机体含有水分、盐类和碳氢化合物。碳氢化合物包括糖类、脂类、蛋白质、核酸以及维生素、激素等等。生命过程的化学变化，就是机体的新陈代谢。生物机体的各类碳氢化合物、水和盐类等跟机体的周围环境进行同化作用和异化作用。同化作用是机体的合成作用，需要能量。异化作用是机体的分解作用，释放能量。生物机体内的合成和分解是由许多互相联系的酶促反应组成的。酶促反应是由酶这类特殊蛋白质作为生物催化剂催化进行的生物化学反应。

近年来生物化学的进展十分迅速，它已渗透到生物学科各个领域。它是当代自然科学中最活跃的学科之一的分子生物学的重要组成部分。现代分子生物学的飞跃发展与近年生物化学的长足进步有密切关系。

生物化学与医学的关系越来越密切。生物化学是一门重要的医学基础理论课程，在医学领域中，它的主要研究对象是人体。生物化学不仅是临床医学以及有关医学基础课程（如生理学、药理学、病理学、微生物学、寄生虫学等）的主要基础，而且在进一步探讨分子结构与生理功能的关系方面，如研究细胞生长的调控、遗传与变异、在免疫、记忆、智能、视网膜感光及肿瘤的发生等的机理问题上也起着十分重要的作用。

生物化学部分

目 录

第一章 蛋白质化学	王保安	1
第一节 组成蛋白质分子的基本单位——氨基酸		1
第二节 肽键与肽		2
第三节 蛋白质的分子结构及其与功能的关系		3
第四节 蛋白质的主要理化性质		9
第二章 核酸的化学	赖慕贤	13
第一节 核酸的分子组成		13
第二节 DNA 的分子结构		16
第三节 RNA 的分子结构		20
第三章 酶	王保安	25
第一节 酶的基本概念		25
第二节 酶的分子结构与活性中心		27
第三节 酶作用的机理		29
第四节 酶促反应的动力学		29
第五节 酶的几种主要存在形式		35
第六节 酶的命名和分类		37
第七节 酶在医学上的应用		38
第四章 糖代谢	王凤茹	41
第一节 糖的分解代谢		41
第二节 糖原的合成与分解		54
第三节 糖的异生作用		56
第四节 糖醛酸途径		60
第五节 血糖平衡与调节		61
第五章 脂类代谢	王凤茹	65
第一节 甘油三酯的代谢		66
第二节 磷脂的代谢		76
第三节 胆固醇的代谢		82
第四节 血浆脂蛋白		84
第六章 生物氧化	孙琴美	90
第一节 生物氧化的方式和酶类		90

第二节 线粒体氧化体系.....	94
第三节 非线粒体氧化体系.....	107
第七章 蛋白质代谢.....	孙琴美 109
第一节 氨基酸的一般代谢.....	109
第二节 几种特殊氨基酸的代谢.....	119
第八章 核酸的代谢.....	赖慕贤 130
第一节 核苷酸的代谢.....	130
第二节 DNA 的生物合成.....	133
第三节 RNA 的生物合成.....	141
第九章 蛋白质的生物合成.....	赖慕贤 146
第一节 蛋白质合成的基本原理和合成体系.....	146
第二节 蛋白质生物合成的基本过程.....	149
第三节 蛋白质合成的调控.....	154
第四节 核酸及蛋白质合成与医学.....	157
第十章 物质代谢调节.....	王保安 162
第一节 细胞水平的物质代谢调节.....	162
第二节 激素对代谢调节的作用机理.....	166
第三节 某些情况下物质代谢的整体调节.....	172
第十一章 水、电解质平衡及钙磷代谢.....	张玉影 175
第一节 水、电解质代谢.....	175
第二节 钙磷代谢.....	186
第十二章 酸碱平衡.....	张玉影 191
第一节 体内酸性和碱性物质的来源.....	191
第二节 酸碱平衡调节机理.....	192
第三节 酸碱平衡紊乱.....	195
第十三章 肝脏生化.....	王保安 199
第一节 肝脏的化学组成特点.....	199
第二节 肝脏在物质代谢中的作用.....	200
第三节 肝脏的生物转化作用.....	212
第四节 胆汁与胆汁酸.....	215
第五节 肝性脑病的生化问题.....	219
第六节 脂肪肝.....	221
第七节 肝硬化.....	221
第八节 肝癌.....	221
第九节 肝移植.....	221
第十节 肝性昏迷.....	221
第十一节 肝性脑病.....	221
第十二节 肝性脑病的防治.....	221
第十三节 肝性脑病的预后.....	221
第十四节 肝性脑病的病理.....	221
第十五节 肝性脑病的实验研究.....	221
第十六节 肝性脑病的分子生物学.....	221
第十七节 肝性脑病的影像学.....	221
第十八节 肝性脑病的病理生理学.....	221
第十九节 肝性脑病的病理化学.....	221
第二十节 肝性脑病的病理免疫学.....	221
第二十一节 肝性脑病的病理微生物学.....	221
第二十二节 肝性脑病的病理药理学.....	221
第二十三节 肝性脑病的病理毒理学.....	221
第二十四节 肝性脑病的病理遗传学.....	221
第二十五节 肝性脑病的病理流行病学.....	221
第二十六节 肝性脑病的病理社会学.....	221
第二十七节 肝性脑病的病理心理学.....	221
第二十八节 肝性脑病的病理行为学.....	221
第二十九节 肝性脑病的病理人类学.....	221
第三十节 肝性脑病的病理语言学.....	221
第三十一节 肝性脑病的病理逻辑学.....	221
第三十二节 肝性脑病的病理数学.....	221
第三十三节 肝性脑病的病理物理学.....	221
第三十四节 肝性脑病的病理天文学.....	221
第三十五节 肝性脑病的病理地质学.....	221
第三十六节 肝性脑病的病理气象学.....	221
第三十七节 肝性脑病的病理海洋学.....	221
第三十八节 肝性脑病的病理环境学.....	221
第三十九节 肝性脑病的病理生态学.....	221
第四十节 肝性脑病的病理农学.....	221
第四十一节 肝性脑病的病理医学.....	221
第四十二节 肝性脑病的病理法学.....	221
第四十三节 肝性脑病的病理伦理学.....	221
第四十四节 肝性脑病的病理宗教学.....	221
第四十五节 肝性脑病的病理艺术学.....	221
第四十六节 肝性脑病的病理体育学.....	221
第四十七节 肝性脑病的病理军事学.....	221
第四十八节 肝性脑病的病理政治学.....	221
第四十九节 肝性脑病的病理历史学.....	221
第五十节 肝性脑病的病理未来学.....	221

