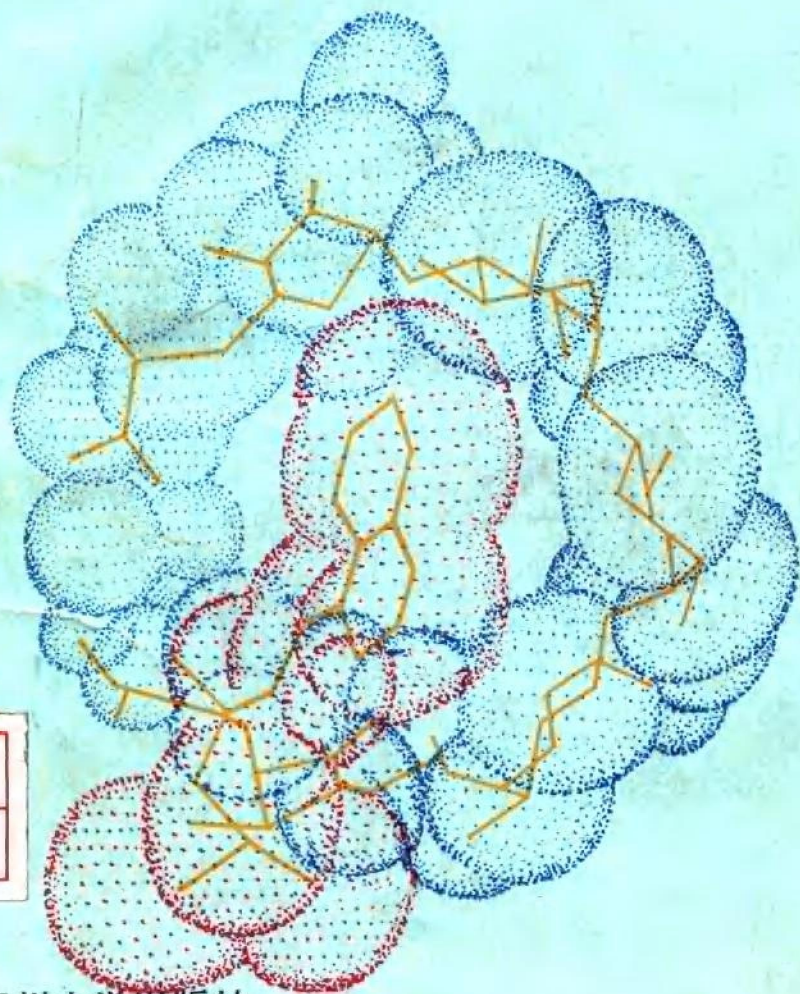


生物有机化学

● 陈淑华 罗光荣编译

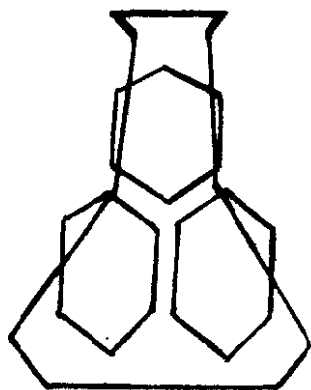


四川大学出版社

Q5
CSH

生物有机化学

陈淑华 罗光荣编译



A0014147

四川大学出版社

内 容 简 介

本书主要旨趣在于介绍生物有机化学的基本原理、基础理论和方法。深入浅出地阐述现代有机化学对生物大分子如：蛋白质、核酸等所描绘的图景，进而阐明酶催化反应及其机制。其中特别论述酶催化反应的基本特点、规律和酶促反应的主要因素。较详细地介绍了设计构成酶模型的原理、方法及研究酶模型的一些现代手段。最后介绍了现代人工模拟含辅酶及金属离子合成酶的一般方法。全书分为绪论；氨基酸的生物有机化学；磷酸酯的生物有机化学；酶化学；酶模型；金属离子及辅酶共七章。

