第 1 章　生命的物质基础

学习目标

1. 掌握蛋白质的元素组成特点、基本组成单位，氨基酸的结构特点及分类、氨基酸之间的连接方式，蛋白质分子一级结构、二级结构、三级结构、四级结构的概念及维持其稳定的主要化学键，α- 螺旋的结构特点，蛋白质的两性解离、等电点、胶体性质，蛋白质变性、沉淀与凝固的概念及其与医学的关系，蛋白质的紫外吸收、呈色反应等，核酸的分类、基本组成单位，DNA 与 RNA 分子组成的异同点，核酸中单核苷酸之间的连接方式及多核苷酸链的方向性，核酸分子一级结构的概念，DNA 双螺旋结构的特点，mRNA、tRNA、rRNA 的结构特点和功能，酶的概念、化学本质和酶的特异性，酶的化学组成，结合酶、辅因子、辅酶和辅基的概念及其相互之间的关系，酶的活性中心、必需基团的概念，底物浓度、酶浓度、温度、pH、激动剂和抑制剂对酶活性的影响，维生素的概念及 B 族维生素与辅酶的关系。

2. 熟悉常见的生物活性肽，蛋白质结构模体、结构域的概念，蛋白质结构与功能的关系，核酸的变性、复性与杂交的概念，解链温度，酶原与酶原的激活、同工酶及其临床意义，维生素与疾病的关系。

1.1　蛋白质的结构与功能

蛋白质（protein）是由氨基酸组成的一类生物大分子，它与核酸等其他生物大分子共同构成生命的物质基础。蛋白质既是生命活动的主要载体，又是功能的执行者。生物体的构成越复杂，所含蛋白质的种类越多，即使是单细胞生物，其所含的蛋白质也有数千种。蛋白质是人体细胞中含量最丰富的高分子化合物，约占人体干重的 45%。各种蛋白质都有其特定的结构和功能，生物体的多样性是由蛋白质结构和功能的多样性决定的。蛋白质的结构决定了其所要执行的生物学功能，因此，要了解蛋白质在生命活动中的作用，必须从它的结构入手。

1.1.1　蛋白质的分子组成

1. 蛋白质的元素组成

蛋白质种类繁多，结构各异，但元素组成相似。组成蛋白质的元素主要有碳（50% ～ 55%）、氢（6% ～ 8%）、氧（19% ～ 24%）、氮（13% ～ 19%）、硫（0 ～ 4%）。有些蛋白质还含有少量磷、

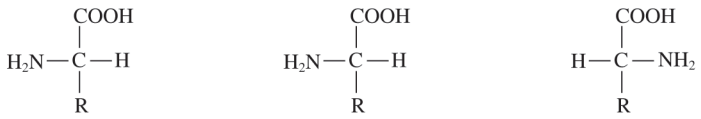
硒或金属元素铁、铜、锌、锰、钴、钼等，个别蛋白质还含有碘。各种蛋白质的含氮量十分接近，平均约为16%。由于蛋白质是体内主要的含氮物质，因此，测定出生物样品的含氮量就可以按下式推算出蛋白质的大致含量：

100 g 样品中蛋白质的含量（g %）= 每克样品的含氮克数 ×6.25×100

2. 蛋白质的基本组成单位——氨基酸

蛋白质在酸、碱或蛋白酶的作用下最终可水解为氨基酸（amino acid）。由此可见，氨基酸是蛋白质的基本组成单位。生物界中天然存在的氨基酸有300多种，但组成人体蛋白质的氨基酸只有20种。在20种氨基酸中，除甘氨酸外，其余氨基酸均为L型氨基酸；除脯氨酸外，其余氨基酸均为α-氨基酸。氨基酸的结构如下：

视频
氨基酸



氨基酸结构通式　　L-α-氨基酸　　D-α-氨基酸

不同的氨基酸其侧链基团（R）不同。生物界中存在D型氨基酸，大都存在于某些细菌产生的抗生素及个别植物的生物碱中。此外，哺乳动物中也存在不参与蛋白质组成的D型游离氨基酸，如存在于脑组织中的D-丝氨酸和D-天冬氨酸。

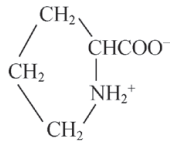
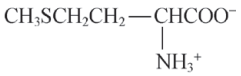
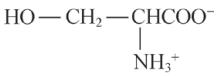
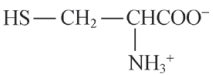
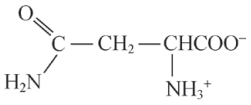
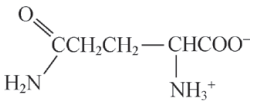
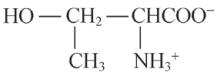
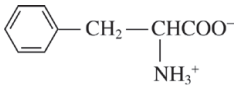
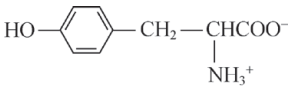
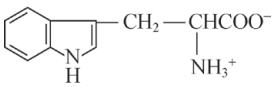
3. 氨基酸的分类

组成人体蛋白质的20种氨基酸都具有特异的遗传密码，称为编码氨基酸。根据侧链基团结构和性质的不同可将其分为5类（见表1-1）。

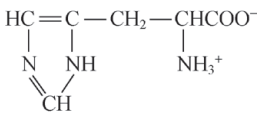
表1-1　组成蛋白质的20种编码氨基酸及其分类

结构式	中文名	英文名	缩写符号		等电点
1. 非极性脂肪族氨基酸					
H—CHCOO⁻ (NH3⁺)	甘氨酸	glycine	Gly	G	5.97
CH3—CHCOO⁻ (NH3⁺)	丙氨酸	alanine	Ala	A	6.00
CH3—CH(CH3)—CHCOO⁻ (NH3⁺)	缬氨酸	valine	Val	V	5.96
CH3—CH(CH3)—CH2—CHCOO⁻ (NH3⁺)	亮氨酸	leucine	Leu	L	5.98
CH3—CH2—CH(CH3)—CHCOO⁻ (NH3⁺)	异亮氨酸	isoleucine	Ile	I	6.02

续表

结构式	中文名	英文名	缩写符号		等电点
	脯氨酸	proline	Pro	P	6.30
	甲硫氨酸	methionine	Met	M	5.74
2. 极性中性氨基酸					
	丝氨酸	serine	Ser	S	5.68
	半胱氨酸	cysteine	Cys	C	5.07
	天冬酰胺	asparagine	Asn	N	5.41
	谷氨酰胺	glutamine	Gln	Q	5.65
	苏氨酸	threonine	Thr	T	5.60
3. 含芳香环的氨基酸					
	苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	F	5.48
	酪氨酸	tyrosine	Tyr	Y	5.66
	色氨酸	tryptophan	Trp	W	5.89

续表

结构式	中文名	英文名	缩写符号		等电点
4. 酸性氨基酸					
$HOOCCH_2CH_2-\underset{\underset{NH_3^+}{\vert}}{CH}COO^-$	谷氨酸	glutamic acid	Glu	E	3.22
$HOOC-CH_2-\underset{\underset{NH_3^+}{\vert}}{CH}COO^-$	天冬氨酸	aspartic acid	Asp	D	2.77
5. 碱性氨基酸					
$NH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-\underset{\underset{NH_3^+}{\vert}}{CH}COO^-$	赖氨酸	lysine	Lys	K	9.74
$NH_2\underset{\underset{NH}{\Vert}}{C}NHCH_2CH_2CH_2-\underset{\underset{NH_3^+}{\vert}}{CH}COO^-$	精氨酸	arginine	Arg	R	10.76
	组氨酸	histidine	His	H	7.59

除上述 20 种基本氨基酸外，近年来发现硒代半胱氨酸（硒原子替代了半胱氨酸分子中的硫原子）在某些情况下也可参与蛋白质的合成，但不是由目前已知的密码子编码，具体机制尚不完全清楚。蛋白质分子中还有一些修饰氨基酸，如羟赖氨酸、羟脯氨酸、焦谷氨酸、碘代酪氨酸、甲基化氨基酸、甲酰化氨基酸和磷酸化氨基酸等，它们都是在蛋白质的合成过程中或合成后由相应的编码氨基酸加工修饰而成的，这些氨基酸在生物体内都没有相应的遗传密码。人体内还存在若干不参与蛋白质合成但具有重要生理作用的 L-α- 氨基酸，如参与尿素合成的鸟氨酸、瓜氨酸和精氨酸代琥珀酸。

视频
丙氨酸三维模型

4. 氨基酸的理化性质

（1）两性解离与等电点（isoelectric point，IEP）：所有的氨基酸都含有碱性的氨基（$-NH_2$）和酸性的羧基（$-COOH$），可在酸性溶液中与质子（H^+）结合成带正电荷的阳离子（NH_3^+），也能在碱性溶液中与 OH^- 结合，失去质子变成带负电荷的阴离子（COO^-）。因此，氨基酸是一种两性电解质，具有两性解离的特性。氨基酸的解离程度取决于其所处溶液的 pH。在某一 pH 的溶液中，氨基酸解离成阳离子和阴离子的趋势及程度相等，呈电中性，此时溶液的 pH 称为该氨基酸的等电点。当溶液的 pH 大于氨基酸的等电点时，氨基酸带负电荷；相反，氨基酸带正电荷。氨基酸在溶液中解离成既带正电荷又带负电荷的状态，称为兼性离子（见图 1-1）。酸性氨基酸的 IEP < 4.0，碱性氨基酸的 IEP > 7.5，中性氨基酸的 IEP 为 5.0 ～ 6.5。

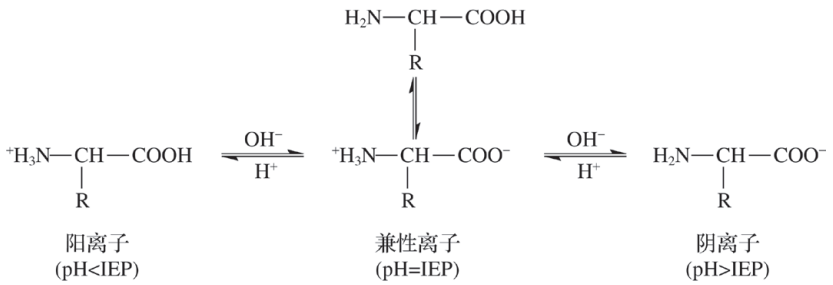
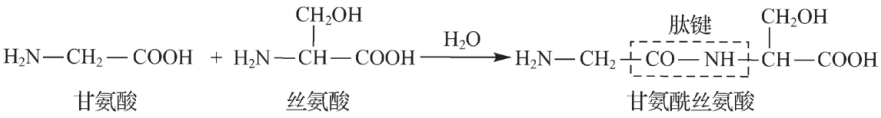


图 1-1　氨基酸的两性解离与等电点

（2）紫外吸收性质：根据氨基酸的吸收光谱，含有共轭双键的色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸在 280 nm 波长附近具有最大的光吸收峰。大多数蛋白质都含有酪氨酸和色氨酸残基，因此，测定蛋白质溶液 280 nm 波长的光吸收值是分析溶液中蛋白质含量快速且简便的方法。

5. 肽键与肽

蛋白质是由氨基酸聚合成的高分子化合物，氨基酸之间通过肽键（peptide bond）相连。肽键即一个氨基酸的 α- 氨基与另一个氨基酸的 α- 羧基脱水缩合而形成的酰胺键（—CO—NH—），如甘氨酸与丝氨酸脱水缩合生成甘氨酰丝氨酸。



氨基酸通过肽键连接起来形成的化合物称为肽（peptide）。由两个氨基酸缩合成的肽称为二肽，3 个氨基酸缩合成三肽，以此类推。通常将由 0 ～ 10 个氨基酸残基组成的肽称为寡肽（oligopeptide），10 个以上氨基酸残基组成的肽称为多肽（polypeptide）。多肽分子中的氨基酸相互衔接，形成长链，称为多肽链（polypeptide chain）。多肽链有两个末端，游离 α- 氨基的一端称为氨基末端（amino terminal）或 N- 端，游离 α- 羧基的一端称为羧基末端（carboxyl terminal）或 C- 端。肽链中的氨基酸分子因脱水缩合而基团不全，称为氨基酸残基。在书写多肽链时，人们习惯上将 N- 端写于左侧，C- 端写于右侧。多肽链中氨基酸残基的序号从 N- 端算起，有时不对末端加以标记，只凭序号或从左到右的排列来指示多肽链的走行方向。

多肽的命名原则是从 N- 端开始指向 C- 端。除 C- 端的氨基酸残基外，所有氨基酸残基均按酰基命名，并从 N- 端依次列出，最后加上 C- 端氨基酸残基的名称。例如，五肽 T-G-G-F-M 的名称是酪氨酰甘氨酰甘氨酰苯丙氨酰甲硫氨酸（酪 - 甘 - 甘 - 苯丙 - 甲硫肽）。多肽链中以肽键连接形成的长链称为主链，氨基酸残基的 R 基团称为侧链。

20 种氨基酸在各种蛋白质中出现的概率不尽相同，其平均分子质量约为 110，可用此数据来估算蛋白质的分子量或蛋白质中氨基酸残基的数目。

蛋白质和多肽在分子量上很难划出明确界限。习惯上将含有 51 个氨基酸残基的胰岛素（分子量为 5 733）称为蛋白质，将少于 51 个氨基酸残基的氨基酸聚合物称为多肽，具有生物活性的多肽又称生物活性肽，生物活性肽在代谢调节、神经传导等方面起着重要的作用。例如，谷胱甘肽（glutathione，GSH）是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽，其分子中的巯基（—SH）具有

还原性，可保护体内含巯基的蛋白质和酶免遭氧化。另外，下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素、神经垂体分泌的抗利尿激素和催产素、腺垂体分泌的促肾上腺皮质激素等也属于生物活性肽。

1.1.2 蛋白质的分子结构

视频
蛋白质分子的空间结构示意图

蛋白质分子是由许多氨基酸通过肽键相连形成的生物大分子。每种蛋白质都有其特定的结构并执行独特的功能。1952年，丹麦科学家林诺斯特伦•朗（Linderstrom Lang）建议将复杂的蛋白质分子结构分成4个层次，即一级结构（primary structure）、二级结构（secondary structure）、三级结构（tertiary structure）、四级结构（quaternary structure），后三者统称为高级结构或空间构象（conformation）。其中，一级结构为蛋白质的基本结构，而蛋白质的高级结构涵盖了蛋白质分子中的每一原子在三维空间的相对位置，它们是蛋白质特有性质和功能的结构基础，但并非所有的蛋白质都具有四级结构。由一条肽链形成的蛋白质只有一级结构、二级结构和三级结构，由两条或两条以上肽链形成的蛋白质才有四级结构。

蛋白质分子结构的稳定依靠化学键。在蛋白质分子中，化学键可分为主键（肽键）和副键，副键又分为二硫键和次级键，次级键包括氢键、离子键、疏水键和范德瓦耳斯力。

1. 蛋白质的一级结构

在蛋白质分子中，从N-端至C-端的氨基酸残基的排列顺序称为蛋白质的一级结构。一级结构的主要化学键是肽键。此外，蛋白质分子中所有二硫键的位置也属于一级结构的范畴。1953年，英国生物化学家桑格（Frederick Sanger）完成了胰岛素一级结构的测定，这是世界上第一个被确定一级结构的蛋白质。胰岛素由51个氨基酸残基组成，分A、B两条多肽链，A链有21个氨基酸残基，B链有30个氨基酸残基，A链和B链两链通过两个链间二硫键（A_7与B_7、A_{20}与B_{19}）相连，A链本身第6位及第11位的两个半胱氨酸形成一个链内二硫键（见图1-2）。

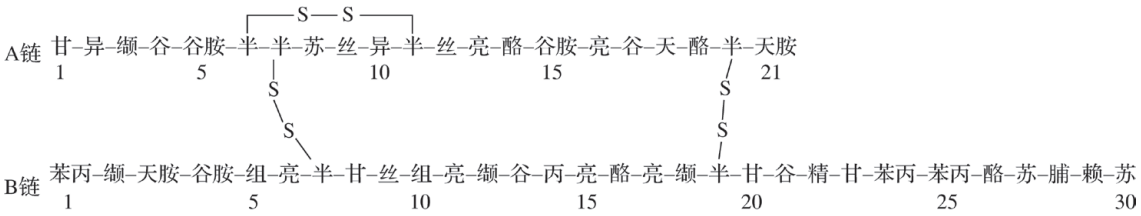


图1-2 胰岛素的一级结构

不同蛋白质所含氨基酸的数量、各种氨基酸所占的比例、氨基酸在肽链中的排列顺序不同，其一级结构也各不相同。一级结构是蛋白质空间结构和特异生物学功能的基础。

2. 蛋白质的二级结构

多肽链分为主链和侧链，由α-碳原子和肽键依次重复排列形成多肽链的主链，而连接于α-碳原子上的各氨基酸残基的R基团统称为多肽链的侧链。蛋白质的二级结构是指多肽链主链骨架原子的相对空间排布，不涉及氨基酸残基侧链的构象。

构成蛋白质主链空间构象的基本单位是肽单元。20世纪30年代末，美国化学家鲍林（Linus Pauling）和科里（Robert Corey）在应用X-射线衍射技术研究氨基酸与寡肽的晶体结构时发

现，参与肽键形成的 6 个原子 $C_{\alpha1}$、C、O、N、H 和 $C_{\alpha2}$ 位于同一个刚性平面（肽键平面），构成了所谓的肽单元（见图 1-3）。肽键中 C—N 的键长为 0.132 nm，介于一般 C—N 单键的键长（0.149 nm）与 C═N 双键的键长（0.127 nm）之间，故肽键具有部分双键的性质，不能自由旋转。而 α- 碳原子与肽键中的 N 和羰基 C 之间的连接键都是典型的单键（α- 碳单键），可以自由旋转，旋转角度的大小决定了两个相邻肽单元平面之间的相对空间位置。因此，肽键平面随 α- 碳原子两侧单键的旋转而构成的排布是构成主链各种构象的结构基础。蛋白质的二级结构包括 α- 螺旋（α-helix）、β- 折叠（β-sheet）、β- 转角（β-turn）和无规卷曲（random coil）4 种类型。维系二级结构稳定的主要化学键是氢键。

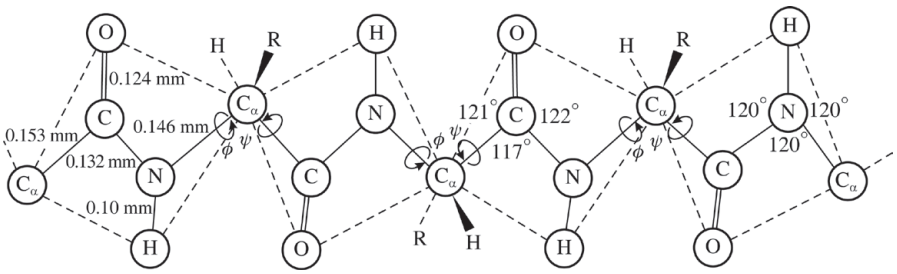


图 1-3　肽单元平面

（1）α- 螺旋。α- 螺旋是指多肽链中肽单元通过 α- 碳原子的相对旋转，沿长轴方向按规律盘绕形成的一种紧密的螺旋结构。其结构特点如下：

① 多肽链主链以肽单元为单位，以 α- 碳原子为旋转点，形成右手螺旋样结构 [见图 1-4（a）]。

② 螺旋每圈含 3.6 个氨基酸残基，每个残基的跨距为 0.15 nm，螺旋上升一圈的高度（螺距）为 0.15 nm × 3.6 = 0.54 nm[见图 1-4（b）]。

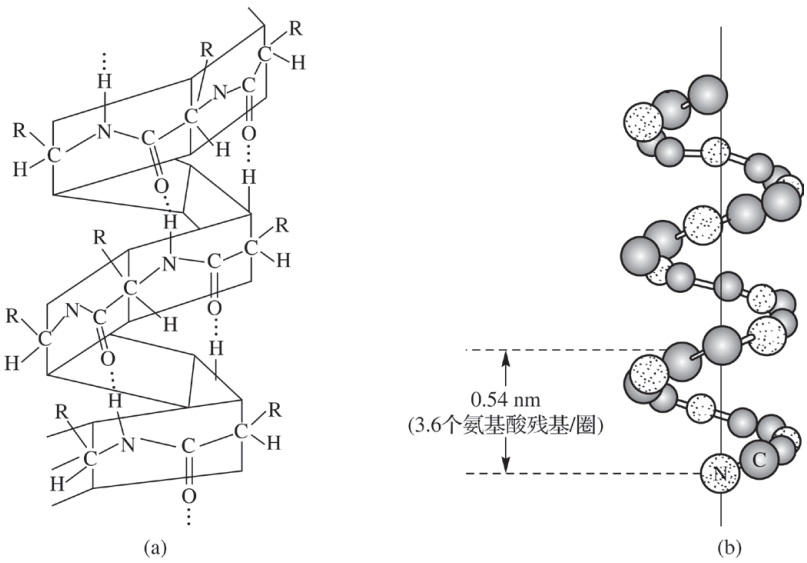


图 1-4　α- 螺旋

③ 螺旋中每个肽键上的亚氨基氢（—NH—）与第 4 个肽键的羰基氧（C═O）相互靠近形成氢键，氢键的方向与螺旋中心轴大致平行。肽链中的所有肽键都参与氢键的形成，以稳固 α- 螺旋结构。

④ 各氨基酸残基的 R 基团均伸向螺旋外侧。

α- 螺旋是球状蛋白质构象中最常见的存在形式，如肌红蛋白和血红蛋白分子中有许多肽段呈 α- 螺旋结构。毛发的角蛋白、肌肉的肌球蛋白及血凝块中的纤维蛋白，它们的多肽链几乎都是 α- 螺旋。

（2）β- 折叠。β- 折叠是蛋白质多肽主链的另一种有规律的构象，由两段或两段以上肽段形成，是一种比较伸展、呈锯齿状的结构。其结构特点如下：

① 多肽链呈伸展状态，相邻肽单元之间以 α- 碳原子为转折点，依次折叠成锯齿状的结构，两平面间的夹角为 110° 。R 基团交错伸向锯齿状结构的上下方。

② 两段以上的 β- 折叠结构平行排布，它们之间靠链间肽键的羰基氧（C═O）与亚氨基氢（—NH—）形成氢键，稳定 β- 折叠结构。

③ 两条肽链的走向可以相同，即 N- 末端、C- 末端的方向一致，称为顺向平行 [见图 1-5（a）]；反之，则称为反向平行 [见图 1-5（b）]。在反向平行折叠中，氢键与折叠的长轴垂直，在顺向平行折叠中则不垂直。从能量方面来看，反向平行更加稳定。

