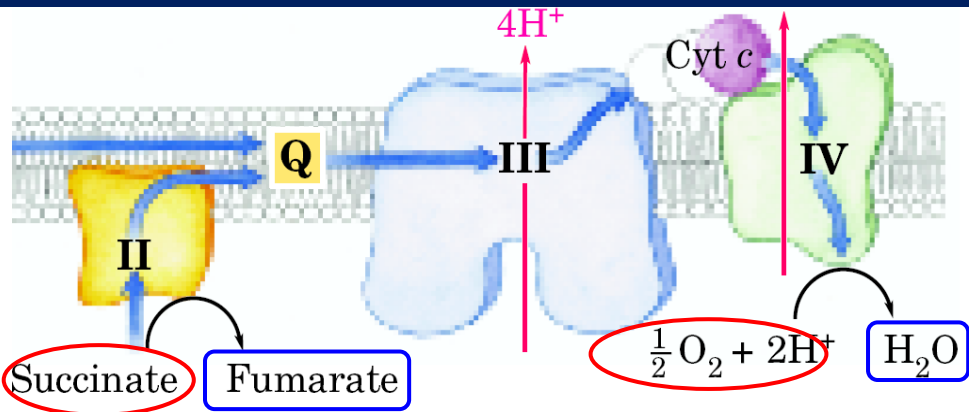


上节课内容回顾 (第六章 生物氧化和生物能)

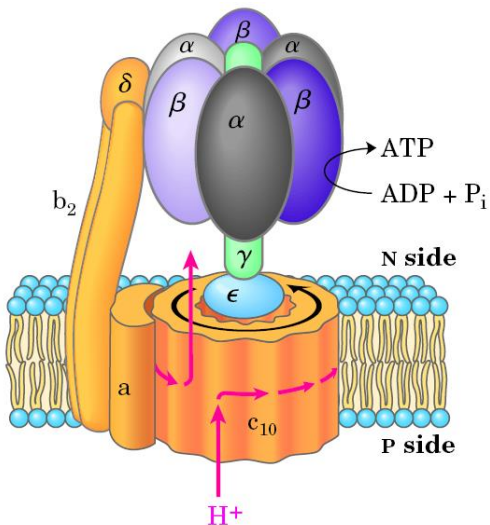
琥珀酸 \rightarrow O_2



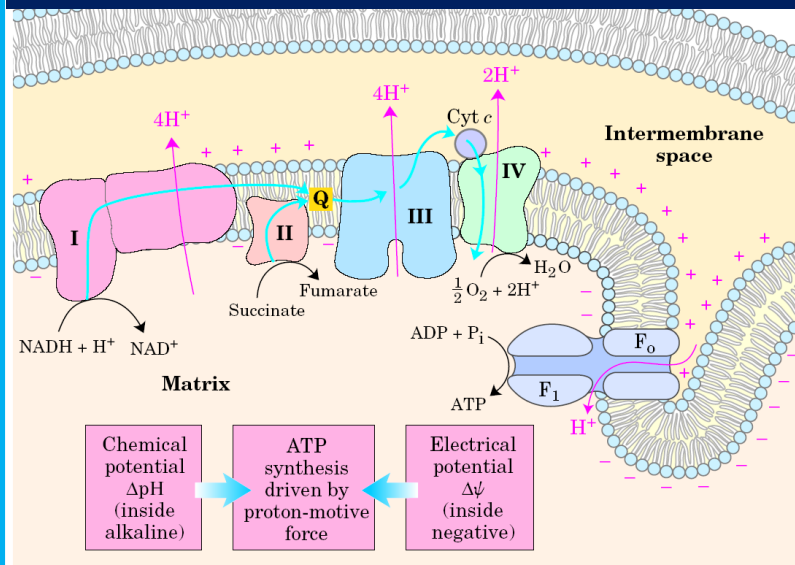
氧化磷酸化



ATP酶复合体结构与功能



化学渗透学说



氧化磷酸化的化学干预

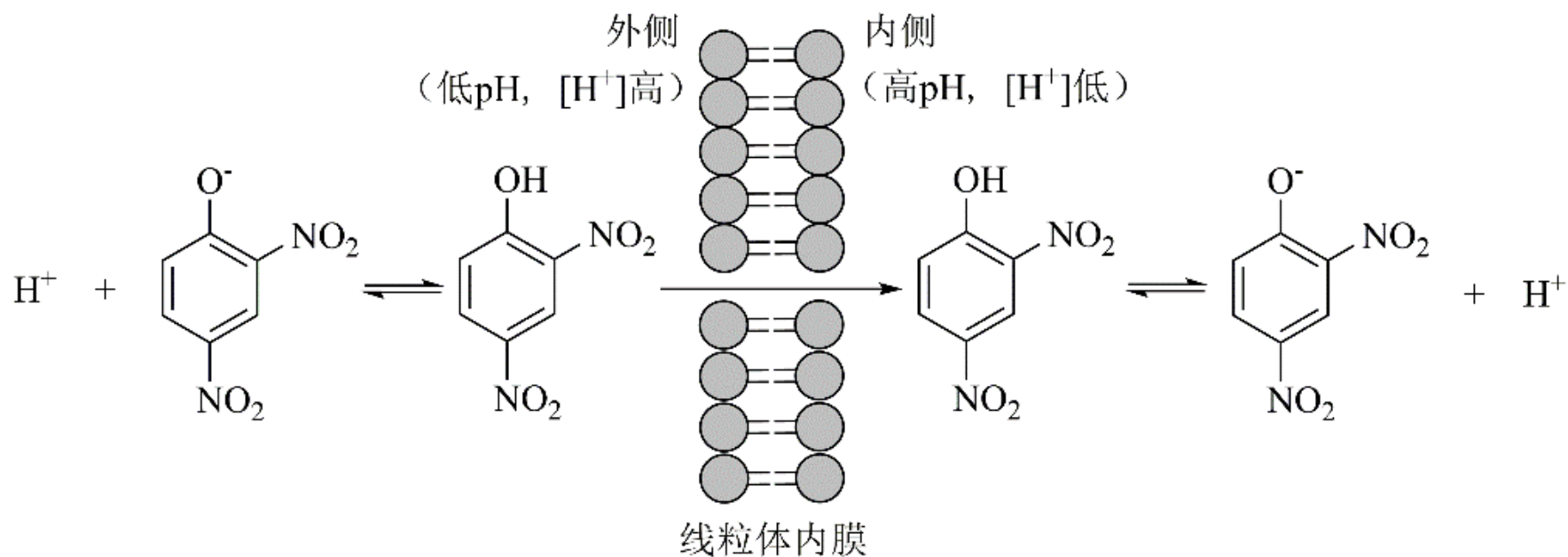
解偶联

酶抑制

离子载体

治病

致毒

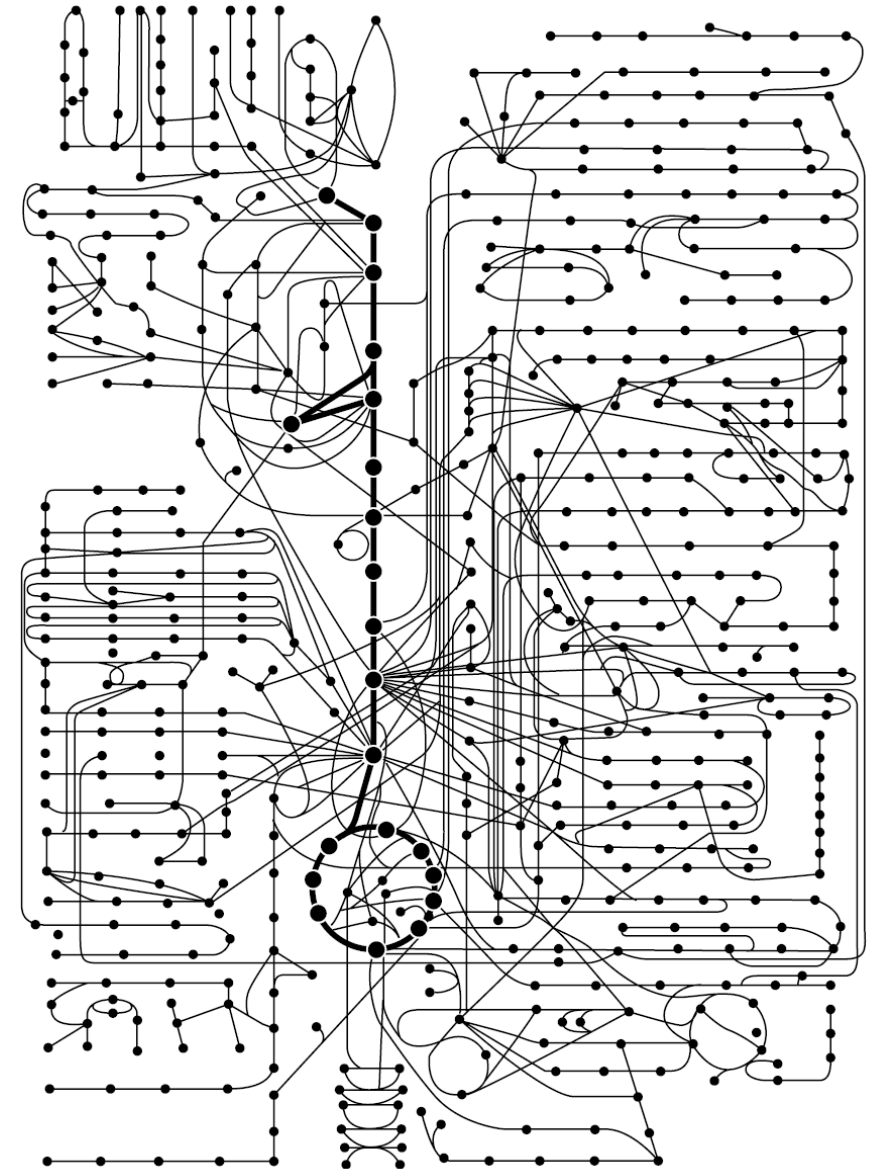
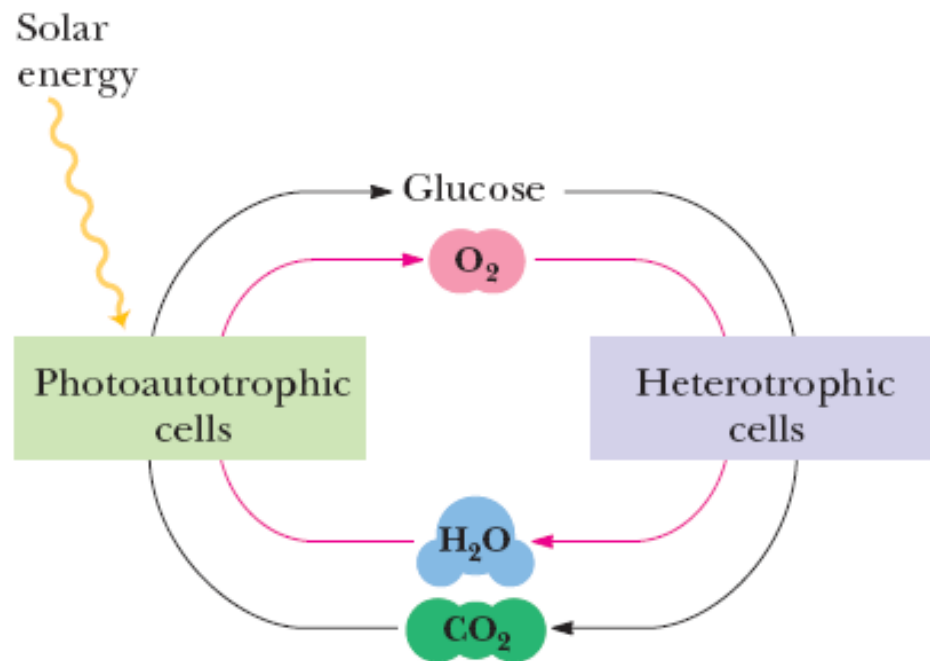


课后思考题2分钟PPT展示：冯宝健同学
解偶联剂2,4-二硝基苯酚能做减肥药吗？

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa0672>

第七章 代谢

Metabolisms



本章主要内容（10学时）

一. 代谢总论（重点）



二. 糖的分解代谢（重点）



三. 光合作用（重点）

四. 脂类代谢（重点）

翻转课堂：15周周三

五. 蛋白质降解和氨基酸代谢（重点）

六. 核酸降解和核苷酸代谢（自学）

一、代谢总论

■ 新陈代谢 (metabolism) :

--- 营养物质在生物体内所经历的一切化学变化的总称。

■ 酶是推动生物体内全部代谢活动的工具。

--- 每种化学反应都有特殊的酶参与作用。

--- 每种特殊的酶都有其调节机制。

--- 高度协调、高度整合在一起的化学反应网络。

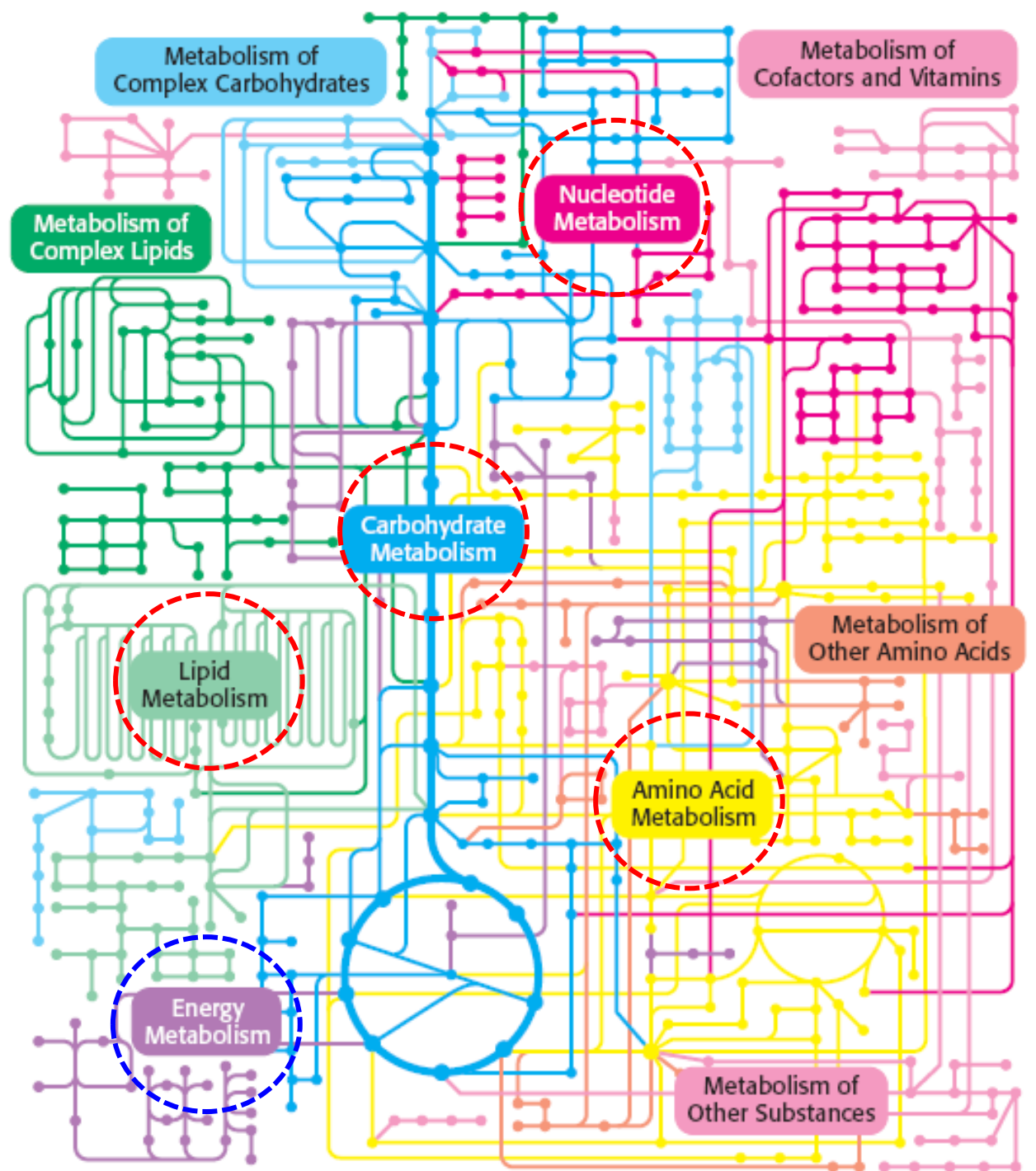
一、代谢总论

■ 新陈代谢的功能：

1. 从周围环境中获得营养物质。
2. 将外界引入的营养物质转变为自身需要的结构元件。
3. 将结构元件装配成自身的大分子。
4. 形成或分解生物体特殊功能所需的生物分子。
5. 提供生命活动所需的一切能量。

Metabolic Pathways

*[From the Kyoto Encyclopedia of
Genes and Genomes
(www.genome.ad.jp/kegg).*



一、代谢总论

■ 合成代谢和分解代谢

合成代谢 (anabolism) : 又称生物合 (biosynthesis) 。

小分子或结构元件



大分子

耗能

分解代谢 (catabolism) :

有机物



较小的、较简单的物质

释能

一、代谢总论

■ 生物体内代谢反应的共同特点

1. 都是酶促反应。

2. 都是分步进行的，由许多中间反应和中间产物组成。

这一连串的中间反应过程称为中间代谢
(intermediary metabolism) 。

More about intermediary metabolism

■ 中间产物 (intermediary products)

又称代谢中间体 (metabolic intermediates), 也称作代谢物 (metabolites) (不同于反应机理中的中间体) ?

