



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

国家高等学校精品课程教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

# 医学生物化学与 分子生物学

第2版

屈伸 冯友梅 主编



科学出版社  
www.sciencep.com



清华大学出版社 中国医药出版社

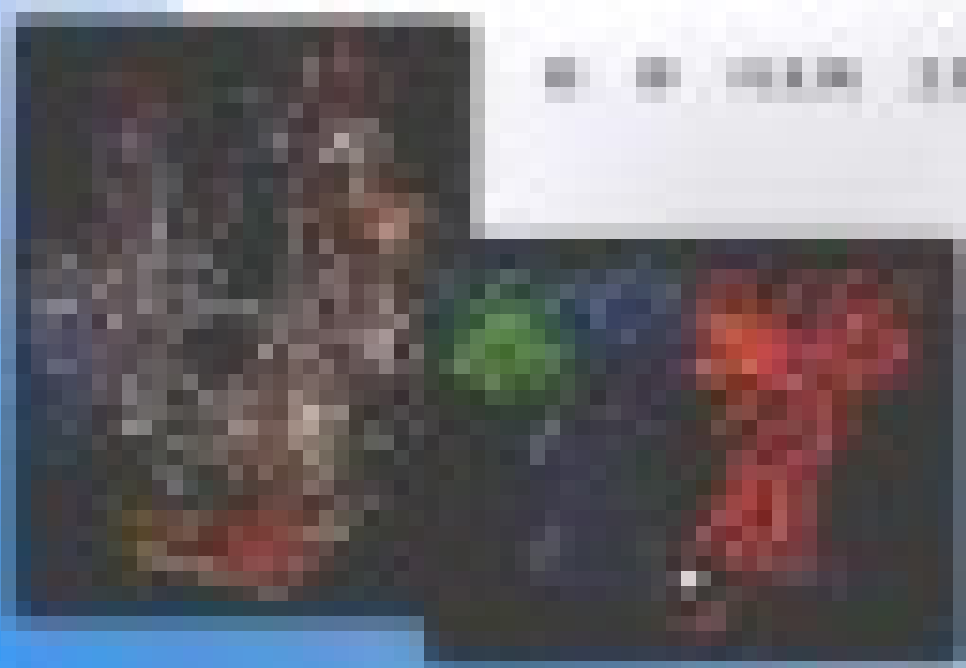
医药类图书出版基地 医药类教材出版基地

ISBN 7-309-05111-9 定价：35.00元

# 医学生物化学与 分子生物学

第2版

主编 王承恩 王琦



清华大学出版社

substrate cycle 底物循环

substrate-level phosphorylation 底物水平磷酸化

substrate 底物

submit 提交

succinate dehydrogenase 琥珀酸脱氢酶

succinate thiokinase 琥珀酸硫激酶

succinyl CoA 琥珀酰 CoA

succinyl CoA 琥珀酰 CoA

sulfate 硫酸

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

国家高等学校精品课程教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

# 医学生物化学与 分子生物学

第 2 版

主 编 屈 伸 冯友梅

中国图书馆书号 CIP 数据核字(2008)第 047406 号

责任编辑：李 夏 封面设计：李 夏 印刷：李 夏 出版：李 夏

版权所有，侵权必究。如有质量问题，本社负责调换。

terminator 终止

terminator 终止

ternary complex factor 三元复合物因子

tertiary structure 三级结构

tetracycline 四环素

thiamine 硫胺素

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymine 胸腺嘧啶

thymidine 5'-monophosphate(dTMP) 胸苷 5'-单磷酸

thymidine 胸苷

thymidylate synthetase 胸苷酸合成酶

thymine (T) 胸腺嘧啶

thyroid hormone response element, TRE 甲状腺激素反应元件

tyrosine 酪氨酸

tyrosine receptor, TR 甲状腺素受体

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

tyrosine 酪氨酸

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

为了适应高等医学教育课程体制改革的需要,本书将医学生物化学和医学分子生物学二门课程与细胞生物学的部分教学内容融为一体,以期达到重组课程、精简内容、减轻学生负担、有利于课程融合的目的。全书共 27 章,分为六篇,即生物大分子;细胞的结构和功能;细胞的能量代谢和物质代谢;遗传信息的贮存、传递和调控;细胞周期、增殖和衰老死亡;专题篇。在此次再版编写时,考虑到课程知识的系统性,增补了一些新的章节,也对个别章节进行了归并、删减,使其更有利于教学实施。另外,章节的小结用英文撰写,以供双语教学时参考。

本书主要读者对象为医学院校本科、长学制学生,也可作为硕士研究生、相关学科进修生和教师的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

医学生物化学与分子生物学 / 屈伸,冯友梅主编. —2 版. —北京:科学出版社,2008

(普通高等教育“十一五”国家级规划教材·国家高等学校精品课程教材)

ISBN 978-7-03-021596-3

I. 医… II. ①屈…②冯… III. 医学:分子生物学:细胞生物学-医学院校-教材 IV. R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 047406 号

策划编辑:李国红 夏宇 / 责任编辑:邹梦娜 李国红 / 责任校对:郑金红  
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

\*

2002 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2009 年 7 月第 二 版 印张:28

2009 年 7 月第九次印刷 字数:810 000

印数:20 001—24 000

定价:59.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

# 《医学生物化学与分子生物学》编委会

主 编 屈 伸 冯友梅  
副 主 编 药立波 高国全 罗德生  
主 审 邓耀祖 何善述  
编 者 (以姓氏笔画为序)

马文丽(南方医科大学)

王玉明(成都医学院)

王丽颖(吉林大学)

王明臣(郑州大学)

王艳林(三峡大学)

方定志(四川大学)

邓耀祖(华中科技大学)

田余祥(大连医科大学)

冯友梅(华中科技大学)

伍欣星(武汉大学)

孙 军(华中科技大学)

严世荣(郧阳医学院)

杨 明(贵阳医学院)

何丽娅(武汉科技大学)

何善述(华中科技大学)

余从年(华中科技大学)

屈 伸(华中科技大学)

罗德生(咸宁学院)

药立波(第四军医大学)

高国全(中山大学)

黄 健(桂林医学院)

崔 行(山东大学)

韩跃武(兰州大学)

霍正浩(宁夏医科大学)

## 第2版前言

细胞是生物的基本结构单位。目前对细胞的研究已经从整体、亚细胞结构深入到分子水平,在不同层次上研究细胞的结构和功能,探讨细胞的生命活动。人们不仅了解到细胞中的各种生命活动现象及其分子基础,还逐渐认识到细胞的各种活动与大分子的结构变化和分子间的相互作用有着密切的关系。把细胞的生命活动同大分子的结构、功能的变化联系起来,不仅反映出细胞学的研究从形态学水平进入到分子水平,也体现了生物化学与分子生物学以及细胞生物学的发展方向,并进一步促进了这些学科的交叉融合。因此,有必要在医学教学过程中探索将这些学科的内容进行整合。

