

★ 服务热线: 400-615-1233
★ 配套精品教学资料包
★ www.huatengedu.com.cn



「十四五」职业教育河南省规划教材



“十四五”职业教育河南省规划教材



SHENGWU HUAXUE

生物化学

生物化学



主编 张冬 张丽娟



SHENGWU HUAXUE

生物化学

主编 张冬 张丽娟

以“科学性、系统性、适用性、专业性”为原则，夯实医学护理基础知识
体现医学教育改革发展需要和医学护理专业特色
提高学生的学习和分析、解决问题的能力



中国协和医科大学出版社



中国协和医科大学出版社



“十四五”职业教育河南省规划教材



生物化学

SHENGWU HUAXUE

主 编 张 冬 张丽娟

副主编 常正尧 张文娟

编 者 （按姓氏笔画排序）

刘 松（南阳医学高等专科学校）

安 琼（河西学院）

张 冬（南阳医学高等专科学校）

张文娟（南阳医学高等专科学校）

张丽娟（首都医科大学）

张翠娟（濮阳医学高等专科学校）

常正尧（山东第一医科大学）



中国协和医科大学出版社

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

生物化学 / 张冬, 张丽娟主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2021. 5

ISBN 978-7-5679-1705-7

I. ①生… II. ①张… ②张… III. ①生物化学—教材 IV. ①Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2021) 第 025947 号

生物化学

主 编: 张 冬 张丽娟

策 划: 侯 琳

责任编辑: 许进力 王朝霞

封面设计: 刘文东

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京市东城区东单三条 9 号 邮编 100730 电话 010-65260431)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 三河市骏杰印刷有限公司

开 本: 850×1 168 1/16

印 张: 17.5

字 数: 473 千字

版 次: 2021 年 5 月第 1 版

印 次: 2024 年 7 月第 3 次印刷

定 价: 55.00 元

ISBN 978-7-5679-1705-7

(版权所有, 侵权必究, 如有印装质量问题, 由本社发行部调换)

前言

PREFACE

为适应现代卫生事业改革和发展的需要,满足高等职业教育医学护理专业培养技能型护理人才的要求,同时为适应新形势下教学改革及新式教材的需要,编者特组织编写了本书。

本书在编写时科学、合理地设计教材结构,坚持以“科学性、系统性、适用性、专业性”为原则,充分考虑医学护理专业的特色,紧扣医学护理专业的培养目标,体现了创新性和实用性。

在编写过程中,编者充分考虑了高等职业教育医学护理专业学生的学习情况,力求做到逻辑清晰、内容精练、重难点突出、由浅入深、言简意赅。为使本书的内容贴近医学护理专业工作岗位的要求,编者在编写过程中更加注重基础医学与临床护理的相互联系,适当增加“课堂讨论”,力求提高学生分析、解决问题的能力;增加“知识链接”,以开阔学生的专业知识眼界;增加“考点速记”,内容符合学习和记忆规律,学生可以随学随记,强化知识章节中的重点和难点;增加“课后习题”,使学与练紧密结合,帮助学生复习和巩固所学知识。

除绪论外,本书共 13 章内容,包括蛋白质的结构与功能,核酸的结构与功能,酶,维生素,生物氧化,糖代谢,脂类代谢,氨基酸代谢,核苷酸代谢,遗传信息的传递、表达与调控,水与电解质代谢,肝胆生物化学,酸碱平衡。这一内容编排充分考虑了医药院校一线教师的教学习惯,也符合学生学习从易到难的认知规律,同时便于医药院校根据人才培养方案有选择地安排学时。

本书由南阳医学高等专科学校张冬、首都医科大学张丽娟任主编,山东第一医科大学常正尧、南阳医学高等专科学校张文娟任副主编,南阳医学高等专科学校刘松、河西学院安琼、濮阳医学高等专科学校张翠娟参与编写。具体编写分工如下:绪论、第五章、第十一章由张冬编写,第一章、第二章由刘松编写,第三章、第四章由张文娟编写,第六章由张丽娟编写,第七章、第八章、第十三章由安琼编写,第九章、第十章由常正尧编写,第十二章由张翠娟编写。

编者在编写本书的过程中参考了大量与本学科相关的教材和资料，无法一一列出，在此谨向相关作者表示诚挚的谢意！参与本书编写的各位教师以严谨、科学的态度，勤勉的工作作风确保了编写质量及编写任务的顺利完成，在此深表感谢。同时，本书在编写过程中还得到出版社工作人员和兄弟院校同仁的诸多帮助，在此一并表示衷心的感谢！

由于编者水平有限，加之编写时间仓促，书中难免有疏漏之处，恳请广大读者批评指正。

张 冬 张丽娟

目录

CONTENTS

绪论	1
第一节	生物化学概述	1
第二节	生物化学研究的主要内容	4
第三节	生物化学与医学	6
第一章	蛋白质的结构与功能	9
第一节	蛋白质概述	9
第二节	蛋白质的化学组成	11
第三节	蛋白质的分子结构	17
第四节	蛋白质结构与功能的关系	23
第五节	蛋白质的分类	25
第六节	蛋白质的理化性质	27
第二章	核酸的结构与功能	33
第一节	核酸的化学组成	34
第二节	核酸的分子结构	37
第三节	核酸的理化性质	44
第三章	酶	48
第一节	酶概述	48
第二节	酶的命名和分类	50
第三节	酶的结构与功能	52
第四节	体内酶的特殊存在形式	55
第五节	影响酶促反应速度的因素	58
第六节	酶在医学上的应用	64
第四章	维生素	66
第一节	维生素概述	66

	第二节 脂溶性维生素	69
	第三节 水溶性维生素	74
第五章	生物氧化	83
	第一节 生物氧化概述	83
	第二节 生成 ATP 的氧化体系	87
	第三节 非线粒体氧化体系	97
第六章	糖代谢	100
	第一节 糖代谢概述	100
	第二节 糖的分解代谢	102
	第三节 糖原的代谢	112
	第四节 糖异生	115
	第五节 血糖及其调节	119
第七章	脂类代谢	122
	第一节 脂类代谢概述	122
	第二节 甘油三酯的代谢	124
	第三节 磷脂代谢	131
	第四节 胆固醇代谢	135
	第五节 血脂与血浆脂蛋白	138
第八章	氨基酸代谢	145
	第一节 蛋白质的营养作用	145
	第二节 蛋白质的消化、吸收与腐败作用	147
	第三节 氨基酸的一般代谢	150
	第四节 个别氨基酸的代谢	157
	第五节 三大营养物质代谢之间的联系	162
第九章	核苷酸代谢	165
	第一节 嘌呤核苷酸的代谢	166
	第二节 嘧啶核苷酸的代谢	169
	第三节 核苷酸的抗代谢物	172

第十章	遗传信息的传递、表达与调控	175
第一节	遗传的中心法则	175
第二节	DNA 的生物合成	178
第三节	RNA 的生物合成	190
第四节	蛋白质的生物合成	200
第五节	基因表达调控与基因工程	212
第十一章	水与电解质代谢	231
第一节	体液	231
第二节	水平衡	234
第三节	电解质的代谢	236
第四节	钙磷代谢	240
第五节	镁与微量元素的代谢	244
第十二章	肝胆生物化学	247
第一节	肝脏在物质代谢中的重要作用	247
第二节	肝脏的生物转化作用	250
第三节	胆汁与胆汁酸的代谢	253
第四节	胆色素代谢与黄疸	255
第十三章	酸碱平衡	260
第一节	体内酸碱物质的来源	260
第二节	酸碱平衡的调节	262
第三节	酸碱平衡与电解质代谢的关系	266
第四节	酸碱平衡失调	268
参考文献		272



绪 论

学习目标

1. 掌握生物化学的概念和研究的主要内容。
2. 熟悉生物化学的研究对象、当代生物化学研究热点、生物化学的学习方法。
3. 了解生物化学的发展简史、生物化学与医学的关系、生物化学在临床护理中的重要性。

生物化学(biochemistry)是一门探索生命奥秘的重要生命科学。生物化学的发展可积极推动人类活动,使之发生深刻的变化;同时,可推动农业、轻工业、医药行业等的发展。生物化学的理论和已经渗透到基础医学和临床医学的各个领域中:许多疾病的病理改变或征象都要采用生物化学理论知识来解释,生物化学的技术和方法在疾病诊断、治疗和预防等方面具有独特优势。因此,生物化学是一门极其重要的临床医学必修基础理论课程。学习生物化学能有效提高医学生的综合素质,加强其职业能力的培养,促进医学生的全面发展。本章是生物化学的总论,主要介绍生物化学的概念和主要研究内容、当代生物化学研究热点、生物化学与医学的关系等。通过绪论的学习,医学生可对生物化学有一个系统的认识,增强学习兴趣、拓展知识视野,并为学好生物化学及其他医学课程奠定坚实的基础。

第一节 生物化学概述

一、生物化学的概念

生物化学是研究生物体的化学组成、结构与生理功能及其在整个生命活动过程中的化学变化规律的一门学科。生物化学在分子水平和化学变化的本质上探讨与阐述各种生命现象,因此又称生命的化学。传统生物化学研究主要采用化学的原理与方法。而现代生物化学进一步融入生理学、物理

学、细胞生物学、遗传学、免疫学和生物信息学等的理论和技术,成为研究手段多样、研究范围广泛、研究意义深远、与众多学科广泛联系的交叉学科。

在生物化学中,通常将研究核酸、蛋白质等生物大分子的结构、功能及基因结构、表达与调控的内容称为分子生物学,它是生物化学的重要组成部分,被视为生物化学的延续和发展。近年来,随着以蛋白质、核酸为代表的生物大分子的研究取得了重大突破,分子生物学发展迅猛,成为生命科学的领头学科,其在原理和技术方法方面提供的支持逐渐揭示了生物遗传、进化的奥秘,并促进了生物化学及其相关学科的发展,同时极大地推动了医学的发展,使医学从细胞水平深入分子水平,也使医务工作者对疾病的认识和防治进入一个更加微观、更加本质的层次。

二、生物化学的研究对象

生物化学的研究对象是有生命的生物体,其研究范围包括自然界所有的生命形式。生物体的生命活动主要包括新陈代谢、对环境的反应与适应、繁殖与遗传等现象。在维持生命的过程中,生物体不断从环境中摄取营养物质来更新和修复自身的物质组成,同时不断根据外界环境的变化调控自身的物质代谢水平来提高适应能力。随后,生物体通过繁殖使物种得以延续,通过基因水平的信息传递和表达调控来不断遗传与进化。以上这些都通过相应的化学反应来实现。

根据具体研究对象的不同,生物化学可分为植物生物化学、动物生物化学、微生物生物化学和人体生物化学等分支。人体生物化学与医学研究关系密切,故又称医用生物化学,其主要以人体为研究对象,同时充分利用微生物和其他动物进行实验研究。例如,人体细胞内一些关于物质代谢的知识,最先是从小肠埃希菌、酵母菌等微生物的研究中获得的。此外,临床医疗实践为提高人类的健康水平和疾病的认知、预防及治疗提供了理论和实践依据,积累了丰富的经验和宝贵的资料,也推动了人体生物化学的深入研究。

三、生物化学的发展简史

生物化学是一门既古老又年轻的学科,它既有悠久的发展历史,又在近现代取得了许多重大进展和突破。在古代,生物化学知识主要在生活中被简单应用。直到近代,随着生物学和其他学科技术的发展,生物化学才得以被深入研究。其中,德国药剂师谢利(Karl Scheele)对动植物组织的化学分析和法国化学家拉瓦锡(Antone Lavoisier)对呼吸作用化学本质的研究为重要标志。1903年,德国化学家纽伯格(Carl Neuberg)提出“biochemistry——生物化学”这一名称,才使得生物化学脱离有机化学和生理学,成为一门独立的学科。

(一) 中国古代生物化学的发展及应用

公元前 21 世纪,我国劳动人民就已经开始使用粮食酿酒,而酿酒所用的曲(酶)称为酒母。公元前 12 世纪,我国劳动人民利用大豆、谷类、小麦等原料制作酱、醋和饴(麦芽糖)。这些都是利用曲催化谷物中淀粉发酵的实践。此外,汉代淮南王刘安利用蛋白质沉淀的方法从豆类中提取蛋白质,制作出了豆腐。

在医药方面,春秋战国时期,人们就开始用曲治疗消化不良,且沿用至今;晋代(公元 4 世纪)葛洪所著《肘后备急方》中记载了用海藻(含碘)治疗瘰疬(甲状腺肿);唐代(公元 7 世纪)医学家孙思邈使用富含维生素 B₁ 的中草药(车前子、防风、杏仁、大豆、槟榔等)治疗脚气病,同时他首先用富含维生素 A 的猪肝治疗雀目(夜盲症)。

以上这些运用生物化学知识和技术的发明创造有力地证明了在生物化学发展的历程中,中国古代科学家和劳动人民在生产、医疗和营养方面的实践所做的重要贡献。

（二）近现代生物化学的发展

近现代生物化学的发展大致可分为3个阶段：初期阶段、蓬勃发展阶段和分子生物学阶段。

1. 初期阶段 生物化学发展的初期阶段是从18世纪中期到20世纪初，又称叙述生物化学阶段。这一阶段主要研究和分析生物体的化学组成，特别对脂类、糖类及氨基酸(amino acid, AA)的结构和性质进行了较为系统的研究。其中，对肽键作用的证实实现了人工合成简单的多肽化合物；通过对酵母细胞发酵过程的研究发现了酶和辅酶，奠定了酶学基础；核酸被发现，嘌呤环和嘧啶环的结构得以确定等。

2. 蓬勃发展阶段 20世纪初期，生物化学进入蓬勃发展阶段，又称动态生物化学阶段。这一时期的研究在营养、内分泌、酶学，尤其是在物质代谢等方面获得了巨大成就。在营养方面，必需氨基酸、必需脂肪酸和多种维生素被发现。在内分泌方面，多种激素被发现并被成功分离和合成；研究者获得多种酶结晶，证实酶的化学本质是蛋白质。在物质代谢方面，许多物质代谢的重要途径被发现和阐明，包括糖代谢、三羧酸循环、脂肪酸 β -氧化、尿素合成等途径，其中英国生物化学家克雷布斯(Krebs)创立的三羧酸循环理论奠定了物质代谢研究的理论基础。在遗传学方面，脱氧核糖核酸(DNA)是遗传物质的基础得以确定。这一时期还有化学分析技术和同位素示踪技术的发展和运用，为生物化学物质代谢及代谢过程中的能量转换和代谢调控理论的进一步研究、发展创造了技术条件。

