〔英〕 S. 罗斯 著

生命的化学

科学出版社

58.174
349

生命的化学

〔英〕S. 罗斯 著

潘希明 译

中国科学院
图书室藏
植物研究所

科学出版社

1983

23364

中科院植物所图书馆

S0014799

内 容 简 介

《生命的化学》从什么是生物化学讲起，讲到构成生物体的元素、分子和细胞，又进一步讲到分子和细胞的构成及其发挥功能的方式，最后归结到生命起源的问题上，系统地、深入浅出地、生动地介绍了生物化学这门科学。本书从1966年初版和1970年修订后再版以来，到如今已再版了若干次，很受读者的欢迎。

Steven Rose

THE CHEMISTRY OF LIFE

Hazell Watson & Viney Ltd, 1977

生 命 的 化 学

〔英〕S. 罗斯 著

潘希明 译

责任编辑 蒋太培

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1983年7月第一版 开本：787×1092 1/32

1983年7月第一次印刷 印张：8

印数：0001—8,600 字数：181,000

统一书号：13031·2319

本社书号：3172·13—10

定价：1.00元

目　　录

序言…… iii
奥本大学 1970 年版序言 …… v
绪论：生物化学是研究什么的？ …… 1
第一章　开场白…… 9
第二章　小分子…… 18
第三章　大分子…… 33
第四章　功和酶…… 66
第五章　代谢途径…… 90
第六章　产能反应…… 99
第七章　能源…… 109
第八章　合成途径…… 139
第九章　细胞的结构…… 164
第十章　细胞的控制…… 184
第十一章　细胞的作用…… 213
第十二章　生物化学的统一性…… 231
第十三章　一些未解决的问题…… 246

序　言

近二十年生物学的迅速发展，使生物化学成了发展最快的学科之一．由于生物化学领域中的无数复杂的生命过程开始能够根据化学、物理学和控制论的严格定律加以说明，生物化学也许又成了新的“生命科学”中最振奋人心的热门．至少，我认为是这样．在后面的篇幅中，我试行讲述一些振奋人心的事情．我希望这样做能有助于把读者带到现代生物化学知识的前沿，甚至在某些地方到了前沿之外．恐怕有些内容，特别是本书中间的六、七两章，对于过去不常看化学方程式的人会有些困难．但是我希望缺少或没有化学和生物学素养的人，也都能完全看懂此书．如果遇到难懂的段落使你气馁的话，我只能说不要灰心，看下去以后肯定会容易理解的，并且你还可以经常适当地试行稍微略过一些段落．

为了使略过一些段落看本书的读者方便，本书采用了如下的写法．前三章，我们设法建立了由一系列独立的化学物质组成的机体图象，讲述了这些物质的性质．中间的章节，第四到第八章，讲述机体把原料转化成生命所需要的各种各样的物质的途径．最后，从第九章起的最后三章中，我们设法把上述所有这些内容都并入作为统一体的机体的图象中，在这样的统一体里，“生命”是一系列相互作用的化学和物理因素的总和，形成一个稳定的自调节的生物体．全篇的重点在于谈动物，特别是人的生物化学．为了不致于招到微生物学家和植物生化学家对我的责怪，让我预先解释一下这个存心安排的重点；这只反映了我自己的偏爱，而没有给他们所喜爱的

那些生物抹黑的意思.

这本书得以写成，要感谢我的老师，首先是剑桥大学生物化学系的老师，还有一些研究实验室的老师，在更大程度上要感谢我的那些在牛津大学和最近在伦敦大学校外的学生和帝国学院的学生. 尽管许多同事对本书的写作给予了帮助，提了许多意见和批评，但是错误和不足之处在所难免，当然这要由我本人负责.

S. 罗斯

奥本大学1970年版序言

我非常高兴能向修科学基金会课程的奥本大学的学生们介绍这本书. 奥本大学打算广泛地讲授自然科学，就英国来说，对于听课的人以及讲授的方式上都会出现许多变化，我以能参加这一工作而感到荣幸.《生命的化学》从收集的资料来看，它不是按教科书或教材的形式写的. 当时打算讲讲生物化学的一些发现和研究成果，概述研究进展过程.这也是本书的目的，广而言之，也是奥本大学各种自然科学课程的目的.

我利用这次重印的机会，修订了原书中的一些段落，特别是讲述生物化学发展最快的领域，即蛋白质合成和控制过程等的有关段落. 我意识到发展之快在某种程度上甚至会使修改后的这些内容过时. 这是在这个迅速发展的领域进行工作的人们遇到的困难之一，而这个困难却是无法回避的. 据我看，我所喜爱的有关分子生物学和细胞生物学、神经生物学等等新内容似乎是最振奋人心的发展方向，在今后几年内会有新的进展，但在本书中我不愿意再增加这些内容了，因为增加这些内容意味着要写一本不同的书了. 本书讲述的内容，象能量和信息的交换，结构和功能之间的关系，细胞代谢的有序系统等生物化学的中心课题，也是本学科最新发展的中心内容.

最后还要说明一点. 本书是在新的标准化的国际单位制(SI)正式通过前写成的. 对于大多数生物化学家来说，看来似乎对这一单位制还很生疏，只能慢慢熟悉取代原有的单位. 在这样变换单位期间，要知道是否应该使用新单位往往确定

不了，我的意见是用哪种单位随便好了．因为本书内容一般是非数学的、非定量的，所以这并不太严格．SI单位和非SI单位之间的主要差别在于，在SI单位制中，规定使用“焦耳”，不用卡路里．在奥本大学教科书中通常用SI单位，对于换算单位来说，就需要熟悉新单位了，要注意1卡＝4.18焦耳．

S. 罗斯

1970年5月

绪论　生物化学是研究什么的?

生物化学是研究有生命物质的化学组成及其在生命过程中的功能和转化的. 这几乎是任何一本有关的权威性的教科书给生物化学下的定义.

人们一般认为厨房与实验室两者没有什么共同之处. 大多数的学科也都与大而复杂的机器、产生高温、高压或积聚大量能量相联系. 然而,对于生物化学来说,油煎鸡蛋却是一个典型的生化实验. 实验所用的原料取自生物源(鸡),去掉其外表物质(蛋壳),实验操作始终要小心,不要碰坏它的天然组织结构(不要碰坏蛋黄). 接着在仔细地控制和调节操作条件下,将这种经过部分纯化了的生物原料,进行一些适度的化学和物理处理(蛋用油渐渐加热,再加些胡椒粉和食盐). 得到的最终产物到底是什么样,完全取决于各步的操作技术;做一顿可口的饭菜和烧焦无味的饭菜,在操作上差别是很小的.

这种相似之处,最初未必能想象得到;大多数出色的生物化学家也可能是很好的厨师. 因为跟厨师一样,他们处理的都是取自活的或刚死的动物和植物体上易处理的物质,而且为了获得有意义的结果,处理时也一定要快,要小心谨慎.和烧菜时一样,操作方式是十分重要的;没有人会把油煎鸡蛋误认为是煮鸡蛋或炒鸡蛋. 做成某一种菜而不是另一种菜在操作方法上的差别是很小的(加热时,带蛋壳还是除去蛋壳,要搅拌还是不搅拌),然而这些差别对最终产物却是很关键的. 生物化学也是这样. 在生物化学实验中,实验方法、反应物浓度、反应介质的酸碱度或反应温度等很小的变化,都会引起被

研究的高度复杂的化学物质性状发生关键性的变化．这些性状的变化有意义还是无意义，取决于生物化学家在实验上和理论上的造诣．

就是由于这个理由，生物化学才成了发展得这样晚的科学．要搞清楚活细胞的化学物质种类和功能所采用的方法，除了需要基础科学的可靠基础外，还需要大量的尖端技术和概念．实质上，中世纪医生推测血液的成份，或者把尿装到专用的曲颈瓶中加以蒸馏，就是进行生化实验．意大利修道院院长斯帕兰扎尼（Spallanzani）于 1783 年在笼子里用肉块喂养了一些鹰，然后训练鹰在不同时间把肉吐出来，观察到胃液对肉的作用，使肉逐渐液化了．于是，他推断肉液化是胃液里的一些物质与肉发生了化学反应的结果；以后认识到，这是在叫做酶的一些物质的作用下进行的，这种作用原理就是现代生物化学的基础．

同样的是，生物化学家韦勒（Wöhler）在 1828 年利用非生物的氰酸（HOCN）和氨合成了生物物质尿素，从而结束了象炼金术本质一样古老的争论；第一次无可争辩地证明了在活的有机体内存在的物质是化学实体，与化学家试剂瓶内的物质只在复杂性上有所不同，有关“生命本质”的任何神秘的假设都是不可信的．

这的确是一些创举，而从韦勒合成尿素到 1926 年美国人萨姆纳（Sumner）偶然分离出了与尿素有关的第一个结晶酶——尿酶的一百年间，生物化学又向前迈进了一大步．但是，生物化学真正突飞猛进的发展只有进一步提高化学理论，把生物学的一些尖端领域推进到生物学和化学生理学之间的边缘领域才行．到二十世纪三十年代，生物化学家完成这一任务的时机成熟了．新的生物化学出现的第一个信号，是从德国的迈尔霍夫和瓦尔堡实验室发出来的，这儿在二十年代

和三十年代初，拥有世界上一些最著名的生物化学家. 由于纳粹法西斯的出现，这些年轻的科学家有许多逃亡到英国和美国，他们在英国剑桥霍普金斯实验室和美国洛克菲勒研究所实验室这些好客的地方找到了避难所. 从这一时期起，英国和美国的生物化学就处于无与伦比的领先地位了.

从那时起，生物化学就以很高的速度向前发展，甚至它的速度比核物理发展得还要快. 现在生物化学的发展还处在方兴未艾的高潮时期. 今天在一些几乎还不了解的领域，正不断地出现许多惊人的突破，使一些实践生物化学家在处理这些学术论文和学术报告方面应接不暇. 为应付这种局面，出版社只得把不久前还是月刊甚至季刊的刊物改为周刊出售. 一些研究工作者为了确保自己的研究成果能迅速传播，已经不利用杂志而是向选定的人直接邮寄研究成果的复制件；还不止于此，生物化学还向有关学科渗透，一些生物化学家已经把稿子投到生理学和化学刊物发表，象英国的《自然》和美国的《科学》这些综合性杂志收到的稿子就更多了. 生物化学在发展的同时，本身也开始分化，有些生物化学家自称为酶化学家，分子生物学家，化学微生物学家，神经化学家，甚至还有称为细胞软骨化学家的，若仍叫简单的生物化学家，那几乎肯定是过时的了.

尽管生物化学还在发展分化，可是生物化学家仍有一些共同之处，在解决问题时采取的方法使他们有别于其他邻近学科的学者. 生物化学家不只是运用化学工具来研究生物的生理学家，也不只是对组成细胞的物质的化学性质感兴趣的有机化学家或物理化学家. 这两种科学家都存在，生物化学家看来会与他们密切合作. 但是生物化学家同时又认为，生理学家、有机化学家和物理化学家与自己不同，因为提出的问题不同，对所获答案的标准也不同. 生物化学虽然是多种学科汇

合而成的，且为许多学科所丰富，但是从本质上看，生物化学又是独特的.

面对着活细胞或由数百万个彼此靠得很近的这种细胞组成的组织或器官，生物化学家提出的各种问题，可概括为四个主要方面：

1. 细胞的成份如何？单一化合物可以看作是在功能上彼此不同，并且能用化学技术和物理分馏技术加以分离. 就单一化合物来看，细胞是由哪些化合物组成的呢？

2. 这些化合物之间的关系如何？细胞如何制造它们，又如何将一种化合物转变成另一种化合物呢？

3. 如何控制和调节细胞内的这些化学物质的互变，才能使细胞维持本身的组织结构和活性呢？

4. 我们所研究的细胞与其他组织、器官或物种的细胞怎样区别呢？也就是说，在作为一个整体的生物体内，是以什么方式使它的组织结构与细胞的功能相一致的呢？

当然，这些问题都是互相联系的. 虽然这里所列的问题是以复杂程度排列的，但也不必总要先答了第一个问题才能答第二个问题，或先答了第三个问题才能答第四个问题，也不总是前面的问题都比后面的容易. 而是解决了第二个问题可以提供解决第三个问题的线索. 不过这些问题确实代表了生物化学家心目中所考虑的事情. 通常，每个问题都需要独特的解决途径. 事实上，概括地说，生物化学作为一门学科，在发展的不同阶段先后提出了这些问题.

