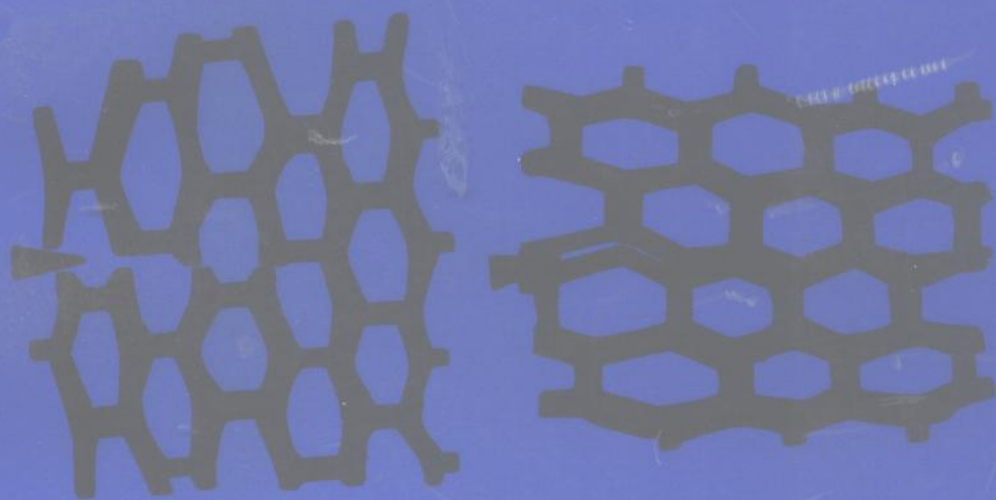


崔福斋 冯庆玲 编 著

生物材料学



北京)

科学出版社

生物材料学

崔福斋 冯庆玲 编著

科学出版社

1997

内 容 简 介

本书是作者多年从事生物材料科学研究和教学的总结。本书主要阐述生物材料学的基本内容及原理,包括天然生物材料的组成单元(蛋白、多糖、生物矿物),分级结构和组装原理,细胞的调制生长、复合过程,以及材料的生物相容性,仿生材料与组织工程材料等。

本书可供从事材料科学、生物工程、化学、医学等研究的科技人员及高等院校相关专业的师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物材料学/崔福斋,冯庆玲编著,一北京:科学出版社,
1996.11

ISBN 7-03-005659-0

I. 生… II. ①崔… ②冯… III. 生物材料-材料科学
IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 18002 号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1996 年 11 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1997 年 6 月 第二次印刷 印张: 11 1/2

印数: 1 201 - 3 200 字数: 259 000

ISBN 7-03-005659-0/Q · 678

定价: 28.00 元

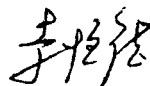
序 言

我的两位同事崔福斋、冯庆玲嘱我为本书写一序言。应该说,我看到这本书的手稿时是颇为吃惊的。没想到他们二位居然在繁忙的科研和教学中能抽出时间下了这么大的功夫完成了这一著作,其勤奋和勇敢的精神令我敬佩。

生物材料,特别是天然生物材料的研究,近些年来在国际材料界形成了一个特别值得注意的热潮。人们越来越认识到,从材料科学的角度看来,天然生物材料学是一个正待发掘的丰富宝藏。从该书的内容可见,不论是微观结构或是形成过程,天然生物材料都和我们一般所了解的人工材料很不一样。只要稍微深究一下就能感觉到其中蕴藏着不少奥秘。材料研究者肯定能够从对天然生物材料的研究中学习到有价值的东西。这是一个新的交叉领域,富有挑战性也富有机会。清华大学生物材料研究组自1987年起逐步投入这一领域并开展了一系列相关研究。当然,时间不长,其认识和积累都是很有限的。

在进行生物材料的研究中,不少原来从事材料科学工作的人遇到的困难之一就是要去熟悉一些必要的生物学知识,包括生物化学。我想,这本书多少在这方面代表着两位作者的学习心得并愿将此贡献给读者们,以帮助读者较快地进入这一领域。

生物材料的知识浩如烟海,至今人们对天然生物材料的认识还只是初步的,因此要写出一本系统的较完整的书当然是很难的。我认为作者们最重要的贡献就是他们作了这一尝试,并基本上反映出该学科的主要内容。应该说,这第一步是难能可贵的。



1996. 6. 20

前 言

本书是作者从事生物材料科研和在清华大学讲授生物材料课程的总结。我们的目的是提供关于生物材料基本内容和原理的导论,也对生物材料领域中的新发现、新进展进行评价。

全书围绕天然生物材料的性能及关于分级结构的关系、人体植入材料的生物相容性、学习生物过程合成材料和生长组织的方法这几个主题进行论述。其基本内容包括天然生物材料的组成单元(蛋白、多糖、生物矿物),分级结构和组装原理,细胞调制生长、复合过程,生物相容性,仿生材料与组织工程材料。