近年来,各医学高等院校对医学教育课程的改革正在进行积极深入地探讨。为此,本教材将生物化学和分子生物学的教学内容进行整合,并融合了部分与之密切相关的细胞生物学基本知识,有利于在教学中促进这些课程的相互贯通,便于学生在学习中对相关知识的联系,期望能够达到重组课程、精简内容、减轻学生负担,有利于体现素质教育、创新教育和个性教育的目的。本书第一版发行后,已被多所医学院校使用。在使用过程中,得到了这些院校中师生们的认可,也收集到了很多宝贵的意见和建议。此次由科学出版社组织编写第二版,并已列入“十一五”规划教材。根据出版社的建议并征求编委同意,将原书名《医学分子细胞生物学》更改为《医学生物化学与分子生物学》。根据课程知识系统性的要求,在编写过程中增补了一些新的章节,同时对个别章节进行了删减、归并,使其更有利于教学实施,另外,每章末的小结改为英文,以供双语教学时参考。

本书内容包括生物化学和分子生物学两门课程及部分细胞生物学课程的内容。全书分六篇,共27章。第一篇:生物大分子,包括:蛋白质的结构和功能,核酸的结构与功能;酶和酶促化学反应;糖复合物和细胞外基质四章。第二篇:细胞的结构和功能,包括:细胞膜;核糖体和细胞的内膜系统;细胞骨架和细胞核四章。第三篇:细胞的能量代谢和物质代谢,包括:细胞的能量代谢;糖代谢;脂类代谢;氨基酸代谢和核苷酸代谢五章。第四篇:遗传信息的贮存、传递和调控,包括:基因和基因组学;DNA复制及损伤修复;RNA的生物合成与转录后加工和调节;蛋白质的生物合成及其加工修饰;基因表达调控和重组DNA技术六章。第五篇:细胞周期、增殖和衰老死亡,包括:细胞信号转导;细胞周期及其调控;细胞增殖异常与肿瘤和细胞凋亡与细胞衰老四章。第六篇:专题篇,包括:血液的生物化学;肝脏的生物化学;钙、磷与微量元素代谢和维生素四章。

本书以生物化学与分子生物学及细胞生物学部分内容的基本理论、基本知识和基本技术为重点,结合临床疾病,从分子水平探讨疾病的发病机制,使理论紧密联系实际。本书编写简明扼要,突出基本概念和基础知识,并充分反映生命科学的新进展。本书可作为医学五年制、七年制和八年制学生教材,也可作为硕士研究生、相关学科的进修生和教师的参考书。

由于工作变动关系,本次参编人员变动较大,参编院校由6所增加到19所,编委由12人增加到24人。由于教材中有些基本内容变动不大,在编写中编委们汲取了第一版教材的优点,特此向第一版的编委们表示衷心的感谢。华中科技大学生物化学与分子生物学系的邓耀祖教授、何善述教授两位主审对全书的审阅做了大量工作,洪班信教授对全书各章节的英文小结进行了审阅,段秋红、袁萍、孙军、卢涛、张颖、过健俐、袁野、周洁和毕昊等老师以及王小婷、杨璞和狄勇等同学协助校稿、订正,并负责部分绘图和索引的编排工作,在此一并致谢。由于我们水平有限,本书难免存在缺点和错误,敬请同行专家、使用本教材的师生和其他读者批评指正。

屈 伸 冯友梅 药立波 高国全 罗德生

# 目 录

## 第一篇 生物大分子

第1章 蛋白质的结构与功能	(1)	第3章 酶和酶促化学反应	(28)
第一节 蛋白质的分子组成	(1)	第一节 酶的分子结构和功能	(28)
第二节 蛋白质的分子结构	(4)	第二节 酶的调节	(31)
第三节 蛋白质的结构与功能的关系	(9)	第三节 酶的命名与分类	(34)
第四节 蛋白质的理化性质	(11)	第四节 酶促反应动力学	(35)
第五节 蛋白质的折叠和降解	(13)	第五节 酶与医学	(42)
第六节 蛋白质组和功能蛋白质组学	(14)	第4章 糖复合物和细胞外基质	(46)
第2章 核酸的结构与功能	(16)	第一节 糖蛋白	(46)
第一节 核酸的化学组成	(16)	第二节 蛋白聚糖	(49)
第二节 DNA的结构与功能	(17)	第三节 糖脂	(51)
第三节 RNA的结构与功能	(21)	第四节 细胞外基质的蛋白质组成、结构和功能	(53)
第四节 核酸的理化性质、变性和复性及其应用	(24)	第五节 细胞外基质受体	(57)
第五节 具有催化作用的核酸	(25)	第六节 细胞外基质与临床医学	(58)

## 第二篇 细胞的结构和功能

第5章 细胞膜	(61)	第7章 细胞骨架	(91)
第一节 膜的化学组成与分子结构	(61)	第一节 微丝	(91)
第二节 细胞膜与物质运输	(65)	第二节 微管	(94)
第三节 细胞表面	(71)	第三节 中间纤维	(99)
第四节 细胞连接	(71)	第8章 细胞核	(103)
第6章 核糖体和细胞内膜系统	(79)	第一节 核被膜与核孔复合体	(103)
第一节 核糖体	(79)	第二节 染色质	(106)
第二节 内质网	(80)	第三节 染色体与人类核型	(111)
第三节 高尔基复合体	(81)	第四节 核仁	(114)
第四节 溶酶体	(84)	第五节 核骨架	(117)
第五节 过氧化物酶体	(87)	第六节 细胞核的功能	(118)
第六节 线粒体	(87)	第七节 细胞核与人类疾病	(118)

## 第三篇 细胞的能量代谢和物质代谢

第9章 细胞的能量代谢	(122)	第六节 糖异生	(149)
第一节 高能化合物——ATP	(122)	第七节 糖代谢的调节	(152)
第二节 三羧酸循环	(125)	第八节 血糖及其调节	(158)
第三节 氧化磷酸化	(129)	第11章 脂类代谢	(162)
第四节 还原当量与ATP的转运	(136)	第一节 脂类的生理功能	(162)
第10章 糖代谢	(139)	第二节 脂类的消化吸收	(162)
第一节 概述	(139)	第三节 三酰甘油的代谢	(163)
第二节 糖的无氧分解	(140)	第四节 磷脂的代谢	(176)
第三节 糖的有氧氧化	(143)	第五节 胆固醇代谢	(179)
第四节 磷酸戊糖途径	(145)	第六节 血浆脂蛋白代谢	(185)
第五节 糖原的合成与分解	(147)	第12章 氨基酸代谢	(195)

第一节	氨基酸代谢库	(195)	第 13 章	核苷酸代谢	(217)
第二节	氨基酸的一般代谢	(197)	第一节	嘌呤核苷酸代谢	(217)
第三节	氨的代谢	(201)	第二节	嘧啶核苷酸代谢	(223)
第四节	个别氨基酸的代谢	(205)			

