

A. 怀 特
〔美〕 P. 汉 德 勒 著
E. L. 史 密 斯

生物化学原理

下 册

科学出版社

173
47
=2

生物化学原理

下册

A. 怀特
[美] P. 汉德勒 著
E. L. 史密斯
杨松榆等 译

30548/26

科学出版社

1979

内 容 简 介

本书共有六个部分：细胞的主要组分、催化作用、代谢、体液与特殊的组织、内分泌腺体的生物化学和营养。分上中下三册出版。下册包括后三个部分。主要内容为：血液的组成、胞外内液的组成和代谢、肾、肌肉等组织的组成；各种内分泌腺激素的生物化学；主要营养素包括水溶性维生素和脂溶性维生素的化学和功能。可供生物化学和有关科研工作者、大专院校师生参考。

A. White, P. Handler, & E. L. Smith
PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY
Fifth Edition 1973
McGraw-Hill, Inc.

生 物 化 学 原 理

下 册

A. 怀 特
【美】P. 汉德勒 著
E. L. 史密斯
杨松榆等 译

*

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

长 沙 市 人 民 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1979年9月第一版 开本：787×1092 1/16
1979年9月第一次印刷 印张：18 3/4
印数：0001—38,160 字数：439,000

统一书号：13031·947

本社书号：1341·13—10

定 价： 1.90 元

目 录

第30章 血液	589
血浆的组成·血浆蛋白·血液凝固	
第31章 血红蛋白与呼吸化学	615
血红蛋白在呼吸周期中的作用·呼吸蛋白的比较生物化学	
第32章 红细胞及铁的代谢,白细胞的组成和代谢	630
第33章 电解质,水和酸-碱平衡的调节	650
体液的区分和组成·胞外液的控制·细胞电解质的代谢	
第34章 特殊的细胞外液	669
第35章 肾功能和尿的成分	686
第36章 肌肉	702
第37章 神经组织	710
第38章 结缔组织	723
第39章 骨;钙和磷的代谢	736
第40章 眼睛	745
第41章 内分泌腺的一般概念	754
第42章 甲状腺	761
第43章 甲状旁腺	770
甲状旁腺素和降钙素	
第44章 性腺	775
雄激素·前列腺素·雌激素	
第45章 肾上腺	791
肾上腺素和去甲肾上腺素·肾上腺皮质激素	
第46章 胰腺	808
胰岛素·胰高血糖素	
第47章 垂体	816
神经垂体·腺垂体的调节作用·腺垂体分泌的控制·促甲状腺激素·促肾上腺皮质激素·促性腺激素·生长激素·性周期	
第48章 主要营养素	837
第49章 水溶性维生素	852
第50章 脂溶性维生素	872

第30章 血液

血浆的组成·血浆蛋白·血液凝固

单细胞的生物在生存过程中直接由外环境获得营养物并直接将废物排入外环境，细胞本身直接浸浴于外环境中。当生物进化到出现更加复杂的机体结构时，就产生了使各种组织和器官连贯成为一个整体，以利于与外环境相接触的若干特殊的传递手段。血液和淋巴便是哺乳动物体内各种解剖结构之间重要的、起连接作用的液体。淋巴虽然含有大量的白细胞，却几乎不含红细胞。

血液的比重是 1.055 至 1.065；其粘度约为水的五至六倍。如果由静脉取血并采取抗凝措施(第 604 页)，即可借离心法分离出悬浮的有形成分。正常时呈透明、枯草黄色的上清液称为血浆。倘若使血液凝固，从凝血块中所析出的清亮、微黄色的液体称为血清。呈现黄色是由于存在少量的胆红素(一种胆色素，第 634 页)和少量的类胡萝卜素(第 25 页)的缘故。凝血块是由纤维蛋白(第 605 页)的纤维状细丝交织成的网和网中所包罗的有形成分组成。因此，血浆等于血液减去其有形成分；血清则还缺少纤维蛋白原(纤维蛋白的前身物)。淋巴也会凝固，但较血液凝固略慢些。淋巴的组成将于第 34 章中讨论之。

血浆的组成

成人脉管系统中血液的总容量大约为 5 升或 6 升，全身血液的重量近乎体重的 8%；

表 30.1 人血浆中某些重要的非蛋白质有机组份的大致浓度

组 份	正 常 范 围 毫克/100毫升
非蛋白氮:	25—40
尿素	20—30
尿素氮	10—20
氨基酸氮	4—8
氨基酸	35—65
丙氨酸	2.5—7.5
α -氨基丁酸	0.1—0.3
精氨酸	1.2—3.0
天门冬酰胺	0.5—1.4
天门冬氨酸	0.01—0.3
瓜氨酸	0.5
胱氨酸	0.8—5.0
谷氨酸	0.4—4.4
谷氨酰胺	4.5—10.0
甘氨酸	0.8—5.4
组氨酸	0.8—3.8
异亮氨酸	0.7—4.2

(续上表)

组 份	正 常 范 围 毫克/100毫升
亮氨酸	1.0—5.2
赖氨酸	1.4—5.8
甲硫氨酸	0.2—1.0
N ¹ -甲基组氨酸	0.1
N ² -甲基组氨酸	0.1
鸟氨酸	0.6—0.8
苯丙氨酸	0.7—4.0
脯氨酸	1.5—5.7
丝氨酸	0.3—2.0
牛磺酸	0.2—0.8
苏氨酸	0.9—3.6
色氨酸	0.4—3.0
酪氨酸	0.8—2.5
缬氨酸	1.9—4.2
胆红素	0.2—1.4
肌酸	0.2—0.9
肌酸酐	1—2
尿酸	2—6
糖类:	
葡萄糖	65—90
果糖	6—8
糖原	5—6
多糖(作为己糖计算)	70—105
氨基葡萄糖(作为多糖)	60—105
己糖醛酸(作为葡萄糖醛酸)	0.4—1.4
戊糖,总量	2—4
有机酸:	
柠檬酸	1.4—3.0
α -酮戊二酸	0.2—1.0
苹果酸	0.1—0.9
琥珀酸	0.1—0.6
乙酰乙酸	0.8—2.8
乳酸	8—17
丙酮酸	0.4—2.0
脂类:	
总脂	285—675
中性脂肪	80—240
胆固醇,总量	130—260
胆固醇酯	90—190
游离胆固醇	40—70
磷脂	
总量	150—250
卵磷脂	100—200
脑磷脂	0—30
醛缩磷脂	7—8
神经磷脂	10—50
总脂肪酸	150—500
未酯化脂肪酸	8—30