长期以来,相对于传统材料如金属、陶瓷、高分子而言,人类对天然生物材料的理解是颇为肤浅的。近年来,材料学、生物学、化学和医学等专家的协作研究,已经使这种状况大为改观,若干生物材料的结构在分子水平和晶体学水平上得以理解。生物材料的一个令人鼓舞的方面就是它与医学之间日益增多的相互影响。人们已经用生物材料制作除大脑以外的几乎所有组织和器官用于医疗,当然其使用寿命和质量都亟待改善。目前,在富有挑战性的仿生、智能材料及组织工程材料的研究方向上,都在丰富生物材料的教学内容。

本书在讨论的基础上,第一、二、六、七章由崔福斋撰写,第三至第五章由冯庆玲撰写。在撰写过程中本书尽可能反映国内外生物材料学的新研究成果,特别是注意我国学者在学术上的贡献和创新。在本书撰写过程中,李恒德、冯新德、王夔、何炳林、赵南明、邱贵兴、李世普、张兴栋、杨子彬、胡蕴玉、顾汉卿、柴本甫、徐恒昌、邵子厚等提供了有关书籍、论文及成果介绍,清华大学生物材料研究组的研究生也为本书提出了不少宝贵意见,张效忠审阅了全书,在此一并表示感谢。由于作者水平有限,本书难免存在缺点和错误,敬请专家和读者不吝指正。

目 录

第一章 绪论	1
1.1 生物材料学的范围	1
1.2 天然生物材料特性	2
1.3 材料的生物性能	4
参考文献.....	5
第二章 结构蛋白质	7
2.1 蛋白质	7
2.2 结构蛋白质.....	15
2.3 结构蛋白组装三定律.....	33
参考文献	33
第三章 结构多糖及生物软组织	35
3.1 糖.....	35
3.2 蛋白质与多糖的混合.....	43
3.3 粘液.....	49
3.4 柔性基质.....	50
3.5 海葵的骨架.....	51
3.6 雌性蝗虫的节间膜.....	53
3.7 皮肤.....	53
3.8 应力-应变性质	54
3.9 泊松比.....	55
3.10 断裂	56
3.11 水产生的刚化	57
参考文献	59
第四章 生物复合纤维	60
4.1 生物复合纤维实例与机理.....	60
4.2 硬度与脆性.....	65
4.3 基体硬化.....	66
4.4 叠层复合——改善韧性.....	67
4.5 加入填充剂的生物复合纤维.....	69
4.6 胞状材料.....	70
4.7 “材料”与“结构”的区别.....	72
参考文献	73
第五章 生物矿物及生物矿化原理	74
5.1 生物矿物的种类及功能.....	74

5.2 天然生物矿物	78
5.3 矿化机制	102
5.4 结论	124
参考文献	124
第六章 生物相容性	126
6.1 生物医用材料分类	126
6.2 生物学环境	132
6.3 材料在生物体内的反应	139
6.4 宿主反应	160
参考文献	169
第七章 仿生和组织工程材料	170
7.1 仿生结构材料	170
7.2 智能材料	171
7.3 组织工程材料	172
参考文献	174

第一章 绪 论

1.1 生物材料学的范围

顾名思义,生物材料学是生命科学和材料科学的交叉前沿领域。实际上,它与化学和医学也有密切的关系。生物材料学是涉及生物材料的组成结构、性能与制备相互关系和规律的科学。其主要目的是在分析天然生物材料微组装、生物功能及形成机理基础上,发展新型医用材料以用于人体组织器官修复与替代;发展仿生高性能工程材料^[1~4]。图 1.1 表示了生物材料学与相关学科的联系。图中材料科学与生物学的两个圆交叉部分表示生物材料学。生物材料学与医学的交叉部分表示生物医学材料,生物材料学与工程学交叉部分表示仿生材料(Biomimetic Materials)、智能材料(Intelligent Materials)或灵巧材料(Smart Materials)。

生物材料(Biomaterials)通常有两种定义^[5]。一是指天然生物材料(Biological Materials),也就是由生物过程形成的材料,如结构蛋白(胶原纤维、蚕丝等)和生物矿物(骨、牙、贝壳等)。这种定义的内涵相当明确而固定。另一是指生物医用材料(Biomedical Materials),其定义随着医用材料的快速发展而演变。80 年代末曾被美国 Clemson 大学生物材料顾问委员会定义为“与活体接合的人工非生命材料”是这种生物材料狭义定义的代表。随着人体植入材料发展到包括活组织如细胞体外繁殖长出的组织等,这种狭义的定义已趋淘汰。1992 年美国 J. Black 教授在他那著名的《材料的生物学性能》^[3]教科书中,定义生物材料为“用于取代、修复活组织的天然或人造材料”。可以预见,随着组织工程的发展,这种生物材料的定义将逐渐增大生物过程形成材料的成分。这样,两种定义就会有越来越多的重叠。本书将一并讨论这两种定义的生物材料。本书的这种处理方法除了有学术上的内涵联系,还有重要的实用价值。例如,从事金属、陶瓷或高分子人工骨研制或生产的工程师,如果对天然骨结构性能有深入的了解,其指导意义是显而易见的。

生物材料学已经形成自己特定的研究对象、研究方法和学科体系^[6~8]。其学科主要内容如生物过程形成的分级结构和生物矿化原理,材料生物相容性机理,天然材料自组装、自愈合原理等是任何其他学科都不能包容的。

