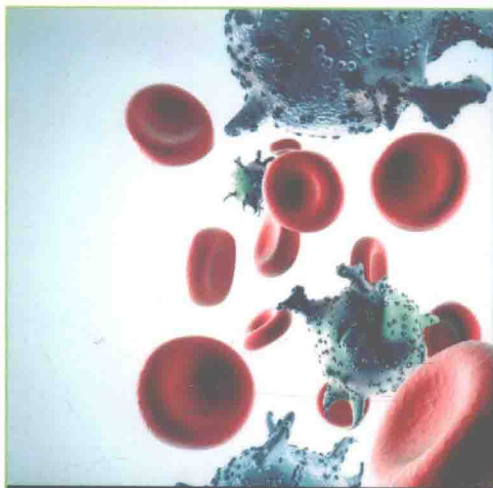




生物化学物质代谢 与合成机理探究

丁 烽 著



中国纺织出版社

生物化学物质代谢 与合成机理探究

丁 烽 著

内 容 提 要

本书紧扣生物化学的核心知识,重点论述了生物化学中的物质代谢与合成机理,力求反映生物化学研究的新进展,阐明新的研究手段与原理。全书主要内容包括绪论、机体内糖类的代谢规律、机体内脂类的代谢规律、机体内氨基酸与核苷酸的代谢规律、物质代谢的相互关系与调节、机体内核酸的生物合成机理、机体内蛋白质的生物合成机理等,可供从事生命科学及相关的医药卫生、农林、生物工程、环境、食品、轻化工等学科的研究人员参考使用。全书结构合理,条理清晰,内容丰富,是一本值得学习研究的著作。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学物质代谢与合成机理探究 / 丁烽著. -- 北京:中国纺织出版社, 2017.3
ISBN 978-7-5180-1967-0

I. ①生… II. ①丁… III. ①生物化学—代谢—研究
②生物化学—化学合成—研究 IV. ①Q591.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 213185 号

责任编辑:汤 浩

责任印制:储志伟

中国纺织出版社出版发行

地址:北京市朝阳区百子湾东里 A407 号楼 邮政编码:100124

销售电话:010-67004422 传真:010-87155801

<http://www.e-textilep.com>

E-mail: faxing@e-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博 <http://www.weibo.com/2119887771>

虎彩印艺股份有限公司印制 各地新华书店经销

2017 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

开本:710×1000 1/16 印张:13.75

字数:246 千字 定价:47.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社图书营销中心调换

前 言

人体生物化学是一门以生命物质为对象、研究生命化学本质的科学。它应用物理学、化学、生物学的理论和方法去研究各种生命物质的化学本质及其化学变化规律,通过对这些规律的了解,认识和阐明生命现象的本质,并将这些知识应用于工业、农业、医学实践中,为人类的物质文明和精神文明建设服务。

生物化学是生物科学和技术发展的基础,在整个生命科学中占据着越来越显著的地位,同时又是一门边缘科学,学科间的相互渗透和相互交叉非常突出。随着现代生物化学与分子生物学的迅速发展,生物化学内容涉及的范围愈来愈广,新的资料以庞大的数量快速积累。自 20 世纪末开始,特别是进入 21 世纪以来,生命科学已进入一个崭新的时代,尤其是人类基因组的破译,使生命科学领域乃至整个科学技术界为之振奋,新的学科、交叉学科以及相关的专业不断涌现。在这种形势下,作为生命科学的基础和前沿的生物化学,其发展速度和所肩负的任务,也将是以往所不能比拟的。基于以上考虑,作者撰写了《生物化学物质代谢与合成机理探究》一书。

