



中山大學
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

SUN YAT-SEN UNIVERSITY SUN YAT-SEN UNIVERSITY

第十七章 氨基酸、肽、蛋白质及核酸

Chapter 17 Amino Acids, Polyamides, Protein and Nucleic acid

主讲教师：鲁桂 教授

中山大学药学院

E-mail: lugui@mail.sysu.edu.cn



第一节

• 氨基酸

• 一、结构与分类

• 二、化学性质

第二节

• 多肽和蛋白质

• 一、多肽的命名与肽键的结构特点

• 二、肽的合成简介

• 三、蛋白质的结构层次与特点

第三节

• 核酸

• 一、分类

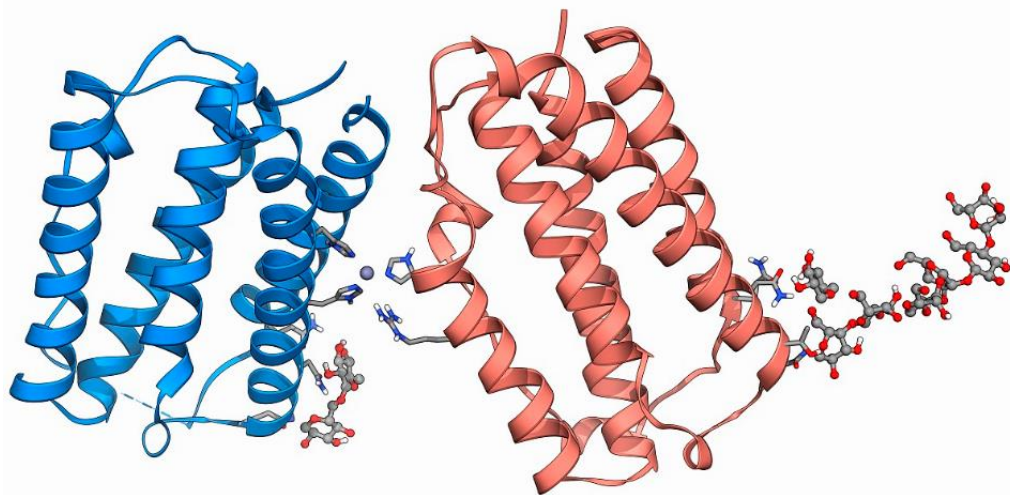
• 二、结构

• 三、生物功能

- 蛋白质 (protein) 是由许多**氨基酸** (amino acids) 通过**肽键** (peptide bond) 相连形成的大分子含氮化合物。
- 蛋白质是生物体重要组成成分。

分布广：所有器官、组织都含有蛋白质；细胞的各个部分都含有蛋白质。

含量高：蛋白质是细胞内最丰富的有机分子，占人体干重的45%，某些组织含量更高，例如脾、肺及横纹肌等高达80%。

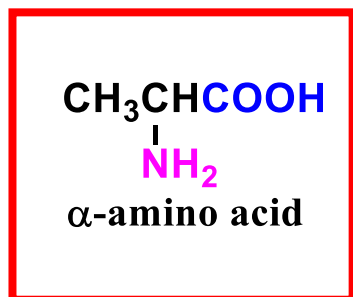




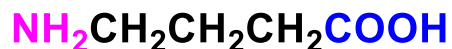
蛋白质的主要功能

- a. 构成生命体，特别是动物体的基本结构材料 (structural proteins)
- b. 催化活性---酶 (enzyme)
- c. 物质的转运 (transport proteins)
- d. 协调运动，调节机体活动 (motile and regulatory proteins)
- e. 营养物 (nutrient proteins)
- f. 免疫保护 (defense proteins)
- g. 支架 (adapter proteins)
- h. 控制生长和分化

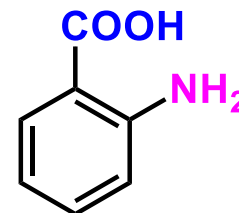
- 分子中既含有**氨基**，又含有**羧基**的化合物统称为氨基酸。



β -amino acid

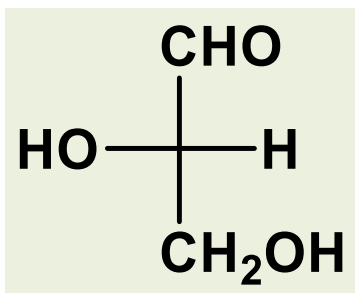


γ -amino acid

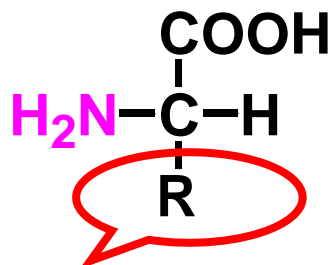


o-amino benzoic acid

- 组成肽和蛋白质的结构单元分子 --- **α -amino acid**
- 存在自然界中的氨基酸有700余种，但组成天然蛋白质的氨基酸有 **20** 种，且均属 ***L*- α -氨基酸**（甘氨酸除外）。

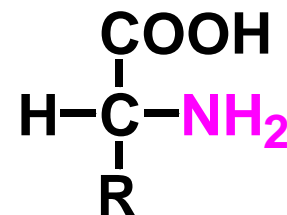


L-甘油醛
(对照标准)



L- α -amino acid

侧链 (side chain)



D- α -amino acid

- 当R=H, α -C 无手性 (甘氨酸)。
- 当R \neq H, α -C 是手性碳, 会有两个立体异构体 (D-和L- α -amino acid)。



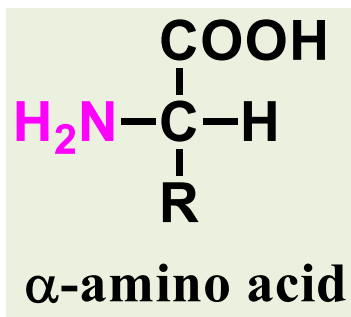
20种基本氨基酸 (standard amino acids)

R基团结构

- 脂肪族氨基酸
- 芳香族氨基酸
- 杂环族氨基酸

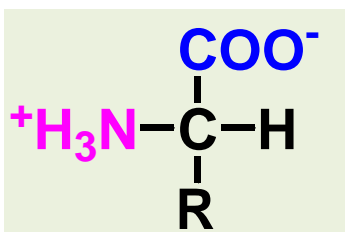
氨基和羧基的数目

- 中性氨基酸
- 酸性氨基酸
- 碱性氨基酸



中性氨基酸

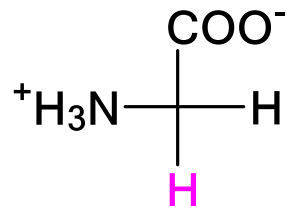
- 非极性中性氨基酸 (烃基、芳基等)
- 极性中性氨基酸 (羟基、巯基等)



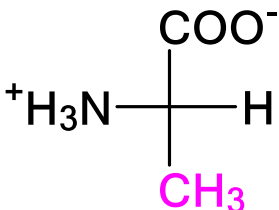
内盐形式存在



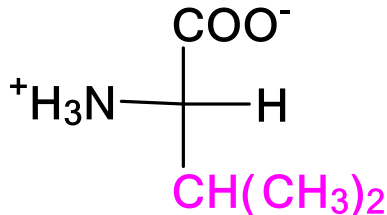
(1) R为脂肪烃基 (6个)



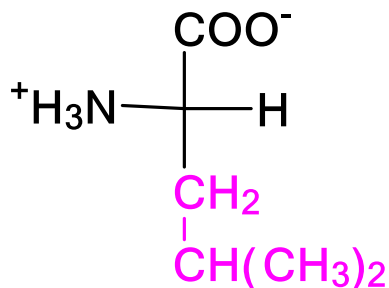
Glycine (Gly)
甘氨酸



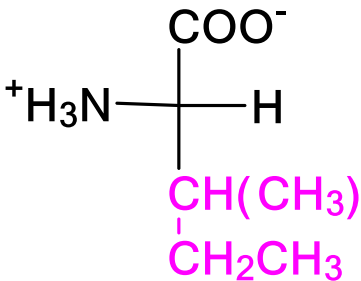
Alanine (Ala)
丙氨酸



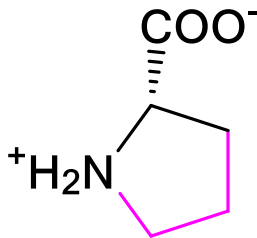
Valine (Val)
缬氨酸



Leucine (Leu)
亮氨酸



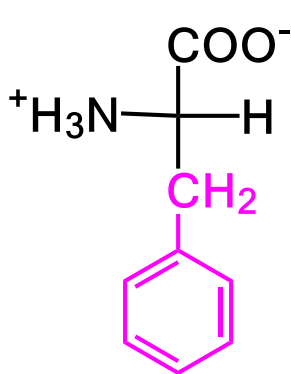
Isoleucine (Ile)
异亮氨酸



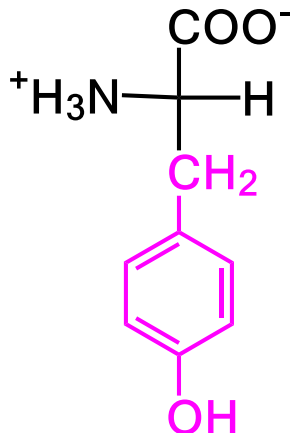
α -亚氨基酸

Proline (Pro)
脯氨酸

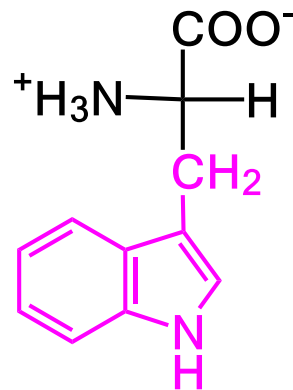
(2) R 为芳基 (3个)



Phenylalanine (Phe)
苯丙氨酸



Tyrosine (Tyr)
酪氨酸

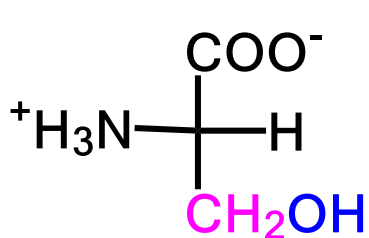


Tryptophan (Try)
色氨酸

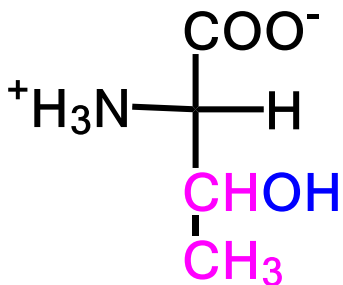
- 芳香族氨基酸具有紫外吸收特性，均在**280nm**处有最强的紫外吸收峰。
对280nm波长的紫外吸光度的测量可对蛋白质溶液进行定量分析。



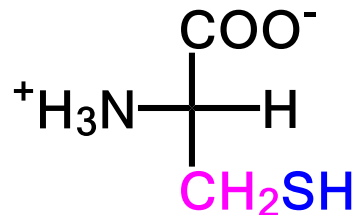
(3) R为极性不带电荷基团 (6个)



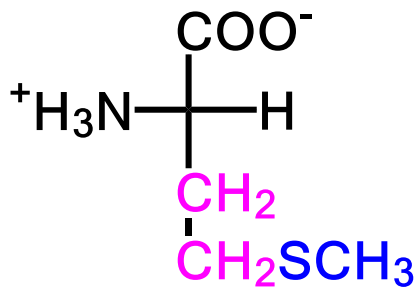
Serine (Ser)
丝氨酸



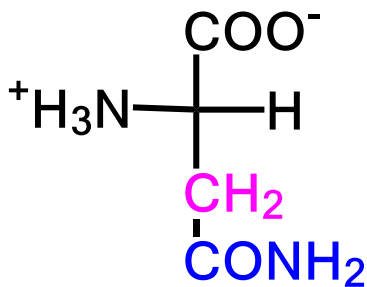
Threonine (Thr)
苏氨酸



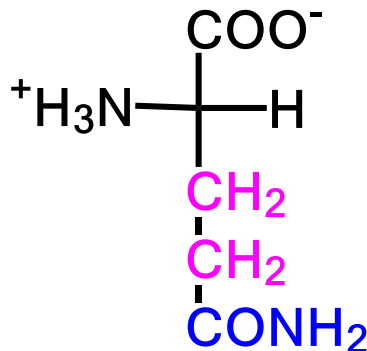
Cysteine (Cys)
半胱氨酸



Methionine (Met)
甲硫氨酸 (蛋氨酸)



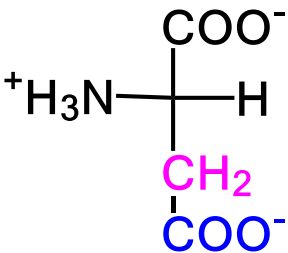
Asparagine (Asn)
门冬酰胺



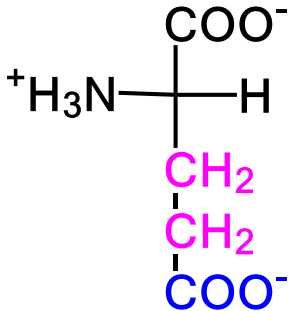
Glutamine (Gln)
谷氨酰胺



(4) R为酸性基团 (2个)



