



生物化学

Biochemistry



武汉大学基础医学院生物化学与分子生物学系

Tel: 68759795





绪论

什么是生物化学？

发展简史

主要研究内容

生物化学与医学

生物化学





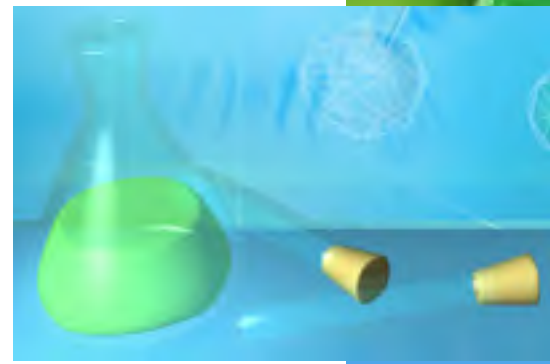
生命体的共同“语言”——化学

著名的诺贝尔奖获得者

Arthur Kornberg

在哈佛大学医学院建校100周年时说：

“所有的生命体都有一个共同的语言，这个语言就是**化学**。”





1. 什么是生物化学？



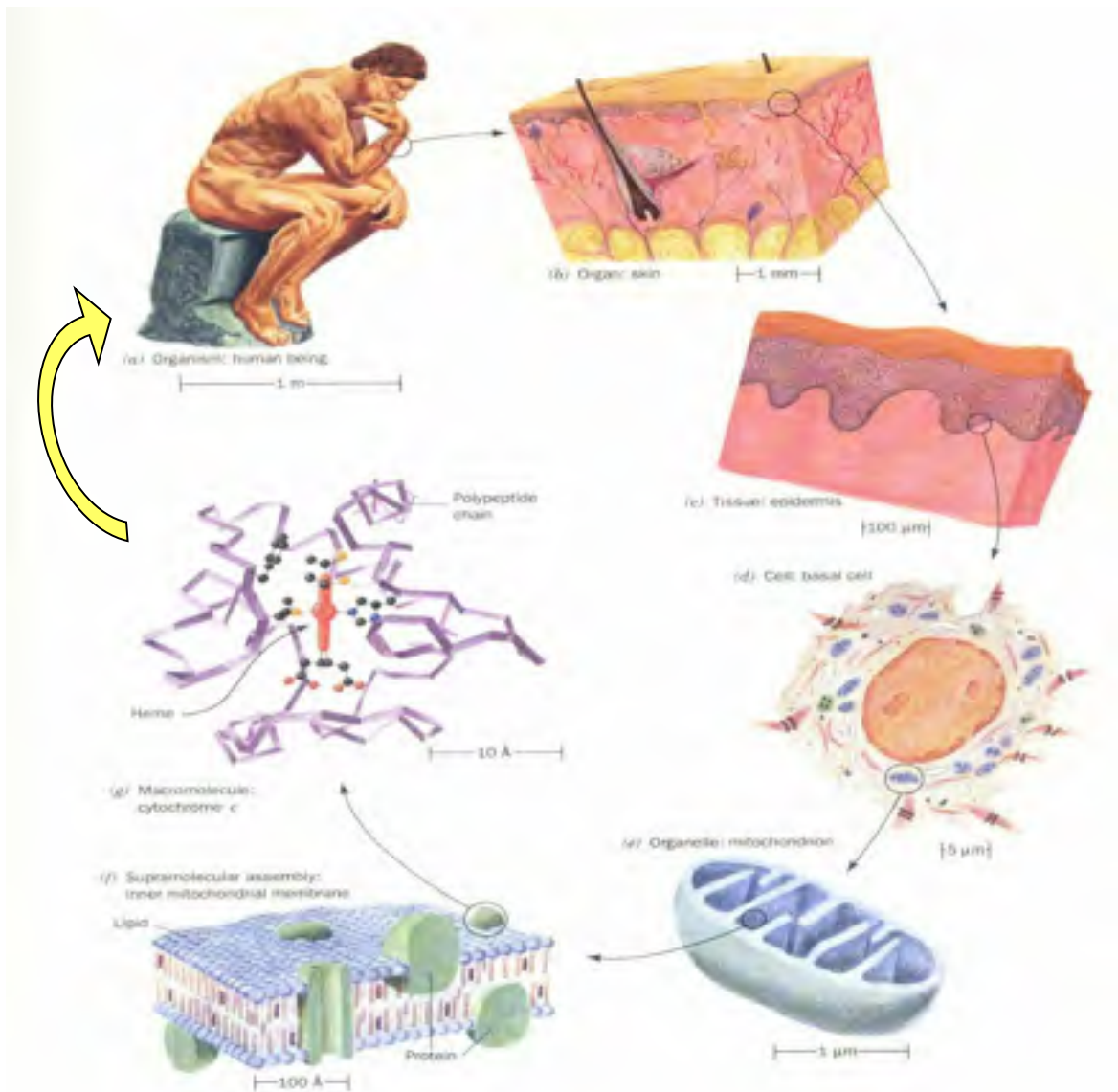
- ❖ 是**生命的化学**，即从化学的角度探讨生命现象的本质，是研究生物体内化学分子与化学反应的基础生命科学。
- ❖ 采用化学、物理、数学的原理和方法；融入细胞生物学、遗传学、免疫学等理论和技术；生物信息学的介入，与众多学科联系和交叉。