本书共分 7 章,第 1 章为绪论,介绍了生物化学的研究内容和发展趋势、生物氧化;第 2 章为机体内糖类的代谢规律,讨论了糖的无氧分解、糖的有氧氧化、磷酸戊糖途径、糖原的合成与分解等内容;第 3 章为机体内脂类的代谢规律,讨论了甘油三酯、磷脂、胆固醇以及血浆脂蛋白的代谢规律;第 4 章为机体内氨基酸与核苷酸的代谢规律,讨论了氨基酸的一般代谢、个别氨基酸的代谢、核苷酸的分解代谢和核苷酸的合成代谢;第 5 章为物质代谢的相互关系与调节,介绍了物质代谢的相互关系和物质代谢的调节;第 6 章为机体内核酸的生物合成机理,介绍了 DNA 的生物合成机理和 RNA 的生物合成机理;第 7 章为机体内蛋白质的生物合成机理,讨论了蛋白质的生物合成体系、蛋白质的生物合成过程、蛋白质的翻译后修饰以及蛋白质生物合成的抑制剂。

作 者

2016 年 7 月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物化学的研究内容和发展趋势	1
1.2 生物氧化	3
第 2 章 机体内糖类的代谢规律	29
2.1 糖的无氧分解	29
2.2 糖的有氧氧化	35
2.3 磷酸戊糖途径	42
2.4 糖原的合成与分解	46
2.5 其他单糖的分解代谢	52
2.6 糖异生作用	54
第 3 章 机体内脂类的代谢规律	60
3.1 甘油三酯代谢	60
3.2 磷脂代谢	70
3.3 胆固醇代谢	73
3.4 血浆脂蛋白代谢	80
3.5 酮体代谢	88
第 4 章 机体内氨基酸与核苷酸的代谢规律	91
4.1 氨基酸的一般代谢	91
4.2 个别氨基酸的代谢	104
4.3 核苷酸的分解代谢	111
4.4 核苷酸的合成代谢	114

第 5 章 物质代谢的相互关系与调节	124
5.1 物质代谢的相互关系	124
5.2 物质代谢的调节	128
第 6 章 机体内核酸的生物合成机理	142
6.1 DNA 的生物合成机理	142
6.2 RNA 的生物合成机理	165
第 7 章 机体内蛋白质的生物合成机理	185
7.1 蛋白质的生物合成体系	185
7.2 蛋白质的生物合成过程	195
7.3 蛋白质的翻译后修饰	203
7.4 蛋白质生物合成的抑制剂	208
参考文献	212

第 1 章 绪论

人体生物化学(biochemistry)是生命的化学(chemistry of life),是研究人体的化学组成和生命过程中的化学变化规律的一门科学。它是从分子水平来研究生物体内基本物质的化学组成、结构与生物学功能,阐明生物物质在生命活动中的化学变化规律及复杂生命现象本质的一门科学。

1.1 人体生物化学的研究内容和发展趋势

1.1.1 人体生物化学研究内容

人体生物化学的研究内容虽然十分广泛,可归纳为以下几个主要方面:

1.1.1.1 人体的物质组成

人体是由以细胞为基本单位构成的组织器官所组成,而细胞又是由成千上万种化学物质所组成。构成人体的主要物质包括水(占体重的 55%~67%)、蛋白质(占体重的 15%~18%)、脂类(占体重的 10%~15%)、无机盐(占体重的 3%~4%)、糖类(占体重的 1%~2%)等,除此之外,还有核酸、维生素、激素等多种化合物。由于蛋白质、核酸、多糖及复合脂类等都属于体内的大分子有机化合物,故简称生物分子。通常将分子量大于 10^4 的生物分子称为生物大分子,生物大分子的重要特征之一是具有信息功能,故又称为生物信息分子。

1.1.1.2 物质代谢及其调节

生命体的基本特征之一是新陈代谢(metabolism),即生物体不断地与外环境进行有规律的物质交换。在生物化学中,关于代谢的内容称为动态

生物化学。物质代谢的进行是正常生命过程的必要条件,而物质代谢紊乱则可以引发疾病。人体内各个反应和各个代谢途径之间在复杂的调控机制作用下,通过改变酶的催化活性,彼此协调和制约,从而保证各组织器官乃至整体正常的生理功能和生命活动。目前对人体内进行的主要代谢反应和代谢途径虽已了解得十分清楚,但对物质代谢的调控机制和规律仍有待继续探索 and 发现,这也是现代人体生物化学研究的热点之一。