例如，在生物化学发展的第一阶段，最重要最迫切的问题是确定人体的化学物质的性质和组成. 属于这一阶段的工作有已经提到的韦勒和萨姆纳的工作，还有以贝特罗（Berthelot）李毕希（Liebig）和费舍（Fischer）这些十九世纪的科学巨人为首的法国和德国有机化学学派所作的巨大工作，导致了可

以鉴定，随后又能合成生物体所利用的绝大多数较简单的物质.对生物大分子(分子量从一万到一百万以上)如蛋白质、脂肪、糖类、核酸等的研究,在一百年前需要当时的各种技术,尽管那时的分析工作是象图迪库姆（Thudicum）这样的工作者所作的经典的费劲的工作. 这位工作者于 1884 年在论脑的化学成份的论文中列出 140 个独立的组份,其中许多是脂肪、蛋白质和糖的复杂的结合体. 他是采用萃取的方法分离的,包括使实验的组织长时间处在酸性、碱性和温度等相当极端的实验条件下. 这使同时代的其他生物化学家大为震惊.

今天，分离测定复杂蛋白质特性的工作已经标准化了. 首次被详细测定出来的蛋白质分子的结构是激素胰岛素的分子结构,它是由剑桥大学的桑格（Frederick Sanger）经过了几乎近十年详细而艰苦的分析,于 1956 年测出的. 这一工作荣获了诺贝尔奖金；这些分析方法现在已成了实验室常规的分析方法了. 虽然剩下的许多问题也可能是重要的,但生化分析的重要时期现在确实过去了. 在本书中我们将在第一到第三章讨论生化分析的成果.

生物化学发展的第二阶段是动力学阶段，这一时期描述了活细胞内化学转化主要途径的线路图，在分子水平上了解每个单独的化学反应机制. 这类基本实验是已讲过的斯帕兰扎尼实验. 在十九世纪初叶,人们已经知道了催化现象,即在化学反应中，有些物质(催化剂)能促进和加速化学反应，而该物质本身在反应过程前后并不变化. 1836 年，柏济力阿斯(Berzelius）提出了一个假设：在活组织内所进行的大量的化学反应,取决于细胞内存在的高效的化学催化剂. 结果表明,事实的确是这样. 随后出现了激烈的争论,一些著名的化学家站出来激烈地反对这样一种看法，即有生命特性的化学反应能否不在生物体内进行,而在试管内进行. 1897 年，比奇

纳（Büchner）兄弟一下就结束了这一争论．他们把酵母跟砂一起放在研钵中研磨，然后从这一混合物中提取出一种显然是无生命的浆汁，可是这种浆汁却能令人满意地使糖发酵生成醇．

酵母浆中起这种作用的催化剂被命名为酶．酶的性质很快被证明，它实质上是蛋白质．由于从细胞中发现和提取出了越来越多的催化剂，酶这一名称就逐渐被当成整类生物化学催化剂的总名称了．现在已经知道，实际上人体内进行的每一种化学反应都需要特定的酶来催化．每一种酶只催化一种反应，一种复杂物质的整个合成和分解过程，例如食物中的淀粉在胃内消化时分解成糖分子，接着糖被吸收进入细胞，在细胞内被合成糖原（动物淀粉）或分解成二氧化碳和水，这一过程需要一系列按顺序相继起作用的酶．这类一连串的反应过程称为代谢途径．在十九世纪三十年代，生物化学家们绘制了糖类、脂肪类和氨基酸类的合成和分解的代谢途径图（在第七、八两章概述了其中几张代谢途径图）．在这方面克雷布斯（Krebs）、埃布登（Embden）、迈耶霍夫（Meyerhof）、沃伯格（Warburg）和迪肯斯（Dickens）等人都有很高的声誉．

在化学物质互相转变的代谢过程中还有一个问题，即反应的能量平衡问题．分解反应（有时称为分解代谢反应）——例如蔗糖、葡萄糖分解成二氧化碳和水的反应——释放出大量的能量．合成反应（或称为组合代谢反应）——例如蛋白质或脂肪的合成——是需要能量的．不过细胞必须在产能反应和需能反应之间达到能量平衡，因为不能长时间地进行积累能量或消耗能量的反应．1941 年，纽约人利普曼（F. Lipmann）曾指出，细胞起着能量库的作用，能捕获并贮存分解代谢释放出的能量，在组合代谢需要能量时又供给能量；还指出这个能量库由化学物质三磷酸腺苷组成（简写成 ATP）。ATP

的重要性及其性质将在第四章到第六章详细加以讨论.

一直到五十年代,第三和第四个问题才开始逐渐搞清楚. 这时出现了两种高效能的新工具,一种是实践工具,另一种是理论工具;为进一步发展提供了原动力. 能放大高达十万倍以上的电子显微镜的研制成功,使人们第一次能非常仔细地观察细胞内部的情况并加以研究. 正如将在第九章中所指出的那样,这使得推断细胞内的特异酶位于什么地方,特定的反应发生在什么部位成为可能. 很明显,细胞不仅是随机分布的化学物质包,而且每一种物质都有自己的位置. 对于多数细胞来说,现在的细胞图象与十九世纪的细胞图象相比,似乎更类似有规则的单晶的形态.

与计算机的发展密切相关的新兴学科的发展提供了理论工具. 1948 年,美国工程师和数学家威纳 (N. Wiener) 对"控制"理论、"反馈"理论和"信息传递"理论作了整理,将其纳入"控制论". 由于对各个酶反应机制、对反应所需的能量和在代谢途径中各种酶的协调作用知道得越来越多,为了探索细胞本身控制和调节代谢的方法,也就是说,如何确定在任一时刻有多少葡萄糖分解成二氧化碳和水,或者合成多少新的蛋白质的方法,生物化学家采用了这些新的概念.

作为一种自调节机制、不断变化而又不变化的这种细胞图象,是新兴的生物化学在五十年代和六十年代取得的最重要、最有意义的成果之一(见第十章、第十一章). 在一百多年前,法国伟大的生理学家贝尔纳 (C. Bernard) 就描述过,生命的基本特征是具有"维持内部环境稳定"的能力. 生物体对外部刺激的反应是尽量迅速地吸收这些刺激的作用,使之进入自己的体系,同时使自己体系内部受到的扰乱尽可能小. 生物体需要不断地更新自己,需要把破坏了的部分重新制造出来. 虽然生物体的各个组份始终都在变化着,但是它的模

式是固定的．这一过程称为体内平衡，意思是保持平衡．

今天生物化学的任务，已经由研究整个人体转移到研究人体内部每个单独的细胞所起的作用．只有搞清了单个细胞所起的作用，才能利用物理和化学原理确定有机体作为组成它的细胞的总体，作为组成它的细胞的总和以及高于总和的东西，是如何起作用的．用这些知识武装起来，就能讨论最基本的问题："生命是什么？生命是怎样产生的？"而回答这个问题乃是生物化学的首要目的．

第一章 开 场 白

我们在本书里将较详细地讨论生物体的生物化学组成和性状．为此，常常要用到化学、生物学上的一些词汇、短语和概念．对于学过化学和生物学的人来说，这些都很熟悉了，可以跳过去不看．对于还不了解化学和生物学的人来说，我们用了一些段落来简明地介绍一些定义，先了解这些概念，以免以后碰到太多的麻烦．

一些化学定义

化学家是研究物质的．他们企图利用各种物质的物理性质的差异，把一种物质从另一种物质中提取出来．例如，盐和砂的混合物，因为盐溶于水，砂不溶于水，就可以利用这一物理性质将两者分离开；再经煮沸除掉水，重又得到了盐．一种不能用这种物理方法分成几种独立组份的物质就是化合物．现在化合物已有许多亿种，都是由少数的化学元素（大约一百种）中的两种或几种按比例化合而成的；不能用化学方法把一种元素转变成另一种元素，也不能将其分成更简单的物质．元素通常用符号表示，如C表示碳，O表示氧，Na表示钠等等；化合物用这些符号的组合来表示．例如食盐（氯化钠）可以写成 NaCl．

一种元素的最小粒子是该元素的一个原子；当然，这个原子本身又是由更小的粒子（质子、电子等等）组成的，不过对这些粒子的研究属于亚原子物理学领域的事了；这些粒子的性质与化学家或生物化学家的关系就不大了．当两种以上的元

素化合生成化合物时，在原子水平上发生的变化是，这些元素的原子按固定的比例结合在一起，生成一个分子．因此，一个钠原子(Na)和一个氯原子(Cl)互相结合，就生成一个氯化钠分子 (NaCl)．有时，一种元素的两个或多个原子结合在一起，形成由该元素组成的分子．例如，气体氢(H)和氧(O)通常以分子存在，每个分子含两个原子：H_2, O_2．原子量和分子量这两个术语，用来表示原子和分子对氢原子的相对重量．氢是最轻的元素，其重量规定为 1．这样，氧的原子量就是 16，意思是氧原子为氢原子重量的 16 倍．水 (H_2O) 的分子量是 ($2 \times 1 + 16$)，即 18．一般说来，分子越复杂，它的分子量就越大．食盐 (NaCl) 的分子量是 58，葡萄糖 ($C_6H_{12}O_6$) 的分子量是 180，某些蛋白质的分子量高达一百万以上．

原子化合的方式和比例遵循严格的规律．当原子碰巧是带电的时候，便会出现一种重要的化合方式．原子除去或加上一个亚原子粒子(即带负电的电子)就变成了带电的了．因此钠通常是带正电的，因为它很容易丢失一个电子；另一方面，氯能捕获一个电子，从而带上负电．带正电的 Na^+ 和带负电的 Cl^- 互相吸引 (正象一个磁体的北极吸引另一磁体的南极那样)，结合成氯化钠 (NaCl)。这样带电的原子或分子称为离子．离子化合物譬如 NaCl，用水溶解时要离解成各组份离子，不过变成固体时，又重新结合起来：

$$NaCl \rightleftharpoons Na^+ + Cl^-$$

在这个方程式中，方向相反的两个箭头表示反应可以向任何一个方向进行，具体向哪一方向取决于反应的条件．这就是常说的可逆反应．当反应从左向右进行时，NaCl 离解；当反应向相反方向进行时，Na^+和 Cl^-又结合成 NaCl．另一些反应，如煤气(一氧化碳)和氧化(氧的加成)生成二氧化碳的反应，在煤气点着时开始进行．在通常的情况下，这个反应是

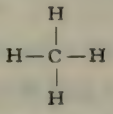
不可逆的：

$$2CO + O_2 \longrightarrow 2CO_2$$

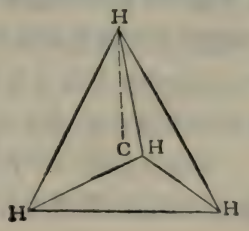
由两个离子结合生成的化合物（例如 NaCl）叫做盐．在化学上，盐通常是由酸和碱两种化合物进行反应生成的．酸是一种含有氢离子(H^+)的物质(例如氢氯酸 HCl)；而碱则含有由氢和氧结合成的羟基离子(OH^-)。氢氧化钠(苛性苏打，NaOH) 就是一个例子．在溶液中，酸和碱反应生成盐和水，例如：

$$NaOH + HCl \longrightarrow NaCl + H_2O$$

但是，我们要讨论的绝大多数物质根本不是盐，而是元素碳的化合物．碳的化合物在生物体中分布得如此广泛，数量如此之多，使得对这些化合物的研究从对其他化合物的研究分了出来，冠以有机化学的特殊名称．碳原子与其他原子化合时所依从的规律基于这样的事实：碳原子在有可能时，倾向于与四个其他原子化合．因此，最简单的有机化合物就是甲烷(沼气)，分子式是 CH_4．在讨论碳化合物时，一般不采用无机化学的简单表示法，而尽量采用分子图象，因为分子内的原子实际是以空间分布而存在的．例如：



是三维甲烷分子的二维图象，表示甲烷的碳原子实际上完全由氢原子围绕着．尽管如此，这也只不过是甲烷分子实际的三维结构的近似图；如果用放大倍数足够高的显微镜观察甲烷分子，可以看出它根本不是平面的，而是棱锥形的(见右图)。



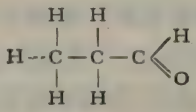
我们要画出的所有的结构式，跟甲烷的结构一样，只不过是分子真正的三维结构的二维图象.