■ 代谢途径 (Metabolic pathway)

A sequence of reactions that has a specific functional purpose.

For example:

glycolysis (糖酵解) --- the degradation of glucose to pyruvate.

More about intermediary metabolism

■ Multienzyme complexes (多酶复合物)

- Metabolon (代谢区室)
- functional units of metabolism
- are groups of noncovalently associated enzymes that catalyze two or more sequential steps in a metabolic pathway.

Functions:

- assures the efficient transfer of intermediates between enzymes, enhancing the rxn rate.
- reduces the opportunity for intermediates to react with other molecules, minimizing side reactions.
- The reactions can be coordinately controlled.

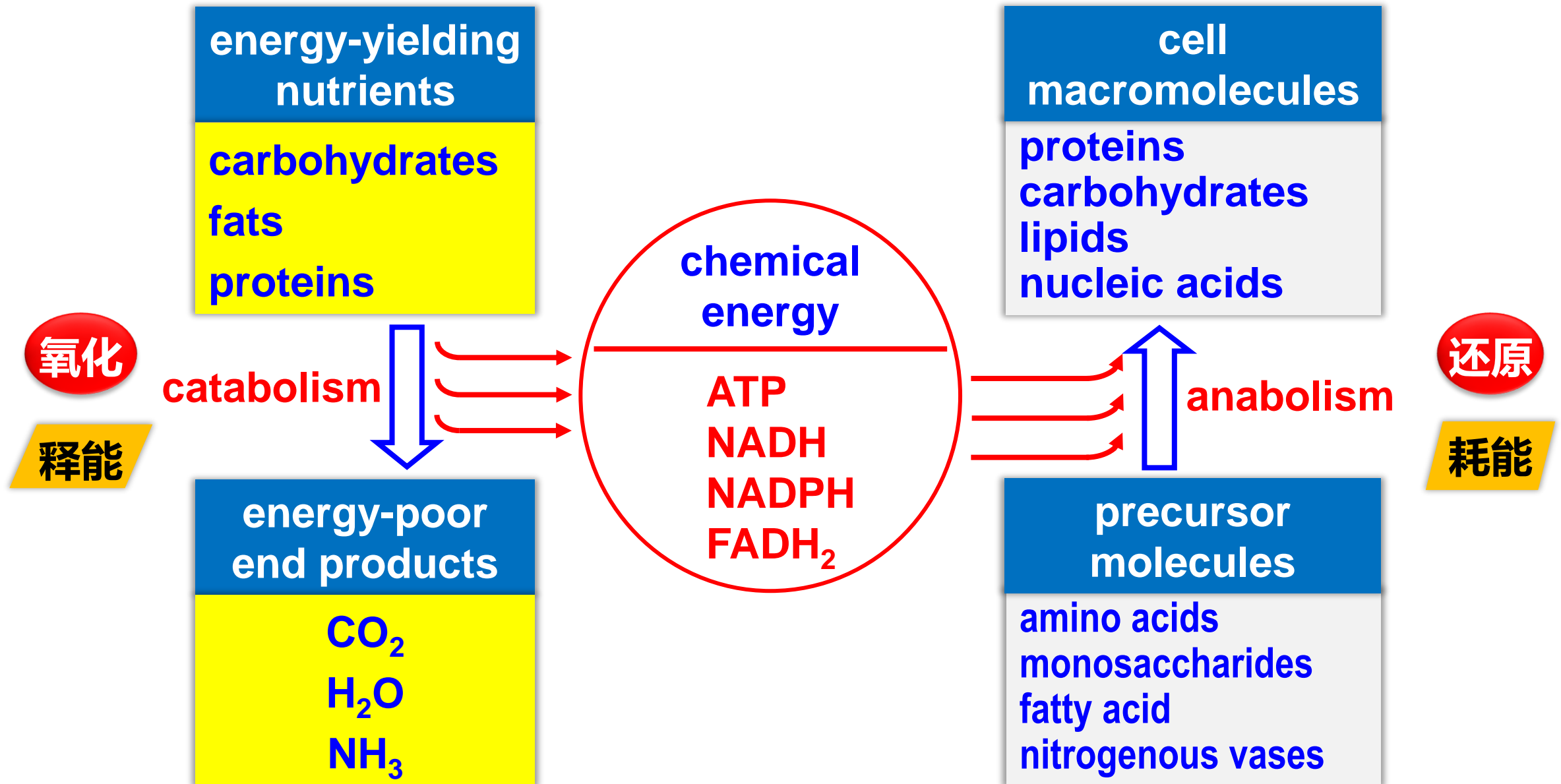
■ 生物体内代谢反应的共同特点（续）

3. 在物质代谢过程中，总伴随着能量代谢。通过能量代谢将合成和分解代谢联系起来。

Anabolism and catabolism are linked together by their contrasting but coordinated energy requirements:

Catabolic processes release the potential energy from food and collect it in the reactive intermediate, ATP; anabolic processes use the free energy stored in ATP to perform work. The two processes are coupled by ATP energy cycle.

Energy relationships between catabolic and anabolic pathways



■ 生物体内代谢反应的共同特点（续）

4. 同一物质，其分解代谢和合成代谢途径一般不同；

5. 同一物质，其分解代谢和合成代谢场所可以不同；

如：ATP合成场所：线粒体

ATP分解场所：细胞浆



6. 分解代谢和合成代谢可共同利用一些代谢环节。

如：三羧酸循环中的草酰乙酸。

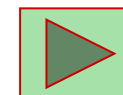


表. 真核生物细胞器的代谢功能

细胞器	代谢功能
线粒体	柠檬酸循环，氧化磷酸化，脂肪酸氧化，氨基酸降解
细胞浆	糖酵解，磷酸戊糖途径，脂肪酸合成，糖异生的大多数反应
溶酶体	细胞组分和消化物质的酶促降解
细胞核	DNA的复制和转录，RNA的加工
高尔基体	膜蛋白和分泌蛋白的翻译后加工，原生质形成
粗面内质网	膜结合蛋白和分泌蛋白的合成
滑面内质网	脂和甾醇的合成
过氧化物酶体	氨基酸氧化酶和过氧化物酶催化的氧化反应



■ 生物体内代谢反应的共同特点（续）

7. 糖、脂和蛋白质分解代谢途径的共同之处：



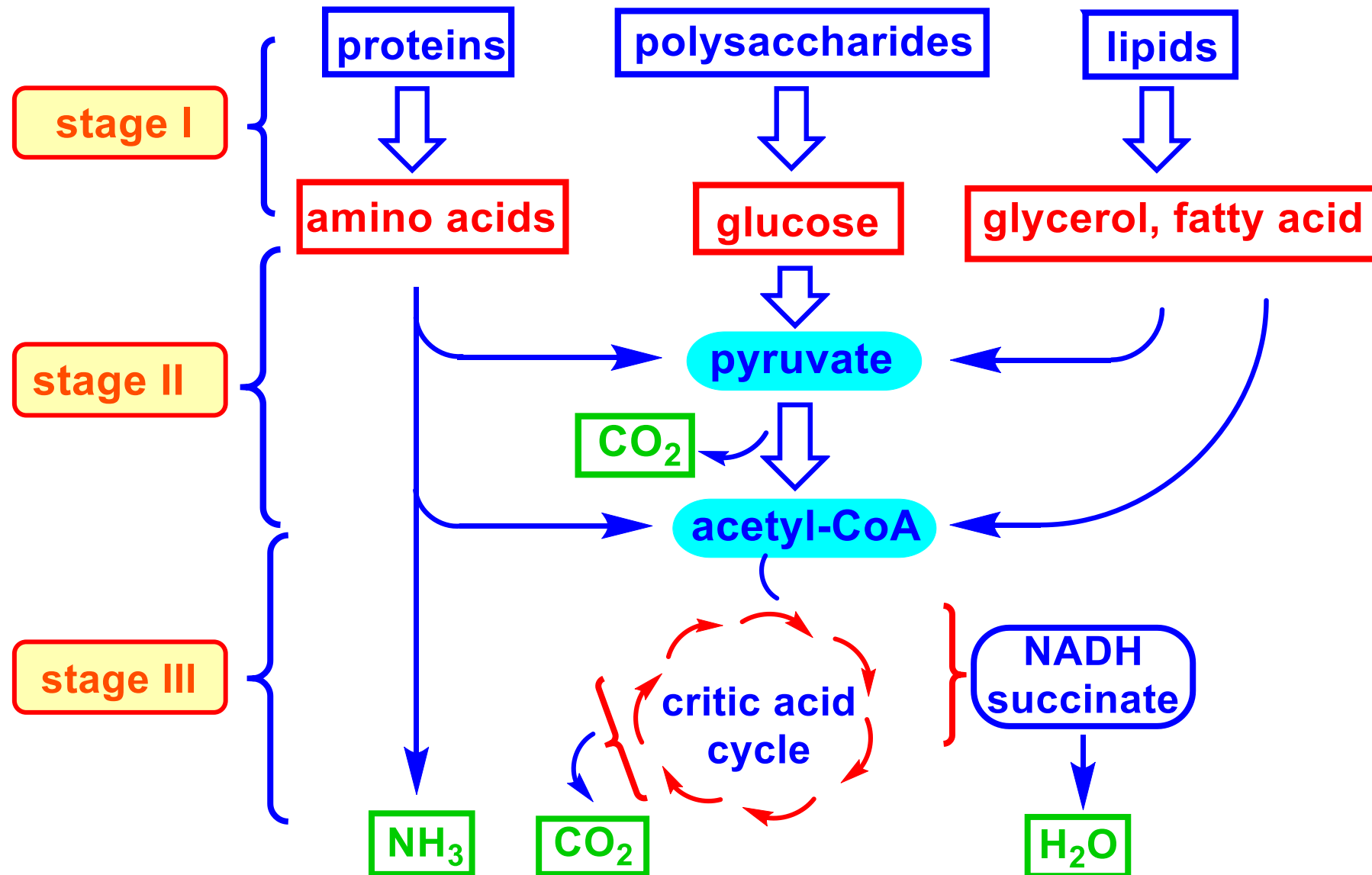
大体都可分为三个阶段：

(1) large biomolecules → building-block molecules

(2) building-block molecules → common degradation products

(3) common degradation products → simple, small end products of catabolism

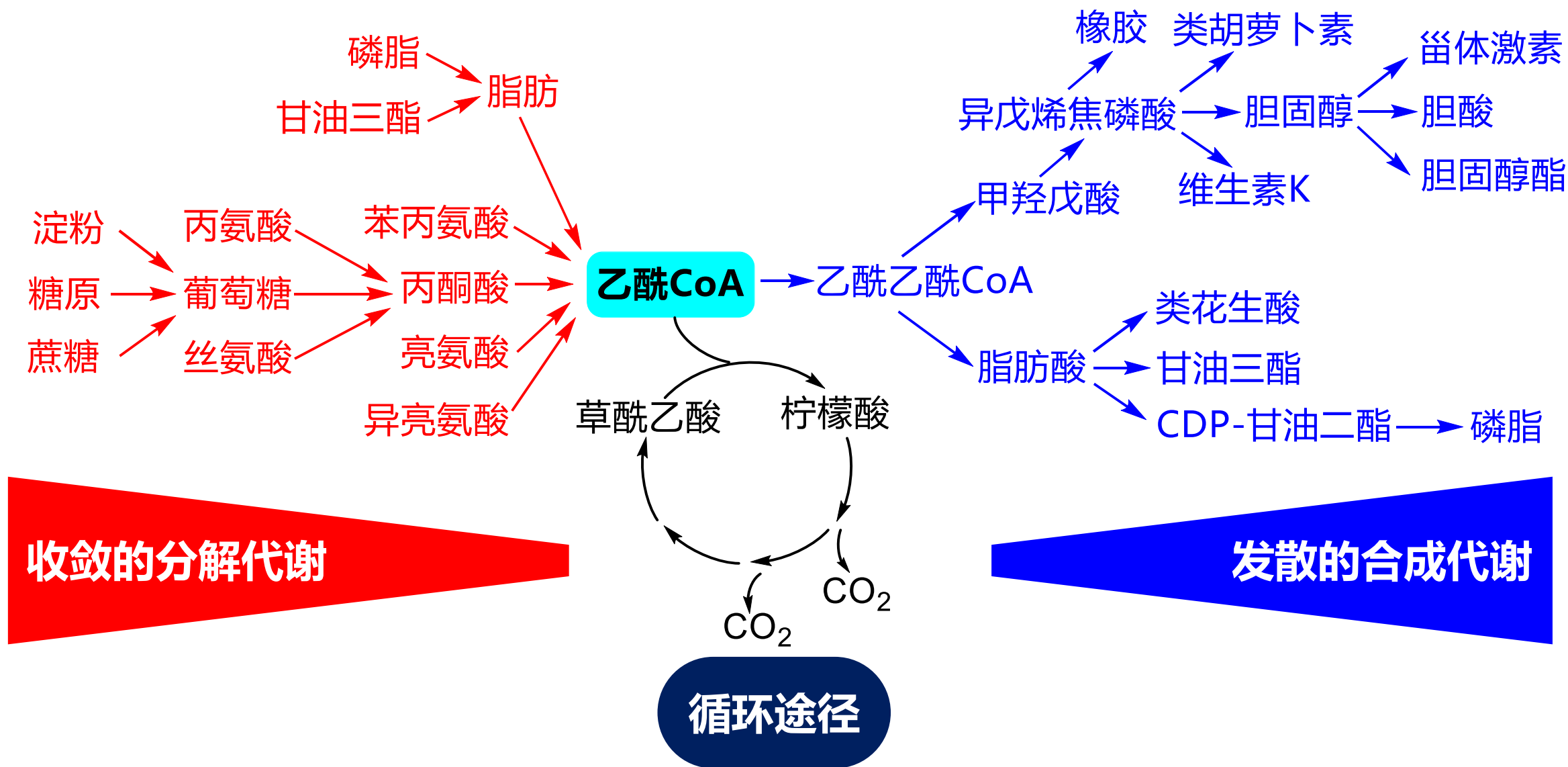
Three stages of catabolism



■ 生物体内代谢反应的共同特点 (续)

8. Some metabolic pathways are linear, and some are branched, yielding multiple useful end products from a single precursor or converting several starting materials into a single product. In general, catabolic (分解) pathways are convergent (收敛) and anabolic (合成) pathways divergent (发散). Some pathways are cyclic: *one starting component of the pathway is regenerated in a series of reactions that converts another starting component into a product.*

Three types of nonlinear metabolic pathways



一、代谢总论

■ 代谢途径的控制

1. 代谢途径中的大多数酶催化**接近平衡的反应**，反应易**可逆**进行；
2. 代谢途径中的有些酶催化**远未达到平衡的反应**，反应是**不可逆**的；
➡ **代谢途径是不可逆的。**
3. 每一个代谢途径**早期都有一个限速反应**。
➡ **改变限速反应速率来控制代谢途径的流量。**

