



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国医药高等学校规划教材



供高专、高职临床医学、护理、涉外护理、助产、药学、中药、卫生保健、
口腔、检验、美容、康复、社区医学、眼视光、中西医结合、影像等专业使用

生物化学

(第三版)

田 华 主编



科学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国医药高等学校规划教材

供高专、高职临床医学、护理、涉外护理、助产、药学、中药、卫生保健、口腔、
检验、美容、康复、社区医学、眼视光、中西医结合、影像等专业使用

生物化学

(第三版)

主 编 田 华

副主编 李宜川 张玉环 戴晓程

编 者 (以姓氏笔画为序)

马鸣旺 山西医科大学汾阳学院

田 华 商丘医学高等专科学校

刘国玲 商丘医学高等专科学校

宋利萍 承德护理职业学院

买吐送·居买 新疆维吾尔医学专科学校

陈宏光 兴安职业技术学院

李宜川 商丘医学高等专科学校

张玉环 兴安职业技术学院

张 健 大连大学职业技术学院

徐 敏 安顺职业技术学院

章敬旗 安庆医药高等专科学校

戴晓程 承德护理职业学院



科学出版社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

生物化学是研究生命科学的科学,即研究生物体的化学组成及化学变化规律的科学。它在分子水平上探讨生命的本质,是医学各专业必修的基础课程。本教材在编写中力求概念清晰、内容精炼、重点突出,机理阐述循序渐进,注重基础医学与临床医学的有机联系,增加了知识链接、案例分析和助理执业医师考试要点等,使其更具科学性、系统性、先进性和适用性。该教材共设 18 章内容,包括:绪论、蛋白质的结构与功能、核酸的结构与功能、维生素、酶、生物氧化、糖代谢、脂类代谢、氨基酸代谢、核苷酸的代谢、基因信息传递与表达、基因表达调控与癌基因、基因工程和分子生物学常用技术、细胞信号转导、血液生物化学、肝的生物化学、水和电解质代谢、酸碱平衡。教材附有教学要求和教学大纲,每章后附有目标检测。

本教材可供高专、高职临床医学、护理、涉外护理、助产、药学、中药、卫生保健、口腔、检验、美容、康复、社区医学、眼视学、中西医结合、影像等专业学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学 / 田华主编. —3 版. —北京:科学出版社,2012.9

普通高等教育“十一五”国家级规划教材·全国医药高等学校规划教材

ISBN 978-7-03-034215-7

I. 生… II. 田… III. 生物化学-医学院校-教材 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 208412 号

责任编辑:许贵强 / 责任校对:张富志

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2012 年 9 月第 三 版 印张:13

2013 年 3 月第二十次印刷 字数:414 000

定价:29.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

本教材在第二版的基础上进一步修订完善,保留原教材的优点,并在积极听取一线教师和读者的意见和建议后,进行重新编写和修改补充。

在编写过程中为了使教材内容适应我国高职高专教育的发展需要和高职高专医学专业的特点,在阐明基本理论、基本知识的基础上,以“必须、够用”为原则,以“应用”为宗旨,在编写中力求概念清晰、内容精炼、重点突出,机理阐述循序渐进,以掌握和熟悉内容为主,充分考虑学生的接受能力。为使该教材更具科学性、系统性、先进性和适用性,在编写中注重基础医学与临床医学的有机联系,增加了知识链接、案例分析和助理执业医师考试要点等,使其在内容、体例上更具特色。

本教材共有 18 章内容,包括绪论、蛋白质的结构与功能、核酸的结构与功能、维生素、酶、生物氧化、糖代谢、脂类代谢、氨基酸代谢、核苷酸的代谢、基因信息传递与表达、基因表达调控与癌基因、基因工程和分子生物学常用技术、细胞信号转导、血液生物化学、肝的生物化学、水和电解质代谢、酸碱平衡。教材附有教学要求和教学大纲,每章后附有目标检测练习题。

在编写过程中,各位编者都付出了辛勤的劳动,同时也得到了商丘医学高等专科学校及各参编人员所在院校领导和同仁的大力支持,在此表示衷心感谢!