3. 分子生物学阶段 从20世纪50年代开始，生物化学进入了一个崭新的阶段——分子生物学阶段。该阶段主要研究的是探索蛋白质与核酸等各种生物大分子(biomacromolecule)结构与功能之间的关系，阐述和研究物质代谢与调节、基因信息表达与调控、衰老和死亡等生命现象的规律。

1950年，美国化学家鲍林(Pauling)和科里(R. Corey)提出了蛋白质的 α -螺旋二级结构。1953年，美国科学家沃森(Watson)和英国生物学家克里克(Crick)创立了DNA双螺旋结构模型，随后克里克提出了遗传中心法则，阐明了遗传信息的储存、传递与表达，进一步揭示了生命的奥秘。DNA双螺旋结构模型的创立成为现代分子生物学诞生和发展的里程碑。1955年，英国生物化学家桑格(Sanger)完成了牛胰岛素氨基酸序列的结构分析，首次阐明了核酸的结构与功能的关系。1966年，全部遗传密码被破译。

20世纪70年代建立的DNA重组技术加深了人们对核酸与蛋白质的关系的认识，使人们深入认识生命的本质并使主动改造生物物种成为可能。20世纪80年代，核酶和抗体酶的发现、聚合酶链反应(PCR)技术的发明和应用极大地推进了分子生物学技术的发展，转基因技术、基因敲除技术和基因芯片技术等出现拓宽了人类关于基因研究的视野，基因诊断和基因治疗技术给医学领域带来了新的革命。生命科学领域有史以来最庞大的研究计划——人类基因组计划(human genome project, HGP)正式启动，经过近10年的努力，人类基因组草图完成，为基因诊断、基因治疗及基因工程药物的研发创造了良好的开端，同时分子生物学经过了基因时代、基因组时代，步入后基因组时代。此时，生物化学研究的重心已逐渐由结构基因组学研究转为功能基因组学、蛋白质组学、基因表达产物分析及细胞信号转导机制等方面，这些研究的成果可为阐述各种疾病的发病机制，为疾病的诊断和治疗提供更好的方法与依据，最终更好地推动医学的发展，维护人类的健康。

知识链接

人类基因组计划

人类基因组计划是由美国科学家于1985年率先提出，并于1990年正式启动的，美国、英国、法国、德国、日本和中国科学家共同参与了这项规模宏大的跨国、跨学科科学探索工程。人类基因组计划旨在测定人类染色体中的所有核苷酸序列，从而绘制人类基因组图谱，并辨识其载有的基因及其序列，达到破译人类遗传信息的最终目的。人类基因组计划还计划研究5种生物的基因组，这5种生物包括大肠埃希菌、酵母菌、线虫、果蝇和小鼠，被称为人类的5种“模式生物”。

人类基因组计划推动了基因组学的发展,是人类自然科学史上最伟大的创举之一。人类基因组计划的目的是解码生命、探究生命的起源和生长发育的规律,认识种属之间和个体之间的差异,认识疾病产生的机制,以及了解长寿与衰老等生命现象。

我国老一辈科学家对近现代生物化学的发展做出了巨大贡献。从 20 世纪开始,生物化学家吴宪等在血液化学分析方面创立了血滤液的制备和血糖测定法;在蛋白质研究中提出了蛋白质变性学说;在免疫化学方面,对抗原抗体反应机制的研究也有重要发现。中华人民共和国成立后,生物化学研究得到了极大的发展。1965 年,我国在世界上首先采用人工方法合成了具有生物活性的蛋白质——结晶牛胰岛素。1981 年,我国成功合成了酵母丙氨酸转移核糖核酸。

此后,我国的基因工程、新基因的克隆与功能、疾病相关基因的定位克隆及其功能的研究均取得了可喜的成果。1994 年,我国用导入人凝血因子Ⅲ基因的方法成功治疗了乙型血友病。当年,我国科学家又开始参与人类基因组计划,负责并提前完成人类基因序列 1% 的测定工作,人类基因序列草图的完成也凝聚着我国科学家的心血和汗水,标志着我国生物化学正朝着国际先进水平发展。

第二节 生物化学研究的主要内容

一、生物体的基本物质组成

生物化学研究生物体的化学组成,并测定其含量和分布。有研究表明,生物体由多种化学物质组成,包括无机物和有机物。其中,无机物可分为水和无机盐(Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 等),有机物可分为核苷酸、葡萄糖、氨基酸、维生素等有机小分子和蛋白质、核酸、多糖、复合脂等生物大分子。人体所含水分占体重的 55%~67%,蛋白质占体重的 15%~18%,脂类占体重的 10%~15%,无机盐占体重的 3%~4%,糖类占体重的 1%~2%。其余为少量核酸、维生素、激素等。这些化学物质种类繁多、结构复杂、功能各异,是维持机体一切生命活动的物质基础。

二、生物分子的结构与功能

生物体由多种化学元素组成,进而构成约 30 种小分子化合物(基本单位或构件分子)。这些构件分子按一定的顺序和方式连接形成多聚体,其分子量一般大于 10^4 ,通常被称为生物分子。例如,蛋白质、核酸、多糖、复合脂类、蛋白聚糖等都是生物分子,蛋白质是由构件分子氨基酸按照一定顺序通过肽键连接形成的多聚体,核酸是由构件分子核苷酸按照一定顺序通过磷酸二酯键连接成的多聚体,多糖是由单糖通过糖苷键连接形成的多聚体。

对生物分子的研究,除确定其元素组成及一级结构(基本单位的种类、排列顺序和方式)外,更重要的是其空间结构及其与功能的关系。分子结构是功能的基础,而功能则是结构的体现,生物分子结构的改变会影响其功能改变,甚至导致功能丧失。例如,在人体新陈代谢中起催化作用的酶就是具有生物学活性的蛋白质,当其空间结构被破坏时,就会相应地丧失催化活性;在遗传信息传递方面,DNA 的分子结构直接影响核糖核酸(RNA)和蛋白质的分子结构,如分子病就是 DNA 分子中基因异常,经转录、翻译后使蛋白质分子的结构和功能出现异常,引起代谢紊乱而导致的。人体内的生物分

子还蕴藏着各种信息,故其也可称为信息分子,它们之间的相互识别和相互作用在细胞信号转导与基因表达调控中起重要作用。因此,分子结构、分子之间的相互识别和相互作用是生物信息分子体现特定生物学功能的基本要素,该领域的研究是当今生物化学研究的热点课题之一。

三、物质代谢及其调节

新陈代谢是生命的最基本特征,也是生物化学研究中最广泛和最重要的内容之一。在生命活动中,一方面机体不断地从外界环境中摄取氧气和营养物质,并将其转化成自身的组成成分,以实现机体的生长、发育和更新,同时储存能量;另一方面,体内的组成成分不断分解,释放能量供机体利用,产生的代谢终产物通过排泄器官排出体外。这种机体与周围环境之间进行物质和能量交换,以实现自我更新的过程称为新陈代谢。

在新陈代谢过程中,物质的合成与分解称为物质代谢。物质代谢与能量代谢密切相关、相互依存(图 0-1)。有研究表明,当一个人 60 岁时,其与外界环境可交换大约 60 000 kg 水、10 000 kg 糖、10 000 kg 脂类和 1 600 kg 蛋白质。

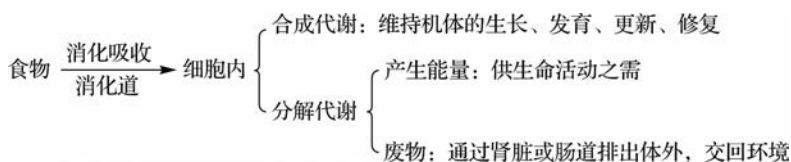


图 0-1 食物在人体内的代谢过程

人体的物质代谢在本质上是一系列复杂的动态化学反应过程,是机体维持内环境相对稳定,实现自我更新、生长、发育、繁殖及一切生理活动的基础。这些化学反应几乎每一步都需要酶来催化,而酶的活性受许多因素,如底物、代谢产物、神经、激素等的调节,使物质代谢的速度和方向适应机体的生理需求。

生命活动是靠物质的正常代谢来维持的,在漫长的进化过程中,机体形成了一整套精密、完善的调节机制。除酶的结构和酶含量的变化对代谢起重要作用外,细胞之间和细胞内的各种细胞信号转导系统也发挥着极其重要的作用。

物质代谢紊乱可导致疾病的发生;物质代谢一旦停止,生命随即终止。因此,物质代谢及其调节机制是生物化学研究和学习的重要内容。

四、遗传信息的储存、传递与表达

生物体的另一重要特征是具有繁殖能力和遗传特性。生物体内的 DNA 具有存储遗传信息的功能。基因是 DNA 分子中的功能片段,是遗传信息储存与传递的载体。遗传信息的传递涉及生物体的遗传、变异、生长、分化等生命过程,也与遗传病、恶性肿瘤、心血管疾病等多种疾病的发病机制有关。

生物体通过 DNA 复制、RNA 转录和蛋白质生物合成把遗传信息传递给后代,以延续生命;在子代个体的发育过程中,遗传信息经过转录和翻译,使子代表现出与亲代相似的遗传性状。因此,DNA 的结构与功能、DNA 复制、RNA 转录、蛋白质生物合成等基因信息传递与表达的过程及调控机制是现代生物化学研究的中心环节,也是研究遗传病、恶性肿瘤、心血管疾病及一些药物的作用机制等不可或缺的理论基础。

人类基因组计划的完成和后基因组计划的启动,DNA 重组、转基因、基因敲除、新基因克隆、基因诊断与基因治疗等技术的大力开展,必将有力地推动基因分子生物学及基因疾病学的研究与发展。

转基因

转基因技术是指将一种生物的优良基因利用基因重组原理整合到另一种生物的基因组里,使获得优良基因的生物的基因得到改良并能进行表达和遗传,进而使生物获得优良性状的技术。在医学中,转基因技术的应用范围很广。动物转基因技术可以构建诊断和治疗人类疾病的动物模型。转基因技术可应用于蛋白质多肽药物,如胰岛素、干扰素、免疫球蛋白、促红细胞生成素、尿激酶、人血红蛋白、人表皮生长因子、粒细胞等的生产;还可用于生产动物疫苗,主要包括乙肝表面抗原基因、口蹄疫病毒蛋白基因、狂犬病毒G蛋白基因等。转基因植物可以用来育种,还可以生产功能性抗体及工业用糖、酶和脂肪。

第三节 生物化学与医学

随着生命科学研究的不断深入,生物化学与医学的发展密切相关、相互促进,在生命科学、医药卫生中具有越来越重要的地位。生物化学已经逐渐渗透到许多医学相关学科中,为医疗实践和医学科学研究提供了重要的基础理论和技术手段,其从分子水平不断提高人们对许多重大疾病的认识。

生物化学研究人体正常物质代谢和调控,只有掌握正常代谢的知识和标准,人们才能对疾病引起的代谢紊乱进行鉴别。在临床诊断中,医务人员常依据血液、尿液及其他体液的分析化验结果来了解和判定人体物质代谢水平,从而对疾病做出准确的判断。例如,医务人员可以通过检测相关指标来判断糖尿病(diabetes mellitus, DM)是否与胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗有关,从而能采取有效的治疗措施。生物化学的发展使临床医学对疾病诊断、治疗和预防的研究更加广泛与深入,近年来从分子水平探讨疾病的发生和发展机制也将给临床医学的发展带来全新的理念与挑战。

一、生物化学与基础医学的联系

生物化学是在有机化学及生理学的基础上发展而来的一门重要基础医学学科,生命体的许多生理现象需利用生物化学的知识和方法来解释,因此两者有着密切的联系。人们对生物化学的研究和学习建立在对人体的形态、结构和功能全面认识的基础上,因此,医学解剖学、细胞学、组织学、生物学和生理学等基础课程是学习生物化学的基础;同时,生物化学的理论和技术的已渗透到基础医学和临床医学的各个领域,并产生了许多新兴的交叉分支学科,如分子免疫学、分子遗传学、分子细胞生物学、分子病理学、分子药理学、分子病毒学和生物工程学等。生物化学在上述学科中具有重要的地位,甚至成为它们的“共同语言”。例如,分子药理学主要研究药物在体内的代谢转化及药物作用的分子机制,如磺胺类药物的作用机制涉及酶的竞争性抑制作用;抗生素、抗肿瘤药物的作用机制涉及蛋白质和RNA的合成过程等,这些都离不开生物化学的理论和技术的。

同时,其他基础医学学科也促进了生物化学自身的发展。例如,免疫学的方法被广泛应用于蛋白质及受体的研究,遗传学的方法被应用于基因分子生物学的分析研究,病理学的方法被应用于肿瘤促癌基因的研究。近年来,生物化学在制药工业中也起着重要的作用,以生物化学、微生物学和分子生物学为基础发展起来的基因工程、发酵工程、细胞工程、酶工程和蛋白质制药工业已成为医药产业发展的新方向。

二、生物化学在护理学中的作用和意义

生物化学是护理专业学生的一门必修课程。护理学是在生命科学和社会科学理论的基础上建立起来的一门研究维护、促进、恢复人类身心健康的护理理论知识、技术及其发展规律的综合性应用科学。随着现代医学的不断发展,生物化学的理论和技術越来越多地被运用于临床疾病的防治工作中,这使得临床对护理工作者的素养要求也随之提高,因此,每位护理专业学生要树立终身学习的理念,学好生物化学的知识,为认识疾病和维持健康提供帮助,为随后的临床护理工作和继续教育夯实理论基础。

生物化学是提高护理专业水平的指导性学科。随着医学模式从生物学模式转向生物-心理-社会模式,护理工作模式也由简单的疾病护理转变为综合整体护理,护理工作方式从被动执行医嘱的单纯疾病治疗模式转变为治疗、健康教育和咨询为一体的多方位综合性工作。生物化学的研究成果从分子水平上阐明了健康和维持健康的基本内涵,为临床护理工作中进行护理评估、做出护理诊断、提出护理方案及开展健康教育等方面提供了理论和技术支持。

