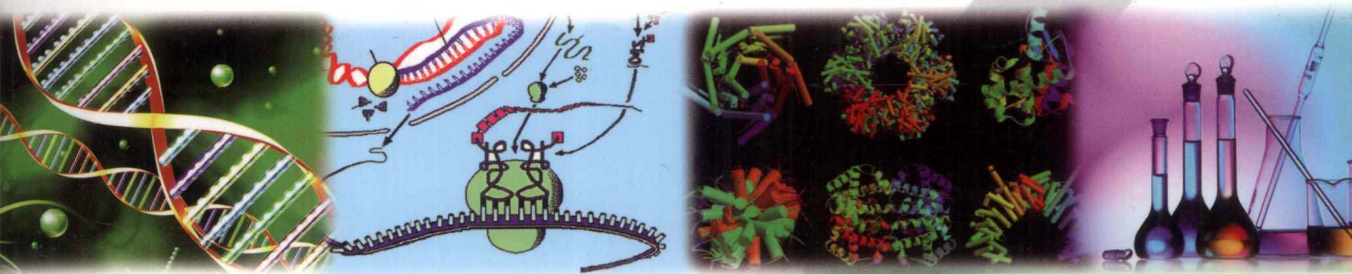


普通高等教育精品课程教材

医学生物化学

主编 万福生 揭克敏



科学出版社

www.sciencep.com

普通高等教育精品课程教材

医学生物化学

主 编 万福生 揭克敏
副 主 编 黄春洪 朱伟锋 殷嫦嫦
编 者 (按姓氏笔画排序)

万福生	南昌大学医学院	殷嫦嫦	九江学院医学院
朱伟锋	南昌大学医学院	涂 硕	南昌大学医学院
刘丽乔	南昌大学医学院	黄春洪	南昌大学医学院
刘卓琦	南昌大学医学院	曹 俊	九江学院医学院
许春鹃	赣南医学院	揭克敏	南昌大学医学院
范启兰	赣南医学院	熊向阳	南昌大学医学院
罗达亚	南昌大学医学院	滕帼英	江西医学院上饶分院
郑里翔	江西中医学院	潘泽政	南昌大学医学院
胡晓鹃	南昌大学医学院		

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

本教材分为四篇:生物分子的结构与功能;物质代谢及其调控;遗传信息的传递;专题篇。在生物分子的结构与功能中增加了激素;在专题篇中增加了神经生物化学。我们尝试将生物化学与医学联系起来,在教材中每章编写了临床案例。案例结合每一章生物化学的知识解释发病机制和治疗药物的作用机制。例如,在介绍糖代谢中结合糖尿病的发病机制;介绍激素中结合胰岛素降血糖的机制。临床相关的引导讨论让生物化学的学习对医学生更有意义,使学生兴趣更高,目的更明确,学习效果更好。

教材的适应对象主要是5年制医学本科生,以临床医学专业为主,兼顾基础医学、预防医学、检验、麻醉、口腔、影像、药学、护理等专业的需求。本教材的内容可以满足教育部制定的医学本科生教学基本要求、执业医师资格考试和医学硕士研究生入学考试的需求。

图书在版编目(CIP)数据

医学生物化学 / 万福生,揭克敏主编. —北京:科学出版社,2010

(普通高等教育精品课程教材)

ISBN 978-7-03-026957-7

I. 医… II. ①万… ②揭… III. 医用化学:生物化学—高等学校—教材 IV. Q5

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第040106号

策划编辑:胡治国 / 责任编辑:胡治国 / 责任校对:陈丽珠

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

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>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年3月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年3月第一次印刷 印张:32

印数:1—4 000 字数:768 000

定价:49.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前言

2006年南昌大学生物化学课程被江西省评选为省级精品课程。为了更好地建设这门课,我们总结多年的教学经验,根据自己的特色编写了《医学生物化学》。

大部分医学生感到生物化学是一门令人头痛的学科,让他们理解生物化学和生理现象、疾病的关联等是一个困难的过程,这种状况部分原因是由于生物化学教学的方法。生物化学学家往往对疾病了解甚少,而临床医生对生物化学知之不多。我们尝试将生物化学与医学联系起来,在教材中每章编写了临床案例。案例结合每一章生物化学的知识解释发病机制和治疗药物的作用机制。例如,在介绍糖代谢中结合糖尿病的发病机制;介绍激素中结合胰岛素降血糖的机制。临床相关的引导讨论让生物化学的学习对医学生更有意义,使学生兴趣更高,目的更明确,学习效果更好。

本教材由十几位来自江西省内各大医学院校的资深教师编写,他们身在教学一线,对教学有自己独特的见解和教学方法。为了使教材更加系统、实用,在参考了多本国内外相关教材的基础上,本教材分为四篇:生物分子的结构与功能;物质代谢及其调控;遗传信息的传递;专题篇。在生物分子的结构与功能中增加了激素;在专题篇中增加了神经生物化学。

教材的适应对象主要是5年制医学本科生,以临床医学专业为主,兼顾基础医学、预防医学、检验、麻醉、口腔、影像、药学、护理等专业的需求。本教材的内容可以满足教育部制定的医学本科生教学基本要求、执业医师资格考试和医学硕士研究生入学考试的需求。

