

全国高等学校“十三五”医学规划教材



新形态教材

(供临床·基础·预防·麻醉·检验·口腔·药学·影像·护理等专业用)

# 生物化学

第4版

主编 田余祥

高等教育出版社

全国高等学校“十三五”医学规划教材



新形态教材

(供临床·基础·预防·麻醉·检验·口腔·药学·影像·护理等专业用)

# 生物化学

## Shengwu Huaxue

### 第4版

主 编 田余祥

副主编 朱月春 秦宜德 宋高臣 库热西·玉努斯 高 旭 樊建慧

编 者 (以姓氏笔画为序)

马昌杯 (中南大学)

田余祥 (大连医科大学)

朱月春 (昆明医科大学)

刘 帅 (大连医科大学)

刘 畅 (吉林大学)

刘 超 (锦州医科大学)

刘小宇 (海军军医大学)

许晨波 (新疆医科大学)

孙 军 (华中科技大学)

孙 聪 (长春中医药大学)

杨 帆 (大连医科大学)

杨加伟 (遵义医科大学)

库热西·玉努斯 (新疆医科大学)

宋高臣 (牡丹江医学院)

张 杰 (中国医科大学)

张亚莉 (贵州大学)

张莲英 (山东大学)

秦宜德 (安徽医科大学)

贾竹青 (北京大学)

高 旭 (哈尔滨医科大学)

黄东爱 (海南医科大学)

惠 洋 (哈尔滨医科大学)

樊建慧 (大连医科大学)

高等教育出版社·北京

## 内容简介

《生物化学》(第4版)在强调生物化学的“基本理论、基本知识和基本技能”的基础上,继承上一版的基本框架、基本风格和主要内容。全书仍保持4篇23章,第一篇阐述生物分子的结构与功能,第二篇介绍物质代谢及其调节,第三篇讨论遗传信息的传递、表达及其调控,第四篇集中介绍细胞信号转导、基因诊断与基因治疗等内容。本版教材在每篇中均引进了相关的学科新进展,在章节编排上做了更为合理的优化、修正和补充,使之教学层次更加清晰,更加符合学生学习的认知规律,便于教与学。采用纸质教材配套数字课程(基础版)的形式出版,数字课程中设置了许多图文并茂的学习板块,包括临床联系、拓展学习、人文视角和微视频,各章均有教学PPT及自测题,以期使学生拓宽视野、早接触临床知识、深入学习相关内容。

本书可供高等医学院校医学各专业和临床医学专业(5+3)学生使用,还可作为成人继续教育用书。

## 图书在版编目(CIP)数据

生物化学 / 田余祥主编. --4版. --北京:高等教育出版社, 2020.2  
供临床、基础、预防、麻醉、检验、口腔、药学、护理等专业用

ISBN 978-7-04-053468-9

I. ①生… II. ①田… III. ①生物化学-医学院校-教材 IV. ①Q5

中国版本图书馆CIP数据核字(2020)第014110号

策划编辑 瞿德斌

责任编辑 瞿德斌

封面设计 李小璐

责任印制 毛斯璐

出版发行 高等教育出版社  
社 址 北京市西城区德外大街4号  
邮政编码 100120  
印 刷 高教社(天津)印务有限公司  
开 本 889mm×1194mm 1/16  
印 张 31.25  
字 数 900千字  
购书热线 010-58581118  
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.hepmall.com.cn>  
<http://www.hepmall.com>  
<http://www.hepmall.cn>  
版 次 2004年4月第1版  
2020年2月第4版  
印 次 2020年2月第1次印刷  
定 价 63.80元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换  
版权所有 侵权必究  
物 料 号 53468-00

数字课程 (基础版)

# 生物化学

(第4版)

主编 田余祥

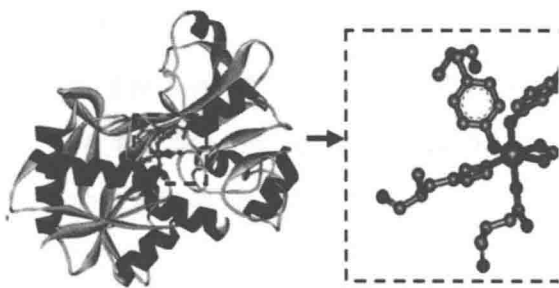
## 登录方法:

1. 电脑访问 <http://abook.hep.com.cn/53468>, 或手机扫描下方二维码、下载并安装 Abook 应用。
2. 注册并登录, 进入“我的课程”。
3. 输入封底数字课程账号 (20 位密码, 刮开涂层可见), 或通过 Abook 应用扫描封底数字课程账号二维码, 完成课程绑定。
4. 点击“进入学习”, 开始本数字课程的学习。

课程绑定后一年为数字课程使用有效期。如有使用问题, 请点击页面右下角的“自动答疑”按钮。



## 生物化学 (第4版)



生物化学 (第4版) 数字课程与纸质教材配套使用, 是纸质教材的拓展和补充。数字课程各章均有教学PPT、自测题, 重要知识点设计了内容丰富的人文视角、临床联系、拓展学习和微视频, 以丰富学生的知识、提高人文素养。

用户名:  密码:  验证码:  5360 忘记密码?