本书为高等院校化学系本科生、研究生教材或教学参考书，也可供从事有机化学、无机化学、生物化学及相关学科的教学、科研人员参考。

生 物 有 机 化 学

陈淑华 罗光荣 编译

责任编辑：马佑国

封面设计：冯先洁

四川大学出版社出版发行（成都市四川大学内）

四川省新华书店经销 华西医大印刷厂印刷

开本：850×1168毫米1/32 印张：12.75 字数：306千

1991年8月第一版

1991年8月第一次印刷

印数：1—3000册

ISBN 7-5614-0358-5/O·49 定价：3.90元

前 言

生物有机化学是70年代以来发展起来的新兴边缘学科,是有机化学同物理科学以及生物科学等相互渗透、相互融合的产品。这一交叉学科一经产生就是自然科学中十分活跃的研究领域,也是有机化学的前沿阵地之一。它提出的许多具有创新意义的、挑战性的研究课题,引起了化学、生物学、药物学等科学工作者广泛的、极大的兴趣,显示了生物有机化学是一个富有生命力的、引人入胜的领域。目前,国际上这一领域的研究发展迅速,取得令人瞩目的进展,已有生物有机化学的专著出版。我国在这方面的研究尚处于初始阶段,迫切需要这方面的书籍,而国内缺乏这方面的参考资料和书籍,《生物有机化学》一书是适应这一情况而编译。

本书主要参考H. Dugas and C. Penney, "Bioorganic Chemistry" (1981); M. Alton "Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology" V. 58(1986)以及查阅、收集近期有关酶模型新进展的资料写成。材料安排上既便于扩展深入,各章之间又具有相对的独立性,根据需要决定取舍,因此既便于研究生使用,也适于本科生选读。由于我们的水平有限,错误和不妥之处在所难免,恳请读者批评指正。

在几届研究生的《生物有机化学》课程教学实践和编译本书的过程中,我校赵华明教授给予了具体的指导,并在百忙中对书稿进行了精心的审阅,肖森副教授也给予热情的支持和帮助,提出了许多宝贵的意见,在此表示诚挚的谢意。我们还要衷心地感谢四川大学出版社马佑国和杨守智二位老师的热情帮助和支持。

编译者 1989.1.

序 言

各学科之间互相渗透融合是自然现象及其发展规律无限纷呈与多样性的客观反映。随着化学的不断发展及人们所揭示的化学现象与规律的日益广泛深入，交叉现象不仅出现在基础学科之间也出现在专门学科之间。70年代兴起的生物有机化学就是有机化学，特别是物理有机化学与生物化学（特别是酶学）之间相互交融的学科。

生物有机化学的任务是运用有机合成与物理有机化学的方法，研究仿酶模型的合成及其催化功能。我们知道，酶是极其卓越的催化剂，它表现出近于完美的催化功能。了解酶催化的化学基础，并仿效其卓越的催化功能，这种企图既是推动有机化学发展的动力，也是引导有机化学研究的方向之一。在生物进化的长期过程中，酶发展成为一种具有以高效率及高选择性为特点的、处理代谢底物的非凡功能。揭示这种功能的奥秘，是使化学日臻完善的持续努力。它本质上是同有机反应历程及有机物的结构相连系的。正因为如此，所以近年来化学界的一种频繁现象是，过去许多从事单纯化学科学研究的人，纷纷转向而卓有成效地进行着分子生物学的研究工作。

上述发展趋势，正在引起国内化学界的关注，但系统地介绍生物有机化学的著作尚赴缺如。近年来，陈淑华同我系有机专业的其它同志，受到了这一有机化学前沿分枝的发展势头的影响，意识到它对今后有机化学发展的启迪与鼓舞的作用，以及它对今后化学科学与化学工业的具有划时代意义的冲击，特意在他们的教学与科学研究中，作出了适时的反映，为有机专业研究生先后

开出了生物有机化学及其理论的课程，引起了同仁和同学的兴趣及良好反映。现在陈淑华等同志把教学与科研中所收集的 有关生物有机化学的材料，结合教学实践的经验，汇集整理 写成了《生物有机化学》一书。我认为这一工作是非常有意义的，是适时而必要的。

《生物有机化学》一书，包罗了生物有机化学的基本材料及基础理论。它首先联系生化过程对氨基酸、蛋白质及核酸等，进行较深入的介绍，以作为理解仿酶模型及其功能，特别是高效率与高选择性的基础。接着，本书特别对酶和辅酶（基）作了较详细的介绍，随即进一步阐述了利用环糊精、杯芳烃、环蕃、胶束、甾体及高分子等来设计酶模型的原理，构成模型的方法及研究酶模型的一些现代手段。