生命的研究对象

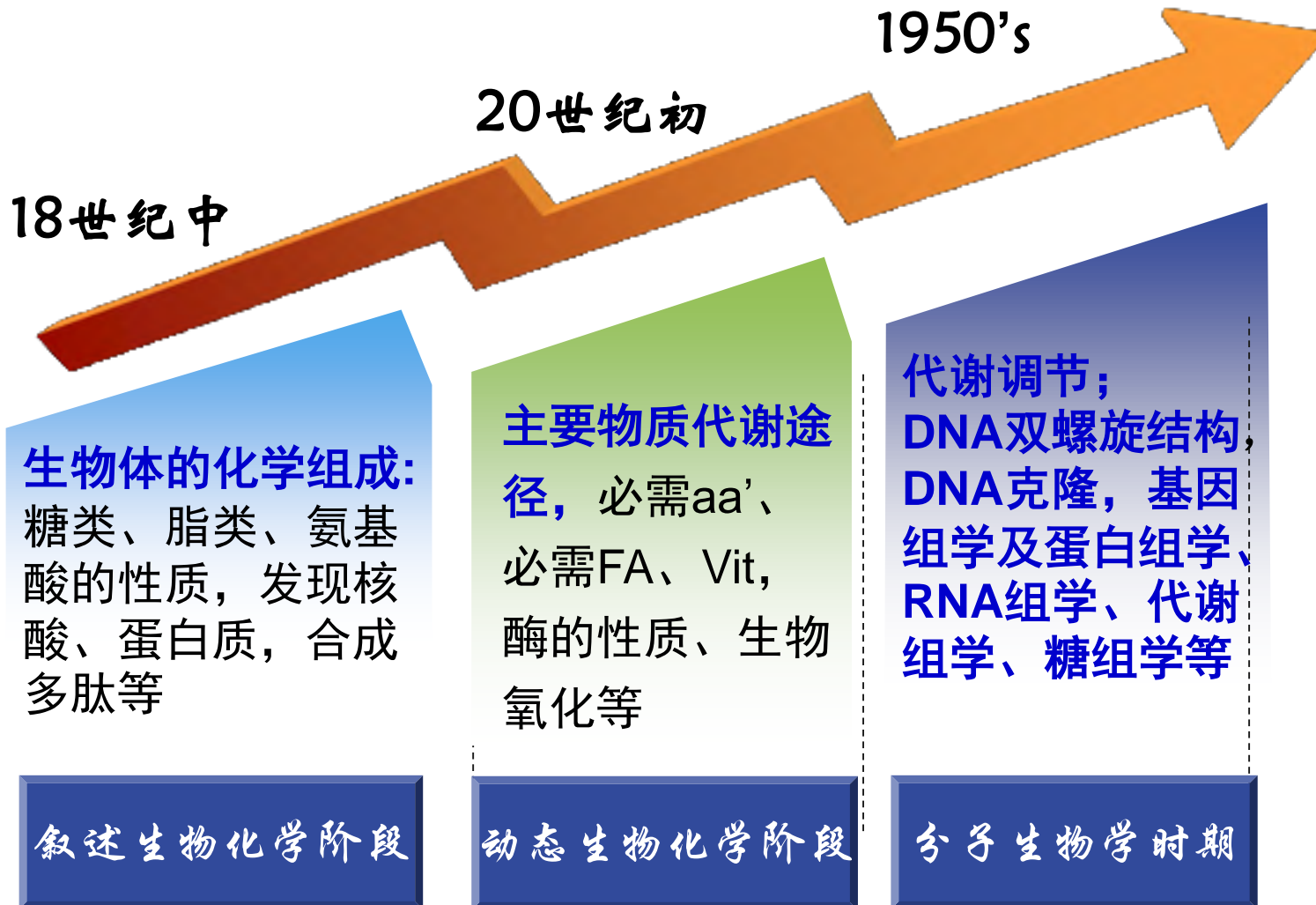
细胞为单元进行的生命活动

——分子为基础的变化

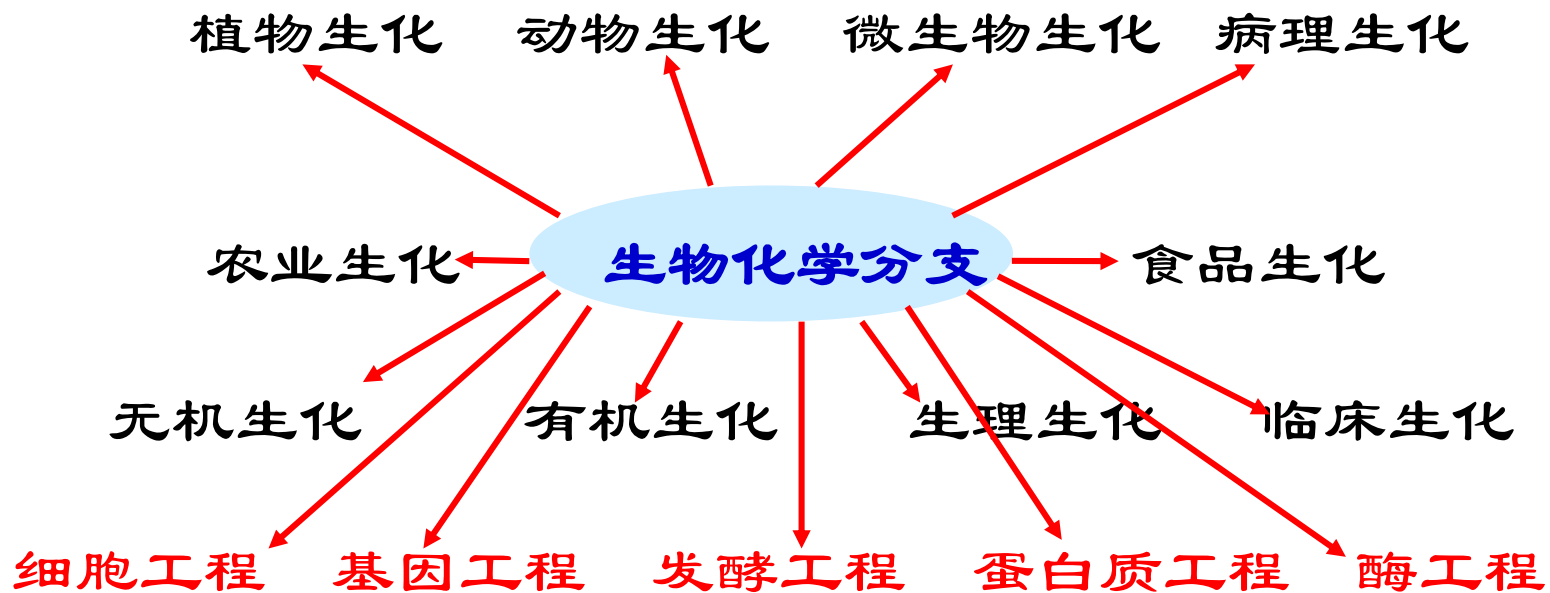




II. 生化发展简史



近代生物化学的发展

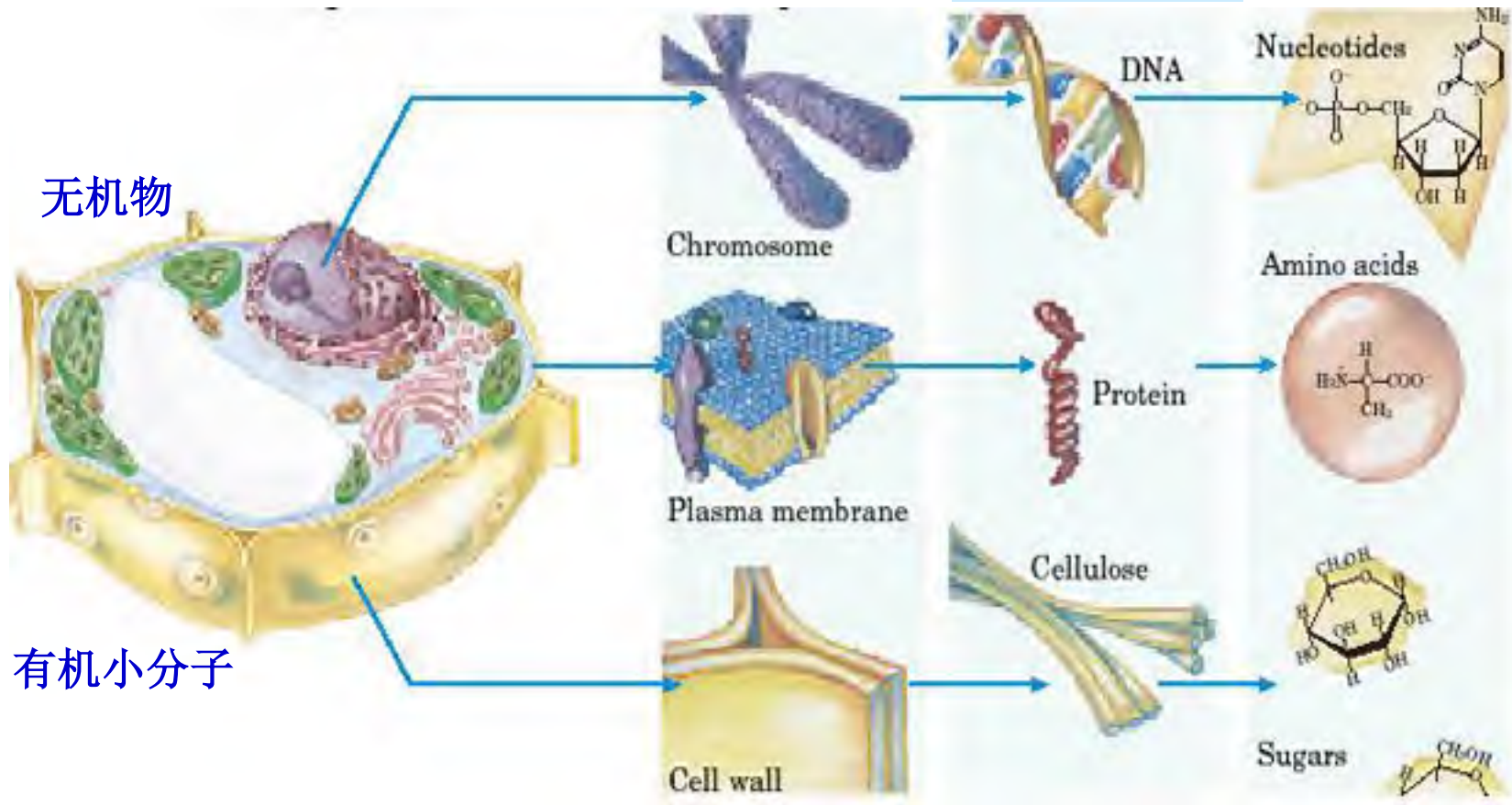




III. 生物化学研究的主要内容

一、生物分子的结构与功能

生物大分子



分子结构、分子识别和分子的相互作用—实现生物大分子的功能

❖ 第一章 蛋白质的结构与功能

❖ 第二章 核酸的结构与功能

❖ 第三章 酶学

❖ 第十八章 维生素与微量元素

❖ 第十九章 糖蛋白、蛋白聚糖和细胞外基质





III. 生物化学研究的主要内容



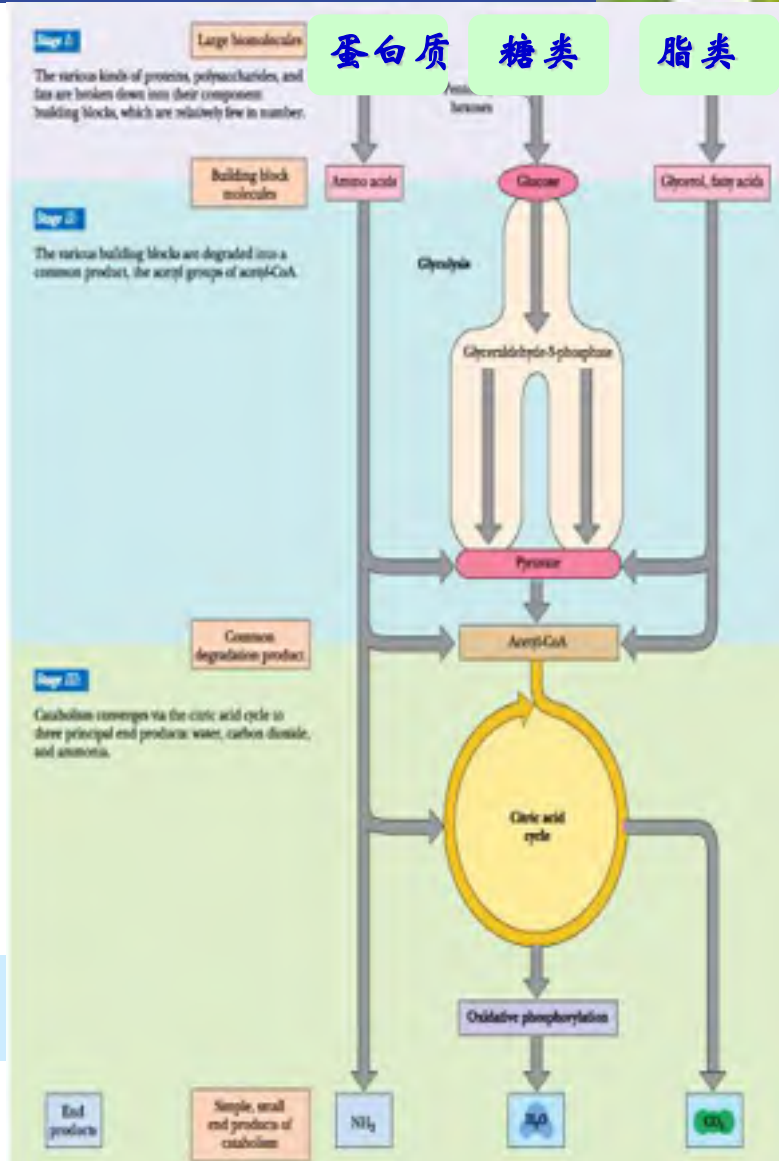
二. 物质代谢及其调节

物质代谢或新陈代谢的基本过程:

消化吸收 → 中间代谢 → 排泄

体内细胞中进行的, 包括:
合成代谢, 分解代谢, 物质互变, 代谢调控, 能量代谢

物质代谢的有序调节、细胞信息传递的机制与网络





- ❖ 第四章 糖代谢
- ❖ 第五章 脂类代谢
- ❖ 第六章 生物氧化
- ❖ 第七章 氨基酸代谢
- ❖ 第八章 核苷酸代谢
- ❖ 第九章 物质代谢的联系与调节
- ❖ 第十六章 血液的生物化学
- ❖ 第十七章 肝的生物化学



III. 生物化学研究的主要内容



三. 基因信息传递与调控

涉及遗传、变异、生长、分化等生命过程；与遗传病、恶性肿瘤、心脑血管等发病机制有关。

研究DNA复制、基因转录、蛋白质表达等基因信息传递过程及基因表达调控。

目前基因表达调控研究集中于信号转导、转录因子、RNA剪辑三方面

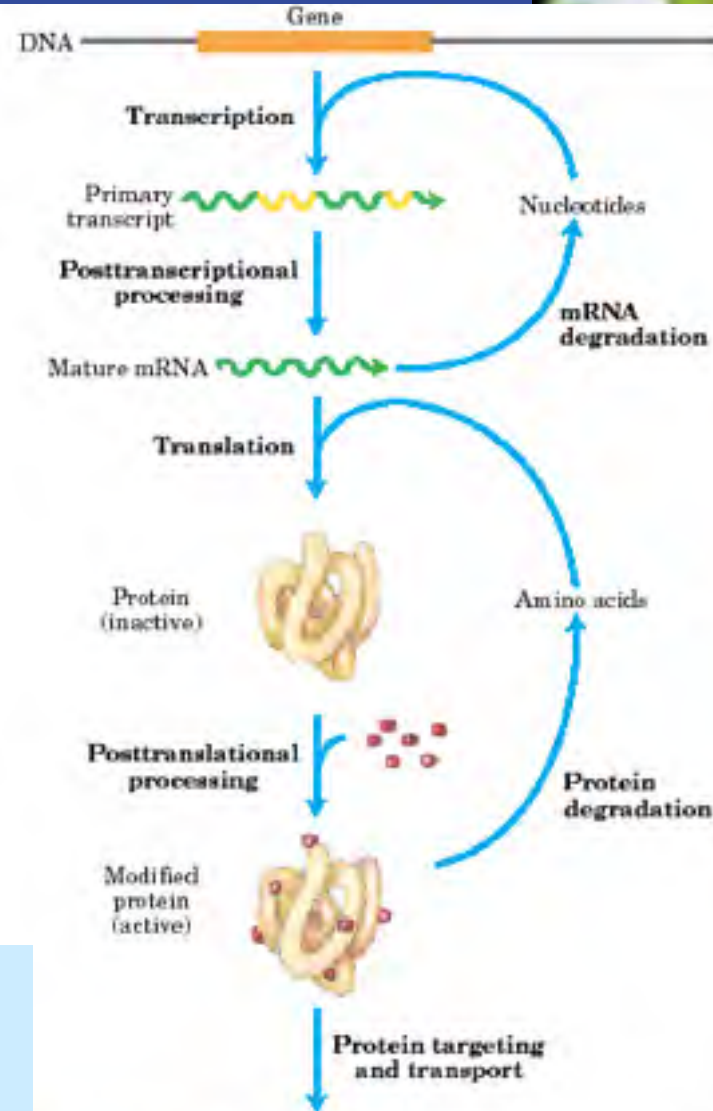


FIGURE 28-1 Seven processes that affect the steady-state concentration of a protein. Each process has several potential points of regulation.

- ❖ 第十章 DNA的生物合成
- ❖ 第十一章 RNA的生物合成
- ❖ 第十二章 蛋白质的生物合成
- ❖ 第十三章 基因的表达与调控
- ❖ 第十四章 基因重组与基因工程
- ❖ 第十五章 细胞信息转导
- ❖ 第二十章 癌基因、抑癌基因与生长因子





IV. 生物化学与医学

1、生物化学成为生物学各学科、医学各学科之间相互联系 的共同语言

产生新兴交叉学科：分子遗传学、分子免疫学、分子病理学、分子药理学等

II、生物化学推动医学发展

- **研究疾病的分子机制**：代谢性疾病，遗传性疾病、心脑血管疾病、肿瘤等重大疾病
- **临床诊断方法的研究**：生物化学诊断技术
- **开发疾病的治疗手段**：蛋白酶类，尿激酶，蛋白质工程药物，基因工程药物；基因治疗。





第一篇

生物大分子 的结构与功能





蛋白质



核酸



酶

聚糖

维生素与无机盐



生物分子的
结构与功能





第一章

蛋白质的结构与功能

Structure and Function of Protein



什么是蛋白质(protein)?

❖ **Protein** —— 来自希腊字母，意思是“头等重要的，原始的”

蛋白质 —— 来源于对清蛋白的研究

由许多**氨基酸**(amino acids)通过**肽键**(peptide bond)相连形成的高分子含氮化合物。

是生命活动的载体，功能执行者。



蛋白质研究的历史

- ✦ 1833年，分离淀粉酶；之后分离类似胃蛋白酶的物质
- ✦ 1864年，血红蛋白被分离并结晶
- ✦ 19世纪末，证明蛋白质由氨基酸组成，并可合成短肽
- ✦ 20世纪初，X衍射技术发现蛋白质的二级结构；完成胰岛素一级结构测定
- ✦ 20世纪中叶，各种蛋白质分析技术相继建立，促进了蛋白质研究迅速发展
- ✦ 1962年，确定了血红蛋白的四级结构
- ✦ 20世纪90年代，功能基因组与蛋白质组研究



蛋白质的生物学重要性

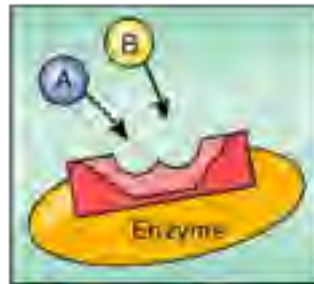
1. 蛋白质是生物体重要组成成分

分布广：所有器官、组织、细胞都含有蛋白质。

含量高：是生物体最丰富的生物大分子，占人体干重的45%，某些组织如脾、肺及横纹肌等高达80%。

2. 蛋白质具有重要的生物学功能

- 作为生物催化剂（酶）
- 代谢调节作用
- 免疫保护作用
- 物质的转运和存储
- 参与细胞间信息传递
- 运动与支持作用



3. 氧化供能



主要内容



蛋白质的分子组成



蛋白质的分子结构



蛋白质结构与功能的关系



蛋白质的理化性质



蛋白质分离、纯化与结构分析



第一节

蛋白质的分子组成

The Molecular Component of Protein



· 组成蛋白质的元素

主要有C、H、O、N和S。

有些蛋白质含有少量磷或金属元素铁、铜、锌、锰、钴、钼，个别蛋白质还含有碘。

各种蛋白质的含氮量很接近，平均为16%。

因此，只要测定生物样品中的含氮量，就可推算：

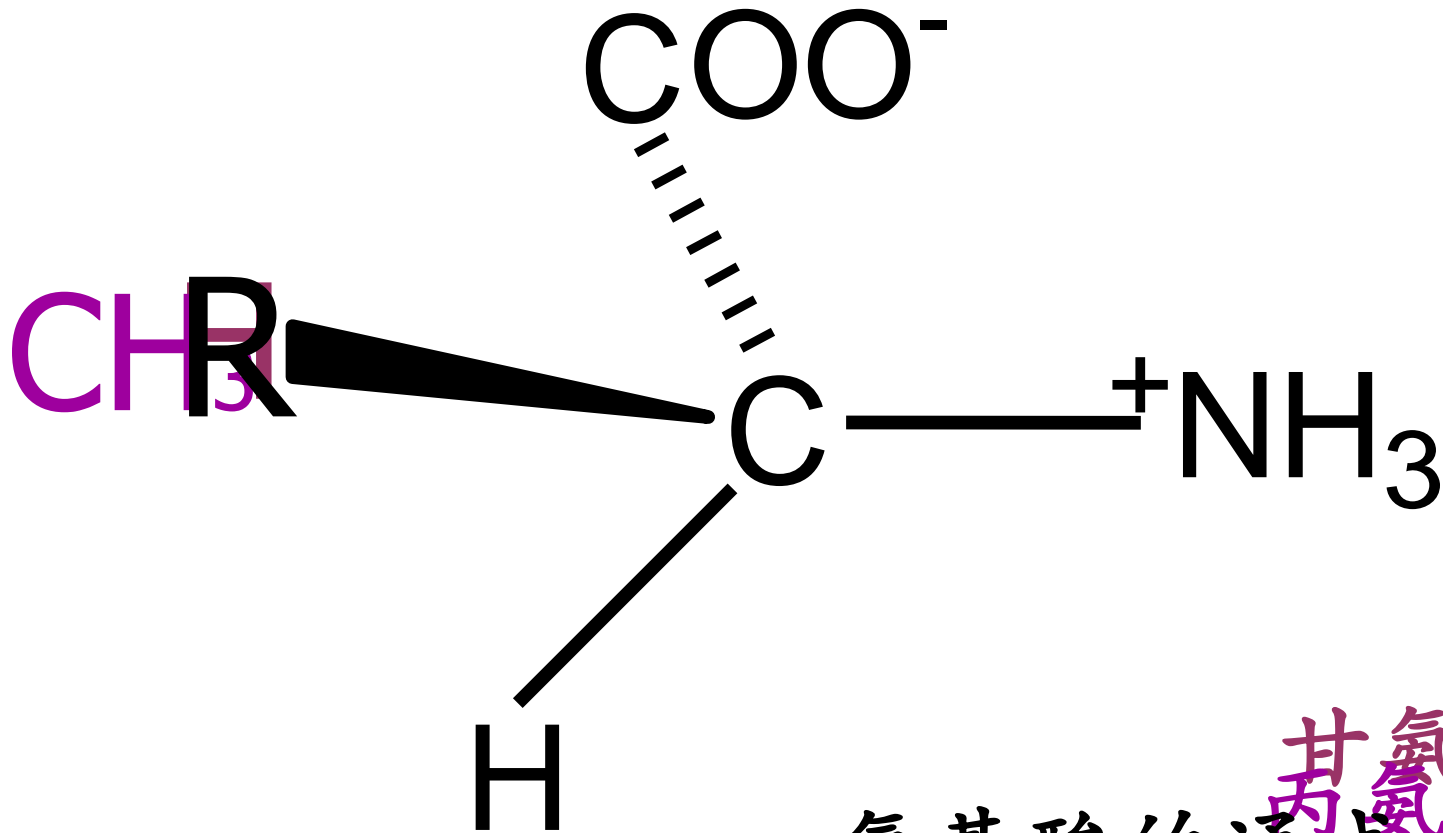
蛋白质含量 (g %)