■ 代谢流量的控制

4. 限速反应速率的调节有以下几种机制：

1) 别构调节 ✓

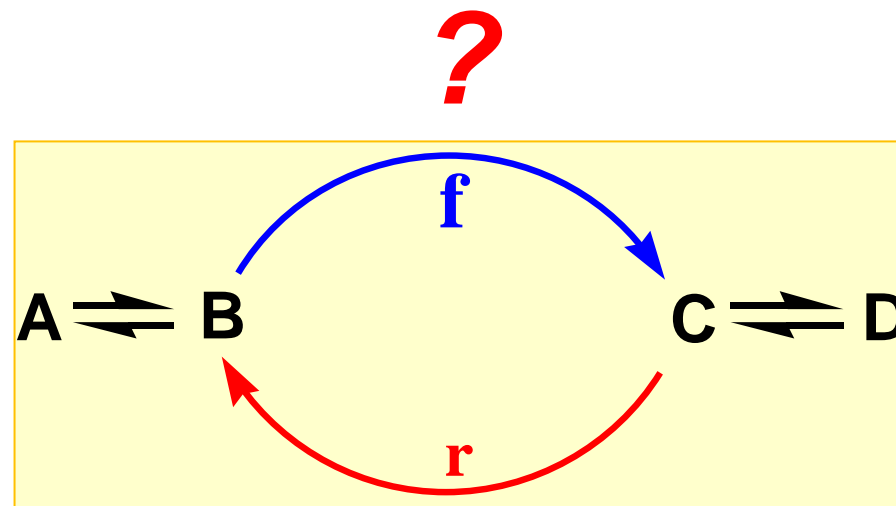
2) 共价修饰调节 ✓

3) 底物循环

短期控制机制

a. v_f 和 v_r 可以被独立改变

b. 代谢流量对别构效应剂会更敏感



4) 酶浓度调节(基因控制)—长期控制机制

5. 限速步骤下游的一系列接近平衡的反应都有相同的流量。

一、代谢总论

■ 研究代谢的方法

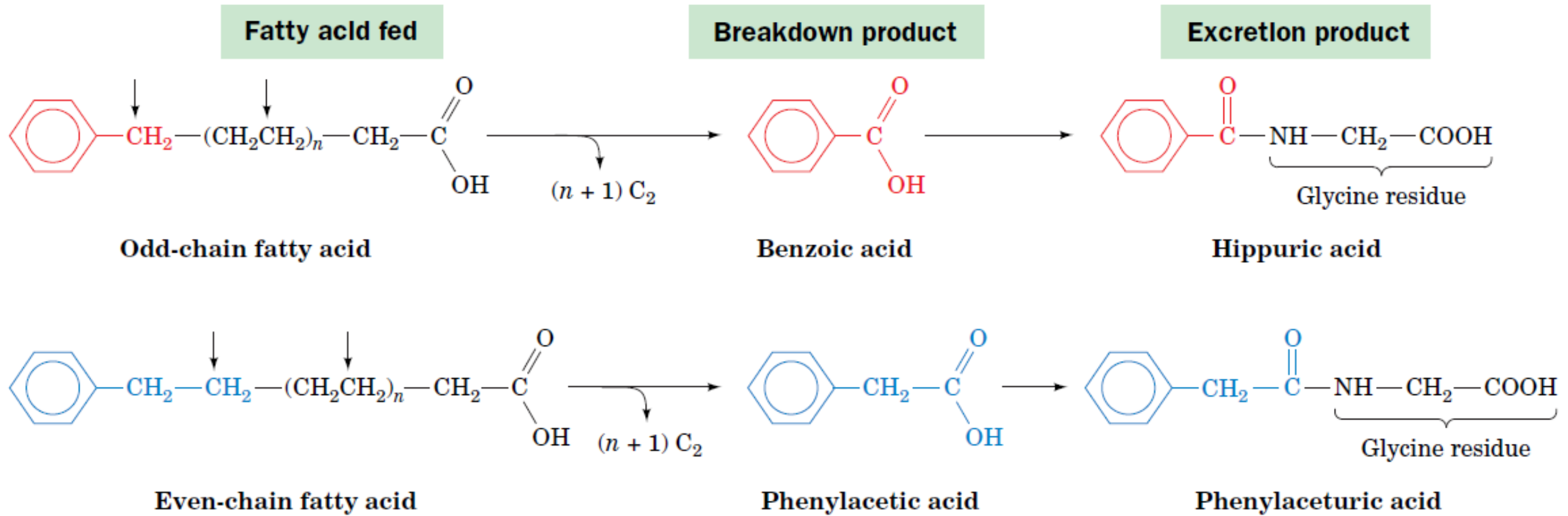
1. 追踪代谢物的去向

--- 化学标记 → 如：1904年，F. Knoop，苯标记脂肪酸的氧化，推断出二碳单位降解方式。 （不足之处？）

--- 同位素标记 → 如：血红蛋白的N来自Gly；甾醇所有C来自乙酰CoA的乙酰基。 （有效）

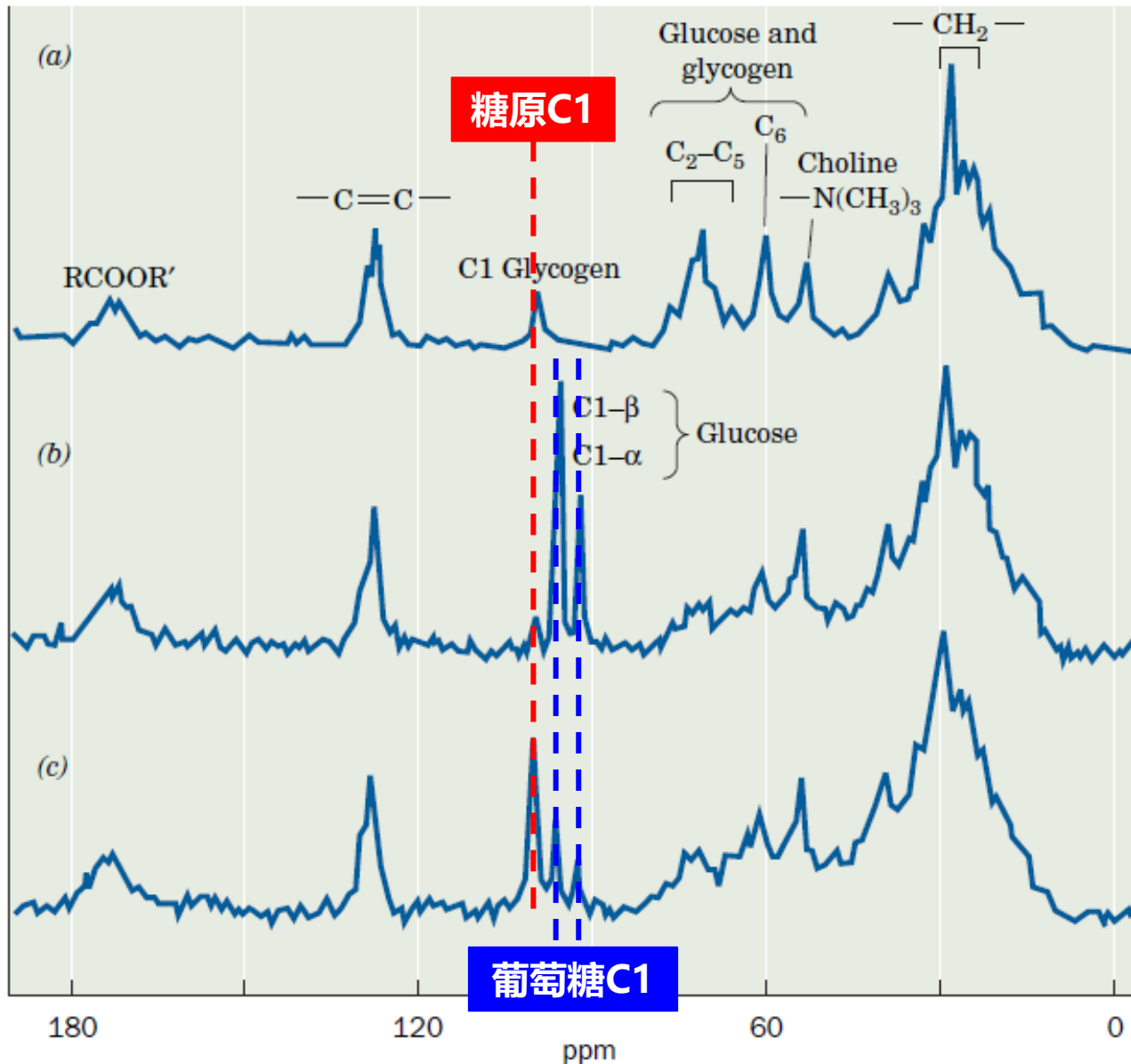
--- NMR技术 → 如：磷酸化与去磷酸化。 （有效）

Franz Knoop's classic experiment indicating that fatty acids are metabolically oxidized at their β -carbon atom



同位素示踪法

通过体内定位 ^{13}C 核磁共振观察 $[1-^{13}\text{C}]$ 葡萄糖转化为糖原

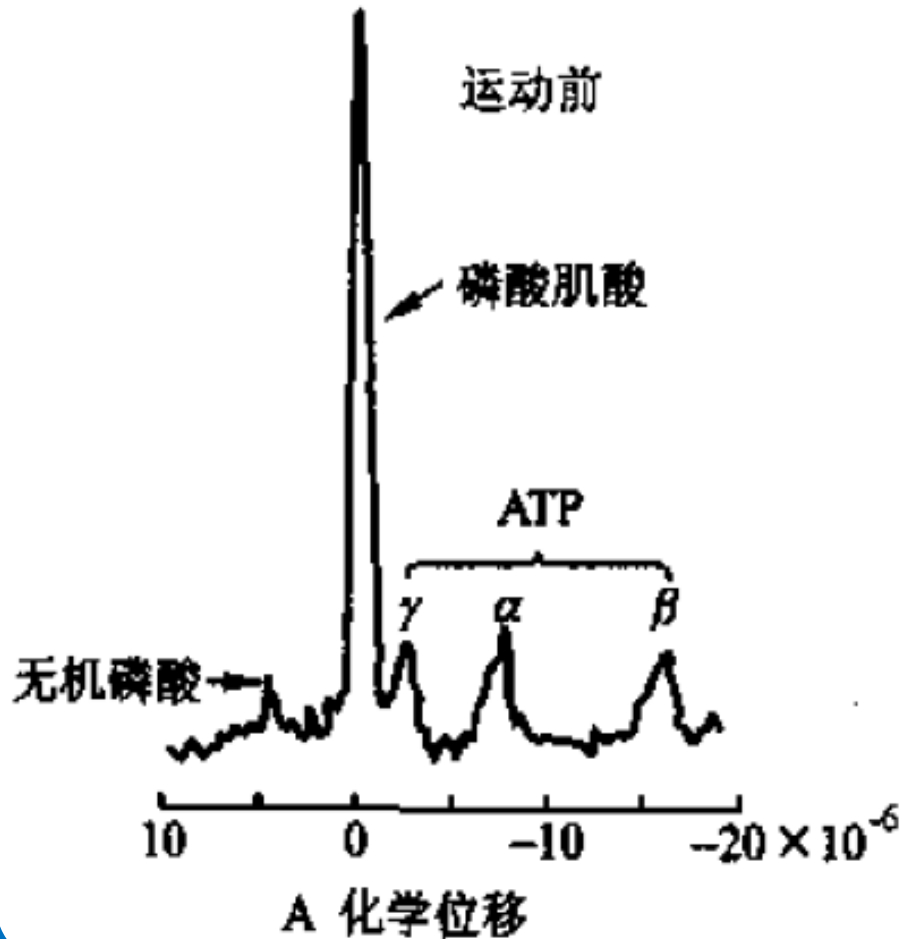


- (a) 活大鼠肝脏的自然丰度 ^{13}C NMR谱（注意糖原C1对应的共振信号）。
- (b) 静脉注射100mg $[1-^{13}\text{C}]$ 葡萄糖(90%富集)后5分钟，同一只大鼠肝脏的 ^{13}C NMR谱（葡萄糖 α 和 β 异头体的C1信号峰彼此之间以及与糖原C1原子信号峰都有明显区别）。
- (c) $[1-^{13}\text{C}]$ 葡萄糖注射后30分钟，同一大鼠肝脏的 ^{13}C NMR谱（ α -和 β -葡萄糖异头体的C1信号明显降低，而糖原的C1信号明显增加，表明葡萄糖向糖原的转化）。

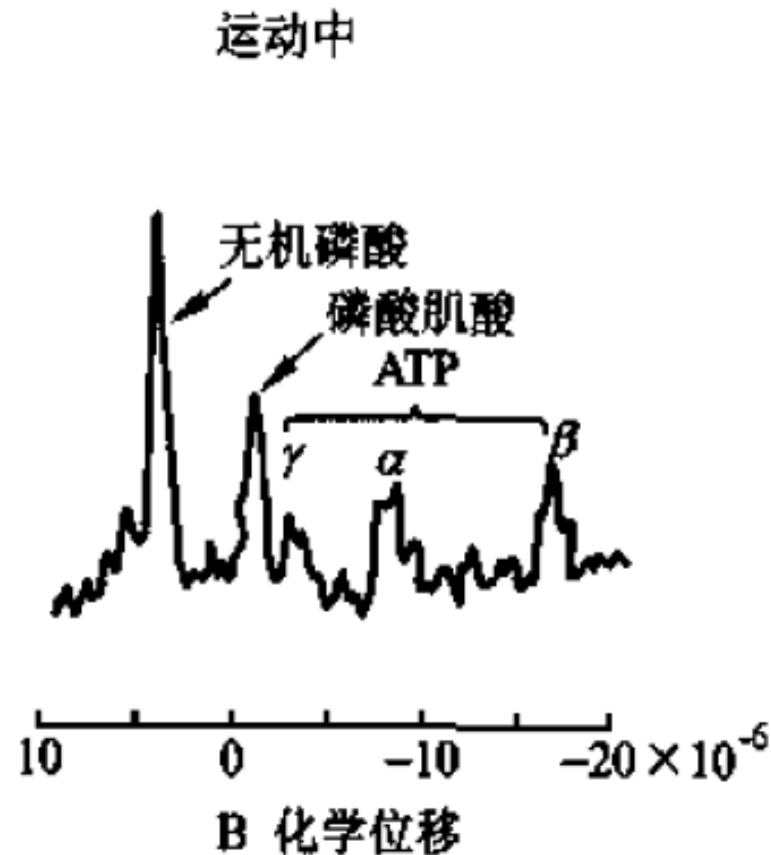
After Reo, N.V., Siegfried, B.A., and Acherman, J.J.H., *J. Biol. Chem.* **259**, 13665 (1984).

核磁共振波谱法

运动前



运动19分钟后



?

^{31}P NMR研究人体前臂肌肉运动

人体前臂肌肉在运动前后磷酸肌酸。无机磷酸和ATP三个磷酸基团的 ^{31}P NMR波谱。

一、代谢总论

■ 研究代谢的方法

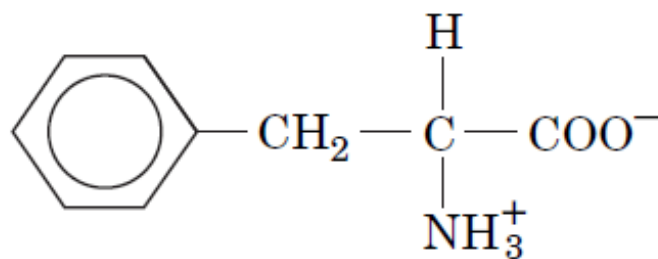
2. 扰乱代谢体系

--- 代谢抑制剂 → 如：葡萄糖经发酵转变为乙醇；柠檬酸循环等。

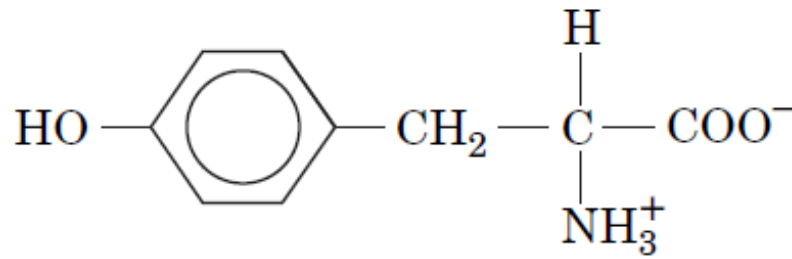
--- 遗传缺损 → 如：尿黑酸症（为Tyr代谢产物，缺失降解尿黑酸的酶所致）。

--- 遗传工程技术

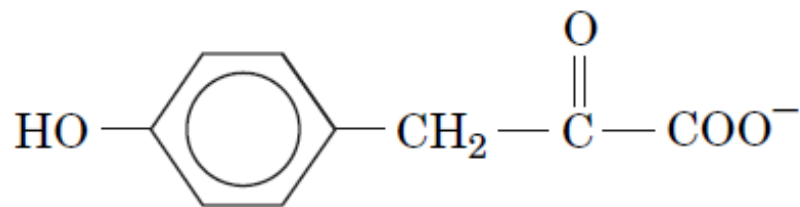
遗传缺损法



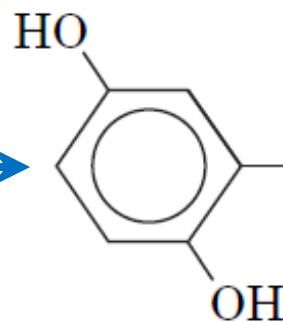
苯丙氨酸



酪氨酸



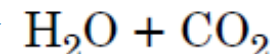
对羟基苯丙酮酸



尿黑酸



尿黑酸症患者缺乏
降解尿黑酸的酶



一、代谢总论

■ 研究代谢的方法

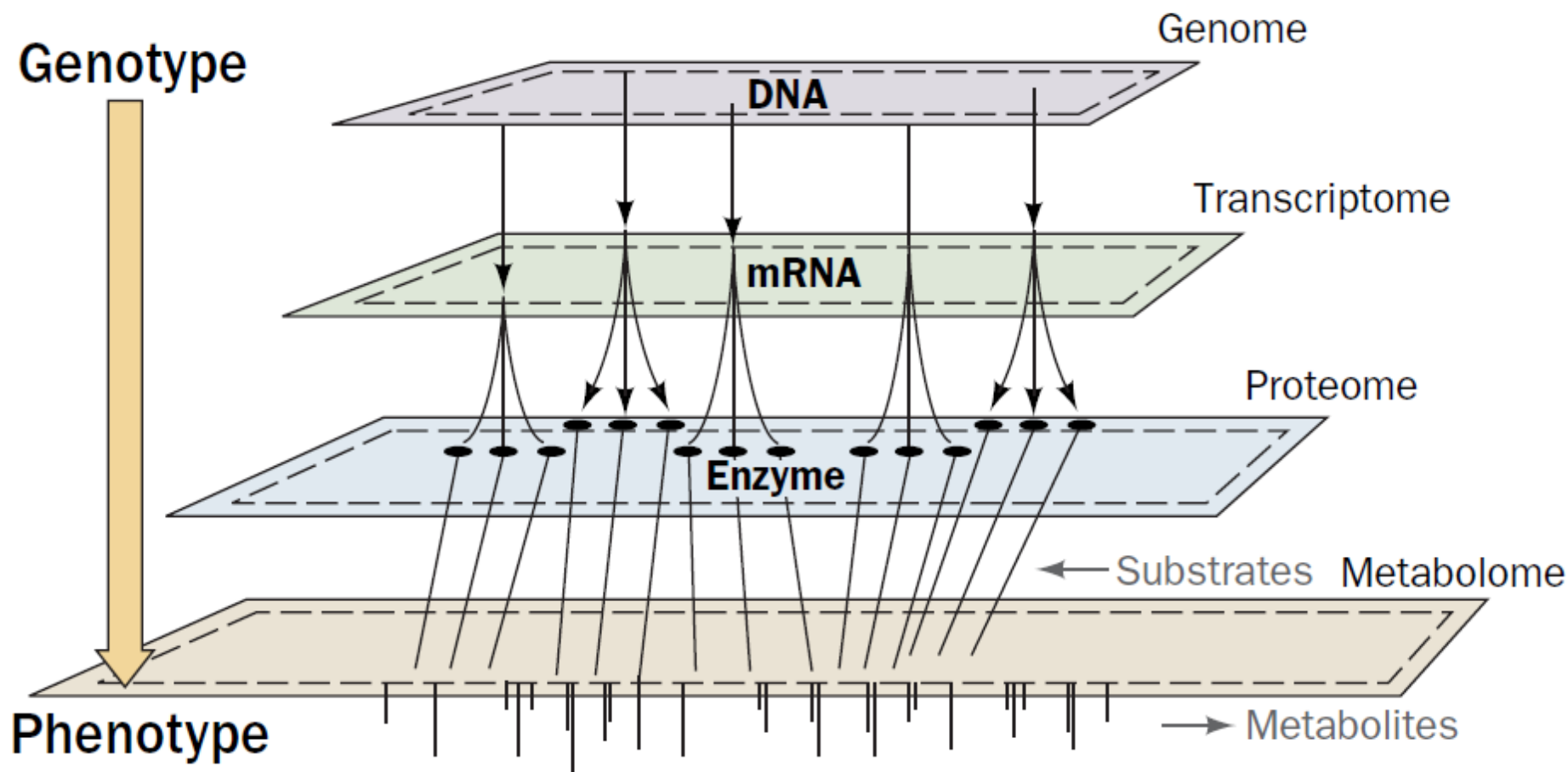
3. 系统生物学研究代谢

系统生物学 (systems biology)

研究一个生物系统中所有不同性质的组成成分（基因、mRNA、蛋白质、生物小分子等）的构成、以及在特定条件下这些组分间的相互关系的学科。

□ 主要分**基因组、转录组、蛋白质组、代谢组**

从基因型到表型



代谢组学 (metabolomics)：对某种条件下细胞内所有代谢物进行定量描述。
分为：糖类组学、脂类组学等。

代谢中常见的有机反应

Two mechanisms for cleavage of a C—C or C—H bond.