Aspartate (Asp)
门冬氨酸

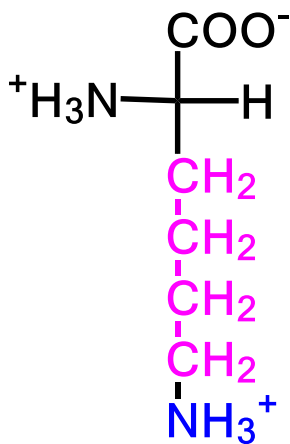


Glutamate (Glu)
谷氨酸

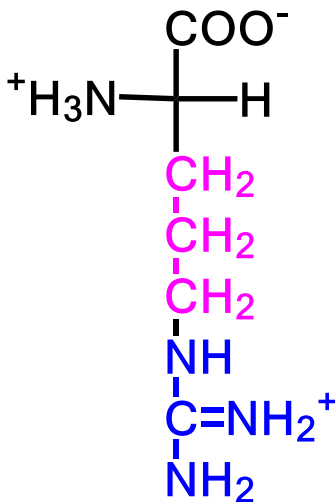
酸性氨基酸



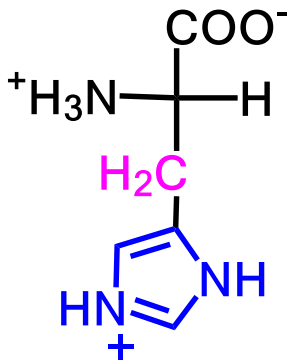
(5) R为碱性基团 (3个)



Lysine (Lys)
赖氨酸



Arginine (Arg)
精氨酸



Histidine
组氨酸

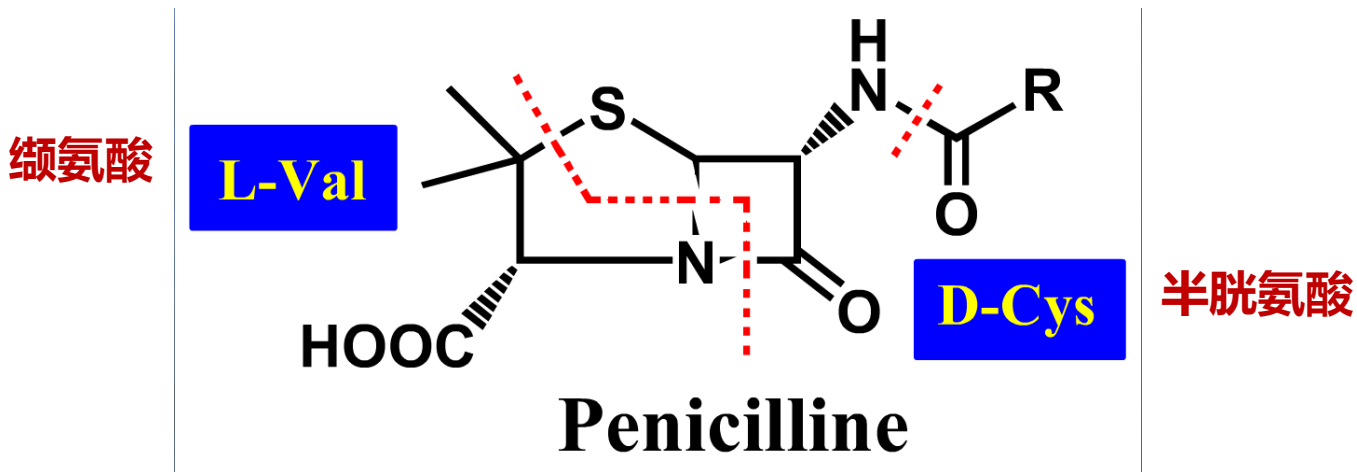
碱性氨基酸

非蛋白氨基酸**

- 不参与构成蛋白质，但却以各种形式分布于植物、细菌和动物体内的氨基酸。

D-氨基酸，天然非 α -氨基酸等

- 细菌细胞壁的重要组成
- 细菌产生的肽类抗生素组成部分

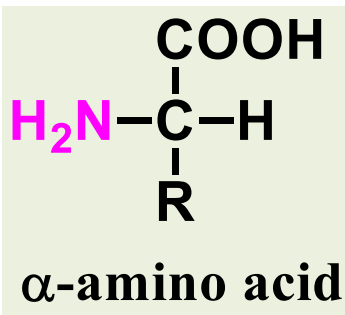




2. 氨基酸的性质

(1) 旋光性 (Optical activity)

- 除甘氨酸 ($R=H$) 外，氨基酸均含有一个手性 α -碳原子，因此都具有旋光性。
- 比旋光度 ($[\alpha]$) 是氨基酸的重要物理常数之一，是鉴别各种氨基酸的重要依据。





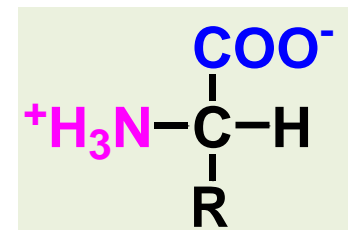
(2) 酸碱性 (acid-base properties)

氨基酸既是酸又是碱。

- 氨基酸在**结晶状态**或在**接近中性的**溶液中，是以**偶极离子** (dipolar ion) 的形式存在的。是一种**内盐** (inner salt)。

物理性质：

- ① 高熔点固体；
- ② 易溶于水，不溶于有机溶剂。

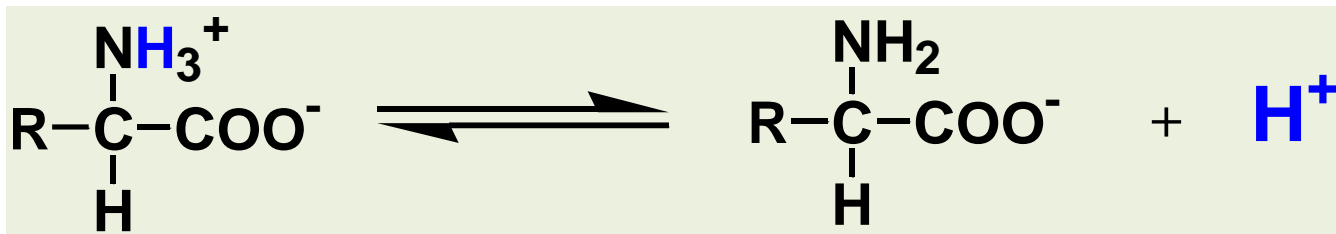




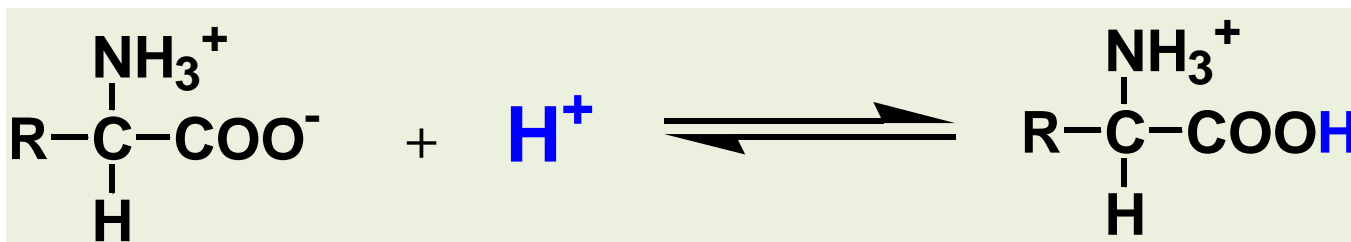
(2) 酸碱性 (acid-base properties)

氨基酸既是酸又是碱。

Amino acid acts as an **acid (proton donor)**



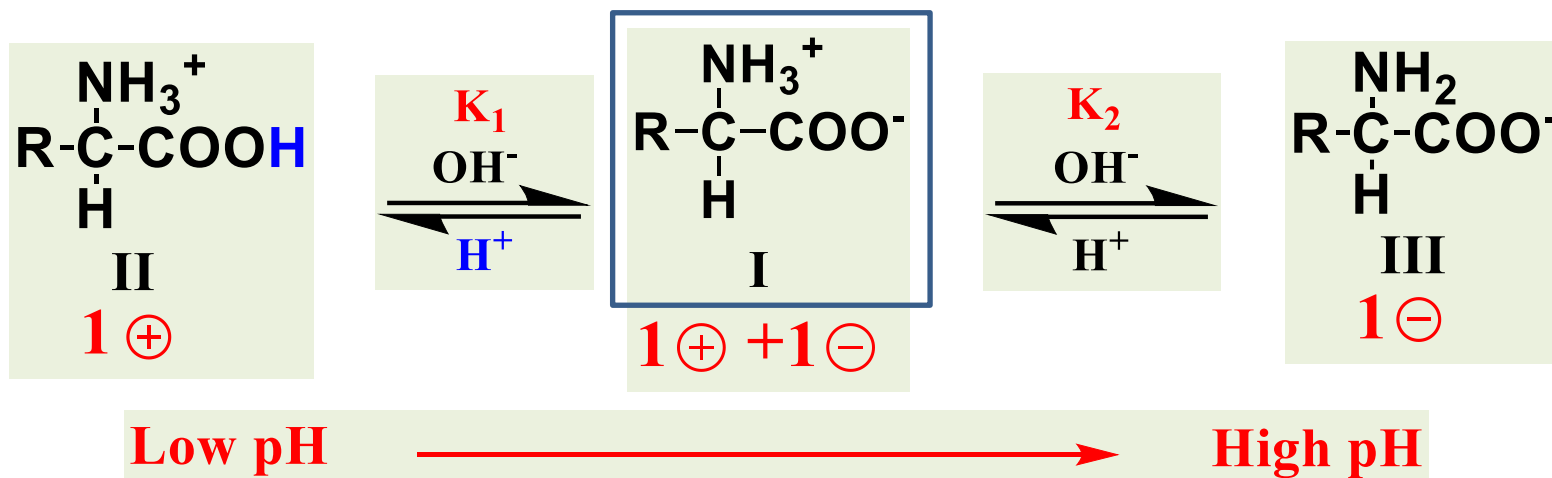
Amino acid acts as a **base (proton acceptor)**



➤ Amino acids are ampholytes (两性电解质)。

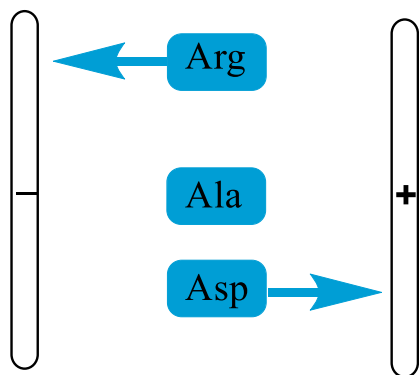
(3) 氨基酸的等电点 (isoelectric point)

- 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。

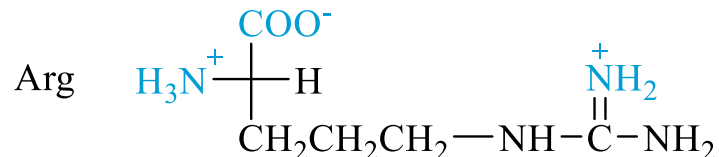


- 如果在某一pH值下，氨基酸所带正电荷的数目与负电荷的数目正好相等，即净电荷为零，则称该pH值为该氨基酸的等电点 (pI)。
- 等电点时，氨基酸几乎全部以两性离子 I 的形式存在，并伴以极少量、严格相等的 II 和 III。
- 处于等电点的氨基酸，其溶解度最小。