= 每克样品含氮克数 $\times 6.25 \times 100$

1/16%



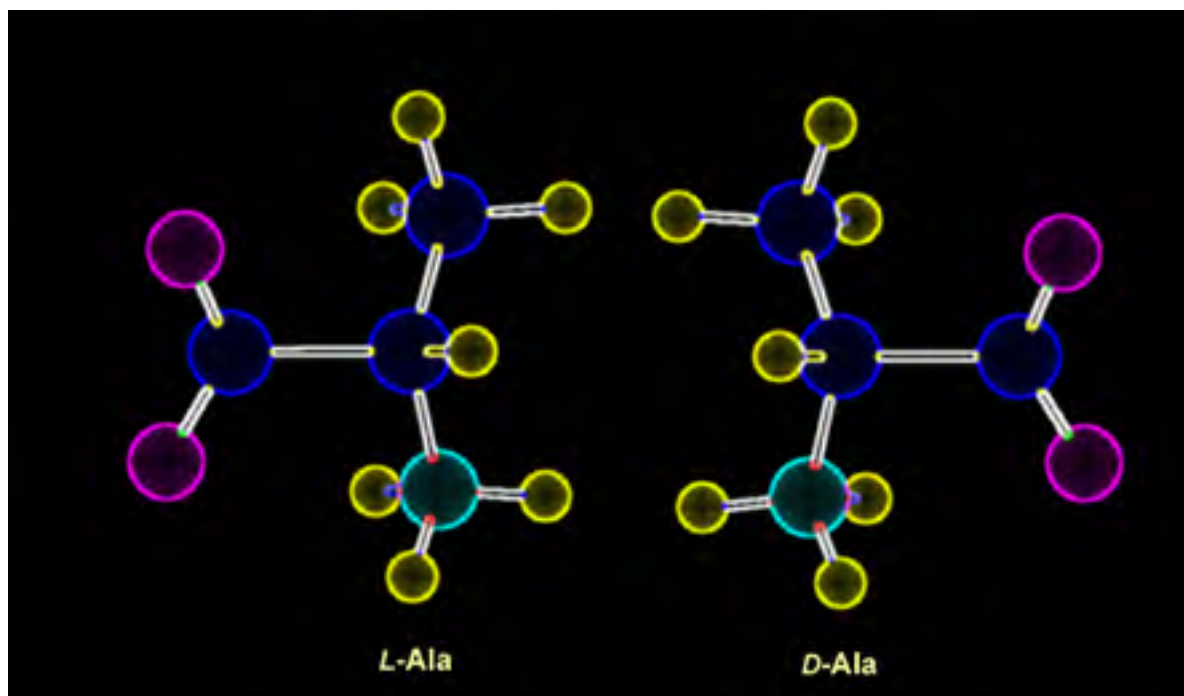
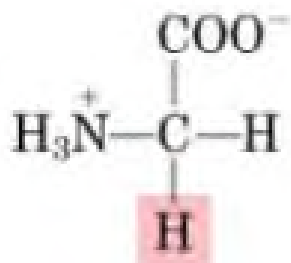
一、氨基酸—蛋白质的基本组成单位



氨基酸的通式

甘氨酸
丙氨酸

存在自然界中的氨基酸有300余种，但组成人体蛋白质的氨基酸仅有20种，且均属L- α -氨基酸（甘氨酸除外）。



丙氨酸

二、氨基酸分类

氨基酸的差异在于侧链结构 α -R基团

α -R基团赋予氨基酸不同的极性

α -R基团直接影响多肽链结构

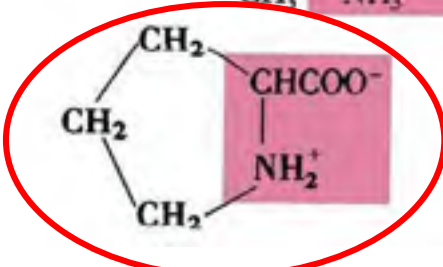
氨基酸的侧链可有其他化学基团修饰

根据侧链结构和理化性质进行分类：

- 非极性脂肪族氨基酸
- 极性中性氨基酸
- 芳香族氨基酸
- 酸性氨基酸
- 碱性氨基酸



(一) 侧链含烃链的属于非极性脂肪族氨基酸

结构式	中文名	英文名	三字符号	一字符号	等电点 (pI)
$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	甘氨酸	glycine	Gly	G	5.97
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	丙氨酸	alanine	Ala	A	6.00
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$	缬氨酸	valine	Val	V	5.96
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$	亮氨酸	leucine	Leu	L	5.98
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHCOO}^- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$	异亮氨酸	isoleucine	Ile	I	6.02
	脯氨酸	proline	Pro	P	6.30

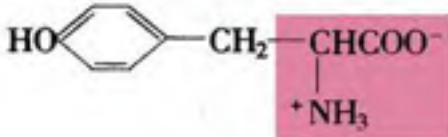


(二) 侧链有极性但不带电荷的是极性中性氨基酸

结构式	中文名	英文名	三字符号	一字符号	等电点 (pI)
$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ +\text{NH}_3}}{\text{CHCOO}^-}$	丝氨酸	serine	Ser	S	5.68
$\text{HS}-\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ +\text{NH}_3}}{\text{CHCOO}^-}$	半胱氨酸	cysteine	Cys	C	5.07
$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ +\text{NH}_3}}{\text{CHCOO}^-}$	蛋氨酸	methionine	Met	M	5.74
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ +\text{NH}_3}}{\text{CHCOO}^-} \end{array}$	天冬酰胺	asparagine	Asn	N	5.41
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ +\text{NH}_3}}{\text{CHCOO}^-} \end{array}$	谷氨酰胺	glutamine	Gln	Q	5.65
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{CH}-\underset{\substack{ \\ +\text{NH}_3}}{\text{CHCOO}^-} \end{array}$	苏氨酸	threonine	Thr	T	5.60



(三) 侧链含芳香基团的是芳香族氨基酸

结构式	中文名	英文名	三字符号	一字符号	等电点 (pI)
	苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	F	5.48
	色氨酸	tryptophan	Trp	W	5.89
	酪氨酸	tyrosine	Tyr	Y	5.66

(四) 侧链含负性解离基团的是酸性氨基酸

结构式	中文名	英文名	三字符号	一字符号	等电点 (pI)
$\text{HOOCCH}_2\text{—}\begin{array}{c} \text{CHCOO}^- \\ \\ \text{NH}_3 \end{array}$	天冬氨酸	aspartic acid	Asp	D	2.97
$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{—}\begin{array}{c} \text{CHCOO}^- \\ \\ \text{+NH}_3 \end{array}$	谷氨酸	glutamic acid	Glu	E	3.22

(五) 侧链含正性解离基团的属于碱性氨基酸

结构式	中文名	英文名	三字符号	一字符号	等电点 (pI)
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^-$ $ $ $^+\text{NH}_3$	赖氨酸	lysine	Lys	K	9.74
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	精氨酸	arginine	Arg	R	10.76
$\begin{array}{c} \text{HC}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHCOO}^- \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{NH} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	组氨酸	histidine	His	H	7.59

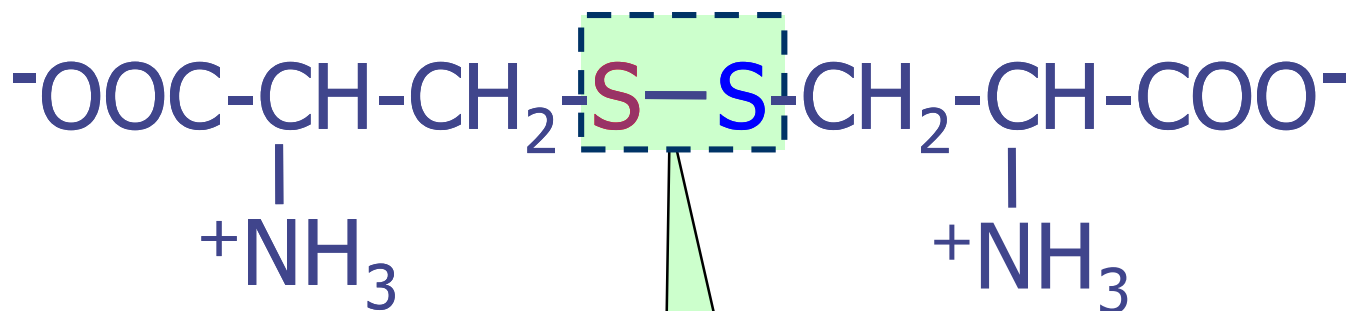
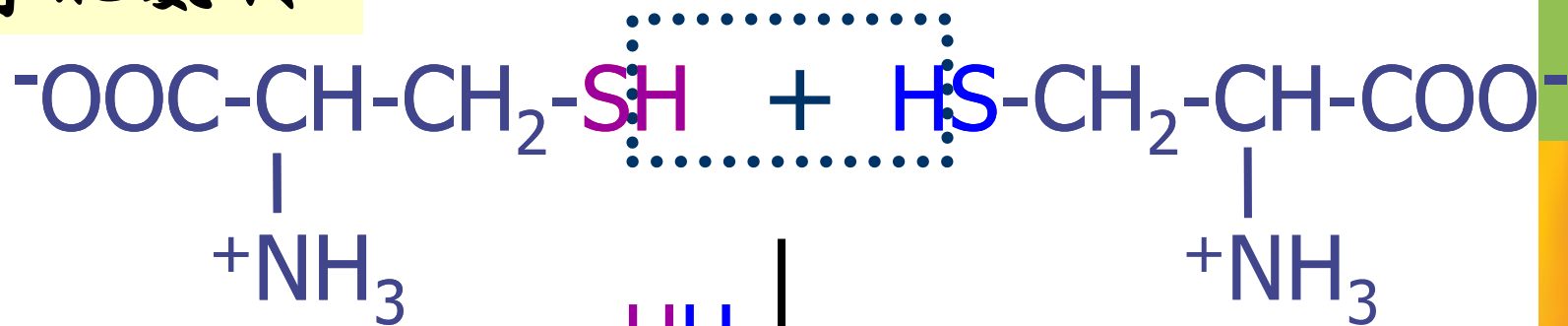
■ 氨基酸的分类记忆

- ❖ 甘、丙、缬、亮、异，三、四碳烃基；
- ❖ 丙、丁羟基—丝、苏，
- ❖ 半胱、蛋含有硫；
- ❖ 酸有天冬、谷，
- ❖ 碱有精、赖、组；
- ❖ 中性天、谷胺。
- ❖ 苯、酪、色、脯环



■ 几种特殊氨基酸

• 半胱氨酸



二硫键

• 胱氨酸

★ 含硫氨基酸: Met、Cys

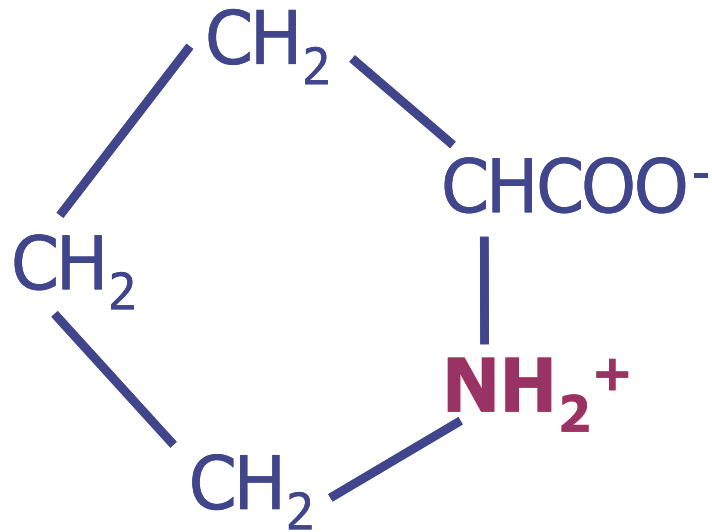


■ 几种特殊氨基酸

- 脯氨酸
(亚氨基酸)

