

现代临床生物化学

MODERN CLINICAL BIOCHEMISTRY

主 编 朱明德
副主编 沈 强
章有章
朱汉民
李定国

上海医科大学出版社

现代临床生物化学

Modern Clinical Biochemistry

主 编 朱明德

副 主 编 沈 霞 章有章 朱汉民 李定国

编写秘书 巫向前

主要编者 (按姓氏笔画排列)

万欢英	王彬尧	王鸿利	邓伟吾
朱 熊	朱汉民	朱明德	许绍辉
杨伟宗	李定国	巫向前	吴文俊
沈 霞	沈永年	沈志祥	张桂生
陈 颖	陈生弟	陈铭生	罗 敏
倪 星	姚 建	徐伟良	章有章
曾 燕			

上海医科大学出版社

(沪)新登字 207 号

责任编辑 周 迪
封面设计 朱仰慈
责任校对 王汇珊

现代临床生物化学

朱明德 主编

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容市排印厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 21.25 字数 517 000

1996 年 12 月第 1 版 1996 年 12 月第 1 次印刷

印数 1—4 000

ISBN 7-5627-0339-6/R·319

定价: 41.50 元

内 容 简 介

本书系统介绍了现代临床生物化学与分子生物学的最新进展,既有理论与基本概念,又密切联系实际。全书共分三篇二十章,第一篇重点介绍与近代医学密切相关的蛋白质、核酸等新进展以及某些疾病时的异常;第二篇以各系统器官为纲,分别重点介绍几种疾病的生化紊乱与生化检验评价;第三篇重点介绍免疫生化、肿瘤标志物检测及基因诊断等新概念、新知识。

本书适用于医学系、检验系等本科生和研究生作必修课或选修课教材,也适用于基础和临床各科医务工作者作参考书。

前 言

生物化学是用化学的原理及方法研究生命活动的一门学科,又称生命化学。当今,生命科学和医学对人类的生、长、老、病、死等生命现象,已从分子水平作研究,并由此产生分子生物学这门新兴学科。也可以说,生物化学是在分子水平上探讨生命活动的学科。纵然,生物化学与分子生物学均研究生命化学,但前者主要内容为小分子糖、脂肪、氨基酸、维生素等,而后者则为与生命或疾病密切相关的生物大分子蛋白质与核酸,现代生物化学研究内容不仅是上述的小分子,还有大分子物质。

以生命科学为主要标志的医学科学,在分子生物学领域内的突破性进展,导致其本身在自然科学中所处地位发生了革命性变化。据此,有人认为 21 世纪将是医学和生命科学的世纪,现代科学技术发展趋势是在学科大分化的同时,又出现了大综合,并由多种学科向医学领域广泛渗透。随着医学科学的进展,临床医学在分子水平上探讨病因、阐明机制、作出诊断、寻求防治乃至康复保健等,莫不运用生物化学的理论与技术。生物化学与临床各科的联系已越来越密切,临床医疗质量和学术水平的提高与掌握现代生化原理与方法密切相关。近年来,广大生物化学和临床医学的教育与研究工作者,均盼望有一本与临床医学密切联系的生物化学专著,出版本书已成了临床医学和生物化学工作者的共同要求和迫切愿望。为此,我们邀集在临床医学、生物化学和医学检验等领域富有实践经验又有理论水平的专家编写了本书,试图用现代生物化学原理与技术探讨疾病的发生发展规律,并应用于临床诊断和防治,取名为《现代临床生物化学》。

全书共分三大部分。第一篇为生物化学与分子生物学基础,简要叙述生物小分子、大分子的结构和功能及其与医学的关系;第二篇为疾病的生物化学,以全身各系统疾病为纲,以生化为线,介绍临床医学的病因、病理机制、诊断及防治等的生物化学基础;第三篇为生物化学检验的新技术,讨论常用医学生化检验新技术及其临床意义。显然,第二篇为本书重点,其余两篇可视为该篇之基础。

历史的车轮日渐抵近 21 世纪,造就新世纪所需的医学人才是医学界和教育界刻不容缓的重任。教育事业是开创未来的事业,教育必须超前,今天的教育应为明天的事业培养人才。从这个意义上讲,我们期望本书能对学习医学与生化的研究生、本科生,以及临床医学和生物化学工作者有所裨益,这也是编者的初衷。

编写本书纯属尝试,也是我们学习和探讨生物化学与临床医学联系的过程。全书初稿由沈霞、章有章、朱汉民、李定国、巫向前审修,李定国统稿,上海第二医科大学李立群教授审阅。但限于编者水平,书中难免会有疏漏或不足之处,诚盼读者指正。