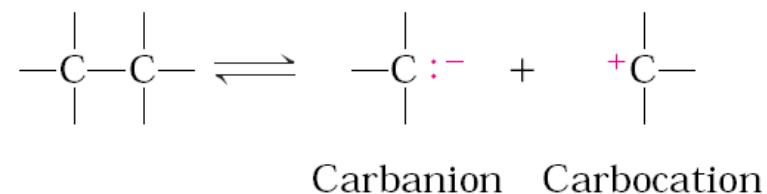
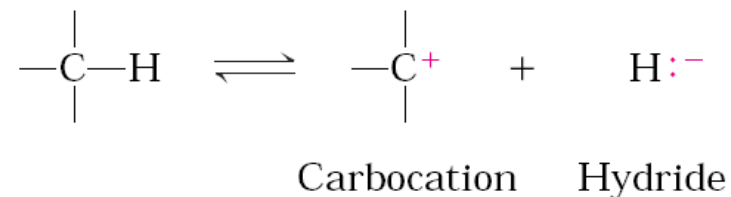
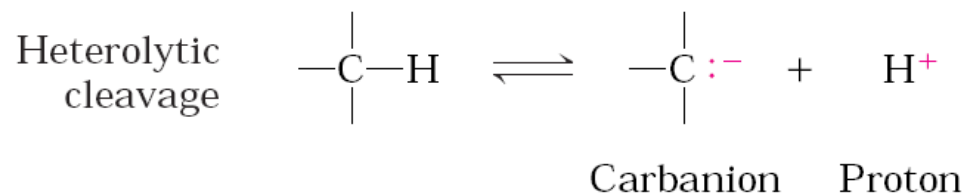
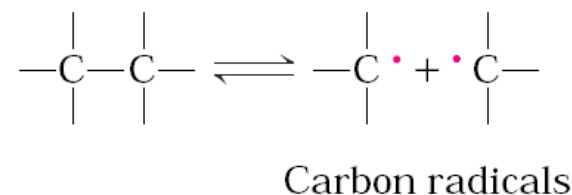
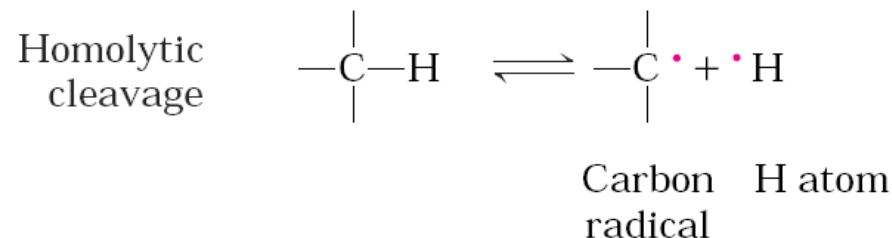
1. 氧化还原

2. 碳-碳键形成与断裂

3. 重排、异构化、消除

4. 基团转移反应

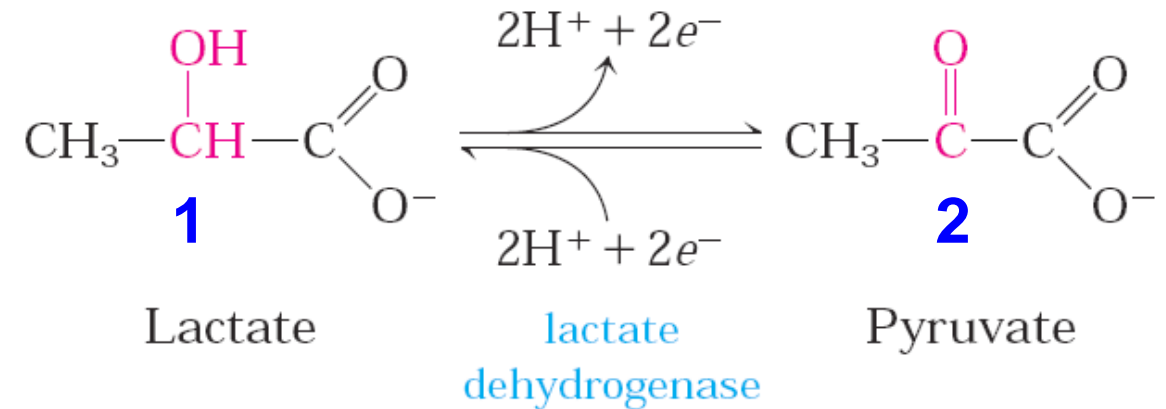
5. 游离基反应



1. Oxidation-reduction reactions

The oxidation states of carbon in biomolecules (判断法一)

$\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	0	Alkane
$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{OH}$	1	Alcohol
$\text{—CH}_2\text{—C}\begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{H(R)} \end{array}$	2	Aldehyde (ketone)
$\text{—CH}_2\text{—C}\begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OH} \end{array}$	3	Carboxylic acid
O=C=O	4	Carbon dioxide



The oxidation states of carbon (判断法二)

原子的氧化数=
价电子数-(孤对电子
+分配电子数)



$$4 - (0 + 0) = +4$$



$$4 - (0 + 2) = +2$$

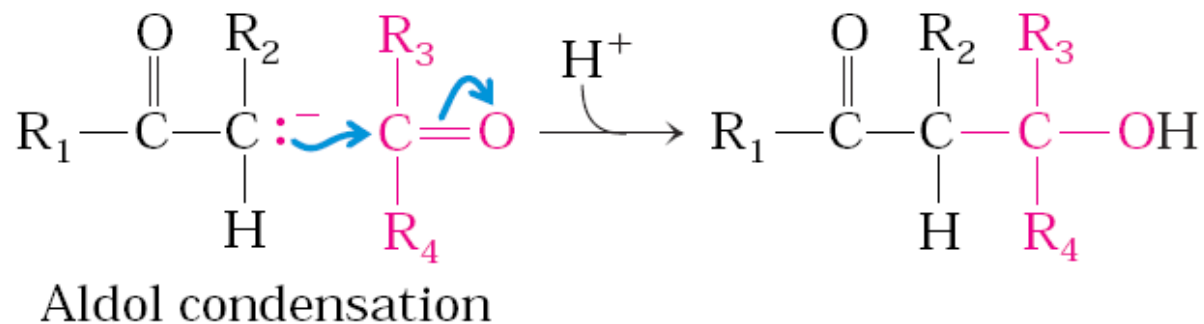


$$4 - (0 + 5) = -1$$

化合物	结构式	氧化数	化合物	结构式	氧化数
二氧化碳	$\text{O}=\text{C}=\text{O}$	+4	甲醛	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{H}$	0
乙酸	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OH}$	+3	乙炔	$\text{HC}\equiv\text{CH}$	-1
一氧化碳	$:\text{C}\equiv\text{O}:$	+2	乙醇	$\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}}-\text{OH}$	-1
甲酸	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OH}$	+2	乙烯	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	-2
丙酮	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	+2	乙烷	$\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}}-\text{H}$	-3
乙醛	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{H}$	+1	甲烷	$\text{H}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}}-\text{H}$	-4

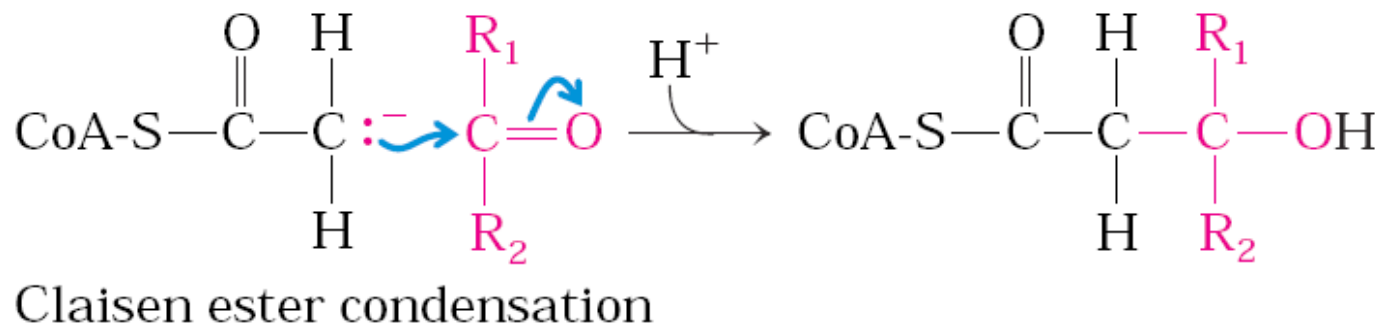
2. Reactions that make or break C-C bonds

(1) 羟醛缩合反应

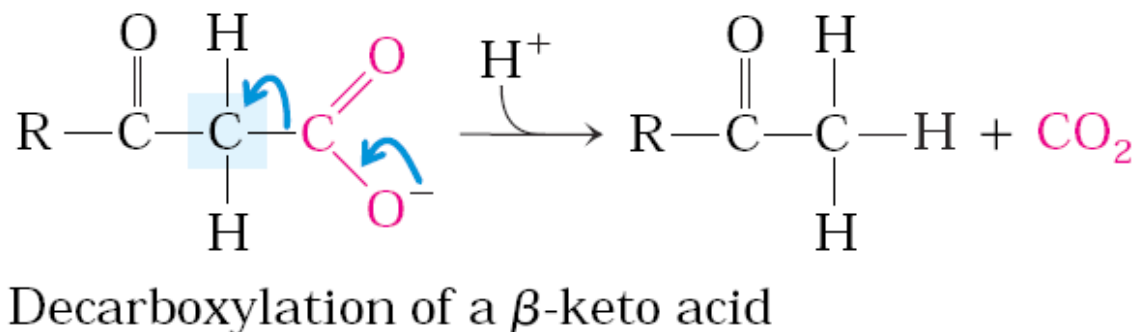


C-C键
形成

(2) 酯缩合反应



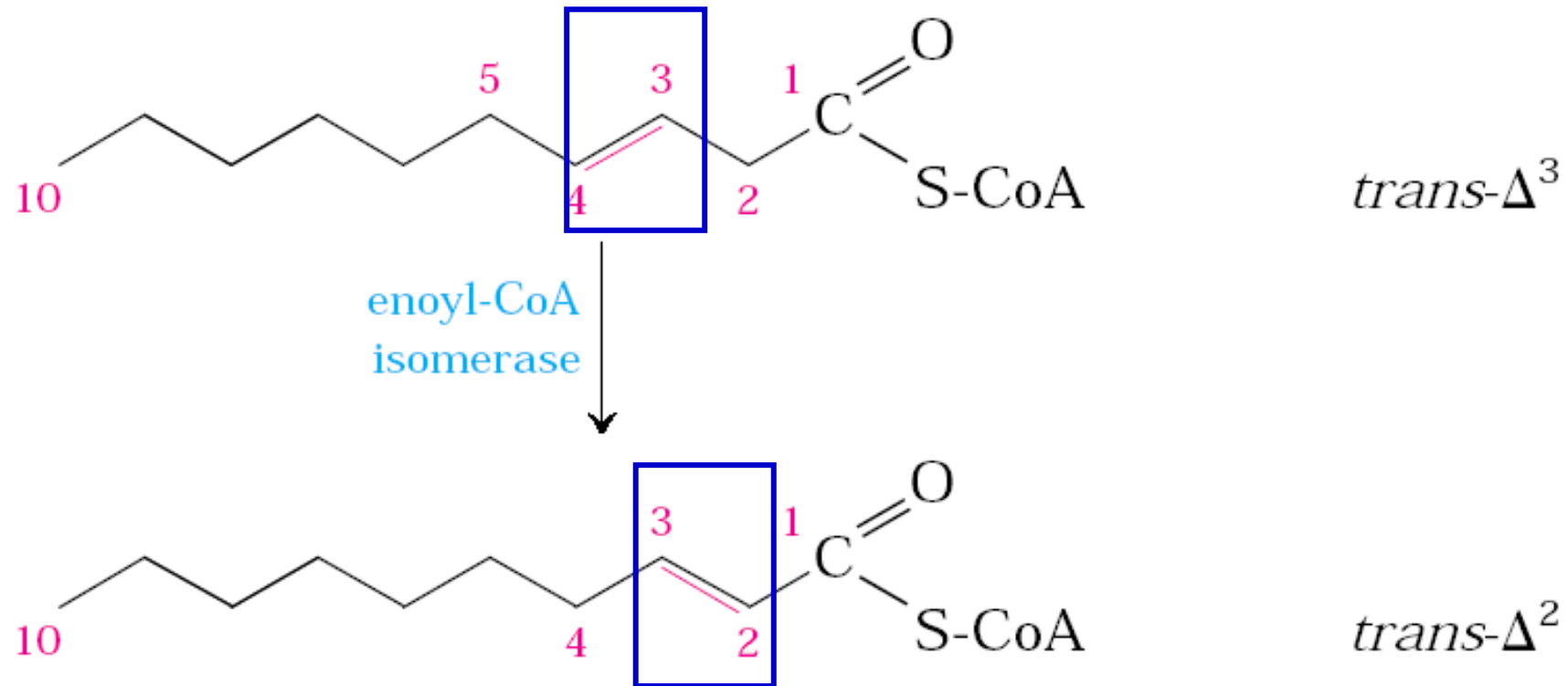
(3) 脱羧反应



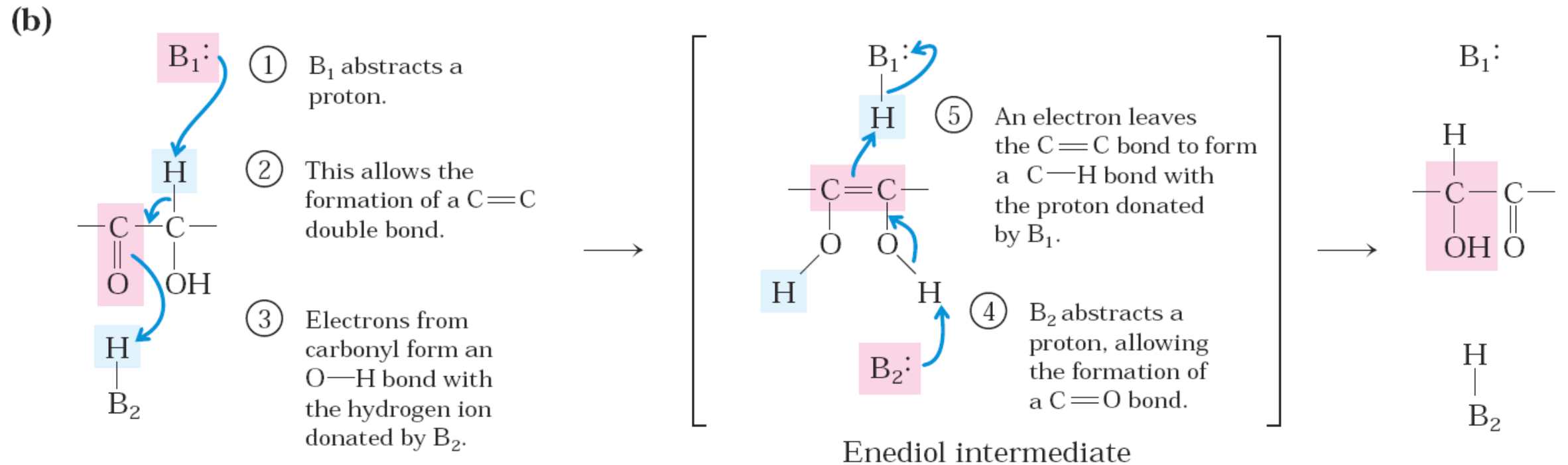
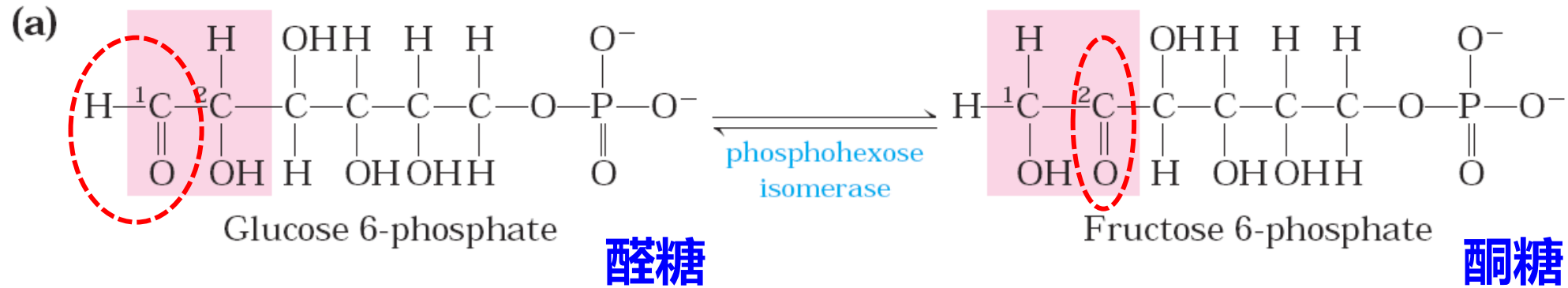
C-C键
断裂