第一章 蛋白质化学

(Chemistry of Proteins)

“生命是蛋白体的存在方式，这种存在方式本质上就在于这些蛋白体的化学组成部分的不断的自我更新。”恩格斯又指出：“无论在什么地方，只要我们遇到生命，我们就发现生命是和某种蛋白体相联系的，而且无论在什么地方，只要我们遇到不处于解体过程中的蛋白体，我们也无例外地发现生命现象。”“我们所知道的最低级的生物，只不过是简单的蛋白质小块，可是它们已经表现了生命的一切本质的现象。”科学地把生命与蛋白质联系起来。按现代科学的认识，蛋白体就是核蛋白，包括蛋白质及核酸。

蛋白质 (protein) 体现生命现象有下列三个方面：

一、蛋白质是构成一切细胞和组织的基本成分，占人体干重的45%，这种组分是糖、脂肪等所不可代替的；

二、生命活动与蛋白质密不可分，例如：

1. 肌肉收缩蛋白的收缩与舒张，表现出动物的运动、行为、呼吸、消化、循环；
2. 蛋白质是许多物质运输的载体；
3. 免疫球蛋白是抵抗外界微生物入侵的物质；
4. 防止创伤后过度失血的机制——凝血过程，是由多种蛋白质（酶）共同完成的复杂过程；
5. 遗传信息的控制有组蛋白及酸性蛋白等的参与；
6. 膜的通透性是膜上蛋白质的功能之一；
7. 有的蛋白质具有识别的功能。高等动物的高级神经活动，记忆学习等均与蛋白质有关。

三、构成生物活性物质：体内有一类蛋白质含量不多，但种类繁多、活性很强，在物质代谢中起着重要作用，称为生物活性物质。新陈代谢是生命的特征，它是在酶的催化下进行的，而酶的本质是蛋白质。另一类调节代谢的物质称为激素，其中有一些是蛋白质或含氮物质。



第一节 组成蛋白质分子的基本单位——氨基酸

(Amino Acid)

蛋白质可以受酸、碱或酶的作用而水解，例如将蛋白质用6N盐酸在真空条件下，110℃水解成为其基本组成单位——氨基酸。各种层析法、电泳法以及氨基酸自动分析仪等均为分离鉴定氨基酸的重要手段。