表 30.2 人血浆中重要的无机组份的大致浓度

阴离子	浓度(毫当量/升)	阳离子	浓度(毫当量/升)
总计	142—150	总计	142—158
碳酸氢根	24—30	钙	4.5—5.6
氯离子	100—110	镁	1.6—2.2
磷酸根	1.6—2.7	钾	3.8—5.4
硫酸根	0.7—1.5	钠	132—150
碘(总量)	8—15*	铁	50—180*
蛋白结合碘	6—8*	铜	8—16*

* 这类浓度的单位是每 100 毫升微克数。

若依所占体重的比例而言,婴儿具有比成人更大的血容量。

血浆的溶质大约构成容量的 10%: 蛋白质, 约计 7%; 无机盐, 接近 0.9%; 除蛋白质以外的各种有机化合物则组成了其余的部分。表 30.1 和 30.2 分别指出人血浆中重要的非蛋白质的有机和无机组份的浓度, 并说明在正常情况下每一种成份的浓度范围。影响这些成分的浓度和它们的生理功能的因素, 将在下面(以及本书的其他章节中)加以探讨。

某一特定的血液组分的含量, 是该组分进入血液的速率和从血液中被清除(或被各种组织利用)的速率两者综合而得之结果。任何一种已知的组份, 在其组织浓度与血浆浓度之间从不存在简单的直线关系。

血浆蛋白质

血浆蛋白质的组成 血浆总蛋白含量的正常范围是 5.7 至 8.0 克/100 毫升。自由界面电泳和纸上电泳(第 87 页)是分离和测定血浆蛋白质各主要组份的合适方法; 更精致的方法, 例如, 密度梯度离心(第 93 页)、淀粉凝胶电泳(第 87 页)和免疫电泳(第 594 页)能显示出许多更为微量的其他血浆蛋白质。有些血浆蛋白质要靠它们的生物学性质才能被检出, 而另外一些则已获得结晶并较为完善地确定了其特征。在尚无描述全部血浆蛋白质的单一方法的情况下, 人们采用了大都以分离这些蛋白质的各种实验技术为依据的一些分类系统。读者在随后几页中即可见到说明这一点的实例。

图 30.1 展示在自由界面电泳中得到的血浆蛋白质的分布状况。每种组份的数量根据

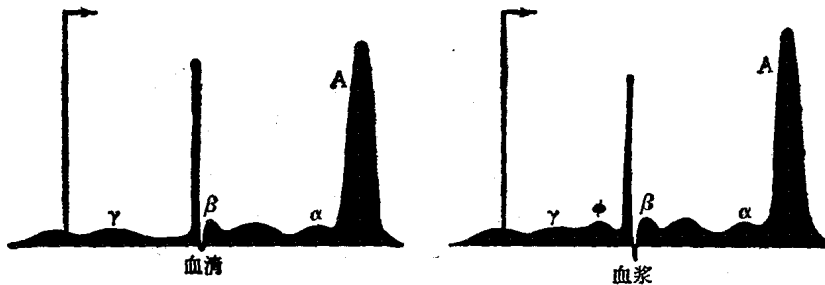


图 30.1 展示出正常人血清(左侧)和血浆(右侧)进行电泳所得到的图象。鉴定各主要组份如下: A 为清蛋白, ϕ 为纤维蛋白原, α 、 β 和 γ 为不同的球蛋白。在血清中缺乏纤维蛋白原。电泳的条件: 二乙基巴比妥钠(佛罗那)缓冲液, pH8.6; 离子强度, 0.1; 电位梯度, 6 伏/厘米; 时间 250 分钟。

相应界线下的面积来估定。表 30.3 中给出正常人血浆的有代表性的平均值。在所采用的电泳条件下获得的电泳图样中只看到六个主要的界面(图 30.1),而在血浆中却存在着远为多得多的种类不同的蛋白质。诸如 α_1 -球蛋白、 α_2 -球蛋白、 β -球蛋白等等名称,表示蛋白质的集团;每个集团包含了在这类实验条件下具有相似的迁移率的数种蛋白质。进

表 30.3 血浆蛋白质组份的电泳分布和迁移率

	清蛋白	α_1 -球蛋白	α_2 -球蛋白	β -球蛋白	纤维蛋白原*	γ -球蛋白
数量 ^a	55.2	5.3	8.7	13.4	6.5	11.0
迁移率 ^b	5.92	4.85	3.87	2.88	2.06	1.15

* 在“纤维蛋白原”界面下泳动的蛋白质的数量大于为凝血酶使之凝固的蛋白质的数量。用后一种方法测得的纤维蛋白原约为 4%。额外的 2.5% 无疑应当归入 γ -球蛋白。

a. 系混合大量的人血浆后测得的数值,指占总蛋白的百分比。

b. 在二乙基巴比妥钠(佛罗那)缓冲液(pH8.6)中的迁移率,以 10^{-3} 厘米²/秒为单位。

行这种血浆分析时所选定的 pH 要保证使所有的蛋白质都带有负电荷。这就减少了在不同的蛋白质之间形成盐的可能性。同时, pH 要碱到足以允许各个主要的不同集团在合理的时间限度内能因迁移而分开。

迁移率的精确测量虽然是用自由界面电泳仪得到的,一些比较简单的方法现已广泛地应用于各种血浆蛋白质的分离和定量。尤其是纸上的、淀粉板上的、或聚丙烯酰胺凝胶的区带电泳普遍应用于血浆或血清的快速常规分析。利用淀粉凝胶作为支持介质,显著增加了区带电泳的解析能力。例如,纸上电泳时观察到的五条传统的带,能为淀粉凝胶电泳分成接近 20 条带。如此揭露出来的一种新的组份已被称为前清蛋白,因为它的迁移率(在通常用于电泳的碱性 pH 值之下)大于清蛋白的迁移率。血浆的主要蛋白质组份在所有脊椎动物中是类似的,虽然在相对的数量上有差别。