1.1.1.3 遗传信息传递及其调控

核酸是遗传信息的携带者,遗传信息按照中心法则来指导蛋白质的合成,从而控制生命现象,使生物性状能够代代相传。研究基因表达和调控的机制和规律是分子生物学(molecular biology)的重要内容,这一过程与细胞的正常生长、发育和分化以及机体生理功能的完成密切相关。

1.1.1.4 基因信息传递及调控

基因信息传递涉及遗传、变异、生长、分化等生命过程,也与遗传性疾病、恶性肿瘤、代谢异常性疾病、免疫缺陷性疾病、心血管病等多种疾病的发病机制有关。故基因信息传递的研究在生命科学特别是医学中的作用越来越显示出重要意义。遗传的主要物质基础是 DNA,基因即 DNA 分子的功能片段。随着基因工程技术的发展,许多基因工程产品将应用于人类疾病的诊断和治疗。

1.1.2 生物化学的发展趋势

当今生命科学研究的特征是对分子、细胞、组织、器官乃至整体水平的多方位综合研究。生命活动是核酸、蛋白质等大分子的运动,以研究大分子的结构、功能为对象的结构生物学已成为生命科学的基础学科之一。对蛋白质的研究除了翻译、加工过程的作用机制外,目前更多关注蛋白质的降解机制。由于细胞和分子生物学的发展,使发育进程的细胞增殖、功能分化及组织和器官的形成等生化过程成为现代生物化学的研究热点,而细胞凋亡及其形态结构的不断调整又是生物化学研究的另一热点。神经生化可能是现代生化发展的最大热门,因为神经系统不仅是生命活动的中枢,而且与学习、记忆、语言等生命活动直接相关,可能是生命活动中最复杂最精细的内容,其研究或许仍依赖于人类基因组计划、蛋白质组学以及各种新技术的出

现而取得突破。生物信息学对 21 世纪生命科学发展具有非凡的推动作用,也是当今生物科学的重大前沿领域之一。现代生物化学研究进展的另一个特点是基础与应用的结合。医药学和农学等的发展不断向生物化学和分子生物学提出问题和挑战,随着基因工程、蛋白质工程、细胞工程、组织胚胎工程和干细胞工程的发展,人类在战胜各种疾病和促进健康等方面一定会取得更为有效的手段;生物膜能量转换原理的阐明,将有助于解决全球性的能源问题;生物化学的理论和技术在发酵、食品、纺织等行业都有广泛的应用。

1.2 生物氧化

1.2.1 概述

生命活动需要能量供应,所需的能量来自生物氧化。生物氧化(biological oxidation)是指糖类、脂类和蛋白质等营养物质在体内氧化分解、最终生成 CO_2 和 H_2O 并释放能量满足生命活动需要的过程。由于这一过程是在组织细胞内进行的,而且通过肺吸入的 O_2 主要用于生物氧化,呼出的 CO_2 也主要来自生物氧化,所以生物氧化又称为组织呼吸或细胞呼吸。

1.2.1.1 生物氧化的特点

同一物质在体内、外氧化时所消耗的氧量、终产物(CO_2 、 H_2O)及释放的能量相同,但二者所进行的方式却大不一样。与物质在体外氧化过程相比,体内的氧化反应有以下特点:

- ①生物氧化过程是在细胞内进行,环境温和(体温、pH 近似中性)。
- ② CO_2 的产生方式为有机酸脱羧, H_2O 的产生是由底物脱氢经电子传递过程最后与氧结合而生成。
- ③生物氧化是在一系列酶的催化下逐步进行的,能量逐步释放。释放的能量一部分以化学能的形式使 ADP 磷酸化生成 ATP,作为机体各种生理活动需要的直接能源。
- ④生物氧化的速率受体内多种因素的调节。