朱明德

1996 年 4 月 3 日

目 录

第一篇 生物化学与分子生物学基础

绪论	1
第一章 蛋白质分子的结构、功能与医学	3
第一节 概述	3
第二节 氨基酸与临床医学及营养	4
第三节 多肽和蛋白质分子的结构与功能	6
第四节 血红蛋白与分子病	10
第五节 血浆白蛋白与免疫球蛋白	11
第六节 血浆脂蛋白	13
第七节 血浆酶类	16
第八节 纤维状蛋白质胶原	19
第九节 生长因子	21
第二章 核酸分子的结构、功能与医学	26
第一节 概述	26
第二节 核酸分子的结构与功能	27
第三节 染色质、染色体与基因组、基因库	33
第四节 癌基因与抑癌基因	35
第五节 基因工程	39
第六节 基因诊断	41
第七节 基因治疗	43
第八节 感染性病毒分子基础	46
第九节 肿瘤分子基础	50
第三章 代谢与代谢调节	54
第一节 概述	54
第二节 糖、脂类、蛋白质的代谢	54
第三节 核酸的复制、转录与翻译	59
第四节 能量的代谢	62
第五节 代谢的激素调节	64
第六节 基因表达调控	65

第二篇 疾病的生物化学

第四章 呼吸系统疾病的生物化学与检验	67
第一节 概述	67
第二节 常见呼吸系统疾病的生化改变	69

第三节 呼吸系统疾病的生化检验与评价	74
第五章 心血管系统疾病的生物化学与检验	81
第一节 概述	81
第二节 常见心血管系统疾病的生化改变	81
第三节 心血管系统疾病的生化检验与评价	88
第六章 肝、胆、胰疾病的生物化学与检验	94
第一节 概述	94
第二节 常见肝、胆、胰疾病的生化改变	96
第三节 肝、胆、胰疾病的生化检验与评价	114
第七章 泌尿系统疾病的生物化学与检验	126
第一节 概述	126
第二节 常见泌尿系统疾病的生化改变	127
第三节 泌尿系统疾病的生化检验与评价	139
第八章 血液系统疾病的生物化学与检验	143
第一节 概述	143
第二节 常见血液系统疾病的生化改变	145
第三节 血液系统疾病的生化检验与评价	152
第九章 内分泌系统疾病的生物化学与检验	161
第一节 概述	161
第二节 常见内分泌系统疾病的生化改变	162
第三节 内分泌系统疾病的生化检验与评价	171
第十章 神经系统疾病的生物化学与检验	183
第一节 概述	183
第二节 常见神经系统疾病的生化改变	183
第三节 神经系统疾病的生化检验与评价	192
第十一章 遗传代谢性疾病的生物化学与检验	196
第一节 概述	196
第二节 常见遗传代谢性疾病的生化改变	197
第三节 遗传代谢性疾病的生化检验与评价	207
第十二章 风湿性疾病的生物化学与检验	213
第一节 概述	213
第二节 常见风湿性疾病的生化改变	216
第三节 风湿性疾病的生化检验与评价	220
第十三章 自由基代谢与疾病	222
第一节 概述	222
第二节 自由基代谢紊乱与疾病	227
第三节 自由基代谢的生化检验与评价	230
第十四章 水、电解质平衡及其临床	234
第一节 概述	234

第二节	水、电解质平衡紊乱	238
第三节	水、电解质平衡的生化检验与评价	244
第十五章	营养和常见营养缺乏病的生物化学与检验	247
第一节	概述	247
第二节	常见营养缺乏病的生化改变	250
第三节	维生素与必需脂肪酸缺乏病的生化检验与评价	254

第三篇 生物化学检验的新技术

第十六章	临床化学实验室试验数据的正确评价	257
第一节	概述	257
第二节	参考值和参考范围	257
第三节	医学决定水平	260
第四节	预示值学说和诊断界限的确定	262
第五节	患病率和预示值及其与医学实践的关系	268
第十七章	免疫化学技术	272
第一节	免疫浊度法	272
第二节	胶乳免疫	274
第三节	放射免疫测定法	275
第四节	酶免疫测定法	277
第五节	化学发光免疫测定法	279
第六节	时间分辨荧光免疫测定法	281
第七节	斑点免疫渗滤试验	282
第八节	免疫电泳技术	284
第十八章	肿瘤标志物的实验室检验	287
第一节	概述	287
第二节	蛋白质类肿瘤标志物	288
第三节	糖类抗原肿瘤标志物	293
第四节	神经节苷脂及其组分	297
第五节	酶类肿瘤标志物	299
第六节	激素类肿瘤标志物	303
第十九章	基因诊断技术	307
第一节	概述	307
第二节	基因诊断的基本技术	307
第三节	基因诊断在临床上的应用	309
第二十章	微量元素及其检验技术	313
第一节	概述	313
第二节	微量元素与疾病	314
第三节	微量元素的检测与评价	320
附录	常用生化检验参考范围	325