(3) 氨基酸的等电点 (isoelectric point)



pH = 6.0时

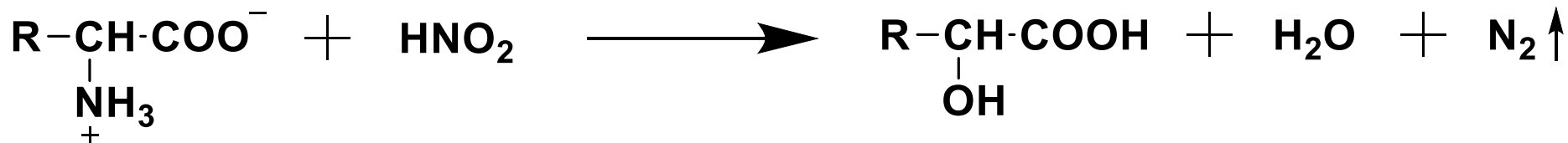


中性氨基酸 pI: 5.0~6.0;
碱性氨基酸 pI: 7.5~10.8;
酸性氨基酸 pI: 小于4。

- 处于等电点的氨基酸，其溶解度最小。
- 利用不同氨基酸等电点的不同，通过电泳可分离和纯化氨基酸。



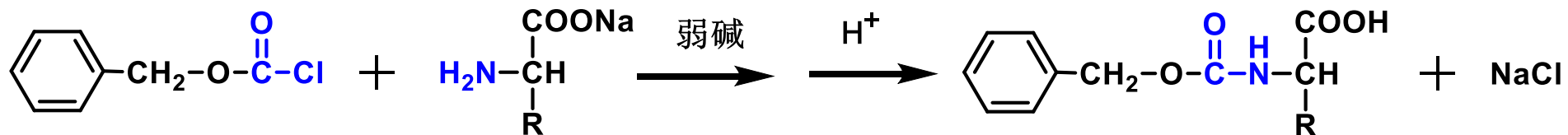
(4) 氨基酸与亚硝酸反应



- van Slyke **氨基氮**测定法：可定量释放出 N_2 。测定蛋白质分子中的游离氨基或氨基酸分子中的氨基含量。



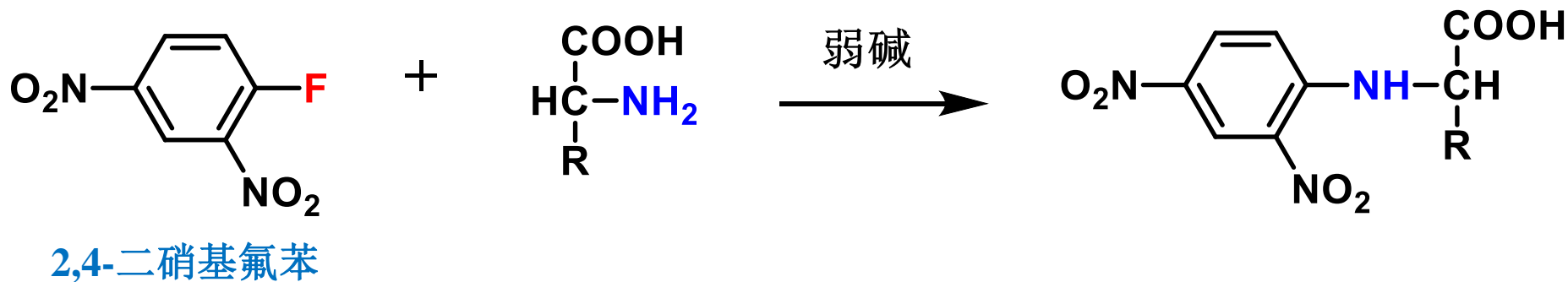
(5) 氨基酸与酰氯或酸酐反应



- 常用于多肽和蛋白质合成中氨基的保护试剂。



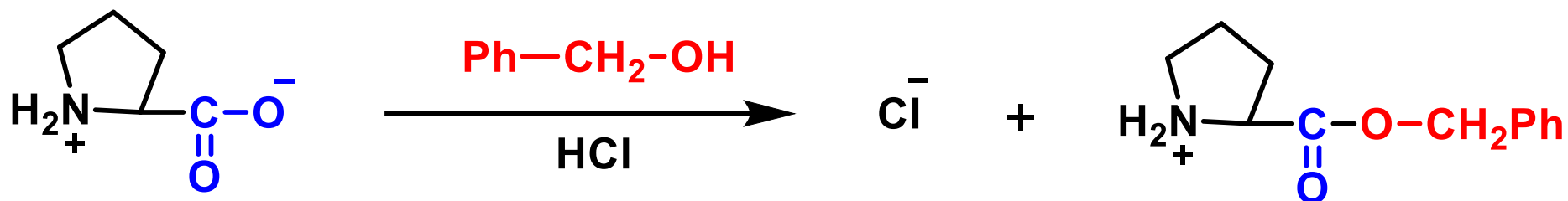
(6) 氨基酸的烃基化反应



- 鉴定多肽或蛋白质的N末端氨基酸 (用于蛋白测序)。



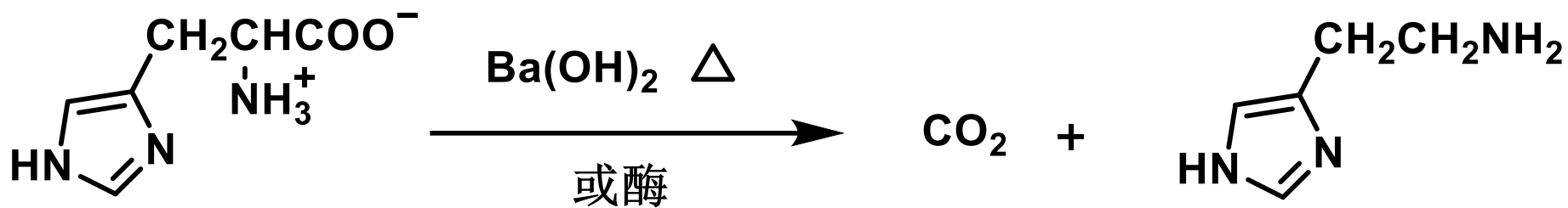
(8) 氨基酸成酯反应



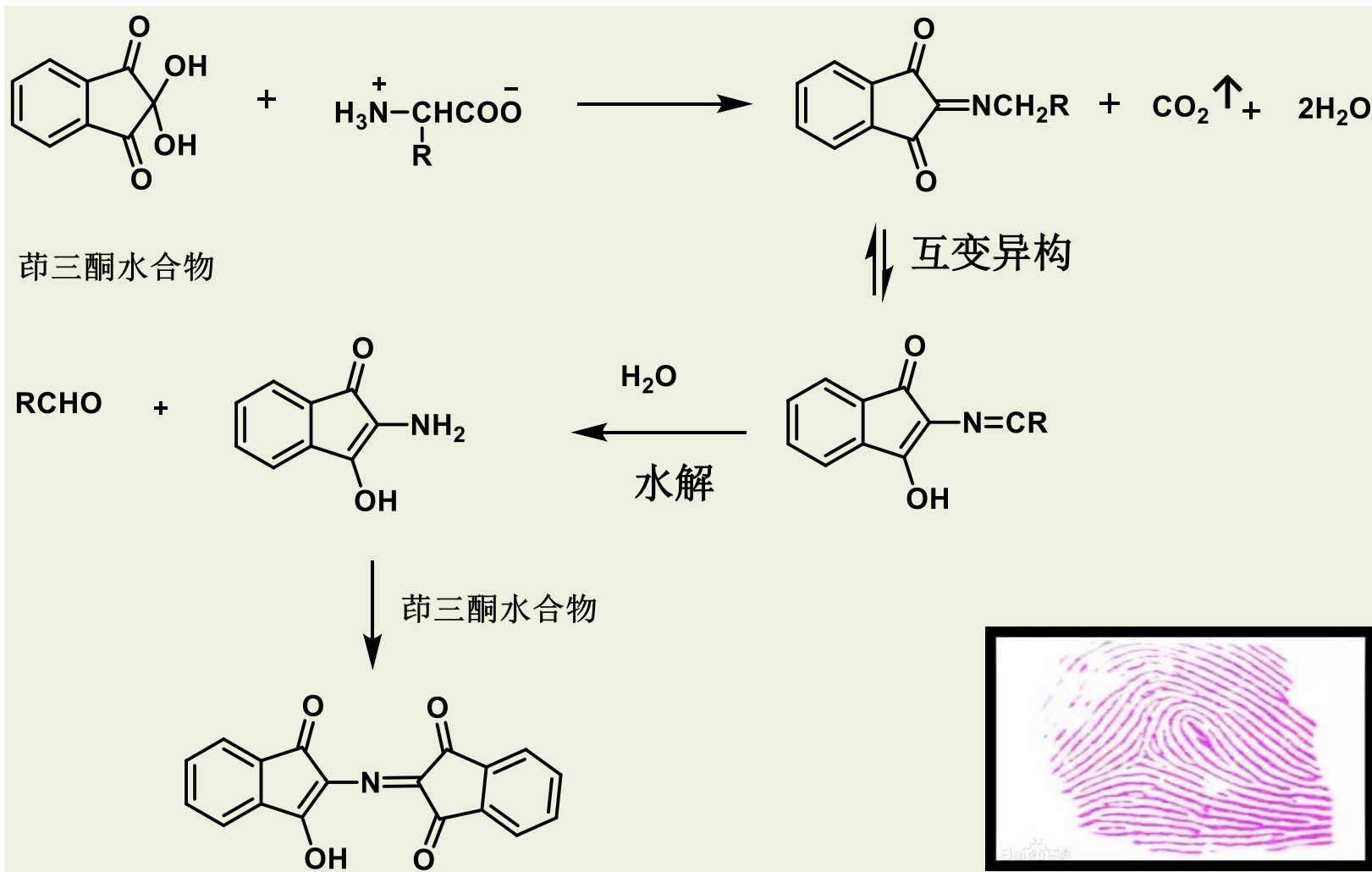
- 常用于羧基的保护。甲基、乙基和苄基是最常见的保护基团。



(9) 氨基酸的脱羧反应



(10) 氨基酸与茚三酮反应





第一节

• 氨基酸

• 一、结构与分类

• 二、化学性质

第二节

• 多肽和蛋白质

• 一、多肽的命名与肽键的结构特点

• 二、肽的合成简介

• 三、蛋白质的结构层次与特点

第三节

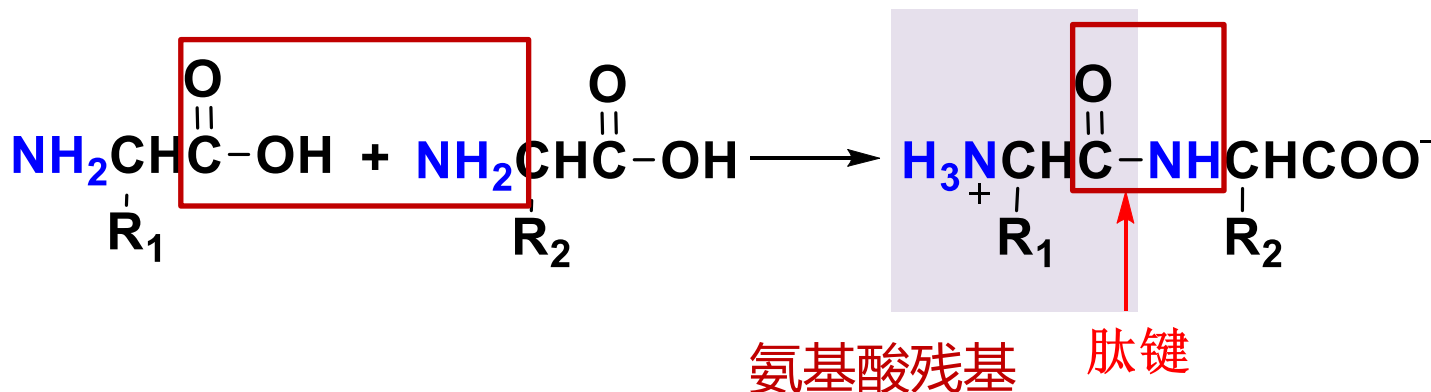
• 核酸

• 一、分类

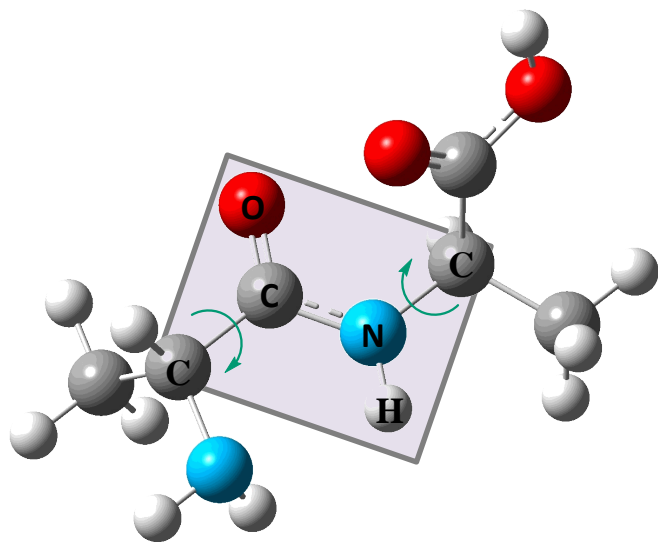
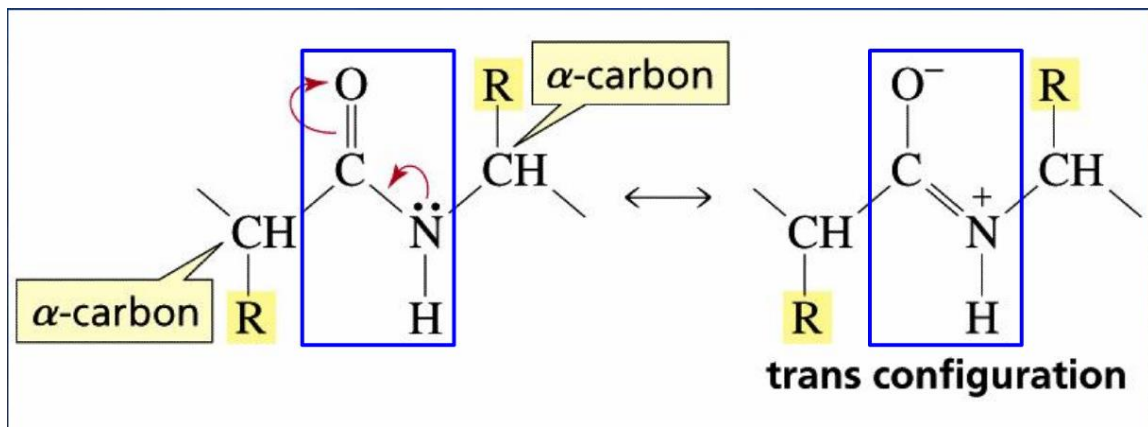
• 二、结构