组成蛋白质的氨基酸的氨基与羧基都联接在 α -碳原子上，故名 α -氨基酸。除最简单

的甘氨酸之外，其它所有氨基酸的 α -碳原子都是不对称碳原子，表现有光学异构现象。组成蛋白质的氨基酸都是属于L-系的，即L- α -氨基酸。

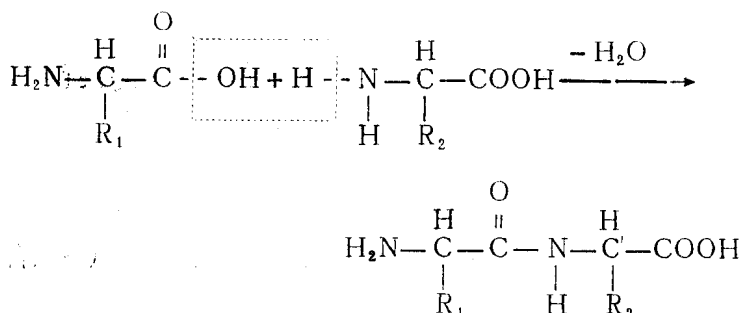


生物界中也发现一些D系氨基酸，主要存在于某些抗菌素以及个别植物的生物碱中。

虽然蛋白质种类繁多，但是组成其分子的氨基酸则仅有20多种。这20多种氨基酸可以按其化学结构分为脂肪族氨基酸（包括一氨基一羧基酸、一氨基二羧基酸、二氨基一羧基酸）、芳香族氨基酸、杂环氨基酸和杂环亚氨基酸等。它们所不同的地方只是 α -碳上的R-不同。又可按各种氨基酸R-基团的不同，区分为非极性的和极性的氨基酸。属于非极性氨基酸有：丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸及色氨酸等。极性氨基酸均有极性，按所带电荷性质又分为：（1）有极性但不带电荷的有：丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺及谷氨酰胺。甘氨酸也属于这一类，但这是一个特殊的情况，因其R是H，应有极性，然而，由于 α -碳上的氨基和羧基的极性比H原子强得多，故实际上没有极性效应；（2）在中性溶液中带负电荷的：天冬氨酸及谷氨酸，称为酸性氨基酸；（3）在中性溶液中带正电荷的：赖氨酸、精氨酸及组氨酸，称为碱性氨基酸。蛋白质的许多理化性质和功能很大程度上与所组成的氨基酸的R基团的结构、极性及其分布有关。

第二节 肽 键 与 肽

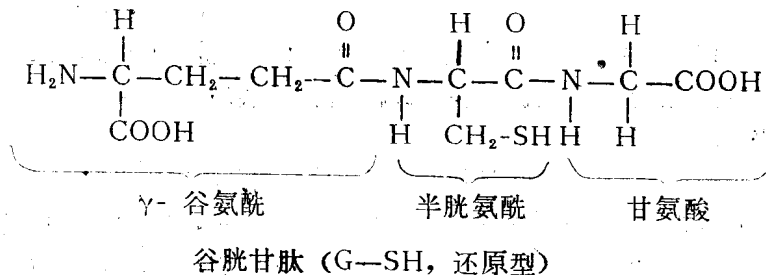
在蛋白质分子中，氨基酸之间是以肽键（Peptide Bond）相连的。肽键就是一个氨基酸的 α -羧基与另一个氨基酸的 α -氨基脱水缩合形成的键（ $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{N}-$ ）。



氨基酸通过肽键联结起来的化合物称为肽 (Peptide)。两个氨基酸形成的肽叫二肽，三个氨基酸形成的肽叫三肽……，许多氨基酸形成的肽叫多肽 (Polypeptide)。因多肽都是呈链状，故又称多肽链 (Polypeptide Chain)。氨基酸缩合成肽链时，不仅和组成肽链的氨基酸的种类和数目有关，而且和肽链上各种氨基酸的排列顺序也有关系。例如由丙氨酸和甘氨酸两种不同的氨基酸组成的二肽，由于结合顺序不同，就有丙氨酰——甘氨酸和甘氨酰——丙氨酸两种异构体；如果由三个不同的氨基酸组成的三肽将有六种异构体，四个不同氨基酸组成的四肽将有二十四种异构体，五肽将有一百二十种异构体……。而机体内存在的每一种多肽链都具有严格的排列顺序，这是由生物遗传信息决定的。

组成多肽链的氨基酸在相互结合时，失去了一分子水，因此把多肽中的氨基酸单位称为氨基酸残基 (Amino Acid Residue)。在多肽链中，肽键的一端保留着一个 α -氨基，另一端保留一个 α -羧基，带 α -氨基的末端称为肽链的氨基末端 (Amino Terminal) 也叫N末端，带 α -羧基的末端称为肽链的羧基末端 (Carboxyl Terminal) 也叫C末端。因此多肽链具有方向性，多肽链中氨基酸的顺序在书写时通常是从氨基末端到羧基末端 (N末端到C末端)。

肽链的命名习惯上也是从N末端到C末端，按氨基酸残基的顺序来命名的。例如，谷胱甘肽 (Glutathione) 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸三个氨基酸所组成的三肽，全名是 γ -谷氨酰半胱氨酰甘氨酸，简称谷胱甘肽 (简写G—SH)。其中N末端的谷氨酸是通过 γ -羧基与半胱氨酸的氨基相连，这是一个例外。



第三节 蛋白质的分子结构及其与功能的关系

一般将蛋白质分子的结构分为一级结构及空间结构 (二、三、四级结构) 两类。某些蛋白质分子中还存在着特定的非氨基酸成分，如糖类、脂类、核酸、维生素衍生物、金属离子或含金属的卟啉衍生物等所谓辅基 (Prosthetic group) 部分。