<http://abook.hep.com.cn/53468>

扫描二维码, 下载Abook应用



生物化学是生物学领域的重要基础学科之一,也是医学院校的主干课程之一。《生物化学》自 2004 年出版至今已经整整 15 年(期间经历了两次再版修订),一直受到国内众多医学院校师生和生物化学与分子生物学同仁的关注和厚爱。在这 15 年中,生物化学与分子生物学的发展突飞猛进,社会经济发展对医学生的培养目标也提出了新的要求,教学模式也在不断地更新,其他相关学科对生物化学知识的需求也有所增加。因此,为适应医学高等教育教学改革和发展的需要,高等教育出版社于 2019 年 4 月启动了这部教材的第 3 次再版修订工作,以使《生物化学》(第 4 版)更好地服务于本科教学,更好地满足国家“卓越医生教育培养计划”和“深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展”的要求。

《生物化学》(第 4 版)在仍然强调生物化学的“基本理论、基本知识和基本技能”的基础上及继承上一版的基本框架、基本风格和主要内容的前提下,对全书进行了内容的更新和修正,如修正蛋白质二级结构形式“无规卷曲”的提法、磺胺类药物作用的靶点、不对称转录的提法;新增第七大类酶——易位酶、糖醛酸途径、多元醇途径和基因组编辑技术,章节名称和编排上做了更为合理的优化,使教学层次更加清晰,更加符合学生学习的认知规律,更加便于教与学。

《生物化学》(第 4 版)深入贯彻教育部“以本为本,四个回归”的指导思想,以基于问题的学习(problem-based learning, PBL)和基于案例的学习(case-based learning, CBL)为出发点,适应数字化教学模式(如 MOOC、翻转课堂教学)的发展、体现医学人文精神的诉求和满足学生自主学习的需要,本版教材仍然采用纸质教材配套数字课程(基础版)的形式,设置了许多图文并茂的数字课程学习板块,包括临床联系、知识拓展、人文视角、PPT 课件和自测题及解答等,增加了教学微视频。通过数字课程板块的自主学习,以期使学生拓宽视野、早接触临床知识、深入学习相关内容、激励学生奋发向上的探索精神,增强独立分析问题和解决问题的能力。同时,这些板块内容也有助于启发教师开拓思路和创新教学方法。

参加本版《生物化学》编写的 23 位编委来自国内 18 所大学或医学院校,他们长期坚持在教学、科研第一线,有着丰富的教学经验和扎实的研究底蕴,为保证教材的编写质量而不懈地努力,反复推敲,几易其稿。由于种种原因,参加第 3 版编写的一些编委未能参加本次再版的编写工作,但他们严谨的治学态度、对教材建设的奉献精神、精益求精的写作作风,都为本书独特风格的形成奠定了坚实的基础,做出了

不可磨灭的贡献。我们对这些编委表示衷心的感谢和崇高的敬意!

《生物化学》(第4版)的编写工作得到了高等教育出版社的关心、支持和指导,大连医科大学为本版编写会议进行了精心的策划和安排,各参编院校均对本版教材的编写工作给予了大力支持与鼓励,在此一并表示衷心的感谢!

在本版教材的编写过程中,编者虽然努力地以严谨的治学态度和严肃的科学作风进行了编写,但碍于我们的水平有限,本书难免存在不妥之处,敬请同行专家、使用本书的师生和其他读者批评和指正。

田余祥

2019年9月

绪论 .....	1	第三节 蛋白聚糖的结构与功能 .....	112
第一篇 生物分子的结构与功能 .....	7	第四节 糖脂的结构与功能 .....	114
第一章 蛋白质的结构与功能 .....	8	第二篇 物质代谢及其调节 .....	117
第一节 蛋白质的分子组成 .....	8	第六章 糖代谢 .....	118
第二节 蛋白质的分子结构 .....	12	第一节 糖的消化、吸收和转运 .....	118
第三节 蛋白质结构与功能的关系 .....	23	第二节 糖的供能和储能反应途径 .....	119
第四节 蛋白质的理化性质及其分离 与纯化 .....	30	第三节 戊糖磷酸途径 .....	136
第二章 核酸的结构与功能 .....	38	第四节 葡萄糖的其他代谢途径 .....	139
第一节 核酸的基本组成单位—— 核苷酸 .....	38	第五节 其他糖的代谢 .....	139
第二节 DNA 的结构与功能 .....	43	第六节 血糖及其调节 .....	142
第三节 RNA 的结构与功能 .....	48	第七章 生物氧化 .....	146
第四节 核酸的理化性质 .....	52	第一节 生物氧化的特点及其酶类 .....	146
第三章 维生素的结构与功能 .....	57	第二节 生成 ATP 的生物氧化体系 .....	150
第一节 脂溶性维生素的结构与功能 .....	58	第三节 非供能氧化体系 .....	163
第二节 水溶性维生素的结构与功能 .....	64	第八章 脂质代谢 .....	168
第四章 酶的结构与功能 .....	75	第一节 脂质的组成与结构 .....	168
第一节 酶分子的构成与酶的活性中心 .....	75	第二节 脂质的消化与吸收 .....	174
第二节 酶促反应特点及机制 .....	80	第三节 三酰甘油代谢 .....	174
第三节 酶促反应动力学 .....	85	第四节 磷脂代谢 .....	184
第四节 酶的调节 .....	94	第五节 胆固醇代谢 .....	187
第五节 酶的命名与分类 .....	97	第六节 血浆脂蛋白 .....	190
第六节 酶与医学 .....	99	第九章 蛋白质的分解代谢 .....	200
第五章 糖复合物的结构与功能 .....	104	第一节 蛋白质的营养作用 .....	200
第一节 概述 .....	104	第二节 食物蛋白质的消化、吸收及腐 败作用 .....	201
第二节 糖蛋白的结构与功能 .....	106	第三节 组织蛋白质的降解 .....	204
		第四节 氨基酸的一般代谢 .....	206