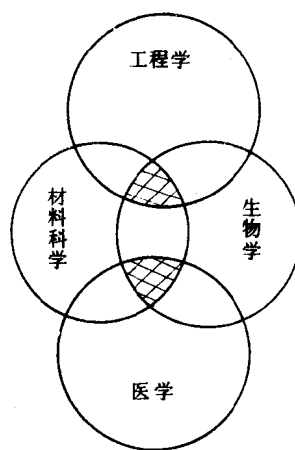


图 1.1 生物材料学与相关学科

1.2 天然生物材料特性

1.2.1 成分

地球上存在 92 种稳定的化学元素,而天然生物材料的基本组成只是低原子序数的几种轻元素。表 1.1 给出人体、海水、地壳中诸元素的原子百分比。其中人体和海水的 H 和 O 含量很接近,是因为人体中约 60%重量是水。水在活体中的作用极为重要,因为生物组织失水后就失去生物活性了。迄今的各种生物材料分析测试手段,几乎都是对干样品进行的,因此有较大的局限性。人体中的 C 和 P 含量比海水和地壳的大许多,表明这两种元素对生命过程很重要。生物大分子都是以碳为骨架构成的,细胞干重的过半数都是 C。至于 P,细胞中含有丰富的磷脂,骨矿是由磷酸盐构成的。有意思的是,植物中的生物矿物以氧化硅为主。这可能与植物根不断从地表中汲取的物质有关,而地壳中的硅含量是相当高的。生物体内尚含有如下微量元素:Fe,Cu,Mn,Zn,Co,Mo,Se,V,Ni,I 和 Mg。它们对于生物体内特定种类酶的功能起关键作用。

表 1.1 人体、海水和地壳中原子丰度的原子百分比

海 水	人 体	地 壳
H 66	H 63	O 47
O 33	O 25.5	Si 28
Cl 0.33	C 9.5	Al 7.9
Na 0.28	N 1.4	Fe 4.5
Mg 0.033	Ca 0.31	Ca 3.5
S 0.017	P 0.22	Na 2.5
Ca 0.0062	Cl 0.08	K 2.5
K 0.0060	K 0.06	Mg 2.2
C 0.0014		

1.2.2 原子、分子间作用力

迄今为止,生命体内没有发现特殊的作用力,没有特殊的原子及人工无法合成的分子。天然生物材料中的原子、分子间的相互作用按强度可分为两大类:强相互作用和弱相互作用。强相互作用指离子键或共价键及其杂化键。值得指出的是,天然生物材料中不存在金属键。弱相互作用包括涉及偶极子的静电相互作用、色散力、氢键和疏水键。在生物大分子中,正是众多个弱作用的协同作用决定了结构的稳定性及其构象的运动性。图 1.2 给出各种相互作用强度的范围。生物材料复杂的结构很大程度上取决于其中原子、分子间的相互作用。因此,要研究生物材料结构与功能的关系,必须了解这些复杂结构中各种原子、分子间的相互作用。

在传统材料科学中,氢键和疏水键几乎没有提及。鉴于它们在天然生物材料中的重要性,特此加以说明。

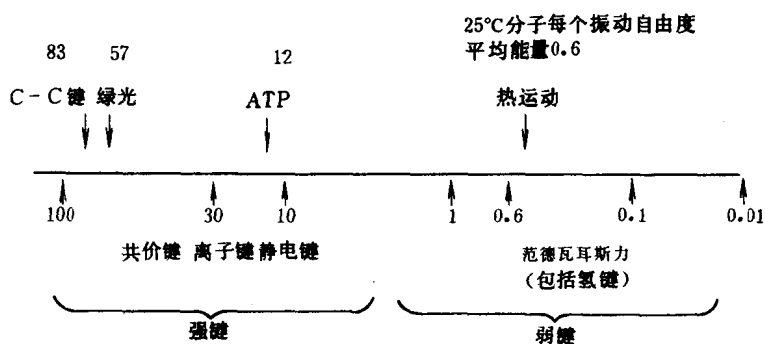


图 1.2 各种原子、分子间相互作用相对强度(kcal/mol)(1cal=4.1868J, 下同)

氢键(hydrogen bond) 在弱相互作用中占有突出的地位。氢原子只有一个 1s 电子, 因而只能形成一个共价键。但如果在与电负性较强的原子(记为 A)已形成键的氢原子附近还有其他体积较小、电负性较大的原子(记为 B)如 O, N, F 等时, 则 H 还可以同时和一些原子形成另一个弱得多的键, 称为氢键。常用下列符号表示: $A-H \cdots B$, 其中虚线部分为氢键。能够形成氢键是因为 H 和其他原子原来形成的共价键具有较大的偶极矩, 以致 H 原子核正电荷附近电子云密度较小, 因而质子又能和另一个电负性较强的原子相互作用, 从而形成氢键。其键能较小, 约为 $8 \sim 50 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。键长范围为 $0.25 \sim 0.34 \text{ nm}$, 其定义为原子 AB 之间的距离。