尽管编写人员尽了最大的努力,但由于编者水平有限,难免有疏漏、不当甚至有错误之处,恳请同行、专家、广大师生批评指正,以求不断改进。

编 者

2012 年 5 月

目 录

第1章 绪论	(1)	三、DNA 的功能	(20)
第1节 生物化学的发展简史	(1)	第3节 RNA 的分子结构与功能	(21)
第2节 当代生物化学研究的主要内容	(2)	一、信使 RNA	(21)
一、生物分子的结构与功能	(2)	二、转运 RNA	(21)
二、物质代谢与调节	(2)	三、核糖体 RNA	(22)
三、基因信息传递与调控	(2)	四、核内小 RNA 和核酶	(22)
第3节 生物化学与医学的关系	(2)	第4节 核酸的理化性质	(23)
第2章 蛋白质的结构与功能	(4)	一、核酸的一般性质	(23)
第1节 蛋白质的分子组成	(4)	二、核酸的紫外吸收性质	(23)
一、蛋白质的组成元素	(4)	三、核酸的变性和复性	(23)
二、蛋白质的基本组成单位——氨基 酸	(4)	第4章 维生素	(26)
三、氨基酸在蛋白质分子中的连接 方式	(6)	第1节 维生素概述	(26)
第2节 蛋白质的分子结构	(7)	一、维生素的概念	(26)
一、蛋白质的一级结构	(7)	二、维生素的分类	(26)
二、蛋白质的空间结构	(8)	三、维生素的缺乏原因	(26)
三、蛋白质的结构与功能的关系	(10)	第2节 脂溶性维生素	(27)
第3节 蛋白质的理化性质	(11)	一、维生素 A	(27)
一、蛋白质的两性解离和等电点	(11)	二、维生素 D	(27)
二、蛋白质的胶体性质	(12)	三、维生素 E	(28)
三、蛋白质的变性	(13)	四、维生素 K	(28)
四、蛋白质的沉淀	(13)	第3节 水溶性维生素	(28)
五、蛋白质的紫外吸收性质	(14)	一、维生素 B ₁	(28)
六、蛋白质的呈色反应	(14)	二、维生素 B ₂	(29)
第4节 蛋白质的分类	(14)	三、维生素 PP	(29)
一、按组成分类	(14)	四、维生素 B ₆	(30)
二、按分子形状分类	(14)	五、泛酸	(30)
三、按功能分类	(15)	六、生物素	(30)
第3章 核酸的结构与功能	(16)	七、叶酸	(30)
第1节 核酸的化学组成	(16)	八、维生素 B ₁₂	(31)
一、核酸的组成元素和组成成分	(16)	九、维生素 C	(31)
二、核酸的基本组成单位——核苷 酸	(17)	第5章 酶	(34)
三、体内重要的核苷酸与功能	(18)	第1节 酶的概述	(34)
第2节 DNA 的分子结构与功能	(19)	一、酶的概念	(34)
一、DNA 的一级结构	(19)	二、酶促作用的特点	(34)
二、DNA 的空间结构	(19)	第2节 酶的结构与功能	(35)
		一、酶的分子组成	(35)
		二、酶的活性中心	(35)
		三、酶原及酶原激活	(36)

四、同工酶	(37)	一、糖异生途径	(61)
五、酶的作用机制	(37)	二、糖异生的生理意义	(62)
第3节 影响酶促反应速度的因素	(38)	第5节 血糖及血糖浓度的调节	(62)
一、酶浓度对酶促反应的影响	(38)	一、血糖	(62)
二、底物浓度对酶促反应的影响	(38)	二、血糖浓度的调节	(62)
三、温度对酶促反应的影响	(39)	三、糖代谢障碍	(63)
四、pH 对酶促反应的影响	(39)	第8章 脂类代谢	(65)
五、激活剂对酶促反应的影响	(39)	第1节 脂类代谢概述	(65)
六、抑制剂对酶促反应的影响	(40)	一、脂类的生理功能	(65)
第4节 酶的分类与命名	(41)	二、脂类的含量与分布	(66)
一、酶的分类	(41)	三、脂类的消化吸收	(66)
二、酶的命名	(42)	第2节 三酰甘油代谢	(66)
第5节 酶与医学的关系	(42)	一、三酰甘油的分解代谢	(66)
一、酶与疾病的发生	(42)	二、三酰甘油的合成代谢	(69)
二、酶与疾病的诊断	(42)	第3节 磷脂代谢	(71)
三、酶与疾病的治疗	(42)	一、磷脂的结构与分类	(71)
第6章 生物氧化	(44)	二、甘油磷脂的代谢	(72)
第1节 生物氧化概述	(44)	第4节 胆固醇代谢	(74)
一、生物氧化的方式和特点	(44)	一、胆固醇的合成代谢	(74)
二、参与生物氧化的酶类	(44)	二、胆固醇的酯化	(76)
三、生物氧化过程中 CO_2 的生成	(45)	三、胆固醇的转变与排泄	(76)
第2节 生成 ATP 的氧化体系	(45)	第5节 血脂与血浆脂蛋白	(77)
一、呼吸链	(45)	一、血脂	(77)
二、ATP 的生成	(47)	二、血脂的来源与去路	(77)
三、穿梭系统	(49)	三、血浆脂蛋白	(77)
四、能量的储存和利用	(50)	四、载脂蛋白	(79)
第3节 其他氧化体系	(51)	五、血浆脂蛋白的代谢	(79)
一、微粒体中的氧化体系	(51)	六、血浆脂蛋白代谢异常	(80)
二、过氧化物酶体氧化体系	(51)	第9章 氨基酸代谢	(82)
三、自由基与氧化物歧化酶	(52)	第1节 蛋白质的营养作用	(82)
第7章 糖代谢	(54)	一、蛋白质的生理功能	(82)
第1节 糖代谢概述	(54)	二、蛋白质的需要量	(82)
一、糖的生理功能	(54)	三、蛋白质营养价值	(83)
二、糖的消化吸收	(54)	四、蛋白质在肠中的腐败作用	(83)
三、糖代谢概况	(54)	第2节 氨基酸的一般代谢	(83)
第2节 糖的分解代谢	(55)	一、氨基酸的脱氨基作用	(84)
一、糖的无氧氧化	(55)	二、 α -酮酸的代谢	(86)
二、糖的有氧氧化	(57)	第3节 氨的代谢	(86)
三、磷酸戊糖途径	(59)	一、氨的来源	(86)
第3节 糖原的合成与分解	(60)	二、氨的转运	(86)
一、糖原的合成	(60)	三、氨的去路	(87)
二、糖原的分解	(61)	四、高血氨和氨中毒	(88)
第4节 糖异生作用	(61)	第4节 个别氨基酸的代谢	(88)