第一篇 生物化学与分子生物学基础

绪 论

生物化学是一门重要的医学基础课,它与临床医学、医学检验等的关系十分密切。当前,生物化学等医学各科已普遍进入分子水平,现代生物化学与分子生物学的原理和技术已广泛应用于临床疾病的病因认识、诊断、治疗和预防等环节。现代生物化学尤其是分子生物学已成为当前衡量一个国家、一个地区,甚至一个单位现代医学科学水平高低的重要标志之一。医学诊断和治疗水平的提高,除依赖大量临床实践经验的总结和积累外,还需运用现代生物化学与分子生物学的原理与技术,它可使医学取得越来越多的突破性进展,如基因工程不仅为预防医学提供了大量高效安全的疫苗,也为治疗医学提供了干扰素、生长因子等新的手段;促进了癌基因与抑癌基因等肿瘤生化的发展;使乙型肝炎及艾滋病病毒分子基础研究引向深入;提高了对分子病的认识水平等。作为生命科学最高层次的医学,将成为带头学科在 21 世纪提出许多全新的概念,21 世纪将是生命科学飞跃发展的新世纪。

现代生物化学与分子生物学关系密切,分子生物学是在生物化学日益取得飞跃发展的基础上与遗传学、微生物学、细胞生物学等交叉结合而逐步形成的一门新兴学科,也是目前生命科学中发展最为迅速的一门前沿学科。虽然,分子生物学与生物化学都是从事生命化学的研究,但前者更着重研究与生命或疾病密切有关的生物大分子蛋白质和核酸的结构、功能及代谢,而生物化学研究的对象主要是小分子糖、脂肪、氨基酸的代谢。当今自然科学的发展一方面分支越来越细,另一方面又从分化到综合,学科间交叉渗透越来越多,理论与实践的结合也越来越密切,生物化学、分子生物学与医学各领域之间关系也越来越密切,分子生物学已成为促进整个生命科学发展的主流学科,同时也是本科生、研究生学习的必、选修课程或学位课程,它将与现代生物化学及其他新兴前沿学科一起,带动整个医学科学的发展。

所有生物体都是由小分子有机物、无机物和大分子有机物组成的(表 1)。小分子有机物如单糖、氨基酸、脂肪酸、核苷酸等常都由近百个原子组成,分子量为几百至上千;而生物大分子(Biomacromolecules)有机物为蛋白质和核酸等,一般都由几十至上万个小分子有机物以共价键相连聚合而成,分子量近万或更大。如核酸分子基本上是由 4 种不同的核苷酸组成的长链状分子,具有储存和传递遗传信息的功能,而蛋白质分子则由 20 种不同的氨基酸组成(表 2)。氨基酸和核苷酸分别是组成蛋白质和核酸的构件分子(Building-block molecules)。蛋白质分子也是链状不分支的,与核酸分子具有“共线性”的特点,即由核酸分子中核苷酸的排列顺序,编码蛋白质分子中氨基酸的排列顺序。蛋白质能表达遗传信息,为基因的表达产物,在体内直接参与完成广泛和重要的各种生理功能。核酸和蛋白质链状分子进一步折叠盘曲形成十分复杂的分子三维空间结构 3D(Three dimensional structure),对生理功能和生命活动的调节十分重要。生命体与非生命体在化学组成上的最大区别或分界是:生

命体含有大分子蛋白质和核酸,且是代谢着、不断更新的蛋白质和核酸,为生命的重要标记。细胞质膜、核染色体和线粒体等亚细胞结构主要也由这些生物大分子物质组成。基因,作为遗传和变异的单位,也是由一段 DNA 组成的。总之,生命科学与医学的发展离不开生物化学和分子生物学的发展。

表 1 细菌和哺乳动物细胞的平均生物化学组成(%)

组 成 成 分	细 菌	哺 乳 动 物 细 胞
水分	70	70
无机离子(钠、钾、钙等)	1	1
有机小分子物质(单糖、氨基酸等)	3	3
蛋白质	15	18
核糖核酸(RNA)	6	1.1
脱氧核糖核酸(DNA)	1	0.25
磷脂及其他脂类	2	5
多糖	2	2

表 2 体内 3 类有机生物大分子多聚物的特点

名 称	构件分子	构件分子连接键	构件分子排列方式
蛋白质	20 种氨基酸	肽键	链状不分支
核酸	4 种核苷酸	磷酸二酯键	链状不分支
多糖	15 种单糖	糖苷键	链状分支

(幸有章)

第一章 蛋白质分子的结构、功能与医学

第一节 概 述

蛋白质是人体细胞和细胞间质的基本构成成分,它几乎参与机体的一切生理活动,并起着关键的作用。机体各器官组织的生理功能大多是通过蛋白质完成的。人们将蛋白质称为“工作分子(Working molecules)”,是因为血红蛋白,而非血红蛋白基因,具有运输氧气的功能,所以也可以说生命就是蛋白质(包括核蛋白)的特殊运动形式。