## 第四篇 遗传信息的贮存、传递和调控

第 14 章	基因和基因组学	(228)	第六节	mRNA 的转运及其在胞浆中的定位、稳定性	(269)
第一节	基因与基因组	(228)	第 17 章	蛋白质的生物合成及其加工修饰	(273)
第二节	染色体上的基因结构	(231)	第一节	蛋白质合成中三类 RNA 的作用	(273)
第三节	线粒体 DNA	(232)	第二节	蛋白质合成的过程	(274)
第四节	基因组学与人类基因组计划	(234)	第三节	翻译后加工	(280)
第 15 章	DNA 的复制及损伤修复	(238)	第四节	翻译的调控	(281)
第一节	DNA 复制的基本特性	(238)	第五节	蛋白质生物合成的干扰和抑制	(283)
第二节	参与 DNA 复制的酶类和其他物质	(241)	第六节	蛋白质在细胞中的分选和定位	(285)
第三节	DNA 复制的基本过程和机制	(246)	第 18 章	基因表达的调控	(289)
第四节	DNA 的损伤和修复	(250)	第一节	基因表达调控基本概念	(289)
第 16 章	RNA 的生物合成与转录后加工和调节	(257)	第二节	原核生物基因表达的调控	(290)
第一节	基因转录的基本特性	(257)	第三节	真核生物基因表达的调控	(295)
第二节	RNA 聚合酶	(258)	第 19 章	重组 DNA 技术	(306)
第三节	与转录起始有关的 DNA 结构	(259)	第一节	重组 DNA 技术的基本原理	(306)
第四节	转录过程	(261)	第二节	重组 DNA 技术	(307)
第五节	RNA 转录后的加工	(265)	第三节	重组 DNA 相关技术	(314)
			第四节	基因诊断与基因治疗	(318)

## 第五篇 细胞周期、增殖和衰老死亡

第 20 章	细胞信号转导	(323)	第四节	细胞周期与疾病	(348)
第一节	细胞信号转导概述	(323)	第 22 章	细胞增殖异常与肿瘤	(350)
第二节	膜受体介导的信号转导	(325)	第一节	肿瘤的细胞学特点	(350)
第三节	核受体介导的信号转导	(338)	第二节	肿瘤发生的分子基础	(351)
第四节	信号途径交汇与信号传递的网络和专一性	(340)	第三节	肿瘤细胞侵袭与转移的分子基础	(359)
第五节	信号转导缺陷与疾病	(341)	第 23 章	细胞凋亡与细胞衰老	(365)
第 21 章	细胞周期及其调控	(343)	第一节	细胞凋亡的概述	(365)
第一节	细胞周期各时相的动态变化	(343)	第二节	细胞凋亡的分子机制	(366)
第二节	细胞周期调控的动力因素	(344)	第三节	细胞凋亡与疾病	(371)
第三节	DNA 受损阻止细胞周期的分子学说	(347)	第四节	细胞衰老	(372)

## 第六篇 专题篇

第 24 章	血液的生物化学	(375)	第五节	血清胆红素与黄疸	(401)
第一节	血浆蛋白	(375)	第 26 章	钙、磷与微量元素代谢	(404)
第二节	血细胞代谢	(379)	第一节	钙、磷代谢	(404)
第 25 章	肝脏的生物化学	(386)	第二节	微量元素	(408)
第一节	肝脏在物质代谢中的作用	(386)	第 27 章	维生素	(414)
第二节	肝脏的生物转化作用	(388)	第一节	脂溶性维生素	(414)
第三节	胆汁酸的代谢	(394)	第二节	水溶性维生素	(416)
第四节	胆色素代谢与黄疸	(397)	英中名词对照	(425)	



# 第一篇 生物大分子

生物大分子都是由一种或几种小分子的基本结构单位按一定顺序通过共价键连接起来的多聚体。生物大分子不仅是生物体的基本结构成分,还具有非常重要的生理功能,如核酸是由4种核苷酸以磷酸二酯键连接组成的生物大分子,具有贮存和传递遗传信息的功能;蛋白质是由20种氨基酸以肽键组成的生物大分子,是机体各种生理功能的物质基础,是生命活动的直接体现者。

酶是生物催化剂,其本质是具有催化作用的蛋白质或核酸。体内各种化学反应几乎都由酶

催化进行。

糖蛋白、蛋白聚糖是蛋白质和糖的共价化合物,不仅是细胞的结构成分,也与细胞的一些重要生理功能如分子识别、信号转导等密切相关。

本篇将介绍蛋白质的结构和功能,以及蛋白质组学的基本概念;核酸的结构与功能;酶和酶促化学反应;糖蛋白、蛋白聚糖和糖脂等四章。将重点介绍各种生物大分子的组成、结构、生理功能以及结构和功能的关系。

## 第 1 章 蛋白质的结构与功能

蛋白质 protein 一词来源于希腊文,意为“首要”。荷兰化学家 Mulder 于 1838 年引入,表明科学家们在研究蛋白质之初就充分注意到了它在生物体内的重要性。蛋白质在生物界的存在具有普遍性,无论是简单的低等生物,还是复杂的高等生物,都毫无例外地含有蛋白质。蛋白质是生物体含量最丰富的生物大分子物质,约占人体固体成分的 45%,且分布广泛,所有细胞、组织都含有蛋白质。生物体结构越复杂,蛋白质的种类和功能也越繁多。蛋白质也是机体的功能分子 (working molecules)。它参与机体的一切生理活动,机体的各种生物学功能几乎都是通过蛋白质来完成的,而且在其中起着关键作用,如酶的催化功能;蛋白质、多肽激素的调节功能;血红蛋白的运氧功能;肌动蛋白 (actin) 和肌球蛋白 (myosin) 的收缩运动功能;抗体、补体的免疫防御功能;凝血因子的凝血功能;受体、膜蛋白的信息传递功能;组蛋白、酸性蛋白等的基因表达调控功能,以及机体刚性、弹性、控制膜的通透性,乃至思维、记忆、情感等,无一不是通过蛋白质来实现的。所以,蛋白质是生命的物质基础。

### 第一节 蛋白质的分子组成

#### 一、蛋白质的元素组成

组成蛋白质的元素除含有碳、氢、氧外都含有氮。有些蛋白质还含有少量硫、磷、铁、锰、锌、铜、碘等。

大多数蛋白质含氮量比较接近,平均为 16%,这是蛋白质元素组成的一个特点。由于蛋白质是体内的主要含氮物,因此测定出生物样品中的含氮量就可按下式计算出蛋白质的含量。

每 100 克样品中蛋白质含量 = 每克样品中含氮克数  $\times 6.25 \times 100$

蛋白质的元素组成中含有氮,这是碳水化合物、脂肪在营养上不能替代蛋白质的原因。

#### 二、蛋白质的基本组成单位 ——氨基酸

氨基酸 (amino acid) 是组成蛋白质的基本单位。组成人体蛋白质的氨基酸有 20 种。其化学结构式有一个共同特点,即在连接羧基的  $\alpha$  碳原子上还有一个氨基,故称  $\alpha$ -氨基酸。