一、氨基酸的脱羧基作用	(88)	三、癌基因和抑癌基因与肿瘤的 关系	(129)
二、一碳单位的代谢	(90)	第 13 章 基因工程和分子生物学常用 技术	(131)
三、含硫氨基酸的代谢	(90)	第 1 节 基因工程与基因重组	(131)
四、芳香族氨基酸的代谢	(91)	一、基因工程的基本概念	(131)
五、支链氨基酸代谢	(93)	二、基因诊断与基因治疗	(133)
第 5 节 糖类、脂类、蛋白质三大物质代谢 间联系	(93)	第 2 节 分子生物学常用技术	(135)
一、糖与氨基酸间的代谢联系	(93)	一、核酸分子杂交技术	(135)
二、氨基酸与脂肪代谢间联系	(93)	二、聚合酶链反应	(136)
三、糖与脂肪代谢间联系	(94)	三、DNA 芯片技术	(137)
第 10 章 核苷酸代谢	(96)	第 14 章 细胞信号转导	(139)
第 1 节 核苷酸的合成代谢	(96)	第 1 节 信号分子和受体	(139)
一、嘌呤核苷酸的合成代谢	(96)	一、信号分子的种类与传递方式	(139)
二、嘌呤核苷酸的分解代谢	(99)	二、受体的种类和作用特点	(140)
三、脱氧核苷酸的生成	(100)	第 2 节 细胞信号转导的途径	(141)
四、嘌呤核苷酸抗代谢物	(100)	一、膜受体介导的信号传递途径	(142)
第 2 节 嘧啶核苷酸的代谢	(101)	二、胞内受体介导的信号传递途径	(144)
一、嘧啶核苷酸的合成代谢	(101)	三、细胞信号转导与医学	(144)
二、嘧啶核苷酸的分解代谢	(103)	第 15 章 血液生物化学	(146)
三、嘧啶核苷酸抗代谢物	(103)	第 1 节 血液的化学成分与生理功能	(146)
第 11 章 基因信息传递与表达	(105)	一、血液的化学成分	(146)
第 1 节 DNA 生物合成(复制)	(105)	二、血液的生理功能	(147)
一、DNA 复制的基本规律与体系	(105)	三、非蛋白含氮化合物	(147)
二、DNA 复制的过程	(108)	第 2 节 血浆蛋白	(148)
三、DNA 损伤与修复	(109)	一、血浆蛋白质的组成	(148)
四、反转录	(111)	二、血浆蛋白质的功能	(148)
第 2 节 RNA 生物合成(转录)	(112)	第 3 节 红细胞的代谢	(149)
一、转录的基本规律与体系	(113)	一、成熟红细胞的代谢特点	(150)
二、转录的过程	(114)	二、血红蛋白的生物合成	(151)
三、转录后的加工修饰	(116)	第 16 章 肝的生物化学	(154)
第 3 节 蛋白质的生物合成(翻译)	(118)	第 1 节 肝在物质代谢中的作用	(154)
一、蛋白质生物合成体系	(118)	一、肝在糖代谢中的作用	(154)
二、蛋白质生物合成的过程	(121)	二、肝在脂类代谢中的作用	(154)
三、蛋白质翻译后加工	(123)	三、肝在蛋白质代谢中的作用	(155)
四、蛋白质的生物合成与医学	(124)	四、肝在维生素代谢中的作用	(155)
第 12 章 基因表达调控与癌基因	(126)	五、肝在激素代谢中的作用	(156)
第 1 节 基因表达调控的概念和原理	(126)	第 2 节 肝的生物转化作用	(156)
一、基因表达的概念	(126)	一、生物转化的概念	(156)
二、原核生物基因表达调控	(126)	二、生物转化的反应类型	(156)
三、真核生物基因表达调控	(128)	三、生物转化的生物学意义	(158)
第 2 节 癌基因与抑癌基因	(128)	四、生物转化的特点	(159)
一、癌基因	(128)	五、影响生物转化作用的因素	(159)
二、抑癌基因	(129)		

第3节 胆汁酸代谢	(159)	三、血钙与血磷	(175)
一、胆汁酸的种类	(159)	四、钙磷与骨的关系	(176)
二、初级胆汁酸的生成	(160)	五、钙、磷代谢的调节	(176)
三、次级胆汁酸的生成及胆汁酸的肠肝 循环	(161)	第5节 微量元素	(177)
四、胆汁酸的生理功能	(162)	一、铁	(178)
第4节 胆色素代谢	(162)	二、锌	(178)
一、胆红素的来源与生成	(162)	三、铜	(179)
二、胆红素在血液中的运输	(163)	四、硒	(179)
三、胆红素在肝中的转变	(163)	五、锰	(180)
四、胆红素在肠道中的转变与胆素原的 肠肝循环	(164)	六、碘	(180)
五、血清胆红素与黄疸	(164)	七、氟	(180)
第17章 水和电解质代谢	(167)	八、钴、钼、钒、铬	(180)
第1节 体液	(167)	第18章 酸碱平衡	(182)
一、体液的含量与分布	(167)	第1节 体内酸碱物质的来源	(182)
二、体液的电解质组成	(168)	一、酸性物质的来源	(182)
三、体液的交换	(169)	二、碱性物质的来源	(183)
第2节 水代谢	(169)	第2节 酸碱平衡的调节	(183)
一、水的生理功能	(169)	一、血液的缓冲作用	(183)
二、水的来源与去路	(170)	二、肺对酸碱平衡的调节作用	(185)
第3节 电解质代谢	(171)	三、肾对酸碱平衡的调节作用	(185)
一、电解质的生理功能	(171)	四、其他组织细胞对酸碱平衡的调节 作用	(187)
二、钠和氯的代谢	(171)	第3节 酸碱平衡失调	(188)
三、钾的代谢	(172)	一、酸碱平衡失调的基本类型	(189)
四、水与无机盐代谢的调节	(173)	二、判断酸碱平衡的生化指标	(190)
第4节 钙、磷代谢	(173)	参考文献	(193)
一、钙磷的含量、分布与功能	(173)	生物化学(高专高职)教学基本要求	(194)
二、钙磷的吸收与排泄	(174)	目标检测选择题参考答案	(200)