我认为《生物有机化学》一书，建立了跨越有机化学与酶学之间的桥梁，论述了从有机化学的反应机制来理解酶催化作用的功能，分析了构成酶的高效率与高选择性的根源。作为介绍生物有机基础知识的尝试，本书是成功的。相信本书能引起有机化学同行的兴趣并提出批评与改进的意见。

赵 华 明

1989年10月于成都

目 录

第一章 绪论	(1)
1.1 什么是生物有机化学	(1)
1.2 酶的本质与作用	(2)
1.3 仿酶模型的设计	(3)
1.4 生物有机化学的现状与重要成就	(4)
第二章 氨基酸的生物有机化学	(13)
2.1 一般的性质	(13)
2.2 离解行为	(25)
2.3 烷基化反应	(37)
2.4 酰基化反应	(47)
2.5 蛋白质的生物合成	(51)
2.6 蛋白质的化学合成	(59)
2.7 α -氨基酸的不对称合成	(84)
第三章 磷酸酯的生物有机化学	(92)
3.1 磷酸酯大分子的生理作用	(92)
3.2 一般性质	(98)
3.3 水解途径	(110)
3.4 其它的核苷酸	(114)
3.5 多聚核苷酸的化学合成	(117)
3.6 生物聚合体的化学形成	(145)
第四章 酶化学	(151)
4.1 催化导论	(151)
4.2 酶学导论	(165)

4.3	α -胰凝乳蛋白酶	(192)
4.4	固相酶及酶技术	(197)
第五章 酶模型		(207)
5.1	主-客体络合化学	(209)
5.2	胶束	(231)
5.3	聚合物	(243)
5.4	环糊精	(251)
5.5	杯芳烃	(272)
5.6	以甾体为模板的酶设计	(291)
5.7	远程功能化反应	(299)
5.8	生物模拟多烯环化	(308)
第六章 金属离子		(317)
6.1	在蛋白质和生物分子中的金属离子	(318)
6.2	碳酸酐酶、羧肽酶和锌离子的作用	(320)
6.3	氨基酸酯、酰胺和肽的水解	(325)
6.4	铁和氧的输送	(330)
6.5	铜离子	(344)
6.6	钴和维生素 B ₁₂	(350)
6.7	镍、钼、铬、钒	(355)
第七章 辅酶化学		(359)
7.1	氧化还原作用	(360)
7.2	磷酸吡哆醛	(374)
7.3	硫胺素	(377)
7.4	生物素	(385)
7.5	辅酶 A	(395)

第一章 绪 论

1.1 什么是生物有机化学

随着科学的发展，多学科之间互相渗透，促进新的分支学科不断产生，已经成为当代科学发展的一个显著特征。

生物有机化学是70年代以来发展起来的新兴边缘学科，是有机化学同物理科学以及生物科学等互相渗透、互相融合的产物。本质上生物有机化学是应用化学合成和物理有机化学作为主要工具来研究生化过程的新学科。它的目的在于仿效生化过程以提高化学反应速度和选择性(或专一性)。采用的基本方法是从酶中拣选出起主导作用的因素来设计并模拟构成生命基础的分子模型或将酶模型化，以便进一步研究这些因素影响生化过程的机制。以期能在实验室实现酶促反应的专一性和速效性，从而使经典有机合成中难于实现的反应，可以在温和条件下(常温、水溶液中)高效率、专一性地进行，使现行的耗能反应发展为节能反应。因此，生物有机化学的建立与发展，不仅预示对化学反应方式和条件的根本改革的前景，而且对整个化学科学和化学工业也将产生深远的影响。

生物体内的化学反应之所以能在温和条件下高效率、高选择性地进行的，其关键因素在于生物酶的催化作用。

1.2 酶的本质与作用

酶是活细胞产生的、具有特异性与高度催化效能的蛋白质，通常称为生物催化剂。生物体内几乎没有一种生化反应不是在酶催化下实现的。新陈代谢就是酶催化的许多同化反应和异化反应的复杂体系。如果没有在活细胞中进行的许多催化反应，那么生命将是很难想象的。缺少了催化机器，构成遗传过程的核酸和细胞本身的复制将是不可思议的。总之，没有酶，就没有新陈代谢，也就没有生命。