由于生物化学发展迅速,内容涉及面广,尽管编写人员尽力尽责,鉴于知识水平有限,本书定有许多不足之处,敬请使用本教材的同行、同学给予批评指正,以便再版时修订。

揭克敏 万福生

2009年12月20日

目 录

第一篇 生物分子的结构与功能

前言		第4章 酶	(58)
第1章 绪论	(1)	第一节 概述	(58)
第一节 生物化学发展简史	(2)	第二节 酶的分子结构与功能	(60)
第二节 生物化学的主要研究内容	(6)	第三节 酶促反应的特点与机制	(62)
第三节 生物化学与医学的关系	(8)	第四节 酶促反应的动力学	(65)
第2章 蛋白质的结构与功能	(9)	第五节 酶的调节	(76)
第一节 蛋白质的分子组成	(9)	第六节 核酶与脱氧核酶	(81)
第二节 蛋白质的分子结构	(15)	第七节 酶与医学的关系	(82)
第三节 蛋白质的结构与功能的关系	(20)	第5章 激素	(87)
第四节 蛋白质的理化性质及其分离纯化	(26)	第一节 概述	(87)
第五节 蛋白质的分类	(34)	第二节 肾上腺皮质激素	(95)
第3章 维生素与微量元素	(36)	第三节 肾上腺髓质激素	(97)
第一节 维生素	(36)	第四节 胰岛素	(98)
第二节 微量元素	(50)	第五节 甲状腺激素	(100)
		第六节 性激素	(101)
		第七节 下丘脑与垂体激素	(103)
		第八节 其他激素	(107)

第二篇 物质代谢及其调控

第6章 糖代谢	(111)	第二节 线粒体氧化体系	(154)
第一节 糖类概述	(111)	第三节 非线粒体氧化体系	(168)
第二节 糖代谢概况及血糖的来源与去路	(113)	第8章 脂类代谢	(171)
第三节 糖的消化与吸收	(114)	第一节 概述	(171)
第四节 糖的分解产能过程	(115)	第二节 血脂与血浆脂蛋白代谢	(174)
第五节 磷酸戊糖途径	(129)	第三节 甘油三酯代谢	(182)
第六节 糖原的合成与分解	(133)	第四节 胆固醇的代谢	(199)
第七节 糖异生	(139)	第五节 磷脂的代谢	(203)
第八节 血糖水平的调节与异常	(145)	第9章 氨基酸代谢	(211)
第7章 生物氧化	(151)	第一节 蛋白质的营养作用	(211)
第一节 概述	(151)	第二节 蛋白质的消化、吸收与腐败	(212)

第三节 氨基酸的一般代谢····· (216)	第 11 章 核酸的结构、功能与核苷酸代谢····· (260)
第四节 氨的代谢····· (222)	第一节 核酸的化学组成及一级结构····· (260)
第五节 个别氨基酸的代谢····· (230)	第二节 DNA 的结构与功能····· (264)
第 10 章 物质代谢的联系与调节····· (243)	第三节 RNA 的结构与功能····· (269)
第一节 物质代谢的特点····· (243)	第四节 核酸的理化性质、变性和复性及其应用····· (275)
第二节 物质代谢的相互联系····· (245)	第五节 核苷酸代谢····· (277)
第三节 某些组织、器官的代谢特点及联系····· (247)	
第四节 代谢调节····· (250)	
第三篇 遗传信息的传递	
第 12 章 DNA 的生物合成(复制)····· (290)	第一节 蛋白质合成体系····· (337)
第一节 复制的基本规律····· (291)	第二节 蛋白质的生物合成过程····· (342)
第二节 DNA 复制的酶学和拓扑学变化····· (294)	第三节 翻译后加工及蛋白质输送····· (349)
第三节 DNA 生物合成····· (303)	第四节 蛋白质合成与医学····· (352)
第四节 逆转录和其他复制方式····· (307)	第 15 章 基因表达调控····· (359)
第五节 DNA 损伤(突变)与修复····· (310)	第一节 概述····· (359)
第 13 章 RNA 的生物合成(转录)····· (318)	第二节 原核生物基因表达调控····· (364)
第一节 转录体系····· (318)	第三节 真核生物基因表达调控····· (372)
第二节 转录过程····· (324)	第 16 章 DNA 重组与基因工程····· (388)
第三节 转录后的加工过程····· (325)	第一节 DNA 的重组····· (388)
第四节 核酶····· (334)	第二节 基因工程····· (394)
第五节 RNA 的复制····· (335)	第三节 重组 DNA 技术与医学的关系····· (408)
第 14 章 蛋白质的生物合成(翻译)····· (337)	
第四篇 专 题 篇	
第 17 章 肝的生物化学····· (416)	第二节 中枢神经系统的生物化学基础····· (456)
第一节 肝在物质代谢中的作用····· (417)	第三节 脑代谢的特点····· (459)
第二节 肝的生物转化作用····· (420)	第四节 精神和精神病相关的神经递质····· (464)
第三节 胆汁与胆汁酸的代谢····· (427)	第五节 中枢神经与精神活动的生物化学基础····· (470)
第四节 胆色素的代谢与黄疸····· (432)	第六节 精神病的生物化学机制····· (474)
第 18 章 血液生物化学····· (442)	第七节 精神病的生物化学检查····· (475)
第一节 血浆蛋白质····· (442)	
第二节 红细胞代谢····· (447)	
第 19 章 神经和精神病的生物化学····· (455)	
第一节 概述····· (455)	
中英名词对照索引····· (486)	
英中名词对照索引····· (496)	
彩图(见封三)	