一、蛋白质分子的一级结构

由各种氨基酸按一定的排列顺序构成的蛋白质肽链骨架是蛋白质的基本结构，称为蛋白质的一级结构 (Primary Structure)，肽键是其基本结构键，在某些蛋白质分子的一级结构中尚存在着二硫键 ($-\text{S}-\text{S}-$)。

一级结构的测定通常是首先将蛋白质样品纯化后彻底水解，分析其中各种氨基酸的

胰岛素 (Insulin) 是胰岛β-细胞分泌的一种蛋白质类激素, 对其结构和功能了解得较清楚。胰岛素的分子量为 5,734, 是由 A、B 两条肽链组成。A 链含有 21 个氨基酸残基, B 链含有 30 个氨基酸残基。A 链和 B 链通过二个二硫键连接起来。另外 A 链本身还有一个链内二硫键, 使 A 链部分环合。请看下图。



促肾上腺皮质激素 (ACTH) 是能促进肾上腺皮质分泌皮质素的 39 肽。肽链 5—20 位氨基酸残基的肽段被认为是发挥 ACTH 功能的主要部位, 11—24 位氨基酸残基是决定激素与受体结合的肽段, 1—4 位氨基酸残基有加强激素功能的作用。而 25—39 位氨基酸残基对激素的作用虽无影响, 但它被认为与种族特异性有关。ACTH 的一级结构列于下图。



上面列举的仅是两个较简单的例子。上百亿种的天然蛋白质分子各有其特殊的生物学活性，决定每一种蛋白质的生物学活性的结构特点首先在于其肽链的氨基酸序列。由于组成蛋白质的 20 种氨基酸各具特殊的侧链，其理化性质和空间结构各不相同，因此，不同的氨基酸序列组成的肽段的主体结构和理化性质是不同的。例如：门冬氨酸和谷氨酸的残基具有酸性强，亲水性高及解离后带负电荷的性质；门冬酰胺和谷氨酰胺残基则具有不解离的带酰胺的侧链，因此不带电荷；精氨酸具有胍基和赖氨酸具有 ϵ -氨基的碱性基团因而带正电荷。此外有不少氨基酸（如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸等）的侧链是疏水性的。丝氨酸和苏氨酸带有亲水性的羟基，但不能解离，因此它们的性质是亲水性而不带电荷。总之，这些侧链各具特征，按照不同序列关系组合时，就可形成多种多样的构型和不同生物学活性的蛋白质分子。

二、蛋白质分子的空间构象——二、三、四级结构

蛋白质分子的多肽链并非呈线形伸展，而是折叠和盘曲构成特有的比较稳定的空间构象。折叠和盘曲的过程是在几个级别上进行的。这就是所谓蛋白质分子的二、三、四级结构。蛋白质的生物学活性和理化性质主要由其空间结构的完整决定的，因此仅测定蛋白质分子中氨基酸的组成和排列顺序是不能完全了解蛋白质分子的生物学活性和理化

性质。例如球形蛋白质（血浆中的清蛋白、球蛋白、血红蛋白和酶等）和纤维状蛋白质（角蛋白、胶原蛋白、肌凝蛋白和纤维蛋白等），前者为水溶性，后者是不溶于水的。显而易见，此种性质不能用蛋白质分子一级结构的氨基酸排列顺序来解释。

（一）蛋白质分子的二级结构

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，称为 α -螺旋（见图 1—3）或折叠成片层状（又称 β -片层，见图 1—4）。有的蛋白质整条肽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，部分呈片层结构，甚至有一部分呈无定形的线状。