• 三、生物功能

- 一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基之间缩合脱水形成的酰胺类化合物称为**肽 (peptide)**。肽分子中的酰胺键称为**肽键 (peptide bond)**。
- 由两个氨基酸之间脱水形成的肽称为**二肽 (dipeptide)**，由多个氨基酸之间脱水形成的肽称为**多肽 (polypeptide)**。
- 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 (amino acid residue)**。氨基酸残基是**组成肽及蛋白质的氨基酸单元**。

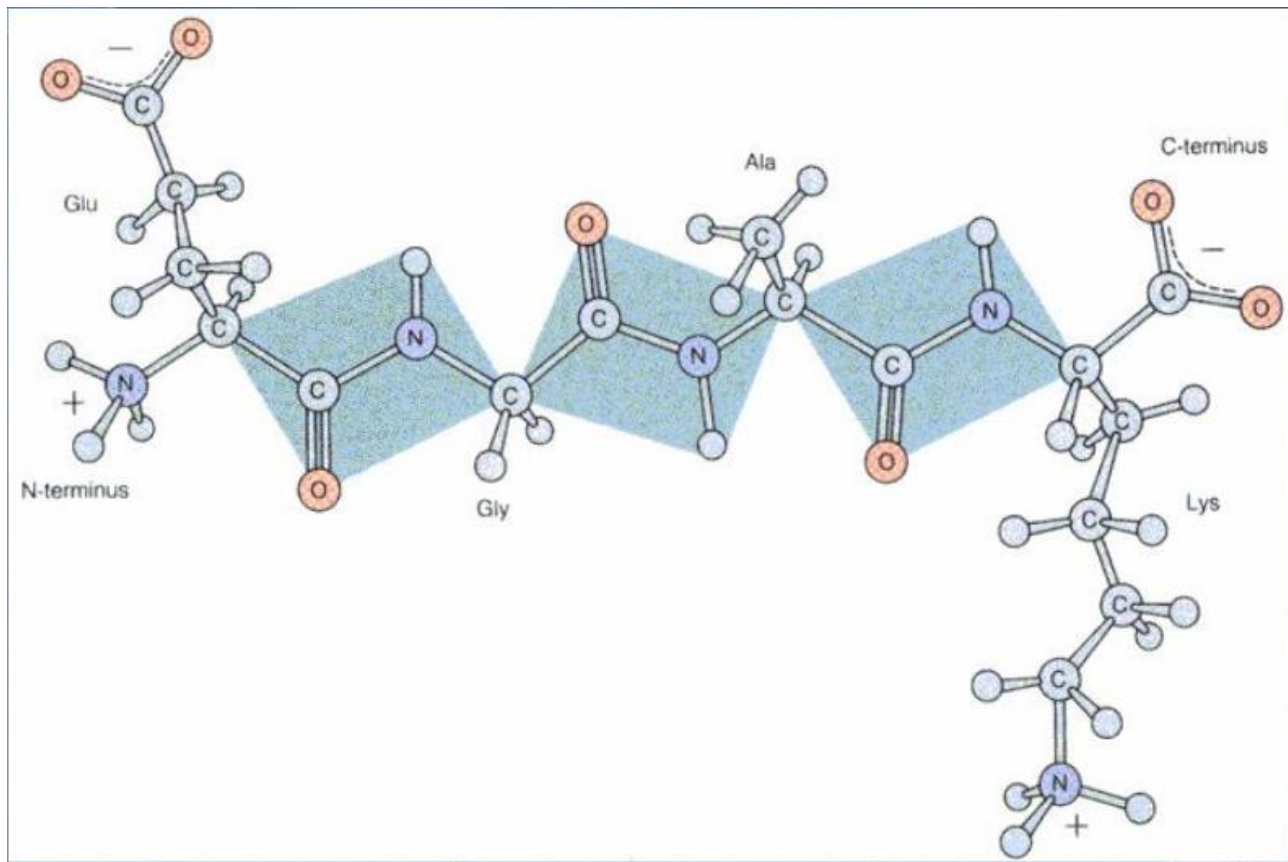


1. 肽单元是平面结构；
2. 肽键具有局部双键性质，不能自由旋转；
3. 肽键呈反式构型。



肽键平面示意图

The structure of a tetrapeptide 四肽



C_{α} -N, C_{α} -C 的自由旋转是受限的。
这种限制决定了蛋白质的空间结构及其功能。



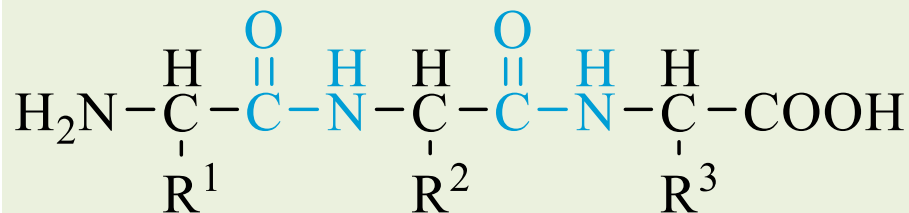
2. 氨基酸序列 (Amino acid sequence)

---多肽链中**氨基酸残基**排列的顺序。

虽有环肽存在, 但绝大多数的肽呈链状, 称为多肽链。

- **N-末端** (N-terminal end): 保留**游离 α -NH₂**的一端, 也叫**氨基末端**, 一般写在肽链的**左边**。
- **C-末端** (C-terminal end): 保留有 **α -CO₂H** 的一端, 也叫**羧基末端**, 通常写在肽链的**右边**。
- **肽链骨架**: 所有链状多肽都有一个共同的骨架。
- **多肽链从氨基末端走向羧基末端**。

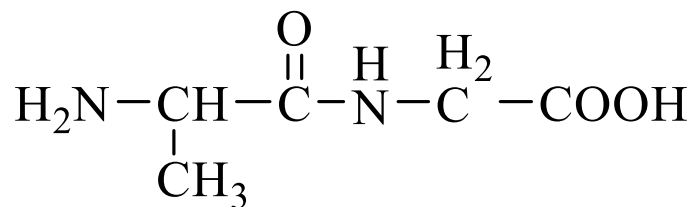
N-末端



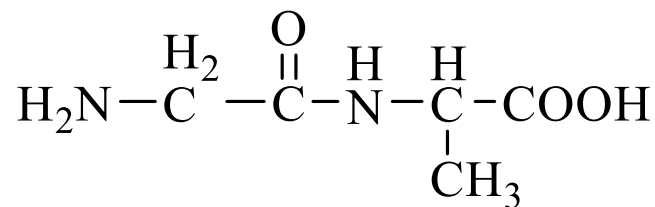
C-末端



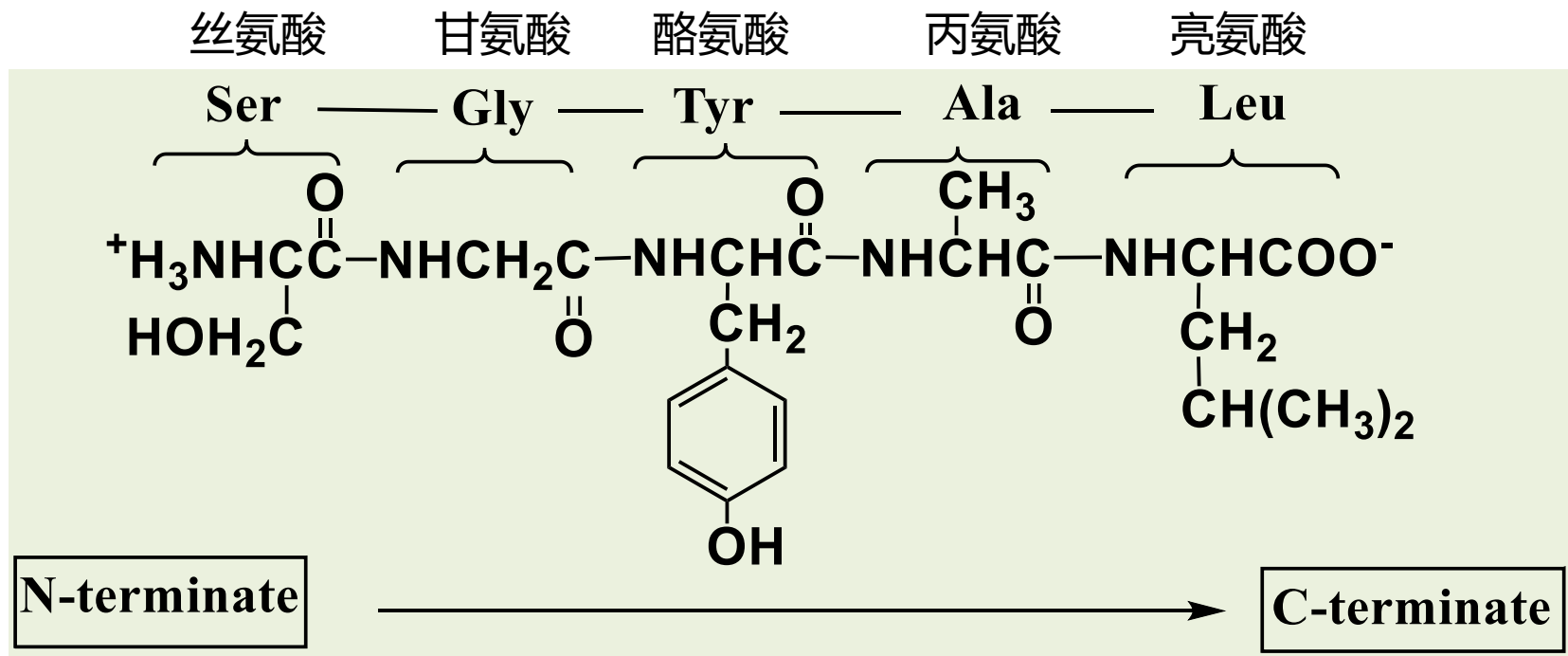
- **命名：**含C-端的氨基酸为母体称为**某氨酸**，其它氨基酸残基从N-端开始依次称**某氨酰**。



丙氨酰甘氨酸
Ala-Gly
Ala • Gly



甘氨酰丙氨酸
Gly-Ala
Gly • Ala



- Are **Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu** and **Leu-Ala-Tyr-Gly-Ser** same peptides?

Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu or **Ser•Gly•Tyr•Ala•Leu**