生物化学在护理专业应用性知识中提供的支持主要包括以下几个方面。

1. 应用营养物质代谢的基本知识,对不同的患者进行营养指导,提供食谱制订、保健养生咨询服务,对病后康复和预防提供有效方案。
2. 学习蛋白质变性理论和矿物质生理功能等知识,用于临床无菌操作、输液及常见患者的护理。
3. 应用新陈代谢及酶学知识为临床用药及药物机制、采集生化检验标本、临床疾病观察与处理及酶谱分析提供可靠的依据。

生物化学不断推动临床护理水平与现代医学发展水平相适应,积极拓展护理职能、现代护理模式和护理观念,同时为护理专业学生随后的灵活就业提供了更多的选择,因此,学习生物化学具有重要意义。

三、生物化学的学习方法

生物化学是医学生必修的一门理论性很强的基础医学课程,其所研究的内容比较广泛,主要从分子水平上揭示生命的奥秘,既看不见又摸不着,既深奥又抽象,名词繁多,化学结构式、反应式多,代谢途径复杂。对护理专业的学生而言,其主要以掌握临床护理实践技能为目的,因而在生物化学的学习过程中会遇到一些困难,同时学生会生物化学与临床护理专业之间的关系感觉困惑。因此,在学习生物化学过程中,学生必须结合课程的相应特点采取行之有效的方法来提高学习效率。

生物化学的学习方法具体如下。

1. 要运用辩证的、发展的、整体的观点来学习生物化学,在学习过程中逐渐认清局部与整体的关系,注重知识的系统性,避免只注重单个反应步骤而忽略了整体的意义。从护理专业的角度出发,在学习生物化学时一定要避免死记硬背化学结构式和反应过程,而要把握生物化学的重点,即研究代谢特点、生理意义。同时,因为人体的物质代谢是动态发展的过程,所以要熟悉不同时间和空间生物化学变化的规律。

2. 要明确学习目标,突破重点和难点,善于归纳规律,抓主线,牢记要点,主动培养学习兴趣。兴趣是最好的“老师”,生物化学理论知识与临床护理实践之间有紧密的结合点,学生要基于这些结合点主动培养自己学习生物化学的兴趣,树立学习信心,认清学习生物化学知识对临床护理工作的指导意义。例如,学习糖类、脂质、蛋白质三大物质代谢的意义时,可以与临床常见代谢紊乱性疾病——糖尿病联系起来提高学习兴趣。

3. 要注重前后联系,勤于思考,充分通过试验来验证理论并联系实际,再用理论来指导实践,发展

生物化学

理论,在理解的基础上加深记忆。生物化学是一门基础理论学科,在学习过程中会有许多验证性试验,学生在实验过程中才能观察和熟悉相应的知识。例如,蛋白质的变性、沉淀和凝固试验可以与临床护理中的消毒、灭菌相互联系起来。

4. 要学会预习和自学,课后及时通过习题复习和巩固,利用好丰富的课外教学资源。在现代医学教学过程中,知识的学习不仅限于课堂教学,利用好课外参考书、网络、音频和视频能为学习生物化学提供更多的途径,使学生能随时了解生物化学知识在现代护理中的应用,进一步理解学习生物化学的必要性。



【考点速记】

1. 生物化学是研究生物体的化学组成、结构与生理功能及其在整个生命活动过程中化学变化规律的一门学科。

2. 生物化学以生物体为研究对象,主要研究生物体的化学组成、物质的结构与功能、物质代谢及其调节、遗传信息的储存、传递与表达。

【课后习题】

问答题

1. 什么是生物化学?
2. 简述生物化学研究的主要内容。
3. 简述生物化学与医学的关系。当代生物化学研究的热点有哪些?
4. 简述生物化学的发展史。



第一章 蛋白质的结构与功能

学习目标

1. 掌握蛋白质的概念、元素组成及特点,氨基酸的结构通式、分类及理化性质,蛋白质一级结构、二级结构、三级结构、四级结构的概念和主要化学键,蛋白质二级结构的主要形式,蛋白质的理化性质及其应用。
2. 熟悉蛋白质结构与功能的关系,蛋白质的提取、分离和纯化。
3. 了解蛋白质的分类,临床常用氨基酸、多肽和蛋白质药物。

蛋白质(protein)是生物体最主要的物质基础,在生物体的生长、发育、衰老、死亡等生命活动过程中具有极其重要的功能。1833年,人类成功从麦芽中分离出淀粉酶,随后从胃液中分离得到胃蛋白酶的类似物。1838年,荷兰科学家穆德尔(G. J. Mulder)首先使用“protein”一词来表述蛋白质。19世纪末至20世纪初,德国化学家费歇尔(E. Fischer)的实验研究进一步揭示了蛋白质的基本组成。1955年,桑格首次发现了胰岛素的一级结构。1962年,英国生物化学家肯德鲁(J. Kendrew)和佩鲁茨(M. Perutz)确定了血红蛋白(hemoglobin, Hb)的四级结构。20世纪末,随着人类基因组计划、功能基因组与蛋白质计划研究的深入开展,人类关于蛋白质组学(proteomics)的研究进入一个新的领域和高度,特别是对蛋白质复杂结构与功能的进一步研究和完善,为推动临床和生命科学等研究方面的发展提供了有力的支持,对促进人类健康有着非常积极、重要的意义。本章主要讲授蛋白质的分子组成、结构组成及特点、功能和理化性质,进一步阐述其结构与功能的关系及理化性质在临床上的应用。

第一节 蛋白质概述

案例导入

自2003年开始,在我国部分地区发生了制造、销售劣质奶粉和一系列因为食用“劣质奶粉”导致婴幼儿致病、致死的事件。劣质奶粉的危害对象为以哺乳奶粉为主的新生儿及婴幼儿,主要

致病表现为“头大、嘴小、水肿、低热”，严重时可出现造血功能障碍、内脏功能衰竭、免疫力低下等情况，还有的表现为脸肿大、腿很细、屁股红肿、皮肤溃烂和其他严重发育不良的现象。由于最明显的特征表现为婴儿“头大”，因此，这些婴幼儿又被称为“大头娃娃”。

思考：

1. 为什么会出现“大头娃娃”？
2. 如何判断奶粉质量的好坏？

一、蛋白质的概念

蛋白质是生物体内一类由氨基酸组成的有机化合物，是具有特殊空间结构和功能的生物大分子。在生物界中，无论是简单的低等生物，还是复杂的高等生物，如病毒、细菌、植物和动物等，普遍都含有蛋白质。蛋白质是生物体最重要的组成成分，是生物体内含量最丰富、结构最复杂、种类繁多、功能最重要的生物大分子之一。

生物体的结构越复杂，体内蛋白质的含量和种类越多。单细胞生物大肠埃希菌含有蛋白质 3 000 多种。人体蛋白质的含量约占人体干重的 45%，细胞中的蛋白质含量占细胞干重的 70% 以上；肌肉、内脏和血液等都以蛋白质为主要成分。微生物中蛋白质的含量亦高，细菌一般含蛋白质 50%~80%，干酵母含蛋白质 46.6%；病毒除少量核酸外几乎都由蛋白质组成，甚至朊病毒(prion)只含蛋白质而不含核酸。高等植物细胞原生质和种子中也含有较多的蛋白质，如黄豆的蛋白质含量为 40%。

二、蛋白质的生物学功能

蛋白质在生物体中分布广泛，人体的绝大部分组织器官都含有蛋白质。不同蛋白质的结构不同，构成了不同的细胞和组织器官，发挥不同的生物学功能。

(一) 维持组织的生长、发育、更新和修复

蛋白质是生物体的重要组成成分。婴幼儿个体的生长和发育、正常成人机体的物质代谢和更新、创伤的愈合和疾病的恢复，这些都要依赖蛋白质的摄取和利用。

(二) 发挥多种重要和特异的生物学功能

1. 催化与物质代谢调节 蛋白质的一个重要的生物学功能是作为生物新陈代谢的催化剂——酶。酶是蛋白质中最大的一类，国际生物化学联合会酶学专业委员会(Enzyme Commission, EC)公布的酶命名法中已列出 3 000 多种不同的酶。生物体内的绝大部分生化反应是在相应酶的作用下进行的。酶的催化效率远大于合成的催化剂。酶的催化反应速率为非催化反应速率的 10^{16} 倍。

2. 免疫保护 机体内众多的免疫球蛋白、补体结合蛋白具有免疫保护的重要作用，能够杀灭病原微生物或提高机体的防御能力，预防疾病。

3. 物质的转运与储存 蛋白质在机体物质运输和储存中发挥重要作用。红细胞中的血红蛋白具有携带氧气的作用，可推动生物氧化的进行；肌肉组织中的肌红蛋白具有储存氧的功能；血浆中的脂类、胆红素、甲状腺激素等都以清蛋白为载体进行运输和代谢；人体中的 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子需要与蛋白载体结合储存。

4. 运动与支持 蛋白质构成细胞骨架，维持肌肉组织和器官的形态结构，参与肌肉收缩的协调运动，促进人体的新陈代谢。

5. 血液凝固和解凝 血液中的凝血酶原、凝血因子和纤溶酶主要由蛋白质构成，在机体出血时，凝血酶原激活为凝血酶，与凝血因子一起促进血液的凝固。此外，纤溶酶有溶解纤维蛋白(抗凝血)的

作用,可促进血液循环,防止血栓形成。

6. 基因表达调控 人体内的新陈代谢受遗传物质的精确调控,不同时期的基因表达不同的蛋白质,这些蛋白质产物进一步对基因表达进行调控。例如,组蛋白、非组蛋白、阻遏蛋白、转录因子等参与基因表达调控。

7. 细胞信号转导 机体内的物质代谢依赖组织、细胞间的信息传递进行调控。例如,G 蛋白参与膜受体介导的信号转导的经典途径,进行级联放大效应,进一步调节各种生理活动。

8. 调节 生物体的新陈代谢是生命的物质基础,整个新陈代谢过程中的生化反应都有酶的参与,而绝大多数酶的本质是蛋白质。最著名的例子是胰岛素,胰岛素是调节动物体内血糖代谢的一种激素。调节蛋白参与基因的表达调控,它们可激活(正控制因子)或抑制(负控制因子)遗传信息转录为 RNA,如大肠埃希菌中的 CAP 分解代谢物激活蛋白是正控制因子、原核生物中的乳糖阻抑物和哺乳动物中的核因子是负控制因子。

9. 特殊功能 某些蛋白质除具有上述功能外,还具有其他功能,如应乐果甜蛋白有着极高的甜度;昆虫翅膀的铰合部存在一种具有特殊弹性的蛋白质,称为节肢弹性蛋白;某些海洋生物,如贝类可分泌一类胶质蛋白而将自己的贝壳牢固地黏在岩石或者其他硬物表面上。

总之,蛋白质的生物学功能极其广泛。近年来的分子生物学研究表明,在高等动物的记忆和识别功能方面,蛋白质也起着十分重要的作用。此外,有些蛋白质对人体是有害的,称为毒蛋白,如细菌毒素、蛇毒蛋白、蓖麻子的蓖麻蛋白等,它们侵入人体后可引起各种毒性反应,甚至危及生命。

第二节 蛋白质的化学组成

一、蛋白质的元素组成

生物体中蛋白质的种类繁多、结构各异。经过元素实验测定,组成蛋白质的基本元素主要有碳(50%~55%)、氢(6%~7%)、氧(19%~24%)、氮(13%~19%)和硫(0~4%)。部分蛋白质还含有少量磷或金属元素(如铁、铜、锌、锰、钴、钼等),个别蛋白质含有碘。

所有蛋白质都含有氮元素,且大多数蛋白质的含氮量比较接近且恒定,平均约为 16%,即 1 g 氮相当于 6.25 g 蛋白质,这是蛋白质元素组成的重要特点。因为蛋白质是生物体内主要的含氮物质,因此,人们可通过测定生物样品中的含氮量推算出样品的大致蛋白质含量。具体可按下式进行计算。

$$\text{每克样品中的含氮量(g)} \times 6.25 \times 100\% = 100 \text{ g 样品中蛋白质的含量(g\%)}$$

二、蛋白质的基本组成单位——氨基酸

蛋白质在酸、碱或酶的作用下彻底水解生成的最终产物是氨基酸,因而氨基酸是蛋白质的基本组成单位。自然界中的天然氨基酸有 300 多种,但是组成人体蛋白质的氨基酸只有 20 种,它们在蛋白质合成过程中都受各自遗传密码的调控,故称编码氨基酸。其他氨基酸有些是在蛋白质中由 20 种编码氨基酸转化生成的,如胶原蛋白中的羟脯氨酸和羟赖氨酸、凝血因子中的 γ -羧基谷氨酸;有些并不存在于蛋白质中,如参与尿素合成的鸟氨酸和瓜氨酸、参与含硫氨基酸代谢的同型半胱氨酸。有研究表明,组成人体蛋白质的氨基酸不存在种族差异和个体差异。

(一) 氨基酸的结构特点

氨基酸通常以羧酸为母体命名,其碳原子的顺序可用阿拉伯数字表示,也可用希腊字母 α 、 β 、 γ 等

表示。在氨基酸的分子结构中,羧酸中 α -碳原子上的氢原子被氨基取代,故又称 α -氨基酸(脯氨酸为 α -亚氨基酸)。其结构通式如下。



R 代表氨基酸的侧链部分,不同的侧链代表不同的氨基酸。

各种氨基酸的结构虽不相同,但都具有一定的共同特点,具体如下。

1. 除脯氨酸外,所有氨基酸都是 α -氨基酸,即氨基(或脯氨酸的亚氨基)与羧基同时连在同一个 α -碳原子上。

2. 除甘氨酸外,所有氨基酸都属于 L 型氨基酸。不同氨基酸的侧链部分不同,除甘氨酸的侧链为 H 外,其他氨基酸中的 α -碳原子所连接的 4 个原子或基团各不相同,是不对称碳原子,因此具有旋光异构现象,存在 L 型和 D 型两种异构体。氨基在 α -碳原子左侧者为 L 型,氨基在 α -碳原子右侧者为 D 型。组成人体蛋白质的氨基酸都是 L 型,故又称 L- α -氨基酸。