蛋白质分子量一般都为上万,具有十分复杂的分子结构,分单纯蛋白质(仅由氨基酸组成)和结合蛋白质(含脂的脂蛋白、含核酸的核蛋白、含糖的糖蛋白和含色素的色蛋白等)两大类,不同蛋白质的许多生理功能又是其不同结构的表现。从本世纪四五十年代开始,由于蛋白质分离纯化和分析技术的发展,促进了人们对蛋白质分子结构、功能的认识,使蛋白质研究进入分子水平,成为生物化学及分子生物学研究的一个重要领域。

蛋白质普遍存在于生物界,从病毒到人体都有蛋白质。从量上看,蛋白质是人体内含量最多的有机成分,如人体干重的约45%是蛋白质,从质上看,不同生物含有各具特异性不同的蛋白质,体现出自然界千变万化的功能,如大肠杆菌含有约3000种不同的蛋白质,组成人体的蛋白质约有10万种。通常,生物越进化,机体结构、功能及调节越复杂,蛋白质种类也越多,甚至一种生物不同个体之间的一些蛋白质结构也存在着一定的差异(表1-1)。

表 1-1 成人人体平均生物化学组成

组成成分	水分	蛋白质	核酸	多糖	脂类	小分子有机物质	无机盐
百分比(%)	60	17	2	3	11	3	4

蛋白质的生理功能为糖类和脂肪所不能替代。整个生命活动就是在千万种各具独特功能的蛋白质的相互配合下完成的。患不同疾病时也表现出蛋白质质和量的异常,这对疾病的诊断、治疗、预防及预后判断都十分重要。机体复杂繁多的生理功能几乎都有蛋白质参与,如胶原蛋白的保护和支持功能、酶蛋白的代谢催化功能、蛋白质和多肽激素的调节功能、血红蛋白和脂蛋白等的运输功能、肌动蛋白和肌球蛋白的收缩功能、抗体和补体蛋白的免疫防御功能、凝血因子的凝血功能、受体和膜上G蛋白的细胞信息传递功能、细胞核中组蛋白和非组蛋白的基因表达调控功能等。另外,各种多肽生长因子促进细胞生长分裂的功能,一些蛋白质因子还参与核蛋白循环中蛋白质的生物合成,癌蛋白作为癌基因的表达产物,在细胞癌变中具有关键性的作用,一些周期素(Cyclin)在细胞分裂周期中的调节作用等,这些蛋白质在生理和病理情况下的改变,都是生物化学和分子生物学研究的热点。

糖蛋白有两种:①以糖类组成为主的蛋白聚糖,是简单重复双糖结合的不分支透明质酸、硫酸软骨素等糖链与核心蛋白的结合,以凝胶网状结构存在于结缔组织细胞间质,具有维持器官形态、防止感染扩散等作用。②以蛋白质组成为主的糖蛋白中,包括由葡萄糖、半乳

糖、甘露糖、葡萄糖醛酸、岩藻糖、唾液酸(N-乙酰神经氨酸和 N-羟乙酰神经氨酸等)、阿拉伯糖、N-乙酰葡萄糖胺及 N-乙酰半乳糖胺等众多单糖 20 个左右分子以不同组成、排列顺序及连接方式组成的短链分支寡糖,并与蛋白质分子中天冬酰胺或含羟基丝氨酸等残基以 N-及 O-糖肽键组成膜结构蛋白质,其中糖链在细胞外侧面,犹如各种“天线”,是血型和白细胞抗原的标记及激素和神经递质的受体,参与细胞的识别、信息传递及功能调节,甚或参与细胞分化、衰老、受精及免疫逃避等。

总之,体内蛋白质的结构和功能是众多而复杂的,可以说没有生物大分子蛋白质和核酸,就没有复杂深邃的生命活动。目前人类已研究的人体蛋白质仅一二千种,占组成人体总蛋白质种类的 1%~2%,大量新的微量蛋白质还在不断地被发现、分离、提纯与鉴定,并迅速应用于医学诊断、治疗各个方面,因此有关蛋白质的结构、功能,包括其三维空间结构及功能的研究正迅速发展并方兴未艾。

第二节 氨基酸与临床医学及营养

生物大分子蛋白质是由几十至几千个氨基酸分子组成的,因此蛋白质是氨基酸的多聚体(Polymer)。虽然自然界有 300 多种不同的氨基酸,但构成蛋白质分子的氨基酸只有 20 种,除甘氨酸外都是 L- α -氨基酸,并都受遗传密码控制,从细菌到人都一样,无种族差异。氨基酸既是食物蛋白质和人体蛋白质的构件分子,又是重要的营养成分而应用于临床。氨基酸可用英文单字符号和三字符号表示,并进行分类(表 1-2)。