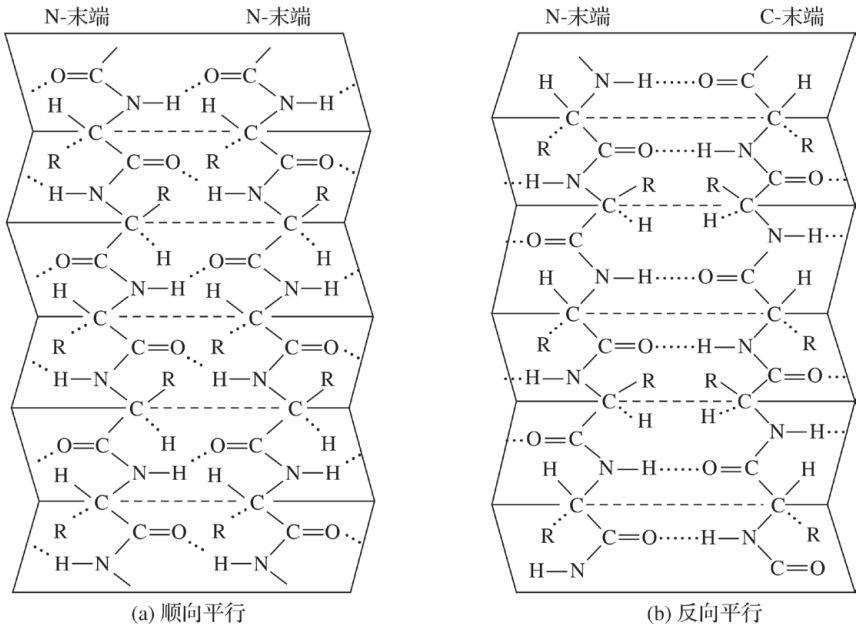


图 1-5　β- 折叠

β- 折叠一般与结构蛋白的空间构象有关，但也存在于某些球状蛋白质的空间构象中。例如，蚕丝蛋白几乎都是 β- 折叠结构，溶菌酶、羧基肽酶等球状蛋白中既有 α- 螺旋又有 β- 折叠结构。

（3）β- 转角。在球状蛋白质分子中，多肽链主链常常会出现 180° 的回折，这种回折拐角处的结构称为 β- 转角。β- 转角通常由 4 个连续的氨基酸残基构成，第 1 个残基的羰基氧（C═O）与第 4 个残基的亚氨基氢（—NH—）形成氢键，以维持该构象的稳定（见图 1-6）。β- 转角的第 2 个氨基酸残基通常为脯氨酸。此外，甘氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺和色氨酸残基也常出现在 β- 转角中。β- 转角常常分布于蛋白质分子的表面。

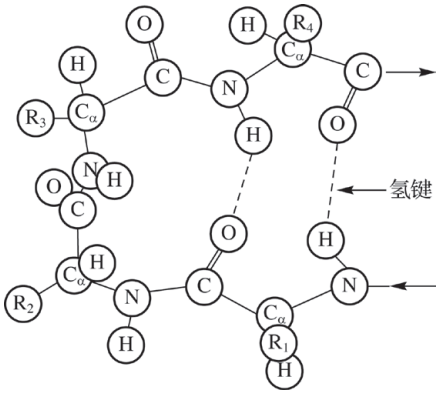


图 1-6　β- 转角

（4）无规卷曲。多肽链的二级结构除上述 3 种比较有规律的构象外，其余没有确定规律的肽链构象称为无规卷曲。

不同的蛋白质其二级结构不同，有的蛋白质 4 种结构类型都有。

3. 蛋白质的三级结构

（1）蛋白质的三级结构。蛋白质的三级结构是指整条肽链内所有原子的空间排布，包括主链、侧链的构象。它是在二级结构的基础上，由于侧链 R 基团相互作用，多肽链进一步卷曲、折叠而成的结构，疏水侧链常包埋在分子内部。

蛋白质的三级结构是由一级结构决定的，每种蛋白质都有其特定的氨基酸残基排列顺序，从而构成其固有的、独特的三级结构。由一条多肽链构成的蛋白质只有具备三级结构，才有生物学活性。

肌红蛋白是由 153 个氨基酸残基构成的单条肽链蛋白质，含有一个血红素辅基。在肌红蛋白分子中，α- 螺旋约占 75%，构成 A、B、C、D、E、F、G 和 H 8 个螺旋区，两个螺旋之间有一段无规卷曲。由于 R 基团的作用，多肽链盘曲缠绕成球状分子，球状分子表面主要是亲水基团，疏水基团位于分子内部，形成一个疏水“口袋”，血红素位于“口袋”中（见图 1-7）。

蛋白质三级结构的形成和稳定主要靠次级键（疏水键、氢键、离子键和范德瓦尔斯力等），其中疏水键是维持蛋白质三级结构最主要的化学键。有些蛋白质分子中还有两个半胱氨酸巯基共价结合而形成的二硫键参与维持三级结构的稳定（见图 1-8）。

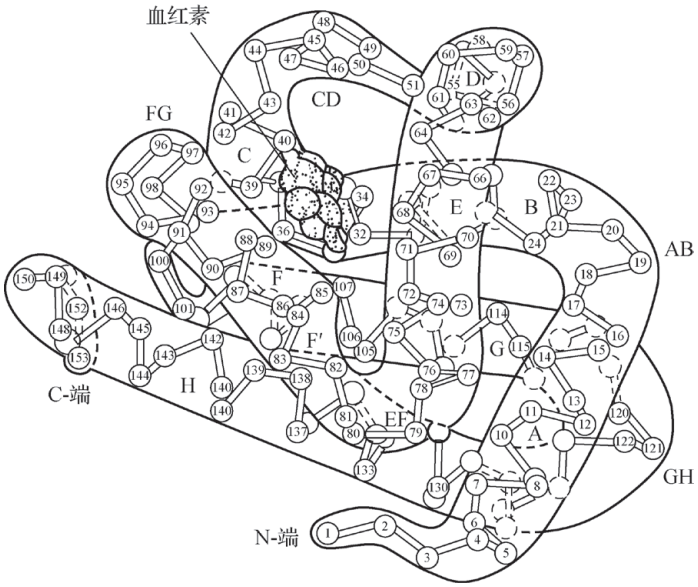


图 1-7　肌红蛋白的三级结构

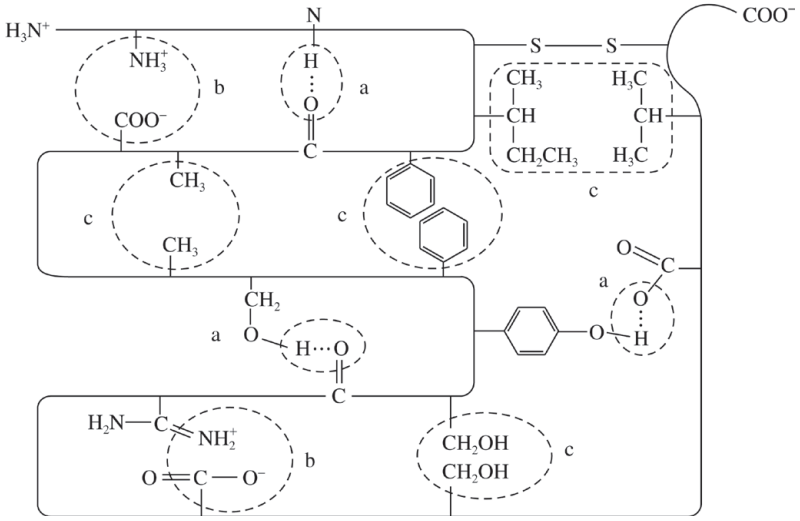


图 1-8　维持蛋白质三级结构稳定的化学键

a—氢键；b—离子键；c—疏水键

（2）结构模体（structural motif）。结构模体是蛋白质分子中一类具有特定空间构象和特殊功能的结构成分。常见的模体形式有 α- 螺旋 -β- 转角（或环）-α- 螺旋模体（见于多种 DNA 结合蛋白质）、链 -β- 转角 - 链模体（见于反向平行 β- 折叠的蛋白质）、链 -β- 转角 -α- 螺旋 -β- 转角 - 链模体（见于多种 α- 螺旋 /β- 折叠蛋白质）等。在许多蛋白质分子中，常存在由两个或两个以上具有二级结构的肽段在空间上相互接近，形成的一个有规则的二级结构组合，这种组合被称为超二级结构。目前，已知的二级结构组合有 αα、βαβ、ββ 等几种形式，二级结构组合之间的相互作用主要依靠非极性氨基酸残基。

（3）结构域（domain）。分子量较大的蛋白质在形成三级结构时，肽链中某些局部的二级结构汇集在一起，形成发挥生物学功能的特定区域，称为结构域。同种蛋白质的不同结构域有不同的功能。例如，由两个亚基构成的 3- 磷酸甘油醛脱氢酶，其每个亚基有两个结构域。N- 端第 1 ～ 146 个氨基酸残基形成的第一个结构域能与 NAD^+ 结合，第 147 ～ 333 个氨基酸残基形成的第二个结构域可与底物 3- 磷酸甘油醛结合（见图 1-9）。有些蛋白质各结构域之间接触较紧密，从结构上很难划分，因此，并非所有蛋白质的结构域都明显可分。

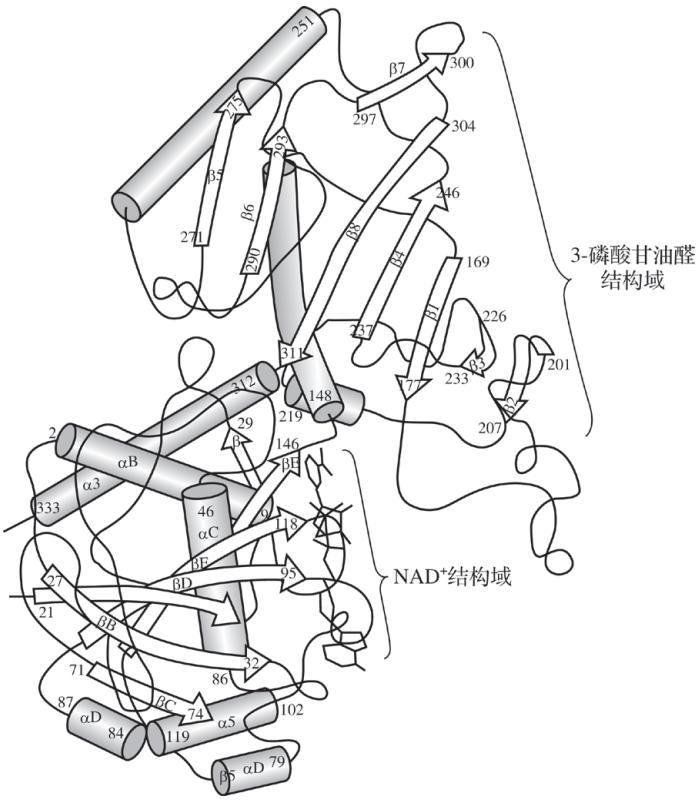


图 1-9　3- 磷酸甘油醛脱氢酶的亚基结构

（4）分子伴侣（molecular chaperone）。蛋白质不仅要有正确的氨基酸序列，还要有正确的三维空间构象。蛋白质在合成时，新合成出来的某些肽段上可能含有许多疏水的氨基酸残基，这些疏水氨基酸残基的疏水基团暴露在外，具有分子内或分子间聚集的倾向，可导致错误的折叠，使蛋白质不能形成正确的空间结构。分子伴侣的主要功能是通过提供一个保护性环境来引导合成中的蛋白质形成正确的天然构象。分子伴侣可与未折叠的疏水性肽段反复地结合和分离，防止肽段发生聚集，使肽链正确折叠；还可以与错误聚集的肽段结合，使之解聚，再诱导其形成正确的折叠。此外，蛋白质分子中特定位置二硫键的形成是产生正确空间构象并发挥功能的必要条件。目前，研究者已经发现有些分子伴侣具有促进二硫键形成的酶活性，在蛋白质分子折叠过程中对二硫键的正确形成起重要作用。

4. 蛋白质的四级结构

蛋白质分子的二级结构和三级结构一般只涉及由一条多肽链卷曲而成的蛋白质。体内许多蛋白质分子含有两条或两条以上多肽链，每一条多肽链都有完整的三级结构，称为亚基（subunit）。亚基与亚基之间呈特定的三维空间排布，并以非共价键相连。由两个或两个以上独立存在并具有三级结构的多肽链通过次级键结合在一起的聚合体称为蛋白质分子的四级结构。四级结构主要讨论各亚基的空间排布及亚基接触部位的布局和相互作用。

在具有四级结构的蛋白质分子中，各亚基间的结合力主要是氢键和离子键，亚基组成为同n聚体或异n聚体，一般含2～4个亚基。例如，血红蛋白为$\alpha_2\beta_2$四聚体，即含两个α亚基（含141个氨基酸残基）和两个β亚基（含146个氨基酸残基）（见图1-10）。具有四级结构的蛋白质，其单独的亚基一般无生物活性或活性很小，只有完整四级结构的蛋白质才有生物活性。有些蛋白质虽然由两条或两条以上多肽链组成，但肽链间通过共价键（二硫键）相连，这种结构不属于四级结构，如胰岛素。

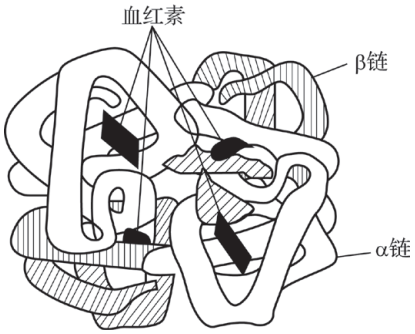


图1-10　血红蛋白分子的四级结构

蛋白质分子一级结构、二级结构、三级结构和四级结构的比较如表1-2所示。

表1-2　蛋白质分子一级结构、二级结构、三级结构和四级结构的比较

比较项目	一级结构	二级结构	三级结构	四级结构
定义	多肽链中从N-端至C-端的氨基酸排列顺序	多肽链中某一段主链原子的局部空间结构	整条肽链中所有原子在三维空间的排布位置	蛋白质分子中各亚基间的空间排布及相互作用
表现形式	多肽链	α-螺旋、β-折叠、β-转角、无规卷曲	结构域、分子伴侣	亚基
维系键	主要是肽键，有些有二硫键（次要）	氢键	次级键（主要是疏水键）	次级键（主要是氢键和离子键）
意义	一级结构是蛋白质空间构象和特异性功能的基础，但不是决定空间构象的唯一因素	二级结构是由一级结构决定的。蛋白质中存在的模体可发挥特殊生理功能	分子量较大的蛋白质常可折叠成多个结构较为紧密的区域，并各行其功能，称为结构域	含有四级结构的蛋白质，其单独的亚基一般没有生物学功能

1.1.3 蛋白质结构与功能的关系

1. 蛋白质一级结构与功能的关系

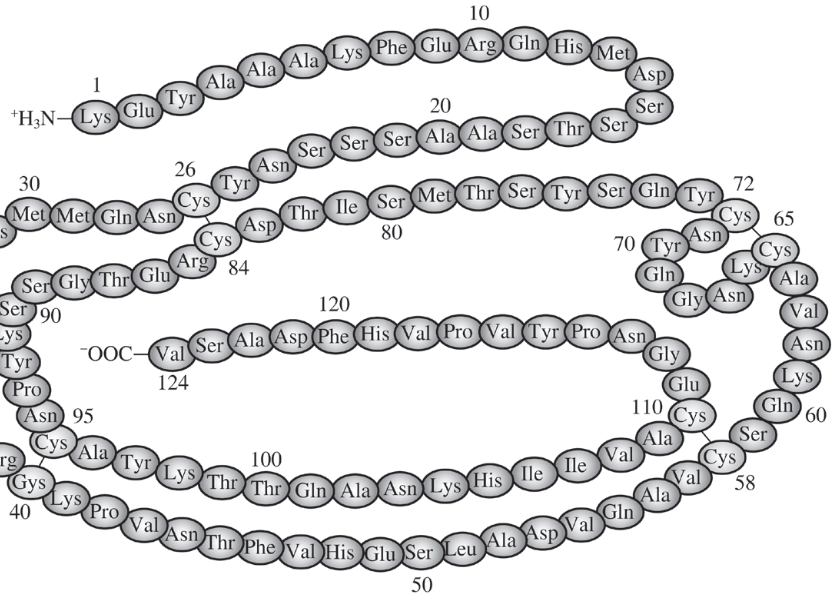
一般来说，一级结构相近的蛋白质其功能也相似。例如，不同哺乳动物的胰岛素分子均由 A、B 两条链组成，其一级结构相似，且二硫键的配对和空间结构也极为相似，仅个别氨基酸的残基存在差异，因而都具有降血糖的作用。但是，蛋白质分子中起关键作用的氨基酸残基缺失或被替代，可严重影响空间构象乃至生理功能，甚至可导致疾病的发生。例如，镰状细胞贫血就是由正常人血红蛋白 β 亚基的第 6 位谷氨酸被缬氨酸取代所致，仅此一个氨基酸残基之差，原是水溶性的血红蛋白就聚集成丝，相互黏着，导致红细胞变形成为镰刀状而极易破碎，产生贫血。这种由于蛋白质分子中某个氨基酸残基发生变异而引起的疾病称为分子病，其病因为基因突变。并非一级结构中的每个氨基酸残基都很重要，如胰岛素分子 B 链第 28、29、30 三个氨基酸残基即使缺失，对其功能的影响也不大。

2. 蛋白质空间结构与功能的关系

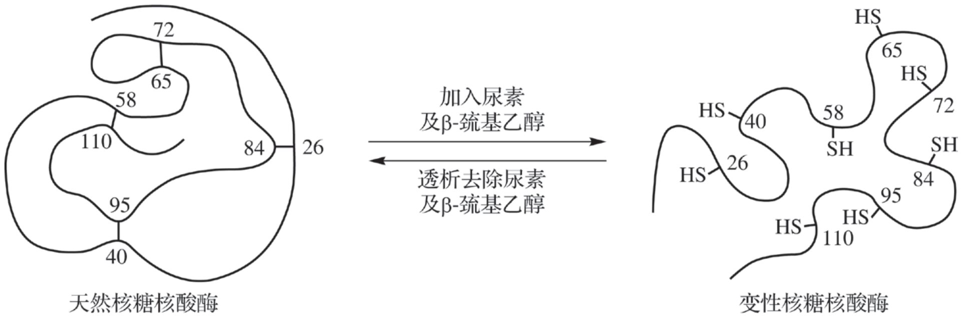
蛋白质的一级结构是其空间结构的物质基础，而蛋白质的特定空间结构又是其生物活性与生理功能的基础。当蛋白质的空间结构改变时，蛋白质的活性与功能也随之改变；若蛋白质的空间结构遭到破坏，则其活性与功能都会丧失。

（1）牛胰核糖核酸酶 A 的变性与复性。20 世纪 60 年代，美国生物化学家安芬森（C. B. Anfinsen）在研究核糖核酸酶 A 时发现，它是由 124 个氨基酸残基组成的单条多肽链，分子中 8 个半胱氨酸的巯基形成 4 个二硫键 [见图 1-11（a）]。当用尿素（或盐酸胍）和 β- 巯基乙醇处理核糖核酸酶溶液时，分别破坏次级键和二硫键，使其空间结构遭到破坏，但肽键不受影响，氨基酸序列不变，此时该酶的活性丧失，说明核糖核酸酶 A 的功能与其三级结构密切相关。核糖核酸酶 A 中的 4 个二硫键被 β- 巯基乙醇还原成—SH 后，若要再重新形成，从理论上推算有 10^5 种不同的配对方式，但唯有天然酶的配对方式才能呈现酶活性。当用透析法去除尿素和 β- 巯基乙醇后，松散的多肽链循其特定的氨基酸序列重新卷曲折叠成天然酶构象，4 个二硫键也正确配对，酶活性恢复 [见图 1-11（b）]。这充分说明了一级结构是空间构象的基础。

（2）血红蛋白（hemoglobin，Hb）的结构与功能。血红蛋白是由 4 个亚基组成的四级结构蛋白质，每个亚基均可折叠成近似于球形的三级结构，其内有一个空穴是血红素辅基的结合位点，可结合 1 分子血红素辅基，携带 1 分子 O_2，因此，1 分子 Hb 可结合 4 分子 O_2。Hb 亚基之间通过 8 个离子键结合，形成球状的 Hb 分子。Hb 在未与 O_2 结合时结构较为紧密，此时的构象处于紧张态（tense state，T 态），每个亚基对 O_2 的亲和力都很低。当第一个亚基与 O_2 结合后，由于亚基构象的改变而使某些离子键断裂，导致亚基间的结合变得疏松，此时 Hb 分子的构象呈松弛态（relaxed state，R 态），可促进第二个亚基与 O_2 结合，依此方式进一步促进第三个和第四个亚基与 O_2 结合。当氧合血红蛋白（HbO_2）在组织中释放出氧后，整个分子的构象又恢复 T 态。由此可见，Hb 通过 T 态和 R 态构象的改变实现其运送 O_2 的功能。



(a) 牛胰核糖核酸酶A的氨基酸序列



(b) 尿素及β–巯基乙醇对核糖核酸酶A的作用

图 1–11　牛胰核糖核酸酶 A 一级结构与空间结构的关系

1.1.4　蛋白质的分类

1. 按分子组成分类

根据蛋白质分子的组成特点可将其分为单纯蛋白质和结合蛋白质两大类。

（1）单纯蛋白质。单纯蛋白质仅由氨基酸组成，其水解的最终产物只有氨基酸。自然界中许多蛋白质都属于单纯蛋白质。单纯蛋白质按其溶解性质的不同又可分为清蛋白（或白蛋白）、球蛋白、精蛋白、组蛋白、硬蛋白、谷蛋白和醇溶蛋白等。

（2）结合蛋白质。结合蛋白质是由蛋白质和其他化合物（非蛋白质部分）结合而成的，被结合的其他化合物称为结合蛋白质的辅基。结合蛋白质又可按辅基的不同分为核蛋白（含核酸）、糖蛋白（含多糖）、脂蛋白（含脂质）、磷蛋白（含磷酸）、金属蛋白（含金属）及色蛋白（含色素）等。

2. 按分子形状分类

根据分子形状或空间构象的不同，蛋白质可分为球状蛋白质和纤维状蛋白质两大类。

（1）球状蛋白质。球状蛋白质分子的长轴与短轴相差不多，整个分子盘曲呈球状或椭球状。生物界中多数蛋白质属于球状蛋白质，一般呈可溶性，有特异生物活性，如胰岛素、血红蛋白、酶、免疫球蛋白，以及多种溶解于细胞液中的蛋白质。

（2）纤维状蛋白质。纤维状蛋白质分子的长轴与短轴相差较大，一般情况下，长轴比短轴长10倍以上。其分子构象呈长纤维形，多为由几条肽链绞合成麻花状的长纤维，且大多难溶于水，所构成的长纤维具有韧性，如毛发、指甲中的角蛋白，皮肤、骨、牙、结缔组织中的胶原蛋白和弹性蛋白等，这些蛋白质多属于结构蛋白质，起支持作用，更新速度慢。

3. 按功能分类

根据蛋白质的主要功能可将其分为活性蛋白质和非活性蛋白质两大类。属于活性蛋白质的有酶、蛋白质激素、运输和储存蛋白质、运动蛋白质和受体蛋白质等。属于非活性蛋白质的有角蛋白、胶原蛋白等。