血清清蛋白

一般性质 清蛋白(分子量 69,000)在各种血浆蛋白质中是分子最小而含量最多者。它的等电点(pH4.7)低于其他主要的蛋白质;而且,它能带有多量净电荷,这两点就解释了它在中性或者轻度碱性的 pH 值下有较快的电泳迁移率(表 30.3)。净电荷量高是由于可滴定的基团多,每分子约含 180 个(表 6.1)。在血液的 pH 下(即, pH7.4),清蛋白具有 18 个净阴电荷。这些性质均有助于说明它的溶解度颇高;在 pH 7.4 时,容易制成 40% 的溶液。

清蛋白的分子是椭球体,横径 38 Å,而长径为 150 Å。它比 γ -球蛋白或高度伸长的纤维蛋白原分子要对称得多。溶液的粘度受溶质分子形状的影响更甚于受溶质分子大小的影响,所以,清蛋白溶液比纤维蛋白原或球蛋白溶液的粘度低,这点颇为重要,因为心脏所做的功主要取决于血液的粘度。血液的粘度大半应归因于悬浮的细胞,它大致等于下列任一种溶液的粘度:两倍浓度的血浆,25% 清蛋白溶液,15% γ -球蛋白溶液,或者 2% 纤维蛋白原溶液。

渗透效应 清蛋白的主要功能是它在渗透调节方面的重要作用(第 33 和 35 章)。清蛋白负责产生血浆蛋白总渗透效应中的大约 75% 至 80%。清蛋白在重量上虽然只占血浆蛋白的一半稍多些,但它的渗透效力却远大于球蛋白,这是因为它的分子量较小的缘

故。此外，清蛋白在血液的pH下产生的渗透效应比根据理想的热力学关系 $\pi v = nRT$ 所能预期的要更大些（第90页）。在pH 7.4时，清蛋白的18个阴电荷强有力地提供了亲水基团，促使水分子群集在每个电荷的周围，因此，产生了比中性分子所引起的更为大些的渗透效应。从理论上说，渗透压应与蛋白质浓度成直线的正比例，但是，清蛋白产生的影响要比按它在血浆中的浓度所预料的更大些。这两种不寻常的性质促成了血清清蛋白作为渗透调节因子的突出效能。

运输功能 许多难溶于水的物质在有血清或血浆存在时变得容易溶解了。清蛋白溶液使溶解度增加至显著的程度，而且，在增溶溶解的每个实例中，被溶解的物质均结合于蛋白质。种种物质，诸如脂肪酸、萜醌衍生物、胆红素、磺胺以及其他化合物，都是如此。因而，清蛋白在把难溶的代谢产物从一种组织运输至另一种组织的过程中起着重要的作用。

前清蛋白负责运输与网膜醇结合蛋白相结合的网膜醇（第50章），而且运输一部分甲状腺素（第42章）。

清蛋白及其他血浆蛋白的某些性质概括于表30.4中。

β 和 γ 球蛋白

因为 β 和 γ 球蛋白部分存在抗体（即，免疫球蛋白），研究人员的兴趣曾集中在这两份。大多数抗体是在 γ 球蛋白部分。其他的 β 球蛋白在运输种种物质，包括脂类、激素和无机离子方面发挥作用。某些 β 球蛋白的性质将在本章的后面讨论之。

血液 γ 球蛋白部分原来的定义是，在碱性pH下进行电泳时移动最慢的血浆蛋白组份。 γ 球蛋白的某些理化性质记载于表30.4中。在 γ 球蛋白中，85—90%具有7S的沉降常数，而其余部分的沉降常数则为19S。7S这一类由两个亚类组成，它们在糖含量、氨基酸顺序和免疫学性质上彼此不同。然而，这些类别中的每一类又是由许多个别蛋白质组成的某种不均一的集团。更加灵敏的免疫学技术，结合物理学和化学研究，已提供了对于 γ 球蛋白的较为详尽的了解。

某些免疫学原理 外来的蛋白质（抗原）注射入适当的动物后，导致特异的蛋白质（抗体）的生成。虽然最常见的是用蛋白质来刺激抗体产生，但是许多多糖（诸如肺炎双球菌和其他微生物的荚膜组份）亦具有抗原性。此外，核酸和复合的脂类也表现出抗原性。抗体可以和抗原结合而产生一种可见的沉淀；因此有沉淀反应的专门名词。针对毒素而产生的抗体是抗毒素。如果抗原是细胞（诸如其他物种的红细胞、或者细菌），并且，由于抗体的作用而引起细胞的丛集，此类抗体便是凝集素。倘若使细胞溶解，则抗体是溶解素。每种抗原引出不同的、特异的抗体生成。

抗体是由网状内皮和淋巴系统的细胞制造的。因为正常的个体在生存期间遭到许多不同的微生物、寄生虫和抗原的作用，其血浆就含有各种各样的抗体。身体对于若干病毒或细菌的免疫性是与这些对付入侵病原的特异抗体有关的。

人为的主动免疫性是靠注射非致病性抗原诸如注射已杀死的细菌（例如已杀死的百日咳致病菌：百日咳嗜血杆菌），或者注射类毒素（用甲醛处理白喉或破伤风杆菌的毒素后所制得的类毒素）来引起的。受注射的个体将逐渐产生同活的致病性生物或未经处理的毒素起反应的特异抗体，从而会具有主动免疫性。暂时的被动免疫性是靠注射由免疫

