

生物化学笔记

针对王镜岩等《生物化学》第三版

适合以王镜岩《生物化学》第三版为考研指导
教材的各高校的生物类考生备考



目 录

第一章	概 述	01
第二章	糖 类	06
第三章	脂 类	14
第四章	蛋 白 质 (注1)	21
第五章	酶 类 (注2)	38
第六章	核 酸 (注3)	48
第七章	维 生 素 (注4)	56
第八章	抗 生 素	60
第九章	激 素	63
第十章	代谢总论	68
第十一章	糖类代谢 (注5)	70
第十二章	生物氧化	78
第十三章	脂类代谢 (注6)	80
第十四章	蛋白质代谢 (注7)	85
第十五章	核苷酸的降解和核苷酸代谢	91
第十六章	DNA 的复制与修复 (注8)	93
第十七章	RNA 的合成与加工 (注9)	98
第十八章	蛋白质的合成与运转	101
第十九章	代谢调控	103
第二十章	生 物 膜 (补充部分)	108

注：

- (1) 对应生物化学课本上册第 3、4、5、6、7 章。
- (2) 对应生物化学课本上册第 8、9、10 章。
- (3) 对应生物化学课本上册第 12、13、14、15 章。
- (4) 对应生物化学课本上册第 11 章。
- (5) 对应生物化学课本下册第 22、23、25、26、27 章。
- (6) 对应生物化学课本下册第 28、29 章。
- (7) 对应生物化学课本下册第 30、31、32 章。
- (8) 对应生物化学课本下册第 34、35 章，
- (9) 对应生物化学课本下册第 36、37 章。
- * (10) 第二十章是应使用本笔记的同学要求而添加的，对应课本 18、21 章。

笔记概要：

本笔记来源于本人一些学长及自己整理的考研笔记，其中部分内容还来源于网上的一些资料，内容较为充实，适合以王镜岩《生物化学》第三版为考研参考教材的各高校的复习考研备考之用。

王镜岩《生物化学》第三版分上、下册，共计 40 章。上册为静态生物化学，要求记忆的知识点较多，下册为动态生物化学，初记忆的知识点外，更侧重于生命大分子在生命过程中的化学变化。

本笔记将可以归为一章的内容尽量归结为一章，以便于大家复习的条理性。具体归结方式见目录。

为了大家能够更舒服的阅读本笔记，我花了大量时间进行排版，希望大家能够喜欢。

本笔记中所插图片与笔记无关，只为观赏性。

本笔记在整理过程中参阅许多他人资料，版权归原作者所有。

第一章 概述

第一节 概述

一、生物分子是生物特有的有机化合物

生物分子泛指生物体特有的各类分子，它们都是有机物。典型的细胞含有一万到十万种生物分子，其中近半数是小分子，分子量一般在500以下。其余都是生物小分子的聚合物，分子量很大，一般在一万以上，有的高达1012，因而称为生物大分子。构成生物大分子的小分子单元，称为构件。氨基酸、核苷酸和单糖分别是组成蛋白质、核酸和多糖的构件。

二、生物分子具有复杂有序的结构

生物分子都有自己特有的结构。生物大分子的分子量大，构件种类多，数量大，排列顺序千变万化，因而其结构十分复杂。估计仅蛋白质就有1010-1012种。生物分子又是有序的，每种生物分子都有自己的结构特点，所有的生物分子都以一定的有序性(组织性)存在于生命体系中。

三、生物结构具有特殊的层次

生物用少数几种生物元素(C、H、O、N、S、P)构成小分子构件，如氨基酸、核苷酸、单糖等；再用简单的构件构成复杂的生物大分子；由生物大分子构成超分子集合体；进而形成细胞器，细胞，组织，器官，系统和生物体。生物的不同结构层次有着质的区别：低层次结构简单，没有种属专一性，结合力强；高层次结构复杂，有种属专一性，结合力弱。生物大分子是生命的物质基础，生命是生物大分子的存在形式。生物大分子的特殊运动体现着生命现象。

四、生物分子都行使专一的功能

每种生物分子都具有专一的生物功能。核酸能储存和携带遗传信息，酶能催化化学反应，糖能提供能量。任何生物分子的存在，都有其特殊的生物学意义。人们研究某种生物分子，就是为了了解和利用它的功能。

五、代谢是生物分子存在的条件

代谢不仅产生了生物分子，而且使生物分子以一定的有序性处于稳定的状态中，并不断得到自我更新。一旦代谢停止，稳定的生物分子体系就要向无序发展，在变化中解体，进入非生命世界。

六、生物分子体系有自我复制的能力

遗传物质DNA能自我复制，其他生物分子在DNA的直接或间接指导下合成。生物分子的复制合成，是生物体繁殖的基础。

七、生物分子能够人工合成和改造

生物分子是通过漫长的进化产生的。随着生命科学的发展，人们已能在体外人工合成各类生物分子，以合成和改造生物大分子为目标的生物技术方兴未艾。

第二节 生物元素

在已知的百余种元素中，生命过程所必需的有27种，称为生物元素。生物体所采用的构成自身的元素，是经过长期的选择确定的。生物元素都是在自然界丰度较高，容易得到，又能满足生命过程需要的元素。

一、主要生物元素都是轻元素

主要生物元素C、H、O、N占生物元素总量的95%以上，其原子序数均在8以内。它们和S、P、K、Na、Ca、Mg、Cl共11种元素，构成生物体全部质量的99%以上，称为常量元素，原子序数均在20以内。另外16种元素称为微量元素，包括B、F、Si、Se、As、I、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Sn、Mo，原子序数在53以内。

二、碳氢氧氮硫磷是生物分子的基本素材

(一)碳氢是生物分子的主体元素

碳原子既难得到电子，又难失去电子，最适于形成共价键。碳原子非凡的成键能力和它的四面体构型，使它可以自相结合，形成结构各异的生物分子骨架。碳原子又可通过共价键与其它元素结合，形成化学性质活泼的官能团。

氢原子能以稳定的共价键于碳原子结合，构成生物分子的骨架。生物分子的某些氢原子被称为还原能力，它们被氧化时可放出能量。生物分子含氢量的多少(以H/C表示)与它们的供能价值直接相关。氢原子还参

与许多官能团的构成。与电负性强的氧氮等原子结合的氢原子还参与氢键的构成。氢键是维持生物大分子的高级结构的重要作用力。

(二) 氧氮硫磷构成官能团

它们是除碳以外仅有的能形成多价共价键的元素，可形成各种官能团和杂环结构，对决定生物分子的性质和功能具有重要意义。

此外，硫磷还与能量交换直接相关。生物体内重要的能量转换反应，常与硫磷的某些化学键的形成及断裂有关。一些高能分子中的磷酸苷键和硫酸酯键是高能键。

三、无机生物元素

(一)、利用过渡元素的配位能力

过渡元素具有空轨道，能与具有孤对电子的原子以配位键结合。不同过渡元素有不同的配位数，可形成各种配位结构，如三角形，四面体，六面体等。过渡元素的络和效应在形成并稳定生物分子的构象中，具有特别重要的意义。

过渡元素对电子的吸引作用，还可导致配体分子的共价键发生极化，这对酶的催化很有用。已发现三分之一以上的酶含有金属元素，其中仅含锌酶就有百余种。

铁和铜等多价金属离子还可作为氧化还原载体，担负传递电子的作用。在光系统 II 中，四个锰原子构成一个电荷累积器，可以累积失去四个电子，从而一次氧化两分子水，释放出一分子氧，避免有害中间产物的形成。细胞色素氧化酶中的铁-铜中心也有类似功能。

(二)、利用常量离子的电化学效应

K 等常量离子，在生物体的体液中含量较高，具有电化学效应。它们在保持体液的渗透压，酸碱平衡，形成膜电位及稳定生物大分子的胶体状态等方面有重要意义。

各种生物元素对生命过程都有不可替代的作用，必需保持其代谢平衡。

氟是骨骼和牙釉的成分，以氟磷灰石的形式存在，可使骨晶体变大，坚硬并抗酸腐蚀。所以在饮食中添加氟可以预防龋齿。氟还可以治疗骨质疏松症。但当水中氟含量达到每升 2 毫克时，会引起斑齿，牙釉无光，粉白色，严重时可产生洞穴。氟是烯醇化酶的抑制剂，又是腺苷酸环化酶的激活剂。

硒缺乏是克山病的病因之一，而硒过多也可引起疾病，如亚硒酸盐可引起白内障。

糖耐受因子 (GTF) 可以促使胰岛素与受体结合，而铬可以使烟酸、甘氨酸、谷氨酸、半胱氨酸等与 GTF 络合。

某些非生物元素进入体内，能干扰生物元素的正常功能，从而表现出毒性作用。如镉能置换锌，使含锌酶失活，从而使人中毒。某些非生物元素对人体有益，如有机锗可激活小鼠腹腔巨嗜细胞，后者介导肿瘤细胞毒和抗原提呈作用，从而发挥免疫监视、防御和抗肿瘤作用。

第三节 生物分子中的作用力

一、两类不同水平的作用力

生物体系有两类不同的作用力，一类是生物元素借以结合称为生物分子的强作用力--共价键，另一类是决定生物分子高层次结构和生物分子之间借以相互识别，结合，作用的弱作用力--非共价相互作用。

二、共价键是生物分子的基本形成力

共价键 (covalent bond) 的属性由键能，键长，键角和极性等参数来描述，它们决定分子的基本结构和性质。

(一) 键能

键能等于破坏某一共价键所需的能量。键能越大，键越稳定。生物分子中常见的共价键的键能一般在 300--800 kJ/mol 之间。

(二) 键长

键长越长，键能越弱，容易受外界电场的影响发生极化，稳定性也越差。生物分子中键长多在 0.1 到 0.18 nm 之间。

(三) 键角

共价键具有方向性，一个原子和另外两个原子所形成的键之间的夹角即为键角。根据键长和键角，可了解

分子中各个原子的排列情况和分子的极性。

(四) 键的极性

共价键的极性是指两原子间电子云的不对称分布。极性大小取决于成键原子电负性的差。多原子分子的极性状态是各原子电负性的矢量和。在外界电场的影响下，共价键的极性会发生改变。这种由于外界电场作用引起共价键极性改变的现象称为键的极化。键的极性与极化，同化学键的反应性有密切关系。

(五) 配位键对生物分子有特殊意义

配位键(coordinate bond)是特殊的共价键，它的共用电子对是由一个原子提供的。在生物分子中，常以过渡元素为电子受体，以化学基团中的O、N、S、P等为电子供体，形成多配位络合物。过渡元素都有固定的配位数和配位结构。

在生物体系中，形成的多配位体，对稳定生物大分子的构象，形成特定的生物分子复合物具有重要意义。由多配位体所产生的立体异构现象，甚至比手性碳所引起的立体异构现象更为复杂。金属元素的络和效应，因能导致配体生物分子内键发生极化，增强其反应性，而与酶的催化作用有关。

三、非共价相互作用

(一)、非共价作用力对生物体系意义重大

非共价相互作用是生物高层次结构的主要作用力。

非共价作用力包括氢键，静电作用力，范德华力和疏水作用力。这些力属于弱作用力，其强度比共价键低一两个数量级。这些力单独作用时，的确很弱，极不稳定，但在生物高层次结构中，许多弱作用力协同作用，往往起到决定生物大分子构象的作用。可以毫不夸张地说，没有对非共价相互作用的理解，就不可能对生命现象有深刻的认识。

各种非共价相互作用结合能的大小也有差别，在不同级别生物结构中的地位也有不同。结合能较大的氢键，在较低的结构级别(如蛋白质的二级结构)，较小的尺度间，把氢受体基团与氢供体基团结合起来。结合能较小的范德华力则主要在更高的结构级别，较大的尺度间，把分子的局部结构或不同分子结合起来。

(二)、氢键

氢键(hydrogen bond)是一种弱作用力，键能只相当于共价键的 $1/30-1/20$ ($12-30\text{ kJ/mol}$)，容易被破坏，并具有一定的柔性，容易弯曲。氢原子与两侧的电负性强的原子呈直线排列时，键能最大，当键角发生 20° 偏转时，键能降低 20% 。氢键的键长比共价键长，比范德华距离短，约为 $0.26-0.31\text{nm}$ 。

氢键对生物体系有重大意义，特别是在稳定生物大分子的二级结构中起主导作用。

(三)、范德华力

范德华力是普遍存在于原子和分子间的弱作用力，是范德华引力与范德华斥力的统一。引力和斥力分别和原子间距离的 6 次方和 12 次方成反比。二者达到平衡时，两原子或原子团间保持一定的距离，即范德华距离，它等于两原子范德华半径的和。每个原子或基团都有各自的范德华半径。

范德华力的本质是偶极子之间的作用力，包括定向力、诱导力和色散力。极性基团或分子是永久偶极，它们之间的作用力称为定向力。非极性基团或分子在永久偶极子的诱导下可以形成诱导偶极子，这两种偶极子之间的作用力称为诱导力。非极性基团或分子，由于电子相对于原子核的波动，而形成的瞬间偶极子之间的作用力称为色散力。

范德华力比氢键弱得多。两个原子相距范德华距离时的结合能约为 4kJ/mol ，仅略高于室温时平均热运动能(2.5kJ/mol)。如果两个分子表面几何形态互补，由于许多原子协同作用，范德华力就能成为分子间有效引力。范德华力对生物多层次结构的形成和分子的相互识别与结合有重要意义。

(四)、荷电基团相互作用

荷电基团相互作用，包括正负荷电基团间的引力，常称为盐键(salt bond)和同性荷电基团间的斥力。力的大小与荷电量成正比，与荷电基团间的距离平方成反比，还与介质的极性有关。介质的极性对荷电基团相互作用有屏蔽效应，介质的极性越小，荷电基团相互作用越强。例如， $-\text{COO}^-$ 与 $-\text{NH}_3^+$ 间在极性介质水中的相互作用力，仅为在蛋白质分子内部非极性环境中的 $1/20$ ，在真空中的 $1/80$ 。

(五)、疏水相互作用

疏水相互作用(hydrophobic interaction)比范德华力强得多。例如，一个苯丙氨酸侧链由水相转入疏水相时，体系的能量降低约40kJ/mol。

生物分子有许多结构部分具有疏水性质，如蛋白质的疏水氨基酸侧链，核酸的碱基，脂肪酸的烃链等。它们之间的疏水相互作用，在稳定蛋白质，核酸的高层次结构和形成生物膜中发挥着主导作用。top

第四节 生物分子低层次结构的同一性

一、碳架是生物分子结构的基础

碳架是生物分子的基本骨架，由碳，氢构成。生物分子碳架的大小组成不一，几何形状结构各异，具有丰富的多样性。生物小分子的分子量一般在500以下，包括2-30个碳原子。碳架结构有线形的，有分支形的，也有环形的；有饱和的，也有不饱和的。变化多端的碳架与种类有限的官能团，共同组成形形色色的生物分子的低层次结构——生物小分子。

二、官能团限定分子的性质

(一)官能团是易反应基团

官能团是生物分子中化学性质比较活泼，容易发生化学反应的原子或基团。含有相同官能团的分子，具有类似的性质。官能团限定生物分子的主要性质。然而，在整个分子中，某一官能团的性质总要受到分子其它部分电荷效应和立体效应的影响。任何一种分子的具体性质，都是其整体结构的反应。

(二)主要的官能团

生物分子中的主要官能团和有关的化学键有：

羟基(hydroxyl group) 有极性，一般不解离，能与酸生成酯，可作为氢键供体。

羰基(carbonyl group) 有极性，可作为氢键受体。

羧基(carboxyl group) 有极性，能解离，一般显弱酸性。

氨基(amino group) 有极性，可结合质子生成铵阳离子。

酰胺基(amido group) 由羧基与氨基缩合而成，有极性，其中的氧和氮都可作为氢键供体。肽链中联接氨基酸的酰胺键称为肽键。

巯基(sulfhydryl group) 有极性，在中性条件下不解离。易氧化成二硫键-S-S。

胍基(guanidino group) 强碱性基团，可结合质子。胍基磷酸键是高能键。

双键(double bond) 由一个 σ 键和一个 π 键构成，其中 π 键键能小，电子流动性很大，易发生极化断裂而产生反应。双键不能旋转，有顺反异构现象。规定用“顺”(cis)表示两个相同或相近的原子或基团在双键同侧的异构体，用“反”(trans)表示相同原子位于双键两侧的异构体。

焦磷酸键(pyrophosphate bond) 由磷酸缩合而成，是高能键。一摩尔ATP水解成ADP可放出7.3千卡能量，而葡萄糖-6-磷酸只有3.3千卡。

酯键(ester bond)和硫酯键(thioester bond) 分别由羧基与羟基和巯基缩水而成。硫酯键是高能键。

磷酸酯键(phosphoester bond) 由磷酸与羟基缩水而成。磷酸与两个羟基结合时，称为磷酸二酯键。这两种键中的磷酸羟基可解离成阴离子。

生物小分子大多是双官能团或多官能团分子，如糖是多羟基醛(酮)，氨基酸是含有氨基的羧酸。官能团在碳链中的位置和在碳原子四周的空间排布的不同，进一步丰富了生物分子的异构现象。

三、杂环集碳架和官能团于一体

(一)大部分生物分子含有杂环

杂环(heterocycle)是碳环中有一个或多个碳原子被氮氧硫等杂原子取代所形成的结构。由于杂原子的存在，杂环体系有了独特的性质。生物分子大多有杂环结构，如氨基酸中有咪唑，吡啶；核苷酸中有嘧啶，嘌呤，糖结构中有吡喃和呋喃。

(二)分类命名和原子标位

1. 分类 根据成环原子数目分为五元杂环和六元杂环等。根据环的数目分为单杂环和稠杂环。

2. 命名 杂环的命名法有两种，即俗名与系统名。我国常用外文俗名译音用带“口”旁的汉字表示。

(三)常见杂环

五元杂环：咪唑，吡咯，噻吩，咪唑等

六元杂环：吡喃，吡啶，嘧啶等

稠杂环：咪唑，嘌呤等

四、异构现象丰富了分子结构的多样性

(一)生物分子有复杂的异构现象

异构体(isomer)是原子组成相同而结构或构型不同的分子。异构现象分类如下：

1. 结构异构 由于原子之间连接方式不同所引起的异构现象称为结构异构。结构异构包括：(1)由碳架不同产生的碳架异构；(2)由官能团位置不同产生的位置异构；(3)由官能团不同而产生的官能团异构。如丙基和异丙基互为碳架异构体，*a*-丙氨酸和*b*-丙氨酸互为位置异构体，丙醛糖和丙酮糖互为官能团异构体。

2. 立体异构 同一结构异构体，由于原子或基团在三维空间的排布方式不同所引起的异构现象称为立体异构现象。立体异构可分为构型异构和构象异构。通常将分子中原子或原子团在空间位置上一定的排布方式称为构型。构型异构是结构相同而构型不同的异构现象。构型异构又包括顺反异构和光学异构。构型相同的分子，可由于单键旋转产生很多不同立体异构体，这种现象称为构象异构。

互变异构指两种异构体互相转变，并可达到平衡的异构现象。

各种异构现象丰富了生物分子的多样性，扩充了生命过程对分子结构的选择范围。

(二)手性碳原子引起的光学异构

左手与右手互为实物与镜像的关系，不能相互重合。分子与其镜像不能相互重合的特性称为手性(chirality)，生物分子大多具有手性。结合4个不同原子或基团的碳原子，与其镜像不能重合，称为手性碳原子，又称不对称碳原子。手性碳原子具有左手与右手两种构型。

具有手性碳原子的分子，称为手性分子。具有 n 个手性碳原子的分子，有 2^n 个立体异构体。两两互有实物与镜像关系的异构体，称为对映体(enantiomer)。彼此没有实物与镜像关系的，称为非对映体。对映体不论有几个手性碳原子，每个手性碳原子的构型都对应相反。非对映体有两个或两个以上手性碳原子，其中只有部分手性碳原子构型相反。其中只有一个手性碳原子构型相反的，又称为差向异构体(epimer)。手性分子具有旋光性，所以又称为光学异构体。

手性分子构型表示法：有L-D系统和R-S系统两种。生物化学中习惯采用前者，按系统命名原则，将分子的主链竖向排列，氧化度高的碳原子或序号为1的碳原子放在上方，氧化度低的碳原子放在下方，写出费歇尔投影式。规定：分子的手性碳处于纸面，手性碳的四个价键和所结合的原子或基团，两个指向纸面前方，用横线表示，两个指向纸面后方，用竖线表示。例如，甘油醛有以下两个构型异构体：

人为规定羟基在右侧的为D-构型，在左侧是L-构型。括号中的+，-分别表示右旋和左旋。构型与旋光方向没有对应关系。具有多个手性碳原子的分子，按碳链最下端手性碳的构型，将它们分为D，L-两种构型系列。在糖和氨基酸等的命名中，普遍采用L，D-构型表示法。

(三)单键旋转引起构象异构

结合两个多价原子的单键的旋转，可使分子中的其余原子或基团的空间取向发生改变，从而产生种种可能的有差别的立体形象，这种现象称为构象异构。

构象异构赋予生物大分子的构象柔顺性。与构型相比，构象是对分子中各原子空间排布情况的更深入的探讨，以阐明同一构型分子在非键合原子间相互作用的影响下，所发生的立体结构的变化。

(四)互变异构

由氢原子转移引起，如酮和烯醇的互变异构。DNA中碱基的互变异构与自发突变有关，酶的互变异构与催化有关，在代谢过程中也常发生代谢物的互变异构。

第五节 生物大分子

一、定义

生物大分子都是由小分子构件聚合而成的，称为生物多聚物。其中的构件在聚合时发生脱水，所以称为残基。由相同残基构成的称为同聚物，由不同残基构成的称为杂聚物。

二、结构层次

生物大分子具有多级结构层次，如一级结构、二级结构、三级结构和四级结构。

三、组装

一级结构的组装是模板指导组装，

高级结构的组装是自我组装，一级结构不仅提供组装的信息，而且提供组装的能量，使其自发进行。

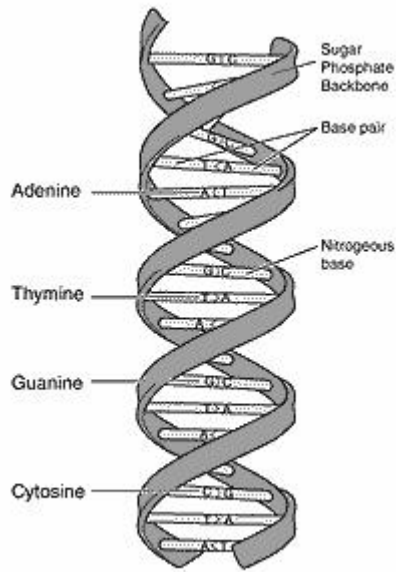
四、互补结合

生物大分子之间的结合是互补结合。这种互补，可以是几何形状上的互补，也可以是疏水区之间的互补、氢键供体与氢键受体的互补、相反电荷之间的互补。互补结合可以最大限度地降低体系能量，使复合物稳定。互补结合是一个诱导契合的过程

注：本笔记第一章为生物分子的概述，介绍了生物分子的的特征及部分有机化学的基本内容，本章为提取各章节生物化学相关基础（有机化学知识），主要来源于第一章内容。掌握该部分知识有助于生物化学的学习。

本章只作基础内容添加入本笔记，本章考点少。





第二章 糖类

提要

一、定义

糖、单糖、寡糖、多糖、结合糖、呋喃糖、吡喃糖、糖苷、手性

二、结构

1. 链式：Glc、Man、Gal、Fru、Rib、dRib

2. 环式：顺时针编号，D型末端羟甲基向下， α 型半缩醛羟基与末端羟甲基在两侧。

3. 构象：椅式稳定， β 稳定，因其较大基团均为平键。

三、反应

1. 与酸：莫里斯试剂、西里万诺夫试剂。

2. 与碱：弱碱互变，强碱分解。

3. 氧化：三种产物。

4. 还原：葡萄糖生成山梨醇。

5. 酯化

6. 成苷：有 α 和 β 两种糖苷键。

7. 成沙：可根据其形状与熔点鉴定糖。

四、衍生物

氨基糖、糖醛酸、糖苷

五、寡糖

蔗糖、乳糖、麦芽糖和纤维二糖的结构

六、多糖

淀粉、糖原、纤维素的结构

粘多糖、糖蛋白、蛋白多糖一般了解

七、计算

比旋计算，注意单位。

第一节 概述

一、糖的命名

糖类是含多羟基的醛或酮类化合物，由碳氢氧三种元素组成的，其分子式通常以 $C_n(H_2O)_n$ 表示。

由于一些糖分子中氢和氧原子数之比往往是 2:1，与水相同，过去误认为此类物质是碳与水的化合物，所以称为“碳水化合物”(Carbohydrate)。

实际上这一名称并不确切，如脱氧核糖、鼠李糖等糖类不符合通式，而甲醛、乙酸等虽符合这个通式但并不是糖。只是“碳水化合物”沿用已久，一些较老的书仍采用。我国将此类化合物统称为糖，而在英语中只将具有甜味的单糖和简单的寡糖称为糖(sugar)。

二、糖的分类

根据分子的聚合度分，糖可分为单糖、寡糖、多糖。也可分为：结合糖和衍生糖。

1. 单糖 单糖是不能水解为更小分子的糖。葡萄糖，果糖都是常见单糖。根据羰基在分子中的位置，单糖可分为醛糖和酮糖。根据碳原子数目，可分为丙糖，丁糖，戊糖，己糖和庚糖。

2. 寡糖 寡糖由 2-20 个单糖分子构成，其中以双糖最普遍。寡糖和单糖都可溶于水，多数有甜味。

3. 多糖 多糖由多个单糖（水解是产生 20 个以上单糖分子）聚合而成，又可分为同聚多糖和杂聚多糖。同聚多糖由同一种单糖构成，杂聚多糖由两种以上单糖构成。

4. 结合糖 糖链与蛋白质或脂类物质构成的复合分子称为结合糖。其中的糖链一般是杂聚寡糖或杂聚多糖。如糖蛋白，糖脂，蛋白聚糖等。

5. 衍生糖 由单糖衍生而来，如糖胺、糖醛酸等。

三、糖的分布与功能

1. 分布 糖在生物界中分布很广，几乎所有的动物，植物，微生物体内都含有糖。糖占植物干重的 80%，微生物干重的 10-30%，动物干重的 2%。糖在植物体内起着重要的结构作用，而动物则用蛋白质和脂类代替，所以行动更灵活，适应性强。动物中只有昆虫等少数采用多糖构成外骨骼，其形体大小受到很大限制。

在人体中，糖主要的存在形式：**(1)**以糖原形式贮藏在肝和肌肉中。糖原代谢速度很快，对维持血糖浓度恒定，满足机体对糖的需求有重要意义。**(2)**以葡萄糖形式存在于体液中。细胞外液中的葡萄糖是糖的运输形式，它作为细胞的内环境条件之一，浓度相当恒定。**(3)**存在于多种含糖生物分子中。糖作为组成成分直接参与多种生物分子的构成。如：DNA 分子中含脱氧核糖，RNA 和各种活性核苷酸(ATP、许多辅酶)含有核糖，糖蛋白和糖脂中有各种复杂的糖结构。

2. 功能 糖在生物体内的主要功能是构成细胞的结构和作为储藏物质。植物细胞壁是由纤维素，半纤维素或胞壁质组成的，它们都是糖类物质。作为储藏物质的主要有植物中的淀粉和动物中的糖原。此外，糖脂和糖蛋白在生物膜中占有重要位置，担负着细胞和生物分子相互识别的作用。

糖在人体中的主要作用：**(1)**作为能源物质。一般情况下，人体所需能量的 70%来自糖的氧化。**(2)**作为结构成分。糖蛋白和糖脂是细胞膜的重要成分，蛋白聚糖是结缔组织如软骨，骨的结构成分。**(3)**参与构成生物活性物质。核酸中含有糖，有运输作用的血浆蛋白，有免疫作用的抗体，有识别，转运作用的膜蛋白等绝大多数都是糖蛋白，许多酶和激素也是糖蛋白。**(4)**作为合成其它生物分子的碳源。糖可用来合成脂类物质和氨基酸等物质。

第二节 单糖

一、单糖的结构

(一)单糖的链式结构

单糖的种类虽多，但其结构和性质都有很多相似之处，因此我们以葡萄糖为例来阐述单糖的结构。

葡萄糖的分子式为 $C_6H_{12}O_6$ ，具有一个醛基和 5 个羟基，我们用费歇尔投影式表示它的链式结构：

以上结构可以简化：

(二) 葡萄糖的构型

葡萄糖分子中含有 4 个手性碳原子，根据规定，单糖的 D、L 构型由碳链最下端手性碳的构型决定。人体中的糖绝大多数是 D-糖。

(三) 葡萄糖的环式结构

葡萄糖在水溶液中，只要极小部分 (<1%) 以链式结构存在，大部分以稳定的环式结构存在。环式结构的发现是因为葡萄糖的某些性质不能用链式结构来解释。如：葡萄糖不能发生醛的 $NaHSO_3$ 加成反应；葡萄糖不能和醛一样与两分子醇形成缩醛，只能与一分子醇反应；葡萄糖溶液有变旋现象，当新制的葡萄糖溶解于水时，最初的比旋是 +112 度，放置后变为 +52.7 度，并不再改变。溶液蒸干后，仍得到 +112 度的葡萄糖。把葡萄糖浓溶液在 110 度结晶，得到比旋为 +19 度的另一种葡萄糖。这两种葡萄糖溶液放置一定时间后，比旋都变为 +52.7 度。我们把 +112 度的叫做 α -D(+)-葡萄糖，+19 度的叫做 β -D(+)-葡萄糖。

这些现象都是由葡萄糖的环式结构引起的。葡萄糖分子中的醛基可以和 C5 上的羟基缩合形成六元环的半缩醛。这样原来羰基的 C1 就变成不对称碳原子，并形成一对非对映旋光异构体。一般规定半缩醛碳原子上的羟基（称为半缩醛羟基）与决定单糖构型的碳原子 (C5) 上的羟基在同一侧的称为 α -葡萄糖，不在同一侧的称为 β -葡萄糖。半缩醛羟基比其它羟基活泼，糖的还原性一般指半缩醛羟基。

葡萄糖的醛基除了可以与 C5 上的羟基缩合形成六元环外，还可与 C4 上的羟基缩合形成五元环。五元环化合物不甚稳定，天然糖多以六元环的形式存在。五元环化合物可以看成是呋喃的衍生物，叫呋喃糖；六元环化合物可以看成是吡喃的衍生物，叫吡喃糖。因此，葡萄糖的全名应为 α -D(+)-或 β -D(+)-吡喃葡萄糖。 α -和 β -糖互为端基异构体，也叫异头物。D-葡萄糖在水介质中达到平衡时， β -异构体占 63.6%， α -异构体占 36.4%，以链式结构存在者极少。

为了更好地表示糖的环式结构，哈瓦斯 (Haworth, 1926) 设计了单糖的透视结构式。规定：碳原子按顺时针方向编号，氧位于环的后方；环平面与纸面垂直，粗线部分在前，细线在后；将费歇尔式中左右取向的原子或基团改为上下取向，原来在左边的写在上方，右边的在下方；D-型糖的末端羟甲基在环上方，L-型糖在下方；半缩醛羟基与末端羟甲基同侧的为 β -异构体，异侧的为 α -异构体。

(四) 葡萄糖的构象

葡萄糖六元环上的碳原子不在一个平面上，因此有船式和椅式两种构象。椅式构象比船式稳定，椅式构象中 β -羟基为平键，比 α -构象稳定，所以吡喃葡萄糖主要以 β -型椅式构象 C1 存在。

二、单糖的分类

单糖根据碳原子数分为丙糖至庚糖，根据结构分为醛糖和酮糖。最简单的糖是丙糖，甘油醛是丙醛糖，二羟丙酮是丙酮糖。二羟丙酮是唯一一个没有手性碳原子的糖。醛糖和酮糖还可分为 D-型和 L-型两类。

三、单糖的理化性质

(一) 物理性质

1. 旋光性 除二羟丙酮外，所有的糖都有旋光性。旋光性是鉴定糖的重要指标。一般用比旋光度（或称旋光率）来衡量物质的旋光性。公式为

$$[\alpha]_tD = \alpha tD * 100 / (L * C)$$

式中 $[\alpha]_tD$ 是比旋光度， αtD 是在钠光灯 (D 线， λ : 589.6nm 与 589.0nm) 为光源，温度为 t，旋光管长度为 L(dm)，浓度为 C(g/100ml) 时所测得的旋光度。在比旋光度数值前面加“+”号表示右旋，加“-”表示左旋。

2. 甜度 各种糖的甜度不同，常以蔗糖的甜度为标准进行比较，将它的甜度定为 100。果糖为 173.3，葡萄糖 74.3，乳糖为 16。

3. 溶解度 单糖分子中有多个羟基，增加了它的水溶性，尤其在热水中溶解度极大。但不溶于乙醚、丙酮等有机溶剂。

(二) 化学性质

单糖是多羟基醛或酮，因此具有醇羟基和羰基的性质，如具有醇羟基的成酯、成醚、成缩醛等反应和羰基的一些加成反应，又具有由于他们互相影响而产生的一些特殊反应。

单糖的主要化学性质如下：

1. 与酸反应 戊糖与强酸共热，可脱水生成糠醛（呋喃醛）。己糖与强酸共热分解成甲酸、二氧化碳、乙酰丙酸以及少量羟甲基糠醛。糠醛和羟甲基糠醛能与某些酚类作用生成有色的缩合物。利用这一性质可以鉴定糖。如 α -萘酚与糠醛或羟甲基糠醛生成紫色。这一反应用来鉴定糖的存在，叫莫利西试验。间苯二酚与盐酸遇酮糖呈红色，遇醛糖呈很浅的颜色，这一反应可以鉴别醛糖与酮糖，称西利万诺夫试验。

2. 酯化作用 单糖可以看作多元醇，可与酸作用生成酯。生物化学上较重要的糖酯是磷酸酯，他们是糖代谢的中间产物。

3. 碱的作用 醇羟基可解离，是弱酸。单糖的解离常数在 10^{13} 左右。在弱碱作用下，葡萄糖、果糖和甘露糖三者可通过烯醇式而相互转化，称为烯醇化作用。在体内酶的作用下也能进行类似的转化。单糖在强碱溶液中很不稳定，分解成各种不同的物质。

4. 形成糖苷 (glycoside) 单糖的半缩醛羟基很容易与醇或酚的羟基反应，失水而形成缩醛式衍生物，称糖苷。非糖部分叫配糖体，如配糖体也是单糖，就形成二糖，也叫双糖。糖苷有 α 、 β 两种形式。核糖和脱氧核糖与嘌呤或嘧啶碱形成的糖苷称核苷或脱氧核苷，在生物学上具有重要意义。 α -与 β -甲基葡萄糖苷是最简单的糖苷。天然存在的糖苷多为 β -型。苷与糖的化学性质完全不同。苷是缩醛，糖是半缩醛。半缩醛很容易变成醛式，因此糖可显示醛的多种反应。苷需水解后才能分解为糖和配糖体。所以苷比较稳定，不与苯肼发生反应，不易被氧化，也无变旋现象。糖苷对碱稳定，遇酸易水解。

5. 糖的氧化作用 单糖含有游离羟基，因此具有还原能力。某些弱氧化剂（如铜的氧化物的碱性溶液）与单糖作用时，单糖的羰基被氧化，而氧化铜被还原成氧化亚铜。测定氧化亚铜的生成量，即可测定溶液中的糖含量。实验室常用的费林 (Fehling) 试剂就是氧化铜的碱性溶液。Benedict 试剂是其改进型，用柠檬酸作络合剂，碱性弱，干扰少，灵敏度高。

除羰基外，单糖分子中的羟基也能被氧化。在不同的条件下，可产生不同的氧化产物。醛糖可用三种方式氧化成相同原子数的酸：(1) 在弱氧化剂，如溴水作用下形成相应的糖酸；(2) 在较强的氧化剂，如硝酸作用下，除醛基被氧化外，伯醇基也被氧化成羧基，生成葡萄糖二酸；(3) 有时只有伯醇基被氧化成羧基，形成糖醛酸。酮糖对溴的氧化作用无影响，因此可将酮糖与醛糖分开。在强氧化剂作用下，酮糖将在羰基处断裂，形成两个酸。

6. 还原作用 单糖有游离羰基，所以易被还原。在钠汞齐及硼氢化钠类还原剂作用下，醛糖还原成糖醇，酮糖还原成两个同分异构的羟基醇。如葡萄糖还原后生成山梨醇。

7. 糖 的 生 成 单糖具有自由羰基，能与 3 分子苯肼作用生成糖沙。反应步骤：首先一分子葡萄糖与一分子苯肼缩合生成苯腙，然后葡萄糖苯腙再被一分子苯肼氧化成葡萄糖酮苯腙，最后再与另一个苯肼分子缩合，生成葡萄糖沙。糖沙是黄色结晶，难溶于水。各种糖生成的糖沙形状与熔点都不同，因此常用糖沙的生成来鉴定各种不同的糖。

8. 糖的鉴别 (重要)

(1) 鉴别糖与非糖：Molisch 试剂， α -萘酚，生成紫红色。丙酮、甲酸、乳酸等干扰该反应。该反应很灵敏，滤纸屑也会造成假阳性。

蒽酮 (10-酮-9, 10-二氢蒽) 反应生成蓝绿色，在 620nm 有吸收，常用于测总糖，色氨酸使反应不稳定。

(2) 鉴别酮糖与醛糖：用 Seliwanoff 试剂 (间苯二酚)，酮糖在 20-30 秒内生成鲜红色，醛糖反应慢，颜色浅，增加浓度或长时间煮沸才有较弱的红色。但蔗糖容易水解，产生颜色。

(3) 鉴定戊糖：Bial 反应，用甲基间苯二酚 (地衣酚) 与铁生成深蓝色沉淀 (或鲜绿色，670nm)，可溶于正丁醇。己糖生成灰绿或棕色沉淀，不溶。

(4) 单糖鉴定：Barford 反应，微酸条件下与铜反应，单糖还原快，在 3 分钟内显色，而寡糖要在 20 分钟以上。样品水解、浓度过大都会造成干扰，NaCl 也有干扰。

四、重要单糖

(一) 丙糖

重要的丙糖有 D-甘油醛和二羟丙酮，它们的磷酸酯是糖代谢的重要中间产物。

(二) 丁糖

自然界常见的丁糖有 D-赤藓糖和 D-赤藓酮糖。它们的磷酸酯也是糖代谢的中间产物。

(三) 戊糖

自然界存在的戊醛糖主要有 D-核糖、D-2-脱氧核糖、D-木糖和 L-阿拉伯糖。它们大多以多聚戊糖或以糖苷的形式存在。戊酮糖有 D-核酮糖和 D-木酮糖，均是糖代谢的中间产物。

1. D-核糖 (ribose) D-核糖是所有活细胞的普遍成分之一，它是核糖核酸的重要组成成分。在核苷酸中，核糖以其醛基与嘌呤或嘧啶的氮原子结合，而其 2、3、5 位的羟基可与磷酸连接。核糖在衍生物中总以呋喃糖形式出现。它的衍生物核醇是某些维生素 (B2) 和辅酶的组成成分。D-核糖的比旋是 -23.7° 。

细胞核中还有 D-2-脱氧核糖，它是 DNA 的组分之一。它和核糖一样，以醛基与含氮碱基结合，但因 2 位脱氧，只能以 3、5 位的羟基与磷酸结合。D-2-脱氧核糖的比旋是 -60° 。

2. L-阿拉伯糖 阿拉伯糖在高等植物体内以结合状态存在。它一般结合成半纤维素、树胶及阿拉伯树胶等。最初是在植物产品中发现的。熔点 160°C ，比旋 $+104.5^\circ$ 。酵母不能使其发酵。

3. 木糖 木糖在植物中分布很广，以结合状态的木聚糖存在于半纤维素中。木材中的木聚糖达 30% 以上。陆生植物很少有纯的木聚糖，常含有少量其他的糖。动物组织中也发现了木糖的成分。熔点 143°C ，比旋 $+18.8^\circ$ 。酵母不能使其发酵。

(四) 己糖

重要的己糖有 D-葡萄糖、D-甘露糖、D-半乳糖，重要的己酮糖有 D-果糖、D-山梨糖。

1. 葡萄糖 (glucose, Glc) 葡萄糖是生物界分布最广泛最丰富的单糖，多以 D-型存在。它是人体内最主要的单糖，是糖代谢的中心物质。在绿色植物的种子、果实及蜂蜜中有游离的葡萄糖，蔗糖由 D-葡萄糖与 D-果糖结合而成，糖原、淀粉和纤维素等多糖也是由葡萄糖聚合而成的。在许多杂聚糖中也含有葡萄糖。

D-葡萄糖的比旋光度为 $+52.5$ 度，呈片状结晶。酵母可使其发酵。

2. 果糖 (fructose, Fru) 植物的蜜腺、水果及蜂蜜中存在大量果糖。它是单糖中最甜的糖类，比旋光度为 -92.4 度，呈针状结晶。42% 果葡糖浆的甜度与蔗糖相同 (40°C)，在 5°C 时甜度为 143，适于制作冷饮。食用果糖后血糖不易升高，且有滋润肌肤作用。游离的果糖为 β -吡喃果糖，结合状态呈 β -吡喃果糖。酵母可使其发酵。

3. 甘露糖 (Man) 是植物粘质与半纤维素的组成成分。比旋 $+14.2$ 度。酵母可使其发酵。

4. 半乳糖 (Gal) 半乳糖仅以结合状态存在。乳糖、蜜二糖、棉籽糖、琼脂、树胶、粘质和半纤维素等都含有半乳糖。它的 D-型和 L-型都存在于植物产品中，如琼脂中同时含有 D-型和 L-型半乳糖。D-半乳糖熔点 167°C ，比旋 $+80.2$ 度。可被乳糖酵母发酵。

5. 山梨糖 酮糖，存在于细菌发酵过的山梨汁中。是合成维生素 C 的中间产物，在制造维生素 C 工艺中占有重要地位。又称清凉茶糖。其还原产物是山梨糖醇，存在于桃李等果实中。熔点 $159-160^\circ\text{C}$ ，比旋 -43.4 度。

(五) 庚糖

庚糖在自然界中分布较少，主要存在于高等植物中。最重要的有 D-景天庚酮糖和 D-甘露庚酮糖。前者存在于景天科及其他肉质植物的叶子中，以游离状态存在。它是光合作用的中间产物，呈磷酸酯态，在碳循环中占重要地位。后者存在于樟梨果实中，也以游离状态存在。

(六) 单糖的重要衍生物

1. 糖醇 糖的羰基被还原 (加氢) 生成相应的糖醇，如葡萄糖加氢生成山梨醇。糖醇溶于水及乙醇，较稳定，有甜味，不能还原费林试剂。常见的有甘露醇和山梨醇。甘露醇广泛分布于各种植物组织中，熔点 106°C ，比旋 -0.21 度。海带中占干重的 5.2-20.5%，是制取甘露醇的原料。山梨醇在植物中分布也很广，熔点 97.5°C ，比旋 -1.98 度。山梨醇积存在眼球晶状体内引起白内障。山梨醇氧化时可形成葡萄糖、果糖或山

梨糖。

糖的羟基被还原（脱氧）生成脱氧糖。除脱氧核糖外还有两种脱氧糖：L-鼠李糖和6-脱氧-L-甘露糖（岩藻糖），他们是细胞壁的成分。

2. 糖醛酸 单糖具有还原性，可被氧化。糖的醛基被氧化成羧基时生成糖酸；糖的末端羟甲基被氧化成羧基时生成糖醛酸。重要的有D-葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等。葡萄糖醛酸是肝脏内的一种解毒剂，半乳糖醛酸存在于果胶中。

3. 氨基糖 单糖的羟基（一般为C2）可以被氨基取代，形成糖胺或称氨基糖。自然界中存在的氨基糖都是氨基己糖。D-葡萄糖胺是甲壳质（几丁质）的主要成分。甲壳质是组成昆虫及甲壳类结构的多糖。D-半乳糖胺是软骨类动物的主要多糖成分。糖胺是碱性糖。糖胺氨基上的氢原子被乙酰基取代时，生成乙酰氨基糖。

4. 糖苷 主要存在于植物的种子、叶子及皮内。在天然糖苷中的糖苷基有醇类、醛类、酚类、固醇和嘌呤等。它大多极毒，但微量糖苷可作药物。重要糖苷有：能引起溶血的皂角苷，有强心剂作用的毛地黄苷，以及能引起葡萄糖糖尿排出的根皮苷。苦杏仁苷也是一种毒性物质。配糖体一般对植物有毒，形成糖苷后则无毒。这是植物的解毒方法，也可保护植物不受外来伤害。

5. 糖酯 单糖羟基还可与酸作用生成酯。糖的磷酸酯是糖在代谢中的活化形式。糖的硫酸酯存在于糖胺聚糖中。top

第三节 寡糖

寡糖是由少数（2—20个）单糖分子结合而成的糖。与稀酸共煮寡糖可水解成各种单糖。寡糖中以双糖分布最普遍，意义也较大。

一、双糖

双糖是由两个单糖分子缩合而成。双糖可以认为是一种糖苷，其中的配基是另外一个单糖分子。在自然界中，仅有三种双糖（蔗糖、乳糖和麦芽糖）以游离状态存在，其他多以结合状态存在（如纤维二糖）。蔗糖是最重要的双糖，麦芽糖和纤维二糖是淀粉和纤维素的基本结构单位。三者均易水解为单糖。

（一）麦芽糖

麦芽糖(maltose)大量存在于发酵的谷粒，特别是麦芽中。它是淀粉的组成成分。淀粉和糖原在淀粉酶作用下水解可产生麦芽糖。麦芽糖是D-吡喃葡萄糖- α （1→4）-D-吡喃葡萄糖苷，因为有一个醛基是自由的，所有它是还原糖，能还原费林试剂。支链淀粉水解产物中除麦芽糖外还含有少量异麦芽糖，它是 α -D-吡喃葡萄糖-(1→6)-D-吡喃葡萄糖苷。

麦芽糖在水溶液中有变旋现象，比旋为+136度，且能成 α ，极易被酵母发酵。右旋 $[\alpha]_{D20}=+130.4^\circ$ 。麦芽糖在缺少胰岛素的情况下也可被肝脏吸收，不引起血糖升高，可供糖尿病人食用。

（二）乳糖

乳糖(lactose)存在于哺乳动物的乳汁中（牛奶中含4—6%），高等植物花粉管及微生物中也含有少量乳糖。它是 β -D-半乳糖-(1→4)-D-葡萄糖苷。乳糖不易溶解，味不甚甜（甜度只有16），有还原性，且能成铈，纯酵母不能使它发酵，能被酸水解，右旋 $[\alpha]_{D20}=+55.4^\circ$ 。

乳糖的水解需要乳糖酶，婴儿一般都可消化乳糖，成人则不然。某些成人缺乏乳糖酶，不能利用乳糖，食用乳糖后会在小肠积累，产生渗透作用，使体液外流，引起恶心、腹痛、腹泻。这是一种常染色体隐性遗传疾病，从青春期开始表现。其发病率与地域有关，在丹麦约3%，泰国则高达92%。可能是从一万年人类开始养牛时成人体内出现了乳糖酶。

（三）蔗糖

蔗糖(sucrose)是主要的光合作用产物，也是植物体内糖储藏、积累和运输的主要形式。在甜菜、甘蔗和各种水果中含有较多的蔗糖。日常食用的糖主要是蔗糖。

蔗糖很甜，易结晶，易溶于水，但较难溶于乙醇。若加热到160°C，便成为玻璃样的晶体，加热至200°C时成为棕褐色的焦糖。它是 α -D-吡喃葡萄糖-(1→2)- β -D-吡喃果糖苷。它是由葡萄糖的半缩醛羟基和果糖的半缩酮羟基之间缩水而成的，因为两个还原性基团都包含在糖苷键中，所有没有还原性，是非还原性杂

聚二糖。右旋， $[\alpha]_{D20}=+66.5^\circ$ 。

蔗糖极易被酸水解，其速度比麦芽糖和乳糖大1000倍。水解后产生等量的D-葡萄糖和D-果糖，这个混合物称为转化糖，甜度为160。蜜蜂体内有转化酶，因此蜂蜜中含有大量转化糖。因为果糖的比旋比葡萄糖的绝对值大，所以转化糖溶液是左旋的。在植物中有一种转化酶催化这个反应。口腔细菌利用蔗糖合成的右旋葡聚糖苷是牙垢的主要成分。

(四) 纤维二糖

是纤维素的基本构成单位。可由纤维素水解得到。由两个 β -D-葡萄糖通过C1—C4相连，它与麦芽糖的区别是后者为 α -葡萄糖苷。

(五) 海藻糖

α -D-吡喃葡萄糖-(1 \rightarrow 1)- α -D-吡喃葡萄糖苷。在抗干燥酵母中含量较多，可用做保湿。

二、三糖

自然界中广泛存在的三糖只有棉籽糖，主要存在于棉籽、甜菜、大豆及桉树的干性分泌物（甘露蜜）中。

它是 α -D-吡喃半乳糖-(1 \rightarrow 6)- α -D-吡喃葡萄糖-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃果糖苷。

棉籽糖的水溶液比旋为 $+105.2^\circ$ ，不能还原费林试剂。在蔗糖酶作用下分解成果糖和蜜二糖；在 α -半乳糖苷酶作用下分解成半乳糖和蔗糖。

此外，还有龙胆三糖、松三糖、洋槐三糖等。top

第四节 多 糖

多糖由多个单糖缩合而成。它是自然界中分子结构复杂且庞大的糖类物质。多糖按功能可分为两大类：一类是结构多糖，如构成植物细胞壁的纤维素、半纤维素，构成细菌细胞壁的肽聚糖等；另一类是贮藏多糖，如植物中的淀粉、动物体内的糖原等。还有一些多糖具有更复杂的生理功能，如粘多糖、血型物质等，它们在生物体内起着重要的作用。

多糖可由一种单糖缩合而成，称均一多糖，如戊糖胶（木糖胶、阿拉伯糖胶）、己糖胶（淀粉、糖原、纤维素等），也可由不同类型的单糖缩合而成，称不均一多糖，如半乳糖甘露糖胶、阿拉伯胶和果胶等。

多糖在水中不形成真溶液，只能形成胶体。多糖没有甜味，也无还原性。多糖有旋光性，但无变旋现象。

一、淀粉

淀粉(starch)是植物中最重要的贮藏多糖，在植物中以淀粉粒状态存在，形状为球状或卵形。淀粉是由麦芽糖单位构成的链状结构，可溶于热水的是直链淀粉，不溶的是支链淀粉。支链淀粉易形成浆糊，溶于热的有机溶剂。玉米淀粉和马铃薯淀粉分别含27%和20%的直链淀粉，其余为支链淀粉。有些淀粉（如糯米）全部为支链淀粉，而有的豆类淀粉则全是直链淀粉。

淀粉与酸缓和地作用时（如7.5% HCl ，室温下放置7日）即形成所谓“可溶性淀粉”，在实验室内常用。淀粉在工业上可用于酿酒和制糖。

(一) 直链淀粉

直链淀粉(amylose)分子量从几万到十几万，平均约在60,000左右，相当于300—400个葡萄糖分子缩合而成。由端基分析知道，每分子中只含一个还原性端基和一个非还原性端基，所有它是一条不分支的长链。它的分子通常卷曲成螺旋形，每一转有六个葡萄糖分子。直链淀粉是由1,4糖苷键连接的 α -葡萄糖残基组成的。以碘液处理产生蓝色，光吸收在620—680nm。

(二) 支链淀粉

支链淀粉(amylopectin)的分子量在20万以上，含有1300个葡萄糖或更多。与碘反应呈紫色，光吸收在530—555nm。端基分析指出，每24—30个葡萄糖单位含有一个端基，所有它具有支链结构，每个直链是 α -1,4连接的链，而每个分支是 α -1,6连接的链。由不完全水解产物中分离出了以 α -1,6糖苷键连接的异麦芽糖，证明了分支的结构。据研究，支链淀粉至少含有300个 α -1,6糖苷键。

二、糖原

糖原(glycogen)是动物中的主要多糖，是葡萄糖的极容易利用的储藏形式。糖原分子量约为500万，端基含量占9%，而支链淀粉为4%，所以8糖原的分支程度比支链淀粉高一倍多。糖原的结构与支链淀粉相似，

但分支密度更大，平均链长只有 12-18 个葡萄糖单位。每个糖原分子有一个还原末端和很多非还原末端。与碘反应呈紫色，光吸收在 430-490nm。

糖原的分支多，分子表面暴露出许多非还原末端，每个非还原末端既能与葡萄糖结合，也能分解产生葡萄糖，从而迅速调整血糖浓度，调节葡萄糖的供求平衡。所以糖原是储藏葡萄糖的理想形式。糖原主要储藏在肝脏和骨骼肌，在肝脏中浓度较高，但在骨骼肌中总量较多。糖原在细胞的胞液中以颗粒状存在，直径约为 100-400 埃。现在发现除动物外，在细菌、酵母、真菌及甜玉米中也有糖原存在。

三、纤维素

纤维素 (cellulose) 是自然界中含量最丰富的有机物，它占植物界碳含量的 50% 以上。棉花和亚麻是较纯的纤维素，在 90% 以上。木材中的纤维素常和半纤维素及木质素结合存在。用煮沸的 1%NaOH 处理木材，然后加氯及亚硫酸钠，即可去掉木质素，留下纤维素。

纤维素由葡萄糖分子以 β -1,4-糖苷键连接而成，无分支。纤维素分子量在 5 万到 40 万之间，每分子约含 300-2500 个葡萄糖残基。纤维素是直链，100-200 条链彼此平行，以氢键结合，所以不溶于水，但溶于铜盐的氨水溶液，可用于制造人造纤维。纤维素分子排列成束状，和绳索相似，纤维就是由许多这种绳索集合组成的。

纤维素经弱酸水解可得到纤维二糖。在浓硫酸 (低温) 或稀硫酸 (高温、高压) 下水解木材废料，可以产生约 20% 的葡萄糖。纤维素的三硝酸酯称为火棉，遇火迅速燃烧。一硝酸酯和二硝酸酯可以溶解，称为火棉胶，用于医药、工业。

纯净的纤维素是无色无臭、无味的物质。人和动物体内没有纤维素酶，不能分解纤维素。反刍动物和一些昆虫体内的微生物可以分解纤维素，为这些动物提供营养。

四、其他

(一) 果胶 一般存在于初生细胞壁中，也存在于水果中。它是果胶酸的甲酯。果酱就是利于水果的果胶制成的。

(二) 菊糖 也叫菊粉，主要存在于菊科植物的根部，是多缩果糖。

(三) 琼脂 某些海藻 (如石花菜属) 所含的多糖物质，主要成分是多缩半乳糖，含有硫和钙。琼脂不易被微生物分解，可作微生物培养基成分，也可作为电泳支持物。食品工业中常用来制造果冻、果酱等。1-2% 的琼脂在室温下就能形成凝胶。

agar 包括 agarose 和 araropectin，琼脂糖由 D-吡喃半乳糖以 α -1,3 键相连，每 9 个残基与一个 L-吡喃半乳糖以 1,4 键连接，每 53 个残基有一个硫酸基。

(四) 几丁质 N-乙酰葡萄糖胺以 β -1,4 糖苷键相连，是甲壳动物的结构多糖，也叫甲壳素。是水中含量最大的有机物。

五、不均一多糖

粘多糖，也叫糖胺聚糖，它与蛋白质结合构成蛋白聚糖，又称粘蛋白。它存在于软骨、腱等结缔组织中，构成组织间质。各种腺体分泌出的起润滑作用的粘液多富含粘多糖。它在组织生长和再生过程中，在受精过程中以及机体与许多传染源 (细菌、病毒) 的相互作用上都起着重要作用。

糖胺聚糖是由特定二糖单位多次重复构成的杂聚多糖，因其二糖单位中都含有己糖胺而得名。不同糖胺聚糖的二糖单位不同，但一般都由一分子己糖胺和一分子己糖醛酸或中性糖构成。单糖之间以 1-3 键或 1-4 键相连。

糖胺聚糖按其分布和组成为以下五类：硫酸软骨素，硫酸皮肤素，硫酸角质素，肝素和透明质酸。其中除角质素外，都含有糖醛酸；除透明质酸外，都含有硫酸基。

糖胺聚糖是高分子量的胶性物质，分子量可达 500 万，存在于动物细胞的细胞衣中，起润滑和粘合的作用。透明质酸存在于眼睛的玻璃液及脐带中，可溶于水，成粘稠溶液。其主要功能是在组织中吸着水分，具有保护及粘合细胞使其不分散的作用。在具有强烈侵袭性的细菌中，在迅速生长的恶性肿瘤中，在蜂毒与蛇毒中都含有透明质酸酶，它能引起透明质酸的分解。

硫酸软骨素是软骨、腱及骨骼的主要成分。有 A、B 和 C 三种。

肝素在动物体内分布很广，因在肝脏中含量丰富而得名。具有阻止血液凝固的特性。目前广泛应用肝素为输血时的血液抗凝剂，临床上也常用它防止血栓形成。分子量为 17,000。top

第五节 结合糖

结合糖是指糖与非糖物质的结合物，常见的是与蛋白质的结合物。它们的分布很广泛，生物功能多种多样，且都含有一类含氮的多糖，即粘多糖。根据含糖多少可分为以糖为主的蛋白多糖和以蛋白为主的糖蛋白。

一、糖蛋白

糖蛋白是以蛋白质为主体的糖-蛋白质复合物，在肽链的特定残基上共价结合着一个、几个或十几个寡糖链。寡糖链一般由 2—15 个单糖构成。寡糖链与肽链的连接方式有两种，一种是它的还原末端以 O-糖苷键与肽链的丝氨酸或苏氨酸残基的侧链羟基结合，另一种是以 N-糖苷键与侧链的天冬酰胺残基的侧链氨基结合。

糖蛋白在体内分布十分广泛，许多酶、激素、运输蛋白、结构蛋白都是糖蛋白。糖成分的存在对糖蛋白的分布、功能、稳定性等都有影响。糖成分通过改变糖蛋白的质量、体积、电荷、溶解性、粘度等发挥着多种效应。

1. 血浆糖蛋白 血浆经电泳后，除清蛋白外，其他部分 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 和 γ 球蛋白以及纤维蛋白原都含有糖。糖分以唾液酸、氨基葡萄糖、半乳糖、甘露糖为主，也有少量氨基半乳糖和岩藻糖。血浆蛋白中具有运输作用的有：运输铜的铜兰蛋白，运输铁的转铁蛋白，运输血红蛋白的触珠蛋白，运输甲状腺素的甲状腺素结合蛋白。参与凝血过程的有凝血酶原和纤维蛋白原。肝实质性障碍时，血浆糖蛋白量减少，而在肝癌时却增加。

2. 血型物质 人的胃液、唾液、卵巢囊肿的粘液和红细胞中都含有血型物质，它包含约 75% 的糖，主要是岩藻糖、半乳糖、氨基葡萄糖和氨基半乳糖。含糖部分决定血型物质的特异性。

3. 卵白糖蛋白 糖分较简单，只有甘露糖和 N-乙酰氨基葡萄糖。某些卵白糖蛋白对胰蛋白酶或糜蛋白酶有抑制作用，而另一些则具有强烈的抑制病毒血球凝集的作用。

二、蛋白聚糖

蛋白聚糖是以糖胺聚糖为主体的糖蛋白质复合物。蛋白聚糖以蛋白质为核心，以糖胺聚糖链为主体，在同一条核心蛋白肽链上，密集地结合着几十条至千百条糖胺聚糖链，形成瓶刷状分子。每条糖胺聚糖链由 100 到 200 个单糖分子构成，具有二糖重复序列，一般无分支。糖胺聚糖主要借 O-糖苷键与核心蛋白的丝氨酸或苏氨酸羟基结合。核心蛋白的氨基酸组成和序列也比较简单，以丝氨酸和苏氨酸为主（可占 50%），其余氨基酸以甘氨酸、丙氨酸、谷氨酸等居多。

蛋白聚糖是细胞外基质的主要成分，广泛存在于高等动物的一切组织中，对结缔组织、软骨、骨骼的构成至关重要。蛋白聚糖具有极强的亲水性，能结合大量的水，能保持组织的体积和外形并使之具有抗拉、抗压强度。蛋白聚糖链相互间的作用，在细胞与细胞、细胞与基质相互结合，维持组织的完整性中起重要作用。糖链的网状结构还具有分子筛效应，对物质的运送有一定意义。透明质酸是关节滑液的主要成分，具有很大的粘性，对关节面起润滑作用。类风湿性关节炎患者关节液的粘度降低与蛋白多糖的结构变化有关。在细胞膜中有糖苷转移酶，催化合成；在溶酶体中有糖苷酶催化其分解。

凝集素是能与糖特异结合的，非酶非抗体的蛋白质。动物体中的某些凝集素含有约 130 个氨基酸残基构成的糖识别域，与炎症及肿瘤转移有关。

本章考点：

1, 糖的定义和分类。

***尤其要注意以葡萄糖为代表的单糖的分子结构（特别是旋光异构现象）、分类、物理性质以及化学性质（鉴别），还有一些重要的单糖要熟记。

2, 比较三种主要双糖（蔗糖、乳糖、麦芽糖）的组成、连接键的种类及其环状结构。

3, 淀粉、糖原、纤维素的组成单位和特有的颜色反应及生物学功能。（考题出现较频繁）

- 4, 糖胺聚糖、糖蛋白、蛋白聚糖的定义及键的连接方式。
- 5, 常用的识别核糖、葡萄糖、果糖、蔗糖和淀粉的方法。(显色法)。
- 6, 了解糖的生理功能。

本章名词解释

醛糖 (aldose): 一类单糖, 该单糖中氧化数最高的 C 原子 (指定为 C-1) 是一个醛基。

酮糖 (ketose): 一类单糖, 该单糖中氧化数最高的 C 原子 (指定为 C-2) 是一个酮基。

异头物 (anomer): 仅在氧化数最高的 C 原子 (异头碳) 上具有不同构形的糖分子的两异构体。

异头碳 (anomer carbon): 环化单糖的氧化数最高的 C 原子, 异头碳具有羰基的化学反应性。

变旋 (mutarotation): 吡喃糖, 呋喃糖或糖苷伴随它们的 α -和 β -异构形式的平衡而发生的比旋度变化。

单糖 (monosaccharide): 由 3 个或更多碳原子组成的具有经验公式 $(CH_2O)_n$ 的简糖。

糖苷 (glycoside): 单糖半缩醛羟基与另一个分子的羟基, 胺基或巯基缩合形成的含糖衍生物。

糖苷键 (glycosidic bond): 一个糖半缩醛羟基与另一个分子 (例如醇、糖、嘌呤或嘧啶) 的羟基、胺基或巯基之间缩合形成的缩醛或缩酮键, 常见的糖苷键有 O—糖苷键和 N—糖苷键。

寡糖 (oligosaccharide): 由 2~20 个单糖残基通过糖苷键连接形成的聚合物。

多糖 (polysaccharide): 20 个以上的单糖通过糖苷键连接形成的聚合物。多糖链可以是线形的或带有分支的。

还原糖 (reducing sugar): 羰基碳 (异头碳) 没有参与形成糖苷键, 因此可被氧化充当还原剂的糖。

淀粉 (starch): 一类多糖, 是葡萄糖残基的同聚物。有两种形式的淀粉: 一种是直链淀粉, 是没有分支的, 只是通过 α - (1→4) 糖苷键的葡萄糖残基的聚合物; 另一类是支链淀粉, 是含有分支的, α - (1→4) 糖苷键连接的葡萄糖残基的聚合物, 支链在分支处通过 α - (1→6) 糖苷键与主链相连。

糖原 (glycogen): 是含有分支的 α - (1→4) 糖苷键的葡萄糖残基的同聚物, 支链在分支点处通过 α - (1→6) 糖苷键与主链相连。

极限糊精 (limit dextrin): 是指支链淀粉中带有支链的核心部位, 该部分经支链淀粉酶水解作用, 糖原磷酸化酶或淀粉磷酸化酶作用后仍然存在。糊精的进一步降解需要 α - (1→6) 糖苷键的水解。

肽聚糖 (peptidoglycan): N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰唾液酸交替连接的杂多糖与不同的肽交叉连接形成的大分子。肽聚糖是许多细菌细胞壁的主要成分。