1.1.5 蛋白质的理化性质

1. 蛋白质的两性解离和等电点

蛋白质是由氨基酸组成的，其分子中除多肽链两端的游离α-氨基和α-羧基外，侧链上还有一些可解离的R基团，如谷氨酸残基中的γ-羧基、天冬氨酸残基中的β-羧基、赖氨酸残基中的ε-氨基、精氨酸残基中的胍基、组氨酸残基中的咪唑基、酪氨酸残基中的酚羟基和半胱氨酸残基中的巯基等。由于既含有能解离出H^+的酸性基团（如R—COOH、R—SH），又含有能结合H^+的碱性基团（如R—NH_2），故与氨基酸一样，蛋白质分子也是两性电解质，它们在溶液中的解离状态同样受溶液pH的影响。当蛋白质溶液处于某一pH时，蛋白质分子解离成阳离子和阴离子的趋势相等，即净电荷为零，呈兼性离子状态，此时溶液的pH称为该蛋白质的等电点。溶液的pH大于蛋白质的等电点时，蛋白质带负电荷；相反，蛋白质带正电荷。蛋白质在溶液中解离成既带正电荷又带负电荷的状态称为兼性离子。蛋白质的两性解离和等电点如图1-12所示。

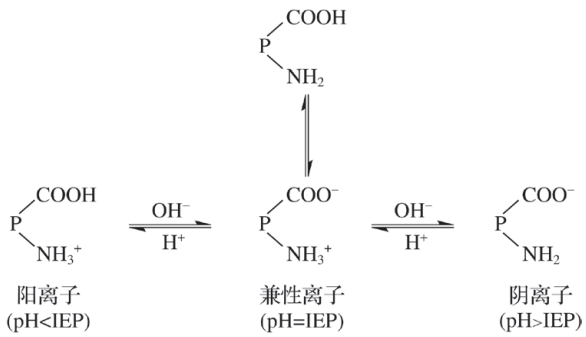


图1-12 蛋白质的两性解离和等电点

人体内各种蛋白质的等电点不同，但大多数接近于5.0，在pH约为7.4的体液环境中带负电荷。少数蛋白质含碱性氨基酸残基较多，其等电点较高，在人体体液中带正电荷，被称为碱性蛋白质，如鱼精蛋白、组蛋白等。还有少量的蛋白质含酸性氨基酸残基较多，其等电点较低，在人

体体液中带负电荷，被称为酸性蛋白质，如胃蛋白酶、丝蛋白等。

2. 蛋白质的胶体性质

蛋白质是高分子化合物，分子量多在 1 万与 10 万之间，有些甚至高达数百万，其颗粒直径为 1 ～ 100 nm，故蛋白质具有胶体性质。

蛋白质颗粒表面大多为亲水基团，可吸引水分子，使其表面形成一层比较稳定的水化膜，将蛋白质颗粒彼此隔开，阻止其相互聚集沉淀。同时，其表面的亲水基团大都能解离，使蛋白质分子表面带有一定量的相同电荷而相互排斥，阻止了蛋白质颗粒聚集沉淀。因此，蛋白质分子之间相同电荷的相斥作用和水化膜的相互隔离作用是维持蛋白质胶体溶液稳定的两大因素。当去掉其水化膜、中和其电荷时，蛋白质就可从溶液中析出。

3. 蛋白质的变性、沉淀与凝固

（1）蛋白质的变性。在某些物理因素或化学因素的作用下，蛋白质分子内部的非共价键和二硫键断裂，天然构象被破坏，从而导致蛋白质理化性质改变、生物活性丧失，这种现象称为蛋白质变性。一般认为蛋白质的变性主要是二硫键和非共价键的破坏，不涉及一级结构中氨基酸序列的改变。蛋白质变性后，其理化性质及生物活性发生如下诸多变化：

① 大量疏水基团外露，丧失水化膜，导致蛋白质的溶解度降低，由亲水胶体变成疏水胶体。如果此时溶液的 pH 不在其等电点，蛋白质仍可因电荷排斥作用而不发生沉淀。

② 变性蛋白质空间构象的破坏造成分子的不对称性增大，使其溶液黏度增加。

③ 变性蛋白质分子中各原子和基团的正常排布发生变化，造成其吸收光谱改变。

④ 蛋白质的结晶能力消失。

⑤ 蛋白质的生物活性丧失。

⑥ 变性蛋白质由于其盘曲肽链伸展，肽键外露，易被蛋白酶水解。

造成蛋白质变性的因素有很多，常见的有加热、有机溶剂（如乙醇等）、强酸、强碱、重金属离子及生物碱试剂等。在医学上，变性因素常被用于消毒及灭菌。此外，防止蛋白质变性也是有效保存蛋白质制剂（如疫苗、抗体等）的必要条件。

若蛋白质变性程度较轻，去除其变性因素后，仍可全部或部分恢复其原有的构象和功能，称为蛋白质的复性，如牛胰核糖核酸酶 A 的变性与复性。在核糖核酸酶 A 溶液中加入尿素和 β- 巯基乙醇可破坏其分子中的氢键和二硫键，使其失去有规律的三级结构而发生变性，丧失生物活性。变性后的核糖核酸酶 A 溶液如经透析去除尿素和 β- 巯基乙醇，又可恢复其原有的构象和活性。但有许多蛋白质变性后，其空间结构遭到严重破坏，不能复原，称为不可逆性变性。

（2）蛋白质的沉淀。蛋白质分子从溶液中析出的现象称为蛋白质的沉淀。维持蛋白质亲水胶体溶液稳定的两大因素是水化膜和电荷。若去除蛋白质的水化膜、中和其电荷，蛋白质便发生沉淀。仅破坏两大稳定因素的其中一个只能使蛋白质胶体溶液不稳定、易沉淀，但不一定发生沉淀。使蛋白质沉淀的方法通常有盐析法、有机溶剂法、有机酸法（生物碱试剂）、重金属盐法和加热法等。

（3）蛋白质的凝固。蛋白质经强酸、强碱的作用发生变性后，仍能溶解于强酸或强碱中，若将 pH 调至等电点，则蛋白质立即结成絮状的不溶解物，此絮状物仍可溶解于强酸或强碱中。如再经加热，则絮状物可变成比较坚固的凝块，此凝块不再溶于强酸或强碱中，这种现象称为蛋白质

的凝固。凝固是蛋白质变性后进一步发展的不可逆的结果。在近于等电点的条件下加热也可使蛋白质凝固，凝固温度因蛋白质的不同而有区别。

蛋白质的变性、沉淀和凝固有一定的交联。变性的蛋白质容易沉淀，但不一定沉淀，也不一定凝固；沉淀的蛋白质不一定变性，也不一定凝固；凝固的蛋白质都发生变性，且不可逆，不一定沉淀，但非常容易沉淀，并且不再溶于弱酸或弱碱溶液中。

4. 蛋白质的紫外吸收

蛋白质分子中有含有共轭双键的酪氨酸及色氨酸残基，这些氨基酸的侧链基团具有紫外光吸收能力，最大吸收峰在 280 nm 波长处，故利用此特性测定 280 nm 波长处的光吸收值可测定蛋白质的含量。

5. 蛋白质的呈色反应

蛋白质分子中的肽键及侧链上的各种特殊基团可以和有关试剂呈现一定的颜色反应，这些反应常被用于蛋白质的定性、定量分析。

（1）双缩脲反应（biuret reaction）。含有多个肽键的蛋白质和肽在碱性溶液中经加热可与 Cu^{2+} 作用生成紫红色络合物。由于氨基酸不呈现此反应，故此反应除用于蛋白质、多肽的定量测定外，还可用于检查蛋白质的水解程度。

（2）茚三酮反应。在 pH 为 5 ～ 7 的溶液中，蛋白质分子中的游离 α- 氨基能与茚三酮反应生成紫蓝色化合物。此反应可用于蛋白质的定性、定量分析。

（3）Folin- 酚试剂反应。蛋白质分子中的酪氨酸残基在碱性条件下能与酚试剂（磷钨酸与磷钼酸）反应生成蓝色化合物。该反应的灵敏度是双缩脲反应的 100 倍。

除上述理化性质外，蛋白质还具一些其他高分子化合物溶液的性质，如布朗运动、丁达尔现象、电泳现象、不能透过半透膜、扩散速度慢，以及具有吸附能力等。

1.2 核酸的结构与功能

核酸（nucleic acid）是以核苷酸为基本组成单位的生物大分子。核酸可分为脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）和核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）两大类。DNA 存在于细胞核和线粒体内，是遗传信息的载体，并通过复制的方式将遗传信息进行传递；RNA 存在于细胞核、细胞质和线粒体内，参与细胞内遗传信息的表达，也可作为某些病毒的遗传信息的载体。

1.2.1 核酸的化学组成

组成核酸的主要元素有 C、H、O、N 和 P。其中，P 元素在各种核酸中含量比较恒定，平均为 9% ～ 10%。

核酸在核酸酶的作用下水解为核苷酸（nucleotide），核苷酸进一步水解生成磷酸和核苷，核苷再进一步水解生成碱基和戊糖。因此，核酸的基本组成单位是核苷酸，构成核酸的最基本的化学成分是碱基、戊糖和磷酸。DNA 和 RNA 基本化学组成的比较如表 1-3 所示。

表 1-3　DNA 和 RNA 基本化学组成的比较

化学组成	DNA	RNA
嘌呤碱基	腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）	腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）
嘧啶碱基	胞嘧啶（C）、胸腺嘧啶（T）	胞嘧啶（C）、尿嘧啶（U）
戊糖	D-2- 脱氧核糖	D- 核糖
磷酸	磷酸	磷酸

1. 碱基

核酸中的碱基分为嘌呤（purine）与嘧啶（pyrimidine）两类，它们均属于含氮杂环化合物（见图 1-13）。常见的嘌呤包括腺嘌呤（adenine，A）和鸟嘌呤（guanine，G），常见的嘧啶包括胞嘧啶（cytosine，C）、胸腺嘧啶（thymine，T）和尿嘧啶（uracil，U）。通常，DNA 分子中主要含 A、G、C、T；RNA 分子中主要含 A、G、C、U。除此之外，核酸中还有一些含量甚少的碱基，称为稀有碱基，如次黄嘌呤、二氢尿嘧啶、5- 甲基尿嘧啶等。

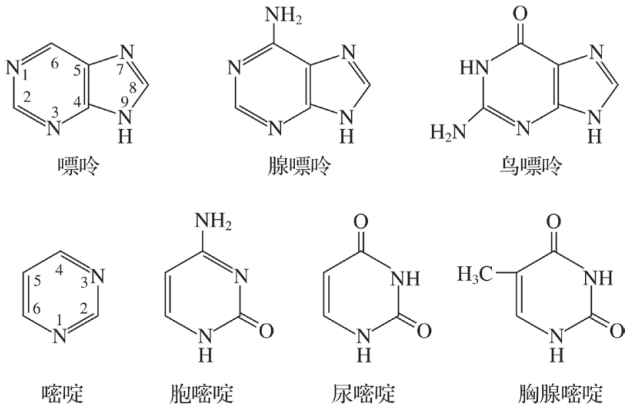


图 1-13　嘌呤和嘧啶的化学结构式

2. 戊糖

核酸中所含的糖是五碳糖，即戊糖，也称核糖。RNA 分子中的戊糖在第 2 位碳上含氧，称为 β-D- 核糖（ribose），DNA 分子中的戊糖在第 2 位碳上不含氧，称为 β-D-2- 脱氧核糖（deoxyribose）。为了区别于碱基中各原子的编号，在核苷酸分子中戊糖的碳原子标记为 C-1′、C-2′等（见图 1-14）。

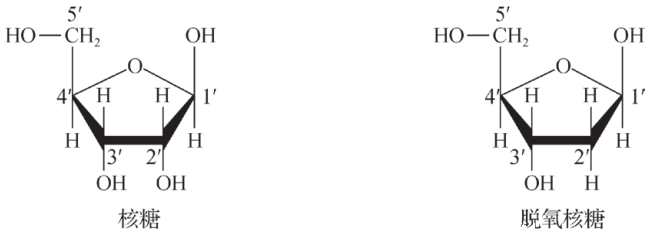


图 1-14　核糖与脱氧核糖的化学结构式

3. 核苷

戊糖 C-1′原子上的羟基与嘌呤 N-9 原子或嘧啶 N-1 原子上的氢脱水缩合形成糖苷键。核糖与碱基形成的化合物称为核苷（nucleoside），脱氧核糖与碱基形成的化合物称为脱氧核苷（deoxynucleoside）。核苷的命名是在核苷的前面加上碱基的名字，如腺嘌呤核苷（简称腺苷）、胞嘧啶脱氧核苷（简称脱氧胞苷）等（见图 1-15）。

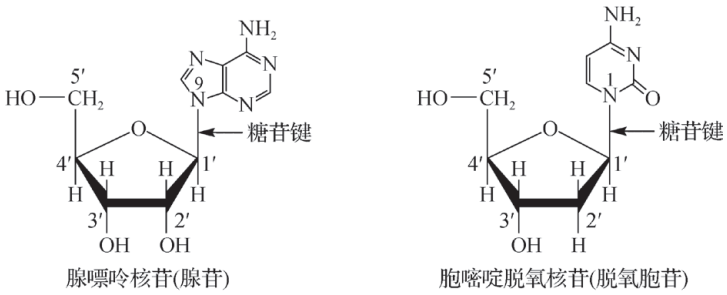


图 1-15　核苷与脱氧核苷的化学结构式

4. 核苷酸

核苷或脱氧核苷中戊糖的自由羟基与磷酸通过酯键相连接，构成核苷酸或脱氧核苷酸。理论上，戊糖的所有游离羟基均可与磷酸形成酯键，但生物体内多数核苷酸的磷酸连接在核糖或脱氧核糖的 C-5′上，形成 5′－核苷酸或 5′－脱氧核苷酸。根据 C-5′上连接的磷酸基团的数目不同，核苷酸可分为核苷一磷酸（NMP）、核苷二磷酸（NDP）和核苷三磷酸（NTP）（N 代表 A、G、C、U）；脱氧核苷酸可分为脱氧核苷一磷酸（NMP）、脱氧核苷二磷酸（NDP）和脱氧核苷三磷酸（NTP）[N 代表 A、G、C、T，见图 1-16（a）]。核苷或脱氧核苷加上其结合的磷酸数目就构成了各种核苷酸，如 AMP 是腺苷一磷酸，dGDP 是脱氧鸟苷二磷酸，ATP 是腺苷三磷酸等。构成核酸的碱基、核苷（脱氧核苷）与核苷酸（脱氧核苷酸）的名称及符号如表 1-4 和表 1-5 所示。

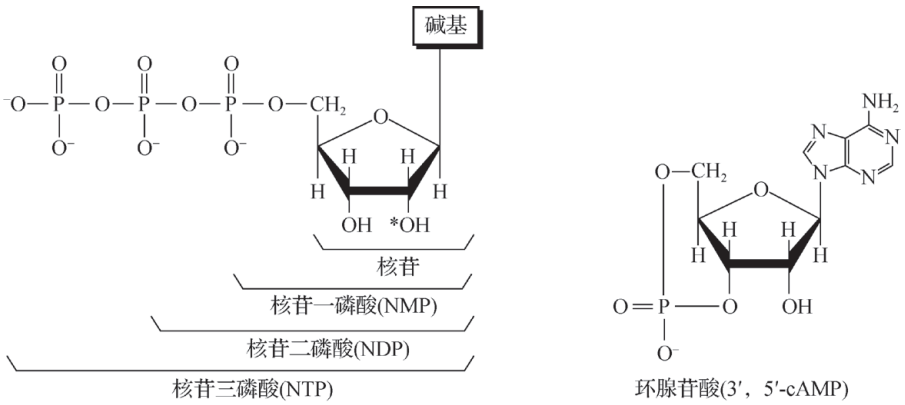
表 1-4　构成 RNA 的碱基、核苷与核苷一磷酸的名称及符号

碱基（base）	核苷（nucleoside）	核苷一磷酸（nucleotide monophosphate，NMP）
腺嘌呤（adenine，A）	腺苷（adenosine）	腺苷一磷酸（adenosine monophosphate，AMP）
鸟嘌呤（guanine，G）	鸟苷（guanosine）	鸟苷一磷酸（guanosine monophosphate，GMP）
胞嘧啶（cytosine，C）	胞苷（cytidine）	胞苷一磷酸（cytidine monophosphate，CMP）
尿嘧啶（uracil，U）	尿苷（uridine）	尿苷一磷酸（uridine monophosphate，UMP）

表 1-5 构成 DNA 的碱基、脱氧核苷与脱氧核苷一磷酸的名称及符号

碱基（base）	脱氧核苷（deoxynucleoside）	脱氧核苷一磷酸（deoxyribonucleoside monophosphate，dNMP）
腺嘌呤（adenine，A）	脱氧腺苷（deoxyadenosine）	脱氧腺苷一磷酸（deoxyadenosine monophosphate，dAMP）
鸟嘌呤（guanine，G）	脱氧鸟苷（deoxyguanosine）	脱氧鸟苷一磷酸（deoxyguanosine monophosphate，dGMP）
胞嘧啶（cytosine，C）	脱氧胞苷（deoxycytidine）	脱氧胞苷一磷酸（deoxycytidine monophosphate，dCMP）
胸腺嘧啶（thymine，T）	脱氧胸苷（deoxythymidine）	脱氧胸腺苷一磷酸（deoxythymidine monophosphate，dTMP）

在生物体内，核苷酸除构成核酸外，还具有许多重要的生理功能。例如，ATP 是体内能量的直接来源和利用形式，在代谢中发挥重要的作用，GTP、UTP、CTP 均可提供能量；ATP、GTP、CTP、UTP 等可激活许多化合物生成代谢上活泼的物质，如 UDP- 葡萄糖（UDPG）、CDP- 二脂酰甘油、S- 腺苷甲硫氨酸（SAM）、3′ - 磷酸腺苷 -5′ - 磷酰硫酸（PAPS）等；许多辅酶成分中含有核苷酸，如腺苷酸是 NAD^+、FAD、辅酶 A 等的组成成分；某些核苷酸及其衍生物是重要的调节因子，如环腺苷酸 [cAMP，见图 1-16（b）] 与环鸟苷酸（cGMP）是细胞内信号转导过程中的第二信使，具有重要的调控作用。



(a) 核苷酸的化学结构式　　(b) 环腺苷酸的化学结构式

图 1-16 核苷酸和环腺苷酸的化学结构式

注：* 处无氧即脱氧核苷酸（dNMP、dNDP、dNTP）。

5. 核苷酸间的连接

核酸分子是由核苷酸共价聚合在一起而形成的多聚核苷酸大分子，核苷酸之间的连接键是 3′，5′ - 磷酸二酯键，即由一个核苷酸的 3′ - 羟基与另一个核苷酸的 5′ - 磷酸脱水缩合而成（见图 1-17）。其连接具有严格的方向性，每条核苷酸链具有两个不同的末端，戊糖 5′位带有游离磷酸基的末端称为 5′ - 末端，戊糖 3′位带有游离羟基的末端称为 3′ - 末端。多聚核苷酸链的方向是 5′→ 3′，书写时按碱基顺序由左至右书写，5′ - 末端写在左侧（头），3′ - 末端写在右侧（尾）。

单链 DNA 和 RNA 分子的大小常用核苷酸数目（nucleotide，nt）表示；双链核酸分子的大小常用碱基数目（base pair，bp 或 kilobase pair，kb）表示。小的核酸片段（<50 bp）常被称为寡核苷酸（oligonucleotide）。自然界中 DNA 和 RNA 的长度可以达几十万个碱基。

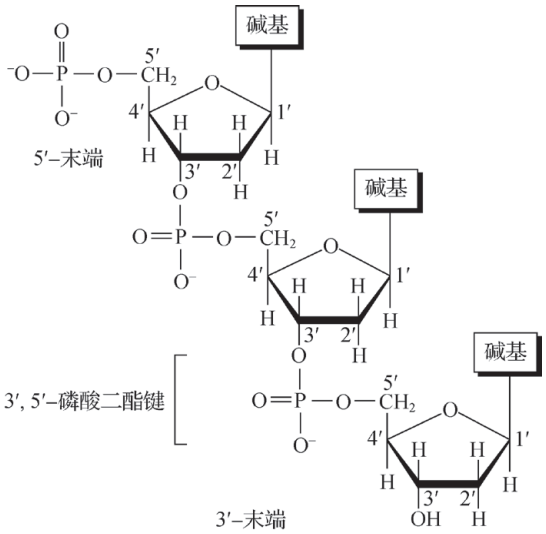


图 1-17　多聚核苷酸的化学结构式

1.2.2　DNA 的结构与功能

1.DNA 的一级结构

DNA 的一级结构是指 DNA 分子中核苷酸从 5′－末端到 3′－末端的排列顺序。由于各核苷酸链之间的差别仅是其碱基不同，因此，DNA 分子的一级结构也就是碱基的排列顺序。DNA 一级结构的表示方式如图 1-18 所示。

2.DNA 的二级结构

（1）DNA 双螺旋结构的提出。20 世纪 40 年代后期，美国生物化学家埃尔文·查戈夫（Erwin Chargaff）等人利用薄层层析和紫外吸收光谱等技术研究了 DNA 分子的碱基成分，并提出了有关 DNA 中 4 种碱基组成的 Chargaff 规则，具体如下：

① 腺嘌呤与胸腺嘧啶的摩尔数相等，鸟嘌呤与胞嘧啶的摩尔数相等。

② 不同生物种属的 DNA 的碱基组成不同。

③ 同一个体不同器官、不同组织的 DNA 具有相同的碱基组成。

这一规则暗示了 DNA 的碱基 A 与 T、G 与 C 是以某种方式相互配对存在的。1952 年，英国科学家威尔金斯（M. Wilkins）和富兰克林（R. Franklin）获得了高质量的 DNA 分子 X 线衍射照片，分析结果表明 DNA 是双链螺旋形分子。美国科学家沃森（J. Watson）和英国科学家克里克（F. Crick）综合了前人的研究成果，于 1953 年提出了著名的 DNA 分子双螺旋结构模型。