第五节 某些氨基酸的特殊代谢产物	216	第四节 DNA 测序技术	362
<b>第十章 核苷酸代谢</b>	227	第五节 基因敲除技术	364
第一节 概述	227	第六节 基因组编辑技术—— CRISPR/Cas 系统	366
第二节 嘌呤核苷酸的合成与分解	228	<b>第四篇 综合篇</b>	371
第三节 嘧啶核苷酸的合成与分解	233	<b>第十七章 细胞信号转导</b>	372
第四节 核苷酸代谢障碍和抗代谢物	237	第一节 细胞外信号分子	372
<b>第十一章 物质代谢的联系与调节</b>	243	第二节 转导信号的受体	374
第一节 物质代谢的特点	243	第三节 细胞内的信号转导分子	377
第二节 物质代谢的相互联系	246	第四节 信号转导途径	382
第三节 物质代谢的调节	247	第五节 信号转导异常与疾病	391
<b>第三篇 遗传信息的传递、表达及其 调控</b>	259	<b>第十八章 癌基因、抑癌基因与生长因子</b>	395
<b>第十二章 DNA 的生物合成</b>	260	第一节 癌基因	395
第一节 DNA 复制的基本特征	260	第二节 抑癌基因	401
第二节 参与 DNA 复制的相关酶类和 蛋白因子	263	第三节 生长因子	404
第三节 DNA 复制过程	268	<b>第十九章 基因诊断与基因治疗</b>	409
第四节 逆转录	274	第一节 基因诊断	409
第五节 DNA 的损伤与修复	275	第二节 基因治疗	417
<b>第十三章 RNA 的生物合成</b>	282	<b>第二十章 组学与生物信息学</b>	422
第一节 转录的模板和 RNA 聚合酶	282	第一节 基因组学	422
第二节 转录过程	287	第二节 转录组学	425
第三节 真核生物 RNA 前体的加工	292	第三节 蛋白质组学	427
第四节 RNA 复制	299	第四节 代谢组学	430
<b>第十四章 蛋白质的生物合成</b>	301	第五节 RNA 组学	434
第一节 蛋白质的生物合成体系	301	第六节 生物信息学	437
第二节 肽链的生物合成过程	307	<b>第二十一章 血液生物化学</b>	440
第三节 新生肽链的加工成熟和蛋白质 的靶向输送	316	第一节 血浆蛋白质	440
第四节 蛋白质生物合成与医学的关系	323	第二节 血细胞代谢	444
<b>第十五章 基因表达调控</b>	327	<b>第二十二章 肝的生物化学</b>	452
第一节 概述	327	第一节 肝在物质代谢中的作用	452
第二节 原核生物的基因表达调控	335	第二节 肝的生物转化作用	454
第三节 真核生物的基因表达调控	340	第三节 胆汁与胆汁酸代谢	460
<b>第十六章 基因操作技术</b>	349	第四节 胆红素的代谢与黄疸	464
第一节 基因工程	349	<b>第二十三章 无机物生物化学</b>	474
第二节 印迹技术与核酸分子杂交 技术	357	第一节 钙、磷和镁的代谢	474
第三节 PCR 技术	360	第二节 微量元素	479
		<b>参考文献</b>	486
		<b>专业术语中英对照及索引</b>	488

# 绪 论

生命是物质的一种高级运动形式,核酸和蛋白质是生命的物质基础,生物体内各种物质的化学结构和化学反应过程是生命活动的体现。生物化学(biochemistry)即生命的化学,它是在分子水平上研究生物体生命现象化学本质的一门科学。生物化学采用化学、物理学和数学的原理与方法,并融入了生理学、细胞生物学、遗传学、免疫学和微生物学的理论与技术研究生命现象。在各种组学和生物信息学的研究中还有了计算机科学的介入。生物化学研究的对象涉及自然界所有的生物,并将生物化学研究成果应用于人类健康、工农业生产及生活的各个领域。

生物化学在 18 世纪开始萌芽,19 世纪初步发展,在 20 世纪初期生物化学成为一门独立的学科。1842 年,德国化学家 Justus von Liebig(1803—1873)首次提出“新陈代谢”一词,初创生理化学。后来德国医生 Ernst Felix Hoppe-Seyler(1825—1895)将生理化学(即后来的生物化学)建成一门独立的学科,并于 1877 年首次提出“Biochemie”这一名词,译成英语为“Biochemistry”。生物化学的起源同 18 世纪晚期化学的发展及 19 世纪生物学的发展密切相关。1953 年,美国科学家 James Dewey Watson(1928—)和英国科学家 Francis Harry Compton Crick(1916—2004)建立了 DNA 双螺旋模型,开创了分子生物学时代。分子生物学(molecular biology)研究的本质仍是在分子水平上探讨生命现象,只不过它更侧重于核酸和蛋白质结构与功能,以及它们之间相互作用的关系。因此生物化学与分子生物学两者密不可分,也可以认为分子生物学是生物化学的延伸和更高级发展。

## 一、生物化学发展简史

生物化学的发展经历了三个阶段。

### (一) 叙述生物化学阶段(18 世纪后期—19 世纪末)

这一时期主要是研究生物体的物质组成,了解它们的化学结构、性质及其在组织器官的分布、含量和存在形式,因此这一时期也称为静态生物化学阶段。

最早研究生命化学现象者当首推法国化学家 Antoine-Laurent de Lavoisier(1743—1794)。1783 年,Lavoisier 在法国科学院院报上发表关于“动物热”的理论。他通过研究豚鼠等动物的体温和呼吸,证明动物身体的发热是由体内物质氧化而来,只不过动物体内物质的“燃烧”是缓慢和不发光的氧化过程。这一研究成果为以后生物化学的分解代谢奠定了牢固的基础。1770 年,瑞典化学家 Carl Wilhelm Scheele(1742—1786)分析了酒石酸、尿酸、柠檬酸、苹果酸、甘油等化合物。进入 19 世纪后,随着化学、物理学和生物学的极大发展,生物化学也有了长足的发展。19 世纪的主要贡献是对人体化学组成的认识和某些代谢过程的发现。1828 年,德国化学家 Friedrich Wöhler(1800—1882)利用无机物合成了尿素,打破了化学方法不适用于生命物质研究的观念。Liebig 还对脂肪、血液、胆汁和肌肉提取物进行了研究。Hoppe-Seyler 首次获得纯的卵磷脂(磷脂酰胆碱)和晶体血红蛋白,首创蛋白质(protein)一词。Hoppe-Seyler 等分离出腺嘌呤、胸腺