表 1-2 人体蛋白质中氨基酸组成与分类

氨基酸分类	氨基酸名称	英文单字符号	英文三字符号	营养必需与非必需
酸性氨基酸	天冬氨酸	D	Asp	非必需
	谷氨酸	E	Glu	非必需
碱性氨基酸	精氨酸	R	Arg	非必需
	赖氨酸	K	Lys	必需
	组氨酸	H	His	非必需
中性极性氨基酸	丝氨酸	S	Ser	非必需
	苏氨酸	T	Thr	必需
	半胱氨酸	C	Cys	非必需
	酪氨酸	T	Tyr	非必需
	天冬酰胺	N	Asn	非必需
中性非极性氨基酸	谷氨酰胺	Q	Gln	非必需
	甘氨酸	G	Gly	非必需
	丙氨酸	A	Ala	非必需
	缬氨酸	V	Val	必需
	亮氨酸	L	Leu	必需
	异亮氨酸	I	Ile	必需
	苯丙氨酸	F	Phe	必需
	色氨酸	W	Trp	必需
	甲硫氨酸	M	Met	必需
	脯氨酸	P	Pro	非必需

一、氨基酸的分类与生理功能

20种氨基酸按分子结构可分为占大多数的脂肪族氨基酸、少数芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸)和杂环氨基酸(色氨酸、组氨酸)3类。根据性质可分成酸性氨基酸(2种)、碱性氨基酸(3种)、中性极性氨基酸(6种)和中性非极性氨基酸(9种)共4类,其结构和性质不同,在组成蛋白质并形成各种不同蛋白质空间结构和功能中起着重要的作用。从营养角度出发,氨基酸又可分成营养必需氨基酸(8种)和营养非必需氨基酸(12种)2类。营养必需氨基酸是指机体不能合成,需要靠食物提供的氨基酸,每天有一定的需要量(表1-3);营养非必需氨基酸虽然都为体内蛋白质合成所必需,但人体可由糖等物质转变生成,不一定依赖食物蛋白质提供;另外,婴幼儿体内精氨酸尤其是组氨酸合成量常不足,有时需靠食物补充,故称之为半必需氨基酸。

表 1-3 人体对必需氨基酸的需要量

氨基酸	每天需要量(mg/kg 体重,天)		
	婴幼儿	儿 童	青壮年
赖氨酸	99	44	12~23
色氨酸	21	4	3~7
苯丙氨酸	141	22	16~31
甲硫氨酸	49	22	10~31
苏氨酸	68	28	8~14
亮氨酸	135	42	16~31
异亮氨酸	83	28	12~20
缬氨酸	92	25	14~23

人体对食物蛋白质中氨基酸需要量,按年龄、性别及不同生理、病理情况而异。成年人以代谢、更新、修复、维持健康和生命活动为主,婴幼儿需生长发育,而妊娠及哺乳期妇女尚需补充更多的氨基酸,包括营养必需与非必需氨基酸以合成各种蛋白质。至于胶原蛋白和组蛋白中所含的羟脯氨酸、羟赖氨酸,甲基组氨酸及甲基赖氨酸等,都是蛋白质合成后由相应的脯氨酸、赖氨酸、组氨酸残基经加工修饰合成的,而含二硫键的胱氨酸,也是由蛋白质中2个半胱氨酸残基经脱氢氧化生成的,它们都无遗传密码控制。

除合成蛋白质外,氨基酸在体内尚可转变、合成许多具有重要生理功能的物质,如它们是合成核酸分子中嘌呤环和嘧啶环,合成肾上腺素和甲状腺素等激素,5-羟色胺和 γ -氨基丁酸等神经传递介质,磷脂中胆碱、肌肉中能量代谢的肌酸等的原料。也可合成活性多肽如垂体和下丘脑的一些促激素、促激素释放素和促激素释放抑制素,以及中枢神经系统中的内啡肽、脑啡肽,胸腺中的胸腺肽,心脏中的心钠素等。一般认为体内并无过多蛋白质储存,多余的氨基酸也可分解供能,因此暴饮暴食不但增加消化道负担,而且未完全消化的食物蛋白质在肠道内经细菌脱氨脱羧腐败可生成有毒的胺、氨、苯酚、硫化氢等物质,加重了肝、肾的生物转化和排泄负担,因此急性肝、肾功能不全的患者不宜摄入过多的蛋白质,尤其是营养价值较低的植物蛋白质。

二、氨基酸与临床医学

目前,氨基酸已广泛应用于临床,尤其是对那些不能摄食、严重腹泻、低蛋白血症、烧伤、失血及手术后患者,以增加患者的营养。氨基酸结晶混合口服制剂分别由8种营养必需氨基酸按1:1比例配以一些营养非必需氨基酸组成,这样可以减少对机体从糖转变生成营养非必需氨基酸,更好地促进机体蛋白质的合成,促进术后与病后的病人修复。也有在不同的中、西药物中分别加入一定量的必需氨基酸结晶制剂。更有配成高营养氨基酸混合静脉滴注液,可供大手术后的外科患者及大面积烧伤、重症肝炎患者补液及作为手术前的支持疗法,淘汰了易引起过敏的酪蛋白水解液,其临床效果较佳。