所有生命过程都需要能量，能量来源于细胞内的化学反应。生物氧化还原反应中释放的能量是生命过程的推动力。生物氧化过程产生的能量，主要以腺苷三磷酸（ATP）的形式储存起来*。通过ATP再缓慢地提供给机体活动所需的能量。因此，ATP在各种细胞的能量储备与传递中起着十分重要的作用。这些转化都是以水为介质，发生于常温。而能量快速的、顺利的释放和传递起关键作用的物质仍然是生物催化剂——酶。由于酶具有高度的选择性和识别能力，精确的生化过程才得以有条不紊地实现。

换句话说，要实现精确的生化过程，催化剂必须具有高度的选择性与识别能力。亦即底物分子与特定的反应必须预先转变为另一高级结构，其信息内容（information content）应同预定的、特定的化学转变相匹配。从底物的识别和转化的热力学效率之要求来看，只有大分子才能携带和传递足够的分子信息（molecular information），以达到识别底物并高效率的、专一性的完成预期的化学转化。这些大分子就是蛋白质。

因此，生物酶一般都是蛋白质大分子。由于蛋白质具有高度精细而柔韧的结构，故能适应各种特定的变化，亦即具有识别和

*严格地说，能量通过ATP贮存于“磷酸原”（phosphagen）。

容纳不同底物的能力。有一些蛋白质（酶），需要添加物（非蛋白部分）来辅助给定的识别与转化，这种添加物叫做辅因子，它们一般是金属离子或非蛋白有机物质，而许多酶需要含金属的非蛋白体。若辅因子以共价键与蛋白体相连则称为辅基。在某些情况下，还需要把核酸融合于酶的结构中。遗传密码的传递，就是以核酸同蛋白质的协调作用为基础。

酶的催化作用固然同它的整个分子有关，但分子中的活性部位或活性中心，也叫做催化洞穴，可以看作是酶分子中直接与底物结合的、并与酶的催化作用直接有关的部位。它一般由酶蛋白的少数氨基酸残基的侧链基团所组成，这些氨基酸残基在一级结构上可能相距较远，但由于二、三级结构中肽链的折叠盘绕，使它们在空间结构上却十分接近。它们与附近的其他残基有序地排布，使得这个部位的空间结构恰好适合与底物分子直接紧密接触，并具有适宜的非极性环境，以利于基团之间的静电作用。这样一个具有特定结构的活性部位能与一定的底物结合，并催化其发生化学变化。因此作为科学的抽象，活性中心是含有直接同结合过程与催化过程有关的氨基酸侧链的憎水洞穴。这里憎水结合力可能同酶-底物相互作用的结合自由能有关。

1.3 仿酶模型的设计

生物有机化学的中心任务是离开蛋白质骨架来建造简化的仿酶模型，以实现酶促反应的专一性与速效性。酶是极其复杂的分子，而且对其反应机理的研究很不充分，可以说至今还没有一个酶的机制被真正弄清楚。合成模型只需在简单的水平上仿效酶中的关键因素。要从酶中把同高效率与高选择性相关的因素抽取出来，设计并模拟能表现生物功能的分子模型。从酶模型的合成及

其性能的研究，应能提供酶催化机制的合理模拟，并且能从结构与历程的关系来解释速率增加的原因。当然得自模型物的所有信息最终还得同生物酶体系进行比较，以期缩小模型物与实际自然体系之间的差距。

理想的模型应具备的条件是：

- (1) 为底物提供一良好的憎水洞穴。
- (2) 提供形成电价键、氢键的可能性。
- (3) 拣选的催化基团必须相对于结合点尽可能同底物的功能团相接近，以促使反应定向发生。
- (4) 模型的结构应是确定的，且具有一定的刚性。
- (5) 模型应具有足够的水溶性，并在接近生理条件下保持催化活性。

总之，有效的模型催化剂，是一适当的由原子与基团所组成的洞穴 (cavity) 或基质 (matrix)。其活性位置能容纳底物并保持准确定向，以导致反应的立体专一性与高效率。酶模型要发挥充分的作用，必须满足自然酶的基本准则。其中最重要的是提供一种对底物有选择结合作用并能导致选择催化的憎水洞穴。