续表

结构式	中文名	英文名	三字符号	一字符号	等电点(pI)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \\ \text{H} \\   \\ \text{H}^+\text{NH}_3 \end{array}$	谷氨酰胺	glutamine	Gln	Q	5.65
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \\ \text{H} \\   \\ \text{H}^+\text{NH}_3 \end{array}$	苏氨酸	threonine	Thr	T	5.60
3. 酸性氨基酸					
$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \\ \text{H} \\   \\ \text{H}^+\text{NH}_3 \end{array}$	天冬氨酸	aspartic acid	Asp	D	2.97
$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \\ \text{H} \\   \\ \text{H}^+\text{NH}_3 \end{array}$	谷氨酸	glutamic acid	Glu	E	3.22
4. 碱性氨基酸					
$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \\ \text{H} \\   \\ \text{H}^+\text{NH}_3 \end{array}$	赖氨酸	lysine	Lys	K	9.74
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{NH}_2\text{CNH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \\ \text{H} \\   \\ \text{H}^+\text{NH}_3 \end{array}$	精氨酸	arginine	Arg	R	10.76
$\begin{array}{c} \text{HG}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	组氨酸	histidine	His	H	7.59

1. 非极性疏水性氨基酸 有7种,这类氨基酸的特征是在水中的溶解度小于极性氨基酸。包括R基团只有一个氢但仍能表现出一定极性的甘氨酸;脂肪族氨基酸4种(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸);芳香族氨基酸1种(苯丙氨酸);亚氨基酸1种(脯氨酸)。

2. 极性中性氨基酸 有8种,其R基团有极性但不能解离,易溶于水。包括含羟基氨基酸3种(丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸);酰胺类氨基酸2种(谷氨酰胺和天冬酰胺);芳香族氨基酸1种(色氨酸);含硫氨基酸2种(蛋氨酸和半胱氨酸)。

3. 酸性氨基酸 有2种,其R基团含羧基,

在pH为7时,羧基解离而使分子带负电荷。为谷氨酸和天冬氨酸。

4. 碱性氨基酸 有3种,其R基团含碱性基团,这些基团可质子化而使分子带正电荷,为赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

20种氨基酸中脯氨酸和半胱氨酸结构较为特殊。脯氨酸应属亚氨基酸,但其亚氨基仍能与另一羧基形成肽键。脯氨酸在蛋白质合成加工时可被修饰成羟脯氨酸。此外,2个半胱氨酸通过脱氢后可以二硫键相结合,形成胱氨酸(图1-2)。蛋白质中有不少半胱氨酸以胱氨酸形式存在。

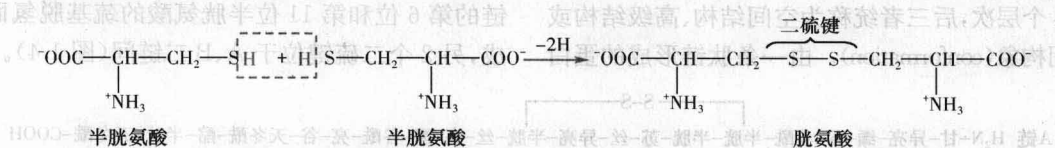


图1-2 胱氨酸和二硫键

### 三、肽键与肽

在蛋白质分子中由一分子氨基酸的 $\alpha$ -羧基与另一分子氨基酸的 $\alpha$ -氨基脱水生成的键称为

肽键(peptide bond)。两分子氨基酸之间是通过肽键相连的。肽键是蛋白质分子中基本的化学键。如由两个氨基酸以肽键相连形成的肽称为二肽。二肽还可通过肽键与另一分子氨基酸相

连生成三肽,此反应可继续进行,依次生成四肽、五肽……。一般来说,由10个以内的氨基酸由肽键相连生成的肽称为寡肽(oligopeptide),由更多的氨基酸借肽键相连生成的肽称为多肽(polypeptide)。多肽是链状化合物,故称多肽链(polypeptide chain)。多肽链中的氨基酸分子因脱水缩合而基团不全,故称为氨基酸残基(resi-

due)。多肽链中形成肽键的4个原子和两侧的 $\alpha$ -碳原子成为多肽链的骨架或主链。构成多肽链骨架或主链的原子称为主链原子或骨架原子,而余下的R基团部分,称为侧链。多肽链的左端有自由氨基称为氨基末端(amino terminal)或N-端,右端有自由羧基称为羧基末端(carboxyl terminal)或C-端(图1-3)。

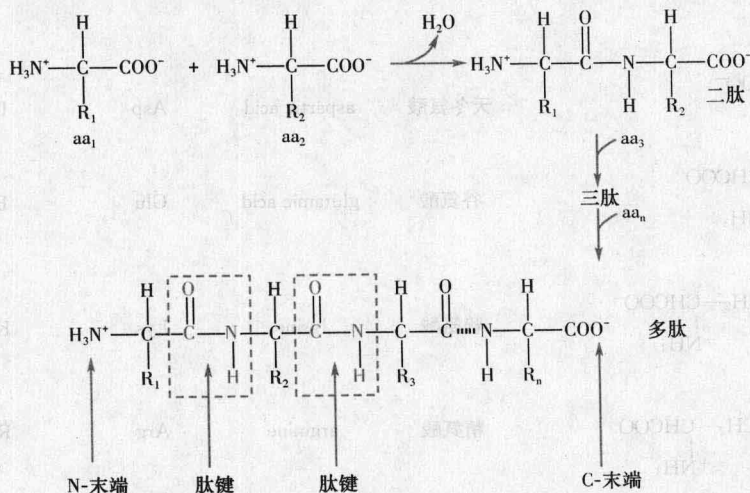


图1-3 多肽链结构模式(肽键和肽链)

## 第二节 蛋白质的分子结构

人体的蛋白质分子是由20种氨基酸借肽键相连形成的生物大分子。每种蛋白质都由上述20种氨基酸以不同的种类、数量及排列顺序组成,并且各具特定的三维空间结构。从而体现了蛋白质的特性,这是每种蛋白质特有性质和独特生理功能的基础。由于组成人体蛋白质的氨基酸有20种,且蛋白质的分子量均较大,因此,蛋白质的氨基酸排列顺序和空间位置几乎是无穷无尽的,足以为人体的多达数万种蛋白质提供特异的序列和特定的空间排布,以完成许许多多的生理功能。蛋白质分子结构分成一级结构、二级结构、三级结构、四级结构4个层次,后三者统称为空间结构、高级结构或空间构象(conformation)。由一条肽链形成的蛋白