第 1 章 绪 论

生物化学(biochemistry)是研究生物体内化学分子与化学反应的基础生命科学。它主要采用化学以及物理学的原理和方法,并融入生理学、细胞生物学、遗传学、免疫学等理论和技术,从分子水平探讨生命现象的本质。生物化学主要研究生物体分子结构与功能、物质代谢与调节以及遗传信息传递与调控规律。通常将核酸、蛋白质等生物大分子的结构、功能及其代谢调控等的研究,称为分子生物学(molecular biology)。分子生物学是生物化学的重要组成部分。分子生物学的飞速发展,为生物化学的发展注入了新的生机和活力,当今生物化学已为生命科学领域的重要前沿学科。

第 1 节 生物化学的发展简史

生物化学是一门既古老又年轻的学科,始于 18 世纪,于 20 世纪初作为一门独立学科发展起来,近 50 年来又有许多重大的进展和突破。

18 世纪中至 19 世纪末是生物化学的初级阶段,也称叙述生物化学阶段,主要研究生物体的化学组成。期间,较为系统地研究了糖类、脂类及氨基酸的性质;发现了核酸和酶;证实了肽键的形成等。

20 世纪初,生物化学蓬勃发展,进入动态生物化学阶段。在营养方面,发现了必需氨基酸、必需脂肪酸、多种维生素;在内分泌方面,发现了多种激素;在酶学方面,证实了酶的本质是蛋白质;在物质代谢方面,生物体内主要物质的代谢途径已基本确定,如脂肪酸 β -氧化、三羧酸循环和鸟氨酸循环学说等。

20 世纪后半叶开始,生物化学进入了分子生物学时期,发展突飞猛进。50 年代初期发现了蛋白质二级结构的 α -螺旋形式;完成了胰岛素的氨基酸全系列分析等。更具里程碑意义的是 J. D. Watson 和 F. H. Crick 于 1953 年提出了 DNA 双螺旋结构模型,为揭示遗传信息传递规律奠定了基础,是生物化学进入分子生物学阶段的重要标志。此后,提出了遗传信息传递中心法则,破译了 RNA 分子中的遗传密码等,这些成果深化了人们对核酸和蛋白质的关系及其在生命活动中的作用的认知。70 年代重组 DNA 技术的建立,不仅促进了基因表达调控机制的研究,而且使人们主动改造生物体成为可能。由此,相继获得了多种基因工程产品,大大推动了医药工业和农业的发展;转基因动植物和基因剔除也是重组 DNA 技术发展的结果;基因诊断与基因治疗则是重组 DNA 技术在医学领域应用的重要方面。80 年代,核酶的发现是对生物催化剂本质认识的新的补充。1985 年 PCR 技术的发明,使人们在体外高效扩增 DNA 成为可能。20 世纪末启动的人类基因组计划(human genome project, HGP),是人类生命科学领域的又一伟大创举,旨在确定人类基因组的全部序列。2001 年 2 月,人类基因组草图基本完成,在此基础上,对基因结构、功能及其调控的相关研究迅速崛起,这些研究成果必将不断加深人类对生命本质的认识,极大地推动医学的发展。

我国科学家对生物化学的发展做出了重大贡献。公元前 21 世纪,我国人民已能利用“曲”(酶)催化谷物淀粉发酵酿酒;公元前 12 世纪前,我们的祖先利用豆、谷、麦等为原料,制成酱、饴和醋,这已表明是酶学的萌芽时期。此外,汉代淮南王刘安制作豆腐的记载表明,当时在提取豆类蛋白质方面已经应用了近代生物化学及胶体化学的方法。公元 7 世纪,孙思邈用富含维生素 A 的猪肝治疗雀目(夜盲症)。所有这些都对早期生物化学的发展做出了重要贡献。近代生物化学发展时期,我国生物化学家吴宪在血液分析方面,创立了血滤液制备及血糖测定方法,在蛋白质研究中提出了蛋白质变性学说。1965 年,我国首先采用人工方法合成了具有生物活性的蛋白质——结晶牛胰岛素;1981 年,又首次成功地合成了酵母

丙氨酰-tRNA。此外,在蛋白质结构、酶学、生物膜的结构及功能方面,我国都取得了举世瞩目的成就。近年来,我国在基因工程、蛋白质工程、人类基因组计划以及新基因的克隆与功能研究等方面均取得了重要成果,我国生物化学的研究正朝着国际先进水平迈进。

第2节 当代生物化学研究的主要内容

生物化学的研究内容十分广泛,当代生物化学的研究主要集中在以下几个方面。

一、生物分子的结构与功能

生物个体是由成千上万种化学物质所组成,包括无机物、有机小分子和生物大分子。通常将分子量大于 10^4 的生物分子称为生物大分子,蛋白质、核酸、多糖、蛋白聚糖和复合脂类等都属于体内重要的生物大分子。这些生物大分子种类繁多,结构复杂,都是由基本结构单位按一定顺序和方式连接而成的多聚体。生物大分子的重要特征之一是具有信息功能,故又称为生物信息分子。