一般认为在 $A-H \cdots B$ 中, A—H 键基本上是共价键, 而 $H \cdots B$ 键则是一种较弱的有方向性的范德瓦耳斯引力。氢键与一般范德瓦耳斯力不同之处是: $A-H \cdots B$ 具有饱和性和方向性。其方向性是 $A-H \cdots B$ 三原子在一条直线时键最强。氢键可以分为分子间氢键和分子内氢键两大类。水分子中的 O 通过氢键和其他水分子中的 H 连结, 使水形成一个局部有序结构, 这是常见的氢键一例。

在蛋白质 α -螺旋中, 上一圈的 $\text{CO}-$ 通过氢键和跨越三个残基与下一圈的 $\text{NH}-$ 之间连结, 因此 α -螺旋是氢键最多的结构之一。这些氢键的方向和螺旋长轴方向基本平行。这种氢键至少要破坏三个以上才能使多肽链出现挠曲。在该处产生折叠是蛋白质能呈球形的必要条件。

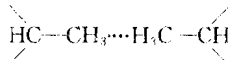
β -折叠也是氢键很多的一种结构, 在此结构中, 并列着的多肽链通过链间的氢键的交联, 排成折叠式的构象。由于所有的肽键都参加了这种交联, 因此给 β 折叠结构带来很大的稳定性。其中多肽键之间的氢键与多肽链本身大致垂直。

DNA 分子中碱基之间的配对主要也靠氢键, 例如 G 和 C 之间能形成三个氢键, A 和 T 之间形成两个氢键, 因此 G—C 对一般比 A—T 对更为稳定。在形成 DNA 双螺旋结构时, 氢键起着一定的作用。加热可以使蛋白质和核酸的氢键破坏从而使之失活, 从这一点可以看出氢键在生命活动中的重要性。

疏水键(hydrophobic bond) 指两个非极性分子(疏水基团)为了避开水相而群集在一起的作用力。疏水基更确切些应称作疏水性相互作用。这些分子存在的引力是范德瓦耳斯力。“键”是由于疏水性分子从氢键构成的水晶格中被排除而形成的, 这是决定生物膜

的总体结构的主要因素。在生物膜中,磷脂是一种双亲媒性分子。在水存在的条件下,它倾向于非极性端(疏水端),不与水接触,而极性端(亲水端)倾向于与水接触,从而形成自由能最低的磷脂双分子层。这是一切生物膜的基础构架。在此基础构架上嵌入蛋白质,就形成了生物膜。

在蛋白质分子的多肽链中,也含有非极性侧链(疏水侧链)的氨基酸残基,如亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、色氨酸、丙氨酸、脯氨酸。两个非极性侧链之间可以生成疏水键,如:



非极性侧链与主链骨架的 α -CH 基也可以生成疏水键。疏水键对于维持蛋白质的三四级结构也起着重要作用。

1.2.3 结构特征:分级、自组装复合

天然生物材料适应各种功能需要和环境而形成错综复杂的内部结构和整体多样性。其复杂性是传统材料如金属、陶瓷等无可比拟的。但是仔细研究发现,其错综复杂的结构是由为数不多的几种基本化合物构成的。这几种化合物就是水、核苷酸(4种)、氨基酸(20种)、糖和生物矿物(4类)。生物材料结构的复杂性主要表现在这几种基本化合物组装方式上。这一点就像英语只有26个字母,但是由此而构成的单词、语句、文章可以是无穷无尽的。英语有构词法、语法和文法。类似的,生物材料的组成也有特定的规律。尽管各种天然生物材料有其特定的组装方式,但它们都具有空间上的分级结构,是复合材料。研究各种生物材料的分级和自组装复合方式以获得特定功能的规律是本学科中心任务之一。

1.2.4 天然生物材料的活性

细胞是生命的结构和功能的基本单位。因此,在某种意义上说,有活性的生物材料都是细胞与细胞外物质组成的复合材料。例如骨骼肌,本身主要由细胞构成。其细胞较大,长可达数厘米,直径可为 $10 \sim 100 \mu\text{m}$,每个细胞称作一个肌肉纤维。多组细胞由结缔组织结合在一起形成肌肉的束。而骨这种硬组织则可视为由骨系细胞、细胞外基质及分布于基质内外的无机矿物相构成的复合材料。组成生物材料的分子与构成无生命界物质的分子没有本质上的差别,但生物材料却具有比无生命物质复杂得多的自组装分级结构和优异性能,这都与细胞在其繁殖、分化、更新、重建中的调节作用密切相关。从生物材料的角度了解细胞与细胞外物质的相互作用,发展细胞调制生长技术将为生命科学和材料科学提供大量的信息,对生物医用材料乃至生物组织工程材料的研制开发与仿生材料的设计具有重要的指导意义。

1.3 材料的生物性能

当人体某一组织损坏后,最理想的治疗是更换一个完全相同的活组织。这是人类自古以来就憧憬并一直在努力的目标。为此目标目前已发展出来一个专门的学科分支——组织工程。人们已经用人工制出了各种活组织,例如在关节软骨再生方面取得的突破。但是