（2）DNA 双螺旋结构模型的要点。DNA 二级结构是右手双螺旋结构（见图 1-19），该结构模型的要点如下：

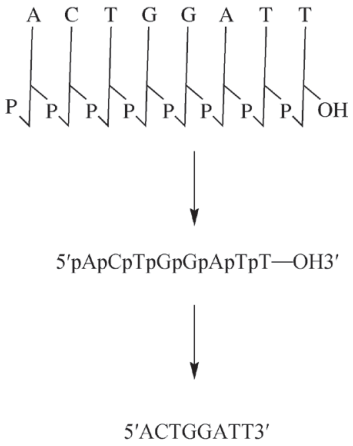


图 1-18 DNA 一级结构的表示方式

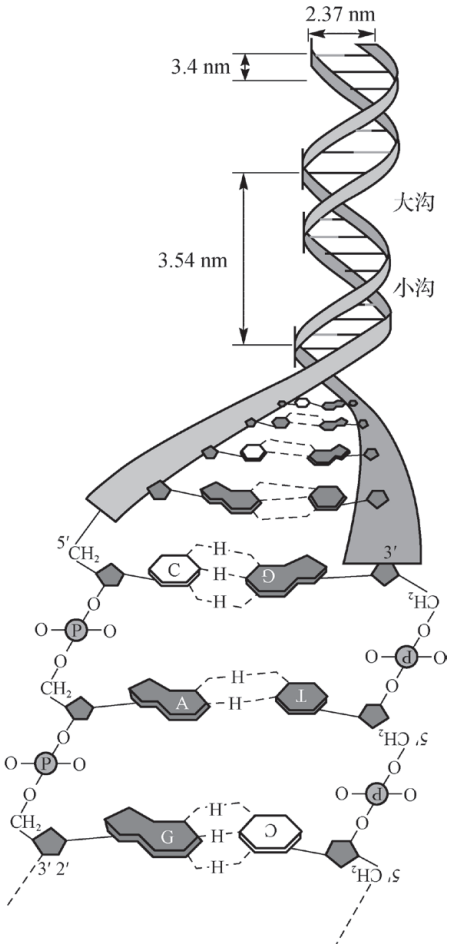


图 1-19 DNA 的双螺旋结构

① DNA 分子是由两条相互平行、方向相反（一条链的走向为 5′→3′，另一条链的走向为 3′→5′）的多聚核苷酸链围绕同一中心轴构成的右手双螺旋结构。DNA 双螺旋结构的直径为 2.37 nm，螺距为 3.54 nm。

② 两条链同一平面上的碱基形成氢键，使两条链连接在一起。A 与 T 之间形成两个氢键（A═T），G 与 C 之间形成 3 个氢键（G═C），这种特定的碱基之间的作用关系称为互补碱基（complementary base，bp），DNA 的两条链称为互补链。碱基对平面与双螺旋结构的螺旋轴近乎垂直。平均每一圈螺旋有 10.5 个碱基对，碱基对平面之间的垂直距离为 0.34 nm。

视频
碱基互补配对原则

③ 双螺旋结构的外侧是由磷酸与脱氧核糖组成的亲水性骨架，疏水性的碱基对包埋在双螺旋结构的内侧。DNA 双链的反向平行走向使得碱基对与磷酸骨架的连接呈现非对称性，从而在 DNA 双螺旋结构的表面产生一个大沟（major groove）和一个小沟（minor groove）。

④ DNA 双螺旋结构的横向稳定性靠两条链间的氢键维系，纵向稳定性则靠碱基平面间的疏水性碱基堆积力维持。

3.DNA 双螺旋结构的多样性

沃森和克里克提出的 DNA 模型是在相对湿度为 92% 的条件下从生理盐水中提取的 DNA 纤维的构象，称 B 型构象，这是 DNA 在水性环境下和生理条件下最稳定的结构。当改变溶液的离子强度和相对湿度时，DNA 螺旋结构的深浅、螺距、旋转都会发生改变。当相对湿度是 72% 时，DNA 仍为右手双螺旋结构，但空间结构参数已经不同于 B 型 DNA，而称为 A 型 DNA。1979 年，美国科学家亚历山大·里奇（Alexander Rich）等在研究人工合成的 CGCGCG 晶体结构时，意外地发现这种合成的 DNA 是左手螺旋。后来证明这种结构在天然 DNA 分子中同样存在，人们称之为 Z 型 DNA（见图 1-20）。不同类型 DNA 的结构参数不同（见表 1-6）。在生物体内，不同类型的 DNA 在功能上可能存在差异，与基因表达的调节和控制相适应。

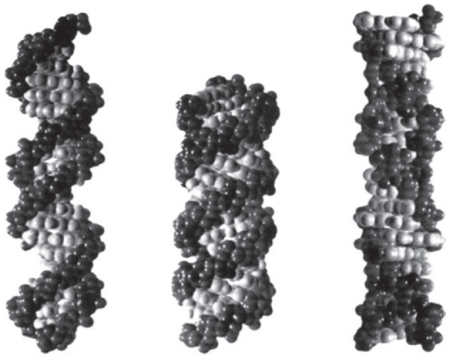


图 1-20　不同类型的 DNA 双螺旋结构

表 1-6　不同类型 DNA 的结构参数

结构参数	A型DNA	B型DNA	Z型DNA
螺旋旋向	右手螺旋	右手螺旋	左手螺旋
螺旋直径	2.55 nm	2.37 nm	1.84 nm
每圈螺旋的碱基对数目	11	10.5	12
螺距	2.53 nm	3.54 nm	4.56 nm
相邻碱基对之间的垂直距离	0.23 nm	0.34 nm	0.38 nm

4.DNA 的高级结构

（1）DNA 的超螺旋结构。生物界中的 DNA 分子十分巨大，不同物种 DNA 分子的大小和复杂程度相差很大。一般来说，生物的进化程度越高，其 DNA 分子越大。要在小小的细胞核内容纳如此长的 DNA 分子，就要求其形成紧密折叠的旋转结构。因此，DNA 在形成双链螺旋式结构的基础上，在细胞内将进一步折叠成为致密的超级结构。

原核生物、线粒体、叶绿体中的 DNA 呈共价封闭的环状双螺旋结构，这种环状双螺旋结构还需再螺旋化形成超螺旋（supercoil）结构（见图 1-21）。若使 DNA 双螺旋右旋变紧，则形成正超

螺旋；若使 DNA 双螺旋变松，则形成负超螺旋。自然界中的超螺旋以负超螺旋为主。

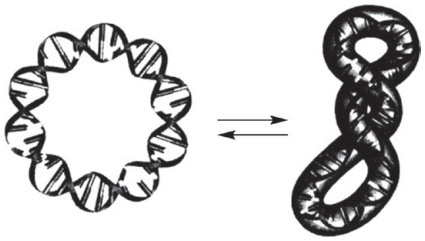


图 1-21　DNA 环状结构与超螺旋结构

（2）真核生物染色体的结构。真核生物的 DNA 以高度有序的形式存在于细胞核内，在细胞周期的大部分时间里以松散的染色质形式出现，在细胞分裂期形成高度致密的染色体。核小体（nucleosome）是染色体的基本组成单位，由 DNA 和 5 种组蛋白共同构成。组蛋白 H_2A、H_2B、H_3 和 H_4 各两分子共同形成八聚体的核心组蛋白。长度约 150 个碱基对的 DNA 双链在八聚体上盘绕 1.75 圈，形成约 11 nm×6 nm 的盘状核心颗粒。核心颗粒之间再由约 60 个碱基对的 DNA 和组蛋白 H_1 连接起来，形成串珠样的染色质细丝。染色质细丝进一步盘曲成外径为 30 nm、直径为 10 nm 的中空螺旋管。中空螺旋管进一步卷曲折叠形成直径为 400 nm 的超螺旋管，之后进一步压缩成染色单体，在核内组装成染色体（见图 1-22）。在分裂期形成染色体的过程中，DNA 被压缩了 8 000 ～ 10 000 倍。

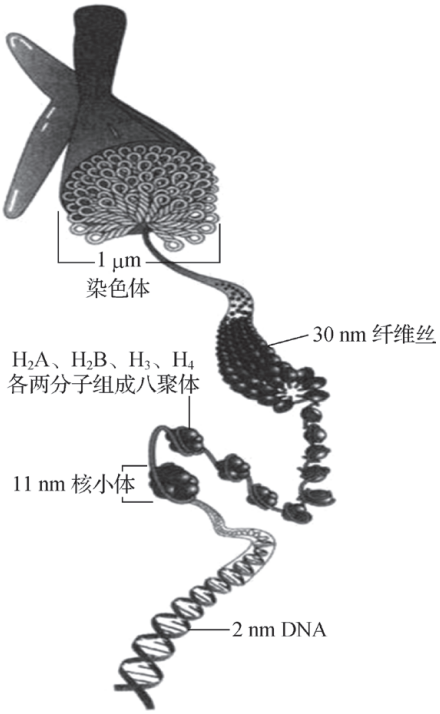


图 1-22　真核生物染色体的结构

5.DNA 的生物学功能

DNA 是生物遗传信息的载体，遗传信息包含在 DNA 的碱基排列顺序（一级结构）中。DNA 是基因复制和转录的模板，并通过 DNA 的碱基序列决定蛋白质的氨基酸顺序。DNA 既是生命遗传的物质基础，又是个体生命活动的信息基础。

1.2.3 RNA 的结构与功能

RNA 的一级结构是指 RNA 分子中核苷酸从 5′－末端到 3′－末端的排列顺序。由于各核苷酸链之间的差别仅是其碱基不同，因此，RNA 分子的一级结构就是碱基的排列顺序。RNA 通常以一条核苷酸链的形式存在，但可以通过链内的碱基配对形成局部双螺旋，从而形成稳定的二级结构和三级结构。RNA 分子比 DNA 分子小得多，从数十个至数千个核苷酸长度不等，但它的种类、大小、结构多种多样，功能也各不相同（见表 1-7）。其中，最主要的 3 种 RNA 为信使 RNA、转运 RNA 和核糖体 RNA。

视频
RNA 的种类

表 1-7 动物细胞内主要 RNA 的分布及功能

主要的RNA	细胞核与细胞质	线粒体	功　能
核糖体 RNA	rRNA	mt rRNA	核糖体的组成成分
信使 RNA	mRNA	mt mRNA	蛋白质合成的模板
转运 RNA	tRNA	mt tRNA	转运氨基酸
核内不均一 RNA	hnRNA		成熟 mRNA 的前体
核小 RNA	snRNA		参与 hnRNA 的剪接、转运
核仁小 RNA	snoRNA		参与 rRNA 的加工和修饰
胞质小 RNA	scRNA/7L-RNA		蛋白质在内质网定位合成的信号识别体的组成成分
催化型小 RNA（核酶）	ribozyme		具有催化功能，参与 RNA 合成后的剪接修饰
长链非编码 RNA	lncRNA		参与转录沉默、激活、干扰，染色体修饰，基因组印记，核内运输等多种重要的调控过程

1. 信使 RNA

1960 年，法国科学家雅各布（F. Jacob）和莫诺（J. Monod）等用放射性核元素示踪实验证实，一类大小不一的 RNA 才是蛋白质在细胞内合成的模板，后来这类 RNA 又被确认是在核内以 DNA 为模板合成的，然后转移至细胞质内，这类 RNA 被命名为信使 RNA（messenger RNA，mRNA）。mRNA 占细胞总 RNA 的 2% ～ 5%，其代谢非常活跃。真核生物 mRNA 的半衰期很短，从数分钟到数小时不等。

在细胞核内初合成的 RNA 分子比成熟的 mRNA 大得多，分子大小不一，故被称为核内不均一 RNA（heterogeneous nuclear RNA，hnRNA）。hnRNA 是 mRNA 的前体，在细胞核内存在的时间很短，经剪接、加工转变为成熟的 mRNA（见图 1-23）。

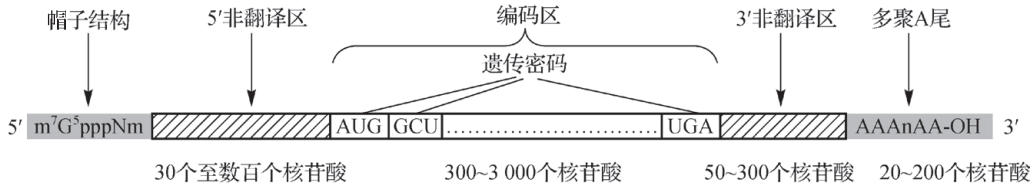


图 1-23　真核生物成熟 mRNA 的结构

mRNA 的结构特点如下：

（1）5′－末端的帽子结构。大多数真核细胞 mRNA 的 5′－端在转录后均加上一个 7-甲基鸟苷三磷酸（m^7Gppp），而第 1 个核苷酸的 C-2′位被甲基化，这种结构称为帽子结构（cap structure，见图 1-24）。mRNA 的帽子结构对 mRNA 从细胞核向细胞质转运、与核糖体结合、与翻译起始因子结合，以及维持 mRNA 的稳定性等均起到重要作用。

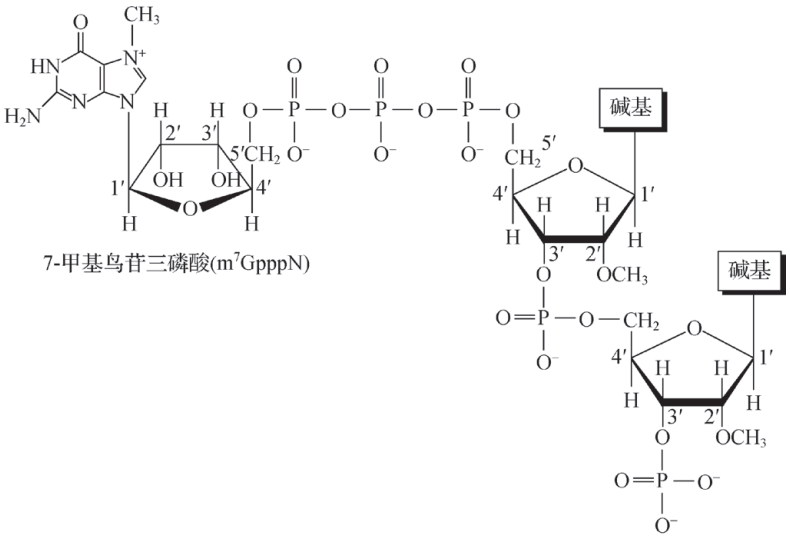


图 1-24　真核生物 mRNA 5′－末端的帽子结构

（2）3′－末端的多聚 A 尾。真核生物 mRNA 的 3′－末端有数十至数百个腺苷酸连接而成的多聚腺苷酸结构，称为多聚腺苷酸尾或多聚 A 尾（polyA-tail）。目前认为 3′－端多聚 A 尾结构和 5′－端帽子结构共同负责 mRNA 从细胞核向细胞质的转移、维系 mRNA 的稳定性及翻译起始的调控。原核生物的 mRNA 未发现这种特殊的首、尾结构。

mRNA 的功能是把核内 DNA 的碱基顺序（遗传信息）按照碱基互补配对原则抄录并转移到细胞质内，再依照自身的碱基顺序指导蛋白质合成过程中的氨基酸排序，也就是为蛋白质合成提供直接模板，即 mRNA 分子上每 3 个核苷酸为一组，构成肽链上的某一个氨基酸的遗传密码子。

2. 转运 RNA

转运 RNA（transfer RNA，tRNA）在 3 类主要的 RNA 中相对分子质量最小，仅由 74～95 个核苷酸组成，约占细胞总 RNA 的 15%。tRNA 的主要功能是在蛋白质合成过程中作为各种氨

基酸的载体。所有 tRNA 都具有以下结构特点：

（1）含有较多的稀有碱基。在一般情况下，每分子 tRNA 中有 7 ～ 15 个稀有碱基，占 tRNA 总碱基数的 10% ～ 20%，包括假尿苷（pseudouridine，Ψ）、次黄嘌呤（I）、双氢尿嘧啶（DHU）和甲基化的嘌呤（如 m^7G、m^7A）等，它们均是转录后修饰而成的（见图 1-25）。

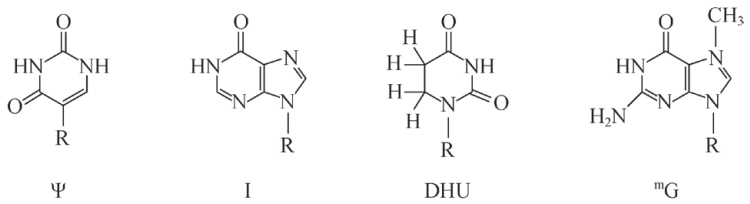


图 1-25　tRNA 中的稀有碱基

（2）二级结构呈三叶草形。在组成 tRNA 的数十个核苷酸中，某些局部片段由于碱基互补而形成局部双螺旋，呈茎状，非互补区则形成环状结构，这种茎 - 环结构又称发夹结构。发夹结构的存在使得 tRNA 的二级结构形似三叶草 [见图 1-26（a）]。由图可见，tRNA 具有 4 个螺旋区（4 个臂）、3 个环（DHU 环、TΨC 环和反密码子环）和 1 个可变环。其中，3′ - 末端氨基酸臂的 3 个连续核苷酸 C-C-A—OH 是所有 tRNA 的共同结构，活化的氨基酸通过酯键连接在最后一个核苷酸核糖的 2′—OH 或 3′—OH 上；而 DHU 环和 TΨC 环中有较多的稀有碱基；反密码子环（anticodon loop）一般由 7 ～ 9 个核苷酸组成，环中部的 3 个核苷酸构成一个反密码子（anticodon）。不同 tRNA 的反密码子不同，它与 mRNA 上的密码子通过碱基互补的关系相互识别。

（3）三级结构呈倒 L 形。tRNA 在二级结构的基础上进一步折叠成倒 L 形的三级结构 [见图 1-26（b）]。其一端为氨基酸臂，另一端为反密码环，倒 L 形的拐角处是 DHU 环和 TΨC 环。

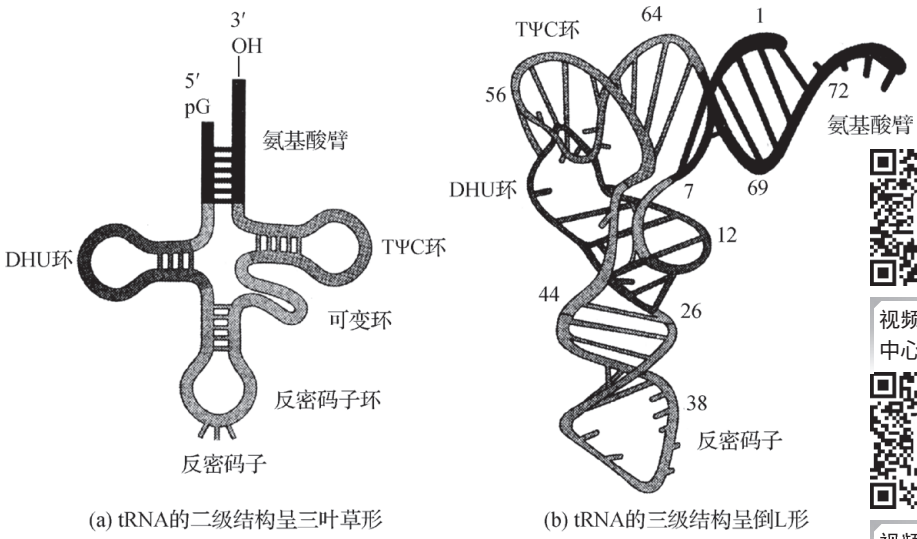


图 1-26　tRNA 的二级结构与三级结构

视频
中心法则

视频
DNA 和 RNA 在化学组成上的区别

3. 核糖体 RNA

视频
多聚核糖体的形成

核糖体 RNA（ribosomal RNA，rRNA）是细胞内含量最多的 RNA，约占 RNA 总量的 80%。rRNA 的功能是与核糖体蛋白共同构成核糖体，作为蛋白质合成的场所。

原核生物有 3 种 rRNA，分别是 5S rRNA、16S rRNA 和 23S rRNA，它们分别与不同的核糖体蛋白结合形成核糖体的大亚基和小亚基，其中 23S rRNA 和 5S rRNA 存在于大亚基中，16S rRNA 存在于小亚基中。真核生物有 4 种 rRNA，分别是 5S rRNA、5.8S rRNA、18S rRNA 和 28S rRNA，也以同样的方式构成核糖体的大亚基和小亚基，其中 5S rRNA、5.8S rRNA 和 28S rRNA 存在于大亚基中，小亚基中只有 18S rRNA。

不同来源的 rRNA 的碱基组成差别很大，除 5S rRNA 外，其他 rRNA 均含有少量稀有碱基，主要是假尿嘧啶和各种基本碱基的甲基化衍生物。目前，各种 rRNA 的核苷酸序列已完成测定，研究者据此推测出了它们的二级结构和空间结构。例如，真核生物的 18S rRNA 的二级结构呈花状（见图 1-27），众多的茎－环结构为核糖体蛋白的结合和组装提供了结构基础。原核生物 16S rRNA 的二级结构与真核生物的 18S rRNA 极为相似。

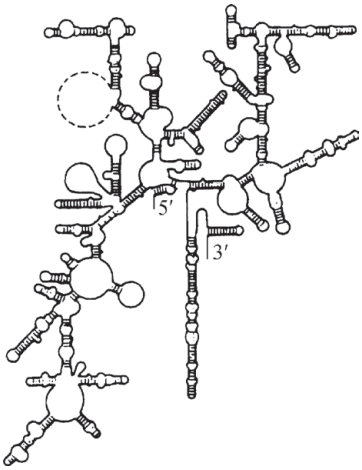


图 1-27　真核生物 18S rRNA 的二级结构

1.2.4　核酸的理化性质

1. 核酸的一般性质

核酸属于生物大分子，具有生物大分子的一般性质。核酸又是两性电解质，含有酸性的磷酸基和碱性的碱基，因磷酸基的酸性较强，核酸分子通常表现为较强的酸性。研究者通常可用电泳法和离子交换法分离纯化核酸。在碱性条件下，RNA 不稳定，可在室温下水解，利用这个性质可以测定 RNA 的碱基组成，也可清除 DNA 溶液中混杂的 RNA。

核酸多为线性大分子，有一定的刚性且不对称，因此，其在溶液中的黏度很高。RNA 分子比 DNA 短，其在溶液中的黏度低于 DNA。

2. 核酸的紫外吸收

核酸分子中的碱基都含有共轭双键，故具有强烈的吸收紫外线的性质，其最大吸收峰在 260 nm 附近，这一特性常被用于核酸的定性和定量分析。

3. 核酸的变性、复性与杂交

（1）DNA 的变性。DNA 变性是指在某些物理因素或化学因素的作用下，DNA 双链互补碱基对之间的氢键发生断裂，使双链 DNA 解开变成单链 DNA 的过程。引起 DNA 变性的因素有加热、有机溶剂、酸、碱、尿素和酰胺等。DNA 的变性可使其理化性质发生一系列的改变，如黏度下降和紫外吸收值增加等。监测 DNA 变性最常用的指标是其在 260 nm 处吸光度的变化。

热变性是实验室中使 DNA 变性的常用方法。在加热过程中，DNA 双链发生解离，更多的共轭双键得以暴露，其在 260 nm 处的紫外吸收值增高，此种现象称为增色效应（hyperchromic effect）。如果在连续加热的过程中以 A_{260} 对温度作图，所得的曲线称为解链曲线（见图 1-28），呈 S 形。从解链曲线可以看出，DNA 的热变性是爆发式的，像结晶的熔化一样，只在很狭窄的温度范围内进行。在 DNA 解链的过程中，A_{260} 的值达到最大变化值的一半时所对应的温度称为解链温度或熔融温度（melting temperature，T_m）。在此温度下，50% 的 DNA 双链被解开。T_m 值主要与 DNA 分子的长度及碱基的组成有关，G 与 C 的含量越高，T_m 值越高。这是因为 G 与 C 比 A 与 T 之间多 1 个氢键，解开 G 与 C 之间的氢键要消耗更多的能量。