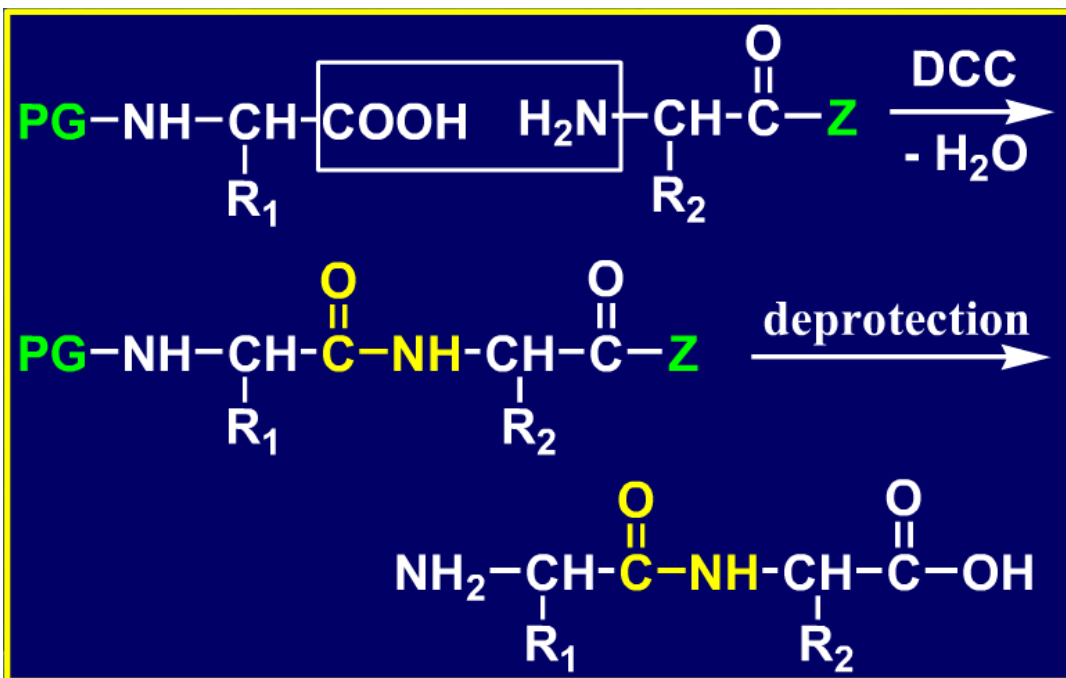
- 由甘氨酸和丙氨酸两种氨基酸可以制备：

甘-丙、甘-甘、丙-丙、丙-甘四种不同形式的二肽。



- 策略：定向形成酰胺键
- 方法：保护不反应的基团（氨基和羧基）

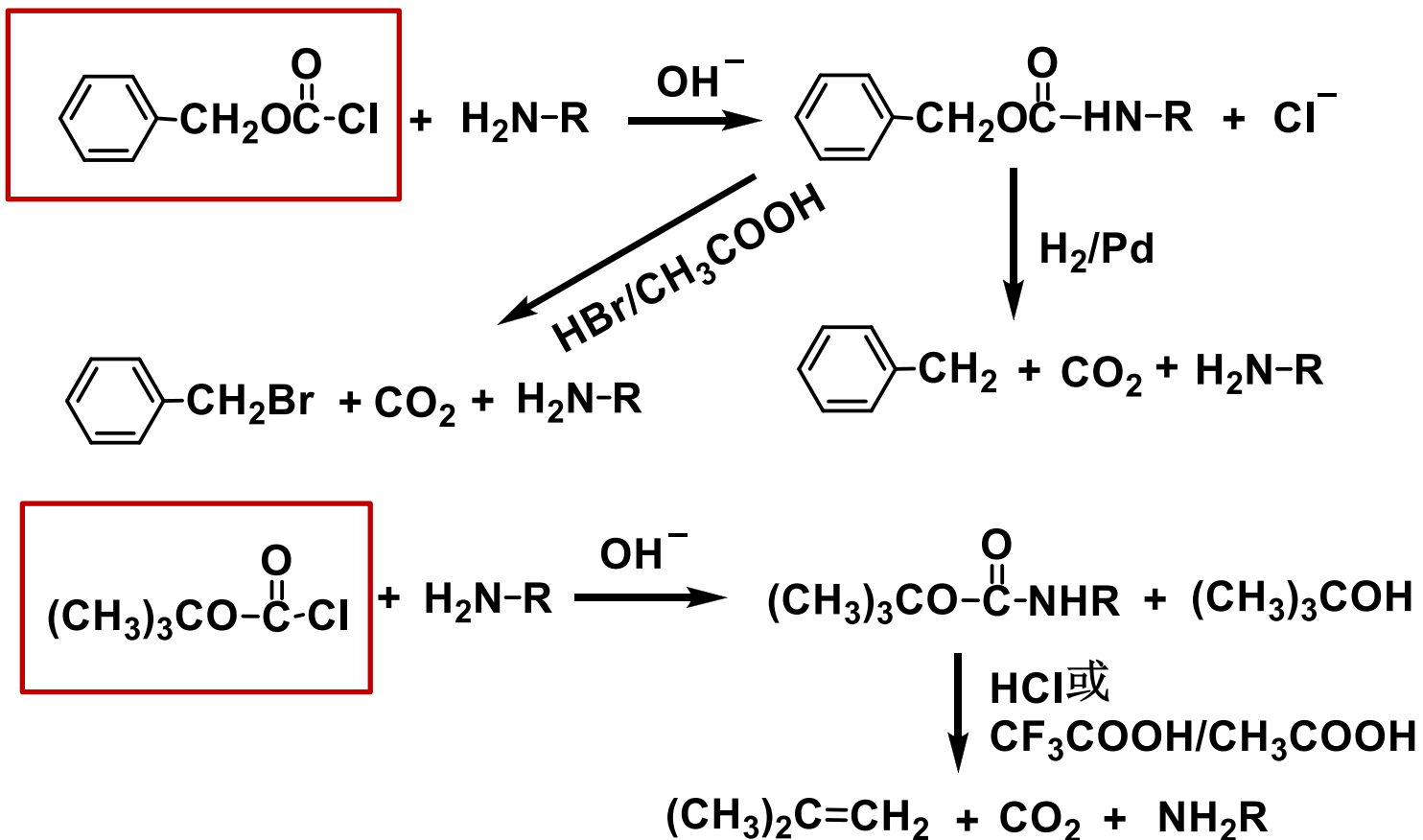
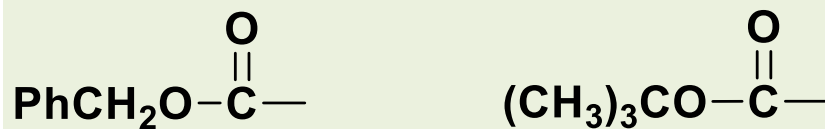
活化反应的基团（羧基）