氨基酸不仅与疾病的治疗、恢复密切相关,也与疾病的诊断有关。如测定骨折愈合患者的尿中羟赖氨酸、羟脯氨酸排泄量可了解胶原蛋白合成的情况。正常人血中支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)和芳香族氨基酸(苯丙氨酸和酪氨酸)量之比为3:1,但严重肝昏迷前期患者的血中支链与芳香族氨基酸含量比值下降,因为芳香族氨基酸主要在肝内降解而支链氨基酸主要在肝外降解,故血中氨基酸含量分析有助于预测肝昏迷的发生,甚至用改变不同组成的结晶氨基酸混合液静脉滴注,对患者有促进肝功能损伤修复、预防肝昏迷发生的作用。更可补充一些营养必需氨基酸的相应 α -酮酸,使之在体内转变生成营养必需氨基酸并消耗 NH_3 ,适合试用于重症肝、肾病人。

除个别氨基酸如谷氨酸、精氨酸、半胱氨酸等可作为药物外,食物蛋白质的营养价值取决于其提供蛋白质的量和质,蛋白质营养质量的高低又取决于其营养必需氨基酸是否齐全以及比例是否接近人体蛋白质中营养必需氨基酸的比例。通常,动物蛋白质的营养价值高于植物蛋白质。氨基酸组成不全、营养价值不高的食物蛋白质也可以通过各种不同来源的蛋白质中氨基酸的互补而提高其营养价值,这就是蛋白质的互补作用。如谷类蛋白质的赖氨酸含量较少而色氨酸含量相对较高,豆类蛋白质的赖氨酸含量较多而色氨酸含量较低,若谷类与豆类同时食用,则可取长补短,提高其营养价值。

蛋白质营养不良是指因战祸、灾荒或经济贫困等原因造成的蛋白质摄入不足,也包括儿童过早断奶等;临床上也见于胃肠炎、胆道阻塞、糖尿病、晚期肿瘤等患者;在农村中也可见于严重蛔虫、钩虫感染的患者。目前,使用混合氨基酸营养液的范围已越来越广泛。

第三节 多肽和蛋白质分子的结构与功能

一、多肽

氨基酸彼此间以 α -氨基与 α -羧基脱水形成的肽键相连,由10个以下氨基酸组成的称寡肽,如二肽、三肽、四肽等,而由10个以上氨基酸组成的称多肽。一般由50~100个以上氨基酸组成的即是蛋白质。多肽和蛋白质之间没有绝对的界限,蛋白质除分子更大外还具有较稳定和严密的三维空间结构,且与其活性功能密切相关;而多肽分子较小,没有严密且相对稳定的空间结构。

自然界及人体内已发现大量多肽,除少数抗生素是环肽外,大多是不分支的开链肽。例如人体红细胞中谷胱甘肽和垂体催产素、加压素分别是三肽和九肽,由3个和9个氨基酸

组成。促肾上腺皮质激素(ACTH)是39肽。下丘脑促甲状腺素释放素和促黄体生成素释放素分别是三肽和十肽,其分子结构分别是焦谷氨酰组氨酰脯氨酰胺和焦谷氨酰·组·色·丝·酪·甘·亮·精·脯·甘氨酰胺,书写时一般氨基酸可缩写,左面是游离氨基N端(H—),右面是游离羧基C端(—OH),但多肽两个末端又常被修饰或环化,可能生理上具有保护作用。

调节胃肠活动功能的胃肠活性肽、促进细胞免疫功能的胸腺肽、促进钠代谢的心钠素等也都是多肽。近年来新的活性肽(Active peptide)还在不断地被发现,表皮生长因子是53肽、转化生长因子 α 是50肽,前者促进表皮细胞生长分裂和创伤愈合,后者可能与细胞的转化有关。中枢神经系统的甲硫氨酸脑啡肽、亮氨酸脑啡肽及 β -内啡肽等分别由5个及31个氨基酸组成,其氨基酸残基排列顺序(一级结构)大多相同,但内啡肽不是脑啡肽的前体。

甲硫氨酸脑啡肽 H-酪·甘·甘·苯·甲硫-OH

亮氨酸脑啡肽 H-酪·甘·甘·苯·亮-OH

β -内啡肽 H-酪·甘·甘·苯·甲硫·苏·丝·谷·赖·丝·谷胺·苏·脯·亮·缬·苏·亮·苯·赖·天胺·丙·异·缬·赖·天胺·丙·组·赖·赖·甘·谷胺-OH

中枢神经系统新的神经肽还在不断地被发现,除促进神经原再生的神经生长因子外,一些具有催眠、调节食欲、增强学习与记忆功能,甚至与高级神经活动如欣快、抑郁、意识、生物节律、生物行为活动有关的活性脑肽正在引起人们注意,可见多肽也积极参与机体的各种生命活动。

