

医学速览系列

生物化学

主编 R. Roy Baker
Robert K. Murray
主译 张晓伟



人民卫生出版社

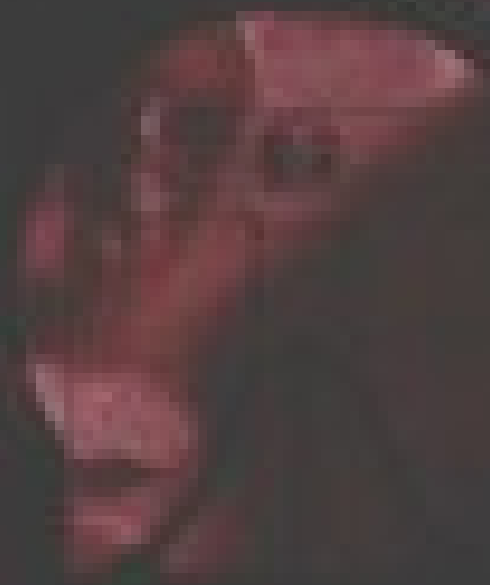
科学出版社

生物化学

主编 王镜岩

副主编 朱圣庚

第三版



人民卫生出版社

医学速览系列

生物化学

主编 R. Roy Baker Robert K. Murray

主译 张晓伟

译者(按章节先后排序)

张笑天 徐 芳 田海燕 李红凯
张晓伟 陈天达 王维斌



人民卫生出版社

Translation of PDQ Biochemistry by R. Roy Baker, Robert K. Murray

The original English language work has been published by BC Decker Inc.
Hamilton, Ontario, Canada

© 2001 BC Decker Inc

Now distributed and published by
People's Medical Publishing House-USA, Ltd.
2 Enterprise Drive, Suite 509
Shelton, CT 06484, USA
Tel: (203) 402-0646
E-mail: info@pmph-usa. com

Translated into Chinese by People's Medical Publishing House
© 2009 People's Medical Publishing House
Beijing, China

图书在版编目 (CIP) 数据

生物化学/张晓伟主译. —北京: 人民卫生出版社,
2009. 12

ISBN 978-7-117-12155-2

I. 生… II. 张… III. 生物化学 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 184226 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

图字: 01-2009-4529

医学速览系列 生物化学

主 译: 张晓伟

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 9.75 字数: 270 千字

版 次: 2009 年 12 月第 1 版 2009 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12155-2/R · 12156

定 价: 29.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

医学速览系列

该书是本系列丛书之一,其他图书如下,敬请关注。

生理学

组织学

药理学

流行病学

统计学

血液病学

医学遗传学

循证医学原理与实践

口腔疾病诊断与治疗

简明肿瘤学

外耳道炎

前 言

本书是对生物化学的一个概述,用简洁、精练的语言讲述生物化学的特点。与那些厚重的、内容复杂的教科书不同,这是一本经济便携、能迅速入门的手册。以这本书为基础,我们向多伦多大学医学系、艺术和科学系的学生做过多次讲座。现在,专门面向医学生的生物化学书籍很少,在这本书里讨论了许多疾病,以及它们的临床表现、发病的生化机制。《生物化学》(医学速览系列之一)对那些以前学过生物化学课程的人来说,是一个复习;对从未接触过的人来说,就是一个导论。对后者而言,更需要一个简明易懂的读本。同时,医疗系和卫生系的学生,还可以本书为基石,对生物化学这门学科,做一次简短、充分的畅游,肯定会有所收益。

本书各章的顺序都是按照加拿大医学生第一年的课程设置来确定的,共分为八个章节,以蛋白质为中心,贯穿始终。蛋白质一直受到生物化学家的钟爱,因为它是我们体内重要的功能性元素,蛋白质不仅仅是生物体内的分子,而且是“有活性”的分子。在这本书里,我们试图阐述体内蛋白质之间的相互关系,以及蛋白质与其周围环境之间的相互作用。

第一章讲述肌肉生化,并介绍了氨基酸和蛋白质的结构,内容包括肌动蛋白和肌球蛋白结构;肌肉收缩的生化机制;骨骼肌、心肌和平滑肌结构和功能的区别;跨膜离子通道和膜受体;一氧化氮(笑气)作为血管舒张剂的作用。第二章介绍了血浆蛋白的特征,水肿的生化机制,金属离子转运蛋白、体内铁和铜的重要作用及其这些金属离子缺陷可能导致的疾病,以及动脉粥样硬化。第三章描述了酶作为一个动态的蛋白质,催化体内的合成或分解反应。另外,探讨了血清或血浆酶可以作为许多疾病的