第一篇

生物分子的结构与功能

第 1 章 绪 论

把生命理解成化学

本文是诺贝尔奖获得者 Kornberg 教授 1982 年 10 月 12 日在美国哈佛大学医学院建校 200 周年纪念会上的演讲节选。

……今天的情况则在根本上发生了改变,多种医学中的基础学科汇流在一起形成了一个单一的学科,以至于所有有关学科中的研究和教学都变得无法分割,甚至无法分辨了。这种汇集的最引人注目的例子就是基因工程。它把生物化学、遗传学、微生物学和生理学集为一体。这一新兴的基因化学的价值是如此巨大,实在无愧为人们赋予它的“革命性进步”的称号……

……当前这一基础医学学科的汇集之所以出现,最主要是因为它们具有共同的语言,这就是化学语言。这些学科中最具有描述性的解剖学和最抽象的遗传学,现在都表达成化学。我们现在所看到的和研究的解剖学是一幅包括了中等大小的分子、大分子的聚集体直至细胞器和组织的渐进图。正是这些大大小小的分子组成了有功能的生物体。遗传学的变化甚至更大。当遗传现象是否由已知的物理学原理操纵的这一命题作为正式的问题提出来时,也只不过是四十年前的事情。而今天我们则以一目了然的化学表达法来了解和研究基因、遗传现象和进化问题。染色体和基因可被分析了、合成了、重新安排了,新的物种也可随心所欲地创造出来了。一旦对染色体的结构与功能有了更深刻的认识,由此产生的对医学和工业的影响将会远远超过我们从现在用的基因方法大量生产稀有的激素、疫苗、干扰素和酶的成功所能得到的想象。……

……因而归根到底,现今分子生物学的成就仍属化学。大多数的分子生物学家操作着这种特殊形式的化学而没有认识到它就是化学。……

……总之,我们的目的要以合理的表达法来尽可能多地理解生命现象,而生命的许多方面都可用化学语言来表达。这是一个真正的世界语,它是连接物理学与生物学、天文学与地学、医学与农学的纽带。化学语言极为丰富多彩,它能产生出最美的图画。我们应该传授和运用化学语言,来替我们自己、我们的环境和我们的社会表达出最直观的描述。这就是我们眼前的、未来的基因,也是哈佛医学院的近三个世纪的繁荣昌盛的基石。……

生物化学(biochemistry)是研究活细胞和生物体内的化学分子及其化学反应的一门学科,即研究生物体的物质组成与结构,物质在体内发生的化学变化以及这些变化与生命活动之间的关系。其研究手段和方法与其他学科有着广泛的联系。早期主要有化学、物理、数学,发展中有生理学、细胞生物学、遗传学、免疫学等,近年主要有生物信息学的理论和技术的应用。随着生命科学的研究和发展,人们已经充分认识到蛋白质和核酸两大类分子的结构和功能与生命活动关系密切。20 世纪 50 年代以后,蛋白质和核酸的分子结构及其运动规律的研究充分揭示了生命本质的有序性和一致性,并且这些理论和技术的应用,已经深深影响和改变了人类的观念和生活。这一时期后,生物化学中蛋白质和核酸两大类分子的研究发展成为分子生物学。从广义来讲,分子生物学是生物化学的发展和延续,也是生物化学的重要组成部分,其飞速的发展,给生物化学注入了生机与活力。生物化学根据研究的对象不同,可分为动物生化、植物生化、微生物生化、昆虫生化等。研究对象如是生物体的不同组织或机能,则可分为肌肉生化、神经生化、免疫生化、生物力能学等。因研究的物质不同,又可分为蛋白质化学、核酸化学、酶学等分支。如果按应用领域不同可分为医学生化、农业生化、工业生化、营养生化等。

第一节 生物化学发展简史

生物化学是一门古老又年轻的学科,18 世纪初就有“生物化学”名称,近 50 年学科的研究发展又使其成为当今生命科学领域发展最快的学科之一。生物化学的发展历程比较公认的是分为三个阶段:初期、蓬勃发展期和分子生物学时期。

生物化学发展初期是 20 世纪以前。这个时期的主要事件有:

1773:Hilaire Rouelle 发现尿素

1780:法国 Antoine Lavoisier 指出呼吸即氧化作用

1810:指出发酵的重反应

1828:德国 Frederick Wohler 完成由氰酸铵合成尿素

1836:明确催化剂的概念

1842:德国 Justus von Liebig 提出新陈代谢学说

1847:完成淀粉酶的分解作用,将淀粉变成麦芽糖

1849:法国 Bernard 提出胰酶的名词

1857:提出发酵的“活力论”

1862:指出淀粉为光合作用的产物

1864:德国 Ernst Hoppe-Seyler 首创 Biochemie 即英文 Biochemistry 名词

第一次分离和结晶了血红蛋白和制备了纯卵磷脂

1869:Miescher 发现核酸

1886:发现“组织血红素”,后来叫它为细胞色素

1890:结晶出第一个蛋白质:卵白蛋白

1894:Emil Fischer 首先提出酶的专一性及酶作用的“锁-钥”学说以说明酶的作用机制

1897:完成无细胞发酵作用

生物化学蓬勃发展期是 20 世纪以后,这个时期的生物化学主要是活细胞内生物分子的代谢及其调节的研究。主要事件有:

- 1902:表明蛋白质为多肽链
- 1903:分离出第一个激素:肾上腺素
- 1905:明确“激素”一词
- 1911:明确“维生素”一词
- 1912:指出生物氧化为脱氢作用
- 1913:提出酶动力学理论
- 1914:指出生物氧化由铁激活氧而来
- 1926:分离出第一个维生素:抗神经炎素(维生素 B₁)
- 1926:结晶出第一个酶:尿素酶
- 1929:发现“活性磷酸”:腺苷三磷酸
- 1929:鉴定出“呼吸酶类”为血红素化合物
- 1929—1934:分离出四种类固醇激素
- 1932:发现鸟氨酸循环
- 1935:分离出第一个结晶病毒:烟草花叶病毒
- 1936:指出维生素为辅酶的组成成分
- 1937:将柠檬酸循环模式化
- 1938:发现转氨基作用
- 1939:发现氧化磷酸化作用
- 1941:认为 ATP 的主要作用在于它是“高能化合物”
- 1944:酶的遗传
- 1944:DNA 是细菌的转化因子
- 1951:阐明活性乙酸
- 1952:提出蛋白质的螺旋模型
- 1953:阐明胰岛素的结构

20 世纪中叶至 21 世纪生物化学主要发展是步入了分子生物学时代。这个时期的研究领域主要是核酸结构的确立以及基因结构与功能的关系;生物学中心法则提出和基因表达与调控;基因克隆与基因操作;基因组学、蛋白质组学等组学的提出和研究等。近 50 年来,已有 30 多位生物化学家获得诺贝尔奖,由此看出生物化学与分子生物学的飞速发展。

2008 年 生理学或医学奖:德国 Harald zur Hausen 发现人类乳突淋巴瘤病毒(HPV)导致宫颈癌;法国 Françoise Barré-Sinoussi 和 Luc Montagnier 因发现人类免疫缺陷病毒(HIV)而获奖。

化学奖:美国下村修、Martin Chalfie 和钱永健发现并发展了绿色荧光蛋白(GFP)而获奖。

2007 年 生理学或医学奖:美国 Mario R. Capecchi;英国 Martin J. Evans;美国 Oliver Smithies 在 DNA 重组和胚胎干细胞研究等领域有重大发现而使基因靶向技术诞生。基因靶向技术通常用来使某个基因失活。这样的基因敲除实验可以证实基因在胚胎发育、成人生理、衰老和疾病中的作用。

2006 年 生理学或医学奖:美国 Andrew Z. Fire 和 Craig C. Mello 发现了 RNA 干扰引发的基因沉默机制。

- 化学奖:美国 Roger D. Kornberg 发现真核基因转录的分子机制。
- 2004 年 生理学或医学奖:美国 Richard Axel 和 Linda B. Buck 在气味受体和嗅觉系统组织方式研究中作出的贡献。
- 2002 年 生理学或医学奖:英国 Sydney Brenner 和 John E. Sulston;美国 H. Robert Horvitz 以表彰他们发现了在器官发育和“程序性细胞死亡”过程中的基因规则。
- 2001 年 生理学或医学奖:美国 Leland H. Hartwell;英国 Tim Hunt 和 Sir Paul M. Nurse 发现了“细胞周期的关键调节分子”。这一发现为研究治疗癌症的新方法开辟了途径。
- 2000 年 生理学或医学奖:瑞典 Arvid Carlsson;美国 Paul Greengard 及 Eric R. Kandel 在“神经系统信号传导”方面的重大发现。他们的发现对于理解大脑的正常工作原理,以及信号传导紊乱如何引发神经或精神疾病至关重要。借助于这三位科学家的发现导致了新药研究的重大进展。
- 1999 年 生理学或医学奖:美国 Günter Blobel 发现蛋白质具有控制其运输和定位的内在信号。
- 1998 年 生理学或医学奖:美国 Rolert F. Furchgott 和 Louis J. Ignarro;Ferid Murad 发现 NO(一氧化氮)是心血管系统的信号分子。
- 1997 年 生理学或医学奖:美国 Stanley B. Prusiner 发现感染性蛋白质颗粒 Prion(阮病毒)
化学奖:美国 Paul D. Boyer;英国 John E. Walker 阐明 ATP 酶促合成机制;
丹麦 Jens C. Skou 发现输送离子的 Na^+/K^+ -ATP 酶。
- 1996 年 生理学或医学奖:澳大利亚 Peter C. Doherty 和瑞士 Rolf M. Zinkernagel 发现 T 细胞表面的 MHC 分子。
- 1995 年 生理学或医学奖:美国 Edward B. Lewis 和 Eric F. Wieschaus;德国 Christiane Nüsslein-Volhard 发现了早期胚胎发育的遗传控制基因 HOX。
- 1994 年 生理学或医学奖:美国 Alfred G. Gilman;Martin Rodbell 发现 G 蛋白及其在细胞内信号转导中的作用。
- 1993 年 生理学或医学奖:英国 Richard J. Roberts 和美国 Phillip A. Sharp 发现断裂基因。
化学奖:美国 Kary B. Mullis 发明 PCR 方法;加拿大 Michael Smith 建立 DNA 合成用于定点诱变研究。
- 1992 年 生理学或医学奖:美国 Edmond H. Fischer 和 Edwin G. Krebs 发现可逆蛋白质磷酸化是一种生物调节机制。
- 1989 年 生理学或医学奖:美国 Harold E. Varmus 和 J. Michael Bishop 发现反转录病毒癌基因的细胞起源。
化学奖:美国 Sidney Altman 和 Thomas R. Cech 发现 RNA 的催化性质。
- 1988 年 生理学或医学奖:英国 Sir James W. Black;美国 Gertrude B. Elion 和 George H. Hitchings 发现“代谢”有关药物处理的重要原则。
- 1987 年 生理学或医学奖:日本 Susumu Tonegawa 发现抗体多样性产生的遗传机制。
- 1986 年 生理学或医学奖:美国 Stanley Cohen;意大利 Rita Levi-Montalcini 发现生长因子。