表 30.4 人血浆的主要蛋白质组份及其性质

组 份	含量 克/100毫升	沉降常数,斯 维德堡单位	分子量	等电点, pH	特殊的性质及功能
前清蛋白	0.3	4.1	61,000	1.3%糖;运输
清蛋白	2.8—4.5	4.6	69,000	4.7	渗透调节;运输
球蛋白,总量	3.0—3.5				
α_1 球蛋白	0.3—0.6				
α_1 球蛋白(血浆类粘蛋白)	0.075	3.1—3.5	41,000	1.8—2.7	40%糖
α_1 球蛋白(糖蛋白)	0.030	3.5	54,000	14%糖
α_1 脂蛋白*					
密度=1.093	0.05—0.13	5.5	435,000	脂类运输;67%脂类
密度=1.149	0.3—0.4	5.0	195,000	5.2	脂类运输;43%脂类
触珠蛋白,1-1型	0.1	4.2	85,000	4.1	结合血红蛋白;23%糖
中- α 球蛋白†	45,000	结合和运输甲状腺激素
α_2 球蛋白	0.4—0.9				
α_2 球蛋白(糖蛋白)	2.6	3.8	16%糖
α_2 球蛋白(巨球蛋白)	0.2	19.6	820,000	5.4	10%糖
血浆铜蓝蛋白	0.03	7.1	150,000	4.4	7%糖;铜的运输
凝血酶原‡	4.8	62,700	4.2	11%糖;血液凝固
β 球蛋白	0.6—1.1				
β_1 脂蛋白:					
密度=0.98—1.002	0.13—0.20	$5-20 \times 10^6$	90%脂类;脂类运输
密度=1.03	0.20—0.25	3.2×10^6	79%脂类;脂类运输
脂优球蛋白III					
密度=1.036	8.2	3×10^6	5.3	75%脂类;脂类运输
铁传递蛋白	0.40	5.0	85,000	5.9	5.5%糖;铁的运输
纤维蛋白溶酶原	4.7	90,000	5.6	
抗血友病球蛋白	2×10^6	6.4	
纤维蛋白原	0.30	7.6	341,000	5.8	3%糖;血液凝固
冷球蛋白	15.0			
γ 球蛋白	0.7—1.5	7.0	150,000	6.3—7.3	抗体(参看表30.5)

* 表 20.1 中介绍关于脂蛋白的其他数据,第 396 页。

† 普通称为结合甲状腺素球蛋白。

‡ 根据牛血浆凝血酶原的数据。

的同种或甚至异种的个体所制造的抗体来提供的。例如,得自马血浆的白喉和破伤风抗毒素使用以治疗相应的疾病。

免疫电泳 正如“免疫电泳”这一名词所表明的,它能根据电泳和免疫学性质来区分溶液中的蛋白质。电泳的泳动过程一般在琼脂凝胶中进行。对于由电泳分开的各蛋白质部份,再用下述方法进行免疫学鉴别:向琼脂板上刻在已分开的各个蛋白质部份旁边的一条凹槽中注入特异的免疫血清。由于扩散的结果,在电泳后所分开的蛋白质部分和特异免疫血清彼此扩散的接触点上,于数小时内有沉淀线或环形成。这些沉淀线的位置由所存在的每一种蛋白质的电泳迁移率、扩散速度和血清学特异性来决定。线的数目、形状和强度表示沉淀反应的发生频率、本质和程度(图 30.2)。

除了使用盛在长方形碟子中的琼脂外,也曾使用过装在玻璃管内的琼脂支持介质。在电泳后,将琼脂圆柱挤进在琼脂板上预先准备好的一条宽窄正好贴合的凹槽中,而把免疫血清放入平行的凹槽内以发生沉淀反应。与此类似,另一种方法将纸上的电泳分离和

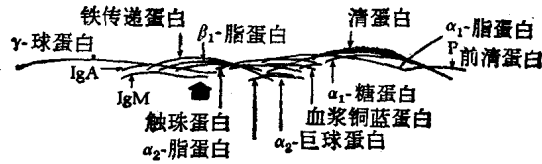


图 30.2 用针对正常人全血清的马抗血清进行扩展而显现出的正常人血清免疫电泳图谱。粗的垂直箭头指示电泳的起点。关于各种蛋白质的性质和用以标示某些蛋白质的符号的意义参看表 30.4 和 30.5, 第 594 页及第 596 页。

琼脂中的血清学试验结合起来。同样,也曾有人把适于电泳的淀粉凝胶支持介质与修改过的沉淀凝胶扩散技术结合起来。免疫电泳技术曾提供关于血清组份的数目、抗体的特征与分布、以及 γ -球蛋白的本质等方面的新知识。

免疫球蛋白

最近未患过传染病的正常个体的血浆,含有比较少量的、几百种不同的抗体。以前从未遇到过的抗原一旦进入体内,在数日后便有一些与该种抗原起反应的抗体出现于血液中。用抗原反复地激惹,引起血浆的抗体滴度不断增高。再度接受某种在以前遇到过的抗原时,导致大量抗体异常迅速的在血浆中出现。曾观察到无数天然的和人工合成的抗原引出这样的反应。每种抗原引起各种特异地与注射的抗原起反应的抗体的合成。所有这样的抗体都是蛋白质。因此,我们可以提出下列问题:多少种不同的蛋白质对于一种抗原起抗体的作用?抗体的结构是什么样的?它如何同抗原起反应?抗原怎样刺激各种特异抗体的产生?

某一给定的抗原刺激不止一种而是数种能与抗原起反应的抗体的生成。一般说来,抗原愈复杂(例如,某种大的蛋白质),则所产生的不同抗体的种类愈多。然而,简单的抗原也能引起一族抗体的生成。每个抗体分子有两个功能基,亦即,具有两个与抗原结合的部位。*倘若抗原也有两个功能基,它同抗体起反应时就可能产生沉淀反应。然而,除知道抗体上的结合部位一定是由氨基酸残基构成的,所以这反应类似于酶-底物复合物的形成并可能涉及静电力、氢键和疏水力之外,我们目前还不能详细说明反应的本质。既然所有的抗原都比较大,最低限度起码具有四糖或者低分子量蛋白质的大小,就可以设想有许多抗体-抗原接触点。但是,这种反应的详细情况还需予以阐明,而且急需获得关于特异抗体三维结构的空间图象。

这类研究工作中的困难大多出自 γ -球蛋白部分的不均一性,而且,直到不久以前还缺少真正相当均一的纯净抗体的制备品。运用一些改良的方法已在少数的例子中解决了这种困难,因而允许对抗体结构进行研究。