对于绝大多数组织损坏的治疗方法,目前还只能用传统的金属、陶瓷、高分子等人造材料制成的植入物代替损坏的组织。一种新型生物材料的研制成功,往往可以拯救大批人的健康。在目前,这是国民经济中的一个重要的产业。而其中的一个至关重要的课题,就是了解这些植入物与周围活组织的相互作用,或称之为材料的生物性能。

材料的生物性能包括两个方面^[9~11]。一是**材料反应**,即材料在生物活体中的响应。主要包括材料在生物环境中被腐蚀、吸收、降解、磨损和失效。腐蚀主要是体液对材料的化学浸蚀作用,特别对于金属植入体有较大的影响;吸收作用可改变材料的功能特性,如使材料的弹性模量降低,屈服应力增高;降解可使材料的理化性质退变,甚至解体而失效,对高分子和陶瓷材料影响较大。材料失效还可以通过多种其他机制产生,如构成修复体的部件之间的磨损,应力的作用(如固定修复体的骨水泥破裂)。聚合物中低分子量成分,如增塑剂的滤析,也可导致其力学性质的变化。生物系统对材料也可能产生积极作用,如新骨长入多孔陶瓷中的孔隙而对其补强增韧。二是**宿主反应**,即生物医学材料存留于生物系统期间所引起的活体系统对材料的反应。包括材料植入部位的邻近组织对材料的局部反应,以及远离材料植入部位的组织和器官,乃至整个活体系统对材料的全身反应。宿主反应是由于构成材料的元素、分子或其他降解产物(微粒,碎片等)在生物环境作用下,被释放进入邻近组织甚至整个活体系统而造成的,或来源于材料制品对组织的机械,电化学或其他刺激作用。可能发生的宿主反应包括:局部反应、全身毒性反应、过敏反应、致突、致畸、致癌反应和适应性反应。按程期又可分为近期反应和远期反应。宿主反应可能是消极的反应,如细胞毒性、溶血、凝血、刺激性、全身毒性、致敏、致癌、诱变性、致畸性以及免疫等反应,其结果可能导致对组织和机体的毒副作用和机体对材料的排斥作用,也可能是积极的反应,如新血管内膜在人工动脉表面生长、韧带假体对软组织的附着、组织长入多孔材料的孔隙以及硬组织依托植入体重建等,其结果有利于组织的生长和重建。一种成功的生物医学材料所引起的宿主反应必须保持在可接受的水平。反应程度和水平的衡量,通过标准试验与参照材料引起的反应水平对比来判断。所谓参照材料,是通过标准试验方法确定为合格的并可重复试验结果的材料。

目前,有关材料生物性能的知识很大程度上还是经验性的,深入研究其机理是迫切需要的工作。

参 考 文 献

- [1] J. F. V. Vincent, Structural Biomaterials, Princeton University Press, 1990.
- [2] J. B. Park and R. S. Lakes, Biomaterials: An Introduction, Plenum Press, New York, 1992.
- [3] J. Black, Biological Performance of Materials, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992.
- [4] F. H. Silver, Biomaterials, Medical Devices and Tissue Engineering, An Integrated Approach, Chapman & Hall, 1994.
- [5] D. L. Wise, D. J. Trantolo, D. E. Altobelli, M. J. Yaszemski, J. D. Gresser and E. R. Schwartz, Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Marcel Dekker, Inc., New York, 1995, Part A.
- [6] D. Byrom, Biomaterials: Novel Materials from Biological Sources, Stockton Press, New York, 1991.
- [7] I. A. Aksay, E. Baer, M. Sarikaya and D. Tirrell, Hierarchically Structured Materials, Mater. Res. Soc. Pittsburgh, 1992, V. 255.
- [8] M. Szycher, High Performance Biomaterials: A Guide to Medical/Pharmaceutical Applications, Technomic Press, U. S. A. 1990.
- [9] 顾汉卿、徐国凤主编,生物医学材料学,天津科技翻译出版公司,1993.

[10] 张兴栋,高科技新材料要览,曾汉民主编,中国科学技术出版社,1993. 31~32.

[11] 师昌绪主编,材料科学大辞典,百科知识出版社,1995.

第二章 结构蛋白质

整个生物界中已知存在着的蛋白质总数已逾百万种。蛋白质是由若干个氨基酸通过肽键连成的长链生物大分子。生物体内几乎一切最基本的生物活动都与蛋白质有关^[1]。蛋白质是细胞中最丰富的生物分子。蛋白质具有多种不同的生物功能,其中重要的一种就是结构功能。例如动物的角、腱、韧带、骨、蚕丝等,其主要成分都是结构蛋白质,这是本章的主要内容。结构蛋白质还可以与多糖和生物矿物结合在一起获得各式各样的结构功能,如使骨骼或枝干、叶脉等具有特定的柔性或刚度,这部分内容将在下几章分别讨论。

本章首先概述蛋白质的分级结构和生物合成的一般性质,然后介绍几种最常见的结构蛋白质的特殊结构、组装机理及其组成材料的力学性能。这几种结构蛋白质包括胶原蛋白、丝心蛋白、角蛋白、弹性硬蛋白、肌球蛋白与肌动蛋白等。本章最后讨论结构蛋白微组装的特点。