嘧啶和胸腺嘧啶核苷酸。1865年,现代遗传学之父 Gregor Johann Mendel(1822—1884)在其发表的《植物杂交试验》的论文中提出遗传因子学说。1869年,瑞士生物学家 Johann Friedrich Miescher(1844—1895)首次从脓细胞中分离出“核素”,即现在的脱氧核糖核蛋白。1897年,德国生物学家 Edward Büchner(1860—1917)发现用不含酵母细胞的提取液亦可催化糖发酵产生酒精和 CO<sub>2</sub>,证明发酵作用与细胞的完整性及生命力无关,结束了长达半个世纪的有关发酵本质的活力论和机械论的争论。酶独立催化作用的发现打开了通向现代生物化学的大门,由此生物化学研究也由静态生物化学阶段进入了动态生物化学阶段。

## (二) 动态生物化学阶段(20世纪上半叶)

这一时期主要是研究生物体内的物质代谢、物质的相互转化、能量代谢,以及酶、维生素、激素在物质代谢中的作用。20世纪生物化学研究的飞速发展,使得生物体内主要物质的代谢途径基本确定,从而现代生物化学的基本框架得以确立。

这一时期生物化学的主要成果有:

1902—1922年,英国生理学家 William Maddock Bayliss(1860—1924)和 Ernest Henry Starling(1866—1927)发现了第一种动物激素——促胰液素。1904年,德国科学家 von Franz Knoop(1875—1946)通过实验提出脂肪酸的 $\beta$ -氧化学说。1910年,美国进化生物学家、遗传学家和胚胎学家 Thomas Hunt Morgan(1866—1945)证明基因存在于染色体上,创立基因学说。1913年,德国化学家 Leonor Michaelis(1875—1949)和他的加拿大博士后 Maud Leonora Menten(1879—1960)推导出酶促反应动力学的米氏方程。1922年,加拿大医生 Frederick Grant Banting(1891—1941)发现了胰岛素,并证明它能够降低血糖,这一发现很快引起了全世界的轰动。

1926—1937年,美国生物化学家 James Batcheller Sumner(1887—1955)首次成功地从南美热带植物刀豆中分离结晶出脲酶,并首次直接证明酶的化学本质是蛋白质,美国生物化学家 John Howard Northrop(1891—1987)和 Moses Kunitz(1887—1978)先后将胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶等结晶出来,并发现它们都是蛋白质,从而结束了有关酶的化学本质的争论。瑞士化学家 Paul Karrer(1889—1971)第一个成功分离、纯化维生素 A,并确定了维生素 A 的分子结构;Karrer 与英国化学家 Walter Norman Haworth(1883—1950)合成了维生素 C;丹麦科学家 Carl Peter Henrik Dam(1895—1976)发现了维生素 K。1932年,英籍科学家 Hans Adolf Krebs(1900—1981)提出了鸟氨酸循环过程,并于 1937 年提出柠檬酸循环的反应机制。

1940年,糖酵解过程被完全阐明。在这项工作中,德国科学家 Gustav Embden(1874—1933)、Otto Meyerhof(1884—1951)和俄国生物化学家 Jakub Karol Parnas(1884—1949)做出了非常重要的贡献。1942年,瑞典生物化学家 Hans von Euler-Chelpin(1873—1964)等人阐明了辅酶 I 的分子结构。1945年,犹太裔美籍生物化学家 Fritz Albert Lipmann(1899—1986)发现辅酶 A 及其作为中间体在代谢中的重要作用。1939—1941年,Lipmann 证实 ATP 是细胞内所有生物化学能量的储运者,并提出了 ATP 循环学说。1948年,英国科学家 Alexander Todd(1907—1997)化学合成了 ATP。1951年,英国物理学家 Maurice Hugh Frederick Wilkins(1916—2004)和女物理学家 Rosalind Elsie Franklin(1920—1958)拍摄到 DNA 的 X 射线衍射照片。1952年,美国生物化学家 Erwin Chargaff(1905—2002)用纸色谱和紫外吸收方法测定不同生物 DNA 的碱基组成,提出了 Chargaff 规则。

## (三) 分子生物学阶段(1953年后)

这一时期主要是研究生物体内核酸和蛋白质的结构与功能、合成代谢过程、遗传信息的传递、基因表达调控、基因工程、人类基因组计划及各种实验技术的建立与发明等。这一时期的主要标志是 DNA 双螺旋结构模型的建立,从此生物化学真正进入了分子生物学时期。

在这一时期,除了 DNA 双螺旋结构模型的建立以外,其他的突出贡献还有:

1953—1971年,Watson 和 Crick 在建立 DNA 双螺旋结构模型的同时,推测 DNA 的复制是半保留复制,这为进一步阐明遗传信息的储存、传递和表达机制,揭示生命的奥秘奠定了基础。1955年,英国生物

化学家 Frederick Sanger(1918—2013)完成了牛胰岛素一级结构的测定。1956年,美国生物化学家 Arthur Kornberg(1918—2007)等发现大肠埃希菌 DNA 聚合酶 I,他的次子 Thomas Bill Kornberg(1948—)于1971年发现了 DNA 聚合酶 II 和 III,这对于研究 DNA 的合成是非常重要的。