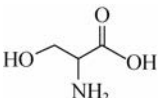
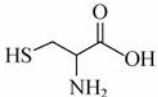
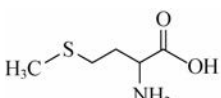
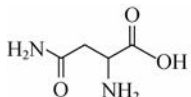
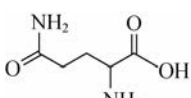
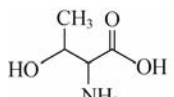
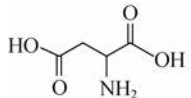
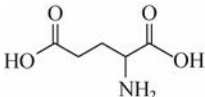
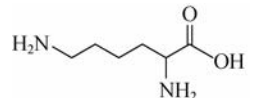
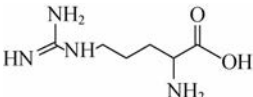
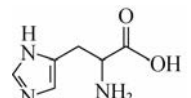
(二) 氨基酸的分类

1. 根据侧链部分基团结构和理化性质分类 根据侧链部分基团结构和理化性质的不同,20 种氨基酸可分为 5 类(表 1-1)。

表 1-1 氨基酸的结构与分类

类别	结构式	中文名	英文名	缩写	等电点
非极性脂肪族氨基酸		甘氨酸	glycine	Gly	5.97
		丙氨酸	alanine	Ala	6.00
		缬氨酸	valine	Val	5.96
		亮氨酸	leucine	Leu	5.98
		异亮氨酸	isoleucine	Ile	6.02
		脯氨酸	proline	Pro	6.30

续表

类别	结构式	中文名	英文名	缩写	等电点
极性 中性 氨基酸		丝氨酸	serine	Ser	5.68
		半胱氨酸	cysteine	Cys	5.07
		甲硫氨酸 (蛋氨酸)	methionine	Met	5.74
		天冬酰胺	asparagine	Asn	5.41
		谷氨酰胺	glutamine	Gln	5.65
		苏氨酸	threonine	Thr	5.60
酸性 氨基酸		天冬氨酸	aspartic acid	Asp	2.97
		谷氨酸	glutamic acid	Glu	3.22
碱性 氨基酸		赖氨酸	lysine	Lys	9.74
		精氨酸	arginine	Arg	10.76
		组氨酸	histidine	His	7.59

续表

类别	结构式	中文名	英文名	缩写	等电点
芳香族氨基酸		苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	5.48
		色氨酸	tryptophan	Trp	5.89
		酪氨酸	tyrosine	Tyr	5.66

(1) 非极性脂肪族氨基酸:共有 6 种,其 R 基团是非极性疏水基团。其中,异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸和丙氨酸的 R 基团在蛋白质分子内可以通过疏水作用结合在一起,以稳定蛋白质的结构。甘氨酸的结构最简单,它的 R 基团太小(1 个氢原子),因而与其他氨基酸的 R 基团无疏水作用。甲硫氨酸(蛋氨酸)是含硫氨基酸之一,它的 R 基团含有非极性硫醚基。脯氨酸的 R 基团形成环状结构,这种结构具有刚性,在蛋白质的空间结构中具有特殊意义。

(2) 极性中性氨基酸:共有 6 种,其侧链中含有羟基、巯基、酰胺基等极性基团,这些基团是中性亲水基团,在中性溶液中不电离。

(3) 酸性氨基酸:共有 2 种,其侧链上有羧基,易解离出质子而呈酸性。

(4) 碱性氨基酸:共有 3 种,其侧链上含有胍基、氨基和咪唑基,易结合质子而呈碱性。

(5) 芳香族氨基酸:共有 3 种,其侧链中含有苯基、酚基、吲哚基等基团。其中,苯基具有较强的疏水性,酚基和吲哚基在特定条件下可解离。

2. 根据氨基酸的营养作用分类 根据氨基酸的营养作用,20 种氨基酸可分为必需氨基酸和非必需氨基酸 2 类。

(1) 必需氨基酸:在人体内不能合成,必须每天从食物中摄取,为人体维持生命活动所必需的氨基酸。必需氨基酸共 8 种,包括缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸和赖氨酸。

(2) 非必需氨基酸:为人体能够自身合成的氨基酸,不依赖于从食物中摄取。除必需氨基酸外,其余的氨基酸都属于非必需氨基酸,共有 12 种。

此外,组成人体蛋白质的 20 种氨基酸中的缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸又称支链氨基酸;组氨酸和色氨酸又称杂环氨基酸;脯氨酸和半胱氨酸的结构比较特殊,脯氨酸含有亚氨基(—NH—),属于亚氨基酸,其亚氨基仍可与另一羧基形成肽键,两个半胱氨酸脱氢后以二硫键(—S—S—)相连形成胱氨酸。除上述 20 种氨基酸以外,人体内还存在一些游离的氨基酸,但其不参与蛋白质的合成,如鸟氨酸、瓜氨酸等。

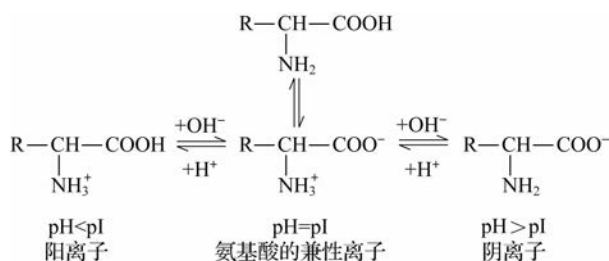
(三) 氨基酸的理化性质

各种氨基酸的理化性质不尽相同,甚至都有自己的特性。这里介绍氨基酸的典型理化性质。

1. 两性电离和等电点 氨基酸都含有氨基和羧基。在一定的溶液中,氨基可以接受 H^+ ,带正电荷而呈碱性;羧基可以释放出 H^+ ,带负电荷而呈酸性。因此,氨基酸是两性电解质,具有两性解离的特性。

氨基酸的解离方式主要取决于其所处溶液的 pH。在酸性溶液中,氨基倾向于结合 H^+ ,氨基酸解离为阳离子;在碱性溶液中,羧基倾向于释放出 H^+ ,氨基酸解离为阴离子。在某一 pH 的溶液中,氨基酸解离成阳离子和阴离子的趋势及程度相等,成为兼性离子,呈电中性,此时溶液的 pH 称为该

氨基酸的等电点(isoelectric point, pI)。



不同氨基酸的结构不同,氨基和羧基的数目不同,因此各自的等电点不同。通常,酸性氨基酸的 $\text{pI} < 4.0$,碱性氨基酸的 $\text{pI} > 7.5$,中性氨基酸的 pI 为 $5.0 \sim 6.5$ 。

2. 茚三酮反应 氨基酸和茚三酮水合物在弱碱性溶液的共热反应过程中释放出 CO_2 ,可生成蓝紫色(罗曼紫)的化合物。此化合物在 570 nm 波长处有最大紫外吸收峰,由于此吸收峰值的大小与氨基酸的含量成正比,因此可以用于氨基酸的定性和定量分析。

3. 紫外吸收特征 氨基酸中的色氨酸和酪氨酸含有共轭双键,最大紫外吸收峰在 280 nm 附近(图 1-1),大多数蛋白质含有这两种氨基酸残基,所以测定蛋白质溶液 280 nm 的光吸收值是分析溶液中蛋白质含量快速、简便的方法。

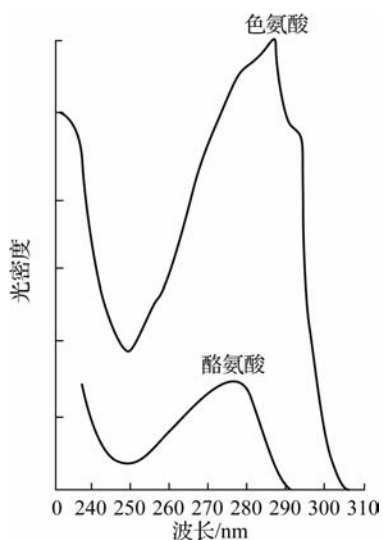
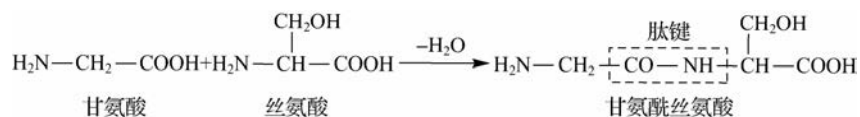


图 1-1 色氨酸和酪氨酸的紫外吸收特征

(四) 氨基酸的连接方式——肽键

所有氨基酸都含有 α -羧基和 α -氨基。一个氨基酸的 α -羧基与另一个氨基酸的 α -氨基脱水缩合形成的共价酰胺键($-\text{CO}-\text{NH}-$)称为肽键(peptide bond)。蛋白质分子中的氨基酸通过肽键相互连接,肽键是蛋白质分子的主要化学键。例如,甘氨酸与丝氨酸脱水缩合生成甘氨酸丝氨酸。



氨基酸通过肽键连接形成的化合物称为肽(peptide)。由 2 个氨基酸形成的肽称为二肽,由 3 个氨基酸形成的肽称为三肽,依此类推。通常,由 10 个以下氨基酸形成的肽称为寡肽(oligopeptide),由 10 个以上氨基酸形成的肽称为多肽(polypeptide)。多肽化合物呈链状,故又称多肽链,可分为开肽链和环状肽。人体中的多肽链主要是开肽链,即无分支的链状结构。

氨基酸在形成肽后,因有部分基团缩合形成肽键,其结构已不完整,故通常将多肽链中的每一个氨基酸称为氨基酸残基(residue)。每个氨基酸都有一个 R 基团,不同的 R 基团构成不同的功能结构,这些 R 基团常称为多肽链的侧链,氨基酸由肽键相连形成的长链骨架则称为多肽链的主链(图 1-2)。多肽链有两端,具有自由 α -氨基的一端称为氨基末端(N-末端),具有自由 α -羧基的另一端称为羧基末端(C-末端)。在书写某一肽时,常将 N-末端写在左边,从左到右将各氨基酸按连接顺序依次写出,C-末端写在右边,即多肽链的书写方向是从 N-末端到 C-末端。

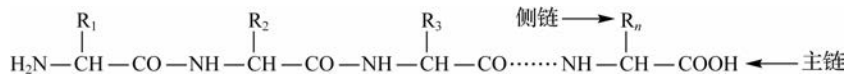


图 1-2 多肽链的结构

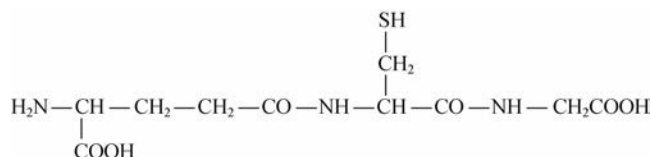
多肽链是蛋白质的基本结构,而实际上蛋白质就是具有特定构象的多肽。但多肽并不都是蛋白质,两者没有严格的界限,可以从以下几个方面区分。

1. 由 11~50 个氨基酸构成的多肽不是蛋白质,由多于 50 个氨基酸构成的多肽是蛋白质。
2. 1 个多肽分子只有 1 条肽链,而 1 个蛋白质分子可以含有不止 1 条肽链。
3. 多肽的生物活性可能与其构象无关;而蛋白质则相反,改变构象会改变其生物活性。
4. 许多蛋白质含有辅基成分,而多肽一般不含辅基成分。

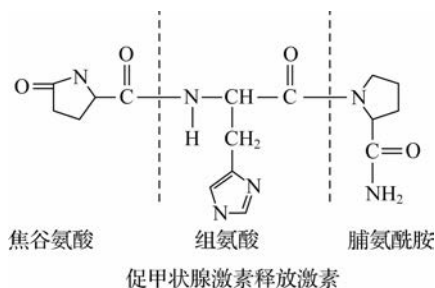
(五) 活性肽

氨基酸在人体内除了合成蛋白质外,还能合成许多具有某些重要生理功能的小分子肽,称为活性肽(bioactive peptide)。活性肽在人体神经信号传导、物质代谢调节方面发挥重要的作用。随着蛋白质合成技术的发展,越来越多的化学合成或基因工程制备的肽类药物和疫苗被应用于临床疾病的预防与治疗。

1. 谷胱甘肽(glutathione, GSH) 谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸 3 种氨基酸缩合而成的三肽。其分子结构中半胱氨酸残基的 R 侧链含有活性巯基(-SH),参与细胞内的氧化还原反应,是谷胱甘肽的主要功能基团。还原性谷胱甘肽可作为重要的还原剂参与体内多种氧化还原反应,保护某些蛋白质或巯基酶分子中的活性巯基不被氧化,维持还原活性,从而保护细胞膜结构的完整或细胞内酶的生物活性。此外,谷胱甘肽还能与毒物或药物结合,消除其毒性作用。



2. 肽类激素 人体内有许多重要的肽类激素,它们属于寡肽或多肽,如促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)(三肽)、催产素(九肽)、升压素(九肽)、促肾上腺皮质激素(三十九肽)等。促甲状腺激素释放激素是由焦谷氨酸、组氨酸、脯氨酰胺合成的三肽,由下丘脑分泌,主要作用是促进脑垂体分泌促甲状腺激素。



3. 神经肽 在神经信号传导过程中发挥信号转导作用的一类肽称为神经肽。已经发现的神经肽有脑啡肽(五肽)、强啡肽(十七肽)、孤啡肽(十七肽)、 β -内啡肽(三十一肽)等。其中,强啡肽和孤啡肽对中枢神经系统痛觉的产生具有抑制作用,现已在临床上用于镇痛。



【考点速记】

1. 蛋白质的元素组成特点、蛋白质的基本组成单位——氨基酸的基本特点。
2. 组成人体蛋白质的氨基酸的数量和种类。
3. 肽键、多肽链、谷胱甘肽。

第三节 蛋白质的分子结构

蛋白质是由许多氨基酸通过肽键连接形成的具有特定空间结构的生物大分子。组成人体蛋白质的 20 种氨基酸能够按照不同的数量和排列顺序及肽链的特定空间排布,组成各种各样的蛋白质。不同蛋白质的结构不同,功能各异。其中,蛋白质中氨基酸的排列顺序和肽链的空间排布等构成了蛋白质的分子结构。

