

生物化学

王明运 主 编

山东大学出版社

前 言

生物化学是医药院校的重要基础课之一，其重要性不仅在于生物化学的知识和研究方法已渗透到与医药学有关的课程中，还因为在临床实践和医药学的研究中也常依赖于生物化学的理论和方法。为了适应当前我国高等医药学教育改革和发展的要求，需要一本较为适用的生物化学教材，这就是我们编写本书的目的。

生物化学发展十分迅速，新进展与日俱增，作为教材必须跟上科学发展的进程，其内容应该反映现代科学技术的先进水平。为此，我们在编写过程中充分注意了有关分子生物学和生物化学其他领域的新成就。但是，本书是医药学基础生物化学教科书，所以重点放在系统介绍与医药学有关的生物化学基础知识方面。

本书由山东医科大学、山西医学院、河北医学院、济宁医学院、泰山医学院、滨州医学院和潍坊医学院等七所医学院校合编，撰写人都是多年从事生物化学教学的教师，他们丰富的实践经验将融会在具体内容中。全部章节经过编委会集体讨论修改，再由主编复审定稿。但因时间紧迫，赶印仓促，难免有欠妥和错误之处；敬祈读者指正，容再版时修改。

在本书的编写和印刷过程中，编委徐松德教授除完成编审任务外，还作了大量组织等工作；书中大部分插图由山东医科大学生化教研室毕文祥老师绘制。正是由于他们的辛勤劳动，才使本书得以及时出版，特致谢忱。

《生物化学》编辑委员会

1989年3月

目 录

第一章 绪论	1
第二章 蛋白质的化学	3
第一节 蛋白质的分子结构	3
一、元素组成	3
二、分子组成	3
三、氨基酸的连接	5
四、蛋白质的一级结构	6
五、蛋白质的二级结构	7
六、蛋白质的三级结构	9
七、蛋白质的四级结构	10
第二节 蛋白质的理化性质	11
一、两性电离	11
二、胶体性质	12
三、蛋白质的吸收光谱	12
四、蛋白质的变性	13
第三节 蛋白质的分类	13
一、单纯蛋白质	14
二、结合蛋白质	14
第三章 核酸的化学	15
第一节 核酸的化学组成	15
第二节 DNA的分子结构	18
一、DNA的一级结构	18
二、DNA的二级结构	19
三、DNA的三级结构	21
第三节 RNA的分子结构	21
一、RNA的二级结构	22
二、RNA的三级结构	23
第四节 核酸的性质	23
一、一般性质	23
二、紫外线吸收	24
三、DNA的变性和复性	25
第四章 酶	27
第一节 酶的结构	27
一、酶的组成	27

二、酶的活性中心	28
三、酶原和酶原的激活	29
四、酶的专一性	30
五、同工酶	31
第二节 酶的催化原理	32
一、酶降低反应的活化能	32
二、酶催化的分子机制	33
第三节 酶反应的动力学	34
一、底物浓度对酶反应的影响	34
二、温度对酶反应的影响	37
三、pH对酶反应速度的影响	38
四、激活剂对酶反应速度的影响	39
五、抑制剂对酶反应速度的影响	39
六、变构酶	43
第四节 酶的分类和命名	43
第五章 维生素	45
第一节 总论	45
一、维生素的一般概念	45
二、维生素的命名与分类	45
第二节 脂溶性维生素	45
一、维生素A(视黄醇)	46
二、维生素D(钙化醇)	48
三、维生素E(生育酚)	50
四、维生素K	50
第三节 水溶性维生素	51
一、维生素B ₁	51
二、维生素B ₂ (核黄素)	52
三、维生素PP(抗癞皮病维生素)	53
四、维生素B ₆	54
五、泛酸	54
六、生物素	55
七、叶酸	56
八、维生素B ₁₂ (钴胺素)	56
九、硫辛酸	58
十、维生素C(抗坏血酸)	58
第六章 糖代谢	61
第一节 糖的消化吸收	61