1.4 生物有机化学的现状与重要成就

生物有机化学形成独立的学科仅有二三十年的历史，然而一经形成就是自然科学中十分活跃的研究领域，也是有机化学的前沿阵地之一。向生物体学习合成，模拟酶的功能之研究，产生了巨大的吸引力，各国学者竞相研究、设计和合成仿酶模型物。美国的 R. Breslow 等修饰天然母体环糊精作仿酶模型的研究成就引人注目，加拿大的 J. P. Guthrie 等首创以甾体为模板的仿酶设计，Y. Murakami 等采用环番 (cyclophane) 和胶束 (micelles) 作为基质的模型，具有明显的催化作用。有关卟啉载氧、光合作

用等的化学模拟研究十分活跃，已合成了多种金属卟啉模型，取得了可喜的成就。近年来开拓的杯芳烃(calixarene)用于模拟酶的研究，具有诱人的前景。

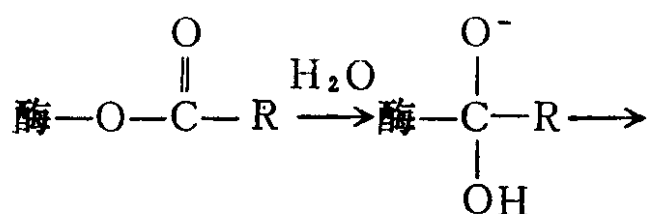
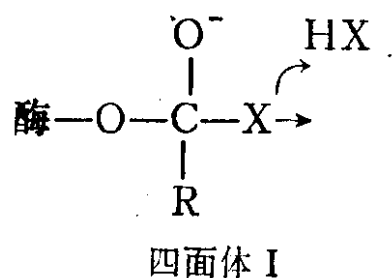
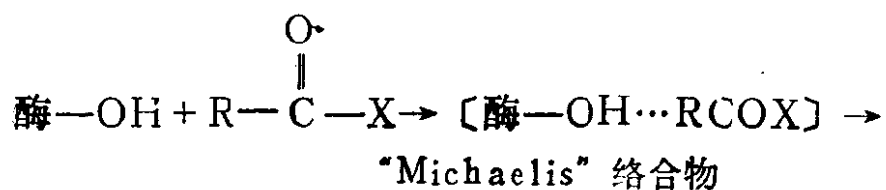
1967年，C.J. Pedersen合成冠醚并发现其特殊的络合性能，其后，D.J.Cram和J.M.Lehn卓有成效地发展了Pedersen的工作，他们在主-客体化学(Host-Guest Chemistry)及超分子化学(Supramolecular Chemistry)方面的工作，与生物有机化学密切相关。特别是Cram学派合成了多种手性冠醚并成功地用于光学异构体的拆分和酶模拟的研究。近年来，在水解酶模型方面作出了杰出的成就。

由于Pedersen、Cram和Lehn在实现人们长期寻求的合成与天然蛋白质功能一样的有机化合物这一目标方面，取得了开拓性的成就，他们找到了能够决定分子相互认识并象一把钥匙配一把锁那样相适应的因子，为化学研究中最活跃并不断扩展的领域之一，即所谓主-宾化学或超分子化学奠定了基础。因此，这三位科学家获得了1987年诺贝尔化学奖。他们的研究有促于生物有机化学的发展。正如瑞典皇家科学院所说：三位科学家所开拓，并致力发展的主-客体化学对配位化学、有机化学、分析化学、生物有机化学和生物无机化学领域的发展有极重要的意义。

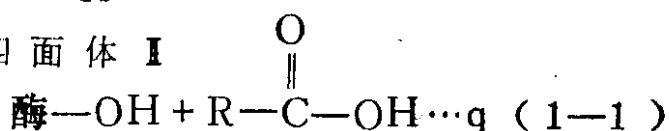
新近，生物有机化学取得了具有突破意义的、令人瞩目的进展。今举数列予以说明。

1. α -胰凝乳蛋白酶水解机制模型化

α -胰凝乳蛋白酶是一种水解酶，经研究证明它的活性中心含有丝氨酸-195，组氨酸-57和天冬氨酸-102。其催化过程如下所示：



四面体 II



$\text{X} = \text{OR}', \text{NHR}'$

$\text{R} =$ 苯丙氨酸, 色氨酸或酪氨酸残基。

关于四面体的形成, 一般认为是经过图1所示的“电荷-中继体系”的机制:

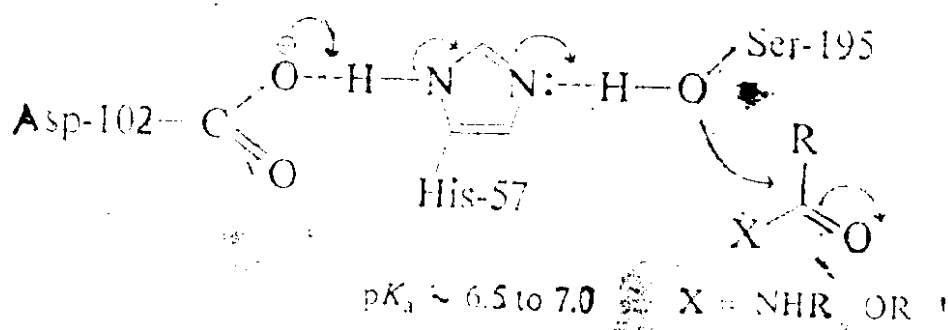


图1 电荷-中继体系

1984年，美国科学家，洛杉矶加州大学的D.J.Cram合成了仿 α -胰凝乳蛋白酶模型(1)。此模型具有含几个甲醚及环尿单元所构成的中央孔隙，能捕获质子化的丙氨酸对硝基苯酯等客体(见图2)其酰化速度达 10^{11} ，可与生物酶比拟。