2.1 蛋白质

蛋白质的化学成分约含碳 50%~55%,氢 20%~23%,氮 5%~18%,硫 0%~4%。新鲜蛋白质的碳氮比相当接近。蛋白质样品中,每克氮约等于 6.25(100/16)克蛋白质。只要测定样品中的含氮量就可算出其中蛋白质的大致含量,有些蛋白质含磷,少数含铁、铜、锰或锌等元素。

研究蛋白质力学性质的一个基本途径就是分析其氨基酸的成键和空间填充性质,然后观察其组合而成的结构。迄今发现的蛋白质中,其基本结构单元的氨基酸共有 20 种。这 20 种氨基酸有一个共同的结构特点,即一个羧基和一个氨基连接在处于中心的 α -碳原子上,所以也叫 α -氨基酸。各种氨基酸的差别在侧链(或 R 基团)上。

α -碳原子周围的四个不同的基团按照四面体的方向排布。因此,成分相同的氨基酸可以有两个互为镜像的 L-异构体和 D-异构体。从氢原子向 α -碳原子方向看过去,氨基、羧基、R 基沿顺时针方向排列的是 L-异构体。只有 L-氨基酸参与蛋白质的组成。

在蛋白质的分子中,相邻两个氨基酸通过肽键相连。把一个 α -氨基酸的 α -羧基与另一个氨基酸的 α -氨基相连的就是肽键。肽键形成的同时,释放出一个水分子。多肽链组成的蛋白质分子是有方向的,因为它的构造单元的两端不同,即一端为 α -氨基,另一端为 α -羧基。惯例认为氨基端为多肽链的头。有时简称 N 端。相应地,另一端称为蛋白质分子的尾,简称 C 端。

2.1.1 氨基酸序列——一级结构

蛋白质的一级结构就是氨基酸残基的排列顺序以及二硫键(如果存在)的位置。每种蛋白质具有唯一而确切的氨基酸顺序。蛋白质的氨基酸顺序是由遗传决定的。遗传特征分子 DNA 中核苷酸的顺序规定 RNA 中核苷酸的一个互补顺序,而后者又规定蛋白质中

的氨基酸顺序。实验已测定出了几百种以上的蛋白质中的全部氨基酸顺序。

测定蛋白质中氨基酸的顺序有下列重要意义。第一,蛋白质中的顺序是决定其生物活性的分子基础。第二,顺序决定蛋白质的二级结构——构象。第三,氨基酸顺序的异常导致功能异常和疾病。例如大骨节病,就是在骨胶原蛋白中一个氨基酸改变产生的。第四,这种顺序指明该蛋白质的进化史。两种蛋白质当具有同一祖先时才具有相似的氨基酸,进化事件能从氨基酸顺序予以追溯。

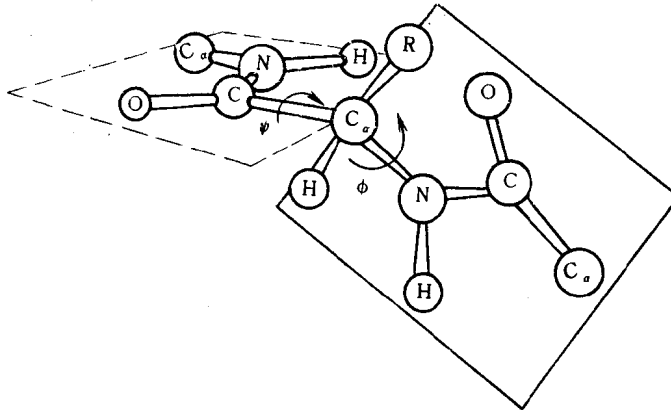


图 2.1 两个氨基酸连接成的二肽。图中表示了 Ψ 和 Φ 的定义: Ψ 代表了绕 C_{α} -C 单键的转动; Φ 代表了绕 C_{α} -N 单键的转动

X 射线晶体学研究已经了解到氨基酸和肽链结构的精确信息,如这些构造单元中的键长和键角。应用这些信息可以推测蛋白质的构象。目前已经清楚肽基(图 2.1 中的平行四边形)是一个刚性的共面单元。肽单元中的羧基碳原子与氮原子之间的化学键没有转动的余地,因为它具有部分双键的性质。这个键的长度为 $1.32 \text{ \AA}$, 介于单键 $C-N(1.49 \text{ \AA})$ 和双键 $C=N(1.27 \text{ \AA})$ 之间。而 α -碳原子与羧基碳原子以及氮原子之间都是单键。因此,在刚性的肽单元两侧的键可以转动。围绕这两个键的转动分别用角 Ψ 和 Φ 表征(见图 2.1)。若蛋白质中每一个氨基酸残基的 Ψ 和 Φ 已知,多肽主链的构象就可以完全确定。

2.1.2 构象——二级结构

蛋白质二级结构涉及按主链互相接近的氨基酸残基的空间关系。这些空间关系中的很规则,具有周期性结构。如 α 螺旋、 β 折叠片和胶原螺旋。然而大多数蛋白质呈现密集的球形,这是由于它们中存在 β 转折结构要素。