一、糖的消化	61
二、单糖的吸收	62
第二节 糖的氧化	62
一、糖的无氧氧化	62
二、糖的有氧氧化	66
三、磷酸戊糖途径	70
第三节 糖原合成、分解与糖异生	71
一、糖原合成	72
二、糖原分解	73
三、糖异生	74
第四节 糖的特殊代谢	76
一、葡萄糖酸途径	76
二、其他已糖代谢	76
第五节 糖代谢调节与代谢障碍	77
一、血糖	77
二、糖代谢障碍	80
第七章 脂类代谢	82
第一节 脂类在人体内的分布和生理功用	82
第二节 脂类的消化和吸收	82
一、脂类的消化	82
二、脂类的吸收	84
第三节 血脂	85
一、血脂的成分和含量	85
二、血浆脂蛋白	85
三、脂肪酸-清蛋白复合物	88
第四节 脂肪的中间代谢	89
一、脂肪的分解代谢	89
二、酮体的生成和利用	93
三、脂肪的合成代谢	95
第五节 类脂的代谢	99
一、磷脂的代谢	99
二、鞘脂的代谢	100
三、胆固醇的代谢	102
第六节 高脂蛋白血症和动脉粥样硬化	103
一、高脂蛋白血症	103
二、高脂蛋白血症与动脉粥样硬化	104
第八章 生物氧化	105

第一节 生物氧化有关的酶类与呼吸链	105
一、生物氧化有关的酶与辅酶	105
二、呼吸链的组成、结构与功能	108
第二节 电子传递过程与ADP的磷酸化	115
一、氧化磷酸化的偶联部位	115
二、氧化磷酸化的结构基础	117
三、氧化磷酸化的偶联机制	117
四、影响氧化磷酸化的因素	118
五、线粒体内膜的通透特性	120
第三节 ATP的贮存和利用	120
第四节 线粒体外NADH的氧化	121
一、 α -磷酸甘油穿梭系统	122
二、苹果酸穿梭系统	122
第五节 线粒体外的氧化系统	123
一、微粒体氧化系统	123
二、过氧化物酶体中的氧化体系	124
第六节 二氧化碳的生成	124
一、单纯脱羧	124
二、氧化脱羧	125
第九章 蛋白质的分解代谢	126
第一节 蛋白质的营养作用	126
一、蛋白质的生理功能	126
二、食物蛋白质的营养作用	126
第二节 蛋白质的消化、吸收和腐败作用	127
一、蛋白质的消化	127
二、氨基酸的吸收	128
三、蛋白质的腐败作用	129
第三节 氨基酸氮的分解代谢	130
一、氨基酸氮的移除	130
二、氮的代谢	134
第四节 氨基酸碳架的分解代谢	138
一、 α -酮酸的代谢	138
二、一碳单位代谢	143
第五节 氨基酸转变成重要含氮物	145
一、胺类	145
二、黑色素	148

三、甲状腺素	149
四、肌酸	149
五、生理活性肽	150
第十章 核酸代谢	152
第一节 核苷酸代谢	152
一、嘌呤核苷酸代谢	152
二、嘧啶核苷酸代谢	155
三、核苷酸的补救途径	157
四、脱氧核糖核苷酸的合成	158
五、抗核酸代谢物	159
第二节 DNA的生物合成	160
一、DNA复制	160
二、RNA指导的DNA合成(反转录)	165
三、DNA损伤与修复	165
四、重组DNA技术	167
第三节 RNA的生物合成	169
一、与RNA合成有关的酶和因子	169
二、RNA转录的基本过程	171
三、RNA转录后的加工修饰	172
四、RNA复制	175
第十一章 蛋白质的生物合成	176
第一节 蛋白质的生物合成体系	176
第二节 蛋白质的生物合成过程	180
一、核蛋白体循环	180
二、多聚核蛋白体	184
三、真核细胞与原核细胞蛋白质生物合成的比较	185
第三节 肽链合成后的加工修饰和亚基聚合	185
第四节 基因表达的调节作用	186
一、基因水平的调控	187
二、转录水平的调控	187
三、转录后及翻译水平的调控	189
第十二章 物质代谢调节	191
第一节 细胞水平的调节	191
一、底物浓度的调节	191
二、酶催化效率的调节	192
三、酶量的调节	197