蛋白质的功能主要由其结构所决定,蛋白质的结构复杂,具有多层次结构。1952 年,丹麦科学家林德斯特罗姆(Linderstrom-Lang)首次提出将蛋白质复杂的分子结构分为 4 个层次,即一级结构(primary structure)、二级结构(secondary structure)、三级结构(tertiary structure)和四级结构(quaternary structure)。一级结构又称基本结构,二级结构、三级结构、四级结构又称高级结构或空间构象。蛋白质空间构象是指蛋白质分子中所有原子在三维空间的排布,是蛋白质不同特性和功能的结构基础,通常由非共价键(次级键)维系。有研究表明,有机分子中单键的旋转是形成空间构象的主要原因。虽然各种蛋白质构象独特,但具有共同特征。

一、蛋白质的一级结构

在蛋白质多肽链分子中从 N-末端到 C-末端氨基酸残基的排列顺序称为蛋白质的一级结构。蛋白质多肽链中氨基酸残基的排列顺序是由遗传物质 DNA 分子中脱氧核苷酸的排列顺序所决定的。维系蛋白质一级结构的主要化学键是肽键。此外,部分蛋白质分子中还含有二硫键,它是由两个半胱氨酸中的巯基脱氢形成的化学键。这些共价键含有的键能较大,故蛋白质的一级结构通常比较稳定。一级结构是蛋白质的基本结构,是蛋白质空间构象和特异生物学功能的基础。

随着对蛋白质研究的不断深入,研究者发现蛋白质的一级结构并不是决定蛋白质空间构象的唯一因素。人体中不同种类蛋白质的氨基酸组成和排列顺序不同,其一级结构和功能也不同。对蛋白质一级结构的研究能够从分子水平阐述结构与功能的关系,从根本上揭示生命和疾病的本质,对临床预防和治疗疾病有着重要的意义。

1955 年,桑格首先完成对牛胰岛素一级结构的测定,这是第一种被测定一级结构的蛋白质。1965 年,我国生物化学科学家在世界上首次成功合成具有生物活性的结晶牛胰岛素,极大地推动了人工合成生物活性蛋白质的研究。胰岛素的一级结构是由 A 链和 B 链两条肽链通过 2 个二硫键连接而成(图 1-3)的。其中,A 链含有 21 个氨基酸残基,B 链含有 30 个氨基酸残基。胰岛素分子中含有 3 个二硫键,1 个位于 A 链内,另外 2 个位于 A 链和 B 链之间。

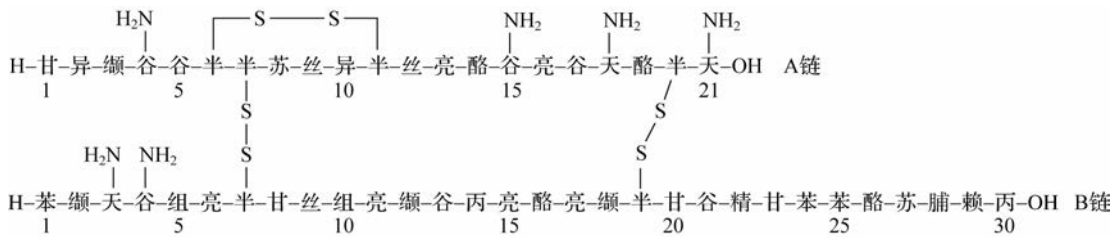


图 1-3 牛胰岛素的一级结构

研究蛋白质一级结构的意义为：一级结构是蛋白质生物活性的分子基础；一级结构是蛋白质构象的基础，包含形成特定构象所需的全部信息；众多遗传病的分子基础是基因突变，导致其所表达的蛋白质一级结构发生改变；研究蛋白质的一级结构可以阐明生物进化史，不同物种的同源蛋白质一级结构越相似，物种之间的进化关系越近。

二、蛋白质的空间构象

蛋白质的空间构象是指蛋白质分子中各原子、各基团在三维空间形成的各种空间排布和相互关系。它是在一级结构的基础上折叠、盘曲形成的更高级的形态，是蛋白质具有生物学功能或活性的基础。按照不同的层次，蛋白质的空间构象可分为二级结构、三级结构和四级结构。蛋白质的空间构象可分为主链构象和侧链构象。主链构象是指多肽链主链骨架上所有原子(除了 R 基团以外)的空间排布和相互关系，侧链构象是指多肽链各氨基酸残基的侧链部分(R 基团)中的各原子的空间排布和相互关系。主链构象决定了侧链基团的排布，侧链构象影响主链构象的卷曲和折叠，二者相互依存，相互影响。

(一) 蛋白质的二级结构

蛋白质的二级结构是指多肽链主链骨架上原子的局部空间排列，即主链的局部构象，不涉及氨基酸残基的 R 侧链构象。维系蛋白质二级结构稳定的主要化学键是氢键。多肽链的主链骨架盘旋、缠绕和折叠可形成二级结构的特异空间结构。蛋白质的二级结构的主要表现形式有 α -螺旋(α -helix)、 β -折叠(β -sheet)、 β -转角(β -turn)和无规卷曲(random coil)。

20 世纪 30 年代末，鲍林和科里开始使用 X 线结晶衍射技术对蛋白质进行研究，以测定蛋白质的空间结构。他们分别测定了分子中各原子间的标准键长和键角，发现多肽链中参与肽键形成的 6 个原子(C、O、N、H 和两个 C_{α})同处于一个平面上，称为肽键平面(肽单元，图 1-4)。在肽键平面中，肽键的 C—N 键长为 0.132 nm，短于单键的 0.147 nm，长于双键的 0.123 nm，故具有部分双键的特性，因此 C=O 和 C—N 均不能自由旋转。所以，整个肽链的主链原子(— C_{α} CN— C_{α} CN—)中只有 C_{α} —N 和 C_{α} —C 之间的单键可以旋转。肽键平面是研究蛋白质二级结构的基础。

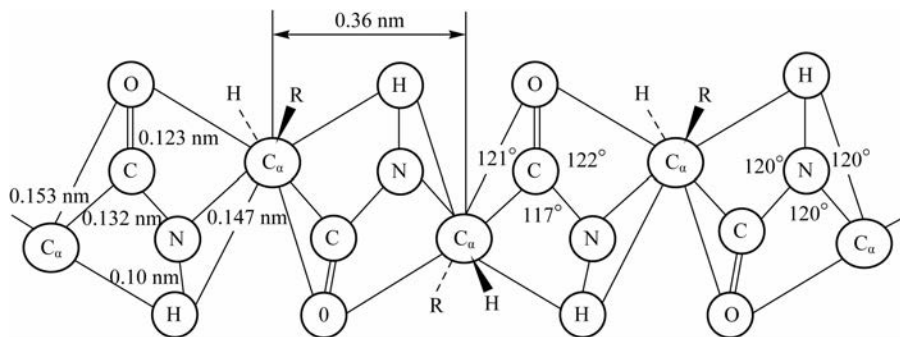


图 1-4 肽键平面

蛋白质二级结构的基本形式如下。

1. α -螺旋 肽链的某段主链骨架局部盘曲形成螺旋状结构,称为 α -螺旋(图 1-5)。

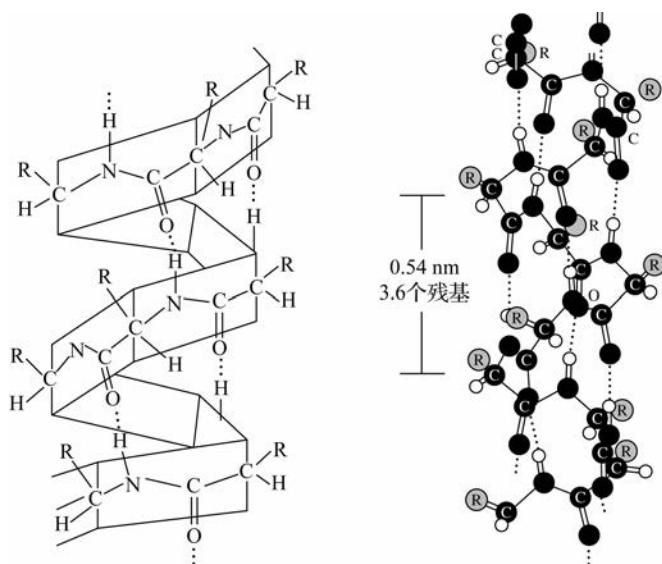


图 1-5 α -螺旋

α -螺旋的基本结构特点如下。

(1) 多肽链的主链骨架围绕分子长轴以顺时针方向呈右手螺旋式上升。

(2) 螺旋的一圈含有 3.6 个氨基酸残基,螺距为 0.54 nm,每个残基的跨距为 0.15 nm。

(3) 螺旋与螺旋之间通过肽键上的 C=O 和—NH—间形成氢键,以保持螺旋结构的稳定,氢键的方向与长轴基本平行。

(4) 氨基酸残基的 R 侧链伸向螺旋的外侧,其大小、形状及所带电荷的性质等因素影响 α -螺旋的形成,如脯氨酸为亚氨基酸,含有一NH—,形成肽键后的 N 原子因缺乏 H 原子而不能再形成氢键,故无法形成 α -螺旋。R 侧链较大时易产生空间位阻效应,同时 R 侧链内部带有相同电荷的基团相互聚集时易产生排斥作用,这两者均导致不能形成 α -螺旋。

丙氨酸、谷氨酸、亮氨酸和甲硫氨酸常参与构成 α -螺旋。 α -螺旋可见于血浆脂蛋白、多肽激素、钙调蛋白激酶、肌红蛋白、血红蛋白、角蛋白、肌球蛋白和纤维蛋白等。

2. β -折叠 β -折叠是由若干肽段或肽链排列起来所形成的扇面状片层构象。 β -折叠的结构特点为:由若干条肽段或肽链平行或反向平行排列组成的片状结构,主链骨架伸展呈锯齿状,借相邻主链之间的氢键维系。

两段以上的 β -折叠平行排列并以氢键相连所形成的结构称为 β -片层或 β -折叠层。 β -片层内肽链的走向相同,即 N-末端、C-末端的方向一致,称为顺向平行;两肽链方向相反时称为反向平行(图 1-6)。

3. β -转角 β -转角是指多肽链中出现的一种 180° 的倒转回折结构。 β -转角的结构特点为:主链骨架本身以约 180° 回折,回折部分通常由 4 个氨基酸残基构成,构象依靠第 1 残基的—CO 基与第 4 残基的—NH 基之间形成氢键来维系。 β -转角的结构比较特殊,其中第 2 个氨基酸残基常为脯氨酸,也可见甘氨酸、天冬氨酸、色氨酸和天冬酰胺。

4. 无规卷曲 无规卷曲为除上述 3 种比较规则的构象外,多肽链中的一些规则性不强的松散区段形成的构象。无规卷曲广泛存在于各种天然蛋白质中,对蛋白质分子的结构和功能具有重要作用。特异的蛋白质分子,其无规卷曲部分的构象也是特定的。

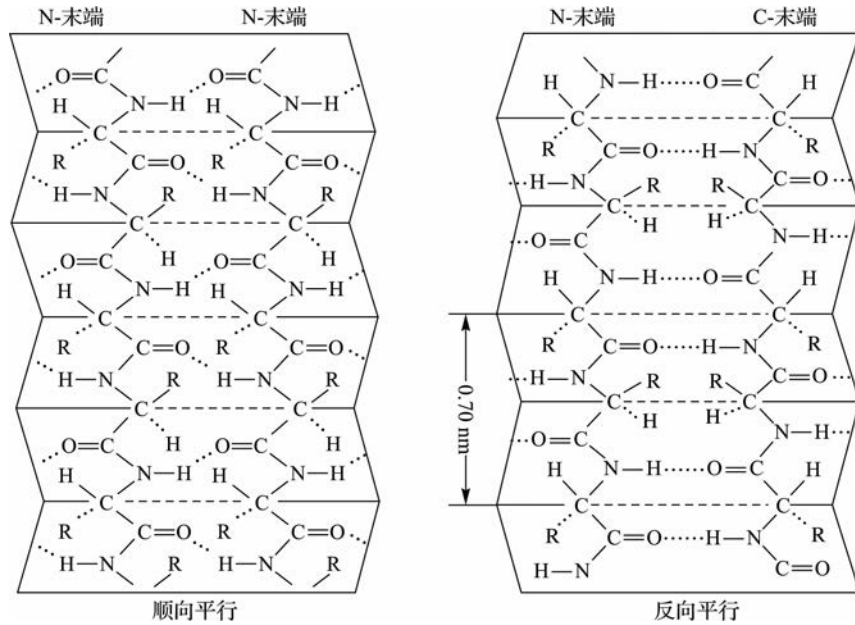


图 1-6 β -折叠

蛋白质的二级结构以一级结构为基础。若一段肽链的氨基酸残基的侧链适合形成 α -螺旋或 β -折叠,它就会出现相应的二级结构。此外,在许多蛋白质分子中存在的由两个或两个以上具有二级结构的肽段在空间上彼此靠近而形成有规则的二级结构组合称为超二级结构。这些超二级结构是形成蛋白质分子中特定空间构象和功能的重要组分,又被称为模体。常见的模体形式有: α -螺旋- β 转角(或环)- α -螺旋模体、链- β 转角-链模体、链- β 转角- α -螺旋- β 转角-链模体。

(二) 蛋白质的三级结构

蛋白质的三级结构是指整条多肽链中全部氨基酸残基的相对空间排布,即整条多肽链主链和侧链中所有原子的三维空间排布。蛋白质的三级结构是在二级结构的基础上进一步折叠、盘曲、缠绕而形成的空间结构。蛋白质三级结构的维系主要依靠侧链基团相互作用产生的疏水键、氢键、盐键(离子键)、范德瓦耳斯力(van der Waals force)和二硫键等次级键(图 1-7)。其中,疏水键是维系蛋白质三级结构最主要的作用力。