糖蛋白 (glycoprotein): 含有共价连接的葡萄糖残基的蛋白质。

蛋白聚糖 (proteoglycan): 由杂多糖与一个多肽连组成的杂化的在分子, 多糖是分子的主要成分。

第三章 脂 类

提 要

一、概念

脂类、类固醇、萜类、多不饱和脂肪酸、必需脂肪酸、皂化值、碘值、酸价、酸败、油脂的硬化、甘油磷脂、鞘氨醇磷脂、神经节苷脂、脑苷脂、乳糜微粒

二、脂类的性质与分类 单纯脂、复合脂、非皂化脂、衍生脂、结合脂

单纯脂

脂肪酸的俗名、系统名和缩写、双键的定位

三、油脂的结构和化学性质

- (1) 水解和皂化 脂肪酸平均分子量 = $3 \times 56 \times 1000 \div$ 皂化值
 - (2) 加成反应 碘值大, 表示油脂中不饱和脂肪酸含量高, 即不饱和程度高。
 - (3) 酸败
- 蜡是由高级脂肪酸和长链脂肪族一元醇或固醇构成的酯。

四、磷脂（复合脂）

（一）甘油磷脂类

最常见的是卵磷脂和脑磷脂。卵磷脂是磷脂酰胆碱。脑磷脂是磷脂酰乙醇胺。

卵磷脂和脑磷脂都不溶于水而溶于有机溶剂。磷脂是兼性离子，有多个可解离基团。在弱碱下可水解，生成脂肪酸盐，其余部分不水解。在强碱下则水解成脂肪酸、磷酸甘油和有机碱。磷脂中的不饱和脂肪酸在空气中易氧化。

（二）鞘氨醇磷脂

神经鞘磷脂由神经鞘氨醇（简称神经醇）、脂肪酸、磷酸与含氮碱基组成。脂酰基与神经醇的氨基以酰胺键相连，所形成的脂酰鞘氨醇又称神经酰胺；神经醇的伯醇基与磷脂酰胆碱（或磷脂酰乙醇胺）以磷酸酯键相连。

磷脂能帮助不溶于水的脂类均匀扩散于体内的水溶液体系中。

非皂化脂

（一）萜类 是异戊二烯的衍生物

多数线状萜类的双键是反式。维生素 A、E、K 等都属于萜类，视黄醛是二萜。天然橡胶是多萜。

（二）类固醇 都含有环戊烷多氢菲结构

固醇类 是环状高分子一元醇，主要有以下三种：

动物固醇 胆固醇是高等动物生物膜的重要成分，对调节生物膜的流动性有一定意义。胆固醇还是一些活性物质的前体，类固醇激素、维生素 D3、胆汁酸等都是胆固醇的衍生物。

植物固醇 是植物细胞的重要成分，不能被动物吸收利用。

1. 酵母固醇 存在于酵母菌、真菌中，以麦角固醇最多，经日光照射可转化为维生素 D2。

2. 固醇衍生物类

胆汁酸 是乳化剂，能促进油脂消化。

强心苷和蟾毒 它们能使心率降低，强度增加。

性激素和维生素 D

3. 前列腺素

结合脂

1. 糖脂。它分为中性和酸性两类，分别以脑苷脂和神经节苷脂为代表。

脑苷脂 由一个单糖与神经酰胺构成。

神经节苷脂 是含唾液酸的糖鞘脂，有多个糖基，又称唾液酸糖鞘脂，结构复杂。

2. 脂蛋白

根据蛋白质组成可分为三类：核蛋白类、磷蛋白类、单纯蛋白类，其中单纯蛋白类主要有水溶性的血浆蛋白和脂溶性的脑蛋白脂。

血浆脂蛋白根据其密度由小到大分为五种：

乳糜微粒 主要生理功能是转运外源油脂。

极低密度脂蛋白 (VLDL) 转运内源油脂。

低密度脂蛋白 (LDL) 转运胆固醇和磷脂。

高密度脂蛋白 (HDL) 转运磷脂和胆固醇。

极高密度脂蛋白 (VHDL) 转运游离脂肪酸。

脑蛋白脂不溶于水，分为 A、B、C 三种。top

第一节 概述

一、脂类是脂溶性生物分子

脂类 (lipids) 泛指不溶于水，易溶于有机溶剂的各类生物分子。脂类都含有碳、氢、氧元素，有的还含有氮和磷。共同特征是以长链或稠环脂肪烃分子为母体。脂类分子中没有极性基团的称为非极性脂；有极

性基团的称为极性脂。极性脂的主体是脂溶性的，其中的部分结构是水溶性的。

二、分类

1. **单纯脂** 单纯脂是脂肪酸与醇结合成的酯，没有极性基团，是非极性脂，又称中性脂。三酰甘油、胆固醇酯、蜡等都是单纯脂。蜡是由高级脂肪酸和高级一元醇形成的酯。

2. **复合脂** 复合脂又称类脂，是含有磷酸等非脂成分的脂类。复合脂含有极性基团，是极性脂。磷脂是主要的复合脂。

3. **非皂化脂** 包括类固醇、萜类和前列腺素类。不含脂肪酸，不能被碱水解，称为非皂化脂。类固醇又称甾醇，是以环戊烷多氢菲为母核的一种脂类。胆固醇是人体内最重要的类固醇，它因有羟基而属于极性脂。萜类是异戊二烯聚合物，前列腺素是二十碳酸衍生物。

4. **衍生脂** 指上述物质的衍生产物，如甘油、脂肪酸及其氧化产物，乙酰辅酶A。

5. **结合脂类** 脂与糖或蛋白质结合，形成糖脂和脂蛋白。

三、分布与功能

(一) 三酰甘油是储备能源

三酰甘油主要分布在皮下、胸腔、腹腔、肌肉、骨髓等处的脂肪组织中，是储备能源的主要形式。三酰甘油作为能源储备有以下优点：

1. **可大量储存** 在三大类能源物质中，只有三酰甘油能大量储备。体内糖原的储量少（不到体重的1%），储存期短（不到半天），而三酰甘油储量可高达体重的10—20%以上，并可长期储存。

2. **功能效率高** 由于脂肪酸的还原态远高于其他燃料分子，所以体内氧化三酰甘油的功能价值可高达37Kj/g，而氧化糖和蛋白质分别只有17和16Kj/g。

3. **占空间少** 可以无水状态存在。而1克糖原可以结合2克水，所以1克无水的脂肪储存的能量是1克水合的糖原的6倍多。

4. **还有绝缘保温、缓冲压力、减轻摩擦振动等保护功能。**

(二) 极性脂参与生物膜的构成

磷脂、糖脂、胆固醇等极性脂是构成人体生物膜的主要成分。他们构成生物膜的水不溶性液态基质，规定了生物膜的基本特性。膜的屏障、融合、绝缘、脂溶性分子的通透性等功能都是膜脂特性的表现，膜脂还给各种膜蛋白提供功能所必须的微环境。脂类作为细胞表面物质，与细胞的识别、种特异性和组织免疫等有密切关系。

(三) 有些脂类及其衍生物具有重要生物活性

肾上腺皮质激素和性激素的本质是类固醇；各种脂溶性维生素也是不可皂化脂；介导激素调节作用的第二信使有的也是脂类，如二酰甘油、肌醇磷脂等；前列腺素、血栓素、白三烯等具有广泛调节活性的分子是20碳酸衍生物。

(四) 有些脂类是生物表面活性剂

磷脂、胆汁酸等双溶性分子（或离子），能定向排列在水—脂或水—空气两相界面，有降低水的表面张力的功能，是良好的生物表面活性剂。例如：肺泡细胞分泌的磷脂覆盖在肺泡壁表面，能通过降低肺泡壁表面水膜的表面张力，防止肺泡在呼吸中萎陷。缺少这些磷脂时，可造成呼吸窘迫综合征，患儿在呼吸后必须用力扩胸增大胸内负压，使肺泡重新充气。胆汁酸作为表面活性剂，可乳化食物中脂类，促进脂类的消化吸收。

(五) 作为溶剂

一些脂溶性的维生素和激素都是溶解在脂类物质中才能被吸收，他们在体内的运输也需要溶解在脂类中。如维生素A、E、K、性激素等都是如此。

第二节 单纯脂

一、脂肪酸

(一) 特性

动植物中的脂肪酸比较简单，都是直链的，可含有多至六个双键，而细菌的脂肪酸最多只有一个双键。细

菌的脂肪酸比较复杂，可有支链或含有环丙烷环，如结核酸就是饱和支链脂肪酸。植物中可能含有三键、环氧基及环丙烯基等。

人体及高等动物体内的脂肪酸有以下特点：

1. 是由偶数碳原子构成的一元酸，最多见的是 C16、C18、C22 等长链脂肪酸。

2. 碳链无分支。

3. 分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸。不饱和脂肪酸的双键都呈顺式构型，有多个双键的脂肪酸称为高度不饱和脂肪酸或多不饱和脂肪酸。相邻双键之间都插入亚甲基，不构成共轭体系。

(二) 分类和命名

1. 脂肪酸的俗名、系统名和缩写

脂肪酸的俗名主要反映其来源和特点。系统名反映其碳原子数目、双键数和位置。如：硬脂酸的系统名是十八烷酸，用 18: 0 表示，其中“18”表示碳链长度，“0”表示无双键；油酸是十八碳烯酸，用 18: 1 表示，“1”表示有一个双键。反油酸用 18: 1 Δ 9, trans 表示。

2. 双键的定位

双键位置的表示方法有两种，原来用 Δ 编号系统，近来又规定了 ω 或 (n) 编号系统。前者按碳原子的系统序数（从羧基端数起），用双键羧基侧碳原子的序数给双键定位。后者采用碳原子的倒数序数（从甲基端数起），用双键甲基侧碳原子的（倒数）序数给双键定位。这样可将脂肪酸分为代谢相关的 4 组，即 ω 3、 ω 6、 ω 7、 ω 9，在哺乳动物体内脂肪酸只能由该族母体衍生而来，各族母体分别是软油酸（16: 1, ω 7）、油酸（18: 1, ω 9）、亚油酸（18: 2, ω 6）和 α 亚麻酸（18: 3, ω 3）

哺乳动物体内能合成饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸，不能合成多不饱和脂肪酸，如亚油酸、亚麻酸等。我们把维持哺乳动物正常生长所必需的而体内又不能合成的脂肪酸称为必需脂肪酸。

(三) 反应

脂肪酸常见的反应有两个：

活化硫酰化，生成脂酰辅酶 A。这是脂肪酸的活性形式。

不饱和脂肪酸的双键可以氧化，生成过氧化物，最后产生自由基。对人体有害。

二、油脂

(一) 油脂的结构

油脂是由一分子甘油与一至三分子脂肪酸所形成的酯。根据脂肪酸数量，可分为单酰甘油、二酰甘油和三酰甘油（过去称为甘油三酯）。前两者在自然界中存在极少，而三酰甘油是脂类中含量最丰富的一类。通常所说的油脂就是指三酰甘油。

若三个脂肪酸相同，则称简单三酰甘油，命名时称三某脂酰甘油，如三硬脂酰甘油，三油酰甘油等。如三个脂肪酸不同，则称为混合三酰甘油，命名时以 α 、 β 和 α' 分别表示不同脂肪酸的位置。

天然油脂多数是多种混合三酰甘油的混合物，简单三酰甘油极少，仅橄榄油中含三油酰甘油较多，约占 70%。

(二) 油脂的性质

1. 物理性质

油脂一般无色、无味、无臭，呈中性。天然油脂因含杂质而常具有颜色和气味。油脂比重小于 1，不溶于水而溶于有机溶剂（丁酸酯可溶）。在乳化剂如胆汁酸、肥皂等存在的情况下，油脂能在水中形成乳浊液。在人体和动物的消化道内，胆汁酸盐使油脂乳化形成乳糜微粒，有利于油脂的消化吸收。

因为不饱和脂肪酸的熔点比相应的饱和脂肪酸低，所以一般三酰甘油中，不饱和脂肪酸含量较高者在室温时为液态，俗称油，如棉籽油的饱和脂肪酸占 75%。而饱和脂肪酸含量高的三酰甘油在室温时通常为固态，俗称脂，如牛脂中饱和脂肪酸占 60—70%。天然油脂都是多种油脂的混合物，没有固定的熔点和沸点，通常简称为油脂。硬脂酸熔点为 70°C，油酸熔点为 14°C。相应的，三硬脂酸甘油酯的熔点是 60°C，而三油酸甘油酯的熔点是 0°C。

如油脂中 1, 3 位的脂肪酸不同，则具有旋光性，一般按照 L-型甘油醛的衍生物命名。

油脂是脂肪酸的储备和运输形式，也是生物体内的重要溶剂，许多物质是溶于其中而被吸收和运输的，如

各种脂溶性维生素(A、D、E、K)、芳香油、固醇和某些激素等。

2. 化学性质

油脂的化学性质与组成它的脂肪酸、甘油以及酯键有关。

(1) 水解和皂化

油脂能在酸、碱、蒸汽及脂酶的作用下水解，生成甘油和脂肪酸。当用碱水解油脂时，生成甘油和脂肪酸盐。脂肪酸的钠盐和钾盐就是肥皂。因此把油脂的碱水解称为皂化。

使1克油脂完全皂化所需的氢氧化钾的毫克数称为皂化值。根据皂化值的大小可以判断油脂中所含脂肪酸的平均分子量。皂化值越大，平均分子量越小。

$$\text{脂肪酸平均分子量} = 3 \times 56 \times 1000 \div \text{皂化值}$$

式中56是KOH的分子量，因为三酰甘油中含三个脂肪酸，所以乘以3。

肥皂是高级脂肪酸钠(或钾)，既含有极性的 $-\text{COO}-\text{Na}^+$ 基团，易溶于水；又含有非极性的烃基，易溶于脂类，所以肥皂是乳化剂，可是油污分散在水中而被除去。当用含较多钙、镁离子的硬水洗涤时，由于脂肪酸钠转变为不溶的钙盐或镁盐而沉淀，肥皂的去污能力就大大降低。

(2) 加成反应

含不饱和脂肪酸的油脂，分子中的碳-碳双键可以与氢、卤素等进行加成反应。

氢化：在高温、高压和金属镍催化下，碳-碳双键与氢发生加成反应，转化为饱和脂肪酸。氢化的结果使液态的油变成半固态的脂，所以常称为“油脂的硬化”。人造黄油的主要成分就是氢化的植物油。某些高级糕点的松脆油也是适当加氢硬化的植物油。棉籽油氢化后形成奶油。油容易酸败，不利于运输，海产的油脂有臭味，氢化也可解决这些问题。

卤化：卤素中的溴、碘可与双键加成，生成饱和的卤化脂，这种作用称为卤化。通常把100克油脂所能吸收的碘的克数称为碘值。碘值大，表示油脂中不饱和脂肪酸含量高，即不饱和程度高。由于碘和碳-碳双键的加成反应较慢，所以在实际测定中，常用溴化碘或氯化碘代替碘，其中的溴或氯原子能使碘活化。碘值大于130的称为干性油，小于100的为非干性油，介于二者之间的称半干性油。

(3) 酸败

油脂在空气中放置过久，会腐败产生难闻的臭味，这种变化称为酸败。酸败是由空气中氧、水分或霉菌的作用而引起的。阳光可加速这个反应。酸败的化学本质是油脂水解放出游离的脂肪酸，不饱和脂肪酸氧化产生过氧化物，再裂解成小分子的醛或酮。脂肪酸 β -氧化时产生短链的 β -酮酸，再脱羧也可生成酮类物质。低分子量的脂肪酸(如丁酸)、醛和酮常有刺激性酸臭味。

酸败程度的大小用酸价(酸值)表示。酸价就是中和1克油脂中的游离脂肪酸所需的KOH毫克数。酸价是衡量油脂质量的指标之一。

(4) 干化

某些油在空气中放置，表面能生成一层干燥而有韧性的薄膜，这种现象叫做干化。具有这种性质的油称为干性油。一般认为，如果组成油脂的脂肪酸中含有较多的共轭双键，油的干性就好。桐油中含桐油酸 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ 达79%，是最好的干性油，不但干化快，而且形成的薄膜韧性好，可耐冷、热和潮湿，在工业上有重要价值。

三、蜡

蜡是不溶于水的固体，由高级脂肪酸和长链脂肪族一元醇或固醇构成的酯。

蜡酸如月桂酸(C12)、豆蔻酸(C14)、蜡酸(C26)蜂花酸(C30)等，通式为 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 。

蜡醇通式为 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ ，如C16、C30等。

温度较高时，蜡是柔软的固体，温度低时变硬。蜂蜡是软脂酸(C16)和有26—34个碳的蜡醇形成的酯。羊毛脂是脂肪酸和羊毛固醇形成的酯。

第三节 复合脂类

复合脂是由简单脂和一些非脂物质如磷酸、含氮碱基等共同组成的。以下介绍磷脂。

一、磷脂的种类

(一) 甘油磷脂类

甘油磷脂又称磷酸甘油酯，是磷脂酸的衍生物。甘油磷脂种类繁多，结构通式如下：

甘油磷脂中最常见的是卵磷脂和脑磷脂。动物的心、脑、肾、肝、骨髓以及禽蛋的卵黄中，含量都很丰富。大豆磷脂是卵磷脂、脑磷脂和心磷脂等的混合物。

α -卵磷脂分子中与磷脂酸相连的是胆碱，所以称为磷脂酰胆碱。可控制肝脏脂肪代谢，防止脂肪肝的形成。

脑磷脂最是从脑和神经组织中提取出来，所以称为脑磷脂。是磷脂酰乙醇胺。脑磷脂的结构与卵磷脂相似，只是X基不同。与凝血有关。

磷脂中的脂肪酸常见的是软脂酸、硬脂酸、油酸以及少量不饱和程度高的脂肪酸。通常 α -位的脂肪酸是饱和脂肪酸， β -位的是不饱和脂肪酸。天然磷脂常是含不同脂肪酸的几种磷脂的混合物。

卵磷脂和脑磷脂的性质相似，都不溶于水而溶于有机溶剂，但卵磷脂可溶于乙醇而脑磷脂不溶，故可用乙醇将二者分离。二者的新鲜制品都是无色的蜡状物，有吸水性，在空气中放置易变为黄色进而变成褐色，这是由于分子中不饱和脂肪酸受氧化所致。卵磷脂和脑磷脂可从动物的新鲜大脑及大豆中提取。

磷脂是兼性离子，有多个可解离基团。在弱碱下可水解，生成脂肪酸盐，其余部分不水解。在强碱下则水解成脂肪酸、磷酸甘油和有机碱。磷脂中的不饱和脂肪酸在空气中易氧化。

(二) 鞘氨醇磷脂

神经鞘磷脂由神经鞘氨醇（简称神经醇）、脂肪酸、磷酸与含氮碱基组成。脂酰基与神经醇的氨基以酰胺键相连，所形成的脂酰鞘氨醇又称神经酰胺；神经醇的伯醇基与磷脂酰胆碱（或磷脂酰乙醇胺）以磷酸酯键相连。在神经鞘磷脂中发现的脂肪酸有软脂酸、硬脂酸、掬焦油酸、神经烯酸（24:1 Δ 15）等。神经鞘磷脂不溶于丙酮、乙醚，而溶于热乙醇。

自然状态的磷脂都有两条比较柔软的长烃链，因而有脂溶性；而磷脂的另一组分是磷酸化物，它是强亲水性的极性基团，使磷脂可以在水中扩散成胶体，因此具有乳化性质。磷脂能帮助不溶于水的脂类均匀扩散于体内的水溶液体系中。

二、磷脂与生物膜

细胞及细胞器表面覆盖着一层极薄的膜，统称生物膜。生物膜主要由脂类和蛋白质组成，脂类约占40%，蛋白质占60%。不同种类生物膜中二者比例变化很大，如线粒体内膜只含20—25%的脂类，而有些神经细胞表面的髓磷脂膜含脂类高达75%。构成生物膜的脂类很多，其中最主要的是甘油磷脂类，也有一些糖脂和胆固醇。

生物膜具有及其重要的生物功能：(1)它具有保护层的作用，是细胞表面的屏障；(2)它是细胞内外环境进行物质交换的通道；能量转换和信息传递也都要通过膜进行。(3)许多酶系与膜相结合，一系列生化反应在膜上进行。生物膜的功能是由它的结构决定的。膜的结构可用液态镶嵌模型表示，其要点为：(1)膜磷脂排列成双分子层，构成膜的基质。双分子层的每一个磷脂分子既规则地排列着，又有转动、摆动和横向流动的自由，处于液晶状态。磷脂双分子层具有流动性、柔韧性、高电阻性和对高极性分子的不通透性。

(2)多种蛋白质包埋于基质中，称为膜蛋白。膜蛋白是球蛋白，他们的极性区伸出膜的表面，而非极性区埋藏在膜的疏水的内部。埋藏或贯穿于双分子层者称内在蛋白，附着于双分子层表面的称表在蛋白。

膜中的脂类主要是磷脂、胆固醇和糖脂（动物是糖鞘脂，植物和微生物是甘油酯）。膜是不对称的，膜中的脂和蛋白的分布也是不对称的。如人的红细胞，外层含卵磷脂和糖鞘脂较多，而内层含磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺较多。两层的电荷、流动性不同，蛋白也不同。这种不对称性由细胞维持。膜的相变温度可达几十度。

第四节 非皂化脂

一、萜类

萜类是异戊二烯的衍生物，不含脂肪酸，是非皂化脂。其分类主要根据异戊二烯的数目，由两个构成的称单萜，4个称二萜，3个叫倍半萜。还有三萜、多萜等。

萜类有线状、环状，有头尾相连，也有尾尾相连。多数线状萜类的双键是反式。

植物中多数萜类具有特殊气味，是植物特有油类的主要成分。如柠檬苦素、薄荷醇、樟脑等。

维生素 A、E、K 等都属于萜类，视黄醛是二萜。天然橡胶也是多萜。

二、类固醇

类固醇都含有环戊烷多氢菲结构，不能皂化。其中固醇是在核的 3 位有一个羟基，在 17 位有一个分支烃链。

(一) 固醇类

是环状高分子一元醇，分布很广，可游离存在或与脂肪酸成酯。主要有以下三种：

动物固醇 多以酯的形式存在。胆固醇(Cholesterol)是脊椎动物细胞的重要成分，在神经组织和肾上腺中含量特别丰富，约占脑固体物质的 17%。胆石几乎全是由胆固醇构成的。

胆固醇易溶于有机溶剂，不能皂化。其 3 位羟基可与高级脂肪酸成酯。胆固醇酯是其储存和运输形式，血浆中胆固醇有三分之二被酯化，主要是 18: 2, ω 6 胆固醇酯。

胆固醇是高等动物生物膜的重要成分，占质膜脂类的 20% 以上，占细胞器膜的 5%。其分子形状与其他膜脂不同，极性头是 3 位羟基，疏水尾是 4 个环和 3 个侧链。它对调节生物膜的流动性有一定意义。温度高时，它能阻止双分子层的无序化；温度低时又可干扰其有序化，阻止液晶的形成，保持其流动性。

胆固醇还是一些活性物质的前体，类固醇激素、维生素 D3、胆汁酸等都是胆固醇的衍生物。维生素 D3 是由 7-脱氢胆固醇经日光中紫外线照射转变而来的。

2. **植物固醇** 是植物细胞的重要成分，不能被动物吸收利用。主要有豆固醇、麦固醇等。

3. **酵母固醇** 存在于酵母菌、真菌中，以麦角固醇最多，经日光照射可转化为维生素 D2。

(二) 固醇衍生物类

胆汁酸 在肝中合成，人的胆汁中有三种胆汁酸：胆酸、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸。胆酸能与甘氨酸或牛磺酸以肽键结合，生成甘氨酸胆酸或牛磺胆酸，它们的胆苦的主要原因。胆酸与脂肪酸或其他脂类，如胆固醇等成盐。它们是乳化剂，能促进油脂消化。

强心苷和蟾毒 它们能使心率降低，强度增加。强心苷来自玄参科及百合科植物，水解后产生糖和苷原，最常见的是洋地黄毒素。蟾毒是蟾蜍分泌的，以酯的形式存在，与前者相似。

性激素和维生素 D 见激素和维生素部分。

三、前列腺素

第五节 结合脂类

一、糖脂

糖与脂类以糖苷键相连形成的化合物称为糖脂。通常指不包括磷酸的鞘氨醇衍生物，称糖鞘脂类。它分为中性和酸性两类，分别以脑苷脂和神经节苷脂为代表。

脑苷脂 由一个单糖与神经酰胺构成，占脑干重的 11%，各种脑苷脂的区别主要在于脂肪酸（二十四碳）不同。其糖基 C3 位被硫酸酯化后称为脑硫脂类。

神经节苷脂 是含唾液酸的糖鞘脂，有多个糖基，又称唾液酸糖鞘脂。其结构复杂，常用缩写表示，以 G 代表神经节苷脂，M、T、D 代表含有唾液酸残基的数目（1、2、3），用阿拉伯数字表示无唾液酸寡糖链的类型。

功能 糖鞘脂是细胞膜的组分，其糖结构突出于质膜表面，与细胞识别和免疫有关。位于神经细胞的还与神经传递有关。

神经节苷脂在脑灰质和胸腺中含量丰富，与神经冲动的传导有关。红细胞表面的神经节苷脂决定血型专一性。某些神经节苷脂是激素（促甲状腺素、绒毛膜促性腺激素等）、毒素（破伤风、霍乱毒素等）和干扰素等的受体。

二、脂蛋白

根据蛋白质组成可分为三类：

(一) 核蛋白类

其代表是凝血致活酶，含脂达 40—50%（主要是卵磷脂、脑磷脂和神经磷脂），核酸占 18%。

(二) 磷蛋白类

如卵黄中的脂磷蛋白，含脂 18%，溶于盐水，除去脂后就不溶。

(三) 单纯蛋白类

主要有水溶性的血浆脂蛋白和脂溶性的脑蛋白脂。

血浆脂蛋白有多种类型，通常用超离心法根据其密度由小到大分为五种：

乳糜微粒(CM)由小肠上皮细胞合成，主要来自食物油脂，颗粒大，使光散射，呈乳浊状，这是用餐后血清浑浊的原因。其比重小，在 4℃冰箱过夜时，上浮形成乳白色奶油样层，是临床检验的简易方法。主要生理功能是转运外源油脂。电泳时乳糜微粒留在原点。

极低密度脂蛋白(VLDL)有肝细胞合成，主要成分也是油脂。当血液流经油脂组织、肝和肌肉等组织的毛细血管时，乳糜微粒和 VLDL 被毛细血管壁脂蛋白脂酶水解，所以正常人空腹时不易检出乳糜微粒和 VLDL。主要生理功能是转运内源油脂，如肝脏中由葡萄糖转化生成的脂类。电泳时称为前β脂蛋白。

低密度脂蛋白(LDL)来自肝脏，富含胆固醇，磷脂。主要生理功能是转运胆固醇和磷脂到肝脏。含量过高易患动脉粥样硬化。电泳时称为β脂蛋白。

高密度脂蛋白(HDL)来自肝脏，其颗粒最小，脂类主要是磷脂和胆固醇。主要生理功能是转运磷脂和胆固醇。电泳时称为α脂蛋白。可激活脂酶，清除胆固醇。

极高密度脂蛋白(VHDL)由清蛋白和游离脂肪酸构成，前者由肝脏合成，在油脂组织中组成 VHDL。主要生理功能是转运游离脂肪酸。

脑蛋白脂 从脑组织中分离得到。不溶于水，分为 A、B、C 三种。

本章考点

- 1, 脂类的概论、分类及功能。
- 2, 脂肪酸的特征：链长、双键的位置、构型。
- 3, 三脂酰甘油的性质：皂化、酸败、氢化、卤化及乙酰化。
- 4, 自然界常见的脂肪酸。
- 5, 甘油磷脂的组成、种类、性质。
- 6, 血浆脂蛋白的分类。
- 7, 胆固醇的结构及衍生物。

本章名词解释

脂肪酸 (fatty acid): 是指一端含有一个羧基的长的脂肪族碳氢链。脂肪酸是最简单的一种脂，它是许多更复杂的脂的成分。

饱和脂肪酸 (saturated fatty acid): 不含有—C=C—双键的脂肪酸。

不饱和脂肪酸 (unsaturated fatty acid): 至少含有—C=C—双键的脂肪酸。

必需脂肪酸 (essential fatty acid): 维持哺乳动物正常生长所必需的，而动物又不能合成的脂肪酸，Eg 亚油酸，亚麻酸。

三脂酰甘油 (triacylglycerol): 那称为甘油三酯。一种含有与甘油酯化的三个脂酰基的酯。脂肪和油是三脂酰甘油的混合物。

磷脂 (phospholipid): 含有磷酸成分的脂。Eg 卵磷脂，脑磷脂。

鞘脂 (sphingolipid): 一类含有鞘氨醇骨架的两性脂，一端连接着一个长连的脂肪酸，另一端为一个极性和醇。鞘脂包括鞘磷脂，脑磷脂以及神经节苷脂，一般存在于植物和动物细胞膜内，尤其是在中枢神经系统的组织内含量丰富。

鞘磷脂 (sphingomyelin): 一种由神经酰胺的 C-1 羟基上连接了磷酸毛里求胆碱(或磷酸乙酰胺)构成的鞘脂。鞘磷脂存在于多数哺乳动物动物细胞的质膜内，是髓鞘的主要成分。

卵磷脂 (lecithin): 即磷脂酰胆碱(PC)，是磷脂酰与胆碱形成的复合物。

脑磷脂 (cephalin): 即磷脂酰乙醇胺(PE)，是磷脂酰与乙醇胺形成的复合物。

脂质体 (liposome): 是由包围水相空间的磷脂双层形成的囊泡(小泡)。

生物膜 (biological membrane): 镶嵌有蛋白质的脂双层，起着画分和分隔细胞和细胞器作用生物膜也是与许多能量转化和细胞内通讯有关的重要部位。

内在膜蛋白 (integral membrane protein): 插入脂双层的疏水核和完全跨越脂双层的膜蛋白。

外周膜蛋白 (peripheral membrane protein): 通过与膜脂的极性头部或内在的膜蛋白的离子相互作用和形成氢键与膜的内或外表面弱结合的膜蛋白。

流体镶嵌模型 (fluid mosaic model): 针对生物膜的结构提出的一种模型。在这个模型中，生物膜被描述成镶嵌有蛋白质的流体脂双层，脂双层在结构和功能上都表现出不对称性。有的蛋白质“镶”在脂双层表面，有的则部分或全部嵌入其内部，有的则横跨整个膜。另外脂和膜蛋白可以进行横向扩散。

通透系数 (permeability coefficient): 是离子或小分子扩散过脂双层膜能力的一种量度。通透系数大小与这些离子或分子在非极性溶液中的溶解度成比例。

通道蛋白 (channel protein): 是带有中央水相通道的内在膜蛋白，它可以使大小适合的离子或分子从膜的任一方向穿过膜。

(膜) 孔蛋白 (pore protein): 其含意与膜通道蛋白类似，只是该术语常用于细菌。

被动转运 (passive transport): 那称为易化扩散。是一种转运方式，通过该方式溶质特异的结合于一个转运蛋白上，然后被转运过膜，但转运是沿着浓度梯度下降方向进行的，所以被动转达不需要能量的支持。

主动转运 (active transport): 一种转运方式，通过该方式溶质特异的结合于一个转运蛋白上然后被转运过膜，与被动转运运输方式相反，主动转运是逆着浓度梯度下降方向进行的，所以主动转运需要能量的驱动。在原发主动转运过程中能源可以是光，ATP 或电子传递；而第二级主动转运是在离子浓度梯度下进行的。

协同运输 (cotransport): 两种不同溶质的跨膜的耦联转运。可以通过一个转运蛋白进行同一方向（同向转运）或反方向（反向转运）转运。

胞吞 (信用) (endocytosis): 物质被质膜吞入并以膜衍生出的脂囊泡形成（物质在囊泡内）被带入到细胞内的过程。

第四章 蛋白质

提要

一. 概念

简单蛋白、结合蛋白、基本氨基酸、等电点、甲醛滴定法、Edman 降解、一级结构、肽键、构型与构象、二面角、二级结构、超二级结构、结构域、三级结构、四级结构、亚基、别构蛋白、分子病、水化层、双电层、蛋白质的变性与复性、盐析与盐溶

二. 氨基酸

分类、基本氨基酸的结构、分类、名称、符号、化学反应、鉴定、蛋白质的水解

三. 蛋白质的结构

一级结构 结构特点、测定步骤、常用方法、酶

二级结构 四种 结构特点、数据、超二级结构

三级结构 主要靠疏水键维持

四级结构 变构现象

结构与功能的适应、结构变化对功能的影响、典型蛋白质

四. 蛋白质的性质

分子量的测定方法、酸碱性、溶解性、变性、颜色反应

第一节 蛋白质通论

一、蛋白质的功能多样性

蛋白质是原生的主要成分，任何生物都含有蛋白质。自然界中最小、最简单的生物是病毒，它是由蛋白质和核酸组成的。没有蛋白质也就没有生命。

自然界的生物多种多样，因而蛋白质的种类和功能也十分繁多。概括起来，蛋白质主要有以下功能：

1. 催化功能 生物体内的酶都是由蛋白质构成的，它们有机体新陈代谢的催化剂。没有酶，生物体内的各种化学反应就无法正常进行。例如，没有淀粉酶，淀粉就不能被分解利用。

2. 结构功能 蛋白质可以作为生物体的结构成分。在高等动物里，胶原是主要的细胞外结构蛋白，参与结缔组织和骨骼作为身体的支架，占蛋白总量的 1/4。细胞里的片层结构，如细胞膜、线粒体、叶绿体和内质网等都是由不溶性蛋白与脂类组成的。动物的毛发和指甲都是由角蛋白构成的。

3. 运输功能 脊椎动物红细胞中的血红蛋白和无脊椎动物体内的血蓝蛋白在呼吸过程中起着运输氧气的作用。血液中的载脂蛋白可运输脂肪，转铁蛋白可转运铁。一些脂溶性激素的运输也需要蛋白，如甲状腺素要与甲状腺素结合球蛋白结合才能在血液中运输。

4. 贮存功能 某些蛋白质的作用是贮存氨基酸作为生物体的养料和胚胎或幼儿生长发育的原料。此类蛋白质包括蛋类中的卵清蛋白、奶类中的酪蛋白和小麦种子中的麦醇溶蛋白等。肝脏中的铁蛋白可将血液中多余的铁储存起来，供缺铁时使用。

5. 运动功能 肌肉中的肌球蛋白和肌动蛋白是运动系统的必要成分，它们构象的改变引起肌肉的收缩，带动机体运动。细菌中的鞭毛蛋白有类似的作用，它的收缩引起鞭毛的摆动，从而使细菌在水中游动。

6. 防御功能 高等动物的免疫反应是机体的一种防御机能，它主要也是通过蛋白质（抗体）来实现的。凝血与纤溶系统的蛋白因子、溶菌酶、干扰素等，也担负着防御和保护功能。

7. 调节功能 某些激素、一切激素受体和许多其他调节因子都是蛋白质。

8. 信息传递功能 生物体内的信息传递过程也离不开蛋白质。例如，视觉信息的传递要有视紫红质参与，感受味道需要味觉蛋白。视杆细胞中的视紫红质，只需 1 个光子即可被激发，产生视觉。

9. 遗传调控功能 遗传信息的储存和表达都与蛋白质有关。DNA 在储存时是缠绕在蛋白质（组蛋白）上的。有些蛋白质，如阻遏蛋白，与特定基因的表达有关。 β 一半乳糖苷酶基因的表达受到一种阻遏蛋白的抑制，当需要合成 β 一半乳糖苷酶时经过去阻遏作用才能表达。

10. 其他功能 某些生物能合成有毒的蛋白质，用以攻击或自卫。如某些植物在被昆虫咬过以后会产生一种

毒蛋白。白喉毒素可抑制生物蛋白质合成。

二、蛋白质的分类

(一) 按分子形状分类

1. 球状蛋白 外形近似球体，多溶于水，大都具有活性，如酶、转运蛋白、蛋白激素、抗体等。球状蛋白的长度与直径之比一般小于10。
2. 纤维状蛋白 外形细长，分子量大，大都是结构蛋白，如胶原蛋白，弹性蛋白，角蛋白等。纤维蛋白按溶解性可分为可溶性纤维蛋白与不溶性纤维蛋白。前者如血液中的纤维蛋白原、肌肉中的肌球蛋白等，后者如胶原蛋白，弹性蛋白，角蛋白等结构蛋白。

(二) 按分子组成分类

1. 简单蛋白 完全由氨基酸组成，不含非蛋白成分。如血清清蛋白等。根据溶解性的不同，可将简单蛋白分为以下7类：清蛋白、球蛋白、组蛋白、精蛋白、谷蛋白、醇溶蛋白和硬蛋白。
2. 结合蛋白 由蛋白质和非蛋白成分组成，后者称为辅基。根据辅基的不同，可将结合蛋白分为以下7类：核蛋白、脂蛋白、糖蛋白、磷蛋白、血红素蛋白、黄素蛋白和金属蛋白。

三、蛋白质的元素组成与分子量

1. 元素组成 所有的蛋白质都含有碳氢氧氮四种元素，有些蛋白质还含有硫、磷和一些金属元素。蛋白质平均含碳50%，氢7%，氧23%，氮16%。其中氮的含量较为恒定，而且在糖和脂类中不含氮，所以常通过测量样品中氮的含量来测定蛋白质含量。如常用的凯氏定氮：

$$\text{蛋白质含量} = \text{蛋白氮} \times 6.25$$

其中6.25是16%的倒数。

2. 蛋白质的分子量 蛋白质的分子量变化范围很大，从6000到100万或更大。这个范围是人为规定的。一般将分子量小于6000的称为肽。不过这个界限不是绝对的，如牛胰岛素分子量为5700，一般仍认为是蛋白质。蛋白质煮沸凝固，而肽不凝固。较大的蛋白质如烟草花叶病毒，分子量达4000万。

四、蛋白质的水解

氨基酸是蛋白质的基本结构单位，这个发现是从蛋白质的水解得到的。蛋白质的水解主要有三种方法：

1. 酸水解 用6M HCl或4M H₂SO₄，105℃回流20小时即可完全水解。酸水解不引起氨基酸的消旋，但色氨酸完全被破坏，丝氨酸和苏氨酸部分破坏，天冬酰胺和谷氨酰胺的酰胺基被水解。如样品含有杂质，在酸水解过程中常产生腐黑质，使水解液变黑。用3mol/L对甲苯磺酸代替盐酸，得到色氨酸较多，可像丝氨酸和苏氨酸一样用外推法求其含量。
2. 碱水解 用5M NaOH，水解10—20小时可水解完全。碱水解使氨基酸消旋，许多氨基酸被破坏，但色氨酸不被破坏。常用于测定色氨酸含量。可加入淀粉以防止氧化。
3. 酶水解 酶水解既不破坏氨基酸，也不引起消旋。但酶水解时间长，反应不完全。一般用于部分水解，若要完全水解，需要用多种酶协同作用。

第二节 氨基酸

一、氨基酸的结构与分类

(一) 基本氨基酸

组成蛋白质的20种氨基酸称为基本氨基酸。它们中除脯氨酸外都是α-氨基酸，即在α-碳原子上有一个氨基。基本氨基酸都符合通式，都有单字母和三字母缩写符号。

按照氨基酸的侧链结构，可分为三类：脂肪族氨基酸、芳香族氨基酸和杂环氨基酸。

1. 脂肪族氨基酸 共15种。

侧链只是烃链：Gly, Ala, Val, Leu, Ile后三种带有支链，人体不能合成，是必需氨基酸。

侧链含有羟基：Ser, Thr许多蛋白酶的活性中心含有丝氨酸，它还在蛋白质与糖类及磷酸的结合中起重要作用。

侧链含硫原子：Cys, Met两个半胱氨酸可通过形成二硫键结合成一个胱氨酸。二硫键对维持蛋白质的高级结构有重要意义。半胱氨酸也经常出现在蛋白质的活性中心。甲硫氨酸的硫原子有时参与形成配位键。

甲硫氨酸可作为通用甲基供体，参与多种分子的甲基化反应。

侧链含有羧基：Asp (D)，Glu (E)

侧链含酰胺基：Asn (N)，Gln (Q)

侧链显碱性：Arg (R)，Lys (K)

2. 芳香族氨基酸 包括苯丙氨酸 (Phe, F) 和酪氨酸 (Tyr, Y) 两种。酪氨酸是合成甲状腺素的原料。

3. 杂环氨基酸 包括色氨酸 (Trp, W)、组氨酸 (His) 和脯氨酸 (Pro) 三种。其中的色氨酸与芳香族氨基酸都含苯环，都有紫外吸收 (280nm)。所以可通过测量蛋白质的紫外吸收来测定蛋白质的含量。组氨酸也是碱性氨基酸，但碱性较弱，在生理条件下是否带电与周围内环境有关。它在活性中心常起传递电荷的作用。组氨酸能与铁等金属离子配位。脯氨酸是唯一的仲氨基酸，是 α -螺旋的破坏者。

B 是指 Asx，即 Asp 或 Asn；Z 是指 Glx，即 Glu 或 Gln。

基本氨基酸也可按侧链极性分类：

非极性氨基酸：Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Trp, Pro 共八种

极性不带电荷：Gly, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Tyr 共七种

带正电荷：Arg, Lys, His

带负电荷：Asp, Glu

(二) 不常见的蛋白质氨基酸

某些蛋白质中含有一些不常见的氨基酸，它们是基本氨基酸在蛋白质合成以后经羟化、羧化、甲基化等修饰衍生而来的。也叫稀有氨基酸或特殊氨基酸。如 4-羟脯氨酸、5-羟赖氨酸、锁链素等。其中羟脯氨酸和羟赖氨酸在胶原和弹性蛋白中含量较多。在甲状腺素中还有 3,5-二碘酪氨酸。

(三) 非蛋白质氨基酸

自然界中还有 150 多种不参与构成蛋白质的氨基酸。它们大多是基本氨基酸的衍生物，也有一些是 D-氨基酸或 β 、 γ 、 δ -氨基酸。这些氨基酸中有些是重要的代谢物前体或中间产物，如瓜氨酸和鸟氨酸是合成精氨酸的中间产物， β -丙氨酸是遍多酸（泛酸，辅酶 A 前体）的前体， γ -氨基丁酸是传递神经冲动的化学介质。

二、氨基酸的性质

(一) 物理性质

α -氨基酸都是白色晶体，每种氨基酸都有特殊的结晶形状，可以用来鉴别各种氨基酸。除胱氨酸和酪氨酸外，都能溶于水。脯氨酸和羟脯氨酸还能溶于乙醇或乙醚中。

除甘氨酸外， α -氨基酸都有旋光性， α -碳原子具有手性。苏氨酸和异亮氨酸有两个手性碳原子。从蛋白质水解得到的氨基酸都是 L-型。但在生物体内特别是细菌中，D-氨基酸也存在，如细菌的细胞壁和某些抗菌素中都含有 D-氨基酸。

三个带苯环的氨基酸有紫外吸收，F:257nm, ϵ =200；Y:275nm, ϵ =1400；W:280nm, ϵ =5600。通常蛋白质的紫外吸收主要是后两个氨基酸决定的，一般在 280nm。

氨基酸分子中既含有氨基又含有羧基，在水溶液中以偶极离子的形式存在。所以氨基酸晶体是离子晶体，熔点在 200°C 以上。氨基酸是两性电解质，各个解离基的表观解离常数按其酸性强度递减的顺序，分别以 K_1' 、 K_2' 来表示。当氨基酸分子所带的净电荷为零时的 pH 称为氨基酸的等电点 (pI)。等电点的值是它在等电点前后的两个 pK' 值的算术平均值。

氨基酸完全质子化时可看作多元弱酸，各解离基团的表观解离常数按酸性减弱的顺序，以 pK_1' 、 pK_2' 、 pK_3' 表示。氨基酸可作为缓冲溶液，在 pK' 处的缓冲能力最强，pI 处的缓冲能力最弱。

氨基酸的滴定曲线如图。

(二) 化学性质

1. 氨基的反应

(1) 酰化

氨基可与酰化试剂，如酰氯或酸酐在碱性溶液中反应，生成酰胺。该反应在多肽合成中可用于保护氨基。

(2) 与亚硝酸作用

氨基酸在室温下与亚硝酸反应，脱氨，生成羟基羧酸和氮气。因为伯胺都有这个反应，所以赖氨酸的侧链氨基也能反应，但速度较慢。常用于蛋白质的化学修饰、水解程度测定及氨基酸的定量。

(3) 与醛反应

氨基酸的 α -氨基能与醛类物质反应，生成西佛碱 $C=N$ 。西佛碱是氨基酸作为底物的某些酶促反应的中间物。赖氨酸的侧链氨基也能反应。氨基还可以与甲醛反应，生成羟甲基化合物。由于氨基酸在溶液中以偶极离子形式存在，所以不能用酸碱滴定测定含量。与甲醛反应后，氨基酸不再是偶极离子，其滴定终点可用一般的酸碱指示剂指示，因而可以滴定，这叫甲醛滴定法，可用于测定氨基酸。

(4) 与异硫氰酸苯酯(PITC)反应

α -氨基与 PITC 在弱碱性条件下形成相应的苯氨基硫甲酰衍生物 (PTC-AA)，后者在硝基甲烷中与酸作用发生环化，生成相应的苯乙内酰硫脲衍生物 (PTH-AA)。这些衍生物是无色的，可用层析法加以分离鉴定。这个反应首先为 Edman 用来鉴定蛋白质的 N-末端氨基酸，在蛋白质的氨基酸顺序分析方面占有重要地位。

(5) 磺酰化

氨基酸与 5-(二甲氨基)萘-1-磺酰氯(DNS-Cl)反应，生成 DNS-氨基酸。产物在酸性条件下(6NHCl) 100°C 也不破坏，因此可用于氨基酸末端分析。DNS-氨基酸有强荧光，激发波长在 360nm 左右，比较灵敏，可用于微量分析。

(6) 与 DNFB 反应

氨基酸与 2,4-二硝基氟苯(DNFB)在弱碱性溶液中作用生成二硝基苯基氨基酸(DNP 氨基酸)。这一反应是定量转变的，产物黄色，可经受酸性 100°C 高温。该反应曾被英国的 Sanger 用来测定胰岛素的氨基酸顺序，也叫桑格试剂，现在应用于蛋白质 N-末端测定。

(7) 转氨反应

在转氨酶的催化下，氨基酸可脱去氨基，变成相应的酮酸。

2. 羧基的反应

羧基可与碱作用生成盐，其中重金属盐不溶于水。羧基可与醇生成酯，此反应常用于多肽合成中的羧基保护。某些酯有活化作用，可增加羧基活性，如对硝基苯酯。将氨基保护以后，可与二氯亚砷或五氯化磷作用生成酰氯，在多肽合成中用于活化羧基。在脱羧酶的催化下，可脱去羧基，形成伯胺。

3 茚三酮反应

氨基酸与茚三酮在微酸性溶液中加热，最后生成蓝色物质。而脯氨酸生成黄色化合物。根据这个反应可通过二氧化碳测定氨基酸含量。

4. 侧链的反应

丝氨酸、苏氨酸含羟基，能形成酯或苷。

半胱氨酸侧链巯基反应性高：

(1) 二硫键(disulfide bond)

半胱氨酸在碱性溶液中容易被氧化形成二硫键，生成胱氨酸。胱氨酸中的二硫键在形成蛋白质的构象上起很大的作用。氧化剂和还原剂都可以打开二硫键。在研究蛋白质结构时，氧化剂过甲酸可以定量地拆开二硫键，生成相应的磺酸。还原剂如巯基乙醇、巯基乙酸也能拆开二硫键，生成相应的巯基化合物。由于半胱氨酸中的巯基很不稳定，极易氧化，因此利用还原剂拆开二硫键时，往往进一步用碘乙酰胺、氯化苄、N-乙基丁烯二亚酰胺和对氯汞苯甲酸等试剂与巯基作用，把它保护起来，防止它重新氧化。

(2) 烷化

半胱氨酸可与烷基试剂，如碘乙酸、碘乙酰胺等发生烷化反应。

半胱氨酸与 γ 丙啶反应，生成带正电的侧链，称为 S-氨基半胱氨酸(AECys)。

(3) 与重金属反应

极微量的某些重金属离子，如 Ag^+ 、 Hg^{2+} ，就能与巯基反应，生成硫醇盐，导致含巯基的酶失活。

5. 以下反应常用于氨基酸的检验：

酪氨酸、组氨酸能与重氮化合物反应(Pauly 反应)，可用于定性、定量测定。组氨酸生成棕红色的化合物，酪氨酸为桔黄色。

精氨酸在氢氧化钠中与 1-萘酚和次溴酸钠反应，生成深红色，称为坂口反应。用于胍基的鉴定。

酪氨酸与硝酸、亚硝酸、硝酸汞和亚硝酸汞反应，生成白色沉淀，加热后变红，称为米伦反应，是鉴定酚基的特性反应。

色氨酸中加入乙醛酸后再缓慢加入浓硫酸，在界面会出现紫色环，用于鉴定吲哚基。

在蛋白质中，有些侧链基团被包裹在蛋白质内部，因而反应很慢甚至不反应。

三、色谱与氨基酸的分析分离

1. 色谱(chromatography)的发展史

最早的层析实验是俄国植物学家 Ц в е т 在 1903 年用碳酸钙分离叶绿素，属于吸附层析。40 年代出现了分配层析，50 年代出现了气相色谱，60 年代出现 HPLC，80 年代出现了超临界层析，90 年代出现的超微量 HPLC 可分离 ng 级的样品。

2. 色谱的分类：

按流动相可分为气相、液相、超临界色谱等；

按介质可分为纸层析、薄层层析、柱层析等；

按分离机制可分为吸附层析、分配层析、分子筛层析等

3. 色谱的应用

可用于分离、制备、纯度鉴定等。

定性可通过保留值、内标、标准曲线等方法，定量一般用标准曲线法。

氨基酸的分析分离是测定蛋白质结构的基础。在分配层析和离子交换层析法开始应用于氨基酸成分分析之后，蛋白质结构的研究才取得了显著的成就。现在这些方法已自动化。

氨基酸从强酸型离子交换柱的洗脱顺序如下：

Asp, Thr, Ser, Glu, Pro, Gly, Ala, Cys, Val, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, Lys, His, (NH₃), Arg

第三节 蛋白质的一级结构

蛋白质是生物大分子，具有明显的结构层次性，由低层到高层可分为一级结构、二级结构、三级结构和四级结构。

一、肽键和肽

一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基脱水形成的共价键，称为肽键。在蛋白质分子中，氨基酸借肽键连接起来，形成肽链。

最简单的肽由两个氨基酸组成，称为二肽。含有三、四、五个氨基酸的肽分别称为三肽、四肽、五肽等。

肽链中的氨基酸由于形成肽键时脱水，已不是完整的氨基酸，所以称为残基。肽的命名是根据组成肽的氨基酸残基来确定的。一般从肽的氨基端开始，称为某氨基酰某氨基酰…某氨基酸。肽的书写也是从氨基端开始。

肽键象酰胺键一样，由于键内原子处于共振状态而表现出较高的稳定性。在肽键中 C—N 单键具有约 40% 双键性质，而 C=O 双键具有 40% 单键性质。这样就产生两个重要结果：(1) 肽键的亚氨基在 pH 0-14 的范围内没有明显的解离和质子化的倾向；(2) 肽键中的 C—N 单键不能自由旋转，使蛋白质能折叠成各种三维构象。

除了蛋白质部分水解可以产生各种简单的多肽以外，自然界中还有长短不等的小肽，它们具有特殊的生理功能。

动植物细胞中含有一种三肽，称为谷胱甘肽，即 δ-谷氨酰半胱氨酰甘氨酸。因其含有巯基，故常以 GSH 来表示。它在体内的氧化还原过程中起重要作用。脑啡肽是天然止痛剂。肌肉中的鹅肌肽是一个二肽，即 β-丙氨酰组氨酸。肌肽可作为肌肉中的缓冲剂，缓冲肌肉产生的乳酸对 pH 的影响。一种抗菌素叫做短杆菌酪肽，由 12 种氨基酸组成，其中有几种是 D-氨基酸。这些天然肽中的非蛋白质氨基酸可以使其免遭蛋白酶水解。许多激素也是多肽，如催产素、加压素、舒缓激肽等。

二、肽的理化性质

小肽的理化性质与氨基酸类似。许多小肽已经结晶。晶体的熔点很高，说明是离子晶体，在水溶液中以偶极离子存在。肽键的亚氨基不解离，所以肽的酸碱性取决于肽的末端氨基、羧基和侧链上的基团。在长肽或蛋白质中，可解离的基团主要是侧链上的。肽中末端羧基的 pK' 比自由氨基酸的稍大，而末端氨基的 pK' 则稍小。侧链基团变化不大。

肽的滴定曲线和氨基酸的很相似。肽的等电点也可以根据它的 pK' 值确定。

一般小肽的旋光度等于各个氨基酸旋光度的总和，但较大的肽或蛋白质的旋光度不等于其组成氨基酸的旋光度的简单加和。

肽的化学性质和氨基酸一样，但有一些特殊的反应，如双缩脲反应。一般含有两个或两个以上肽键的化合物都能与 $CuSO_4$ 碱性溶液发生双缩脲反应而生成紫红色或蓝紫色的复合物。利用这个反应可以测定蛋白质的含量。

三、一级结构的测定

(一) 一级结构

蛋白质的一级结构是指肽链的氨基酸组成及其排列顺序。氨基酸序列是蛋白质分子结构的基础，它决定蛋白质的高级结构。一级结构可用氨基酸的三字母符号或单字母符号表示，从 N-末端向 C-末端书写。采用三字母符号时，氨基酸之间用连字符（-）隔开。

(二) 测定步骤

测定蛋白质的一级结构，要求样品必须是均一的（纯度大于 97%）而且是已知分子量的蛋白质。一般的测定步骤是：

1. 通过末端分析确定蛋白质分子由几条肽链构成。
2. 将每条肽链分开，并分离提纯。
3. 肽链的一部分样品进行完全水解，测定其氨基酸组成和比例。
4. 肽链的另一部分样品进行 N 末端和 C 末端的鉴定。
5. 拆开肽链内部的二硫键。
6. 肽链用酶促或化学的部分水解方法降解成一套大小不等的肽段，并将各个肽段分离出来。
7. 测定每个肽段的氨基酸顺序。
8. 从第二步得到的肽链样品再用另一种部分水解方法水解成另一套肽段，其断裂点与第五步不同。分离肽段并测序。比较两套肽段的氨基酸顺序，根据其重叠部分拼凑出整个肽链的氨基酸顺序。
9. 测定原来的多肽链中二硫键和酰胺基的位置。

(三) 常用方法

1. 末端分析

(1) N 末端

蛋白质的末端氨基与 2,4-二硝基氟苯 (DNFB) 在弱碱性溶液中作用生成二硝基苯基蛋白质 (DNP-蛋白质)。产物黄色，可经受酸性 $100^\circ C$ 高温。水解时，肽链断开，但 DNP 基并不脱落。DNP-氨基酸能溶于有机溶剂（如乙醚）中，这样可与其他氨基酸和 ϵ -DNP 赖氨酸分开。再经双向滤纸层析或柱层析，可以鉴定黄色的 DNP 氨基酸。

丹磺酰氯法是更灵敏的方法。蛋白质的末端氨基与 5-(二甲氨基)萘-1-磺酰氯 (DNS-Cl) 反应，生成 DNS-蛋白质。DNS-氨基酸有强荧光，激发波长在 360nm 左右，比 DNFB 法灵敏 100 倍。

目前应用最广泛的是异硫氰酸苯酯 (PITC) 法。末端氨基与 PITC 在弱碱性条件下形成相应的苯氨基硫甲酰衍生物，后者在硝基甲烷中与酸作用发生环化，生成相应的苯乙内酰硫脲衍生物而从肽链上掉下来。产物可用气-液色谱法进行鉴定。这个方法最大的优点是剩下的肽链仍是完整的，可依照此法重复测定新生的 N 末端氨基酸。现在已经有全自动的氨基酸顺序分析仪，可测定含 20 个以上氨基酸的肽段的氨基酸顺序。缺点

是不如丹磺酰氯灵敏，可与之结合使用。

N 末端氨基酸也可用酶学方法即氨肽酶法测定。

(2) C 末端

- a) C 末端氨基酸可用硼氢化锂还原生成相应的 α 氨基醇。肽链水解后，再用层析法鉴定。有断裂干扰。
- b) 另一个方法是胍解法。多肽与胍在无水条件下加热，可以断裂所有的肽键，除 C 末端氨基酸外，其他氨基酸都转变为相应的胍化合物。胍解下来的 C 末端氨基酸可用纸层析鉴定。精氨酸会变成鸟氨酸，半胱氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺被破坏。
- c) 也可用羧肽酶法鉴定。将蛋白质在 pH 8.0, 30°C 与羧肽酶一起保温，按一定时间间隔取样，用纸层析测定释放出来的氨基酸，根据氨基酸的量与时间的关系，就可以知道 C 末端氨基酸的排列顺序。羧肽酶 A 水解除精氨酸、赖氨酸和脯氨酸外所有肽键，羧肽酶 B 水解精氨酸和赖氨酸。

2. 二硫键的拆开和肽链的分离

一般情况下，蛋白质分子中肽链的数目应等于 N 末端氨基酸残基的数目，可根据末端分析来确定一种蛋白质由几条肽链构成。必须设法把这些肽链分离开来，然后测定每条肽链的氨基酸顺序。如果这些肽链之间不是共价交联的，可用酸、碱、高浓度的盐或其他变性剂处理蛋白质，把肽链分开。如果肽链之间以二硫键交联，或肽链中含有链内二硫键，则必须用氧化或还原的方法将二硫键拆开。最普遍的方法是用过量的巯基乙醇处理，然后用碘乙酸保护生成的半胱氨酸的巯基，防止重新氧化。二硫键拆开形成的个别肽链，可用纸层析、离子交换柱层析、电泳等方法进行分离。

3. 肽链的完全水解和氨基酸组成的测定。

在测定氨基酸顺序之前，需要知道多肽链的氨基酸组成和比例。一般用酸水解，得到氨基酸混合物，再分离测定氨基酸。目前用氨基酸自动分析仪，2—4 小时即可完成。

蛋白质的氨基酸组成，一般用每分子蛋白质中所含的氨基酸分子数表示。不同种类的蛋白质，其氨基酸组成相差很大。

4. 肽链的部分水解和肽段的分离

当肽链的氨基酸组成及 N 末端和 C 末端已知后，随后的步骤是肽链的部分水解。这是测序工作的关键步骤。这一步通常用专一性很强的蛋白酶来完成。

最常用的是胰蛋白酶 (trypsin)，它专门水解赖氨酸和精氨酸的羧基形成的肽键，所以生成的肽段之一的 C 末端是赖氨酸或精氨酸。用 γ 丙啉处理，可增加酶切位点 (半胱氨酸)；用马来酸酐 (顺丁烯二酸酐) 保护赖氨酸的侧链氨基，或用 1,2-环己二酮修饰精氨酸的胍基，可减少酶切位点。

经常使用的还有糜蛋白酶，水解苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸等疏水残基的羧基形成的肽键。其他疏水残基反应较慢。

用溴化氰处理，可断裂甲硫氨酸的羧基形成的肽键。水解后甲硫氨酸残基转变为 C 末端高丝氨酸残基。以上三种方法经常使用。

胃蛋白酶和嗜热菌蛋白酶。前者水解疏水残基之间的肽键，后者水解疏水残基的氨基形成的肽键。

金葡菌蛋白酶，又称谷氨酸蛋白酶或 V8 蛋白酶，水解谷氨酸和天冬氨酸的羧基形成的肽键，但受缓冲液影响。在醋酸缓冲液中只水解谷氨酸，在磷酸缓冲液中还可水解天冬氨酸。

梭状芽孢杆菌蛋白酶，水解精氨酸羧基形成的肽键，又称精氨酸蛋白酶。耐变性剂，可经受 6M 尿素 2 小时。可用于水解不易溶解的蛋白。

凝血酶，水解 Arg-Gly 肽键。

羟胺可水解 Asn-Gly，但 Asn-Leu 和 Asn-Ala 也能部分裂解。

以上方法中，酶不能水解脯氨酸参与形成的肽键。

多肽部分水解后，降解成长短不一的小肽段，可用层析或电泳加以分离提纯。经常用双向层析或电泳分离，再用茚三酮显色，所得的图谱称为肽指纹谱。

5. 多肽链中氨基酸顺序的测定

从多肽链中部分水解得到的肽段可用化学法或酶法测序，然后比较用不同方法获得的两套肽段的氨基酸顺

序，根据它们彼此重叠的部分，确定每个肽段的适当位置，拼凑出整个多肽链的氨基酸顺序。

6. 二硫键位置的确定

一般用蛋白酶水解带有二硫键的蛋白质，从部分水解产物中分离出含二硫键的肽段，再拆开二硫键，将两个肽段分别测序，再与整个多肽链比较，即可确定二硫键的位置。常用胃蛋白酶，因其专一性低，生成的肽段小，容易分离和鉴定，而且可在酸性条件下作用（pH2），此时二硫键稳定。肽段的分离可用对角线电泳，将混合物点到滤纸的中央，在 pH6.5 进行第一次电泳，然后用过甲酸蒸汽断裂二硫键，使含二硫键的肽段变成一对含半胱氨酸的肽段。将滤纸旋转 90 度后在相同条件下进行第二次电泳，多数肽段迁移率不变，处于对角线上，而含半胱氨酸的肽段因负电荷增加而偏离对角线。用茚三酮显色，分离，测序，与多肽链比较，即可确定二硫键位置。

四、多肽合成

多肽的人工合成有两种类型，一种是由不同氨基酸按照一定顺序排列的控制合成，另一种是由一种或两种氨基酸聚合或共聚合。控制合成的一个困难是进行接肽反应所需的试剂，能同时和其他官能团反应。因此在接肽以前必须首先将这些基团加以封闭或保护，肽键形成后再除去保护基。这样每连接一个氨基酸残基都要经过几个步骤，要得到较长的肽链就必须每步都有较高的产率。如果每一步反应产率都是 90%，那么 30 次反应后总产率只有 4.24%。

保护基必须在接肽时起保护作用，在接肽后容易除去，又不引起肽键断裂。最常用的氨基保护基 Y 是苄氧甲酰基，可用催化加氢或用金属钠在液氨中处理除去。其他还有三苯甲基、叔丁氧甲酰基等，可用稀盐酸或乙酸在室温下除去。

羧基保护基 Z 通常用烷基，如乙基，可在室温下皂化除去。如用苄基，可用催化加氢除去。

肽键不能自发形成，常用缩合剂促进肽键形成。接肽用的缩合剂最有效的是 N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCCl)。DCCI 从两个氨基酸分子中夺取一分子水，自身变为不溶的 N,N'-二环己基脲，从反应液中沉淀出来，可过滤除去。接肽反应除用缩合剂以外，还可用分别活化参加形成肽键的羧基和氨基的方法。羧基活化可用叠氮化物法和活化酯法（对硝基苯酯）等；氨基活化一般不需特殊手段，通常在接肽时加入有机碱，如三乙胺，保证氨基在自由状态即可。

近年来固相多肽合成迅速发展。在固相合成中，肽链的逐步延长是在不溶的聚苯乙烯树脂小圆珠上进行的。合成多肽的羧基端先和氯甲基聚苯乙烯树脂反应，形成苄酯。第二个氨基酸的氨基用叔丁氧甲酰基保护后，以 DCCI 为缩合剂，接在第一个氨基酸的氨基上。重复这个方法，可使肽链按一定顺序延长。最后把树脂悬浮在无水三氟乙酸中，通入干燥 HBr，使多肽与树脂分离，同时除去保护基。整个合成过程现在已经可以在自动化固相多肽合成仪上进行。平均合成每个肽键只需三小时。此法可用于医药工业。人工合成的催产素没有混杂的加压素，比提取的天然药品好。已经成功合成含 124 个残基的蛋白。

第四节 蛋白质的高级结构

蛋白质的多肽链并不是线形伸展的，而是按一定方式折叠盘绕成特有的空间结构。蛋白质的三维构象，也称空间结构或高级结构，是指蛋白质分子中原子和基团在三维空间上的排列、分布及肽链的走向。高级结构是蛋白质表现其生物功能或活性所必须的，包括二级、三级和四级结构。Primary structure, secondary, tertiary, quaternary structure