碳原子化合时服从的规律是它总要和四个其他原子相结合，因此四根连接线(键)总是从碳原子向外延伸的. 但若遇到二氧化碳 (CO_2) 这类情况，其中碳原子只与二个氧原子结合，它的分子便画成：

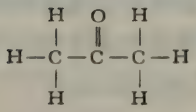
$$O{=}C{=}O$$

表示碳原子与氧原子相连不是单键而是双键.

分子空间图象还能揭示分子的一些其他特征. 例如，我们研究分子式为 C_3H_6O 的物质时，会发现有两种可能的结构，用下列式子表示：



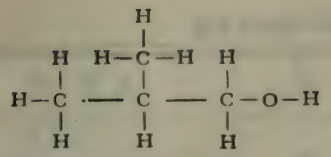
或 $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CHO$



或 $CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$

这两种物质的性质截然不同，前者是丙醛，由一种细菌作用在带辛辣味的物质上生成的；后者我们都很熟悉，是带有香气的丙酮，它是指甲漆和飞机涂料的易挥发的主溶剂. 因此，有机化合物分子的空间结构和排布对其性状来说是很关键的. 有些物质(象丙醛和丙酮)总的化学组成相同，但结构和排布不同，这样的物质称为异构体. 异构现象在组成生物体的化学物质中普遍存在，我们会经常遇到.

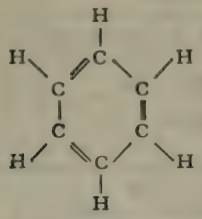
碳原子的另一个性质是，它不仅能连接成很长的直链(如我们已讲过的那些化合物那样)，而且能形成支链：



$CH_3 \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2OH$

异丁醇

甚至还能生成环状化合物：



C_6H_6

苯

每当我们讨论的分子含有几个碳原子的时候，若能指出我们所说的是那一个常常是有用的．为了能做到这一点，可把分子中的碳原子编号，从分子的一端编起，一般是从靠近特殊基团的一端算起，一直编到另一端．例如乙酸，编号首先从羧基的碳原子编起：

$$\underset{2}{CH_3} \cdot \underset{1}{COOH}$$

这种编号法的优点，在讨论较长、较复杂的分子时就明显了．

随着本书内容的深入，我们将介绍更多的碳化合物的性质，但是尽管碳化合物很复杂，我们仍会发现：从最简单的有机酸到最大、最复杂的蛋白质或核酸，它们的结构和性状，都受同样的，我们在这儿所讲的普遍规律的支配．生物体的化学物质没有什么神秘或不能说明的．这些物质虽然可能很复杂，不稳定，需要特殊的处理方法，但是所遵循的都是化学、物理学等方面的定律．

一些生物学定义

生物学家关心的是关于活的有机体的种类和行为的描

表 1　常见的一些有机基团

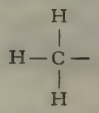
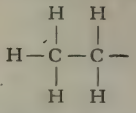
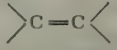
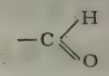
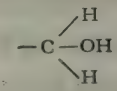
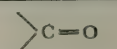
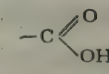
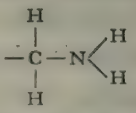
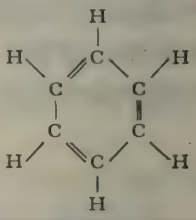
基　团	名　称	展 开 式
$\cdot CH_3$	甲　基 Methyl	
$\cdot CH_2 \cdot CH_3$	乙　基 Ethyl	
$\cdot C{:}C \cdot$	双　键 Double bond	
$\cdot CHO$	醛 Aldehyde	
$\cdot CH_2OH$	醇 Alcohol	
$\cdot CO$	酮 Ketone	
$\cdot COOH$	羧　酸 Acid	
$\cdot CH_2NH_2$	胺 Amine	
	苯 Benzene ring	

表 2　细胞和分子的大小

种　类	重　量（克）	原 子 量	长度（长轴）（厘米）
氢原子(H)	1.6×10^{-24}	1	1×10^{-8}
甘氨酸分子 ($NH_2\cdot CH_2\cdot COOH$)	1.2×10^{-22}	75	2×10^{-8}
典型的蛋白质分子	3.2×10^{-20} 至1.6×10^{-18}	20000 至1,000,000	5至20×10^{-7}
典型的病毒	1×10^{-16} 至2×10	40,000,000 至1,000,000,000	5×10^{-6}
典型的细菌细胞	8×10^{-7}		1×10^{-4}
典型的动物细胞	1至10×10^{-5}		1至5×10^{-3}
人	80,000		200

述．生物学的一个分支——生理学是研究生物体内部活动方式的．例如，动物生理学家研究肝、心、肾、脑、肺等作用的功能和机理．植物生理学家研究植物的叶、花和根的作用．植物和动物的各种组织在显微镜下观察时，呈现出象一行行整齐堆放的，形状很有规则的小盒，小盒彼此以很薄的壁分开．每个小盒称为细胞，使细胞彼此分开的壁称为膜．图 1 是一些细胞的略图，图 19 是一个详细的细胞图．动物和植物的细胞，对于生理学家来说，就象原子对于化学家一样，都是可研究的最小的独立的个体．但是，当我们不想研究细胞之间的关系，只想研究单个细胞内发生的事件时，那我们所作的工作就不属于生理学，而属于生物化学了，这在后面很快就会知道的．

除了多细胞的生物如各种植物和动物外，还有许多种单细胞生物．霉菌（如酵母）、细菌和病毒等的全部活动，都集中在一个微小的细胞内，比活动较少的植物和动物的细胞要小

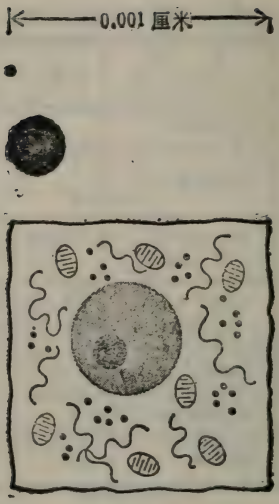


图 1　细胞

动物细胞——周围是柔软的薄膜，中央黑糊糊的斑点是核；核与其他颗粒将在第九章讲述.

植物细胞与此相似，有一硬壁，象一个硬纸板盒，内部还有一些含叶绿素的颗粒

得多. 另一个都很熟悉的单细胞动物的例子，是所有使用过显微镜的生物学学生都在某个时期研究过的池塘里的小生物——变形虫.

病毒比一般的细胞小许多倍，变形虫比一般的细胞稍微大点. 但是中等大小的动物细胞或植物细胞，在大小和结构上都很相似——直径大致在千分之一厘米左右，重量十万分之一克左右. 一个体重约为 80 公斤的人，其身体的细胞达 100,000,000,000(10^{11}) 个之多. 不同物种的细胞，比方说鼠和人的细胞，或者藻类和蔷薇花类的细胞，其性质相互间稍有差别；任一物种的不同器官的细胞也是这样，譬如肝细胞与胃细

胞有差异，这两种细胞与脑细胞或血液细胞之间也稍有差别。正如以后我们会看到的那样，只是差别不象相似性那样显著而已。本书大部分篇幅将讨论许多种生物的大多数器官的细胞的化学问题，这些细胞是理想的、典型的动物细胞；我们只在很后面的部分才比较详细地讨论不同物种和器官的细胞彼此间在生物化学上的实际差别。

我们把生物化学分成了几个部分。有了这段开场白，我们就可以直接讨论其中的第一部分了；这部分是讲述构成活细胞的各种物质的化学性质的，可以称为“分析有机化学”（第二章和第三章）。

第二章 小 分 子

我们认为人体是非常紧密的．平常我们只能通过查看身体的外表来推断它的内部活动．一个人身体健美，皮肤无瑕，是会感到欣慰的，若是查看一下胳膊的皮下肌肉或者体内的肋骨，也会很满意．通常，至少在身体健康的情况下，我们不会注意到我们身体内的肺、胰、肝和肾这些器官，通过解剖取出来，看上去和我们吃的家畜的器官没有多大差别．尽管不喜欢这样，但是这也是可以想象得到的．

生物化学家要作出的努力更大．他们认为，人体甚至可以说不是由器官组成的，而是由数目相当庞大的、只有用显微镜才能看见的一个个细胞组成的．而每个细胞又是由许多不同的化学物质组成的，这些物质均能提纯、结晶；能测出其分子量和结构；还有一点，就是能不恭地贮存在瓶子里，与其他来源不那么神圣的普通物质一道放在架子上．生物化学家这样设想有机体的时候，他马上意识到尽管有机体间，比方说肝和脑，蜗牛和人之间看来似乎完全不同，但组成它们的细胞之间以及构成细胞的化学物质之间的相似之处却是很大的．

接着便展开了长期激烈的争论，反对把有机体分解成化学物质．但是炼金术士们知道，要是把尿浓缩的话，就会结晶出尿素；要是把许多蚂蚁放在曲颈瓶中蒸馏，就会制成带刺激性的甲酸．并且，人们从古时候就已经知道，可把植物的种子或果实通过发酵或蒸馏制成醇．这样的化学物质，还有其它许多物质，在我们称之为生物化学分析的研究时期开始以前很久就为人们所知了．在十九世纪的时候，化学家利用日益

提高的技术，从活组织提取出了很复杂的物质，在这个过程中化学家已开始变成生物化学家了．若把这个时期研究的物质列成表，这个表将比以往任何时候的都要长．

要测定人体中的各种化学元素是比较简单的，有焚化炉、天平和在处理较简单的矿物分析问题的过程中发展起来的各种技术就行了．表3列出了这种分析结果．氧、氢和碳三种元素的比例占压倒优势．表中最后的数字说明了产生这种情况的原因．人体重量的很大部分是水，这就是氢和氧最多的原因，其他多数化学物质几乎全都是碳的化合物，同时带有氢和氧，有时也带有氮，偶尔带有硫．绝大多数的钙和磷化合成

表3　人体的组成　（以重量计）

分　类	物　质	重量百分比%
元素	氧	65
	碳	18
	氢	10
	氮	3
	钙	2
	磷	1.1
	钾	0.35
	硫	0.25
	钠	0.15
	氯	0.15
	镁、锰、铁 铜、碘、钴、锌	痕　量
水和固体物质	水	60—80
	全部固体物质	20—40
各种分子	蛋白质	15—20
	类脂物	3—20
	糖类	1—15
	小的有机分子	0—1
	无机分子	1