1.2.1.2 生物氧化的过程

糖类、脂类和蛋白质等营养物质在体内氧化分解、最终生成 CO_2 和 H_2O 的过程均包括三个阶段(图 1-1)。

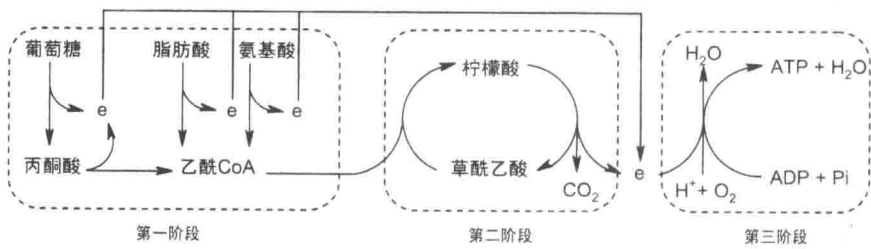


图 1-1 生物氧化的三个阶段

第一阶段:糖类、脂类和蛋白质的水解产物葡萄糖、脂肪酸和氨基酸通过不同的代谢途径氧化生成乙酰 CoA,并释放出电子。其中葡萄糖在这一阶段可以通过底物水平磷酸化反应产生少量高能化合物 ATP。

第二阶段:乙酰基通过三羧酸循环氧化生成 CO_2 ,并释放出大量电子,这一阶段通过底物水平磷酸化反应产生少量高能化合物 GTP。

第三阶段:前两阶段释放出的电子经呼吸链传递给 O_2 ,将其还原成 H_2O ,传递电子的过程驱动合成 ATP,这是一个氧化磷酸化反应过程。

可见,糖类、脂类和蛋白质类等营养物质的氧化分解过程只是在第一阶段有各自的代谢途径,而在第二、第三阶段的代谢都是一样的。

1.2.1.3 参与生物氧化的酶类

生物氧化是在一系列酶的催化下进行的,线粒体中催化生物氧化的酶类主要包括脱氢酶类、氧化酶类,此外,线粒体外的细胞器中还包括加氧酶、过氧化氢酶等。下面介绍参与线粒体内的生物氧化过程的酶类及传递体。

(1)脱氢酶类

能使代谢物的氢活化、脱落并将其传递给受氢体或中间传递体的酶类称为脱氢酶(dehydrogenase)。根据是否以氧作为直接受氢体,将脱氢酶分为两类。

①需氧脱氢酶。

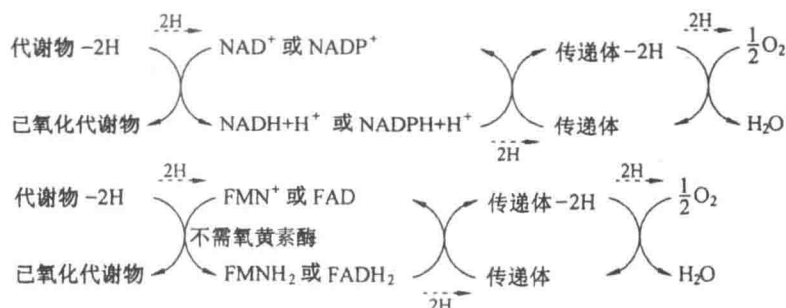
需氧脱氢酶以 FMN(黄素单核苷酸)、FAD(黄素腺嘌呤二核苷酸)为辅基,又称黄素酶(flavoenzyme),催化代谢物脱下一对氢原子,由 FMN 或

FAD 接受,并以氧为直接受氢体,产物为 H_2O_2 而不是 H_2O ,因此亦称为需氧黄素酶。



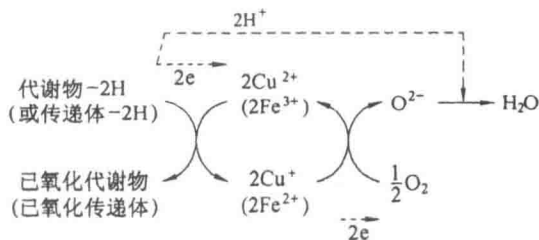
②不需氧脱氢酶。

不需氧脱氢酶以烟酰胺核苷酸(NAD 或 NADP)为辅酶或以黄素核苷酸(FAD 或 FMN)为辅基,催化代谢物脱下的氢被其辅酶或辅基接受,再交给中间传递体,最后传给氧生成 H_2O 。不需氧脱氢酶不能以氧为直接受氢体,但是机体内部其催化的脱氢反应最为重要,生成相应的还原型辅酶或辅基 $\text{NADH}+\text{H}^+$ 、 FADH_2 、 FMNH_2 作为呼吸链的组成成分, $\text{NADH}+\text{H}^+$ 则在脂肪酸、胆固醇等物质的生物合成中起作用。催化反应如下:



(2)氧化酶类

以氧为直接受电子体的氧化还原酶称为氧化酶(oxidase)。有些氧化酶含 Cu^{2+} 或 Fe^{3+} , 通过 Cu^{2+} 或 Fe^{3+} 氧化还原互变,将代谢物或传递体的 $2e$ 传给氧,直接利用氧为受氢体,产物为 H_2O ,如抗坏血酸氧化酶(植物中多见)、细胞色素氧化酶 aa_3 等。催化反应如下:



另外,前面提到过的需氧黄素酶也属于氧化酶范畴,产物为 H_2O_2 而不是 H_2O ,如黄嘌呤氧化酶、氨基酸氧化酶等。

(3)传递体

在生物氧化过程中起传递氢或电子作用的物质称为传递体(carrier),它们既不能使代谢物脱氢,也不能使氧活化,按照传递物的不同包括递氢体和递电子体两种。

1.2.1.4 生物氧化中 CO_2 的形成

生物氧化的特点之一是有机酸通过脱羧基反应生成 CO_2 。脱羧基反应既可以根据是否伴有氧化反应分为单纯脱羧和氧化脱羧,又可以根据脱掉的羧基在底物分子结构中的位置分为 α -脱羧和 β -脱羧,所以有机酸有以下四种脱羧方式(图 1-2)。

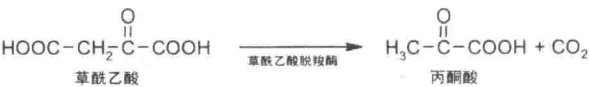
① α -单纯脱羧



② α -氧化脱羧



③ β -单纯脱羧



④ β -氧化脱羧



图 1-2 CO_2 的生成方式

1.2.2 线粒体氧化体系

1.2.2.1 线粒体的结构

线粒体(mitochondrion)普遍存在于动、植物细胞内,其结构见图 1-3。参与生物氧化的各种酶类,如脱氢酶、电子传递体、偶联磷酸化酶类等都分布在线粒体的内膜和嵴上,因此线粒体是生物氧化和能量转换的主要场所。

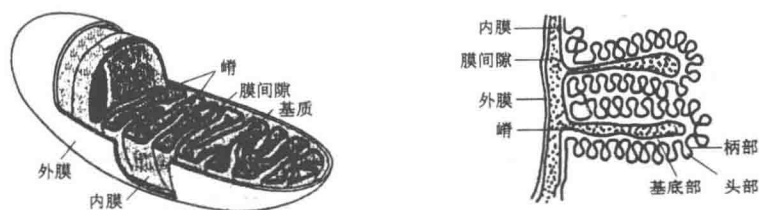


图 1-3 线粒体的结构

1.2.2.2 呼吸链的主要成分

用胆酸类物质反复处理线粒体内膜,可以分离到呼吸链的组成成分,包括泛醌、细胞色素(Cytc)和四种具有传递电子功能的呼吸链复合体。四种复合体的名称、所含的酶蛋白和辅基、所催化的反应(氧化还原反应)见表1-1,它们与泛醌、Cytc构成的呼吸链见图1-4。