1958年,Crick 提出遗传信息传递的中心法则,即遗传信息流的传递方向是 DNA → RNA → 蛋白质。同年 Matthew Stanley Meselson(1930—)和 Franklin William Stahl(1929—)通过实验证明了 DNA 的半保留复制方式。1960年,美国生物学家 Jerard Hurwitz(1928—2019)等人从细菌中分离到真正的 RNA 聚合酶。同年,法国生物化学家 Francois Jacob(1920—2013)和 Matthew Meselson(1930—)确定了蛋白质是在核糖体上合成的,这个重要发现说明了细胞核里的染色体 DNA 与蛋白质合成之间存在某种联系的桥梁,并提出 mRNA 假说。1964年,南非生物学家 Sydney Brenner(1927—2019)用实验证明了 mRNA 作为“信使”的作用。1961年,法国生物化学家 Jacob 和 Jacques Lucien Monod(1910—1976)提出了大肠埃希菌乳糖操纵子模式,揭示了原核生物基因表达调控的机制。同年,美国分子生物学家 Marshall Warren Nirenberg(1927—2010)率先破译了第一个遗传密码,在随后的5年中,他领导的研究小组最终破译了所有20种氨基酸的遗传密码。1970年,美国生物化学家 Howard Martin Temin(1934—1994)和 David Baltimore(1938—)分别于致癌的 RNA 病毒中发现了逆转录酶(reverse transcriptase),对遗传信息传递的中心法则做了有益的补充。1972年,美国科学家 Paul Berg(1926—)等人将猿猴病毒 SV40 DNA 与 λ 噬菌体 DNA 体外重组获得成功,从而导致了重组 DNA 时代的到来。1977年,美国科学家 Phillip Allen Sharp(1944—)和英国科学家 Richard John Roberts(1943—)发现断裂基因,揭示了真核与原核基因结构的差异。同年,美国科学家 Walter Gilbert(1932—)发明 DNA 测序的化学方法、Sanger 发明双脱氧末端终止法,使人们获得读取遗传信息的简易手段。1982年,美国两个实验小组研制出转基因鼠,这项研究被誉为分子生物学技术发展的里程碑,从此开始了转基因动物研究。同年,美国 Eil Lilly 公司将第一个基因工程产品——胰岛素(insulin)投放市场。1983年,美国 PE-Cetus 公司人类遗传研究室的 Kary Banks Mullis(1944—2019)等发明了具有划时代意义的聚合酶链反应,该技术是基因克隆与分析的一种强力手段。1990年,美国科学家 William French Anderson(1936—)利用基因治疗先天性腺苷脱氨酶(ADA)缺乏症取得成功,开创了基因治疗的新时代。从此方兴未艾的基因诊断和基因治疗技术为人类对疾病的认识与根治带来一场新的革命。同年,人类基因组计划(human genome project,HGP)被启动,目的是测出人类核基因组 DNA 的  $3 \times 10^9$  个碱基对的序列,试图发现所有的人类基因,寻找出它们在染色体上的位置,破译人类全部遗传信息。美国、英国、法国、德国、日本和中国的科学家经过13年的努力,于2003年完成了人类基因组序列图。HGP 使人们对疾病的发生、发展、诊断与治疗、疾病预防等提出了全新的诠释。随着 HGP 的发展又出现了一些新兴的学科,如各种组学(基因组学、蛋白质组学、RNA 组学等)及生物信息学,从而引领人类进入了后基因组时代,这将使人类能在更深层次上更加深入地探讨与发现生命活动的规律,以及重要生理与病理现象的本质。1996年,英国罗斯林研究所的生物遗传学家 Sir Ian Wilmut(1944—)利用体细胞成功克隆培育出克隆羊“多莉”。“多莉”的诞生震惊了世界,是对传统生殖观念的极大冲击。这项研究对胚胎学、发育生物学和医学均有重大意义。2010年,美国生物学家 Craig Venter(1946—)等人工合成了一种名为蕈状支原体的脱氧核糖核酸(DNA),并将其植入另一个内部被掏空的、名为山羊的支原体内,使植入人造 DNA 的支原体重新获得生命,并开始实验室的培养皿中繁殖,构建了“人造生命”。2018年,美国布罗德研究所的华裔专家张锋等开发出一种“基因试纸”,只需将“基因试纸”浸入处理过的样品,即可显示出是否检测到靶分子。

在生物化学领域中,我国科学家也做出了重要的贡献。我国的夏禹时代已出现酿酒,周代已能制饴和酱。春秋战国时代开始利用曲治疗消化不良。公元前2世纪《黄帝内经》就记载了各种膳食对人体的作用,即“五谷为养,五畜为益,五果为助,五菜为充”。公元5世纪对维生素 B<sub>1</sub> 缺乏引起的脚气病已有详细记载。我国古代对地方性甲状腺肿、维生素 A 缺乏症、糖尿病等均有详尽的描述。我国近代生物化学家吴宪首创了血滤液的制备和血糖测定法(Folin- 吴氏法),提出了蛋白质的变性学说。1965年,我国科学家首先人工

合成了具有生物活性的结晶胰岛素,1981年又合成了酵母丙氨酰 tRNA。1999年,我国正式加入人类基因组计划。2000年,我国生物化学工作者出色地完成了人类3号染色体短臂上约3 000万个碱基对的测序任务,占整个人类基因组的1%,为世界人类基因组计划的完成贡献了力量。2002年,我国的生物化学工作者又率先完成了水稻的基因组精细图,为水稻的育种和防病奠定了基因基础。近年来,我国科学家在生命科学领域取得了重要成果,如细胞感知葡萄糖水平变化的分子机制、神经肽介导的胶质细胞-神经元信号与衰老调控、成功克隆了世界上首例体细胞克隆猴等。我国在生物化学的许多领域均已达到了国际先进水平,生物化学工作者正与全世界的科技工作者一道,冲击生命科学的顶峰。