但这个模型还只是模仿了水解反应前面的水分裂的过程，还未完成最后的水解脱羧几步，因此，只能说是部分模拟仿 α -胰凝乳蛋白的模型。

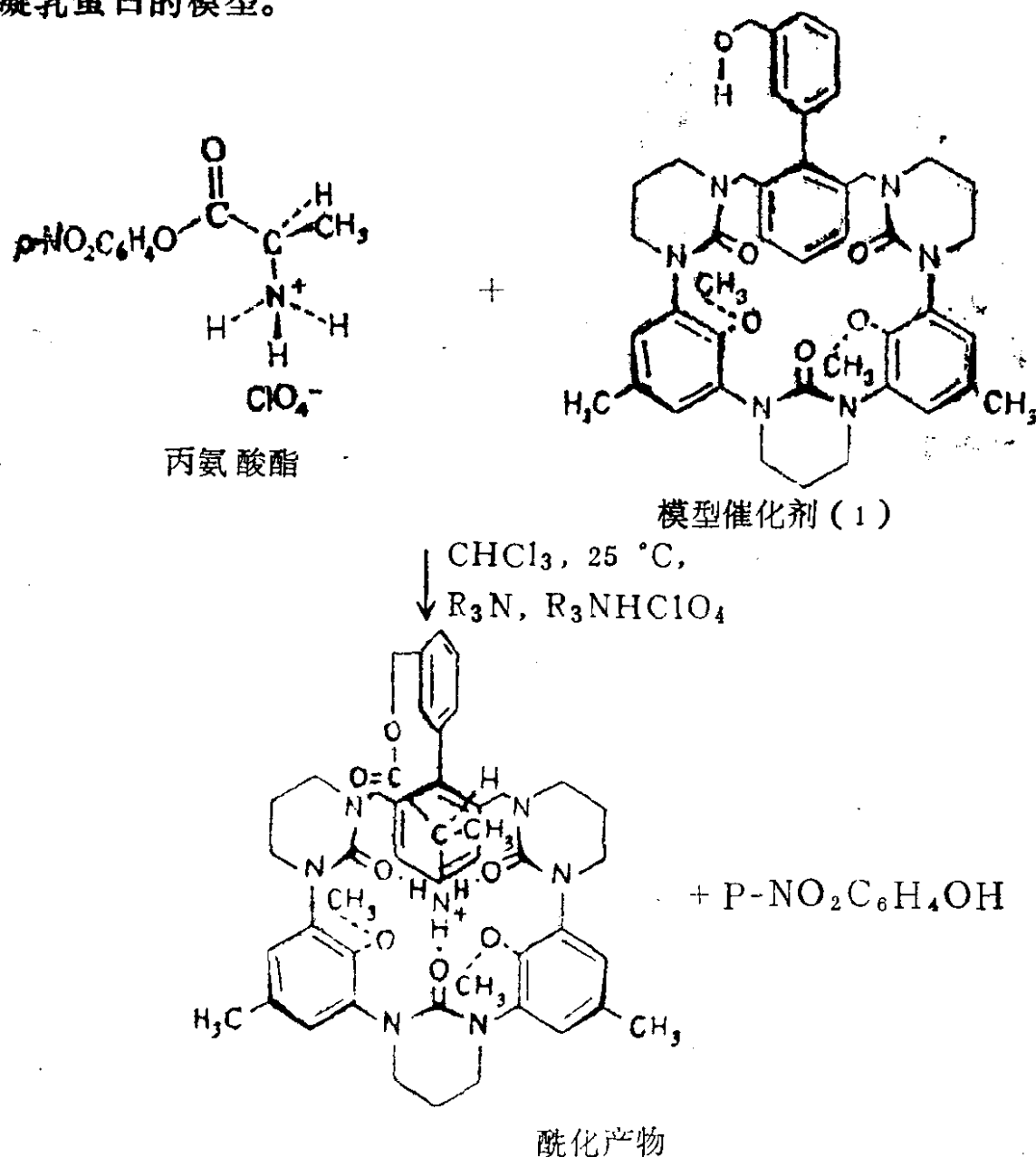


图2 模型催化剂的酰化反应

新近（1986年）报导，Cram等将咪唑基引入同一主体合成模型（2），此模型（图3）可高速度地分裂主体-丙氨酸对硝基苯酯。在中性pH下，速度约 10^{11} 。

2. 血红蛋白的可逆络氧模型化

在血液及肌肉中存在的血红球蛋白及肌红球蛋白都含有铁卟啉辅基。与卟啉络合的铁都处于亚铁状态。与氧结合时，无Fe

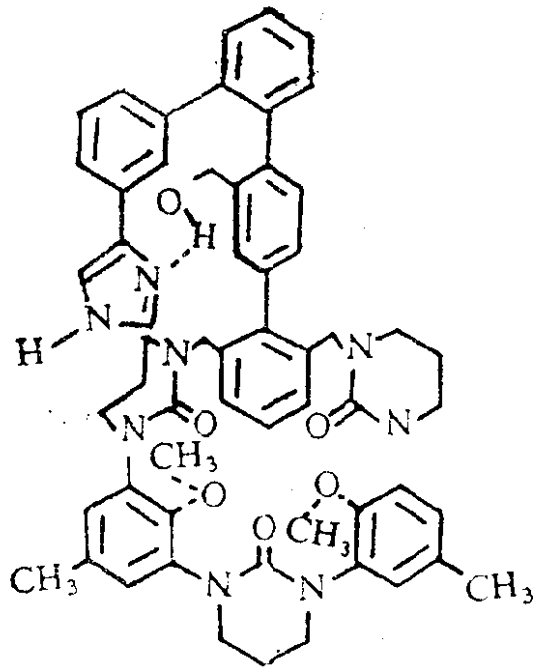


图3 联咪唑基的模型催化剂

(II) $\rightarrow$ Fe(III) 的氧化。为了探索血红素中Fe(II)同氧可逆络合的机制，并弄清血红蛋白及肌红蛋白调节氧亲和力的秘密，合成了各种类型的卟啉，如“带帽卟啉”，“尾式卟啉”，“塔式卟啉”及“围栅卟啉”等。但许多作为模拟呼吸的血红蛋白模型，只能在非生理条件下与氧络合。1984年H.Etsuo等合成了一种在半生理条件下与氧可逆络合的两亲血红素模型（图4）。此模型物

能溶于醇而不溶于水，但在表面活性剂存在下可溶于水。

1985年，日本的T.Eishum教授合成一种具有血液性质，而且形似血液的含铁卟啉化合物（围栅卟啉），其结构如图5所示。它是红色胶性液体。在生理条件下能可逆络合氧，而且它从似肺环境传输氧至肌肉环境比血红球蛋白更为有效，在肺与肌肉组织间的不同氧分压下，输氧的效率比血液略高。