一、有关概念

1. 构型 configuration 与构象 conformation

构型指立体异构体中取代原子或基团在空间的取向，构型的改变必须通过共价键的断裂。构象是指这些取代基团当单键旋转时可能形成的不同的立体结构，构象的改变不涉及共价键的改变。

2. 二面角

因为肽键不能自由旋转，所以肽键的四个原子和与之相连的两个 α 碳原子共处一个平面，称肽平面。肽平面内的 C=O 与 N-H 呈反式排列，各原子间的键长和键角都是固定的。肽链可看作由一系列刚性的肽平面通过 α 碳原子连接起来的长链，主链的构象就是由肽平面之间的角度决定的。主链上只有 α 碳原子连接的两个键是单键，可自由旋转。绕 C α -N1 旋转的角称 Φ ，而绕 C α -C2 旋转的角称 Ψ 。这两个角称为二面角。

规定当旋转键两侧的肽链成顺式时为 0 度。取值范围是正负 180 度，当二面角都是 180 度时肽链完全伸展。由于空间位阻，实际的取值范围是很有限的。

二、二级结构

(一) 二级结构是肽链的空间走向

蛋白质的二级结构是指肽链主链的空间走向(折叠和盘绕方式)，是有规则重复的构象。肽链主链具有重复结构，其中氨基是氢键供体，羧基是氢键受体。通过形成链内或链间氢键可以使肽链卷曲折叠形成各种二级结构单元。复杂的蛋白质分子结构，就由这些比较简单的二级结构单元进一步组合而成。

(二) 肽链卷曲折叠形成四种二级结构单元

1. α 螺旋(α -helix) α 螺旋模型是 Pauling 和 Corey 等研究 α -角蛋白时于 1951 年提出的。角蛋白是动物的不溶性纤维状蛋白，是由动物的表皮衍生而来的。它包括皮肤的表皮以及毛发、鳞、羽、甲、蹄、角、丝等。角蛋白可分为两类，一类是 α 角蛋白，胱氨酸含量丰富，如角、甲、蹄的蛋白胱氨酸含量高达 22%；另一类是 β 角蛋白，不含胱氨酸，但甘氨酸、丙氨酸和丝氨酸的含量很高，蚕丝心蛋白就属于这一类。 α 角蛋白，如头发，暴露于湿热环境中几乎可以伸长一倍，冷却干燥后又收缩到原来长度。 β 角蛋白则无此变化。

α 角蛋白的 X 射线衍射图案极其相似，沿长轴方向都有一个大周期结构或重复单位，其长度为 5—5.5 埃。Pauling 等考虑到肽平面对多肽链构象的限制作用，设计了多肽链折叠的各种可能模型，发现其中一种 α 螺旋模型能很好地说明 α 角蛋白的 X 射线衍射图案中的 5—5.5 埃重复单位。在这个模型中，每隔 3.6 个氨基酸残基螺旋上升一圈，相当于向上平移 5.4 埃。螺旋的直径是 11 埃。螺旋上升时，每个氨基酸残基沿轴旋转 100° ，向上平移 1.5 埃，比完全伸展的构象压缩 2.4 倍。这与衍射图案中的小周期完全一致。其二面角 $\Phi = -57^\circ$ ， $\Psi = -48^\circ$ 。在 α 螺旋中氨基酸残基的侧链伸向外侧，相邻的螺圈之间形成链内氢键，氢键的取向几乎与中心轴平行。氢键是由肽链中氮原子上的氢与其 N 端第四个羧基上的氧之间形成的。 α 螺旋的结构允许所有的肽键都参与链内氢键的形成，因此相当稳定。 α -螺旋由氢键构成一个封闭环，其中包括三个残基，共 13 个原子，称为 3.613 ($n=3$) 螺旋。

由 L 型氨基酸构成的多肽链可以卷曲成右手螺旋，也可卷曲成左手螺旋，但右手螺旋比较稳定。因为在左手螺旋中 β 碳与羧基过于接近，不稳定。在天然蛋白质中，几乎所有 α 螺旋都是右手螺旋。只在嗜热菌蛋白酶中发现一圈左手螺旋。在 α 角蛋白中，3 或 7 个 α 螺旋可以互相拧在一起，形成三股或七股的螺旋索，彼此以二硫键交联在一起。 α 螺旋不仅是 α 角蛋白的主要构象，在其他纤维蛋白和球状蛋白中也广泛存在，是一种常见的二级结构。

α 螺旋是一种不对称的分子结构，具有旋光能力。 α 螺旋的比旋不等于其中氨基酸比旋的简单加和，因为它的旋光性是各个氨基酸的不对称因素和构象本身不对称因素的总反映。天然 α 螺旋的不对称因素引起偏振面向右旋转。利用 α 螺旋的旋光性，可以测定它的相对含量。

一条肽链能否形成 α 螺旋，以及螺旋的稳定性怎样，与其一级结构有极大关系。脯氨酸由于其亚氨基少一个氢原子，无法形成氢键，而且 C α -N 键不能旋转，所以是 α 螺旋的破坏者，肽链中出现脯氨酸就中断 α 螺旋，形成一个“结节”。此外，侧链带电荷及侧链基团过大的氨基酸不易形成 α 螺旋，甘氨酸由于侧链太小，构象不稳定，也是 α 螺旋的破坏者。

根据各种残基的特性，可以预测蛋白质的二级结构。目前常见的预测方法有 Chou-Fasman 法、GOR 法、Lim 法等，都是根据统计信息进行预测的。如果二级结构的预测成功率大于 80%，就可以用来预测高级结构，但目前只能达到 70% 左右。Chou-Fasman 法比较直观，与二级结构形成的实际过程接近，但成功率不高。Chou-Fasman 法根据各个氨基酸在一些已知结构的蛋白质中的表现，按构象参数 P α (表示形成 α 螺旋的能力) 由大到小将他们分为六组，依次为：

最强的形成者(H α): Glu、Met、Ala、Leu

中等的形成者(h α): Lys、Phe、Gln、Trp、Ile、Val

很弱的形成者(l α): Asp、His

中立者(i α): Cys、Ser、Thr、Arg

较弱的破坏者($b\alpha$): Asn、Tyr

最强的破坏者($B\alpha$): Gly、Pro

如肽链中6个连续的残基中有4个 $h\alpha$ 即可形成核心，然后向两侧延伸，遇到四肽破坏者时中止。形成 α 螺旋时有协同性，即一旦形成核心，其它残基就容易加入。

2. β -折叠(β -pleated sheet) β -折叠也叫 β -片层，在 β -角蛋白如蚕丝丝心蛋白中含量丰富。其X射线衍射图案与 α -角蛋白拉伸后的图案很相似。在此结构中，肽链较为伸展，若干条肽链或一条肽链的若干肽段平行排列，相邻主链骨架之间靠氢键维系。氢键与链的长轴接近垂直。为形成最多的氢键，避免相邻侧链间的空间障碍，锯齿状的主链骨架必须作一定的折叠($\phi = -139^\circ$, $\psi = +135^\circ$)，以形成一个折叠的片层。侧链交替位于片层的上方和下方，与片层垂直。

β 折叠有两种类型，一种是平行式，即所有肽链的氨基端在同一端；另一种是反平行式，即所有肽链的氨基端按正反方向交替排列。从能量上看，反平行式更为稳定。丝心蛋白和多聚甘氨酸是反平行，拉伸 α 角蛋白形成的 β 角蛋白是平行式。反平行式的重复距离是7.0埃(两个残基)，平行式是6.5埃。

在丝心蛋白中，每隔一个氨基酸就是甘氨酸，所有在片层的一面都是氢原子；在另一面，侧链主要是甲基，因为除甘氨酸外，丙氨酸是主要成分。如果肽链中侧链过大，并带有同种电荷，则不能形成 β 折叠。拉伸后的 α 角蛋白之所以不稳定，容易复原，就是因为侧链体积大，电荷高。

3. β 转角 β 转角使肽链形成约 180° 的回转，第一个氨基酸的羧基与第四个氨基酸的氨基形成氢键。这种结构在球状蛋白中广泛存在，可占全部残基的1/4。多位于球状蛋白的表面，空间位阻较小处。又分为I型、II型与III型。

4. 无规卷曲 指没有一定规律的松散肽链结构。此结构看来杂乱无章，但对一种特定蛋白又是确定的，而不是随意的。在球状蛋白中含有大量无规卷曲，倾向于产生球状构象。这种结构有高度的特异性，与生物活性密切相关，对外界的理化因子极为敏感。酶的活性中心往往位于无规卷曲中。

除以上常见二级结构单元外，还有其他新发现的结构，如 Ω 环，由10个残基组成，象希腊字母 Ω 。

5. 超二级结构

相邻的二级结构单元可组合在一起，相互作用，形成有规则，在空间上能辨认的二级结构组合体，充当三级结构的构件，称为超二级结构。常见的有三种：

$\alpha\alpha$ ：由两股或三股右手 α 螺旋彼此缠绕形成的左手超螺旋，重复距离约为140埃。由于超螺旋，与独立的 α 螺旋略有偏差。

$\beta\alpha\beta$ ： β 折叠之间由 α 螺旋或无规卷曲连接。

$\beta\beta\beta$ ：由一级结构上连续的反平行 β 折叠通过紧凑的 β 转角连接而成。包括 β 曲折和回形拓扑。

三、蛋白质的三级结构

三级结构是指多肽链中所有原子和基团的构象。它是在二级结构的基础上进一步盘曲折叠形成的，包括所有主链和侧链的结构。哺乳动物肌肉中的肌红蛋白整个分子由一条肽链盘绕成一个中空的球状结构，全链共有8段 α 螺旋，各段之间以无规卷曲相连。在 α 螺旋肽段间的空穴中有一个血红素基团。所有具有高度生物学活性的蛋白质几乎都是球状蛋白。三级结构是蛋白质发挥生物活性所必须的。

在三级结构中，多肽链的盘曲折叠是由分子中各氨基酸残基的侧链相互作用来维持的。二硫键是维持三级结构唯一的一种共价键，能把肽链的不同区段牢固地连接在一起，而疏水性较强的氨基酸则借疏水力和范德华力聚集成紧密的疏水核，有极性的残基以氢键和盐键相结合。在水溶性蛋白中，极性基团分布在外侧，与水形成氢键，使蛋白溶于水。这些非共价键虽然较微弱，但数目庞大，因此仍然是维持三级结构的主要力量。

较大蛋白的三级结构往往由几个相对独立的三维实体构成，这些三维实体称为结构域。结构域是在三级结构与超二级结构之间的一个组织层次。一条长的多肽链，可先折叠成几个相对独立的结构域，再缔合成三级结构。这在动力学上比直接折叠更为合理。

结构域在功能上也有其意义。结构域常有相对独立的生理功能，如一些要分泌到细胞外的蛋白，其信号肽(负责使蛋白通过细胞膜)就构成一个结构域。此外，还有与残基修饰有关的结构域、与酶原激活有关的

结构域等。各结构域之间常常只有一段肽链相连，称为铰链区。铰链区柔性较强，使结构域之间容易发生相对运动，所以酶的活性中心常位于结构域之间。小蛋白多由一个结构域构成，由多个结构域构成的蛋白一般分子量大，结构复杂。

四、蛋白质的四级结构

由两条或两条以上肽链通过非共价键构成的蛋白质称为寡聚蛋白。其中每一条多肽链称为亚基，每个亚基都有自己的一、二、三级结构。亚基单独存在时无生物活性，只有相互聚合成特定构象时才具有完整的生物活性。四级结构就是各个亚基在寡聚蛋白的天然构象中空间上的排列方式。胰岛素可形成二、六聚体，但不是其功能单位，所以不是寡聚蛋白。判断标准是将发挥生物功能的最小单位作为一个分子。

最简单的寡聚蛋白是血红蛋白。它是由两条 α 链和两条 β 链构成的四聚体，分子量65000。分子外形近似球状，每个亚基都和肌红蛋白类似。血红蛋白与氧结合时， α 和 β 链都发生了转动，引起四个亚基间的接触点上的变化。两个 α 亚基相互接近，两个 β 亚基则离开。

当酸、热或高浓度的尿素、胍等变性因子作用于寡聚蛋白时，后者会发生构象变化。这种变化可分为两步：首先是亚基彼此解离，然后分开的亚基伸展而成无规线圈。如小心处理，可将寡聚蛋白的亚基拆开，而不破坏其三级结构。如血红蛋白可用盐解离成两个半分子，即两个 α 、 β 亚基。当透析除去过量的盐后，分开的亚基又可重新结合而恢复活性。如果处理条件强烈，则亚基的多肽链完全展开。这样要恢复天然构象虽很困难，但有些寡聚蛋白仍可恢复。如醛缩酶经酸处理后，其4个亚基完全伸展成无规卷曲，当pH恢复到7左右时，又可恢复如初。这说明一级结构规定了亚基间的结合方式，四级结构的形成也遵从“自我装配”的原则。

五、结构举例

(一) 纤维状蛋白

角蛋白

角蛋白是动物的不溶性纤维状蛋白，是由动物的表皮衍生而来的。它包括皮肤的表皮以及毛发、鳞、羽、甲、蹄、角、丝等。角蛋白可分为两类，一类是 α 角蛋白，胱氨酸含量丰富，如角、甲、蹄的蛋白胱氨酸含量高达22%；另一类是 β 角蛋白，不含胱氨酸，但甘氨酸、丙氨酸和丝氨酸的含量很高，蚕丝心蛋白就属于这一类。 α 角蛋白，如头发，暴露于湿热环境中几乎可以伸长一倍，冷却干燥后又收缩到原来长度。 β 角蛋白则无此变化。

头发主要是由 α 角蛋白构成的。三股右手螺旋形成左手超螺旋，称为原纤维，直径2纳米。原纤维再排列成“9+2”的电缆式结构，称为微纤维，直径8纳米。成百根微纤维结合成不规则的纤维束，称大纤维，直径200纳米。头发周围是鳞状细胞，中间是皮层细胞。皮层细胞的直径是20微米，是由许多大纤维沿轴向平行排列而成的。

胶原

胶原是动物体内含量最丰富的结构蛋白，构成皮肤、骨骼、软骨、肌腱、牙齿的主要纤维成分。胶原共有4种，结构相似，都由原胶原构成。其一级结构中甘氨酸占1/3，脯氨酸、羟脯氨酸和羟赖氨酸含量也较高。赖氨酸可用来结合糖基。原胶原是一个三股的螺旋杆，是由三股特殊的左手螺旋构成的右手超螺旋。这种螺旋的形成是由于大量的脯氨酸和甘氨酸造成的。羟脯氨酸和羟赖氨酸的羟基也参与形成氢键，起着稳定这种结构的作用。羟脯氨酸和羟赖氨酸都是蛋白合成后经羟化酶催化而羟化的。在胶原中每隔2个残基有一个甘氨酸，只有处于甘氨酸氨基端的脯氨酸才能被羟化。羟化是在脯氨酰羟化酶的催化下进行的，这个酶需要维生素C使其活性中心的铁原子保持亚铁状态。缺少维生素C会使羟化不完全，胶原熔点低，不能正常形成纤维，造成皮肤损伤和血管脆裂，引起出血、溃烂，即坏血病。所以维生素C又叫抗坏血酸。

成纤维细胞合成原胶原的前体，并分泌到结缔组织的细胞外空间，形成超螺旋结构，再经酶切，即成原胶原。原胶原之间平行排列，互相错开1/4，构成胶原的基本结构。一个原胶原的头和另一个原胶原的尾之间有40纳米的空隙，其中填充磷酸钙，即骨的无机成分。

胶原的特殊的结构和组成使它不受一般蛋白酶的水解，但可被胶原酶水解。在变态的蝌蚪的尾鳍中就含有这种酶。

3. 弹性蛋白

能伸长到原来长度的几倍，并可很快恢复原来长度。在韧带、血管壁等处含量较大。

含1/3的甘氨酸，脯氨酸和赖氨酸也较多。羟脯氨酸和羟赖氨酸含量很少。弹性蛋白形成的螺旋由两种区段组成，一种是富含甘氨酸、脯氨酸和缬氨酸的左手螺旋，一种是富含丙氨酸和赖氨酸的右手 α 螺旋。赖氨酸之间形成锁链素或赖氨酰正亮氨酸，使链间发生交联，具有很大的弹性。因为锁链素可连接二、三或四条肽链，形成网状结构，所以弹性蛋白可向各个方向作可逆伸展。

4. 肌球蛋白和肌动蛋白

两种可溶性纤维蛋白，构成肌肉的主要成分。前者构成粗丝，后者构成细丝。细丝沿粗丝的滑动导致肌肉的伸缩，引起肌体动作。这一过程需要其它物质的参与和ATP供能。

(二) 球状蛋白

1. 肌红蛋白

肌肉中用来储存氧。海洋哺乳动物的肌肉中含大量肌红蛋白，因而可长时间潜水。抹香鲸每千克肌肉中含80克肌红蛋白，比人高10倍，所以其肌肉呈棕色。

分子量16700，单结构域。由8段 α 螺旋构成一个球状结构，亲水基团多在外层。血红素辅基位于一个疏水洞穴中，这样可避免其亚铁离子被氧化。亚铁离子与卟啉形成4个配位键，第五个配位键与93位组氨酸结合，空余的一个配位键可与氧可逆结合。其氧合曲线为双曲线。

2. 血红蛋白

由4个亚基构成一个四面体构型，每个亚基的三级结构都与肌红蛋白相似，但一级结构相差较大。成人主要是HbA，由两个 α 亚基和两个 β 亚基构成，两个 β 亚基之间有一个DPG（二磷酸甘油酸），它与 β 亚基形成6个盐键，对血红蛋白的四级结构起着稳定的作用。因为其结构稳定，所以不易与氧结合。当一个亚基与氧结合后，会引起四级结构的变化，使其它亚基对氧的亲合力增加，结合加快。反之，一个亚基与氧分离后，其它亚基也易于解离。所以血红蛋白是变构蛋白，其氧合曲线是S形曲线，只要氧分压有一个较小的变化即可引起氧饱和度的较大改变。这有利于运输氧，肺中的氧分压只需比组织中稍微高一些，血红蛋白就可以完成运氧工作。

第五节 蛋白质结构与功能的关系

蛋白质多种多样的生物功能是以其化学组成和极其复杂的结构为基础的。这不仅需要一定的结构还需要一定的空间构象。蛋白质的空间构象取决于其一级结构和周围环境，因此研究一级结构与功能的关系是十分重要的。

一、蛋白质一级结构与功能的关系

(一) 种属差异

对不同机体中表现同一功能的蛋白质的一级结构进行详细比较，发现种属差异十分明显。例如比较各种哺乳动物、鸟类和鱼类等胰岛素的一级结构，发现它们都是由51个氨基酸组成的，其排列顺序大体相同但有细微差别。不同种属的胰岛素其差异在A链小环的8、9、10和B链30位氨基酸残基。说明这四个氨基酸残基对生物活性并不起决定作用。起决定作用的是其一级结构中不变的部分。有24个氨基酸始终不变，为不同种属所共有。如两条链中的6个半胱氨酸残基的位置始终不变，说明不同种属的胰岛素分子中AB链之间有共同的连接方式，三对二硫键对维持高级结构起着重要作用。其他一些不变的残基绝大多数是非极性氨基酸，对高级结构起着稳定作用。

对不同种属的细胞色素C的研究同样指出具有同种功能的蛋白质在结构上的相似性。细胞色素C广泛存在于需氧生物细胞的线粒体中，是一种含血红素辅基的单链蛋白，由124个残基构成，在生物氧化反应中起重要作用。对100个种属的细胞色素C的一级结构进行了分析，发现亲缘关系越近，其结构越相似。人与黑猩猩、猴、狗、金枪鱼、飞蛾和酵母的细胞色素C比较，其不同的氨基酸残基数依次为0、1、10、21、31、44。细胞色素C的氨基酸顺序分析资料已经用来核对各个物种之间的分类学关系，以及绘制进化树。根据进化树不仅可以研究从单细胞到多细胞的生物进化过程，还可以粗略估计各种生物的分化时间。

(二) 分子病

蛋白质分子一级结构的改变有可能引起其生物功能的显著变化，甚至引起疾病。这种现象称为分子病。突出的例子是镰刀型贫血病。这种病是由于病人血红蛋白β链第六位谷氨酸突变为缬氨酸，这个氨基酸位于分子表面，在缺氧时引起血红蛋白线性凝集，使红细胞容易破裂，发生溶血。血红蛋白分子中共有574个残基，其中2个残基的变化导致严重后果，证明蛋白质结构与功能有密切关系。

用氰酸钾处理突变的血红蛋白(HbS)，使其N端缬氨酸的α氨基酰胺化，可缓解病情。因为这样可去掉一个正电荷，与和二氧化碳结合的血红蛋白相似，不会凝聚。现在正寻找低毒试剂用以治疗。

(三) 共价修饰

对蛋白质一级结构进行共价修饰，也可改变其功能。如在激素调节过程中，常发生可逆磷酸化，以改变酶的活性。

(四) 一级结构的断裂

一级结构的断裂可引起蛋白质活性的巨大变化。如酶原的激活和凝血过程等。

凝血是一个十分复杂的过程。首先是凝血因子XII被血管内皮损伤处带较多负电荷的胶原激活，然后通过一系列连续反应，激活凝血酶原，产生有活性的凝血酶。凝血酶从纤维蛋白中切除4个酸性肽段，减少分子中的负电荷，使其变成不溶性的纤维蛋白，纤维蛋白再彼此聚合成网状结构，最后形成血凝块，堵塞血管的破裂部位。

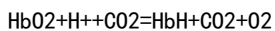
根据激活凝血因子X的途径，可分为内源途径和外源途径。前者只有血浆因子参与，后者还有血浆外的组织因子参与，一般是机体组织受损时释放的。内源途径中凝血因子XII被血管内皮损伤处带较多负电荷的胶原纤维激活，也可被玻璃、陶土、棉纱等异物激活。凝血因子XIIa激活凝血因子XI，此时接触活化阶段完成，反应转移到血小板表面进行，称为磷脂胶粒反应阶段，产生凝血因子Xa，最终激活凝血酶。最后一个阶段是凝胶生成阶段，产生凝块。

二、蛋白质的变构现象—高级结构变化对功能的影响

有些小分子物质(配基)可专一地与蛋白质可逆结合，使蛋白质的结构和功能发生变化，这种现象称为变构现象。变构现象与蛋白质的生理功能有密切联系。如血红蛋白在运输氧气时，就有变构现象发生。

血红蛋白是四聚体，每个亚基含一个血红素辅基。血红素中的二价铁原子能与氧可逆结合，并保持铁的价数不变。影响血红蛋白氧的饱和百分数的主要因素是氧分压和血液pH值。饱和度与氧分压的关系呈S形曲线，而单亚基的肌红蛋白则为简单的双曲线。S形曲线说明，第一个亚基与氧结合后增加其余亚基对氧的亲合力，而第二、第三个亚基与氧结合同样增加剩下亚基对氧的亲合力。第四个亚基对氧的亲合力是第一个亚基的300多倍。反之，当氧分压降低时，一个氧分子从完全氧和的血红蛋白中解离出来以后，将加快以后的氧分子的释放。

血红蛋白在一定的氧分压下，氧的饱和百分数随pH升高而增加。其原因是当血红蛋白与氧结合时，由于亚基的相互关系改变而发生解离，每结合一分子氧，释放一个质子。pH对氧-血红蛋白的平衡影响称为波尔(Bohr)效应。由于波尔效应，血红蛋白除运输氧以外，还有缓冲血液pH值的作用。



氧合曲线也受到温度的影响。温度升高会使P50(一半血红蛋白被氧饱和时的氧分压)升高，即亲和力减弱。所以鱼类在温度升高时会缺氧，是由于水中氧分压的降低和血红蛋白对氧亲和力的减弱双重作用的结果。

氧的S型曲线结合和波尔效应使血红蛋白的输氧能力达到最高。血红蛋白可在较窄的氧分压范围内完成输氧功能，使机体内氧水平不会发生很大起伏。血红蛋白的变构现象使它具有上述优越性。

第六节 蛋白质的性质

一、蛋白质的分子量测定

(一) 根据化学组成测定最低分子量

用化学分析方法测出蛋白质中某一微量元素的含量，并假设分子中只有一个这种元素的原子，就可以计算出蛋白质的最低分子量。例如，肌红蛋白含铁0.335%，其最低分子量可依下式计算：

最低分子量 = 铁的原子量 ÷ 铁的百分含量 × 100

计算结果为 16700，与其他方法测定结果极为接近，可见肌红蛋白中只含一个铁原子。真实分子量是最低原子量的 n 倍， n 是蛋白质中铁原子的数目，肌红蛋白 $n=1$ 。血红蛋白铁含量也是 0.335%，最低分子量也是 16700，因为含 4 个铁原子，所以 $n=4$ ，因此其真实分子量为 66800。有时蛋白质分子中某种氨基酸含量很少，也可用这种方法计算最低分子量。如牛血清白蛋白含色氨酸 0.58%，最低分子量为 35200，用其他方法测得分子量为 69000，所以其分子中含两个色氨酸。最低分子量只有与其他方法配合才能确定真实分子量。

(二) 渗透压法

在理想溶液中，渗透压是浓度的线性函数，而与溶质的形状无关。所以可用渗透压计算蛋白质的分子量。但是实际的高分子溶液与理想溶液有较大偏差，当蛋白质浓度不大时，可用以下公式计算：

$$M = RT / \lim(\Pi/C)$$

其中 R 是气体常数 (0.082)， T 是绝对温度， Π 是渗透压 (以大气压计)，浓度单位是 g/L 。测定时需测定几个不同浓度的渗透压，以 Π/C 对 C 作图并外推求出 C 为零时的 Π/C 值，带入公式求出分子量。此方法简单准确，与蛋白质的形状和水化程度无关，但要求样品均一，否则测定结果是样品中各种蛋白的平均分子量。

(三) 沉降分析法

蛋白质在溶液中受到强大离心力作用时，如其密度大于溶液密度，就会沉降。用超速离心机 (每分钟 6—8 万转) 测定蛋白质的分子量有两种方法：沉降速度法和沉降平衡法。

1. 沉降速度法 离心时，蛋白质移动，产生界面，界面的移动可用适当的光学系统观察和拍照。当离心力与溶剂的摩擦阻力平衡时，单位离心场强度的沉降速度为定值，称为沉降系数。蛋白质的沉降系数 (常用 $S_{20,w}$ 表示) 介于 1×10^{-13} 到 200×10^{-13} 秒， 1×10^{-13} 秒称为一个漂浮单位或斯维德贝格单位。蛋白质的沉降系数与分子形状有关，所以测定分子量时还要测定有关分子形状的参数，如扩散系数。可用以下公式计算：

$$M = RTs \div D(1 - V\rho)$$

其中 D 是扩散系数， V 是蛋白质的偏微分比容， ρ 是溶剂的密度。偏微分比容的定义是：当加入 1 克干物质于无限大体积的溶剂中时，溶液的体积增量。蛋白质溶于水的偏微分比容约为 0.74 立方厘米每克。为获得准确结果， s 和 D 的值应外推到无限稀释。其中的 R 是气体常数，在采用厘米·克·秒制时，等于 8.314×10^7 尔格/秒。

沉降分析还可鉴定蛋白均一性。纯蛋白只有一个界面，在沉降分析图形上只有一个峰。

2. 沉降平衡法 在离心过程中，外围高浓度区的蛋白质向中心扩散，如转速较低，二者可达到稳定平衡。此时测定离心管中不同区域的蛋白浓度，可按下式计算分子量：

$$M = 2RT \ln(C_2/C_1) \div [\omega^2(1 - V\rho)(x_2^2 - x_1^2)]$$

其中 C_2 和 C_1 是离轴心距离为 x_2 和 x_1 时的蛋白质浓度。沉降平衡法的优点是不需要扩散系数，且离心速度较低 (8000—20000 转每分)。但要达到平衡常常需要几天时间。

(四) 分子排阻层析法

层析柱中填充凝胶颗粒，凝胶的网格大小可通过交联剂含量控制。小分子物质可进入网格中，流出慢；大分子被排阻在颗粒外，流经距离短，流出快。此方法较简单，但与分子形状有关。测分子量时，标准蛋白的分子形状应与待测蛋白相同。

$$\lg M = K_1 - K_2 V_e$$

其中 V_e 是洗脱体积，即从加样到出峰时流出的体积， K_1 和 K_2 是常数，随实验条件而定。

(五) SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳

蛋白质电泳时的迁移率与其所带净电荷、分子大小和形状有关，加入 SDS 后，每克蛋白可结合 1.4 克 SDS，将原有电荷掩盖，而且使分子变成棒状。由于凝胶的分子筛效应，相对迁移率 μ_R 与分子量有如下关系：

$$\lg M = K_1 - K_2 \mu_R$$

其中 K_1 和 K_2 是与试验条件有关的常数。用已知分子量的标准蛋白作标准曲线，即可求出未知蛋白的分子量。有些蛋白不适宜采用这个方法，如带电荷较多的 (组蛋白)，带较大辅基的 (糖蛋白)，结构特殊的 (胶原) 等。

二、蛋白质的酸碱性和

蛋白质是两性电解质，分子中的可解离基团主要是侧链基团，也包括末端氨基和羧基。蛋白质也有等电点，即所带净电荷为零的 pH 值。多数蛋白等电点为中性偏酸，约 5 左右。偏酸的如胃蛋白酶，等电点为 1 左右；偏碱的如鱼精蛋白，约为 12。

蛋白质在等电点时净电荷为零，因此没有同种电荷的排斥，所以不稳定，溶解度最小，易聚集沉淀。同时其粘度、渗透性、膨胀性以及导电能力均为最小。

天然球状蛋白的可解离基团大部分可被滴定，因为球状蛋白的极性侧链基团大都分布在分子表面。有些蛋白的部分可解离基团不能被滴定，可能是由于埋藏在分子内部或参与氢键形成。通过滴定发现可解离基团的 pK' 值与相应氨基酸中很接近，但不完全相同，这是由于受到邻近带电基团的影响。

蛋白质的滴定曲线形状和等电点在有中性和盐存在的情况下，可以发生明显的变化。这是由于分子中的某些解离基团可以与中性盐中的阳离子如钙、镁或阴离子如氯、磷酸根等相结合，因此观察到的等电点在一定程度上决定于介质中的离子组成。没有其他盐类存在下，蛋白质质子供体解离出的质子与质子受体结合的质子数相等时的 pH 称为等电点。等电点对每种蛋白质是一个常数。

各种蛋白的等电点不同，在同一 pH 时所带电荷不同，在一电场作用下移动的方向和速度也不同，所以可用电泳来分离提纯蛋白质。

三、蛋白质的胶体性质

蛋白质是大分子，在水溶液中的颗粒直径在 1—100 纳米之间，是一种分子胶体，具有胶体溶液的性质，如布朗运动、丁达尔现象、电泳、不能透过半透膜及吸附能力等。利用半透膜如玻璃纸、火胶棉、羊皮纸等可分离纯化蛋白质，称为透析。蛋白质有较大的表面积，对许多物质有吸附能力。多数球状蛋白表面分布有很多极性基团，亲水性强，易吸附水分子，形成水化层，使蛋白溶于水，又可隔离蛋白，使其不易沉淀。一般每克蛋白可吸附 0.3 到 0.5 克水。分子表面的可解离基团带相同电荷时，可与周围的反离子构成稳定的双电层，增加蛋白质的稳定性。蛋白质能形成稳定胶体的另一个原因是不在等电点时具有同种电荷，互相排斥。因此在等电点时易沉淀。

四、蛋白质的变性 (denaturation)

1. 定义：

天然蛋白因受物理或化学因素影响，高级结构遭到破坏，致使其理化性质和生物功能发生改变，但并不导致一级结构的改变，这种现象称为变性，变性后的蛋白称为变性蛋白。二硫键的改变引起的失活可看作变性。

能使蛋白变性的因素很多，如强酸、强碱、重金属盐、尿素、胍、去污剂、三氯乙酸、有机溶剂、高温、射线、超声波、剧烈振荡或搅拌等。但不同蛋白对各种因素的敏感性不同。

2. 表现：

蛋白质变性后分子性质改变，粘度升高，溶解度降低，结晶能力丧失，旋光度和红外、紫外光谱均发生变化。

变性蛋白易被水解，即消化率上升。同时包埋在分子内部的可反应基团暴露出来，反应性增加。

蛋白质变性后失去生物活性，抗原性也发生改变。

这些变化的原因主要是高级结构的改变。氢键等次级键被破坏，肽链松散，变为无规卷曲。由于其一级结构不变，所以如果变性条件不是过于剧烈，在适当条件下还可以恢复功能。如胃蛋白酶加热至 80—90°C 时，失去活性，降温至 37°C，又可恢复活力，称为复性 (renaturation)。但随着变性时间的增加，条件加剧，变性程度也加深，就达到不可逆的变性。

3. 影响因素

1) 温度：多数酶在 60°C 以上开始变性，热变性通常是不可逆的，少数酶在 pH6 以下变性时不发生二硫键交换，仍可复性。多数酶在低温下稳定，但有些酶在低温下会钝化，其中有些酶的钝化是不可逆的。如固氮酶的铁蛋白在 0—1°C 下 15 小时就会失活一个可能的原因是寡聚蛋白发生解聚如 TMV 的丙酮酸羧化酶。

2) pH：酶一般在 pH 4—10 范围较稳定。当 pH 超过 pK 几个单位时，一些蛋白内部基团可能会翻转到表面，

造成变性。如血红蛋白中的组氨酸在低 pH 下会出现在表面。

3) 有机溶剂：能破坏氢键，削弱疏水键，还能降低介电常数，使分子内斥力增加，造成肽链伸展、变性。

4 胍、尿素等：破坏氢键和疏水键。硫氰酸胍比盐酸胍效果好。

5) 某些盐类：盐溶效应强的盐类，如氯化钙、硫氰酸钾等，有变性作用，可能是与蛋白质内部基团或溶剂相互作用的结果。

6) 表面活性剂：如 SDS⁻、CTAB⁺、triton 等，triton 因为不带电荷，所以比较温和，经常用来破碎病毒。

4. 变性蛋白的构象

胍和尿素造成的变性一般生成无规卷曲，如果二硫键被破坏，就成为线性结构。胍的变性作用最彻底。热变性和酸、碱造成的变性经常保留部分紧密构象，可被胍破坏。高浓度有机溶剂变性时可能发生螺旋度上升，称为重构造变性。

5. 复性

根据蛋白质结构与变性程度和复性条件不同，复性会有不同结果。有时可以完全复性，恢复所有活力；有时大部分复性，但保留异常区；有些蛋白质结构复杂，有多种折叠途径，若无适当方法，会生成混合物。

6. 变性的防止和利用

研究蛋白质的变性，可采取某些措施防止变性，如添加明胶、树胶、酶的底物和抑制剂、辅基、金属离子、盐类、缓冲液、糖类，可抑制变性作用。但有些酶在有底物时会降低热稳定性。有时有机溶剂也可起稳定作用，如猪心苹果酸脱氢酶，在 25℃ 下保温 30 分钟，酶活为 50%；加入 70% 甘油后，经同样处理，活力为 109%。

变性现象也可加以利用，如用酒精消毒，就是利用乙醇的变性作用来杀菌。在提纯蛋白质时，可用变性剂除去一些易变性的杂蛋白。工业上将大豆蛋白变性，使它成为纤维状，就是人造肉。

五、蛋白质的颜色反应

蛋白质中的一些基团能与某些试剂反应，生成有色物质，可作为测定根据。常用反应如下：

1. 双缩脲反应 双缩脲是有两分子尿素缩合而成的化合物。将尿素加热到 180℃，则两分子尿素缩合，放出一分子氨。双缩脲在碱性溶液中能与硫酸铜反应生成红紫色络合物，称为双缩脲反应。蛋白质中的肽键与之类似，也能起双缩脲反应，形成红紫色络合物。此反应可用于定性鉴定，也可在 540nm 比色，定量测定蛋白含量。

2. 黄色反应 含有芳香族氨基酸特别是酪氨酸和色氨酸的蛋白质在溶液中遇到硝酸后，先产生白色沉淀，加热则变黄，再加碱颜色加深为橙黄色。这是因为苯环被硝化，产生硝基苯衍生物。皮肤、毛发、指甲遇浓硝酸都会变黄。

3. 米伦反应 米伦试剂是硝酸汞、亚硝酸汞硝酸和亚硝酸的混合物，蛋白质加入米伦试剂后即产生白色沉淀，加热后变成红色。酚类化合物有此反应，酪氨酸及含酪氨酸的化合物都有此反应。

4. 乙醛酸反应 在蛋白溶液中加入乙醛酸，并沿试管壁慢慢注入浓硫酸，在两液层之间就会出现紫色环，凡含有吲哚基的化合物都有此反应。不含色氨酸的白明胶就无此反应。

5. 坂口反应 精氨酸的胍基能与次氯酸钠（或次溴酸钠）及 α 萘酚在氢氧化钠溶液中产生红色物质。此反应可用于鉴定含精氨酸的蛋白质，也可定量测定精氨酸含量。

6. 费林反应（Folin-酚） 酪氨酸的酚基能还原费林试剂中的磷钼酸及磷钨酸，生成蓝色化合物。可用于定量测定蛋白含量。它是双缩脲反应的发展，灵敏度高。

六、蛋白质的分离提纯

（一）选材及预处理

1. 选材

主要原则是原料易得，蛋白含量高。蛋白质的主要来源包括动物、植物和微生物。由于种属差异及培养条件和时间的差别，其蛋白含量可相差很大。植物细胞含纤维素，坚韧，不易破碎，且多含酚类物质，易氧化产生有色物质，难以除去。其液泡中常含有酸性代谢物，会改变溶液的 pH。微生物因为容易培养而常用，但也需要破碎细胞壁。动物细胞易处理，但不经济。

2. 细胞破碎

如目的蛋白在细胞内，需要进行细胞破碎，使蛋白释放出来。动物细胞可用匀浆器、组织捣碎机、超声波、丙酮干粉等方法破碎。植物可用石英砂研磨或纤维素酶处理。微生物的细胞壁是一个大分子，破碎较难。有超声振荡、研磨、高压、溶菌酶、细胞自溶等方法。

3. 抽提

一般用缓冲液保持 pH。可溶蛋白常用稀盐提取，如 0.1Mol/L NaCl。脂蛋白可用稀 SDS 或有机溶剂抽提，不溶蛋白用稀碱处理。抽提的原则是少量多次。要注意防止植物细胞液泡中的代谢物改变 pH，可加入碱中和；为防止酚类氧化可加 5mMol/L 维生素 C。加 DFP 或碘乙酸可抑制蛋白酶活力，防止蛋白被水解。

(二) 粗提

主要目的是除去糖、脂类、核酸及大部分杂蛋白，并将蛋白浓缩。常用以下方法：

1. 沉淀法

核酸沉淀剂：MnCl₂、硫酸鱼精蛋白、链霉素、核酸酶等

蛋白沉淀剂：醋酸铅、单宁酸、SDS 等，也可除多糖，沉淀后应迅速盐析除去沉淀剂，以免目的蛋白变性。选择变性：用加热、调节 pH 或变性剂选择性地变性杂蛋白。如提取胰蛋白酶或细胞色素 C 时，因其稳定性高，可用 2.5% 三氯乙酸处理，使杂蛋白变性沉淀。

2. 分级法

常用盐析或有机溶剂分级沉淀蛋白。

3. 除盐和浓缩

盐析后样品中含大量盐类，应透析除去。也可用分子筛，如 Saphadex G25 层析除盐。如样品过稀，可用反渗透、冻干、超滤等方法浓缩。

(三) 精制

以上方法得到的制剂可供工业应用。如需高纯样品，应精制。常用方法有各种层析、电泳、等电聚焦、结晶等。蛋白结晶不等于无杂质，但变性蛋白不能结晶，所以可说明其具有生物活性。

本章考点

本章名词解释

氨基酸 (amino acid)：是含有一个碱性氨基和一个酸性羧基的有机化合物，氨基一般连在 α -碳上。

必需氨基酸 (essential amino acid)：指人 (或其它脊椎动物) (赖氨酸，苏氨酸等) 自己不能合成，需从食物中获得的氨基酸。

非必需氨基酸 (nonessential amino acid)：指人 (或其它脊椎动物) 自己能由简单的前体合成不需要从食物中获得的氨基酸。

等电点 (pI, isoelectric point)：使分子处于兼性分子状态，在电场中不迁移 (分子的静电荷为零) 的 pH 值。

茚三酮反应 (ninhydrin reaction)：在加热条件下，氨基酸或肽与茚三酮反应生成紫色 (与脯氨酸反应生成黄色) 化合物的反应。

肽键 (peptide bond)：一个氨基酸的羧基与另一个的氨基的氨基缩合，除去一分子水形成的酰氨键。

肽 (peptide)：两个或两个以上氨基通过肽键共价连接形成的聚合物。

蛋白质一级结构 (primary structure)：指蛋白质中共价连接的氨基酸残基的排列顺序。

层析 (chromatography)：按照在移动相和固定相 (可以是气体或液体) 之间的分配比例将混合成分分开的技术。

离子交换层析 (ion-exchange column) 使用带有固定的带电基团的聚合树脂或凝胶层析柱

透析 (dialysis)：通过小分子经过半透膜扩散到水 (或缓冲液) 的原理，将小分子与生物大分子分开的一种分离纯化技术。

凝胶过滤层析 (gel filtration chromatography): 也叫做分子排阻层析。一种利用带孔凝胶珠作基质，按照分子大小分离蛋白质或其它分子混合物的层析技术。

亲和层析 (affinity chromatograph): 利用共价连接有特异配体的层析介质，分离蛋白质混合物中能特异结合配体的目的蛋白质或其它分子的层析技术。

高压液相层析 (HPLC): 使用颗粒极细的介质，在高压下分离蛋白质或其他分子混合物的层析技术。

凝胶电泳 (gel electrophoresis): 以凝胶为介质，在电场作用下分离蛋白质或核酸的分离纯化技术。

SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE): 在去污剂十二烷基硫酸钠存在下的聚丙烯酰胺凝胶电泳。SDS-PAGE 只是按照分子的大小，而不是根据分子所带的电荷大小分离的。

等电聚胶电泳 (IFE): 利用一种特殊的缓冲液 (两性电解质) 在聚丙烯酰胺凝胶制造一个 pH 梯度，电泳时，每种蛋白质迁移到它的等电点 (pI) 处，即梯度足的某一 pH 时，就不再带有净的正或负电荷了。

双向电泳 (two-dimensional electrophoresis): 等电聚胶电泳和 SDS-PAGE 的组合，即先进行等电聚胶电泳 (按照 pI) 分离，然后再进行 SDS-PAGE (按照分子大小分离)。经染色得到的电泳图是二维分布的蛋白质图。

Edman 降解 (Edman degradation): 从多肽链游离的 N 末端测定氨基酸残基的序列的过程。N 末端氨基酸残基被苯异硫氰酸酯修饰，然后从多肽链上切下修饰的残基，再经层析鉴定，余下的多肽链 (少了一个残基) 被回收再进行下一轮降解循环。

同源蛋白质 (homologous protein): 来自不同种类生物的序列和功能类似的蛋白质，例如血红蛋白。

构形 (configuration): 有机分子中各个原子特有的固定的空间排列。这种排列不经过共价键的断裂和重新形成是不会改变的。构形的改变往往使分子的光学活性发生变化。

构象 (conformation): 指一个分子中，不改变共价键结构，仅单键周围的原子放置所产生的空间排布。一种构象改变为另一种构象时，不要求共价键的断裂和重新形成。构象改变不会改变分子的光学活性。

肽单位 (peptide unit): 又称为肽基 (peptide group)，是肽键主链上的重复结构。是由参与肽键形成的氮原子，碳原子和它们的 4 个取代成分：羰基氧原子，酰氨基原子和两个相邻 α -碳原子组成的一个平面单位。

蛋白质二级结构 (protein secondary structure): 在蛋白质分子中的局布区域内氨基酸残基的有规则的排列。常见的有二级结构有 α -螺旋和 β -折叠。二级结构是通过骨架上的羰基和酰胺基团之间形成的氢键维持的。

蛋白质三级结构 (protein tertiary structure): 蛋白质分子处于它的天然折叠状态的三维构象。三级结构是在二级结构的基础上进一步盘绕，折叠形成的。三级结构主要是靠氨基酸侧链之间的疏水相互作用，氢键，范德华力和盐键维持的。

蛋白质四级结构 (protein quaternary structure): 多亚基蛋白质的三维结构。实际上是具有三级结构多肽 (亚基) 以适当方式聚合所呈现的三维结构。

α -螺旋 (α -helix): 蛋白质中常见的二级结构，肽链主链绕假想的中心轴盘绕成螺旋状，一般都是右手螺旋结构，螺旋是靠链内氢键维持的。每个氨基酸残基 (第 n 个) 的羰基与多肽链 C 端方向的第 4 个残基 (第 4+n 个) 的酰胺氮形成氢键。在古典的右手 α -螺旋结构中，螺距为 0.54nm，每一圈含有 3.6 个氨基酸残基，每个残基沿着螺旋的长轴上升 0.15nm。

β -折叠 (β -sheet): 蛋白质中常见的二级结构，是由伸展的多肽链组成的。折叠片的构象是通过一个肽键的羰基氧和位于同一个肽链的另一个酰氨基之间形成的氢键维持的。氢键几乎都垂直伸展的肽链，这些肽链可以是平行排列 (由 N 到 C 方向) 或者是反平行排列 (肽链反向排列)。

β -转角 (β -turn): 也是多肽链中常见的二级结构，是连接蛋白质分子中的二级结构 (α -螺旋和 β -折叠)，使肽链走向改变的一种非重复多肽区，一般含有 2~16 个氨基酸残基。含有 5 个以上的氨基酸残基的转角又常称为环 (loop)。常见的转角含有 4 个氨基酸残基有两种类型：转角 I 的特点是：第一个氨基酸残基羰基氧与第四个残基的酰氨基之间形成氢键；转角 II 的第三个残基往往是甘氨酸。这两种转角中的第二个残基几乎都是脯氨酸。

超二级结构 (super-secondary structure): 也称为基元 (motif)。在蛋白质中，特别是球蛋白中，经常可

以看到由若干相邻的二级结构单元组合在一起，彼此相互作用，形成有规则的，在空间上能辨认的二级结构组合体。

结构域 (domain)：在蛋白质的三级结构内的独立折叠单元。结构域通常都是几个超二级结构单元的组合。

纤维蛋白 (fibrous protein)：一类主要的不溶于水的蛋白质，通常都含有呈现相同二级结构的多肽链许多纤维蛋白结合紧密，并为单个细胞或整个生物体提供机械强度，起着保护或结构上的作用。

球蛋白 (globular protein)：紧凑的，近似球形的，含有折叠紧密的多肽链的一类蛋白质，许多都溶于水。典型的球蛋白含有能特异的识别其它化合物的凹陷或裂隙部位。

角蛋白 (keratin)：由处于 α -螺旋或 β -折叠构象的平行的多肽链组成不溶于水的起着保护或结构作用蛋白质。

胶原 (蛋白) (collagen)：是动物结缔组织最丰富的一种蛋白质，它是由原胶原蛋白分子组成。原胶原蛋白是一种具有右手超螺旋结构的蛋白。每个原胶原分子都是由3条特殊的左手螺旋（螺距0.95nm，每一圈含有3.3个残基）的多肽链右手旋转形成的。

疏水相互作用 (hydrophobic interaction)：非极性分子之间的一种弱的非共价的相互作用。这些非极性的分子在水相环境中具有避开水而相互聚集的倾向。

伴娘蛋白 (chaperone)：与一种新合成的多肽链形成复合物并协助它正确折叠成具有生物功能构象的蛋白质。伴娘蛋白可以防止不正确折叠中间体的形成和没有组装的蛋白亚基的不正确聚集，协助多肽链跨膜转运以及大的多亚基蛋白质的组装和解体。

二硫键 (disulfide bond)：通过两个（半胱氨酸）巯基的氧化形成的共价键。二硫键在稳定某些蛋白质的三维结构上起着重要的作用。

范德华力 (van der Waals force)：中性原子之间通过瞬间静电相互作用产生的一弱的分子之间的力。当两个原子之间的距离为它们范德华力半径之和时，范德华力最强。强的范德华力的排斥作用可防止原子相互靠近。

蛋白质变性 (denaturation)：生物大分子的天然构象遭到破坏导致其生物活性丧失的现象。蛋白质在受到光照，热，有机溶剂以及一些变性剂的作用时，次级键受到破坏，导致天然构象的破坏，使蛋白质的生物活性丧失。

肌红蛋白 (myoglobin)：是由一条肽链和一个血红素辅基组成的结合蛋白，是肌肉内储存氧的蛋白质，它的氧饱和曲线为双曲线型。

复性 (renaturation)：在一定的条件下，变性的生物大分子恢复成具有生物活性的天然构象的现象。

波尔效应 (Bohr effect)：CO₂浓度的增加降低细胞内的pH，引起红细胞内血红蛋白氧亲和力下降的现象。

血红蛋白 (hemoglobin)：是由含有血红素辅基的4个亚基组成的结合蛋白。血红蛋白负责将氧由肺运输到外周组织，它的氧饱和曲线为S型。

别构效应 (allosteric effect)：又称为变构效应，是寡聚蛋白与配基结合改变蛋白质的构象，导致蛋白质生物活性丧失的现象。

镰刀型细胞贫血病 (sickle-cell anemia)：血红蛋白分子遗传缺陷造成的一种疾病，病人的大部分红细胞呈镰刀状。其特点是病人的血红蛋白 β -亚基N端的第六个氨基酸残基是缬氨酸 (Val)，而不是下正常的谷氨酸残基 (Glu)。

第五章 酶类

提要

一. 概述

酶的特性 酶的分类

二. 酶的结构

单纯酶 结合酶 辅酶与辅基 单体酶 寡聚酶 多酶体系 活性中心 同工酶

三. 酶的催化机制

诱导契合假说 酶加快反应速度的因素

四. 酶促反应动力学

米氏方程 米氏常数及意义 bi-bi 反应 影响酶促反应的因素 激活剂 抑制剂 竞争性抑制 非竞争性抑制

五. 酶的调节

变构调节 共价修饰调节 酶原 酶原激活

第一节 概述

一、定义

酶是一种生物催化剂，是有催化功能的蛋白质。

二、人们对酶的认识过程

1833年佩延(Payen)和Persoz从麦芽中抽提出一种对热敏感的物质，这种物质能将淀粉水解成可溶性糖，被称为淀粉糖化酶(diastase)，意思是“分离”。所以后人命名酶时常加词尾-ase。由于他们用乙醇沉淀等方法提纯得到了无细胞的酶制剂，并发现了酶的催化特性和热不稳定性，所以一般认为他们首先发现了酶。

19世纪西方对发酵现象的研究推动了对酶的进一步研究。巴斯德提出“酵素”一词，认为只有活的酵母细胞才能进行发酵。现在日本还经常使用“酵素”一词(ferment)。1878年德国人库恩(Kuhne)提出“Enzyme”一词，意为“在酵母中”。1896年德国人巴克纳(Buchner)兄弟用石英砂磨碎酵母细胞，得到了能催化发酵的无细胞滤液，证明发酵是一种化学反应，与细胞的活力无关。这项发现涉及到了酶的本质，有人认为这是酶学研究的开始。

1913年米凯利斯(Michaelis)和门顿(Menten)利用物理化学方法提出了酶促反应的动力学原理——米氏学说，使酶学可以定量研究。1926年美国人J. B. Sumner从刀豆中结晶出脲酶(第一个酶结晶)，并提出酶是蛋白质的观点。后来陆续得到多种酶的结晶，证明了这种观点，萨姆纳因而获得1947年诺贝尔奖。此后多种酶被发现、结晶、测定结构，并产生了酶工程等分支学科。

进入80年代后，核糖酶(ribozyme)、抗体酶、模拟酶等相继出现，酶的传统概念受到挑战。1982年Cech等发现四膜虫26S rRNA前体具有自我剪接功能，并于1986年证明其内含子L-19 IVS具有多种催化功能。此后陆续发现多种具有催化功能的RNA，底物也扩大到DNA、糖类、氨基酸酯。还有人在实验室中设计合成新的核糖酶。甚至有人发现博莱霉素等肽类抗生素也有催化能力。这些新发现不仅增加了对酶的本质的研究，也有助于对生命起源等问题的探讨，使酶学研究进入新的阶段。

三、酶的特性

酶是生物体产生的，有催化能力的蛋白质。细胞内的蛋白质，90%都有催化活性。酶是一种生物催化剂，与一般催化剂一样，只改变反应速度，不改变化学平衡，并在反应前后本身不变。但酶作为生物催化剂，与一般的无机催化剂相比有以下特点：

1. 催化效率高 酶的催化效率比无机催化剂高 10^6 — 10^{13} 倍。举例来说， 1mol 马肝过氧化氢酶在一定条件下可催化 5×10^6 摩尔过氧化氢分解，在同样条件下 1mol 铁只能催化 6×10^{-4} 摩尔过氧化氢分解。因此，这个酶的催化效率是铁的1010倍。也就是说，用过氧化氢酶在1秒内催化的反应，同样数量的铁需要300年才能反应完。

2. 专一性强 一般催化剂对底物没有严格的要求，能催化多种反应，而酶只催化某一类物质的一种反应，生成特定的产物。因此酶的种类也是多种多样的。酶催化的反应称为酶促反应，酶促反应的反应物称为底物。酶只催化某一类底物发生特定的反应，产生一定的产物，这种特性称为酶的专一性。

各种酶的专一性不同，包括结构专一性和立体专一性两大类，结构专一性又有绝对专一性和相对专一性之分。绝对专一性指酶只催化一种底物，生成确定的产物。如氨基酸： $tRNA$ 连接酶，只催化一种氨基酸与其受体 $tRNA$ 的连接反应。相对专一性指酶催化一类底物或化学键的反应。如醇脱氢酶可催化许多醇类的氧化反应。还有许多酶具有立体专一性，对底物的构型有严格的要求。如乳酸脱氢酶只能催化 L-乳酸，不能催化 D-乳酸的反应。

3. 反应条件温和 酶促反应不需要高温高压及强酸强碱等剧烈条件，在常温常压下即可完成。

4. 酶的活性受多种因素调节 无机催化剂的催化能力一般是不变的，而酶的活性则受到很多因素的影响。比如底物和产物的浓度、 pH 值以及各种激素的浓度都对酶活有较大影响。酶活的变化使酶能适应生物体内复杂多变的环境条件和多种多样的生理需要。生物通过变构、酶原活化、可逆磷酸化等方式对机体的代谢进行调节。

5. 稳定性差 酶是蛋白质，只能在常温、常压、近中性的条件下发挥作用。高温、高压、强酸、强碱、有机溶剂、重金属盐、超声波、剧烈搅拌、甚至泡沫的表面张力等都有可能使酶变性失活。不过自然界中的酶是多种多样的，有些酶可以在极端条件下起作用。有些细菌生活在极端条件下，如超嗜热菌可以生活在 $90^{\circ}C$ 以上环境中，高限为 $110^{\circ}C$ ；嗜冷菌最适温度为 $-2^{\circ}C$ ，高于 $10^{\circ}C$ 不能生长；嗜酸菌生活在 $pH1$ 以下，嗜碱菌的最适 pH 大于 11；嗜压菌最高可耐受 1035 个大气压。这些嗜极菌的胞内酶较为正常，但胞外酶却可以耐受极端条件的作用。有些酶在有机溶剂中可以催化在水相中无法完成的反应。

四、酶的命名与分类

1. 命名

酶的命名法有两种：习惯命名与系统命名。习惯命名以酶的底物和反应类型命名，有时还加上酶的来源。习惯命名简单，常用，但缺乏系统性，不准确。1961 年国际酶学会议提出了酶的系统命名法。规定应标明酶的底物及反应类型，两个底物间用逗号隔开，水可省略。如乙醇脱氢酶的系统命名是：醇： NAD^{+} 氧化还原酶。

2. 分类

按照催化反应的类型，国际酶学委员会将酶分为六大类。在这六大类里，又各自分为若干亚类，亚类下又分小组。亚类的划分标准：氧化还原酶是电子供体类型，移换酶是被转移基团的形状，水解酶是被水解的键的类型，裂合酶是被裂解的键的类型，异构酶是异构作用的类型，合成酶是生成的键的类型。

(1) 氧化还原酶 催化氧化还原反应，如葡萄糖氧化酶，各种脱氢酶等。是已发现的量最大的一类酶，其氧化、产能、解毒功能，在生产中的应用仅次于水解酶。需要辅因子，可根据反应时辅因子的光电性质变化来测定。按系统命名可分为 19 亚类，习惯上可分为 4 个亚类：

² 脱氢酶：受体为 NAD 或 $NADP$ ，不需氧。

² 氧化酶：以分子氧为受体，产物可为水或 H_2O_2 ，常需黄素辅基。

² 过氧化物酶：以 H_2O_2 为受体，常以黄素、血红素为辅基

² 氧合酶（加氧酶）：催化氧原子掺入有机分子，又称羟化酶。按掺入氧原子个数可分为单加氧酶和双加氧酶。

(2) 移换酶类 催化功能基团的转移反应，如各种转氨酶和激酶分别催化转移氨基和磷酸基的反应。移换酶也叫转移酶，多需要辅酶，但反应不易测定。按转移基团性质，可分为 8 个亚类，较重要的有：

² 一碳基转移酶：转移一碳单位，与核酸、蛋白质甲基化有关。

² 磷酸基转移酶：常称为激酶，多以 ATP 为供体。少数蛋白酶也称为激酶（如肠激酶）。

² 糖苷转移酶：与多糖代谢密切相关，如糖原磷酸化酶。

(3) 水解酶类 催化底物的水解反应，如蛋白酶、脂肪酶等。起降解作用，多位于胞外或溶酶体中。有些蛋白酶也称为激酶。可分为水解酯键（如限制性内切酶）、糖苷键（如果胶酶、溶菌酶等）、肽键、碳氮键

等 11 亚类。

(4) 裂合酶类 催化从底物上移去一个小分子而留下双键的反应或其逆反应。包括醛缩酶、水化酶、脱羧酶等。共 7 个亚类。

(5) 异构酶类 催化同分异构体之间的相互转化。包括消旋酶、异构酶、变位酶等。共 6 个亚类。

(6) 合成酶类 催化由两种物质合成一种物质，必须与 ATP 分解相偶联。也叫连接酶，如 DNA 连接酶。共 5 个亚类。

3. 酶的编号

国际酶学委员会根据酶的类别，给每种酶规定了统一的编号。酶的编号由 EC 和 4 个用圆点隔开的数字组成。EC 表示酶学委员会，第一个数字表示酶的类别，第二个数字表示酶的亚类，第三个数字表示酶的小组，第四个数字表示酶在小组中的序列号。如 EC1.1.1.1 表示这个酶是氧化还原酶，电子供体是醇，电子受体是 NAD⁺，序列号是 1，即乙醇脱氢酶。胰蛋白酶的编号是 EC3.4.4.4，4 个数字分别表示它的类型是水解酶；水解的键是肽键；是内切酶而不是外切酶；序列号是 4。多功能酶可以有多个编号。

五、酶的活力

1. 定义 指酶催化一定化学反应的能力。

2. 单位 在特定条件下，1 分钟内转化 1 微摩尔底物所需的酶量为一个活力单位 (U)。温度规定为 25 度，其他条件取反应的最适条件。

比活：每毫克酶蛋白所具有的酶活力。单位是 u/mg。比活越高则酶越纯。

转化数：每分子酶或每个酶活性中心在单位时间内能催化的底物分子数 (TN)。相当于酶反应的速度常数 k_p 。也称为催化常数 (Kcat)。1/ k_p 称为催化周期。碳酸酐酶是已知转换数最高的酶之一，高达 36×10^6 每分，催化周期为 1.7 微秒。

3. 测定 一般采用测定酶促反应初速度的方法来测定活力，因为此时干扰因素较少，速度保持恒定。反应速度的单位是浓度/单位时间，可用底物减少或产物增加的量来表示。因为产物浓度从无到有，变化较大，而底物往往过量，其变化不易测准，所以多用产物来测定。

第二节 酶的结构

一、酶分子的化学组成

酶的本质是蛋白质。酶与其他蛋白一样，由氨基酸构成，具有一、二、三、四级结构。酶也会受到某些物理、化学因素作用而发生变性，失去活力。酶分子量很大，具有胶体性质，不能透析。酶也能被蛋白酶水解。

1. 辅因子

有些酶完全由蛋白质构成，属于简单蛋白，如脲酶、蛋白酶等；有些酶除蛋白质外，还含有非蛋白成分，属于结合蛋白。其中的非蛋白成分称为辅因子 (cofactor)，蛋白部分成为酶蛋白，复合物叫全酶。辅因子一般起携带及转移电子或功能基团的作用，其中与酶蛋白以共价键紧密结合的称为辅基，以非共价键松散结合的称为辅酶。

在催化过程中，辅基不与酶蛋白分离，只作为酶内载体起作用，如黄素蛋白类酶分子中的 FAD、FMN 辅基携带氢，羧化酶的生物素辅基携带羧基等等。辅酶则常作为酶间载体，将两个酶促反应连接起来，如 NAD⁺ 在一个反应中被还原成 NADH，在另一个反应中又被氧化回 NAD⁺。它在反应中象底物一样，有时也称为辅底物。有 30% 以上的酶需要金属元素作为辅因子。有些酶的金属离子与酶蛋白结合紧密，不易分离，称为金属酶；有些酶的金属离子结合松散，称为金属活化酶。金属酶的辅因子一般是过渡金属，如铁、锌、铜、锰等；金属活化酶的辅因子一般是碱金属或碱土金属，如钾、钙、镁等。

2. 单体酶、寡聚酶和多酶体系

由一条肽链构成的酶称为单体酶，由多条肽链以非共价键结合而成的酶称为寡聚酶，属于寡聚蛋白。有时在生物体内一些功能相关的酶被组织起来，构成多酶体系，依次催化有关的反应。构成多酶体系是代谢的需要，可以降低底物和产物的扩散限制，提高总反应的速度和效率。

有时一条肽链上有多种酶活性，称为多酶融合体。如糖原分解中的脱支酶在一条肽链上有淀粉-1, 6-葡萄

糖苷酶和 4- α -D-葡聚糖转移酶活性；来自樟树种子的克木毒蛋白 (camphorin) 由一条肽链组成，有三种活性：① RNA N-糖苷酶活性，可水解大鼠 28S rRNA 中第 4324 位腺苷酸的糖苷键，释放一个腺嘌呤；② 依赖于超螺旋 DNA 构型的核酸内切酶活性，专一解旋并切割超螺旋环状 DNA 形成缺口环状和线状 DNA；③ 超氧化物歧化酶活性。来自红色链孢霉的 AROM 多酶融合体是二聚体，每条肽链含五种酶活性，可催化莽草酸途径的第二至第六步反应，由于有中间产物的传递通道，使催化效率大为提高。

二、酶的活性中心

1. 定义

酶是大分子，其分子量一般在一万以上，由数百个氨基酸组成。而酶的底物一般很小，所以，直接与底物接触并起催化作用的只是酶分子中的一小部分。有些酶的底物虽然较大，但与酶接触的也只是一个很小的区域。因此，人们认为，酶分子中有一个活性中心，它是酶分子的一小部分，是酶分子中与底物结合并催化反应的场所。活性中心是有酶分子中少数几个氨基酸残基构成的，它们在一级结构上可能相距很远，甚至位于不同的肽链上，由于肽链的盘曲折叠而互相接近，构成一个特定的活性结构。因此活性中心不是一个点或面，而是一个小的空间区域。

2. 分类

活性中心的氨基酸按功能可分为底物结合部位和催化部位。前者负责识别特定的底物并与之结合。它们决定了酶的底物专一性。催化部位是起催化作用的，底物的敏感键在此被切断或形成新键，并生成产物。二者的分别并不是绝对的，有些基团既有底物结合功能又有催化功能。

Koshland 将酶分子中的残基分为四类：接触亚基负责底物的结合与催化，辅助亚基起协助作用，结构亚基维持酶的构象，非贡献亚基的替换对活性无影响，但对酶的免疫、运输、调控与寿命等有作用。前二者构成活性中心，前三者称为酶的必须基团。