第二节 激素对物质代谢的调节	198
一、概述	198
二、细胞膜受体的作用原理	199
三、细胞内受体的作用原理	202
第十三章 血液	204
第一节 血浆	204
一、血浆蛋白	205
二、非蛋白含氮物质及非蛋白氮	209
第二节 红细胞代谢	209
一、成熟红细胞的代谢特点	210
二、血红蛋白	212
三、血红素的生物合成	214
四、铁的代谢	216
第三节 气体在血液中的运输	219
一、氧在血液中的运输	219
二、二氧化碳的在血液中的运输	224
第十四章 水和无机盐代谢	227
第一节 体液的分布和电解质含量	227
一、体液的分布	227
二、体液电解质含量	227
三、体液交换	229
第二节 水、钠和氯的代谢	229
一、水的代谢	229
二、钠和氯的代谢	230
三、水、钠和氯代谢的调节	231
四、水、钠和氯代谢紊乱	232
第三节 钾的代谢	233
一、钾的吸收与排泄	233
二、影响体内钾分布的因素	234
第四节 钙和磷的代谢	234
一、钙磷的吸收和排泄	234
二、血浆中的钙和磷	235
三、钙和磷代谢的调节	236
第五节 某些微量元素	237
一、铜	238
二、锌	238

三、钴	238
四、铂	239
五、铈	239
六、铟	239
七、铊	239
八、铷	239
第十五章 酸碱平衡	241
第一节 体内酸碱物质的来源	241
一、酸性物质的来源	241
二、碱性物质的来源	242
第二节 体内酸碱平衡的调节	243
一、血液缓冲系统的调节	243
二、肺脏对酸碱平衡的调节	245
三、肾脏对酸碱平衡的调节	245
四、其它组织细胞对酸碱平衡的调节	248
第三节 酸碱平衡紊乱	250
一、酸中毒	250
二、碱中毒	251
第四节 检查酸碱平衡常用的生化指标及其临床意义	252
第十六章 肝脏生化	256
第一节 生物转化	256
一、第一相反应	256
二、第二相反应	258
第二节 胆汁酸代谢	259
一、胆汁组成	259
二、胆汁酸	260
三、胆汁酸的肠肝循环	262
第三节 胆色素代谢	262
一、胆红素的生成	262
二、胆红素在血浆中的运输	263
三、胆红素在肝细胞内的代谢	263
四、胆红素在肠中的转变和胆色素的肠肝循环	264
五、高胆红素血症与黄疸	265

第一章 绪论

生物化学(Biochemistry)主要是用化学的原理,从分子水平阐明各种生命现象的科学。在生物学领域内,生物化学是一门比较年轻的学科,直到1903年才由德国化学家Carl Neuberg提出这一名词。在生物化学的研究工作中,除以应用化学的方法与原理为主外,还融合了生物学和物理学等学科的方法与原理,所以生物化学又是多学科的边缘学科。当前,生物化学仍处于高速发展阶段,生物化学的知识和研究方法已经渗透到生物学的各个领域。

生物化学所研究的内容非常广泛,可概括为以下四个方面:

1. 组成生物体的化学成分。
2. 物质在生物体内发生的化学反应过程,即物质代谢,这是生命的基本特征。
3. 物质代谢的调节。
4. 构成生物体物质(特别是生物大分子)的结构与生命现象的关系。

在人类文明史的进程中,虽然不断有人从物质角度研究生物体,但进步最快的是在18世纪化学日益发达之后。到了20世纪初,已知生物体主要是由蛋白质、核酸、糖类、脂类、无机盐和水组成的,并初步研究了这些物质的结构和理化性质,但限于当时的技术水平,还不可能对蛋白质和核酸这类重要生物大分子的结构进行深入的研究,故对其生物学作用也只能是推测。

发酵工业的发展,有力地推动了物质代谢的研究。本世纪的20~50年代是生物化学家研究物质代谢最活跃的时期,尤其同位素的应用,极大地加速了这一研究的进程。至此,对生物体内主要物质的代谢途径已基本清楚,研究重点也就转向物质代谢调节问题。

在20世纪中叶,电子显微镜、超速离心机、同位素、X线衍射和电子计算机被广泛用于研究生物大分子的结构,特别在1953年提出了脱氧核糖核酸双螺旋结构模型之后,开拓了从分子水平了解生长、繁殖、遗传和变异等生命的特征。这在生物科学中是划时代的成就。随后出现了以专门研究生物大分子结构和生物学功能的学科,称为“分子生物学”,它是从生物化学中分化出来的前缘学科。它的一些成就正在医学和工农业生产方面发挥着巨大作用。