结构是功能的基础,而功能则是结构的体现。对生物大分子的研究,除了确定其一级结构外,更重要的是研究其空间结构及其与功能的关系。此外,生物大分子还可通过分子之间的相互识别和相互作用来实现其功能。例如,核酸、蛋白质自身之间、蛋白质与核酸之间的相互作用在基因表达的调控中发挥着重要的作用。因此,分子结构、分子识别和分子间的相互作用是目前生物化学研究的热点之一。

二、物质代谢与调节

生物体的基本特征是新陈代谢,即机体与外环境不断进行物质交换以维持其内环境的相对稳定。正常的物质代谢是正常生命过程的必要条件,物质代谢出现紊乱可引起疾病。物质代谢主要包括糖、脂类、蛋白质、无机盐等代谢,除此之外,其他小分子物质也在不断交换之中。

体内各种物质代谢途径之间存在着密切而复杂的关系。物质代谢中的绝大部分化学反应由酶来催化,酶结构和酶含量的变化对物质代谢的调节起着重要作用。此外,细胞信息传递参与多种物质代谢及生命过程的调节,细胞信息传递的机制及网络也是近代生物化学研究的重要课题。

三、基因信息传递与调控

基因即 DNA 分子的功能片段,是遗传的主要物质基础。基因信息传递涉及遗传、变异、分化、生长等生命过程,也与遗传性疾病、代谢异常性疾病、心血管病、恶性肿瘤、免疫缺陷性疾病等多种疾病的发病机制有关。因此,基因信息传递的研究在生命科学特别是医学研究中的作用越来越重要。随着基因工程技术的发展,许多基因工程产品将应用于人类疾病的诊断和治疗。基因分子生物学除进一步研究 DNA 的结构与功能外,更重要的是研究 DNA 复制、RNA 转录、蛋白质翻译等基因信息传递过程的机制及基因表达时调控的规律。尤其是近年来, DNA 重组、转基因、基因剔除、新基因克隆、人类基因组计划及功能基因组计划等研究,将大大推动这一领域的研究进程。

第3节 生物化学与医学的关系

生物化学是生命科学中进展迅速的基础医学学科,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。在基础医学中,产生了许多新兴的交叉学科,如分子遗传学、分子病理学、分子免疫学和分子药理学等,生物化学已成为医学各学科间相互联系的语言。

随着近代医学的发展,越来越多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病机制,也已成为当代医学研究的共同目标。近年来,对严重危害人类健康的恶性肿瘤、心血管疾病、免疫疾病、神经系统疾病等发病机制进行了分子水平的研究,尤其是对疾病相关基因克

隆、基因诊断和基因治疗方面的研究都取得了丰硕成果。相信随着生物化学与分子生物学的快速发展,将会给临床医学的诊断和治疗带来全新的理念。

生物化学作为一门基础医学的必修课程,讲述正常人体的生物化学以及疾病过程中的生物化学相关问题。各种疾病发病机制的阐明,诊断及治疗方案,预防措施的实施,无不与生物化学的理论和技術相关,如维生素缺乏与夜盲症和佝偻病,糖类代谢紊乱与糖尿病,脂代谢紊乱与动脉粥样硬化,氮代谢异常与肝性脑病,胆色素代谢异常与黄疸等。通过测定血清酶及同工酶谱,分析血液化学成分,提高了疾病的诊断水平;体液中各种酶类、无机盐类及有机化合物等的检测,早已成为疾病诊断的常规指标。

因此,学习和掌握生物化学的基本理论、基本知识和基本技能将为进一步学习基础医学其他课程和临床医学打下坚实的基础。

(田 华)

第2章 蛋白质的结构与功能

学习目标

1. 掌握蛋白质的元素组成、基本组成单位及其结构特征、蛋白质变性及应用。
2. 掌握蛋白质分子的1~4级结构及其之间的关系,维持和稳定各级结构的作用力。
3. 熟悉蛋白质的结构与功能的关系。
4. 了解氨基酸、蛋白质的理化性质、分类概况。

蛋白质(protein)是组成生命体的最重要物质,是各种组织器官的主要成分,是遗传信息的执行者。蛋白质与所有的生命活动都有密切联系。例如,机体中催化一系列化学反应的酶是蛋白质,生物膜的主要组分是磷脂和蛋白质,物质转运时需要载体蛋白,调节物质代谢的激素有许多也是蛋白质,还有肌肉的舒缩、血液的凝固、免疫、组织修复以及生长、繁殖等。可见,蛋白质是生命的物质基础,没有蛋白质就没有生命。

生物体内蛋白质种类繁多,单细胞的大肠杆菌含有3000多种,而人体达100 000多种。蛋白质的结构不同、功能各异,其结构的多样性决定其众多的生物学活性,所以只有先深入了解蛋白质结构,才能更透彻地了解蛋白质的功能及其在生命活动中的作用。

第1节 蛋白质的分子组成

一、蛋白质的组成元素

蛋白质的元素组成为碳(50%~55%)、氢(6%~7%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%)、硫(0~4%),除此之外,有的蛋白质还含有磷或者铁、铜、锌、锰、钴、钼等金属元素,个别蛋白质还含有碘元素。