活性中心以外的部分并不是无用的，它们能够维持酶的空间结构，使活性中心保持完整。在酶与底物结合后，整个酶分子的构象发生变化，这种扭动的张力使底物化学键容易断裂。这种变化也要依靠非活性中心的协同作用。

一般单体酶只有一个活性中心，但有些具有多种功能的多功能酶具有多个活性中心。如大肠杆菌 DNA 聚合酶 I 是一条 109kd 的肽链，既有聚合酶活性，又有外切酶活性。

3. 形成过程

有些酶在细胞内刚刚合成或分泌时，尚不具有催化活性，这些无活性的酶的前体称为酶原。酶原通过激活才能转化为有活性的酶。酶原的激活是通过改变酶分子的共价结构来控制酶活性的一种机制，通过肽链的剪切，改变蛋白的构象，从而形成或暴露酶的活性中心，使酶原在必要时被活化成为有活性的酶，发挥其功能。

4. 研究活性中心的方法

酶的底物和竞争性抑制剂的结构特点有助于研究酶的活性中心的结构。酶的最适 pH 及速度常数等动力学特点也可提供一些信息。

化学修饰在活性中心的研究中起过很重要的作用。因为活性中心的基团反应性常与其他基团不同，所以一些试剂可以专一性地与活性中心中的某种残基反应，而不与活性中心外的残基作用。如 DFP (二异丙基氟磷酸) 可与活性中心中的丝氨酸反应。TPCK (N-对甲苯磺酰苯丙氨酸酰氯甲基酮) 的专一性更强，只能与糜蛋白酶活性中心的 His-57 结合，称为亲和标记。它是底物类似物，烷化剂。TLCK (赖氨酸衍生物) 作用于胰酶的 His-46。某些试剂的专一性不强，可用差示标记法：先用底物类似物保护活性中心，加入修饰剂，与活性中心以外的基团反应，然后除去抑制剂，再加入放射性标记的试剂，此时试剂只能与活性中心的基团反应，测定放射性的位置，即可找到活性中心。

紫外、荧光、圆二色光谱等方法也可用于活性中心的研究。在酶与底物结合时，位于底物结合部位的生色团必然会发生某种变化，从而导致其光谱的变化。这些生色团可以是酶本身带有的，也可以人工引入。这种方法可以用来判断活性中心的构成，也可以研究催化的反应过程。最直接最准确的方法是 X-射线衍射。

三、同工酶

同工酶是同一生物催化同一反应的不同的酶分子。同工酶的催化作用相同，但其功能意义有所不同。不同种生物有相同功能的酶不是同工酶。同工酶具有相同或相似的活性中心，但其理化性质和免疫学性质不同。同工酶的细胞定位、专一性、活性及其调节可有所不同。每种同工酶都有其独特的功能意义。如乳酸脱氢酶(LDH)是由4个亚基组成的四聚体。亚基有A(M)和B(H)两种，有5种同工酶：LDH1(H₄)、LDH2(MH₃)、LDH3(M₂H₂)、LDH4(M₃H)、LDH5(M₄)。M、H两个亚基由不同基因编码，在不同细胞中合成速度不同，所以在不同的组织器官中5种同工酶的比例不同，经电泳分离后会得到不同的同工酶谱。人体心肌中LDH1和LDH2较多，而骨骼肌中LDH5较多。M亚基对丙酮酸的K_m较高，且不受底物抑制，因而肌肉可生成大量乳酸；H亚基的K_m小，并受底物抑制，随底物增加很快饱和，所以心脏生成乳酸很少，此酶主要用于乳酸的氧化。临床上通过分析病人血清LDH同工酶谱，有助于诊断病变发生的部位。如心肌损害时血清中LDH1升高；肺损害时LDH3升高。

第三节 酶的催化机制

一、酶与底物的结合

酶与底物结合的作用力主要是氢键、盐键和范德华力。盐键是带电荷基团之间的静电吸引力，疏水基团之间的作用也称为疏水键。

酶与底物的结合是有专一性的，人们曾经用锁和钥匙来比喻酶和底物的关系。这种“锁钥学说”是不全面的。比如，酶既能与底物结合，也能与产物结合，催化其逆反应。于是又提出了“诱导契合学说”，认为当酶与底物接近时，酶蛋白受底物分子的诱导，其构象发生改变，变得有利于与底物的结合和催化。

二、酶加快反应速度的因素

酶加快反应速度主要靠降低反应的活化能，即底物分子达到活化态所需的能量。例如脲酶可使尿素水解反应的活化能由136kJ/mol降到46kJ/mol，使反应速度提高1014倍。酶的催化机理主要有以下几点：

1. 邻近定向 对一个双分子反应，酶可以使两个底物结合在活性中心彼此靠近，并具有一定的取向。这比在溶液中随机碰撞更容易反应。对不同的反应，由分子间反应变成分子内反应后，反应速度可加快100倍到1011倍。

2. 底物形变 酶与底物结合时，不仅酶的构象改变，底物的构象也会发生变化。这种变化使底物更接近于过渡态，因此可以降低活化能。

3. 酸碱催化和共价催化 酶活性中心的一些残基的侧链基团可以起酸碱催化或共价催化的作用。酸碱催化可分为一般酸碱催化和特殊酸碱催化两种，特殊酸碱催化是指H⁺和OH⁻的催化作用；一般酸碱催化还包括其他弱酸弱碱的催化作用。酶促反应一般发生在近中性条件，H⁺和OH⁻的浓度很低，所以酶促反应主要是一般酸碱催化。酶分子中的一些可解离基团如咪唑基、羧基、氨基、巯基常起一般酸碱催化作用，其中咪唑最活泼有效。

有些酶有酸碱共催化机制及质子转移通路。四甲基葡萄糖在苯中的变旋反应如果单独用吡啶(碱)或酚(酸)来催化，速度很慢；如果二者混合催化，则速度加快，即酸碱共催化。如果把酸和碱集中在一个分子中，即合成 α -羟基吡啶，它的催化速度又加快7000倍。这是因为两个催化基团集中在一个分子中有利于质子的传递。在酶-底物复合物中经常由氢键和共轭结构形成质子传递通路，从而大大提高催化效率。

共价催化可分为亲电催化和亲核催化。丝氨酸蛋白酶、含巯基的木瓜蛋白酶、以硫胺素为辅酶的丙酮酸脱羧酶都有亲核催化作用。羟基、巯基和咪唑基都有亲核催化作用。金属离子和酪氨酸羟基、-NH₃⁺都是亲电基团。共价催化经常形成反应活性很高的共价中间物，将一步反应变成两步或多步反应，绕过较高的能垒，使反应快速进行。例如胰蛋白酶通过丝氨酸侧链羟基形成酰基-酶共价中间物，降低活化能。

4. 微环境的作用 有些酶的活性中心是一个疏水的微环境，其介电常数较低，有利于电荷之间的作用，也有利于中间物的生成和稳定。如赖氨酸侧链氨基的pK约为9，而在乙酰乙酸脱羧酶活性中心的赖氨酸侧链pK只有6左右。

以上几点都可加速反应，但每种酶不同，可同时具有其中的几种因素。

第四节 酶促反应的动力学

酶促反应的动力学是研究酶促反应的速度以及影响速度的各种因素的科学。动力学研究既可以为酶的机理

研究提供实验证据，又可以指导酶在生产中的应用，最大限度地发挥酶的催化作用。

一、米氏方程

1. 米氏方程的推导

米氏学说是1913年 Michaelis 和 Menton 建立的，认为反应分为两步，先生成酶-底物复合物（中间产物），再分解形成产物，释放出游离酶。经过 Briggs 和 Haldane 的补充与发展，得到了现在的米氏方程。



对于上面的反应，首先有三点假设：第一，底物大过量，即 $[S] \gg [E]$ 。第二，在反应初期，产物浓度极小，忽略逆反应即 $k_{-2}=0$ ；第三，稳态假设，即随着反应的进行，复合物的形成速度逐渐降低，分解加快，在某一时刻达到平衡，复合物的浓度为常数，这种状态称为“稳态”。体系达到稳态后，底物的消耗和产物的生成速度都是常数，且相等。经测定，酶加入体系后，在几毫秒之内即可达到稳态，所以我们测定的初速度通常是稳态速度。在产物积累较多之前，体系一直保持稳态，所以反应速度

$v=k_2[ES]$ 。根据稳态假设，有 $k_1[E][S]=(k_{-1}+k_2)[ES]$ ，即 $[ES]=k_1[E][S]/(k_{-1}+k_2)$ 。定义 $(k_{-1}+k_2)/k_1=K_m$ ，因为 $[E]=[E]_0-[ES]$ ，故 $[ES]=[E]_0[S]/(K_m+[S])$ 。代入速度方程，得到 $v= k_2[E]_0[S]/(K_m+[S])$ 。因为当 $[ES]=[E]_0$ 时速度最大，所以 $V_m=k_2[E]_0$ 。代入，得到下列米氏方程：

$$v=V_m \times [S] / (K_m + [S])$$

2. 米氏常数的意义

米氏常数的物理意义是反应速度达到最大反应速度一半时的底物浓度。其酶学意义在于，它是酶的特征常数，只与酶的性质有关，与酶浓度无关。不同的酶其 K_m 不同，同种酶对不同底物也不同。在 k_2 极小时 $1/K_m$ 可近似表示酶与底物的亲和力， $1/K_m$ 越大，亲和力越大。在酶的多种底物中， K_m 最小的底物叫做该酶的天然底物。

3. 米氏常数的测定

从酶的 $v-[s]$ 图上可以得到 V_m ，再从 $1/2V_m$ 处读出 $[s]$ ，即为 K_m 。但实际上只能无限接近 V_m ，却无法达到。为得到准确的米氏常数，可以把米氏方程加以变形，使它相当于线性方程，通过作图得到准确的米氏常数。双倒数作图法 将方程改写为

$$1/v=K_m/V_m \times 1/[S] + 1/V_m$$

实验时在不同的底物浓度测定初速度，以 $1/v$ 对 $1/[S]$ 作图，直线外推与横轴相交，横轴截距为 $-1/K_m$ ，纵轴截距为 $1/V_m$ 。此法称为 Lineweaver-Burk 作图法，应用最广，但实验点常集中在左端，作图不易准确。

Eadie-Hofstee 法 将方程改写为

$$v=-K_m \times v/[S] + V_m$$

以 v 对 $v/[S]$ 作图，直线斜率为 $-K_m$ 。

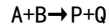
4. 其他动力学参数

K_{cat}/K_m 称为酶的专一性常数，它不受非生产性结合与中间产物积累的影响，可以表示酶对相互竞争的几种底物的专一性。生理条件下许多反应的底物浓度是很低的。在底物浓度很低时， $v=(K_{cat}/K_m)[E][S]$ ，即 K_{cat}/K_m 是表现二级速度常数。因为 $K_{cat}/K_m=k_3k_1/(k_2+k_3)$ ，所以它小于 k_1 ，即小于酶和底物复合物生成的速度常数。它不是真实的微观速度常数，只有当反应的限速步骤是酶与底物的相互碰撞时，它才是真实的微观速度常数。扩散限制决定了速度常数的上限是 $10^8-10^9 \text{mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ ，碳酸酐酶、磷酸丙糖异构酶、乙酰胆碱酯酶等都接近这一极限，说明他们的进化已经很完善。

反应级数：对于 $xA+yB=p$ 的反应，其速度 $v=k[A]^a[B]^b$ ，对底物 A 是 a 级，对底物 B 是 b 级，整个反应的级数是 a+b 级。反应分子数是指在最慢的一步反应中，参加的最低分子数目。它是指反应机制，必须是整数；而反应级数是通过实验测得的，可以是小数。根据米氏方程，当底物浓度远大于米氏常数时， $v=V_m$ ，是零级反应；反之， $v=(V_m/K_m)[s]$ ，是一级反应。而中间部分则是混合级反应。

二、多底物反应的机制

许多酶催化的反应比较复杂，包含一种以上底物，它们的反应按分子数分为几类，单分子称为 uni，双分子称为 bi，三分子为 ter，四分子为 quad。较为常见的是双底物双产物反应，称为 bi-bi 反应：



目前认为大部分双底物反应可能有三种反应机理：

1. 依次反应机理

需要 NAD^+ 或 $NADP^+$ 的脱氢酶的反应就属于这种类型。辅酶作为底物 A 先与酶生成 EA，再与底物 B 生成三元复合物 EAB，脱氢后生成产物 P，最后放出还原型辅酶 NADH 或 NADPH。

2. 随机机理

底物的加入和产物的放出都是随机的，无固定顺序。如糖原磷酸化的反应。

3. 乒乓机制

转氨酶是典型的乒乓机制，酶首先与底物 A（氨基酸）作用，产生中间产物 EA，底物中的氨基转移到辅酶，使辅酶中的磷酸吡哆醛变成磷酸吡哆胺，即 EA 转变为 FP，然后放出产物 P（ α -酮酸），得到酶 F，再与底物 B（另一个酮酸）作用，放出产物 Q（相应的氨基酸）和酶 E。由乙酰辅酶 A、ATP 和 HCO_3^- 三个底物生成丙酰辅酶 A 的反应也属于乒乓机制。

三、影响反应速度的因素

（一）pH 的影响 大部分酶的活力受 pH 值的影响，在一定的 pH 值活力最高，称最适 pH。一般酶的最适 pH 在 6—8，少数酶需偏酸或碱性条件。如胃蛋白酶最适 pH 在 1.5，而肝精氨酸酶在 9.7。

pH 影响酶的构象，也影响与催化有关基团的解离状况及底物分子的解离状态。最适 pH 有时因底物种类、浓度及缓冲溶液成分不同而变化，不是完全不变的。

大部分酶的 pH-酶活曲线是钟形曲线，但也有少数酶只有钟形的一半，甚至是直线。如木瓜蛋白酶底物的电荷变化对催化没有影响，在 pH4—10 之间是一条直线。

（二）温度的影响 酶活随温度变化的曲线是钟形曲线，有一个最高点，即最适温度。温血动物的酶最适温度是 35—40 度，植物酶在 40—50 度。这是温度升高时化学反应加速（每升温 $10^\circ C$ 反应速度加快 1—2 倍）与酶失活综合平衡的结果。一般酶在 60 度以上变性，少数酶可耐高温，如牛胰核糖核酸酶加热到 100 度仍不失活。干燥的酶耐受高温，而液态酶失活快。

最适温度也不是固定值，它受反应时间影响，酶可在短时间内耐受较高温度，时间延长则最适温度降低。

热失活的活化能一般为 50—100Kcal/mol，比一般反应的活化能高 10 倍，在 $30^\circ C$ 以下是稳定的。

（三）激活剂的影响 凡是能提高酶活性的物质都称为激活剂。大部分激活剂是离子或简单有机化合物。按照分子大小，可分为三类：

1. 无机离子 可分为金属离子、氢离子和阴离子三种。起激活剂作用的金属离子有钾、钠、钙、镁、锌、铁等，原子序数在 11—55 之间，其中镁是多种激酶及合成酶的激活剂。阴离子的激活作用一般不明显，较突出的是动物唾液中的 α 淀粉酶受氯离子激活，溴的激活作用稍弱。

激活剂的作用有选择性，对另一种酶可能起抑制作用。有些离子还有拮抗作用，如钠抑制钾的激活作用，钙抑制镁。有些金属离子可互相替代，如激酶的镁离子可用锰取代。激活剂的浓度也有影响，浓度过高可能起抑制作用。如对于 $NADP^+$ 合成酶，镁离子浓度在 $5-10 \times 10^{-3} M$ 时起激活作用，在 $30 \times 10^{-3} M$ 时酶活下降。

2. 中等大小有机分子 某些还原剂如半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、氰化物等，能激活某些酶，打开分子中的二硫键，提高酶活，如木瓜蛋白酶、D-甘油醛-3-磷酸脱氢酶等。另一种是 EDTA，可整合金属，解除重金属对酶的抑制作用。

3. 蛋白质类 指可对某些无活性的酶原起作用的酶。

（四）抑制剂（inhibitor）的作用

使酶活力下降，但不引起酶蛋白变性的作用称为抑制作用。能引起抑制作用的物质叫做酶的抑制剂。抑制剂与酶分子上的某些必需基团反应，引起酶活力下降，甚至丧失，但并不使酶变性。研究抑制作用有助于

对酶的作用机理、生物代谢途径、药物作用机制的了解。抑制作用根据可逆性可分为两类：可逆抑制与不可逆抑制。

1. 不可逆抑制(irreversible inhibition) 此类抑制剂通常以共价键与酶结合，不能用透析、超滤等方法除去。按抑制剂的选择性，又可分为专一性与非专一性不可逆抑制剂。前者只能与活性部位的基团反应，后者可与多种基团反应。如对活性部位基团的亲和力比其他基团大三个数量级，即为专一性抑制剂。有时因作用对象及条件不同，某些非专一性抑制剂会转化，产生专一性抑制作用。常用来判断专一性的方法有：有底物保护现象、有化学计量关系，且作用后酶完全失活、与失活的酶不反应。

常见的不可逆抑制剂有：

²有机磷化合物 可与酶中与酶活直接相关的丝氨酸上的羟基牢固结合，从而抑制某些蛋白酶及酯酶，是专一性抑制剂。此类化合物强烈抑制胆碱酯酶，使乙酰胆碱堆积，引起一系列神经中毒症状，又称为神经毒剂。二战中使用过的 DFP 及有机磷杀虫剂都属于此类。当有大量底物存在时，底物先与酶的活性部位结合，抑制作用就会减弱，称为底物保护作用。有机磷与酶结合后虽不解离，但有时可用胍化物(含-CH=NOH 基)或羟胍把酶上的磷酸根除去，使酶恢复活性。临床上用的解磷定(PAM)就是此类化合物。

²有机砷、汞化合物 与巯基作用，抑制含巯基的酶。如对氯汞苯甲酸，可用过量巯基化合物如半胱氨酸或还原型谷胱甘肽解除。砷化物可破坏硫辛酸辅酶，从而抑制丙酮酸氧化酶系统。路易斯毒气(CHCl=CHAsCl₂)能抑制几乎所有的巯基酶。砷化物的毒性不能用单巯基化合物解除，可用过量双巯基化合物解除，如二巯基丙醇等。它是临床上重要的砷化物及重金属中毒的解毒剂。

²氰化物 与含铁卟啉的酶(如细胞色素氧化酶)中的 Fe²⁺结合，使酶失活而抑制细胞呼吸。

²重金属 银、铜、铅、汞等盐类能使大多数酶失活，可用螯合剂如 EDTA 解除。可能是与酶分子中的巯基发生反应，或置换酶中的金属离子。

²烷化剂 主要是含卤素的化合物，如碘乙酸、碘乙酰胺、卤乙酰苯等，是一种非专一性抑制剂，可以烷化巯基，使酶失活。常用于鉴定酶中巯基。

²自杀底物 以潜伏状态存在，与某些酶的活性中心结合后被激活，产生抑制作用。此类抑制剂有高度专一性，只有遇到靶子酶时才转变。也称为 K_{cat} 型专一性不可逆抑制剂。另一类专一性不可逆抑制剂称为 K_s 型，是底物类似物，如 TPCK 等。

2. 可逆抑制 与酶的结合是可逆的，可用透析法除去抑制剂，恢复酶活。根据抑制剂与底物的关系，可逆抑制可分为三种：

(1) 竞争性抑制 抑制剂结构与底物类似，与酶形成可逆的 EI 复合物但不能分解成产物 P。抑制剂与底物竞争活性中心，从而阻止底物与酶的结合。可通过提高底物浓度减弱这种抑制。最典型的例子是丙二酸对琥珀酸脱氢酶的抑制。竞争性抑制剂使 K_m 增大， $K_m' = K_m \times (1 + I/K_i)$ ，V_m 不变。

竞争性抑制最常见，磺胺类药物就是竞争性抑制剂，如对氨基苯磺胺。它与对氨基苯甲酸相似，可抑制细菌二氢叶酸合成酶，从而抑制细菌生长繁殖。人体可利用食物中的叶酸，而细菌不能利用外源的叶酸，所以对此类药物敏感。抗菌增效剂 TMP 可增强磺胺的药效，因为其结构与二氢叶酸类似，可抑制细菌二氢叶酸还原酶，但很少抑制人体二氢叶酸还原酶。它与磺胺配合使用，可使细菌的四氢叶酸合成受到双重阻碍，严重影响细菌的核酸及蛋白质合成。

植物中的某些生物碱如毒扁豆碱是胆碱酯酶的竞争性抑制剂，含季铵基团，与乙酰胆碱类似，能抑制胆碱酯酶活力。

(2) 非竞争性抑制 酶可以同时与底物和抑制剂结合，两者没有竞争。但形成的中间物 ESI 不能分解成产物，因此酶活降低。非竞争抑制剂与酶活性中心以外的基团结合，大部分与巯基结合，破坏酶的构象，如一些含金属离子(铜、汞、银等)的化合物。亮氨酸是精氨酸酶的非竞争抑制剂，EDTA 络合金属离子引起的抑制也是非竞争抑制，如对需要镁离子的己糖激酶的抑制。非竞争性抑制使 K_m 不变，V_m 变小。

(3) 反竞争性抑制 酶与底物结合后才能与抑制剂结合，复合物不能生成产物。反竞争性抑制剂使 K_m 和 V_m 都变小。

第五节 酶的调节

生物体通过调节酶的功能来控制代谢速度。酶的调节机制有两类，一是对酶数量的调节，另一类是对酶活性的调节。前者通过控制酶的合成与降解速度来控制酶量，作用缓慢而持久，称粗调；后者改变酶的活性，效果快速而短暂，称细调。

一、酶活性的调节

(一) 变构调节

1. 定义

有些酶在专一性的变构效应物的诱导下，结构发生变化，使催化活性改变，称为变构酶或别构酶(allosteric enzyme)。使酶活增加的效应物称为正调节物，反之称为负调节物。变构酶是寡聚酶，分子中除活性中心外还有别构中心(调节中心)。两个中心可在同一亚基，也可在不同亚基。有活性中心的亚基称为催化亚基，有别构中心的亚基称为调节亚基。别构效应也可扩展到非酶蛋白，如血红蛋白与氧结合的过程中也有别构效应。

2. 分类

大部分别构酶的 v - $[S]$ 曲线呈 S 形，与米氏酶不同。这种曲线表明酶与一分子底物(或效应物)分子结合后，其构象发生改变，有利于后续分子的结合，称为正协同效应。这种现象有利于对反应速度的调节，在未达到最大反应速度时，底物浓度的略微增加，将使反应速度有极大提高。所以正协同效应使酶对底物浓度的变化极为敏感。

另一类别构酶具有负协同效应，其动力学曲线类似双曲线，在底物浓度较低时反应速度变化很快，但继续下去则速度变化缓慢。所以负协同效应使酶对底物浓度变化不敏感。

3. 判断

有一些没有别构效应的酶也可产生类似的曲线，所以作图法不能完全作为判断别构酶的依据。可用 R_s 值(saturation ratio, 饱和比值) ($[S]_{90\%V}/[S]_{10\%V}$) 来定量地区分三种酶： R_s 等于 81 为米氏酶，大于 81 则有正协同效应，反之为负协同。更常用的是 Hill 系数法，以 $\log(v/(V_m-v))$ 对 $\log[S]$ 作图，曲线的最大斜率 h 称为 Hill 系数，米氏酶等于 1，正协同酶大于 1，负协同小于 1。

4. 机

齐变模型(M. W. C.): 认为酶分子中所有原子的构象相同，无杂合状态。在低活性的紧张态(tight, T)和高活性的松弛态(relaxed form, R)之间存在平衡，效应物使平衡移动，从而改变酶的活性。此模型不适于负协同的酶。

序变模型(K. N. F.): 认为各个亚基可以杂合存在，变构是由于配体的诱导，而不是因为平衡的移动。协同性取决于与配体结合的亚基对空位亚基的影响。此模型对两种酶都适用。

5. 举例

(1) 天冬氨酸转氨甲酰酶(ATCase):

这是嘧啶合成途径的第一个酶，受到 CTP 的反馈抑制，可被 ATP 激活。Asp、氨甲酰磷酸均有正同促效应，CTP 有异促效应，可使酶的 S 形程度增大，即 R_s 值减小，CTP 之间具有正协同作用， $n=3$ 。ATP 使 R_s 增大，当达到饱和时即成为双曲线。ATP 和 CTP 都只改变酶的亲和力，而不影响 V_m 。琥珀酸是天冬氨酸的类似物，在天冬氨酸浓度高时是竞争性抑制剂，而当天冬氨酸不足时则可模拟天冬氨酸的正调控变构作用而成为激活剂。

此酶共 12 个亚基，其中催化和调节亚基各 6 个。分子结构为 2 个 C3 中间夹着 3 个 R2，活性中心位于两个催化亚基中间。别构中心位于调节亚基的远端，通过变构影响催化亚基的活性。

(2) 磷酸甘油醛脱氢酶 GDP

共四个亚基， K_{m1} 和 K_{m2} 都较小，易与 NAD^+ 结合，即在低底物浓度时反应较快；而 K_{m3} 则增大了 100 倍，很难与 NAD^+ 反应。这是由构象变化引起的。在生物体内，当 NAD^+ 不足时可以保证酵解的进行，而当过 NAD^+ 多时则供给其它反应，避免造成酸中毒。

(二) 共价调节

这种调节是通过酶促共价修饰使其在活性形式与非活性形式之间转变。最典型的例子是动物组织的糖原磷

酸化酶，它催化糖原分解产生葡萄糖-1-磷酸。这个酶有两种形式：高活性的磷酸化酶 a 和低活性的磷酸化酶 b。前者是四个亚基的寡聚酶，每个亚基含有一个磷酸化的丝氨酸残基。这些磷酸基是活性必需的，在磷酸化酶磷酸酶的作用下可水解除去，变成两个低活性的半分子：磷酸化酶 b。磷酸化酶 b 在磷酸化酶激酶的催化下又可以接受 ATP 的磷酸基变成磷酸化酶 a。

共价调节酶可以将化学信号放大。一分子磷酸化酶激酶可以在短时间内催化数千个磷酸化酶 b，每个产生的磷酸化酶 a 又可催化产生数千个葡萄糖-1-磷酸，这样就构成了两步的级联放大。实际上这是肾上腺素使糖原急剧分解的更长的级联放大的一部分。

另一类共价调节酶是大肠杆菌谷氨酰胺合成酶等，它们接受 ATP 转来的腺苷酰基的共价修饰，或酶促脱去腺苷酰基而调节活性。此外，酶原的激活也是一种共价调节。

(三) 酶原 (proenzyme; zymogen) 激活

消化道分泌的蛋白酶往往以无活性的酶原形式分泌，到达目的地时才被激活。这样可以避免对消化腺的水解。

胰凝乳蛋白酶原先被胰蛋白酶切割，产生 π -胰凝乳蛋白酶， π -胰凝乳蛋白酶活性高，但不稳定，自相切割产生活性较低但稳定的 α -胰凝乳蛋白酶。酶原激活后构象发生变化，形成疏水口袋，即有活性的酶。

胃蛋白酶原中已形成完整的活性中心，但酶原中有一段碱性序列与活性中心形成盐桥，将活性中心堵塞。在 pH5 以下时，酶原可自动激活，失去 44 个残基的前体片段。激活的酶还可再激活其它酶原。

胰蛋白酶原可被肠激酶激活，然后激活胰凝乳蛋白酶原、胰蛋白酶原、弹性蛋白酶原及羧肽酶原。所以胰蛋白酶是胰脏蛋白酶原的共同激活剂。

酶原激活有时会切掉很多残基，如牛羧肽酶 B 激活时要从 505 个残基中切掉约 200 个残基。

(四) 激促蛋白和抑制蛋白

钙调蛋白 (CAM) 与钙离子结合后可以结合到许多酶上，将其激活。视觉激动过程中的一个酶含有抑制亚基，当这个亚基可逆释放时，酶的活性增加。

二、酶含量的调节

(一) 合成速度的调节

有一类酶称为诱导酶，是在细胞经特定诱导物诱导产生的。它的含量在诱导物存在下显著增高。诱导物一般是其底物或类似物。其他含量基本不变的酶称为结构酶。诱导酶在微生物中较多见，如大肠杆菌的半乳糖苷酶，在培养基中加入乳糖，则诱导产生，使细菌能利用乳糖。

结构酶和诱导酶的区别是相对的，只是数量的区别，不是本质的区别。酶的合成受基因和代谢物的双重控制。基因是形成酶的内因，但酶的形成还受代谢物的调控，诱导物可增加酶量，酶的产物也能产生阻遏作用，使酶的生成量大大减少。也就是说，代谢物可以控制酶的生成速度和数量。

(二) 降解的控制

酶量还可通过加快或减慢酶分子的降解来调节，如在饥饿时，肝脏中的精氨酸酶降解速度减慢，酶量增多；乙酰辅酶 A 羧化酶降解加快，酶量减少。

本章考点

本章名词解释

酶 (enzyme)：生物催化剂，除少数 RNA 外几乎都是蛋白质。酶不改变反应的平衡，只是通过降低活化能加快反应的速度。

脱辅基酶蛋白 (apoenzyme)：酶中除去催化活性可能需要的有机或无机辅助因子或辅基后的蛋白质部分。

全酶 (holoenzyme)：具有催化活性的酶，包括所有必需的亚基，辅基和其它辅助因子。

酶活力单位 (U, active unit)：酶活力单位的量度。1961 年国际酶学会议规定：1 个酶活力单位是指在特定条件 (25°C, 其它为最适条件) 下，在 1min 内能转化 1 μ mol 底物的酶量，或是转化底物中 1 μ mol 的有关基团的酶量。

比活 (specific activity)：每分钟每毫克酶蛋白在 25°C 下转化的底物的微摩尔数。比活是酶纯度的测量。

活化能 (activation energy)：将 1mol 反应底物中所有分子由其态转化为过度态所需要的能量。

活性部位 (active energy)：酶中含有底物结合部位和参与催化底物转化为产物的氨基酸残基部分。活性部位通常位于蛋白质的结构域或亚基之间的裂隙或是蛋白质表面的凹陷部位，通常都是由在三维空间上靠得很进的一些氨基酸残基组成。

酸-碱催化 (acid-base catalysis)：质子转移加速反应的催化作用。

共价催化 (covalent catalysis)：一个底物或底物的一部分与催化剂形成共价键，然后被转移给第二个底物。许多酶催化的基团转移反应都是通过共价方式进行的。

靠近效应 (proximity effect)：非酶促催化反应或酶促反应速度的增加是由于底物靠近活性部位，使得活性部位处反应剂有效浓度增大的结果，这将导致更频繁地形成过度态。

初速度 (initial velocity)：酶促反应最初阶段底物转化为产物的速度，这一阶段产物的浓度非常低，其逆反应可以忽略不计。

米氏方程 (Michaelis-Mentent equation)：表示一个酶促反应的起始速度 (v) 与底物浓度 ($[s]$) 关系的速度方程： $v = v_{max}[s]/(K_m + [s])$

米氏常数 (Michaelis constant)：对于一个给定的反应，异至酶促反应的起始速度 (v_0) 达到最大反应速度 (v_{max}) 一半时的底物浓度。

催化常数 (catalytic number) (K_{cat})：也称为转换数。是一个动力学常数，是在底物处于饱和状态下一个酶 (或一个酶活性部位) 催化一个反应有多快的测量。催化常数等于最大反应速度除以总的酶浓度 ($v_{max}/[E]_{total}$)。或是每摩酶活性部位每秒钟转化为产物的底物的量 (摩[尔])。

双倒数作图 (double-reciprocal plot)：那称为 Lineweaver_Burk 作图。一个酶促反应的速度的倒数 ($1/V$) 对底物度的倒数 ($1/LSF$) 的作图。x 和 y 轴上的截距分别代表米氏常数和最大反应速度的倒数。

竞争性抑制作用 (competitive inhibition)：通过增加底物浓度可以逆转的一种酶抑制类型。竞争性抑制剂通常与正常的底物或配体竞争同一个蛋白质的结合部位。这种抑制使 K_m 增大而 v_{max} 不变。

非竞争性抑制作用 (noncompetitive inhibition)：抑制剂不仅与游离酶结合，也可以与酶-底物复合物结合的一种酶促反应抑制作用。这种抑制使 K_m 不变而 v_{max} 变小。

反竞争性抑制作用 (uncompetitive inhibition)：抑制剂只与酶-底物复合物结合而不与游离的酶结合的一种酶促反应抑制作用。这种抑制使 K_m 和 v_{max} 都变小但 v_{max}/K_m 不变。

丝氨酸蛋白酶 (serine protease)：活性部位含有在催化期间起亲核作用的丝氨酸残基的蛋白质。

酶原 (zymogen)：通过有限蛋白水解，能够由无活性变成具有催化活性的酶前体。

调节酶 (regulatory enzyme)：位于一个或多个代谢途径内的一个关键部位的酶，它的活性根据代谢的需要而增加或降低。

别构酶 (allosteric enzyme)：活性受结合在活性部位以外的部位的其它分子调节的酶。

别构调节剂 (allosteric modulator)：结合在别构调节酶的调节部位调节该酶催化活性的生物分子，别构调节剂可以是激活剂，也可以是抑制剂。

齐变模式 (concerted model)：相同配体与寡聚蛋白协同结合的一种模式，按照最简单的齐变模式，由于一个底物或别构调节剂的结合，蛋白质的构相在 T (对底物亲和性低的构象) 和 R (对底物亲和性高的构象) 之间变换。这一模式提出所有蛋白质的亚基都具有相同的构象，或是 T 构象，或是 R 构象。

序变模式 (sequential model)：相同配体与寡聚蛋白协同结合的另外一种模式。按照最简单的序变模式，一个配体的结合会诱导它结合的亚基的三级结构的变化，并使相邻亚基的构象发生很大的变化。按照序变模式，只有一个亚基对配体具有高的亲和力。

同工酶 (isozyme isozyme)：催化同一化学反应而化学组成不同的一组酶。它们彼此在氨基酸序列，底物的亲和性等方面都存在着差异。

别构调节酶 (allosteric modulator)：那称为别构效应物。结合在别构酶的调节部位，调节酶催化活性的生物分子。别构调节物可以是是激活剂，也可以是抑制剂。

第六章 核酸

提要

一. 概述

核酸分类 分布与功能

二. 核苷酸

碱基 嘌呤与嘧啶 DNA 与 RNA 中的核苷与核苷酸 多磷酸核苷酸 环核苷酸

三. DNA 的结构

磷酸二酯键 DNA 的一级结构 DNA 的二级结构 DNA 的三级结构 DNA 的拓扑结构

四. RNA 的结构

DNA 与 RNA 的区别 RNA 的种类与功能 tRNA 的结构特点 mRNA 的结构特点

五. 核酸的理化性质

紫外吸收 DNA 的变性与复性 限制性内切酶

第一节 概述—发现

核酸占细胞干重的 5—15%，1868 年被瑞士医生 Miescher 发现，称为“核素”。在很长时间内，流行“四核苷酸假说”，认为核酸是由等量的四种核苷酸构成的，不可能有什么重要功能。

1944 年 Oswald Avery 通过肺炎双球菌的转化实验首次证明 DNA 是遗传物质。正常肺炎双球菌有一层粘性发光的多糖荚膜，有致病性，称为光滑型（S 型）；一种突变型称为粗糙型（R 型），无荚膜，没有致病能力（缺乏 UDP-葡萄糖脱氢酶）。1928 年，格里菲斯发现肺炎双球菌的转化现象，即将活的粗糙型菌和加热杀死的光滑型菌混合液注射小鼠，可致病，而二者单独注射都无致病性。这说明加热杀死的光滑型菌体内有一种物质使粗糙型菌转化为光滑型菌。艾弗里将加热杀死的光滑型菌的无细胞抽提液分级分离，然后测定各组分的转化活性，于 1944 年发表论文指出“脱氧核糖型的核酸是型肺炎球菌转化要素的基本单位”。其实验证据如下：

1. 纯化的、有高度活性的转化要素的化学元素分析与计算出来的 DNA 组成非常接近。
2. 纯化的转化要素在光学、超速离心、扩散和电泳性质上与 DNA 的相似。
3. 其转化活性不因抽取去除蛋白质或脂类而损失。
4. 用胰蛋白酶和糜蛋白酶处理不影响其转化活性。
5. 用 RNA 酶处理也不影响其转化活性。
6. DNA 酶可使其转化活性丧失。

艾弗里的论文发表后，有些人仍然坚持蛋白质是遗传物质，认为他的分离不彻底，是混杂的微量蛋白质引起的转化。1952 年，Hershey 和 Chase 的 T2 噬菌体旋切实验彻底证明遗传物质是核酸，而不是蛋白质。他们用 ³⁵S 标记蛋白质，用 ³²P 标记核酸。用标记的噬菌体感染细菌，然后测定宿主细胞的同位素标记。当用硫标记的噬菌体感染时，放射性只存在于细胞外面，即噬菌体的外壳上；当用磷标记的噬菌体感染时，放射性在细胞内，说明感染时进入细胞的是 DNA，只有 DNA 是连续物质，所以说 DNA 是遗传物质。

1956 年，Fraenkel Conrat 的烟草花叶病毒（TMV）重建实验证明，RNA 也可以作为遗传物质。把 TMV 在水和酚中震荡，使蛋白质与 RNA 分开，然后分别感染烟草，只有 RNA 可以使烟草感染，产生正常后代。

1953 年 DNA 的双螺旋结构模型建立，被认为是本世纪自然科学的重大突破之一。由此产生了分子生物学、分子遗传学、基因工程等学科和技术，此后的 30 年间，核酸研究共有 15 次获得诺贝尔奖，占总数的 1/4，可见核酸研究在生命科学中的重要地位。

二、核酸的分类

核酸是由核苷酸组成的大分子，分子量最小的是转运 RNA，分子量 25kd 左右；人类染色体 DNA 分子量高达 1011kd。核酸分为 DNA 和 RNA 两类，DNA 主要集中在细胞核中，在线粒体和叶绿体中也有少量 DNA。RNA 主要分布在细胞质中。对病毒来说，或只含 DNA，或只含 RNA。因此可将病毒分为 DNA 病毒和 RNA 病毒。

核酸可分为单链（single strand, ss）和双链（double strand, ds）。DNA 一般为双链，作为信息分子；

RNA 单双链都存在。

第二节 核苷酸一、核苷酸的结构

核苷酸可分解成核苷和磷酸，核苷又可分解为碱基和戊糖。因此核苷酸由三类分子片断组成。戊糖有两种，D-核糖和 D-2-脱氧核糖。因此核酸可分为两类：DNA 和 RNA。

(一) 碱基 (base)

核酸中的碱基分为两类：嘌呤和嘧啶。

1. 嘧啶碱 (pyrimidine, py) 是嘧啶的衍生物，共有三种：胞嘧啶 (cytosine, Cyt)、尿嘧啶 (uracil, Ura) 和胸腺嘧啶 (thymine, Thy)。其中尿嘧啶只存在于 RNA 中，胸腺嘧啶只存在于 DNA 中，但在某些 tRNA 中也发现有极少量的胸腺嘧啶。胞嘧啶为两类核酸所共有，在植物 DNA 中还有 5-甲基胞嘧啶，一些大肠杆菌噬菌体核酸中不含胞嘧啶，而由 5-羟甲基胞嘧啶代替。因为受到氮原子的吸电子效应影响，嘧啶的 2、4、6 位容易发生取代。

2. 嘌呤碱 (purine, pu) 由嘌呤衍生而来，常见的有两种：腺嘌呤 (adenine, Ade) 和鸟嘌呤 (guanine, Gua)。嘌呤分子接近于平面，但稍有弯曲。自然界中还有黄嘌呤、次黄嘌呤、尿酸、茶叶碱、可可碱和咖啡碱。前三种是嘌呤核苷酸的代谢产物，是抗氧化剂，后三种含于植物中，是黄嘌呤的甲基化衍生物，具有增强心脏功能的作用。

此外，一些植物激素，如玉米素、激动素等也是嘌呤类物质，可促进细胞的分裂、分化。一些抗菌素是嘌呤衍生物。如抑制蛋白质合成的嘌呤霉素，是腺嘌呤的衍生物。

生物体中 $(A+T)/(G+C)$ 称为不对称比率，不同生物有所不同。比如人的不对称比率为 1.52，酵母为 79，藤黄八叠球菌为 0.35。

3. 稀有碱基 除以上五种基本的碱基以外，核酸中还有一些含量极少的稀有碱基，其中大多数是甲基化碱基。甲基化发生在核酸合成以后，对核酸的生物学功能具有重要意义。核酸中甲基化碱基含量一般不超过 5%，但 tRNA 中可高达 10%。

(二) 核苷

核苷是戊糖与碱基缩合而成的。糖的第一位碳原子与嘧啶的第一位氮原子或嘌呤的第九位氮原子以糖苷键相连，一般称为 N-糖苷键。戊糖是呋喃环，C1 是不对称碳原子，核酸中的糖苷键都是 β 糖苷键。碱基与糖环平面互相垂直。糖苷的命名是先说出碱基名称，再加“核苷”或“脱氧核苷”。

在 tRNA 中含有少量假尿嘧啶核苷 (用 Ψ 表示)，它的核糖与嘧啶环的 C5 相连。

规定用三字母符号表示碱基，用单字母符号表示核苷，前面加 d 表示脱氧核苷。戊糖的原子用带' 的数字编号，碱基用不带' 的数字编号。

(三) 核苷酸

核苷中的戊糖羟基被磷酸酯化，就形成核苷酸。核糖核苷的糖环上有三个羟基，可形成三种核苷酸：2'、3' 和 5'-核糖核苷酸。脱氧核糖只有 3' 和 5' 两种。生物体内游离存在的多是 5' 核苷酸。用碱水解 RNA 可得到 2' 和 3' 核糖核苷酸的混合物。

稀有碱基也可形成相应的核苷酸。在天然 DNA 中已找到十多种脱氧核糖核苷酸，在 RNA 中找到了几十种核糖核苷酸。

(四) 多磷酸核苷酸

细胞内有一些游离的多磷酸核苷酸，它们具有重要的生理功能。5'-NDP 是核苷的焦磷酸酯，5'-NTP 是核苷的三磷酸酯。最常见的是 5'-ADP 和 5'-ATP。ATP 上的磷酸残基由近向远以 α β γ 编号。外侧两个磷酸酯键水解时可释放出 7.3 千卡能量，而普通磷酸酯键只有 2 千卡，所以被称为高能磷酸键 ($\sim P$)。因此 ATP 在细胞能量代谢中起极其重要的作用，许多化学反应需要由 ATP 提供能量。高能磷酸键不稳定，在 1NHC1 中，100°C 水解 7 分钟即可脱落，而 α 磷酸则稳定得多。利用这一特性可测定 ATP 和 ADP 中不稳定磷的含量。细胞内的多磷酸核苷酸常与镁离子形成复合物而存在。GTP, CTP, UTP 在某些生化反应中也具有传递能量的作用，但不普遍。UDP 在多糖合成中可作为携带葡萄糖的载体，CDP 在磷脂的合成中作为携带胆碱的载体。各种三磷酸核苷酸都是合成 DNA 或 RNA 的前体。

鸟嘌呤核苷四磷酸酯和五磷酸酯在代谢调控中起作用，在大肠杆菌中，它们参与 rRNA 合成的控制。

（五）环化核苷酸

磷酸同时与核苷上两个羟基形成酯键，就形成环化核苷酸。最常见的是 3',5'-环化腺苷酸(cAMP) 和 cGMP。它们是激素作用的第二信使，起信号传递作用。可被磷酸二酯酶催化水解，生成相应的 5'-核苷酸。

二、有关缩写符号

碱基用三字母符号表示，核苷用大写单字母符号表示，前面加 d 表示脱氧核苷。戊糖的原子用带' 的数字编号，碱基用不带' 的数字编号。

稀有核苷（修饰核苷）也用单字母符号表示，如 D 表示二氢尿嘧啶核苷，T 表示胸苷。如果碱基上有修饰基团，就在表示核苷的大写字母前加上代表修饰基团的小写字母，在这个小写字母的右上方写明修饰位置，右下方写明修饰基团的数量（如只有一个可省略）。如 m2G 表示 2-N-甲基鸟苷，m2, 2, 73G 表示 N2, N2, 7-三甲基鸟苷，S4U 表示 4-硫代尿苷。核糖上的修饰基团写在表示核苷的大写字母右边，如 Cm 表示 2'-O-甲基胞苷。

核苷酸可在核苷符号旁加小写 p 表示，写在左边表示 5' 核苷酸，写在右边表示 3' 核苷酸。写几个就表示几个磷酸。3',5'-环化核苷酸可在前面加小写 c, 2',3'-环化核苷酸可在核苷符号后加 >P, 如 U>P 表示 2',3'-环化尿苷酸。

三、核苷酸的功能

1. 作为核酸的成分。
2. 为需能反应提供能量。UTP 用于多糖合成，GTP 用于蛋白质合成，CTP 用于脂类合成，ATP 用于多种反应。
3. 用于信号传递。如 cAMP、cGMP 是第二信使。
4. 参与构成辅酶。如 NAD、FAD、CoA 等都含有 AMP 成分。
5. 参与代谢调控。如鸟苷四磷酸等可抑制核糖体 RNA 的合成。又如反义 RNA。

第三节 DNA 的结构

一、DNA 的一级结构

1. 定义

DNA 是由成千上万个脱氧核糖核苷酸聚合而成的多聚脱氧核糖核酸。它的一级结构是它的构件的组成及排列顺序，即碱基序列。

2. 结构

在 DNA 分子中，相邻核苷酸以 3', 5' 一磷酸二酯键连接构成长链，前一个核苷酸的 3' 一羟基与后一个核苷酸的 5' 一磷酸结合。链中磷酸与糖交替排列构成脱氧核糖磷酸骨架，链的一端有自由的 5' 一磷酸基，称为 5' 端；另一端有自由 3' 一羟基，称为 3' 端。在 DNA 中，每个脱氧核糖连接着碱基，碱基的特定序列携带着遗传信息。

3. 书写

书写 DNA 时，按从 5' 向 3' 方向从左向右进行，并在链端注明 5' 和 3'，如 5' pApGpCpT0H3'。也可省略中间的磷酸，写成 pAGCT。这是文字式缩写。还有线条式缩写，用竖线表示戊糖，1' 在上，5' 在下。

二、DNA 的二级结构

（一）双螺旋结构的建立

DNA 双螺旋结构的阐明，是本世纪最重大的自然科学成果之一。在 40 年代，人们已经发现脱水 DNA 的密度很高，X 射线衍射表明 DNA 中有 0.34nm 和 3.4nm 的周期性结构。1950 年，Chargaff 通过对碱基的分析发现了互补配对规律：在任何 DNA 中，A=T，G=C，所以有 A+G=T+C。

1953 年 Watson 和 Crick 根据 Wilkins 的 DNAX-射线衍射数据和碱基组成规律，建立了 DNA 的双螺旋结构模型，从而揭开了现代分子生物学的序幕。当年 Watson 只有 24 岁，在剑桥 Cavendish 实验室进修，他在美国时就认识到核酸的重要性，所以在大家都在研究蛋白质时致力于核酸研究，从而得到了划时代的成果。Watson 和 Crick 阐明的是 B-DNA 结晶的结构模型，与细胞内存在的 DNA 大体一致。近年来又发现，局部 DNA 还可以其他双螺旋或三螺旋的形式存在。

(二) B-DNA 双螺旋结构的要点

1. 基本结构

DNA 双螺旋是由两条反向、平行、互补的 DNA 链构成的右手双螺旋。两条链的脱氧核糖磷酸骨架反向、平行地按右手螺旋走向，绕一个共同的轴盘旋在双螺旋的外侧，两条链的碱基一一对应互补配对，集中地平行排列在双螺旋的中央，碱基平面与轴垂直。DNA 双螺旋中的两条链互为互补链。

2. 基本数据

双螺旋外径 2nm，螺距 3.4nm，每 10 对碱基上升一圈。因此每对碱基距离 0.34nm，夹角 36 度。

3. 作用力

有两种作用力稳定双螺旋的结构。在水平方向是配对碱基之间的氢键，A=T 对形成两个氢键，GC 对形成三个氢键。这些氢键是克服两条链间磷酸基团的斥力，使两条链互相结合的主要作用力。在垂直方向，是碱基对平面间的堆积力。堆积力是疏水力与范德华力的共同体现。氢键与堆积力两者本身都是一种协同性相互作用，两者之间也有协同作用。

4. 大小沟

脱氧核糖磷酸骨架并未将碱基对完全包围起来，在双螺旋表面有两个与双螺旋走向一致的沟，一个较深较宽，称大沟；一个较窄较浅，称小沟。大沟一侧暴露出嘌呤的 C6、N7 和嘧啶的 C4、C5 及其取代基团；小沟一侧暴露出嘌呤的 C2 和嘧啶的 C2 及其取代基团。因此从两个沟可以辨认碱基对的结构特征，各种酶和蛋白因子可以识别 DNA 的特征序列。

5. 修正

以上模型是 DNA 的平均特征，由于碱基序列的影响，在局部会有所差异。如两个核苷酸之间的夹角可以从 28 度到 42 度不等，互补配对的碱基之间有一定夹角，称为螺旋桨状扭曲。螺旋一圈含有 10.4 个碱基对。

(三) DNA 的其他结构

DNA 纤维在 92% 的相对湿度下可形成 B-DNA。DNA 钠盐、钾盐或钙盐在 75% 的相对湿度下可形成 A 型结构，它也是右手螺旋，但碱基略有倾斜 (19 度)，螺距和骨架结构也稍有不同，每匝 11 个碱基对，短粗。其生物学意义在于它与双链 RNA 及 DNA-RNA 杂合体在溶液中的构象极其相似。由于 2' 一羟基的存在，RNA 不易采取 B 型构象，所以在转录时，DNA 要采取 A 型构象。一些有机溶剂和蛋白质可将 B 型 DNA 变成 A 型构象。在 66% 相对湿度的 DNA 锂盐纤维中发现有 C 型结构。可以认为 C 型构象在浓盐溶液和乙二醇溶液中出现。此时堆积力降低，氢键结合能量相对增加。C 型结构也是右手螺旋，存在于染色质和某些病毒中。此外还有 D 型及被称为 T 和 P 的两种亚稳态结构。富含 A-T 对的 DNA 区域有较大的结构多样性。

DNA 还有左手螺旋，即 Z-DNA。其骨架呈锯齿走向，在嘌呤与嘧啶交替排列的寡聚 DNA 中发现，也是反平行互补的双螺旋，每匝 12 个碱基对，螺旋细长。这说明 DNA 的碱基序列不仅储存遗传信息，也储存了自身高级结构的信息。Z-DNA 作为特殊的结构标志，与基因表达的调控有关。

三、DNA 的三级结构

(一) 超螺旋

DNA 的三级结构是指双螺旋的进一步扭曲。其基本形式是超螺旋，即螺旋的螺旋。三级结构决定于二级结构。B-DNA 以每 10 个碱基一圈盘绕时能量最低，处于伸展状态；当盘绕过多或不足时，就会出现张力，形成超螺旋。盘绕过多时形成正 (右手) 超螺旋，不足时为负超螺旋。因为超螺旋是在双螺旋的张力下形成的，所以只有双链闭合环状 DNA 和两端固定的线形 DNA 才能形成超螺旋，有切口的 DNA 不能形成超螺旋。无论是真核生物的双链线形 DNA，还是原核生物的双链环形 DNA，在体内都以负超螺旋的形式存在，密度一般为 100—200bp 一圈。DNA 形成负超螺旋是结构与功能的需要。

(二) 高级结构的动态变化

在细胞内 DNA 的高级结构是变化的。通过多种蛋白因子和酶的作用，改变 DNA 的二级结构和三级结构，是生物功能的需要。DNA 的复制、转录、重组、修复，都伴随着其高级结构的变化。在生物体内，改变高级结构有以下三种方法：

在解链酶的作用下，破坏碱基对间的氢键，使 DNA 局部解链成为单链区，以增加未解链的双链区的盘绕数，

从而增加正超螺旋或减少负超螺旋。

通过局部形成 Z-DNA (左手) 双螺旋，也可增加 B-DNA 部分的盘绕数，减少负超螺旋。

通过拓扑异构酶切断 DNA 的一条或两条链，在双螺旋张力的推动下，使断端绕互补链旋转，释放张力后再连接，可消除超螺旋，也可引入超螺旋。

DNA 的拓扑结构有公式如下：

$$L=T+W$$

其中 L 称为连环数，是一条链以右手螺旋绕另一条链缠绕的次数，必须是整数。缠绕数 T 是双螺旋周数，W 是超螺旋数。T、W 可以是小数。超螺旋密度一般在 -0.03 到 -0.09 之间。

(三) 超螺旋的多层次性

真核生物的染色体是 DNA 与蛋白质的复合体，其中 DNA 的超螺旋结构是多层次的。染色体由染色质细丝经过多次卷曲而成。染色质细丝由核小体重复单位构成串珠状结构。核小体由 DNA 和组蛋白组成。组蛋白是富含精氨酸和赖氨酸的碱性蛋白，有 H1、H2A、H2B、H3 和 H4 共 5 种。后四种各 2 分子组成核小体的蛋白核心，约 140bp 双螺旋 DNA (核心 DNA) 在蛋白核心外绕行 1.75 圈，共同构成核小体的核心颗粒。核心颗粒之间有约 60bp 的连接 DNA。1 分子组蛋白 H1 结合在连接 DNA 的进出部位，将核心 DNA 固定在核心蛋白外围。核小体呈扁球形，高约 6nm，直径约 11nm。由核心 DNA 与连接 DNA 构成的核小体重复单位包括约 200bp，长度由 68nm 压缩至 11nm。所以第一次超螺旋使直径 2nm 的 DNA 双螺旋变成直径 11nm 的染色质细丝，长度压缩 6—7 倍。染色体细丝经过再一次超螺旋，形成直径 30nm 的染色体粗丝，长度又压缩 6 倍。第三次超螺旋使粗丝盘绕成直径 400nm 的单位纤维，长度压缩 40 倍。最后由单位纤维折叠形成染色单体，长度压缩 4—5 倍。这样，经过 4 次超螺旋，DNA 的长度压缩了近万倍 (8400 倍)。

第四节 RNA 的结构

一、RNA 的结构特点

1. RNA 分子是一条单链。可以回折，自身互补配对，形成发夹或称为茎环结构。形成局部 A 螺旋至少要有 4—6 个碱基对。某些分子中回折可占 50%。
2. RNA 分子中的核糖有 2'-羟基，但不用于成键。
3. 以尿嘧啶代替胸腺嘧啶，含有多种稀有碱基。
4. RNA 是 DNA 部分序列的转录产物，分子量小得多。有些病毒含有 RNA 复制酶，可以催化以 RNA 为模板的 RNA 合成，即 RNA 的复制。
5. RNA 是多拷贝的。
6. RNA 按功能分为三类：转运 RNA (tRNA)、信使 RNA (mRNA) 和核糖体 RNA (rRNA)。此外还有 snRNA 和 hnRNA。前者与 RNA 的加工有关，后者是 mRNA 的前体。

二、转运 RNA

(一) 一级结构

转运 RNA 是小分子，一般由 74—93 个核苷酸构成，分子量在 25kd 上下，沉降系数 4s。其功能是转运氨基酸，按照信使 RNA 的碱基序列合成蛋白质。20 种氨基酸都有专一的转运 RNA，有的还有 2 种或多种转运 RNA。原核生物有 30—40 种 tRNA，真核生物有 50—60 种或更多。有报道说有一种 RNA (tRNA^{Ser}) 可专一转运硒代半胱氨酸，可识别 UGA (终止密码)。

tRNA 是修饰成分最多的核酸。已经发现的约 70 种修饰成分中，有 50 种存在于 tRNA 中。每个 tRNA 分子都有修饰成分，有的多达十几个，占全部构件的 20%。修饰成分包括修饰碱基和修饰核苷，都是转录后由 4 种标准碱基或核苷加工修饰而成的。在 tRNA 分子中，修饰碱基主要是甲基化碱基，修饰核苷主要是假尿嘧啶核苷。

(二) tRNA 的二级结构

单链的 RNA 借部分序列互补结合，可以形成确定的二级结构。维持二级结构的作用力也是氢键和堆积力。RNA 分子二级结构的基本单元是发夹结构。RNA 链通过自身回折，两段互补序列配对形成一段双螺旋，两段之间未配对的碱基形成突环。由双螺旋和突环 (loop) 构成了发夹结构 (hair pin)。回折比例高，结构稳定。

tRNA 分子都有由一个臂和三个发夹构成的三叶草形二级结构。tRNA 链的 5' 端与 3' 端序列构成的双螺旋区称为氨基酸臂，其 3' 末端都有不变的单链 CCAOH，因末端 A 结合氨基酸而得名。三个发夹依次由二氢尿嘧啶环 (DHU loop) 与 DHU 茎、反密码子环与反密码子茎、T ψ C 环与 T ψ C 茎组成。反密码子环中央的三个碱基构成反密码子，与信使 RNA 的密码子配对。有些 tRNA 在反密码子茎与 T ψ C 茎之间有一个额外的、长度不一的可变茎。

(三) tRNA 的三级结构

tRNA 分子在二级结构的基础上进一步扭曲形成确定的三级结构。各种 tRNA 的三级结构都象一个倒置的 L。分子的右上端是氨基酸臂，下端是反密码子。两端距离约 8nm。不同 tRNA 的精细结构不同，能被专一的氨基酸 tRNA 连接酶和有关的蛋白因子识别。

三、核糖体 RNA

高等动物核糖体有 4 种 rRNA 成分：18s、28s、5.8s、5s，他们与 80 多种蛋白质共同构成真核生物的核糖体 (80s)。核糖体可分解为大小两个亚基，小亚基 (40s) 由 18s rRNA 和 33 种蛋白构成，大亚基由 28s、5s、5.8s rRNA 和 49 种蛋白构成。原核生物核糖体 (70s) 由三种 rRNA 与 50 多种蛋白质构成，大亚基 (50s) 包括 23s、5s rRNA 和 34 种蛋白，小亚基 (30s) 包括 16s rRNA 和 21 种蛋白。

多种 rRNA 的一级结构已经测出。rRNA 只含少量修饰成分，主要是甲基化核苷酸，包括 m7G、m6G 等修饰碱基和各种 2' -O-甲基修饰核苷。

同种 rRNA 的二级结构具有共同特点。

四、信使 RNA

mRNA 作为指导合成蛋白质的模板，具有种类多、拷贝少、寿命短、修饰成分少的特点。mRNA 的主体序列是编码区，在其上游 5' 侧和下游都有非编码区。真核生物 mRNA 分子两端还有 5' 帽子和 3' 尾部结构。原核细胞一般没有尾，某些真核病毒有。

最简单的帽子结构是掉转方向的 7-甲基鸟苷三磷酸，它与 mRNA 原来的 5' 端核苷酸借 5' ppp5' 连接形成 m7GpppN。较复杂的帽子结构在后面的一个或两个核苷酸还有 2' -O-甲基修饰。帽子结构的通式可写为 m7GpppN(m)pN(m)……。帽子结构对稳定 mRNA 及其翻译具有重要意义，它将 5' 端封闭起来，可免遭核酸外切酶水解；还可作为蛋白合成系统的辨认信号，被专一的蛋白因子识别，从而启动翻译过程。

5' 非编码区是帽子与编码区起始密码子之间的一段较短的序列，其中包括标志翻译起始的序列，如原核生物的 SD 序列。编码区由起始密码子 AUG 开始，到终止密码子 (UAG、UGA、UAA) 截止，编码一种蛋白质的一级结构。其中每三个碱基构成一个密码子，编码一个氨基酸。3' 侧非编码区是终止密码子以后的转录序列，其中包括 AAUAAA 一段序列，可能是添加 3' 尾的标志，也可能是翻译终止的协调信号。3' 端尾部是一段多聚 A 尾。成熟的 mRNA 一般在它的 3' 端都加上了长度为 20-200 碱基的多聚 A 尾，作为核膜孔转运系统的标志，与成熟的 mRNA 通过核膜孔被运到胞浆有关。

第五节 核酸的理化性质

一、粘度

大分子溶液比普通溶液粘度大，线形大分子又比球形大分子粘度大。DNA 是线形大分子，人类二倍体 DNA 总量 3.3×10^9 bp，全长可达 1.75 米，DNA 分子平均长度在 4cm 以上，而双螺旋直径只有 2nm，长度与直径之比高达 107。因此，DNA 粘度极高，也极易在机械力作用下折断。双链 DNA 解链成为单链 DNA 时，由较伸展的双螺旋变成较紧凑的线团结构，粘度明显下降。RNA 因为分子量小，且呈线团结构，所以其粘度低得多。

二、密度

利用密度梯度离心可以测定大分子的浮力密度。CsCl 溶解度大，可制成 8M 溶液。DNA 的浮力密度一般在 1.7 以上，RNA 为 1.6，蛋白质为 1.35-1.40。分子量相同结构不同的 DNA 沉降系数不同，线形双螺旋 DNA、线形单链 DNA、超螺旋 DNA 沉降系数之比为 1:1.14:1.4。因此通过测定沉降系数可以了解 DNA 的结构及其变化。

三、紫外吸收

嘌呤和嘧啶因其共轭体系而有强紫外吸收。核酸在 260nm 有紫外吸收峰，蛋白质在 280nm。利用紫外吸收可测定核酸的浓度和纯度。一般测定 OD_{260}/OD_{280} ，DNA=1.8，RNA=2.0。如果含有蛋白质杂质，比值明显下降。不纯的核酸不能用紫外吸收法测定浓度。紫外吸收改变是 DNA 结构变化的标志，当双链 DNA 解链时碱基外露增加，紫外吸收明显增加，称为增色效应。双链、单链 DNA 与核苷酸的紫外吸收之比是 1:1.37:1.6。

四、DNA 的变性

在一定条件下，双链 DNA 解链变成单链 DNA 的现象称为变性或熔化。加热引起的变性称为热变性；碱性条件 ($pH > 11.3$) 下，DNA 发生碱变性。此外，尿素、有机溶剂、甚至脱盐都可引起 DNA 变性。除去变性因素后，互补的单链 DNA 又可以重新结合为双链 DNA，称为复性或退火。DNA 复性由局部序列配对形成双链核心的慢速成核反应开始，然后经过快速的所谓拉链反应而完成。

DNA 变性后粘度降低，密度和吸光度升高。

变性后的单链 DNA 与具有同一性序列的 DNA 链或 RNA 分子结合形成双链的 DNA-DNA 或 DNA-RNA 杂交分子的过程称为杂交或分子杂交。分子杂交技术的发展和运用，对分子生物学和生物高技术的发展起到了重要的推动作用。

通常将 50%DNA 分子变性时的温度称为熔点 (T_m)。一般 DNA 在生理条件下的熔点在 85-95 度之间。熔点主要取决于碱基组成，G-C 对含量越高，熔点越高。一般 G-C 对含量 40%时熔点是 87 度，每增加 1%，熔点增加约 0.4 度。离子强度也有影响，因为离子能与 DNA 结合，使其稳定，所以离子强度越低，熔点越低，熔解范围越窄。因此 DNA 应保存在高盐溶液中。如果 DNA 不纯，则变性温度范围也会扩大。甲酰胺可以使碱基对之间的氢键不稳定，降低熔点。所以分子生物实验中经常用甲酰胺使 DNA 变性，以避免高温引起 DNA 断裂。乙醇、丙酮、尿素等也可促进 DNA 变性。

DNA 的复性速度与其初始浓度 C_0 及复杂度有关。当温度、离子强度等其他条件固定时，一半 DNA 复性时的 C_0t 值只与其复杂度有关，可用来计算基因组的复杂度。

五、限制性内切酶

限制性内切酶 II 识别并切割特定的回文序列，生物体用来防止外源 DNA 的影响，在基因工程中用于 DNA 的切割，被称为分子手术刀。如 EcoRI，E 是属名，co 是种名，R 是菌株名，I 是发现次序。