1. α -螺旋结构：蛋白质分子的肽链骨架中有一些段落以每 3.6 个氨基酸残基为一周，盘成一个右手螺旋，简称为 α -螺

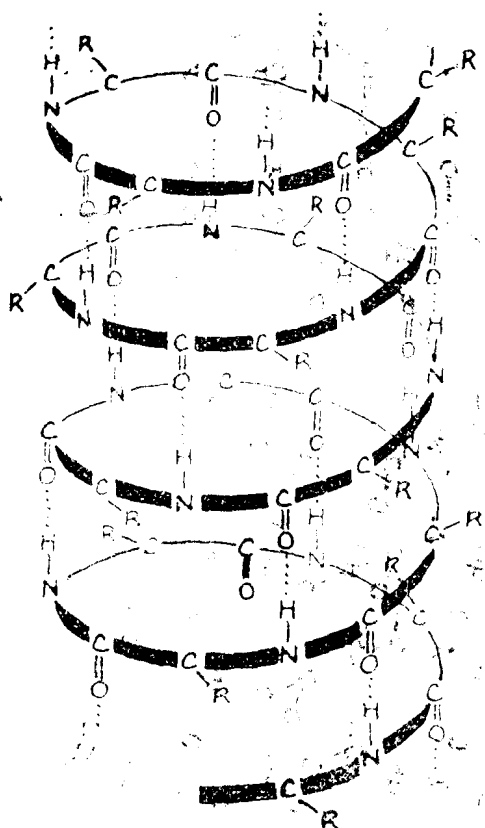


图 1—3 多肽链的 α -螺旋结构

旋结构。由于螺旋距离较小、所以在 α -螺旋的相邻两圈肽链上肽键 $>C=O$ 的氧原子与 $H-N<$ 的氢原子间形成了氢键。这些氢键与螺旋的长轴平行、螺旋即借此氢键而稳定。生物体内在蛋白质的肽键合成后、便可自发地形成 α -螺旋、因为这是多肽链最稳定的构象。而且由L-氨基酸组成的肽链、右手螺旋比左手螺旋更稳定、故天然蛋白质的 α -螺旋多半是右手螺旋。

多肽链以此种形式盘旋成几乎实心的 α -螺旋使其长度大为缩短。氨基酸残基的侧链R不参与螺旋构造而分布在螺旋的外侧，这些基团可以影响 α -螺旋的稳定性或螺旋的形成。例如谷氨酸及门冬氨酸残基的侧链有可游离的羧基而带负电荷，因电荷的斥力，使这个区域的 α -螺旋不稳定，而只有在酸性溶液中羧基的游离度减少时，才能形成 α -螺旋。赖氨酸及精氨酸残基带有正电荷，同样也使 α -螺旋不稳定。但脯氨酸和羟脯氨酸是