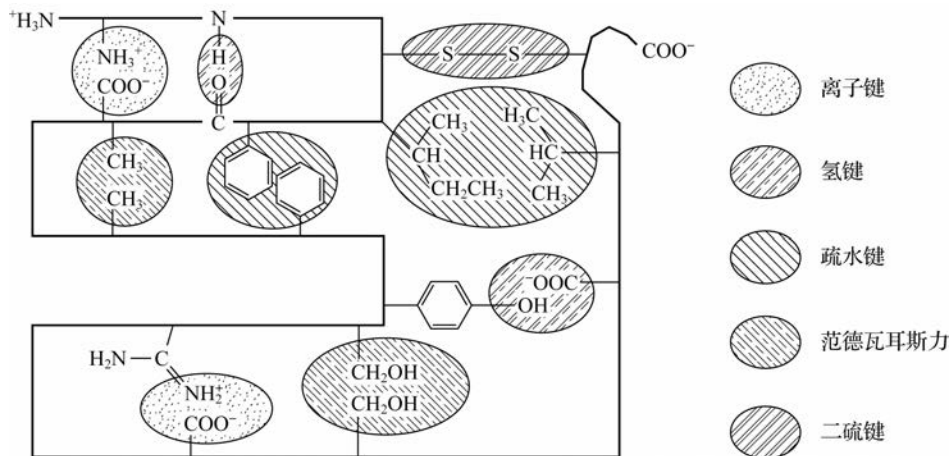


图 1-7 维系蛋白质三级结构的次级键

多肽链进一步盘曲和折叠,可形成球状、纤维状、椭圆状和棒状的分子构象,同时部分在一级结构上相距较远的R侧链在空间上相互靠近,形成具有特殊生物学功能的区域。多肽链中氨基酸残基的侧链可分为亲水性的极性侧链和疏水性的非极性侧链。球状蛋白质的折叠大多把多肽链的疏水性侧链或疏水性基团埋藏在分子的内部。

在三级结构的形成过程中,肽链中某些局部的几个二级结构可汇成口袋状或洞穴状。例如,肌红蛋白是含有1个血红素辅基和153个氨基酸残基的单一肽链蛋白质(图1-8),其分子中 α -螺旋约占75%,有8个 α -螺旋区,每个 α -螺旋区含7~24个氨基酸残基,分别称为A、B、C……G及H肽段。每两个螺旋区之间有一段无规卷曲肽段,处于转角处的氨基酸残基常为脯氨酸、色氨酸、酪氨酸和异亮氨酸等。其多肽链分子因侧链的相互作用而形成球状分子。其中,氨基酸残基上的疏水侧链大都在分子内部,形成疏水的“洞穴”,可容纳一个含有 Fe^{2+} 的血红素,具有结合并储存氧的功能;亲水侧链多位于分子表面,因此其水溶性较好。

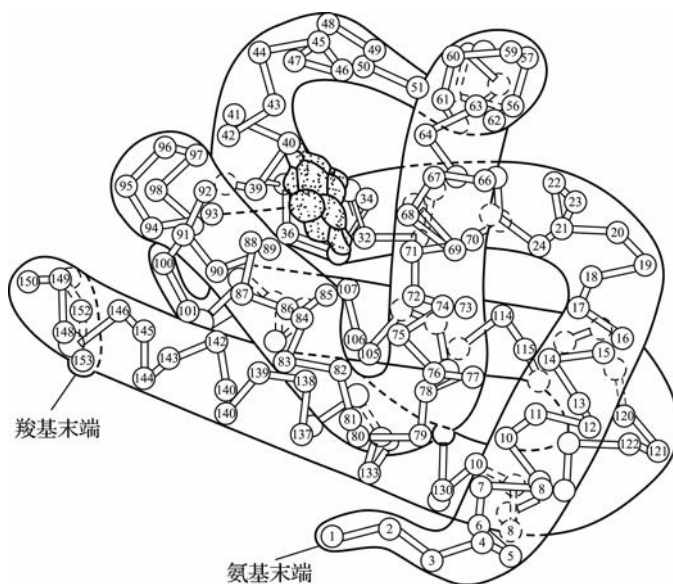


图 1-8 肌红蛋白的三级结构

部分分子量较大的蛋白质常可折叠形成多个结构较为紧密且稳定,并具有特定功能的区域,称为结构域(structural domain)。结构域可看作球状蛋白质的独立折叠单位,其有较为独立的三维空间结构。大多数结构域含有序列上连续的100~200个氨基酸残基,若用限制性蛋白酶水解,含多个结构域的蛋白质常分解出独立的结构域,而各结构域的构象可以基本不改变,并保持其功能。超二级结构则不具备这种特点。

不同蛋白质氨基酸的组成和排列顺序的不同直接决定了其三级结构的不同。仅由一条多肽链组成的蛋白质只要形成三级结构,就可以具有相应的生物学功能和活性,其三级结构是该蛋白质的最高级结构。大多数蛋白质都是只由一条多肽链组成的,其三级结构一旦被破坏,就会丧失生物学功能和活性。

蛋白质的多肽链需在分子伴侣(chaperone)的作用下折叠成正确的空间构象。分子伴侣是能够可逆地与未段折叠的疏水部分结合并随后松开,引导肽链正确折叠的存在于细胞内的一类蛋白质,对蛋白质二硫键的正确形成也有重要作用。分子伴侣可通过提供一个保护环境加速蛋白质折叠成天然构象或形成四级结构,能够引导其他蛋白质的正确装配,但本身不参与蛋白质功能结构的组成。分子伴侣可逆地与未折叠肽段的疏水部分结合并随后松开,如此重复可防止发生错误的聚集,使肽链正确

折叠。分子伴侣也可与错误聚集的肽段结合,使之解聚后再诱导其正确折叠。

(三) 蛋白质的四级结构

人体内有些蛋白质分子由两条或两条以上具有独立三级结构的多肽链通过非共价键相连聚合而成,并具有特定的空间排布和相互作用,称为蛋白质的四级结构。这些蛋白质分子中每一条具有独立

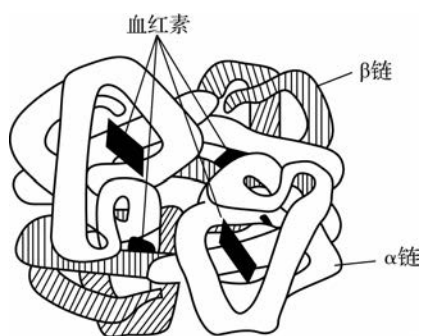


图 1-9 血红蛋白的四级结构

三级结构的多肽链称为一个亚基(subunit)。各亚基在独立存在时无活性,只有共同存在并呈现特定的三维空间排布时才具有生物学功能。具有四级结构的蛋白质,其各亚基之间主要的结合力是氢键和离子键。组成蛋白质四级结构的亚基的结构可以相同,也可以不同。两个相同亚基组成的蛋白质四级结构称为同二聚体(homodimer);两个不同亚基组成的蛋白质四级结构称为异二聚体(heterodimers)。例如,红细胞内的血红蛋白由 4 个亚基聚合而成(图 1-9),即含两个 α 亚基和两个 β 亚基。在一定条件下,这种蛋白质分子可以解聚成单个亚基,亚基在聚合或解聚时对某些蛋白质的活性具有调节作用。

蛋白质各级结构的对比如表 1-2 所示。蛋白质各级结构的关系如图 1-10 所示。

表 1-2 蛋白质各级结构的对比

各级结构	构象特点	表现形式	主要作用力
一级结构	氨基酸的排列顺序	链式基本结构	肽键
二级结构	主链原子局部空间排列	α-螺旋、β-折叠	氢键
三级结构	所有原子的空间排列	一条链进一步盘曲	疏水键
四级结构	各亚基间的空间排列	亚基聚合	氢键、离子键

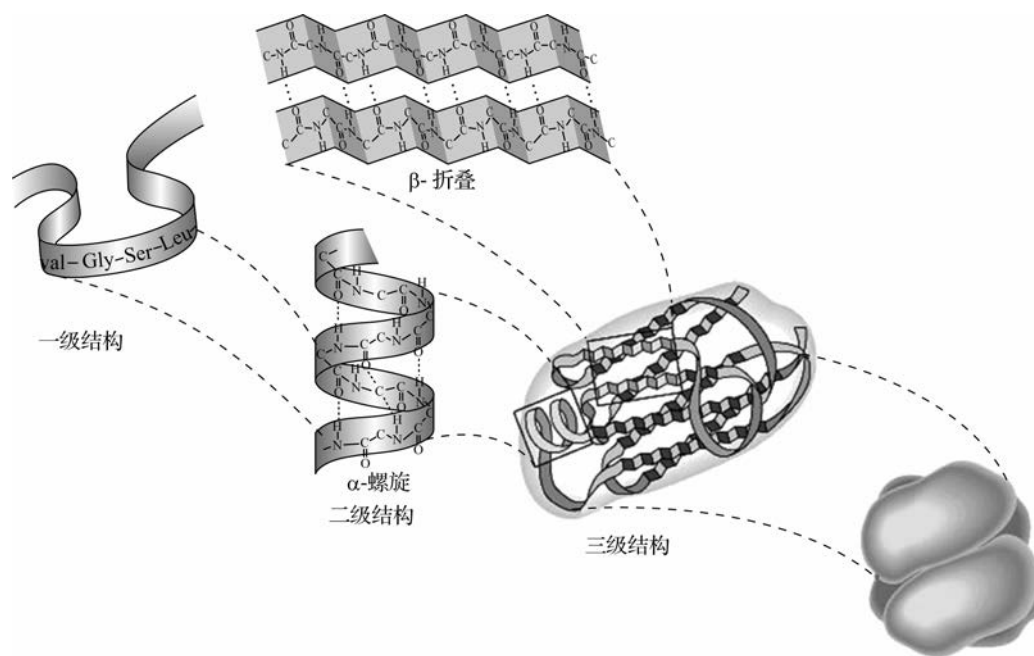


图 1-10 蛋白质各级结构的关系

第四节 蛋白质结构与功能的关系

人体中的蛋白质都具有特定的结构,因而能发挥特异的生物学功能,蛋白质的分子结构与功能有密切的联系。进一步研究发现,功能不同的蛋白质的氨基酸序列一定不同,已经阐明的数千种遗传病都存在蛋白质一级结构异常,不同物种具有相似功能的蛋白质的一级结构和构象也相似。因此,蛋白质分子的一级结构是形成空间结构的物质基础,而蛋白质的生物学功能又受其特定空间结构的影响。

一、蛋白质一级结构与功能的关系

(一) 蛋白质的一级结构是空间结构和生物学功能的基础

不同的多肽和蛋白质具有不同的生物学功能,其本质是它们的一级结构中氨基酸残基的组成和排列顺序不同。蛋白质的一级结构决定了蛋白质的空间结构和生物学功能。例如,升压素与缩宫素都是由垂体分泌的九肽激素,它们分子之间的差异仅在于两个氨基酸残基不同,但两者的生理功能却有根本的区别。升压素能促进血管收缩、升高血压及促进肾小管对水的重吸收,具有抗利尿作用;而缩宫素则能刺激平滑肌,引起子宫收缩,具有催产功能。

核糖核酸酶 A 含有 124 个氨基酸残基,是由两条多肽链组成的蛋白质。当使用尿素或 β -巯基乙醇处理该酶的溶液时,相应的次级键和二硫键分别被破坏,从而导致该酶的空间结构(二级结构、三级结构)改变,其肽键和一级结构保持不变,但无活性;当使用透析超滤等方法除去尿素或 β -巯基乙醇后,该酶在一级结构的基础上循特定的氨基酸顺序恢复其天然空间构象,酶的活性也完全恢复(图 1-11)。由此可见,一级结构是蛋白质空间结构和生物学功能的基础。

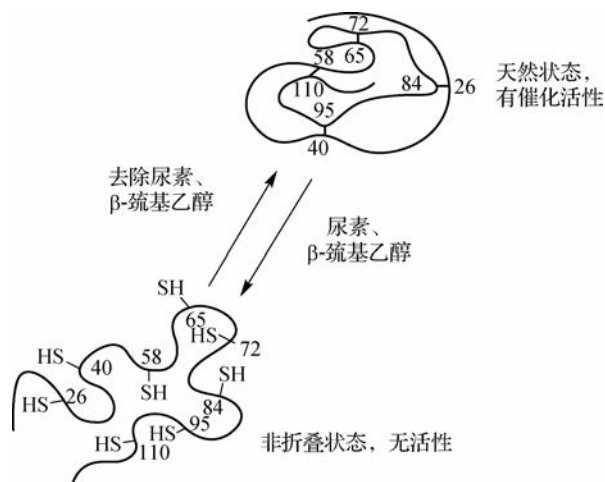


图 1-11 核糖核酸酶 A 一级结构、空间结构与生物学功能的关系

(二) 蛋白质的一级结构相似,其空间结构和功能也相似

蛋白质特定的构象和功能是由其一级结构所决定的。有研究表明,不同蛋白质的一级结构相似,则具有相似的空间结构和功能。一级结构中部分氨基酸残基直接参与构成蛋白质的功能活性区,在蛋白质的空间结构中处于关键位置。若不同蛋白质关键部位的氨基酸序列相似,则其功能也相似。例如,由垂体前叶分泌的促肾上腺皮质激素(ACTH)和促黑激素(MSH)的部分关键氨基酸残基的排

列顺序相同,所以它们有相同的功能。又如,来源于不同种类动物的胰岛素的一级结构不完全相同,但其关键氨基酸总数和排列顺序却相同,因而具有相同的功能(表 1-3)。

表 1-3 哺乳动物胰岛素 A 链氨基酸序列的比较

胰岛素种类	氨基酸残基序号			
	A5	A6	A10	B30
人胰岛素	Thr	Ser	Ile	Thr
猪胰岛素	Thr	Ser	Ile	Ala
狗胰岛素	Thr	Ser	Ile	Ala
兔胰岛素	Thr	Gly	Ile	Ser
牛胰岛素	Ala	Gly	Val	Ala
羊胰岛素	Ala	Ser	Val	Ala
马胰岛素	Thr	Ser	Ile	Ala