磷酸钙，形成了坚硬的物质，称为骨骼．但是，尽管这样，水占大部分这一结论仍是对的，正如霍尔丹（Haldane）所说的，甚至连坎特伯雷大主教的身体也是水占65%．

仅仅分析这些元素是如何化合的就是一项较复杂的工作，直到今天也未能完全分析出来．虽然这样，在某一精确度下还是可以讨论化合物分类的，即使对每一种化合物并不是都清楚．最粗糙的，也是基本的一种分类法，可用实验来说明．取一点组织，例如肝或肌肉的组织切片，把它和冷稀酸一起用研杵和研钵研磨，得到一种浓的汤状物（如果认为这一叫法不准确的话，那正式的说法是"匀浆"），然后过滤分离可溶性与不溶性两部分．这时可溶性部分几乎全都是该组织的低分子量的物质，也就是说，这些物质的分子量可达10000左右．而不溶性残渣，典型地带有白色或浅褐色，是很稠的糊状物，含有高分子量的物质（分子量高达数百万），即蛋白质类、核酸类、多糖类以及各种各样的脂肪类物质．大多数生物化学家都对大分子物质感兴趣．然而在这里，我们必须先从活细胞中容易看到的最普通最重要的简单分子开始．

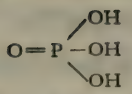
低分子量的化合物

实验中所用的稀酸的可溶物，通常也可溶于完整的细胞内的溶液中，这样的物质主要是一些简单的无机离子，显著的有带正电荷的钾、钠、钙、镁等离子，带负电荷的氯离子、磷酸根离子；其次还有某些有机化合物，最重要的是脂肪酸类、糖类、氨基酸类以及嘌呤和嘧啶碱基．

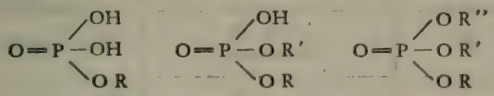
磷酸酯类

磷酸根离子与其他无机离子不同，它是很重要的，因为它很容易与许多有机化合物化合．正磷酸的分子式为 H_3PO_4，

亦可用图表示为：



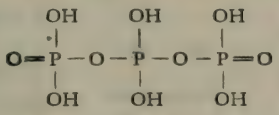
但是，我们常常把它的分子式简写成 Ⓟ. 正磷酸很容易生成磷酸盐，例如与钠或钾生成磷酸盐；又能与有机醇生成磷酸酯. 在理论上，磷酸酯可有单酯、双酯和叁酯：



单酯　　双酯　　叁酯

（其中R代表任一有机醇）但是在上述萃取物中，可能只有单酯和双酯，所有含醇基（$-CH_2OH$）的有机化合物均能生成这样的酯，因此还可能遇到糖的磷酸酯、氨基酸磷酸酯、羟酸磷酸酯、酰胺磷酸酯和核苷磷酸酯. 磷酸酯确实有能力使一个本来相当不活泼的有机化合物变得在生物化学上很活泼. 我们常会发现：当细胞合成或转化一个有机分子的时候，第一步是先把它转变成磷酸酯.

磷酸基也能相互化合，生成二磷酸甚至三磷酸，例如：



三磷酸

这样的二磷酸和三磷酸在生物化学上也是很常见的，甚至比单磷酸还活泼.

脂肪酸类

细胞最简单的有机成分中有一系列互相有关系的酸性物质（脂肪酸类）. 最简单的脂肪酸是乙酸，其他的脂肪酸都相

对复杂一些(表4). 这些脂肪酸和其他几种同类型的脂肪酸均能从绝大多数活组织的提取物中纯化出来. 其中有几种酸在试管中是十分粘滞的液体,绝大多数的酸是白色粉末,都易溶于水,生成很弱的酸.

表4 一些常见的酸

名 称	类 型	分子式
乙 酸	一元酸 Monobasic	$CH_3 \cdot COOH$
琥珀酸	二元酸 Dibasic	$CH_2 \cdot COOH$ | $CH_2 \cdot COOH$
延胡索酸	二元酸 Dibasic	$CH \cdot COOH$ ‖ $CH \cdot COOH$
乳 酸	羟 酸 Hydroxyacid	$CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$
苹果酸	羟 酸 Hydroxyacid	$COOH$ | $CHOH$ | $CH_2 \cdot COOH$
柠檬酸	羟 酸 Hydroxyacid	$COOH$ | CH_2 | $HO-C-COOH$ | CH_2 | $COOH$
丙酮酸	酮 酸 Keto acid	$CH_3 \cdot CO \cdot COOH$
草酰乙酸	酮 酸 Keto acid	$CO \cdot COOH$ | $CH_2 \cdot COOH$

当然，乙酸存在于醋里，柠檬酸存在于柠檬果和柠檬汁

里．这些酸，从化学上说，并没有引起人们很大的兴趣，可是在生命上却有重大意义．对于细胞来说，最重要的是容易迅速地进行一些复杂的化学反应，在生命的每一时刻都在进行着许许多多这样的反应，在这些反应中，这些简单的酸及其有关的物质起着主要的作用．缺乏这些酸和糖类，组成细胞的蛋白质和脂类就象一台极好的复杂机器失去控制一样，运转就会发生故障．

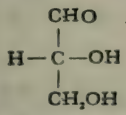
糖类

糖类通式可写成 $C_nH_{2n}O_n$；最简单的糖，$n=3$，可以写出两种可能的异构体的分子式：

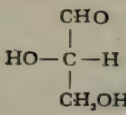
$CH_2OH \cdot CHOH \cdot CHO$　2,3-二羟基丙醛(醛式糖)

$CH_2OH \cdot CO \cdot CH_2OH$　二羟基丙酮(酮式糖)

含有醛基(—CHO)的糖是醛式糖，含有羰基(>C=O)的糖是酮式糖．但是，若把2,3-二羟基丙醛分子式较完整地写下来的话，就能看到还有更复杂的情况．2,3-二羟基丙醛能写出两种可能的结构，这两种结构除了一个是另一个的镜像外，其他方面就没有不同的了，因此这两种结构是异构体：



(+)-2,3-二羟基丙醛

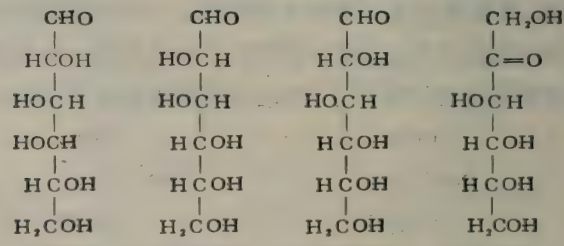


(−)-2,3-二羟基丙醛

如果我们试着翻动所画的一个分子式，使它直接叠合到另一个上，这两个分子式不同之处就清楚了．它们只不过是互为镜像，或象左手和右手的手套一样，仿佛相同，却不能重合．因此，它们是一种特殊的异构体，称为旋光异构体．虽然这两个分子在化学上是难以区分的，但它们的物理性质却不完全相同，常常形成不对称的镜像结晶．旋光异构体的发现

者巴斯德用酸浸泡不同的异型结晶，第一次分离了两种旋光异构体．更重要的是两种异构体与平面偏振光互相作用的方式不同*．

我们用在2,3-二羟基丙醛或二羟基丙酮的第2和第3个碳原子之间连续加 CHOH 基团的方法，可以画出 n 大于3的糖的分子．加了以后会发现，每增加一个新的碳原子，分子就增加一个新的非对称中心，因此就成了增加异构体的集中点了．增加到 $n=6$ 时，这些糖通称为己糖，此时将有十六种可能的醛式糖异构体和十六种酮式糖异构体．幸而细胞有很强的辨别力．每一组的一半异构体，其中以(—)-2,3-二羟基丙醛为基础形成的醛式糖，在自然界根本没有发现过；以(—)-二羟基丙酮为基础形成的酮式糖也只有很少的几种是常见的．在醛式糖中最重要的是葡萄糖，半乳糖和甘露糖．在酮式糖中，我们只需要说一下果糖就可以了．果糖虽然是基于(+)-二羟基丙醛的，但它使平面偏振光左旋．



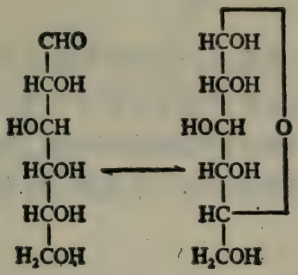
在生物学上，糖类的重要性在于它们是有机体利用的绝

---

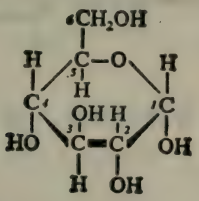
* 尤其是平面偏振光透射过2,3-二羟基丙醛的两种异构体的溶液时，我们会发现，光的偏振平面被旋转，但是两种互为镜像的异构体的溶液使平面旋转的方向相反．如果观察到通过一个异构体的光的偏振平面是右旋的(+)，那通过另一个异构体的光的偏振平面就是左旋的(—)．旋转光的偏振平面的这种能力对于能画出不同镜像的所有分子都是普遍存在的，象非对称的2,3-二羟基丙醛就是这样．

大部分能量的正常能源；细胞正是由葡萄糖氧化获得其他一切活动所需的能量.

己糖有一个重要性质，能形成环状结构，如用图解，生成环的过程如下：

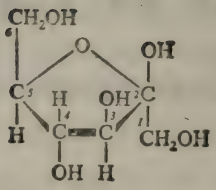


(这两个分子的分子式相同). 但是表示环的较好方法却是：

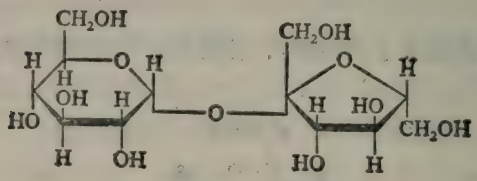


以后，我们常用这种方法表示葡萄糖分子. 当葡萄糖溶于水时，几乎全都是闭环型(确切地说是99.97%). 画成这种型式，CHOH 基团的非对称性会看得更清楚；有些-OH 基竖立在环平面上，余下的-OH倒挂在环平面下. 其他己糖异构体，在分子图中，-OH 基竖立或倒挂在环平面上下的情况稍有不同.

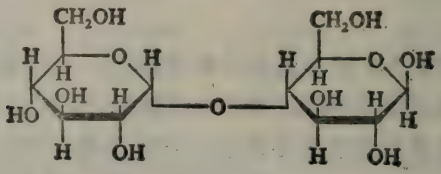
酮式糖亦能以类似的闭环型存在，例如果糖，但是，这时环是五元环：



环形糖还能互相化合，生成多个糖单元相连接的链．例如一个分子的 1 号碳原子通过氧原子与第二个分子的另一个碳原子连接，通常是与 4 号碳原子连接．这种键就是所谓的配糖键．一个葡萄糖分子与一个果糖分子化合生成的化合物就是一个例子：



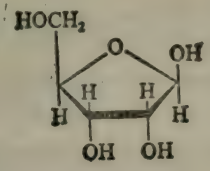
这种化合物是蔗糖——普通的白糖．同样，两个葡萄糖分子也可以结合成麦芽糖：



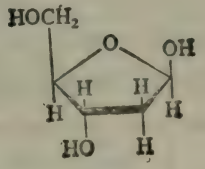
这一结合过程可以无限制地重复进行，形成多个糖单元的链，这种链可以是有几百个糖单元的长链，这就是糖类（另外也称为多糖），也是我们即将讨论的第一个大分子化合物．