α 螺旋 是一个棒状结构。紧密卷曲的多肽主链形成棒的内部,而侧链以螺旋式的排布向外伸展[图 2.2(A)]。 α 螺旋因主链内 NH 和 CO 基之间形成链内氢键而趋于稳定。每个氨基酸的 CO 基以氢键和另一个氨基酸的 NH 相结合,而后一个氨基酸,如主链上顺序从前一个氨基酸数起,是第五个氨基酸。因此,所有主链上的 CO 和 NH 都结成氢键。每个残基相对于另一个邻接的残基正好按螺旋轴平移 $1.5 \text{ \AA}$ 和旋转 100° , 相当于螺旋的每一周含 3.6 个残基。 α 螺旋的螺距为 $5.4 \text{ \AA}$, 即为平移量与每周残基数(3.6)的乘积。蛋白质中发现的螺旋都是右手型。

β 折叠 片是一个片状物,其中多肽链几乎是完全伸展的[图 2.2(B)],并不像在 α 螺

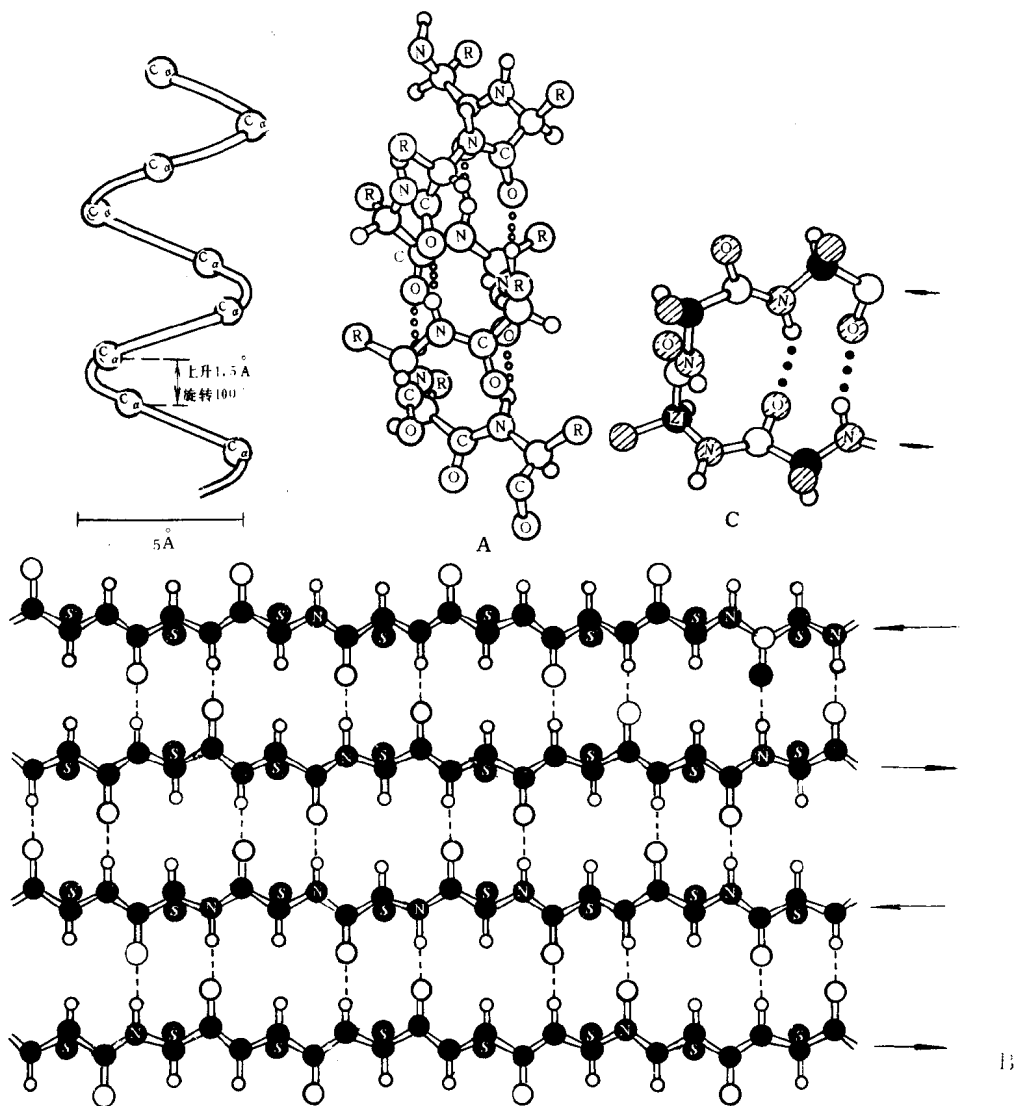


图 2.2 A: 右手型 α 螺旋模型; 左图螺旋线上只示出了 α -碳原子; 右图为整个螺旋。NH 与 CO 基间的氢键 (图中用三点...来表示) 稳定了螺旋。侧链 R 部在螺旋外侧; B: 反平行 β 折叠片相邻两条链的走向相反。相邻的链中的 NH 与 CO 基之间的氢键使结构趋于稳定。侧链 (用 S 示出) 位于折叠片平面的上方和下方; C: β 转折的结构。这里示出四肽残基 1 的 CO 基和残基 4 的 NH 基形成氢键, 从而得到一个发夹式的转折