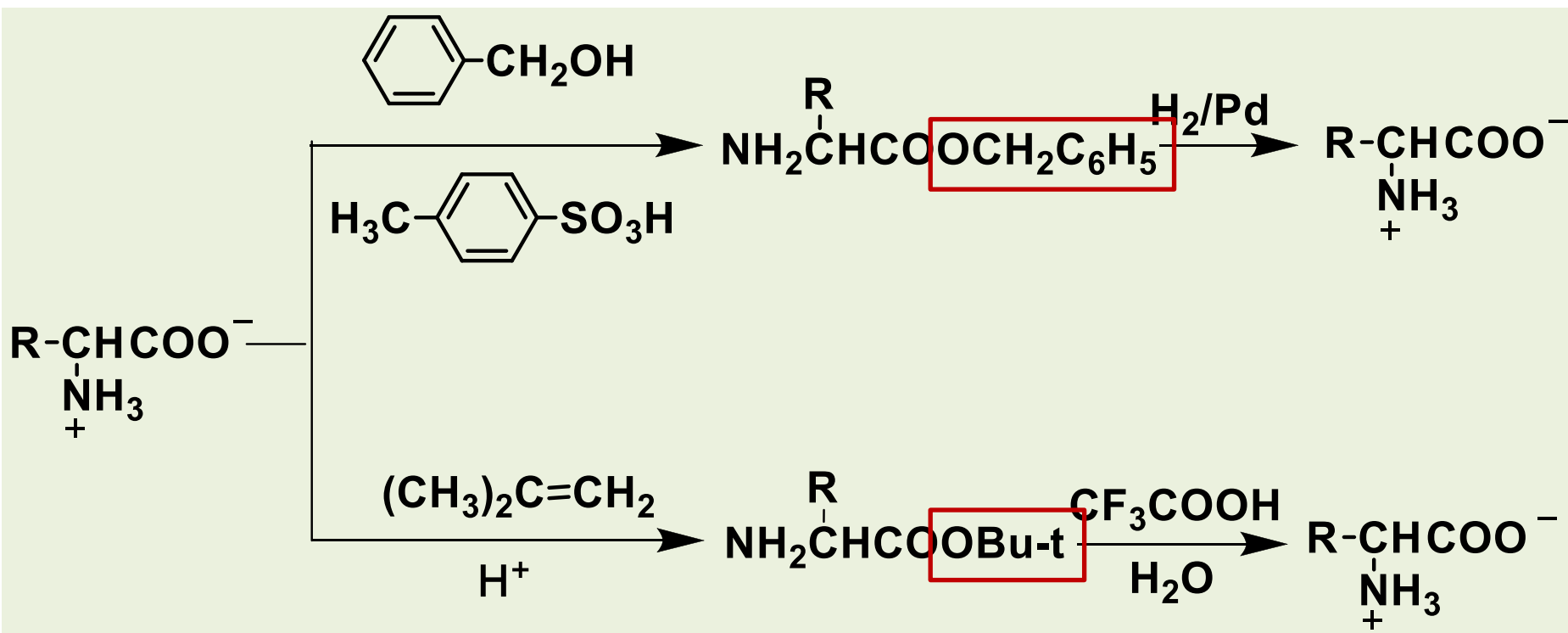
氨基的保护方法**

苄氧羰基和叔丁氧羰基





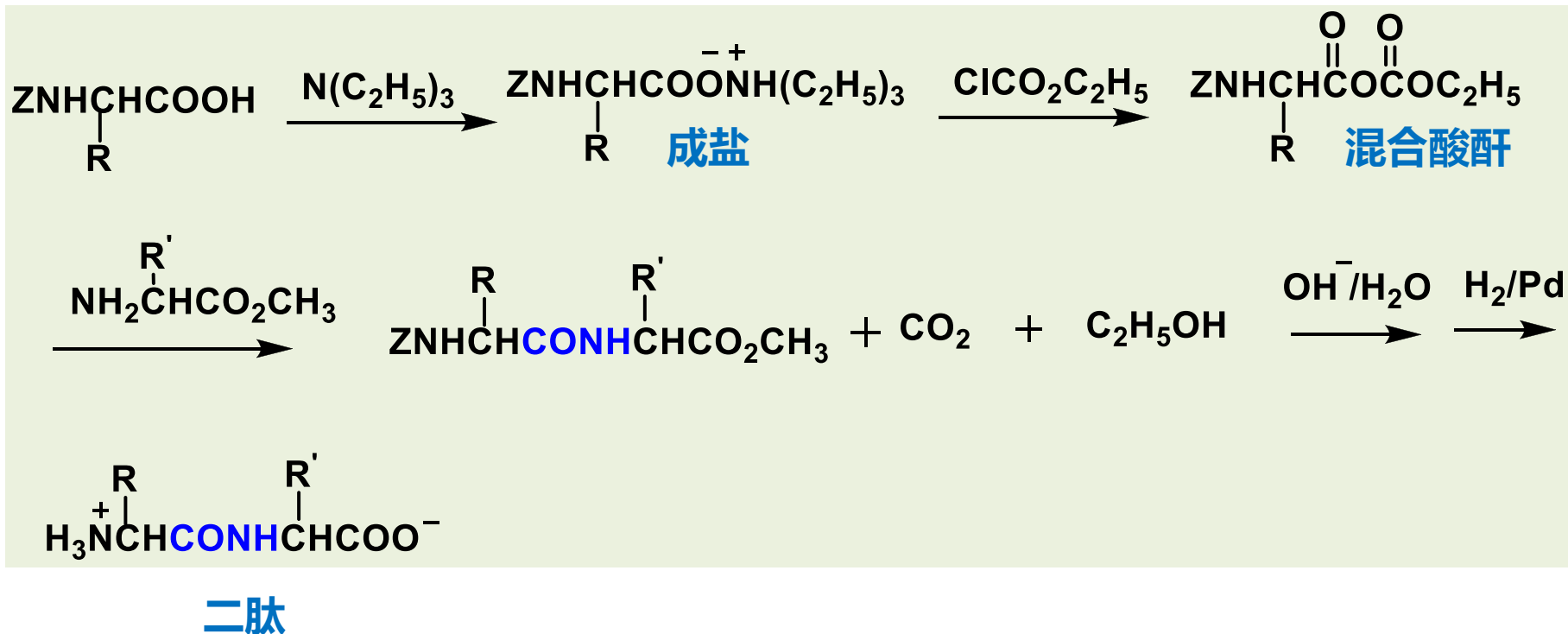
羧基的保护方法**





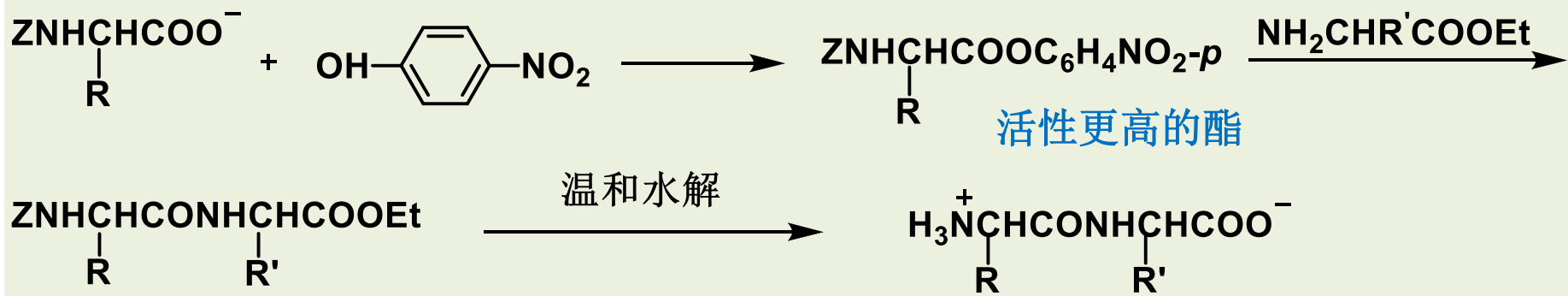
肽键的形成**

(1) 混合酸酐法

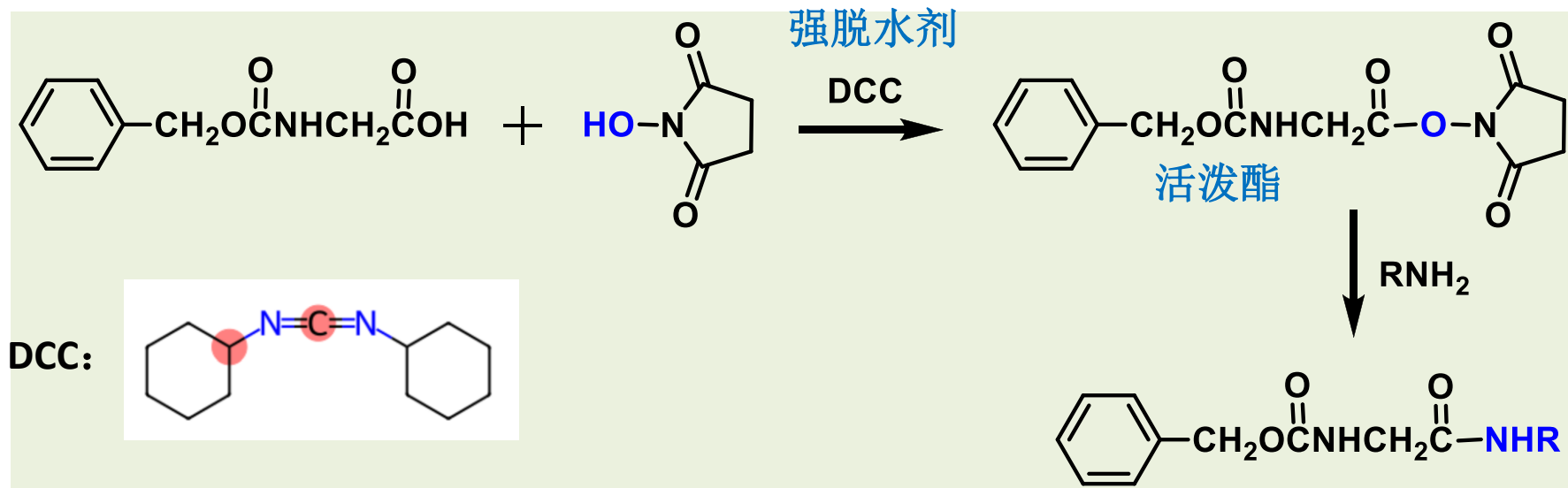




(2) 活泼酯法

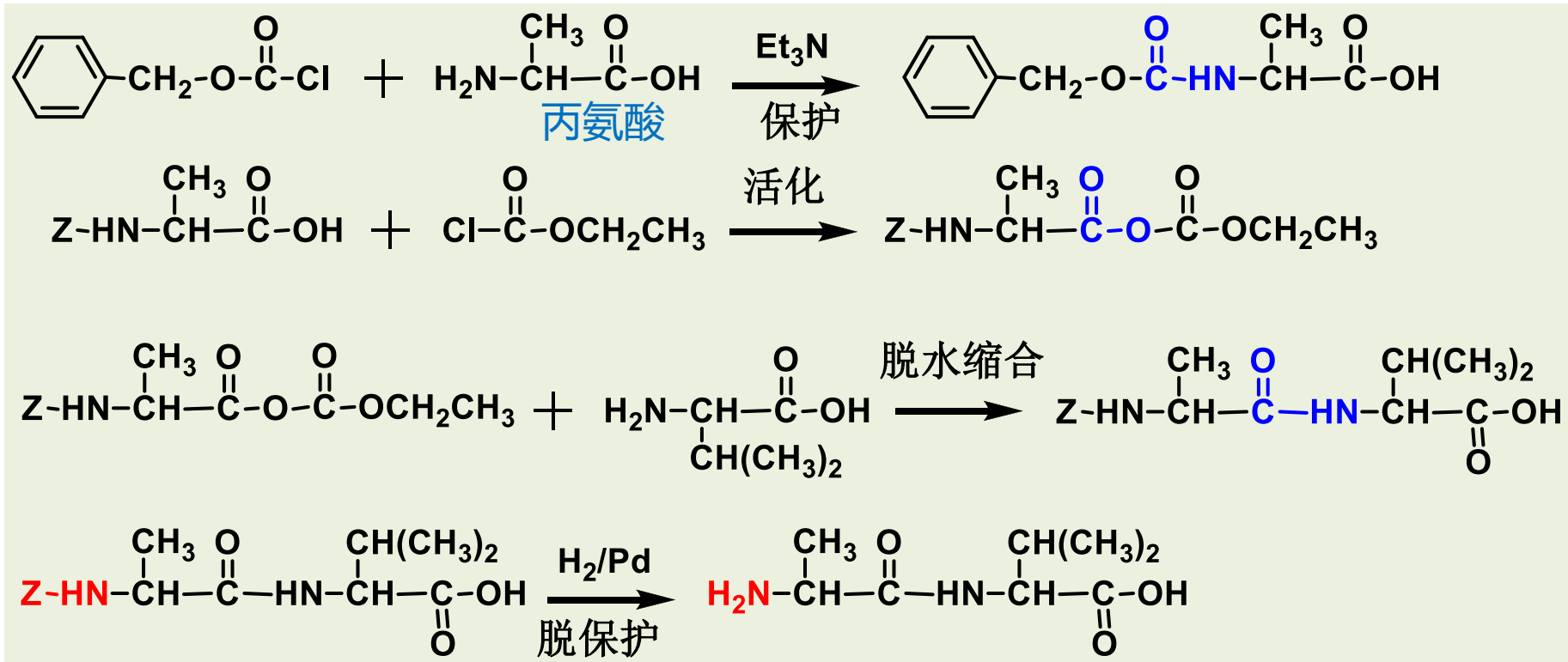


(3) 碳二亚胺法 (脱水剂)





丙氨酰缬氨酸的合成**



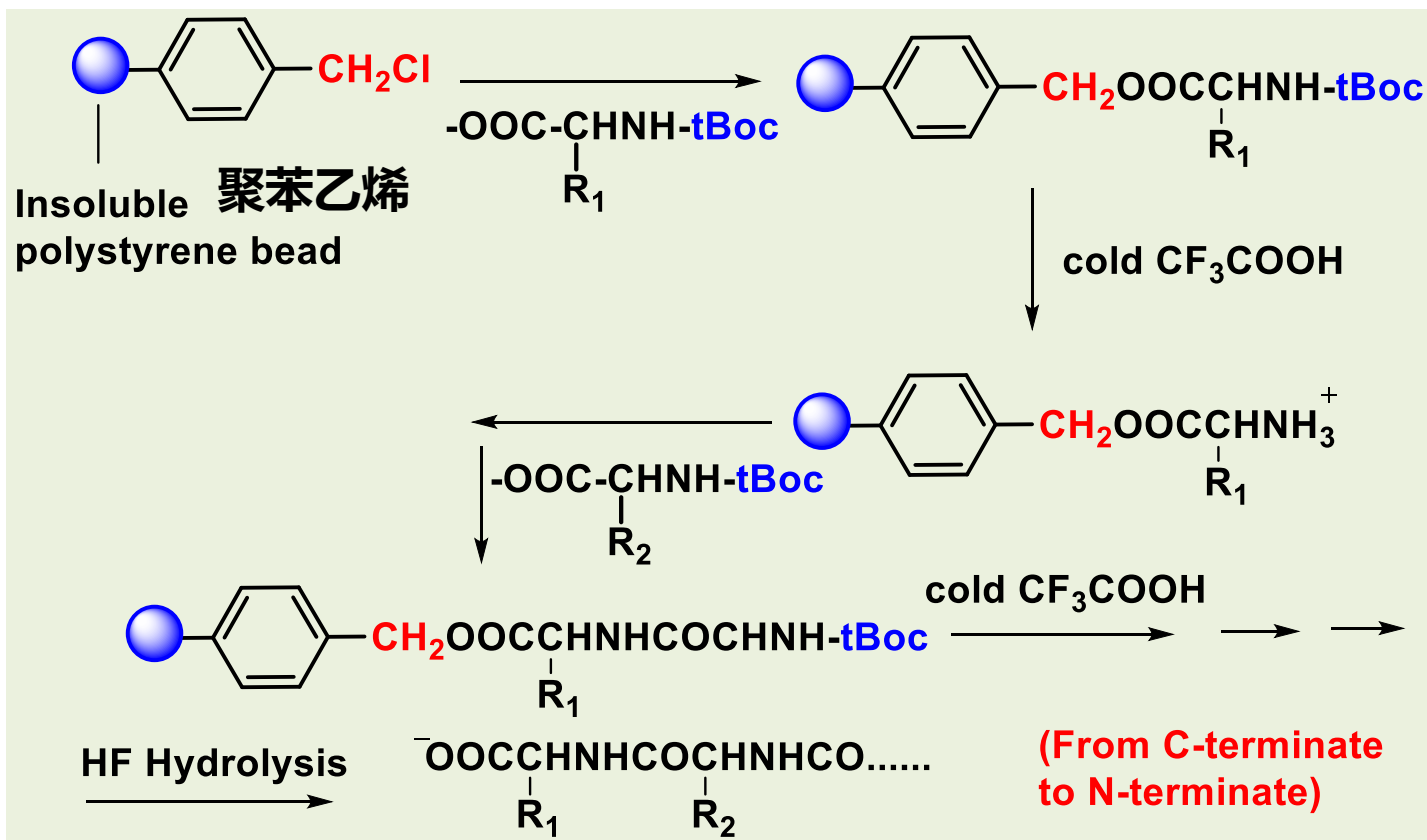
- 1965年结晶牛胰岛素（51个氨基酸）的全合成，是世界上第一个人工合成的蛋白质。



固相肽合成法**

(1962, Robert Bruce Merrifield, 1984 Nobel Prize in Chemistry)