质只有一级结构、二级结构和三级结构,由两条或两条以上肽链形成的蛋白质才有四级结构。

### 一、蛋白质的一级结构

蛋白质中氨基酸的排列顺序称为蛋白质的一级结构(primary structure)。肽键是一级结构的主要化学键。有些蛋白质还包含二硫键,即由两个半胱氨酸巯基脱氢氧化而成。图1-4为牛胰岛素的一级结构。胰岛素有A和B两条链,A链有21个氨基酸残基,B链有30个。如果把氨基酸序列(amino acid sequence)标上序号,应以氨基末端为1号,依次向羧基末端排列。牛胰岛素分子中有3个二硫键,1个位于A链内,由A链的第6位和第11位半胱氨酸的巯基脱氢而形成,另2个二硫键位于A、B二链间(图1-4)。

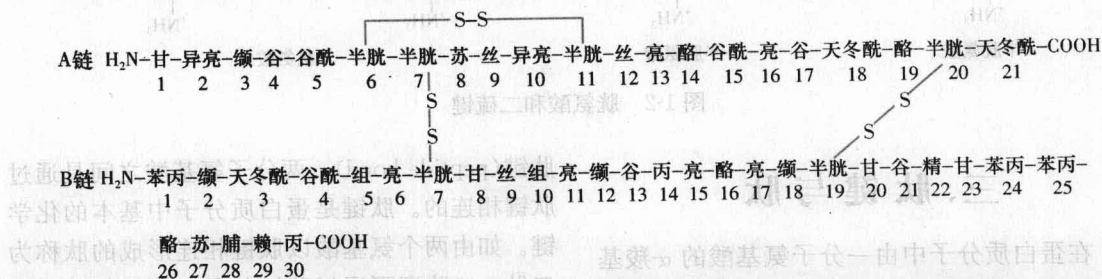


图1-4 牛胰岛素的一级结构

体内种类繁多的蛋白质,其一级结构各不相同,一级结构是蛋白质空间结构和特异生物学功能的基础。但一级结构并不是决定蛋白质空间结构的唯一因素。

## 二、蛋白质的空间结构

多肽链在一级结构的基础上再进行折叠,形成特有的空间结构。蛋白质的空间结构涵盖了蛋白质分子中每一个分子和基团在三维空间的相对位置,它们是蛋白质特有性质和独特生理功能的结构基础。

### (一) 蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构(secondary structure)是指蛋白质分子中某一段肽链的局部空间结构,也就是该段肽链主链骨架原子的相对空间位置,不涉及氨基酸残基侧链的构象。

1. 肽单元 构成肽键的4个原子和与其相邻的两个 $\alpha$ 碳原子( $C_{\alpha}$ )构成一个肽单元(peptide unit)。由于参与肽单元的6个原子—— $C_{\alpha}$ 、C、O、N、H、 $C_{\alpha}$ 位于同一平面,故又称为肽平面(见图1-5)。其中肽键(C—N)的键长为0.132nm,介于C—N的单键长0.149nm和C=N的双键长0.127nm之间,所以有部分双键的性质,不能自由旋转。而 $C_{\alpha}$ 与羰基碳原子及 $C_{\alpha}$ 与氮原子之间的连接都是典型的单键,因而这些键在刚性肽单元的两边有很大的自由旋转度。它们的旋转角度决定了相邻肽单元的相对空间位置,于是肽单元就成为肽链折叠的基本单位。

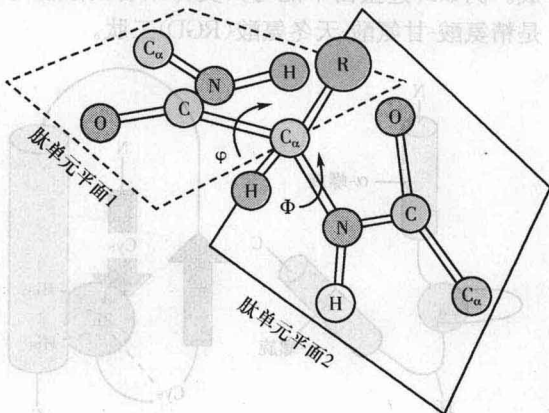
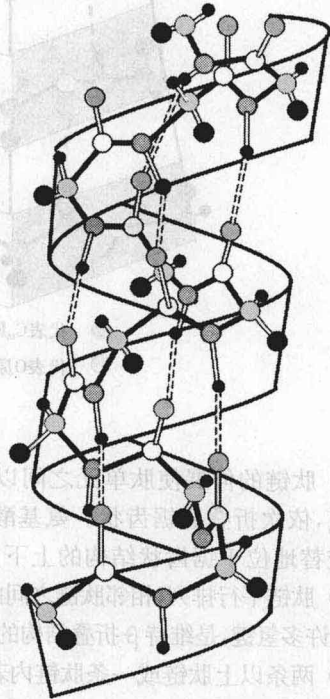


图1-5 肽单元

2. 主链构象的分子模型 虽然主链上 $C_{\alpha}$ -C和 $C_{\alpha}$ -N可以旋转,但也不是完全自由的。因为它们的旋转受角度、侧链基团和肽链中氢及氧原子空间位阻的影响,使多肽链的构象数目受到很大限

制,即蛋白质二级结构的构象受到限制。因此,蛋白质的二级结构主要的空间构象的分子模型有 $\alpha$ -螺旋和 $\beta$ -折叠两种,此外还有 $\beta$ -转角和无规卷曲等结构形式,但以前两种形式为主。在一种蛋白质分子中,可同时出现几种二级结构形式。

(1)  $\alpha$ -螺旋( $\alpha$ -helix):蛋白质分子中多个肽单元通过氨基酸 $\alpha$ -碳原子的旋转,使多肽链的主链围绕中心轴呈有规律的螺旋上升,盘旋成稳定的 $\alpha$ -螺旋构象(图1-6)。 $\alpha$ -螺旋具有以下特征:



○ 代表 $C_{\alpha}$ 原子      ○ 代表C原子  
● 代表N原子      ● 代表O原子  
● 代表R原子      ● 代表H原子

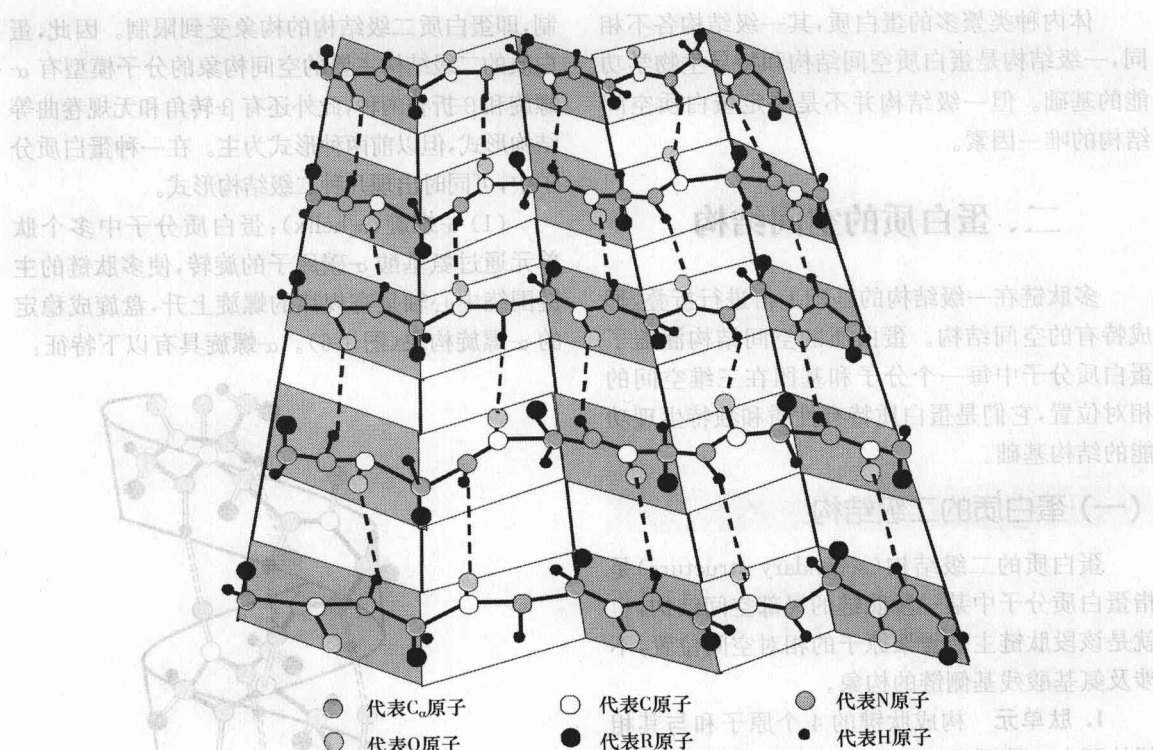
图1-6  $\alpha$ -螺旋

1) 螺旋的走向为顺时针方向,称右手螺旋,每3.6个氨基酸残基使螺旋上升一圈,每个氨基酸残基向上平移0.15nm,故螺距为0.54nm。

2) 氢键是 $\alpha$ -螺旋稳定的主要次级键。 $\alpha$ -螺旋每个肽键的氮原子上的H与第四个肽单元羧基上的O生成氢键。 $\alpha$ -螺旋构象允许所有肽键参与链内氢键形成,因此, $\alpha$ -螺旋靠氢键维持是很稳定的。若氢键破坏,则 $\alpha$ -螺旋构象即遭破坏。

3) 肽链中氨基酸残基的侧链分布在螺旋外侧,其形状、大小及电荷等均影响 $\alpha$ -螺旋的形成和稳定性。

(2)  $\beta$ -折叠( $\beta$ -pleated sheet): $\beta$ -折叠又称 $\beta$ -片层结构(图1-7),具有以下特点。

图 1-7  $\beta$ -折叠

1) 肽链的伸展使肽单元之间以 $\alpha$ -碳原子为旋转点,依次折叠成锯齿状。氨基酸残基侧链及基团交替地位于锯齿状结构的上下方。

2) 肽链平行排列,相邻肽链之间的肽键相互交替形成许多氢键,是维持 $\beta$ -折叠结构的主要次级键。

3) 两条以上肽链或一条肽链内若干肽段的锯齿状结构可平行排列。平行走向有顺式和反式两种,肽链的N端在同侧为顺式,不在同侧为反式。

(3)  $\beta$ -转角( $\beta$ -turn):伸展的肽链形成 $180^\circ$ 回折,即U形转角结构。它是由4个连续的氨基酸残基构成,第一个氨基酸残基的羧基氧与第4个氨基酸残基的亚氨基上的氢之间形成氢键以维持其构象。

(4) 无规卷曲(random coil):系指没有确定规律性的那部分肽链构象。

3. 模体(motif) 在许多蛋白质中含有一个或多个具有二级结构的肽段在空间上相互接近,形成一个具有特殊功能的空间结构,称为模体。1个模体总有其特征性的氨基酸序列,并发挥特殊的功能。如在钙结合蛋白分子中通常有1个结合钙离子的模体,它由 $\alpha$ -螺旋-环- $\alpha$ -螺旋3个肽段组成(图1-8A)。在环中有几个恒定的亲水侧链,侧链末端的氧原子通过氢键而与钙离子结合。近年发现的锌指结构(zinc finger)也是1个模体的例子。锌指结构由1个 $\alpha$ -螺旋和2个反平行 $\beta$ -折叠3个肽段组成(图1-8B)。它形似手指,具有

结合锌离子的功能。此模体N端有一对半胱氨酸残基,C端有一对组氨酸残基,此4个氨基酸残基在空间上形成1个空穴,恰好容纳一个锌离子。由于锌离子可稳定模体中 $\alpha$ -螺旋结构,致使此 $\alpha$ -螺旋可镶嵌于DNA的大沟中。因此,含锌指结构的蛋白质都能与DNA或RNA结合。可见模体的特征性空间构象是其特殊功能的结构基础。有些蛋白质模体仅由几个氨基酸残基组成。例如纤连蛋白中能与其受体结合的肽段,只是精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)三肽。

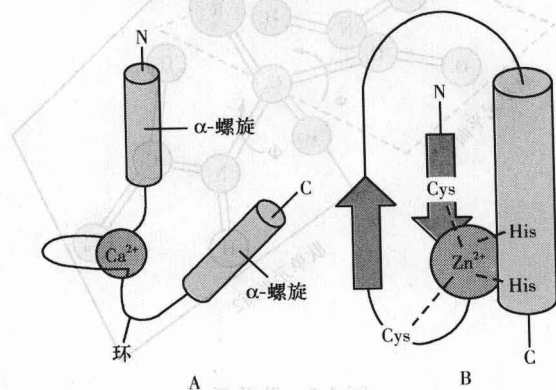


图 1-8 模体

## (二) 蛋白质的三级结构

蛋白质的三级结构(tertiary structure)是指整条肽链中全部氨基酸残基的相对空间位

置,也就是整条肽链所有原子在三维空间的分布位置。蛋白质三级结构的形成和稳定主要靠次级键——疏水键、离子键(盐键)、氢键和 Van der Waals 力等。疏水性氨基酸的侧链 R 基为疏水基团,有避开水、相互聚集而藏于蛋白质分子内部的自然趋势,这种结合力叫疏水键(图 1-9)。

肌红蛋白(myoglobin, Mb)是由 153 个氨基酸残基构成的单条肽链的蛋白质,含有 1 个血红素辅基,可进行可逆的氧合和脱氧。图 1-10 显示肌红蛋白的三级结构。它有 A 至 H 8 个螺旋区,两个螺旋区之间有一段无规卷曲,脯氨酸位于转角处。由于侧链 R 基团的相互作用,多肽链缠绕,形成 1 个球状分子,球状分子表面主要有亲水侧链,疏水侧链则位于分子内部。肌红蛋白分子中有 1 个“口袋”状空隙,可嵌入 1 个血红素分子,可进行可逆的氧合和脱氧,这种非蛋白部分称为辅基。含辅基的蛋白质为结合蛋白质,不含辅基的蛋白质为单纯蛋白质。辅基是结合蛋白质发挥生物活性功能的必要的组成部分。