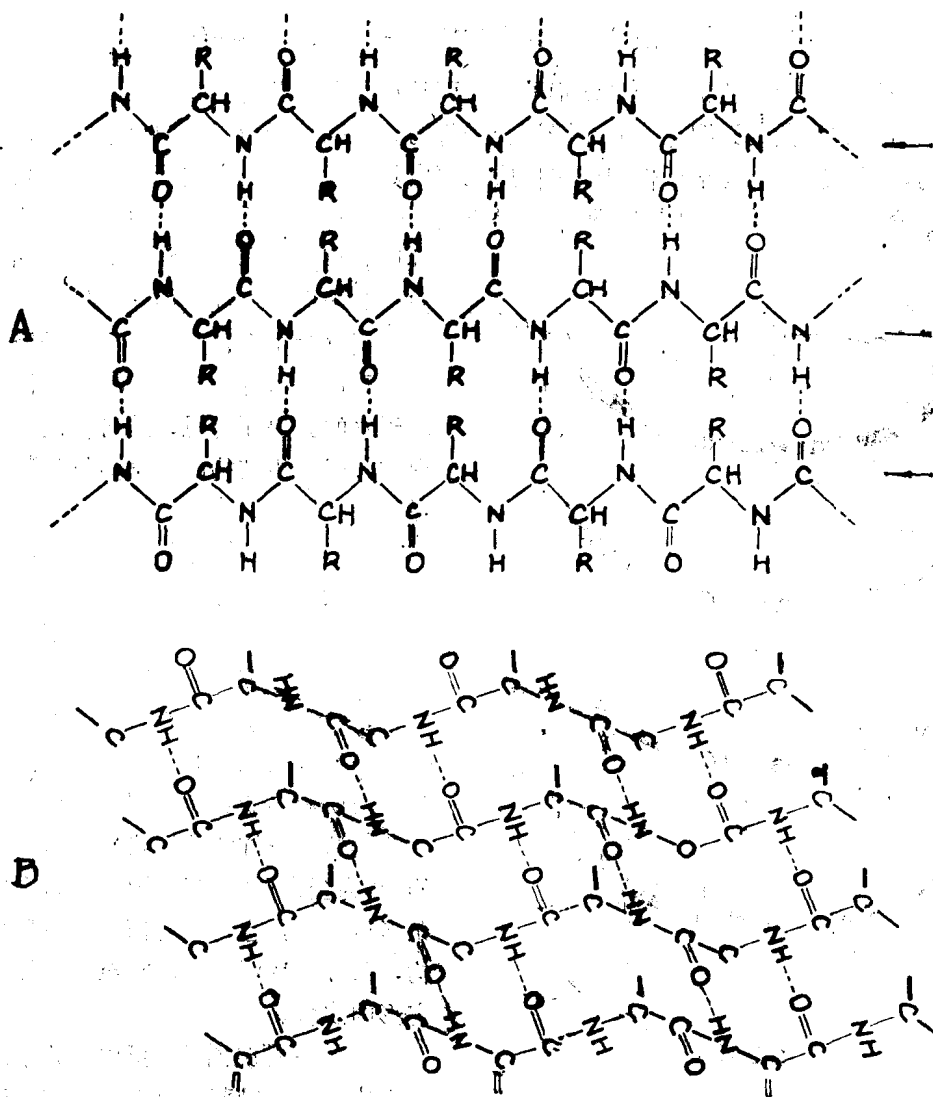


图 1-4 多肽链的 β -片层结构

亚氨基酸，在形成肽键之后不再有多余的氢以供氢键形成，因此肽链顺序上有此类残基时不能形成 α -螺旋，而呈疏松的结构，使肽链拐弯改变方向。

由于蛋白质多肽链的一级结构不同， α -螺旋的多寡程度也不一样。 α -角蛋白几乎全是 α -螺旋结构，并且组成 α -角蛋白的 α -螺旋还以三股或七股并列拧成缆绳状的紧实的大螺旋缆，在 α -螺旋之间更由半胱氨酸巯基氧化生成的二硫键相连接，于是形成了强度较大的长纤维状蛋白质。

2. β -片层结构： β -片层结构也是以氢键来维持其稳定结构的。特点是蛋白质单肽链的肽键平面基本上位于一个空间平面内而呈锯齿状结构。这种结构就是所谓的 β -片层（亦称 β -折叠）结构。 β -片层结构中的氢键与多肽链呈直角相交，借此将两条或多条并列的多肽链（顺向或逆向）连系起来。如果在一条多肽链上含有两个或两个以上的 β -片层结构相互靠近时，也可借氢键连系起来。图1—4是蚕丝纤维蛋白逆向 β -片层结构平面示意图。

β -片层结构并非纤维蛋白所特有，有些球状蛋白分子中除有 α -螺旋结构外，也存在片段的 β -片层结构。

由上述可见，蛋白质分子的二级结构主要是靠氢键维持的。在某些蛋白质二级结构中也存在二硫键。氢键属弱键，键能只及共价键的1/20，因此比较容易断裂。但是，一条肽链上拥有大量肽键，形成的氢键也多，所以氢键便成为维持蛋白质二级结构的重要的次级键。浓尿素、胍或酒精溶液皆可破坏氢键，故可破坏蛋白质的空间结构。

（二）蛋白质分子的三级结构

蛋白质的多肽链在各种二级结构的基础上再进一步盘曲成具有一定规律的三维空间结构，称为蛋白质的三级结构。组成蛋白质的肽链虽然很长，但由于二、三级结构的存在，故多数蛋白质分子呈球形或椭圆形的空间构象。

次级键（付键，Secondary Bond）：由于多肽链上基团之间的空间距离紧密靠近，在带正电荷的基团（如赖氨酸及精氨酸）和带负电荷的基团（如谷氨酸和门冬氨酸）之间，可以形成盐键（亲水键）而相互吸引；疏水性氨基酸的侧链之间可以形成疏水键；某些基团之间又可产生Van der Waals引力作用；除前述氢键外，在某些侧链基团之间也可形成氢键等等。这些都称为次级键。

由于次级键的作用，使得具有各种二级结构的多肽链盘曲成为更复杂的构象。某些肽链中的二硫键使远隔的两个肽段连在一起，这对于三级结构的固定也起着重要的作用。由于在球状蛋白的三级结构中，疏水基多聚集在分子的内部（偶而也有暴露在分子局部的表面形成特定的疏水区域），而亲水基则多分布在分子表面，因此，球状蛋白质是亲水的，更重要的是多肽链经过如此盘曲后，在分子表面形成了某些发挥生物学功能的特定区域，例如酶的活性中心等（见下一章酶）。

（三）蛋白质分子的四级结构

近代关于蛋白质分子结构的研究资料表明，很多蛋白质的分子是由二个或二个以上独立具有三级结构的多肽链组成的。这些多肽链之间并没有共价键的联系，而是借次级键结合在一起的。蛋白质分子的此种结合方式称为四级结构。大约分子量超过100,000的蛋白质分子均有四级结构。具有四级结构的蛋白质分子中每个具有三级结构的多肽链单

位称为亚基或亚单位 (Subunit)。具有四级结构的蛋白质分子的亚基数目、种类和亚基间的空间缔合关系都是十分严格的。

有的蛋白质的亚基是相同的，有的是不同的。如过氧化氢酶由四个相同的亚基组成；铁蛋白由二十个相同的亚基组成；而血红蛋白 (Hemoglobin, Hb) 的亚基组成是不同的。正常人的 HbA 由四个两两相同的二种亚基组成 ($\alpha_2\beta_2$)，一种亚基称 α -亚基，另一种称 β -亚基。它们分别由 141 个和 146 个氨基酸组成，总分子量 64,500，每个亚基均含有一个血红素 (Heme) 辅基。两种亚基两两相互交叉，借次级键缔合成球状分子。Hb 的单个亚基与氧的亲合力不大，但四聚体中如果一个 α -亚基与氧结合后，就会引起其余亚基构象变化，加大对氧的亲合力，最终可以使一分子 Hb 迅速与四分子氧结合。具有四级结构的酶分子在酶活性的调节作用上同样起着重要的作用。