免疫球蛋白的命名和结构 免疫球蛋白的命名载明于表 30.5 中。有三类较大量的免疫球蛋白: IgG、IgA 和 IgM; 另外两类在人血浆中发现的较少量的免疫球蛋白被称为 IgD 和 IgE。这五类已根据它们的离心和免疫电泳行为,以及它们在特殊情况下每一类出现的不寻常的数量而得以区分。相似的各类也发现于其他哺乳动物中,而且大概类似于人类的那五类免疫球蛋白。

* 译者注: IgM 的抗原结合价为 5—10。

表 30.5 人免疫球蛋白的分类

	γ G	γ A	γ M	γ D	γ E
重链	γ	α	μ	δ	ϵ
种类	γ	α	μ	δ	ϵ
亚类	γ 1, γ 2, γ 3, γ 4	α 1, α 2			
分子量	53,000	64,000	70,000	58,000	75,000
轻链	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
分子量22,500					
化学式	$\kappa_2\gamma_2$ 或 $\lambda_2\gamma_2$	$(\kappa_2\alpha_2)_n$ 或 $(\lambda_2\alpha_2)_n$ $n = 1, 2, 3, 4$	$(\kappa_2\mu_2)_5$ 或 $(\lambda_2\mu_2)_5$	$\kappa_2\delta_2$ 或 $\lambda_2\delta_2$	$\kappa_2\epsilon_2$ 或 $\lambda_2\epsilon_2$
$S_{20,w}$	6.5—7.0	7, 10, 13, 15...	18—20	6.2—6.8	7.9
分子量	150,000	180,000— 500,000	950,000	160,000	190,000
糖, %	2.9	7.5	11.8		10.7
浓度, 克/100毫升	0.6—1.7	0.14—0.42	0.05—0.19	0.003—0.04	0.041—0.0514
半寿期, 天数	23	5.8	5.1	2.8	2.5
%, 被分解的血浆库/日	6.7	25	18	37	89
合成速度, 毫克/10克/日	33	24	6.7	0.4	0.016

正如由表 30.5 所看到的那样,大部分抗体具有 150,000 左右的分子量;巨免疫球蛋白看来似乎是这种结构的聚合物。抗体能因遭受还原剂(诸如半胱氨酸)的作用而降解,产生的亚单位只有两种普遍的类型,其分子量分别为 22,500* 和 50,000 至 70,000。用蛋白酶处理抗体也可以引起降解。在有半胱氨酸参加的情况下木瓜蛋白酶将 IgG 裂解成三个片段,二个称为 Fab 而另一个称为 Fc; 这三者相当于分子的 85% 以上。每个 Fab 片段的分子量为 52,000,而 Fc 片段为 48,000; Fab 片段保留有与抗原结合的全部特异性,这表明结合部位完全包含在抗体的此种片段中。用胃蛋白酶使 IgG 分裂,产生一个免疫活性片段,称为 F(ab')₂,其分子量约为 100,000。由于这些发现,各大类免疫球蛋白便能根据亚单位多肽结构来予以辨认。所有的免疫球蛋白看来似乎具有由两类多肽链组成的结构,这两类多肽链分别称为轻链(L)和重链(H)。轻链可借二硫键与重链相联结而产生基本

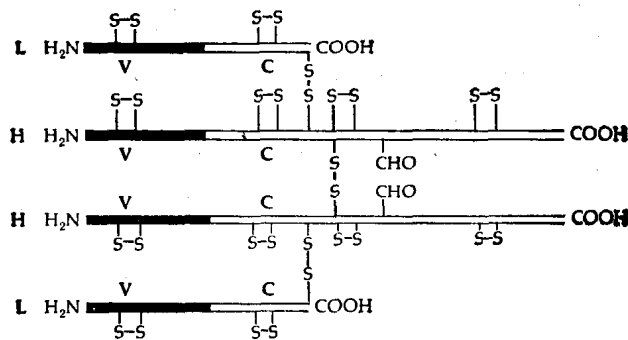


图 30.3 IgG 结构的模式图。L = 轻链; H = 重链; CHO = 糖单位。关于氨基酸顺序,链的可变区和恒定区分别用字母 V 和 C 标明。还不知道 V 在 H 和 L 链中长度是否相同。

* 译者注: 原文误为 23,500。

的单体(LH);多数种类的免疫球蛋白是以二聚物(LH)₂的形式存在(图 30.3)。然而,轻链和重链能在溶液中相互作用而形成一种并无共价键的生成但在免疫化学上有能力的二聚体。在某些免疫球蛋白(例如 IgM)中, LH 单体进一步聚合而产生(LH)_{2n}。

曾有人描述过几种 L 链和 H 链。在人类只有两种主要的 L 链类型, κ 和 λ , 可以用血清学方法或者根据其特异的氨基酸顺序来认出这两种类型。所有主要的免疫球蛋白种类可能含有不是 κ 链就是 λ 链, 或是两者兼备*; 但是, 各类免疫球蛋白却有该类所特有的 H 链。在 IgG 中其 H 链称为 γ 链, IgA 中为 α 链, 而 IgM 中为 μ 链; 在含量较少的免疫球蛋白种类 IgD 和 IgE 中的重链, 分别称作 δ 链和 ϵ 链。虽然 IgG 的重链均属 γ 系列, 它们却并不完全相同。至少已注意到有十种相似但不相同的 γ 链, 称作 γ_a 、 γ_b 、 γ_c 等等, 而且大概还远远不止此数。同样, 存在有许多属于 α 、 μ 、 δ 、 ϵ 系列的性质不同的 H 链。

免疫球蛋白及其轻链和重链的某些性质列示于表 30.5 中。每个免疫球蛋白中的两条轻链和两条重链是由两型链间的二硫键连结起来的, 一个 H—H 二硫键和二 H—L 二硫键。另外, 有 12 个链内二硫键。分子中的糖是存在于重链之间(图 30.3)。就 IgG 而言, 此种结构已获证实; IgA 大概也有这种结构。IgM 似乎还具有另外的二硫键, 使得五至六个如图 30.3 中所示的四链单位结合在一起。