优点: 不必纯化中间产物, 合成可以连续进行。

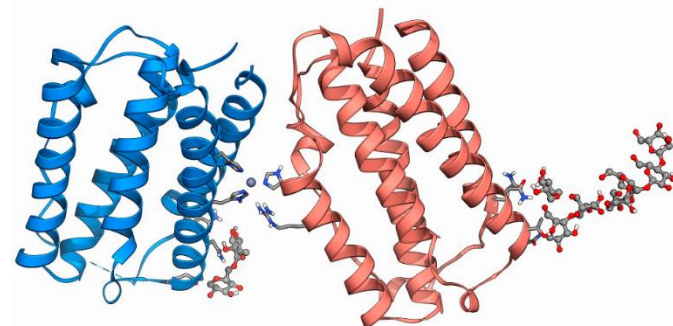




- 蛋白质是由一条或多条多肽链以特殊方式结合而成的生物大分子。
- 蛋白质与多肽并无严格的界线。

蛋白质分子量 > 6000 D

- 蛋白质分子量变化范围很大。
约6 KD—1,000 KD，甚至更大。



- 蛋白质的四级结构

- 一级结构（初级结构）：肽链的线性结构。
- 二级、三级和四级结构（高级结构或空间结构）：肽链的卷曲、折叠等。



- **一级结构 (Primary structure)**

指蛋白质中氨基酸残基之间的排列顺序，二硫键的位置和数目。

- **二级结构 (Secondary structure)**

多肽链的主链骨架在空间盘曲折叠形成的方式（**链内或链间氢键**引起）。

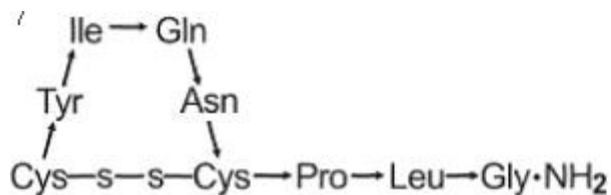
- **三级结构 (Tertiary structure)**

肽链在二级结构基础上，进一步盘曲折叠形成的三维结构，是多肽链在空间的整体排布（**氢键、疏水键、离子键、二硫键等**）。

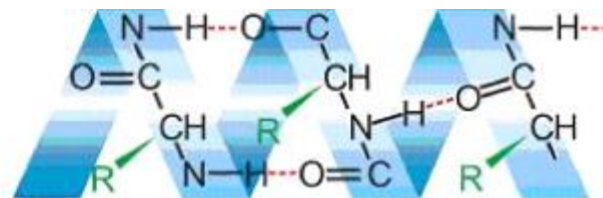
- **四级结构 (Quaternary structure)**

两条或两条以上具有三级结构的多肽链通过疏水键、氢键、离子键、二硫键和范德华力等次级键相互缔合而成。

蛋白质的四级结构



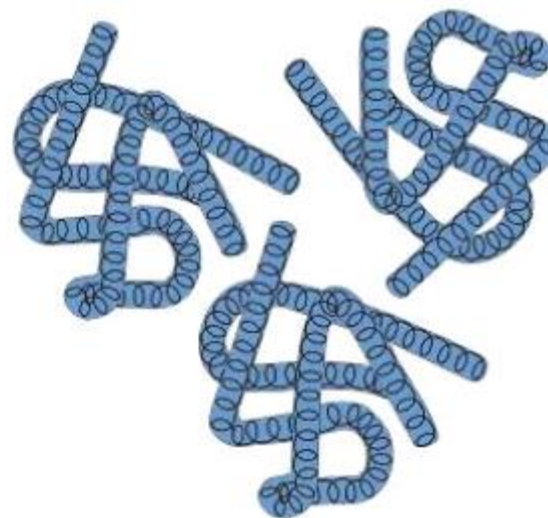
一级结构



二级结构



三级结构



四级结构

- 作为蛋白质四级结构组分的肽链称为亚基。
- 单独的亚基不具有生物功能，只有完整的四级结构寡聚体才有生物功能。



第一节

• 氨基酸

• 一、结构与分类

• 二、化学性质

第二节

• 多肽和蛋白质

• 一、多肽的命名与肽键的结构特点

• 二、肽的合成简介

• 三、蛋白质的结构层次与特点

第三节

• 核酸

• 一、分类

• 二、结构

• 三、生物功能

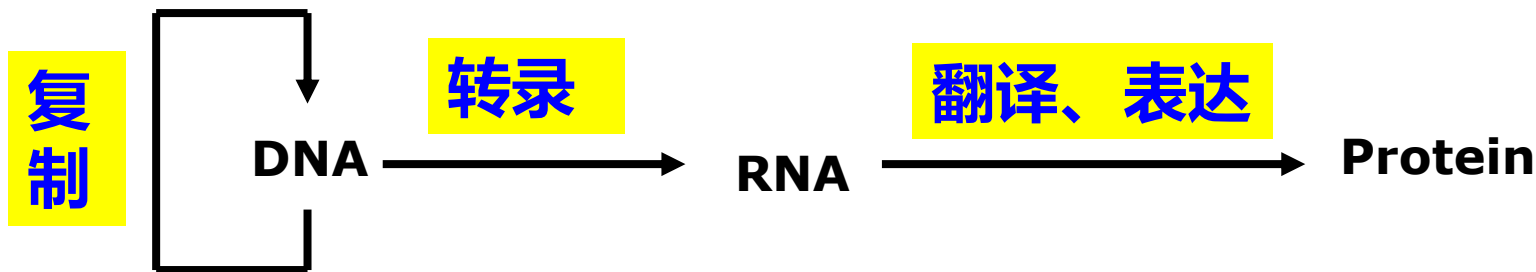


➤ **核酸是生命遗传信息的携带者和传递者。**

---生命的延续，遗传特性的保持，生长发育，细胞分化等

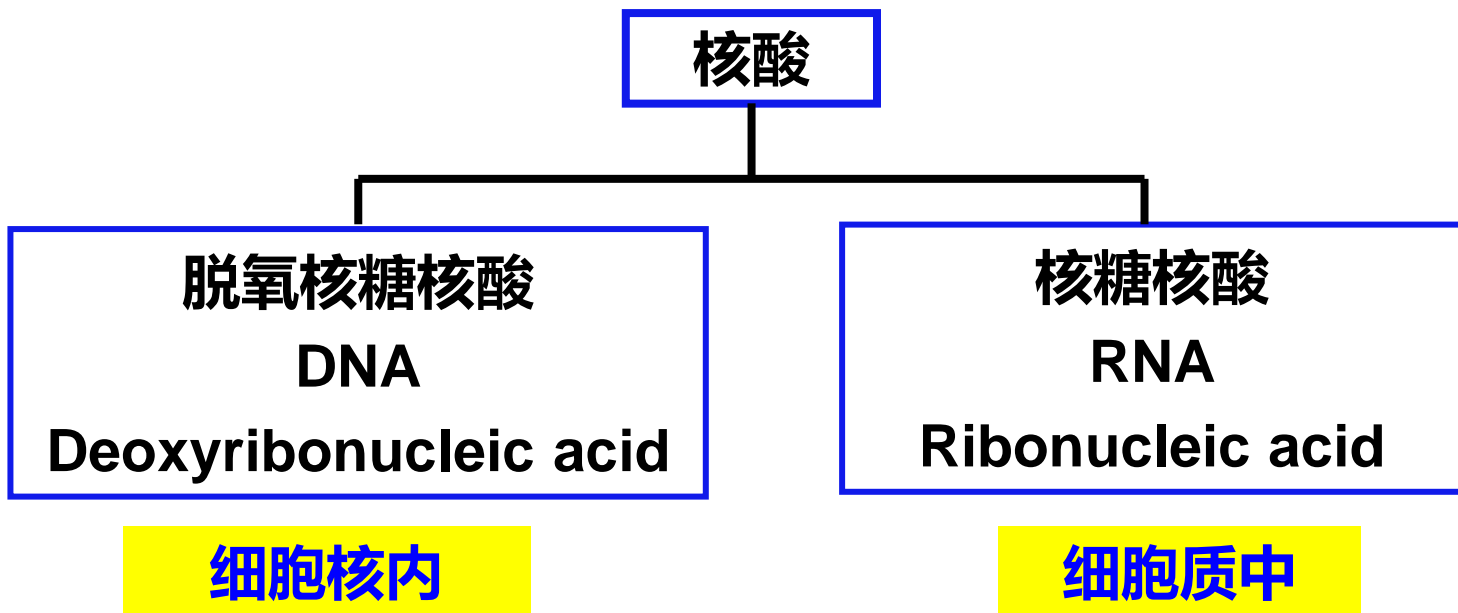
---生物变异，如肿瘤、遗传病、代谢病等

➤ **中心法则**





1. 核酸 (Nucleic acid) 的分类



➤ 是主要的遗传物质，携带着遗传信息，决定了细胞和个体的基因型。

➤ 与遗传信息在子代的表达有关。



2. 核酸的组成

- 核酸：线性多聚核苷酸
- 基本结构单元：核苷酸 (Nucleotide)
- 基本组成成分：磷酸，戊糖，碱基
- DNA与RNA结构相似，但在组成成分上略有不同。

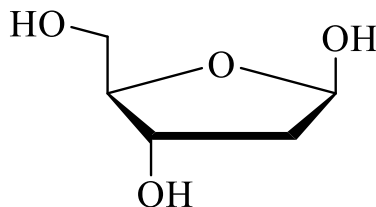
1. 磷酸

2. 戊糖

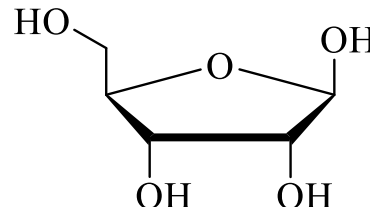
3. 碱基

核苷

核苷酸



β-D-2-脱氧核糖
(β-D-2-deoxyribose)



β-D-核糖
(β-D-ribose)

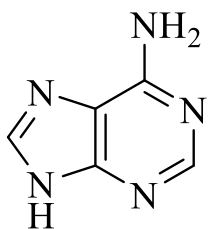


DNA和RNA的基本化学组成

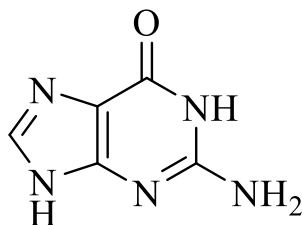
化学组成		DNA	RNA
碱基	嘌呤碱	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G)	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G)
	嘧啶碱	胞嘧啶(C) 胸腺嘧啶(T)	胞嘧啶(C) 尿嘧啶(U)
戊糖		D-2-脱氧核糖	D-核糖
酸		磷酸	磷酸

碱基的结构特征

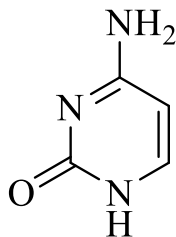
1. 都具有呈平面或接近平面的芳香环结构。
2. 芳香环与环外基团可以发生 酮式 - 烯醇式 或 氨基 - 亚氨基 互变异构。它主要与pH和温度有关。
3. 不同的互变异构体形成氢键的能力和方向差异明显，故对核酸的结构和性质有直接的影响。
4. 在大多数细胞的内部，氨基式和酮式占优势，是最稳定的。



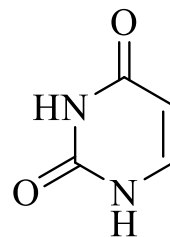
腺嘌呤
adenine (A)



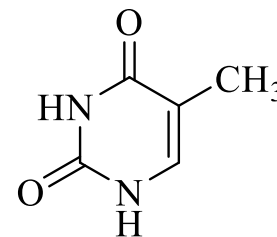
鸟嘌呤
guanine (G)



胞嘧啶
cytosine (C)



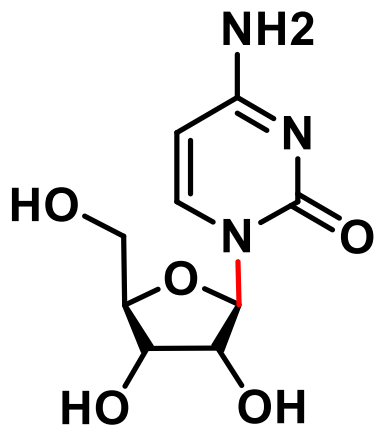
尿嘧啶
uracil (U)



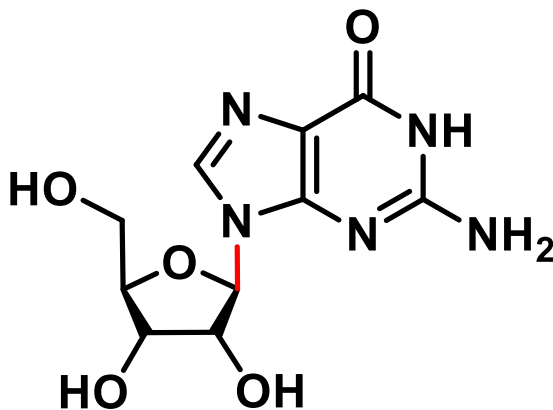
胸腺嘧啶
thymine (T)

核苷 (Nucleoside)

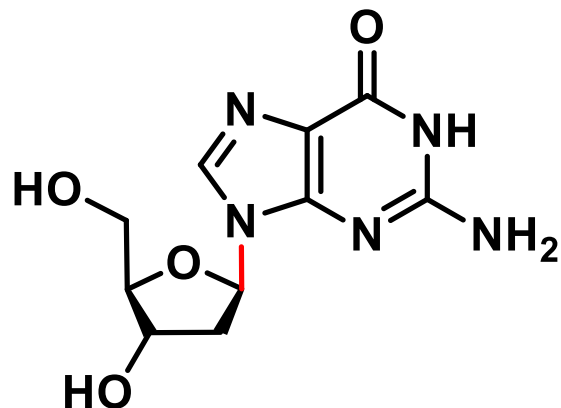
- 糖与碱基之间通过 **C-N 糖苷键** 连接形成糖苷。



胞嘧啶核苷
cytidine



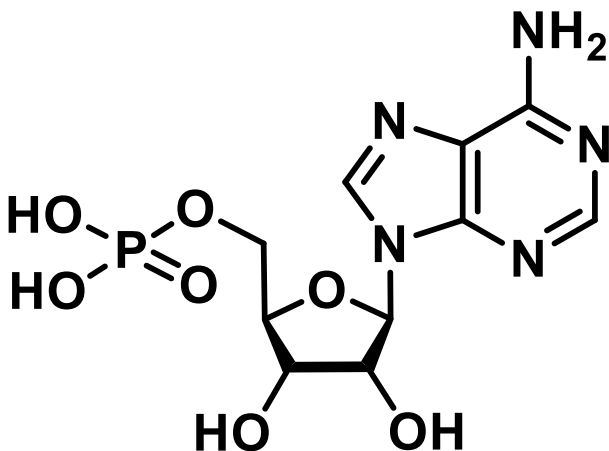
鸟嘌呤核苷
guanosine



2'-脱氧鸟嘌呤核苷
2'-deoxyguanosine

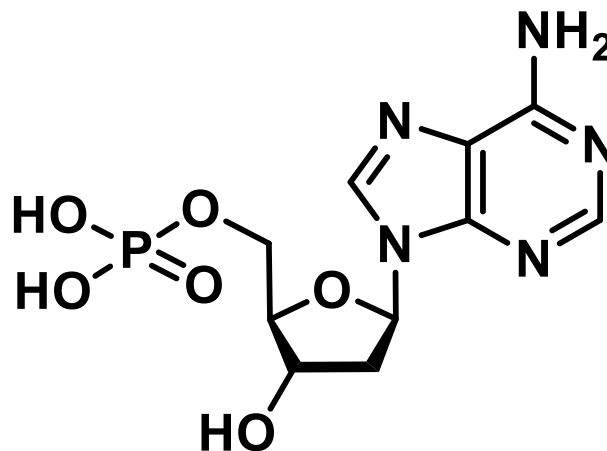
核苷酸 (Nucleotide)

- 是核苷的磷酸酯，是核酸的结构单元，如：AMP 和 dAMP。



adenosine
5'-monophosphate
(AMP)

一磷酸腺苷

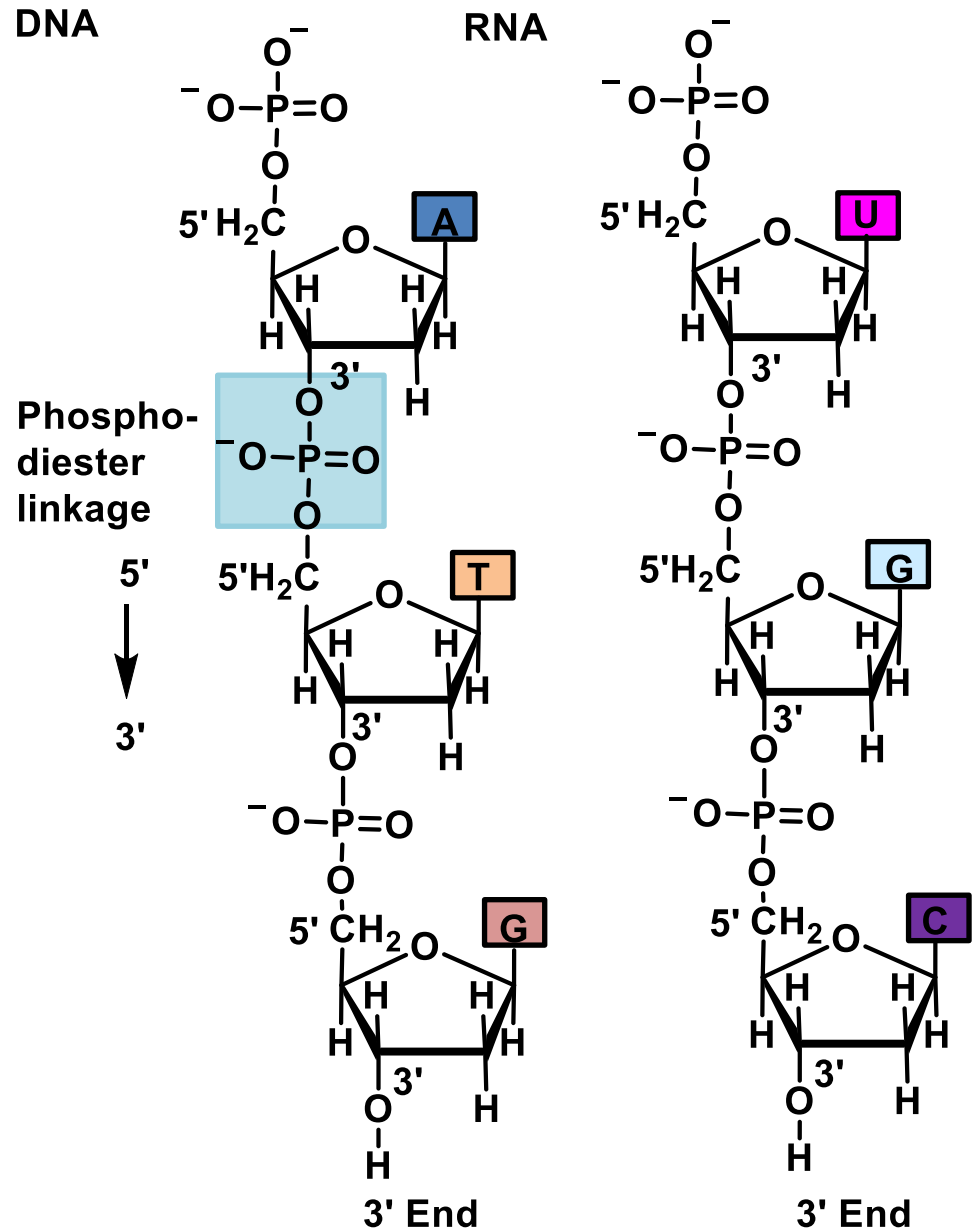


2'-deoxyadenosine
5'-monophosphate
(dAMP)