虽然最重要的糖是含 6 个碳原子的糖（$n = 6$），但是有

些糖含 7 个碳原子，很多糖含 4—5 个碳原子．$n=5$ 时，称为戊糖，最重要的戊糖是核糖．跟己糖一样，戊糖通常以环型存在，其形状如下：

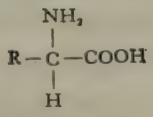


2-脱氧核糖，它是在位置 2 的碳原子失去氧形成的，我们不久会遇到核糖和脱氧核糖，它们都是复杂的核苷酸分子的重要组成部分．



氨基酸类

氨基酸是蛋白质大分子的砌块，每个氨基酸除含碳、氢和氧外，还含有氮，并且可以写成通式：



其中 R 可以是多种不同基团中的任何一个；最简单的情况是 R 为氢，这时这个氨基酸就成了甘氨酸：

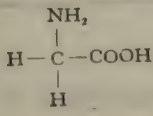
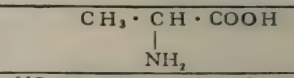
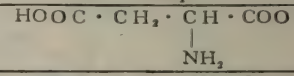
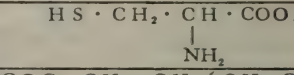
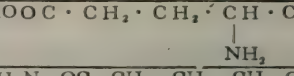
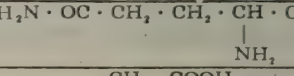
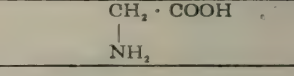
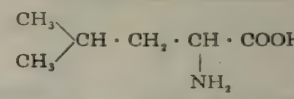
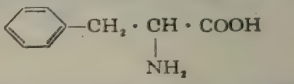
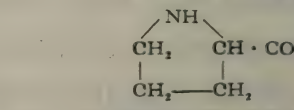
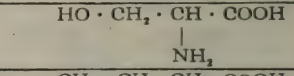
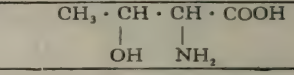
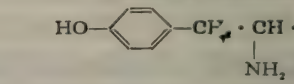


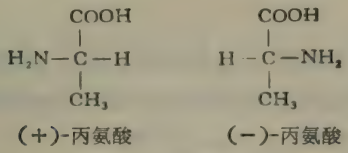
表5 在蛋白质中常见的一些氨基酸*

名 称	英文缩写	分 子 式
丙氨酸	Ala.	
天冬氨酸	Asp.	
半胱氨酸	Cyst.	
谷氨酸	Glut.	
谷酰胺	Gline.	
甘氨酸	Gly.	
亮氨酸	Leu.	
苯丙氨酸	Phen.	
脯氨酸	Prol.	
丝氨酸	Ser.	
苏氨酸	Thre.	
酪氨酸	Tyr.	

* 总共有二十种左右.

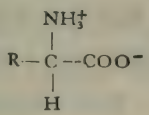
天然的氨基酸总共有二十种左右；每种纯的氨基酸都是微带

特殊气味的白色粉末. 一些较重要的氨基酸分子式列于表5. 和糖类一样，氨基酸也存在异构体，由于彼此互为镜像，所以

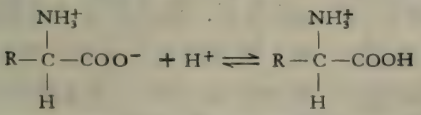


而且只有一种异构体是天然存在的，这也和糖类一样；这种异构体是以(-)-2，3-二羟基丙醛为基础形成的. 其他异构体尽管能被某些细菌加以利用，但动物细胞却既不能制造，也不能利用.

考察一下氨基酸的分子式就知道，氨基酸含有一个酸性基团（羧基-COOH）和一个碱性基团（氨基-NH_2）. 在中性溶液里，这两种基团都会电离，更准确地说，水中氨基酸的分子式应为：

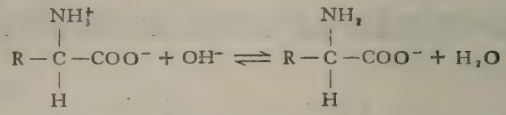


象这样含有正负两种电荷的离子（有时称为兼性离子）有许多重要的化学性质. 由于氨基酸被连接到形成蛋白质的链上时仍然保持这些性质，所以值得扼要地说明一下. 让我们来看看把酸加到氨基酸的中性溶液里会发生什么情况. 各种酸都含有氢离子(H^+)，氨基酸和氢离子(H^+)发生反应：



氢离子(H^+)和氨基酸电离了的羧基化合，这时氨基酸两性离子携带一个净正电荷. 可是向氨基酸溶液加碱，也就是加羟

基离子(OH^-),便会出现这样的反应:



羟基离子(OH^-)除掉了氨基酸的氢离子,现在氨基酸就携带负电荷了. 因此,由于溶液的酸碱性不同,氨基酸可以带正电荷,也可以带负电荷,还可以呈中性.

关于酸碱性的概念在这里应再说一下. 虽然全面讲述这个问题属于物理化学教科书的事,但生物化学家却发现,不管这个问题就不能深入讨论下去. 我们知道,酸溶液含有氢离子,碱溶液含有羟基离子. 氢离子和羟基离子可由水电离生成:

$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$$

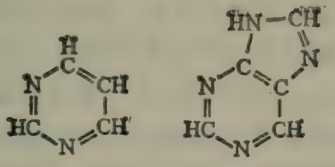
这是个可逆反应;在可逆反应中,反应物的相对浓度总是趋向于恒定的平衡点. 因此,在任何水溶液中,氢离子和羟基离子的数量之比是一定的. 知道了氢离子的量,自然也就知道了羟基离子的量. 因此,增加溶液中的羟基离子的另一种方法是减少溶液中的氢离子. 然后可以根据溶液的氢离子浓度确定溶液的酸碱性. 溶液的氢离子浓度愈高,酸性愈强. 测量溶液的氢离子浓度所用的标度是 pH. 该标度(是氢离子浓度的负对数)从 0 到 14,0 和 14 分别为该标度的酸和碱的端点. 中点 pH 为 7,表示中性.

当把氢离子加到溶液里的时候,pH 下降;当除去氢离子(加入羟基离子)时,pH 升高. 但是溶液中有氨基酸存在时,与我们已经知道的一样,氨基酸趋向与加入的 H^+ 或 OH^- 离子化合;当除去 H^+ 或 OH^- 离子时,氨基酸便会阻止 pH 变化. 按这种方式起作用的物质称为缓冲剂,缓冲剂消除氢离子或羟基离子,起着 pH 调节剂的作用. 这种调节作用对于

平衡精细的活细胞内的酸碱度极为重要，否则，酸碱度的剧烈变化很容易引起疾病.

嘌呤和嘧啶

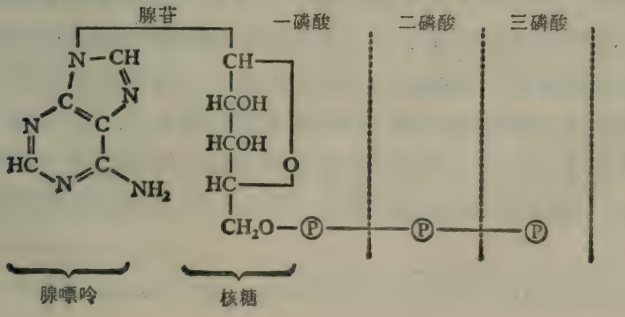
正如氨基酸是蛋白质的基点一样，另一组大分子——核酸的砌块是由两种简单的环状化合物，即嘌呤和嘧啶衍生而成的.



最常见的嘧啶衍生物是胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶，而最常见的嘌呤衍生物则是腺嘌呤和鸟嘌呤.

这些物质大都不以游离状态存在，而是与糖和核糖化合，以化合物的状态存在. 通常还有一个或多个磷酸基. 这样的分子含有嘌呤或嘧啶，核糖和磷酸，通称为核苷酸，以强调它们在形成核酸时的重要地位.

根据存在的磷酸基的数目(要记住，我们已经指出了各磷酸基是如何迅速地转变成多磷酸基的)，可以生成核苷酸一磷



酸、二磷酸和三磷酸．我们原来说过，把磷酸基加到某一物质上，会提高该物质的生物反应活性．依照这条规则，核苷酸，尤其是它的三磷酸化合物，是生物化学家不得不研究的具有最高生物反应活性的物质．在我们将要讨论的所有化学物质中，没有什么比腺苷三磷酸提到的次数更多了，以后将把它简写为 ATP。

第三章 大 分 子

前面我们讨论的小分子化合物，是界于有机化学和生物化学之间的化合物. 有机化学家只要有时间和原料，从右旋旋光异构体开始进行合成，就能用传统方法把其中绝大多数的化合物合成出来；物理化学家能准确地测定这些化合物的结构；有机化学家和物理化学家都能肯定，他们研究的分子在各方面都与在活的有机体内发现的分子完全相同. 至于大分子，情况就复杂了；若从头开始合成与细胞制造的完全相同的蛋白质、核酸或糖的分子，几乎是不可能的. 甚至合成也总是要求助于细胞所使用的合成工具酶*. 纯化和研究大分子时，不用人工合成的，而用细胞制造的，那要简便得多.

大分子最重要的东西是它们都有一定的个性，比较简单的分子就没有. 两个葡萄糖分子或两个 ATP 分子，无论来源如何，都是相同的，这和两个硫酸铜的分子或两个水分子相同的情况是一样的. 但对大分子来说，在重复单位连接成的长链内，极敏感部位的种类和排列都有一定的空间位置，这足以使不高明的化学家和许多传统的分析工具无能为力. 即使这样，也极难使细胞弄错，细胞在识别分子量高达数百万数量级的大分子发生的精细变化时所具有的准确度，与最好的计算机一样高. 一个典型例子是含有约三百个氨基酸的血红蛋白的情况. 当血红蛋白链中氨基酸顺序改变，只有两个氨基酸彼此互相交换位置，就足以阻止血红蛋白起正常作用，引起所

---

* 不过最近，完全不用酶来合成小蛋白质（激素胰岛素）已经获得了成功.

谓的镰状细胞贫血症. 以后我们会遇到许多类似的情况，因为这种结构的独特性是有生命和无生命的东西之间的主要差别之一.

大分子是生命的原材料；人的肌肉、皮肤和汗毛是蛋白纤维；在皮下，类脂化合物的大分子形成了一层皮下脂肪层；在我们周围，树皮和植物的茎都是细长的，紧密排列的糖纤维素分子. 生物体的感觉乃是互相作用的大分子的复杂网络的感觉.

化学家给这些大分子下了一个简单的定义，认为这些物质的分子量在 10,000 以上，物理性质还不太清楚，是由简单的低分子量的单元聚合而成(连接成长链)的. 除此之外，化学家多半认为大分子不是他们研究的对象. 这样，我们便终于谈到了真正的生物化学领域了.

生物化学家研究大分子的方法有点特别；但它们还宁愿使用这些方法，因为这是他们研究出来的. 因此，我们会逐渐发现，研究大分子不得不抛弃化学家的某些传统观点. 大分子很难说纯与不纯，因为几乎没有纯度标准. 人们从活组织提取大分子，在这样做的过程中，没法不打乱细胞的微妙平衡，使其受到酸、盐溶液、有机溶剂、离子键合树脂和其他许多化学物质的作用. 最后剩下的物质，若不进行水解*或氧化之类的剧烈处理，就不能进一步分解，或若不采用强引力场或强电场这样的物理方法，就不能分解，我们就可以宣称获得了"纯"蛋白、"纯"类脂化合物或任何其它的"纯"物质. 我们可以肯定地说，我们是按自己工作的情况说这些活物质纯与不纯的；我们费了很大的劲才分开的大分子间的相互联系，也象纯样品的组成那样，在细胞内是十分重要的. 但是，特别在生

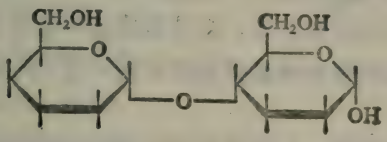
* 水解是加入水使某种物质的分子分解. 水解一般是把该物质跟稀酸或稀碱溶液加热来实现.