每一亚单位(亦即轻链和重链)是单条多肽链。L 链 C 端的一半在某一主要种类诸如 IgG 的所有成员之间, 其氨基酸顺序似乎差不多是恒定的(C, 图 30.3); H 链 C 端的 3/4 亦是如此。正是这种恒定性造成了允许把它们归作一类的普遍相似性。此外, 各种 L 链的 V 区能按照它们的氨基酸顺序而被分入各亚组。 κ 链的三个不同的亚组在开头的 108 个残基中大约 40 个残基有差别, 而同一亚组的成员则在其中约 10 个残基上有变动。同样, γ 链能被分入四个各不相同的亚组。

每条 L 链 N 端的一半(包含约 108 个残基)和每条 H 链 N 端的 1/4 在顺序上显示出各种巨大的变异(V, 图 30.3), 正是这种变异性使得有可能制成种类繁多的特异抗体。这些关系展示于图 30.3 中。分离得到的 L 链制备品似乎不和抗原结合; H 链确实同抗原起反应, 但不像完整抗体所起的反应那样贴合和顺利。因此, H 链必定对构成抗原结合部位作出了较大的贡献。

对于自数种免疫球蛋白的部分酶解产物中分离得到的糖肽进行的研究表明, 糖类附着于多肽链的一种方式是由天门冬酰胺残基的酰胺氮连于 N-乙酰氨基葡萄糖的第一位 C。此外, D-甘露糖、D-半乳糖、L-岩藻糖和 D-N-乙酰神经氨酸残基也是糖单位的组份。每分子 IgG 有两个糖单位, 而每分子 IgM 显然有三个糖单位。

免疫球蛋白合成的机理 所有的抗体既然都有同样的总的结构特征, 就可以想像抗体分子对于抗原的特异性不是由于氨基酸顺序上的不同, 而是在于二级和三级结构上的差别, 亦即二硫键所在的位置或者最后的构型上的差别。但是, 这种可能性已为下面的观察结果所排除: 在还原剂存在下将抗体暴露于 4M 胍之后, 除去这些试剂并重新氧化, 终于使其抗原结合能力恢复将近一半。因此, 像核糖核酸酶的研究结论一样(第 115 页), 三维结构是由氨基酸的顺序决定的。在遭到某种抗原刺激的动物中, 特异性抗体的产生便表示生成了类型合式并在 L 及 H 链的 N 端 V 区具有适当的氨基酸顺序的免疫球蛋白。

将少数 L 链的氨基酸顺序彼此作一比较, 显出在几乎每一个有氨基酸替代物的位置

* 译者注: 一个抗体分子中的两条 L 链必定是相同的类型。

上都是在密码三联体中单个碱基改变的结果(第 563 页)。问题便在于抗原是否以某种方式触发其密码早已编在 DNA 中、但在缺少抗原的时候未表现出来的 L 链和 H 链的产生,或者是在生成免疫球蛋白的细胞中发生了由于存在抗原而被选择出来的适当的体细胞突变。

关于免疫球蛋白合成的现有知识可以方便地按以下两个阶段来考虑: (1)由抗原引发的各种反应和(2)球蛋白在核糖核蛋白体水平上的合成。

抗原的作用 绝大多数可供利用的资料认为抗原在决定抗体的结构方面不起立即的和直接的作用。抗原被吞噬性的巨噬细胞从血浆中清除掉,然后巨噬细胞同后来真正发生抗体合成的小淋巴细胞起反应(第 647 页)。每一个淋巴细胞只制造一种 H 链和一种 L 链。小淋巴细胞的免疫能力取决于胸腺(第 647 页)。显然,巨噬细胞把一种比所注射的抗原更为有效的可溶性物质转移给了小淋巴细胞。由这样的巨噬细胞中提得的一个可溶部分,在组织培养的受者淋巴样细胞中引起抗体合成,而用 RNA 酶处理即使之在这方面失效,暗示了激起抗体生成的物质有 RNA 样的结构。这种有效的 RNA 亦曾从免疫过的小鼠的脾脏中提取出来。以上事实提示从那些吞噬了抗原的细胞,转移信息至未定型的*免疫活性淋巴细胞。目前还不了解吞入的抗原与出现某种看上去特异形式的 RNA 之间的关系和该种 RNA 随后在淋巴细胞中的作用。

核糖核蛋白体的作用 抗体蛋白的合成遵循蛋白质合成的一般机理(第 28 章)。由两种不同类型的多聚核糖核蛋白体主持 L 链和 H 链的合成;两类多聚核糖核蛋白体可用密度离心法分开。合成 L 链的多聚核糖核蛋白体比合成 H 链者沉降得更慢些,虽然两类多聚核糖核蛋白体的大小皆足以包容一条带有完整的重链密码的 mRNA。对抗体合成速度的研究提示 L 链首先完工,并从多聚核糖核蛋白体上释放出来而形成了游离链的小库,游离的 L 链会与才合成一部分的 H 链结合。H 链在能从其多聚核糖核蛋白体上释放出来以前,必须与 L 链结合。糖随后附着于 H 链。从合成部位释放 H 链之前先要求 H 链与 L 链结合,这可以提供对完整抗体合成速度的某种调节机理。血红蛋白合成时也有类似的要求, α 链库控制着 β 链释放的速度从而调节血红蛋白生成的速度。

球蛋白生产上的各种变异 在患某些疾病时球蛋白的生产增强。这些球蛋白与其说是新的或不同的蛋白质倒不如说仅仅是在数量上异于正常。当然,患这类疾病的时候所生产的蛋白质,在电泳上要比正常个体中的同类蛋白质更为均一。患巨球蛋白血症时,合成了大量的 IgM 类的蛋白质。患多发性骨髓瘤时,病理性球蛋白属于 IgA 类。本-周氏在 1848 年首先描述过的一种球蛋白大量出现于多发性骨髓瘤患者的尿中,它表现出不寻常的溶解特性。这蛋白质在 50 至 60°C 时沉淀,但增高温度至接近沸点时又引起沉淀溶解。本-周氏蛋白和正常免疫球蛋白的轻链等同,可以或是 κ 型或是 λ 型。它们在尿中的出现起因于以异常速度增殖的淋巴样细胞中 IgG (或 IgA、IgM) 的不平衡的合成,免疫球蛋白合成时所生产的 L 链超过了 H 链。过剩的 L 链由尿中排出,它们和血液循环内骨髓瘤蛋白中的 L 链完全一样。