标记。第四章阐述了止血和凝血的生化机制,以及血友病的发病机制。第五章论述了血红蛋白的结构和功能,镰状红细胞贫血的分子机制,血红素的代谢,黄疸和卟啉病的生化机制。第六章介绍了维生素 B_{12} 和叶酸在巨幼红细胞贫血形成中的重要作用。第七章物质代谢,内容包括酶蛋白之间如何相互作用、相互协调催化体内的合成或分解反应,代谢的激素调节,糖尿病,以及先天性代谢疾病,如苯丙酮尿症等。第八章分子生物学在医学中的应用,介绍了 DNA、RNA 和一些寻找致病基因的方法和技术。

在这本书里,我们没有过分强调枯燥的生化结构,我们是从医学的角度,对整个事件过程和重要的生化特征做一个总结。如果书中的一些内容能够保留在你的记忆里,我们将非常高兴。因此,为了便于记忆,我们添加了一点幽默和轶事,但愿对你有所帮助。

R. Roy Baker
Robert K. Murray

目 录

第 1 章 蛋白质概述与肌肉的生物化学	1
蛋白质的基本结构	1
肌肉中的蛋白质	8
肌肉收缩的生物化学机制	12
心肌与随意肌	19
心脏和离子转运	20
不同于横纹肌的平滑肌	24
一氧化氮	27
肌肉收缩和能量供给	29
第 2 章 血浆蛋白的生物化学	33
血浆蛋白的特征	37
清蛋白、胶体渗透压及水肿	39
血浆蛋白的转运功能	42
脂蛋白、脂类运输与动脉粥样硬化	54
第 3 章 酶	65
酶的特性	67
酶的分类和命名	77
酶活性的测定	79
酶促反应速率和终点分析	87
药物对酶活性的调节	89
诊断酶学	89
酶和疾病治疗	97

第 4 章 止血	99
凝血途径	99
凝血抑制	105
凝血因子抗体	107
血栓形成倾向	108
治疗性抗凝剂	108
A 型血友病和 B 型血友病	109
纤维蛋白聚合和血凝块形成	110
纤维蛋白溶解	114
溶栓药物及其应用	116
血小板在止血和血栓形成中的作用	118
 第 5 章 血红蛋白、卟啉病和黄疸	 131
血红蛋白的结构以及与氧的结合	131
氧和血红蛋白结合的调节	140
血红蛋白障碍(血红蛋白病)	145
亚铁血红素和卟啉的生物合成	151
血红素降解、胆红素和黄疸	157
 第 6 章 维生素、叶酸和巨幼红细胞贫血	 169
维生素 B ₁₂	170
叶酸	179
 第 7 章 物质代谢	 189
消化与代谢	193
酶和疾病	194
代谢通路的概述	196
新陈代谢的调控	200
生物能学	212
碳水化合物代谢	215

脂代谢	230
蛋白质代谢	241
第 8 章 重组 DNA 技术及其医学应用	249
DNA 的构成	250
DNA 的组装	255
DNA 的结构元件	256
线粒体 DNA	259
核糖核酸	259
真核基因、mRNA 和基因转录	259
重组 DNA(rDNA)技术	264
限制性核酸内切酶	267
分子克隆	270
探针在重组 DNA 技术中的应用	275
印迹杂交技术	278
聚合酶链式反应	283
体细胞杂交、原位杂交与荧光原位杂交	285
致病基因的寻找	286
限制性片段长度多态性	288
人类基因组计划和定位候选技术	293
rDNA 相关技术	296
未来发展方向	298
索引	301

蛋白质概述与肌肉的生物化学

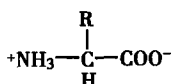
本章中,我们将介绍蛋白质的结构和它们的主要特性。我们将以肌肉收缩为例,通过与骨骼肌、心肌和微管系统中平滑肌的比较,着重介绍肌肉收缩的相关知识;同时,将以心肌细胞为例讲述离子通道相关知识;最后,还将介绍一氧化氮在血管痉挛和肌肉收缩能量供给方面的知识。本章内容都是心血管生理和健康方面的,同时也是蛋白质功能研究所必需的基本知识。