物化学的初期，不这样做是不行的，别无他法．在提出细胞是如何起作用的问题之前，一定要先知道细胞是由什么组成的．

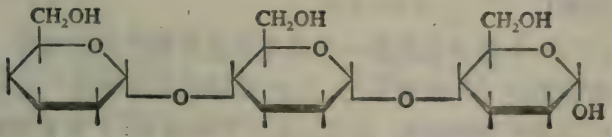
因此，我们提纯大分子，通过把大分子分解成若干组分来分析它们，研究它们的结构，画出各单元连接的顺序．到这里，生物化学的分析工作可以说完成了．最后，我们再把这个大分子放回到它原来所在的细胞里，设法描述该分子在特定的生物环境下，会有什么性状和为什么会有那样的性状．这样，我们就进入了另一个研究阶段．

I 糖　类（多糖类）

人们很早就知道了己糖类的葡萄糖和果糖可以借助于配糖键结合，生成的分子含两个糖单位，称为二糖．配糖键是通过一个糖单位的第一号碳原子和另一个糖单位的第二、第三、第四或第六号碳原子形成的．生成的二糖，在第二个糖单位留下了一个自由的碳原子，它是 1 号碳原子，例如：



因此还有可能再形成配糖键：



这个过程能无限地重复进行下去．三个糖单位连成一串组成三糖，由多于三个糖单位组成的聚合物称为低聚糖；由许多糖

单位（这时所说的许多是指多于十个）组成的聚合物称为多糖．在配糖键形成的过程中，由于每个糖分子丢失一个水分子，因此多糖的通式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$ ．典型的多糖，如淀粉，n可以达到几百，至于纤维素，n可以是300到2500之间的任何一个数字．

多糖广泛地分布在动、植物体中，它既是结构物质（例如纤维素），又是贮存食物的化合物（例如淀粉、糖原）．随着糖链中糖单位数目的增多，多糖的物理性质也随着改变．单糖和二糖，例如葡萄糖和蔗糖，是水溶性的，有甜味；随着分子量的增加，溶解度降低、味道也变了——淀粉的味道与糖是完全不同的．但是，链长到一定程度，再多多少个糖单位，似乎性质上的差异也不再增大了．就是增加或减少十个、二十个、甚至一百个糖单位，好象几乎不改变其分子的性质．任何时候也不能说"这"就是某多糖的分子量；一把淀粉是由许多各种不同长度的链组成的，得到的最准确的分子量也是一个平均值，甚至这个值也由于样品来源和纯化方法不同而不同．

显然，在多糖链内，变化的范围是相当大的．例如，除链内的单位数可以改变之外，多糖链内还可以有其它的改变：

（1）改变任何一个或者所有的糖单位（例如半乳糖可以代替葡萄糖）．

（2）改变任何一个或所有的糖单位之间的连接点（例如第一号碳原子到第六号碳原子都可以代替第四号碳原子，作为连接点）．

（3）一个糖单位的第一号碳原子连接到已经是糖链一部分的葡萄糖的一个碳原子上，这就有可能生成支链．这样的支链可以是一个单位长，也可以是几个单位长；支链本身还可以再分支，象树枝的分支一样［图2（a）］．

就糖的分子来看，当它由1000个单位组成时，任何一个

单位都可以是十六种不同的己糖异构体之一(这是仅就己糖来说的，更不必说还可能是戊糖呢)，每个单位与邻近的单位又可能以五种方式相连接，每种方式又都有一对应异构体．面对异构体数目这样大的分子，我们千万不要失掉信心，因为尽管由这种变化引起的可能的异构体数目相当大，可以比取样管内各种分子的平均数大好多，但是看来实际上存在的异构体只是一个比较小的数目，甚至在这些化合物中，天然存在的更少，一些次要的变化对最终产物状态的影响并不十分重要，在实际测定这些巨型分子的结构时，完全可以忽略不计．幸运的是，虽然这样，研究其结构确实还有十分好的方法．

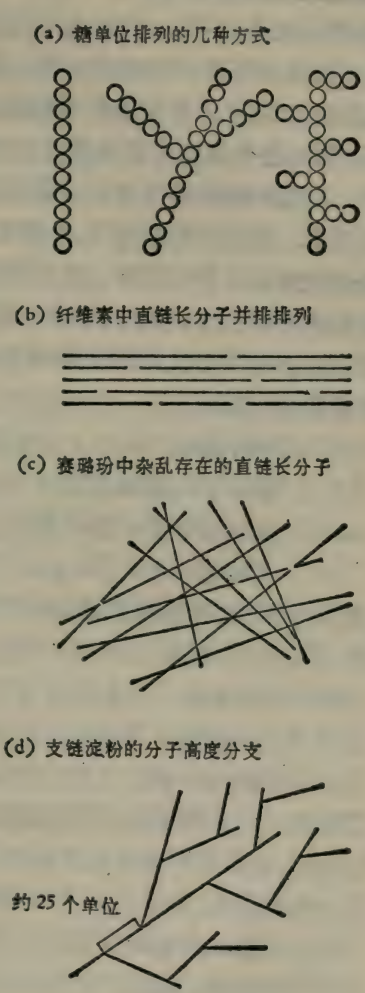


图 2　糖类分子

第一步显然是测定实际存在的单糖中的糖，这可以用水解多糖的方法进行，这是十分容易的(通常需要很浓的盐酸或硫酸)．水解时，糖单位间所有的配糖键断裂，同时释放出组成的糖，然后分

离，鉴定．如果只有一种糖就好了（当多糖是所谓的单多糖时，情况就是这样），那就几乎达到了目的，干燥一下就可以了．如果存在着两种或多种糖，就必须弄清楚糖与糖之间连接的详细情况．幸而各种糖相连，其顺序都是一种简单的重复，例如葡萄糖和半乳糖单位交替相连．各种连接顺序可以通过改变水解的操作方法，用较温和的条件、较短的水解时间来测定．在这样的条件下，多糖链不完全断裂到单糖，而只是部分水解成许多小碎片，每个碎片含有几个糖单位．正如同全水解产物一样，然后对各种碎片加以分离，再测定其结构．假设原多糖含等比例的葡萄糖和半乳糖，这个链断裂成的多种低聚糖可能有：

gluc-gluc，

gluc-gluc-gluc，

gluc-gluc-gluc-gluc 和

gluc-gluc-gluc-gluc-gal，

（其中 gluc 为葡萄糖残基，gal 为半乳糖残基，下同）．还可能有：

gal-gal，

gal-gal-gal 和

gluc-gal-gal．

因而我们可以猜想原多糖是由互不交替的葡萄糖和半乳糖链组成的，在这两种链彼此连接处有葡萄糖和半乳糖的分支点．另一种情况是，如果水解产物是碎片：

gluc-gal-gluc，

gal-gluc-gal，

gal-gluc-gal-gluc 等等，

显然，所研究的多糖链中，葡萄糖和半乳糖残基的顺序是互相交替的．

在研究这种互相交替连接的较复杂的结构型式时，生物化学家找到了一些专一的酶，这些酶能水解一些糖残基间的键，而对另一些糖残基间的键就不能水解．可是，所有这类方法，最后都必须解决将碎片缀合在一起，其位置怎样才准确这一复杂的难题． 看来最可能的一种方法是使用计算机求解，最近曾将一种与此类似的方法用于测定蛋白质的结构．

要测出多糖的结构型式，需要知道糖的分子量．如果知道链长和分支点的数目，用化学方法可以获得一些有关的资料，然而一些物理方法通常是必不可少的． 这些物理方法包括测定分子的沉降速度，即糖分子在离心试管内受超速离心机的强离心力的作用沉降到管底的沉降速度（最新式的离心机能产生比重量高 300,000 倍的离心力场）；测定多糖溶液的粘滞性和渗透压；测定多糖的X射线衍射图，即X射线穿透被测物质的晶体时，在光敏板上形成的衍射图象，这个过程称为X射线衍射．

使用这些技术现已提供了许多了解多糖组成的基础资料，随着越来越多的植物、细菌和动物的组织被分析研究，一些新的至今未知的多糖正在不断地被发现，其中许多多糖的糖单位和支链连接的型式是非常复杂的． 但是最常见的多糖，结构很简单，其中来自植物源的有二种——纤维素和淀粉；来自动物源的有一种——糖原．

纤维素

天然纤维可以说基本上是由纤维素构成的．棉花、亚麻、木材、纸，甚至人造丝全都是由纤维素构成的，特别是棉属植物的毛，百分之九十以上是纯纤维素．在世界上，纤维素比任何其他有机化合物都多，因为它构成了植物（和某些细菌）结构的骨架．

水解纤维素除了得到葡萄糖外什么也没有．部分水解生成葡萄糖 1-4 连接的二糖和三糖．因此，纤维素是由 1-4 连接的葡萄糖单位直链组成的．分子量的测定值是 50,000 到 400,000，这意味着每个分子的葡萄糖残基在 300 到 2500 个之间．

以天然纤维的形式存在的纤维素，其价值恰恰在于它的葡萄糖链是长的直链．这些长的直链能顺着同一方向捆扎在一起，形成结晶型的纤维丝，它比同样直径的高级钢丝的强度还大．长的纤维丝是由同一取向的纤维素分子束组成的，单独的分子束称为胶束．每个胶束从纤维素纤维的电子显微镜照片上很容易看到．结晶学学者利用测定胶束大小的方法，已经能推断出大量的有关纤维素的纤维分子的内部构型．从生物化学家的观点看，虽然对天然结构感兴趣，但更加感兴趣的还是纤维的强度，因为就是这种高强度使纤维素构成了植物细胞的骨架．当分子的一致取向丧失时，胶束被搅乱，因而有许多不同取向，纤维就丧失了它的强度；这种分子取向非一致的纤维，在工业上用来制造赛璐玢［图 2(c)］．

除了纤维素外，其他许多多糖都有助于维持植物结构．形成木材许多典型性质的阿拉伯聚糖和木聚糖，是由戊糖中的阿拉伯糖和木糖构成的；而果胶则是在植物果实中发现的，用来做食用凝胶，它是由半乳糖、阿拉伯糖和糖酸半乳糖醛酸的高分支链形成的．

淀粉

淀粉具有多糖类的特征，作为养料贮存在植物体内，贮存的器官如块茎、果实和种子，含有高达百分之七十的淀粉；需要食物时，淀粉又能分解成葡萄糖．跟纤维素不同，淀粉是粒状物，毫无晶体结构，但它也是由葡萄糖单位通过 1-4 链连接

(不过与纤维素链中连接的异构形式稍有不同)而成的. 淀粉是两种多糖的混合物: 一种是直链的, 叫作直链淀粉, 大约250—300 葡萄糖单位长; 另一种是支链的, 叫作支链淀粉, 它的链是由 1-4 直链以 1-6 作分支点与支链连接在一起构成的, 每个支链有 25 个左右的葡萄糖单位, 当把生成的分子画出来时, 看上去比什么东西都象荆豆丛[图 2(d)]. 这是淀粉和纤维素的主要差别. 按重量计, 支链淀粉构成了淀粉的百分之七十到八十左右. 用热有机溶剂溶解支链, 使直链沉淀的方法, 很容易把这两种链分离开. 淀粉形成浆糊的能力取决于高度分支的支链淀粉.

虽然淀粉是最普通的贮藏多糖, 有时也会发现贮藏有果糖的聚合物, 例如在菊芋和芦笋中就有果糖的聚合物, 有果糖聚合物可能是这些蔬菜的味道相当别致的原因.

糖原

动物体贮藏的多糖主要是糖原, 多贮存在肝脏和肌肉内. 糖原是葡萄糖的聚合物, 类似于支链淀粉, 但是分支程度更高, 沿链每 12—18 个葡萄糖单位就有一个分支点. 也存在其他非常复杂的动物多糖, 专门用来作粘液或润滑液, 如鼻子或关节的粘液和润滑液. 其中最常见的是透明质酸和硫酸软骨素酯, 常常发现它们与脂类或蛋白质的分子结合在一起.

一般说来, 虽然这样, 但是多糖在动物体内所起的生物化学作用, 却不如在植物体内的作用重要. 多糖在植物结构上的巨大作用, 在动物体内被脂类和蛋白质代替了; 脂类和蛋白质的物理变性和化学变性的可能性, 要比糖的聚合物大, 因此能使动物更灵活, 适应性更强. 动物只有昆虫和节肢动物(例如蟹)利用多糖作为结构组分, 它们都用硬而脆的壳多糖组成所谓的外骨骼, 恰恰是外骨骼使昆虫有了明显的大小限制.