分子质量大的蛋白质三级结构常可分割成 1 个和数个球状或纤维状的区域,具有一些特定功能,称之为结构域(domain)。结构域是多肽链

中折叠得较为紧密的区域,能被 X 射线衍射测定或电子显微镜观察,可同蛋白质的其他部分相区别。

结构域由 100~200 个氨基酸残基组成,常有一些结构特点,如富含某一些特殊的氨基酸,(如富含甘氨酸或脯氨酸的结构域)。结构域常与一些特定功能有关,如同催化活性有关(激酶结构域);或同结合功能有关(如膜结合域、DNA 结合域)等。

分子质量大的蛋白质常有多个结构域,如纤连蛋白(fibronectin),它由两条多肽链通过近 C 端的两个二硫键相连而成,含有 6 个结构域,各个结构域分别执行一种功能,有可与细胞、胶原、DNA 和肝素等结合的结构域。

结构域是蛋白质空间结构中二级结构与三级结构之间的一个层次。结构上和功能上的结构域是蛋白质三级结构的模块。分子质量大的蛋白质像是由马赛克样的不同结构域组成,并完成不同的功能(图 1-11)。

### (三) 蛋白质的四级结构

在体内有许多蛋白质分子含有两条或多条多肽链,才能全面地执行功能。每一条多肽链都有其完整的三级结构,称为蛋白质的亚基(sub-

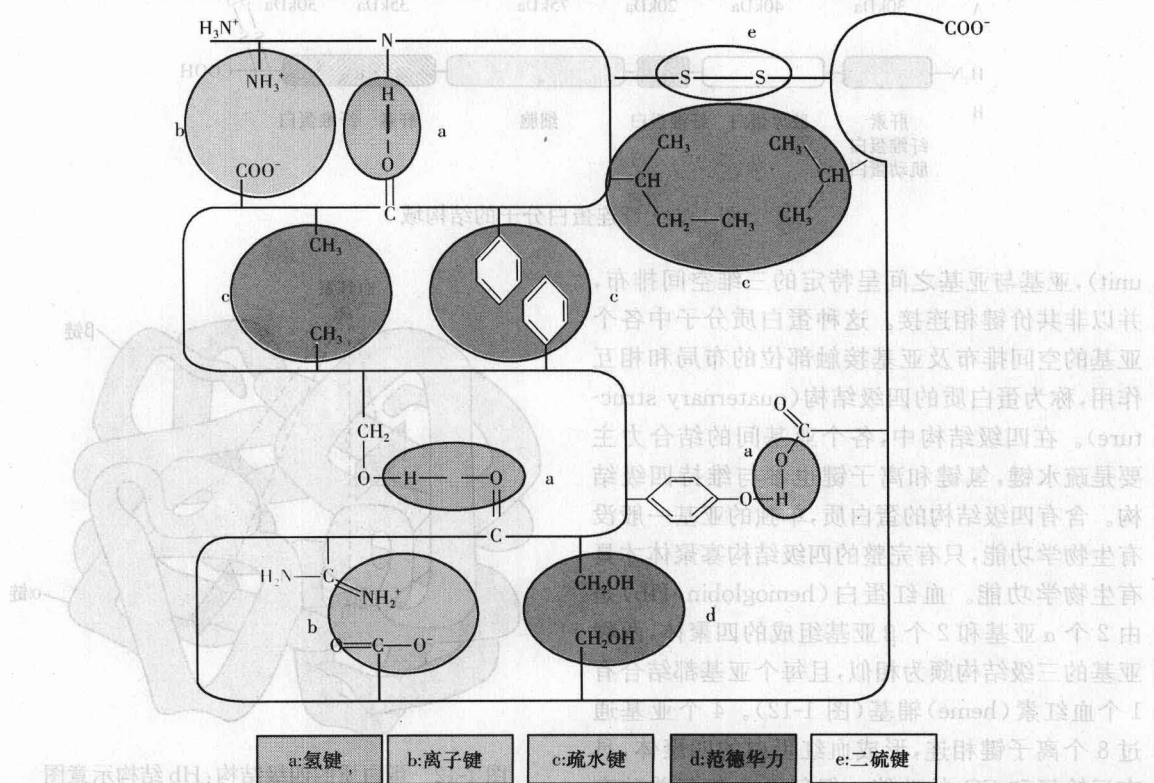


图 1-9 维持蛋白质分子构象的各种化学键

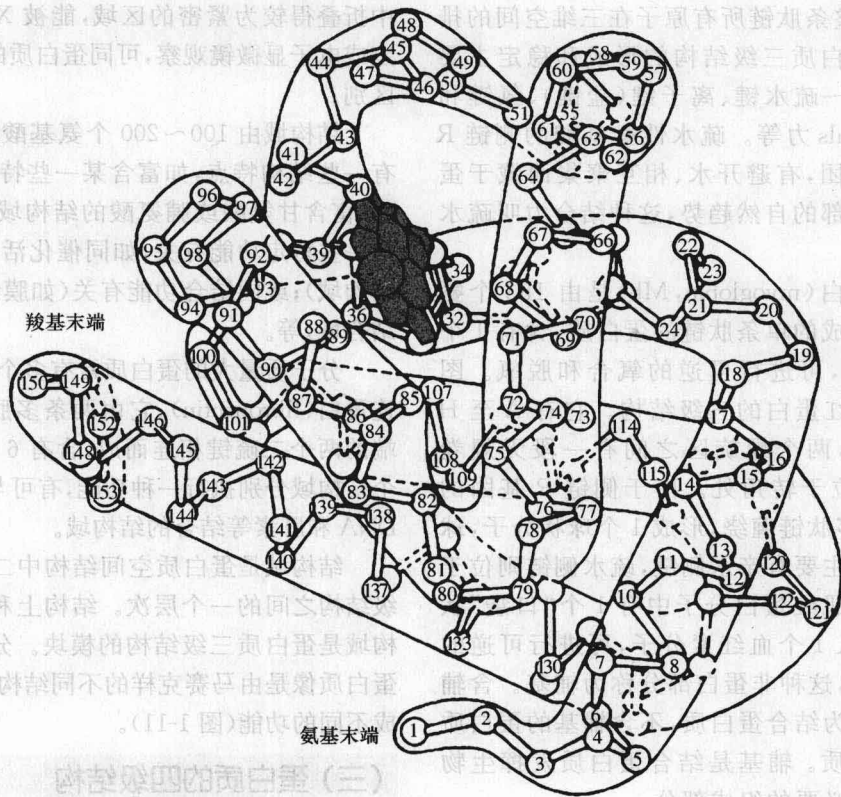


图 1-10 肌红蛋白的三维结构

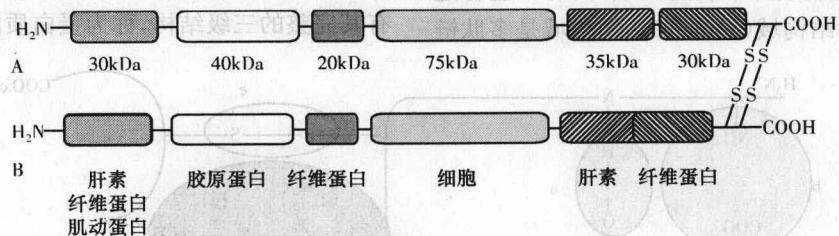


图 1-11 纤维蛋白分子的结构域

unit), 亚基与亚基之间呈特定的三维空间排布, 并以非共价键相连接。这种蛋白质分子中各个亚基的空间排布及亚基接触部位的布局 and 相互作用, 称为蛋白质的四级结构 (quaternary structure)。在四级结构中, 各个亚基间的结合力主要是疏水键, 氢键和离子键也参与维持四级结构。含有四级结构的蛋白质, 单独的亚基一般没有生物学功能, 只有完整的四级结构寡聚体才具有生物学功能。血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 是由 2 个  $\alpha$  亚基和 2 个  $\beta$  亚基组成的四聚体, 两种亚基的三级结构颇为相似, 且每个亚基都结合有 1 个血红素 (heme) 辅基 (图 1-12)。4 个亚基通过 8 个离子键相连, 形成血红蛋白的四聚体, 具有运输氧和  $\text{CO}_2$  的功能。但每 1 个亚基单独存在时, 虽可结合氧且与氧亲和力很强, 但在体内组织中难于释放氧, 故不具有生物学功能。

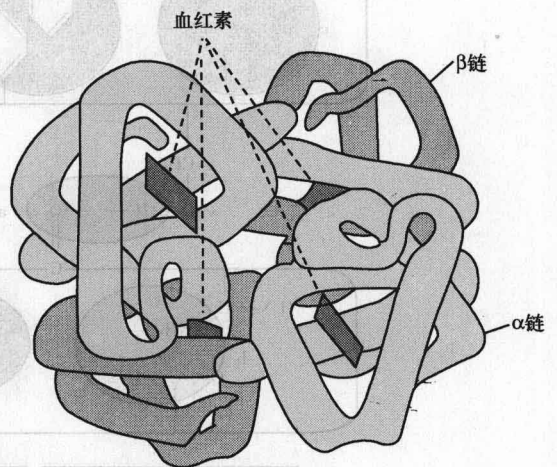


图 1-12 蛋白质的四级结构: Hb 结构示意图



## 第三节 蛋白质的结构与功能的关系

研究蛋白质结构与功能的关系,是从分子水平上认识生命现象的一个极为重要的领域。各种蛋白质都有其特定的生物学功能,而所有这些功能又都以蛋白质分子特定的结构为基础。

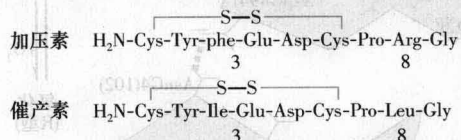