各种蛋白质的含氮量很接近,平均为16%。体内组织的主要含氮物质是蛋白质,所以只要测定生物样品中氮的含量,就可以按下式推算出蛋白质的大致含量。

$$\text{样品中蛋白质含量(g\%)} = \text{样品的含氮量(g/g)} \times 6.25 \times 100$$

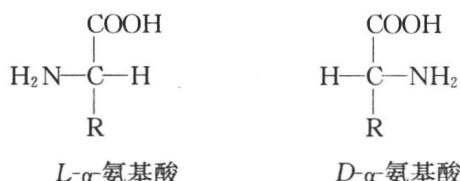
【考点】蛋白质的元素组成

二、蛋白质的基本组成单位——氨基酸

蛋白质可以受酸、碱或蛋白酶的作用而水解产生小分子的游离的氨基酸(amino acid)。存在于自然界中的氨基酸有300多种,但构成人体组织蛋白质的天然氨基酸只有20种。

(一) 氨基酸的结构特点

(1) 组成天然蛋白质的氨基酸的氨基($-\text{NH}_2$)或亚氨基($-\text{NH}-$)均连接在 α -碳原子上,因此被称为 α -氨基酸,其结构通式如下:



其中,R 代表侧链,各种氨基酸的差别就在于侧链的不同。

(2) 氨基酸存在 *L*-型和 *D*-型两种立体构型,组成天然蛋白质的氨基酸都是 *L*-型的。

考点:氨基酸的结构特点

(二) 氨基酸的分类

组成蛋白质的 20 种氨基酸的侧链 R 在决定蛋白质性质、结构和功能上有重要作用。按 R 基团的结构和理化性质的不同,我们将组成人体蛋白质的 20 种氨基酸分为 5 类:非极性脂肪族氨基酸、极性中性氨基酸、芳香族氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸(表 2-1)。

表 2-1 组成蛋白质的 20 种编码氨基酸

中文名	英文名	三字符	结构式	等电点
1. 非极性脂肪族氨基酸				
甘氨酸	glycine	Gly	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	5.97
丙氨酸	alanine	Ala	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	6.00
缬氨酸	valine	Val	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad +\text{NH}_3 \end{array}$	5.96
亮氨酸	leucine	Leu	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad +\text{NH}_3 \end{array}$	5.98
异亮氨酸	isoleucine	Ile	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad +\text{NH}_3 \end{array}$	6.02
脯氨酸	proline	Pro	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ {}^2\text{HC} \quad \text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ {}^2\text{HC} \quad +\text{NH}_2 \end{array}$	6.30
2. 极性中性氨基酸				
丝氨酸	serine	Ser	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	5.68
半胱氨酸	cysteine	Cys	$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	5.07
蛋氨酸	methionine	Met	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	5.74
天冬酰胺	asparagine	Asn	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad +\text{NH}_3 \end{array}$	5.41
谷氨酰胺	glutamine	Gln	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \quad +\text{NH}_3 \end{array}$	5.65
苏氨酸	threonine	Thr	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	5.60
3. 芳香族氨基酸				
苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ +\text{NH}_3 \end{array}$	5.48

形成的肽叫三肽,以此类推。一般将十肽以下者统称为寡肽,十肽以上者称为多肽或多肽链。组成多肽链的氨基酸在相互结合时因脱水缩合而基团不全,称为氨基酸残基。

在多肽链中,肽链的一端保留着一个α-氨基,另一端保留一个α-羧基。带α-氨基的末端称氨基末端(或N端);带α-羧基的末端称羧基末端(或C端)。N端写在左侧,用“H—”表示,C端写在右侧用“—OH”表示。从左至右依次将氨基酸的中文或英文缩写符号列出,如:

H—甘—丙—谷—亮—丙—甘—缬……组—异—丝—蛋—OH

氨基酸的命名也是从N端指向C端,肽的命名方法为××酰××酰……××酸。例如,丙氨酸和甘氨酸脱水形成的二肽称丙氨酰甘氨酸。

考点:肽键与肽

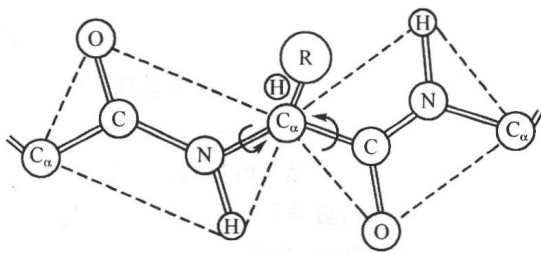
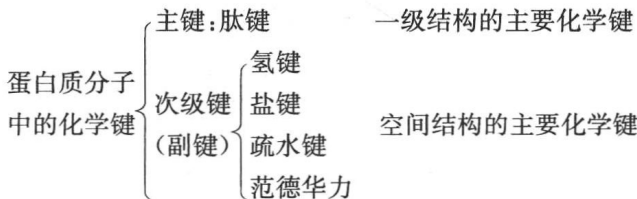


图 2-2 肽键平面

第2节 蛋白质的分子结构

蛋白质是由多肽链构成的生物大分子,具有三维空间结构,每种蛋白质都有特定的结构并执行独特而复杂的生物学功能。蛋白质结构与功能之间的关系非常密切。在蛋白质研究中,一般将蛋白质分子分为一、二、三、四级结构,其中一级结构又被称为基本结构,后三者被统称为空间结构。在蛋白质分子中肽键称为主键,相对于肽键,其他化学键都称为次级键。肽键是维持蛋白质一级结构的主要化学键,次级键主要维持蛋白质的空间结构。