- 1985 年 生理学或医学奖:美国 Michael S. Brown 和 Joseph L. Goldstein 发现胆固醇代谢的调节作用。
- 1984 年 生理学或医学奖:丹麦 Niels K. Jerne;德国 Georges J. F. Köhler 和阿根廷 César Milstein 发现免疫系统发展和控制的特殊性和单克隆抗体产生的原理。
- 1983 年 生理学或医学奖:美国 Barbara McClintock 发现可移动遗传元件。
- 1982 年 生理学或医学奖:瑞典 Sune K. Bergström 和 Bent I. Samuelsson;英国 John R. Vane 发现前列腺素和相关生物活性物质。
化学奖:英国 Aaron Klug 发展晶体电子显微镜技术测定核酸蛋白质复合物结构。
- 1980 年 化学奖:美国 Paul Berg 关于核酸化学,特别是重组 DNA 的出色研究。美国 Walter Gilbert 和英国 Frederick Sanger 测定 DNA 中碱基序列。
- 1978 年 生理学或医学奖:瑞士 Werner Arber;美国 Daniel Nathans 和 Hamilton O. Smith 发现限制性内切酶并应用于解决分子遗传学问题。
- 1977 年 生理学或医学奖:美国 Roger Guillemin 和 Andrew V. Schally 发现脑多肽激素的生成。美国 Rosalyn Yalow 建立多肽激素的放射免疫测定法。
- 1975 年 生理学或医学奖:美国 David Baltimore;Renato Dulbecco 和 Howard Martin Temin 发现肿瘤病毒和细胞遗传物质的相互作用,提出前病毒理论。
化学奖:澳大利亚 John Warcup Cornforth 发现酶催化反应的立体化学。
- 1972 年 生理学或医学奖:美国 Gerald M. Edelman 和英国 Rodney R. Porter 确定抗体的化学结构。
化学奖:美国 Christian B. Anfinsen 在 RNase 方面的研究,提出氨基酸序列与生物活性构象间的联系。
美国 Stanford Moore 和 William H. Stein 关于 RNase 化学结构与活性中心的催化活性间联系的新见解。
- 1971 年 生理学或医学奖:美国 Earl W. Sutherland, Jr. 发现激素(如 cAMP)作用机制。
- 1970 年 化学奖:阿根廷 Luis F. Leloir 发现糖—核苷酸及在糖类生物合成中的功用。
- 1968 年 生理学或医学奖:美国 Robert W. Holley;Har Gobind. Khorana 和 Marshall W. Nirenberg 阐明蛋白质生物合成中遗传密码及其功能。
- 1965 年 生理学或医学奖:法国 Francois Jacob;Andre Lwoff 和 Jacques Monod 发现酶和病毒合成的基因调节。
- 1964 年 生理学或医学奖:美国 Konard Bloch 和德国 Feodor Lynen 发现胆固醇和脂肪酸代谢的机制和调节。
化学奖:英国 Dorothy Crowfoot Hodgkin 用 X 射线技术测定重要生化物质的结构。
- 1962 年 生理学或医学奖:英国 Francis Harry Compton Crick 和美国 James Dewey Watson;英国 Maurice Hugh Frederick Wilkins 发现核酸的分子结构(DNA 双螺旋)及其对于活性物质中信息转移的重要性。

化学奖:英国 Max Ferdinand Perutz 和 John Cowdery Kendrew 关于球状蛋白质(血红蛋白、肌红蛋白)结构的研究。

第二节 生物化学的主要研究内容

一、生物分子的结构与功能

活细胞的主要有机物由碳、氢、氧、氮、磷、硫等元素结合组成。除水和无机盐之外,有机物分为大分子和小分子两大类。大分子包括蛋白质、核酸、多糖和以结合状态存在的脂质;小分子有合成生物大分子所需的基本单位氨基酸、核苷酸、糖、脂肪酸和甘油等以及维生素、激素、各种代谢中间物,在不同的生物中,还有各种次生代谢物,如萜类、生物碱、毒素、抗生素等。虽然对生物体组成的鉴定是生物化学发展初期的特点,但直到今天,新物质仍不断在发现。如陆续发现的干扰素、环磷酸核苷、钙调蛋白、黏连蛋白、外源凝集素等,已成为重要的研究课题。有的简单分子,如作为代谢调节物的果糖-2,6-二磷酸是 1980 年才发现的。另一方面,早已熟知的化合物也会发现新的功能,20 世纪初发现的肉碱,50 年代才知道是一种生长因子,而到 60 年代又了解到是生物氧化的一种载体。多年来被认为是分解产物的腐胺和尸胺,与精胺、亚精胺等多胺被发现有多种生理功能,如参与核酸和蛋白质合成的调节,对 DNA 超螺旋起稳定作用以及调节细胞分化等。