(三) 蛋白质一级结构发生改变可引起疾病

基因突变可导致蛋白质的一级结构发生改变,使蛋白质的空间结构改变、生物学功能降低(或丧失),进而可能引起生理功能的改变而产生疾病。这种由遗传物质突变引起分子水平上的蛋白质差异而导致的疾病称为分子病。有研究表明,大部分遗传病都与正常蛋白质分子结构的改变有关。蛋白质分子中某些发挥关键作用的氨基酸缺失或被替代,有时仅仅一个氨基酸异常,都会导致蛋白质的空间结构和功能发生异常。例如,镰刀状红细胞贫血(sickle cell anemia)患者发生基因突变,正常血红蛋白分子中 β 链的第6位谷氨酸被缬氨酸取代,使分子之间容易黏合、聚集,导致红细胞形态改变,从原来正常的双凹圆盘状变为镰刀状,极易破裂且携氧功能下降。

但是,蛋白质一级结构的改变未必导致其功能改变。实际上,人体20%~30%的蛋白质具有多态性(polymorphism),即在不同个体间存在一级结构差异,但因为这种差异发生在可变残基上,故许多差异对蛋白质的功能基本没有影响或者影响很小。

二、蛋白质空间结构与功能的关系

(一) 蛋白质特定的空间结构是蛋白质生物学功能的基础

蛋白质的空间结构与蛋白质特定的生物学功能联系密切。蛋白质的空间结构是其生物学功能的基础。若蛋白质的空间结构被破坏,即使一级结构没有改变,其生物学功能也会丧失,如蛋白质的变性。蛋白质的空间结构相似,其生物学功能也可能相似。例如,肌红蛋白和血红蛋白都是含有血红素辅基的蛋白质,又有X射线衍射分析结果证明血红蛋白中各亚基的三级结构与肌红蛋白的三级结构极为相似,故两者都具有携带氧的功能。在正常人体内,许多蛋白质往往存在多种天然构象。在一定条件下,这些构象可以进行相互转换,但只有一定的构象才能具有正常的生物学功能。因此,临床常可通过改变构象来调节蛋白质(如酶)的活性,从而调控相应的生理功能,影响人体的物质代谢。

血红蛋白是含有4个亚基、具有别构效应的蛋白质,其功能是运输氧和二氧化碳。血红蛋白具有紧密型(T型)和松弛型(R型)两种天然构象,两者能够相互转换。T型血红蛋白的空间结构较为紧密,对 O_2 的亲合力小,不易结合 O_2 ;R型血红蛋白的空间结构相对松弛,与 O_2 的亲合力大,易于结合 O_2 。在肺部毛细血管内,氧分压较高,T型血红蛋白分子中第1个亚基与 O_2 结合后即引起血红蛋白的构象发生改变,进而使其余3个亚基依次与 O_2 结合,血红蛋白的构象由T型转变成R型。氧合血红蛋白随红细胞在血液循环中流经全身组织时,毛细血管中的氧分压较低,R型血红蛋白又转变为T型血

蛋白,释放出 O_2 。血红蛋白通过 T 型和 R 型两种构象的相互转换完成对 O_2 的运输(图 1-12)。

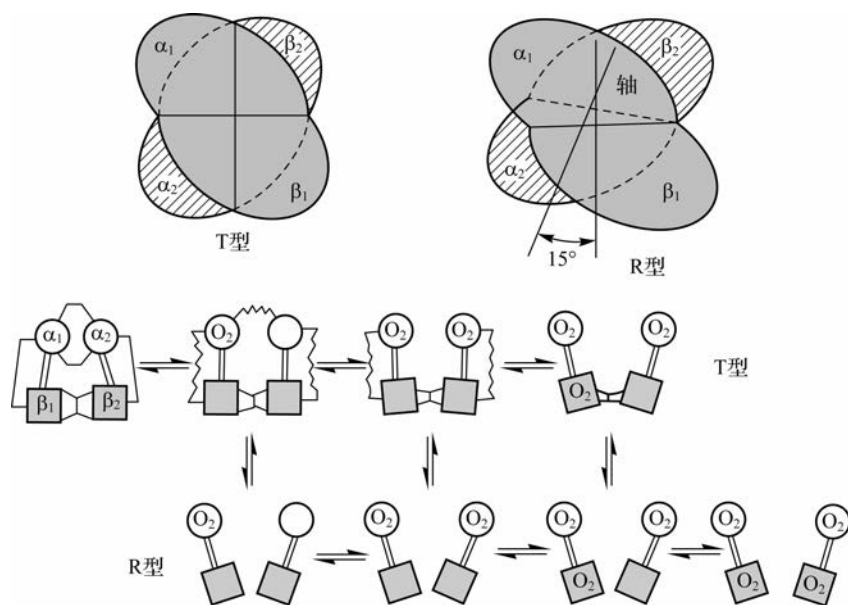


图 1-12 血红蛋白 T 型与 R 型构象的转换

(二) 蛋白质空间结构的改变可致病

人体内蛋白质多肽链的正确折叠对其空间结构的形成和功能的发挥有决定性作用。近年来的研究发现,蛋白质的一级结构维持正常,但空间结构发生错误改变,就会对其生物学功能产生严重的影响,进而导致重大疾病的发生。临床上通常把这一类疾病称为蛋白质构象病。蛋白质构象病包括人纹状体脊髓变性病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、疯牛病等。

知识链接

疯牛病

疯牛病是由朊病毒蛋白(prion protein, PrP)引起的一组可发生于人和动物的神经退行性病变所致疾病。正常人和动物体内朊病毒蛋白的二级结构富含 α -螺旋,对蛋白酶敏感、水溶性强,称为 PrP^c。大部分 PrP^c 在某种未知蛋白质的作用下可转变成成为 β -折叠的 PrP^{sc},尽管 PrP^c 和 PrP^{sc} 两者的一级结构完全相同,但其空间结构不同,因而生物学功能有显著差异。PrP^{sc} 对蛋白酶不敏感,水溶性差,且对热稳定,最终容易形成淀粉样聚集沉淀从而致病。

有些蛋白质在错误折叠后相互聚集,常形成抗蛋白水解酶的淀粉样纤维沉淀,产生毒性而致病,表现为蛋白质淀粉样纤维沉淀的病理改变。

第五节 蛋白质的分类

蛋白质结构复杂,种类繁多,分类方法较多。通常根据蛋白质所含氨基酸的数量与种类、蛋白质的组成、蛋白质的分子形状和蛋白质的功能进行分类。

一、按蛋白质所含氨基酸的数量与种类分类

食物蛋白质的营养价值取决于其所含氨基酸的种类和数量,所以从营养方面尚可根据食物蛋白质的氨基酸组成将其分为完全蛋白质、半完全蛋白质和不完全蛋白质 3 类。

(一) 完全蛋白质

完全蛋白质所含必需氨基酸种类齐全、数量充足、比例适当,不但能维持成人的健康,还能促进儿童的生长发育,如乳类中的酪蛋白、乳白蛋白,蛋类中的卵白蛋白、卵磷蛋白,肉类中的白蛋白、肌蛋白,大豆中的大豆蛋白,小麦中的麦谷蛋白,玉米中的谷蛋白等。

(二) 半完全蛋白质

半完全蛋白质所含必需氨基酸种类齐全,但有的氨基酸数量不足,比例不适当,可以维持生命,但不能促进生长发育,如小麦中的麦胶蛋白等。

(三) 不完全蛋白质

不完全蛋白质所含必需氨基酸种类不全,既不能维持生命,又不能促进生长发育,如玉米中的玉米胶蛋白、动物结缔组织和肉皮中的胶质蛋白、豌豆中的豆球蛋白等。

二、按蛋白质的组成分类

根据蛋白质分子的基本组成特点,蛋白质可分为两类:单纯蛋白质和结合蛋白质(表 1-4)。

表 1-4 蛋白质按其组成分类

类 别	辅 基	主要示例
单纯蛋白质		清蛋白、球蛋白、精蛋白、组蛋白
	糖蛋白	黏蛋白、血型糖蛋白、免疫球蛋白
	核蛋白	病毒核蛋白、染色体核蛋白
结合蛋白质	脂蛋白	乳糜微粒、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白
	磷蛋白	酪蛋白、卵黄磷蛋白
	色蛋白	血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素
	金属蛋白	铁蛋白、铜蓝蛋白

(一) 单纯蛋白质

在分子组成中,仅含有氨基酸而不含其他物质的蛋白质称为单纯蛋白质。自然界中的清蛋白、球蛋白、组蛋白、精蛋白等许多蛋白质均属于单纯蛋白质。

(二) 结合蛋白质

结合蛋白质由蛋白质部分和非蛋白质部分结合而成,非蛋白质部分又被称为结合蛋白质的辅基。结合蛋白质根据辅基的不同可分为糖蛋白、核蛋白、脂蛋白、磷蛋白、金属蛋白及色蛋白等。

三、按蛋白质的分子形状分类

根据分子形状的不同,蛋白质可分为球状蛋白质和纤维状蛋白质两大类。

(一) 球状蛋白质

球状蛋白质分子长轴与短轴的比值小于 10,近似于球状或椭球状,多数具有可溶性。生物体中的大多数蛋白质属于球状蛋白质,通常具有重要的生理活性,如胰岛素、血红蛋白、酶、免疫球蛋白及

胞液中溶解的蛋白质。

(二) 纤维状蛋白质

纤维状蛋白质分子长轴与短轴的比值一般大于 10,呈长纤维状,且大多难溶于水。这类分子大多由几条肽链绞合成麻花状的长纤维,富有韧性,具有支持和保护作用,如毛发、指甲中的角蛋白,皮肤、骨、牙和结缔组织中的胶原蛋白和弹性蛋白等。

此外,还可见膜蛋白质,这类蛋白质一般折叠成近球形,插入生物膜内,也有一些通过非共价键或共价键结合在生物膜表面。生物膜的多数功能是通过膜蛋白质实现的。

四、按蛋白质的功能分类

根据在机体中发挥的作用的不同,蛋白质可分为功能蛋白质和结构蛋白质两大类。例如,酶、激素、运输和储存物质的蛋白质、免疫球蛋白等属于功能蛋白质,角蛋白、胶原蛋白、弹性蛋白等属于结构蛋白质。

第六节 蛋白质的理化性质

人体中的蛋白质是由许多氨基酸构成的生物大分子,氨基酸是蛋白质的基本组成单位。因此,氨基酸的理化性质与蛋白质的理化性质有密切的联系,两者在两性电离、等电点、紫外吸收性质及呈色反应方面相同;但蛋白质是高分子化合物,具有氨基酸没有的特殊理化性质。蛋白质的理化性质既是分析和研究蛋白质的基础,又是诊断和治疗疾病的基础。

一、蛋白质的两性电离与等电点

蛋白质分子中的多肽链含有两个末端,一端是有可解离出质子的 α -羧基,另一端是能够结合质子的 α -氨基。除此之外,氨基酸残基侧链中的某些基团,如谷氨酸、天冬氨酸残基中的 γ -羧基和 β -羧基,赖氨酸残基中的 ϵ -氨基、精氨酸残基中的胍基和组氨酸残基中的咪唑基,在特定 pH 的溶液中都解离成带负电荷或正电荷的基团。因此,蛋白质具有两性电离的性质,为两性电解质。

在不同 pH 的溶液中,蛋白质可带正电荷或负电荷。当蛋白质在具有某一 pH 的溶液中带有等量的正电荷和负电荷时,净电荷为零,成为兼性离子,那么此时该溶液的 pH 即该蛋白质的等电点。当溶液 pH 小于等电点时,蛋白质分子带正电荷;当溶液 pH 大于等电点时,蛋白质分子带负电荷(图 1-13)。等电点是蛋白质的特征性常数,不同蛋白质的等电点不同。含碱性氨基酸较多的蛋白质,如组蛋白和精蛋白,其等电点往往偏碱;含酸性氨基酸较多的蛋白质,如酪蛋白、胃蛋白酶等,其等电点往往偏酸。人体内蛋白质的等电点都不相同,但大多数接近 pH 5。通常人体血浆中蛋白质的等电点大多在 pH 5~7,而血浆 pH 正常值是 7.35~7.45,故血浆中的蛋白质均带负电荷,表现为阴离子。

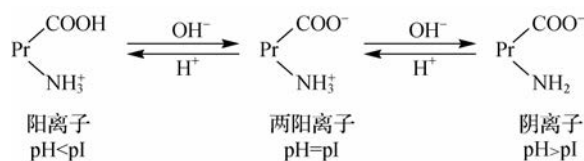


图 1-13 蛋白质的两性电离

电泳(electrophoresis)是指带电颗粒在电场中向电性相反的电极移动的现象。由于各种蛋白质的一级结构不同,所含氨基酸残基上酸性和碱性基团的数目及解离程度不同,等电点不同,因此在同一 pH 缓冲溶液中,各蛋白质所带电荷的性质和数量不同,不同蛋白质的分子量和形状也不相同,因而它们在同一电场中移动的方向和速度均不同。通常带电荷多、分子量小的蛋白质分子的电泳速度较快;反之,则电泳速度慢。利用这一性质即可以对蛋白质进行有效的分离和纯化。电泳技术是临床检验和实验研究常用的技术手段,如临床上普遍利用该技术做血清蛋白电泳、尿蛋白电泳及同工酶的鉴定,以帮助诊断疾病和判断预后。

二、蛋白质的高分子性质

蛋白质是高分子化合物,具有小分子化合物没有的特性。

(一) 蛋白质的胶体性质

有研究表明,蛋白质的分子量通常为 1 万~100 万,蛋白质(球状)的分子颗粒直径一般为 1~100 nm,属于胶体范围,因此蛋白质具有胶体性质。蛋白质溶液是一种稳定的亲水胶体溶液,具有不能透过半透膜、扩散系数小、黏度大等特点。

蛋白质分子颗粒表面有许多亲水极性基团(如氨基、羧基、羟基、巯基、酰胺基等),能与水分子形成一层水化膜,使蛋白质分子颗粒分隔开来。此外,在一定 pH 的溶液中,同种蛋白质都可解离并带有同种电荷(电荷层),同极相斥使颗粒均匀分散,具有稳定胶体的作用,防止其在溶液中相互聚集和沉淀析出。因此,维持蛋白质胶体溶液稳定的两个因素是水化膜和同种电荷层。如果去除上述两种稳定蛋白质胶体溶液的因素,则蛋白质颗粒将变得不稳定,极易从溶液中析出(图 1-14)。