↓ 羟基化

羟脯氨酸



三、氨基酸的理化性质

(一) 氨基酸具有两性解离的性质

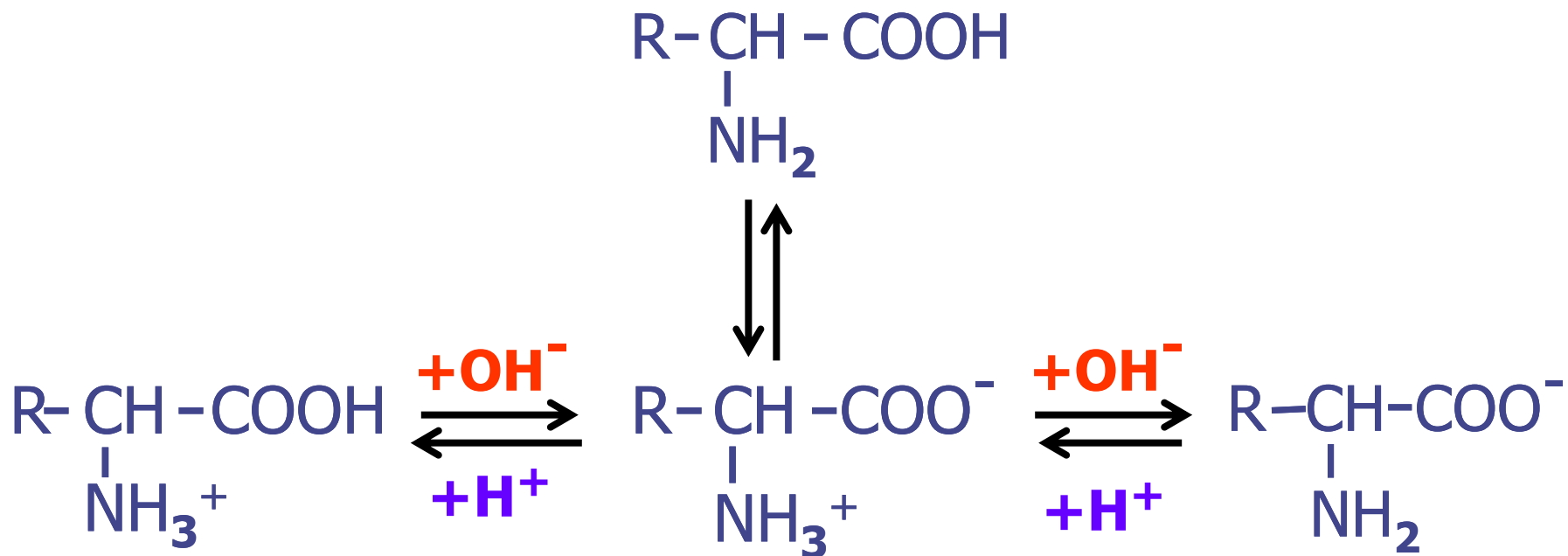
■ 两性解离及等电点

氨基酸是两性电解质，其解离程度取决于所处溶液的酸碱度。

等电点(isoelectric point, pI)

在某一pH的溶液中，氨基酸解离成阳离子和阴离子的趋势及程度相等，成为兼性离子，呈电中性。此时溶液的pH值称为该氨基酸的等电点。





$\text{pH} < \text{pI}$

$\text{pH} = \text{pI}$

$\text{pH} > \text{pI}$

阳离子

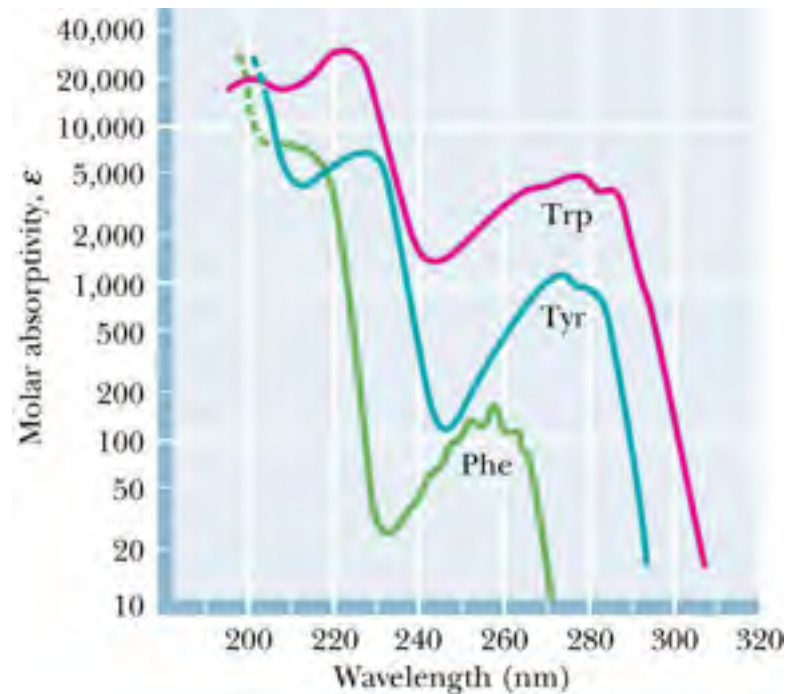
氨基酸的兼性离子

阴离子

(二) 含共轭双键的氨基酸具有紫外吸收性质

色氨酸Trp、酪氨酸Tyr的最大吸收峰在 280 nm 附近。

大多蛋白质含有这两种氨基酸残基，所以测定纯蛋白质溶液 $A_{280\text{nm}}$ (紫外吸收法) 可快速简便分析溶液中蛋白质含量。



芳香族氨基酸的紫外吸收

(三) 氨基酸与茚三酮反应生成蓝紫色化合物

氨基酸与茚三酮水合物共热，可生成**蓝紫色**化合物，其最大吸收峰在570nm处。

此吸收峰值与氨基酸的含量存在正比关系，

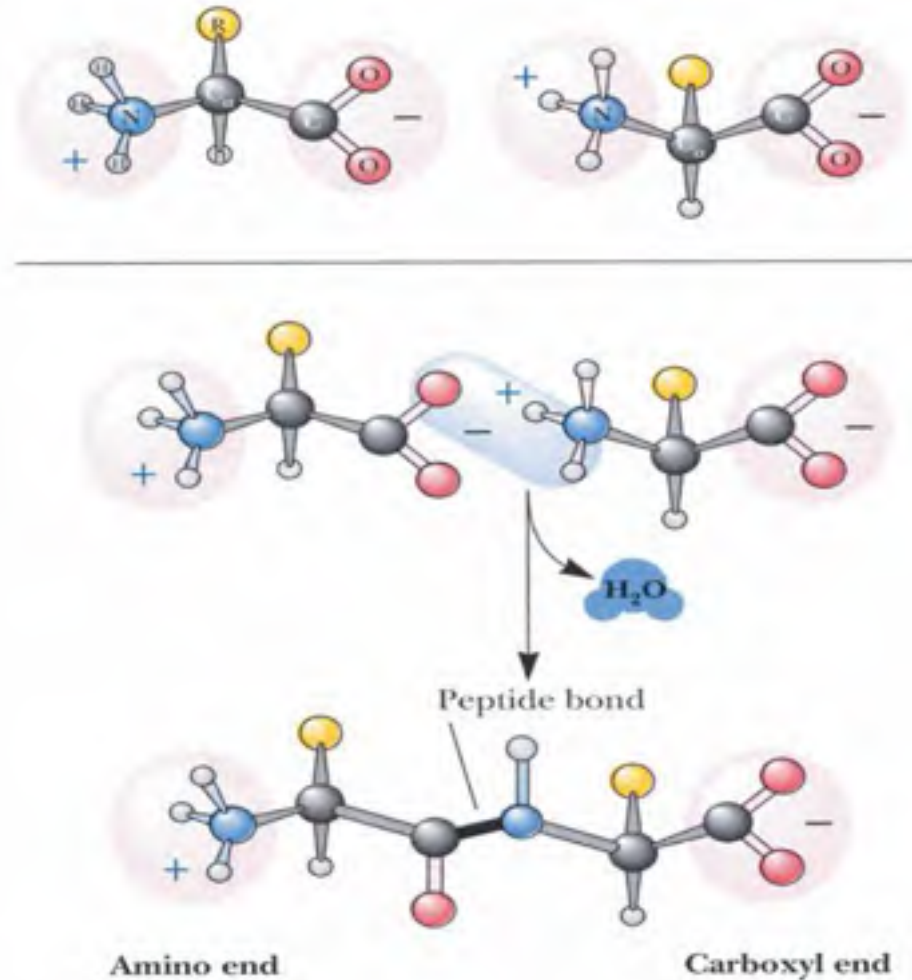
因此可作为氨基酸定量分析方法（茚三酮法）。

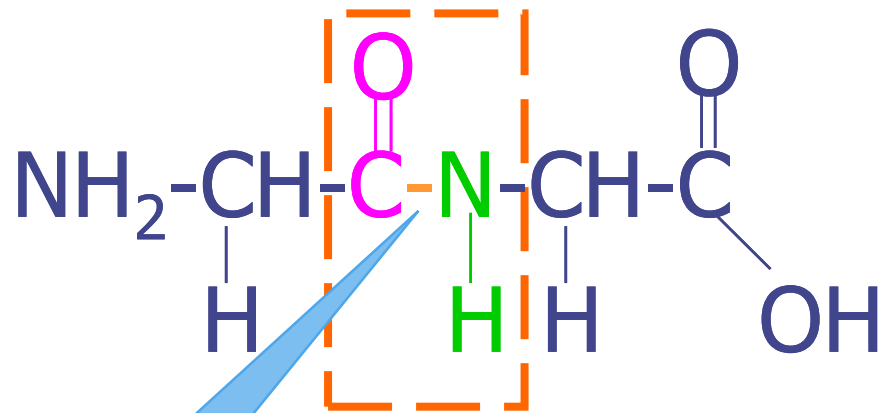
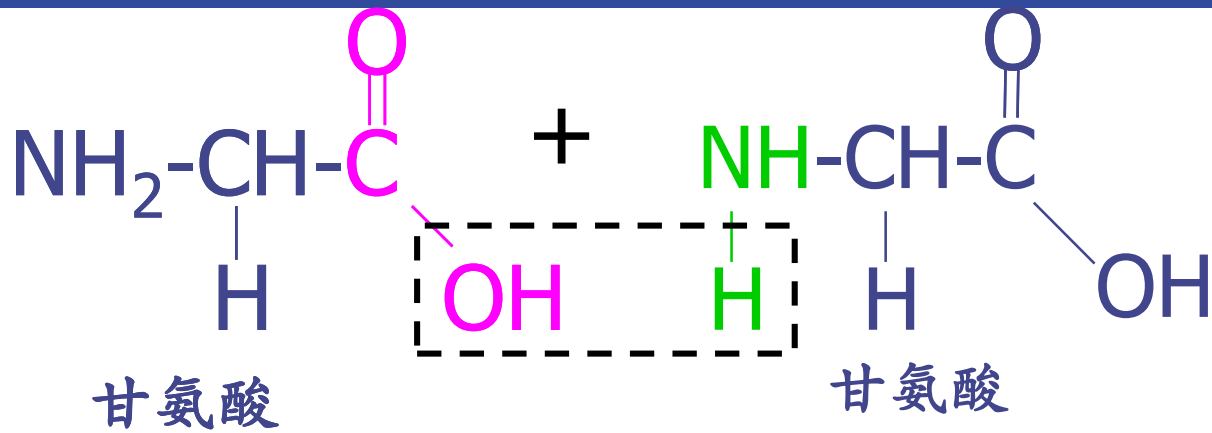


四、蛋白质是由氨基酸残基组成的多肽链

(一) 氨基酸通过肽键连接而形成肽 (peptide)

肽键 (peptide bond) 是由一个氨基酸的 α -羧基与另一个氨基酸的 α -氨基脱水缩合而成的化学键。





肽键

甘氨酸酰甘氨酸

肽是由氨基酸通过肽键缩合而形成的化合物。

两分子氨基酸缩合形成二肽，三分子氨基酸缩合则形成三肽.....