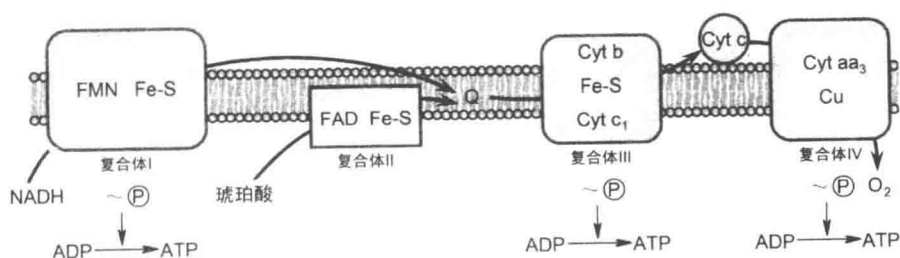


图 1-4 呼吸链复合体的组成及合成 ATP 的偶联部位

(1) NAD/NADP

营养物质氧化释放的电子主要以两种方式送入呼吸链:一种方式是由 NAD 传递给复合体 I,另一种方式是由琥珀酸传递给复合体 II。

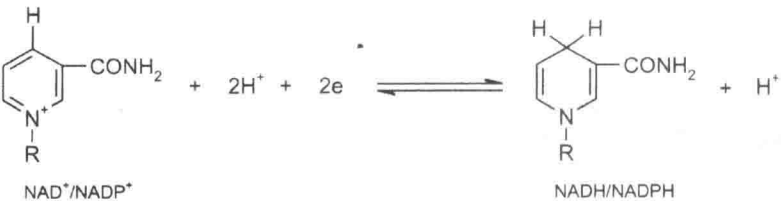
表 1-1 四种复合体的催化的反应

编号	名称	含蛋白(辅基)	催化的反应
I	NADH 脱氢酶	黄素蛋白(FMN)、铁硫蛋白(Fe-S)	$\text{NADH} + \text{H}^+ + \text{Q} = \text{NAD}^+ + \text{QH}_2$
II	琥珀酸脱氢酶	黄素蛋白(FAD)、铁硫蛋白(Fe-S)	$\text{琥珀酸} + \text{Q} = \text{延胡索酸} + \text{QH}_2$
III	Q-Cytc	铁硫蛋白(Fe-S)、细胞色素(血红素)	$\text{QH}_2 + 2\text{Fe}^{3+} (\text{Cyt c}) = \text{Q} + 2\text{H}^+ + 2\text{Fe}^{2+} (\text{Cyt c})$

续表

编号	名称	含蛋白(辅机)	催化的反应
IV	Cytc	细胞色素(Cu _A 、血红素、Cu _B)	$2\text{Fe}^{2+}(\text{Cytc}) + 1/2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ = \text{Q} + 2\text{H}^+ + 2\text{Fe}^{3+}(\text{Cytc}) + \text{H}_2\text{O}$

NAD是烟酰胺的一种活性形式,它有两种状态:一种是氧化态,用NAD⁺表示;另一种是还原态,用NADH表示。营养物质通过生物氧化脱下2H(即2H⁺+2e)将NAD⁺还原成NADH,反应机制如下:

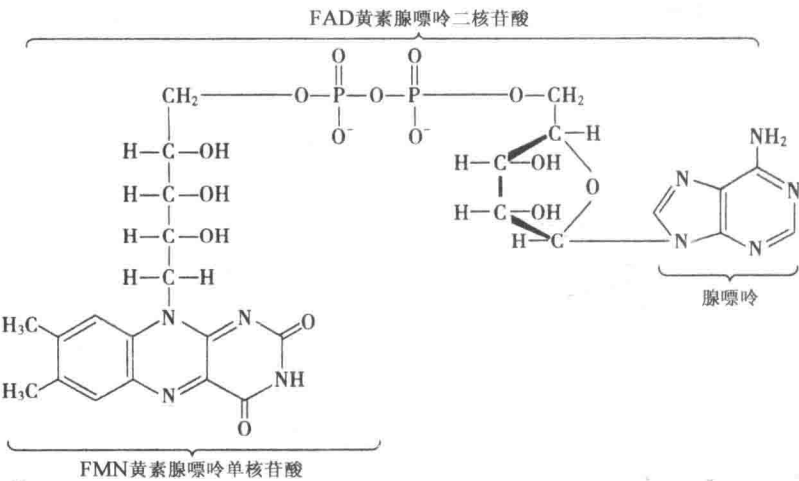


NADP是烟酰胺的另一种活性形式,也有两种状态:氧化态用NADP⁺表示,还原态用NADPH表示。NADPH所传递的电子通常不是送入呼吸链,而是用于合成代谢,如脂肪酸合成。