3. Internal rearrangements, isomerizations, and eliminations

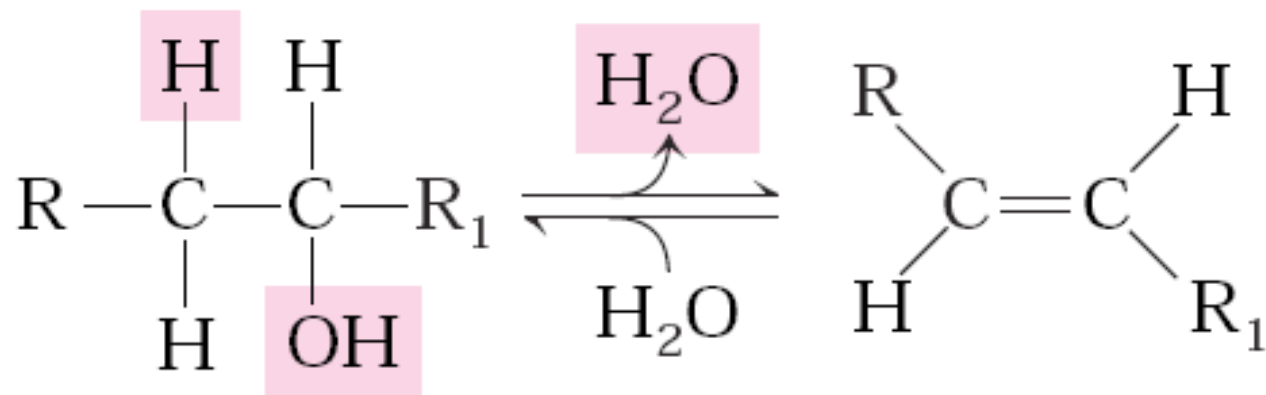
(1) rearrangement



(2) isomerization

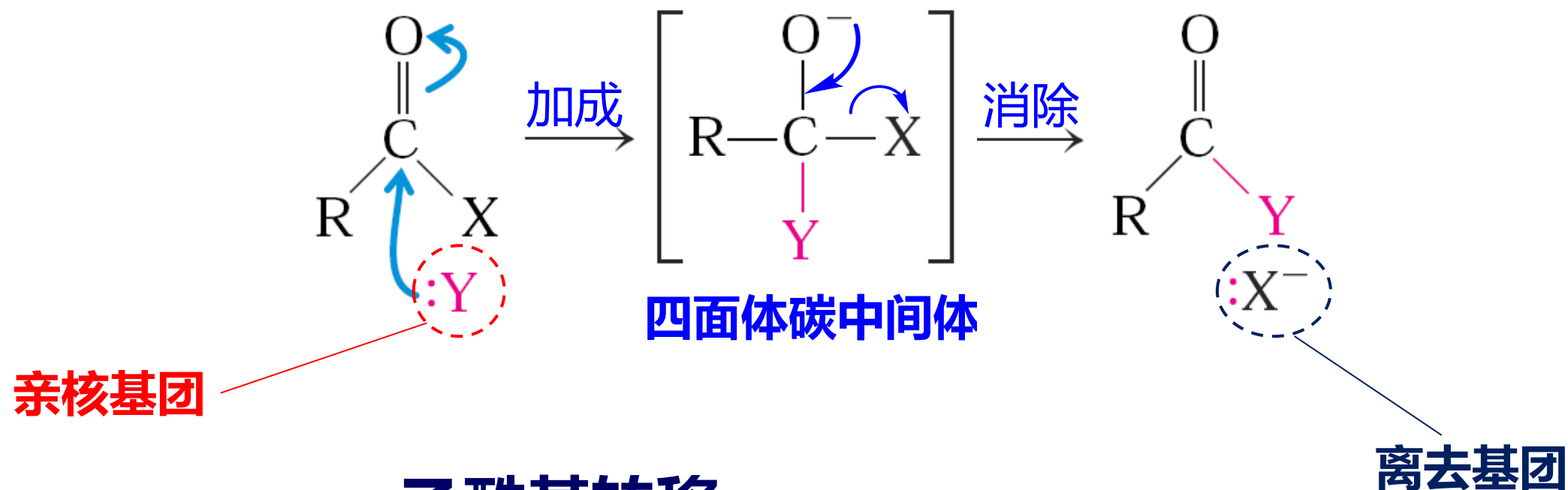


(3) Elimination



- 反式消除为主 你知道它们分别的机理吗?
- 机制：经过碳正离子的机制（酸性条件）
经过碳负离子的机制（碱性条件）

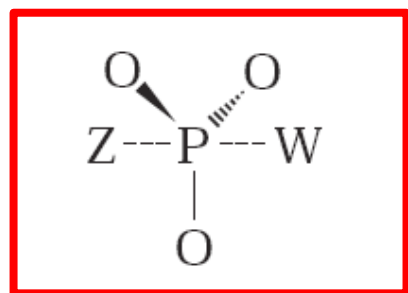
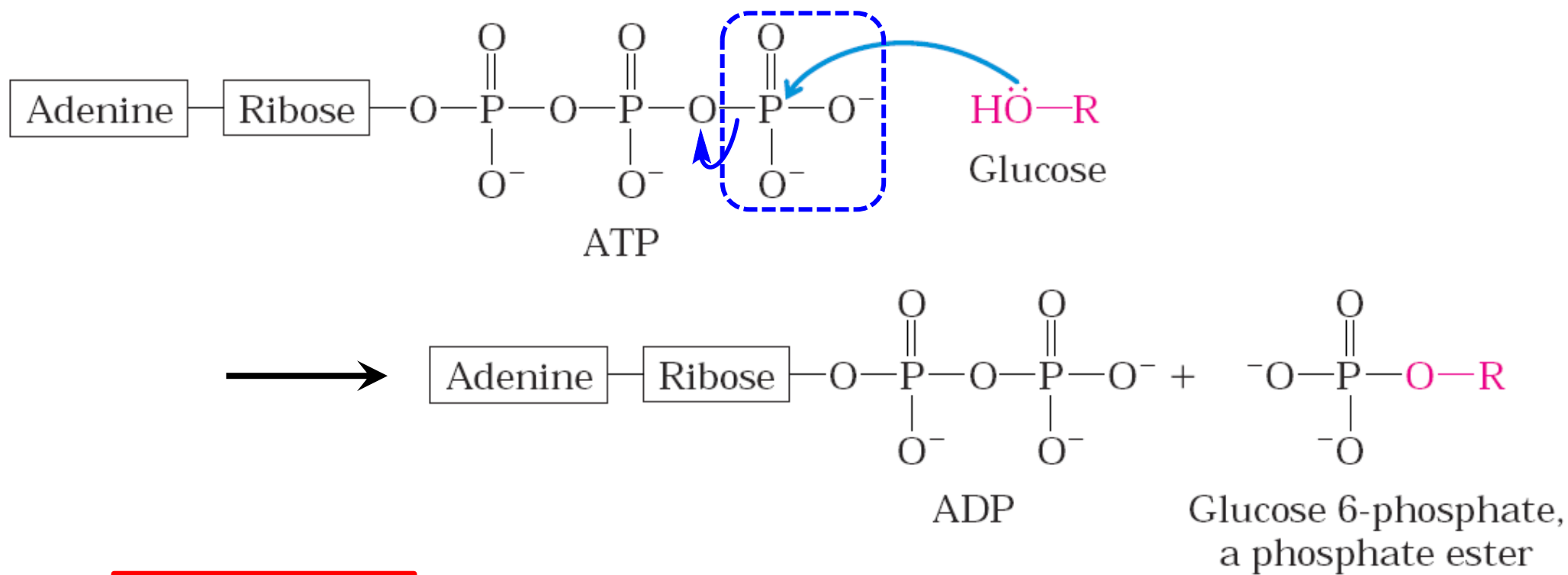
4. Group transfer reactions



- 乙酰基转移
- 葡萄糖基转移
- 磷酸基转移

基团交换反应

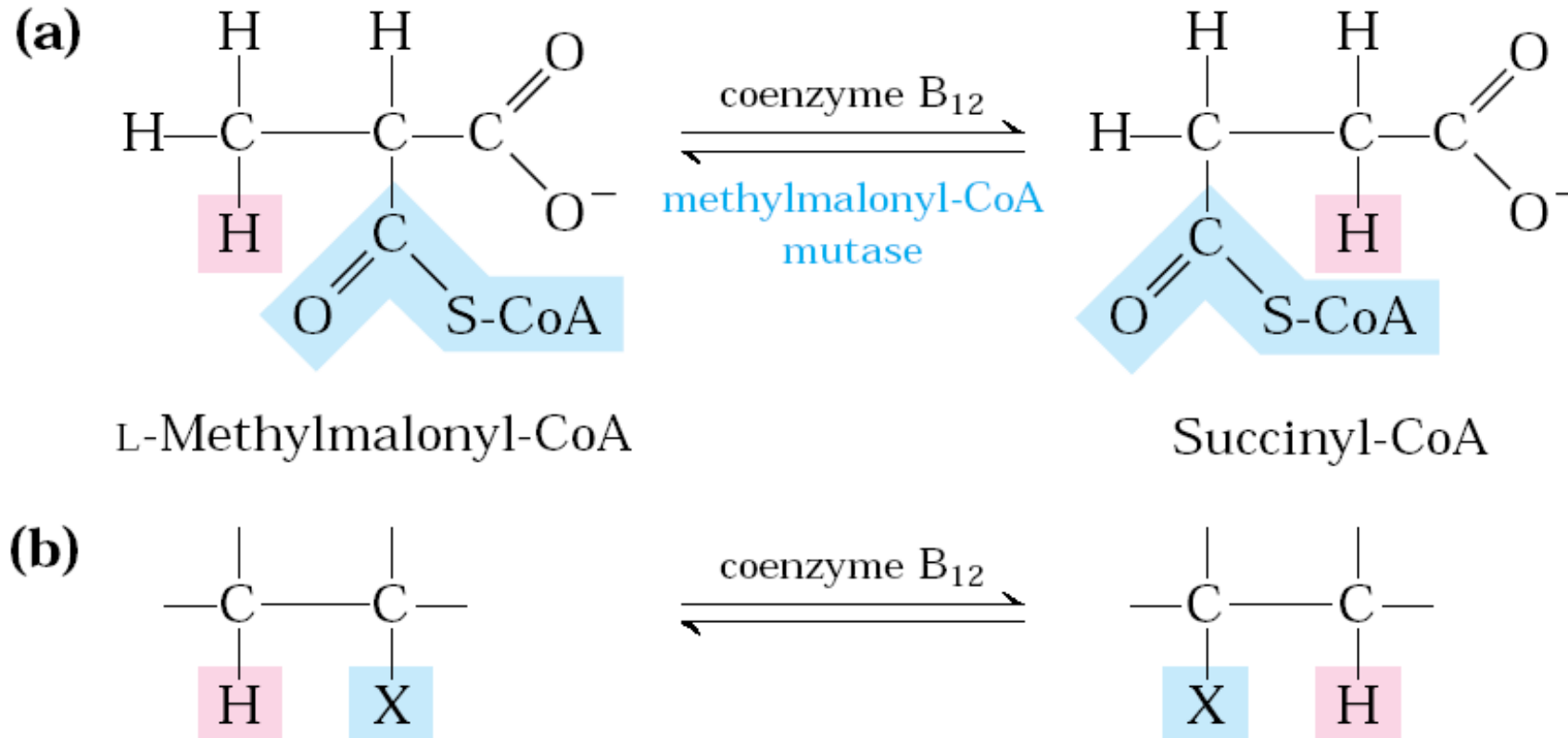
Phosphoryl Group Transference



Z = R—OH
W = ADP

五面体磷中间体

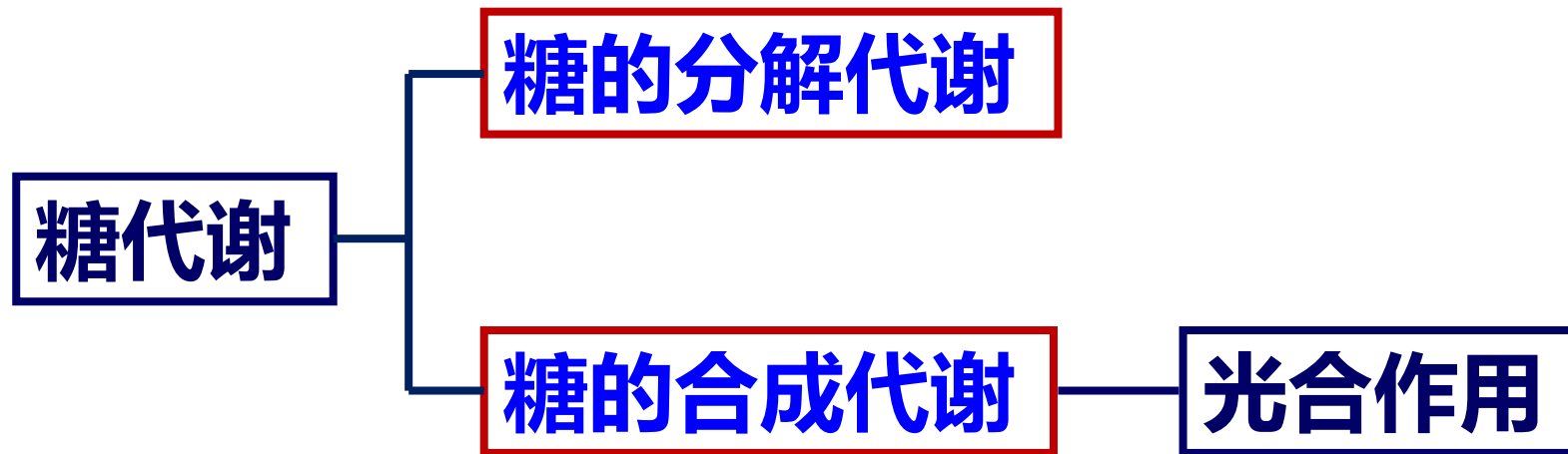
5. Free radical reactions



二、糖的分解代谢

糖代谢

是自然界生命活动最基本的代谢。



糖的分解代谢

- 指机体为得到生命活动所需的能量，将糖类物质分解氧化的过程。
- 糖分解代谢的作用：
 - 提供动物和大多数微生物所需的能量。
 - 为生物体合成其它类型的生物分子（如氨基酸、核苷酸和脂肪酸等）提供碳源或碳链骨架。

糖的合成代谢

- **光合作用**：指植物和某些藻类利用二氧化碳和水，在太阳能作用下，合成糖类化合物的过程。
- **糖合成代谢的作用**：
将太阳能转变成化学能（主要是糖类化合物），是目前自然界规模最大的一种能量转换过程。

二、糖的分解代谢

- 主要包括两个过程:

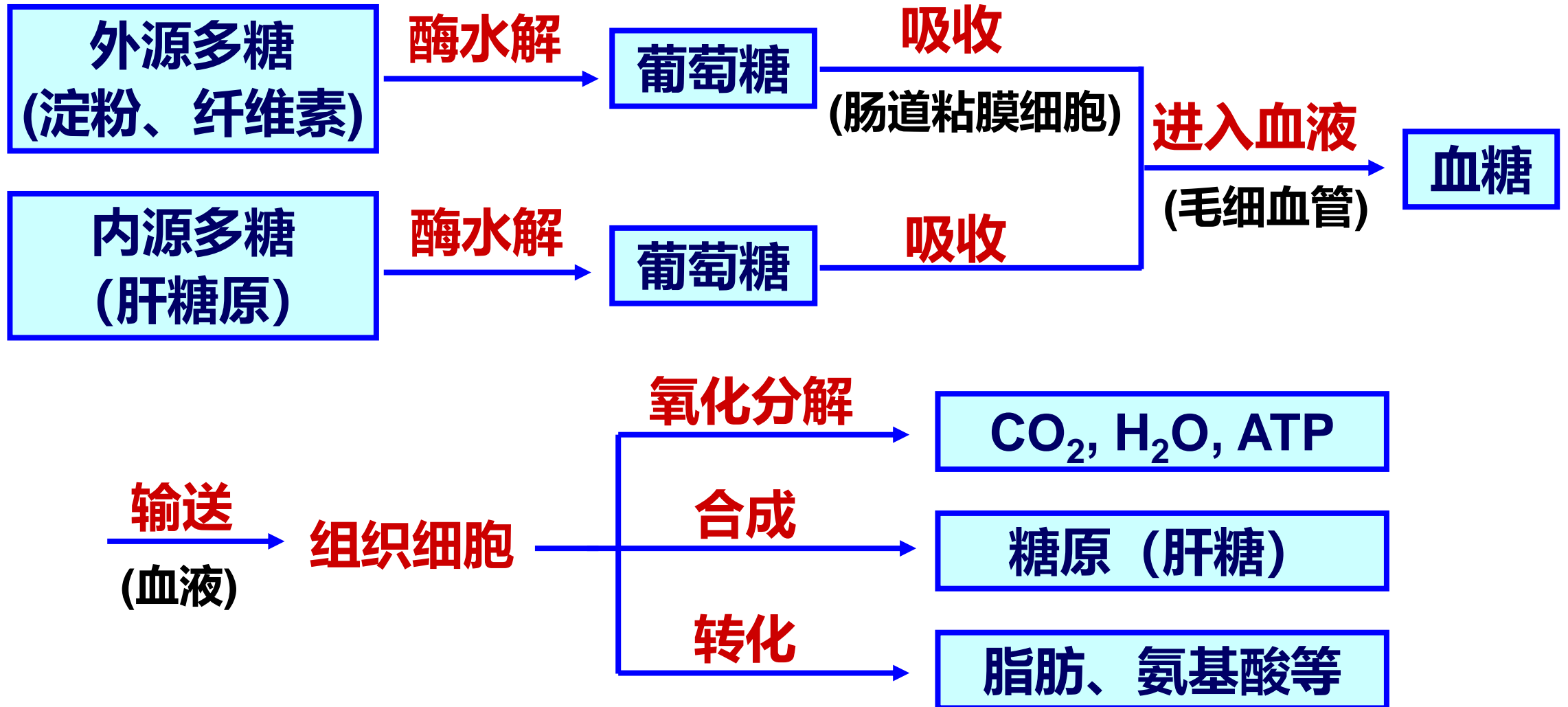
糖的分解代谢

多糖的降解、吸收和运输
(代谢的初级阶段)

葡萄糖的分解代谢
(糖的中间代谢过程)

重点

1. 多糖的降解、吸收和运输



糖的酶水解

A. 二糖的酶水解

二糖在酶作用下，能水解成单糖

蔗糖酶：蔗糖 \rightarrow D-葡萄糖 + D-果糖

半乳糖酶：半乳糖 \rightarrow D-葡萄糖 + D-半乳糖

麦芽糖酶：麦芽糖 \rightarrow D-葡萄糖

糖的酶水解

B. 淀粉的酶水解

- 分直链淀粉和支链淀粉。

直链淀粉: α -D-葡萄糖, α -1,4-糖苷键。

支链淀粉: α -D-葡萄糖, α -1,4-糖苷键和1,6-糖苷键。

- 淀粉水解酶

糖的酶水解

B. 淀粉的酶水解

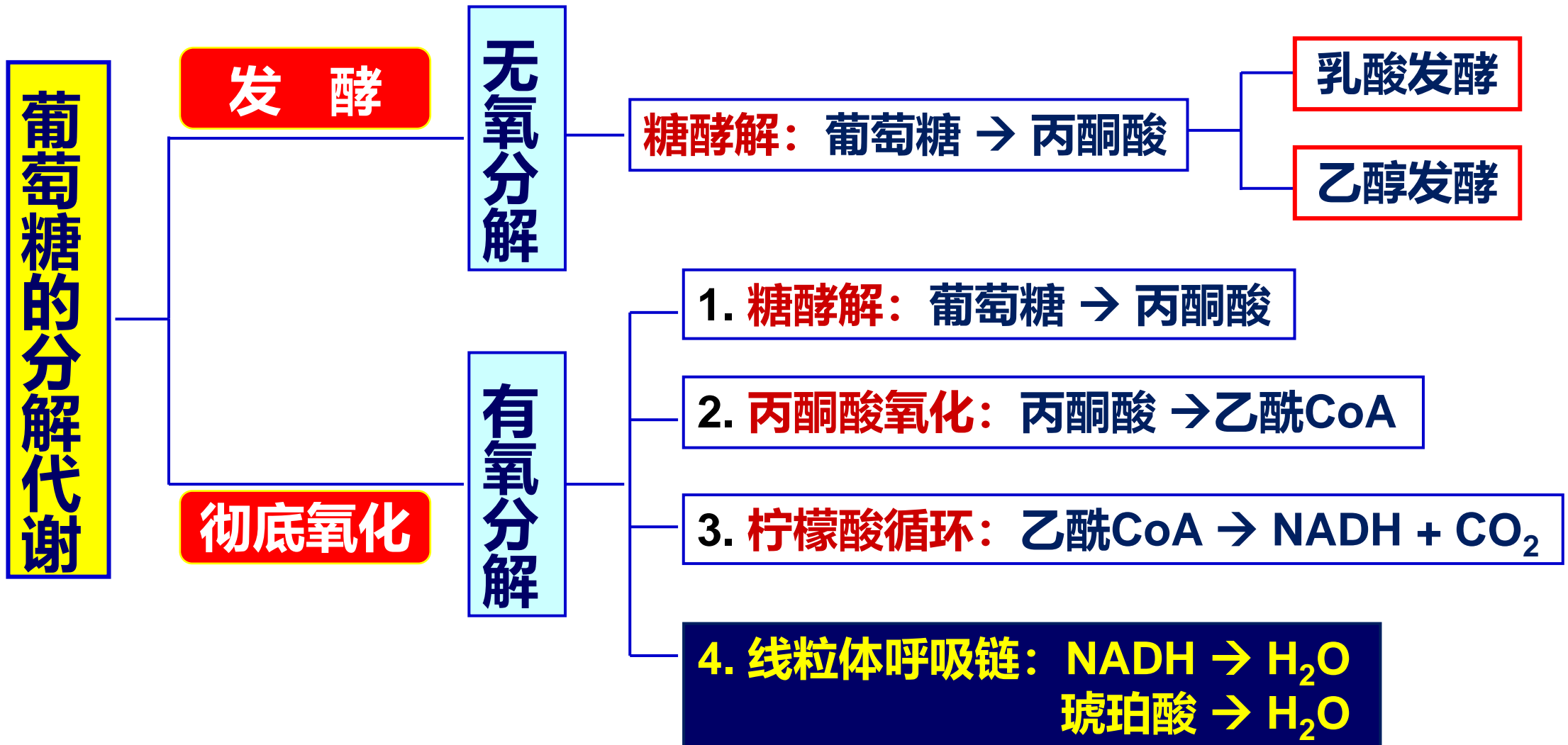
- α -淀粉酶：内切酶。随机水解 α -1,4-糖苷键，切成分子量较小的糊精。
- β -淀粉酶：外切酶。从非还原性末端开始，每次切下两个葡萄糖单位，生成麦芽糖。
- 葡萄糖淀粉酶：外切酶。最终可将淀粉完全水解成葡萄糖。
- α -1,6-糖苷酶：水解 α -1,6-糖苷键。

糖的酶水解

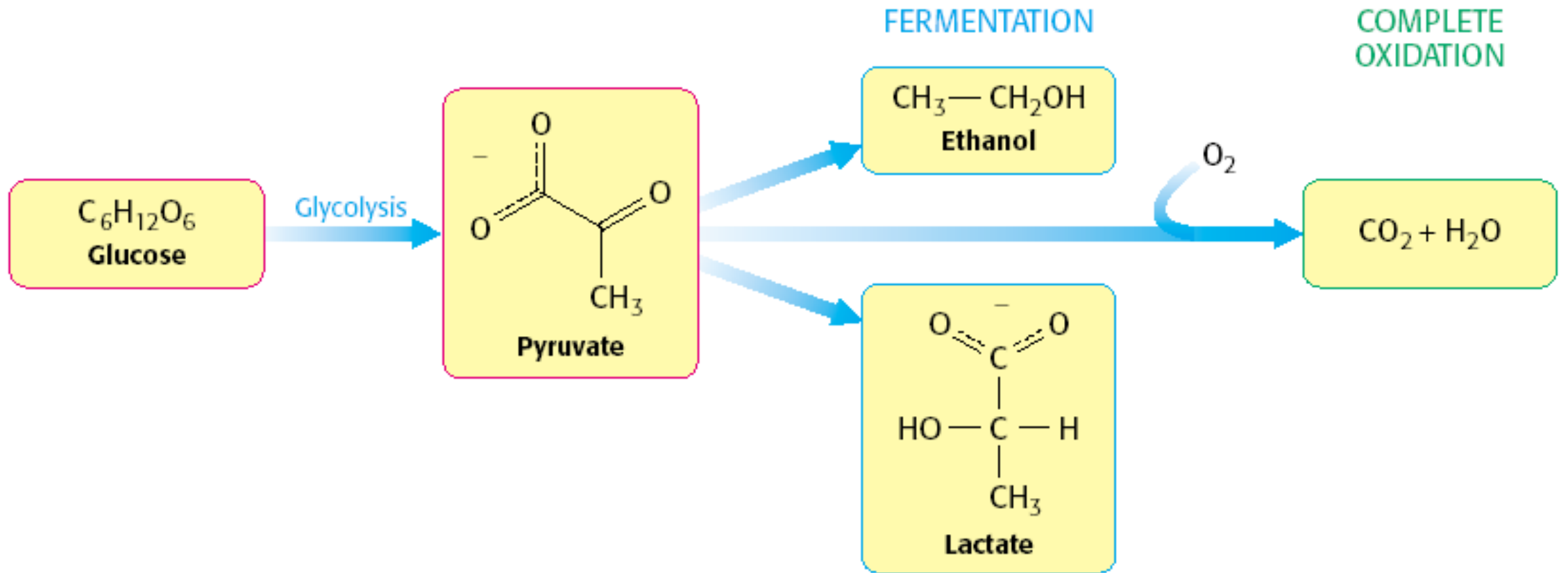
c. 纤维素的酶水解

- 纤维素: β -D-葡萄糖, β -1, 4-糖苷键。
- 纤维素酶: 特异性水解 β -1, 4-糖苷键, 最终水解成葡萄糖。
- 人和动物的消化系统中不能分泌出纤维素酶, 所以不能直接利用纤维素作为食物。

2. 葡萄糖的分解代谢



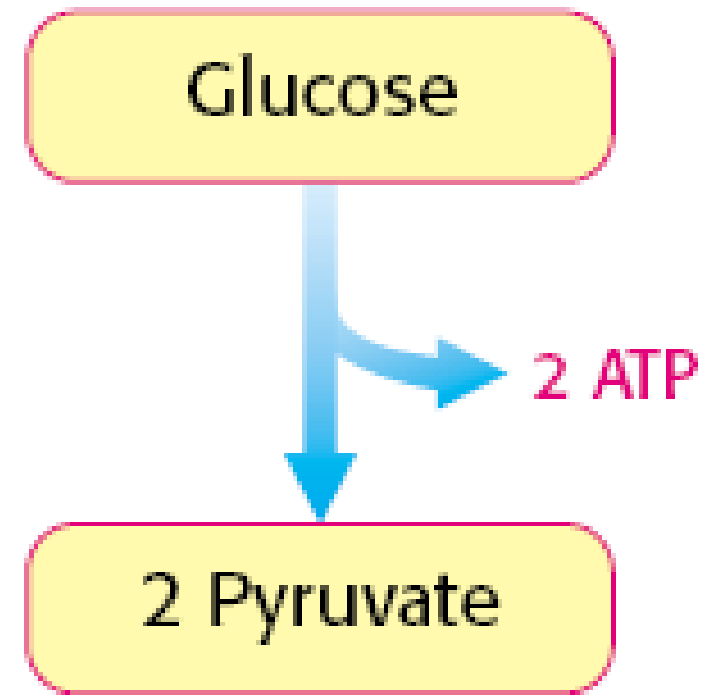
葡萄糖分解代谢路径



2. 葡萄糖的分解代谢

2.1 糖酵解

- 在细胞胞液（细胞浆）中进行（无氧条件）
- 是葡萄糖经过酶催化作用降解成丙酮酸，并伴随生成ATP的过程。
- 是动物、植物和微生物细胞中葡萄糖分解的共同代谢途径。



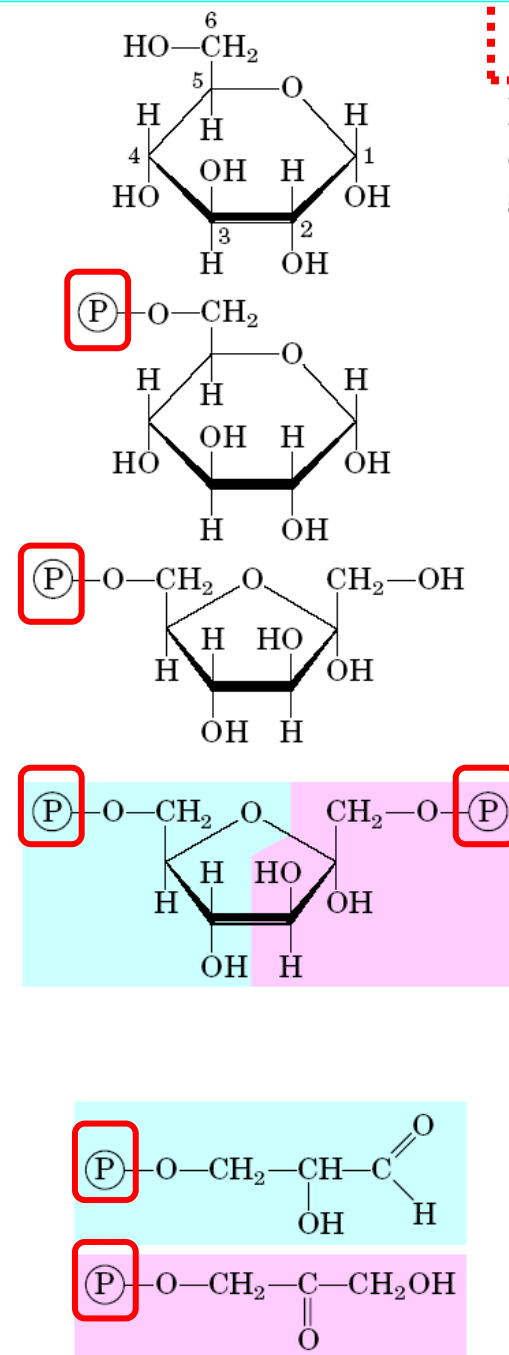
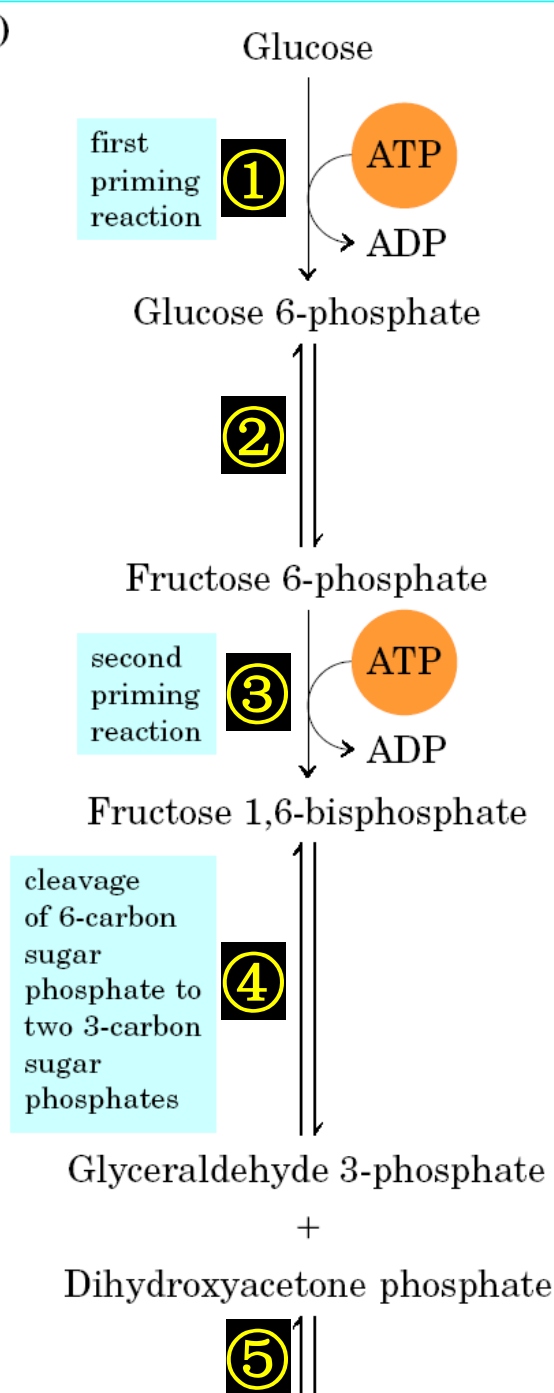
Glycolysis produces energy. Michael Johnson sprints to another victory in the 200-meter semifinals of the 1996 Atlantic Olympics. Johnson, like anyone who sprints, requires a source of energy that can be rapidly accessed. The anaerobic metabolism of glucose—the process of glycolysis—provides such a source of energy for short, intense bouts of exercise. [Simon Bruty/Allsport.]