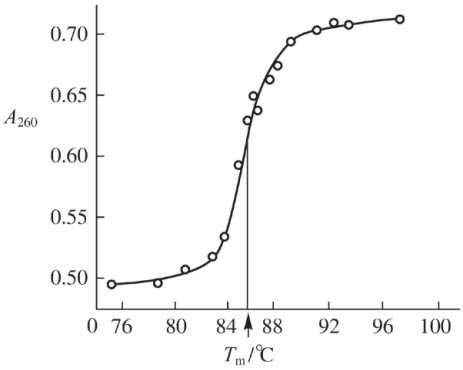


图 1-28　DNA 解链曲线

（2）DNA 的复性（renaturation）与杂交。DNA 的变性是可逆的。当变性条件缓慢地去除后，两条解开的互补链可重新配对，恢复原来的双螺旋结构，这一过程称为 DNA 的复性。热变性的 DNA 经缓慢冷却后可以复性，这一过程称为退火（annealing）。热变性的 DNA 复性的最佳温度比 T_m 低 25 ℃，这个温度称为退火温度（annealing temperature）。但是，若将热变性的 DNA 迅速冷却至 4 ℃以下，则复性不能进行，这一特性可用来保持 DNA 的变性状态。

不同来源的 DNA 单链之间或 DNA 与 RNA 单链之间，只要存在一定程度的碱基互补配对关系，在一起进行复性时就有可能形成杂化双链（heteroduplex），这一过程称为核酸分子杂交（hybridization，见图 1-29）。核酸分子杂交已被广泛应用于核酸结构和功能的研究、遗传病的诊断、肿瘤病因学的研究及基因工程。

图 1-29 核酸分子杂交原理示意图

1.3 酶

生物体内的物质代谢是由许多复杂而有规律的化学反应组成的，这些化学反应绝大部分是在特异的生物催化剂（biocatalyst）酶（enzyme，E）的催化下进行的。迄今为止，人们已发现两类生物催化剂：一类是以蛋白质为本质的酶，它是由活细胞合成的、对其特异性底物具有高效催化作用的特殊蛋白质，是机体内催化各种代谢反应最主要的催化剂；另一类是以核酸为本质的酶，分为核酶（ribozyme）和脱氧核酶（deoxyribozyme），它们是具有高效、特异催化作用的 RNA 和 DNA，是近年来发现的为数不多的主要作用于核酸的酶。

酶学研究的发展不仅拓宽了人们对催化分子的认识，还对生命科学产生了巨大的影响。酶的异常与人体许多疾病密切相关，许多临床上常用的药物也是通过对酶的影响来发挥作用的。本节仅介绍以蛋白质为本质的酶。

1.3.1 酶的分子组成

酶的本质是蛋白质，按其分子组成的不同可分为单纯酶（simple enzyme）和缀合酶（conjugated enzyme）。

1. 单纯酶

单纯酶是指仅由氨基酸残基构成的酶。淀粉酶、脂肪酶、蛋白酶、脲酶、核糖核酸酶等均属于单纯酶。

2. 缀合酶

缀合酶由蛋白质部分和非蛋白质部分组成，其中蛋白质部分称为脱辅基酶（apoenzyme），非蛋白质部分称为辅因子（cofactor）。脱辅基酶和辅因子结合形成的复合物称为全酶（holoenzyme）。脱辅基酶和辅因子单独存在时均无催化活性，只有全酶才有催化活性。

根据与脱辅基酶结合的紧密程度的不同，辅因子可分为辅酶（coenzyme）和辅基（prosthetic group）。通常人们将与脱辅基酶结合得比较疏松，用透析或超滤等物理方法可以去除的辅因子称为辅酶；将与脱辅基酶结合得比较紧密，用透析或超滤等物理方法不易去除的辅因子称为辅基。

辅因子按其化学成分的不同可分为金属离子和小分子有机化合物两类。

（1）金属离子。常见的金属离子有 K^+、Na^+、Mg^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+}（Fe^{3+}）、Cu^{2+}（Cu^+）、Mn^{2+} 等。有些金属离子与酶结合得比较牢固，这些酶又称金属酶（metalloenzyme），如羧基肽酶、黄嘌呤氧化酶等；有些金属离子不与酶直接结合，而是通过底物与酶相连接（酶－底物－金属离子），为酶的活性所必需，这些酶称为金属激活酶（metal activated enzyme），如己糖激酶、肌酸激酶、丙

酮酸羧化酶等。金属离子的作用为维持酶分子活性的特定空间构象、参与电子的传递、在酶与底物间起连接作用、中和阴离子以降低反应中的静电斥力等。

（2）小分子有机化合物。起辅因子作用的小分子有机化合物是一些化学性质稳定的小分子物质，它们的主要作用是参与酶的催化过程，在酶促反应中起着传递电子、质子或转移基团（如酰基、氨基、甲基等）的作用。现已知许多辅酶（或辅基）都含 B 族维生素。常见的辅酶（辅基）及其所含的 B 族维生素如表 1-8 所示。

表 1-8　常见的辅酶（辅基）及其所含的 B 族维生素

辅酶或辅基	所含维生素	主要功能	缀合酶举例
焦磷酸硫胺素（TPP）	维生素 B_1	脱羧	α－酮酸脱羧酶
黄素单核苷酸（FMN） 黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）	维生素 B_2	递氢	黄酶
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+） 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（$NADP^+$）	维生素 PP	递氢	脱氢酶
磷酸吡哆醛或磷酸吡哆胺	维生素 B_6	转氨基	转氨酶
辅酶 A（CoA）	泛酸	转移酰基	酰基转移酶
生物素	生物素	固定 CO_2	羧化酶
四氢叶酸（FH_4）	叶酸	转移一碳单位	一碳单位转移酶
甲基钴胺素	维生素 B_{12}	转移甲基	N^5－甲基四氢叶酸转移酶

酶的种类有很多，但辅因子的种类却不多。一种脱辅基酶只能与一种辅酶（或辅基）结合，构成一种全酶；但同一种辅酶（或辅基）可与多种脱辅基酶结合构成多种不同的全酶。例如，NAD^+、$NADP^+$ 可与多种脱辅基酶结合而构成特异性很强的脱氢酶类，如乳酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶等具有相同的辅酶 NAD^+。由此可见，在酶促反应过程中，脱辅基酶决定催化反应的特异性，而辅因子决定反应的类型。

1.3.2　酶的分类和命名

1. 酶的分类

国际生物化学联合会酶学专业委员会（Enzyme Commission，EC）按酶催化反应的类型将酶分为六大类。

（1）氧化还原酶类。催化底物进行氧化还原反应的酶类。例如，乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶等。

（2）转移酶类。催化底物之间进行某种基团的转移或交换的酶类。例如，氨基转移酶、甲基转移酶、磷酸化酶等。

（3）水解酶类。催化底物发生水解反应的酶类。例如，淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶、磷酸酶等。

（4）裂合酶类。催化从底物（非水解）移去一个基团并留下双键的反应或其逆反应的酶类。例如，柠檬酸合酶、醛缩酶、碳酸酐酶等。

（5）异构酶类。催化各种同分异构体间相互转化的酶类。例如，磷酸丙糖异构酶、磷酸己糖

异构酶等。

（6）连接酶类。催化两分子底物合成为一分子化合物，同时伴有 ATP（或其他三磷酸核苷）分子中高能磷酸键断裂的酶类。例如，谷氨酰胺合成酶、氨酰 tRNA 合成酶等。

2. 酶的命名

酶的命名方法分为习惯命名法和系统命名法。

（1）习惯命名法。通常以酶催化的底物、反应的性质及酶的来源命名。

① 依据酶所催化的底物命名，如淀粉酶、脂肪酶、蛋白酶等。有时可指明酶的来源，如唾液淀粉酶、胰蛋白酶等。

② 依据催化反应的类型命名，如脱氢酶、转氨酶等。

③ 综合上述两种原则命名，如乳酸脱氢酶、氨基酸氧化酶等。

习惯命名法简单、易懂，应用历史较长，但缺乏系统的规则。

（2）系统命名法。国际生物化学联合会酶学专业委员会以酶的分类为依据，制定了与分类法相适应的系统命名法。系统命名法规定每一种酶均有一个系统名称，它是以酶催化的整体反应为基础的，规定每种酶的名称应明确写出全部底物名称和反应性质，并附一个 4 位数字的酶分类编号。如果一种酶催化两种底物起反应，则两种底物均需写出，底物名称之间用“：”隔开。酶的分类编号之前冠以 EC（酶学专业委员会的缩写），数字间用“.”隔开。编号中第 1 个数字表示该酶属于 6 大类酶中的哪一类，第 2 个数字表示该酶属于哪一个亚类，第 3 个数字表示亚－亚类，第 4 个数字是该酶在亚－亚类中的排序。例如，葡糖激酶可催化下列反应：

$$\text{ATP} + \text{D-葡萄糖} \longrightarrow \text{ADP} + \text{D-葡糖-6-磷酸}$$

该酶的分类编号及系统命名定为 EC 2.7.1.1，ATP：葡萄糖磷酸基转移酶，明确表示该酶催化从 ATP 转移一个磷酸基到葡萄糖分子上的化学反应。

系统命名法虽然合理，但比较烦琐，使用不方便。为了使用方便，国际生物化学联合会酶学专业委员会又从每种酶的习惯名称中选定一个简便、实用的推荐名称。一些酶的系统名称和推荐名称举例如表 1-9 所示。

表 1-9　一些酶的系统名称和推荐名称举例

编　　号	推荐名称	系统名称	催化的反应
EC 1.4.1.3	谷氨酸脱氢酶	L-谷氨酸：NAD^+ 氧化还原酶	L-谷氨酸 $+H_2O+NAD^+ \rightleftharpoons$ α-酮戊二酸 $+NH_3+NADH$
EC 2.6.1.1	天冬氨酸氨基转移酶	天冬氨酸：α-酮戊二酸氨基转移酶	L-天冬氨酸 + α-酮戊二酸 $\rightleftharpoons$ 草酰乙酸 + L-谷氨酸
EC 3.5.3.1	精氨酸酶	L-精氨酸脒基水解酶	L-精氨酸 $+H_2O \longrightarrow$ L-鸟氨酸 + 尿素
EC 4.1.2.13	果糖二磷酸醛缩酶	D-果糖 1，6-二磷酸：D-甘油醛 3-磷酸裂合酶	D-果糖 1，6-二磷酸 $\rightleftharpoons$ 磷酸二羟丙酮 +D-甘油醛 3-磷酸
EC 5.3.1.9	磷酸葡糖异构酶	D-葡糖 6-磷酸酮醇异构酶	D-葡糖 6-磷酸 $\rightleftharpoons$ D-果糖 6-磷酸
EC 6.3.1.2	谷氨酰胺合成酶	L-谷氨酸：氨连接酶	ATP+L-谷氨酸 $+NH_3 \longrightarrow$ ADP+ 磷酸 + L-谷氨酰胺

1.3.3 酶促反应的特点

体内进行的各种化学反应几乎都是在酶的催化下完成的。酶所催化的反应称为酶促反应（enzymatic reaction）。在酶促反应中被酶催化的物质称为底物（substrate，S）。催化反应所形成的物质称为产物（product，P）。酶具有的催化能力称为酶的活性，如果酶丧失催化能力则称为酶的失活。

酶具有一般催化剂的特征：只能催化热力学上允许进行的化学反应；只能缩短化学反应达到平衡所需要的时间，而不能改变化学反应的平衡点，即不能改变反应的平衡常数；微量的酶就能发挥巨大的催化作用，反应前后没有质和量的改变；对可逆反应的正反应和逆反应都具有催化作用。

酶作为生物催化剂，具有与一般催化剂不同的特点。

1. 酶具有极高的催化效率

酶的催化效率比非催化反应的速率高 $10^8 \sim 10^{20}$ 倍，比一般催化剂催化的反应高 $10^7 \sim 10^{13}$ 倍。例如，过氧化氢酶催化 H_2O_2 分解的速率是 Fe^{2+} 催化其分解速率的 8.3×10^9 倍，脲酶催化尿素水解的反应速率是 H^+ 催化作用的 7×10^{12} 倍。由此可见，酶的催化效率极高。

2. 酶具有高度的特异性

一般催化剂可催化同一类型的多种化学反应，如 H^+ 可催化淀粉、脂肪、蛋白质等多种物质的水解。而酶与一般催化剂不同，酶对其所催化的底物具有较严格的选择性，即一种酶只能作用于一种或一类化合物，或一定的化学键，催化一定的化学反应并生成一定的产物。酶的这种对底物的选择性称为酶的特异性（enzyme specificity），亦称酶的专一性。根据酶对底物选择严格程度的不同，酶的特异性可分为绝对特异性和相对特异性。

（1）绝对特异性。有些酶只能催化一种底物发生一定的化学反应并生成一定的产物，这种特异性称为绝对特异性（absolute specificity）。例如，脲酶只能催化尿素水解成 NH_3 和 CO_2。

有些具有绝对特异性的酶只能催化底物的一种光学异构体或一种立体异构体进行反应。例如，乳酸脱氢酶仅催化 L- 乳酸脱氢生成丙酮酸，而对 D- 乳酸没有催化作用；延胡索酸酶只能催化反丁烯二酸（延胡索酸）加水生成苹果酸，而对顺丁烯二酸（马来酸）没有催化作用。

（2）相对特异性。有些酶对底物的选择不是很严格，这类酶作用于一类具有相似结构的或相同化学键的底物，这种不太严格的特异性称为相对特异性（relative specificity）。例如，脂肪酶不仅能催化脂肪水解，还可水解简单的酯类化合物；磷酸酶对一般的磷酸酯都有水解作用；蔗糖酶不仅能水解蔗糖，还可水解棉子糖中的同一种糖苷键；消化系统中的蛋白酶仅对蛋白质中肽键的氨基酸残基种类有选择性，而对具体的底物蛋白质种类无严格要求。

3. 酶催化活性的可调节性

物质代谢在正常情况下处于错综复杂、有条不紊的动态平衡中，催化各种代谢过程的酶的活性调节是维持这种平衡的重要环节。通过各种调控方式改变酶的催化活性，以适应生理功能的需要，促进体内物质代谢的协调统一，保证生命活动的正常进行。例如，酶与代谢产物在细胞内的区域化分布、代谢产物对关键酶活性的抑制与激活、酶含量的调节等。

4. 酶活性的不稳定性

酶的化学本质是蛋白质，酶促反应要求一定的 pH、温度和压力等条件，强酸、强碱、有机溶剂、重金属盐、高温、紫外线、剧烈震荡等任何可使蛋白质变性的理化因素都可使脱辅基酶变性，从而使其失去催化活性。

1.3.4 酶的结构与功能

1. 酶的活性中心

脱辅基酶分子的特殊结构特点是具有活性中心。脱辅基酶分子的体积通常比底物分子的体积大得多，故酶催化底物反应时，底物分子只能结合于酶分子中的一个很小部位。酶分子中直接与底物结合并催化底物转变成产物的部位称为酶的活性中心（active center，见图 1-30）。

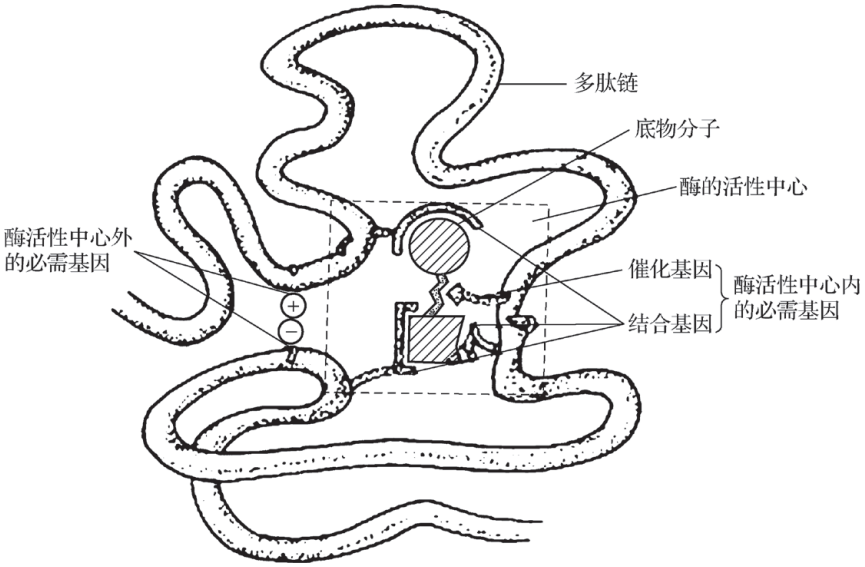


图 1-30 酶的活性中心

对于单纯酶而言，其活性中心是由一些极性氨基酸残基的侧链化学基团等组成的，如—NH_2、—COOH、—SH、—OH、咪唑基。这些基团在其一级结构的排列中可能相距甚远，但在肽链盘绕、折叠形成空间结构时彼此靠近，集中在一起形成具有一定空间结构的活性中心。虽然酶分子上存在许多功能基团，但并不是所有的功能基团都与酶的活性有关，其中与酶的活性密切相关的基团称为酶的必需基团（essential group）。必需基团分为酶活性中心外的必需基团和酶活性中心内的必需基团。酶活性中心外的必需基团为维持酶活性中心应有的空间构象所必需的，而酶活性中心内的必需基团又分为结合基团（binding group）和催化基团（catalytic group）。结合基团能直接与底物结合；催化基团可催化底物发生化学变化并将其转化为产物。有些酶活性中心内的必需基团可同时具有结合和催化两方面的功能。对缀合酶来说，除了上述必需基团外，辅酶或辅基也可参与活性中心的组成。

酶的活性中心往往位于酶分子表面或凹陷处，或裂缝处，也可通过凹陷或裂缝深入酶分子内

部。不同的酶有不同的活性中心，这是酶对底物具有高度特异性的结构基础。具有相同或相近活性中心的酶，尽管其分子组成和理化性质不同，但其催化作用可相同或极为相似。当酶的活性中心被抑制剂占据或空间结构被破坏，酶即丧失催化功能。

2. 酶原与酶原的激活

有些酶在细胞内合成或初分泌时没有催化活性，这种无活性状态的酶的前身物质称为酶原（zymogen）。例如，胃蛋白酶原、胰蛋白酶原、糜蛋白酶原（胰凝乳蛋白酶原）等。酶原在一定条件下转变成有活性的酶的过程称为酶原的激活。

酶原的激活过程实际上是活性中心的形成或暴露的过程。酶原在酶或其他因素的作用下使酶原分子中一个或几个特定的肽键断裂、脱落，致使肽链重新折叠排列而成为有活性的酶。例如，胰蛋白酶原在肠激酶的催化下从 N- 端水解掉一个六肽片段，导致其空间构象发生改变，使肽链重新折叠排列形成酶的活性中心，从而成为具有催化活性的胰蛋白酶（见图 1-31），激活的胰蛋白酶也有激活作用，这一过程称为自身激活；血液凝血酶和纤溶酶类均以酶原的形式存在，只要有少数凝血因子被激活，即可引起级联放大作用，快速进行有效的血液凝固。

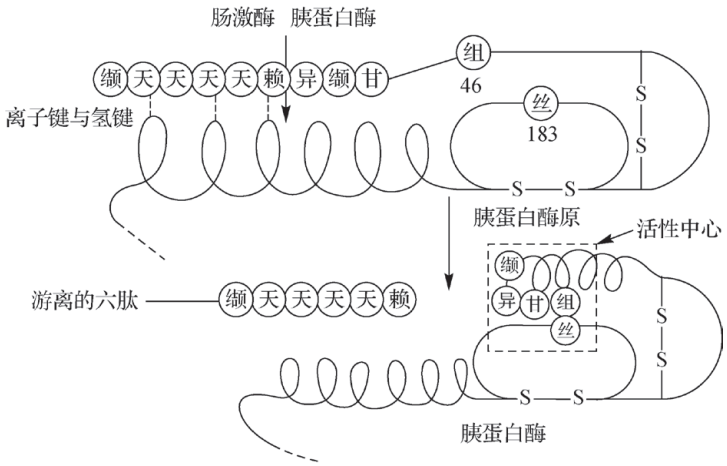


图 1-31　胰蛋白酶原的激活

酶原的激活具有重要的生理意义。消化系统中的几种蛋白酶均以酶原的形式存在，这样不仅能保护消化腺本身不被蛋白酶水解，还能保证酶在特定的部位和环境中发挥其催化作用。若酶在不适当的时间或部位被激活，即可导致疾病，如急性胰腺炎就是因为生成的胰蛋白酶原在胰腺组织中被异常激活，使胰腺组织本身被消化、损害而造成的。

3. 同工酶

同工酶（isoenzyme）是指催化相同的化学反应，但脱辅基酶的分子结构、理化性质乃至免疫学特性都有所不同的一组酶。同工酶分布于同一种属或同一个体的不同组织中，也可存在于同一组织或同一细胞的不同亚细胞结构中。

现已发现的同工酶有百余种之多，如乳酸脱氢酶同工酶、酸性和碱性磷酸酶同工酶、肌酸激酶同工酶等。其中，乳酸脱氢酶（LDH）由 M 型（骨骼肌型）和 H 型（心肌型）两种亚基以不同

的比例组成 5 种四聚体同工酶，分别是 LDH_1（H_4）、LDH_2（H_3M）、LDH_3（H_2M_2）、LDH_4（HM_3）和 LDH_5（M_4）（见图 1-32）。由于分子组成和结构的差异，这 5 种同工酶具有不同的电泳速度，电泳时它们都移向正极，电泳速度从 LDH_1 到 LDH_5 依次递减。

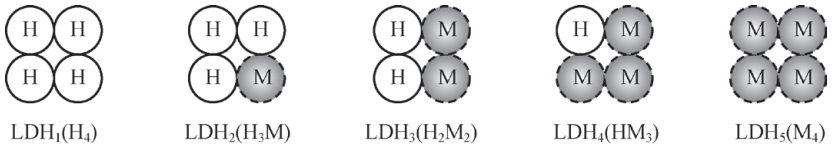


图 1-32　LDH 同工酶的结构

LDH 的 5 种同工酶在人体各组织器官中的含量和分布不同（见表 1-10），心肌中以 LDH_1 活性最高，肝脏和骨骼肌中则以 LDH_5 活性最高。在心肌中，LDH_1 以催化乳酸脱氢生成丙酮酸为主；在肝脏和骨骼肌中，LDH_5 以催化丙酮酸还原为乳酸为主。

表 1-10　人体各组织器官中 LDH 同工酶的含量和分布（占总活性的百分比）

组织器官	LDH_1/%	LDH_2/%	LDH_3/%	LDH_4/%	LDH_5/%
心肌	67	29	4	<1	<1
肝脏	2	4	11	27	56
肾脏	52	28	16	4	<1
骨骼肌	4	7	21	27	41
红细胞	42	36	15	5	2
肺	10	20	30	25	15
胰腺	30	15	50	—	5
脾	10	25	40	25	5
子宫	5	25	44	22	4
正常血清	27.1 ± 2.8	34.7 ± 4.3	20.9 ± 2.4	11.7 ± 3.3	5.7 ± 2.9