### 一、蛋白质的一级结构与功能的关系

#### (一) 蛋白质的一级结构是空间构象的基础

20世纪60年代,C. Anfinsen在研究核糖核酸酶时提出了“一级结构决定高级结构”这一著名论断。例如,核糖核酸酶是由124个氨基酸残基组成的一条多肽链,分子中8个半胱氨酸的巯基构成4对二硫键,进而形成具有一定空间构象的球状蛋白质。用变性剂尿素和还原剂 $\beta$ -巯基乙醇处理该酶溶液,分别破坏次级键和二硫键,使其空间结构被破坏。但肽键不受影响,一级结构仍保持完整,酶变性失去活性。如用透析方法除去尿素和 $\beta$ -巯基乙醇后,核糖核酸酶又从无序的多肽链卷曲折叠成天然酶的空间结构,酶从变性状态复性,核糖核酸酶的活性又恢复至原来水平。这充分说明,只要其一级结构未被破坏,就可能恢复原来的三级结构,功能依然存在。所以多肽链中氨基酸的排列顺序是蛋白质空间结构的基础。但蛋白质空间结构形成还需其他因素参与,如分子伴侣热休克蛋白对空间构象正确形成有重要作用。

#### (二) 蛋白质一级结构不同,生物学功能各异

例如加压素与催产素都是由垂体后叶分泌的九肽激素,它们分子中仅两个氨基酸的差异,但二者的生理功能却有根本的区别。加压素能促进血管收缩,升高血压及促进肾小管对水分的重吸收,表现为抗利尿作用;而催产素则能刺激子宫平滑肌引起子宫收缩,表现为催产功能。其结构如下:



#### (三) 一级结构“关键”部位变化,其生物活性也改变或丧失

促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropi-

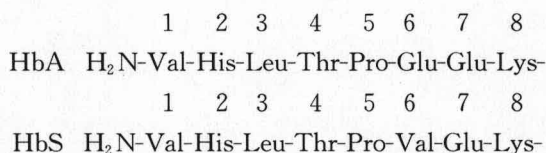
hormone, ACTH), 由39个氨基酸残基组成。不同种类哺乳类动物的ACTH,其N端1~24个氨基酸残基相同,若切去25~39个氨基酸残基片段,留下1~24个氨基酸残基的短肽仍具有全部活性。若在N端切去1个氨基酸残基都会使活性明显降低。这表明1~24个氨基酸残基是ACTH的关键部分。

#### (四) 一级结构中“关键”部分相同,其功能也相同

不同哺乳类动物的胰岛素(insulin)都是由含有21个氨基酸残基的A链和含有30个氨基酸残基的B链组成。其中有24个氨基酸残基是恒定不变的,它们都是胰岛素降低血糖、调节糖代谢的功能所必需的结构。其他氨基酸残基的差异不影响胰岛素的功能。这些恒定不变的氨基酸残基和形成二硫键的半胱氨酸,就是对胰岛素功能起“关键”作用的部分。而那些可变的氨基酸残基对胰岛素分子空间结构不起多大作用,故不影响其生物活性。

#### (五) 一级结构变化与分子病

基因突变可导致蛋白质一级结构的变化,使蛋白质的生物学功能发生改变,如镰刀形红细胞性贫血(sickle cell anemia),就是患者血红蛋白(HbS)与正常血红蛋白(HbA)在B链第6位有一个氨基酸之差异,HbA的B链第6位为谷氨酸,HbS的B链第6位是缬氨酸。HbS的带氧能力降低,分子间容易黏合形成线状巨大分子而沉淀,容易产生溶血性贫血。



## 二、蛋白质空间结构与功能的关系

### (一) 酶原的激活

有些酶在细胞内合成与初分泌时没有催化活性,这种无催化活性的酶的前体称为酶原(zymogen)。使无活性的酶原转变为有活性的酶,称为酶原的激活。酶原的激活过程实质上是通过除去部分肽链片段,使酶蛋白空间结构发生变化,生成或暴露出催化作用必需的“活性中心”,这样才使酶表现出生物活性。例如胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶等蛋白水解酶类,都是以