一次激活

二次激活

断裂

(a)



Preparatory phase

Phosphorylation of glucose and its conversion to glyceraldehyde 3-phosphate

- ① Hexokinase
- ② Phosphohexose isomerase
- ③ Phospho-fructokinase-1
- ④ Aldolase
- ⑤ Triose phosphate isomerase

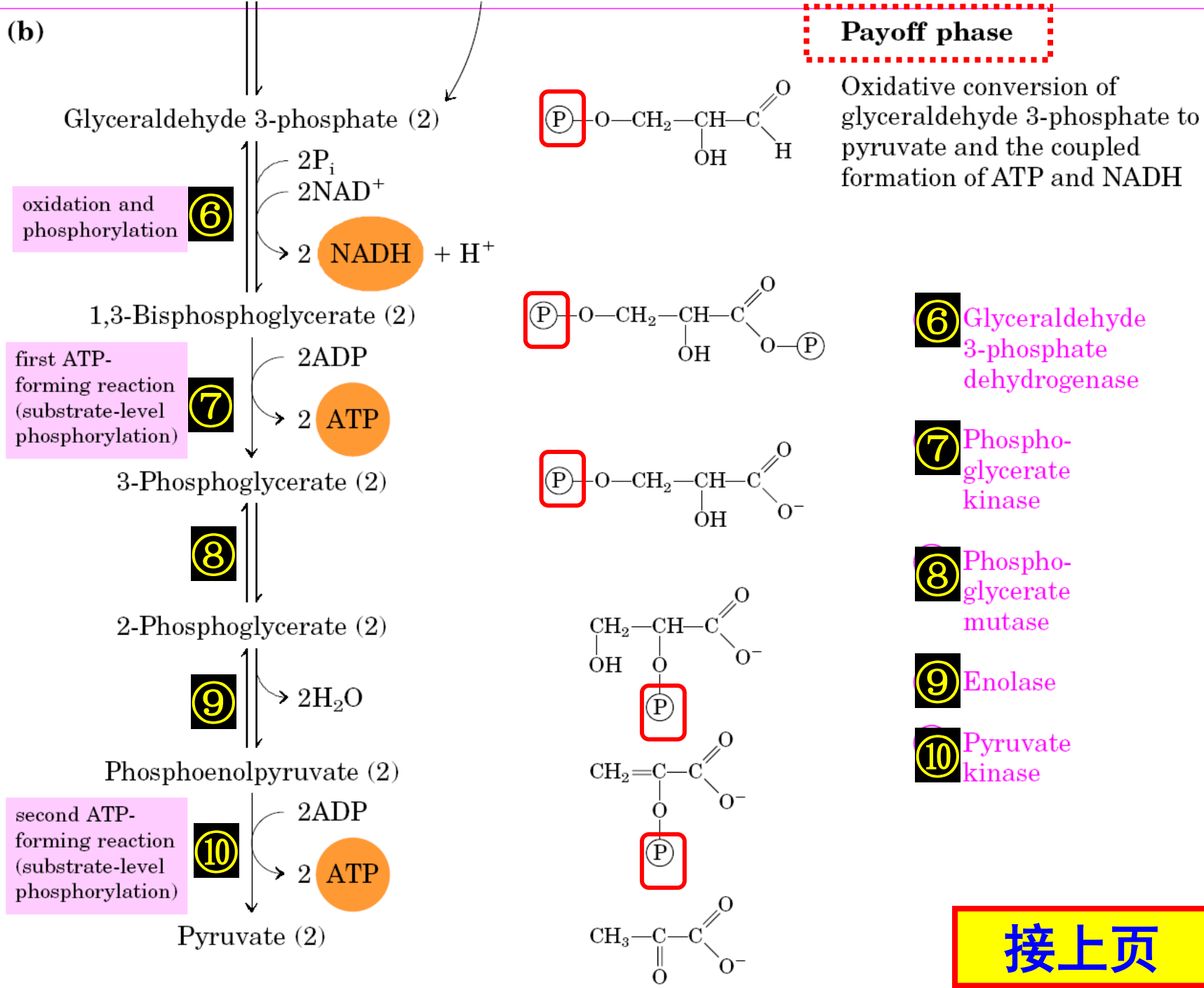
接下页

氧化

底物水平磷酸化

底物水平磷酸化

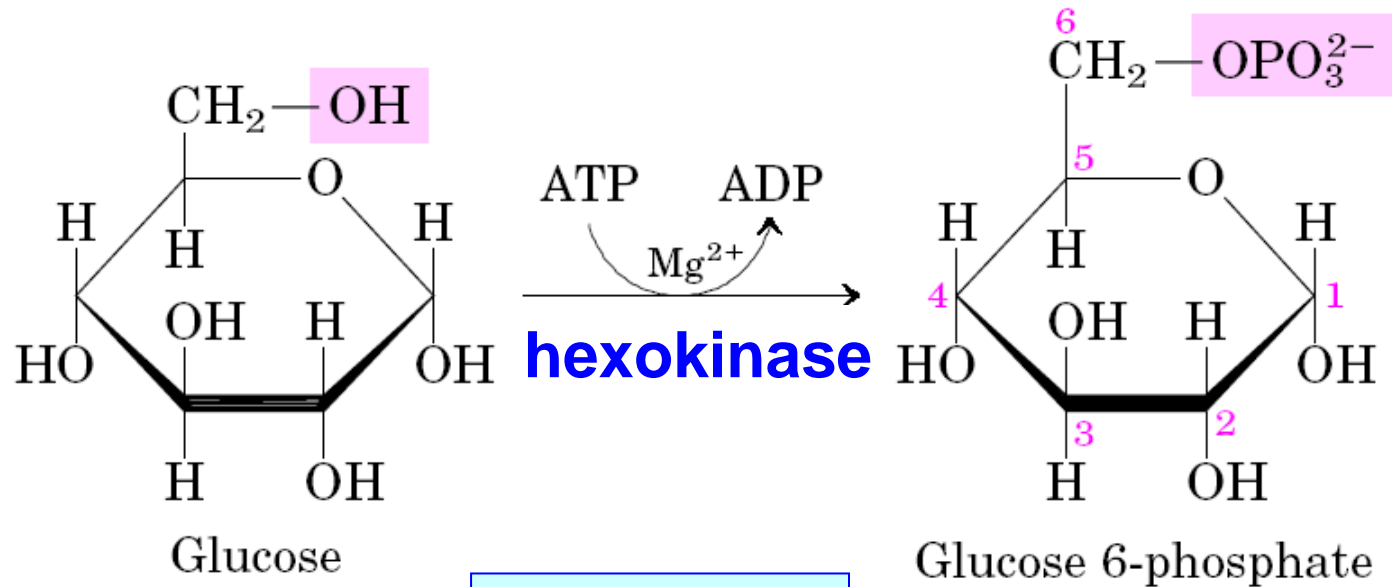
(b)



接上页

① Phosphorylation of Glucose

- 催化该反应的酶为**己糖激酶**。
- **激酶(kinase)**：催化底物经ATP磷酸化的酶，一般需要**Mg²⁺**或其它二价金属离子激活。



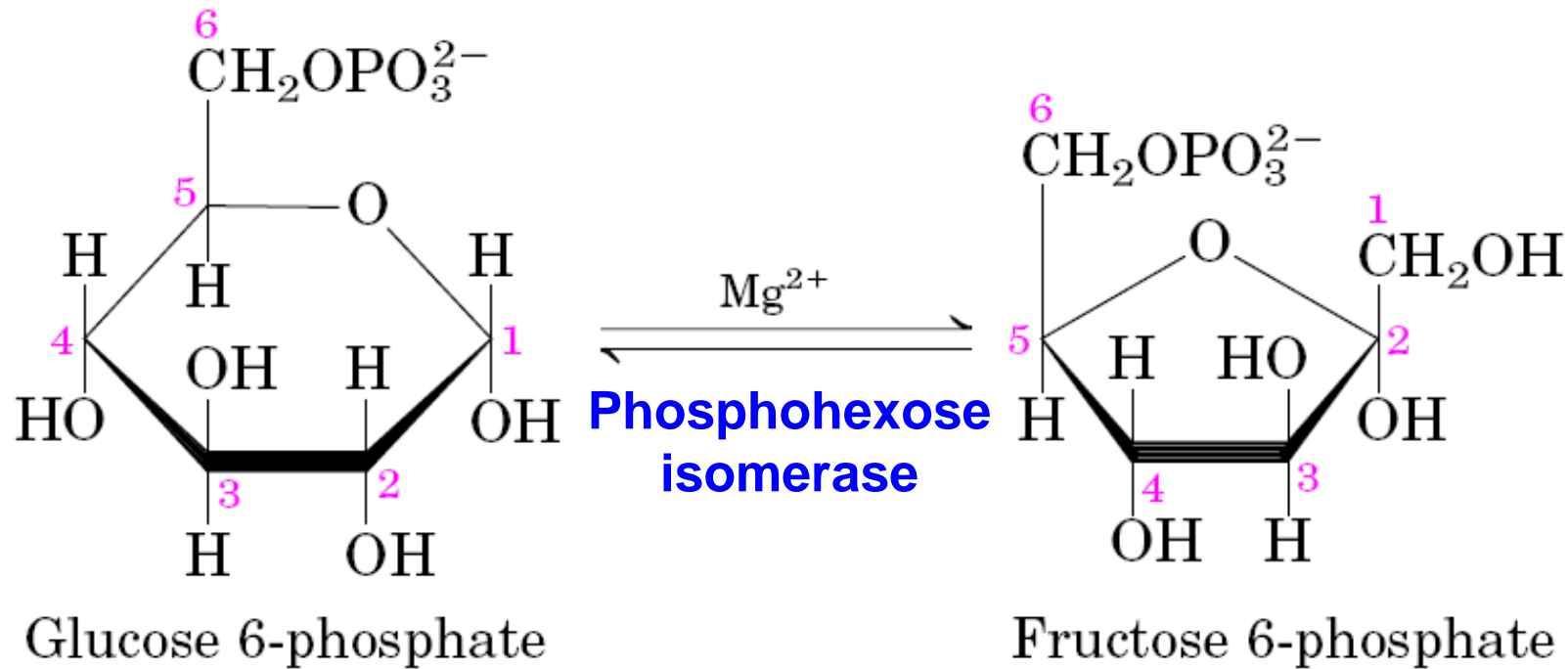
一次激活

磷酸化

$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

② Conversion of Glucose 6-Phosphate to Fructose 6-Phosphate

- **磷酸己糖异构酶**：催化6-磷酸葡萄糖异构化，转变成6-磷酸果糖

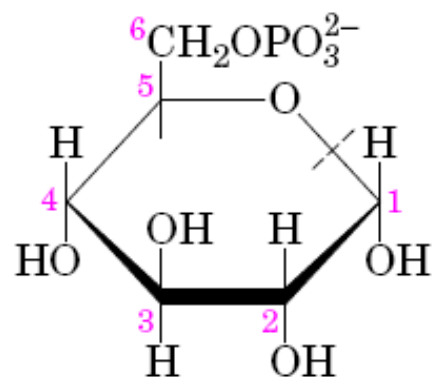


醛糖 - 酮糖互变异构

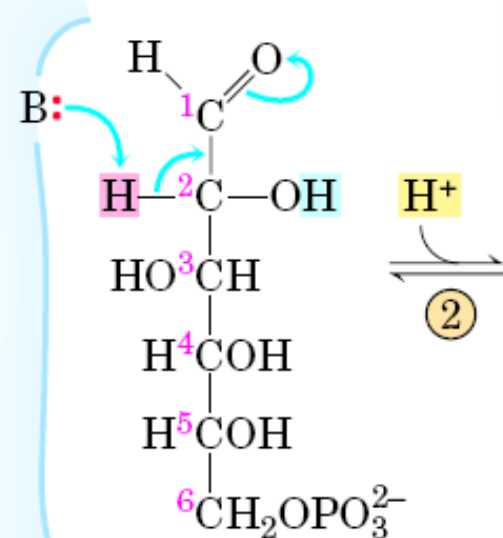
$$\Delta G'^{\circ} = 1.7 \text{ kJ/mol}$$

6-磷酸葡萄糖异构化

Glucose 6-phosphate



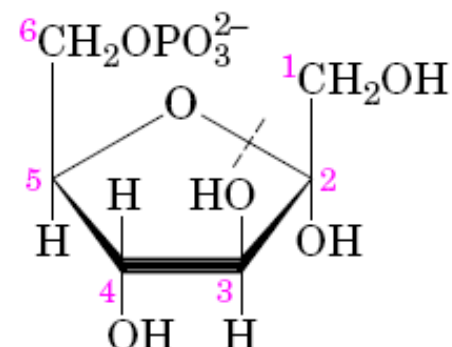
① binding and ring opening



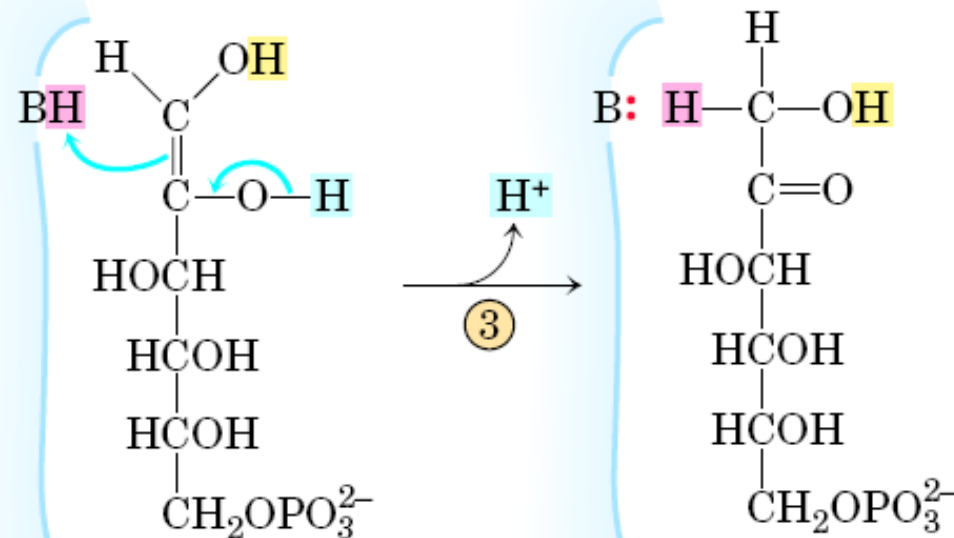
②

Phosphohexose
isomerase

Fructose 6-phosphate



④ ring closing and dissociation



③

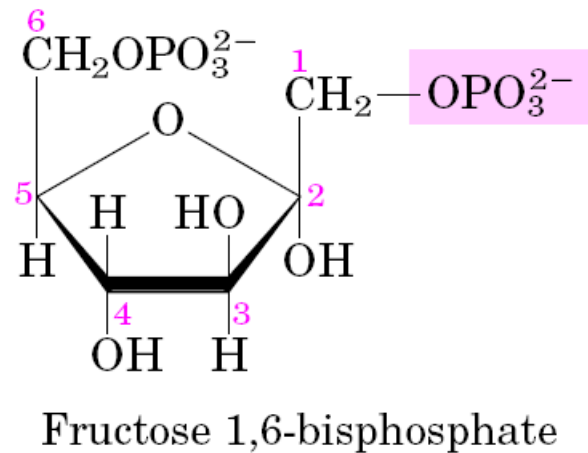
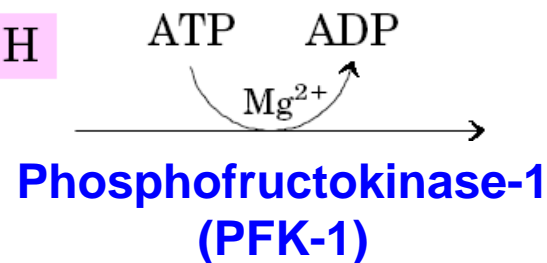
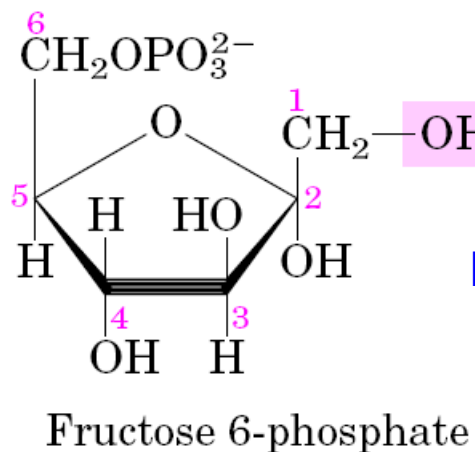
cis-Enediol
intermediate