由十个以内氨基酸相连而成的肽称为寡肽(oligopeptide)，由更多的氨基酸相连形成的肽称多肽(polypeptide) (50个以下)。

肽链中的氨基酸分子因为脱水缩合而基团不全，被称为氨基酸残基(residue)。



多肽链(polypeptide chain)是指许多氨基酸之间以肽键连接而成的一种结构。

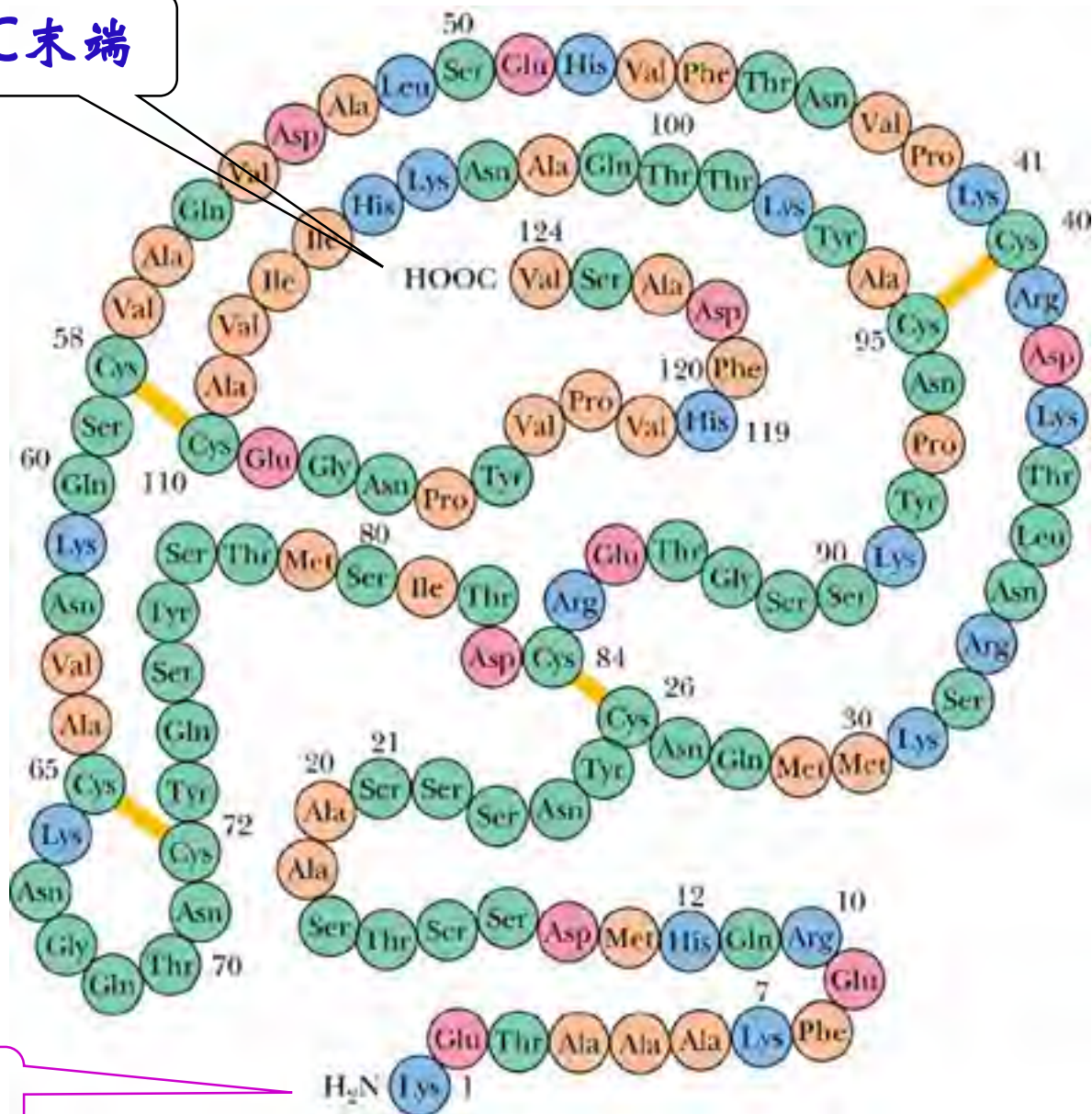
■ 多肽链有两端：

N 末端：多肽链中有游离 α -氨基的一端

C 末端：多肽链中有游离 α -羧基的一端

多肽链从N末端走向C末端

C末端

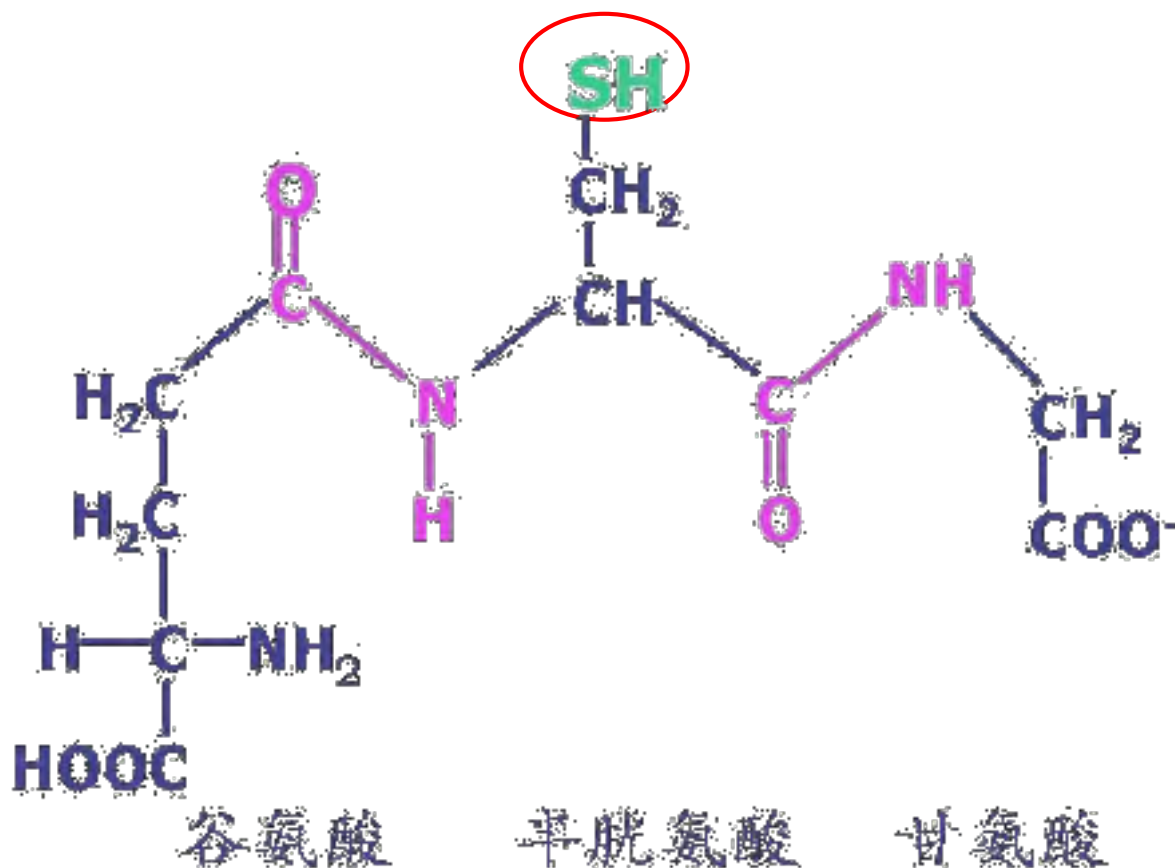


N末端

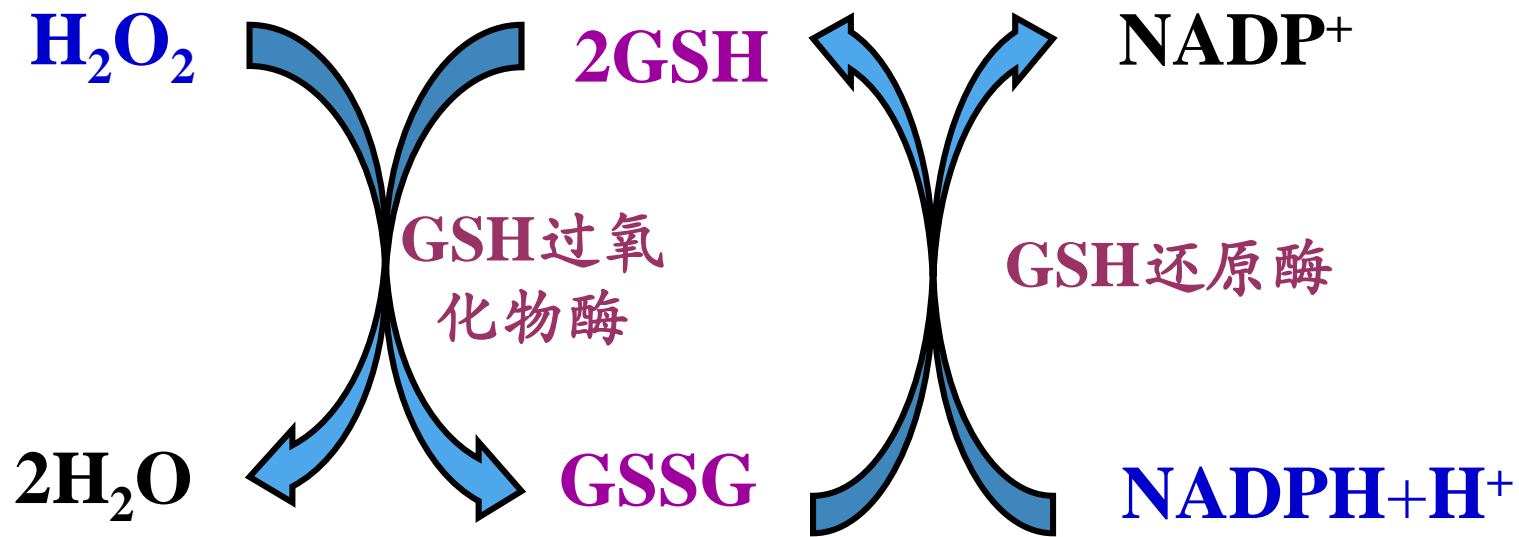
牛核糖核酸酶

(二) 体内存在多种重要的生物活性肽

1. 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是体内重要的还原剂

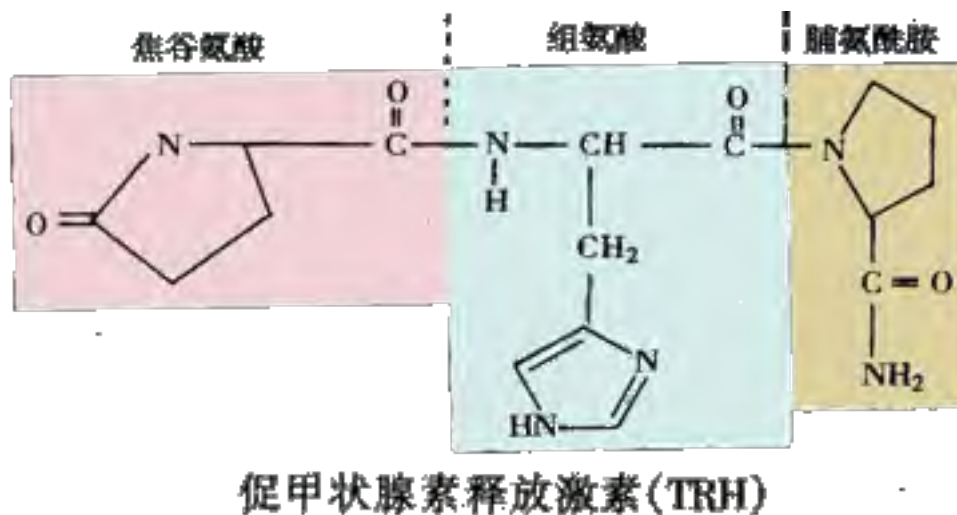


■ GSH与GSSG间的转换



2. 多肽类激素及神经肽

- 体内许多激素属寡肽或多肽



- 神经肽(neuropeptide)

脑啡肽(5肽)、 β -内啡肽(31肽)和强啡肽(17肽)等

第二节

蛋白质的分子结构

The Molecular Structure of Protein



■ 蛋白质的分子结构包括:

一级结构(primary structure)

二级结构(secondary structure)

三级结构(tertiary structure)

四级结构(quaternary structure)

} 高级
结构



一、氨基酸的排列顺序决定蛋白质的一级结构

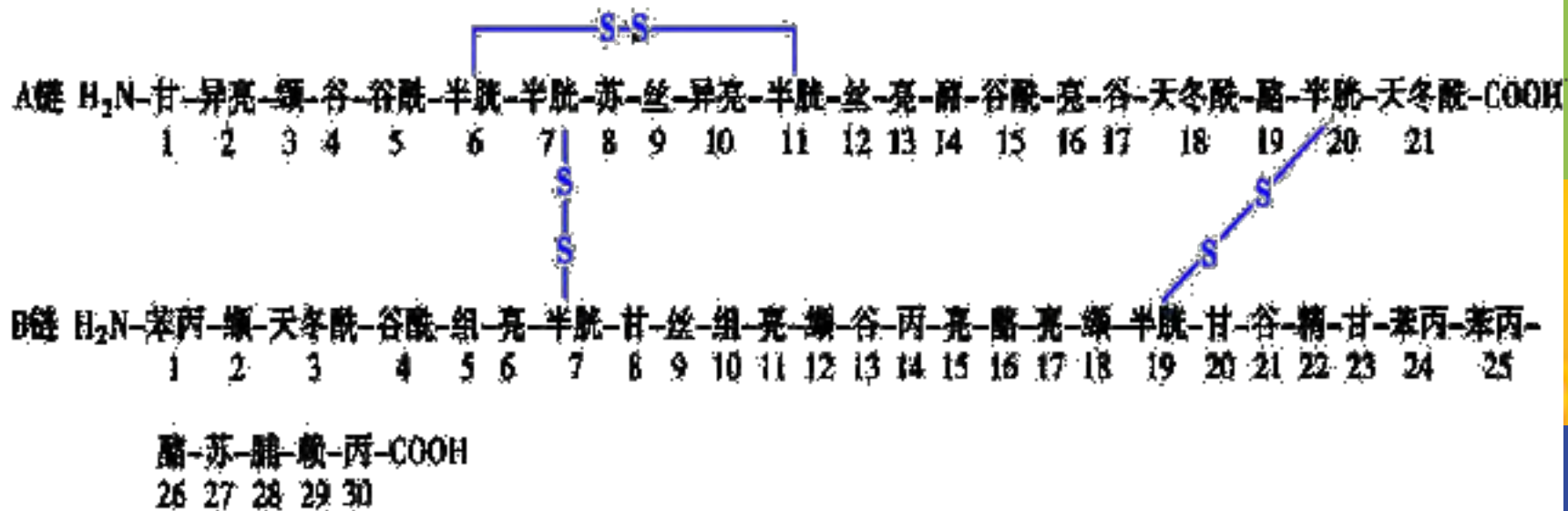
■蛋白质的一级结构:

蛋白质分子从N-端至C-端的氨基酸排列顺序。

■主要的化学键:

肽键，有些蛋白质还包括二硫键。





牛胰岛素的—级结构

一级结构是蛋白质空间构象和特异生物学功能的基础，但不是决定蛋白质空间构象的唯一因素。

胰岛素的二硫键连接两条肽链，属于一级结构。



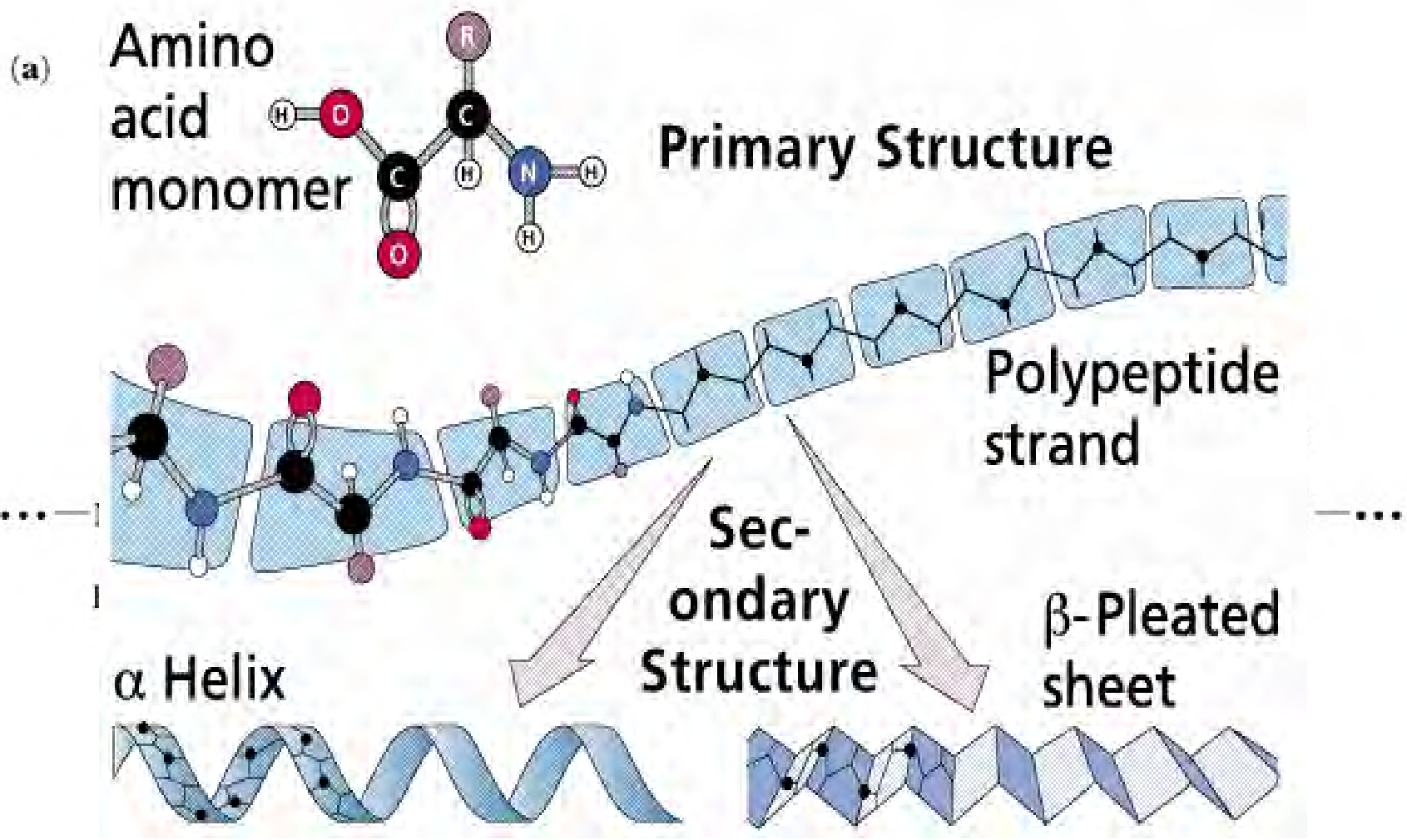
二、多肽链的局部主链构象为蛋白质二级结构

■ 蛋白质的二级结构:

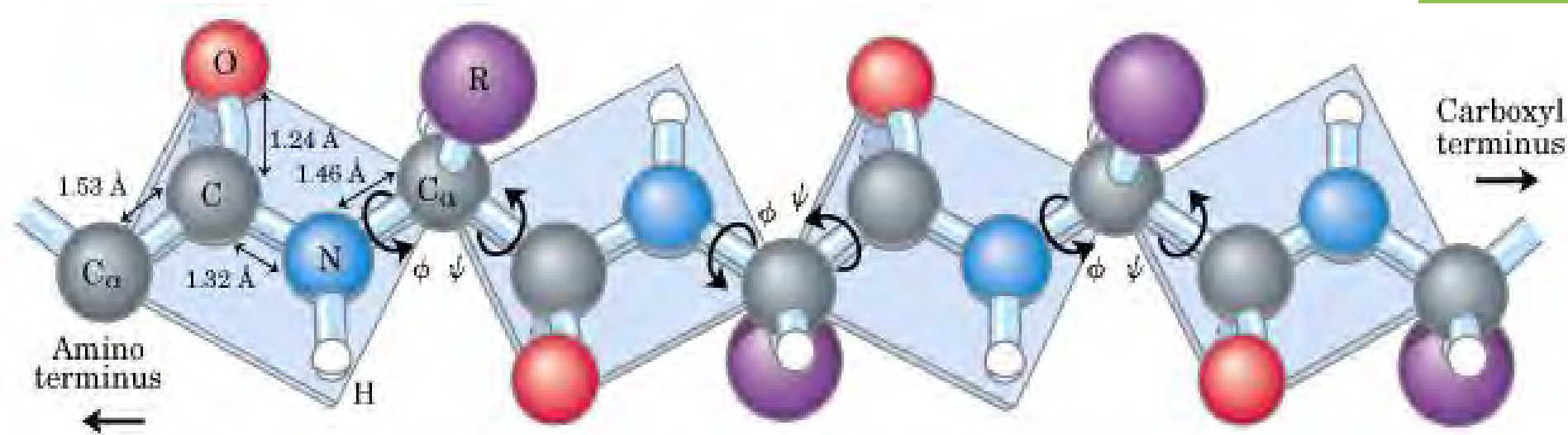
蛋白质分子中某一段肽链的局部空间结构，即该段肽链主链骨架原子的相对空间位置，并不涉及氨基酸残基侧链的构象。

■ 主要的化学键：氢键





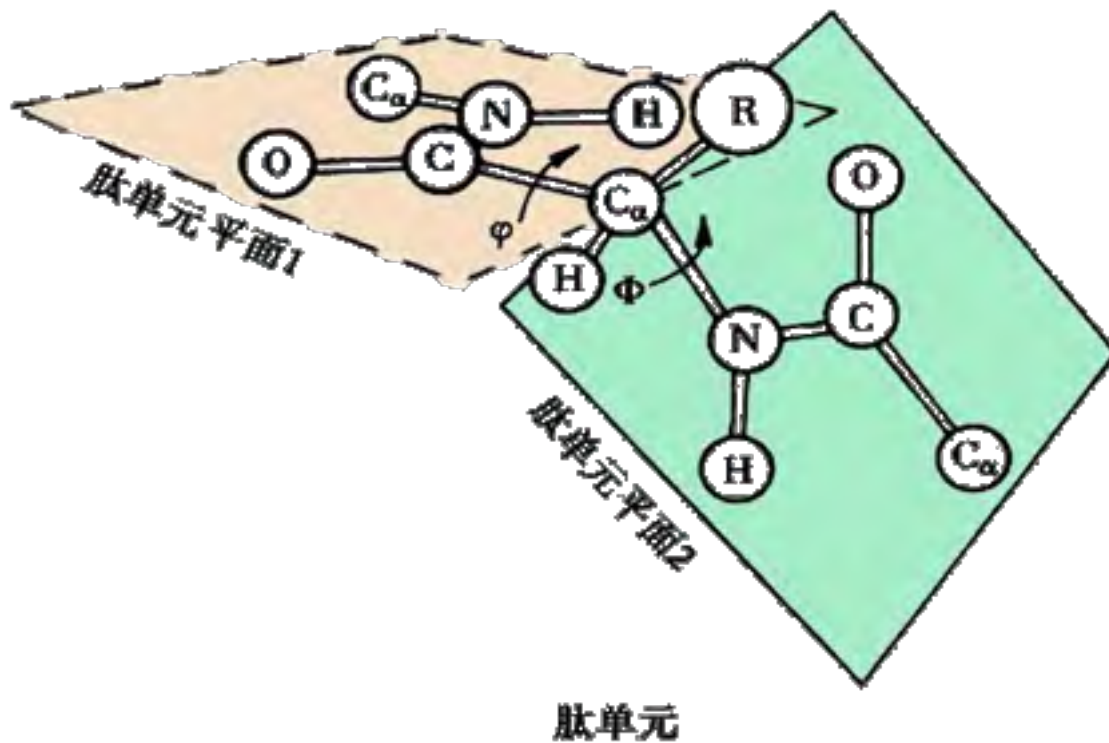
(一) 参与肽键形成的6个原子在同一平面上



肽键的C和N间有部分双键的性质，相关的6个原子 C_{α_1} 、C、O、N、H、 C_{α_2} 处于共一平面，称作**肽平面**(peptide unit)，又称**酰胺平面**。

(一) 参与肽键形成的6个原子在同一平面上

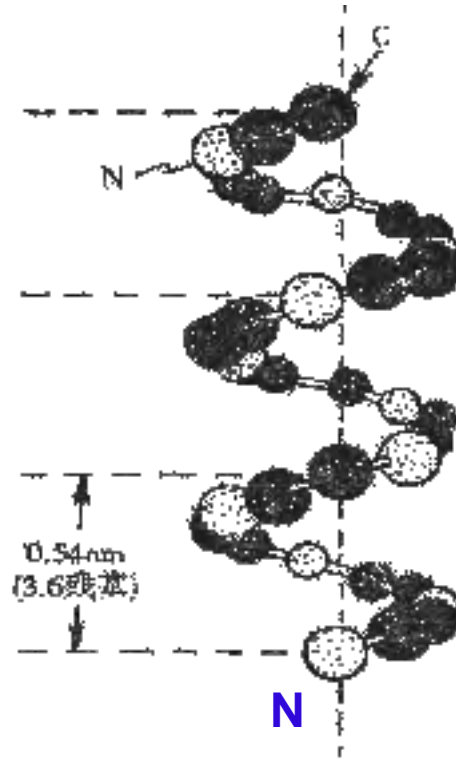
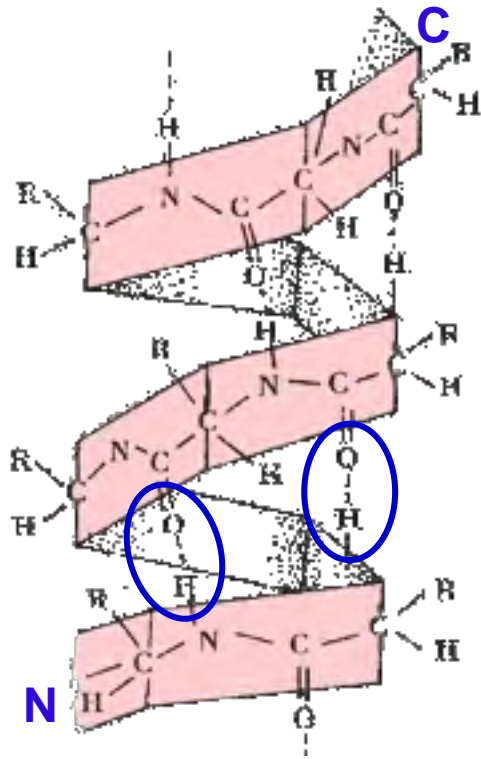
肽键有双键性能，不能自由旋转。但 $C\alpha$ 相连的N和CO是单键，因此相邻的两个肽平面可随着 $C\alpha$ 两个单键的旋转而形成相对空间位置。



■ 蛋白质二级结构

- α -螺旋 (α -helix)
- β -折叠 (β -pleated sheet)
- β -转角 (β -turn)
- 无规卷曲 (random coil)