## 二、生物化学研究的对象和主要内容

### (一) 生物化学研究的对象

哪里有生命,哪里就存在着生物化学过程。因此,生物化学研究的对象涉及整个生物界,即从微生物、植物、动物到人类都是生物化学工作者的研究对象。其中与医学关系最密切的当然是动物体(尤其是人体)的生物化学知识。以简单生物(如大肠埃希菌)为研究对象所获得的生物化学知识,往往是解决人体生物化学过程的重要知识源泉。例如,人体的一些基本生物化学过程,最初就是从大肠埃希菌、酵母等简单生物的研究中获得的。因此,本书中也涉及原核生物的某些生物化学知识。各种生物(特别是人)的生物化学知识都与人类的生活、健康、疾病及生产活动密切相关。

### (二) 生物化学研究的主要内容

#### 1. 生物体的化学组成、分子结构及其功能

生物体由数以亿万计的相对分子质量大小不等的分子组成,因此阐明生物体的所有化学组分是生物化学的基本任务。组成生物体的化学元素主要是碳、氢、氧、氮、磷和其他一些化学元素。这些元素以各种有机化合物和无机化合物的形式存在于生物体内。其中,蛋白质(包括酶)、核酸、糖复合物等分子质量大的有机化合物称为生物大分子。蛋白质是生命活动的物质基础,核酸是生命遗传信息储存、传递与个体生命发生的物质基础。这些生物大分子在体内有序地运转,执行其特定的功能,从而构成特定的生命现象。对这些生物大分子的研究具有重要的理论意义和实践意义。无机元素在体内也有其独特的地位,许多微量元素和蛋白质、酶、核酸结合而发挥其作用,参与体内物质代谢、能量代谢和信息的传递与调控等。

#### 2. 生物体内的物质代谢与能量代谢及其调节

新陈代谢是生命的基本特征之一。生物体不断地从环境中摄取营养物质,为其生命活动提供能量和合成有机体的构件分子(即合成代谢);同时生物体又不断地将其构件分子分解成小分子化合物及代谢未产物(即分解代谢)。生物体通过新陈代谢与其生存的环境进行物质交换,自我更新,适应外界环境,维持生命活动的正常功能状态。因此,生物化学要研究物质在体内的代谢过程、它们之间的相互转化,以及物质代谢过程伴随的能量的转化与利用。可见,物质代谢和能量代谢是生物化学重要的研究内容。目前对生物体内主要物质的经典代谢途径已基本清楚,但也有众多的问题尚需探讨。研究疾病状态下物质代谢如何变化、与疾病进展的关系、这些变化的诊疗价值等,也是生物化学研究不可或缺的内容。机体内的物质代谢是在一系列的调控下有条不紊进行的。外界刺激通过体内神经、激素等作用于细胞,通过对酶的不同调节形式,改变细胞内的物质代谢速率。

#### 3. 遗传信息的储存、传递、表达及其调控

自我复制是生命过程的又一基本特征。生物体通过个体的繁衍,将其遗传信息传给后代。遗传信息的储存、传递使生命得以延续,基因的遗传、变异与表达赋予了生命多姿多彩。基因是DNA分子中可表达的功能区段。基因转录或(和)翻译的过程称为基因表达。因此,研究各种基因在染色体上的定位、核苷酸的排列顺序及其功能、基因表达的调控规律和机制,以及基因变异是现代生物化学研究的中心环节。这些研究将为解开生命之谜奠定坚实的基础。

#### 4. 细胞信号转导通路和机制

生物体接受外部环境中各种各样的信号刺激时,体内细胞应做出正确的应答。应答的结果体现在体内物质代谢和基因表达发生变化,以适应环境的变化。细胞通过其细胞膜上和细胞内的受体接受胞外的信号刺激,再通过细胞内一系列信号转导分子的传递,最终引起应答,这一过程称为细胞信号转导。细胞信号转导过程最终多影响到基因表达,因此研究细胞信号通路和机制一直是生物化学研究的热点问题之一。目前已经有多种信号转导通路和机制得到阐明,但仍有许多方面有待深入阐述和揭示。细胞的增殖、生长和分化等过程受体内细胞癌基因和抑癌基因的调控。这两类基因的表达产物要么是生长因子或其受体、要么是参与细胞信号转导的转导蛋白。这些产物通过相关的细胞信号转导通路对细胞产生重要的影响。对于这两类基因的结构与功能的研究是生物化学研究必不可少的内容。

#### 5. 生物化学与分子生物学技术

生物化学是实验科学,生物化学的一切成果均建立在严谨的科学实验基础之上。这些技术包括生物大分子的提取、纯化与检测技术,生物大分子组成成分的序列分析和体外合成技术、物质代谢与信号转导的跟踪检测技术,以及聚合酶链反应、DNA 测序、基因重组、基因敲除、基因芯片、基因编辑等基因研究的相关技术。生物化学与分子生物学技术不是单纯的化学技术,它也融入了生物学、物理学、免疫学、微生物学、药理学、计算机科学等知识与技术作为自己的研究手段。正是这些技术的发展和新技术、新仪器的不断涌现,在加快了生物化学领域发展的同时,也大大地带动了其他相关学科的发展。人们已经能对生理学、药理学、病理学、微生物学、免疫学、遗传学,以及临床各学科的认识深入到分子水平。生物化学,尤其是其中的分子生物学已经成为生命科学与医学的“共同语言”,融入生物化学与分子生物学的各项技术已成为生命科学与医学研究的“通用技术”。生物化学与分子生物学的发展也促进一些边缘学科的产生,如各种“组学”和生物信息学等。