现将蛋白质的一、二、三、四级结构以示意图 1—5 表示如右：

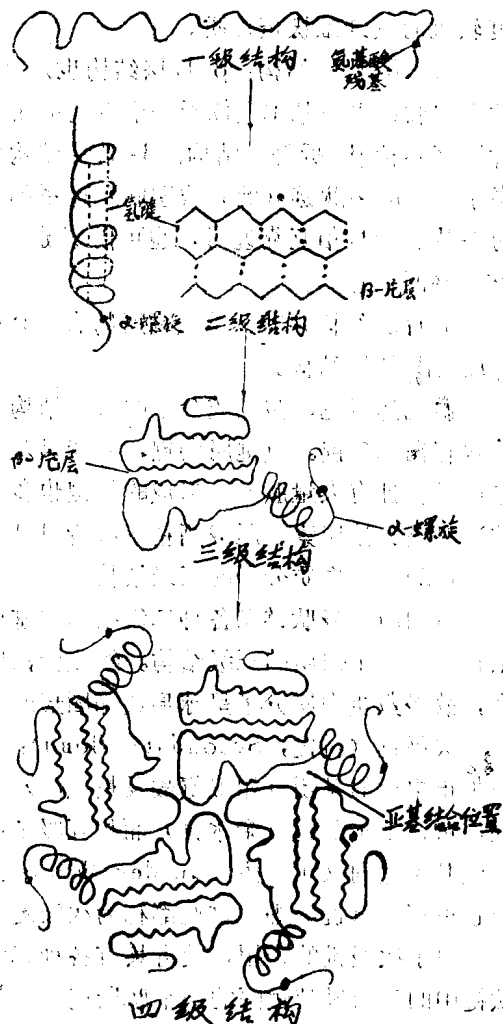


图 1—5 蛋白质一、二、三、四级结构示意图

三、蛋白质的结构与功能的关系

目前已分离纯化了不少的蛋白质，为研究蛋白质的结构与功能的关系提供了有利条件。实验证明，如果改变蛋白质的一、二、三、四级结构，均可显著影响蛋白质的生物学功能。下面以 Hb 为例，扼要说明蛋白质分子结构与功能的关系。

不同种属的 Hb 的 α 亚基有许多相似的一级结构片段 (见表 1—1)，而且种属愈相近，其氨基酸序列愈相似。推测这些氨基酸残基在 Hb 分子结构中可能是活性部位所必需的。

表 1—1 某些哺乳动物 Hb α -亚基中氨基酸残基序列片段的比较

	氨基酸残基序列片段
人	—亮—丝—脯—丙—门—赖—苏—门胺—缬……
黑猩猩	—亮—丝—脯—丙—门—赖—苏—门胺—缬……
牛	—亮—丝—脯—丙—门—赖—甘—门胺—缬……

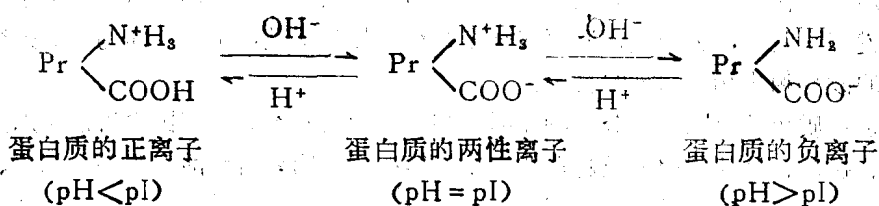
即使正常的 Hb 如果改变其一级结构中某一个氨基酸残基, 其功能也可能随之改变。例如镰刀状红细胞贫血就是组成人 Hb 的 β 亚基上 N 末端第六个氨基酸的谷氨酸被缬氨酸所代替。这一细微的一级结构上的变异, 却使 Hb 的空间构象发生改变。这不仅妨碍了 Hb 的运氧功能, 而且还可导致红细胞的形态变化, 极易被破坏而造成严重的贫血。

另外还有些蛋白质虽然它们的一级结构并无改变, 但是, 由于某些因素的影响使蛋白质空间构象发生变化, 也可导致其生物学功能改变, 这种现象称为变构效应 (别位效应, allosteric effect)。变构效应是生物体内调节蛋白质功能的普遍方式, 不但发生在由多种亚基组成的高分子中, 而且由单链构成的高分子量蛋白质也会受到某些因素的影响而引起构象变化, 进而导致功能的改变。目前认为变构效应是调节酶催化活性的重要机理。