一、蛋白质的一级结构

蛋白质的一级结构就是蛋白质多肽链中氨基酸的排列顺序,也是蛋白质最基本的结构。维持蛋白质一级结构的主要化学键是肽键,有些蛋白质还包括二硫键。

考点:蛋白质的一级结构及其维持稳定的作用力

胰岛素是世界上第一个被确定一级结构的蛋白质,由A、B两条多肽链组成,共有51个氨基酸残基(图2-3)。

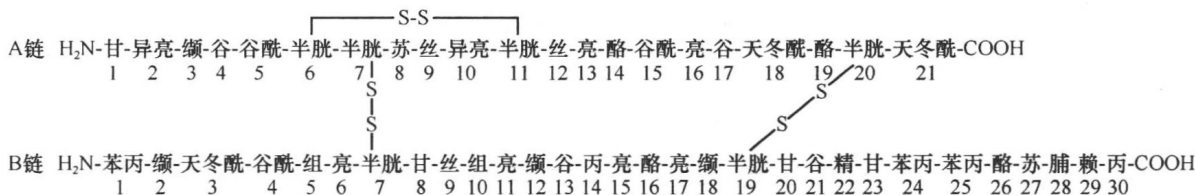


图 2-3 牛胰岛素的一级结构

在牛胰岛素的分子中共有3个二硫键,1个位于A链内,2个位于A、B链之间,它们都是由两个半胱氨酸残基的巯基脱氢形成的。

体内蛋白质的种类繁多,一级结构各不相同。当组成蛋白质的20种氨基酸按照不同的序列关系组合时,就可以形成多种多样的一级结构,进一步形成不同的空间结构,最终形成纷繁复杂的具有不同生物学活性的蛋白质分子,完成各种生理功能。

链接 >>>

胰岛素的发现和应用

胰岛素于 1921 年由加拿大人班廷 (Banting) 和贝斯特 (Best) 首先发现, 1922 年开始用于临床, 使过去不治的糖尿病患者得到救治。

1953 年, 英国桑格 (F. Sanger) 小组测定了牛胰岛素的全部氨基酸序列, 包括了对二硫键的位置测定, 开辟了人类认识蛋白质分子化学结构的道路, 同时也为揭示和治疗某些疾病奠定了基础。此研究在生命科学中的重要性也使桑格荣获 1958 年诺贝尔奖。

1965 年 9 月 17 日, 中国科学家人工合成了具有全部生物活性的结晶牛胰岛素, 它是第一个在实验室中用人工方法合成的蛋白质。

二、蛋白质的空间结构

蛋白质分子的多肽链在三维空间中并非呈线性伸展, 而是折叠和盘曲构成特有的比较稳定的空间结构。

(一) 蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构是指多肽链中主链盘曲折叠形成的空间结构, 不涉及侧链部分的构象。二级结构的主要形式有 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角和无规则卷曲。

1. α -螺旋 Pauling 等对 α -角蛋白进行了 X 线衍射分析, 推测蛋白质分子中有重复性结构, 并认为这种重复性结构为 α -螺旋 (α -helix) (图 2-4A)。

α -螺旋的结构特点如下: ①多肽链主链以肽键平面为单位, α -碳原子为转折点, 按顺时针方向盘曲形成右手螺旋; ②螺旋中每 3.6 个氨基酸残基上升一圈, 螺距为 0.54nm; ③相邻两圈螺旋之间借肽键中 C=O 中的 O 和第 4 个肽键的 N—H 形成许多链内氢键, 这是稳定 α -螺旋的主要化学键; ④肽链中氨基酸侧链 R 基团分布在螺旋外侧, 其形状、大小及电荷影响螺旋的形成。

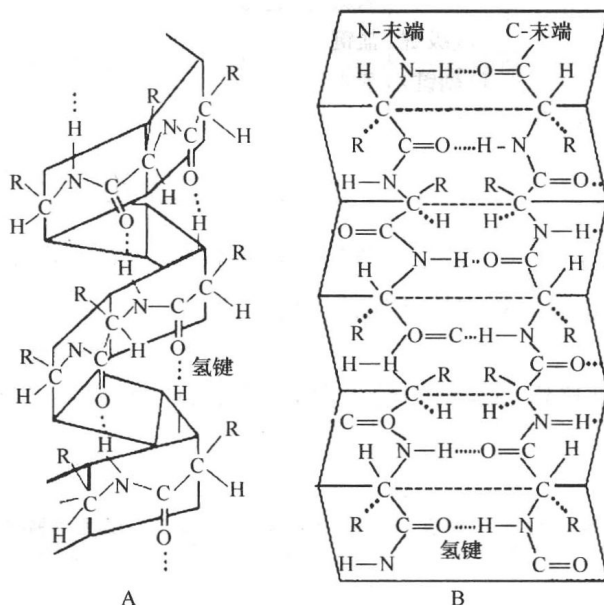


图 2-4 蛋白质分子的 α -螺旋(A)和 β -折叠(B)

肌红蛋白和血红蛋白分子中有许多肽段为 α -螺旋结构, 毛发的角蛋白、肌肉的肌球蛋白以及血凝块中的纤维蛋白, 这些蛋白质的多肽链几乎全都卷曲成 α -螺旋, 这使其具有一定的机械强度和弹性。

2. β -折叠 多肽链主链以肽键平面为单位, 折叠成锯齿状结构称为 β -折叠 (β -pleated sheet) (图 2-4B)。若干个 β -折叠结构平行排布并以氢键相连, 则形成片层结构。若 β -折叠走向相同, 即 N 端、C 端方向一致称为顺向平行 β -折叠, 反之称为反向平行 β -折叠。从能量角度看, 反向平行更为稳定。

β -折叠结构相当伸展, 肽键平面之间折叠成锯齿状, 氨基酸残基的 R 侧链伸出在锯齿的上方或下方。维持 β -折叠构象稳定的化学键是两条以上肽链或一条肽链的多个肽段间的 C=O 中的 O 和 N—H 形成