六、核酸的提纯

提取：一般先破碎细胞，得到 DNP 或 RNP。然后用酚-氯仿除蛋白，用乙醇或异丙醇将核酸沉淀出来，干燥后再溶解即可。

纯化：常用电泳或层析。PAGE 一般用于分离 1K 以下的核酸，如测序。较大的要用琼脂糖电泳。纯化 mRNA 常用 oligo-dT 的层析柱或磁珠。

目前核酸研究的特点

八十年代以后，核酸研究有以下特点：

1. RNA 研究受到重视。以前的研究以 DNA 为重点，现在 RNA 成为研究热点。核糖酶的发现和 RNA 的加工编辑机制是两大发现。一个基因在不同组织或不同生理状态下，从不同转录起始位点开始转录，通过不同的剪接方式和不同的 3' 端成熟机制，可形成不同的蛋白质，这是一种比基因重排更灵活的调控方式。RNA 的应用也日益广泛，如用 ribozyme 切割病毒核酸，用反义 RNA 阻断有害基因的表达等。因此，有人称 90 年代为 RNA 的十年。
2. 研究材料从原核走向真核。真核生物的复制、转录、翻译都比原核复杂得多，材料的改变导致了 ribozyme、RNA 的剪接、编辑等重大发现，大大推动了核酸的研究。
3. 研究核酸与核酸、核酸与其他生物大分子的相互作用。生物体内的核酸多数处于各种复合物中，其结构与功能都与复合物相关。真核基因转录调控的研究主要集中在顺式作用元件 (cis-acting elements)、反式作用因子 (trans-acting factor)、以及它们之间的相互作用上。核糖体的结构与功能、氨酰 tRNA 的合成一直是研究核酸与蛋白质相互作用的两个重要对象，近来又形成剪接体 (spliceosome)、核不均一核糖核蛋白体 (hn-RNP)、核小分子核糖核蛋白体 (snRNP)、编辑体 (editosome) 等研究热点。

研究进入分子水平与整体水平相结合的阶段。比如果蝇的发育受调控基因网络的控制，一些实验室正在以整体与分子水平相结合的方式进行研究。

本章名词解释

核苷 (nucleoside): 是嘌呤或嘧啶碱通过共价键与戊糖连接组成的化合物。核糖与碱基一般都是由糖的异头碳与嘧啶的 N-1 或嘌呤的 N-9 之间形成的 β -N-糖苷连接。

核苷酸 (nucleotide): 核苷的戊糖成分中的羟基磷酸化形成的化合物。

cAMP (cyclic AMP): 3', 5'-环腺苷酸，是细胞内的第二信使，由于某部些激素或其它分子信号刺激腺苷酸环化酶催化 ATP 环化形成的。

磷酸二酯键 (phosphodiester linkage): 一种化学基团，指一分子磷酸与两个醇 (羟基) 酯化形成的两个酯键。该酯键成了两个醇之间的桥梁。例如一个核苷的 3' 羟基与另一个核苷的 5' 羟基与同一分子磷酸酯化，就形成了一个磷酸二酯键。

脱氧核糖核酸 (DNA): 含有特殊脱氧核糖核苷酸序列的聚脱氧核苷酸，脱氧核苷酸之间是通过 3', 5'-磷酸二酯键连接的。DNA 是遗传信息的载体。

核糖核酸 (RNA): 通过 3', 5'-磷酸二酯键连接形成的特殊核糖核苷酸序列的聚核糖核苷酸。

核糖体核糖核酸 (Rrna, ribonucleic acid): 作为组成成分的一类 RNA, rRNA 是细胞内最丰富的 RNA。

信使核糖核酸 (mRNA, messenger ribonucleic acid): 一类用作蛋白质合成模板的 RNA。

转移核糖核酸 (Trna, transfer ribonucleic acid): 一类携带激活氨基酸，将它带到蛋白质合成部位并将氨基酸整合到生长着的肽链上 RNA。TRNA 含有能识别模板 mRNA 上互补密码的反密码。

转化 (作用) (transformation): 一个外源 DNA 通过某种途径导入一个宿主菌，引起该菌的遗传特性改变的作用。

转导 (作用) (transduction): 借助于病毒载体，遗传信息从一个细胞转移到另一个细胞。

碱基对 (base pair): 通过碱基之间氢键配对的核酸链中的两个核苷酸，例如 A 与 T 或 U，以及 G 与 C 配对。

夏格夫法则 (Chargaff's rules): 所有 DNA 中腺嘌呤与胸腺嘧啶的摩尔含量相等 (A=T)，鸟嘌呤和胞嘧啶的摩尔含量相等 (G=C)，既嘌呤的总含量相等 (A+G=T+C)。DNA 的碱基组成具有种的特异性，但没有组织和器官的特异性。另外，生长和发育阶段`营养状态和环境的改变都不影响 DNA 的碱基组成。

DNA 的双螺旋 (DNA double helix): 一种核酸的构象，在该构象中，两条反向平行的多核苷酸链相互缠绕形成一个右手的双螺旋结构。碱基位于双螺旋内侧，磷酸与糖基在外侧，通过磷酸二酯键相连，形成核酸的骨架。碱基平面与假象的中心轴垂直，糖环平面则与轴平行，两条链皆为右手螺旋。双螺旋的直径为 2nm，碱基堆积距离为 0.34nm，两核苷酸之间的夹角是 36° ，每对螺旋由 10 对碱基组成，碱基按 A-T，G-C 配对互补，彼此以氢键相联系。维持 DNA 双螺旋结构的稳定的力主要是碱基堆积力。双螺旋表面有两条宽窄`深浅不一的一个大沟和一个小沟。

大沟 (major groove) 和小沟 (minor groove): 绕 B-DNA 双螺旋表面上出现的螺旋槽 (沟)，宽的沟称为大沟，窄沟称为小沟。大沟，小沟都、是由于碱基对堆积和糖-磷酸骨架扭转造成的。

DNA 超螺旋 (DNA supercoiling): DNA 本身的卷曲一般是 DNA 双`螺旋的弯曲欠旋 (负超螺旋) 或过旋 (正超螺旋) 的结果。

拓扑异构酶 (topoisomerase): 通过切断 DNA 的一条或两条链中的磷酸二酯键，然后重新缠绕和封口来改变 DNA 连环数的酶。拓扑异构酶 I、通过切断 DNA 中的一条链减少负超螺旋，增加一个连环数。某些拓扑异构酶 II 也称为 DNA 促旋酶。

核小体 (nucleosome): 用于包装染色质的结构单位，是由 DNA 链缠绕一个组蛋白核构成的。

染色质 (chromatin): 是存在与真核生物间期细胞核内，易被碱性染料着色的一种无定形物质。染色质中含有作为骨架的完整的双链 DNA，以及组蛋白`非组蛋白和少量的 DNA。

染色体 (chromosome): 是染色质在细胞分裂过程中经过紧密缠绕`折叠`凝缩和精细包装形成的具有固定形态的遗传物质存在形式。简而言之，染色体是一个大的单一的双链 DNA 分子与相关蛋白质组成的复合物，

DNA 中含有许多贮存和传递遗传信息的基因。

DNA 变性 (DNA denaturation) : DNA 双链解链, 分离成两条单链的现象。

退火 (annealing) : 既 DNA 由单链复性、变成双链结构的过程。来源相同的 DNA 单链经退火后完全恢复双链结构的过程, 同源 DNA 之间、DNA 和 RNA 之间, 退火后形成杂交分子。

溶解温度 (melting temperature, T_m) : 双链 DNA 溶解彻底变成单链 DNA 的温度范围的中点温度。

增色效应 (hyperchromic effect) : 当双螺旋 DNA 溶解 (解链) 时, 260nm 处紫外吸收增加的现象。

减色效应 (hypochromic effect) : 随着核酸复性, 紫外吸收降低的现象。

核酸内切酶 (endonuclease) : 核糖核酸酶和脱氧核糖核酸酶中能够水解核酸分子内磷酸二酯键的酶。

核酸外切酶 (exonuclease) : 从核酸链的一端逐个水解核苷酸的酶。

限制性内切酶 (restriction endonuclease) : 一种在特殊核苷酸序列处水解双链 DNA 的内切酶。I 型限制性内切酶既能催化宿主 DNA 的甲基化, 又催化非甲基化的 DNA 的水解; 而 II 型限制性内切酶只催化非甲基化的 DNA 的水解。

限制酶图谱 (restriction map) : 同一 DNA 用不同的限制酶进行切割, 从而获得各种限制酶的切割位点, 由此建立的位点图谱有助于对 DNA 的结构进行分析。

反向重复序列 (inverted repeat sequence) : 在同一多核苷酸内的相反方向上存在的重复的核苷酸序列。在双链 DNA 中反向重复可能引起十字形结构的形成。

重组 DNA 技术 (recombination DNA technology) : 也称之为基因工程 (genomic engineering) . 利用限制性内切酶和载体, 按照预先设计的要求, 将一种生物的某种目的基因和载体 DNA 重组后转入另一生物细胞中进行复制、转录和表达的技术。

基因 (gene) : 也称为顺反子 (cistron) . 泛指被转录的一个 DNA 片段。在某些情况下, 基因常用来指编码一个功能蛋白或 DNA 分子的 DNA 片段。

第七章 维生素

第一节 概述

一、定义

维生素是机体必需的多种生物小分子营养物质。1894年荷兰人Eijkman用白米养鸡观察到脚气病现象，后来波兰人Funk从米糠中发现含氮化合物对此病颇有疗效，命名为vitamine，意为生命必须的胺。后来发现并非所有维生素都是胺，所以去掉词尾的e，成为Vitamin。

维生素有以下特点：

1. 是一些结构各异的生物小分子；
2. 需要量很少；
3. 体内不能合成或合成量不足，必需直接或间接从食物中摄取；
4. 主要功能是参与活性物质（酶或激素）的合成，没有供能和结构作用。水溶性维生素常作为辅酶前体，起载体作用，脂溶性维生素参与一些活性分子的构成，如VA构成视紫红质，VD构成调节钙磷代谢的激素。

二、分类

维生素的结构差异较大，一般按溶解性分为脂溶性和水溶性两大类。

脂溶性维生素 不溶于水，易溶于有机溶剂，在食物中与脂类共存，并随脂类一起吸收。不易排泄，容易在体内积存（主要在肝脏）。包括维生素A（A1，A2）、D（D2，D3）、E（ α ， β ， γ ， δ ）、K（K1，K2，K3）等。

水溶性维生素 易溶于水，易吸收，能随尿排出，一般不在体内积存，容易缺乏。包括B族维生素和维生素C。

三、命名

维生素虽然是小分子，但结构较复杂，一般不用化学系统命名。早期按发现顺序及来源用字母和数字命名，如维生素A、维生素AB2等。同时还根据其功能命名为“抗…维生素”，如抗干眼病维生素（VA）、抗佝偻病维生素（VD）等。后来又根据其结构及功能命名，如视黄醇（VA1）、胆钙化醇（VD3）等。

四、人体获取维生素的途径

1. 主要由食物直接提供 维生素在动植物组织中广泛存在，绝大多数维生素直接来源于食物。少量来自以下途径：
2. 由肠道菌合成 人体肠道菌能合成某些维生素，如VK、VB12、吡哆醛、泛酸、生物素和叶酸等，可补充机体不足。长期服用抗菌药物，使肠道菌受到抑制，可引起VK等缺乏。
3. 维生素原在体内转变 能在体内直接转变成维生素的物质称为维生素原。植物食品不含维生素A，但含类胡萝卜素，可在小肠壁和肝脏氧化转变成维生素A。所以类胡萝卜素被称为维生素A原。
4. 体内部分合成 储存在皮下的7-脱氢胆固醇经紫外线照射，可转变成VD3。因此矿工要补照紫外线。人体还可利用色氨酸合成尼克酰胺，所以长期以玉米为主食的人由于色氨酸不足，容易发生糙皮病等尼克酰胺缺乏症。

五、有关疾病

机体对维生素的需要量极少，一般日需要量以毫克或微克计。维生素缺乏会引起代谢障碍，出现维生素缺乏症。过多也会干扰正常代谢，引起维生素过多症。因水溶性维生素容易排出，所以维生素过多症只见于脂溶性维生素，如长期摄入过量维生素A、D会中毒。

第二节 脂溶性维生素

一、维生素A

维生素A又称抗干眼醇，有A1、A2两种，A1是视黄醇，A2是3-脱氢视黄醇，活性是前者的一半。肝脏是储存维生素A的场所。

植物中的类胡萝卜素是VA前体，一分子 β 胡萝卜素在一个氧化酶催化下加两分子水，断裂生成两分子VA1。这个过程在小肠粘膜内进行。类胡萝卜素还包括 α 、 γ 胡萝卜素、隐黄质、番茄红素、叶黄素等，前三种

加水生成一分子VA1，后两种不生成VA1。

维生素A与暗视觉有关。维生素A在醇脱氢酶作用下转化为视黄醛，11-顺视黄醛与视蛋白上赖氨酸氨基结合构成视紫红质，视紫红质在光中分解成全反式视黄醛和视蛋白，在暗中再合成，形成一个视循环。维生素A缺乏可导致暗视觉障碍，即夜盲症。食用肝脏及绿色蔬菜可治疗。全反式视黄醛主要在肝脏中转变成11-顺视黄醛，所以中医认为“肝与目相通”。

维生素A的作用很多，但因缺乏维生素A的动物极易感染，所以研究很困难。已知缺乏维生素A时类固醇激素减少，因为其前体合成时有一步羟化反应需维生素A参加。另外缺乏维生素A时表皮黏膜细胞减少，角化细胞增加。有人认为是因为维生素A与细胞分裂分化有关，有人认为是因为维生素A与粘多糖、糖蛋白的合成有关，可作为单糖载体。维生素A还与转铁蛋白合成、免疫、抗氧化等有关。

维生素A过量摄取会引起中毒，可引发骨痛、肝脾肿大、恶心腹泻及鳞状皮炎等症状。大量食用北极熊肝或比目鱼肝可引起中毒。

二、维生素D

又称钙化醇，是类固醇衍生物，含环戊烷多氢菲结构。可直接摄取，也可由维生素D原经紫外线照射转化。植物油和酵母中的麦角固醇转化为D2（麦角钙化醇），动物皮下的7-脱氢胆固醇转化为D3（胆钙化醇）。

维生素D与动物骨骼钙化有关。钙化需要足够的钙和磷，其比例应在1:1到2:1之间，还要有维生素D的存在。

维生素D3先在肝脏羟化形成25-羟维生素D3，然后在肾再羟化生成1,25-(OH)₂-D3。第二次羟化受到严格调控，平时只产生无活性的24位羟化产物，只有当血钙低时才有甲状旁腺素分泌，使1-羟化酶有活性。1,25-(OH)₂-D3是肾皮质分泌的一种激素，作用于肠粘膜细胞和骨细胞，与受体结合后启动钙结合蛋白的合成，从而促进小肠对钙磷的吸收和骨内钙磷的动员和沉积。

食物中维生素D含量少，同时又缺乏紫外线照射的人易发生骨折。肝胆疾病、肾病、或某些药物也会抑制羟化。摄入过多也会引起中毒，发生迁移性钙化，导致肾、心、胰、子宫及滑膜粘蛋白钙化。高血钙也会导致肾结石，而骨骼却因钙被抽走而疏松软化。

三、维生素E

又称生育酚，含有一个6-羟色环和一个16烷侧链，共有8种其色环的取代基不同。α生育酚的活性最高。存在于蔬菜、麦胚、植物油的非皂化部分，对动物的生育是必需的。缺乏时还会发生肌肉退化。生育酚易氧化，是良好的脂溶性抗氧化剂。可清除自由基，保护不饱和脂肪酸和生物大分子，维持生物膜完好，延缓衰老。

维生素E很少缺乏，毒性也较低。早产儿缺乏会产生溶血性贫血，成人回导致红细胞寿命短，但不致贫血。

四、维生素K

天然维生素K有K1、K2两种，都由2-甲基-1,4-萘醌和萜类侧链构成。人工合成的K3无侧链。K1存在于绿叶蔬菜及动物肝脏中，K2由人体肠道细菌合成。

维生素K参与蛋白质谷氨酸残基的γ-羧化。凝血因子II、VII、IX、X肽链中的谷氨酸残基在翻译后加工过程中，由蛋白羧化酶催化，成为γ-羧基谷氨酸(Gla)。这两个羧基可络合钙离子，对钙的输送和调节有重要意义。有关凝血因子与钙结合，并通过钙与磷脂结合形成复合物，发挥凝血功能。这些凝血因子称为维生素K依赖性凝血因子。

缺乏维生素K时常有出血倾向。新生儿、长期服用抗生素或吸收障碍可引起缺乏。

第三节 水溶性维生素

一、硫胺素(VB1)

由一个取代的噻唑环和一个取代的嘧啶环组成，因噻唑环含硫，嘧啶环有氨基取代而得名。他就是Funk发现的vitamine。

硫胺素与ATP反应，生成其活性形式：硫胺素焦磷酸(TPP)，即脱羧辅酶。其分子中氮和硫之间的碳原子性质活泼，易脱氢。生成的负碳离子有亲核催化作用。羧基辅酶作为酰基载体，是α酮酸脱羧酶的辅基，也是转酮醇酶的辅基，在糖代谢中起重要作用。缺乏硫胺素会导致糖代谢障碍，使血液中丙酮酸和乳酸含量

增多，影响神经组织供能，产生脚气病。主要表现为肌肉虚弱、萎缩，小腿沉重、下肢水肿、心力衰竭等。可能是由于缺乏 TPP 而影响神经的能量与传导。

硫胺素在糙米、油菜、猪肝、鱼、瘦肉中含量丰富。但生鱼中含有破坏 B1 的酶，咖啡、可可、茶等饮料也含有破坏 B1 的因子。

二、核黄素 (VB2)

核黄素是异咯嗪与核醇的缩合物，是黄素蛋白的辅基。它有两种活性形式，一种是黄素单核苷酸 (FMN)，一种是黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)。这里把核黄素看作核苷，即把异咯嗪看作碱基，把核醇看作核糖。

异咯嗪的 N1、N10 能可逆地结合一对氢原子，所以可作为氧化还原载体，构成多种黄素蛋白的辅基，在三羧酸循环、氧化磷酸化、 α 酮酸脱羧、 β 氧化、氨基酸脱氨、嘌呤氧化等过程中起传递氢和电子的作用。主要从食物中摄取，如谷类、黄豆、猪肝、肉、蛋、奶等，也可由肠道细菌合成。冬季北方缺少阳光，植物合成 V-B2 也少，常出现口角炎。缺乏 V-B2 还可引起唇炎、舌炎、贫血等。

三、泛酸 (VB3)

也叫遍多酸，广泛存在，极少缺乏。由一分子 β 丙氨酸与一分子羧酸缩合而成。

泛酸可构成辅酶 A，是酰基转移酶的辅酶。也可构成酰基载体蛋白 (CAP)，是脂肪酸合成酶复合体的成分。

四、吡哆素 (VB6)

包括吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺 3 种，可互相转化。吡哆素是吡啶衍生物，活性形式是磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺，是转氨酶、氨基酸脱羧酶的辅酶。磷酸吡哆醛的醛基作为底物氨基酸的结合部位，醛基的邻近羟基和对位氮原子还参与催化部位的构成。在转氨反应中，磷酸吡哆醛结合氨基酸，释放出相应的 α 酮酸，转变为磷酸吡哆胺，再结合 α 酮酸释放氨基酸，又变成磷酸吡哆醛。

缺乏 V-B6 可引起周边神经病变及高铁红细胞贫血症。因为 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、去甲肾上腺素等神经递质的合成都需要 V-B6 (氨基酸脱羧反应)，而血红素前体的合成也需要 V-B6。肉、蛋、蔬菜、谷类中含量较多。新生儿易缺乏。

五、尼克酰胺 (VPP)

尼克酰胺和尼克酸分别是吡啶酰胺和吡啶羧酸，都是抗糙皮病因子，又称 VPP。其活性形式有两种，尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADP)。在体内先合成去酰胺 NAD，再接受谷氨酰胺提供的氨基成为 NAD，再磷酸化则成为 NADP。

NAD 和 NADP 是脱氢辅酶，分别称为辅酶 I 和辅酶 II。二者利用吡啶环的 N1 和 N4 可逆携带一个电子和一个氢原子，参与氧化还原反应。辅酶 I 在分解代谢中广泛接受还原能力，最终传给呼吸链放出能量。辅酶 II 则只从葡萄糖及葡萄糖酸的磷酸酯获得还原能力，用于还原性合成及羟化反应。需要尼克酰胺的酶多达百余种。

人体能用色氨酸合成尼克酸，但合成率极低 (60: 1)，而且需要 B1、B2、B6，所以仍需摄取。抗结核药异烟肼的结构与尼克酰胺类似，两者有拮抗作用，长期服用异烟肼时应注意补充尼克酰胺。花生、豆类、肉类和酵母中含量较高。

尼克酸或烟酸肌醇有舒张血管的作用，可用于冠心病等，但可降低 cAMP 水平，使血糖及尿酸升高，有诱发糖尿病及痛风的风险。长期使用大量尼克酸可能损害肝脏。

六、生物素 (biotin)

由杂环与戊酸侧链构成，又称维生素 H，缺乏可引起皮炎。在生鸡蛋清中有抗生物素蛋白 (avidin)，能与生物素紧密结合，使其失去活性。

生物素侧链羧基可通过酰胺键与酶的赖氨酸残基相连。生物素是羧基载体，其 N1 可在耗能的情况下被二氧化碳羧化，再提供给受体，使之羧化。如丙酮酸羧化为草酰乙酸、乙酰辅酶 A 羧化为丙二酰辅酶 A 等都由依赖生物素的羧化酶催化。

花生、蛋类、巧克力含量最高。

以上六种维生素都与能量代谢有关。下面两种维生素与生血有关。

七、叶酸 (folic acid, FA)

又称维生素 M，由蝶酸与谷氨酸构成。活性形式是四氢叶酸(FH₄)，即蝶呤环被部分还原。四氢叶酸是多种一碳单位的载体，分子中的 N₅, N₁₀ 可单独结合甲基、甲酰基、亚氨基甲基，共同结合甲烯基和甲炔基。因此在嘌呤、嘧啶、胆碱和某些氨基酸 (Met、Gly、Ser) 的合成中起重要作用。缺乏叶酸则核酸合成障碍，快速分裂的细胞易受影响，可导致巨红细胞贫血 (巨大而极易破碎)。

叶酸容易缺乏，特别是孕妇。叶酸分布广泛，肉类中含量丰富。苯巴比妥及口服避孕药等药物干扰叶酸吸收与代谢。

八、钴胺素 (VB₁₂)

是一个抗恶性贫血的维生素，存在于肝脏。分子中含钴和咕啉。咕啉类似卟啉，第六个配位可结合其他集团，产生各种钴胺素，包括与氢结合的氢钴胺素、与甲基结合的甲基钴胺素、与 5'-脱氧腺苷结合的辅酶 B₁₂ 等。

一些依赖辅酶 B₁₂ 的酶类催化 1,2 迁移分子重排反应，即相邻碳原子上氢原子与某一基团的易位反应。例如在丙酸代谢中，催化甲基丙二酰辅酶 A 转变为琥珀酰辅酶 A 的变位酶就以辅酶 B₁₂ 为辅助因子。

甲基钴胺素可作为甲基载体，接受甲基四氢叶酸提供的甲基，用于合成甲硫氨酸。甲硫氨酸可作为通用甲基供体，参与多种分子的甲基化反应。因为甲基四氢叶酸只能通过这个反应放出甲基，所以缺乏钴胺素时叶酸代谢障碍，积累甲基四氢叶酸。缺乏钴胺素可导致巨红细胞贫血。

胃粘膜能分泌一种粘蛋白，可与 V-B₁₂ 结合，促进吸收，称为内因子。缺乏内因子时易被肠内细菌及寄生虫夺去，造成缺乏。素食者也易缺乏。

九、抗坏血酸 (V-C)

是烯醇式 L-古洛糖酸内酯，有较强的酸性。容易氧化，是强力抗氧化剂，也可作为氧化还原载体。

抗坏血酸还参与氨基酸的羟化。胶原中脯氨酸和赖氨酸的羟化都需要抗坏血酸作为酶的辅因子。缺乏抗坏血酸会影响胶原合成及结缔组织功能，使毛细血管脆性增高，发生坏血病。

肾上腺皮质激素的合成也需要 V-C 参加羟化。V-C 可还原铁，促进其吸收；保护 A、E 及某些 B 族维生素免遭氧化。

第四节 其他辅酶

五、辅酶 Q

又称泛醌，广泛存在于线粒体中，与细胞呼吸链有关。泛醌起传递氢的作用。

六、硫辛酸

是酵母和一些微生物的生长因子，可以传递氢。有氧化型和还原型。

第八章 抗生素

第一节 概述

一、发现

一类微生物抑制或杀死其他种类微生物的作用称为拮抗作用。拮抗作用是微生物界的普遍现象，早在微生物发现之前，人们已经利用拮抗作用治病，如我国人利用豆腐上的霉治疗疮，美洲人用发霉的面包治疗伤口化脓等。

随着微生物学的发展，人们认识到了拮抗作用的本质，开始有意识地研究。本世纪初，已经分离出多种抗生素，但其效率不高，毒性较大，没有实用价值。1929年，英国人Flemming在培养葡萄球菌时，发现从空气中落到培养基上的一种青霉菌能抑制其周围的葡萄球菌生长。他进一步研究发现青霉菌分泌一种抗菌物质，能抑制葡萄球菌生长，于是把它命名为青霉素。他没有进行动物试验，青霉素也没有用于临床。直到1940年，牛津大学研究小组提出“青霉素是一种化学治疗剂”，才将它应用于临床。同年，瓦克斯曼发现链霉素，抗生素时代开始，陆续发现了许多抗生素，成功地治疗了肺炎、结核等传染病，使人类寿命显著提高。此后三十年间，发现的抗生素有数千种，有上百种被广泛应用，抗生素已经成为一个独立的工业部门。

二、概念

抗生素是能以低浓度抑制或影响活的机体生命过程的次级代谢产物及其衍生物。

抗生素的概念是不断扩大的，最初只包括对微生物的作用，现在已经有抗肿瘤、抗真菌、抗病毒、抗寄生虫、抗寄生虫以及杀虫、除草的抗生素。近年来把来源于微生物的酶抑制剂也包括在抗生素中，总数已超过9000种。

三、作用机理

(一) 作用特点

1. **选择性作用** 一种抗生素只对一定种类的微生物有作用，即抗菌谱。青霉素一般只对革兰氏阳性菌有作用，多粘菌素只对革兰氏阴性菌有作用，它们的抗菌谱较窄。氯霉素、四环素等对多种细菌及某些病毒都有抑制作用，称为广谱抗生素。

2. **选择性毒力** 抗生素对人和动物的毒力远小于对病菌的毒力，称为选择性毒力。通常抗生素可在极低浓度下有选择地抑制或杀死微生物。选择性毒力是化学治疗的基础。

3. **耐药性** 细菌在抗生素的作用下，大批敏感菌被抑制或杀死，但也有少数菌株会调整或改变代谢途径，变成不敏感菌，产生耐药性。

A. 机理：

a. **酶促破坏**：如 β -内酰胺酶（青霉素酶）使青霉素水解，氨基环醇类抗生素常被钝化，如磷酸化、酰基酰化、N-乙酰化等。

b. **细菌改变敏感部位**：链霉素通过与30S亚基结合而抑制蛋白质合成，某些细菌小亚基上的蛋白发生突变，不与链霉素结合，产生耐药性。

c. **降低细胞膜的通透性**：细菌可以合成抗生素透过的阻碍物，可以发生突变使抗生素不被转运，也可以产生将抗生素运出体外的拮抗系统。

B. **产生与传播**：耐药性的产生是由于突变造成的，抗生素的作用是将未突变的微生物杀死，从而使突变体被选择出来。有些耐药性基因位于抗性质粒上，可以通过细菌的接合而传播。

C. **对策**：除寻找新的抗生素以外，在临床上应该合理使用抗生素，避免滥用，防止耐药菌的产生。也可通过耐药机理的研究寻找对策，如用抑制剂抑制青霉素酶。

(二) 作用机理

1. **抑制核酸的合成** 有些抗生素可抑制核酸的合成，其抑制机理是多种多样的。例如，博来霉素可引起DNA链的断裂；丝裂霉素C能与DNA形成交联，抑制DNA的复制；利福霉素则通过与细菌RNA聚合酶的结合来抑制转录反应。

2.抑制蛋白质的合成 蛋白质的合成十分复杂，因此抑制的作用点也很多。

(1) 抑制氨基酸的活化。例如，吡啶霉素是色氨酸的类似物。

(2) 抑制蛋白质合成的起始。如氨基环醇类抗生素。链霉素与小亚基结合。

(3) 抑制肽链的延伸。如四环素，封闭小亚基的氨酰位点。氯霉素主要是与细菌核糖体的 50S 亚基结合而抑制肽酰基转移反应。

(4) 使翻译提前终止。如嘌呤霉素。

3.改变细胞膜的通透性 多肽抗生素如多粘菌素 E、短杆菌素 S 等具有表面活性剂的作用，能降低细菌细胞膜的表面张力，改变膜的通透性，甚至破坏膜的结构。这样细胞内物质外泄，使细菌死亡。

4.干扰细胞壁的形成 青霉素、头孢菌素等可干扰细胞壁的形成，使细菌变形，甚至破裂、死亡。

5.干扰细菌的能量代谢。如抗霉素 A、寡霉素等，是氧化磷酸化的抑制剂。

四、来源

(一) 微生物来源

抗生素的来源广泛，但最主要的是微生物，特别是土壤微生物，占 70% 左右。有应用价值的抗生素几乎都是微生物产生的。

1.放线菌目 是抗生素的主要来源，已知的抗生素中有 45% 是放线菌产生的。其中主要集中在链霉菌属，其次是小单孢菌属和诺卡氏菌属。此外，近年来有许多新抗生素来源于这三个属以外，即所谓稀有放线菌属。链霉菌属发现最早，研究最多，常见的链霉素、土霉素、四环素等都来自链霉菌属。

2.细菌 对细菌的研究比放线菌长，但一直因为毒性较大而应用不多。芽孢杆菌属的多粘芽孢杆菌和枯草杆菌，假单孢菌属的绿脓杆菌和肠道细菌是主要来源。芽孢杆菌产生的多数是肽类，如多粘菌素和短杆菌肽等。其中多粘菌素类是重要的抗革兰氏阴性细菌的抗生素之一。这些抗生素肾毒性较大，主要作为局部用药。

3.真菌 主要来自不完全菌纲曲霉属的青霉属和曲霉属，以 β 内酰胺类为主。

(二) 非微生物来源

植物中，长春花碱等用于抗肿瘤，从卫矛科植物中提取出的美登素对有丝分裂有显著的抑制作用。

近年来，人们开始从海洋生物中寻找抗生素。从海绵动物门中得到了多种新颖独特的抗微生物、抗肿瘤、抗病毒的化合物，如具有抗病毒作用的核苷类化合物等。

此外，化学诱变、基因工程技术等技术已经用于菌种改良，半合成抗生素已经大规模生产。

第二节 重要抗生素简介

一、 β -内酰胺类抗生素

主要包括青霉素和头孢菌素两大类。有天然的和半合成的两类，都有一个 β 内酰胺环。可通过抑制转肽酶干扰细胞壁的合成。主要抗革兰氏阳性菌，但有些经过改造的可抗阴性菌。青霉素的使用使人类寿命出现第二次飞跃（牛痘为第一次），提高了 20 岁。1980 年全世界抗生素总产量为 25000 吨，其中青霉素 17000 吨，头孢 1200 吨。下面简单介绍青霉素的一些特点。

1.结构 由母核与侧链构成，侧链决定其特异性。母核包括 β 内酰胺环和四氢噻唑环。

2.理化性质 是一元酸，可成盐。其盐易溶于水，酸易溶于有机溶剂。医药上常用钾盐和钠盐，为白色结晶或粉末。水溶液不稳定，极易失效。不耐热，一般冰箱保存。其盐的结晶纯品干燥时可室温保存数年。

酸、碱、重金属及青霉素酶可使其 β 内酰胺环破裂，导致失效。青霉素酰化酶可使其侧链裂解下来，得到 6-氨基青霉烷酸(6-APA)。它是青霉素半合成的母核，在上面再连接其他侧链，即可得到不同的青霉素。

3.改造 对青霉素的改造主要有三种方法：改造母核、更换侧链、与其他物质结合（通过羧基成盐）。

更换侧链有生物合成法和半合成法，前者是在发酵液中加入各种侧链前体，后者是在母核上人工连接各种侧链。半合成以前多采用化学法，由于三废污染较大，现在采用酶促合成，用大肠杆菌或巨大芽孢杆菌的青霉素 G 酰化酶裂解廉价的青霉素 G，再用黑色假单孢杆菌的青霉素酰化酶催化苯甘氨酸与母核的缩合，即可得到广谱的氨苄青霉素。因为第二步的酶不催化苯乙酸的缩合，所以第一步反应后不必分离，可

直接进行缩合反应。

羧基上的改造，主要是与钾、钠、铵或某些有机碱成盐。钾盐和钠盐易溶于水，适于肌肉或静脉注射，作用快；普鲁卡因青霉素复盐难溶，肌注可起缓释作用，延长其在血液中的持久性。

母核的改造，除直接重排噻唑环外，还可用其他结构相似的母核。

头孢菌素与青霉素相似，其母核为 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)，含有二氢噻嗪环。头孢菌素较耐酸和重金属，毒性低，但天然头孢活性较低，常用半合成进行改造。

二、多肽类抗生素

绝大多数肽类抗生素是由细菌或放线菌产生的，特别是芽孢杆菌属，能极为专一地产生肽类抗生素。菌株往往合成一系列很相似的抗生素，相互只差几个氨基酸。

肽类抗生素只有一小部分呈线状，其余都是大的环状化合物，称为环状肽。有些完全由氨基酸以肽键构成，称为纯肽；有些含有非氨基酸成分，称为杂肽。

与其他肽或蛋白质相比，肽类抗生素有以下特点：

1. 常出现特殊氨基酸，而某些普通氨基酸（组氨酸、甲硫氨酸等）却很少见。常有 D-氨基酸、 β -氨基酸、不饱和的、N-甲基化的、带有复杂杂环的氨基酸。
2. 常有非氨基酸成分，如脂肪酸、脂肪胺、羧基酸、糖、杂环和金属等。
3. 有特殊结构，如 4—16 个残基组成的大环、大环上附加的小环等，却没有游离的氨基和羧基。
4. 分子量小，在 300—3000 之间，平均 1000。
5. 彼此之间非常相似。
6. 能抵御酶的进攻。
7. 不是由核糖体合成，而是由特殊的酶合成。

博莱霉素是线状肽中研究较多，有临床价值的代表。它是碱性水溶性糖肽复合物，起抗癌作用。优点是对骨髓细胞无毒，无免疫原性。缺点是抗癌谱窄（鳞状细胞癌、恶性淋巴瘤），肺毒性较大。经多种改造，可降低毒性及扩大抗癌谱。它有选择地与 DNA 结合，从而抑制有丝分裂，使 DNA 双链结构不稳定，并引起单链断裂。它还抑制 DNA 连接酶的作用，促进 DNA 酶的活性，并进行 DNA 的降解。

多粘菌素是环状肽的代表，含脂肪酸。碱性，抗革兰氏阴性菌，不诱导细菌耐药性的发展。各种组分抗菌谱几乎无差别。有轻微毒性，主要是肾毒性和神经毒性。多粘菌素 B 和 E 毒性较低，首先应用。主要机制是引起细菌细胞膜损伤，使胞内物质泄漏。

三、氨基环醇类

含有环己醇及氨基糖，又称氨基糖苷类。抗菌能力强，作用广泛，临床上用于治疗细菌感染。链霉素、卡那霉素等都属于此类。可影响核糖体与信使 RNA 及转运 RNA 的结合，使蛋白质合成停止。

极性较强，易溶于水。一般呈碱性，可成盐。无色，有旋光性。通常对热、稀酸、稀碱稳定。抗菌谱较广，细菌能产生抗药性主要原因是产生钝化酶，如乙酰转移酶、磷酸转移酶、核苷酸转移酶等，将药物酰化、磷酸化等。有交叉耐药现象，即一种酶抑制多种药物。

对肾脏及听觉有害，有累积性，长期使用可引起耳聋。毒性与氨基有关，氨基越多，毒性越大。

四、安莎霉素类

含安莎桥链结构，即以一个脂肪链连接芳香核的两个不相邻位置。根据芳香核的不同，可分为苯安莎霉素和萘安莎霉素。前者如有极高抗白血病活性的美登素，后者主要有抗结核的利福霉素。利福霉素作用于细菌的 RNA 多聚酶，对动物酶几乎无作用。美登素可抑制微管形成，从而抑制真核细胞有丝分裂。

第九章 激素

第一节 概述

一、定义

激素是生物体产生的，对机体代谢和生理机能发挥高效调节作用的化学信使分子。激素是由内分泌腺或具有内分泌机能的细胞产生的。内分泌细胞是一些特殊分化的，对内外环境条件变化敏感的感应细胞，当他们感应到内外环境变化的刺激时，就合成并释放某种激素。激素作为化学信使，不经导管进入循环系统，将条件信息带到特定的效应细胞，引起某种效应。直接接受激素调节的效应细胞，称为该激素的靶细胞。因为激素是通过体液传送到靶细胞发挥作用的，所以将激素调节称为体液调节。体液调节在神经系统的统一控制下，全面系统协调地调节着物质及能量代谢，从而协调生物的各项生理机能。神经既可控制内分泌系统的分泌，又可以直接分泌激素，而某些激素也可以作用于神经系统，如甲状腺素可促进大脑发育。

二、分类

激素按其化学本质可分为三类：

1. 含氮激素 包括氨基酸衍生物激素、多肽激素和蛋白质激素。
2. 固醇激素 包括性激素和肾上腺皮质分泌的激素。
3. 脂肪酸激素 是二十酸衍生物，如前列腺素等。

三、特点

1. 高度专一性 包括组织专一性和效应专一性。前者指激素作用于特定的靶细胞、靶组织、靶器官。后者指激素有选择地调节某一代谢过程的特定环节。例如，胰高血糖素、肾上腺素、糖皮质激素都有升高血糖的作用，但胰高血糖素主要作用于肝细胞，通过促进肝糖原分解和加强糖异生作用，直接向血液输送葡萄糖；肾上腺素主要作用于骨骼肌细胞，促进肌糖原分解，间接补充血糖；糖皮质激素则主要通过刺激骨骼肌细胞，使蛋白质和氨基酸分解，以及促进肝细胞糖异生作用来补充血糖。

激素的作用是从激素与受体结合开始的。靶细胞介导激素调节效应的专一性激素结合蛋白，称为激素受体。受体一般是糖蛋白，有些分布在靶细胞膜表面，称为细胞表面受体；有些分布在细胞内部，称为细胞内受体，如甲状腺素受体。

2. 极高的效率 激素与受体有很高的亲和力，因而激素可在极低浓度水平与受体结合，引起调节效应。激素在血液中的浓度很低，一般蛋白质激素的浓度为 10^{-10} — 10^{-12} mol/L，其他激素在 10^{-6} — 10^{-9} mol/L。而且激素是通过调节酶量与酶活发挥作用的，可以放大调节信号。激素效应的强度与激素和受体的复合物数量有关，所以保持适当的激素水平和受体数量是维持机体正常功能的必要条件。例如，胰岛素分泌不足或胰岛素受体缺乏，都可引起糖尿病。

3. 多层次调控 内分泌的调控是多层次的。下丘脑是内分泌系统的最高中枢，它通过分泌神经激素，即各种释放因子(RF)或释放抑制因子(RIF)来支配垂体的激素分泌，垂体又通过释放促激素控制甲状腺、肾上腺皮质、性腺、胰岛等的激素分泌。相关层次间是施控与受控的关系，但受控者也可以通过反馈机制反作用于施控者。如下丘脑分泌促甲状腺素释放因子(TRF)，刺激垂体前叶分泌促甲状腺素(TSH)，使甲状腺分泌甲状腺素。当血液中甲状腺素浓度升高到一定水平时，甲状腺素也可反馈抑制 TRF 和 TSH 的分泌。

激素的作用不是孤立的。内分泌系统不仅有上下级之间控制与反馈的关系，在同一层次间往往是多种激素相互关联地发挥调节作用。激素之间的相互作用，有协同，也有拮抗。例如，在血糖调节中，胰高血糖素等使血糖升高，而胰岛素则使血糖下降。他们之间相互作用，使血糖稳定在正常水平。对某一生理过程实施正反调控的两类激素，保持着某种平衡，一旦被打破，将导致内分泌疾病。激素的合成与分泌是由神经系统统一调控的。

第二节 激素的作用机理

激素的调节效应是由专一性激素受体介导的。激素到达靶细胞后，与相应的受体结合，形成激素—受体复合物，后者将激素信号转化为一列细胞内生化过程，表现为调节效应。两类定位不同的受体，发挥调节作用的机理不同。通过表面受体起作用的激素，调节酶的活性，其效应快速、短暂；通过细胞内受体起作

用的激素，调节酶的合成，其效应缓慢、持久。

一、分类

1. cAMP 机制，如肾上腺素
2. 磷酸肌醇机制，如 5-羟色胺
3. 酪氨酸激酶机制，如胰岛素
4. 基因表达机制，如类固醇激素

二、第二信使模式

(一) 第二信使

含氮激素有较强的极性，不能进入靶细胞（甲状腺素例外），通过与靶细胞表面受体结合发挥作用。这些激素称为第一信使，与受体结合后，在细胞内形成传递信息的第二信使，发挥作用。激素的前三种作用机制都属于第二信使模式。已经发现的第二信使有 cAMP、cGMP、Ca²⁺、三磷酸肌醇 (IP₃) 和二酰甘油 (DAG) 等。

他们具有以下特点：

1. 由激素引发形成
2. 合成与灭活容易（可通过一步反应完成）
3. 浓度低（在 10⁻⁷mol/L 以下），变化大，寿命短
4. 生成与灭活都受激素控制，能及时有效地调控其浓度水平
5. 能调节细胞的代谢。

(二) 第二信使的生成

激素—受体—第二信使调节系统的膜内装置包括三部分：受体、G 蛋白和催化第二信使形成的酶。G 蛋白是一系列鸟苷酸结合调节蛋白。形成激素—受体复合物后，受体变构，导致复合物与结合着 GDP 的专一 G 蛋白结合，形成三元复合物，然后 G 蛋白变构，复合物解体，生成 G-GTP 复合物，此复合物再与有关酶结合，使其活化，形成第二信使。最后 G 蛋白的 GTP 酶活性将 GTP 水解为 GDP，释放出无活性的酶，准备下一次反应。

在专一性 G 蛋白的转导下，腺苷酸环化酶与鸟苷酸环化酶分别催化 cAMP、cGMP 的生成。磷脂酶 C 催化二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP₂) 水解，生成 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP₃) 和二酰甘油 (DAG)。

(三) 第二信使的作用

多数第二信使通过直接活化蛋白激酶发挥调节作用。蛋白激酶是一类催化蛋白质磷酸化修饰的激酶，在生物调控中起重要作用。蛋白激酶的种类很多，根据底物被磷酸化的氨基酸残基不同，可分为丝氨酸或苏氨酸激酶和酪氨酸激酶；根据其调节因子可分为 cAMP 依赖性蛋白激酶（简称 A 激酶，PKA）、cGMP 依赖性蛋白激酶（简称 G 激酶，PKG）Ca²⁺ 依赖性蛋白激酶（简称 C 激酶，PKC）等。cAMP 和 cGMP 分别变构活化 A 激酶和 G 激酶，三磷酸肌醇使 Ca²⁺ 浓度升高，二酰甘油提高 C 激酶对 Ca²⁺ 的敏感性。

G 激酶系统的调节效应，常与 A 激酶系统相反，组织中 cAMP 和 cGMP 的浓度变化也常互相消长。二者构成对立统一的调控系统。cAMP 和 cGMP 分别在各自的磷酸二酯酶催化下水解灭活。

三磷酸肌醇作用于细胞内的钙储存库（线粒体、内质网），促进钙的释放，使其浓度急剧升高。钙作为胞内化学信使，通过活化 C 激酶和钙调蛋白，发挥其调节作用。PKC 可以磷酸化多种蛋白，如糖原合成酶，磷酸化后活性降低。钙调蛋白 (CaM) 是一种钙依赖性调节蛋白，广泛存在于一切真核细胞中，结构十分保守。它是一种小分子酸性蛋白，分子量 16700，有 4 个钙结合部位。钙调蛋白与钙结合后被活化，可刺激多种酶的活性，包括 C 激酶、腺苷酸环化酶、磷酸二酯酶和糖原磷酸化酶、糖原合成酶激酶等 15 种酶。

三磷酸肌醇和二酰甘油的寿命都很短。前者被水解生成肌醇，后者被磷酸化生成磷脂酸，通过磷脂酰肌醇循环，使二磷酸磷脂酰肌醇得以再生。

三、基因表达模式

类固醇激素是非极性分子，容易透过质膜进入细胞，通过与胞内专一性受体结合，发挥调节特定基因表达的作用。类固醇激素的受体是多亚基蛋白，与激素结合后发生变构，暴露出 DNA 结合部位。该复合物与特定的 DNA 序列（增强子）结合后，可加速受控基因的转录表达。如糖皮质激素与肝细胞受体结合，可

促进糖异生过程中四种关键酶的合成。

四、激素的合成与灭活

(一) 合成

1. 蛋白质和多肽激素是基因表达的产物

蛋白质激素 其基因表达的最初产物是无活性的前激素原，经剪切加工成为激素原，再经酶促激活，成为有活性的激素。前激素原的 N 末端都有一段由 20—30 个残基构成的信号肽序列。例如，胰岛素基因表达产生由 105 个残基构成的前胰岛素原，剪切加工后成为有两条肽链，共 51 个残基的胰岛素。

多肽激素 一般比其前体小得多。如催产素和加压素都是九肽，而其前体分别是由 160 个和 215 个残基构成的后叶激素运载蛋白原。后者经剪切产生活性激素和相应的运载蛋白，结合成复合物，包装于囊泡中，运往神经垂体。分泌时，激素与运载蛋白分离。另外，垂体分泌一种前阿黑皮素原，由 265 个残基构成，在不同细胞内经不同方式剪切加工产生多种激素，包括促肾上腺皮质激素、各种促脂解素、各种促黑激素以及调控痛觉的阿片样多肽、内啡肽、脑啡肽等。

2. 氨基酸衍生物激素

甲状腺素 是酪氨酸衍生物，来自甲状腺球蛋白的酪氨酸残基。甲状腺球蛋白是 660kd 的糖蛋白，含上百个酪氨酸残基。合成甲状腺素就以其中的部分残基作为酪氨酸供体，经碘化、缩合、水解，产生甲状腺素。

肾上腺素 也是酪氨酸衍生物，属于儿茶酚胺类。由自由酪氨酸经羟化、脱羧而成。

3. 类固醇激素

肾上腺皮质激素、性激素等是以胆固醇为前体，经切断侧链和羟化等步骤合成。

4. 脂肪酸激素

前列腺素等脂肪族激素是以花生四烯酸为前体合成的。

(二) 激素的储存和释放

1. 含氮激素：含氮激素的释放是受调控的。此类激素合成后以膜质小泡的形式储存在胞液中，只有内分泌细胞受到某种刺激时，才释放到胞外。这种受控分泌机制与其作用的迅速和短暂有关。这样可以在需要时大量分泌，及时起到调节作用。

2. 固醇激素：合成后立即全部释放，进入血液，不在细胞内储存。所以调节其分泌的关键在控制其合成速度。这与其作用的缓慢和长久是一致的。

(三) 运输

固醇激素和甲状腺素是脂溶性分子，在血液中运输时，大部分与专一的载体蛋白结合，只有少量呈游离状态。如甲状腺素与甲状腺素结合球蛋白结合，皮质醇与皮质类固醇结合球蛋白结合。

(四) 灭活

激素要迅速灭活才能保证生理功能的及时、适度的调节。灭活的主要场所是肝和肾。多肽和蛋白质激素，在专一性肽酶和蛋白酶的催化下，被水解而灭活。胺类激素（肾上腺素等）由单胺氧化酶催化氧化脱氨而灭活。固醇激素经切除侧链、还原、羟化等反应灭活。许多激素的代谢产物从尿中排出。大多数激素在体液中的半衰期只有几分钟。例如，胰岛素半衰期为 5—15 分钟。在肝脏，先将胰岛素分子中的二硫键还原，产生游离的 AB 链，再经胰岛素酶水解成为氨基酸而灭活。

在激素作用下生成的第二信使也要及时灭活。cAMP 和 cGMP 在专一性磷酸二酯酶催化下水解为相应的 5' 核苷酸。释放于胞液中的钙离子，被内质网中的钙泵运回内质网钙库。三磷酸肌醇和二酰甘油进入磷脂酰肌醇循环，重新合成二磷酸磷脂酰肌醇。

在激素调节中被磷酸化的酶或蛋白，被磷酸蛋白磷酸酶水解而除去磷酸基。

佛波酯 (phorbol esters) 是 DAG 的类似物，可以激活 PKC，但又不能灭活，其作用是持久的，因此是一种致癌剂。许多致癌基因的产物具有酪氨酸激酶活性，但不受调控，因而致癌。

第三节 部分激素介绍

一、含氮激素

（一）肾上腺素

1. 结构及生成

肾上腺髓质分泌的激素有肾上腺素和去甲肾上腺素（正肾上腺素）。这两种物质也是交感神经末梢的化学介质。二者均由酪氨酸转变而来。酪氨酸在酪氨酸酶催化下羟化、脱羧、再羟化，生成正肾上腺素，再甲基化则成为肾上腺素。

2. 生理功能

肾上腺素在生理上的作用与交感神经兴奋的效果很相似，都对心脏、血管有作用，可使血管收缩，心脏活动加强，血压急剧上升，但它对血管的作用是不连续的。另一方面，它可促进分解代谢，尤其是对糖代谢影响最大，可加强肝糖原分解，迅速升高血糖。这种作用是机体应付意外情况的一种能力。此外，它还有促进蛋白质、氨基酸及脂肪分解，增强机体代谢，升高体温等作用。

去甲肾上腺素的作用有所不同，它对血管作用强，是加压剂，而肾上腺素是强心剂，使心跳加速。去甲肾上腺素对糖代谢的作用较弱，只有肾上腺素的二十分之一。

麻黄碱的化学结构与生理功能都与肾上腺素相似，在药物上可代替肾上腺素，这类物质称为拟肾上腺素。

3 作用机制

肾上腺素与细胞表面受体结合，使偶联的腺苷酸环化酶活化，催化 ATP 分解为 cAMP 和焦磷酸。cAMP 使蛋白激酶活化，蛋白激酶可活化磷酸化酶激酶，后者再激活磷酸化酶，使糖原分解。这是一个五级的级联放大，信号被放大了 300 万倍，由 10^{-8} — 10^{-10} M 的肾上腺素在几秒之内产生 5mM 的葡萄糖。

肾上腺素还可使肌糖原分解，产生乳酸；使脂肪细胞中的三酰甘油分解产生游离脂肪酸。此外，蛋白激酶还能使许多蛋白质磷酸化，如组蛋白、核糖体蛋白、脂肪细胞的膜蛋白、线粒体的膜蛋白、微粒体蛋白及溶菌酶等。

（二）甲状腺素

1. 结构和生成

甲状腺素主要是四碘甲腺原氨酸 (T₄)，也有少量三碘甲腺原氨酸 (T₃) 和反三碘甲腺原氨酸 (rT₃)。甲状腺过氧化物酶首先催化碘离子生成活性碘 (I₂)，再使甲状腺球蛋白中的酪氨酸碘化，生成 3,5-二碘酪氨酸 (DIT)。两分子 DIT 再作用形成甲状腺素。当甲状腺球蛋白被溶酶体中的蛋白酶水解后，T₃、T₄ 被放出，与肝脏合成的甲状腺素结合球蛋白结合而运输。

2. 功能

可刺激糖、蛋白质、脂肪和盐的代谢，促进机体生长发育和组织分化，对中枢神经系统、循环系统、造血过程、肌肉活动等都有显著作用。总的表现是增强新陈代谢，引起耗氧量和产热量的增加，并促进智力和体质的发育。

3. 作用机制

甲状腺素是脂溶性的，可进入细胞。与受体结合后，可使特异基因活化，促进转录，合成蛋白质。此外，在线粒体和质膜上也有其受体，可促进 ATP 形成。甲状腺素还能影响儿茶酚胺的作用。

（三）下丘脑及垂体激素

1. 下丘脑激素 下丘脑分泌激素释放因子及释放抑制因子，调节垂体前叶功能。

主要有：

① 促甲状腺激素释放因子 (TRF) 是焦谷一脯三肽，可促进促甲状腺激素 (TSH) 的分泌。N 端的焦谷氨酸可防止氨肽酶破坏，C 端有酰胺，可避免羧肽酶水解。

② 促黄体生成激素释放因子 (LRF) 是十肽，N 端为焦谷氨酸，C 端有酰胺。

③ 促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 是 9—11 肽。

④ 生长激素释放抑制因子 (GRIF) 是 14 肽，分布广泛，多功能。不仅抑制生长激素的分泌，还抑制胰岛素、胰高血糖素及肠胃激素的分泌。

2. 垂体激素 垂体分前叶、中叶和后叶三部分，由垂体柄与下丘脑相连。前叶和中叶可自行合成激素，后叶只能储存和分泌激素，其激素来自下丘脑。

(1) 前叶激素 前叶直接受下丘脑控制，调节某些内分泌器官的发育及分泌，与动物的生长、性别及代谢密切相关。

①生长激素(GH) 是蛋白质，可刺激骨和软骨的生长，促进粘多糖和胶原的合成，影响蛋白质、糖类和脂类的代谢，最终影响体重的增长。

②促甲状腺激素(TSH) 是糖蛋白，可促进甲状腺的发育和分泌，从而影响全身代谢。

③促黄体生成激素(LH) 糖蛋白，促使卵泡发育成黄体，促进胆固醇转变成孕酮并分泌孕酮，阻止排卵，抑制动情，或促使睾丸的间质细胞发育，刺激睾丸分泌激素。

④促卵泡激素(FSH) 糖蛋白，促使卵巢或精巢发育，促进卵泡或精子生成和释放。

⑤催乳激素(LTH) 单链多肽，刺激乳汁分泌，刺激并维持黄体分泌孕酮。

⑥促肾上腺皮质激素(ACTH) 含39个残基的直链多肽，促进胆固醇转化成肾上腺皮质酮，并刺激肾上腺皮质分泌激素。通过cAMP起作用。

⑦脂肪酸释放激素(LPH) 有 β 和 γ 两种，可促进脂肪水解。生理条件下分泌量很少，分解脂肪的效果不明显。

⑧内啡肽(EP) 类激素：有镇痛作用，在针刺麻醉时脑脊液中的含量增加。

前叶激素按结构可分为三类，生长激素和催乳激素为一类，都是单链蛋白；促甲状腺激素、促黄体生成激素、促卵泡激素都是糖蛋白，其 α -亚基结构相似， β -亚基结构不同；促肾上腺皮质激素、脂肪酸释放激素和脑肽类激素都是由一种前体加工而成的。每一类的激素之间结构相近，序列同源，抗体有交叉反应，受体之间也有一定的亲和力。同一类的激素很可能是由同一基因进化而成的。

(2) 中叶激素 只有促黑素细胞激素(MSH)，分 α β 两种，调节动物表皮细胞色素的增加及减少。

(3) 后叶激素 包括催产素和加压素，都是九肽。前者使多种平滑肌收缩，具有催产及排乳作用；后者又称抗利尿激素(ADH)，使小动脉收缩，可减少排尿，在大量失血时可升高血压。

(四) 胰岛素

1. 结构 胰岛素是胰岛 β 细胞分泌的，有AB两条链，分别有21和30个残基。两条链间由两个二硫键连接，A链还有一个链内二硫键。其高级结构是发挥活性所必须的。

2. 作用 胰岛素的主要作用是降血糖。一方面可提高组织摄取葡萄糖的能力，另一方面可抑制肝糖原分解，促进肝糖原和肌糖原的合成。此外，胰岛素还抑制脂肪分解，促进蛋白质合成，并增加葡萄糖的有氧分解过程等。因此，胰岛素对靶细胞有着综合性的作用。

3. 机制 葡萄糖可自由通过肝细胞，但通过心肌、骨骼肌和脂肪细胞时需要借助于质膜上的糖载体系统。这是这些组织利用糖的限速步骤，胰岛素可加速其转运过程。

胰岛素可促进肝脏中葡萄糖激酶的合成，这个酶是肝脏利用葡萄糖的第一个限速酶。在肌肉中葡萄糖磷酸化由己糖激酶催化，胰岛素可使其活性增加。

糖原合成酶有活化型(I)和非活化型(D)两种，蛋白激酶催化活化型转变为非活化型。肝细胞表面有胰岛素受体，胰岛素可增加肝脏cGMP浓度，促进cAMP分解，从而抑制蛋白激酶，促进糖原合成。

(五) 胰高血糖素

1. 结构 由胰岛 α 细胞分泌的多肽激素，由29个残基组成。首先合成的是胰高血糖素原，切去C端8肽后成为有活性的激素。

2. 功能 升高血糖。可促进肝糖原分解，加快糖的异生，增加蛋白质和脂类的分解代谢。与肾上腺素不同，它不作用于肌糖原，也不被肾上腺素能阻断剂所抑制。

3. 机制 与靶细胞表面受体结合，活化鸟苷酸条件蛋白，后者活化腺苷酸环化酶，使cAMP浓度升高，促进糖原分解。其受体是脂蛋白，而胰岛素受体是糖蛋白。

(六) 甲状旁腺素

甲状旁腺素和降钙素都是由甲状旁腺分泌的多肽激素，都作用于骨基质及肾脏，调节钙磷代谢。前者升高血钙，后者降低血钙。此外，1,25-二羟胆钙化醇也是激素，由肾脏分泌，可促进小肠上皮细胞合成钙离子携带蛋白，增强对钙的吸收。

二、固醇激素

固醇激素都是环戊烷多氢菲衍生物，区别在于侧链不同。其合成都是由胆固醇转变为孕酮，再生成其他激素。

（一）肾上腺皮质激素

肾上腺皮质中可提取出数十种固醇结晶，其中7种统称肾上腺皮质激素，可矫正因切除肾上腺而出现的致死症状。其他为雄性激素、雌性激素及孕酮等。

皮质激素按生理功能可分为糖皮质激素和盐皮质激素。前者包括皮质醇、可的松和皮质酮，皮质醇最重要。其功能较复杂，主要是升高血糖，大剂量时还有减轻炎症和过敏反应的作用。后者的功能是保钠排钾，调节水盐代谢，以醛固酮的效应最强。

固醇激素可进入细胞，与细胞内受体结合，复合物经活化和移位，进入细胞核，诱导产生特异的蛋白质，发挥作用。

（二）性激素

雌性激素包括雌二醇和孕酮等。前者促进性器官发育，后者起安胎作用。雄性激素包括睾酮和雄酮等，可促进性器官发育。

雄激素和雌激素的结构很相似，可互相转化。在动物体内都有一定比例，保持平衡。

三、脂肪族激素

脂肪族激素指前列腺素(PG)。它是二十碳酸衍生物，最初发现于精液中。其实它在人体中广泛存在，作用多样。它不是由特定腺体产生的，有些还只能在产生的局部发挥作用，所以有人认为它不属于激素。

前列腺素有16种，其基本结构是前列腺烷酸，有一个环戊烷和两条侧链。根据取代基不同，可分为A-I等9类，其中EFABI是重要的五种。

各种前列腺素结构相似，功能却相差甚远。PGE和PGF对生殖系统有显著作用，PGF α 可用于引产，PGI 2 对它有拮抗作用。许多组织有前列腺素表面受体，结合后可改变cAMP浓度，但对不同组织作用不同。此外，前列腺素可增加发炎，而阿司匹林可干扰其酶促合成，能减少发炎。

第十章 代谢总论

第一节 概述

一、定义

代谢(metabolism)又称新陈代谢，是生物体内所有化学变化的总称。代谢是生命的基本特征。

代谢包括合成代谢和分解代谢，前者又称同化作用，是指机体从环境中摄取营养物质，把它们转化为自身物质；后者又称异化作用，是指机体将自身物质转化为代谢产物，排出体外。二者是相辅相成的，它们的平衡使生物体既保持自身的稳定，又能不断更新，以适应环境。

二、代谢途径

代谢过程是通过一系列酶促反应完成的。完成某一代谢过程的一组相互衔接的酶促反应称为代谢途径。代谢途径有以下特点：

1. 没有完全可逆的代谢途径。物质的合成与分解，有的要完全不同的两条代谢途径（如脂肪酸的代谢）；有的要部分地通过单向不可逆反应（如糖代谢）。
2. 代谢途径的形式是多样的，有直线型的，有分支型的，也有环形的。
3. 代谢途径有确定的细胞定位。酶在细胞内有确定的分布区域，所以每个代谢过程都是在确定的区域进行的。例如，糖酵解在细胞质中进行，三羧酸循环在线粒体基质中进行，氧化磷酸化在线粒体内膜进行。
4. 代谢途径是相互沟通的。各个代谢途径之间，可通过共同的中间代谢物而相互交叉，也可通过过渡步骤相互衔接。这样各种代谢途径就联系起来，构成复杂的代谢网络。通过网络，各种物质的代谢可以协调进行，某些物质还可相互转化。
5. 代谢途径之间有能量关联。通常合成代谢消耗能量，分解代谢释放能量，二者通过ATP等高能化合物作为能量载体而连接起来。
6. 代谢途径的流量可调控。机体在不同的情况下需要不同的代谢速度，以提供适量的能量或代谢物。这是通过控制物质代谢的流量来实现的。因为代谢是酶促过程，所以可通过控制酶的活力与数量来实现。每个代谢途径的流量，都受反应速度最慢的步骤的限制，这个步骤称为限速步骤，或关键步骤，这个酶称为限速酶或关键酶。限速步骤一般是代谢途径或分支的第一步，这样可避免有害中间产物的积累。限速步骤一般是不可逆反应，其逆过程往往由另一种酶催化。限速酶的活性甚至数量，往往受到多种机制的调节，最普遍的是反馈抑制，即代谢终产物的积累对限速酶产生抑制。

第二节 合成代谢

一、阶段性和趋异性

生物分子结构的多层次性决定了合成代谢的阶段性。首先由简单的无机分子(CO₂、NH₃、H₂O等)合成生物小分子(单糖、氨基酸、核苷酸等)，再用这些构件合成生物大分子，进而组装成各种生物结构。

趋异性是指随着合成代谢阶段的上升，倾向于产生种类更多的产物。

二、营养依赖性

人类不能从无到有合成所有的生物分子。那些不能自己合成，只能从食物中摄取的物质，称为是必需的。如氨基酸中有10种是必需氨基酸，维生素和某些高不饱和脂肪酸也是必需的。严格说，糖是非必需的。

三、需要能量推动

合成代谢需要消耗能量。合成生物小分子的能量直接来自ATP和NADPH，合成生物大分子直接来自核苷三磷酸。

合成代谢所需的能量主要用于活化前体或构件分子，以及用于还原步骤等。

四、信息来源

生物大分子有两种组装模式：

1. 模板指导组装核酸和蛋白质的合成，都以先在的信息分子为模板。如DNA复制、转录以及反转录、翻译都是在模板指导下的聚合过程。所需的信息存在于模板分子的构件序列中，能量来自活化的构件分子或ATP等。生物大分子形成高级结构并构成亚细胞结构是自我组装过程，其信息存在于一级结构中，其能量来自

非共价作用力，即组装过程中释放的自由能。

② 酶促组装有些构件序列简单均一的大分子通过酶促组装聚合而成。其信息指令来自酶分子，不需要模板。如糖原、肽聚糖、一些小肽等，都在专一的酶指导和催化下合成。

第三节 分解代谢

一、阶段性和趋同性

生物大分子的分解有三个阶段：水解产生构件分子、氧化分解产生乙酰辅酶A、氧化成二氧化碳和水。在这个过程中，随着结构层次的降低，倾向产生少数共同的分解产物，即具有趋同性。

二、意义

分解代谢的各个阶段都是释放能量的过程。第一阶段放能很少。第二阶段约占三分之一，可推动ATP和NADPH的合成，它们可作为能量载体向体内的耗能过程提供能量。第三阶段通过三羧酸循环和氧化磷酸化释放其余的能量，主要用于ATP的合成。三羧酸循环形成二氧化碳和还原辅酶，后者在氧化磷酸化过程中释放能量，形成ATP和水。

第四节 代谢中的能量与调控

一、代谢与能量

①. 有关定律

****热力学第一定律：能量守恒定律**

****热力学第二定律：熵定律**

****自由能： $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ， <0 为自发。**

自由能表示系统中总能量，对于化学反应与每一组分的化学稳定性有关，变化为负值表示由不稳定的化学能高的状态变成低能状态，是放能反应。

ΔG_0 是标准自由能变化，各物质的浓度都是 1mol/L ，其值为 $2.303RT\log K$ 。生化中常用 $\Delta G_0'$ ，即 $\text{pH}=7$ 时的值。

②. ATP 及其偶联作用

生物体内的放能和需能反应经常以ATP相偶联。ATP可分解为ADP或AMP。前者如各种激酶，后者如乙酰辅酶A的合成。反应过程中有的由一个酶催化，如谷氨酰胺合成酶，先生成磷酸谷氨酸中间物，它是谷氨酸的活化形式，再与氨反应；有的需多个酶参与，如蔗糖的合成需3个酶，首先生成葡萄糖6磷酸的活化形式；也有的没有ATP直接参与，如苹果酸生成草酰乙酸，是需能反应，利用下一步由草酰乙酸生成柠檬酸时高能硫酯键放能促进其反应。

③. 其它高能化合物

UTP参与多糖合成，CTP参与脂类合成，GTP参与蛋白质合成。

烯醇酯、硫酯等也是高能化合物，如磷酸烯醇式丙酮酸、乙酰辅酶A等。高能化合物根据键型可分为磷氧键型、氮磷键型、硫酯键型、甲硫键型等，绝大多数含磷酸基团。

磷酸肌酸和磷酸精氨酸可通过磷酸基团的转移作为储能物质，称为磷酸原。磷酸肌酸是易兴奋组织如肌肉、脑、神经等唯一能起暂时储能作用的物质 $\Delta G_0'$ 为 -10.3 千卡/摩尔，是ATP的能量储存库。肌肉中的含量比ATP高3-4倍，可维持ATP水平的恒定。磷酸精氨酸是无脊椎动物肌肉中的储能物质，与磷酸肌酸类似。

二、代谢调节

代谢过程是一系列酶促反应，可通过酶活性和数量进行调节。如别构调节、共价调节、同工酶、诱导酶、多酶体系等调节。此外，神经和激素的调节也起着重要作用。

代谢是动态的。生物体内总是同时进行着分解代谢与合成代谢，分解老化的生物分子并合成新的分子来代替。即使体重保持不变，代谢也在不断地进行。

本章名词解释

分解代谢反应 (catabolic reaction): 降解复杂分子为生物体提供小的构件分子和能量代谢反应。

合成代谢反应 (anabolic reaction): 合成用于细胞维持和生长所需分子的代谢反应。

反馈抑制 (feedback inhibition): 催化一个代谢途径中前面反应的酶受到同一途径终产物抑制的现象

前馈激活 (feed-forward activation): 代谢途径中一个酶被该途径中前面产生的代谢物激活的现象。

标准自由能变化 (ΔG^0): 相应于在一系列标准条件 (温度 298K, 压力 1atm (=101.325KPa), 所有溶质的浓度都是 1 mol/L) 下发生的反应自由能变化。 $\Delta G^0'$ 表示 pH7.0 条件下的标准自由能变化。

标准还原电动势 (E^0'): 25°C 和 pH7.0 条件下, 还原剂和它的氧化形式在 1mol/L 浓度下表现出的电动势.