至少对动物来说，依赖多糖骨骼是没有前途的.

II 脂　类

在第二章开头，我们讲了一个实验，该实验是将组织切片和冷酸一起磨碎，然后过滤. 不溶性残渣主要是由大分子组成的. 如果这些不溶性残渣现在用有机溶剂如乙醚、乙醇、丙酮或氯仿等提取的话，则其中大部分被溶解，形成略带黄色的溶液. 溶解物是细胞的全部脂类，脂类是生物化学家对通称为脂肪类物质的叫法，这是以其中了解得最清楚的一种物质的名字起名的. 脂类有各种各样的类型，除了不溶于水而溶于有机溶剂的性质外，几乎没有什么共性.

脂类的定义是根据操作情况下的，这点比迄今遇到的任何定义都明显. 它除包括脂肪外，还包括油类、蜡类、磷脂类及其衍生物，以及属于甾类的在结构上与其余各类脂化合物完全不同的一大批化合物. 虽然不能说所有的脂类都是酯，但是绝大多数的脂类都是由醇和有机酸化合生成的酯. 酯键是按下面的反应式形成的:

$$R \cdot COOH + R' \cdot OH \rightleftharpoons R \cdot COOR' + H_2O$$

其中R和 R′表示任何一个有机基团.

脂肪类和油类

典型的脂肪是一种十六个或十八个碳原子长的直链脂肪酸与甘油的化合物. 甘油是一种甜的、粘稠的液体，含有三个醇基. 油与脂肪的不同只在于油在常温下是液体，也就是说油是低熔点的脂肪.

典型脂肪的分子式为:

$$\begin{array}{l} CH_2OOCR \\ | \\ CHOOCR' \\ | \\ CH_2OOCR'' \end{array}$$

其中R、R′、R″不一定都是相同的，这个通式有许多种可能的变型. 但是，实际上百分之八十以上的脂肪含有下述三种酸中的一种或多种：

软脂酸 [$CH_3(CH_2)_{14}COOH$]

硬脂酸 [$CH_3(CH_2)_{16}COOH$]

油酸 [$CH_3(CH_2)_7CH = CH(CH_2)_7COOH$]

这三种酸都是简单的直链酸；油酸与其他两种酸不同，它有双键（见表1）. 脂肪就是根据所含有的酸而命名的，因此三硬脂酸甘油脂就含有三个硬脂酸；如果脂肪含有一个油酸和二个软脂酸，这个脂肪就是二软脂酸油酸甘油酯.

人们还会发现，在天然存在的脂肪中，有许多种化合物混合在一起，虽然混合的具体比例取决于脂肪的来源，但并不是完全任意的. 然而有些混合比例较为常见. 在植物体中，多半都是带双键的酸，如油酸；橄榄油几乎是纯的三油酸甘油酯（植物体内较独特的酸的比例要比动物体内的高）. 另一方面，在动物体内，单键的酸却是很常见的.

由于脂肪的熔点直接与组成它的酸中存在的双键数有关（双键越多，熔点越低），植物脂肪在常温下多半都是液体，因此称为油. 如果油的双键氢化而饱和，便发生固化（硬化），这就是在生产人造黄油中用氢还原植物油所使用的操作方法. 相反，暴露于空气中的脂肪将沿脂肪酸链氧化，形成双键而液化，常见的奶油变哈喇，就是这一复杂过程的第一步. 奶油是一些动物脂肪的混合物，变哈喇是某些酯不断进行缓慢水解，同时释放游离酸的过程，其中有带腐臭气味的丁酸. 烧脂肪时另一种常见的臭味是甘油的热解产物丙烯醛所产生的.

脂肪类的主要功能，与多糖中的糖原和淀粉一样，是起食物仓库的作用. 动物吸收的多余食物将以脂肪（动物脂肪）组织的形式贮存起来，以备不时之需. 皮下脂肪层还可作为热

的绝缘体，阻止机体散失热量，又可用作象肾这样的体内精细器官的垫子，肾有很大一部分嵌入脂肪内．蜡类是脂类中的酯，这种酯的酸和醇有很长的链，比脂肪的链还要长，通常在体表起保护作用，例如它可以阻止昆虫、叶或花瓣从体表散失水份．

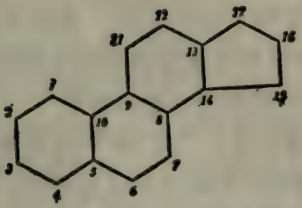
磷脂

另一些较重要的脂是含磷的脂．这些化合物在结构上比脂肪简单，通常以称为脂蛋白的复合体存在于与蛋白质和其他非脂物质有密切关系的组织内．磷脂事实上只有溶解于有机溶剂才能与搭配的蛋白质分开．与脂肪一样，磷脂是甘油的衍生物，只不过甘油的二个羟基被脂肪酸酯化(这里的脂肪酸与在脂肪中见到的类似)，而第三个羟基却是通过磷酸与含氮的化合物化合，例如与氨基酸化合．

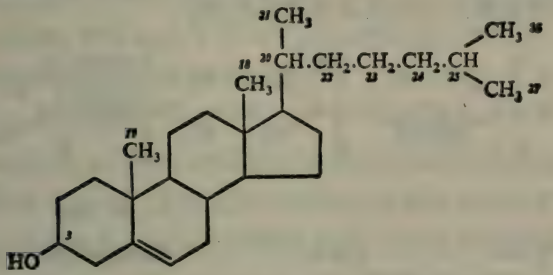
磷脂的功能与脂肪完全不同，它们与食物贮存根本无关，而结构却跟植物多糖中的纤维素一样．有时在整个器官的组织内都含有磷脂，例如在脑内，许多磷脂都已经从脑分离出来了．它们极其重要的功能是作为各个神经的绝缘体．在单个的动物细胞里，磷脂却构成支架，其他的一切都是建造在其上面的．如果把细胞比做办公室或工厂，蛋白质就是这个工厂里的机器，糖是电源，磷脂是墙壁、天花板、地板、书桌和工作台．

甾类化合物

甾类化合物，虽然只是由于能溶解于有机溶剂而包括在脂类里，但这一类物质在结构上和组成上与脂肪和磷脂都完全不同．这一类化合物的基本结构都是由17个碳原子连成的四个相并的碳环，彼此只稍有不同：



胆固醇就是一个典型的甾类化合物，它含有二十七个碳原子，在甾核碳原子 3 处有一羟基：



由胆固醇还可衍生出其他甾类化合物，包括一些维生素（例如维生素 D），若干药物和毒物，起消化作用的胆汁酸和许多激素，尤其是性激素．胆固醇的一些衍生物在血流中循环，它还是动脉和静脉管壁的组成部分．人们普遍认为，人体内的胆固醇紊乱与动脉疾病有关，例如与冠状动脉血栓形成有关．

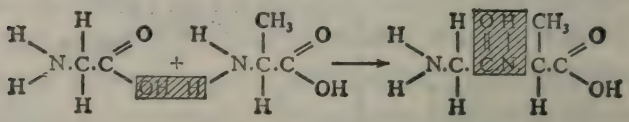
III 蛋白质类

人体的组织与冷稀酸一起研碎，一经用有机溶剂提取出脂类后，实际剩余的全部不溶性残渣都是蛋白质和核蛋白．蛋白质这一名称，是马尔德（Mulder）根据化学家柏济力阿斯的建议在 1838 年提出的，用以指他在动植物物质中发现的一类含氮的化合物．蛋白质一词来源于希腊语，原意指“最早的东西”，这个词选择得很好，因为绝大多数的生命都与蛋白质的活性有关；细胞的能量首先主要用于制造蛋白质，然后再用

它们进行大量的各种不同的工作．事实上，蛋白质是如此重要，甚至使人们难以决定是蛋白质的发展要适应生命的要求，还是生命的进化要符合蛋白质的要求．

蛋白质到底是什么？它们是一些大分子，水解后除了得到氨基酸的混合物外，实际上什么也没有．

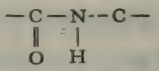
在蛋白质中，氨基酸是由肽键连接的．肽键是由一个氨基酸的氨基连接到第二个氨基酸的羧基上形成的，下面是甘氨酸和丙氨酸之间形成肽键的反应式：



(1)

甘氨酸　　丙氨酸　　甘氨酰替丙氨酸＋水

所以，肽键就是两个氨基酸之间形成的键，



生成的分子就叫做肽．在这个反应式里，由于分子内有两个氨基酸残基，所以更确切地规定为：它是二肽，在这种情况下，应该叫做甘氨酰替丙氨酸二肽．这两个氨基酸连接成肽键后还剩下甘氨酸的一个自由的氨基$-NH_2$和丙氨酸的一个自由的羧基$-COOH$．这样，这两个基团以后还可以跟其他的氨基酸形成肽键，例如跟丝氨酸进行下面的两个反应中的任何一个：

甘氨酰替丙氨酸＋丝氨酸 ⟶

甘氨酰替丙氨酰替丝氨酸 ＋ H_2O　　(1)

丝氨酸＋甘氨酰替丙氨酸 ⟶

丝氨酰替甘氨酰替丙氨酸＋H_2O　　(2)

这两个三肽虽然所含氨基酸相同，但它们是不同的两种化合

物，有不同的物理性质和化学性质．而且，对一个三肽来说，还可能有六个不同的异构体，其中的两个前面已经讲了，还有丙氨酰替丝氨酰替甘氨酸，丙氨酰替甘氨酰替丝氨酸，丝氨酰替丙氨酰替甘氨酸和甘氨酰替丝氨酰替丙氨酸，这些氨基酸的名称很烦琐，以后我们把它缩写成氨基酸表中所示的标准的简称，从这些分子式看，显然每个肽含有一个N末端和一个C末端，按习惯是把分子写成以N末端开始的．

这类肽可以经一些相当烦琐的有机合成途径来制备——在本世纪初，费舍合成了含18个氨基酸残基的十八肽，取得了显著的成就，其后只有阿布德霍尔顿（Abderhalden）和福德尔（Foder）两人超过了费舍，合成了含19个氨基酸残基的十九肽．但是，当人们面对着天然存在的多肽链（每个链含有几百个氨基酸）的时候，这些成就尽管是一些最卓越的有机化学家多年研究的成果，也会显得黯然失色．这类多肽通称为蛋白质；长链多肽与短链的蛋白质之间的差别纯粹是字面上的不同，只有几个氨基酸的肽（通常二个或三个）在细胞里确实存在，某些肽激素有八个到十个氨基酸．但是，生物化学家关心的主要是多肽蛋白质．

我们认为，对于三肽来说，有六个异构体是可能的．但是随氨基酸数目的增加，可能的异构体数目是非常大的．辛格（Synge）曾经计算过，一个大小比较适中的蛋白质，分子量为34,000，有288个氨基酸，若仅由可能的20种中的12种不同的氨基酸构成，那么这种蛋白质的异构体的数目就达10^{300}个；每个异构体只要有一个分子，那总质量就有10^{280}克．由于地球的重量才10^{27}克，所以很显然，这些异构体中只有极小部分是存在的．即使如此，这一小部分蛋白质的数目也大得惊人．现在差不多已经提纯了几百种了，任何一个活的生物体所具有的理化性质不同的蛋白质总数，很可能达数千种之多，同时

还有大量的资料证明，甚至各物种的表面上类似的蛋白质，在结构上和氨基酸的组成上也不完全相同．因此，在地球上的生命范围内，一定有几百万种不同的蛋白质．

然而在这里，我们碰到了蛋白质生物化学中的主要难题，即如何准确地解释我们所指的独特的蛋白质结构．假定每一种具有确定氨基酸顺序的多肽链就是一种蛋白质，并且任何链只要改变其中一个氨基酸或一个氨基酸的位置，就成了一种不同的链了（我们早就说过，镰状细胞贫血的确诊资料表明，实际情况确是如此），那我们如何区别各种蛋白质链，又如何获得纯的蛋白质呢？蛋白质的种数比我们讨论过的另外两种大分子都多，答案取决于设计的专用工具，这些工具要能处理精细、灵敏的蛋白质链，而又能在提纯过程不破坏蛋白质．