二、蛋白质

蛋白质分子量一般在上万,是由上百个或上千个氨基酸组成的生物大分子,结构极其复杂多样,整个分子恰似一个精雕细刻的建筑学模型。1969年国际纯化学与应用化学联合会(IUPAC)决定将蛋白质分子结构分成一、二、三、四级,其中一级结构是蛋白质分子的基本结构,即氨基酸在蛋白质分子中的排列顺序,而二、三、四级结构是蛋白质分子的三维空间结构(表1-4)。随着蛋白质分子结构研究的深入,在蛋白质二级和三级结构之间又增加了超二级结构和结构域的新概念,结构域的概念近年来有了较快的发展。

表 1-4 蛋白质分子结构层次

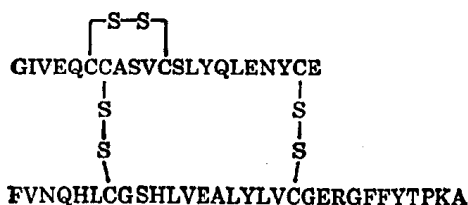
结构层次	结构同义词	结构内容	连接键
一级结构	蛋白质分子基本结构	指氨基酸排列顺序	靠共价键肽键维系
二、三、四级结构	蛋白质分子高级结构	指蛋白质分子空间结构或三维、立体结构	靠氢键、盐键、疏水键等非共价键维系,部分蛋白质分子中还有二硫键

(一) 蛋白质的一级结构

指线状蛋白质分子多肽链中从N端到C端氨基酸(残基)的排列顺序。自然界亿万种蛋白质具有不同的氨基酸组成,尤其是不同的一级结构。一级结构虽不直接赋予蛋白质分子以生理功能,但不同蛋白质的不同一级结构,决定了不同的空间结构与功能,且不同蛋白质的不同一级结构又都是由不同蛋白质基因DNA中不同的核苷酸排列顺序决定的,因此一级结构是蛋白质分子的基本结构,也是分子生物学研究的重要内容。

1953 年英国 Sanger 等首先在世界上完成了第一个蛋白质——胰岛素 51 个氨基酸的一级结构排列顺序的测定,揭开了蛋白质一级结构分析测定的序幕。迄今,世界上已有几千种不同生物的多肽、蛋白质一级结构已被部分或全部鉴定,包括一些具有重要生理功能的血红蛋白、肌红蛋白、血浆白蛋白、多种载脂蛋白、组蛋白、酶蛋白、激素蛋白、生长因子及代谢调节的阻遏蛋白、胶原蛋白、癌基因编码的癌蛋白和一些感染性细菌、病毒、寄生虫的蛋白质,也包括一些特殊蛋白质如艾滋病病毒各种蛋白质等。

一级结构的测定已是多肽和蛋白质研究中一个不可缺少的步骤,要报道一种新发现的蛋白质或最终鉴定一种分离提纯的多肽、蛋白质,必须测定出其全部或关键部分的一级结构,以便确认与比较。目前,可采用自动顺序分析仪测定蛋白质的一级结构,也可根据编码该蛋白质基因的核苷酸排列顺序进行分析推定。胰岛素是由含 21 个和 30 个氨基酸的 A、B 两条多肽链组成的,其 A₇-B₇ 和 A₂₀-B₁₉ 氨基酸之间有 2 个链间二硫键,A₆-A₁₁ 氨基酸之间尚有一个链内二硫键,其一级结构如下:



生物大分子结构与功能关系的研究是分子生物学研究的核心。蛋白质分子中一级结构“关键”部位氨基酸的改变会影响其功能,如酶原和激素原的激活、血红蛋白分子病、肿瘤蛋白点突变引起的蛋白质分子功能改变等,甚至催产素和加压素中仅两个氨基酸残基的差异,即可造成功能的完全不同。蛋白质生理功能依赖其整个完整的分子,虽然只有局部“活性中心”直接发挥作用,如酶与底物、激素与受体、抗体蛋白与抗原及毒物、药物配体与受体的特异结合等,但蛋白质分子的其余肽段对形成整个蛋白质分子完整的空间结构与功能是必需的。另一方面蛋白质分子中“非关键”部位氨基酸的不同,并不在很大程度上影响其生理功能,如不同生物同一种蛋白质如细胞色素 c(表 1-5)和胰岛素。药用猪、牛胰岛素与人胰岛素的差异(表 1-6)均在非关键部位,故其分子三维结构和降低血糖生物活性相似。