第十一章 糖类代谢

第一节 概述

一、特点

糖代谢可分为分解与合成两方面，前者包括酵解与三羧酸循环，后者包括糖的异生、糖原与结构多糖的合成等，中间代谢还有磷酸戊糖途径、糖醛酸途径等。

糖代谢受神经、激素和酶的调节。同一生物体内的不同组织，其代谢情况有很大差异。脑组织始终以同一速度分解糖，心肌和骨骼肌在正常情况下降解速度较低，但当心肌缺氧和骨骼肌痉挛时可达到很高的速度。葡萄糖的合成主要在肝脏进行。不同组织的糖代谢情况反映了它们的不同功能。

二、糖的消化和吸收

(一) 消化

淀粉是动物的主要糖类来源，直链淀粉由 300-400 个葡萄糖构成，支链淀粉由上千个葡萄糖构成，每 24-30 个残基中有一个分支。糖类只有消化成单糖以后才能被吸收。

主要的酶有以下几种：

1. **α -淀粉酶** 哺乳动物的消化道中较多，是内切酶，随机水解链内 α 1, 4 糖苷键，产生 α -构型的还原末端。产物主要是糊精及少量麦芽糖、葡萄糖。最适底物是含 5 个葡萄糖的寡糖。
2. **β -淀粉酶** 在豆、麦种子中含量较多。是外切酶，作用于非还原端，水解 α -1, 4 糖苷键，放出 β -麦芽糖。水解到分支点则停止，支链淀粉只能水解 50%。
3. **葡萄糖淀粉酶** 存在于微生物及哺乳动物消化道内，作用于非还原端，水解 α -1, 4 糖苷键，放出 β -葡萄糖。可水解 α -1, 6 键，但速度慢。链长大于 5 时速度快。
4. **其他** α -葡萄糖苷酶水解蔗糖， β -半乳糖苷酶水解乳糖。

二、吸收

D-葡萄糖、半乳糖和果糖可被小肠粘膜上皮细胞吸收，不能消化的二糖、寡糖及多糖不能吸收，由肠细菌分解，以 CO_2 、甲烷、酸及 H_2 形式放出或参加代谢。

三、转运

1. 主动转运小肠上皮细胞有协助扩散系统，通过一种载体将葡萄糖（或半乳糖）与钠离子转运进入细胞。此过程由离子梯度提供能量，离子梯度则由 Na-K-ATP 酶维持。细菌中有些糖与氢离子协同转运，如乳糖。另一种是基团运送，如大肠杆菌先将葡萄糖磷酸化再转运，由磷酸烯醇式丙酮酸供能。果糖通过一种不需要钠的易化扩散转运。需要钠的转运可被根皮苷抑制，不需要钠的易化扩散被细胞松弛素抑制。
2. 葡萄糖进入红细胞、肌肉和脂肪组织是通过被动转运。其膜上有专一受体。红细胞受体可转运多种 D-糖，葡萄糖的 K_m 最小，L 型不转运。此受体是蛋白质，其转运速度决定肌肉和脂肪组织利用葡萄糖的速度。心肌缺氧和肌肉做工时转运加速，胰岛素也可促进转运，可能是通过改变膜结构。

第二节 糖酵解

一、定义

1. 酵解是酶将葡萄糖降解成丙酮酸并生成 ATP 的过程。它是动植物及微生物细胞中葡萄糖分解产生能量的共同代谢途径。有氧时丙酮酸进入线粒体，经三羧酸循环彻底氧化生成 CO_2 和水，酵解生成的 NADH 则经呼吸链氧化产生 ATP 和水。缺氧时 NADH 把丙酮酸还原生成乳酸。

2. 发酵也是葡萄糖或有机物降解产生 ATP 的过程，其中有机物既是电子供体，又是电子受体。根据产物不同，可分为乙醇发酵、乳酸发酵、乙酸、丙酸、丙酮、丁醇、丁酸、琥珀酸、丁二醇等。

二、途径

共 10 步，前 5 步是准备阶段，葡萄糖分解为三碳糖，消耗 2 分子 ATP；后 5 步是放能阶段，三碳糖生成丙酮酸，共产生 4 分子 ATP。总过程需 10 种酶，都在细胞质中，多数需要 Mg^{2+} 。酵解过程中所有的中间物都是磷酸化的，可防止从细胞膜漏出、保存能量，并有利于与酶结合。

1. 磷酸化葡萄糖被 ATP 磷酸化，产生 6-磷酸葡萄糖。

反应放能，在生理条件下不可逆（ K 大于 300）。由己糖激酶或葡萄糖激酶催化，需要 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 。己糖激酶可作用于 D-葡萄糖、果糖和甘露糖，是糖酵解过程中的第一个调节酶，受 6-磷酸葡萄糖的别构抑制。有三种同工酶。葡萄糖激酶存在于肝脏中，只作用于葡萄糖，不受 6-磷酸葡萄糖的别构抑制肌肉的己糖激酶 $K_m=0.1mM$ ，肝脏的葡萄糖激酶 $K_m=10mM$ ，平时细胞中的葡萄糖浓度时 $5mM$ ，只有进后葡萄糖激酶才活跃，合成糖原，降低血糖浓度，葡萄糖激酶是诱导酶，胰岛素可诱导它的合成。6-磷酸葡萄糖也可由糖原合成，由糖原磷酸化酶催化，生成 1-磷酸葡萄糖，在磷酸葡萄糖变位酶的催化下生成 6-磷酸葡萄糖。此途径少消耗 1 个 ATP。6-磷酸葡萄糖由葡萄糖 6-磷酸酶催化水解，此酶存在于肝脏和肾脏中，肌肉中没有。

2. 异构由 6-磷酸葡萄糖生成 6-磷酸果糖

反应中间物是酶结合的烯醇化合物，反应是可逆的，由浓度控制。由磷酸葡萄糖异构酶催化，受磷酸戊糖支路的中间物竞争抑制，如 6-磷酸葡萄糖酸。戊糖支路通过这种方式抑制酵解和有氧氧化，pH 降低使抑制加强，减少酵解，以免组织过酸。

3. 磷酸化 6-磷酸果糖被 ATP 磷酸化，生成 1, 6-二磷酸果糖

由磷酸果糖激酶催化，是酵解的限速步骤。是别构酶，四聚体，调节物很多，ATP、柠檬酸、磷酸肌酸、脂肪酸、DPG 是负调节物；果糖 1, 6-二磷酸、AMP、ADP、磷酸、环 AMP 等是正调节物。PFK 有三种同工酶，A 在心肌和骨骼肌中，对磷酸肌酸、柠檬酸和磷酸敏感；B 在肝和红细胞中，对 DPG 敏感；C 在脑中，对 ATP 和磷酸敏感。各种效应物在不同组织中浓度不同，更重要的是其浓度变化幅度不同，如大鼠在运动和休息时 ATP 含量仅差 $0.8\mu g/g$ 肌肉，不能改变 PFK 活力，而磷酸肌酸浓度变化大，效应也大。

4. 裂解生成 3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮

由醛缩酶催化，有三种同工酶，A 在肌肉中，B 在肝中，C 在脑中。平衡有利于逆反应，由浓度推动反应进行。生成西弗碱中间物。

5. 异构 DHAP 生成磷酸甘油醛

DHAP 要转变成磷酸甘油醛才能继续氧化，此反应由磷酸丙糖异构酶催化，平衡时磷酸甘油醛占 10%，由于磷酸甘油醛不断消耗而进行。受磷酸和磷酸缩甘油竞争抑制。以上反应共消耗 2 分子 ATP，产生 2 分子 3-磷酸甘油醛，原来葡萄糖的 3, 2, 1 位和 4, 5, 6 位变成 1, 2, 3 位。

6. 氧化 $G-3-P+NAD^{++}+H_3PO_4=1, 3-DPG+NADH+H^+$

由磷酸甘油醛脱氢酶催化，产物是混合酸酐，含高能键（11.8 千卡）。反应可分为两部分，放能的氧化反应偶联推动吸能的磷酸化反应。酶是四聚体，含巯基，被碘乙酸强烈抑制。砷酸盐与磷酸竞争，可产生 3-磷酸甘油酸，但没有磷酸化，是解偶联剂。NAD 之间有负协同效应，ATP 和磷酸肌酸是非竞争抑制剂，磷酸可促进酶活。

肌肉收缩开始的几秒，磷酸肌酸从 $20mM$ 下降到 $10-5mM$ ，使酶活升高；随着乳酸的积累，ATP 抑制增强，酶活下降。

7. 放能 $1, 3-DPG+ADP=3-磷酸甘油酸+ATP$

由磷酸甘油酸激酶催化，需 Mg。是底物水平磷酸化，抵消了消耗的 ATP。

8. 变位 3-磷酸甘油酸变成 2-磷酸甘油酸

由磷酸甘油酸变位酶催化，需镁离子。DPG 是辅因子，可由 1, 3-二磷酸甘油酸变位而来。机理是 DPG 的 3 位磷酸转移到底物的 2 位。DPG 无高能键，可被磷酸酶水解成 3-磷酸甘油酸。红细胞中有 15-50% 的 1, 3-DPG 转化为 DPG，以调节运氧能力。在氧分压较高的肺泡，亲和力不变，而在组织中亲和力降低，可增加氧的释放。

9. 脱水生成磷酸烯醇式丙酮酸 PEP

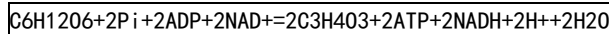
由烯醇酶催化，需镁或锰离子。反应可逆，分子内能量重新分布，产生一个高能键。F⁻可络合镁离子，抑制酶活，有磷酸盐时更强，可用来抑制酵解。

10. 放能生成丙酮酸和 ATP

由丙酮酸激酶催化，需镁离子，不可逆。是别构酶，F-1, 6-2P 活化，脂肪酸、乙酰辅酶 A、ATP 和丙氨酸抑制酶活。有三种同工酶，L 型存在于肝脏中，被二磷酸果糖激活，脂肪酸、乙酰辅酶 A、ATP 和丙氨酸抑

制；A型存在于脂肪、肾和红细胞，被二磷酸果糖激活，ATP和丙氨酸抑制；M型存在于肌肉中，被磷酸肌酸抑制。丙酮酸激酶受激素影响，胰岛素可增加其合成。

三、能量变化



有氧时2个NADH经呼吸链可产生6个ATP，共产生8个ATP；无氧时生成乳酸，只有2个ATP。在骨骼肌和脑组织中，NADH进入线粒体要经过甘油磷酸穿梭系统，在细胞质中由3-磷酸甘油脱氢酶催化，将磷酸二羟丙酮还原生成3-磷酸甘油，进入线粒体后再氧化生成磷酸二羟丙酮，返回细胞质。因为其辅酶是FAD，所以生成FADH₂，只产生2个ATP。这样其还原当量(2H⁺+2e⁻)被带入线粒体，生成FADH₂，进入呼吸链，结果共生成6个ATP。

其他组织如肝脏和心肌等，通过苹果酸穿梭系统，在苹果酸脱氢酶作用下还原草酰乙酸，生成苹果酸，进入线粒体后再氧化生成草酰乙酸。不过草酰乙酸不能通过线粒体膜，必需经谷草转氨酶催化生成天冬氨酸和α-酮戊二酸才能返回细胞质。线粒体中苹果酸脱氢酶的辅酶是NAD，所以可生成3个ATP。

四、丙酮酸的去向

1. 生成乙酰辅酶A：有氧时丙酮酸进入线粒体，脱羧生成乙酰辅酶A，通过三羧酸循环彻底氧化成水和CO₂。

2. 生成乳酸：乳酸菌及肌肉供氧不足时，丙酮酸接受3磷酸甘油醛脱氢时产生的NADH上的H，在乳酸脱氢酶催化下还原生成乳酸。LDH有5种同工酶，A₄在骨骼肌，B₄在心肌。A₄以高速催化丙酮酸的还原，使骨骼肌可在缺氧时运动；H₄速度慢并受丙酮酸抑制，所以心肌在正常情况下并不生成乳酸，而是将血液中的乳酸氧化生成丙酮酸，进入三羧酸循环。骨骼肌产生的大量乳酸还可由肝脏氧化生成丙酮酸，再通过糖的异生转变为葡萄糖，供骨骼肌利用，称为乳酸循环或Coli氏循环。

3. 生成乙醇：在酵母菌中，由丙酮酸脱羧酶催化生成乙醛，再由乙醇脱氢酶催化还原生成乙醇。

五、其他单糖

1. 果糖：可由己糖激酶催化形成6-磷酸果糖而进入酵解。己糖激酶对葡萄糖的亲合力比果糖大12倍，只有在脂肪组织中，果糖含量比葡萄糖高，才由此途径进入酵解。肝脏中有果糖激酶，可生成1-磷酸果糖，再被1-磷酸果糖醛缩酶裂解生成甘油醛和磷酸二羟丙酮，甘油醛由三碳糖激酶磷酸化生成3-磷酸甘油醛，进入酵解。

2. 半乳糖：在半乳糖激酶催化下生成1-磷酸半乳糖(需镁离子)，再在1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶催化下与UDP-葡萄糖生成UDP-半乳糖和1-磷酸葡萄糖，UDP-半乳糖被UDP-半乳糖4-差向酶催化生成UDP-葡萄糖。反应是可逆的，半乳糖摄入不足时可用于合成半乳糖。

3. 甘露糖：由己糖激酶催化生成6-磷酸甘露糖，被磷酸甘露糖异构酶催化生成6-磷酸果糖，进入酵解。

第三节 三羧酸循环

一、丙酮酸脱氢酶复合体

(一)反应过程：5步，第一步不可逆。

1. 脱羧，生成羟乙基TPP，由E1催化。
2. 羟乙基被氧化成乙酰基，转移给硫辛酰胺。由E2催化。
3. 形成乙酰辅酶A。由E2催化。
4. 氧化硫辛酸，生成FADH₂。由E3催化。
5. 氧化FADH₂，生成NADH。

复合体有60条肽链组成，直径30nm，E1和E2各24个，E3有12个。其中硫辛酰胺构成转动长臂，在电荷的推动下携带中间产物移动。

(二)活性调控

此反应处于代谢途径的分支点，收到严密调控：

1. 产物抑制：乙酰辅酶A抑制E2，NADH抑制E3。可被辅酶A和NAD⁺逆转。
2. 核苷酸反馈调节：E1受GTP抑制，被AMP活化。
3. 共价调节：E1上的特殊丝氨酸被磷酸化时无活性，水解后恢复活性。丙酮酸抑制磷酸化作用，钙和胰岛

素增加去磷酸化作用，ATP、乙酰辅酶A、NADH增加磷酸化作用。

二、三羧酸循环的途径：8步。曾经怀疑第一个组分是其他三羧酸，故名三羧酸循环。也叫Krebs循环。

1. 辅酶A与草酰乙酸缩合，生成柠檬酸

由柠檬酸缩合酶催化，高能硫酯键水解推动反应进行。受ATP、NADH、琥珀酰辅酶A和长链脂肪酰辅酶A抑制。ATP可增加对乙酰辅酶A的 K_m 。氟乙酰辅酶A可形成氟柠檬酸，抑制下一步反应的酶，称为致死合成，可用于杀虫剂。

2. 柠檬酸异构化，生成异柠檬酸

由顺乌头酸酶催化，先脱水，再加水。是含铁的非铁卟啉蛋白。需铁及巯基化合物（谷胱甘肽或Cys等）维持其活性。

3. 氧化脱羧，生成 α -酮戊二酸

第一次氧化，由异柠檬酸脱氢酶催化，生成NADH或NADPH。中间物是草酰琥珀酸。是第二个调节酶，能量高时抑制。生理条件下不可逆，是限速步骤。细胞质中有另一种异柠檬酸脱氢酶，需NADPH，不是别构酶。其反应可逆，与NADPH还原当量有关。

4. 氧化脱羧，生成琥珀酰辅酶A

第二次氧化脱羧，由 α -酮戊二酸脱氢酶体系催化，生成NADH。其中E1为 α -酮戊二酸脱氢酶，E2为琥珀酰转移酶，E3与丙酮酸脱氢酶体系相同。机制类似，但无共价调节。

5. 分解，生成琥珀酸和GTP

是唯一一个底物水平磷酸化，由琥珀酰辅酶A合成酶（琥珀酰硫激酶）催化。GTP可用于蛋白质合成，也可生成ATP。需镁离子。

6. 脱氢，生成延胡索酸

第三步氧化还原反应，由琥珀酸脱氢酶催化，生成FADH₂。琥珀酸脱氢酶位于线粒体内膜，直接与呼吸链相连。FADH₂不与酶解离，电子直接转移到酶的铁原子上。

7. 水化，生成苹果酸

由延胡索酸酶催化，是反式加成，只形成L-苹果酸。

8. 脱氢，生成草酰乙酸

第四次氧化还原，由L-苹果酸脱氢酶催化，生成NADH。反应在能量上不利，由于草酰乙酸的消耗而进行。

三、总结 (***)

1. 能量情况：每个循环产生3个NADH，1个FADH₂，1个GTP，共12个ATP。加上酵解和丙酮酸脱氢，每个葡萄糖有氧化共产生36-38个ATP。

2. 不对称反应

四、回补反应

三羧酸循环的中间物是许多生物合成的前体，如草酰乙酸和 α -酮戊二酸可用于合成天冬氨酸和谷氨酸，卟啉的碳原子来自琥珀酰辅酶A。这样会降低草酰乙酸浓度，抑制三羧酸循环。所以必需补充草酰乙酸。

1. 丙酮酸羧化：与ATP、水和CO₂在丙酮酸羧化酶作用下生成草酰乙酸。需要镁离子和生物素。是调节酶，平时活性低，乙酰辅酶A可促进其活性。

2. PEP+CO₂+GDP=草酰乙酸+GTP 由磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶催化，需Mn²⁺，在脑和心脏中有这个反应。

3. 由天冬氨酸转氨生成草酰乙酸，谷氨酸生成 α -酮戊二酸，异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸和甲硫氨酸生成琥珀酰辅酶A。

五、乙醛酸循环

六、许多植物和微生物可将脂肪转化为糖，是通过一个类似三羧酸循环的乙醛酸循环，将2个乙酰辅酶A合成一个琥珀酸。此循环生成异柠檬酸后经异柠檬酸裂解酶催化，生成琥珀酸和乙醛酸，乙醛酸与另一个乙酰辅酶A缩合产生苹果酸，由苹果酸合成酶催化。然后与三羧酸循环相同。

第四节 磷酸戊糖途径

一、作用在细胞质中进行

(一)产生 NADP，为生物合成提供还原力，如脂肪酸、固醇等。NADPH 还可使谷胱甘肽维持还原态，维持红细胞还原性。

(二)产生磷酸戊糖，参加核酸代谢

(三)是植物光合作用中从 CO₂ 合成葡萄糖的部分途径

二、途径

(一)氧化阶段：生成 5-磷酸核酮糖，并产生 NADPH

1. 葡萄糖-6-磷酸在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶作用下生成 6-磷酸葡萄糖酸内酯，并产生 NADPH。是此途径的调控酶，催化不可逆反应，受 NADPH 反馈抑制。

2. 被 6-磷酸葡萄糖酸 δ 内酯酶水解，生成 6-磷酸葡萄糖酸。

3. 在 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶作用下脱氢、脱羧，生成 5-磷酸核酮糖，并产生 NADPH。

(二)分子重排，产生 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醛

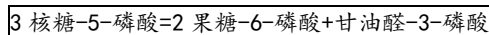
1. 异构化，由磷酸戊糖异构酶催化为 5-磷酸核糖，由磷酸戊糖差向酶催化为 5-磷酸木酮糖。

2. 转酮反应。5-磷酸木酮糖和 5-磷酸核糖在转酮酶催化下生成 3-磷酸甘油醛和 7-磷酸景天庚酮糖。此酶也叫转酮醇酶，需 TPP 和镁离子，生成羟乙醛基 TPP 负离子中间物。

3. 转醛反应。7-景天庚酮糖与 3-磷酸甘油醛在转醛酶催化下生成 4-磷酸赤藓糖和 6-磷酸果糖，反应中酶分子的赖氨酸氨基与酮糖底物生成西弗碱中间物。

4. 转酮反应。4-磷酸赤藓糖与 5-磷酸木酮糖在转酮酶催化下生成 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醛。

5. 总反应为：



如细胞中磷酸核糖过多，可以逆转反应，进入酵解。

第五节 糖醛酸途径

一、意义

(一)解毒：肝脏中的糖醛酸有解毒作用，可与含羟基、巯基、羧基、氨基等基团的异物或药物结合，生成水溶性加成物，使其溶于水而排出。

(二)生物合成：UDP-糖醛酸可用于合成粘多糖，如肝素、透明质酸、硫酸软骨素等。

(三)合成维生素 C，但灵长类不能。

(四)形成木酮糖，可与磷酸戊糖途径相连。

二、过程

(一)6-磷酸葡萄糖转化为 UDP-葡萄糖，再由 NAD 连接的脱氢酶催化，形成 UDP-葡萄糖醛酸。

(二)合成维生素 C：UDP-葡萄糖醛酸经水解、还原、脱水，形成 L-古洛糖酸内酯，再经 L-古洛糖酸内酯氧化酶氧化成抗坏血酸。灵长类动物、豚鼠、印度果蝙蝠不能合成。

(三)通过 C5 差向酶，形成 UDP-艾杜糖醛酸。

(四)L-古洛糖酸脱氢，再脱羧，生成 L-木酮糖，然后与 NADPH 加氢生成木糖醇，还原 NAD⁺生成木酮糖，与磷酸戊糖途径相连。

第六节 糖的异生

一、意义

(一)将非糖物质转变为糖，以维持血糖恒定，满足组织对葡萄糖的需要。人体可供利用的糖仅 150 克，而且储量最大的肌糖原只供本身消耗，肝糖原不到 12 小时即全部耗尽，这时必需通过异生补充血糖，以满足脑和红细胞等对葡萄糖的需要。

(二)将肌肉酵解产生的乳酸合成葡萄糖，供肌肉重新利用，即乳酸循环。

二、途径

基本是酵解的逆转，但有三步不同：

(一)由丙酮酸生成磷酸烯醇式丙酮酸

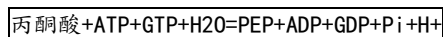
1. 丙酮酸在丙酮酸羧化酶作用下生成草酰乙酸

此酶存在于肝和肾脏的线粒体中，需生物素和镁离子。镁离子与ATP结合，提供能量，生成羧基生物素，再转给丙酮酸，形成草酰乙酸。此酶是别构酶，受乙酰辅酶A调控，缺乏乙酰辅酶A时无活性。ATP含量高可促进羧化。此反应联系三羧酸循环和糖异生，乙酰辅酶A可促进草酰乙酸合成，如ATP含量高则三羧酸循环被抑制，异生加快。

2. 草酰乙酸过膜：异生在细胞质中进行，草酰乙酸要转化为苹果酸才能出线粒体膜，在细胞质中再氧化成草酰乙酸。这是由苹果酸脱氢酶催化的，同时带出一个NADH。因为线粒体中还原辅酶多，NAD⁺/NADH在细胞质中是500-700，线粒体中是5-8。

3. 磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶催化草酰乙酸生成PEP。反应需GTP提供磷酸基，速度受草酰乙酸浓度和激素调节。胰高血糖素、肾上腺素、糖皮质激素可增加肝脏中的酶量，胰岛素相反。

总反应为：

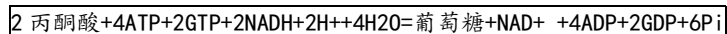


反应消耗2个高能键，比酵解更易进行。

(二)果糖二磷酸酶催化果糖-1,6-二磷酸水解为果糖-6-磷酸。需镁离子。是别构酶，AMP强烈抑制酶活，平时抑制酶活50%。果糖2,6-二磷酸也抑制，ATP、柠檬酸和3-磷酸甘油酸可激活。

(三)6-磷酸葡萄糖水解，生成葡萄糖。由葡萄糖-6-磷酸酶催化，需镁离子。此酶存在于肝脏，脑和肌肉没有。

总反应为：



三、糖异生的前体

(一)三羧酸循环的中间物，如柠檬酸、琥珀酸、苹果酸等。

(二)大多数氨基酸是生糖氨基酸，如丙氨酸、丝氨酸、半胱氨酸等，可转变为三羧酸循环的中间物，参加异生。

(三)肌肉产生的乳酸，可通过乳酸循环(Cori循环)生成葡萄糖。

反刍动物胃中的细菌将纤维素分解为乙酸、丙酸、丁酸等，奇数碳脂肪酸可转变为琥珀酰辅酶A，参加异生。

第七节 糖原的合成与分解

一、分解代谢

(一)糖原磷酸化酶从非还原端水解 α -1,4糖苷键，生成1-磷酸葡萄糖。到分支点前4个残基停止，生成极限糊精。可分解40%。有a,b两种形式，b为二聚体，磷酸化后生成有活性的a型四聚体。b也有一定活性，受AMP显著激活。

(二)去分支酶：有两个活性中心，一个是转移酶，将3个残基转移到另一条链，留下以 α -1,6键相连的分支点。另一个活性中心起脱支酶作用，水解分支点残基，生成游离葡萄糖。

(三)磷酸葡萄糖变位酶：催化1-磷酸葡萄糖生成6-磷酸葡萄糖，经1,6-二磷酸葡萄糖中间物。

(四)肝脏、肾脏、小肠有葡萄糖6-磷酸酶，可水解生成葡萄糖，补充血糖。肌肉和脑没有，只能氧化供能。

二、合成：与分解不同

(一)在UDP-葡萄糖焦磷酸化酶作用下，1-磷酸葡萄糖生成UDP-葡萄糖，消耗一个UTP，生成焦磷酸

(二)糖原合成酶将UDP-葡萄糖的糖基加在糖原引物的非还原端葡萄糖的C4羟基上。引物至少要有4个糖基，由引发蛋白和糖原起始合成酶合成，将UDP-葡萄糖加在引发蛋白的酪氨酸羟基上。糖原合成酶a磷酸化后活性降低，称为b，其活性依赖别构效应物6-磷酸葡萄糖激活。

(三)分支酶合成支链。从至少11个残基的链上将非还原端7个残基转移到较内部的位置，形成1,6键分支。新的分支必需与原有糖链有4个残基的距离。分支可加快代谢速度，增加溶解度。

三、衍生糖的合成

(一)GDP-岩藻糖

$\text{Glc} \rightarrow \text{Glc-6-P} \rightarrow \text{Fru-6-P} \rightarrow \text{Man-6-P} \rightarrow \text{Man-1-P} \rightarrow \text{GDP-Man} \rightarrow \text{GDP-岩藻糖}$

(二)UDP-葡萄糖胺

$\text{Fru-6-P} \rightarrow \text{葡萄糖胺-6-P} \rightarrow \text{NacG-6-P} \rightarrow \text{NacG-1-P} \rightarrow \text{UDP-NacG}$

(三)CMP-唾液酸

$\text{UDP-NacG} \rightarrow \text{N-乙酰神经氨酸-9-磷酸} \rightarrow \text{N-乙酰神经氨酸(唾液酸)} \rightarrow \text{CMP-唾液酸}$

第八节 糖代谢的调节

一、酵解的调节

三个酶。通过能量与生物合成的原料调节。

(一)磷酸果糖激酶是限速酶。其调节物有：

1. ATP 是底物，也是负调节物，可被 AMP 逆转。当细胞中能荷 (ATP/AMP) 高时，酶对 6-磷酸果糖的亲合力降低。

2. 柠檬酸是三羧酸循环的第一个产物，其浓度增加表示生物合成的前体过剩，可加强 ATP 的抑制作用。

3. 氢离子也有抑制作用，可防止乳酸过多引起血液酸中毒。

4. 2, 6-二磷酸果糖是别构活化剂，可增加对底物的亲和力。由磷酸果糖激酶 2 合成，在果糖二磷酸酶催化下水解成 6-磷酸果糖。这两个酶称为前后酶或双功能酶，组成相同，其丝氨酸磷酸化后起磷酸酶作用，去磷酸则起激酶作用。

(二)己糖激酶控制酵解的入口，因为 6-磷酸葡萄糖的用处较多，参加磷酸戊糖途径、糖醛酸途径和糖原合成等，所以不是关键酶，由产物反馈抑制，磷酸果糖激酶活性降低则 6-磷酸葡萄糖积累，抑制己糖激酶活性。

(三)丙酮酸激酶控制出口。

1. 1, 6-二磷酸果糖起活化作用，与磷酸果糖激酶协调，加速酵解。

2. 丙酮酸转氨生成丙氨酸，别构抑制，表示生物合成过剩。

3. 其三种同工酶调节不同，肝脏的 L 型同工酶受 ATP 别构抑制，且有可逆磷酸化。血糖低时被级联放大系统磷酸化，降低活性，而肌肉中的 M 型不受磷酸化调节，血糖低时也可酵解供能。A 型介于两者之间。

二、三羧酸循环的调控

由三个酶调控：柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶。第一步是限速步骤，受底物浓度影响和 ATP 的抑制。ATP 还抑制异柠檬酸脱氢酶，ADP 起激活作用。NADH 对三种酶都抑制。琥珀酰辅酶 A 与乙酰辅酶 A 竞争，抑制柠檬酸合成酶和 α -酮戊二酸脱氢酶。草酰乙酸浓度低，是影响三羧酸循环速度的重要因素。

三、酵解、三羧酸循环与氧化磷酸化

给高速酵解的细胞氧气，则葡萄糖消耗减少，乳酸堆积终止，称为巴斯德效应。原因是有氧时丙酮酸氧化，产生大量 ATP，抑制酵解和三羧酸循环。三者都由能荷控制。

四、糖异生和酵解的协调

(一)高浓度的 6-磷酸葡萄糖抑制己糖激酶，促进异生。

(二)酵解和异生的控制点是 6-磷酸果糖与 1, 6-二磷酸果糖的转化。ATP 和柠檬酸促进异生，抑制酵解。

2, 6-二磷酸果糖相反，是重要调节物。

(三)丙酮酸与磷酸烯醇式丙酮酸的转化，丙酮酸羧化酶受乙酰辅酶 A 激活，ADP 抑制；丙酮酸激酶被 ATP、NADH 和丙氨酸抑制。

(四)无效循环：由不同酶催化的两个相反代谢反应条件不同，一个需要 ATP 参加，另一个进行水解，结果只是消耗能量，反应物不变，称为无效循环。可用于产热。

五、糖原代谢的调节

其分解与合成主要由糖原磷酸化酶和糖原合成酶控制。二者都受可逆磷酸化调节，效果相反。激素通过 cAMP 促进磷酸化作用，使磷酸化酶成为 a 型 (有活性)，合成酶变成 b 型 (无活性)。合成酶由蛋白激酶磷酸化。

六、神经和激素对血糖的调节

血糖浓度一般在 80-120mg/100ml，称为葡萄糖耐量。肾糖阈为 160-180，血糖过多则从尿排出。血糖低于 70 或过度兴奋可刺激延脑第四脑室“糖中枢”，引起肝糖原分解。下丘脑可分泌皮质释放因子，作用于肾上腺皮质，升高血糖。影响糖代谢的激素有：

1. **胰岛素**：由胰岛 β 细胞分泌，促进糖原合成酶活性，诱导葡萄糖激酶合成，加强磷酸果糖激酶作用。低血糖效应。
2. **肾上腺素和胰高血糖素**：通过 cAMP 激活糖原磷酸化酶，诱导肝中磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶和果糖二磷酸酶的合成，促进异生，升高血糖。
3. **生长激素**：抗胰岛素，抑制糖原分解和葡萄糖氧化。促肾上腺皮质激素可阻碍肌糖原氧化，促进肝糖原合成。
4. **甲状腺素**：促进糖的异生和糖原分解，增加小肠对葡萄糖的吸收，升高血糖。

以上激素都是水溶性激素，通过 cAMP 起作用。

第九节 光合作用（课本 27 章）

1771 年 J. Priestly 发现植物能“净化被燃烧的蜡烛所恶化的空气”。后来普里斯特利因同情法国革命而被迫离开英国。拉瓦锡发现了氧化现象和物质不灭定律，打破了燃素假说；荷兰人发现植物在阳光下可以净化空气，在黑暗中会恶化空气。瑞士人根据物质不灭定律证明光合作用中有水参加；德国人罗伯特 f 迈耶发现能量守恒定律，指出光合作用是光能转化为化学能的过程。每年光合作用可转化 1017 千卡自由能，相当于同化 1010 吨碳。

一、概述

(一) 光合细胞捕获光能并转化为化学能的过程，即利用光能将 CO_2 转化为有机物的过程称为光合作用。绿色植物以水为电子供体，放出氧气，光合细菌以 H_2S 等为供体，不放出氧气。

(二) 光合作用分为两个阶段，第一阶段是光反应，由光合色素将光能转变为化学能，并形成 ATP 和 NADPH。第二阶段是暗反应，用 ATP 和 NADPH 将 CO_2 还原为糖或其他有机物，不需要光。

(三) 叶绿体是光合作用的器官，有外膜和内膜，膜上有光合色素。膜包着基质，其中有暗反应需要的酶。细菌无叶绿体。

二、光反应

(一) 光系统

1. 光系统 I：700nm 激活，产生 NADPH
2. 光系统 II：680nm 激活，产生 O_2

(二) 过程：分为两个阶段

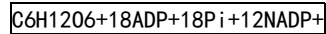
1. P680 吸收光能，产生强氧化剂，从水中夺取电子，通过电子传递链传给质蓝素（一种铜蛋白），同时产生质子梯度。
2. 电子从质蓝素传给 P700，再吸收光能，将电子传递给 NADP^+ ，并提高质子梯度。

(三) 光合磷酸化：依赖质子梯度，由叶绿体 ATP 合成酶 (CF₀-CF₁) 合成 ATP。根据电子传递方式可分为循环式和非循环式。当 NADP^+ 不足时，采用非循环式，不放氧气。

三、暗反应

(一) 三碳途径：生成三碳中间物

1. 固定：1, 5-二磷酸核酮糖在二磷酸核酮糖羧化酶 (Rubisco) 催化下与 CO_2 生成 2-羧基-3-酮-1, 5-二磷酸核酮糖，然后加水分解为 2 个 3-磷酸甘油酸。Rubisco 占叶绿体总蛋白的 60%，是自然界中含量最丰富的酶。
2. 生成葡萄糖：与异生相似，但 3-磷酸甘油醛脱氢酶在叶绿体中以 NADPH 为辅基。
3. 二磷酸核酮糖的再生：一系列转酮和转醛反应，与戊糖途径类似。由 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醛开始，经四碳、七碳，生成 5-磷酸核酮糖，在磷酸核酮糖激酶催化下生成 1, 5-二磷酸核酮糖。
4. 总反应为：



此过程需 8 个光子，按波长 600nm 计算，能量为 381 千卡，葡萄糖氧化为可放能 114 千卡，所以能量利用率约为 30%。

(二)调控：二磷酸核酮糖羧化酶是别构限速酶，光照射叶绿体产生的三个因素可刺激酶活：

1. 光照使质子外流，基质内 pH 升高，增加酶活。
2. 质子转运伴随着氯和镁离子的转移，镁离子浓度升高也刺激酶活。
3. 光照增加 NADPH，提高反应速度。
4. 光系统 I 中的铁氧还蛋白可还原硫氧还蛋白，后者可协调光和暗反应，激活暗反应中的一些酶。可加快 100 倍。

(三)光呼吸

二磷酸核酮糖羧化酶还催化二磷酸核酮糖氧化生成 3-磷酸甘油酸和磷酸乙醇酸，前者可参加糖的合成，后者通过乙醛酸途径放出 CO₂。氧化和羧化在同一位点，彼此竞争，羧化活性高 4 倍。光呼吸浪费能量，希望通过基因工程改造除去。

光呼吸随温度升高而加快的速度比羧化更快，所以高温时光合作用效率降低。四碳植物 CO₂ 含量高，可抑制光呼吸，所以更适宜在高温下生长。

(四)四碳途径

存在于热带和亚热带植物中，利用 CO₂ 的效率特别高。其叶肉细胞细胞质中碳酸酐酶催化 CO₂ 形成碳酸氢根，再由磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶形成草酰乙酸，被 NADPH 还原成苹果酸，转移到维管束细胞，脱羧生成丙酮酸和 CO₂。CO₂ 进入三碳循环，丙酮酸返回叶肉细胞，被丙酮酸磷酸二激酶催化形成磷酸烯醇式丙酮酸。因此每固定一个 CO₂ 四碳途径多消耗 2 个 ATP，共 5 个。热带植物常关闭气孔，CO₂ 和 O₂ 都不易进入，通过四碳途径可保持二磷酸核酮糖的最大活力，降低光呼吸，所以四碳植物生长快，是高产植物。

本章名词解释

酵解 (glycolysis): 由 10 步酶促反应组成的糖分解代谢途径。通过该途径，一分子葡萄糖转化为两分子丙酮酸，同时净生成两分子 ATP 和两分子 NADH。

发酵 (fermentation): 营养分子 (Eg 葡萄糖) 产能的厌氧降解。在乙醇发酵中，丙酮酸转化为乙醇和 CO₂。

巴斯德效应 (Pasteur effect): 氧存在下，酵解速度放慢的现象。

底物水平磷酸化 (substrate phosphorylation): ADP 或某些其它的核苷-5' 二磷酸的磷酸化是通过来自一个非核苷酸底物的磷酸基的转移实现的。这种磷酸化与电子的传递链无关。

柠檬酸循环 (citric acid cycle): 也称为三羧酸循环 (TAC), Krebs 循环。是用于乙酰 CoA 中的乙酰基氧化成 CO₂ 的酶促反应的循环系统，该循环的第一步是由乙酰 CoA 经草酰乙酸缩合形成柠檬酸。

回补反应 (anaplerotic reaction): 酶催化的，补充柠檬酸循环中间代谢物供给的反应，例如由丙酮酸羧化酶生成草酰乙酸的反应。

乙醛酸循环 (glyoxylate cycle): 是某些植物，细菌和酵母中柠檬酸循环的修改形式，通过该循环可以收乙乙酰 CoA 经草酰乙酸净生成葡萄糖。乙醛酸循环绕过了柠檬酸循环中生成两个 CO₂ 的步骤

戊糖磷酸途径 (pentose phosphate pathway): 那称为磷酸己糖支路。是一个葡萄糖-6-磷酸经代谢产生 NADPH 和核糖-5-磷酸的途径。该途径包括氧化和非氧化两个阶段，在氧化阶段，葡萄糖-6-磷酸转化为核酮糖-5-磷酸和 CO₂，并生成两分子 NADPH；在非氧化阶段，核酮糖-5-磷酸异构化生成核糖-5-磷酸或转化为酵解的两用人才个中间代谢物果糖-6-磷酸和甘油醛-3-磷酸。

糖醛酸途径 (glucuronate pathway): 从葡萄糖-6-磷酸或葡萄糖-1-磷酸开始，经 UDP-葡萄糖醛酸生成葡萄糖醛酸和抗坏血酸的途径。但只有在植物和那些可以合成抗坏血酸的动物体内，才可以通过该途径合成维生素 C。

无效循环 (futile cycle): 也称为底物循环。一对酶催化的循环反应，该循环通过 ATP 的水解导致热能的释放。Eg 葡萄糖+ATP=葡萄糖 6-磷酸+ADP 与葡萄糖 6-磷酸+H₂O=葡萄糖+P_i 反应组成的循环反应，其净反

应实际上是 $ATP + H_2O = ADP + Pi$ 。

磷酸解 (phosphorolysis) 作用：通过在分子内引入一个无机磷酸，形成磷酸酯键而使原来键断裂的方式。实际上引入了一个磷酸基。

半乳糖血症 (galactosemia)：人类的一种基因型遗传代谢缺陷，是由于缺乏 1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶，导致婴儿不能代谢奶汁中乳糖分解生成的半乳糖。

尾部生长 (tailward growth)：一种聚合反应机理经过私有化的单体的头部结合到聚合的尾部，连接到聚合物尾部的单体的尾部又生成了接下一个单体的受体。

糖异生作用 (gluconogenesis)：由简单的非糖前体转变为糖的过程。糖异生不是糖酵解的简单逆转。虽然由丙酮酸开始的糖异生利用了糖酵解中的七步进似平衡反应的逆反应，但还必需利用另外四步酵解中不曾出现的酶促反应，绕过酵解过程中不可逆的三个反应。

第十二章 生物氧化

第一节 呼吸链

一、定义

呼吸链又称电子传递链，是由一系列电子载体构成的，从 NADH 或 FADH₂ 向氧传递电子的系统。

还原型辅酶通过呼吸链再氧化的过程称为电子传递过程。其中的氢以质子形式脱下，电子沿呼吸链转移到分子氧，形成粒子型氧，再与质子结合生成水。放出的能量则使 ADP 和磷酸生成 ATP。电子传递和 ATP 形成的偶联机制称为氧化磷酸化作用。整个过程称为氧化呼吸链或呼吸代谢。

在葡萄糖的分解代谢中，一分子葡萄糖共生成 10 个 NADH 和 2 个 FADH₂，其标准生成自由能是 613 千卡，而在燃烧时可放出 686 千卡热量，即 90% 贮存在还原型辅酶中。呼吸链使这些能量逐步释放，有利于形成 ATP 和维持跨膜电势。

原核细胞的呼吸链位于质膜上，真核细胞则位于线粒体内膜上。

二、构成

呼吸链包含 15 种以上组分，主要由 4 种酶复合体和 2 种可移动电子载体构成。其中复合体 I、II、III、IV、辅酶 Q 和细胞色素 C 的数量比为 1: 2: 3: 7: 63: 9。

1. 复合体 I 即 NADH: 辅酶 Q 氧化还原酶复合体，由 NADH 脱氢酶（一种以 FMN 为辅基的黄素蛋白）和一系列铁硫蛋白（铁—硫中心）组成。它从 NADH 得到两个电子，经铁硫蛋白传递给辅酶 Q。铁硫蛋白含有非血红素铁和酸不稳定硫，其铁与肽类半胱氨酸的硫原子配位结合。铁的价态变化使电子从 FMN 转移到辅酶 Q。

2. 复合体 II 由琥珀酸脱氢酶（一种以 FAD 为辅基的黄素蛋白）和一种铁硫蛋白组成，将从琥珀酸得到的电子传递给辅酶 Q。

3. 辅酶 Q 是呼吸链中唯一的非蛋白氧化还原载体，可在膜中迅速移动。它在电子传递链中处于中心地位，可接受各种黄素酶类脱下的氢。

复合体 III 辅酶 Q: 细胞色素 C 氧化还原酶复合体，是细胞色素和铁硫蛋白的复合体，把来自辅酶 Q 的电子，依次传递给结合在线粒体内膜外表面的细胞色素 C。

细胞色素类 都以血红素为辅基，红色或褐色。将电子从辅酶 Q 传递到氧。根据吸收光谱，可分为三类：a, b, c。呼吸链中至少有 5 种：b、c₁、c、a、a₃（按电子传递顺序）。细胞色素 aa₃ 以复合物形式存在，又称细胞色素氧化酶，是最后一个载体，将电子直接传递给氧。从 a 传递到 a₃ 的是两个铜原子，有价态变化。

复合体 IV: 细胞色素 C 氧化酶复合体。将电子传递给氧。

三、抑制剂

1. 鱼藤酮、安密妥、杀粉蝶菌素: 阻断电子从 NADH 到辅酶 Q 的传递。鱼藤酮是极毒的植物物质，可作杀虫剂。

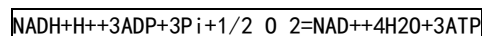
2. 抗霉素 A: 从链霉菌分离出的抗生素，抑制从细胞色素 b 到 c₁ 的传递。

3. 氰化物、叠氮化物、CO、H₂S 等，阻断由细胞色素 aa₃ 到氧的传递。

第二节 氧化磷酸化

一、定义

与生物氧化相偶联的磷酸化作用称为氧化磷酸化作用。其作用是利用生物氧化放出的能量合成 ATP:



其中 NADH 放能 52.7 千卡，ATP 吸能 21.9 千卡，占 42%。氧化磷酸化与底物水平磷酸化不同，前者 ATP 的形成与电子传递偶联，后者与磷酸基团转移偶联，即磷酸基团直接转移到 ADP 上，形成 ATP。

二、P/O 比

***指一对电子通过呼吸链传递到氧所产生的 ATP 分子数。NADH 的 P/O 比为 3，ATP 是在 3 个不连续的部位生成的：第一个部位是在 NADH 和辅酶 Q 之间（NADH 脱氢酶）；第二个在辅酶 Q 和细胞色素 C 之间（细胞色

素 C 还原酶)；第三个在细胞色素 a 和氧之间 (细胞色素 c 氧化酶)。

三、偶联的调控

(一) 呼吸控制

电子传递与 ATP 形成在正常细胞内总是相偶联的，二者缺一不可。ATP 与 ADP 浓度之比对电子传递速度和还原型辅酶的积累与氧化起着重要的调节作用。ADP 作为关键物质对氧化磷酸化的调节作用称为呼吸控制。呼吸控制值是有 ADP 时氧的利用速度与没有时的速度之比。完整线粒体呼吸控制值在 10 以上，损伤或衰老线粒体可为 1，即失去偶联，没有磷酸化。

根据线粒体用氧情况，可将呼吸功能分为 5 种状态。状态 3 和 4 的转变也使线粒体的结构发生变化。缺乏 ADP 时线粒体基质充满，称为常态；呼吸加速时，基质压缩 50%，内膜和嵴的折叠更加紧密曲折，称为紧缩态。

(二) 解偶联和抑制

根据化学因素对氧化磷酸化的影响方式，可分为三类：解偶联剂、氧化磷酸化抑制剂和离子载体抑制剂。

1. 解偶联剂：使电子传递和 ATP 形成分离，只抑制后者，不抑制前者。电子传递失去控制，产生的自由能变成热能，能量得不到储存。解偶联剂对底物水平磷酸化无影响。代表如 2, 4-二硝基苯酚 (DNP)，可将质子带入膜内，破坏 H⁺跨膜梯度的形成，又称质子载体。

2. 氧化磷酸化抑制剂：直接干扰 ATP 的形成，因偶联而抑制电子传递。如加入解偶联剂，可解除对利用氧的抑制。代表使寡霉素。

3. 离子载体抑制剂：脂溶性，可运载除质子外的一价阳离子过膜。如缬氨霉素 (K⁺)、短杆菌肽等。

四、偶联机制

目前有三种假说：化学偶联假说、结构偶联假说和化学渗透假说，都不够理想。

1. 化学偶联假说：认为偶联是通过一系列连续的化学反应，形成一个高能共价中间物。它在电子传递中形成，又裂解将其能量供给 ATP 形成。无证据支持。

2. 构象偶联假说：电子传递使线粒体内膜蛋白质组分发生构象变化而形成一种高能形式，然后将能量传递给 FoF₁ATP 酶分子，酶复原时形成 ATP。

3. 化学渗透假说：电子传递使质子从线粒体内膜基质泵到膜外液体中，形成一个跨膜 H⁺离子梯度，其渗透能促使 ATP 形成。H⁺离子再顺梯度通过 ATP 合成酶分子中的通道进入线粒体基质，放能合成 ATP。该假说得到一些事实支持，如线粒体电子传递形成的电子流能从线粒体内膜逐出 H⁺离子。

FoF₁ATP 酶即 ATP 合成酶，由 Fo 和 F₁ 两部分构成，后者是线粒体内膜表面的球状体，能合成 ATP；前者是连接 F₁ 的柄，起质子通道作用，可调节质子流，从而控制 ATP 的合成。

五、其他

电子传递还可用于产热，如褐色脂肪组织，含大量线粒体，其内膜由特殊 H⁺离子通道，可产热。质子梯度还可将钙离子从细胞质运到线粒体内部。需氧细菌和叶绿体也有类似的电子传递链。

本章名词解释

呼吸电子传递链 (respiratory electron-transport chain)：由一系列可作为电子载体的酶复合体和辅助因子构成，可将来自还原型辅酶或底物的电子传递给有氧代谢的最终电子受体分子氧

氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation)：电子从一个底物传递给分子氧的氧化与酶催化的由 ADP 和 P_i 生成 ATP 与磷酸化相偶联的过程。

化学渗透理论 (chemiosmotic theory)：一种学说，主要论点是底物氧化期间建立的质子浓度梯度提供了驱动 ADP 和 ATP 和 P_i 形成 ATP 的能量。

解偶联剂 (uncoupling agent)：一种使电子传递与 ADP 磷酸化之间的紧密偶联关系解除的化合物，如 2, 4-二硝基苯酚。

P/O 比 (P/O ratio)：在氧化磷酸化中，每 1/2O₂ 被还原成 ADP 的摩尔数。电子从 NADH 传递给 O₂ 时，P/O=3，而电子从 FADH₂ 传递给 O₂ 时，P/O=2。

高能化合物 (high energy compound)：在标准条件下水解时，自由能大幅度减少的化合物。一般是指水解

释放的能量能驱动 ADP 磷酸化合成 ATP 的化合物。

第十三章 脂类代谢

第一节 概述

一、生理功能

- (一) 储存能量，是水化糖原的6倍
- (二) 结构成分，磷脂、胆固醇等
- (三) 生物活性物质，如激素、第二信使、维生素等

二、消化吸收

(一) 消化：主要在十二指肠，胰脂肪酶有三种：甘油三酯脂肪酶，水解生成2-单脂酰甘油需胆汁和共脂肪酶激活，否则被胆汁酸盐抑制；胆固醇酯酶，生成胆固醇和脂肪酸；磷脂酶A₂，生成溶血磷脂和脂肪酸。食物中的脂肪主要是甘油三酯，与胆汁结合生成胆汁酸盐微团，其中的甘油三酯70%被胰脂肪酶水解，20%被肠脂肪酶水解成甘油和脂肪酸。微团逐渐变小，95%的胆汁酸盐被回肠重吸收。

(二) 吸收：水解产物经胆汁乳化，被动扩散进入肠粘膜细胞，在光滑内质网重新酯化，形成前乳糜微粒，进入高尔基体糖化，加磷脂和胆固醇外壳，形成乳糜微粒，经淋巴系统进入血液。甘油和小分子脂肪酸(12个碳以下)可直接进入门静脉血液。

(三) 转运：甘油三酯和胆固醇酯由脂蛋白转运。在脂蛋白中，疏水脂类构成核心，外面围绕着极性脂和载脂蛋白，以增加溶解度。载脂蛋白主要有7种，由肝脏和小肠合成，可使疏水脂类溶解，定向转运到特异组织。

1. 乳糜微粒转运外源脂肪，被脂肪酶水解后成为乳糜残留物。
2. 极低密度脂蛋白转运内源脂肪，水解生成中间密度脂蛋白，(IDL 或 LDL₁)，失去载脂蛋白后转变为低密度脂蛋白，
3. 低密度脂蛋白又称β脂蛋白，转运胆固醇到肝脏。β脂蛋白高易患动脉粥样硬化。
4. 高密度脂蛋白由肝脏和小肠合成，可激活脂肪酶，有清除血中胆固醇的作用。

LDL/HDL 称冠心病指数，正常值为 2.0+0.7

5. 自由脂肪酸与清蛋白结合，构成极高密度脂蛋白而转运。

第二节 甘油三酯的分解代谢

一、甘油三酯的水解

(一) 组织脂肪酶有三种，脂肪酶、甘油二酯脂肪酶和甘油单酯脂肪酶，逐步水解R₃、R₁、R₂，生成甘油和游离脂肪酸。

(二) 第一步是限速步骤，肾上腺素、肾上腺皮质激素、高血糖素通过cAMP和蛋白激酶激活，胰岛素和前列腺素E₁相反，有抗脂解作用。

二、甘油代谢

脂肪细胞没有甘油激酶，所以甘油被运到肝脏，由甘油激酶磷酸化为3-磷酸甘油，再由磷酸甘油脱氢酶催化为磷酸二羟丙酮，进入酵解或异生，并生成NADH。

三、脂肪酸的氧化

(一) 饱和偶数碳脂肪酸的氧化

1. 脂肪酸的活化：脂肪酸先生成脂酰辅酶A才能进行氧化，称为活化。由脂酰辅酶A合成酶(硫激酶)催化，线粒体中的酶作用于4-10个碳的脂肪酸，内质网中的酶作用于12个碳以上的长链脂肪酸。生成脂酰AMP中间物。乙酰 acetyl；脂酰 acyl
2. 转运：短链脂肪酸可直接进入线粒体，长链脂肪酸需先在肉碱脂酰转移酶I催化下与肉碱生成脂酰肉碱，再通过线粒体内膜的移位酶穿过内膜，由肉碱转移酶II催化重新生成脂酰辅酶A。最后肉碱经移位酶回到细胞质。
3. β-氧化：在线粒体基质进行，每4步一个循环，生成一个乙酰辅酶A。
1. 脱氢：在脂酰辅酶A脱氢酶作用下，α、β位生成反式双键，即Δ²反式烯脂酰辅酶A。酶有三种，底物

链长不同，都以 FAD 为辅基。生成的 FADH₂ 上的氢不能直接氧化，需经电子黄素蛋白 (ETF)、铁硫蛋白和辅酶 Q 进入呼吸链。

1. 水化：由烯脂酰辅酶 A 水化酶催化，生成 L-β-羟脂酰辅酶 A。此酶只催化 Δ² 双键，顺式双键生成 D 型产物。

1. 再脱氢：L-β-羟脂酰辅酶 A 脱氢酶催化生成 β-酮脂酰辅酶 A 和 NADH，只作用于 L 型底物。

1. 硫解：由酮脂酰硫解酶催化，放出乙酰辅酶 A，产生少 2 个碳的脂酰辅酶 A。酶有三种，底物链长不同，有反应性强的巯基。此步放能较多，不易逆转。

4. 要点：活化消耗 2 个高能键，转移需肉碱，场所是线粒体，共四步。每个循环生成一个 NADH 和一个 FADH₂，放出一个乙酰辅酶 A。软脂酸经 β-氧化和三羧酸循环，共产生 $5*7+12*8-2=129$ 个 ATP，能量利用率为 40%。

(二) 不饱和脂肪酸的氧化

1. 单不饱和脂肪酸的氧化：油酸在 9 位有顺式双键，三个循环后形成 Δ³ 顺烯脂酰辅酶 A。在 Δ³ 顺 Δ² 反烯脂酰辅酶 A 异构酶催化下继续氧化。这样一个双键少 2 个 ATP。

2. 多不饱和脂肪酸的氧化：亚油酸在 9 位和 12 位有两个顺式双键，4 个循环后生成 Δ² 顺烯脂酰辅酶 A，水化生成 D-产物，在 β-羟脂酰辅酶 A 差向酶作用下转变为 L 型，继续氧化。

(三) 奇数碳脂肪酸的氧化

奇数碳脂肪酸经 β 氧化可产生丙酰辅酶 A，某些支链氨基酸也生成丙酸。丙酸有下列两条代谢途径：

1. 丙酰辅酶 A 在丙酰辅酶 A 羧化酶催化下生成 D-甲基丙二酸单酰辅酶 A，并消耗一个 ATP。在差向酶作用下生成 L-产物，再由变位酶催化生成琥珀酰辅酶 A，进入三羧酸循环。需腺苷钴胺素作辅酶。

2. 丙酰辅酶 A 经脱氢、水化生成 β-羟基丙酰辅酶 A，水解后在 β-羟基丙酸脱氢酶催化下生成丙二酸半醛，产生一个 NADH。丙二酸半醛脱氢酶催化脱羧，生成乙酰辅酶 A，产生一个 NADPH。

(四) 脂肪酸的 α-氧化

存在于植物种子、叶子，动物脑和肝脏。以游离脂肪酸为底物，涉及分子氧或过氧化氢，对支链、奇数和过长链 (22) 脂肪酸的降解有重要作用。哺乳动物叶绿素代谢时，经过水解、氧化，生成植烷酸，其 β 位有甲基，需通过 α 氧化脱羧才能继续 β 氧化。

α 氧化有以下途径：

1. 脂肪酸在单加氧酶作用下 α 羟化，需 Fe²⁺ 和抗坏血酸，消耗一个 NADPH。经脱氢生成 α-酮脂肪酸，脱羧生成少一个碳的脂肪酸。

2. 在过氧化氢存在下，经脂肪酸过氧化物酶催化生成 D-α-氢过氧脂肪酸，脱羧生成脂肪醛，再脱氢产生脂肪酸或还原。

(五) ω-氧化

12 个碳以下的脂肪酸可通过 ω-氧化降解，末端甲基羟化，形成一级醇，再氧化成醛和羧酸。一些细菌可通过 ω-氧化将烷烃转化为脂肪酸，从两端进行 ω-氧化降解，速度快。

四、酮体代谢

乙酰辅酶 A 在肝和肾可生成乙酰乙酸、β-羟基丁酸和丙酮，称为酮体。肝通过酮体将乙酰辅酶 A 转运到外周组织中作燃料。心和肾上腺皮质主要以酮体作燃料，脑在饥饿时也主要利用酮体。平时血液中酮体较少，有大量乙酰辅酶 A 必需代谢时酮体增多，可引起代谢性酸中毒，如糖尿病。

(一) 合成

1. 两个乙酰辅酶 A 被硫解酶催化生成乙酰乙酰辅酶 A。β-氧化的最后一轮也生成乙酰乙酰辅酶 A。

2. 乙酰乙酰辅酶 A 与一分子乙酰辅酶 A 生成 β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶 A，由 HMG 辅酶 A 合成酶催化。

3. HMG 辅酶 A 裂解酶将其裂解为乙酰乙酸和乙酰辅酶 A。

4. D-β-羟丁酸脱氢酶催化，用 NADH 还原生成 β 羟丁酸，反应可逆，不催化 L-型底物。

5. 乙酰乙酸自发或由乙酰乙酸脱羧酶催化脱羧，生成丙酮。

(二) 分解

1. 羟丁酸可由羟丁酸脱氢酶氧化生成乙酰乙酸，在肌肉线粒体中被 3-酮脂酰辅酶 A 转移酶催化生成乙酰乙酰辅酶 A 和琥珀酸。也可由乙酰乙酰辅酶 A 合成酶激活，但前者活力高且分布广泛，起主要作用。乙酰乙酰辅酶 A 可加入 β -氧化。

2. 丙酮代谢较复杂，先被单加氧酶催化羟化，然后可生成丙酮酸或乳酸、甲酸、乙酸等。大部分丙酮异生成糖，是脂肪酸转化为糖的一个可能途径。

第三节 甘油三酯的合成代谢

一、软脂酸的合成

(一) 乙酰辅酶 A 的转运

合成脂肪酸的碳源来自乙酰辅酶 A，乙酰辅酶 A 是在线粒体形成的，而脂肪酸的合成场所在细胞质中，所以必需将乙酰辅酶 A 转运出来。乙酰辅酶 A 在线粒体中与草酰乙酸合成柠檬酸，通过载体转运出线粒体，在柠檬酸裂解酶催化下裂解为乙酰辅酶 A 和草酰乙酸，后者被苹果酸脱氢酶还原成苹果酸，再氧化脱羧生成丙酮酸和 NADPH，丙酮酸进入线粒体，可脱氢生成乙酰辅酶 A，也可羧化生成草酰乙酸。

(二) 丙二酸单酰辅酶 A 的生成

乙酰辅酶 A 以丙二酸单酰辅酶 A 的形式参加合成。乙酰辅酶 A 与碳酸氢根、ATP 反应，羧化生成丙二酸单酰辅酶 A，由乙酰辅酶 A 羧化酶催化。此反应是脂肪酸合成的限速步骤，被柠檬酸别构激活，受软脂酰辅酶 A 抑制。此酶有三个亚基：生物素羧化酶 (BC)、生物素羧基载体蛋白 (BCCP) 和羧基转移酶 (CT)。

(三) 脂肪酸合成酶体系

有 7 种蛋白，以脂酰基载体蛋白为中心，中间产物以共价键与其相连。载体蛋白含巯基，与辅酶 A 类似，可由辅酶 A 合成。

(四) 脂肪酸的合成

1. 起始：乙酰辅酶 A 在 ACP-酰基转移酶催化下生成乙酰 ACP，然后转移到 β -酮脂酰-ACP 合成酶的巯基上。

2. ACP 与丙二酸单酰辅酶 A 生成丙二酸单酰 ACP，由 ACP：丙二酸单酰转移酶催化。

3. 缩合： β -酮脂酰 ACP 合成酶将乙酰基转移到丙二酸单酰基的 α -碳上，生成乙酰乙酰 ACP，并放出 CO_2 。所以碳酸氢根只起催化作用，羧化时储存能量，缩合时放出，推动反应进行。

4. 还原：NADPH 在 β -酮脂酰 ACP 还原酶催化下将其还原为 D- β -羟丁酰 ACP。 β -氧化的产物是 L-型。

5. 脱水：羟脂酰 ACP 脱水酶催化生成 Δ^2 反丁烯酰 ACP，即巴豆酰 ACP。

6. 再还原：烯脂酰 ACP 还原酶用 NADPH 还原为丁酰 ACP。 β -氧化时生成 FADH₂，此时是为了加速反应。

7. 第二次循环从丁酰基转移到 β -酮脂酰 ACP 合成酶上开始。7 次循环后生成软脂酰 ACP，可被硫酯酶水解，或转移到辅酶 A 上，或直接形成磷脂酸。 β -酮脂酰 ACP 合成酶只能接受 14 碳酰基，并受软脂酰辅酶 A 反馈抑制，所以只能合成软脂酸。