随着生物化学研究的深入,其内容日益充实,但它自己也在分化,由于所研究的重点不同,出现了许多分支。医学生物化学是以研究人体为主的生物化学,但也常涉及其他生物体,这是因为许多研究课题直接从人体采取标本不易,有时研究条件也难控制,而生物的进化是同源的,不同的生物有共同的或相似的生物化学过程,所以有许多生物化学的知识是从研究微生物获得的。这是非常重要的参考资料,但是最终这些资料应在人体得到验证。

生物化学是医学的重要基础课程之一,它不仅是机能学科的基础,而且也是形态学科的基础。一些疾病的发生和发展、诊断和治疗也常依赖生物化学的知识和技术,所以生

物化学又是实用科学。但是，本书只是一本教科书，根据教学任务，它的内容只包括生物化学的基本知识。这些内容都是学生们应该掌握的，以便为学习其他基础课和临床课、进一步自学专著和工作奠定必要的基础。

（山东医科大学，王明远）

第二章 蛋白质的化学

蛋白质 (protein) 是生物界最重要的一类物质, 其重要性已早为人们所认识。protein一词来自希腊文 *proteios*, 即最重要的意思。任何生物都含有蛋白质。人体蛋白质的含量达干重的45%。各种生命特征, 如生长、发育、遗传、繁殖和运动等无一不与蛋白质有关。生命活动的多样性也是由不同的蛋白质体现的, 因此生物越复杂, 蛋白质的种类也就越多。据统计, 大肠杆菌大约有3000种不同的蛋白质, 人类则含有约10万种不同的蛋白质。整个生物界蛋白质可能有100亿种。

第一节 蛋白质的分子结构

一、元素组成

构成蛋白质的主要元素是碳(约占50~55%)、氢(约占6~8%)、氧(约占19~24%)、氮(约占13~19%)和硫, 有的蛋白质还含有磷和少量微量元素, 如锌、铁、铜、钴和碘等。各种蛋白质的含氮量颇为相近, 平均含氮量为16%左右。动植物组织中的含氮物质主要是蛋白质, 其它含氮物质极少。因此, 在测定生物样品的蛋白质含量时, 只要测出它的含氮量, 就能推算出蛋白质的含量。蛋白质平均含氮量为16%, 即每克氮相当于6.25克蛋白质, 6.25则称为蛋白质系数。

每克样品中蛋白质含量 = 每克样品的含氮量 $\times$ 6.25

二、分子组成

组成蛋白质的基本单位是氨基酸 (amino acid)。蛋白质的种类虽然很多, 但蛋白质中存在的氨基酸只有20种。这20种氨基酸的名称和结构列于表2-1。

在某些天然蛋白质中, 还发现有表中未列入的氨基酸, 如胱氨酸、羟脯氨酸、羟赖氨酸、 γ -氨基葡萄糖等。这些氨基酸是在蛋白质形成后修饰的。

从表2-1可以看出, 在20种氨基酸中有19种是 α -氨基酸。R称为氨基酸的侧链, 除甘氨酸外, C_{α} 是不对称碳, 所以具有光学异构体。在蛋白质中, 存在的天然氨基酸都是L-异构体。

脯氨酸可以看作是侧链与氨基缩合而成的亚氨基酸。

根据氨基酸侧链的结构和性质, 可将氨基酸分为以下四类:



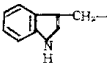
L- α -氨基酸

1. 酸性氨基酸 侧链有羧基, 在一定条件下能释出质子, 带负电荷, 属极性(有游离基团的)氨基酸, 如谷氨酸、天冬氨酸等。

2. 碱性氨基酸 侧链有氨基(如赖氨酸)、胍基(如精氨酸)和咪唑基(如组氨酸)。这些基团有接受质子的能力, 所以称为碱性氨基酸。也属极性氨基酸。

表 2-1

构成天然蛋白质的氨基酸

名 称	略 号	R—	名 称	略 号	R—
非极性中性氨基酸					
1. 甘氨酸 Glycine	甘 Gly, G	H—	11. 苏氨酸 Threonine	苏 Thr, T	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$
2. 丙氨酸 Alanine	丙 Ala, A	CH ₃ —	12. 天冬酰胺 Asparagine	天—NH ₂ (天酰胺) Asp, N	$\text{O}=\text{C} \begin{array}{l} \text{HNH}_2 \\ \text{CH}_2- \end{array}$
3. 缬氨酸 Valine	缬 Val, V	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	13. 谷氨酰胺 Glutamine	谷—NH ₂ (谷酰胺) Gln, Q	$\text{O}=\text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ (\text{CH}_2)_2- \end{array}$
4. 亮氨酸 Leucine	亮 Leu, L	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{H} \end{array}$	14. 酪氨酸 Tyrosine	酪 Tyr, Y	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$
5. 异亮氨酸 Isoleucine	异 Ile, I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$	15. 半胱氨酸 Cysteine	半胱 Cys, C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3- \\ \\ \text{SH} \end{array}$
6. 蛋氨酸 Methionine	蛋 Met, M	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \end{array}$	酸性氨基酸		
7. 脯氨酸 Proline	脯 Pro, P		16. 天冬氨酸 Aspartic acid	天 Asp, D	$\begin{array}{c} \text{CH}_2- \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
8. 苯丙氨酸 Phenylalanine	苯 Phe, F		17. 谷氨酸 Glutamic acid	谷 Glu, E	$\begin{array}{c} \text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$
9. 色氨酸 Tryptophane	色 Trp, W		碱性氨基酸		
极性中性氨基酸			18. 赖氨酸 Lysine	赖 Lys, K	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$
10. 丝氨酸 Serine	丝 Ser, S	HO—CH ₂ —	19. 精氨酸 Arginine	精 Arg, R	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{NH} \end{array}$
			20. 组氨酸 Histidine	组 His, H	

3. 极性中性氨基酸 侧链呈中性, 带有极性基团, 不带电荷, 一般有亲水性, 如苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、半胱氨酸和酪氨酸等。

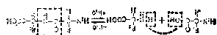
4. 非极性中性氨基酸 侧链呈中性, 不带电荷, 具有疏水性, 如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸及脯氨酸等。

要重视侧链的结构, 因为没有一种有机物分子具有这么多不同性质的功能团, 它们对蛋白质的立体结构、蛋白质的理化性质、蛋白质的生物学功用, 都具有重要作用。

三、氨基酸的连接

(一) 肽键与肽

在蛋白质分子中, 氨基酸分子间是靠肽键连接的。肽键是一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基, 脱去一分子水缩合而成的键, 故又称为酰胺键。



这样形成的化合物称为肽 (peptide)。由两个氨基酸合成的肽称为二肽, 二肽的游离羧基还可以再与第三个氨基酸缩合成为三肽, 如此有四肽、五肽……等。一般把十肽以下的肽称为寡肽, 十肽以上的肽称为多肽。但是, 寡肽与多肽在概念上也无严格界限。

在肽链中, 每一个氨基酸单位已不是完整的氨基酸分子, 所以称为氨基酸残基。

每一种肽都有异构体。以丙氨酸和甘氨酸生成的二肽为例, 这两个氨基酸可生成丙氨酰甘氨酸和甘氨酰丙氨酸两种异构体。由 3 个不同氨基酸生成的三肽有 6 种异构体。由 20 种不同氨基酸形成的二十肽将有 $20!$ (2.4×10^{18}) 个异构体。如果组成肽的氨基酸可以重复, 则上述二肽除有甘-丙和丙-甘外还有甘-甘和丙-丙, 肽的数量还会增多。这时, 可按 X^n 计算, X 为氨基酸的种类, n 为肽中氨基酸残基数。例如, 上述二肽有 $2^2 = 4$ 种二肽。

蛋白质是更长的多肽链, 其长度应达到 50~2000 个氨基酸残基。原核细胞蛋白质平均为 200 个氨基酸残基, 真核细胞蛋白质平均为 280 个左右。假定所有蛋白质都是由 280 氨基酸组成的, 则可能存在的蛋白质达 $20^{280} = 10^{804}$ 种。实际上, 蛋白质所含的氨基酸并非全都一致。这表明可能存在的蛋白质种类可多到天文数字, 前述生物界存在的蛋白质约 10^{11} 种, 并不算多了。