抗体多样性的根源 抗体反应独具的特征是,在产生针对特定抗原的特异抗体时它的选择性和跟随刺激而发生继起的抗体生产的增强。目前的见解认为“定型细胞”有

* 译者注:原文为“定型的”。

一种特殊的捕获抗原(或者某种巨噬细胞产物,参看前面)的机理,继之细胞迅速分裂,从而产生合成大量特异抗体的子细胞。细胞的这个无性繁殖系制造只有一种特异性的抗体分子。为了说明通过无性繁殖系产生特异的抗体,假定V区和C区是由分开的基因决定的,C基因的数目局限于几个同种异型而V基因的数目是很大量的。一种简单的假说认为发生基因易位而分别形成适合每条L和H链的单个完整的VC基因。不管抗体基因的精确结构如何,下述推理也是显而易见的:既然氨基酸顺序决定抗体特异性,就必定有一个巨大的“信息图书馆”贮存详细说明不同的抗体结构的成千上万个基因。而且,抗原必须发生作用以直接或间接地刺激某种能制造单一抗体产品的细胞无性繁殖系的生成。这和别种蛋白质(诸如酶)的生成显然相反,在产生酶时只有一种或几种有相同种类的特异性的同功酶可以被制造出来。

免疫球蛋白的进化 因为 κ 和 λ 链在氨基酸顺序上具有许多相似之处,曾有人假定这两型轻链大概是由于基因复制和随后独自的进化而起源于某种更原始类型的L链。的确,L链的恒定的一半和可变的一半在顺序上表现出相似之处,因而可能来自有110个残基的某种L链的前身物(图30.4)。L链和H链之间的相似之处也是明显的,曾有人提议在H链从L链形成时发生了基因复制和长度增加一倍。免疫球蛋白进化发展的这类见解受到下述事实的支持:L和H链可以被分成大致相当的六个节段,两段在L链中而四段在H链中,这六段有可能全都源出于某种共同祖先的节段。这类关系展示于图30.4中。

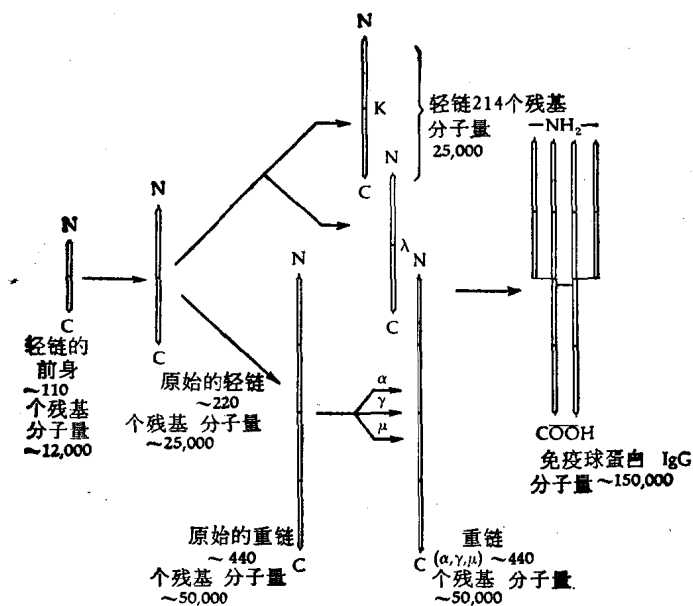


图 30.4 假设的免疫球蛋白进化过程的图解。N和C分别表示多肽链的氨基端和羧基端。

新生儿体内的抗体 新生的哺乳动物不能制造抗体。然而,在它们体内合成抗体的机构发育成熟以前,暂时的被动免疫性使它们能够抵抗感染。包括人类在内的某些哺乳动物出生时,在新生儿的血液中可以证实有许多种在母体血浆中存在的特异抗体;被动免疫性是由于抗体从母血穿过胎盘转移至胎儿而获得的。

在有蹄类动物中——牛、马、绵羊、山羊等等,其新生儿血清中不存在 γ -球蛋白和抗

体。在新生儿吮吸接受了初乳后,抗体出现于血浆中。牛的初乳可以含有高达 20% 的蛋白质,比存在于牛奶中的量高出四倍,而且其主要部份是免疫球蛋白(第 34 章)。在有蹄类中,胎盘屏障不允许大的抗体分子通过,因此阻碍抗体从母体进至胎儿血液循环;反之,新生儿则不消化这些抗体而从肠内把抗体吸收入其血流中。

新生的有蹄类还具有一种奇特的 α -球蛋白,称为胎球蛋白,分子量是 40,000;它大量存在于胎儿和幼年小牛或小猪的血浆中,在年龄稍长后其含量即迅速减少。胎球蛋白是一种含 22% 糖的粘蛋白。

人类有一种罕见的遗传病,这种遗传病的患者缺乏形成 γ -球蛋白的能力(无 γ -球蛋白血症,第 583 页),其血浆中缺少 γ -球蛋白。这些患者在出生后的开头 6 至 12 个月内健康良好,大概是由于母体 γ -球蛋白所赋予的被动免疫性;其后,他们变得对传染因子特别易感。可以依靠定期注射 γ -球蛋白作为一种治疗手段。

脂蛋白

除小量的脂肪酸结合于清蛋白外(第 396 页),血浆脂类均存在于脂蛋白中。电泳时,这些脂蛋白随着 α 和 β 球蛋白两者一起移动(表 30.4)。各脂蛋白部份能用密度梯度离心法分开并根据其漂浮常数标明其特性(第 396 页)。关于各种脂蛋白的脂类组成(表 20.1,第 396 页)与它们在脂类代谢中的作用(第 396 页),在前面都已经探讨过了。

各种血清脂蛋白的分子量从 200,000 至 10,000,000 并且含有从 4% 到 95% 的脂类。有三类不同的蛋白质结合于低密度脂蛋白中。高密度脂蛋白包含两类构成了其蛋白部分将近 90% 的蛋白原;它们被称为脂蛋白原 I 和脂蛋白原 II。脂蛋白原 II 的亚单位含有借一个二硫键连接起来的两条相同的各有 77 个残基的肽链,它富于谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸及赖氨酸而缺乏组氨酸、精氨酸和色氨酸。