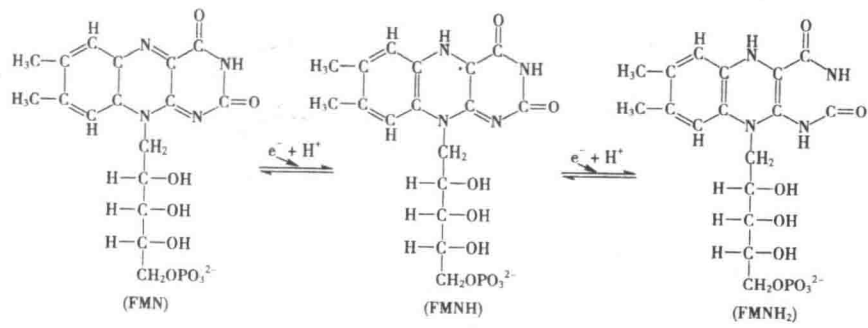
(2) 黄素蛋白

复合体Ⅰ和复合体Ⅱ都是脱氢酶,都含有黄素蛋白(flavoprotein)。复合体Ⅰ称为NADH脱氢酶,其所含的黄素蛋白以FMN为辅基,参与催化NADH脱氢。复合体Ⅱ称为琥珀酸脱氢酶,其所含的黄素蛋白以FAD为辅基,参与催化琥珀酸脱氢。

两者均含有维生素B₂(核黄素),此外FMN尚含一分子磷酸,而FAD则比FMN多含一分子腺苷酸(AMP),其结构如下:



FMN 和 FAD 都是维生素 B₂ 的活性形式,其异咯嗪环通过氧化还原反应递氢,反应机制如下:



(3) 铁硫蛋白

铁硫蛋白是分子量较小的蛋白质,其辅基称为铁硫簇(iron-sulfur cluster, Fe-S)。铁硫簇由等量的非血红素铁和无机硫构成,主要有 2Fe-2S 和 4Fe-4S 两种形式,均通过 Fe 与铁硫蛋白半胱氨酸的 S 组合(图 1-5)。

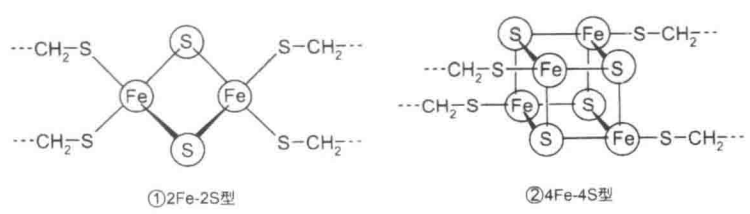
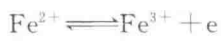


图 1-5 铁硫簇结构

复合体 I、复合体 II 和复合体 III 都含有铁硫蛋白,其 Fe 通过以下反应传递电子:



不同复合体中的铁硫蛋白的不同电子供体和电子受体(表 1-2)。

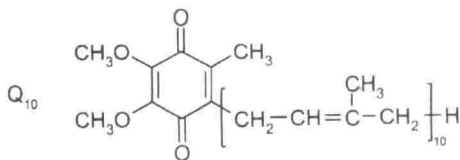
表 1-2 铁硫蛋白的电子供体和电子受体

铁硫蛋白种类	复合体 I 铁硫蛋白	复合体 II 铁硫蛋白	复合体 III 铁硫蛋白
电子供体	FMNH ₂	FADH ₂	QH ₂
电子受体	Q	Q	Cyt _c 1

(4) 泛醌

泛醌(ubiquinone, Q)是广泛存在于生物界的一种脂溶性醌类化合物,带有聚异戊二烯侧链。凭借该侧链的疏水性,泛醌可以在线粒体内膜中自

由扩散。不同泛醌侧链异戊二烯单位的数目不同,人的泛醌侧链有 10 个异戊二烯单位,用 Q_{10} 表示。



泛醌接受 1 个电子和 1 个质子还原成泛醌自由基,再接受 1 个电子和 1 个质子还原成二氢泛醌(QH_2)。二氢泛醌可以给出电子和质子,氧化成泛醌。



在呼吸链中,泛醌的电子供体是复合体 I、复合体 II 的铁硫蛋白,电子受体是复合体 III 的铁硫蛋白(表 1-2),即复合体 I 和复合体 II 通过铁硫蛋白将电子传递给泛醌,泛醌再将电子传递给复合体 III 的铁硫蛋白(图 1-4)。