表 1-5 不同生物与人细胞色素 c 的氨基酸组成差异比较

种 族	黑猩猩	恒河猴	兔	猪、牛、羊	马	鸡	海龟	小蝇	小麦	酵母
差异数	0	1	9	10	12	13	15	25	35	44

表 1-6 不同生物胰岛素一级结构比较

种族	A 链第 8 位	A 链第 9 位	A 链第 10 位	B 链第 30 位
人	苏氨酸	丝氨酸	异亮氨酸	苏氨酸
猪	苏氨酸	丝氨酸	异亮氨酸	丙氨酸
牛	丙氨酸	丝氨酸	缬氨酸	丙氨酸
羊	丙氨酸	甘氨酸	缬氨酸	丙氨酸

有时,同一种蛋白质在同一种生物的不同个体之间,也存在着结构差异,这虽不影响其

相同的生理功能,但可影响输血时不同的红细胞血型及器官移植时不同的白细胞分型和配型,即不同的主要组织相容性复合物(MHC),因此亲缘关系越接近,器官移植排异越轻,器官移植成功率就越高。采用异体蛋白质治疗时,部分患者也可产生过敏与抗药性,这都与蛋白质分子结构上的差异密切相关。

(二) 蛋白质的空间结构

指蛋白质分子的立体结构、三维结构(3D)或构象(Conformation)。蛋白质分子的一个突出特征是每种天然蛋白质都有其相对稳定而独特的构象,并从而产生各种蛋白质不同的生理功能。二级结构是指肽链主链的局部空间结构,即肽链中相邻氨基酸形成的局部有序的空间结构。局部相邻氨基酸可盘曲形成 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角、 π -螺旋、 Ω -环及各种蛋白质互不相同的无规则卷曲等二级结构。如肌红蛋白、血红蛋白分子中几乎都是由 α -螺旋形成,免疫球蛋白分子中含有大量 β -折叠,大多数蛋白质分子中 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角的比例不一,更有一些蛋白质和多肽分子中形成各不相同的无规则卷曲或特定卷曲。

超二级结构是指蛋白质分子中的一些二级结构单元,在空间进一步聚集组合形成的 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\beta\alpha\beta$ 等超二级结构,它们可形成或再聚集形成结构域(Domain),结构域也是蛋白质分子中分工承担不同功能的功能域。一些蛋白质分子结构中不同结构域图与其相应基因外显子图对应,是目前分析蛋白质与核酸分子结构与功能关系的注意点。

三级结构是指蛋白质分子整条多肽链中一些二级、超二级结构、结构域在空间进一步折叠盘曲形成千万种不同天然蛋白质分子的球状、椭圆形、棒状及纤维状等空间结构。它包括在一级结构中相距甚远的氨基酸残基在空间中的相应位置与关系。一些蛋白质分子表面还形成与其功能密切有关的凸起、凹槽、裂隙或口袋等不同的复杂空间三级结构。对每种有功能的单链蛋白质来说,三级结构是每种蛋白质特征性的空间结构,并产生不同的生理功能,其中一般蛋白质分子都形成一个亲水的表面和一个疏水的内核,靠氢键、疏水键等形成稳定的结构,有时在蛋白质亲水的表面中存在一个疏水区。目前采用X线衍射及圆二色性、核磁共振等生物物理技术已阐明了包括胰岛素、肌红蛋白、免疫球蛋白及核糖核酸酶等近千种重要蛋白质的三级结构。

四级结构是指分子更大的蛋白质,常由多条肽链组成,分子中每条肽链都盘曲形成特定的三级结构,单独存在时并无功能称为亚基(Subunit)。亚基间再按特定的方式接触排列形成更高层次的立体蛋白质分子,亚基可呈环状、正四面体或正八面体等排列,形成完整的四级结构。组成四级结构蛋白质的亚基数多为偶数,以2~4个亚基组成者为多,其种类可相同或不相同,又以2种不同亚基居多,如具有四级结构的酶就由不同的调节亚基和催化亚基所组成,可发挥十分重要的变构调节作用。

蛋白质分子的一级结构、空间结构与功能的关系是高度统一的。分别由共价肽键和氢键、盐键等作共价键维系。不同的蛋白质具有不同的一级结构,即氨基酸排列顺序,它决定肽链盘曲形成不同的空间结构与功能,其中一级结构是基础,空间结构是功能的关键。以 α -螺旋为主的蛋白质,其空间结构较稳定,而球状蛋白质的空间结构与功能远比纤维状蛋白质复杂、多样。变构作用是指体内某些生理小分子物质,作用于具有四级结构的蛋白质,使其非共价键断裂与重组,构象发生轻微改变,活性升高或降低,以适应机体所处的千变万化外环境。

变性作用是蛋白质分子结构与功能关系密切的又一例证。变性作用是指一些剧烈的物理或化学条件,如加热、紫外线、强酸、强碱或高浓度尿素等作用于蛋白质分子,使其非共价