许多氢键。蚕丝蛋白几乎都是β-折叠结构,许多蛋白质既有α-螺旋结构又有β-折叠结构。

3. β转角 蛋白质分子中,肽链经常会出现180°的回折,在这种回折角处的构象就是β转角(β-turn)。β转角中,第1个氨基酸残基的羰基O与第4个氨基酸残基的亚氨基的H形成氢键,从而使结构稳定。

4. 无规则卷曲 部分肽链的构象没有规律性,肽链中肽键平面排列不规则,属于松散的无规则卷曲(random coil)。

考点:蛋白质二级结构中α-螺旋的特点

在许多蛋白质分子中可发现有2~3个具有二级结构的肽段,在空间上相互靠近,形成具有特殊功能的空间结构,称模序(motif)。模序是具有特征性的氨基酸序列,能发挥特殊的功能。如锌指结构(zinc finger),形似手指,由1个α-螺旋和2个反向平行的β-折叠共三个肽段组成,可以结合锌离子,使模序中的α-螺旋更稳固,可以嵌入DNA大沟,所以具有该结构的蛋白质都能与DNA或RNA结合(图2-5)。

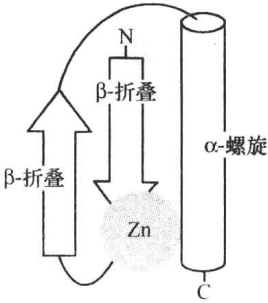


图 2-5 锌指结构

(二) 蛋白质的三级结构

蛋白质的整条多肽链中全部氨基酸残基的相对空间位置,称为蛋白质的三级结构,也就是蛋白质分子在二级结构基础上进一步盘曲折叠形成的构象。形成和稳定蛋白质三级结构的化学键主要靠次级键,包括氢键、疏水键、盐键(离子键)、范德华(Van der Waals)力以及二硫键等。这些次级键可存在于一级结构序号相隔很远的氨基酸残基的R基团之间,所以蛋白质的三级结构主要指氨基酸残基的侧链间的结合(图2-6)。只有一条多肽链的蛋白质的最高级空间结构是三级结构。

由一条多肽链形成的蛋白质只有具备三级结构时,才有生物学功能。肌红蛋白就是存在于红色肌肉组织中的具有三级结构的蛋白质。

多肽链经过如此盘曲后,可形成一些能发挥生物学功能的特定区域。在较大的蛋白质分子中,三级结构常可以折叠成多个相对独立的区域,每个区域具有不同的生物学功能,称为结构域(domain)。大多数结构域含有连续的100~200个氨基酸残基。如纤连蛋白,由两条多肽链组成,共6个结构域,这些结构域可分别与细胞、胶原、DNA、肝素等结合。

(三) 蛋白质的四级结构

两条或两条以上具有独立结构的多肽链,通过非共价键相互组合而形成的空间结构称为蛋白质的四级结构。其中每个具有独立三级结构的多肽链单位称为亚基(图2-7)。

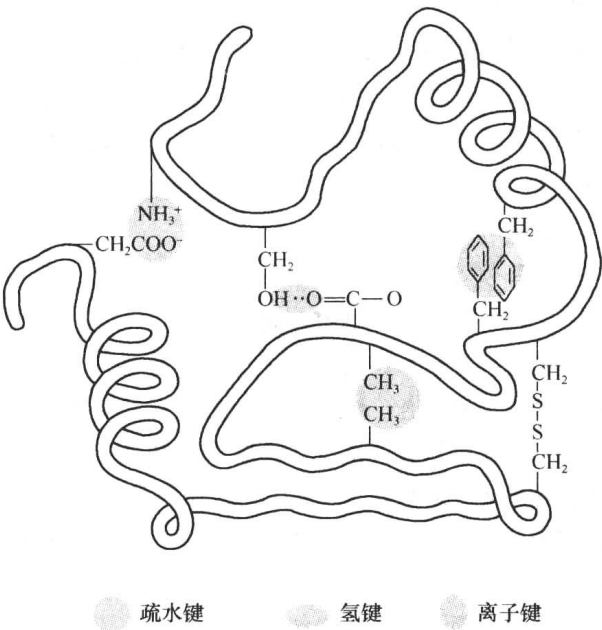


图 2-6 蛋白质三级结构中的次级键

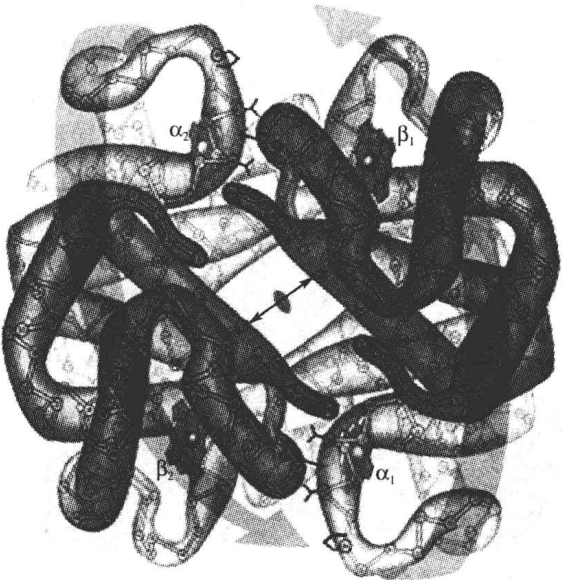


图 2-7 蛋白质的四级结构——血红蛋白的四个亚基示意图