第四节 蛋白质的主要理化性质

一、蛋白质的两性游离和等电点

蛋白质是两性电解质, 其游离基团除末端氨基和末端羧基外, 主要由侧链的游离基团所构成。如赖氨酸残基的 ϵ -氨基、精氨酸残基的胍基和组氨酸残基的咪唑基等都是能游离成正 (阳) 离子基团, 而谷氨酸和门冬氨酸残基的 γ -和 β -羧基是蛋白质的主要负 (阴) 离子基团。作为带电的颗粒它可以在电场中移动, 其移动的方向取决于蛋白质分子所带的电荷。蛋白质分子的电荷, 既取决于蛋白质分子组成中碱性和酸性氨基酸的含量, 而且还受着所在溶液 pH 的影响。因为 pH 影响着这些基团的游离程度。在酸性溶液中蛋白质分子的酸性基团 (羧基等) 游离度减小, 蛋白质偏于带正电荷而向负极移动; 反之, 当溶液为碱性时则由于碱性基团 (氨基等) 游离程度减小, 蛋白质偏于带负电荷而向正极移动。当蛋白质溶液处于某一 pH 时, 蛋白质游离成正、负离子的趋势相等, 即成为两 (兼) 性离子, 该蛋白质分子在电场中便不移动。此时溶液的 pH 值称为蛋白质的等电点 (Isoelectric point, pI)。各种蛋白质分子由于所含的碱性氨基酸和酸性氨基酸的数目不同, 因而有各自的 pI。

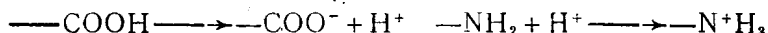


凡是含碱性氨基酸较多的蛋白质, pI 就偏碱性, 如组蛋白、精蛋白等。反之, 含酸性氨基酸较多或含有其它酸性基团 (如酪蛋白分子中含有与丝氨酸残基相结合的磷酸基) 的蛋白质 pI 则偏酸性。人体体液中很多蛋白质的 pI 在 pH 5.0 左右, 所以这些蛋白质在体液中以负离子形式存在。

在同一 pH 溶液中, 由于各种蛋白质所带电荷的性质和数量以及分子大小不同, 因此它们在电场中的移动速度也有差别。可以利用这种性质来分离和分析蛋白质, 称为蛋白质电泳分析法, 例如临床上常用血清电泳分析来帮助诊断疾病和观察预后。

二、蛋白质的高分子性质

蛋白质是高分子化合物, 其分子量最大者可达数千万以至几亿以上, 小的一般也在一万以上。分子量约 34,500 (相当于 300 个氨基酸残基) 的球状蛋白质颗粒直径约为 3.4nm, 颗粒大小已达胶粒的范围 (1—100nm)。另外球状蛋白质分子表面存在许多极性的亲水基团 (如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $>\text{NH}$ 等), 其中有的很容易离子化, 如:



这些极性的或离子化的基团在水溶液中强烈地吸引着水分子, 使得蛋白质分子的表面形成一层水化膜, 从而阻止了蛋白质颗粒的相互聚集。

由于蛋白质分子牵引着许多溶剂分子, 致使分子运动困难。因此, 蛋白质溶液表现出很高的粘度。浓度大的蛋白质溶液, 蛋白质颗粒间距较小, 由于高分子链上的功能基的相互吸引或多肽链间的相互交联而形成网状结构, 使得网眼间的介质 (水) 几乎不能流动。随着温度的降低, 网状结构不断地发生和发展, 致使蛋白质的粘度会突然增加, 甚至整个溶液凝成一种弹性半固体状。这种现象叫胶凝, 形成的体系叫做凝胶 (Gel)。凝胶是处于溶液和固体高聚物的中间状态, 兼有二者的一些性质。

蛋白质溶液具有很多胶体的性质, 如 Tyndall 现象、Brownian 运动、渗透压、不能透过半透膜等。

三、蛋白质的变性

天然蛋白质分子内部具有复杂而规则的结构, 因而表现出一定的理化性质和生物学活性。但这种规则的结构易受外力作用发生或多或少的变化, 因而改变了原来的性质, 这种作用称为蛋白质的变性作用 (Denaturation), 性质改变后的蛋白质称为变性蛋白质。

蛋白质的变性是一个复杂的过程。一般认为蛋白质变性的本质是付键 (氢键、盐键、二硫键等) 破坏, 引起蛋白质原来规则的结构松散紊乱, 由于空间构象的改变而致理化性质的改变和生物学活性的丧失。

引起蛋白质变性的原因可分为物理因素和化学因素两类。物理因素可以是加热、加压、搅拌、振荡、紫外线照射及超声波的作用等; 化学因素有强酸、强碱、尿素、重金属盐、钨酸、三氯醋酸、乙醇、丙酮等。

蛋白质的变性作用, 随其程度上差异可表现为可逆变性和不可逆变性。如果引起变性因素比较温和, 蛋白质分子空间结构的变化较小, 当除去引起变性的因素后, 仍能使蛋白质的空间构象恢复到原来状态, 这种变性为可逆变性。但是, 如果变性剧烈, 结构改变大, 往往不能恢复原来的性质, 这种变性称不可逆变性。例如强酸、强碱、加热煮