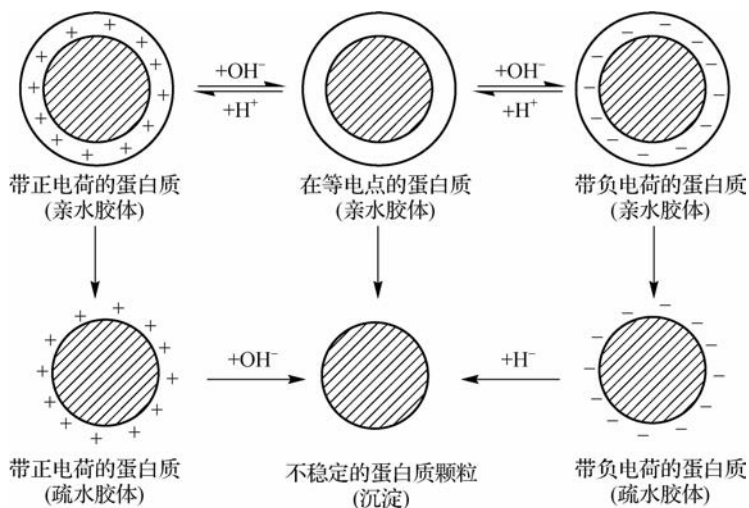


图 1-14 蛋白质的稳定因素与沉淀

蛋白质的分子颗粒大,不能透过半透膜。半透膜是具有超小微孔的膜,通常只能使分子量小于 10^4 kD 的颗粒分子透过。利用蛋白质不能透过半透膜的特性,可将含有小分子杂质的蛋白质溶液放入半透膜袋内,然后将半透膜袋放于蒸馏水中或缓冲液中,小分子物质能够从袋内转移至袋外水中,而大分子的蛋白质仍留在袋内,使蛋白质得以纯化。这种用半透膜袋来分离纯化蛋白质的方法称为透析。人体中的细胞膜、线粒体膜、毛细血管壁都具有半透膜的性质,它们能使各种蛋白质分别存在于细胞内、外的不同部位,对维持细胞内、外的水和电解质平衡及物质代谢调节都有非常重要的作用。在临床上,透析是分离纯化蛋白质的常用方法。

（二）蛋白质的沉降

蛋白质溶液中的胶体颗粒较大,有在重力的作用下沉降的趋势,但水分子对蛋白质颗粒的不断碰撞使之产生布朗运动,足以抵消沉降趋势,使蛋白质溶液维持均相状态。然而,如果应用超速离心技术制造重力场,增加其相对重力,则蛋白质颗粒就会克服布朗运动,沿着相对重力场的方向沉降,其沉降速度(sedimentation velocity)与蛋白质的分子量及分子形状有关。对特定的蛋白质颗粒,其沉降速度与离心加速度之比为一常数,该常数可用沉降系数(sedimentation coefficient, s)表示。因为沉降系数很小,所以规定用1S作为单位:1S= 1×10^{-13} s(秒)。

蛋白质的相对分子质量越大,颗粒密度越大,其沉降系数也越大。因此,超速离心法也可用于蛋白质的分离纯化以及相对分子量大小的测定。对超大分子的组装体常用沉降系数命名,如原核生物核蛋白体的大亚基和小亚基分别用50S和30S表示。

三、蛋白质的变性与沉淀

（一）蛋白质的变性

1. 蛋白质变性的概念 在某些物理或化学因素的作用下,蛋白质的正常空间结构被破坏,并进一步导致蛋白质的理化性质改变和生物学活性丧失,这种现象称为蛋白质的变性(protein denaturation)。一般认为,变性的实质是蛋白质的空间结构被破坏,次级键和部分二硫键断裂,而并不涉及蛋白质一级结构中氨基酸残基顺序的改变,不破坏肽键。

导致蛋白质变性的因素有很多,常见的物理因素主要包括高温、高压、剧烈振荡、超声波、紫外线和X射线等,化学因素主要包括强酸、强碱、尿素、重金属盐、生物碱试剂和有机溶剂等。

2. 变性蛋白质的特征 蛋白质变性以后,其空间结构改变,多肽链的疏水侧链基团暴露在外,多肽链相互聚集黏附。这些都会导致蛋白质的理化性质和生物学活性改变,具体表现为生物学活性丧失(酶的催化功能消失、激素失活、蛋白质的免疫学功能改变等)、溶解度降低、黏度增加、结晶能力下降、容易被蛋白酶水解消化。

3. 蛋白质变性的应用 临床上常采用高温、高压、乙醇、紫外线照射等方法进行灭菌和消毒,这些方法能使细菌和病毒中的蛋白质变性失活;而在生产、储存和运输具有生物活性的蛋白质(如血清、疫苗、抗体、激素等)时,则往往采用低温保存的方法,避免这些蛋白质变性失活,从而保持其有效活性。

【课堂讨论】

为什么进行临床护理工作时要消毒、灭菌? 具体可采用哪些方法?

如果蛋白质在某些因素的作用下发生变性,但时间相对比较短暂,程度比较轻,则在除去这些导致变性的因素后,蛋白质能够恢复原有的空间结构和生物学活性,这种现象称为蛋白质的复性(protein renaturation)。例如,尿素和 β -巯基乙醇能引起核糖核酸酶变性,迅速除去这两个因素后,核糖核酸酶又可恢复其空间结构和催化活性。但大多数蛋白质变性后,其空间结构和生物学活性改变不能恢复,称为不可逆变性。

4. 蛋白质变性后的凝固 在强酸和强碱的作用下,蛋白质分子发生变性后仍然能够溶于强酸或强碱溶液中。若将pH调至该变性蛋白质的等电点,则变性蛋白质可迅速互相凝聚成絮状不溶物,此絮状物依然可溶于强酸或强碱中。若进一步对此絮状不溶物加热,则可使其变成比较坚固的凝块,此凝块不再溶于强酸或强碱,这种现象称为蛋白质的凝固作用(protein coagulation)。凝固的本质是蛋白质变性进一步发展的不可逆结果。

（二）蛋白质的沉淀

蛋白质分子相互聚集,从溶液中以固体形式析出现象称为蛋白质的沉淀。在通常情况下,破坏蛋白质分子的水化膜和中和蛋白质所带的电荷,就会引起蛋白质的沉淀。常用的沉淀蛋白质的方法有以下几种。

1. 盐析法 在蛋白质溶液中加入大量中性盐(如硫酸铵、硫酸钠、氯化钠等),高浓度盐溶液电离产生的不同离子中和了蛋白质颗粒表面的电荷,也破坏了蛋白质颗粒表面的水化膜等稳定因素,使蛋白质从水溶液中沉淀出来的现象称为盐析(salting-out)。通常盐析法所得蛋白质虽然沉淀,但不发生变性,用透析去除中性盐后加水稀释可使蛋白质恢复活性。因此,沉淀的蛋白质不一定变性。盐析时,若把溶液的 pH 调节至该蛋白质的等电点,则沉淀效果更好。不同种类的蛋白质所带电荷量不同、电离程度不同,因此,在盐析时通过加入不同浓度的中性盐可使蛋白质溶液中不同的蛋白质分子分别沉淀析出,这种方法称为分段盐析法。临床检验中常用此法来分离和纯化蛋白质。

2. 重金属盐沉淀法 在正常情况下,人体的 pH 约为 7.4,大多数蛋白质的 pI 约为 5.0, $\text{pH} > \text{pI}$,此时蛋白质带有负电荷,易与带正电荷的重金属盐离子(如汞、铅、铜、锌等)结合生成不溶性盐而沉淀。在使用重金属盐沉淀法时,应保持溶液的 pH 大于该蛋白质的 pI,从而使蛋白质能与金属离子结合沉淀。重金属盐沉淀的蛋白质一般容易发生变性。

临床上在解救误服重金属盐中毒的患者时常用蛋白质溶液(蛋清或牛奶),其原理是让进入消化道的重金属离子尽可能地与患者服入的蛋白质结合而沉淀,阻止重金属离子与人体内重要组织的蛋白质结合沉淀。然后,再采用洗胃或催吐的方法使重金属离子与蛋白质形成的不溶性盐从胃内排出体外,也可用导泻药使毒物经肠道排出。

3. 有机溶剂沉淀法 乙醇、甲醇、丙酮等有机溶剂具有极强的脱水作用,可强烈破坏蛋白质分子颗粒的水化膜,因此,能使蛋白质颗粒不稳定沉淀。假如把溶液的 pH 调节到该蛋白质的等电点,再加入该类有机溶剂,则沉淀更易迅速发生。在室温条件下,有机溶剂沉淀获得的蛋白质往往会发生变性。若在低温条件下进行沉淀,特别是使用丙酮或乙醇沉淀蛋白质时,其反应时间短暂,蛋白质往来不及变性,因此可保留蛋白质原有的活性而不发生变性。与盐析沉淀法相比,此法不需要透析去盐,可方便、迅速地获取不变性的蛋白质。正是利用这个特点,临床上常用有机溶剂在低温条件下分离和制备各种血浆蛋白。

4. 某些酸类沉淀法 蛋白质可与钨酸、苦味酸、鞣酸、三氯醋酸、磺基水杨酸等发生沉淀反应。其主要机制是当溶液的 pH 小于某些蛋白质的等电点时,蛋白质颗粒带上正电荷,而这些酸类化合物的酸根离子带有负电荷,两者相互结合生成不溶性的蛋白盐而沉淀析出。临床生化检验中常将钨酸、三氯醋酸作为蛋白沉淀剂,用以制备无蛋白血滤液;用苦味酸、磺基水杨酸等检验尿中的蛋白质。

蛋白质的变性、沉淀与凝固既有联系又有区别。蛋白质变性后易于沉淀,但并不一定都发生沉淀,如蛋白质在强酸或强碱溶液中变性而依然溶解在溶液中,不发生沉淀;沉淀的蛋白质易发生变性,但并不都发生变性,如盐析;凝固的蛋白质必定发生变性并出现沉淀。

四、蛋白质的紫外吸收特征

单纯蛋白质本身不吸收可见光,是无色的。一些缀合蛋白质的辅基能吸收可见光,所以呈现不同的颜色,如血红素使血红蛋白呈红色。

蛋白质可因以下两个因素而吸收紫外线:一是肽键结构吸收波长在 220 nm 以下的紫外线;二是蛋白质中的酪氨酸残基及色氨酸残基含有共轭双键,具有吸收紫外线的的能力,其特征性吸收峰在波长 280 nm 处,在此波长范围内,蛋白质的吸光度与其浓度成正比,利用此特性可以对蛋白质的含量进行测定。这种方法的优点为省时,仅需几分钟即可完成;无须耗费试剂,不破坏样品蛋白质,检测完后仍

可利用;缺点是不同蛋白质的酪氨酸残基和色氨酸残基的数量不同,如果同一种蛋白质中不含酪氨酸残基和色氨酸残基,则此法不能检测出。此法适用于粗提取或粗分离的蛋白质检测。

五、蛋白质的呈色反应

蛋白质分子中的肽键及氨基酸残基上的各种特殊基团可以和相关显色试剂发生特定的颜色反应,这些特定的颜色反应常被用于蛋白质的定性和定量分析。

(一) 双缩脲反应

在碱性条件下,蛋白质分子和多肽中的肽键与硫酸铜共热反应呈现紫色或紫红色的现象称为双缩脲反应(biuret reaction)。氨基酸无此呈色反应。当蛋白质溶液中蛋白质的水解程度增大、氨基酸浓度升高时,双缩脲反应呈现颜色的深度会逐渐下降。因此,双缩脲反应可用于鉴定蛋白质的水解程度和蛋白质的定性分析。

(二) 酚试剂反应

大多数蛋白质分子中含有一定量的酪氨酸残基,其中的酚基在碱性条件下与酚试剂的磷钼酸及磷钨酸进行还原反应,生成蓝色化合物,根据颜色的深浅变化可作为蛋白质的定量测定的指标。酚试剂反应的灵敏度是双缩脲反应的100倍,是紫外分光光度法的10~20倍。临床上常用酚试剂反应测定样品中的微量蛋白质,如血清黏蛋白、脑脊液中的蛋白质等。

(三) 茚三酮反应

通常在pH为5~7的溶液中,蛋白质分子水解产生的游离氨基酸能与茚三酮水合物共热反应生成蓝紫色化合物。此化合物在波长为570 nm处有最大吸收峰,且吸光度与氨基酸的含量成正比。因此,茚三酮反应可用于蛋白质的定性和定量分析。

(四) 乙醛酸反应

蛋白质中通常都含有色氨酸残基,在蛋白质溶液中加入乙醛酸混匀后,缓缓加入浓硫酸,两溶液接触处可呈现紫红色环。血清球蛋白含色氨酸残基的量较为稳定,故临床生化检验可用乙醛酸反应来测定球蛋白的量。



【考点速记】

1. 蛋白质的等电点、高分子性质。
2. 蛋白质的变性、沉淀与凝固。
3. 蛋白质的紫外吸收特征、呈色反应。



【课后习题】

一、名词解释

蛋白质的等电点 蛋白质的一级结构 肽键 蛋白质的变性 蛋白质的沉淀

二、问答题

1. 简述氨基酸的结构通式、特点和分类。
2. 蛋白质的主要理化性质有哪些?
3. 举例说明蛋白质变性、沉淀和凝固的关系。

4. 简述导致蛋白质变性的主要因素。如何在蛋白质分离纯化过程中减少其变性机会？
5. 简述蛋白质一级结构、二级结构、三级结构、四级结构的定义及维持各结构的化学键和结构单位。
6. 蛋白质二级结构的主要形式有几种？各有何特点？哪些氨基酸残基影响蛋白质二级结构的形成？
7. 蛋白质的元素组成有何特点？如何检测含有三聚氰胺的牛奶中的蛋白质含量？
8. 举例说明蛋白质一级结构、空间结构与功能的关系。
9. 以疯牛病为例解释蛋白质构象改变引起疾病的机制。