(二) α -螺旋结构是常见的蛋白质二级结构

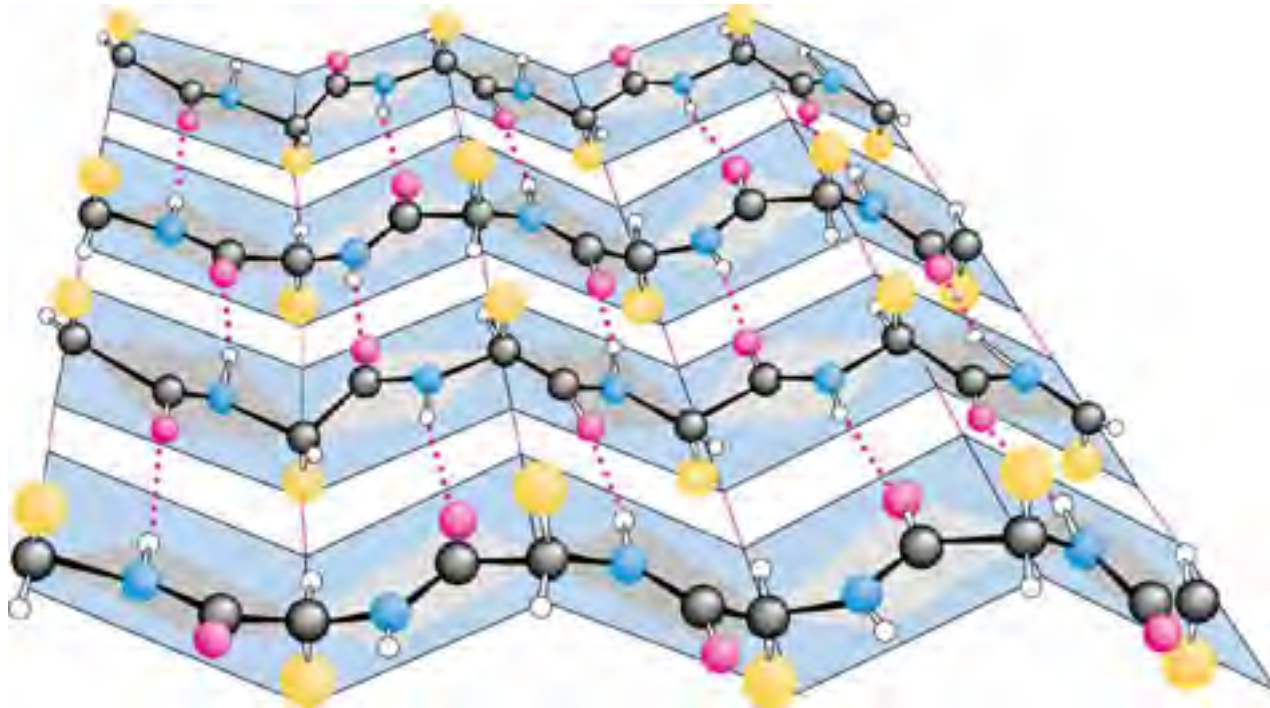


多肽链的主链绕中心轴形成有规律的右手螺旋，

α -螺旋的稳定依靠上下肽键之间所形成的氢键维系。

α -螺旋常具有两性的特点，一侧为疏水性aa'，另一侧为亲水性aa'。

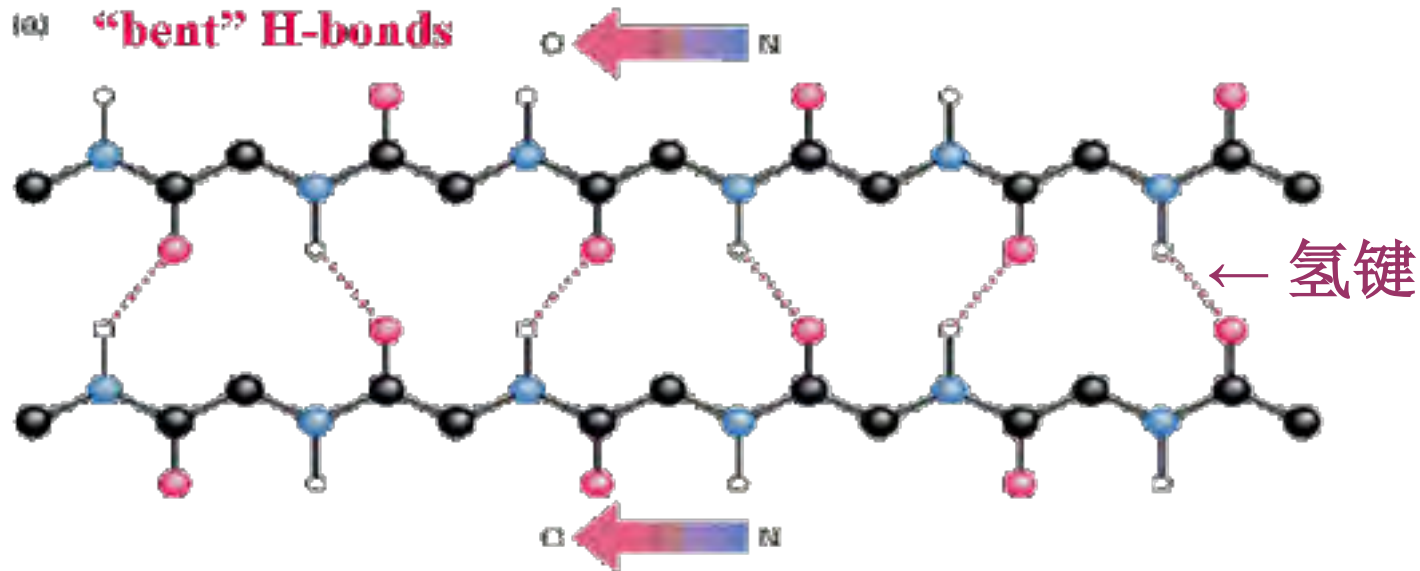
(三) β -折叠使多肽链形成片层结构



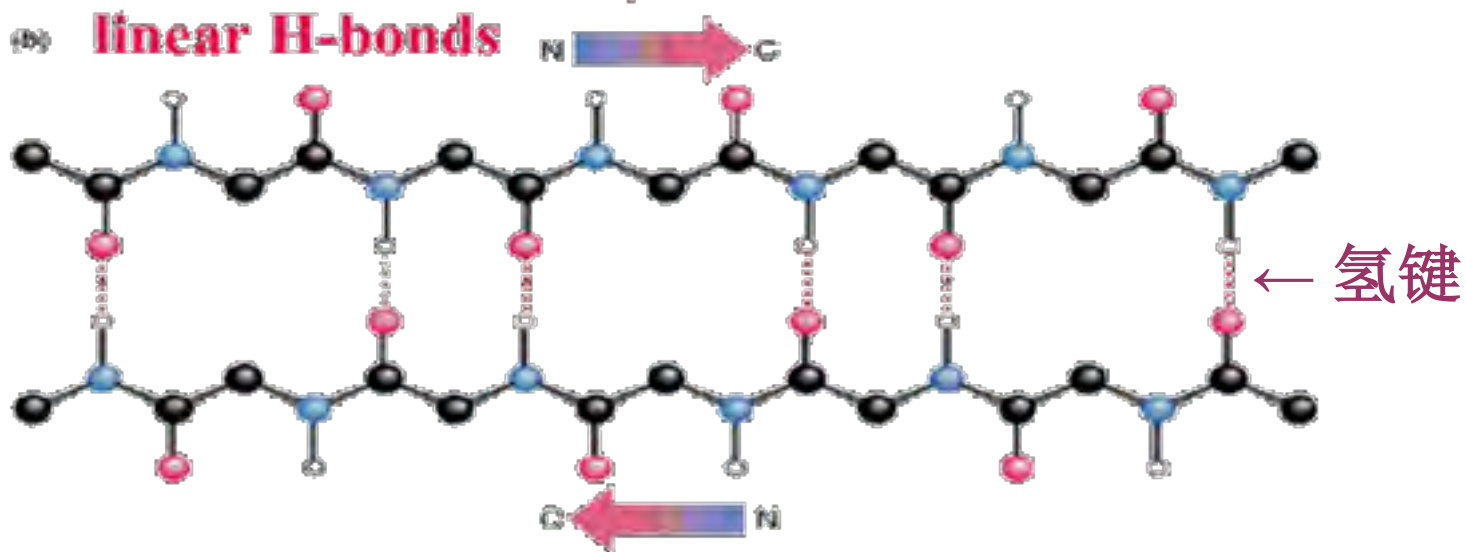
由若干肽段或肽链排列所形成的扇面状片层构象，每个肽平面以 $C\alpha$ 为旋转点，折叠成锯齿状结构。蚕丝蛋白几乎都是 β -折叠。

β -折疊包括平行式和反平行式两种类型

(a) "bent" H-bonds



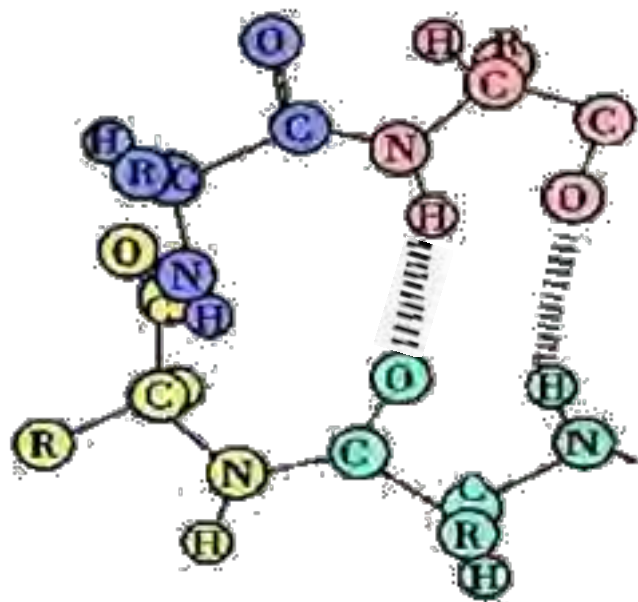
(b) linear H-bonds



(四) β -转角和无规卷曲普遍存在

β -转角

是多肽链 180° 回折部分所形成的一种二级结构；第二个aa'常为脯氨酸。

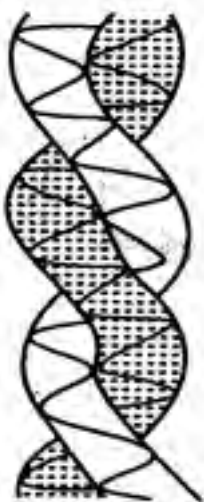


无规卷曲

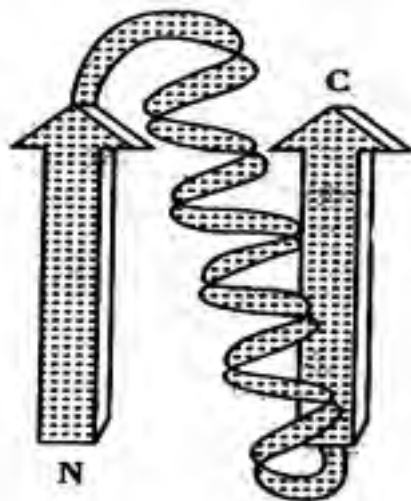
是用来阐述没有确定规律性的那部分肽链结构。但对于一蛋白质而言是特定且稳定的空间结构。

(五) 模体是具有特殊功能的超二级结构

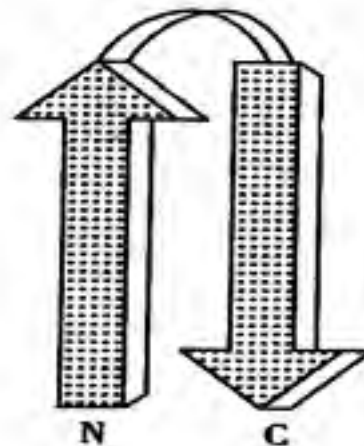
在许多蛋白质分子中，可发现二个或三个具有二级结构的肽段，在空间上相互接近，形成一个有规则的二级结构组合，被称为超二级结构。



(a)



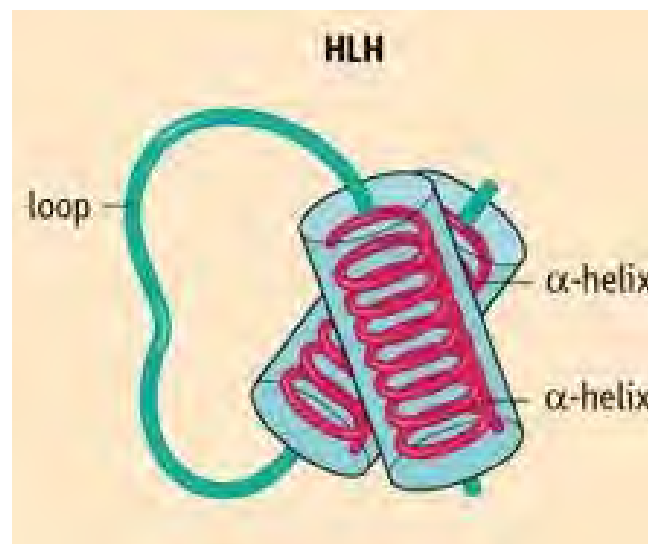
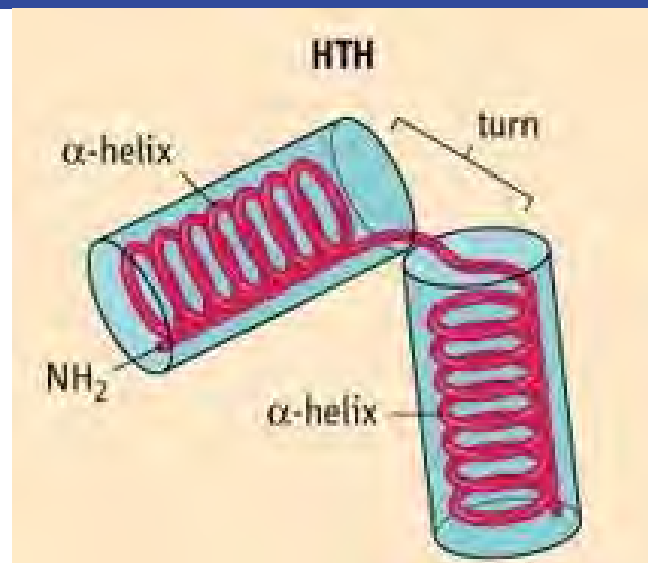
(b)



(c)

■ 模体常见的形式

- α -螺旋- β 转角（或环）- α -螺旋模体
- 链- β 转角-链模体
- 链- β 转角- α -螺旋- β 转角-链模体



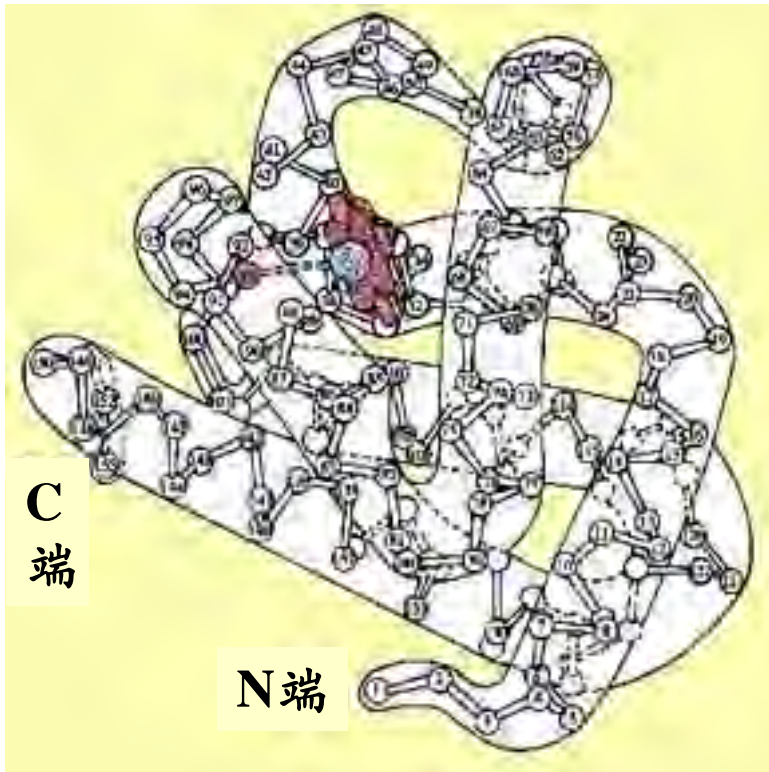
(六) 氨基酸残基的侧链对二级结构形成的影响

- ◆ 蛋白质二级结构是以一级结构为基础的。
- ◆ 一段肽链其氨基酸残基的侧链适合形成 α -螺旋或 β -折叠，它就会出现相应的二级结构。
- ◆ 一段肽链有多个谷氨酸或天冬氨酸残基相邻，则所带负电荷彼此相斥，妨碍 α -螺旋的形成。同样，肽段内带正电荷的多个碱性氨基酸也妨碍 α -螺旋形成。
- ◆ 天冬酰胺、亮氨酸的侧链大，也会影响 α -螺旋形成。

三、二级结构基础上多肽链折叠成三级结构

(一) 蛋白质的三级结构

指整条肽链中全部氨基酸残基的相对空间位置。
即肽链中所有原子在三维空间的排布位置。



肌红蛋白
(myoglobin, Mb)

α 螺旋占75%，
构成8个螺旋区。

含1个血红素辅基

三、二级结构基础上多肽链折叠成三级结构

维持三级结构稳定主要依靠非共价键(次级键):