生物大分子的功能与它们特定的结构有密切关系。由于结构分析技术的进展,使人们能在分子水平上深入研究它们的各种功能。酶的催化原理的研究是这方面突出的例子。蛋白质的结构域是个较紧密的具有特殊功能的区域,连接各结构域之间的肽链有一定的活动余地,允许各结构域之间有某种程度的相对运动。蛋白质的变构和共价修饰的调节作用充分体现了结构与功能的关系密切。核酸的结构与功能的研究为阐明基因的本质,了解生物体遗传信息的流动做出了贡献。碱基配对是核酸分子相互作用的主要形式,这是核酸作为信息分子的结构基础。当 DNA 双螺旋结构发现后,对于基因、基因表达和基因表达调控、基因组学以及各种组学的研究和认识有了飞速的发展。20 世纪中叶以来,对于 RNA 结构的研究不但发现了核酶、逆转录酶,现在发现的 microRNA 还有调节基因表达的功能。生物大分子的功能还体现有大分子之间的相互作用。研究已经表明:细胞信号转导和基因表达调控中蛋白质与蛋白质;蛋白质与核酸;核酸与核酸的相互作用是功能的基本要素,起决定性的作用。

生物体的糖类物质包括多糖、寡糖和单糖。在多糖中,纤维素和甲壳素是植物和动物的结构物质,淀粉和糖原等是储存的营养物质。单糖是生物体能量的主要来源。寡糖在结构和功能上的重要性在 20 世纪 70 年代才开始为人们所认识。寡糖和蛋白质或脂质可以形成糖蛋白、蛋白聚糖或糖脂。由于糖链结构的复杂性,使它们具有很大的信息容量,对于细胞专一地识别某些物质并进行相互作用而影响细胞的代谢具有重要作用。从发展趋势看,糖类将与蛋白质、核酸、酶并列而成为生物化学的四大研究对象。

生物大分子的化学结构一经测定,就可在实验室中进行人工合成。生物大分子及其类似物的人工合成有助于了解它们的结构与功能的关系。20 世纪 80 年代初出现的蛋白质工程,通过改变蛋白质的结构基因,获得在指定部位经过改造的蛋白质分子。这一技术不仅为研究蛋白质的结构与功能的关系提供了新的途径,而且也开辟了按一定要求合成具有特定功能的、新的蛋白质的广阔前景。通过 DNA 化学合成而得到的人工基因可应用于基因

工程而得到具有重要功能的蛋白质及其类似物。

二、物质代谢及其调节

物质代谢是正常生命过程的必要条件,是生命新陈代谢的体现。物质代谢包括合成代谢和分解代谢,两者的过程都是由一系列中间步骤组成。中间代谢就是研究其中的化学途径的。如糖原、脂肪和蛋白质的异化是各自通过不同的途径分解成葡萄糖、脂肪酸和氨基酸,然后再氧化生成乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环,最后生成二氧化碳。在物质代谢的过程中还伴随有能量的变化。生物体内机械能、化学能、热能以及光、电等能量的相互转化和变化称为能量代谢,此过程中 ATP 起着中心的作用。

生物体内,物质代谢在调节控制之下有条不紊地进行的。这种调控机制主要受酶的活性和酶的数量影响。物质代谢的有序性分子机制有许多方面不清楚,有待进一步研究和阐明。已有研究表明:细胞间和细胞内的信号转导过程及其网络参与物质代谢的调控及其相关的生长、增殖、分化等过程,其研究领域是 21 世纪生命科学的热点。

三、基因信息传递及其调控

1958 年,英国科学家 Crick, F. H. C 提出生物学中心法则,阐明了基因信息传递的基本过程,即 DNA 复制、RNA 转录、蛋白质合成。虽然 20 世纪 70 年代以后,生命科学的研究成果不断地补充和完善中心法则,而基因的信息流仍遵循其基本规律。生物学中心法则中的 RNA 转录和蛋白质合成过程称为基因表达,影响基因表达的因素和过程称为基因表达调控。已有的研究表明:基因表达和基因表达调控涉及遗传、变异、生长、发育、分化等诸多生命过程,也与人类各种重大疾病如遗传病、肿瘤、代谢性疾病等的发病机制有密切关系。现今,基因表达调控的研究主要在异染色质化与染色质活化;DNA 的构象变化与化学修饰;转录因子的种类和作用;RNA 加工以及转译过程中的调控等方面。DNA 重组、基因克隆、基因剔除、转基因、基因组学和功能基因组学等发展,将推动这一领域研究迅速发展。

四、生物技术的研究与应用

在生物化学的发展中,许多重大的进展均得力于技术和方法上的突破。例如同位素示踪技术用于代谢研究和结构分析;层析,特别是 20 世纪 70 年代以来全面地大幅度地提高体系性能的高效液相层析以及各种电泳技术用于蛋白质和核酸的分离纯化和一级结构测定;X 射线衍射技术用于蛋白质和核酸晶体结构的测定;高分辨率二维核磁共振技术用于溶液中生物大分子的构象分析;酶促等方法用于 DNA 序列测定;单克隆抗体和杂交瘤技术用于蛋白质的分离纯化以及蛋白质分子中抗原决定因子的研究;PCR 技术广泛用于核酸的分离与鉴定等。20 世纪 70 年代以来计算机技术广泛而迅速地向生物化学各个领域渗透,不仅使许多分析仪器的自动化程度和效率大大提高,而且为生物大分子的结构分析,结构预测以及结构功能关系研究提供了全新的手段。生物化学今后的继续发展无疑还要得益于技术和方法的革新。