蛋白质的基本结构

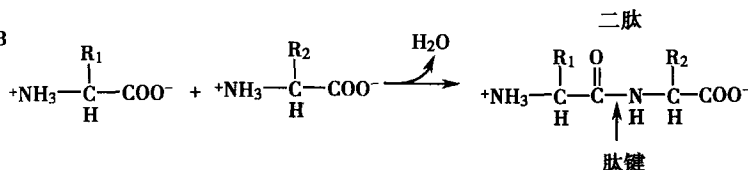
我们也许会问生物化学家为什么如此关注蛋白质?难道在人体内没有其他的分子值得研究吗?当然,除了蛋白质之外,还有很多值得关注的分子。蛋白质是以一种动力形式在人体内行使功能,大部分蛋白质是功能分子,在人体内扮演着特定的角色。事实上,人体内的蛋白质有成千上万种,如同你在小学时所知道的职业种类一样,每个职业都有不同的功能。然而从根本上说,所有这些职业实际上都是男人或者女人在做,这些不同职业者实际上都很相似。

那么蛋白质有没有相似的地方呢?组成蛋白质的最小结构单元就是氨基酸。氨基酸都含有一个氨基(NH_3^+)端和一个羧基(COO^-)端(图 1-1A),这两个基团对于氨基酸的构成非常重要。一个氨基酸的氨基是通过肽键与另一个氨基酸的羧基相连。这两个基团连接的时候,有一分子水会被释放出来。在羧基 C 和氨基 N 之间有共用的原子,因此肽键是共价键。肽被用来命名那些

A 氨基酸



B



C

寡聚肽

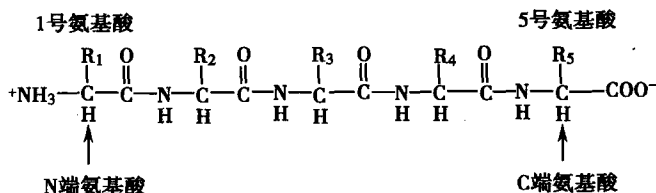


图 1-1 氨基酸结构与肽键。A. 示例氨基酸的氨基末端、羧基末端和侧链集团 R。B. 示例两个氨基酸经肽键形成二肽。C. 示例五个氨基酸经肽键形成的寡聚肽

连接在一起的氨基酸。图 1-1B 是两个氨基酸构成的二肽,图 1-1C 是由一些少量氨基酸构成的寡聚肽。蛋白质(通常指多肽)就是由众多重复的肽链把成千上万的氨基酸通过肽键连接起来。蛋白质的氨基酸是通过首尾相连的,因此蛋白质都有一个 N 端(具有一个游离的氨基)和一个 C 端(具有一个游离的羧基端)。在一条肽链中,氨基酸的方向是从 N 端到 C 端。

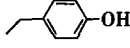
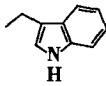
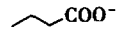
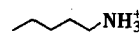
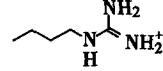
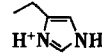
事实上,在人体内有 20 多种不同的氨基酸,它们有不同的侧链 R 基团(图 1-1)。R 可以用来表示各种不同的侧链结构,从简单的 H 原子到复杂的芳香族环等。这些 R 基团是非常重要的,因为它们可以有效地确定一长串氨基酸如何折叠成一种具有特异三维结构的蛋白质。蛋白质的三维结构是决定蛋白质有无生物活性的关键因素。我们可以把这 20 种氨基酸比喻成手链上的珠子,而侧链就像在珠子上制作向外突出的各种形状,可以增加手链的吸附力。

了解氨基酸的特性是非常重要的,因为这些独特的氨基酸所组成的特定顺序就是该蛋白质的语言。每个蛋白质都具有不同的氨基酸序列,正是这些序列最终决定了蛋白质的三维结构。为了确保你体内的蛋白质分子 X 的准确性和一致性,20 种不同的氨基酸都严格按照一个蓝图进行组装。这个蓝图定义了蛋白质分子 X 中,氨基酸应该以什么样的顺序出现,这个蓝图由细胞核内 DNA 所编码,是遗传物质在指导蛋白质的合成。如果在合成过程中发生错误,或改变了氨基酸的顺序,就可能导致蛋白质结构改变或功能丧失。就像不同种族人群拥有不同的遗传背景一样,蛋白质序列中任何一个氨基酸的变化都会产生一个特定的蛋白质。这些变异或突变都是基因编码的结果。幸运的是,这些变化往往不会损害蛋白质的功能,但是,一旦损害到蛋白质功能,就会导致一个遗传性疾病的发生,并且会代代相传。