(五) 软脂酸的合成与氧化的区别有 8 点：部位、酰基载体、二碳单位、辅酶、羟脂酰构型、对碳酸氢根和柠檬酸的需求、酶系、能量变化。

二、其他脂肪酸的合成

(一) 脂肪酸的延长

1. 线粒体酶系：在基质中，可催化短链延长。基本是 β -氧化的逆转，但第四个酶是烯脂酰辅酶 A 还原酶，氢供体都是 NADPH。

2. 内质网酶系：粗糙内质网可延长饱和及不饱和脂肪酸，与脂肪酸合成相似，但以辅酶 A 代替 ACP。可形成 C₂₄。

(二) 不饱和脂肪酸的形成

1. 单烯脂酸的合成：需氧生物可通过单加氧酶在软脂酸和硬脂酸的 9 位引入双键，生成棕榈油酸和油酸。消耗 NADPH。厌氧生物可通过 β -羟脂酰 ACP 脱水形成双键。

2. 多烯脂酸的合成：由软脂酸通过延长和去饱和作用形成多不饱和脂肪酸。哺乳动物由四种前体转化：棕榈油酸 (n7)、油酸 (n9)、亚油酸 (n6) 和亚麻酸 (n3)，其中亚油酸和亚麻酸不能自己合成，必需从食物摄取，称为必需脂肪酸。其他脂肪酸可由这四种前体通过延长和去饱和作用形成。

三、甘油三酯的合成：肝脏和脂肪组织

(一) 前体合成：包括L- α -磷酸甘油和脂酰辅酶A。细胞质中的磷酸二羟丙酮经 α -磷酸甘油脱氢酶催化，以NADH还原生成磷酸甘油。也可由甘油经甘油激酶磷酸化生成，但脂肪组织缺乏有活性的甘油激酶。

(二) 生成磷脂酸：磷酸甘油与脂酰辅酶A生成单脂酰甘油磷酸，即溶血磷脂酸，再与脂酰辅酶A生成磷脂酸。都由甘油磷脂酰转移酶催化。磷酸二羟丙酮也可先酯化，再还原生成溶血磷脂酸。

(三) 合成：先被磷脂酸磷酸酶水解，生成甘油二酯，再由甘油二酯转酰基酶合成甘油三酯。

四、各组织的脂肪代谢

脂肪组织脂解的限速酶是脂肪酶，生成的游离脂肪酸进入血液，可用于氧化或合成，而甘油不能用于合成。肝脏可将脂肪酸氧化或合成酮体或合成甘油三酯。

第四节 磷脂代谢

一、分解：

(一) 磷脂酶有以下4类：

1. 磷脂酶A1：水解C1
2. 磷脂酶A2：水解C2
3. 磷脂酶C：水解C3，生成1, 2-甘油二酯，与第二信使有关。
4. 磷脂酶D：生成磷脂酸和碱基
5. 磷脂酶B：同时水解C1和C2，如点青霉磷脂酶。

(二) 溶血磷脂：只有一个脂肪酸，是强去污剂，可破坏细胞膜，使红细胞破裂而发生溶血。某些蛇毒含溶血磷脂，所以有剧毒。溶血磷脂酶有L1和L2，分别水解C1和C2。

(三) 产物去向：甘油和磷酸参加糖代谢，氨基醇可用于磷脂再合成，胆碱可转甲基生成其他物质。

二、合成：

(一) 脑磷脂的合成：

1. 乙醇胺的磷酸化：乙醇胺激酶催化羟基磷酸化，生成磷酸乙醇胺。
2. 与CTP生成CDP-乙醇胺，由磷酸乙醇胺胞苷转移酶催化，放出焦磷酸。
3. 与甘油二酯生成脑磷脂，放出CMP。由磷酸乙醇胺转移酶催化。该酶位于内质网上，内质网上还有磷酸酯酶，水解分散在水中的磷脂酸，用于磷脂合成。肝脏和肠粘膜细胞的可溶性磷脂酸磷酸酶只能水解膜上的磷脂酸，合成甘油三酯。

(二) 卵磷脂合成：

1. 节约利用途径：与脑磷脂类似，利用已有的胆碱，先磷酸化，再连接CDP作载体，与甘油二酯生成卵磷脂。
2. 从头合成途径：将脑磷脂的乙醇胺甲基化，生成卵磷脂。供体是S-腺苷甲硫氨酸，由磷脂酰乙醇胺甲基转移酶催化，生成S-腺苷高半胱氨酸。共消耗3个供体。

(三) 磷脂酰肌醇的合成

1. 磷脂酸与CTP生成CDP-二脂酰甘油，放出焦磷酸。由磷脂酰胞苷酸转移酶催化。
2. CDP-二脂酰甘油：肌醇磷脂酰转移酶催化生成磷脂酰肌醇。磷脂酰肌醇激酶催化生成PIP，PIP激酶催化生成PIP₂。磷脂酶C催化PIP₂水解生成IP₃和DG，IP₃使内质网释放钙，DG增加蛋白激酶C对钙的敏感性，通过磷酸化起第二信使作用。

(四) 其他：磷脂酰丝氨酸可通过脑磷脂与丝氨酸的醇基交换生成，由磷酸吡哆醛酶催化。心磷脂的合成先生成CDP-二酰甘油，再与甘油-3-磷酸生成磷脂酰甘油磷酸，水解掉磷酸后与另一个CDP-二脂酰甘油生成心磷脂。由磷酸甘油磷脂酰转移酶催化。

第五节 鞘脂类代谢

一、鞘磷脂的合成

(一) 合成鞘氨醇：软脂酰辅酶A与丝氨酸经缩合、还原、氧化等一系列酶促反应形成。

(二) 氨基被脂酰辅酶A酰化，生成神经酰胺。由鞘氨醇酰基转移酶。

(三) 神经酰胺与 GDP-胆碱生成鞘磷脂，由神经酰胺胆碱磷酸转移酶催化。

二、鞘糖脂的合成

(一) 脑苷脂：神经酰胺与 UDP-葡萄糖生成葡萄糖脑苷脂，由葡萄糖基转移酶催化，是 β -糖苷键。也可先由糖基与鞘氨醇反应，再酯化。

(二) 脑磷脂：硫酸先与 2 分子 ATP 生成 PAPS，再转移到半乳糖脑苷脂的 3 位。由微粒体的半乳糖脑苷脂硫酸基转移酶催化。

(三) 神经节苷脂：以神经酰胺为基础合成，UDP 为糖载体，CMP 为唾液酸载体，转移酶催化。其分解在溶酶体进行，需要糖苷酶等。酶缺乏可导致脂类沉积症，神经发育迟缓，存活期短。

第六节 胆固醇代谢

一、胆固醇的合成

(一) 二羟甲基戊酸(MVA)的合成

1. 羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG CoA)的合成：可由 3 个乙酰辅酶 A 合成，也可由亮氨酸合成。

2. 二羟甲基戊酸的合成：由 HMG CoA 还原酶催化，消耗 2 分子 NADPH，不可逆。是酮体和胆固醇合成的分支点。此反应是胆固醇合成的限速步骤，酶有立体专一性，受胆固醇抑制。酶的合成和活性都受激素控制，cAMP 可促进其磷酸化，降低活性。

(二) 异戊烯醇焦磷酸酯(IPP)的合成：二羟甲基戊酸经 2 分子 ATP 活化，再脱羧。是活泼前体，可缩合形成胆固醇、脂溶性维生素、萜类等许多物质。

(三) 生成鲨烯：6 个 IPP 缩合生成鲨烯，由二甲基丙烯基转移酶催化。鲨烯是合成胆固醇的直接前体，水不溶。

(四) 生成羊毛固醇：固醇载体蛋白将鲨烯运到微粒体，环化成羊毛固醇，需分子氧和 NADPH 参加。

(五) 生成胆固醇：羊毛固醇经切除甲基、双键移位、还原等步骤生成胆固醇。需固醇载体蛋白，7-脱氢胆固醇是中间物之一。

二、胆固醇酯的合成

胆固醇酯主要存在于脂蛋白的脂类核心中。可由卵磷脂：胆固醇酰基转移酶催化，将卵磷脂 C2 的不饱和脂肪酸转移到胆固醇 3 位羟基上。此酶存在于高密度脂蛋白中，在细胞中还有脂酰辅酶 A：胆固醇脂酰转移酶，也可合成胆固醇酯。

三、胆汁酸的合成

包括游离胆酸和结合胆酸，前者有胆酸、脱氧胆酸等，后者是他们与牛磺酸或甘氨酸以酰胺键结合的产物。其结构的特点是 24 位有羧基，3、7、12 位有 α -羟基，在同侧，形成一个极性面，是很好的乳化剂。

肝脏由胆固醇合成胆酸，先由 7 α 羟化酶形成 7 α 胆固醇，是限速步骤。此酶是单加氧酶，存在于微粒体，需 NADPH 和分子氧。胆酸先形成胆酰辅酶 A，再与牛磺酸等结合。

四、类固醇激素的合成

(一) 孕酮的合成：胆固醇先在 20 位羟化，由 20 α 羟化酶催化，是限速步骤。然后在 22 位羟化，切除 6 个碳，生成孕烯醇酮和异己醛。孕烯醇酮在 3 β 脱氢酶催化下生成孕酮，是许多激素的共同前体。

(二) 肾上腺皮质有 21 羟化酶，可合成皮质醇、皮质酮和醛固酮。性腺有碳链裂解酶，可生成雄烯二酮，再经 17 β 脱氢酶生成睾酮。卵巢和胎盘还有芳香酶系，可产生苯环，生成雌酮和雌二醇。

五、维生素 D 的合成

7-脱氢胆固醇经紫外线照射可生成前维生素 D，再生成维生素 D₃。所以维生素 D 不是必须的。麦角固醇可转变为维生素 D₂。

第七节 前列腺素代谢

一、分类

(一) 天然的前列腺素有 19 种，根据五元环的结构可分为 A-I 等 9 类，根据双键数可分为 1、2、3 三类。由花生四烯酸合成的有 2 个双键，即 2 系，最常见。前列腺素的功能主要有两个，一是影响平滑肌的收缩强烈作用于肠道、血管、支气管、子宫等；二是改变腺苷酸环化酶的活性，一般是促进，但在脂肪组织是

抑制，所以有抗脂解作用。

(二) 凝血恶烷酸 A2(TXA2)：由血小板合成，有一个含氧的六元杂环，环中还有一个氧。可促进血小板凝集，与 PGI₂ 相拮抗。

(三) 白三烯(LTs)：由白细胞制造，有三个共轭双键，故名。其分子中没有环，可有多个双键。可分为 ABCDE 等类。与化学趋化性、炎症和变态反应有关。

二、合成

主要由花生四烯酸合成。钙浓度升高使磷脂酶 A₂ 活化，水解膜磷脂，放出花生四烯酸。脂肪酸环加氧酶在 9 位和 11 位引入过氧化物，再环化，生成 PGG₂，然后酶促形成其他前列腺素和 TX。脂加氧酶可由花生四烯酸合成白三烯。

三、调控

脂肪酸环加氧酶可自溶，存在时间短，不依赖反馈调节，而是由酶量调节。其活性被酚类促进，被某些药物及花生四烯酸、乙炔类似物抑制。

第八节 脂类代谢调控

一、脂解的调控

脂解是脂类分解代谢的第一步，受许多激素调控，激素敏感脂肪酶是限速酶。肾上腺素、去甲肾上腺素和胰高血糖素通过环 AMP 激活，作用快。生长激素和糖皮质激素通过蛋白合成加速反应，作用慢。甲状腺素促进脂解的原因一方面是促进肾上腺素等的分泌，另一方面可抑制 cAMP 磷酸二酯酶，延长其作用时间。甲基黄嘌呤(茶碱、咖啡碱)有类似作用，所以使人兴奋。

胰岛素、PGE、烟酸和腺苷可抑制腺苷酸环化酶，起抑制脂解作用。胰岛素还可活化磷酸二酯酶，并促进脂类合成，具体是提供原料和活化有关的酶，如促进脂肪酸和葡萄糖过膜，加速酵解和戊糖支路，激活乙酰辅酶 A 羧化酶等。

二、脂肪酸代谢调控

(一) 分解：长链脂肪酸的跨膜转运决定合成与氧化。肉碱脂酰转移酶是氧化的限速酶，受丙二酸单酰辅酶 A 抑制，饥饿时胰高血糖素使其浓度下降，肉碱浓度升高，加速氧化。能荷高时还有 NADH 抑制 3-羟脂酰辅酶 A 脱氢酶，乙酰辅酶 A 抑制硫解酶。

(二) 合成：

1. 短期调控：通过小分子效应物调节酶活性，最重要的是柠檬酸，可激活乙酰辅酶 A 羧化酶，加快限速步骤。乙酰辅酶 A 和 ATP 抑制异柠檬酸脱氢酶，使柠檬酸增多，加速合成。软脂酰辅酶 A 拮抗柠檬酸的激活作用，抑制其转运，还抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶产生 NADPH 及柠檬酸合成酶产生柠檬酸的过程。乙酰辅酶 A 羧化酶还受可逆磷酸化调节，磷酸化则失去活性，所以胰高血糖素抑制合成，而胰岛素有去磷酸化作用，促进合成。

2. 长期调控：食物可改变有关酶的含量，称为适应性调控。

三、胆固醇代谢调控

(一) 反馈调节：胆固醇抑制 HMG 辅酶 A 还原酶活性，长期禁食则增加酶量。

(二) 低密度脂蛋白的调节作用：细胞从血浆 LDL 获得胆固醇，游离胆固醇抑制 LDL 受体基因，减少受体合成，降低摄取。

本章名词解释

β-氧化：碳氧化降解生成乙酰 CoA，同时生成 NADH 和 FADH₂，因此可产生大量的 ATP。该途径因脱氢和裂解均发生在 β 位碳原子而得名。每一轮脂肪酸 β 氧化都由四步反应组成：氧化，水化，再氧化和硫解。

肉毒碱穿梭系统(carnitine shuttle system)：脂酰 CoA 通过形成脂酰肉毒碱从细胞质转运到线粒体的一个穿梭循环途径。

酮体(acetone body)：在肝脏中由乙酰 CoA 合成的燃料分子(β 羟基丁酸，乙酰乙酸和丙酮)。在饥饿期间酮体是包括脑在内的许多组织的燃料，酮体过多会导致中毒。

柠檬酸转运系统(citrate transport system)：将乙酰 CoA 从线粒体转运到细胞质的穿梭循环途径。在转

运乙酰 CoA 的同时，细胞质中 NADH 氧化成 NAD^+ ， NADP^+ 还原为 NADPH。每循环一次消耗两分子 ATP。

第十四章 蛋白质代谢

第一节 概述

一、主要途径

1. 蛋白质代谢以氨基酸为核心，细胞内外液中所有游离氨基酸称为游离氨基酸库，其含量不足氨基酸总量的1%，却可反映机体氮代谢的概况。食物中的蛋白都要降解为氨基酸才能被机体利用，体内蛋白也要先分解为氨基酸才能继续氧化分解或转化。
2. 游离氨基酸可合成自身蛋白，可氧化分解放出能量，可转化为糖类或脂类，也可合成其他生物活性物质。合成蛋白是主要用途，约占75%，而蛋白质提供的能量约占人体所需总能量的10—15%。蛋白质的代谢平衡称氮平衡，一般每天排出5克氮，相当于30克蛋白质。
3. 氨基酸通过特殊代谢可合成体内重要的含氮化合物，如神经递质、嘌呤、嘧啶、磷脂、卟啉、辅酶等。磷脂的合成需S-腺苷甲硫氨酸，氨基酸脱羧产生的胺类常有特殊作用，如5-羟色胺是神经递质，缺少则易发生抑郁、自杀；组胺与过敏反应有密切联系。

二、消化

外源蛋白有抗原性，需降解为氨基酸才能被吸收利用。只有婴儿可直接吸收乳汁中的抗体。

可分为以下两步：

1. 胃中的消化：胃分泌的盐酸可使蛋白变性，容易消化，还可激活胃蛋白酶，保持其最适pH，并能杀菌。胃蛋白酶可自催化激活，分解蛋白产生蛋白胨。胃的消化作用很重要，但不是必须的，胃全切除的人仍可消化蛋白。
2. 肠是消化的主要场所。肠分泌的碳酸氢根可中和胃酸，为胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶、羧肽酶、氨肽酶等提供合适环境。肠激酶激活胰蛋白酶，再激活其他酶，所以胰蛋白酶起核心作用，胰液中有抑制其活性的小肽，防止在细胞中或导管中过早激活。外源蛋白在肠道分解为氨基酸和小肽，经特异的氨基酸、小肽转运系统进入肠上皮细胞，小肽再被氨肽酶、羧肽酶和二肽酶彻底水解，进入血液。所以饭后门静脉中只有氨基酸。

三、内源蛋白的降解

1. 内源蛋白降解速度不同，一般代谢中关键酶半衰期短，如多胺合成的限速酶—鸟氨酸脱羧酶半衰期只有11分钟，而血浆蛋白约为10天，胶原为1000天。体重70千克的成人每天约有400克蛋白更新，进入游离氨基酸库。
2. 内源蛋白主要在溶酶体降解，少量随消化液进入消化道降解，某些细胞器也有蛋白酶活性。内源蛋白是选择性降解，半衰期与其组成和结构有关。有人认为N-末端组成对半衰期有重要影响(N-末端规则)，也有人提出半衰期短的蛋白都含有一个富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸的区域(PEST区域)。如研究清楚，就可能得到稳定的蛋白质产品。

四、氨基酸的吸收

食用蛋白质后15分钟就有氨基酸进入血液，30到50分钟达到最大。氨基酸的吸收与葡萄糖类似，有以下方式：

1. 需要载体的主动转运，需要钠，消耗离子梯度的势能。已发现6种载体，运载不同侧链种类的氨基酸。
2. 基团转运，需要谷胱甘肽，每转运一个氨基酸消耗3个ATP，而用载体转运只需三分之一。此途径为备用的旁路，一般无用。

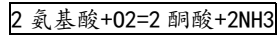
第二节 脱氨和脱羧



氨基酸失去氨基称为脱氨，是机体氨基酸分解代谢的第一步。绝大多数氨基酸先脱氨生成 α -酮酸，再氧化或转化为其他物质。有氧化脱氨和非氧化脱氨两类，前者普遍存在，后者存在于某些微生物。

一、氧化脱氨

(一) 过程：氨基酸在氨基酸氧化酶催化下脱氨生成亚氨基酸，再水解生成酮酸和氨。脱下的氢由黄素蛋白传递给氧，生成过氧化氢，再分解为水和氧。总反应如下：



过氧化氢也可氧化酮酸生成脂肪酸和二氧化碳。

(二) 有关酶

1. L-氨基酸氧化酶：可催化多数氨基酸，但甘氨酸、侧链含羟基、羧基、氨基的氨基酸无效，需专门的酶。以 FAD 或 FMN 为辅基，人的酶以 FMN 为辅基。
2. D-氨基酸氧化酶：存在于肝、肾，以 FAD 为辅基。
3. 氧化专一氨基酸的酶：如甘氨酸氧化酶、D-天冬氨酸氧化酶、L-谷氨酸脱氢酶等。后者重要，分布广泛，活力高，受别构调节，能量不足时激活，加快氧化。以 NAD 或 NADP 为辅酶，不需氧，通过呼吸链再生。在体外可用于合成味精。

二、非氧化脱氨

1. 还原脱氨：严格无氧时氨化酶催化生成羧酸和氨。
2. 水解脱氨：水解酶催化，生成 α -羟酸和氨。
3. 脱水脱氨：丝氨酸和苏氨酸在脱水酶催化下生成烯，重排成亚氨基酸，自发水解生成酮酸和氨。脱水酶以磷酸吡哆醛为辅基。
4. 脱巯基脱氨：半胱氨酸在脱巯基酶催化下脱去硫化氢，重排、水解，生成丙酮酸和氨。
5. 氧化-还原脱氨：两个氨基酸一个氧化，一个还原，脱去两个氨，生成酮酸和脂肪酸。

三、脱酰胺作用

谷氨酰胺酶和天冬酰胺酶可催化脱酰胺，生成相应的氨基酸。此酶分布广泛，专一性强。

四、转氨基作用

1. 定义：指 α -氨基酸和酮酸之间氨基的转移作用。氨基酸的 α -氨基转移到酮酸的酮基上，生成酮酸，原来的酮酸形成相应的氨基酸。转氨作用普遍存在，除甘氨酸、赖氨酸、苏氨酸和脯氨酸外都参与转氨，对其分解及合成有重要作用。
2. 转氨酶：种类很多，多需要谷氨酸，对另一个氨基酸要求不严，以活力最大的命名。其反应是可逆的，由浓度控制。都含磷酸吡哆醛，乒乓机制。吡哆醛还参与脱羧、脱水、脱硫化氢及消旋等反应。

五、联合脱氨

指脱氨与转氨联合，是氨基酸降解的主要方式，有两种方式：

1. 氨基酸先转氨生成谷氨酸，再由谷氨酸脱氢酶脱去氨基。普遍存在。
2. 腺苷酸循环：氨基转给谷氨酸，再生成天冬氨酸，与次黄嘌呤核苷一磷酸生成腺苷酸代琥珀酸，再裂解成腺苷酸和延胡索酸。腺苷酸水解成次黄嘌呤核苷酸，放出氨；延胡索酸水化、氧化再生草酰乙酸。此途径主要存在于肌肉和脑，其腺苷酸脱氨酶活性较高。肝脏谷氨酸脱氢酶活力高，但 90% 转化为天冬氨酸。

六、脱羧

少数氨基酸先脱羧生成一级胺。此反应由脱羧酶催化，含磷酸吡哆醛，专一性强，每种酶只催化一种 L-氨基酸。此酶在各种组织中普遍存在，生成的胺有重要生理作用，如脑中谷氨酸脱羧生成的 γ -氨基丁酸是神经递质。

第三节 氮的排泄

氮对机体有毒，特别是对脑。血液中 1% 的氮即可使神经中毒。水生动物可直接排氨，陆生动物排溶解度较小的尿素，卵生动物排不溶的尿酸。

一、氮的转运

(一) 谷氨酰胺合成酶将氨与谷氨酸合成谷氨酰胺，消耗一个 ATP。谷氨酰胺中性无毒，容易通过细胞膜，进入血液运到肝脏后被谷氨酰胺酶分解，放出氨。

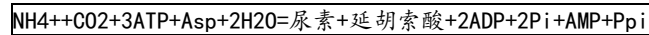
(二) 肌肉通过葡萄糖-丙氨酸循环转运氨。氨经谷氨酸转给丙氨酸，运到肝后再转氨生成谷氨酸。丙酮酸异生为葡萄糖返回肌肉。这样肌肉活动产生的丙酮酸和氨都得到处理，一举两得。

二、尿素的生成

1. 在线粒体中氨甲酰磷酸合成酶 I 将氨和 CO_2 合成氨甲酰磷酸，消耗 2 个 ATP。N-乙酰谷氨酸是此酶的正

调节物。酶 II 在细胞质，与核苷酸的合成有关。

2. 氨甲酰磷酸与鸟氨酸形成瓜氨酸和磷酸，由鸟氨酸转氨甲酰酶催化，需镁离子。
3. 瓜氨酸出线粒体，进入细胞质，与天冬氨酸生成精氨酸琥珀酸。精氨酸琥珀酸合成酶需镁离子，消耗 1 个 ATP 的两个高能键。
4. 精氨酸琥珀酸裂解酶催化其裂解，生成精氨酸和延胡索酸。
5. 精氨酸酶催化水解生成鸟氨酸和尿素。
6. 总反应为：



共除去 2 分子氨和 1 分子 CO_2 ，消耗 4 个高能键。前两步在线粒体中进行，可避免氨进入血液引起神经中毒。此途径称为尿素循环或鸟氨酸循环，缺乏有关酶会中毒死亡。

三、其他途径

爬虫和鸟排泄不溶的尿酸，可保持水，但耗能高。具体见核酸代谢。此外，蜘蛛排鸟嘌呤，某些鱼排氧化三甲胺，高等植物合成谷氨酰胺和天冬酰胺，储存体内。

第四节 碳架氧化

20 种氨基酸分别以 5 种物质进入三羧酸循环：丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甘氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、赖氨酸和色氨酸生成乙酰辅酶 A，精氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸和谷氨酸生成 α -酮戊二酸，甲硫氨酸、异亮氨酸、缬氨酸生成琥珀酰辅酶 A；苯丙氨酸和酪氨酸还生成延胡索酸；天冬氨酸和天冬酰胺生成草酰乙酸。分解主要在肝和肾进行，某些中间物可转化为糖、酮体及生物活性物质，见下节。氨基酸脱羧形成胺后不能进入三羧酸循环。

一、乙酰辅酶 A 途径

(一) 由丙酮酸生成乙酰辅酶 A

1. 丙氨酸：由谷丙转氨酶转氨生成丙酮酸
2. 丝氨酸：脱水脱氨生成丙酮酸，由丝氨酸脱水酶催化，含磷酸吡哆醛。
3. 甘氨酸：可接受羟甲基，转变成丝氨酸。由丝氨酸转羟甲基酶催化，以磷酸吡哆醛为辅基，甲烯基四氢叶酸为供体，需锰。此途径主要作为丝氨酸的合成途径，甘氨酸的分解主要是作为一碳单位供体，由甘氨酸裂解酶裂解生成甲烯基四氢叶酸和二氧化碳及氨，次要途径是氧化脱氨生成乙醛酸，再氧化成甲酸或草酸。甘氨酸与谷胱甘肽、肌酸、胆碱、嘌呤、卟啉的合成都有关系。
4. 苏氨酸：由苏氨酸醛缩酶裂解成甘氨酸和乙醛，乙醛可氧化成乙酸再生成乙酰辅酶 A。也可脱水生成 α -酮丁酸，或脱去脱羧形成氨基丙酮。
5. 半胱氨酸：可转氨生成 b-巯基丙酮酸，再由转硫酶脱去硫化氢生成丙酮酸。也可先氧化成半胱氨酸亚磺酸，再转氨、脱去亚磺酸形成丙酮酸。产生的硫化氢要氧化成亚硫酸，再氧化成硫酸，由尿排出。

(二) 由乙酰乙酰辅酶 A 生成乙酰辅酶 A

1. 苯丙氨酸：由苯丙氨酸-4-单加氧酶催化生成酪氨酸，消耗一个 NADPH。
2. 酪氨酸：先转氨生成 4-羟苯丙酮酸，再氧化、脱羧、开环，裂解成延胡索酸和乙酰乙酸。延胡索酸进入三羧酸循环，乙酰乙酸由琥珀酰辅酶 A 活化生成乙酰乙酰辅酶 A，硫解形成两个乙酰辅酶 A。
3. 亮氨酸：先转氨、脱羧生成异戊酰辅酶 A，再脱氢、末端羧化、加水生成羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA)，裂解成乙酰乙酸和乙酰辅酶 A。
4. 赖氨酸：先由两条途径生成 L- α -氨基己二酸半醛，其一是与 α -酮戊二酸缩合成酵母氨酸，再放出谷氨酸；其二是先脱去 α 氨基再环化、开环，将氨基转移到 α 位。生成半醛后氧化成酸，转氨生成 α -酮己二酸，脱羧生成戊二酰辅酶 A，脱氢、脱羧形成巴豆酰辅酶 A，最后水化、脱氢成乙酰乙酰辅酶 A。
5. 色氨酸：较复杂，先氧化，依次脱去甲醛、丙氨酸，最后形成 α -酮己二酸，生成乙酰乙酰辅酶 A。其 11 个碳原子共生成一个乙酰乙酰辅酶 A，一个，4 个二氧化碳和一个甲酸。

二、 α -酮戊二酸途径

由精氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸和谷氨酸 5 种。

1. 精氨酸：由精氨酸酶水解成鸟氨酸和尿素，再转氨生成谷氨酸 α 半醛，由脱氢酶氧化成谷氨酸，转氨或脱氨形成。 α -酮戊二酸。
2. 组氨酸：组氨酸分解酶脱去氨基形成尿刊酸，再水合、开环生成 N-甲亚氨基谷氨酸，谷氨酸转甲亚氨酶催化转给四氢叶酸，形成谷氨酸。
3. 谷氨酰胺：可由谷氨酰胺酶水解；可将酰胺转给 α -酮戊二酸，生成两个谷氨酸；也可转到 α -酮戊二酸的 γ -羧基上，形成的 γ -酮谷氨酰胺可水解生成 α -酮戊二酸。
4. 脯氨酸：先由脯氨酸氧化酶形成双键，再加水开环形成谷氨酸 α 半醛，用 NAD 氧化成谷氨酸。

三、琥珀酰辅酶 A 途径

有甲硫氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。

1. 甲硫氨酸：与 ATP 生成 S-腺苷甲硫氨酸，转甲基后水解，生成高半胱氨酸，在胱硫醚- β -合成酶催化下与丝氨酸合成胱硫醚，胱硫醚- γ -分解酶催化脱去半胱氨酸和氨基，生成 α -酮丁酸，脱羧成丙酰辅酶 A，丙酰辅酶 A 羧化酶催化生成 D-甲基丙二酰辅酶 A，消旋酶生成 L-型，变位生成琥珀酰辅酶 A。
2. 异亮氨酸：转氨，脱羧生成 α -甲基丁酰辅酶 A，经 β -氧化生成乙酰辅酶 A 和丙酰辅酶 A，最后生成琥珀酰辅酶 A。
3. 缬氨酸：转氨，脱羧形成异丁酰辅酶 A，脱氢、水化后再水解，生成 β -羟异丁酸，脱氢生成甲基丙二酰半醛，氧化为甲基丙二酰辅酶 A，再变位生成琥珀酰辅酶 A。

四、延胡索酸途径

苯丙氨酸和酪氨酸的部分碳链形成延胡索酸，另一部分为乙酰乙酸。

五、草酰乙酸途径

天冬酰胺酶催化生成天冬氨酸，再转氨生成草酰乙酸，进入三羧酸循环。天冬酰胺酶可控制白血病。

六、生糖氨基酸和生酮氨基酸

生成乙酰乙酰辅酶 A 的苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、赖氨酸和色氨酸称为生酮氨基酸；其他氨基酸称为生糖氨基酸。苯丙氨酸和酪氨酸既生糖又生酮。因为丙酮酸可生成乙酰辅酶 A，再生酮，所以二者的界限并不是非常严格的。

第五节 氨基酸衍生物

一、一碳单位

(一) 定义：含一个碳原子的基团称为一碳单位，甲烷和二氧化碳例外。主要有亚氨基甲基、甲酰基、羟甲基、亚甲基（甲叉基、甲烯基）次甲基（甲川基、甲炔基）和甲基。

一碳单位是甲基供体，与肾上腺素、肌酸、胆碱、嘌呤、嘧啶等的合成有关。其载体是四氢叶酸，连接在 5 位和 10 位氮上。

(二) 来源

1. 甘氨酸裂解酶裂解甘氨酸，生成甲基四氢叶酸和二氧化碳及氨。甘氨酸脱氨生成的乙醛酸可产生次甲基四氢叶酸，乙醛酸氧化生成的甲酸可生成甲酰基四氢叶酸。
2. 苏氨酸可分解产生甘氨酸，形成一碳单位。
3. 丝氨酸的 β -碳可转移到四氢叶酸上，生成亚甲基四氢叶酸和甘氨酸。
4. 组氨酸分解时产生亚氨基酰谷氨酸，生成亚氨基酰四氢叶酸。脱氨后产生次甲基四氢叶酸。
5. 甲硫氨酸生成的 S-腺苷甲硫氨酸可提供甲基，产生的高半胱氨酸可从四氢叶酸接受甲基形成甲硫氨酸。可供 50 种受体。

二、生物活性物质

1. 酪氨酸与黑色素：酪氨酸酶先催化羟化，形成二羟苯丙氨酸，即多巴，再将多巴氧化成多巴醌，多巴醌可自发聚合形成黑色素。缺乏酪氨酸酶引起白化病。
2. 儿茶酚胺类激素：酪氨酸由酪氨酸羟化酶催化生成多巴，脱羧形成多巴胺， β -羟化形成去甲肾上腺素，再从 S-腺苷甲硫氨酸接受甲基形成肾上腺素。此三种激素称为儿茶酚胺类激素，对心血管和神经系统有重要作用。

3. 色氨酸羟化、脱羧形成 5-羟色胺，是神经递质，与神经兴奋、小动脉和支气管平滑肌收缩、胃肠道肽类激素的释放有关。色氨酸脱氨脱羧可形成吲哚乙酸，是植物生长激素。色氨酸分解的中间物可转变为尼克酸，但合成率很低。
4. 肌酸合成：先由精氨酸和甘氨酸合成胍基乙酸，再由 S-腺苷甲硫氨酸转甲基，生成肌酸。可磷酸化，作为储备能源，称为磷酸原。
5. 组氨酸脱羧形成组胺，可使平滑肌舒张、微血管扩张、胃酸分泌，引起支气管哮喘、丘疹等过敏反应。临床用抗组胺药物治疗过敏。组胺还是感觉神经递质。
6. 多胺合成：是碱性小分子，含多个氨基的长链脂肪族化合物，如精胺、亚精胺、尸胺、腐胺等。鸟氨酸脱羧形成腐胺，再与 S-腺苷甲硫氨酸生成亚精胺，再反应则生成精胺。精胺有退热降压作用。多胺常与核酸并存，可能在转录和细胞分裂的调节中起作用。
7. 谷氨酸脱羧生成 γ -氨基丁酸，是有抑制作用的神经递质，在生物体中广泛存在。
8. 半胱氨酸氧化成磺基丙氨酸，脱羧形成牛磺酸。可形成牛磺胆酸，参与脂类吸收。

三、氨基酸代谢缺陷症

缺乏代谢中的某种酶，可引起代谢缺陷症，多为先天遗传，已发现 30 多种。如缺乏苯丙氨酸-4-单加氧酶引起的苯丙酮尿症，苯丙氨酸转氨生成苯丙酮，聚集在血液中，由尿排出。在儿童时期限制摄入苯丙氨酸可防止智力迟钝。缺乏尿黑酸氧化酶则酪氨酸生成尿黑酸，氧化成黑色物质，称为尿黑酸症。缺乏 α -酮戊二酸脱氢酶引起支链氨基酸代谢障碍，血和尿中支链氨基酸及其酮酸增多，称为枫糖尿症。

第六节 氨基酸的合成代谢



一、概述

20 种基本氨基酸的生物合成途径已基本阐明，其中人类不能合成的 10 种氨基酸，即苯丙氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、色氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸称为必须氨基酸。

氨基酸的合成途径主要有以下 5 类：

1. 谷氨酸类型，由 α -酮戊二酸衍生而来，有谷氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸和精氨酸，蕈类和眼虫还可合成赖氨酸。
2. 天冬氨酸类型，由草酰乙酸合成，包括天冬氨酸、天冬酰胺、甲硫氨酸、苏氨酸和异亮氨酸，细菌和植物还合成赖氨酸。
3. 丙酮酸衍生类型，包括丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸，为异亮氨酸和赖氨酸提供部分碳原子。
4. 丝氨酸类型，由 3-磷酸甘油酸合成，包括丝氨酸、甘氨酸和半胱氨酸。
5. 其他，包括苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸和组氨酸。

二、脂肪族氨基酸的合成

(一) 谷氨酸类型

1. 谷氨酸：由 α -酮戊二酸与氨经谷氨酰胺合成酶催化合成，消耗 NADPH，而脱氨时则生成 NADH。
2. 谷氨酰胺：谷氨酰胺合成酶可催化谷氨酸与氨形成谷氨酰胺，消耗一个 ATP，是氨合成含氮有机物的主要方式。此酶受 8 种含氮物质反馈抑制，如丙氨酸、甘氨酸等，因为其氨基来自谷氨酰胺。

谷氨酰胺可在谷氨酸合成酶催化下与 α -酮戊二酸形成 2 个谷氨酸，这也是合成谷氨酸的途径，比较耗费能量，但谷氨酰胺合成酶 K_m 小，可在较低的氨浓度下反应，所以常用。

3. 脯氨酸：谷氨酸先还原成谷氨酸 γ -半醛，自发环化，再还原生成脯氨酸。可看作分解的逆转，但酶不同，如生成半醛时需 ATP 活化。
4. 精氨酸：谷氨酸先 N-乙酰化，在还原成半醛，以防止环化。半醛转氨后将乙酰基转给另一个谷氨酸，生成鸟氨酸，然后与尿素循环相同，生成精氨酸。
5. 赖氨酸：蕈类和眼虫以 α -酮戊二酸合成赖氨酸，先与乙酰辅酶 A 缩合成高柠檬酸，异构、脱氢、脱羧生成 α -酮己二酸，转氨，末端羧基还原成半醛，经酵母氨酸转氨生成赖氨酸。

(二) 天冬氨酸类型

1. 天冬氨酸：由谷草转氨酶催化合成。

2. 天冬酰胺：由天冬酰胺合成酶催化，谷氨酰胺提供氨基，消耗一个 ATP 的两个高能键。细菌可利用游离氨。也消耗两个。

3. 赖氨酸：细菌和植物先将天冬氨酸还原成半醛，再与丙酮酸缩合成环，还原后开环并 N-琥珀酰化，末端羧基转氨后脱去琥珀酸，异构，脱羧，形成赖氨酸。

4. 甲硫氨酸：先合成半醛，还原成高丝氨酸，再将羟基酰化。然后可由两个途径生成高半胱氨酸，一是在硫解酶催化下与硫化氢生成高半胱氨酸，二是与半胱氨酸合成胱硫醚，再裂解放出高半胱氨酸和丙酮酸。最后由 5 甲基四氢叶酸提供甲基，生成甲硫氨酸。胱硫醚途径与分解时不同，合成时有琥珀酰基，分解时放出丙酮酸。

5. 苏氨酸：天冬氨酸依次还原成半醛和高丝氨酸，被 ATP 磷酸化后由苏氨酸合成酶水解生成苏氨酸。

6. 异亮氨酸：有 4 个碳来自天冬氨酸，2 个来自丙酮酸，一般列入天冬氨酸类型，但其合成与缬氨酸类似，见下。

(三) 丙酮酸衍生物类型

1. 丙氨酸：由谷丙转氨酶合成，反应可逆，无反馈抑制。

2. 缬氨酸：丙酮酸脱羧、氧化成乙酰 TPP，与另一个丙酮酸缩合，形成 α -乙酰乳酸，然后甲基移位，脱水形成 α -酮异戊酸，转氨生成缬氨酸。

3. 异亮氨酸：苏氨酸脱水脱氨生成 α -酮丁酸，然后与缬氨酸相同，与活性乙醛缩合，移位、脱水、转氨，生成异亮氨酸。

4. 亮氨酸：开始与缬氨酸相同，形成 α -酮异戊酸后与乙酰辅酶 A 合成 α -异丙基苹果酸，异构、脱氢、脱羧，形成 α -酮异己酸，转氨生成亮氨酸。

(四) 丝氨酸类型

1. 丝氨酸：3-磷酸甘油酸脱氢生成 3-磷酸羟基丙酮酸，转氨生成 3-磷酸丝氨酸，水解形成丝氨酸。

2. 甘氨酸：丝氨酸经丝氨酸转羟甲基酶催化，形成甲叉 FH₄ 和甘氨酸。

3. 半胱氨酸：某些植物和微生物由 O-乙酰丝氨酸和 H₂S 反应生成，其 H₂S 由硫酸还原而来。动物则由高半胱氨酸与丝氨酸合成胱硫醚，再分解成半胱氨酸和 α -酮丁酸，与甲硫氨酸的分解相同。

三、芳香族氨基酸的合成

(一) 形成分枝酸：芳香族氨基酸由植物和微生物合成，分枝酸是其共同前体。赤藓糖-4-磷酸与磷酸烯醇式丙酮酸缩合，生成莽草酸后与另一个 PEP 形成分枝酸，称为莽草酸途径。

(二) 苯丙氨酸：分枝酸变位生成预苯酸，脱水脱羧形成苯丙酮酸，再转氨生成苯丙氨酸。

(三) 酪氨酸：分枝酸变位，氧化脱羧形成对羟苯丙酮酸，转氨生成酪氨酸。也可由苯丙氨酸羟化形成。苯丙氨酸和酪氨酸的合成称为预苯酸支路。

(四) 色氨酸：分枝酸接受谷氨酰胺的氨基，生成邻氨基苯甲酸，再与磷酸核糖焦磷酸 (PRPP) 缩合，核糖的 C1 与氨基相连，由焦磷酸水解驱动。然后核糖部分重排，脱水脱羧，生成吲哚-3-甘油磷酸，甘油被丝氨酸取代即生成色氨酸，由色氨酸合成酶催化。色氨酸的 C1、C6 来自 PEP，2、3、4、5 位来自赤藓糖，7、8 位来自核糖，氮来自谷氨酰胺，吲哚以外来自丝氨酸。

四、组氨酸合成

首先 PRPP 的 C1 与 ATP 的 N1 相连，脱去焦磷酸后开环，分解，放出 5-氨基咪唑-4-氨甲酰核苷酸，用于合成嘌呤。留下的咪唑甘油磷酸经氧化、转氨、脱磷酸形成组氨醇，氧化生成组氨酸。

五、氨基酸合成的调节

(一) 产物的反馈调节

1. 简单反馈抑制：如由苏氨酸合成异亮氨酸，异亮氨酸抑制苏氨酸脱氨酶。

2. 协同抑制：如谷氨酰胺合成酶受 8 种物质抑制。

3. 多重抑制：催化 PEP 与赤藓糖-4-磷酸缩合的醛缩酶由三种同工酶，分别受三种产物的抑制。

4. 连续反馈抑制：产物抑制某中间过程，使其底物积累，抑制前面的反应。如半胱氨酸和甲硫氨酸等合成。

5. 其他：甘氨酸的合成受一碳单位和 FH₄ 的调节，丙氨酸、谷氨酸和天冬氨酸不受反馈抑制，与其酮酸保

持可逆平衡。

(二) 酶量调节：一些酶的合成受产物阻遏，如大肠杆菌的甲硫氨酸合成中的某些酶。阻遏调节速度较慢。

第七节 氨基酸衍生物的合成



一、谷胱甘肽

(一) 功能：作为还原剂，保护红细胞等不被氧化损伤。一般还原型与氧化型的比值为 500。谷胱甘肽与过氧化物反应可解毒。谷胱甘肽还参与氨基酸的转运。

(二) 合成：谷氨酸的 γ -羧基与半胱氨酸生成肽键，再与甘氨酸反应生成谷胱甘肽。共消耗 2 个 ATP。

二、肌酸

需甘氨酸、精氨酸和甲硫氨酸，精氨酸提供胍基，甲硫氨酸提供甲基。

三、卟啉

(一) 在线粒体中，甘氨酸与琥珀酰辅酶 A 缩合，生成 5-氨基乙酰丙氨酸 (ALA)，ALA 合成酶含磷酸吡哆醛，是限速酶，受血红素抑制。

(二) ALA 从线粒体进入细胞质，2 个缩合成一分子胆色素原，由 ALA 脱水酶催化。4 分子胆色素原首尾相连，形成线性四吡咯，再环化，改变侧链和饱和度，生成原卟啉 IX，与 Fe^{2+} 螯合，生成血红素。如缺乏某些酶，可引起中间物积累，称为卟啉症。

(三) 分解：单加氧酶使血红素断裂，形成线性的胆绿素，放出 CO。胆绿素还原生成胆红素，是青肿伤痕变色的原因。胆红素在肝脏与 2 个葡萄糖醛酸结合，增加溶解度，从胆汁进入肠道。血红素中的铁可再循环。

本章名词解释

生物固氮作用 (biological nitrogen fixation): 大气中的氮被还原为氨的过程。生物固氮只发生在少数的细菌和藻类中。

尿素循环 (urea cycle): 是一个由 4 步酶促反应组成的，可以将来自氨和天冬氨酸的氮转化为尿素的循环。循环是发生在脊椎动物的肝脏中的一个代谢循环。

脱氨 (deamination): 在酶的催化下从生物分子 (氨基酸或核苷酸) 中除去氨基的过程。

氧化脱氨 (oxidative deamination): α -氨基酸在酶的催化下脱氨生成相应的 α -酮酸的过程。氧化脱氨实际上包括氧化和脱氨两个步骤。(脱氨和水解)

转氨 (transamination): 一个 α -氨基酸的 α -氨基借助转氨酶的催化作用转移到一个 α -酮酸的过程。

乒乓反应 (ping-pong reaction): 在该反应中，酶结合一个底物并释放一个产物，留下一个取代酶，然后该取代酶再结合第二个底物和释放出第二个产物，最后酶恢复到它的起始状态。

生糖氨基酸 (gluconogenic amino acid): 降解可生成能作为糖异生前体的分子，例如丙酮酸或柠檬酸循环中间代谢物的氨基酸。

生酮氨基酸 (acetonegenic amino acid): 降解可生成乙酰 CoA 或酮体的氨基酸。

苯酮尿症 (phenylketonuria): 是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏引起苯丙氨酸堆积的代谢遗传病。缺乏丙酮酸羟化酶，苯丙氨酸只能靠转氨生成苯丙酮酸，病人尿中排出大量苯丙酮酸。苯丙酮酸堆积对神经有毒害，使智力发育出现障碍。

尿黑酸症 (alcaptonuria): 是酪氨酸代谢中缺乏尿黑酸酶引起的代谢遗传病。这种病人的尿中含有尿黑酸，在碱性条件下暴露于氧气中，氧化并聚合为类似于黑色素的物质，从而使尿成黑色。

第十五章 核苷酸的降解和核苷酸代谢

第一节 分解代谢

一、核酸的降解



核酸由磷酸二酯酶水解，有核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶、内切酶和外切酶之分。蛇毒磷酸二酯酶和牛脾磷酸二酯酶都是外切酶，既可水解 DNA，又可水解 RNA，但蛇毒磷酸二酯酶从 3' 端水解，生成 5' -核苷酸；牛脾磷酸二酯酶从 5' 端水解，生成 3' -核苷酸。细胞内还有限制性内切酶，可水解外源 DNA。

二、核苷酸的降解

核苷酸由磷酸单酯酶水解成核苷和磷酸，特异性强的酶只水解 5' -核苷酸，称为 5' -核苷酸酶，或相反。核苷磷酸化酶将核苷分解为碱基和戊糖-1-磷酸，核苷水解酶生成碱基和戊糖。核糖-1-磷酸可被磷酸核糖变位酶催化为核糖-5-磷酸，进入戊糖支路或合成 PRPP。

三、嘌呤的分解

(一) 水解脱氨：腺嘌呤生成次黄嘌呤，鸟嘌呤生成黄嘌呤。也可在核苷或核苷酸水平上脱氨。

(二) 氧化：次黄嘌呤生成黄嘌呤，再氧化生成尿酸。都由黄嘌呤氧化酶催化，生成过氧化氢。别嘌呤醇是自杀底物，其氧化产物与酶活性中心的 Mo⁴⁺ 紧密结合，有强烈抑制作用。可防止尿酸钠沉积，用于治疗痛风。

(三) 鸟类可将其他含氮物质转化为尿酸，而某些生物可将尿酸继续氧化分解为氨和 CO₂。

四、嘧啶的分解

胞嘧啶先脱氨生成尿嘧啶，再还原成二氢尿嘧啶，然后开环，水解生成 β-丙氨酸，可转氨参加有机酸代谢。胸腺嘧啶与尿嘧啶相似，还原、开环、水解生成 β-氨基异丁酸，可直接从尿排出，也可转氨生成甲基丙二酸半醛，最后生成琥珀酰辅酶 A，进入三羧酸循环。

第二节 合成代谢

一、嘌呤核糖核苷酸的合成

(一) 从头合成途径

1. 嘌呤环的元素来源

2. IMP 的合成：其磷酸核糖部分由 PRPP 提供，由 5-磷酸核糖与 ATP 在磷酸核糖焦磷酸激酶催化下生成。IMP 的合成有 10 步，分两个阶段，先生成咪唑环，再生成次黄嘌呤。首先由谷氨酰胺的氨基取代焦磷酸，再连接甘氨酸、甲川基，甘氨酸的羧基生成氨基后环化，生成 5-氨基咪唑核苷酸。然后羧化，得到天冬氨酸的氨基，甲酰化，最后脱水闭环，生成 IMP。

3. AMP 的合成：IMP 与天冬氨酸生成腺苷酸琥珀酸，由腺苷酸琥珀酸合成酶催化，GTP 提供能量。腺苷酸琥珀酸裂解酶催化分解生成 AMP 和延胡索酸。

4. GMP 的合成：IMP 先由次黄嘌呤核苷酸脱氢酶氧化生成黄嘌呤，再由谷氨酰胺提供氨基，生成 GMP。

(二) 补救途径：

1. 碱基与核糖-1-磷酸在特异的核苷磷酸化酶催化下生成核苷，再由其核苷磷酸激酶生成核苷酸。只有腺苷激酶。

2. 嘌呤与 PRPP 在磷酸核糖转移酶催化下生成核苷酸。有腺嘌呤磷酸核糖转移酶和次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶。

(三) 调控

从头合成途径受 AMP 和 GMP 的反馈抑制，第一步转酰胺酶受二者抑制，分枝后的第一步只受自身抑制。从头合成与补救途径之间有平衡。先天缺乏次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶称为莱-纳-二氏综合症，X 染色体隐性遗传，患者尿酸和 PRPP 水平高，从头合成加速，导致痛风和自残。正常大脑中次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶活力高，而从头合成酶活力低，对补救途径依赖较大。别嘌呤醇可降低尿酸浓度，但不能降低 PRPP 浓度，不能防止自残。

二、嘧啶核糖核苷酸的合成

(一) 尿嘧啶核苷酸的合成：谷氨酰胺与碳酸氢根在氨甲酰磷酸合成酶催化下生成氨甲酰磷酸，消耗 2 个 ATP。氨甲酰磷酸与天冬氨酸生成氨甲酰天冬氨酸，闭环氧化生成乳清酸，再与 PRPP 生成乳清苷酸，脱羧生成 UMP。

(二) CMP 的合成：UMP 先与 2 分子 ATP 反应生成 UTP，在 CTP 合成酶催化下与谷氨酰胺、ATP 生成 CTP。

(三) 补救途径：尿嘧啶可与 PRPP 生成 UMP，也可与 1-磷酸核糖生成尿苷，再被尿苷激酶催化生成 UMP。胞嘧啶不能与 PRPP 反应，但胞苷可被尿苷激酶催化生成 CMP。

(四) 调控：氨甲酰磷酸合成酶受 UMP 反馈抑制，天冬氨酸转氨甲酰酶和 CTP 合成酶受 CTP 反馈抑制。

三、脱氧核糖核苷酸的合成

(一) 核糖核苷酸的还原：由核糖核苷酸还原酶体系催化，包括 4 种蛋白，可将 NDP 还原为 dNDP，需镁和 ATP。各种核苷一磷酸酸可被特异的核苷一磷酸激酶催化生成核苷二磷酸，核苷二磷酸激酶特异性很低，可催化核苷二磷酸和核苷三磷酸的相互转变。

(二) 碱基和脱氧核糖-1-磷酸可由磷酸化酶合成脱氧核糖核苷，再由脱氧核糖核苷激酶生成脱氧核糖核苷酸。

胸腺嘧啶核苷酸的生成：dUMP 被甲叉四氢叶酸甲基化，生成 dTMP，由胸腺嘧啶核苷酸合成酶催化。转甲基后生成二氢叶酸，由二氢叶酸还原酶再生。叶酸类似物如氨基蝶呤、氨甲蝶呤等，能与二氢叶酸还原酶不可逆结合，抑制一碳单位的转移反应，可作抗肿瘤药物。dUMP 可由 UDP 还原、脱磷酸生成，也可由 dCMP 脱氨生成。

第三节 辅酶核苷酸的合成

一、NAD 的合成

烟酸先与磷酸核糖焦磷酸生成烟酸单核苷酸，再与 ATP 缩合生成烟酸腺嘌呤二核苷酸，最后由谷氨酰胺酰化生成 NAD。NAD 激酶催化生成 NADP。

二、FAD 的合成

黄素先与 ATP 生成黄素单核苷酸，再与 ATP 生成 FAD。

三、辅酶 A 的合成

泛酸先与 ATP 生成 4-磷酸泛酸，再与半胱氨酸缩合并脱羧生成 4-磷酸泛酰巯基乙胺，与 ATP 缩合成脱磷酸辅酶 A，最后被 ATP 磷酸化成辅酶 A。

本章名词解释

核苷酸磷酸化酶 (nucleoside phosphorylase)：能分解核苷生成含氮碱和戊糖的磷酸酯的酶。

核苷水解酶 (nucleoside hydrolase)：能分解核苷生成含氮碱和戊糖的酶。

从头合成 (de novo synthesis)：生物体内用简单的前体物质合成生物分子的途径，例如核苷酸的从头合成。

补救途径 (salvage pathway)：与从头合成途径不同，生物分子，例如核苷酸，可以由该类分子降解形成的中间代谢物，如碱基等来合成，该途径是一个再循环途径。

痛风 (gout)：是尿酸过量生产或尿酸排泄不充分引起的尿酸堆积造成的，尿酸结晶堆积在软骨，软组织，肾脏以及关节处。在关节处的沉积会造成剧烈的疼痛。

别嘌呤醇 (allopurinol)：是结构上烦恼于黄嘌呤的化合物（在嘌呤环上第七位是 C，第八位是 N），对黄嘌呤氧化酶有很强的抑制作用，常用来治疗痛风。

自杀抑制作用 (suicide substrate)：底物烦恼物经酶催化生成的产物变成了该酶的抑制剂，例如别嘌呤醇对黄嘌呤氧化酶的抑制就属于这种类型。

Lesch-Nyhan 综合症 (Lesch-Nyhan syndrome)：也称为自毁容貌症，是由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶的遗传缺陷引起的。缺乏该酶使得次黄嘌呤和鸟嘌呤不能转换为 IMP 和 GMP，而是降解为尿酸，过量尿酸将导致 Lesch-Nyhan 综合症。

第十六章 DNA 的复制与修复

第一节 DNA 的复制

一、半保留复制

(semi-conservation replication)

(一) 证据:

1. 用氮 15 标记大肠杆菌 DNA，然后在氮-14 中培养，新形成的 DNA 是杂合双链，即双链中一条是重链（约重 1%），一条是轻链。第二代则有一半全是轻链，一半是杂合双链。
2. 大肠杆菌 DNA 在用氘标记的胸苷复制近两代，放射自显影，未复制部分银密度低，由一条放射链和一条非放射链组成；已复制部分有一条双链是放射的，一条双链有一半是放射的。这证明大肠杆菌 DNA 是环状分子，以半保留方式复制。

(二) 特点：子代保留一条亲代链，而不是将它分解。这说明 DNA 是相对稳定的。双螺旋 DNA（或 RNA）是所有已知基因的复制形式。

二、复制的起点和单位

(一) 基因组能独立进行复制的单位称为复制子。原核生物是单复制子，真核生物是多复制子。每个复制子有起点。通过测定基因出现的频率可以确定起点位置，距离起点越近的基因出现的频率越高。起点有发动复制的序列，也有决定拷贝数的序列。起点的结构是很保守的。

(二) 复制终止点：已发现 Ecoli 的与复制终止有关位点，其中含有 23bp 的保守序列，由 tus 蛋白与此位点结合参与复制的终止。真核生物中似乎没有复制终止点。

(三) 复制多数是双向、对称的，但也有例外。通过放射自显影可以判断复制是双向还是单向：先在低放射性培养基中起始复制，再转移到高放射性培养基中，如是双向复制，其放射自显影图是中间银密度低；单向复制则为一端低。

(四) 单向复制有一些特殊方式：

1. 滚动环：噬菌体 ϕ X174DNA 是环状单链分子，复制时先形成双链，再将正链切开，将 5' 连接在细胞膜上，从 3' 延长，滚动合成出新的正链。
2. 取代环：线粒体 DNA 复制时是高度不对称的，一条链先复制，另一条链保持单链而被取代，呈 D 环形状。这是因为两条链的复制起点不同，另一条链的起点露出才能复制。

三、有关的酶

(一) 反应特点：

1. 以四种 dNTP 为底物
2. 需要模板指导
3. 需要有引物 3' - 羟基存在
4. DNA 链的生长方向是 5' - 3'
5. 产物 DNA 的性质与模板相同

(二) 大肠杆菌 DNA 聚合酶

1. DNA 聚合酶 I：单链球状蛋白，含锌。有聚合酶活性和外切酶活性，其中 3' - 5' 外切酶活性起校正作用，5' - 3' 活性起修复和切除引物作用。DNA 聚合酶 I 主要起损伤修复作用。每秒可聚合 10 个碱基。切除氨基末端 5' - 3' 外切酶活性后称为 Klenow fragment，用于引物标记等。
2. DNA 聚合酶 II：单链，以切口双链 DNA 为模板，作用不清楚。
3. DNA 聚合酶 III：起 DNA 复制作用，功能与聚合酶 I 相似。全酶共 10 种亚基，含锌。每秒可聚合 1000 个碱基。

(三) 真核生物 DNA 聚合酶：有 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 五种，性质与大肠杆菌的酶相似，多无外切酶活性。 α 相当于聚合酶 III，用于引发、滞后链合成； β 主要起修复作用， γ 位于线粒体， δ 合成前导链，但前 50 个碱基由 α 合成。

(四) DNA 连接酶：使双链 DNA 切口处的 5' -磷酸和 3' -羟基生成磷酸二酯键。需供能，细菌用 NAD，动物和噬菌体用 ATP，形成焦磷酸键的活化形式，再由 3' 羟基发动亲核攻击，形成磷酸二酯键。大肠杆菌的连接酶作用于粘末端，T4 的还可作用于平末端。

四、半不连续复制

(semi-discontinuocos replication)

(一) 复制叉由 5' 向 3' 方向连续复制，称为前导链；另一条链复制叉由 3' 向 5' 移动，而 DNA 复制方向不变，形成许多不连续片段，称为冈崎片段，最后连接成完整的 DNA，称为滞后链。

(二) 首先由引物合成酶由 5' 向 3' 方向合成 10 个核苷酸以内的 RNA 引物，然后聚合酶 III 在引物 3' -羟基上合成 DNA，再由聚合酶 I 切除引物，填补空白，最后 DNA 连接酶将冈崎片段连接起来，形成完整 DNA。

(三) 复制具有高度忠实性，其错配几率约为 10^{-10} ，从热力学上考虑，碱基发生错配的几率约为 10^{-2} ，酶对底物的选择作用和校正作用各使错配几率下降 10^{-2} ，所以体外合成 DNA 的错配几率为 10^{-6} 。体内复制叉的复杂结构提高了复制的准确性，修复系统对错配加以纠正，进一步提高了复制的忠实性。

五、解链

复制时必需解链，如靠旋转，则大肠杆菌 DNA 要达到每分钟 6000 转。其实复制时是用拓扑异构酶和解螺旋酶来解链的。拓扑异构酶 I 可切断一条链，牵引另一条链通过切口，再连接起来。每次可消除一个负超螺旋，不需要 ATP。同转录有关。拓扑异构酶 II 每次引入 2 个负超螺旋，需要 ATP。引入负超螺旋可消除复制叉前进带来的张力，促进解链。解螺旋酶通过水解 ATP 来解开双链，每对碱基需 2 个 ATP。单链结合蛋白 (SSB) 可与解开的单链结合，防止复性和水解。

六、DNA 复制体的结构

七、与 DNA 复制有关的酶和蛋白质因子由 30 多种，他们在复制叉上形成离散的复合物，彼此配合，进行高度精确的复制，这种结构称为复制体。引物合成酶与另外 6 种蛋白构成引发体。在 DNA 复制叉上进行的基本活动包括：

- (一) 双链的解开
- (二) RNA 引物的合成
- (三) DNA 链的延长
- (四) 切除引物，填补缺口，连接相邻的 DNA 片断
- (五) 切除和修复尿嘧啶和错配碱基。

八、真核生物 DNA 的复制

(一) 真核生物有核小体结构，复制速度慢，复制叉每分钟移动约 1000—3000 碱基对，而细菌约为 50 千碱基对。真核生物有许多复制起点，复制子只有细菌的几分之一，所以复制时间在同一数量级 (E. coli 4.2Mb，酵母、果蝇 40Kb，植物 300，蛙 200，鼠 150Kb)。快速生长的原核生物，其复制起点可连续复制，而真核生物采取多复制起点的方法加速复制。

(二) 真核生物复制时，核小体打开，组蛋白直接转移到子代前导链上，滞后链用新合成的组蛋白。所以 DNA 是半保留的，而组蛋白是全保留的。真核生物冈崎片段长度约为 200 碱基对 (E. coli 1—2Kb)，相当于一个核小体的长度。

(三) 真核生物的增殖周期可分为 DNA 合成前期 (G₁ 期)、DNA 合成期 (S 期)、DNA 合成后期 (G₂ 期) 和有丝分裂期 (M 期) 等四个时相，间期为分裂期作准备，进行生物大分子和细胞器的倍增。前期合成 DNA 复制必须的蛋白质和 RNA，复制期先复制常染色质 DNA，再复制异染色质。然后进入有丝分裂的准备期。前期变动较大。分裂期后，有些细胞进入前期，开始下一个周期；有些失去分裂能力；有些脱离分裂周期，或进行分化，或进入静止期 (G₀ 期)。成年动物大部分细胞处于静止期。

九、DNA 复制的调控

复制有复杂的调控机制。有正调节，也有负调节。有顺式作用，即以某 DNA 序列为调控因子；也有反式作用，即以基因的产物，如蛋白质或 RNA 为调控因子。原核生物的复制起点与细胞膜相结合，复制与细胞膜有密切关系。真核生物复制从核膜开始，与质膜也密切相关。dnaA 浓度决定起始频率。

第二节 DNA 的修复

一、DNA 的损伤

(一) 环境作用

1. 物理因素

☐ 紫外线：形成嘧啶二聚体，使转录终止，复制受阻。

☐ 电离辐射： α β γ X-射线等，主要通过电离作用造成损伤。可造成多种损伤，如 DNA 断裂、碱基脱落、杂环破裂、氧化等。

2. 化学因素

☐ 烷化剂：有活泼烷基，可转移到碱基或磷酸上，如硫酸二甲酯、芥子气等。鸟嘌呤的 O6 和 N7 最易烷化，导致错配(GT)或脱落。磷酸三酯不稳定，易断裂。双功能试剂可造成交联。

☐ 碱基或核苷类似物：FU、BrdU、6-巯基嘌呤等。可竞争抑制核苷酸合成或掺入核酸导致错配。

☐ 亚硝酸盐及亚硝胺：前者造成脱氨，后者氧化后生成烷化剂和自由基。

☐ 代谢活化化合物：如苯并芘、黄曲霉毒素等。经混合功能氧化酶催化形成环氧化物，与核酸结合，造成突变。以上物理及化学因素统称诱变剂。

3. 生物因素

☐ DNA、RNA 肿瘤病毒可插入基因组，引起突变。

(二) 自发性损伤

1. 复制时的碱基错配

2. 互变异构：A=NH 时可形成 A=C，G-OH 时可形成 GT 三键配对

3. 碱基脱氨：C-U，A-I，G-X

4. 碱基丢失：大肠杆菌每代丢失一个嘌呤，哺乳动物可达一万个。嘧啶丢失几率只有嘌呤的 1/20。

二、光复活

光复活酶可被可见光(300—600 纳米，400 纳米最有效)激活，分解由于紫外线照射而形成的嘧啶二聚体。此酶广泛存在，但人体只存在于淋巴细胞和皮肤成纤维细胞，且是次要修复方式。

三、切除修复

(一) 细胞内有多种特异的核酸内切酶，可识别 DNA 的损伤部位，在其附近将 DNA 单链切开，再由外切酶将损伤链切除，由聚合酶以完整链为模板进行修复合成，最后有连接酶封口。

(二) 碱基脱氨形成的尿嘧啶、黄嘌呤和次黄嘌呤可被专一的 N-糖苷酶切除，然后用 AP (apurinic/aprimidinic, 缺嘌呤或缺嘧啶) 核酸内切酶打开磷酸二酯键，进行切除修复。DNA 合成时消耗 NADPH 合成胸腺嘧啶，可与胞嘧啶脱氨形成的尿嘧啶相区别，提高复制的忠实性。RNA 是不修复的，所以采用“廉价”的尿嘧啶。