旋中卷曲得很紧凑。相邻两个氨基酸的轴向距离为 $3.5 \text{ \AA}$ 。 β 折叠片是被不同多肽链中 NH 和 CO 基形成的链间氢键所稳定的。在 β 折叠片中相邻的两条链既可以是走向相同的 (平行 β 折叠片) 也可以是相反的 (反平行 β 折叠片)。 β 片区域在很多蛋白质中是一种重复的结构单元。由二至五条平行或反平行的 β 链组成的结构单位最为普遍。

β 转折 可以使多肽链扭转走向。大多数蛋白质具有密集的球形, 这是由于它们的多肽链可以不时扭转。很多对蛋白质的三维结构的分析都曾指出, 多肽链走向的扭转大都通过一个称为 β 转折的结构要素来完成, 这个发夹式的转折要领在于多肽链中残基 n 的 CO 基与残基 $(n+3)$ 的 NH 基形成氢键 [图 2.2(C)]。因此, 一个多肽链可以急剧地扭转它的走向。

拉曼昌德兰最早认识到在一条多肽链中一个残基不可能有任意的 Φ 和 Ψ 的数值。由于空间位阻的限制,有些组合不可能发生。根据分子中原子空间构形,很容易预测可能的 Φ 和 Ψ 的范围。

利用所谓拉曼昌德兰作图法可以在空间等高线图中看到这种范围。多聚 L-丙氨酸的这种图说明其中有彼此分开的三个可能的范围(图 2.3),一个范围中的数值产生反平行的 β -片和胶原的螺旋,另一个范围中则产生右手 α -螺旋,第三个范围则为左手 α -螺旋。虽然在空间上排列是可能的,但左手 α -螺旋并不存在,因为从热力学上看,它不如右手 α -螺旋稳定。对于甘氨酸,这三个可能的区域大得多,而且还出现了第四个区域(图 2.3),因为一个氢原子所引起的空间位阻要比甲基所引起的小得多。甘氨酸能让多肽主链发生其它残基所不可能允许的旋转。反之,脯氨酸环却阻碍了围绕着 $C_\alpha-N$ 键的旋转,这明显地限制了构象的可能范围,在 13 种已精确测定的蛋白质结构中,有 2500 个以上残基的实测值与预测的范围极为吻合。

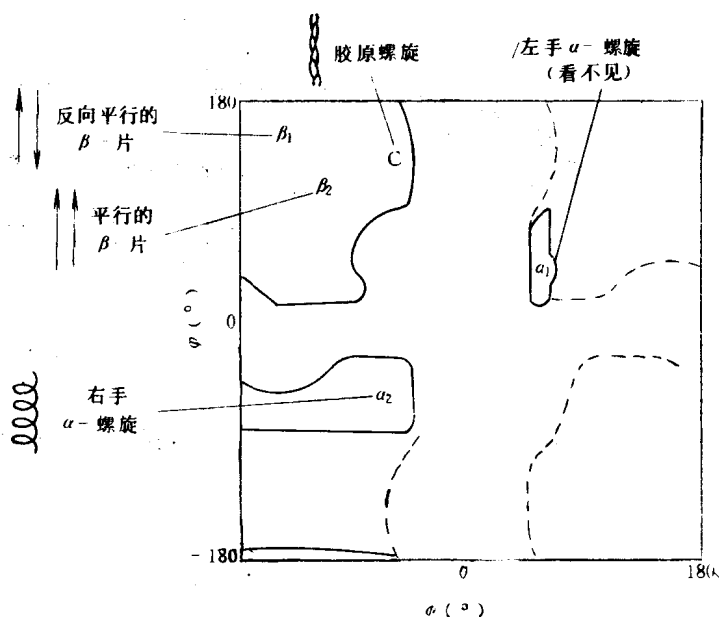


图 2.3 拉曼昌德兰作图, 示出 L-丙氨酸残基的可能的 ψ 和 ϕ 值(实线包围的区域)。甘氨酸可以有更多的构象(虚线), 因为它的侧链小

对于给定的蛋白质一级结构,按拉曼昌德兰作图法可以得到无数种构象。事实上,在一定的热力学条件下,蛋白质的构型是确定的,这就是在拉曼昌德兰考虑的框架下能取得最小自由能的构型。在生物体中,蛋白质经常处于一定的生物环境中(具有一定 pH, 溶液浓度等)。环境变化,构型也发生变化,例如蛋白质从细胞中分泌出来后,其构象可能发生变化。

氨基酸的化学性质(酸性,极性)对蛋白质的构象也有重要的影响。侧链之间的相互作用并形成盐基连接或静电键合(具有异性电荷的离子功能团之间),或形成氢键(极性功能团之间),或范德瓦尔斯作用(非极性功能团之间)。或形成二硫键(含硫侧链之间)。图