同工酶的测定已被广泛应用于临床，协助诊断组织器官可能发生的病变。当某种组织病变时，可能有某种特殊的同工酶被释放到血液中，而形成特殊的同工酶谱，同工酶谱的改变有助于对疾病进行诊断。例如，心肌受损患者血清中 LDH_1 的活性明显升高，肝细胞受损患者血清中 LDH_5 的活性明显升高。

4. 酶催化的作用机制

在一个化学反应体系中，底物的各个分子所含的能量并不相同，只有那些能量较高，达到或超过一定能量水平的分子才有可能发生反应，这些分子称为活化分子。活化分子必须含有的最低能量水平称为化学反应的能阈，底物分子从初态转变到活化态所需的能量称为活化能（activation energy）。活化分子数越多，反应速率越快。向反应体系中供应能量，如加热、光照等可以促进分子的活化，因而能加速化学反应的进行。如果某种物质能降低化学反应所需的活化能，使得那

些含能量较低的、本来不能参加反应的分子也具有参加反应的能力，则也能加快化学反应的速率（见图 1-33）。催化剂就是能够降低反应所需的活化能，使反应沿着活化能较低的途径进行下去的物质。酶作为生物催化剂，能更有效、更显著地降低反应所需的活化能，大幅度加快反应速率。因此，生物催化剂的催化效率极高。

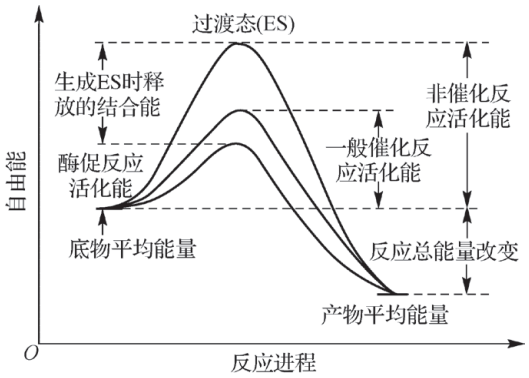


图 1-33　酶促反应活化能的变化

1902 年，维克多·亨利（Victor Henry）提出中间产物学说。目前，多用该学说来解释酶降低反应活化能的机制。首先，酶与底物结合成不稳定的中间产物，即酶－底物复合物（ES），然后再分解成产物，并释放出游离的酶。

$$E + S \rightleftharpoons ES \longrightarrow E + P$$

这两步反应所需活化能的总和比底物直接生成产物所需活化能要少得多，故反应容易进行，反应速率快。

1958 年，科什兰德（D. E. Koshland）提出诱导契合学说（induced fit theory）来解释酶－底物复合物形成的机制。该学说认为，酶与底物结合时，酶分子的空间构象与底物的结构不一定恰巧吻合，当底物与酶接近时，它们的结构相互诱导、相互变形并相互适应，进而相互结合，生成酶－底物复合物。在 ES 中，底物与酶由于相互诱导致结构变形，使底物分子中某些化学键受到力的作用而变脆、不稳定、易于断裂，在酶的催化基团的催化下发生化学变化，转变成产物并释放出游离的酶，这一过程称为诱导契合学说。

1.3.5　影响酶促反应速率的因素

凡能影响酶活性中心发挥作用的理化因素都可影响酶的催化活性，进而影响酶促反应速率。影响酶促反应速率的因素有很多，主要包括底物浓度、酶浓度、温度、pH、激活剂和抑制剂等。酶促反应速率能反映酶活性的强弱，酶促反应速率的快慢可用单位时间内底物的消耗量或产物的生成量来表示。

需要注意的是，测定酶促反应速率时总是取酶促反应的初速度，即反应刚开始时的速度，因为反应刚开始时产物及非研究因素干扰最小，此时的酶促反应速率相对恒定；在研究某一因素对酶促反应速率的影响时，应保持反应体系中的其他因素不变，且酶处于最佳状态。

1. 底物浓度对酶促反应速率的影响

在酶促反应体系中，酶浓度及其他条件不变的情况下，底物浓度 [S] 对酶促反应速率（V）的影响呈矩形双曲线（见图 1-34）。在 [S] 很低时，V 随 [S] 的增加而加快，呈一级反应（曲线的 a 段）；随着 [S] 不断增加，V 上升的幅度不断变缓，呈现出一级反应与零级反应的混合级反应（曲线的 b 段）；再继续增加 [S]，以至于所有酶的活性中心都被底物饱和，V 也不再增加，而是趋于恒定，此时达到最大反应速率（maximum velocity，V_{max}），此时的反应可视为零级反应（曲线的 c 段）。

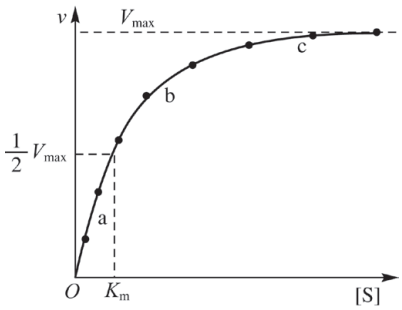


图 1-34　底物浓度对酶促反应速率的影响

（1）米－门氏方程。为了解释 [S] 与 V 的关系，1913 年，米凯利斯（L. Michaelis）和门顿（M. Menten）根据酶－底物中间产物学说，通过大量实验，将 V 对 [S] 的矩形双曲线加以数学处理，得出底物 V 与 [S] 的数学表达式，即著名的米－门氏方程，简称米氏方程（Michaelis equation）。

$$V=\frac{V_{max}[S]}{K_m+[S]}$$

米氏方程中的 K_m 为米氏常数，V_{max} 为最大反应速率。当 [S] 远远小于 K_m 时，米氏方程中的 [S] 可以忽略不计，米氏方程可简化为 $V=(V_{max}[S])/K_m$，此时 V 与 [S] 成正比关系，反应呈一级反应（相当于图 1-34 中曲线的 a 段）；当 [S] 远远大于 K_m 时，米氏方程中的 K_m 可以忽略不计，此时 $V=V_{max}$，反应呈零级反应（相当于图 1-34 中曲线的 c 段）。

（2）K_m 值与 V_{max} 的意义。

① K_m 值等于酶促反应速率为最大反应速率一半时的底物浓度值，即 $K_m=[S]$。

② K_m 值可用来表示酶与底物的亲和力。K_m 值越大，表示酶与底物的亲和力越小；K_m 值越小，表示酶与底物的亲和力越大，即不需要很高的底物浓度便可达到最大反应速率的一半。

③ K_m 值是酶的特征性常数。K_m 通常只与酶的结构、酶所催化的底物和反应环境有关，而与酶的浓度无关。不同酶的 K_m 不同，即使是同工酶 K_m 值也不相同。

④ K_m 值可以用来判断酶作用的最适底物。同一种酶有几种不同底物就有几个不同的 K_m 值，其中 K_m 值最小的底物是该酶的天然底物或最适底物。

⑤ V_{max} 是酶完全被底物饱和时的反应速率，与酶浓度成正比。

2. 酶浓度对酶促反应速率的影响

在酶促反应体系中，底物浓度足够大（当 [S] 远远大于 [E] 时）的情况下，酶促反应速率与酶浓度成正比，即酶浓度越高，反应速率越快（见图 1-35）。

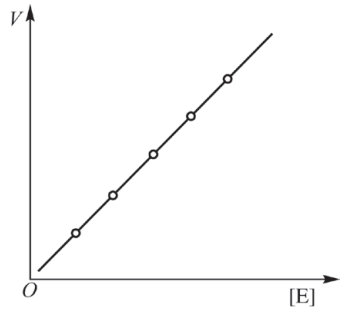


图 1-35　酶浓度对酶促反应速率的影响

3. 温度对酶促反应速率的影响

温度对酶促反应的速率具有双重影响，具体如下：

（1）温度升高，化学反应速率加快，温度每升高 10 ℃，反应速率可增加 1 ～ 2 倍，这是因为温度的升高使分子热运动加速，分子间的碰撞机会增多，加快了中间复合物的形成；在低温时，酶活性微弱，在一定范围内随着温度逐步升高，酶的活性也逐渐增加。

（2）温度升高，脱辅基酶受热变性的速度也加快，当温度超过一定范围后，脱辅基酶受热变性起主导作用，反应速率随温度的上升而减缓、下降，甚至失去酶的催化活性。一般来说，在温度较低时，酶促反应速率随着温度的升高而加快；当温度超过一定范围后，酶促反应速率随着温度的升高而下降，形成倒 V 形或倒 U 形曲线（见图 1-36），在此曲线顶点的温度下反应速率最大，该温度称为酶的最适温度（optimum temperature）。

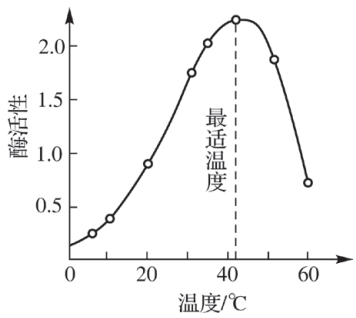


图 1-36　温度对酶促反应速率的影响

酶的最适温度不是酶的特征性常数，它可随作用时间的长短而改变。当酶作用时间较短时，其最适温度较高；当酶作用时间较长时，其最适温度较低。因此，酶的最适温度只有在一定条件下才有意义。大多数恒温动物组织的酶的最适温度为 35 ～ 40 ℃。

温度对酶促反应速率的影响在临床上具有理论指导意义。例如，低温下保存生物制品（如血清、血浆和其他生物制品等）和保鲜食物；手术时低温麻醉可以降低酶的活性，减慢组织细胞的代谢速度，提高机体在手术过程中对氧和营养物质缺乏的耐受性等。高压灭菌就是利用高温可使脱辅基酶变性而失去活性这一原理进行的。

4.pH 对酶促反应速率的影响

在不同的 pH 条件下，酶的可解离基团呈现不同的解离状态；底物和辅因子也可因 pH 的改变而影响其解离状态。当脱辅基酶、底物、辅因子的可解离基团的解离状态是它们之间结合的最佳状态时，酶的活性最大，酶促反应速率最快，此时的 pH 是酶的最适 pH（optimum pH，见图 1-37）。每一种酶都有各自的最适 pH，体内大多数酶的最适 pH 接近中性，少数例外，如胃蛋白酶的最适 pH 大约为 1.8，肝精氨酸酶的最适 pH 为 9.8 左右，唾液淀粉酶的最适 pH 为 7.0 左右等（见图 1-38）。当偏离酶的最适 pH，无论 pH 是升高还是降低，都会影响酶、底物、辅因子的解离状态，妨碍它们之间的结合，从而使酶活性降低，反应速率变慢。

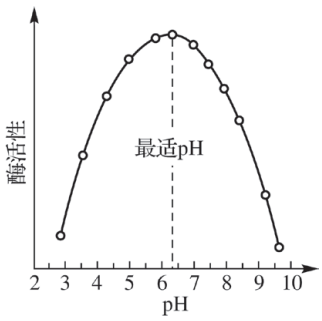


图 1-37　pH 对酶促反应速率的影响

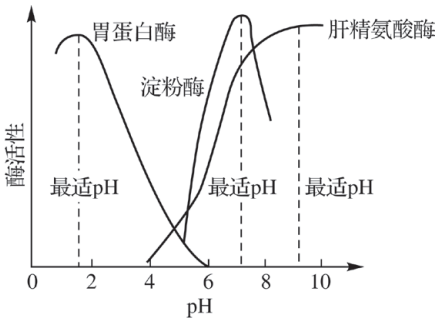


图 1-38　pH 对某些酶活性的影响

最适 pH 不是酶的特征性常数，它受底物浓度、酶的浓度与纯度、缓冲液的种类与浓度等因素的影响。因此，测定酶活性时，应选用适宜的 pH 缓冲液以保持酶活性的相对稳定。

5. 激活剂对酶促反应速率的影响

凡能使酶从无活性变为有活性或使酶活性增加的物质称为酶的激活剂（activator）。酶的激活剂包括金属离子、阴离子和小分子有机物，如 Mg^{2+}、K^{+}、Mn^{2+}、Cl^{-} 及胆汁酸盐等。

按照对酶促反应速率的影响程度，酶的激活剂可分为两类：一类是必需激活剂（essential activator），它可使酶由无活性变为有活性，大多数金属离子对酶促反应来说是不可或缺的，如 Mg^{2+} 是激酶的必需激活剂；另一类是非必需激活剂（non-essential activator），它能使酶原有的活性增加，即当非必需激活剂不存在时，酶仍有一定的催化活性，但催化效率较低，加入非必需激活剂后，酶的催化活性显著提高，如 Cl^{-} 是唾液淀粉酶的非必需激活剂。

6. 抑制剂对酶促反应速率的影响

凡能有选择性地使酶活性降低或丧失，但不能使脱辅基酶变性的物质统称酶的抑制剂（inhibitor，I）。无选择性地引起脱辅基酶变性，使酶活性丧失的理化因素不属于抑制剂的范畴。抑制剂可以与酶活性中心内、外的必需基团结合，直接或间接地影响酶的活性中心，从而抑制酶的催化活性。

根据抑制剂与酶结合紧密程度的不同，酶的抑制作用可分为不可逆性抑制（irreversible inhibitor）和可逆性抑制（reversible inhibitor）两类。

（1）不可逆性抑制。不可逆性抑制剂通常以共价键的形式与酶分子上的必需基团牢固结合，从而使酶活性丧失，这种抑制剂不能用透析、超滤等物理方法去除，只能靠某些药物才能解除抑

制，恢复酶的活性，故称为不可逆性抑制。

农药敌百虫、敌敌畏、内吸磷、对硫磷等有机磷化合物能专一性地与胆碱酯酶活性中心丝氨酸残基的羟基（—OH）以酯键结合，从而不可逆地抑制该酶的活性，使胆碱能神经末梢分泌的乙酰胆碱不能及时分解，过多的乙酰胆碱会导致胆碱能神经过度兴奋，表现为一系列中毒症状。临床上常采用解磷定（PAM）来解除有机磷化合物对胆碱酯酶的抑制（见图 1-39）。

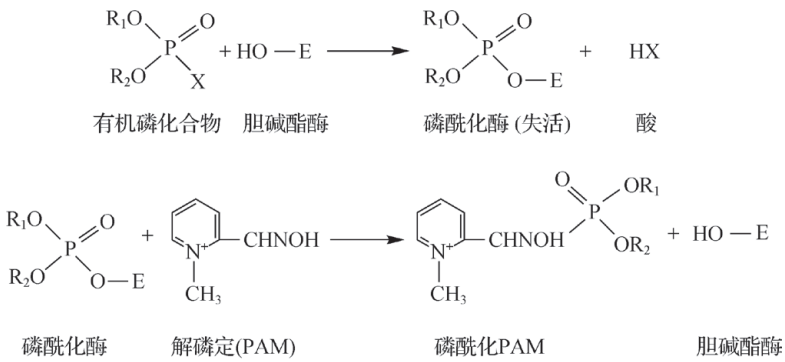


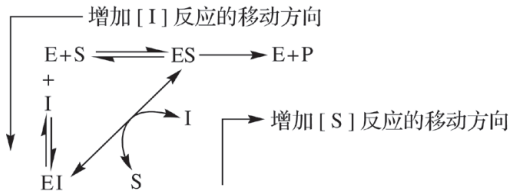
图 1-39　有机磷化合物中毒的解毒过程

某些重金属离子（Hg^{+}、Ag^{+}、Pb^{2+}、As^{3+}）可与酶分子的巯基（—SH）结合，使酶失活。由于这些抑制剂所结合的巯基不局限于必需基团，故此类抑制剂又称非专一性抑制剂。化学毒剂路易氏气（Lewisite）是一种含砷的化合物，它能不可逆地抑制体内的巯基酶而使人畜中毒。重金属盐引起的巯基酶中毒可用二巯丙醇（BAL）或二巯丁二钠进行解毒。二巯丁二钠在体内达到一定浓度后，可与毒剂结合，从而使被抑制的酶释放，恢复巯基酶的活性，实现治疗目标。

不可逆性抑制的抑制程度与抑制剂的浓度、酶与抑制剂结合的时间等因素有关。抑制剂与酶结合的时间越长，结合得就越牢固。因此，在抢救上述毒物中毒时，要争分夺秒地迅速抢救。

（2）可逆性抑制。可逆性抑制剂通常以非共价键的形式与酶可逆性结合而使酶活性降低或丧失，可用透析或超滤等物理方法除去抑制剂，恢复酶的活性，这种抑制称为可逆性抑制。根据抑制剂抑制作用性质的不同，可逆性抑制可分为 3 种类型。

① 竞争性抑制作用（competitive inhibition）。抑制剂（I）的化学结构与 S 的化学结构相似，两者能够共同竞争同一酶的活性中心，从而妨碍 E 与 S 的结合，使有活性的酶分子数减少，导致酶促反应速率下降，这种抑制作用称为竞争性抑制作用。



竞争性抑制作用具有以下特点：

• 抑制剂与酶的底物结构相似。

• 抑制作用的部位在酶的活性中心。

• 抑制作用的强弱取决于抑制剂浓度与底物浓度的相对比例。酶既可以与底物分子结合，又可以与抑制剂结合，但不能同时与两者结合。因此，通过增加底物浓度可以减弱甚至解除抑制，这是竞争性抑制的重要特征。

• 动力学特点为 K_m 增大，V_{max} 不变。

丙二酸对琥珀酸脱氢酶的抑制作用是最典型的竞争性抑制作用。丙二酸与琥珀酸结构相似，丙二酸能与琥珀酸脱氢酶的底物琥珀酸竞争酶的活性中心，由于丙二酸与酶的亲和力远大于琥珀酸与酶的亲和力，当丙二酸浓度为琥珀酸浓度的 1/50 时，酶的活性可被抑制 50%。若增加琥珀酸的浓度，则此种抑制作用可减弱。

磺胺类药物的抑菌机制属于对酶的竞争性抑制。细菌利用鸟苷三磷酸（GTP）从头合成四氢叶酸（FH_4）（见图 1-40），其中 6- 羟甲基 -7，8- 二氢蝶呤焦磷酸和对氨基苯甲酸（PABA）在二氢蝶酸合酶的催化下生成 7，8- 二氢蝶酸。磺胺类药物与对氨基苯甲酸的化学结构相似，可竞争性地与二氢蝶酸合酶结合，抑制二氢叶酸（FH_2）甚至 FH_4 的合成，干扰一碳单位的代谢，进而干扰核酸的合成，使细菌的生长受到抑制。人类可直接利用食物中的叶酸，体内核酸的合成不受磺胺类药物的干扰。

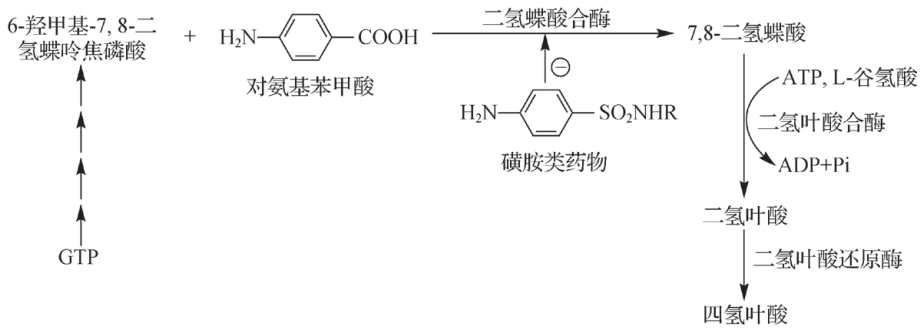
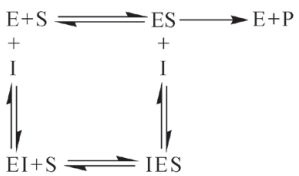


图 1-40　细菌从头合成四氢叶酸的途径和磺胺类药物抑菌的作用机制

根据竞争性抑制的特点，服用磺胺类药物时必须保持血液中足够高的药物浓度，以发挥其有效的抑菌作用。

② 非竞争性抑制作用（non-competitive inhibition）。非竞争性抑制剂与底物结构无相似之处，它能与酶活性中心外的调节位点可逆性地结合，使酶的三维形状改变，导致酶的催化活性降低。此种结合不影响酶与底物的结合，底物也不影响酶与抑制剂的结合。底物与抑制剂之间无竞争关系，但抑制剂 - 酶 - 底物复合物（IES）不能进一步释放产物。这种抑制作用称为非竞争性抑制作用。



非竞争性抑制作用具有以下特点：

• 抑制剂与酶的底物结构不相似。

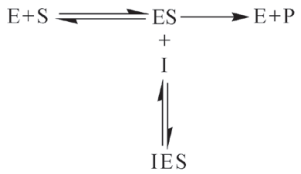
• 抑制作用的部位在酶的活性中心之外。

• 抑制作用的强弱取决于抑制剂的浓度，因此，通过增加底物浓度不能使非竞争性抑制作用减弱或解除。

• 动力学特点为 K_m 不变，V_{max} 减小。

亮氨酸对精氨酸的抑制、毒毛花苷 G（哇巴因）对细胞膜上 Na^+−K^+−ATP 酶的抑制、麦芽糖对 α− 淀粉酶的抑制都属于非竞争性抑制。

③ 反竞争性抑制作用（uncompetitive inhibition）。反竞争性抑制剂与非竞争性抑制剂一样，与酶活性中心外的调节位点可逆性地结合；不同的是，在没有底物结合时，游离的酶并不能与反竞争性抑制剂结合，当底物与酶结合形成 ES 后，酶才能与反竞争性抑制剂结合（结合位点由底物诱导产生），使中间产物 ES 的量下降。由此可见，在反应体系中存在反竞争性抑制剂时，不仅不排斥 E 和 S 的结合，反而可增加二者的亲和力，与竞争性抑制作用相反，故将这种抑制作用称为反竞争性抑制作用。



反竞争性抑制作用具有以下特点：

• 抑制剂只与 ES 复合物结合。

• 抑制作用的部位由底物诱导产生。

• 抑制程度取决于抑制剂的浓度及底物的浓度。

• 动力学特点为 K_m 减小，V_{max} 减小。

苯丙氨酸对胎盘型碱性磷酸酶的抑制属于反竞争性抑制。

1.3.6 酶与医学的关系

1. 酶与疾病的发生

人类某些疾病的发生与酶含量或酶活性的异常有直接或间接的关系。人体某些酶先天性或遗传性缺陷可导致代谢紊乱，引起相应的疾病。例如，当存在酪氨酸酶遗传缺陷时，酪氨酸不能转化为黑色素，导致皮肤、毛发缺乏黑色素而患白化病。

2. 酶与疾病的诊断

人体体液中有多种酶存在，在正常情况下，体液中这些酶的活性比较稳定，仅在一定范围内波动。但在某些病理情况下，体液中某些酶的活性会发生较大变化，故测定体液中酶活性的变化对某些疾病的诊断、病情变化及预后的判断都具有一定的意义。引起酶活性改变的几种常见的病理情况如下：

（1）某些组织、器官受损或细胞通透性增加时，细胞内的某些酶可大量释放入血，导致血液中酶的活性增高。例如，急性胰腺炎时，血清和尿中淀粉酶的活性增高；急性肝炎时，血浆丙氨