#### 6. 组织器官生物化学

对人体的生物化学研究除了上述的内容外,还要在分子水平上阐明人体内重要组织器官的新陈代谢特点和与其功能的关系。例如,血液生物化学、肝生物化学、脑生物化学、骨骼肌生物化学等。血液生物化学主要研究血细胞的物质代谢特点;肝生物化学除了研究其物质代谢特点外,还包括体内非营养物质在肝中的生物转化过程;脑生物化学主要阐明脑的化学组成、物质代谢及能量代谢的特点;骨骼肌生物化学研究骨骼肌的化学组成和物质代谢,特别是运动时的物质代谢和能量代谢特性(运动生物化学)。组织器官物质代谢失常与疾病的关系十分密切,掌握和了解这方面的知识对医学生亦十分重要。

### 三、生物化学与医学的关系

生物化学是医学的主干课程之一,是联系基础医学和临床医学等医学学科的纽带和桥梁。这是由于生物化学与分子生物学的理论与技术不仅已渗透到医学科学的各个领域,而且它的发展已经引领着医学进入了分子医学时代。这使得人们对危害人类健康与生命的许多重大疾病,如遗传性疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷病、心血管疾病、代谢异常性疾病等的认识提高到分子水平,奠定了包括疾病的发生、发展、转归,疾病的预防等方面的分子基础,尤其是人类基因组和人类后基因组计划的启动与完成,必将为 21 世纪医学的发展带来新的突破。掌握生物化学的基础理论、基本知识和基本技能必将为进一步学习其他基础医学、临床医学、预防医学、口腔医学、麻醉学、护理学、检验医学、药学等各专业课程,乃至为毕业后的医学继续教育奠定坚实的基础。

(田余祥)



## 第一篇 生物分子的结构与功能

自然界中绚丽多彩的生命形式都是由元素组成的。在目前发现的天然存在的 90 余种元素中,大约有 30 种为生物体所必需。其中,碳、氢、氧、氮是构成生物体的主要元素,其他一些元素还包括钙、磷、钾、钠、硫、氯、镁、锌、铁等。这些元素多以糖类、脂类、蛋白质、核酸、维生素、水及无机盐等形式存在。生物体由数以亿万计的相对分子质量大小不等的分子组成。生物分子(biomolecule)是指组成生物体和维持生物体生命活动所必需的有机化合物。一个典型的细胞含有数万种生物分子,其中近半数是相对分子质量在 500 以下的小分子,如氨基酸、核苷酸、单糖、有机酸、维生素等。生物大分子(biomacromolecule)是指那些相对分子质量从几千到百万以上的生物分子,它们都是由相对分子质量较低的生物分子连接或聚合而成,如蛋白质、核酸、糖复合物。生物大分子不仅是生物体的结构基础,也是生命活动的分子基础。因此,研究生物大分子的结构及其结构与功能的关系,有助于更好和更全面地阐释生命现象的本质。

蛋白质和核酸是生命活动的最重要的生物大分子。蛋白质由其基本组成单位氨基酸以肽键连接而成。核酸是遗传物质。核酸包括脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA),它们的基本组成单位分别是脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸。核酸分子中的核苷酸通过 3',5'-磷酸二酯键相连。酶是对其底物具有高度特异性和高度催化效能的蛋白质。酶的催化作用是生命活动中各种化学反应能有效进行的物质保证。糖复合物由聚糖与蛋白质或脂类通过共价键结合所构成。构成聚糖的基本结构单位是各种单糖,它们之间通过各种糖苷键相连。蛋白质、核酸和糖复合物分子中的基本组成单位之间的连接方式与排列顺序形成这些生物大分子的一级结构。在一级结构的基础上,这些生物大分子折叠盘曲形成它们特有的空间结构,使它们具有各自的理化性质和独特的功能。因此,这些生物大分子的一级结构是其空间结构的基础,而空间结构是其功能的基础。

本篇重点阐述蛋白质、核酸、酶和糖复合物的结构及其结构与功能的关系。由于维生素在体内发挥着其他化合物不可替代的作用,特别是水溶性维生素常作为酶的辅因子参与酶促反应过程,因此也在本篇中一并讨论。通过本篇的学习,可为后续内容的学习奠定良好的基础。

蛋白质(protein)是生命活动的物质基础,在人体内发挥其特异的生物学作用。蛋白质是生物体内含量丰富、功能复杂、种类繁多的生物大分子,约占人体干重的45%。组织蛋白质作为细胞的构件,塑造细胞和组织;韧带中的弹性蛋白,毛发、指(趾)甲中的角蛋白,皮肤、骨骼、肌腱中的胶原蛋白等是体内起支持作用的主要结构蛋白质;酶是具有催化活性的蛋白质;血红蛋白、脂蛋白、运铁蛋白等具有运输功能;肌动蛋白等是机体各种机械运动的物质基础;免疫球蛋白、补体及补体结合蛋白具有免疫保护作用;凝血酶原、纤维蛋白原等凝血因子可防止血管损伤时血液的流失;体内还存在着许多具有调节功能的蛋白质,如蛋白质类激素、细胞受体,以及与细胞生长、分化、基因表达密切相关的调控蛋白等。此外,蛋白质还有许多其他功能,如血浆清蛋白除具有物质运输、营养作用外,还是维持血浆胶体渗透压的重要物质;肌红蛋白贮氧,铁蛋白贮铁等。