在某些病理情况下, β_1 脂蛋白(低密度脂蛋白)的含量常增高。进行密度梯度超速离心研究比用电泳法更容易查明这种变化,因为电泳的 β 球蛋白部份是脂蛋白与许多别的组份的混合物。企图降低 β 脂蛋白和增高 α 脂蛋白(高密度脂蛋白)的食物疗法以下述命题为根据: β 脂蛋白及其伴有的胆固醇的降低是一种想要达到的预防和治疗上的目标。

以血浆 β 脂蛋白的完全缺失或低密度脂蛋白数量减少为特征的一种遗传病称为无 β 脂蛋白血症(第 456 页)。它也曾被描述为棘细胞症,因为 80% 以上的红细胞成为棘细胞,亦即皆呈球形并具有许多棘状和针状突起(希腊字 *akantha*, 荆棘)。患此病时,血浆脂类各种成份显著地低于正常。

粘蛋白

向血浆中加入三氯醋酸或过氯酸沉淀掉其他蛋白质之后,在残剩的滤液中检查出了高糖含量的各种粘蛋白。各种粘蛋白受热均不发生凝固。在 pH 8.6 时,它们随 α 球蛋白一起泳动(表 30.4),但是,它们和具有较碱性的等电点的其他血浆蛋白不一样,在 pH 4.0 时仍保有阴电荷。粘蛋白的正常生理作用尚不明了。

血浆类粘蛋白是一种酸性 α_1 球蛋白,已经由血清中和肾病尿中得到结晶。这种蛋白质含有约 40% 的糖,包括半乳糖、甘露糖、岩藻糖、*N*-乙酰氨基葡萄糖和 *N*-乙酰神经氨酸。由血浆类粘蛋白的蛋白质水解消化产物中得到过糖肽,其天门冬酰胺的 β -酰胺基似

乎经由 *N*-乙酰氨基葡萄糖形成了和糖单位的键合。和糖所形成的键合中也可能有一小部份是通过谷氨酸的 γ -羧基实现的。

触珠蛋白是一些能与血红蛋白结合以形成一种弱的过氧化物酶的 α_2 球蛋白；它构成人血浆中 α_2 球蛋白部份的四分之一左右。当注射血红蛋白或者因溶血而释放血红蛋白时，血红蛋白即与触珠蛋白结合直到超过后者的收容能力时为止。在各种溶血的情况下和患急性肝炎时，血浆触珠蛋白的水平降低。在红细胞寿命显著缩短的患者和恶性贫血的患者中也发现血浆触珠蛋白的水平减低。

各种不同的糖（包括 *N*-乙酰神经氨酸和半乳糖）在触珠蛋白中的含量与比例对于所有的触珠蛋白来说似乎都相似。淀粉凝胶电泳的研究已经显示触珠蛋白可分成三种遗传类型。对每个个体来说，其触珠蛋白属于其中的一种类型，每一类型本身实际上又是触珠蛋白的混合物。然而，所有三种类型的触珠蛋白都同样圆满地和完全相同地与其他二型的抗体起反应。这三种遗传类型分别称为触珠蛋白 1-1, 2-2, 和 2-1。用还原剂处理提纯的触珠蛋白便产生两条多肽链，称为 α 链和 β 链。在三种表型中只有 α 链不相同。触珠蛋白 1-1 是单一的分子种类，分子量为 80,000，由两条 α^1 肽链（分子量各为 9,000）和一条 β 链（分子量为 65,000）组成。每条 β 链有两个适合 α^1 单位的结合部位，而每条 α^1 链有一个与 β 单位结合的部位。两个 α^1 单位融合而形成 α^2 单位，从而为某一物种提供了每分子有二个结合部位的单位，每个 α^2 单位能与一个 β 单位结合。因此，触珠蛋白 2-1 表型由结构为 $(\beta 2\alpha)_M$ 的一个聚合物系列组成，此处 $M = 2, 4, 6$ 等等；而触珠蛋白 2-2 的各组份相当于 $(\beta\alpha^2)_M$, $M = 3, 5, 7$ 等等。

在许多代谢性疾病中，用电泳法测出的 α 球蛋白含量显著增高。这大多是由于粘蛋白增加所致。传染性疾病，例如肺炎、结核和急性风湿热*以及例如癌转移的全身紊乱也引起各种粘蛋白的增加，而且常伴有纤维蛋白原的增多和清蛋白的减少。

结合金属的蛋白质

一种 β_1 球蛋白称之为铁传递蛋白，其分子量约为 85,000；它能够与铁、铜及锌结合。这种蛋白质约占血浆总蛋白的 3% 左右。它含有约 5.5% 的糖，如 *N*-乙酰神经氨酸、甘露糖、半乳糖、和 *N*-乙酰氨基葡萄糖。只有在 CO_2 存在下，它才和 Fe^{3+} 结合，每分子蛋白质结合两个 Fe^{3+} 原子。与铁形成的这种复合物在 pH 低于 7.0 时离解。铁传递蛋白的首要功能是转运铁。在正常的个体中，血液循环内的铁传递蛋白有三分之一为铁所饱和。在缺铁或妊娠时，血浆的铁传递蛋白的浓度有显著的增加。在某些疾病，例如慢性感染、肝病和恶性贫血时，血浆铁传递蛋白的浓度降低。现已知道在人群中存在有铁传递蛋白的遗传变异体；普通形式的铁传递蛋白称之为铁传递蛋白 C，而其他则被称作 B、D 等等。曾有人描述过遗传性铁传递蛋白缺乏的几个病例。

铜与铁传递蛋白的相互作用和铁的不同：在 pH 7 时，铁传递蛋白具有最大的结合铁能力，而它结合铜的能力却仅为最大值的一半。当加入铁时，铜几乎完全被置换。

一种蓝色的含有 0.34% 铜的蛋白质称为血浆铜蓝蛋白，它特异地与铜结合并实际上含有血浆中全部的铜；它是一种 α_2 球蛋白，分子量约为 150,000，有 7.5% 的糖。每分子

* 译者注：原著把急性风湿热归入传染性疾病是不对的。