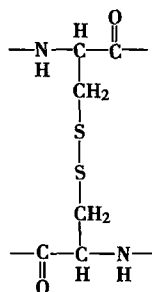
举例来说,在 19 世纪末到 20 世纪期间,欧洲很多贵族家庭之间的血缘关系都非常近,这主要是因为当时的贵族都只与贵族联姻,而不愿意与普通家庭联姻所致。当时,维多利亚女王就成了许多贵族家庭的外祖母。由于这种近亲联姻,一种由于基因变异所导致的疾病被传给了维多利亚女王的众多后代,这种基因变异导致了一个蛋白因子Ⅷ(抗出血因子)的改变。编码这个蛋白质的基因位于人类 X 染色体。男性只有一条 X 染色体,因此,只要该染色体上此基因发生变异,就会导致该病发生。在第一次世界大战之前,俄罗斯的皇储安力克斯阐明了这种血液疾病的成因。虽然你可能并不具备显赫的家族地位,最好还是不要和你的表兄表妹结婚,这样很容易发生遗传疾病,因为你的后代所面临的基因库就很小(我们在第八章再讨论)。

记住这 20 种氨基酸并不是我们的目标,要把这 20 种氨基酸按照其侧链 R 基团的不同进行划分,找出一些关键的氨基酸。

首先,最简单的侧链就是 H,对应的氨基酸就是甘氨酸(图 1-2A)。有些氨基酸的侧链是脂肪链,如亮氨酸。有些氨基酸具有芳香环侧链,如苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸,这些氨基酸都具有环状的侧链,其中色氨酸还具有一个羟基($-\text{OH}$);有些氨基酸具有巯基,如半胱氨酸和甲硫氨酸,半胱氨酸可以通过巯基在多肽

A	侧链类型	氨基酸	侧链基团
		甘氨酸	$-H$
	脂肪族氨基酸	亮氨酸	
	芳香族氨基酸	苯丙氨酸	
		酪氨酸	
		色氨酸	
	含硫氨基酸	半胱氨酸	
		甲硫氨酸	
	含羟基氨基酸	丝氨酸	
		苏氨酸	
	酸性	天冬氨酸	
		谷氨酸	
	碱性	赖氨酸	
		精氨酸	
		组氨酸	

B



不同肽链上的半胱氨酸形成的二硫键

图 1-2 A. 不同氨基酸的侧链基团。根据这些侧链基团的性质不同,可以把氨基酸分成不同类,这些不同的基团会影响蛋白的结构。B. 通过半胱氨酸侧链在多肽链之间形成的二硫键

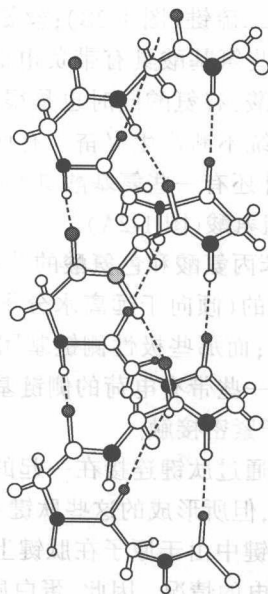
链之间或内部形成二硫键(图 1-2B);丝氨酸和苏氨酸都具有一个羟基($-\text{OH}$);有些氨基酸具有带负电的侧链基团($-\text{COO}^-$),如天冬氨酸和谷氨酸,谷氨酸同时也是很著名的调味剂(MSG),它可以刺激神经系统不断产生兴奋,有些人群会对 MSG 过敏,产生头痛症状;另外还有一些氨基酸具有带正电的侧链基团,如赖氨酸、精氨酸和组氨酸(图 1-2A)。

脂肪族侧链、苯丙氨酸和色氨酸的芳香环,以及甲硫氨酸的侧链基团都是疏水的(倾向于远离水分子),因此把这些氨基酸称为疏水性氨基酸;而那些极性侧链基团(如丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸的侧链)和一些带有电荷的侧链基团都是亲水性的氨基酸,它们易与水分子紧密接触。

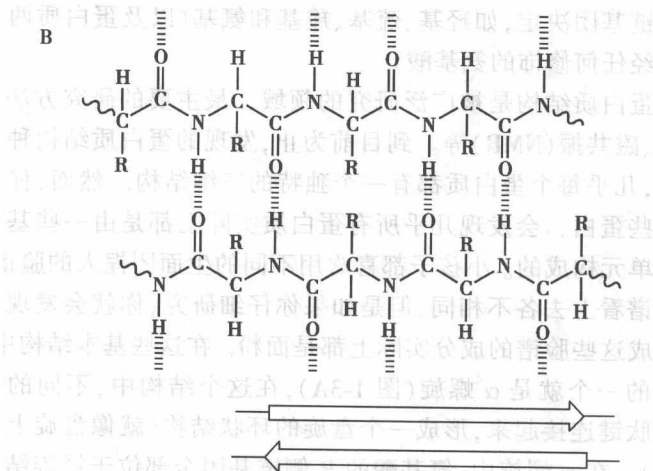
当这些氨基酸通过肽键连接在一起的时候,虽然肽键两端可能会有极性差异,但所形成的这些肽键不带任何电荷。这里所说的极性是指在肽键中由于原子在肽键上的分布不同所造成肽键部分带正电或负电的情况。因此,蛋白质的极性将主要由氨基酸侧链基团决定,如羟基、巯基、羧基和氨基(以及蛋白质两个末端未经任何修饰的氨基酸)。