## 第一节 蛋白质的分子组成

### 一、蛋白质的元素组成

蛋白质经酸、碱或蛋白酶水解产生游离的氨基酸。其中,经水解仅生成氨基酸的蛋白质称为单纯蛋白质(simple protein);水解产物除氨基酸外还有其他物质的蛋白质称为缀合蛋白质(conjugated protein,又称结合蛋白质)。结合蛋白质中非氨基酸部分称为辅因子(cofactor)。辅因子可以是无机离子(铁、铜、锌、锰、钴、钼或磷、硒、碘等),也可以是有机化合物(维生素及其衍生物、卟啉化合物等小分子有机化合物和核酸、多糖、脂类等大分子有机化合物)。组成单纯蛋白质的元素主要有碳(50%~55%)、氢(6%~7%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%)和硫(0%~4%)。由于蛋白质是体内主要的含氮化合物,多种蛋白质的平均含氮量约为16%。因此,可用定氮法来计算样品中蛋白质的大致含量。每克氮相当于 $100/16=6.25$  g蛋白质,每克样品中所含蛋白质的质量(单位g)=每克样品中的含氮量 $\times 6.25$  g。

### 二、蛋白质的基本组成单位——氨基酸

#### (一) 氨基酸的结构与分类

##### 1. 氨基酸的结构

单纯蛋白质的基本组成单位是氨基酸(amino acid)。虽然自然界中存在300余种氨基酸,但组成人体绝大多数蛋白质的编码氨基酸仅有20种,均为L- $\alpha$ -氨基酸(甘氨酸除外,因其不含不对称碳原子)(图1-1)。

除了20种编码氨基酸外,研究者还发现了第21种编码的氨基酸,即硒代半胱氨酸(selenocysteine),在蛋白质合成过程中,密码子UGA指导硒代半胱氨酸的掺入。例如,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione

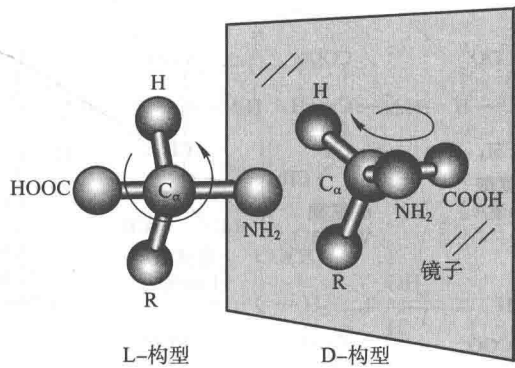


图 1-1 氨基酸的镜像结构

peroxidase)、甘氨酸还原酶(glycine reductase)、5'-脱碘酶(5'-deiodinase)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase)、硒蛋白 P(selenoprotein P)的活性位点含有硒代半胱氨酸。2002年,一些研究者发现吡咯赖氨酸(pyrrrolysine)可能是第22种编码氨基酸,密码子UAG为其编码。

此外,某些蛋白质中还可能存在一些非编码氨基酸,如甲状腺球蛋白中的碘代酪氨酸,胶原蛋白中的4-羟脯氨酸(4-hydroxyproline)和5-羟赖氨酸(5-hydroxylysine),凝血因子II、VII、IX、X中的 $\gamma$ -羧基谷氨酸( $\gamma$ -carboxyglutamic acid),组蛋白(histone)含有甲基化、磷酸化、乙酰化的氨基酸,某些蛋白质中的胱氨酸等,它们都是在蛋白质生物合成中或合成后由相应的氨基酸残基修饰而成。另有一些氨基酸是在物质代谢过程中产生的,如鸟氨酸(ornithine)、瓜氨酸(citrulline)、同型半胱氨酸(homocysteine)和同型丝氨酸(homoserine)、 $\beta$ -丙氨酸、 $\beta$ -氨基异丁酸,以及D型氨基酸(如D-丝氨酸、D-天冬氨酸、D-谷氨酸、D-丙氨酸)等。

## 2. 氨基酸的分类

20种编码氨基酸分子中的 $C_{\alpha}$ 除与 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 和 $-H$ 连接外,余下的连接部分称为侧链基团(即R基团)。由于侧链基团各不相同,这使它们具有各不相同的理化性质。

根据氨基酸的侧链基团在中性溶液中的极性不同,可将20种氨基酸分为:非极性侧链氨基酸、极性侧链氨基酸、带负电荷侧链氨基酸(即酸性氨基酸)和带正电荷侧链氨基酸(即碱性氨基酸)(图1-2)。

除上述分类方法外,氨基酸还有其他各种分类方式。例如,①根据氨基酸侧链基团结构分类:脂肪族氨基酸(Gly/Ala/Val/Leu/Ile)、含硫氨基酸(Cys/Met)、羟基氨基酸(Ser/Thr/Tyr)、芳香族氨基酸(Phe/Tyr/Trp)、酰胺类氨基酸(Asn/Gln)、亚氨基酸(Pro)、酸性氨基酸(Asp/Glu)、碱性氨基酸(Lys/Arg/His);②根据氨基酸营养需求分类:营养必需氨基酸和非必需氨基酸(见第七章);③根据氨基酸代谢命运分类:生糖氨基酸、生酮氨基酸、生糖兼生酮氨基酸(见第七章)。

20种氨基酸的不同分类也有交叉。例如,Tyr即可划分在羟基氨基酸里,也可划分在芳香族氨基酸里。Gly的侧链基团是一个氢原子,可归属在脂肪族氨基酸里;又由于Gly分子的正、负电荷中心不重合,所以它是极性分子,可归属在极性侧链氨基酸里;但由于Gly侧链基团氢原子对极性强的氨基和羧基影响较小,因而也可划分在非极性侧链氨基酸里。

### 微视频 1-1 氨基酸的结构与分类

## (二) 氨基酸的理化性质

### 1. 氨基酸的两性解离与等电点

氨基酸除含碱性的 $\alpha$ -氨基和酸性的 $\alpha$ -羧基外,碱性氨基酸和酸性氨基酸的R基团还分别含有可解离的氨基(或亚氨基)和羧基。这些基团使氨基酸在酸性环境下与 $H^+$ 结合,带正电荷;在碱性条件下失去质子而带负电荷。所以,氨基酸是两性电解质,同时具有酸、碱两性解离的特征(图1-3)。在一定的pH环