(三) 切除修复不需光照，也称暗修复。大肠杆菌中有 UvrABC 系统，可切除修复嘧啶二聚体。人体缺乏相应系统则发生“着色性干皮病”，皮肤干燥，有色素沉着，易患皮肤癌。可加入 T4 内切酶治疗。

四、重组修复

以上修复发生在复制前，称为复制前修复。复制时未修复的损伤部分会留下缺口，通过遗传重组进行修复：从完整的母链上将相应序列移至缺口处，用再合成的序列填补母链的空缺。此过程也叫复制后修复。重组修复中原损伤没有除去，但若干代后可逐渐稀释，消除其影响。所需要的酶包括与重组及修复合成有关的酶，如重组蛋白 A、B、C 及 DNA 聚合酶、连接酶等。

五、诱导修复

DNA 严重损伤能引起一系列复杂的诱导效应，称为应急反应，包括修复效应、诱变效应、分裂抑制及溶原菌释放噬菌体等。细胞癌变也可能与应急反应有关。应急反应诱导切除和重组修复酶系，还诱导产生缺乏校对功能的 DNA 聚合酶，加快修复，避免死亡，但提高了变异率。单链 DNA 诱导重组蛋白 A，可水解 Lex A 蛋白，使一系列基因得到表达，如 RecA、UvrABC、SOS 修复所需的酶等，产生应急反应。应急反应可作为致癌物的简易检测方法。采用缺乏修复系统、膜透性高的 E. coli 突变株，并添加鼠肝匀浆液。

六、Ada 蛋白

也叫适应性蛋白，可识别甲基化的 DNA，将甲基转移到自身的半胱氨酸上，不可逆，故称“自杀修复”。可修复磷酸及鸟苷上的甲基。

七、真核细胞修复特点

1. 多聚腺苷酸—核糖化：由多聚(ADP-核糖)聚合酶催化，用 NAD 合成并转移到相应蛋白上。可增加一些修复酶的活性，如连接酶。

2. 转录—修复偶联：转录时，若模板链损伤，则转录暂停，转录因子 TFIIIS 使聚合酶退回，CSA/CSB 及 TFIIIE 召集修复。若 DNA 双链损伤，则模板链优先修复。

第三节 逆转录生成 DNA

一、逆转录酶

含两个亚基，a 亚基是 b 亚基水解产生的。含锌。要求有模板和不少于四个核苷酸的引物，由 5' 向 3' 合成 DNA。真核生物的信使 RNA 加入寡聚 dT 后可作为模板。此酶有多种功能，可先合成 DNA-RNA 杂合分子，再水解 RNA (RNA 酶 H 活力)，然后复制其互补链，形成双链 DNA。

二、逆转录过程

以前任宿主的 tRNA 为引物，为复制末端，需要借助末端重复结构进行“跳跃”。

三、意义

(一) 逆转录与细胞恶性转化有关，为肿瘤的研究和防治提供了重要线索。艾滋病、乙肝等也有逆转录过程。

(二) 逆转录病毒经过改造，可作为信息载体，用于肿瘤和遗传疾病的基因治疗。

真核生物的基因组中多含逆假基因，可能是信使 RNA 经逆转录而整合到基因组中的。所以真核生物正常细胞也存在逆转录过程

本章名词解释

半保留复制 (semiconservative replication): DNA 复制的一种方式。每条链都可用作合成互补链的模板，合成出两分子的双链 DNA，每个分子都是由一条亲代链和一条新合成的链组成。

复制叉 (replication fork): Y 字型结构，在复制叉处作为模板的双链 DNA 解旋，同是合成新的 DNA 链。

DNA 聚合酶 (DNA polymerase): 以 DNA 为模板，催化核苷酸残基加到已存在的聚核苷酸 3' 末端反应的酶。某些 DNA 聚合酶具有外切核酸酶的活性，可用来校正新合成的核苷酸的序列。

Klenow 片段 (Klenow fragment): E. coli DNA 聚合酶 I 经部分水解生成的 C 末端 605 个氨基酸残基片段。该片段保留了 DNA 聚合酶 I 的 5' -3' 聚合酶和 3' -5' 外切酶活性，但缺少完整酶的 5' -3' 外切酶活性。

前导链 (leading strand): 与复制叉移动的方向一致，通过连续的 5' -3' 聚合合成的新的 DNA 链。

滞后链 (lagging strand): 与复制叉移动的方向相反，通过不连续的 5' -3' 聚合合成的新的 DNA 链。

冈崎片段 (Okazaki fragment): 相对比较短的 DNA 链 (大约 1000 核苷酸残基)，是在 DNA 的滞后链的不连续合成期间生成的片段，这是 Reiji Okazaki 在 DNA 合成实验中添加放射性的脱氧核苷酸前体观察到的。

引发体 (primosome): 一种多蛋白复合体，E. coli 中的引发体包括催化 DNA 滞后链不连续 DNA 合成所必需的，短的 RNA 引物合成的引发酶，解旋酶。

复制体 (replisome): 一种多蛋白复合体，包含 DNA 聚合酶，引发酶，解旋酶，单链结合蛋白和其它辅助因子。复制体位于每个复制叉处进行细菌染色体 DNA 复制的聚合反应。

单链结合蛋白 (SSB): 一种与单链 DNA 结合紧密的蛋白，它的结构可以防止复制叉处单链 DNA 本身重新折叠回双链区。

滚环复制 (rolling-circle replication): 复制环状 DNA 的一种模式，在该模式中，DNA 聚合酶结合在一个缺口链的 3' 端绕环合成与模板链互补的 DNA，每一轮都是新合成的 DNA 取代前一轮合成的 DNA。

逆转录酶 (reverse transcriptase): 一种催化以 RNA 为模板合成 DNA 的 DNA 聚合酶，具有 RNA 指导的 DNA 合成，水解 RNA 和 DNA 指导的 DNA 合成的酶活性。

互补 cDNA (cDNA): 通过逆转录酶由 mRNA 模板合成的双链 DNA。

聚合酶链式反应 (PCR): 扩增样品中的 DNA 量和富集众多 DNA 分子中的一个特定的 DNA 序列的一种技术。在该反应中，使用与目的 DNA 序列互补的寡核苷酸作为引物，进行多轮的 DNA 合成。其中包括 DNA 变性，引物退火和在 Taq DNA 聚合酶催化下的 DNA 合成。

直接修复 (direct repair): 是通过一种可连续扫描 DNA，识别出损伤部位的蛋白质，将损伤部位直接修复的方法。该修复方法不用切断 DNA 或切除碱基。

切除修复 (excision repair): 通过切除-修复内切酶使 DNA 损伤消除的修复方法。一般是切除损伤区，然后在 DNA 聚合酶的作用下，以露出的单链为模板合成新的互补链，最后用连接酶将缺口连接起来。

错配修复 (mismatch repair): 在含有错配碱基的 DNA 分子中，使正常核苷酸序列恢复的修复方式。这种修复方式的过程是：识别出正确地链，切除掉不正确链的部分，然后通过 DNA 聚合酶和 DNA 连接酶的作用，合成正确配对的双链 DNA。

遗传学中心法则 (genetic central dogma): 描述从一个基因到相应蛋白质的信息流的途径。遗传信息贮存在 DNA 中，DNA 被复制传给子代细胞，信息被拷贝或由 DNA 转录成 RNA，然后 RNA 翻译成多肽。不过，由于逆转录酶的反应，也可以以 RNA 为模板合成 DNA。

转录 (transcription): 在由 RNA 聚合酶和辅助因子组成的转录复合物的催化下，从双链 DNA 分子中拷贝生物信息生成一条 RNA 链的过程。

模板链 (template strand): 可作为模板转录为 RNA 的那条链该链与转录的 RNA 碱基互补 (A-U, G-C)。在转录过程中, RNA 聚合酶与模板链结合, 并沿着模板链的 3' → 5' 方向移动, 按照 5' → 3' 方向催化 RNA 的合成。

编码链 (coding strand): 双链 DNA 中, 不能进行转录的那一条 DNA 链, 该链的核苷酸序列与转录生成的 RNA 的序列一致 (在 RNA 中是以 U 取代了 DNA 中的 T)。

核心酶 (core enzyme): 大肠杆菌的 RNA 聚合酶全酶由 5 个亚基组成 ($\alpha 2\beta, \beta \delta$), 没有 δ 基的酶叫核心酶。核心酶只能使已开始合成的 RNA 链延长, 但不具有起始合成 RNA 的能力, 必须加入 δ 基才表现出全部聚合酶的活性。

RNA 聚合酶 (RNA polymerase): 以一条 DNA 链或 RNA 为模板催化由核苷-5' -三磷酸合成 RNA 的酶。

启动子 (promoter): 在 DNA 分子中, RNA 聚合酶能够结合并导致转录起始的序列。

内含子 (intron): 在转录后的加工中, 从最初的转录产物除去的内部的核苷酸序列。术语内含子也指编码相应 RNA 外显子的 DNA 中的区域。

外显子 (exon): 既存在于最初的转录产物中, 也存在于成熟的 RNA 分子中的核苷酸序列。术语外显子也指编码相应 RNA 内含子的 DNA 中的区域。

终止因子 (termination factor): 协助 RNA 聚合酶识别终止信号的辅助因子 (蛋白质)。

核酶 (ribozyme): 具有像酶那样催化功能的 RNA 分子。

剪接体 (spliceosome): 大的蛋白质-RNA 复合体, 它催化内含子从 mRNA 前体中除去的反应。

RNA 加工过程 (RNA processing): 将一个 RNA 原初转录产物转换成成熟 RNA 分子的反应过程。加工包括从原初产物中删除一些核苷酸, 添加一些基因没有编码的核苷酸和对那些碱基进行共价修饰。

RNA 剪接 (RNA splicing): 从 DNA 模板链转录出的最初转录产物中除去内含子, 并将外显子连接起来形成一个连续的 RNA 分子的过程。

翻译 (translation): 在蛋白质合成期间, 将存在于 mRNA 上代表一个多肽的核苷酸残基序列转换为多肽链氨基酸残基序列的过程。

遗传密码 (genetic code): 核酸中的核苷酸残基序列与蛋白质中的氨基酸残基序列之间的对应关系。连续的 3 个核苷酸残基序列为一个密码子, 特指一个氨基酸。标准的遗传密码是由 64 个密码子组成的, 几乎为所有生物通用。

起始密码子 (initiation codon): 指定蛋白质合成起始位点的密码子。最常见的起始密码子是蛋氨酸密码:

AUG

终止密码子 (termination codon): 任何 tRNA 分子都不能正常识别的，但可被特殊的蛋白结合并引起新合成的肽链从翻译机器上释放的密码子。存在三个终止密码子：UAG, UAA 和 UGA。

密码子 (codon): mRNA (或 DNA) 上的三联体核苷酸残基序列，该序列编码着一个指定的氨基酸，tRNA 的反密码子与 mRNA 的密码子互补。

反密码子 (anticodon): tRNA 分子的反密码子环上的三联体核苷酸残基序列。在翻译期间，反密码子与 mRNA 中的互补密码子结合。

简并密码子 (degenerate codon): 也称为同义密码子。是指编码相同的氨基酸的几个不同的密码子。

氨基酸臂 (amino arm): 也称为接纳茎。tRNA 分子中靠近 3' 端的核苷酸序列和 5' 端的序列碱基配对，形成的可接收氨基酸的臂 (茎)。

T Ψ C 臂 (T Ψ C arm): tRNA 中含有胸腺嘧啶核苷酸-假尿嘧啶核苷酸-胞嘧啶核苷酸残基序列的茎-环结构。

氨酰-tRNA (aminoacyl-tRNA): 在氨基酸臂的 3' 端的腺苷酸残基共价连接了氨基酸的 tRNA 分子。

同工 tRNA (isoacceptor tRNA): 结合相同氨基酸的不同的 tRNA 分子。

摆动 (wobble): 处于密码子 3' 端的碱基与之互补的反密码子 5' 端的碱基 (也称为摆动位置)，例如 I 可以与密码子上 3' 端的 U, C 和 A 配对。由于存在摆动现象，所以使得一个 tRNA 反密码子可以和一个以上的 mRNA 密码子结合。

氨酰-tRNA 合成酶 (aminoacyl-tRNA synthetase): 催化特定氨基酸激活并共价结合在相应的 tRNA 分子 3' 端的酶。

翻译起始复合物 (translation initiation complex): 由核糖体亚基，一个 mRNA 模板，一个起始的 tRNA 分子和起始因子组成并组装在蛋白质合成起始点的复合物。

读码框 (reading frame): 代表一个氨基酸序列的 mRNA 分子的非重叠密码序列。一个 mRNA 读码框是由转录起始位置 (通常是 AUG 密码) 确定的。

SD 序列 (Shine-Dalgarno sequence): mRNA 中用于结合原核生物核糖体的序列。

肽酰转移酶 (peptidyl transeferase): 蛋白质合成期间负责转移肽酰基和催化肽键形成的酶。

嘌呤霉素 (puromycin): 通过整合到生长着的肽链，引起肽链合成提前终止来抵制多肽链合成的一种抗生素。

开放读码框 (open reading frame): DNA 或 RNA 序列中一段不含终止密码的连续的非重叠核苷酸密码。

信号肽 (signal peptide): 常指新合成多肽链中用于指导蛋白质跨膜转移 (定位) 的 N-末端氨基酸序列 (有时不一定在 N 端)。

第十七章 RNA 的合成与加工

第一节 DNA 转录生成 RNA

一、定义

- (一) 转录单位
- (二) 启动子 (promoter)
- (三) 终止子 (terminator)

二、RNA 聚合酶

- (一) 酶的特性：以 4 种 NTP 为底物，需模板和镁离子，合成方向也是 5' - 3'，但不需要引物。
- (二) 酶的分类：

1. 噬菌体的 RNA 聚合酶结构简单，是单链蛋白，功能也简单。
2. 细菌则具有复杂的多亚基结构(450Kd)，可识别并转录超过 1000 个转录单位。
3. 真核生物的酶有多种，根据 α -鹅膏蕈碱(环状 8 肽，阻断 RNA 延伸)的抑制作用可分为三类：聚合酶 A 对它不敏感，分布于核仁，转录核糖体 RNA；聚合酶 B 对低浓度敏感，存在于核质，转录信使 RNA；聚合酶 C 位于核质，对高浓度敏感，转录小分子量 RNA，如转运 RNA、5SRNA 等。各种 RNA 聚合酶都是由 10-15 种不同亚基组成的多亚基复合物。
4. 线粒体和叶绿体也有 RNA 聚合酶，结构简单，能合成所有种类 RNA。

(三) 酶的构成：大肠杆菌的全酶有 5 个亚基 ($\alpha 2\beta\beta'\omega\sigma$)，含 2 个锌。 β 催化形成磷酸二酯键， β' 结合模板， σ 亚基称为起始因子，可使 RNA 聚合酶稳定地结合到启动子上。 $\beta\beta'\omega\sigma$ 称为核心酶。 σ 亚基在不同菌种间变动较大，而核心酶比较恒定。酶与不同启动子的结合能力不同，不同启动因子可识别不同的启动子。 $\sigma 70$ 识别启动子共有序列， $\sigma 32$ 识别热休克基因， $\sigma 60$ 在氮饥饿时起作用。 σ 通过随机移动起作用，不需解链。

(四) 模板：以完整双链 DNA 为模板，其中仅一条链可转录。转录时局部解链，转录后 DNA 重新形成双螺旋结构，所以 DNA 是全保留的。

三、转录过程

分为起始、延长和终止三个阶段。起始包括对双链 DNA 特定部位的识别、局部 (17bp) 解链以及在最初两个核苷酸间形成磷酸二酯键。第一个核苷酸掺入的位置称为转录起点。

起始后起始因子离开，核心酶构象改变，沿模板移动，转录生成杂交双链(12bp)，随后 DNA 互补链取代 RNA 链，恢复 DNA 双螺旋结构。延伸速度为 50nt/s，酶移动 17nm。错误几率为 10⁻⁵。

聚合酶到达终点时，在终止辅助因子的帮助下停止反应，酶和 RNA 链脱落，转录结束。

四、启动子和转录因子

(一) 定义：酶识别、结合、开始转录的一段 DNA 序列。强启动子 2 秒钟启动一次转录，弱启动子 10 分钟一次。

(二) 原核生物：大肠杆菌在起点上游约 -10 碱基对处有保守序列 TATAAT，称为 pribnow box，有助于局部解链。在其上游还有 TTGACA，称为 -35 序列，提供 RNA 聚合酶识别的信号。

(三) 真核生物：复杂，差异较大。

1. 信使 RNA 的启动子通常有三个保守区，-25 到 -30 有 TATA 框，是解链位置，并决定转录起点；-75 位置有 CAAT 框，与 RNA 聚合酶的结合有关；更上游还有 GC 框，某些转录因子可结合。后两个称为上游因子，对转录起始频率有较大影响。

2. 小 RNA 的启动子在转录区内部，有一些辅助因子帮助 RNA 聚合酶识别。

五、终止子和终止因子

(一) 定义

(二) 所有原核生物的终止子在终点之前都有一个回文结构，可使酶减慢移动或暂停合成。大肠杆菌有两类终止子：

1. 简单终止子，回文区有一段富含 GC 对的序列，回文后有寡聚尿苷。

2. 依赖 ρ 的终止子，必须在有 ρ 因子时才能发挥作用，不含 GC 对，也无寡聚尿苷。 ρ 因子是蛋白质，可与酶作用，释放 RNA，并使酶脱离。

(三) 某些因子可使酶越过终止子继续转录，称为通读。常见于某些噬菌体的时序控制，早期基因与晚期基因以终止子相隔，早期基因产生抗终止因子，使发生通读以表达晚期基因。

六、转录的调控

(一) 遗传信息的表达有时序调控和适应调控，转录水平的调控是关键环节，因为这是表达的第一步。转录调控主要发生在起始和终止阶段。

(二) 操纵子是细菌基因表达和调控的单位，有正调节和负调节因子。阻遏蛋白的作用属于负调控。环腺苷酸通过其受体蛋白 (CRP) 促进转录，可促进许多诱导酶的合成。操纵子可构成综合性调控网络，如 SOS 反应等。对终止子也有调控作用，如衰减子。

(三) 真核生物不组成操纵子，而是通过激素、生长因子等进行调控。某些 DNA 序列对转录起增强作用，称为增强子。

第二节 转录后加工

一、原核生物

(一) 核糖体 RNA: 大肠杆菌共有 7 个核糖体 RNA 的转录单位，每个转录单位由 16S、23S、5SRNA 和若干转运 RNA 基因组成。16S 和 23S 之间常由转运 RNA 隔开。转录产物在 RNA 酶 III 的作用下裂解产生核糖体 RNA 的前体 P16 和 P23，再由相应成熟酶加工切除附加序列。前体加工时还进行甲基化，产生修饰成分，特别是 α -甲基核苷。N⁴, 2'-O 二甲基胞苷 (m⁴Cm) 是 16S 核糖体 RNA 特有成分。5S 核糖体 RNA 一般无修饰成分。

(二) 转运 RNA: 有 60 个基因，其加工包括:

1. 内切酶在两端切断，大肠杆菌 RNA 酶 P 是 5' 成熟酶

2. 外切酶从 3' 修剪，除去附加顺序。RNA 酶 D 是 3' 成熟酶

3. 3' 端加上 CCAOH，由转运 RNA 核苷酰转移酶催化，某些转运 RNA 已有，切除附加序列后即露出。

4. 核苷的修饰: 修饰成分包括甲基化碱基和假尿苷，修饰酶具有高度特异性。甲基化对碱基和序列都有严格要求，一般以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体。

(三) 信使 RNA: 细菌多数不用加工，转录与翻译是偶联的。也有少数多顺反子信使 RNA 必须由内切酶切成较小的单位，然后翻译。如核糖体大亚基蛋白与 RNA 聚合酶的 β 亚基基因组成混合操纵子，转录后需经 RNA 酶 III 切开，各自翻译。因为 RNA 聚合酶的合成水平低得多，切开有利于各自的翻译调控。较长的 RNA 会产生高级结构，不利于翻译，切开可改变其结构，从而影响其功能。

二、真核生物

(一) 核糖体 RNA: 基因拷贝数多，在几十到几千之间。基因成簇排列在一起，由 RNA 聚合酶 I 转录生成一个较长的前体，哺乳动物为 45S。核仁是其转录、加工和装配成核糖体的场所。RNA 酶 III 等核酸内切酶在加工中起重要作用。5SRNA 基因也是成簇排列的，由 RNA 聚合酶 III 转录，经加工参与构成大亚基。核糖体 RNA 可被甲基化，主要在核苷 2' 羟基，比原核生物甲基化程度高。多数核糖体 RNA 没有内含子，有些有内含子但不转录。

(二) 转运 RNA: 由 RNA 聚合酶 III 转录，加工与原核相似，但 3' 端的 CCA 都是后加的，还有 2' -O-甲基核糖。

(三) 信使 RNA: 真核生物编码蛋白质的基因以单个基因为转录单位，但有内含子，需切除。信使 RNA 的原初转录产物是分子量很大的前体，在核内加工时形成大小不等的中间物，称为核内不均一 RNA (hnRNA)。其加工过程包括:

1. 5' 端加帽子: 在转录的早期或转录终止前已经形成。首先从 5' 端脱去一个磷酸，再与 GTP 生成 5', 5' 三磷酸相连的键，最后以 S-腺苷甲硫氨酸进行甲基化，形成帽子结构。帽子结构有多种，起识别和稳定作用。

2. 3' 端加尾：在核内完成。先由 RNA 酶 III 在 3' 端切断，再由多聚腺苷酸聚合酶加尾。尾与通过核膜有关，还可防止核酸外切酶降解。

3. 内部甲基化：主要是 6-甲基腺嘌呤，在 hnRNA 中已经存在。可能对前体的加工起识别作用。

三、RNA 的拼接

(一) 转运 RNA 的拼接：由酶催化，酶识别共同的二级结构，而不是序列。通常内含子插入到靠近反密码子处，与反密码子配对，取代反密码子环。第一步由内切酶切除插入序列，不需 ATP；第二步由 RNA 连接酶连接，需要 ATP。

(二) 四膜虫核糖体 RNA 的拼接：某些四膜虫 26S 核糖体 RNA 基因中有一个内含子，其拼接只需一价和二价阳离子及鸟苷酸或鸟苷存在即可自发进行。其实质是磷酸酯的转移反应，鸟苷酸起辅助因子的作用，提供游离 3' 羟基。

(三) 信使 RNA：真核生物编码蛋白质的核基因的内含子属于第二类内含子，左端为 GT，右端为 AG。先在左端切开，产生的 5' 末端与 3' 端上游形成 5', 2'-磷酸二酯键，构成套索结构。然后内含子右端切开，两个外显子连接起来。通过不同的拼接方式，可形成不同的信使 RNA。

第三节 RNA 的复制

一、噬菌体 Q β RNA 的复制

其 RNA 是单链，正链，侵入大肠杆菌后立即翻译，产生复制酶的 β 亚基，与宿主的三个亚基 (α 为核糖体蛋白， γ 、 δ 均为肽链延长因子) 构成复制酶，进行复制。先以正链为模板合成负链，再根据负链合成正链。合成负链时需要宿主的两个蛋白因子，合成正链则不需要，所以可大量合成。病毒的蛋白质合成受 RNA 高级结构的调控。

二、病毒 RNA 复制的主要方式

(一) 病毒含正链 RNA，先合成复制酶，复制后合成其他蛋白质进行装配。如噬菌体 Q β 及灰质炎病毒。

(二) 病毒含负链和复制酶，先合成正链，再合成病毒蛋白和复制病毒 RNA。如狂犬病毒。

(三) 病毒含双链 RNA 和复制酶，如呼肠孤病毒。先复制正链，再翻译成病毒蛋白，最后合成负链，形成双链 RNA 分子。

(四) 致癌 RNA 病毒：如白血病病毒和肉瘤病毒，先逆转录生成 DNA 前病毒，再转录、翻译。

第四节 RNA 生物合成的抑制剂

一、碱基类似物

有些人工合成的碱基类似物能干扰和抑制核酸的合成。作用方式有以下两类：

(一) 作为代谢拮抗物，直接抑制核苷酸生物合成有关酶类。如 6-巯基嘌呤进入体内后可转变为巯基嘌呤核苷酸，抑制嘌呤核苷酸的合成。可作为抗癌药物，治疗急性白血病等。此类物质一般需转变为相应的核苷酸才能表现出抑制作用。

(二) 进入核酸分子，形成异常 RNA 或 DNA，影响核酸的功能并导致突变。5-氟尿嘧啶类似尿嘧啶，可进入 RNA，与腺嘌呤配对或异构成烯醇式与鸟嘌呤配对，使 A-T 对转变为 G-C 对。因为正常细胞可将其分解，而癌细胞不能，所以可选择性抑制癌细胞生长。

二、DNA 模板功能抑制物

(一) 烷化剂：带有活性烷基，能使 DNA 烷基化。鸟嘌呤烷化后易脱落，双功能烷化剂可造成双链交联，磷酸基烷化可导致 DNA 链断裂。通常有较大毒性，引起突变或致癌。

(二) 放线菌素类：可与 DNA 形成非共价复合物，抑制其模板功能。包括一些抗癌抗生素。

(三) 嵌入染料：含有扁平芳香族发色团，可插入双链 DNA 相邻碱基对之间。常含丫啶或菲啶环，与碱基大小类似，可在复制时增加一个核苷酸，导致移码突变。如溴乙啶。

三、RNA 聚合酶抑制剂

(一) 利福霉素：抑制细菌 RNA 聚合酶活性。

(二) 利链菌素：与细菌 RNA 聚合酶 β 亚基结合，抑制 RNA 链的延长。

α -鹅膏蕈碱：抑制真核生物 RNA 聚合酶。

第十八章 蛋白质的合成与运转

第一节 概述

一、遗传密码

(一) 定义：密码子、遗传密码字典

(二) 基本特性

1. 无标点：是连续阅读的，若插入或删除一个碱基，会使以后的读码发生错误，称为移码。
2. 一般不重叠：只有少数基因的遗传密码是重叠的。
3. 简并性：多数氨基酸有几个不同的密码子，只有色氨酸和甲硫氨酸仅一个密码子。编码相同氨基酸的密码子称为同义密码子。简并性可减少有害突变，也使 DNA 的碱基组成有较大的变化余地，在物种的稳定性上起一定作用。
4. 摆动性：密码子的专一性主要由头两位碱基决定，第三位不重要，称为摆动性。反密码子上的 I 可与 U、A、C 配对，G 可与 U 配对。
5. UAG, UAA, UGA 不编码氨基酸，作为终止密码子，只能被肽链释放因子识别。AUG 是起始密码子。
6. 通用性：在各种生物中几乎完全通用，但发现线粒体有所不同，如人线粒体中 UGA 编码色氨酸。

二、核糖体

(一) 结构

1. 核糖体 RNA：有很多双螺旋区，16S 在识别起始位点中起重要作用。
2. 核糖体蛋白：多数为纤维状，极少数球状。
3. 结构模型：椭圆球状，两亚基结合面上有较大空隙，蛋白质的合成在此进行。大亚基上有两个转运 RNA 位点：氨酰基位点(A)和肽酰基位点(P)，还有一个水解 GTP 的位点。两个亚基的接触面上有信使 RNA 结合位点，核糖体上还有许多蛋白因子结合位点。

(二) 多核糖体：由一个信使 RNA 与一些单个核糖体结合而成，呈念珠状。这样可以同时合成许多肽链，提高了翻译的效率。6 个以上的多核糖体具有稳定的结构。

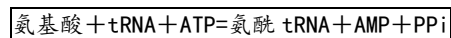
第二节 翻译的过程

一、准备

(一) 肽链的合成是由氨基端向羧基端进行的，速度很快，大肠杆菌每秒可聚合 20 个氨基酸。信使 RNA 是从 5' 向 3' 翻译的。

(二) 氨基酸的活化：由氨酰 tRNA 合成酶催化，分两步：

1. 形成氨基酸—AMP—酶复合物：氨基酸的羧基与 5' 磷酸形成高能酸酐键而活化。
2. 转移：氨基酸转移到转运 RNA 3' 末端，与 3' 或 2' 羟基结合。总反应为：



此酶专一性很高，只作用于 L-氨基酸，每种氨基酸都有一个专一的酶。酶有校对机制，一方面对转运 RNA 有专一性，另一方面还有水解位点，可水解错误酰化的氨基酸。

(三) 转运 RNA 的作用：起接头作用，根据密码子决定氨基酸的去向。转运 RNA 反密码子的某些突变可抵消一些有害突变，称为校正突变。

二、肽链合成的起始

(一) 起始信号：起始密码子是 AUG，其上游约 10 个核苷酸处有一段富含嘌呤的序列，可与 16S rRNA 的 3' 端互补，与起始有关。

(二) 起始复合物的形成：

1. 起始氨基酸：是 N-甲酰甲硫氨酸，其转运 RNA 也有所不同，称为 tRNA^f，与甲硫氨酸结合后被甲酰化酶以甲酰四氢叶酸甲基化，生成 fMet-tRNA^f。
2. 30S 起始复合物：信使 RNA 先与小亚基结合，在起始因子 3(IF3) 的参与下形成 mRNA-30S-IF3 复合物，然后在 IF1 和 IF2 参与下与 fMet-tRNA^f 和 GTP 结合，并释放 IF3，形成 30S 起始复合物。

3. 30S 起始复合物与大亚基结合，水解 GTP，释放 IF1 和 IF2，形成 70S 起始复合物。此时转运 RNA 占据肽酰位点，空着的氨酰位点可接受另一个转运 RNA，为肽链延长作好了准备。

三、肽链的延伸

(一) 转运 RNA 进入氨酰位点：需 ATP 和两种延伸因子参加。EFTu 与 GTP 结合，再与转运 RNA 形成复合物，才能与起始复合物结合。然后释放出 EFTu-GDP，与 EFTs 和 GTP 反应，重新生成 EFTu-GTP，参加下一轮反应。EFTu 水解 GTP 前后构象不同，错误的转运 RNA 会离去，而正确的则与两种状态都有强相互作用。EFTu-GDP 离去之前不能形成肽键，它停留的时间越长，错误的转运 RNA 被排除的几率越大。这是翻译的限速步骤。

(二) 肽键的形成：肽酰基转移到氨酰位点，同时形成肽键。需大亚基上的肽酰转移酶和钾离子参加。肽酰位点的转运 RNA 成为空的。嘌呤霉素的结构与氨酰 tRNA 类似，可形成肽酰嘌呤霉素，易脱落，使合成中断。

(三) 移位：指核糖体沿信使 RNA 移动一个密码子。原肽酰位点的转运 RNA 离开，肽酰 tRNA 进入肽酰位点。需 GTP 和延伸因子 G(EFG)，也叫移位酶。GTP 的水解使 EFG 释放出来。延伸与移位是两个分离的独立过程。

四、终止

(一) 终止信号的识别：

有三种蛋白因子：RF1 识别 UAA、UAG，RF2 识别 UAA、UGA。RF3 协助肽链释放。

(二) 肽链释放：释放因子使肽酰转移酶水解并释放转运 RNA，然后核糖体离开，IF3 使核糖体解离，并与小亚基结合，以防重新聚合。

五、真核生物的合成

(一) 核糖体：更大，为 60S 和 40S。

(二) 起始氨基酸：是甲硫氨酸，但其转运 RNA 无 TΨC 序列。

(三) 起始信号：密码子为 AUG，无富含嘌呤的序列。因为是单顺反子，只有一个起点，所以小亚基先与帽子结合，向 3' 端移动寻找即可。

(四) 起始复合物：80S，起始因子(eIF)有多种。需 GTP 和 ATP。

(五) 延伸因子和终止因子：EF1a 相当于 EFTu，EF1b_g 相当于 EFTs。终止因子(eRF)称为信号释放因子。

(六) 蛋白激酶参与调节：可使 eIF2 磷酸化，抑制下一轮起始，小亚基不能与转运 RNA 结合，翻译受抑制。只有脱磷酸后才能重新起作用。缺乏血红素时即激活蛋白激酶，抑制血红蛋白合成。

六、抑制剂

白喉毒素可使移位酶(EF2)ADP-核糖化，抑制真核生物的移位作用。亚胺环己酮只作用于 80S 核糖体，抑制真核生物的翻译。氯霉素、链霉素、四环素、新霉素、卡那霉素只作用于原核生物，链霉素、新霉素、卡那霉素与小亚基结合，引起错读。

第三节 多肽的运输和加工

一、信号肽

(一) 特点：长度为 13—26 个残基，氨基端至少有一个碱性残基，中部有 10—15 个残基的疏水肽段，羧基端有信号肽酶酶切位点。一般位于新生肽的氨基端，某些位于多肽的中部。

(二) 功能：信号肽合成后被信号识别体(SRP)识别。信号识别体与核糖体结合，使肽链延伸暂停，将核糖体带到内质网，形成粗糙内质网。这里合成溶酶体蛋白、分泌蛋白和构成质膜骨架的蛋白。信号识别体与内质网上的停泊蛋白结合，将核糖体送入多肽移位装置，信号识别体被释放，肽链继续延伸。合成的肽链进入内质网小腔。

二、在内质网的修饰

多肽在内质网的修饰包括信号肽的切除、二硫键的形成、高级结构的折叠及核心糖化。在内质网中以长萜醇磷酸酯为载体合成核心糖链，然后转移到蛋白质的天冬酰胺或丝氨酸、苏氨酸上。

三、高尔基体的作用

高尔基体可对核心糖链进行修饰和调整，称为末端糖化。多肽在此根据各自的结构进行分类，被运往溶酶体、分泌粒和质膜等目的地。

四、线粒体和叶绿体蛋白的合成

他们可编码全部 RNA，但所需的蛋白多数由核基因组编码，在游离核糖体中合成。这些蛋白含有线粒体定向肽或叶绿体转移肽，起信号肽的作用。

第十九章 代谢调空

第一节 代谢途径之间的联系

一、代谢网络

(一) 糖、脂和蛋白质的关系：通过 6-磷酸葡萄糖、丙酮酸和乙酰辅酶 A 三个中间物相互联系。脂类中的甘油、糖类和蛋白质之间可互相转化，脂肪酸在植物和微生物体内可通过乙醛酸循环由乙酰辅酶 A 合成琥珀酸，然后转变为糖类或蛋白质，而动物体内不存在乙醛酸循环，一般不能由乙酰辅酶 A 生成糖和蛋白质。

(二) 核酸与代谢的关系：核酸不是重要的碳源、氮源和能源，但核酸通过控制蛋白质的合成可影响细胞的组成成分和代谢类型。许多核苷酸在代谢中起着重要作用，如 ATP、辅酶等。另一方面，核酸的代谢也受其他物质，特别是蛋白质的影响。

(三) 各种物质在代谢中是彼此影响、相互转化和密切联系的。三羧酸循环不仅是各种物质共同的代谢途径，而且是他们互相联系的渠道。

二、分解代谢与合成代谢的单向性

虽然酶促反应是可逆的，但在生物体内，代谢过程是单向的。一些关键部位的代谢是由不同的酶催化正反应和逆反应的。这样可使两种反应都处于热力学的有利状态。一般 α 酮酸脱羧的反应、激酶催化的反应、羧化反应等都是不可逆的。这些反应常受到严密调控，成为关键步骤。

三、能量的代谢

(一) ATP 是通用的能量载体

(二) NADPH 以还原力的形式携带能量

(三) ATP、还原力和构造单元用于生物合成

第二节 酶活性的调节

一、前馈和反馈

(一) 前馈即底物对反应速度的影响，有正负作用。一般起促进作用，有时为避免代谢途径过分拥挤，当底物过量时有负前馈。此时过量底物可转向其他途径。如高浓度的乙酰辅酶 A 是其羧化酶的变构抑制剂，可避免丙二酸单酰辅酶 A 合成过多。

(二) 反馈一般起抑制作用，包括变构调节；也有反馈激活，如磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶的调节：其产物草酰乙酸是合成天冬氨酸和嘧啶核苷酸的前体，嘧啶核苷酸的反馈抑制使天冬氨酸积累，从而减少草酰乙酸的合成。而草酰乙酸对三羧酸循环是必须的，为维持三羧酸循环，产生了三种正调节：嘧啶核苷酸和乙酰辅酶 A 的反馈激活和二磷酸果糖的前馈激活。

二、能荷的调节

许多反应受能量状态的调节，能量状态可用能荷表示。正常细胞的能荷约为 0.9，过高则抑制分解代谢和氧化磷酸化。所以 ATP 和 ADP 是糖酵解、三羧酸循环等途径的变构调节物。

三、酶的连续激活和共价修饰

(一) 高等动物常用磷酸化和脱磷酸进行级联放大，而细菌常用腺苷酰化和脱腺苷作用进行修饰。这两种作用都由腺苷酰转移酶催化，其特异性由调节蛋白 P 控制，PA 促进腺苷酰化，PD 促进脱腺苷。调节蛋白 P 受尿苷酰化和脱尿苷的可逆修饰。大肠杆菌谷氨酰胺合成酶是此机制的代表。ATP 和 α 酮戊二酸激活尿苷酰转移酶，谷氨酰胺则抑制。

(二) 级联的意义：

1. 放大信号

2. 提供更多调控位点，可对多种因素作出反应

3. 控制灵活，不同情况下反应不同。

第三节 细胞水平的调节

一、酶在细胞中的分布

(一) 细胞核：核膜上有大量酶类，与糖、脂类、蛋白质代谢、核酸运输、复制、转录、加工和修饰有关。这些酶镶嵌在核膜上，或结合在膜表面，有利于各种反应的定向进行。

(二) 胞液：指细胞质的连续液相部分。大部分中间代谢在此进行，如糖酵解、异生、磷酸戊糖途径、糖、脂类、氨基酸以及核苷酸的生物合成等。其重量的 20% 是蛋白质，所以是高度组织的胶状物质，而不是溶液。与糖原代谢有关的酶结合在糖原颗粒表面。

(三) 内质网：粗糙型内质网与蛋白质的加工有关，光滑内质网与糖类和脂类的合成有关，细胞的磷脂、糖脂和胆固醇几乎都是内质网上的酶合成的。

(四) 高尔基体：可对细胞合成或吸收的物质进行加工、浓缩、包装和运输，参与细胞的分泌和吸收过程。其膜的内表面有加工寡聚糖的酶类。

(五) 溶酶体：含水解酶类，主要功能为消化、吸收、防御、吞噬和细胞自溶。

(六) 线粒体：内膜形成嵴，其上有与呼吸链有关的细胞色素和氧化还原酶、ATP 合成酶以及调节代谢物进出的运输蛋白。内膜中的基质含有三羧酸循环、 β 氧化、氨基酸分解等酶类。

二、膜结构对代谢的调控

(一) 控制浓度梯度：膜的三种最基本功能：物质运输、能量转换和信息传递都与离子和电位梯度的产生和控制有关，如质子梯度可合成 ATP，钠离子梯度可运输氨基酸和糖，钙可作为细胞内信使。

(二) 控制细胞和细胞器的物质运输：通过底物和产物的运输可调节代谢，如葡萄糖进入肌肉和脂肪细胞的运输是其代谢的限速步骤，胰岛素可促进其主动运输，从而降低血糖。

(三) 内膜系统对代谢的分隔：内膜形成分隔区，其中含有浓集的酶和辅因子，有利于反应。而且分隔可防止反应之间的互相干扰，有利于对不同区域代谢的调控。

(四) 膜与酶的可逆结合：某些酶可与膜可逆结合而改变性质，称为双关酶。离子、代谢物、激素等都可改变其状态，发挥迅速、灵敏的调节作用。

三、蛋白质的定位控制

(一) 信号肽：分泌蛋白、膜蛋白和溶酶体蛋白必须先进入内质网。分泌蛋白完全通过内质网膜，膜蛋白的羧基端则固定在膜中。

(二) 导肽：线粒体、叶绿体等的蛋白是翻译后跨膜运输的，需要导肽。导肽通常位于氨基端，富含碱性氨基酸和羟基氨基酸，易形成两性 α 螺旋，可通过内外膜的接触点穿越膜。是需能过程，跨膜电位为运输提供能量，蛋白解折叠需 ATP。不同的导肽含不同信息，可将蛋白送入线粒体的不同部位。

四、蛋白质寿命的控制

可随细胞内外环境而改变。有选择性降解系统，需要 ATP 提供能量，活化泛肽。泛肽分布广泛，结构保守，可标记需要降解的蛋白质，使水解酶能识别并攻击这种蛋白。

第四节 整体水平的调控

神经和激素都作用于细胞，通过调节酶的活性而发挥作用。

一、主要器官的代谢

(一) 脑：以葡萄糖为燃料，没有燃料储备，每天消耗 120 克葡萄糖。只有在长期饥饿时用酮体。脂肪酸与蛋白结合，不能通过血脑屏障。

(二) 肌肉：主要燃料是葡萄糖、脂肪酸和酮体。人体糖原的 3/4 位于肌肉中，不能向外运输。活动的肌肉中酵解远远超过三羧酸循环，产生大量乳酸，通过科里循环由肝脏异生为糖，返回肌肉。静止肌肉的主要燃料是脂肪酸。心肌则优先消耗乙酰乙酸。

(三) 脂肪组织：脂解受环腺苷酸促进，产生的甘油运往肝脏。脂肪酸酯化需由葡萄糖提供磷酸二羟丙酮，缺乏葡萄糖时释放入血。

(四) 肝脏：调节血液中代谢物的浓度，如糖和脂肪。燃料充足时，丙二酸单酰辅酶 A 抑制肉碱合成，脂肪酸不能进入线粒体氧化，而是合成脂肪，以极低密度脂蛋白的形式分泌入血。肝脏主要以氨基酸降解产生的酮酸为燃料，不能利用酮体。糖酵解主要用于生成生物合成的构造单元。

二、激素的调节

(一) 胰岛素：是饱时信号，促进燃料储存和蛋白质合成。促进肌肉和肝脏糖原合成，抑制糖的异生，加快肝脏的糖酵解和脂肪酸合成，促进葡萄糖进入肌肉和脂肪细胞，引起脂肪合成。使肌肉摄取支链氨基酸，促进蛋白合成，抑制降解。

(二) 胰高血糖素：作用于肝脏，通过环腺苷酸促进糖原降解，抑制合成；降低乙酰辅酶A羧化酶活力，从而抑制脂肪酸合成，增加糖异生；促进脂肪细胞的脂解。

(三) 肾上腺素和去甲肾上腺素：促进肌肉糖原分解，抑制肌肉对葡萄糖的摄取，使其用脂肪酸为燃料。总效应是增加肝脏释放葡萄糖，减少肌肉的利用，提高血糖水平。

三、饥饿时代谢的适应

(一) 战略：为脑和红细胞等提供葡萄糖，尽量保存蛋白质。

(二) 第一天后：糖已耗尽，脂肪还可用一个月。低血糖使胰岛素分泌减少，胰高血糖素增加，脂解和糖原生活跃，乙酰辅酶A和柠檬酸浓度升高，抑制酵解，肝脏和肌肉改用脂肪酸为燃料。肌肉将丙酮酸、乳酸、丙氨酸运输到肝脏。脂解产生的甘油也参加异生。

(三) 三天后：肝脏产生大量酮体，因为草酰乙酸已耗尽。脑需要的能量有1/3由酮体提供。发生酮症。

(四) 几个星期后：酮体成为脑的主要燃料，对糖的需要减少，肌肉降解减少，维持生命的时间取决于脂肪储量。

第五节 基因表达的调节

一、原核生物：主要是转录水平调控

(一) 操纵子模型：包括结构基因和控制部位。大肠杆菌的乳糖操纵子包括三个结构基因：**b**半乳糖苷酶、半乳糖苷透性酶和**b**半乳糖苷转乙酰酶。操纵基因可与调节基因编码的阻遏蛋白结合，抑制转录。乳糖等诱导物可使阻遏蛋白变构，解除抑制。

(二) 降解物阻遏：有些调节基因起正调节作用，如腺苷酸受体蛋白，可被环腺苷酸活化，作用于启动子，促进转录。分解葡萄糖的酶是组成酶，葡萄糖的降解物对乳糖、阿拉伯糖等操纵子有阻遏作用，称为降解物阻遏。降解物可抑制腺苷酸环化酶，活化磷酸二酯酶，降低环腺苷酸浓度，抑制转录。

(三) 衰减子：可终止和减弱转录。色氨酸操纵子的转录需要使核糖体结合在转录产物的特定部位，才能产生合适的构象以继续转录。前导RNA可合成前导肽，当只缺少色氨酸时，核糖体停留在色氨酸密码子处，破坏衰减子的终止作用，转录可继续。

(四) 生长速度的调节：生长速度由蛋白质合成速度控制，快速生长时核糖体数量增加。缺乏氨基酸时核糖体RNA和转运RNA的合成显著下降，关闭大部分代谢活性，称为严紧控制。未负载转运RNA与核糖体结合后引起鸟苷四磷酸和鸟苷五磷酸的合成，抑制核糖体RNA的转录起始，并增加RNA聚合酶在转录中的暂停，减缓转录。

(五) 基因表达的时序控制： λ 噬菌体的发育阶段由几个调节蛋白作用于不同的启动子和终止子而调控，早期基因的表达可打开后期基因，在后期又可关闭早期基因，使遗传信息按时序表达。

(六) 翻译水平的调控：

1. 翻译能力的差异：由5'端的核糖体结合部位(SD序列)决定，而且用常见密码子的信使RNA翻译较快。

多顺反子RNA各个编码区的翻译频率和速度可以不同。

2. 翻译阻遏：核糖体游离蛋白对自身的翻译有阻遏作用，可以使其蛋白与RNA相适应。

3. 反义RNA：与信使RNA序列互补，结合后抑制其翻译。可用于抑制有害基因的表达。

二、真核生物

多级调节，特有长期调控。

(一) 转录前调节：通过改变DNA序列和染色质结构而影响基因表达。

1. 染色质的丢失：某些低等真核生物在发育早期可丢失一半染色质，生殖细胞除外。红细胞成熟时细胞核丢失。

2. 基因扩增：细胞在短期内大量产生某一基因的拷贝。如发育时核糖体基因的扩增。

3. 染色体DNA序列重排：淋巴细胞成熟时抗体基因重排，可产生许多种抗体分子。

4. DNA 修饰和异染色质化：高等动物常用异染色质化的方法永久关闭不需要的基因。甲基化可改变染色质结构、DNA 构象、稳定性及与蛋白质作用方式，非活性区甲基化程度高。去甲基化能诱导基因的重新活化。

(二) 转录活性的调节：分两步，先活化，再与其他因素作用

1. 染色质的活化：使基因区呈疏松状态

2. 激素的诱导：固醇类激素进入细胞核，与非组蛋白作用，促进转录。

3. 增强子：与启动子位置无关，无方向性。

(三) 转录后调节：加帽子和尾可延长寿命，选择性剪接、RNA 编辑可产生不同的信使 RNA。

(四) 翻译水平调节：主要是控制稳定性和有选择地翻译。某些蛋白因子可起保护作用，翻译控制 RNA 可与之形成双链，抑制翻译。对 eIF2 的磷酸化也可抑制翻译。

(五) 翻译后的调节：翻译后加工也有调控作用。不同的加工方式可产生不同蛋白。将蛋白转变为易降解的形式，促进水解也是调控手段。

本章名词解释

激素 (hormone)：一类由内分泌器官合成的微量的化学物质，它由血液运输到靶组织起着信使的作用，调节靶组织（或器官）的功能。

激素受体 (hormone receptor)：位于细胞表面或细胞内，结合特异激素并引发细胞响应的蛋白质。

第二信使 (second messenger)：响应外部信号（第一信使），例如激素，而在细胞内合成的效应分子，例如 cAMP，肌醇三磷酸或二酰甘油等。第二信使再去调节靶酶，引起细胞内各种效应。

级联放大 (cascade amplification)：在体内的不同部位，通过一系列酶的酶促反应来传递一个信息，并且初始信息在传递到系列反应的最后时，信号得到放大，这样的系列叫作级联系统。

G 蛋白 (G protein)：在细胞内信号传导途径中起着重要作用的 GTP 结合蛋白，由 α ， β ， γ 三个不同亚基组成。激素与激素受体结合诱导 GTP 跟 G 蛋白结合的 GDP 进行交换结果激活位于信号传导途径中下游的腺苷酸环化酶。G 蛋白将细胞外的第一信使肾上腺素等激素和细胞内的腺苷酸环化酶催化的腺苷酸环化生成的第二信使 cAMP 联系起来。G 蛋白具有内源 GTP 酶活性。

激素效应元件 (HER)：指内固醇甲状腺素等激素受体结合的一段短的 DNA 序列 (12~20bp)，这类受体结合 DNA 后可改变相邻基因的表达。

转录因子 (transcription factor)：在转录起始复合物的组装过程中，与启动子区结合并与 RNA 聚合酶相互作用的一种蛋白质。某些转录因子在 RNA 延伸时一直维持着结合状态。

操纵子 (operon)：是由一个或多个相关基因以及调控他们转录的操纵因子启动子序列组成的基因表达单位。

操纵因子 (operator)：与特定阻遏蛋白相互作用调控一个基因或一组基因表达的 DNA 区。

结构基因 (structural gene)：编码一个蛋白质或一个 RNA 的基因。

转录激活剂 (transcriptional activator)：通过增加 RNA 聚合酶的活性来加快转录速度的一种调节 DNA 结合蛋白。

阻遏物 (repressor)：与一个基因的调控序列或操纵基因结合以阻止该基因转录的一类蛋白质。

衰减作用 (attenuation)：一种翻译调控机制。在该机制中，核糖体沿着 mRNA 分子的移动的速度决定转录是进行还是终止。

亮氨酸拉链 (leucine zipper)：出现在 DNA 结合蛋白质和其它蛋白质中的一种结构基元 (motif)。当来自同一个或不同多肽链的两个两性性的 α -螺旋的疏水面（常常含有亮氨酸残基）相互作用形成一个圈对圈的二聚体结构时就形成了亮氨酸拉链。

锌指 (zinc finger)：也是一种常出现在 DNA 结合蛋白中的一种结构基元。是由一个含有大约 30 个氨基酸的环和一个与环上的 4 个 Cys 或 2 个 Cys 和 2 个 His 配位的 Zn²⁺ 构成，形成的结构像手指状。

第二十章 生物膜

第一节 脂双层

一个典型的生物膜含有磷脂、糖鞘脂和胆固醇（在一些真核细胞中）。膜含有的脂有一共同的特点，它们都是两性分子，含有极性成分和非极性成分。磷脂和糖鞘脂在一定的条件下可以象肥皂那样形成单层膜或微团，然而在体内这些脂倾向于组装成一个脂双层。由于磷脂和糖鞘脂含有两条烃链的尾巴，不能很好地包装成微团，却可以精巧地组装成脂双层（下图）。但并不是所有的两性脂都可以形成脂双层，如胆固醇，其分子中的极性基团—OH 相对于疏水的稠环系统太小了。在生物膜中，不能形成脂双层的胆固醇和其它脂（大约占整个膜脂的 30%）可以稳定地排列在其余 70% 脂组成的脂双层中。

脂双层内脂分子的疏水尾巴指向双层内部，而它们的亲水头部与每一面的水相接触，磷脂中带正电荷和负电荷的头部基团为脂双层提供了两层离子表面，双层的内部是高度非极性的。脂双层倾向于闭合形成球形结构，这一特性可以减少脂双层的疏水边界与水相之间的不利的接触。在实验室里可以合成由脂双层构成的小泡，小泡内是一个水相空间，这样的脂双层结构称为脂质体（liposomes），它相当稳定，并且对许多物质是不通透的。可以包裹药物分子，将药物带到体内特定组织。

第二节 流动镶嵌模型

脂双层形成了所有生物膜的基础，而蛋白质是生物膜的必要成分。不含蛋白质的脂双层的厚度大约是 5~6nm，而典型的生物膜的厚度大约是 6~10nm，这是由于存在着镶嵌在膜中或与膜结合的蛋白质的缘故。

1972 年，S. Jonathan Singer 和 Garth L. Nicolson 就生物膜的结构提出了流动镶嵌模型（fluid mosaic model）。根据这一模型描述，膜蛋白看上去象是圆形的“冰山”飘浮在高度流动的脂双层“海”中（下图）。内在膜蛋白（integral membrane proteins）插入或跨越脂双层，与疏水内部接触。外周膜蛋白（peripheral membrane proteins）与膜表面松散连接。生物膜是一个动态结构，即膜中的蛋白质和脂可以快速地在双层中的每一层内侧向扩散。尽管现在对原来的流动镶嵌模型中的某些方面作了一些修正和补充，但该模型时至今日仍然是基本正确的。

第三节 膜的流动性

流动镶嵌模型最有力的证据之一是 L. D. Frye 和 Michael A 进行的小鼠细胞和人细胞的融合实验（右图），该实验证明了某些内在膜蛋白可以在生物膜内侧向扩散。他们将小鼠细胞和人的细胞融合形成一个异核体（杂化细胞）。

在融合之前利用可以特异结合在人细胞质膜中某个蛋白的红色荧光标记的抗体标记人细胞，而用可以特异结合在小鼠细胞质膜中某个蛋白的绿色荧光标记的抗体标记小鼠细胞。这样一来可以通过免疫荧光显微镜观察两种标记的细胞融合后，细胞膜上内在膜蛋白的变化。大约在融合后 40 分钟，就观察到细胞表面抗原相互混合的情形。这一实验表明，至少某些内在膜蛋白可以在生物膜内侧向自由扩散。

第四节 物质运输与生物膜

生物膜是从物理角度将活细胞与它周围的环境分开所必要的，而其另一个作用也非常重要，那就是生物膜使细胞生长所需要的水、氧和所有其它营养物质进入细胞内，而将细胞生成的产物（例如激素、某些降解酶和毒素等）输出，以及使一些废物（例如二氧化碳和尿素等）排泄掉。疏水的、小的、不带电荷的分子可以自由地扩散通过细胞膜，这种不依赖其他蛋白帮助的转运方式称为非介导转运（Nonmediated transport）。但对大多数带电物质来说，脂双层是一个几乎不可通透的壁垒，需要通过转运蛋白转运，这种转运方式称为介导转运（Mediated transport）。

小分子和离子跨膜运输借助于三种类型的内在膜蛋白：通道（channels）蛋白和（膜）孔（pores）蛋白、被动转运蛋白（passive transporters）和主动转运蛋白（active transporters）

孔蛋白和通道蛋白非常象离子载体，为小分子和离子提供一个沿着浓度梯度迁移的途径，该迁移过程不需要能量，是通过这些蛋白而不是通过脂双层扩散

被动转运不需要能量驱动，被动转运也称为易化扩散（facilitated diffusion）。转运蛋白的作用是加快反应的平衡，如果没有转运蛋白，单靠扩散达到平衡非常慢。

红细胞主要依赖于葡萄糖作为能源。D-葡萄糖从血液（葡萄糖浓度大约为 5mM）通过被动转运，经葡萄糖转运蛋白沿着葡萄糖浓度梯度降低方向进入红细胞内。葡萄糖首先与转运蛋白的面向外构象结合，然后当转运蛋白构象改变时，葡萄糖跨过脂双层。在面向细胞质一侧，葡萄糖脱离转运蛋白，进入细胞质，而转运蛋白又改变为起始的构象。

被动和主动转运蛋白与通道蛋白和孔蛋白不同，转运蛋白通常能特异地结合某些分子或结构上类似的分子的基团并进行跨膜转运。

最简单的一类转运蛋白执行单向转运（uniport），即它们只携带一种类型的溶质跨膜转运。而许多转运蛋白可进行两种溶质的同一方向的同向转运（symport）或协同转运（cotransport）。

被动转运是溶质沿着浓度梯度降低方向转运，不需要能量；与被动转运相反，主动转运可以逆浓度梯度转运，但需要能量。

主动转运可以利用不同形式的能源。常用的是 ATP，离子转运 ATP 酶（ion-transporting ATPase）是一大类 ATP 驱动离子转运蛋白，几乎存在于所有细胞器官。其中包括 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP 酶和 Ca^{2+} ATP 酶，它们在制造和维持跨质膜和细胞内器官的离子浓度梯度中起着必要的作用。光是某些主动转运的能源，例如细菌视紫红质将光能转化为化学能的过程。

原发主动转运直接由 ATP、光或电子传递驱动的，而第二级主动转运是靠离子浓度驱动的。在大多数情况下，原发主动转运常用在第二个溶质中制造一个梯度。例如在 ATP 的驱动下将第一种溶质逆浓度梯度转运，结果形成的第一种溶质浓度梯度贮存的能量又能驱动第二种溶质的逆浓度梯度转运

第五节 胞吞与胞吐

原核生物在它们的质膜和外膜中含有多成分的输出系统，使得它们能够将某些蛋白质（往往是些毒素或酶）分泌到细胞外介质中。在真核细胞中，蛋白质的输入和输出细胞分别通过胞吞和胞吐实现的。

原核生物在它们的质膜和外膜中含有多成分的输出系统，使得它们能够将某些蛋白质（往往是些毒素或酶）分泌到细胞外介质中。在真核细胞中，蛋白质的输入和输出细胞分别通过胞吞和胞吐实现的。

胞吞和胞吐都涉及到一种特殊的脂囊泡的形成。蛋白质和某些其它的大物质被质膜吞入并带入细胞内（以脂囊泡形式）。受体介导的胞吞开始是大分子与细胞的质膜上的受体蛋白结合，然后膜凹陷，形成一个含有要输入的大分子的脂囊泡，也称为内吞囊泡，出现在细胞内。出现在胞内的囊泡与胞内体融合，然后再与溶酶体融合，胞吞的物质被降解。胞吐除了转运方向相反外，其过程类似于胞吞。在胞吐中，确定要从细胞分泌出的蛋白质被包裹在囊泡内，然后与质膜融合，最后将囊泡内的包容物释放到细胞外介质中。降解酶的酶原就是通过这种方式从胰腺细胞转运出去的。

本章重点总结

脂是一类用非极性溶剂从生物样品中提取的不溶于水的有机化合物。脂无论从结构上还是从功能上都是多种多样的。

脂肪酸是长链单羧酸。自然界存在的主要的脂肪酸含有一个偶数碳的烃链，碳数的范围从 12 到 20。不含碳碳双键的脂肪酸称之饱和脂肪酸；含有一个双键的脂肪酸称之单不饱和脂肪酸；而含有一个以上双键的脂肪酸称之多不饱和脂肪酸。存在于不饱和脂肪酸中的双键大多数是 cis 构型。饱和和不饱和脂肪酸是很多脂的组成成分。

脂肪酸一般都是以称之三脂酰甘油（脂肪和油）的复合脂形式贮存的。三脂酰甘油是中性和非极性脂。蜡也是中性和非极性脂，它是由长链的脂肪醇和脂肪酸形成的酯。前列腺素是生理上重要的二十碳脂肪酸（例如花生四烯酸）的衍生物。

甘油磷脂是生物膜中的主要的两性脂成分。主要有磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇。这些磷脂的极性头部包括一个阴离子的磷酸二酯基团，这个基团连接甘油骨架的 C-3 和另一个水溶性的成分。而磷脂的非极性尾巴是由与甘油的 C-1 和 C-2 形成酯的脂酰基组成的。

其它的主要脂包括鞘脂，胆固醇和脂溶性的维生素。长链的鞘氨醇是鞘脂的骨架。鞘磷脂，脑苷脂和神经神经节苷脂是三种主要的鞘脂。脂溶性维生素是聚异戊二烯化合物。胆固醇是生物膜的一个重要成分，可以作为胆固醇类激素的前体。

生物膜确定了细胞和细胞内的各个分立区域的外部边界。一个典型的生物膜是由脂和蛋白质组成的，同时在糖鞘脂和糖蛋白上带有少量的糖。生物膜是一个蛋白质镶嵌在脂双层基质中的流动镶嵌膜。两性脂，例如甘油磷脂和鞘脂自然地组装在双层膜中。脂在双层膜中的侧向扩散很快，但从一层向另一层的横向扩散（分子翻转）却非常慢。特殊脂在生物膜的里层和外层的分布是不对称的。

在低温状态下，脂双层是以有序的凝胶态存在的，这种状态下的脂酰链是伸展的。当升温时，脂双层经历一个相变，呈现出一种液晶态，脂酰链呈弯曲状态。Cis 双键在脂酰链中制造出一个纽结，因此可以降低相变温度，增加膜的流动性。胆固醇通过破坏凝胶相脂和限制液晶相脂的运动调节膜的流动性。

大多数内在蛋白质横跨双层膜的疏水内部。而外周膜蛋白只是很松散地与膜表面相连。几乎所有的内在膜蛋白都含有跨越脂双层的 α -螺旋片段。受体蛋白通常只具有单个 α -螺旋区，而转运蛋白总是具有多个跨膜片段，片段中的氨基酸残基大多数是疏水的，也含有极性氨基酸。许多膜蛋白可以在膜中自由地侧向扩散。

脂双层是个有选择的通透性壁垒，大多数带电荷的分子都不能通透，但水和疏水性分子能自由地扩散通过。

离子扩散过膜的速度可以被某些离子载体极大地增强。特殊的转运蛋白、通道蛋白和膜孔蛋白参与离子和极性分子的跨膜转运。通道蛋白使得大量的特殊离子或小分子顺着浓度通道经中央孔快速地扩散。转运蛋白通过面向外和面向内构象之间的转换结合底物并把它转运过膜。

被动转运是顺着浓度通道转运分子，不需要能量。主动转运是逆浓度梯度转运底物，需要供给能量。在原发主动转运中，能量是由 ATP 水解、光或电子传递直接提供的。第二级主动转运是被离子梯度驱动的；底物的"上坡"转运常和离子的"下坡"转运耦联。

大的蛋白质分子转入或转运出细胞是分别通过胞吞或胞吐实现的，该过程涉及到脂囊泡的形成和融合。

本章名词解释

主动转运 (active transport)：一种转运方式，通过该方式溶质特异结合于一个转运蛋白，然后被转运过膜，但与被动转运方式相反转运是逆着浓度梯度方向进行的，所以主动转运需要能量来驱动。在原发主动转运过程中，能源可以是光、ATP 或电子传递。而第二级主动转运是在离子浓度梯度驱动下进行的。

协同运送(cotransport)：两种不同溶质跨膜的耦联转运。可以通过一个转运蛋白进行同一方向（同向转运）或反方向（反向转运）转运。

胞吞（作用）(endocytosis)：物质被质膜吞入并以膜衍生出的脂囊泡形式（物质在囊泡内）并被带入到细胞内的过程。

胞吐（作用）(exocytosis)：确定要分泌的物质被包裹在脂囊泡内，该囊泡与质膜融合，然后将物质释放到细胞外空间的过程。

被动转运 (passive transport)：也称之为易化扩散 (facilitated diffusion)。是一种转运方式，通过该方式溶质特异结合于一个转运蛋白，然后被转运过膜，但转运是沿着浓度梯度下降方向进行，所以被动转运不需要能量支持。

通道蛋白 (channel proteins)：是一种带有中央水相通道的内在膜蛋白，它可以使大小合适的离子和分子从膜的任一方向穿过膜。

通透系数 (permeability coefficient)：是离子或小分子扩散过脂双层膜能力的一种量度。

流体镶嵌模型(fluid mosaic model)：针对生物膜的结构提出的一种模型。在这个模型中，生物膜被描述成镶嵌有蛋白质的流体脂双层，脂双层在结构和功能上都表现出不对称性。有的蛋白质"镶"在脂双层表面，有的则部分或全部嵌入其内部，有的则横跨整个膜。另外脂和膜蛋白都可以进行横向扩散。

外周膜蛋白 (peripheral membrane proteins)：通过与膜脂的极性头部或内在膜蛋白的离子相互作用和形成氢键与膜的内、外表面弱结合的膜蛋白。膜蛋白一旦从膜上释放出来，通常都是水溶性的。

内在膜蛋白 (integral membrane proteins)：插入脂双层的疏水核和完全跨越脂双层的膜蛋白。

生物膜 (biological membrane)：镶嵌有蛋白质的脂双层，起着划分和分隔细胞和细胞器的作用。生物膜也是许多与能量转化和细胞内通讯有关的重要部位。