天然存在的多肽都是线性结构, 所以有两个末端, 含游离氨基的一端称氨基末端, 或 N-末端; 含游离羧基的一端称为羧基末端, 或 C-末端。

(二) 肽键平面

肽键中的肽键经 X 线衍射法测定, 各键长键角的数据如图 2-1 所示。

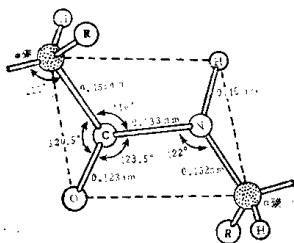
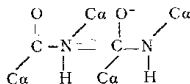


图2-1 肽键平面

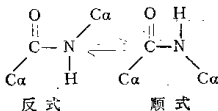
从图2-1可以看出, C-N键长为0.133nm, 比C α -N(键长0.145)短, 而比C=N(键长0.125)长, 表明C-N键具有部分(40%)双键性质, 这可能是由于共振作用所致。



由于双键不能自由转动, 使上述6个原子处在同一个平面内, 故称为肽键平面(或酰胺平面)。

在肽键平面中, C α 有顺式和反式两种排列方式。因为反式的排列比顺式能量低, 且位阻作用小, 故肽链中都是反式的。

在肽键平面中, C α -C和C α -N是单键, 因此肽键平面可绕这两个键轴转动。



四、蛋白质的一级结构

一级结构(Primary structure)是指多肽链中氨基酸的排列顺序。蛋白质的种类众多, 它们之间的差别除与组成的氨基酸的种类和多少有关外, 更与氨基酸的顺序有关, 特别是蛋白质的高级结构是由一级结构决定的。

Sanger于1955年最先测定了牛胰岛素的一级结构。

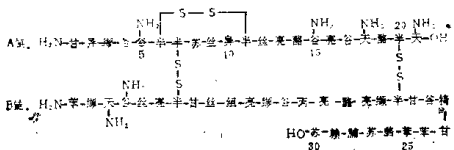


图2-2 人胰岛素的一级结构

胰岛素由A和B两条肽链组成, A链为21肽, B链为30肽, 两链靠两个二硫键相连。

至今已测出千余种蛋白质的一级结构, 不同蛋白质的一级结构固然不同, 就是同一种蛋白质, 不同种属间也可能有差别。以胰岛素为例, 见表2-2。

表2-2 不同种属动物胰岛素一级结构的差别

	A 链			B 链
	8	9	10	30
人	苏	丝	异亮	苏
猪	苏	丝	异亮	丙
羊	丙	甘	缬	丙
豚鼠	苏	甘	苏	天
兔	苏	丝	异亮	丝

表中所列出的是胰岛素一级结构最易出现差异的部分,其他部分也可能有些不同,但所有胰岛素A链中1、2、3、5、19、20、21和B链中5、6、7、8、15、19的氨基酸残基都是相同的。既然不同来源的胰岛素,其生物学活性是一致的,则说明那些相同的顺序与功能最有关系。不同来源的同种蛋白质顺序虽有差别,但更多的常是相同的部分。这种顺序的相似性,暗示不同动物的胰岛素基因可能是同一基因进化的。比较细胞色素C的顺序更可以看出分子进化概况。细胞色素C是真核生物都含有的一种蛋白质,与物质氧化有关(见第八章)。人与黑猩猩的细胞色素C的氨基酸顺序完全相同,人与猴的相比差1个氨基酸,与牛、猪相比差10个氨基酸,与小麦比差35个,与酵母比则差44个氨基酸。

有时在蛋白质分子中,只要关键部位的一个氨基酸被置换,而且所置换的氨基酸性质与原来的差别较大时,这种蛋白质就会丧失正常功能。例如镰刀形细胞贫血,它是一种遗传性疾病。其红细胞在缺氧时呈镰刀形,致细胞寿命缩短而贫血。病因是血红蛋白分子中,正常的一个极性的谷氨酸被非极性的缬氨酸取代,从而改变了血红蛋白分子的性质。这种由于一种分子改变而发生的疾病称为分子病。