酸氨基转移酶（ALT）的活性增高；心肌梗死时，血浆天冬氨酸氨基转移酶（AST）的活性增高。

（2）某些酶的活性受抑制时，可导致血清中某些酶的活性发生改变，如有机磷农药中毒时，红细胞内胆碱酯酶的活性降低。

（3）体内某些物质的代谢发生障碍时，血清中某些酶的活性可发生改变，如患佝偻病时，由于成骨细胞活动过度，血清中碱性磷酸酶的活性增高。

（4）酶在细胞内合成障碍时，血清中酶的活性降低，如肝病时，血中凝血酶原和某些凝血因子的含量均显著降低。

（5）酶排泄障碍时，可导致血清中酶活性发生改变，如胆管梗阻时，由胆道排出的碱性磷酸酶可反流入血，使血清中该酶的活性增高。另外，某些肿瘤患者血清中某些酶的含量也会发生改变；前列腺癌患者血清中酸性磷酸酶的活性显著增高。同工酶活性的测定对鉴别某些疾病也有一定的帮助。

3. 酶与疾病的治疗

目前，酶及辅酶在临床治疗上的应用日益广泛。例如，胃蛋白酶、胰酶制剂能帮助消化；溶菌酶、菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶可抗炎、消肿；糜蛋白酶可用于外科清创及防治脓胸患者浆膜粘连；纤溶酶、尿激酶、链激酶可溶解血栓，防止血栓形成；辅酶 A、细胞色素 C 等在临床上常用于脑、心、肝、肾等重要器官疾病的辅助治疗。

1.4 维 生 素

1.4.1 维生素概述

维生素（vitamin）是维持机体正常生命活动必不可少的一类小分子有机化合物，但当体内不能合成或合成量不能满足机体需要时，就必须由食物提供。维生素既不是构成组织的原料，也不是供应能量的物质，但在调节物质代谢和维持生理功能等方面却发挥着重要作用。

人体对维生素的需要量很少，每日需要量以微克或毫克计算。但机体若缺乏某种维生素，则可引起物质代谢障碍，并出现相应的维生素缺乏症。

维生素的种类有很多，化学结构差异很大。其按溶解性可分为脂溶性维生素（lipid-soluble vitamin）和水溶性维生素（water-soluble vitamin）两大类。脂溶性维生素包括维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K，水溶性维生素包括 B 族维生素（维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12}、维生素 PP、泛酸、叶酸、生物素）和维生素 C 两类。

维生素的命名按照发现的先后顺序，以 A、B、C、D 等字母命名，也可按其化学结构特点或生理功能命名，如硫胺素、抗癞皮病维生素、抗眼干燥症维生素等。有些维生素在最初发现时被认为是一种，后经证明是几种维生素混合存在，命名时便在其原字母下方标注 1、2、3 等数字加以区别，如维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12} 等。

1.4.2 脂溶性维生素

脂溶性维生素的共同特点是可溶于脂质和有机溶剂，而不溶于水。在食物中，脂溶性维生素

与脂质共存，并随脂质一同吸收，吸收后的脂溶性维生素在血液中与脂蛋白及某些特殊的结合蛋白特异性地结合而被运输。脂溶性维生素的排泄较缓慢，在体内主要是在肝脏中储存。因此，如果长期摄入量过多，可在体内蓄积而引起相应的中毒症状。但若长期缺乏此类维生素，则会引起相应的缺乏症。

1. 维生素 A

（1）化学本质及来源。维生素 A 又称抗眼干燥症维生素，其化学本质是含有 β- 白芷酮环的不饱和一元醇，分子中有 5 个共轭双键。天然的维生素 A 有维生素 A_1 和维生素 A_2 两种（见图 1-41），这两种维生素功能相同，但维生素 A_2 的活性约为维生素 A_2 的一半。维生素 A_1 又称视黄醇（retinol），主要存在于哺乳动物和海鱼的肝脏中。维生素 A_2 又称 3- 脱氢视黄醇，主要存在于淡水鱼体内。植物中不含维生素 A，但含有类胡萝卜素，以 β- 胡萝卜素最为主要。在人及某些动物体内，β- 胡萝卜素可在小肠壁转变为有活性的维生素 A，故称为维生素 A 原。维生素 A 遇光和热不稳定，易被氧化破坏。因此，加热、接触空气可氧化损失一部分维生素 A，故维生素 A 应避光保存。

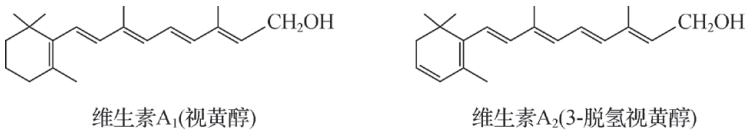


图 1-41　维生素 A 的结构

（2）生理功能及缺乏症。

① 构成视觉细胞内的感光物质。人视网膜上有两种感光细胞：一种是视锥细胞，感受强光和颜色；另一种是视杆细胞，感受弱光和暗光。视杆细胞内的感光色素称为视紫红质（rhodopsin），它是由维生素 A_1 转变成的 11- 顺视黄醛与视蛋白（opsin）结合而成的络合物。在弱光下视物时，视紫红质的 11- 顺视黄醛感光，发生异构反应变为全反视黄醛（见图 1-42），并与视蛋白分离而失色，与此同时可引起视杆细胞膜钙离子通道开放，Ca^{2+} 迅速内流而引发神经冲动，产生视觉。

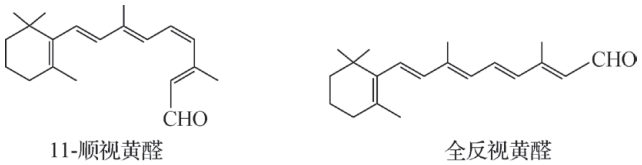


图 1-42　11- 顺视黄醛与全反视黄醛的结构

当缺乏维生素 A 时，视紫红质合成受阻，使视网膜不能很好地感受弱光，在暗处辨别物体的能力降低，严重时暗适应能力可完全丧失，称为夜盲症。供给足量的维生素 A 可治疗夜盲症。

② 维持上皮组织结构的完整性。维生素 A 能维持上皮组织的正常结构和功能，促进黏多糖合成和骨的形成及生长发育等。维生素 A 缺乏时，可引起上皮组织改变，如腺体分泌减少，上皮干燥、角化及增生；眼部的病变表现为角膜和结膜表皮细胞退变，泪腺上皮不健全，泪液分泌减少甚至停止，使眼睛失去抵抗细菌入侵的功能，称为眼干燥症。

③ 维生素 A 抑制癌变的作用。动物实验表明，当维生素 A 缺乏时，动物对化学致癌物诱发的

肿瘤更为敏感。

（3）中毒。摄入维生素 A 过多可引起中毒，多见于 1 ～ 2 岁的婴幼儿，一般是由鱼肝油服用过多而引起的，主要表现为毛发易脱、皮肤干燥、瘙痒、烦躁、厌食、肝大及易出血等。

2. 维生素 D

（1）化学本质及来源。维生素 D 又称抗佝偻病维生素，是类固醇衍生物，含有环戊烷多氢菲结构，其中以维生素 D_2 和维生素 D_3 较为主要。人体内的维生素 D 主要是 7- 脱氢胆固醇经日光或紫外线照射生成的维生素 D_3（胆钙化醇），植物油和酵母中含有麦角固醇，经紫外线照射可转化为维生素 D_2（麦角钙化醇）。因此，7- 脱氢胆固醇称为维生素 D_3 原，麦角固醇称为维生素 D_2 原（见图 1-43）。

视频
抗维生素 D 佝偻病的遗传方式

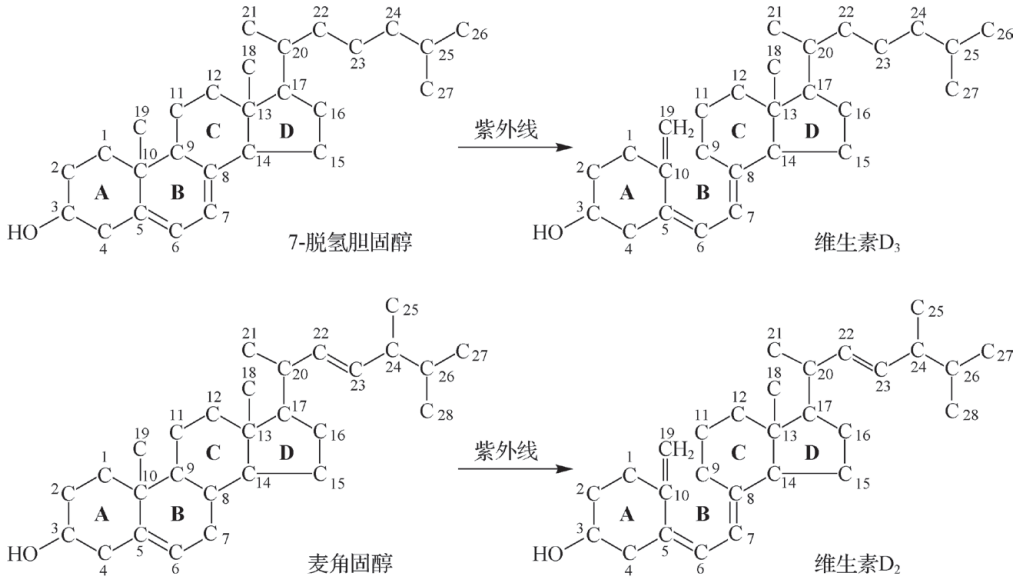


图 1-43　维生素 D 的结构及其来源

鱼肝油、肝、蛋等动物性食物都是维生素 D 的主要来源。一般情况下，人体通过皮肤合成的维生素 D_3 足以供给机体利用。维生素 D 在体内必须经肝脏羟化成 25-（OH）-D_3，后者再经肾脏羟化成 1，25-（OH）$_2$-D_3，成为维生素 D 的活性形式才能发挥作用。常进行日光浴和户外活动可预防佝偻病的发生。

（2）生理功能及缺乏症。1，25-（OH）$_2$-D_3 可促进肠道黏膜合成钙结合蛋白，使小肠对钙和磷的吸收增加，同时可促进肾小管细胞对钙和磷的重吸收，提高血钙、血磷浓度，有利于新骨的形成和钙化。

维生素 D 缺乏时，肠道内的钙、磷吸收发生障碍，使血液中钙、磷含量下降，骨、牙不能正常发育，临床表现为手足搐搦，严重时在儿童可出现佝偻病，在成人则发生软骨病。

3. 维生素 E

（1）化学本质及来源。维生素 E 又称生育酚，根据其化学结构分为生育酚和生育三烯酚两大类（见图1-44），它们均为苯骈二氢吡喃的衍生物，每类又可根据甲基数目、位置的不同分为α、β、

γ和δ等多种形式，自然界中以α-生育酚分布最广，但以δ-生育酚的活性最强。维生素E在麦胚油、棉籽油、玉米油、大豆油中含量丰富，豆类及绿叶蔬菜中的含量也较多。

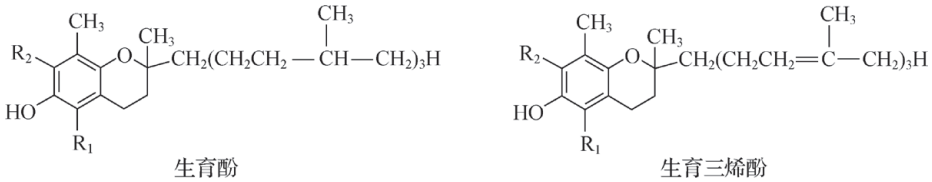


图 1-44　维生素 E 的结构

（2）生理功能及缺乏症。

① 抗氧化作用。维生素E是体内重要的抗氧化剂，可保护体内的不饱和脂肪酸、巯基化合物和巯基酶等免遭损害。此外，维生素E还有延缓衰老的作用。

② 与动物的生殖有关。缺乏维生素E时，动物会因生殖器官受损而不育。但缺乏维生素E对人类生殖功能的影响还不太明确。目前，临床上用维生素E预防先兆流产和习惯性流产。

③ 促进血红素代谢。维生素E能提高血红素合成过程中的关键酶δ-氨基δ-酮戊酸（ALA）合酶和ALA脱水酶的活性，从而促进血红素的合成。

此外，维生素E在体内还能调节前列腺素和血栓素的形成，抑制血小板凝集；维持骨骼肌、心肌、周围血管和脑细胞的正常结构与功能。

4. 维生素K

（1）化学本质及来源。维生素K又称凝血维生素，是2-甲基-1，4-萘醌的衍生物，在自然界主要以维生素K_1和维生素K_2两种形式存在。维生素K在肝、鱼、肉和苜蓿、菠菜、青菜等绿叶蔬菜中含量丰富，而且体内肠道也能合成，所以一般不会缺乏。人工合成的2-甲基萘醌称为维生素K_3，人工合成的4-亚氨基-2-甲基萘醌称为维生素K_4（见图1-45）。

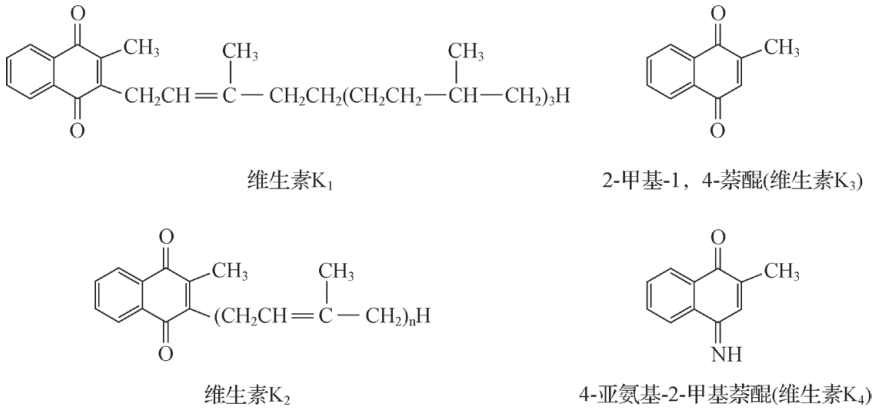


图 1-45　维生素 K 的结构

（2）生理功能及缺乏症。维生素K的主要作用是促进肝脏凝血酶原及凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅸ和凝血因子Ⅹ的合成，参与凝血过程。维生素K缺乏时，凝血酶原及凝血因子减少，可使凝血时间延长，而发生皮下、肌肉和胃肠道出血。临床上，应在孕妇产前或新生儿出生后应用维生

素 K，以预防出血。

1.4.3 水溶性维生素

水溶性维生素包括 B 族维生和维生素 C，其共同特点是：易溶于水；体内不易储存；摄入量达饱和后，多余部分随尿排出。B 族维生素在体内常作为辅酶或辅基的组成成分参与代谢过程。长期缺乏某种维生素会出现相应的缺乏症。

1. 维生素 B_1

（1）化学本质及来源。维生素 B_1 又称硫胺素，由含硫的噻唑环和含氨基的嘧啶环通过甲烯基连接而成。在体内，其活性形式是硫胺素焦磷酸（thiamine pyrophosphate，TPP，见图 1-46）。其纯品大多以盐酸盐的形式存在，为白色结晶，耐热，在酸性溶液中稳定，在碱性条件中加热易被破坏。

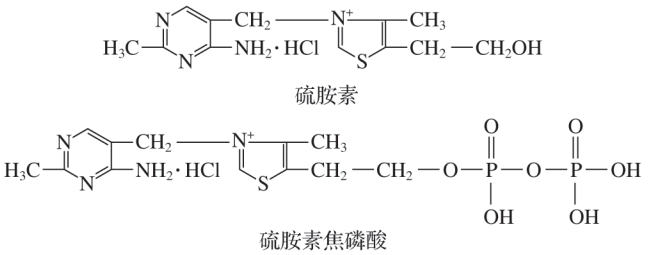


图 1-46 维生素 B_1 及其活性形式的结构

维生素 B_1 主要存在于种子的外皮和胚芽中，在米糠、麦麸、酵母、谷类、豆类、瘦肉等食物中含量丰富，在精白米和精白面粉中含量较低，因此，生活中谷物加工得不宜太精。维生素 B_1 极易溶于水，故不宜过度淘米。由于维生素 B_1 在中性或碱性环境中易被破坏，因此，烹调食物时不宜加碱。

（2）生理功能及缺乏症。

① TPP 是 α- 酮酸氧化脱羧酶系的辅酶。维生素 B_1 缺乏时，TPP 减少，影响 α- 酮酸氧化脱羧酶系的活性，而出现糖代谢障碍，神经组织、心肌能量供应缺乏，并伴有丙酮酸、乳酸在体内的堆积，出现多发性神经炎、食欲减退，严重者还会发生肌肉萎缩、下肢水肿、心力衰竭等症状，临床上称为脚气病。因此，维生素 B_1 又称抗脚气病维生素。

② TPP 是转酮醇酶的辅酶，参与磷酸戊糖途径的代谢。当维生素 B_1 缺乏时，磷酸戊糖途径发生障碍，使体内核酸合成及神经髓鞘中鞘磷脂的合成受到影响。

③ 维生素 B_1 在神经传导中起一定作用。维生素 B_1 能可逆性地抑制胆碱酯酶的活性，胆碱酯酶能催化乙酰胆碱水解为乙酸和胆碱，而乙酰胆碱是体内重要的神经递质。当维生素 B_1 缺乏时，胆碱酯酶的活性增强，乙酰胆碱的分解加快，影响神经冲动的传导，导致消化液分泌减少，胃肠道蠕动减慢，出现食欲不振、消化不良等症状。

缺乏维生素 B_1 主要发生在高糖饮食及食用高精细加工的米、面者。

2. 维生素 B_2

（1）化学本质及来源。维生素 B_2 又称核黄素，是核糖醇和 6，7- 二甲基异咯嗪的缩合物。异咯嗪环 N^1 位和 N^{10} 位有两个活泼的双键，故这两个氮原子可反复地接受氢和释放氢，具有可逆的氧化还原性。肝、肾、心、乳、蛋黄、米糠和豆类等都含有较丰富的维生素 B_2。维生素 B_2 吸收后在小肠黏膜黄素激酶的作用下转变为黄素单核苷酸（flavin mononucleotide，FMN），在体细胞内还可进一步在焦磷酸化酶的催化下生成黄素腺嘌呤二核苷酸（flavin adenine dinucleotide，FAD），FMN 和 FAD 是核黄素在体内的活性形式（见图 1-47）。

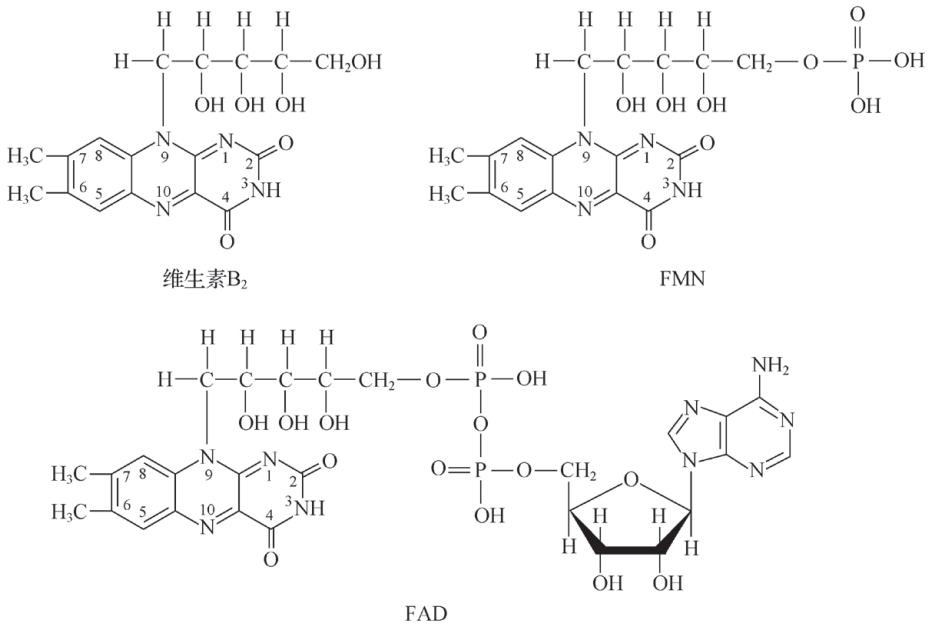


图 1-47　维生素 B_2 及其活性形式的结构

（2）生理功能及缺乏症。FMN 和 FAD 是体内许多氧化还原酶，如琥珀酸脱氢酶、黄嘌呤氧化酶及 NAHD 脱氢酶等的辅基，具有传递氢的作用，这些酶也称黄素蛋白或黄酶。维生素 B_2 广泛参与体内的各种氧化还原反应，能促进糖、脂肪和蛋白质的代谢，对维持皮肤、黏膜和视觉的正常功能均有一定的作用。

缺乏维生素 B_2 可导致体内物质代谢发生障碍，易引起口角炎、唇炎、舌炎、眼睑炎、视物模糊、阴囊炎、皮肤脂溢性皮炎等。

3. 维生素 PP

（1）化学本质及来源。维生素 PP 又称抗癞皮病维生素，包括烟酸和烟酰胺（见图 1-48）。两者均为含氮杂环吡啶的衍生物，在体内可以相互转化，主要以酰胺的形式存在。维生素 PP 性质稳定，不易被酸、碱及加热破坏。色氨酸在肝脏中可以转变成烟酰胺，但转变效率较低，因此，人主要从食物中摄取维生素 PP。多种食物都含有维生素 PP，如酵母、花生、豆类、瘦肉的维生素 PP 含量丰富，故一般情况下很少出现缺乏症。

烟酸　　烟酰胺

图 1-48　维生素 PP 的结构

（2）生理功能及缺乏症。在体内，烟酰胺与核糖、磷酸、腺嘌呤组成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（$NADP^+$）（见图 1-49），两者是维生素 PP 在体内的活性形式，是体内多种不需氧脱氢酶的辅酶。其中，NAD^+ 又称辅酶Ⅰ，$NADP^+$ 又称辅酶Ⅱ，在生物氧化中起传递氢及电子的作用。

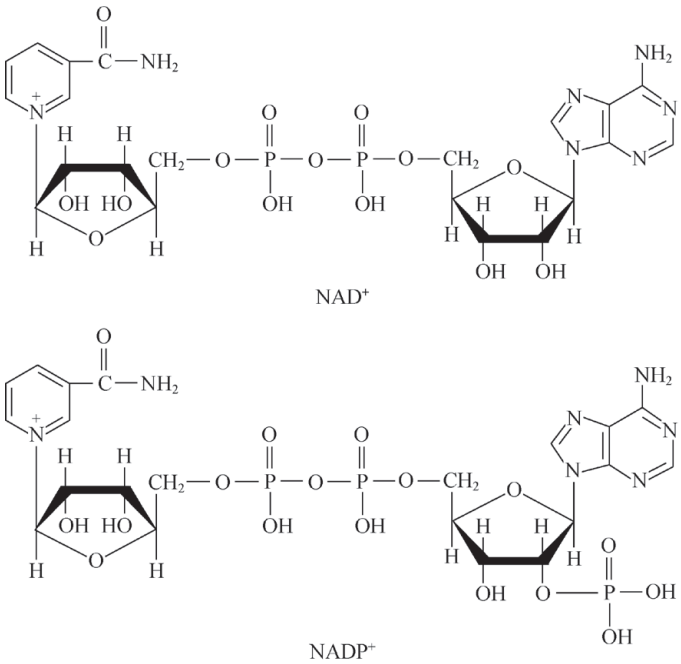


图 1-49　NAD^+ 和 $NADP^+$ 的结构

NAD^+ 和 $NADP^+$ 的功能基团在烟酰胺上。烟酰胺分子中的吡啶氮为 5 价，能够可逆性地接受电子变成 3 价，其对侧的碳原子性质活泼，能可逆性地加氢或脱氢。因此，每分子烟酰胺每次可接受一个氢原子和一个电子，而另一个质子则游离于介质中。