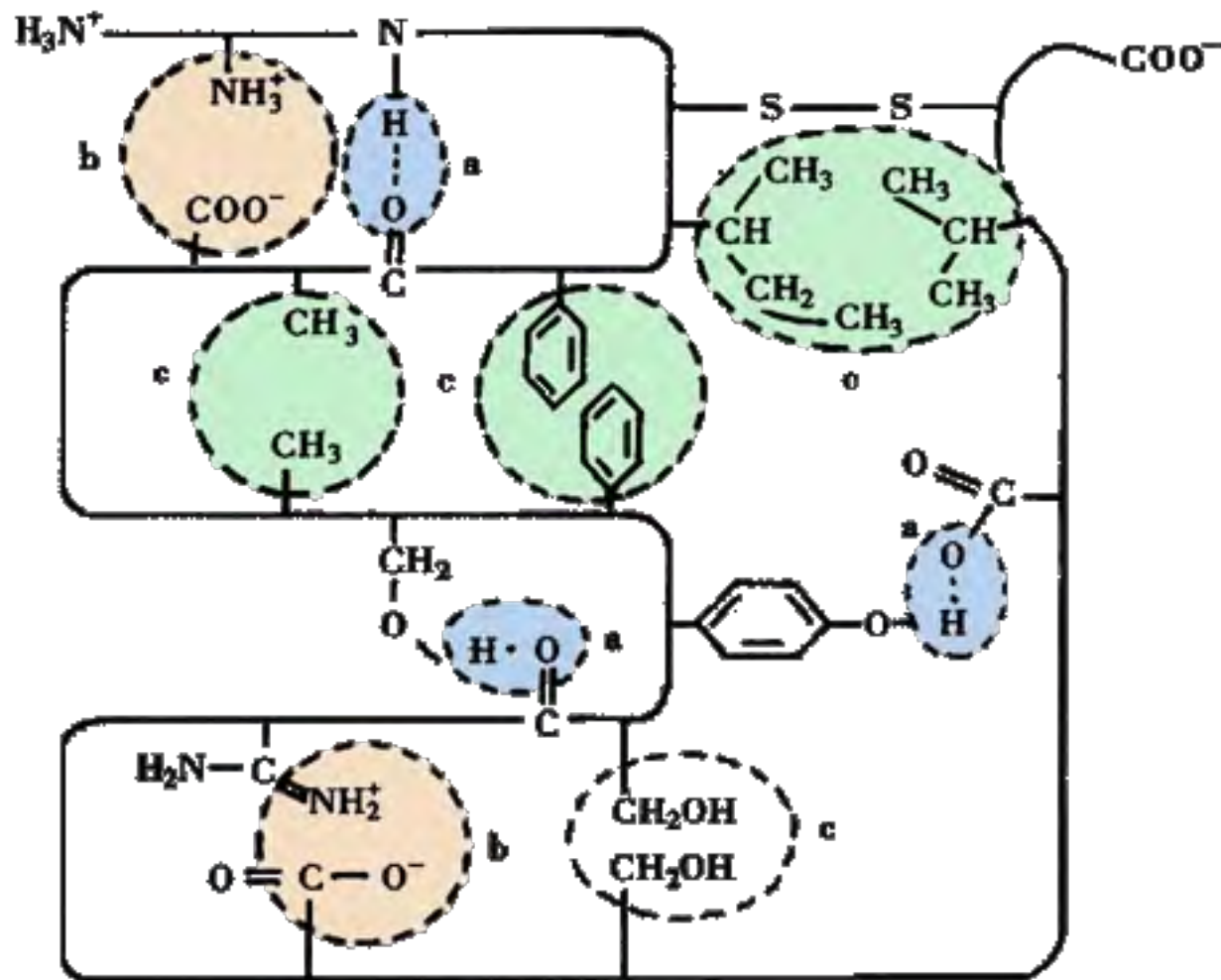
疏水键、离子键、氢键和范德华力(Van der Waals力)等

三级结构是蛋白质结构的基础。

对于单一多肽链的蛋白质，三级结构是它的最高级结构，只有具有完整的三级结构，才具有全部的生物学功能。



三、二级结构基础上多肽链折叠成三级结构

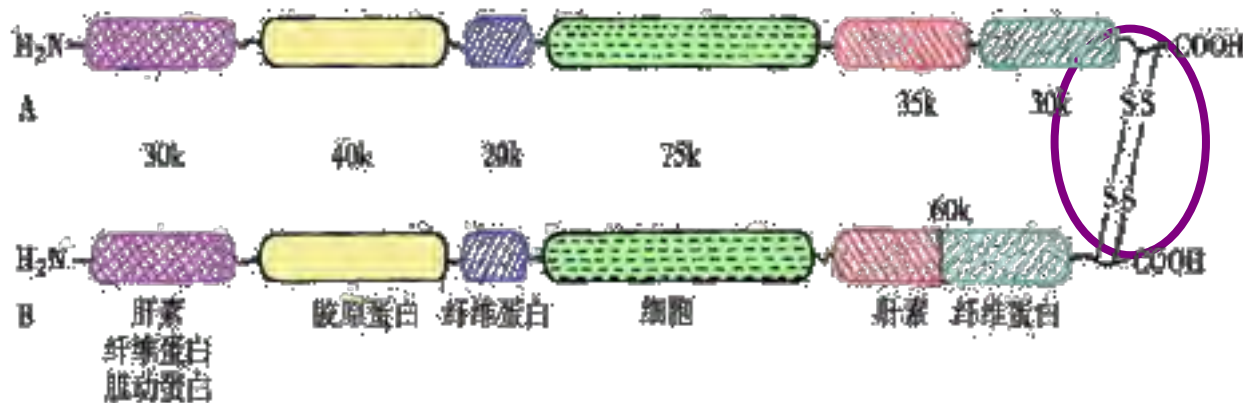


维持蛋白质分子构象的各种化学键

a 氢键, b 离子键, c 疏水键

(二) 结构域是三级结构层次上的独立功能区

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 (domain)**，是三级结构层次上的独立功能区。



纤连蛋白分子的结构域



(二) 结构域是三级结构层次上的独立功能区

结构域的结构规律:

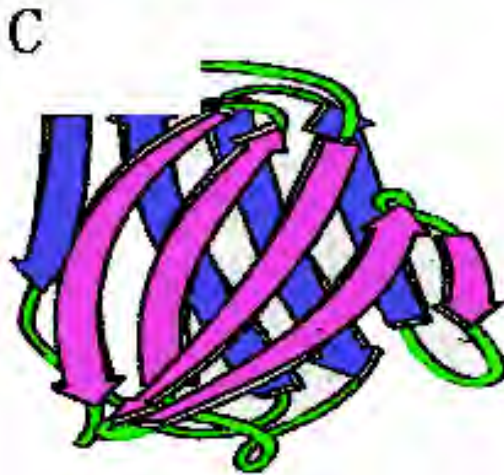
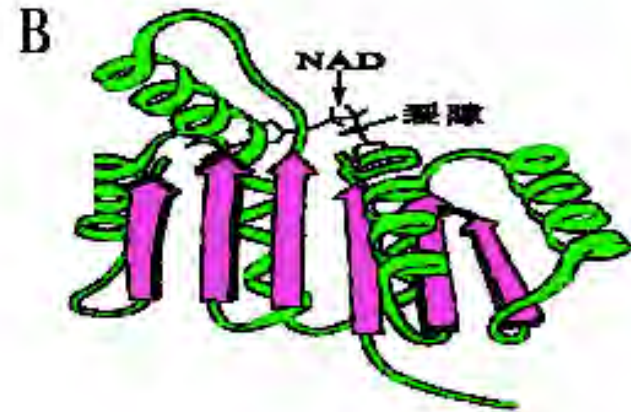
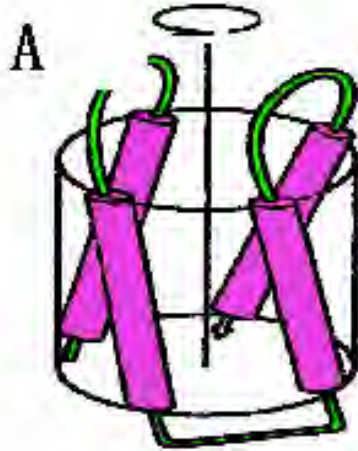
A. 全 α -结构域

B. 平行或混合型

β 折叠片结构域

C. 全 β -结构域

D. 富含二硫键结构域

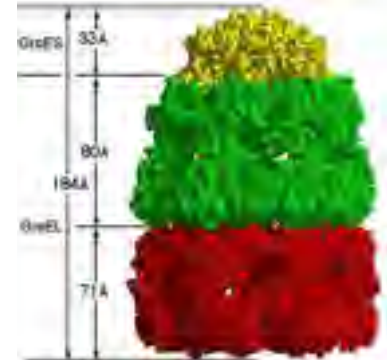


(三) 蛋白质的多肽链折叠成正确的空间构象

- 蛋白质合成后只形成一种正确构象。一级结构为决定因素，还需要分子伴侣辅助，才使肽链正确折叠。

分子伴侣(chaperon)

细胞内一类可识别肽链的非天然构象、通过提供一个保护环境从而促进各功能域和整体蛋白质正确折叠成天然构象的保守蛋白质。



四、含有二条以上多肽链的蛋白质具四级结构

生物体内有很多由多亚基组成的蛋白质

含有二条或多条多肽链的蛋白质，每一条多肽链都有其完整的三级结构，称为**蛋白质的亚基 (subunit)**。

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，称为**蛋白质的四级结构**。

亚基之间的结合主要是**氢键和离子键**。

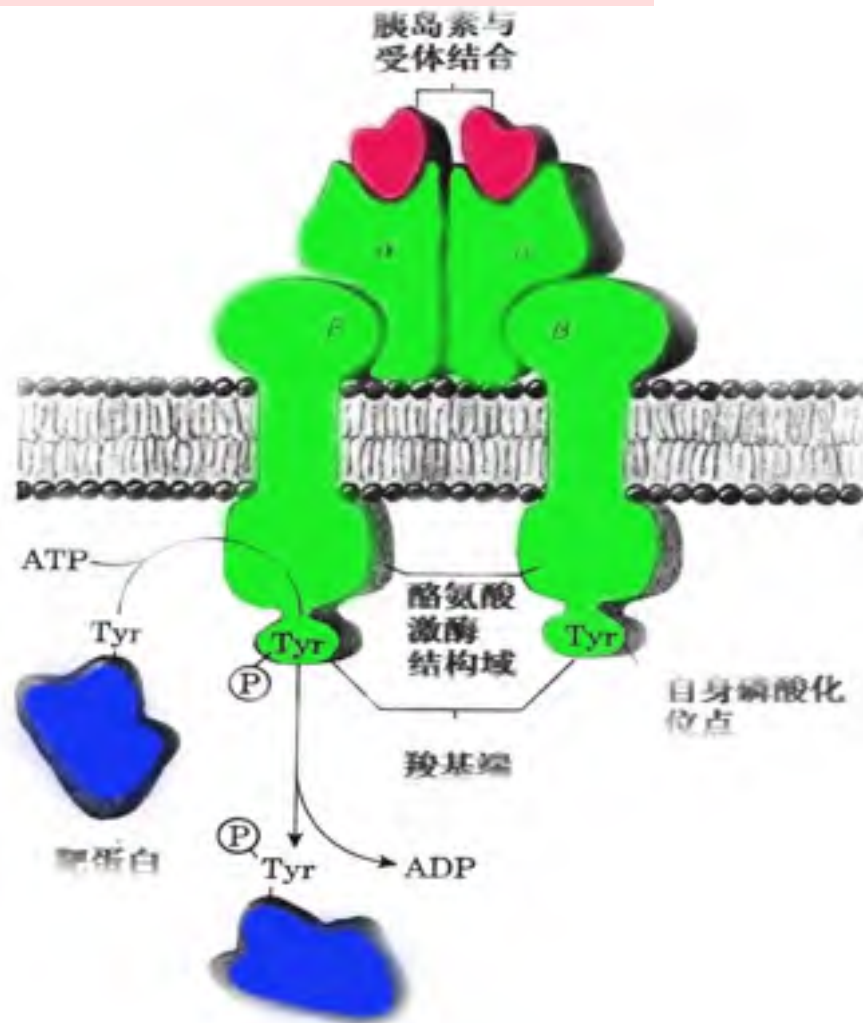


四、含有二条以上多肽链的蛋白质具四级结构

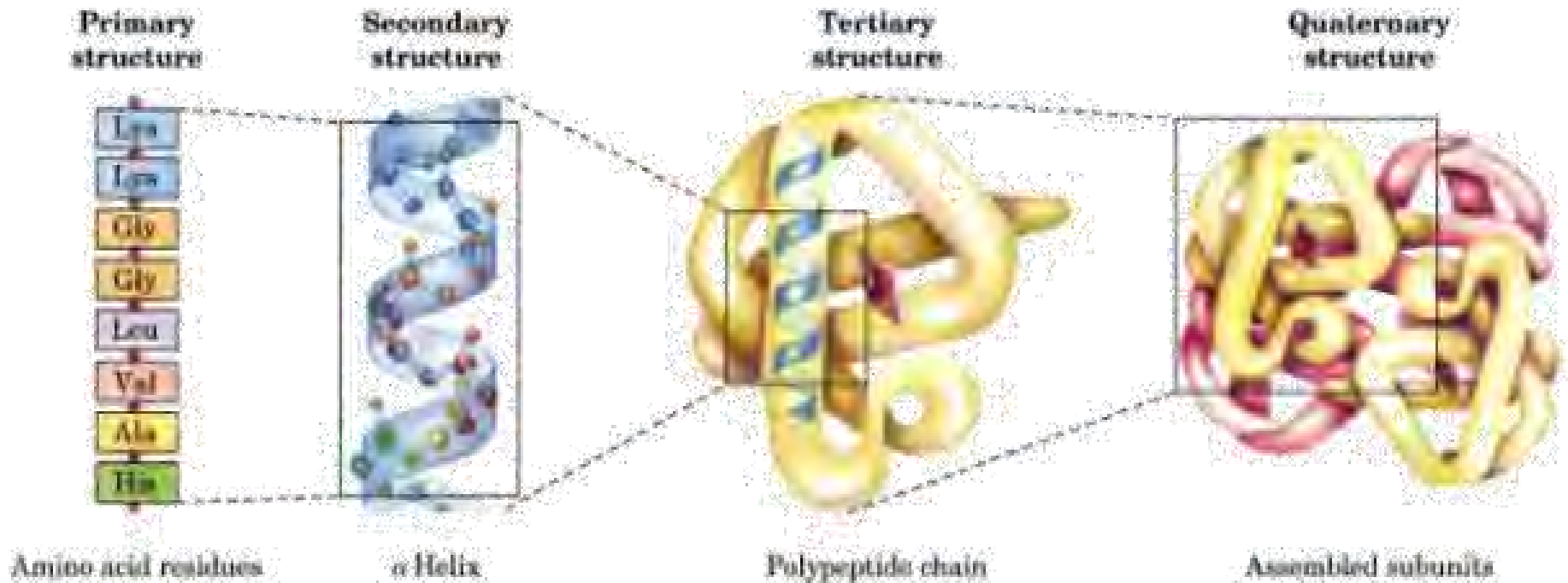
亚基通过亚基间的相互作用联系在一起

胰岛素受体：

由4个亚基组成($\alpha_2\beta_2$)， α 亚基与 β 亚基形成单体(monomer)，2个单体形成二聚体(dimer)



蛋白质一级结构→四级结构



五、蛋白质的分类

■ 根据蛋白质组成成分:

{ 单纯蛋白质

{ 结合蛋白质 = 蛋白质部分 + 非蛋白质部分
(辅基)

■ 根据蛋白质形状:

{ 纤维状蛋白质

{ 球状蛋白质



结合蛋白质及其辅基

分类	辅基	举例
脂蛋白	脂类	血浆脂蛋白（VLDL、LDL、HDL等）
糖蛋白	糖基或糖链	胶原蛋白、纤连蛋白等
核蛋白	核酸	核糖体
磷蛋白	磷酸基团	酪蛋白（casein）
血红蛋白	血红素（铁卟啉）	血红蛋白、细胞色素c
黄素蛋白	黄素核苷酸（FAD、FMN）	琥珀酸脱氢酶
金属蛋白	铁	铁蛋白
	锌	乙醇脱氢酶
	钙	钙调蛋白
	锰	丙酮酸羧化酶
	铜	细胞色素氧化酶