因为蛋白质一级结构是研究蛋白质的基础,测定蛋白质氨基酸顺序就成为一个重要课题。目前已开发了许多测定方法,这里只能介绍一些测定的基本原则。

一种是直接测定法,即把纯化的蛋白质用化学方法将末端氨基酸标记,然后把此蛋白质水解,找出被标记的是哪种氨基酸;或者用化学或酶法,从蛋白质的末端逐个水解测定。这种方法需要的蛋白质多,而且工作量大。

另一种是间接方法,其原理是根据氨基酸顺序是由DNA顺序(基因)决定的,设法找到编码这种蛋白质的DNA,测定此DNA顺序,就可以知道这种蛋白质的顺序。一般编码的DNA含量很少,但可以用重组DNA技术扩增(见第十章)。这种方法特别有助于测定那些含量极少的蛋白质顺序。

五、蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构(secondary structure)是指多肽链局部的构象。所谓构象(conformation),是指一个化合物分子中原子间的排布关系,这种排布关系改变时没有共价改变,肽链绕Ca旋转就是构象改变。肽链中有多个Ca,所以蛋白质可能有许多构象,但在一定的条件下,一种蛋白质只有一种稳定的构象,即这种构象的自由能最低。肽链的构象是由一级结构决定的。

在肽链中存在的有规则的局部构象，主要有如下几种：

(一) α -螺旋

1. α -螺旋 (α -helix) 的特点

(1) 每3.6个氨基酸残基形成一圈螺旋，螺距为0.54nm，在肽链螺旋中各C α -N键的旋转度数相等 (-57°)，C α -C键旋转也相等 (-47°)。

(2) 在螺旋中，每个氨基酸残基的=NH与前面相隔三个氨基酸残基的=CO之间形成氢键，氢键的方向与螺旋轴基本平行。因为有些氢键，螺旋结构得以稳定。

(3) 氨基酸侧链指向螺旋的外面。

(4) α -螺旋可以是右手螺旋，也可以是左手螺旋，但右手 α -螺旋要求能量低，所以在蛋白质分子中主要是右手螺旋。

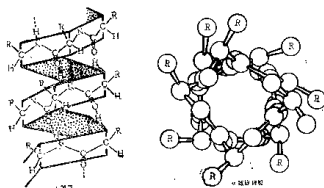


图2-3 α -螺旋

2. 影响 α -螺旋形成的因素 肽链中氨基酸侧链性质能影响螺旋的形成。例如，酸性和碱性氨基酸集中的区域，由于相同电荷的排斥，不利于螺旋的形成；侧链较大（如苯丙氨酸、色氨酸等）或较小（甘氨酸）氨基酸比较集中的区域，由于位阻也妨碍 α -螺旋的形成；脯氨酸因无法形成氢键而干扰 α -螺旋的形成。

在蛋白质肽链中， α -螺旋结构的延续并不太长，常间隔存在，平均每一个 α -螺旋区约为10个氨基酸残基。

(二) β -片层

β -片层 (β -sheet) 结构是肽链相当伸展的一种结构 (图2-4)，有以下特点：

(1) 当两段伸展的肽链接近时，彼此的酰胺键相互形成氢键，使这种结构得以稳定，所以氢键与片层轴相垂直。

(2) 两段伸展的肽链可能属于不同多肽链的，但主要是由于同一肽链的折返。两条肽链可以走向相同(平行)，也可走向相反(反平行)，其中以反平行更为稳定。

(3) 氨基酸残基侧链交替位于片层的上下方。

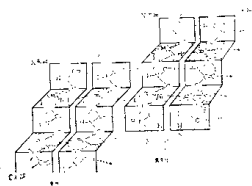


图2-4 β -片层

(三) 其他构象

1. β -转角 在肽链的急转折处，常由第一个氨基酸的羧基与第三个氨基酸的酰胺基形成氢键，成为稳定结构，称为 β -转角 (β -bend)，见图2-5。那些不易形成 α -螺旋和 β -片层的氨基酸，如甘氨酸、脯氨酸、天冬氨酸、精氨酸和色氨酸等常出现