蛋白质结构是被广泛研究的领域,最主要的研究方法有 X 射线、磁共振(NMR)等。到目前为止,发现的蛋白质结构种类比较多,几乎每个蛋白质都有一个独特的三维结构。然而,仔细研究这些蛋白,会发现几乎所有蛋白质实际上都是由一些基本的结构单元构成的。小孩子都喜欢用不同的生面团捏人的脸谱,这些脸谱看上去各不相同,但是如果你仔细研究,你就会发现实际上组成这些脸谱的成分实际上都是面粉。在这些基本结构中,最基本的一个就是 α 螺旋(图 1-3A),在这个结构中,不同的氨基酸被肽键连接起来,形成一个盘旋的环状结构(就像盘旋上升的楼梯)。在 α 螺旋中,氨基酸的 R 侧链基团全部位于螺旋结构的外部。另外一个基本的结构单元是 β 折叠,这是一种延伸的结构,经常使用箭头来表示这种结构(图 1-3B)。 α 螺旋和 β 折叠都是通过 $\text{N}-\text{H}$ 和 $\text{C}=\text{O}$ 基团形成的能量来维持其结构,这种基团之间的相互作用称为氢键。形成 α 螺旋的能力是由蛋白质所拥有的线性氨基酸的性质决定的,不同的蛋白质所具有

A



B



β 折叠的结构 (反平行)

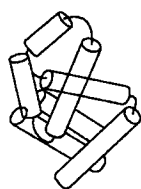
图 1-3 蛋白质的基本结构单元。这些结构都是由氨基酸之间以氢键的形式形成的非常稳定的结构。A. 图示 α 螺旋结构, 在 α 螺旋中, 侧链基团全部暴露在螺旋的外部。B. 图示 β 折叠, 这种结构通常用宽箭头表示, 而且相互之间通过氢键连接。箭头所指的方向就是 β 折叠的方向, 也就是 N 端到 C 端的方向

的 α 螺旋和 β 折叠的数目也会随氨基酸的排列不同而出现很大差异。

总之,蛋白质的三维结构是由蛋白质线性结构中氨基酸所能形成的 α 螺旋和 β 折叠的情况来决定的,但是三维结构同时也受水分子的影响,非极性的氨基酸侧链将在水的作用下聚集在蛋白质结构的内部,这样就可以避免与水环境接触,相反,带有电荷的氨基酸和极性氨基酸在水分子作用下会暴露在蛋白质分子的表面。

按蛋白质的结构,可以将蛋白质分为两大类:球蛋白和纤维蛋白。球蛋白都是水溶性的,这类蛋白会形成一个紧凑的结构,其外部一般都是亲水的,而内部都是疏水的。球蛋白是高度动态的,可以结合不同的生物分子。例如肌红蛋白,其主要功能是为肌肉组织提供氧气(图1-4),主要由 α 螺旋组成的;纤维蛋白是一种被拉伸的、线状的水不溶性蛋白质,这类蛋白质主要形成一些结构组织,如肌腱和皮肤等。这类蛋白质基本都是由 α 螺旋构成的(图1-4)。典型的纤维蛋白有胶原蛋白和 α 角蛋白(主要存在于头发、皮肤和指甲)。你肯定吃过大量的纤维蛋白,比如和骨头相联接的蛋白、肌肉蛋白等,此类蛋白都比较有弹性,而且比较粗糙。另外,你也可以从自己的手上找出纤维蛋白。请将手掌伸直,掌心向下放在桌子上,然后向上移动手指,你就可以很清楚地看到肌腱在运动,这就是纤维蛋白在起作用。通过类似的观

A 球蛋白



肌红蛋白

B 纤维蛋白



α 角蛋白

图1-4 球蛋白和纤维蛋白的结构。A图示球蛋白的一种:肌红蛋白,含有不同的 α 螺旋,折叠形成紧密地结构。B图示纤维蛋白的一种: α 角蛋白,通常是由 α 螺旋组成一个管状组织,而且这些管状组织之间也经常 would 相互作用