第三节 生物化学与医学的关系

生物化学是生物学的一个分支。以人体为研究对象的医学生物化学是基础医学的必修课,主要研究正常和疾病人体内的生物分子的化学变化过程。20 世纪中叶后,生物化学与分子生物学的理论和技术的迅速发展,极大推动了与它相关的基础和临床学科的发展。另一方面,生物化学与基础和临床医学各学科相互渗透、交叉,已经产生了诸如细胞分子生物学、分子遗传学、分子病理学、分子药理学、分子免疫学、分子微生物学、基因诊断学等新型学科。

人类基因组计划(HGP)的提出和顺利实施,不但给传统的医学生物化学和分子生物学带来了深刻的变革,也已渗透进临床医学、药理学等领域。毒副作用更小的胰岛素和组织纤溶酶原激活剂正分别被内科医生应用于糖尿病和心肌梗死的治疗;外科医生在决定家族性乳腺癌进行手术前要进行基因检测;妇产科医生对孕妇的羊水检测可以诊断胎儿是否患有某种遗传性疾病……。分子生物学和分子遗传学在与内、外、妇、儿等传统学科不断融合、相互促进,已形成一门新型学科——基因组医学。“基因组医学”于 21 世纪初提出,其研究目的是从人体结构基因组、功能基因组和蛋白质组水平上认识疾病;从基因和环境相互作用水平上研究疾病;通过疾病基因组早期诊断、预防、治疗疾病;通过药物基因组、环境基因组深入到个性化医疗。现在我们已经看到:基因诊断已经降低了出生缺陷和严重遗传病的发病率;肿瘤标记物检测的应用已经提高了肿瘤的早期诊断率;DNA 指纹识别在法医中有广泛的应用;单核苷酸多态性(SNP)作为基因标签用来研究比较健康组和疾病组之间不同的单型效率,可以降低成本,高速度地发现致病基因。科学家预测:在未来 50 年内,一个较全面的、完整的以基因组为基础的医疗实践和卫生保障体系有可能在发达国家成为标准和规范应用。

学习和掌握生物化学知识,能更好地理解生命现象地本质和人体正常生理过程地分子机制,并为学习其他基础医学和临床医学课程打下一个良好的基础。

(揭克敏 万福生)

第 2 章 蛋白质的结构与功能

蛋白质(protein)是氨基酸构成的具有特定空间结构的高分子有机物。从最简单的病毒到人类,凡是生物体均含有蛋白质。人体内蛋白质含量占干重的 45%,而在细胞中可达干重的 70%以上,因此蛋白质是构成组织细胞的最基本物质。人体内蛋白质种类繁多,都具有重要的生理功能。蛋白质在生命活动过程中的重要作用有:①生物催化作用。生命的最基本特征是新陈代谢,其所有的化学反应,几乎都是在酶的催化和控制下进行的,酶的化学本质主要是蛋白质。②免疫保护作用。机体的免疫功能与抗体有关,抗体是一类特异的球蛋白,能够使机体具有抵抗外界病原侵袭的能力。免疫球蛋白也用于许多疾病的预防和治疗。③运动与支持作用。肌肉的收缩是肌球蛋白和肌动蛋白相对滑动的结果。皮肤、骨骼和肌腱的胶原纤维主要含有胶原蛋白,它具有强烈的韧性。这些结构蛋白(胶原蛋白、弹性蛋白、角蛋白等)起维持器官、细胞的正常形态,抵御外界伤害等保护作用。④运输和储存作用。有些蛋白质具有运输功能,如血红蛋白是运输氧的载体,血浆脂蛋白是脂类的运输形式等。⑤代谢调节作用。生物体存在着精细的调节系统以维持生命的正常活动,参与代谢调控的许多激素是蛋白质或多肽,例如胰岛素、胸腺素和各种促激素等。⑥控制生长和分化。生物体遗传信息的复制、转录和翻译过程,需要蛋白质分子的参与。例如,组蛋白是高等生物 DNA 组装为染色体的重要成分,而阻遏蛋白对基因表达有调控作用。⑦接收和传递信息。完成这种功能的蛋白质为受体蛋白,其中一种是跨膜蛋白,另一种是胞内蛋白。受体与配基结合,接收信息,通过自身构象改变,或激活某些酶,或结合某种蛋白,将外界信号放大、传递,起调控作用;此外,蛋白质也可以被氧化分解,释放能量,供应机体生命活动。

以上的例子表明,生命活动是不可能离开蛋白质而存在的。因此,有人称核酸为“遗传大分子”,而把蛋白质称作“功能大分子”。

第一节 蛋白质的分子组成

组成蛋白质的基本元素是碳(50%~60%)、氢(6%~8%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%);大多数蛋白质含有硫;有些蛋白质含有磷;少数蛋白质含有铁、铜、锰、锌等金属元素;个别蛋白质含有碘。

各种蛋白质的含氮量十分接近且恒定,平均为 16%,即 1 克氮相当于 6.25 克蛋白质。由于在生物体内,氮元素主要存在于蛋白质中,所以分析生物样品中蛋白质的含量,只要测得其中的含氮量就可以按下式计算。

每克样品中蛋白质的含量=每克样品中含氮量 $\times$ 6.25。

氮的含量一般用凯氏定氮法测定。

凯氏定氮法测定蛋白质含量主要的缺点是受其他含氮物质干扰较大。2008 年震惊全国的三聚氰胺事件就是一个典型的例子。凯氏定氮法曾经是牛奶企业检测牛奶是否合格的金标准,但是被不法分子利用方法学上的弊端乘机牟取暴利。三聚氰胺氮含量高达 67%(图 2-1),是鲜牛奶的 151 倍,是奶粉的 23 倍。不法商人向鲜奶中添加三聚氰胺来提高氮含量,以提升食品或饲料检测中的蛋白质含量指标。三聚氰胺是一种微溶于水