维生素 PP 缺乏时可引起癞皮病，主要表现为皮炎、腹泻和痴呆。皮炎常呈对称性，并出现在皮肤暴露部位；痴呆是神经组织变性的结果。临床上利用烟酸扩张血管、降低血清胆固醇的作用来治疗心绞痛和高胆固醇血症。抗结核药物异烟肼与维生素 PP 的结构非常相似，两者有拮抗作用，长期服用异烟肼者需补充适量的维生素 PP。

4. 维生素 B_6

（1）化学本质及来源。维生素 B_6 是吡啶衍生物，包括吡哆醇（pyridoxine）、吡哆醛（pyridoxal）和吡哆胺（pyridoxamine）3 种物质（见图 1-50）。

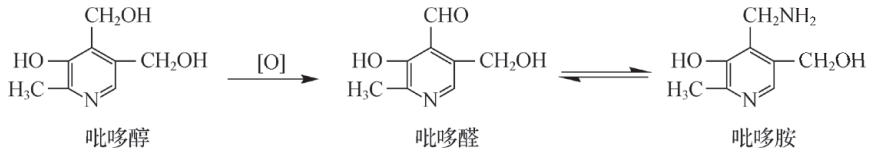


图 1-50　维生素 B_6 的结构

维生素 B_6 在生物体内均是以磷酸酯的形式存在的，其活性形式是磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺（见图 1-51），两者可以相互转化。

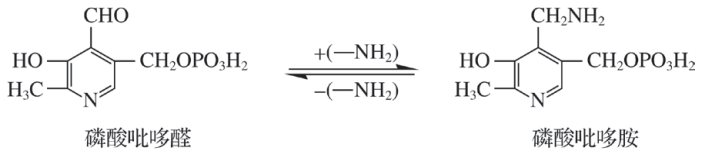


图 1-51　磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺的结构

维生素 B_6 广泛分布于多种食物中，在麦胚芽、米糠、大豆、酵母、蛋黄、肝、肾、瘦肉、鱼中及绿叶蔬菜中含量丰富，其缺乏症少见。

（2）生理功能及缺乏症。磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺是转氨酶的辅酶，在反应中起氨基传递体的作用；磷酸吡哆醛还是氨基酸脱羧酶的辅酶，可促进某些氨基酸及其衍生物脱羧生成相应的胺，其中生成的某些胺在体内有重要作用（如多巴胺、γ－氨基丁酸是重要的神经递质）。

维生素 B_6 缺乏可使周围神经出现脱髓鞘等变化，临床表现为呕吐、中枢神经系统兴奋、惊厥等。临床上常用维生素 B_6 治疗婴儿惊厥和妊娠呕吐。磷酸吡哆醛是 ALA 合酶的辅酶，参与血红素的生物合成，如维生素 B_6 缺乏可产生小细胞低色素性贫血。由于异烟肼可与磷酸吡哆醛结合形成腙而使其失去活性，故服用异烟肼的同时需补充维生素 B_6。

5. 泛酸

（1）化学本质及来源。泛酸（pantothenic acid）又称遍多酸，是由 α，γ－二羟基－β－二甲基丁酸和一分子 β－丙氨酸借肽键缩合而成的有机酸（见图 1-52）。泛酸广泛存在于生物界中，尤以动物组织、谷物及豆类含量丰富。在人体，肠道中的细菌也能合成泛酸，故其缺乏症少见。

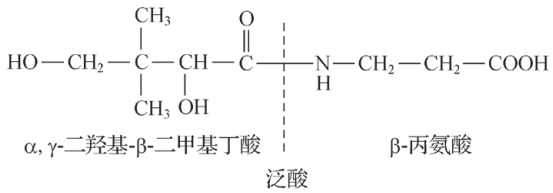


图 1-52　泛酸的结构

（2）生理功能。泛酸在体内参与构成辅酶 A（coenzyme A，CoA，见图 1-53）和酰基载体蛋白质（acyl carrier protein，ACP），两者是泛酸的活性形式，作用主要是传递酰基，是各种酰基转移酶的辅酶。由于辅酶 A 携带酰基的部位在—SH 上，故常以 HSCoA 表示。

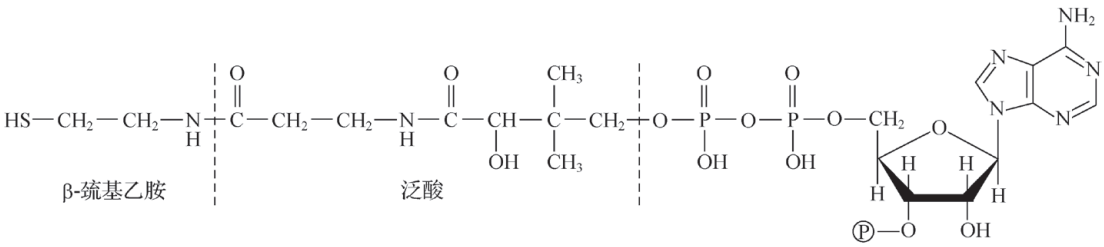


图 1-53　CoA 的结构

6. 生物素

（1）化学本质及来源。生物素（biotin）是噻吩环与尿素结合形成的一个双环化合物，侧链上有一戊酸。自然界中存在的生物素至少有两种：α- 生物素和 β- 生物素（见图 1-54）。生物素在动植物界分布广泛，在肝、肾、蛋黄、酵母、蔬菜、谷类中含量丰富。人肠道细菌也能合成生物素，故很少出现缺乏症。

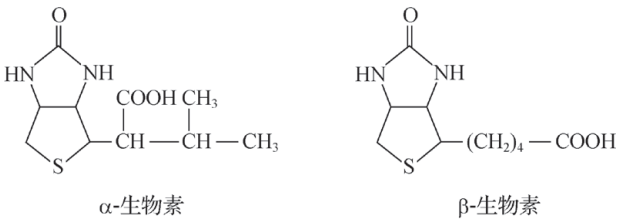


图 1-54　生物素的结构

（2）生理功能及缺乏症。生物素是体内多种羧化酶的辅酶，参与反应中 CO_2 的固定和羧化过程，如丙酮酸羧化酶、乙酰辅酶 A 羧化酶、丙酰辅酶 A 羧化酶等。

生物素一般不会缺乏，但新鲜鸡蛋中有一种抗生物素蛋白，它能与生物素结合，使其失去活性而不被吸收，蛋清加热后这种蛋白便被破坏，不再妨碍生物素的吸收。长期口服抗生素或食用生鸡蛋清过多可能造成生物素缺乏。缺乏生物素者表现为毛发脱落、鳞屑皮炎、忧郁等。

7. 叶酸

（1）化学本质及来源。叶酸（folic acid）由 2- 氨基 -4- 羟基 -6- 甲基蝶呤啶、对氨基苯甲酸和 L- 谷氨酸 3 部分组成（见图 1-55），在植物绿叶中含量非常丰富，故而得名，在肝脏、酵母中的含量也比较丰富。叶酸遇酸和光照易被破坏，在室温下储存时易丢失。

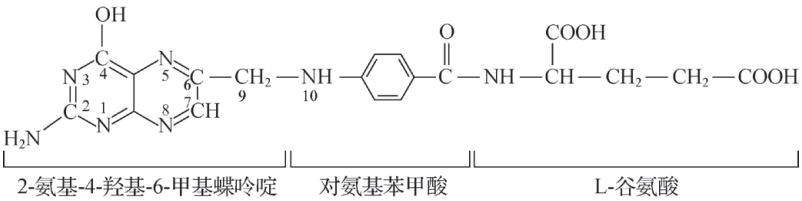


图 1-55　叶酸的结构

叶酸在肠壁、肝及骨髓等组织中，在维生素 C 和 NADPH 的参与下，由二氢叶酸合成酶

催化生成二氢叶酸，再经二氢叶酸还原酶催化还原为具有生理活性的5，6，7，8-四氢叶酸（tetrahydrofolic acid，THFA或FH_4）。FH_4是叶酸的活性形式。

（2）生理功能及缺乏症。FH_4是体内一碳单位转移酶的辅酶，分子内的N^5和N^{10}是结合、携带一碳单位的部位。一碳单位在体内参与嘌呤核苷酸、胸腺嘧啶核苷酸等多种物质的合成。当机体缺乏叶酸时，嘌呤核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸的合成受到影响，进而使DNA的合成受到抑制，导致骨髓幼红细胞分裂障碍而使细胞体积增大，这种红细胞大部分在骨髓内成熟前就被破坏，这种因叶酸缺乏引起的贫血称为巨幼细胞贫血。

妇女在妊娠期、哺乳期由于细胞增殖加快或因生乳而致代谢旺盛，叶酸的需要量增加，需要适当补充。

8. 维生素 B_{12}

（1）化学本质及来源。维生素B_{12}是唯一含金属钴（Co）元素的维生素，又称钴胺素。它的相对分子质量最大，化学结构复杂，可以和—CN、—OH、—CH_3或5′-脱氧腺苷等基团连接，形成氰钴胺素、羟钴胺素、甲基钴胺素和5′-脱氧腺苷钴胺素（见图1-56）。甲基钴胺素和5′-脱氧腺苷钴胺素具有辅酶的功能，又称辅酶B_{12}（CoB_{12}），这两者是维生素B_{12}在体内的活性形式。维生素B_{12}在食物中含量丰富，又能由人体肠道细菌合成，故一般不会缺乏。

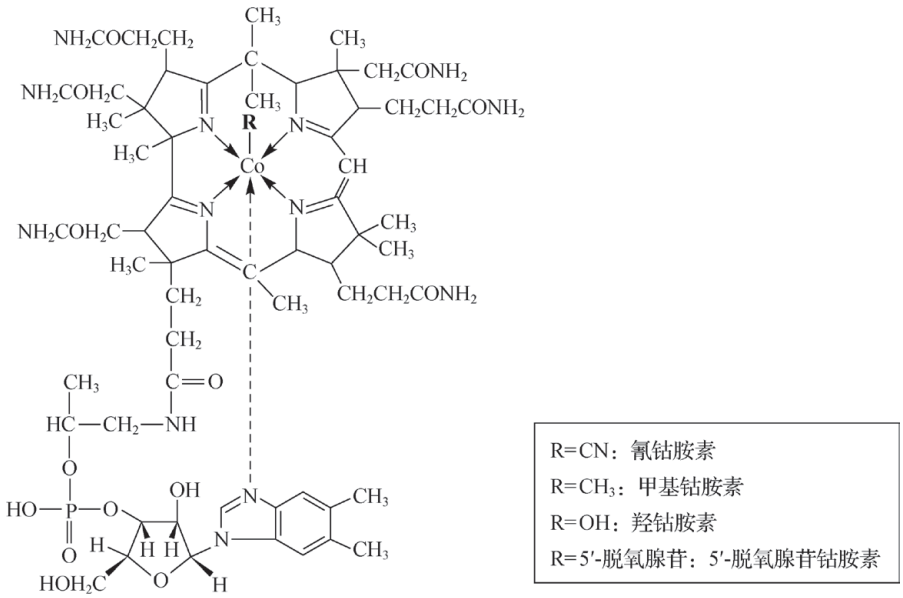


图1-56　钴胺素的结构

（2）生理功能及缺乏症。甲基钴胺素是N^5-甲基四氢叶酸（N^5-CH_3-FH_4）甲基转移酶的辅酶，此酶参与催化同型半胱氨酸甲基化生成甲硫氨酸和FH_4，此反应可以提高体内叶酸的利用率。因此，缺乏维生素B_{12}同缺乏叶酸一样，也会引起巨幼细胞贫血。

5′-脱氧腺苷钴胺素是L-甲基丙二酰CoA变位酶的辅酶，该酶催化L-甲基丙二酰CoA转变为琥珀酰CoA。当维生素B_{12}缺乏时，L-甲基丙二酰CoA大量堆积，由于L-甲基丙二酰CoA

的结构与丙二酰 CoA 相似，因而会影响脂肪酸的正常合成，影响神经髓鞘的转换，可导致神经髓鞘的变性退化。

9. 硫辛酸

（1）化学本质及来源。硫辛酸（lipoic acid）是一个含硫的八碳酸，6 位和 8 位上的碳原子可通过二硫键相连，故又称 6，8- 二硫辛酸，有氧化型和还原型两种形式（见图 1-57）。

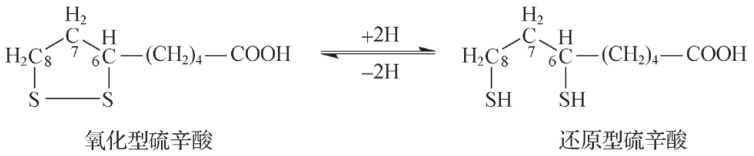


图 1-57　硫辛酸的结构

硫辛酸不溶于水，而溶于脂溶剂，故有人将其归为脂溶性维生素。其在食物中常与维生素 B_1 同时存在。

（2）生理功能及缺乏症。硫辛酸是 α- 酮酸氧化脱羧酶和转羟乙醛酶的辅酶，参与羟乙基的氧化并转移乙酰基。还原型硫辛酸还具有抗脂肪肝、降低血清胆固醇浓度、保护巯基酶的作用。

10. 维生素 C

（1）化学本质及来源。维生素 C 因能防治坏血病，故又称抗坏血酸。维生素 C 分子中 C^2 与 C^3 位上的两个烯醇式羟基，一方面可以解离出 H^+，使其水溶液呈酸性；另一方面，可以氧化脱氢而生成脱氢抗坏血酸（见图 1-58）。脱氢抗坏血酸在有供氢体存在时，又能接受氢原子而转变为抗坏血酸。维生素 C 在体内参与许多氧化还原反应，起传递氢的作用。

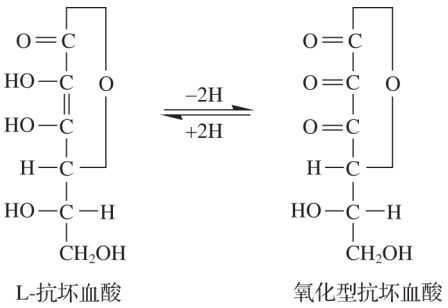


图 1-58　维生素 C 的结构

维生素 C 在新鲜的蔬菜和水果，如番茄、柑橘类、鲜枣、山楂、辣椒等中含量丰富，在野生的刺梨、沙棘、猕猴桃、酸枣等中含量尤为丰富。维生素 C 在储存过程中易被氧化破坏，故储存久的蔬菜和水果中维生素 C 的含量会大大减少。干种子虽然不含维生素 C，但一旦发芽便可合成维生素 C，因此，豆芽是维生素 C 的重要来源。人体不能合成维生素 C。

（2）生理功能及缺乏症。

① 促进胶原蛋白的合成。维生素 C 作为还原剂是维持胶原脯氨酸羟化酶及赖氨酸羟化酶活性所必需的辅因子，可参与羟化反应，促进胶原蛋白的合成。胶原蛋白是体内结缔组织、骨及毛细

血管等的重要组成成分。因此，维生素 C 可影响毛细血管的通透性，增强对感染的抵抗力。维生素 C 缺乏会导致牙齿松动、毛细血管破裂及伤口不易愈合等。

② 参与胆固醇的羟化。维生素 C 是胆固醇转变为胆汁酸过程中 7α- 羟化酶的辅酶，正常情况下体内的胆固醇约有 40% 转变为胆汁酸，故维生素 C 缺乏可影响胆固醇的代谢。

③ 维生素 C 是体内重要的抗氧化剂。维生素 C 能起到保护巯基（— SH）的作用，使酶分子的巯基保持还原状态，从而保护巯基酶的活性；维生素 C 可将氧化型谷胱甘肽还原成还原型谷胱甘肽（GSH），防止生物膜中的脂质过氧化，维持生物膜的正常功能；维生素 C 可使难吸收的 Fe^{3+} 还原成易吸收的 Fe^{2+}，有利于血红素的合成；维生素 C 可促使叶酸转变为具有生理活性的四氢叶酸。因此，临床上常用维生素 C 辅助治疗缺铁性贫血和巨幼细胞贫血。

④ 其他作用。苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸的羟化，以及对羟苯丙酮酸和尿黑酸等的形成均需要维生素 C 的参与。此外，维生素 C 还具有增强机体免疫力等功能。

本章小结

1. 蛋白质：重要的生物大分子，每一种蛋白质都有其特定的空间构象和生物学功能。

（1）蛋白质的分子组成。

① 元素组成特点：含 N 量约为 16%。

② 基本组成单位：L- α - 氨基酸，共有 20 种，根据侧链基团结构和性质的不同可分为非极性脂肪族氨基酸、极性中性氨基酸、含芳香环的氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸 5 类。

③ 氨基酸之间的连接方式：肽键。

（2）蛋白质的分子结构。

① 一级结构：指蛋白质多肽链从 N- 端至 C- 端氨基酸残基的排列顺序，主要化学键为肽键，其次为少量二硫键。

② 二级结构：指多肽链主链原子的相对空间排布，不涉及氨基酸残基侧链的构象，包括 α - 螺旋、β - 折叠、β - 转角和无规卷曲 4 种类型，以氢键维持其稳定。

③ 三级结构：指蛋白质分子内所有原子的空间排布（包括主链、侧链构象内容），维持其稳定的主要化学键是疏水键。

④ 四级结构：指蛋白质分子中各亚基的空间排布及亚基接触部位的布局和相互作用，维持其稳定的化学键主要是离子键和氢键。

（3）蛋白质的理化性质。

① 两性解离与等电点：在一定 pH 时，蛋白质分子解离成阳离子和阴离子的趋势相等，即净电荷为零，此时溶液的 pH 称为蛋白质的等电点（IEP）。pH ＞ IEP，蛋白质带负电荷；pH ＜ IEP，蛋白质带正电荷。

② 胶体性质：蛋白质颗粒有水化膜和表面电荷稳定因素，故在溶液中稳定而不聚沉。

③ 变性、沉淀与凝固：变性是指在某些理化因素的作用下，分子内的非共价键和二硫键被破坏，天然构象发生改变，使其生物活性和理化性质发生改变的过程；沉淀是蛋白质分子从溶液中析出的过程；蛋白质凝固后不再溶于强酸或强碱中。

④ 紫外吸收：蛋白质分子中的酪氨酸及色氨酸残基含有共轭双键，对波长为 280 nm 的紫外线

具有最大吸收峰。

⑤ 呈色反应：蛋白质溶液可与双缩脲、茚三酮等试剂发生呈色反应。

2. 核酸：以核苷酸为基本组成单位的生物大分子，可分为 DNA 和 RNA 两大类。DNA 是遗传信息的载体和携带者，RNA 主要参与遗传信息的传递和表达。

（1）核酸的分子组成。

① DNA 的基本组成单位：dAMP、dGMP、dCMP、dTMP。

② RNA 的基本组成单位：AMP、GMP、CMP、UMP。

③ 核苷酸之间的连接方式：3′，5′－磷酸二酯键。

（2）DNA 的分子结构。

① 一级结构：指脱氧多核苷酸链中脱氧核苷酸的排列顺序，即 A、G、C、T 的碱基序列，此序列中储存着遗传信息。

② 二级结构：主要是右手双螺旋结构，两条链反向平行，双链内碱基互补配对。

（3）RNA 的分类、结构特点和功能：RNA 包括 mRNA、tRNA、rRNA 及其他非编码 RNA。成熟的 mRNA 是蛋白质生物合成的模板；tRNA 在蛋白质的合成过程中作为活化氨基酸的转运载体；rRNA 与核糖体蛋白组装成核糖体，为蛋白质的生物合成提供场所。其他非编码 RNA 则具有种类、结构和功能的多样性，是基因表达调控中必不可少的分子。tRNA 的二级结构为三叶草形，其三级结构为倒 L 形。

（4）核酸的重要理化性质：核酸通常表现为较强的酸性并具有紫外吸收特性。双链 DNA 在某些物理或化学因素的作用下可解离成为两条单链，即发生变性。50% 的 DNA 解链时的温度称为 DNA 的解链温度（T_m）。在合适的条件下，热变性的两条 DNA 互补单链可重新形成 DNA 双链，称为复性。无论是 DNA 还是 RNA，只要它们满足碱基互补配对关系，就可以形成 DNA-DNA、RNA-RNA 或 RNA-DNA 的杂化双链，即核酸分子杂交。

3. 酶：由活细胞合成的、对其特异性底物具有高效催化作用的特殊蛋白质，是生物催化剂。

（1）酶促反应的特点：极高的催化效率；高度的专一性；高度的不稳定性，酶活性的可调控性。

（2）酶的分子组成。

① 单纯酶：仅由氨基酸残基组成。

② 缀合酶：由脱辅基酶和辅因子组成。脱辅基酶部分决定酶促反应的特异性，辅因子决定催化反应的类型。

（3）酶的活性中心：由酶的必需基团构成，为既能与底物结合，又能将底物转化为产物的局部区域。

（4）酶原：指无活性状态的酶的前身物质，被激活后形成或暴露出酶的活性中心。

（5）同工酶：指催化相同的化学反应，但脱辅基酶的分子结构、理化性质乃至免疫学特性都不同的一组酶。同工酶具有相似的活性中心。

（6）酶催化作用的机制：中间产物学说、诱导契合学说。

（7）影响酶促反应速率的因素：底物浓度、酶浓度、温度、pH、激活剂、抑制剂等。

4. 维生素：维持机体正常生命活动必不可少的一类小分子有机化合物，可分为脂溶性维生素和水溶性维生素。脂溶性维生素包括维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K；水溶性维生素包括

维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12}、维生素 PP、泛酸、叶酸、生物素和维生素 C，其作用是参与构成酶的辅因子、参与物质代谢。

思考题

1. 是否所有的蛋白质都具有二级结构？
2. 变性的蛋白质一定会沉淀吗？请举例说明。
3. 简述 DNA 右手双螺旋模型的结构要点。
4. 简述 3 种主要 RNA 的结构特点与功能。
5. 试从组成、结构和功能 3 个方面比较 DNA 与 RNA 的异同。
6. 酶促反应有哪些特点？
7. 影响酶促反应速率的因素有哪些？这些因素对酶促反应速率是如何产生影响的？
8. TPP、FAD、FMN、NAD^+、$NADP^+$、HSCoA 各含有哪种维生素？这些维生素与辅酶的功能有什么关系？