3. 以大环多醚为仿酶模型实现多肽的合成

络合作用在生物催化过程中占有非常重要的地位。大环多齿

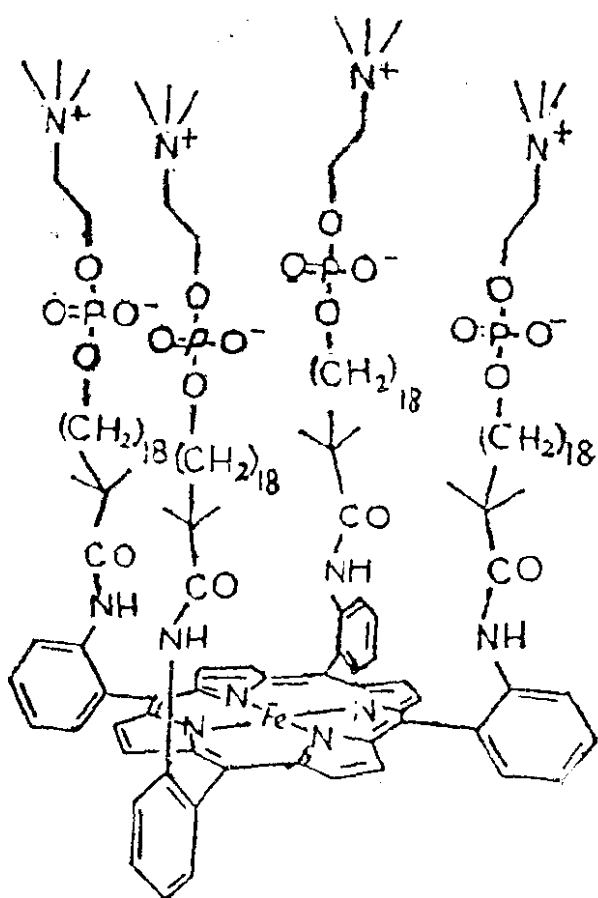


图4 两亲血红素模型

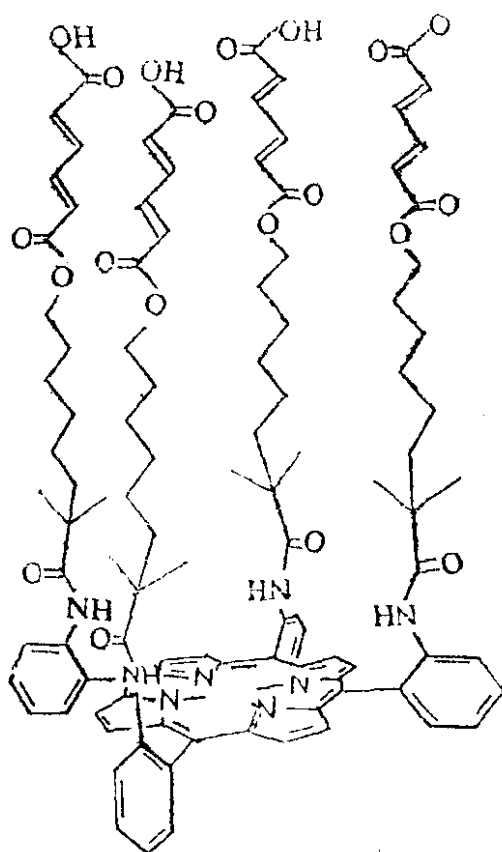


图5 Eishum合成的铁卟啉

配体如冠醚及其它含S, N大杂环类似物, 都具有选择性地同配体结合的能力, 这与酶的活性部位能识别底物相似。

1985 年, 日本学者 S. Susaki 等设计合成了一种新型主体——功能化王冠醚。此主体化合物带有巯基及硫代氨基酸酯基。利用这种模型, 可以在分子内实现“准双分子反应”以合成多肽, 如甘氨酸-丙氨酸-亮氨酸-丙氨酸酯。

4. 利用环糊精及其衍生物作仿酶模型

环糊精 (CD) 是 D-葡萄糖通过 1-, 4-氧桥键结合构成的环形缩合物。根据葡萄糖的数目, 有 α -, β -, γ -... 环糊精。 α -CD 为六缩合体, 又称为环六糖链淀粉。随聚合度的差异, 环形缩合体的孔穴大小不同, 能与各种不同的客体分子形成不溶的结