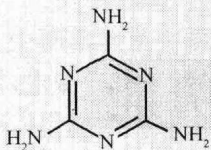


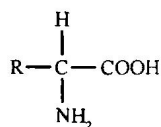
图 2-1 三聚氰胺结构

一、氨基酸

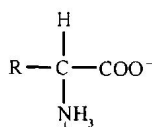
蛋白质用酸、碱或酶彻底水解生成的最终产物是氨基酸。所以组成蛋白质的基本单位是氨基酸(amino acid)。

(一) 氨基酸的结构特点

天然氨基酸有 300 多种,但是组成蛋白质的氨基酸只有二十种。所谓的氨基酸是羧酸分子中 α 碳原上的氢原子被氨基取代而成的化合物,故又称 α -氨基酸。其结构通式见图 2-2。



非解离形式



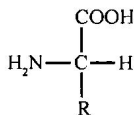
两性离子形式

R 代表氨基酸侧链,R 不同代表不同氨基酸。

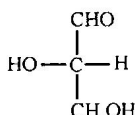
各种氨基酸结构各不相同,但都具有如下共同特点:

(1) 既具有酸性的羧基(α -COOH),也具有碱性的氨基(α -NH₂)。因此氨基酸是两性电解质,它在溶液中的带电情况,随溶液的 pH 而变化。由这种氨基酸构成的蛋白质同样具备两性电离的特点。

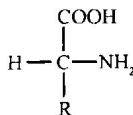
(2) 除甘氨酸外,其他氨基酸中的 α -碳原子所连接的四个原子或基团互不相同,是不对称碳原子,故它们具有旋光异构现象,用(-)号表示左旋体,用(+)号表示右旋体。若以甘油醛的构型为参考,这些氨基酸又存在 L 型和 D 型两种异构体。凡氨基在 α 碳原子右侧者为 D 型,在左侧者为 L 型(图 2-2)。组成蛋白质的氨基酸是 L 型。



L- α -氨基酸



L-甘油醛



D- α -氨基酸

图 2-2 L-氨基酸和 D-氨基酸

(3) 各种氨基酸的侧链 R 基团结构和性质不同,它们在决定蛋白质性质、结构和功能上起着重要作用。

20 种氨基酸中的脯氨酸含有亚氨基,所以它是亚氨基酸,但其亚氨基仍能与另一氨基

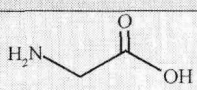
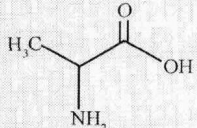
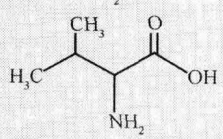
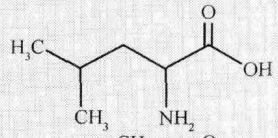
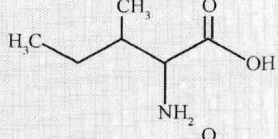
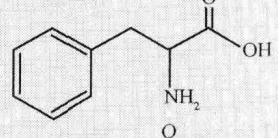
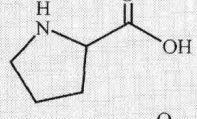
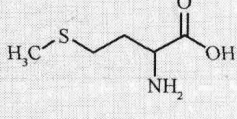
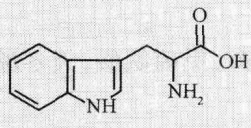
酸的羧基形成肽键。脯氨酸在蛋白质加工时被修饰成羟脯氨酸。2个半胱氨酸通过脱氢后可以二硫键相结合,形成胱氨酸,因此半胱氨酸在蛋白质分子中不少是以胱氨酸的形式存在,二硫键在稳定蛋白质空间结构中起重要作用。

(二) 氨基酸的分类

1. 根据氨基酸的 R 基团的结构和性质分类 可将 20 种氨基酸分为四类:①非极性疏水氨基酸。②极性中性氨基酸。③酸性氨基酸。④碱性氨基酸(表 2-1)。

2. 营养学分类 可将氨基酸分为两类:必须氨基酸和非必需氨基酸,不能在体内合成,必须由食物提供的氨基酸称为必需氨基酸。20 种氨基酸只有赖、色、苯丙、甲硫、苏、亮、异亮、缬氨酸是体内不能合成的,故这八种氨基酸是必需氨基酸。能够在体内合成的氨基酸称为非必需氨基酸。

表 2-1 氨基酸的结构与分类

种类	结构式	中文名	英文名	三字符	一字符	分子量	等电点
非极性疏水性氨基酸		甘氨酸	glycine	Gly	G	75.05	5.97
		丙氨酸	alanine	Ala	A	89.06	6.00
		缬氨酸	valine	Val	V	117.09	5.96
		亮氨酸	leucine	Leu	L	131.11	5.98
		异亮氨酸	isoleucine	Ile	I	131.11	6.02
		苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	F	165.09	5.48
		脯氨酸	proline	Pro	P	115.13	6.30
		蛋氨酸	methionine	Met	M	149.15	5.74
		色氨酸	tryptophan	Trp	W	204.22	5.89