一磷酸脱氧腺苷

多聚核苷酸

- 是通过磷酸二酯键 (phosphodiester linkages) 相连而成的链状聚合物。
- DNA 链：由脱氧核糖核苷酸聚合而成。
- RNA 链：由核糖核苷酸聚合而成。





核酸的一级结构

- 四种不同的核苷酸单元按特定的顺序组合而成线性结构的多聚核苷酸。**碱基顺序 (Base sequence)**
- 核酸的碱基顺序是核酸的一级结构。
- **DNA碱基顺序**：遗传信息存储的分子形式。
- **mRNA碱基顺序**：直接为蛋白质的氨基酸编码，并决定蛋白质的氨基酸顺序。

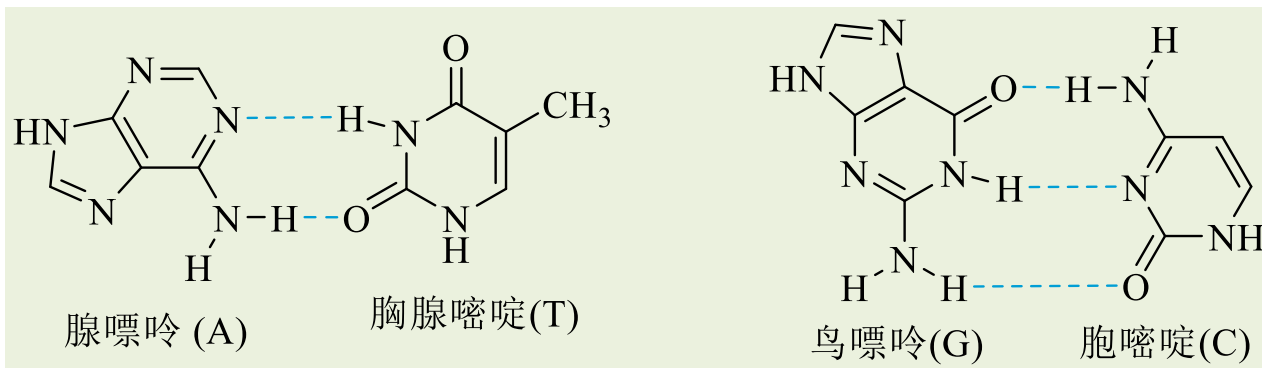


DNA的二级结构

- 1953年，**Watson** 和 **Crick** 提出了著名的DNA双螺旋结构模型，并对模型的生物学意义作出了科学的解释和预测。



DNA的二级结构



碱基配对时将尽可能多地形成氢键

(1) 右手双螺旋

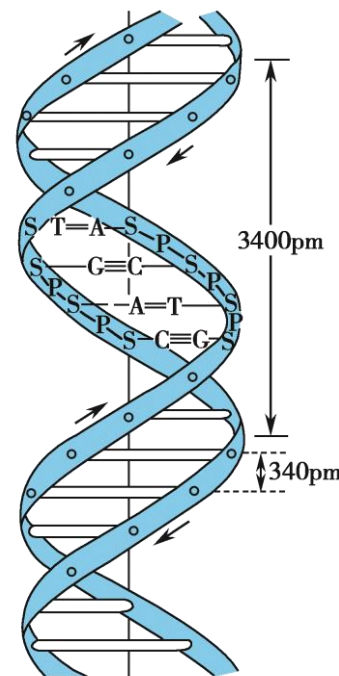
(2) 由一条链的碱基顺序可以推知另一条链的碱基顺序

如：已知DNA中一条链的部分碱基排列顺序如下，推测另一条链相对应的碱基排列顺序

A-T-G-C-A-G-T-A-C-G-C-A-T-G-T

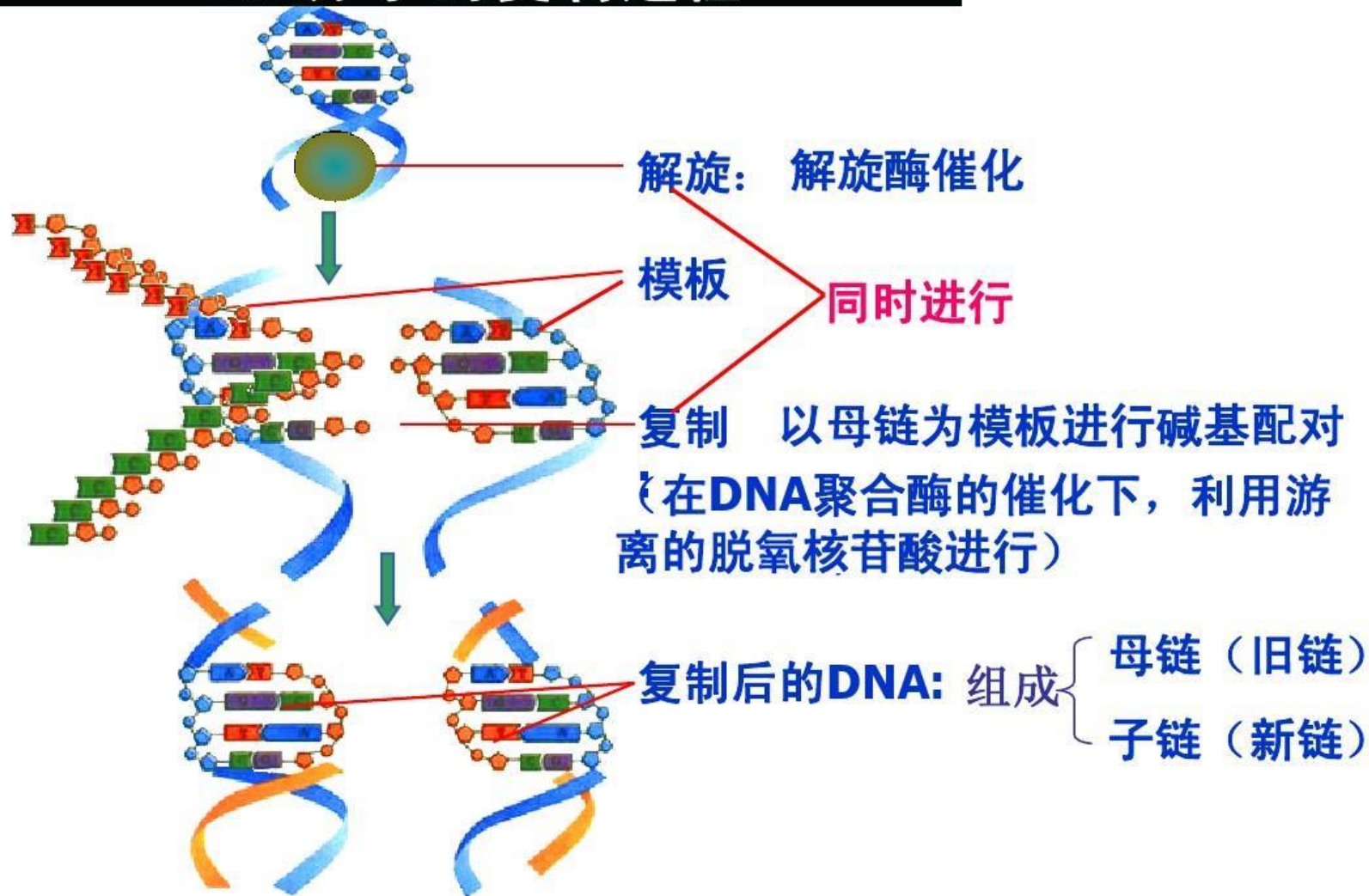
根据碱基配对原则，另一条链相对应的碱基排列顺序为：

T-A-C-G-T-C-A-T-G-C-G-T-A-C-A

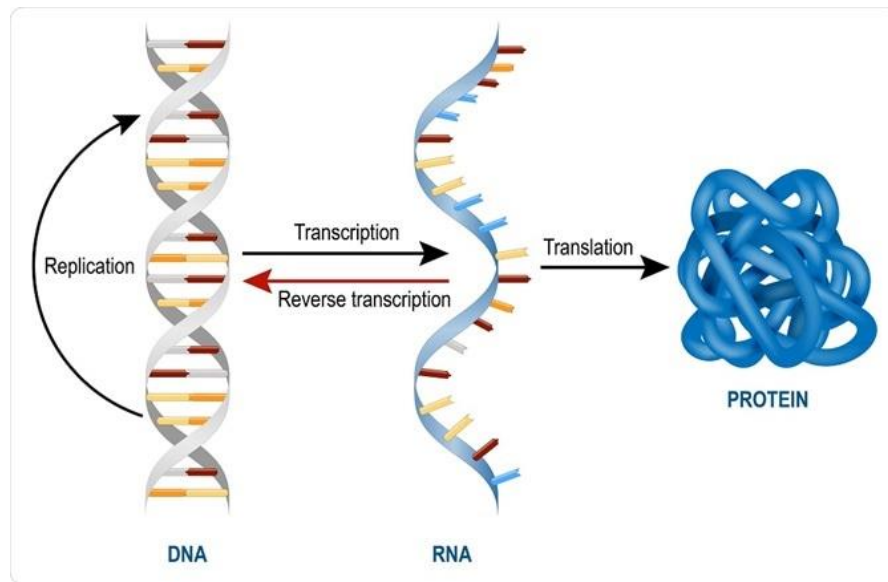
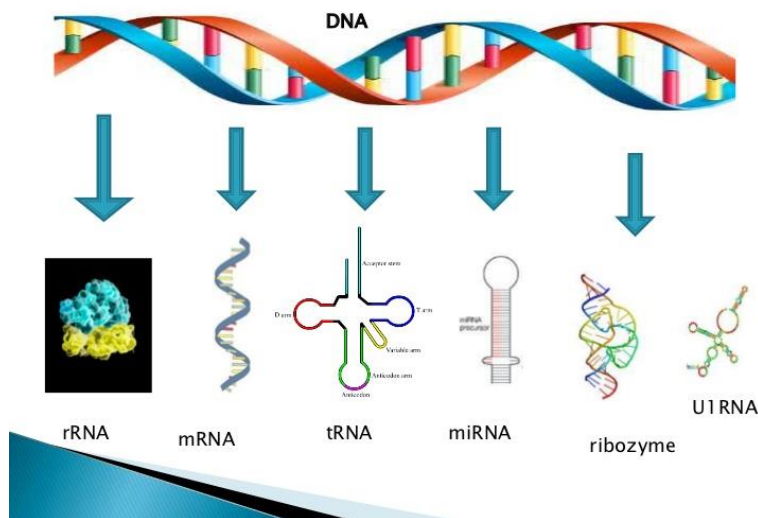


DNA分子的复制过程

DNA是主要遗传物质



RNA参与蛋白质的生物合成



- 蛋白质的体内生物合成过程可简单描述为：首先在细胞核内把DNA遗传信息转录、翻译生成mRNA，并由 t RNA作为氨基酸的转运体，按照按碱基配对的互补原则，在核糖体的 r RNA上进行组装，共同协调完成合成工作。



第十七章 基本要求

重点:

- 1 掌握：偶极离子、等电点的概念；氨基酸的基本化学性质。
- 2 熟悉：氨基酸构型的表示方法；肽键的结构特点。
- 3 了解：多肽的合成方法；肽和蛋白质的结构；蛋白质的结构层次；核酸的结构和性质。



本章作业

P456 练习题 17.4, P472 习题4。

不用上交。



Thank you very much!