(5)细胞色素

细胞色素(Cytochrome, Cyt)是一类以血红素(heme,又称为铁卟啉)为辅基催化电子传递的酶类,血红素中的 Fe 通过以下反应传递电子:



不同细胞色素血红素辅基的侧链不同,血红素与蛋白质部分的结合方式也不同。存在于呼吸链中的细胞色素包括 $Cyta$ 、 $Cytb$ 和 $Cytc$ 。



呼吸链中有两种 $Cytb$,即 $Cytb_H$ (又称为 $Cytb_{562}$) 和 $Cytb_L$ (又称为 $Cytb_{566}$)。它们都是复合体 III 的组成成分,参与电子从泛醌向 $Cytc$ 的传递。
 $Cytc$ 在两方面不同于其他细胞色素,一是其血红素辅基与蛋白质以共

价键结合,二是 Cyt_c 溶于水。Cyt_c 不是四种复合体的组成成分,能够在线粒体内膜上游动,从复合体Ⅲ的 Cyt_c₁ 获得电子,然后向复合体Ⅳ传递。

Cyt aa₃ 是复合体Ⅳ的组成成分。复合体Ⅳ的一个亚基含有两个 Cu (Cu_A),另一个亚基含有血红素 a、血红素 a₃ 和一个 Cu (Cu_B)。Cu_A、血红素 a、血红素 a₃ 和 Cu_B 分布于复合体Ⅳ的不同部位,构成一个连续的电子传递体系,从 Cyt_c 获得电子,传递给 O₂,其中 Cu 通过一下反应传递电子:



1.2.2.3 呼吸链中传递体的排列顺序

在呼吸链中各种传递体是按一定顺序排列的,首先通过实验测定呼吸链各组分的氧化还原电位,如表 1-3。

表 1-3 与呼吸链相关的传递体的标准还原电位

氧化还原对	ΔE^0	氧化还原对	ΔE^0
$\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$	-0.32	$\text{Cyt c}_1 \text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	0.22
FMN/FMNH_2	-0.30	$\text{Cyt cFe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	0.25
FAD/FADH_2	-0.06	$\text{CytaFe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	0.29
$\text{Q}_{10}/\text{Q}_{10} \text{H}_2$	0.04(或 0.10)	$\text{Cyta}_3 \text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	0.55
$\text{Cyt bFe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$	0.07	$(1/2\text{O}_2)/\text{H}_2\text{O}$	0.82

因为电子流动趋向从还原电位低(电子亲和力弱)向还原电位高(电子亲和力强)的方向流动,据此可以推论呼吸链中电子传递的方向是从 NADH 经 UQ、Cyt 体系到氧。

其次,因在呼吸链中不少组分都有特殊的吸收光谱,而且得失电子后光谱发生改变,如 NAD^+ 因含腺苷酸,故在 260nm 波长处有一吸收峰,而当还原成 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 后,则在 340nm 波长处可出现一个新的吸收峰;FP 因含黄素(6,7-二甲基异咯嗪)在 370nm 和 450nm 波长有吸收峰,但当接受电子还原后,则 450nm 吸收峰消失;再如 Cyt 体系,在还原状态时其各具一种特殊吸收光谱,而氧化后则会消失。因此可利用这种特性通过分光光度法来观察各组分的氧化还原状态。将分离得到的完整线粒体(包括全部呼吸链的组分),放置于无氧(电子受体),而有过量作用物(电子供体)存在的条件下,使其全部处于还原状态,然后缓慢通入氧气,则最接近氧的组分,首先给出电子而被氧化,其次被氧化的为倒数第二个组分,依此类推,这样获得的排列顺序与按标准还原电位得到的顺序完全一致,更进一步确认了呼吸链