③ Phosphorylation of Fructose 6-Phosphate to Fructose 1,6-Bisphosphate

- **磷酸果糖激酶：催化**
6-磷酸果糖与ATP反应，
生成1, 6-二磷酸果糖。
- **最关键的控制阀门。**

二次激活

磷酸化

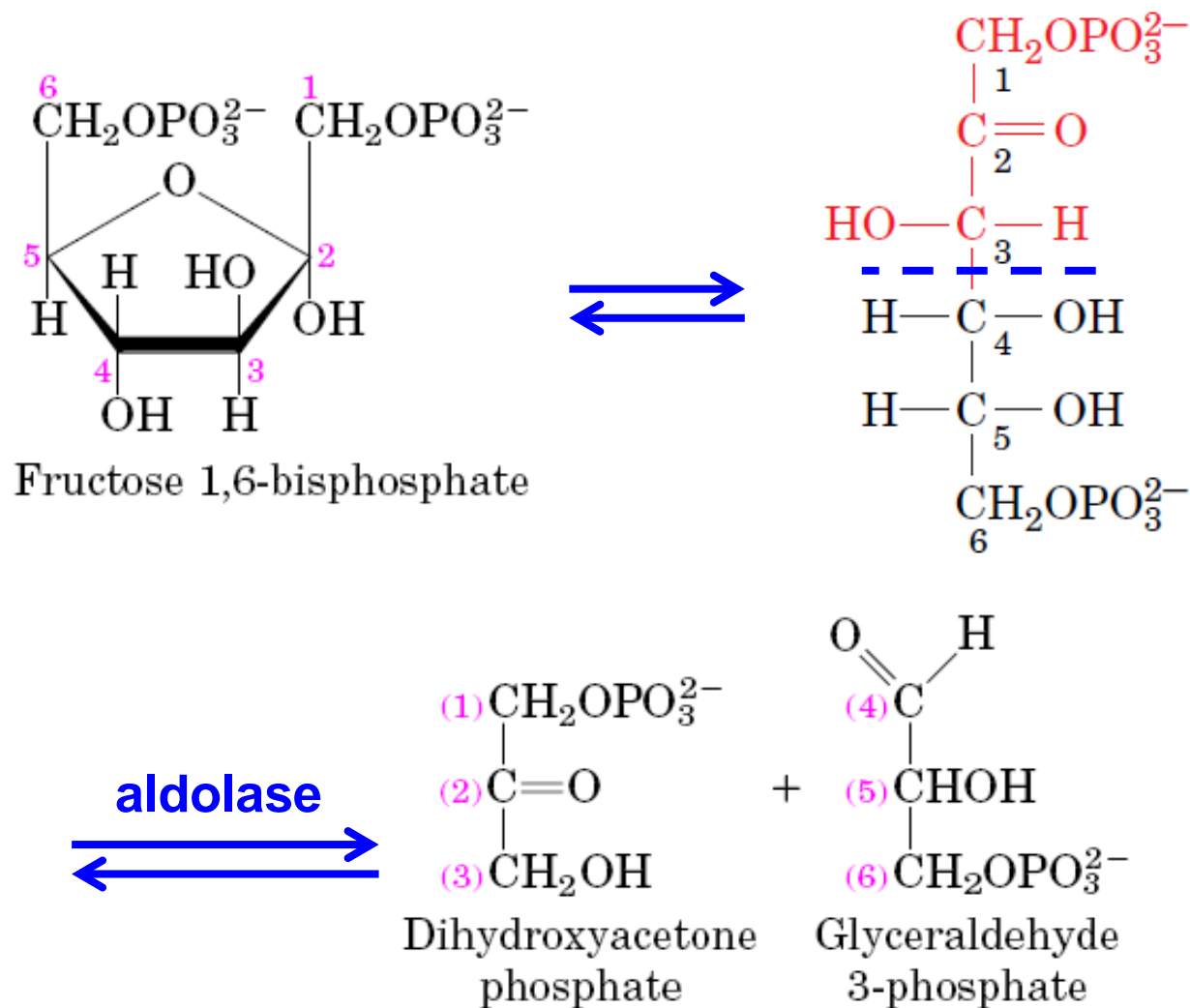


$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

④ Cleavage of Fructose 1,6-Bisphosphate

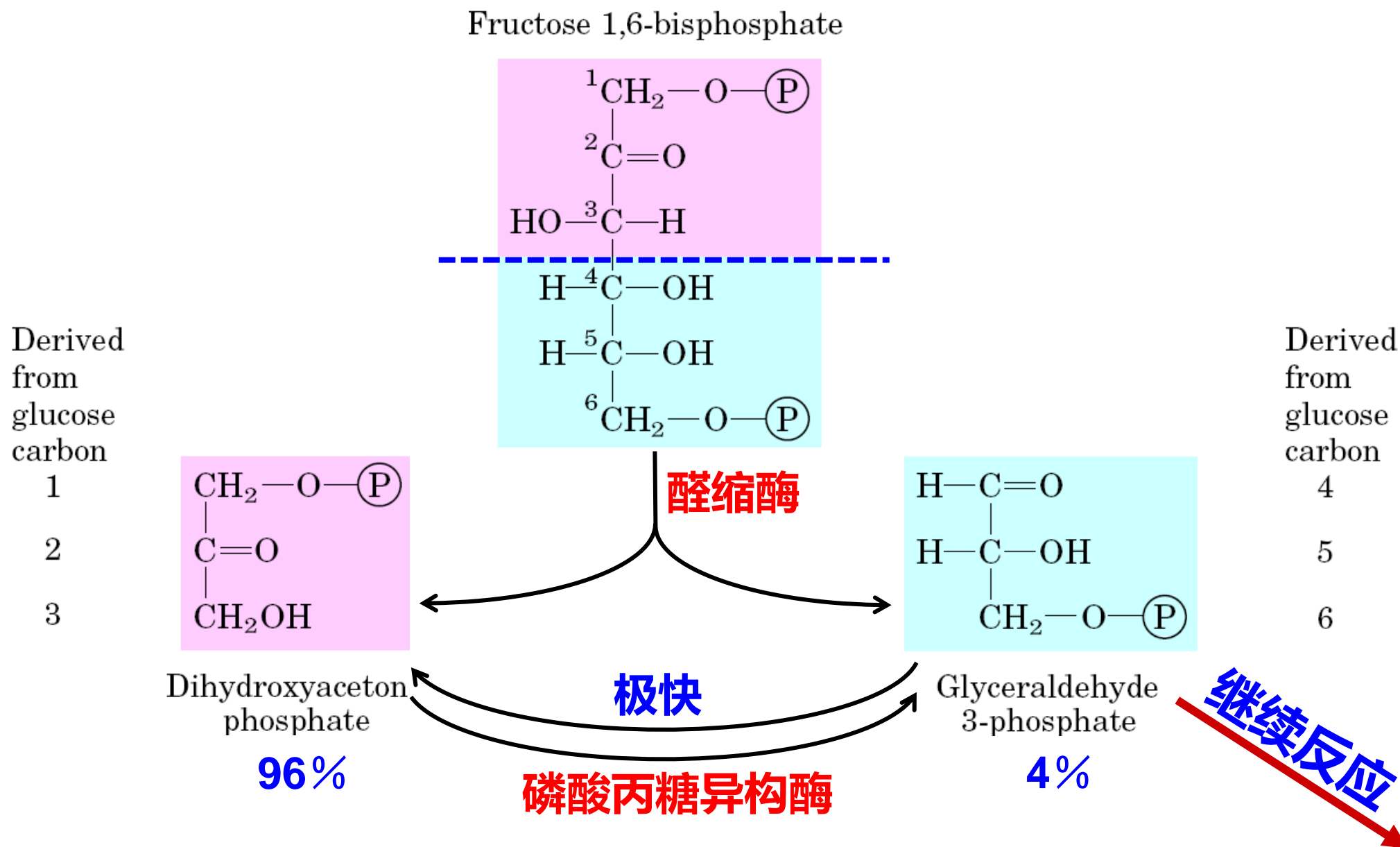
- **醛缩酶**：催化下1, 6-二磷酸果糖分解为3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮。

裂合反应



$$\Delta G'^{\circ} = 23.8 \text{ kJ/mol}$$

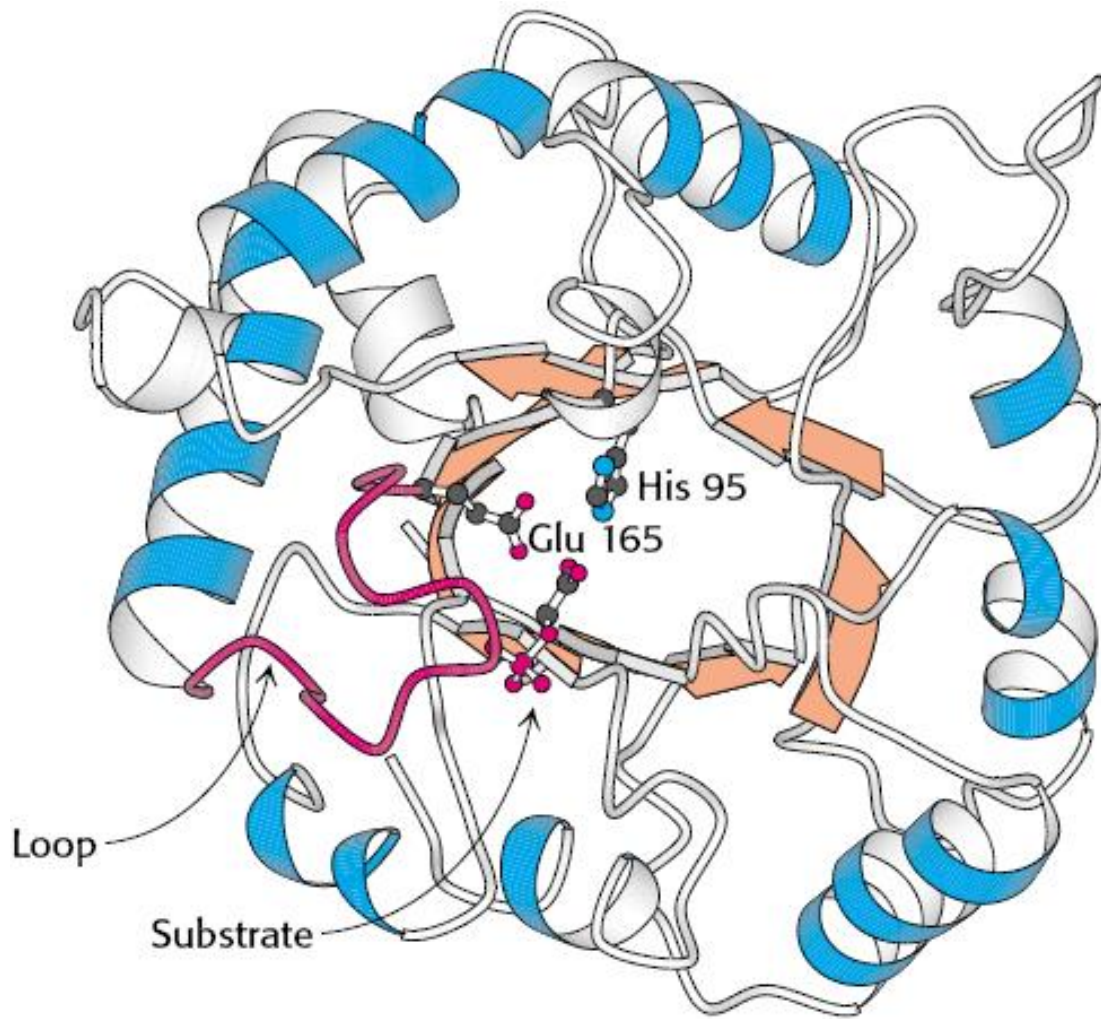
第④和第⑤步



⑤ *Interconversion of the Triose Phosphates*

- 两个磷酸丙糖在磷酸丙糖异构酶 (triose phosphate isomerase) 催化下可以**互变**。
- 总处于平衡状态，此时，
 - 磷酸二羟丙酮占96%
 - **3-磷酸甘油醛占4%。**
- 仅3-磷酸甘油醛能进入下一阶段继续分解，浓度不断降低，磷酸二羟丙酮不断转变成3-磷酸甘油醛，并**驱动**1, 6-二磷酸果糖向裂解方向进行。

Structure of triose phosphate isomerase



This enzyme consists of a central core of **eight parallel strands** (orange) surrounded by **eight helices** (blue). This structural motif, called a barrel, is also found in the glycolytic enzymes aldolase, enolase, and pyruvate kinase. Histidine 95 and glutamate 165, essential components of the active site of triose phosphate isomerase, are located in the barrel. A loop (red) closes off the active site on substrate binding.

本次课内容总结

一、代谢总论

- ✓ 新陈代谢定义及其功能
- ✓ 合成代谢和分解代谢
- ✓ 代谢反应共同特点 (8点)
- ✓ 代谢流量的控制 (4种)
- ✓ 研究代谢的方法 (3类)
- ✓ 常见有机反应 (5类)

metabolism

metabolic pathways

metabolites

metabolon

multienzyme complexes

anabolism

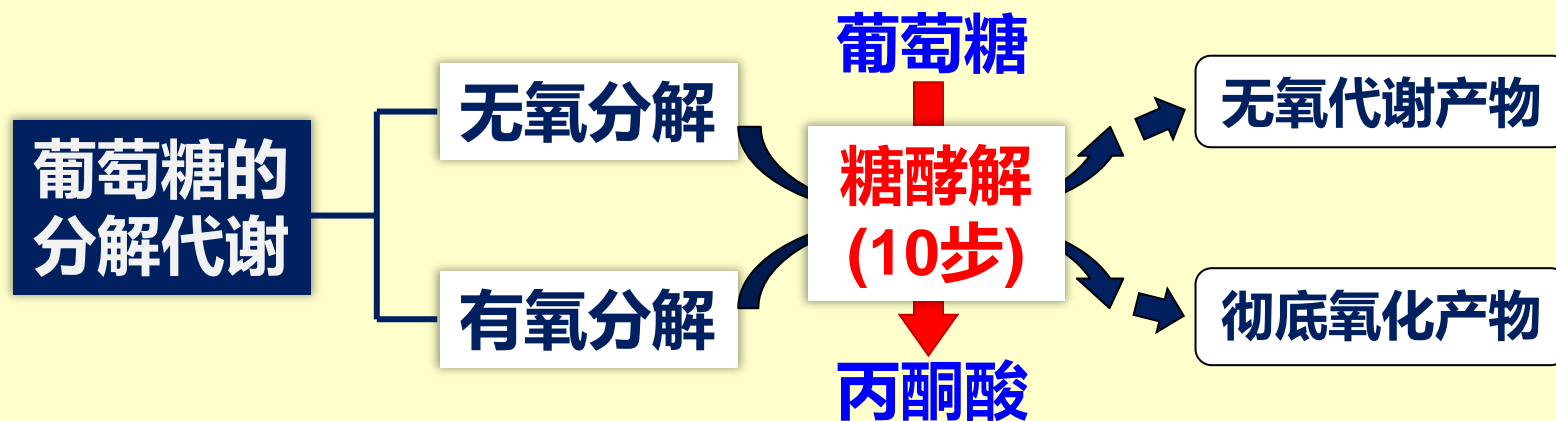
catabolism

glycolysis

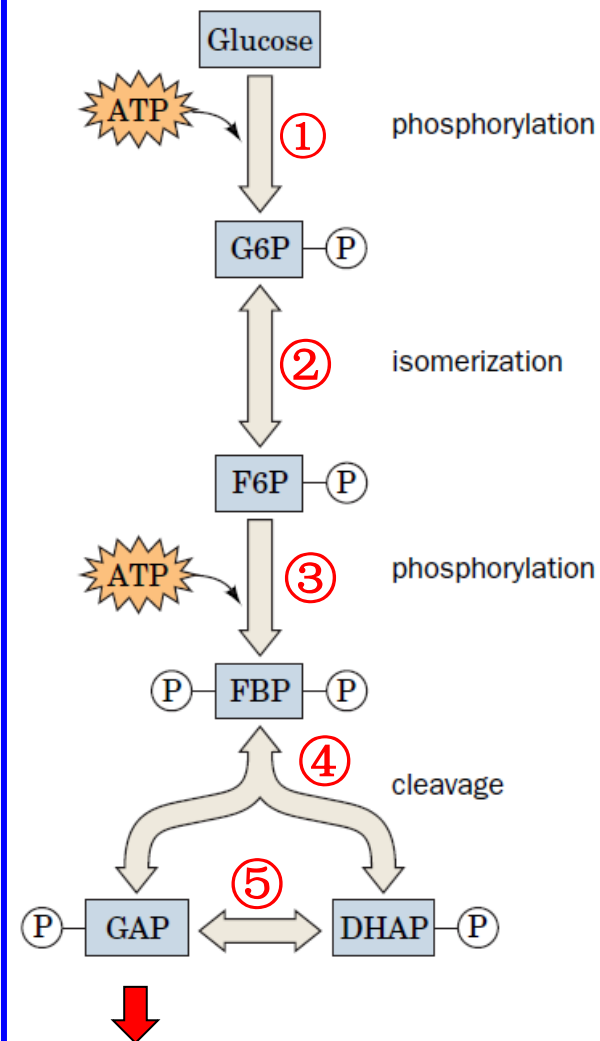
二、糖的分解代谢

两个作用

两个过程



糖酵解第一阶段



预 习

- 糖的有氧分解代谢
- 光合作用

生化文献阅读报告 **提交**
本周三 (11.29) 晚10点前