这些分析工具正在不断地向前发展；新的分析技术正不断地揭示：一度认为是纯的蛋白质，实际上是由几种不同的组份组成的，蛋白质纯度的确定，几乎每经十年甚至每经一年都要改变．最简单的第一步是把蛋白质按照溶解性的不同进行分类：有的溶于纯水，有的溶于各种盐溶液，有少数根本不溶．于是，早期文献完全以“白蛋白”（易溶于水）、“球蛋白”（可溶于稀盐溶液，但不溶于水）、“谷蛋白”（可溶于稀酸和碱溶液）、“醇溶谷蛋白”（可溶于 70％ 的乙醇中）和“硬蛋白”（实际不溶于任何溶剂）为基准进行分类．这种分类不是没有意义的，因为各类之间溶解性的差别，在一定程度上反映了基本结构的某些差别，但是这种分类所指出的相似点也有可能不存在．

现今纯化大多数可溶性蛋白质已有了一套通用的方法，尚算简单．首先需要有一些能辨认你要进行纯化的具体蛋白质的方法．若蛋白质是一种酶，那是很容易的，因为它能催化某一特定的反应，而别的蛋白质都不能催化这个反应，因此其

他蛋白质的混合物中存在这种酶总是能认出的．凡是不含有能催化这个反应的蛋白质的部分就不含有这种酶．同样，蛋白质若是含有与其结合得很牢固的重金属离子如铁离子（金属蛋白），那它也可以被示踪原子标记；其他能被标记的基团有磷蛋白的磷酸和粘蛋白的糖．

利用这些方法研究了多种蛋白质在盐溶液（一般选用硫酸铵溶液）中或有机溶剂（乙醇或丙酮）中不同的溶解度，蛋白质对酸和碱不同的稳定性，在重力场和电场（离心沉淀和电泳）下蛋白质不同的迁移率（淌度），一些物质对某些蛋白质吸附而对另一些蛋白质不吸附（色谱法）的情况．

关于色谱法也许应该特别说一下，因为色谱法正在迅速成为最重要的生物化学分析方法之一．某些人造树脂和某些象纤维素、氢氧化铝这样的材料，与溶有带电离子的溶液混合搅动时，总是把这些离子从溶液中吸取出来，并把它们吸附住．若把人造树脂装入玻璃圆筒里，并从树脂柱顶端倒入这种溶液，那么在柱底出现的液体事实上没有溶质．这一原理已用于国内几种使水软化的装置中．如果使用蛋白质溶液，则蛋白质将被吸附在树脂柱上，不过再加水或盐溶液，可以把它们洗脱下来．洗脱时每一种蛋白质都以特有的速度向下移动，因此原混合物中的各种蛋白质，一种接一种地相继到达柱底，其速度取决于用来洗脱的溶液的性能和 pH 值．如果用若干支试管分开收集柱底流出的溶液，一次收集几滴，有些试管会收集到一种蛋白质，另一些试管则会收集到另一种蛋白质，这样即可完成蛋白质的分离．这是一个很好的分离方法，俄国植物学家茨维特（Tswett）最早用此法分离了植物色素中各种有色物质．现代色谱法已发展到不仅能根据蛋白质分子的离子电荷分离蛋白质，而且还能根据蛋白质分子的形状和大小分离蛋白质，这就是所谓的凝胶排阻色谱法．

我们得到一种蛋白质以后，怎样才能知道它是否纯呢？这多半取决于我们所指的纯是什么意思．在蛋白质化学的早期，非常注意除去蛋白质内的一切痕量的非蛋白物质，例如金属离子、脂类的碎片或糖类的碎片．但是现在清楚了，在活细胞里有许多与细胞本身无关、而与蛋白质结合得很紧的物质，要把这样的物质除去，即使能做到，也可能生成一些化学上的氨基酸链，然而这些氨基酸链并不是我们真正所需要的；重要的是尽可能分离出非常接近天然蛋白质的物质——即使这样会使该化合物带有些"小疣"，也无关紧要．

人们只能用对蛋白质连续进行分析的办法，来判断该蛋白质是否真的与其他蛋白质分离了．如果在超速离心、电泳或色谱法的条件下，蛋白质仍不能分成几个组份的话，那么大概就是某种单一的分子了．通常纯蛋白质是能结晶的，然而甚至这一点也不是纯的绝对标准；能结晶的蛋白质中还可能有百分之五到百分之十的其他蛋白质，要除去这些蛋白质是很困难的．但是只有当人们确信蛋白质是纯的时，才能设法测定它的结构．

结构问题有两个方面，第一是确定分子中氨基酸排列的顺序；第二是要研究分子本身空间排列的方式，是直线形的，盘绕形的，卷成球形的或其他什么形状的．第一个问题在理论上与多糖面临的问题基本相似．第二个问题与蛋白质的特性关系较大．由于多糖分子差不多呈平面型，所以实际上看不到它本身与我们所画的二维图象有多大差别；反之，蛋白质不是平面型的，它有极其精微的三维结构，只搞清蛋白质内氨基酸之间的简单顺序并没有完全揭示分子的结构，只说明了整个分子的功能．分子的形状是由多种因素决定的，通常把它称为该分子的二级结构．

人们马上会说，氨基酸的顺序和二级结构问题，不论哪一

个，对于绝大多数蛋白质分子来说都没有解决；只有一两种蛋白质分子的这两个问题才接近于解决．但是至少现在知道怎样解决这两个问题了．关于氨基酸的顺序，唯一好办的一点，是多肽链决不会象多糖那样分支；只有线性顺序问题需要解决．但这不是说许多蛋白质不是由若干个多肽链组成的；它们确是由几个多肽链组成的，可是，如同我们以后会看到的那样，链间是以键结合的，而不是以肽键结合的；这是属于蛋白质二级结构的问题．

与多糖一样，解决氨基酸顺序的第一步是搞清楚存在有哪一种氨基酸，为此水解蛋白质，然后依次分离，测定每一种氨基酸．定量测定蛋白质中存在的多达二十种的不同的氨基酸，通常是一件繁重的工作，会耗费许多个月的时间，但是最近的十多年中，由于色谱法的出现，整个测定过程已全部自动化了．现在氨基酸的自动化分析装置已成了实验室的标准设备了．唯一的麻烦是氨基酸分析所提供的信息局限太大．根据氨基酸与蛋白质的分子量的相互关系，可以决定每个氨基酸在原来蛋白质分子内出现了多少次，但是很难推导出它们接合的方式．

因此，人们必须利用我们在讨论多糖结构时所讲过的“交错搭接”技术，根据分析蛋白质的许多小段获得的信息，设法建立完整的蛋白质图象．这里重要的是找出形成分子的N末端和C末端的是哪些氨基酸．幸运的是，有一些酶和化学试剂专门能和C末端或N末端的氨基酸结合．利用这些酶和试剂，可以确定蛋白质链的始端是哪一个氨基酸，终端又是哪一个氨基酸．

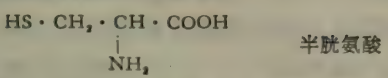
一旦两端的氨基酸弄清楚了，下一步就要制备一组部分水解产物，也就是把蛋白质分解成具有2个到5个氨基酸长的碎片，然后分别测定每个小链中氨基酸的顺序．部分水解

可采用酸水解，在时间短、温度低的条件下进行．还有几种能分解蛋白质链的酶，这些酶能清楚地知道自己能进攻哪些键，不能进攻哪些键．例如存在于消化液中的胰蛋白酶，能分解CONH 键的C端是赖氨酸或精氨酸的任何肽键，于是产生了一些在C端的氨基酸是赖氨酸或精氨酸的肽．胰凝乳蛋白酶是另一种消化酶，能分解 CONH 键的C端的是苯丙氨酸或酪氨酸的肽键．许多其他蛋白质分解酶也有类似的作用．

当利用这些方法得到蛋白质部分水解产物后，剩余的全部工作是分离这些产物，测定每个单个小链的顺序，以后再设法把它们全都放在一起，组成一个最可能的结构．桑格及其剑桥大学的同事研究出了一种小的蛋白质胰岛素的结构，这种胰岛素的氨基酸少于 60 个，分子量只有 12000；他们在不到十年间，做了这些工作，解决了这个不算难的问题，于 1956 年发表了关于一种蛋白质的全部顺序的论文，成了解决这方面问题的第一个人．由于这一成就，1959 年桑格获得了诺贝尔奖金．在授奖时，已经提出了另外几种蛋白质的结构，现在已经清楚或接近于弄清楚的是核糖核酸酶（124 个氨基酸）、胰凝乳蛋白酶原（246 个氨基酸）和血蛋白的血红蛋白（574 个氨基酸）这几种蛋白质中的氨基酸的全部顺序．1967 年的蛋白质结构图表集中列了 200 种不同的多肽链的氨基酸顺序，虽然其中许多蛋白质分子都是一些基本的血红蛋白的变异分子以及与细胞颜色有关的细胞色素C的变异分子．

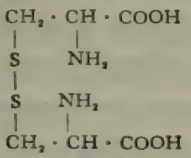
蛋白质分子的形状现在已能测定了，它与测定氨基酸的详细情况无关，甚至知道了氨基酸的全部顺序，也未必能指出分子的独特形状．正如我们讲过的那样，虽然蛋白质决不会形成支链，但是两个链能依靠许多次级键互相结合，就这一点来讲，一个链也可折叠回来，它的两个完全不同的区域彼此依靠次级键互相结合，使分子保持马蹄铁状．根据这一事实可

对蛋白质分子形状进行部分测定．在这些次级键中，效力最大的是由半胱氨酸构成的次级键：

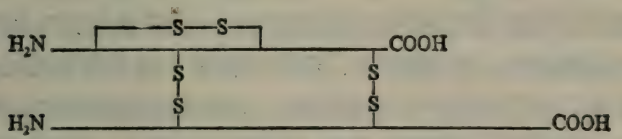


半胱氨酸

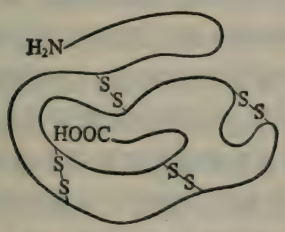
一个半胱氨酸分子的-SH基能很容易地与第二个半胱氨酸分子的-SH基结合，生成“二硫键”：



如果两个半胱氨酸处在蛋白质链的不同部分，或处在两个独立的链上，则这样的链相互趋近，并且通过二硫键结合在一起．许多蛋白质都具有这种半胱氨酸键．例如在胰岛素中，它的分子由两个链组成，两个链之间有两个二硫键，而且还有第三个二硫键连结其中一个链上相隔很远的两个部分．在核糖核酸酶中，它的分子是一个单链分子，有四个二硫键，把这



(a) 胰岛素：两个链由二硫键连在一起



(b) 核糖核酸酶：一个链缠绕成球形，由二硫键固定

图3　两个蛋白质链

个链绕成蛇样的构型(见图3)，而胰凝乳蛋白酶原分子中则有五个二硫键.

除了二硫键外，链间的交叉连接还有由一个链的酸性基团和另一个链的碱性基团之间生成盐构成的键，由羟基生成的酯键，由结合在一起的氢和氧原子之间形成的弱相互作用(虽然这两个原子正式属于不同的链，但它们事实上依靠所谓的氢键连结着)，最后还有由一个链的一部分带正电荷的基团和另一部分的带负电荷的基团之间形成离子型的相互吸引力. 还有许多这样强的相互作用没有完全搞清楚，另外还有许多不很强的作用，这些作用共同构成了蛋白质分子二级结构的基础.

分子的形状在决定蛋白质性质时是非常重要的，这是因为决定其形状的一些键相对说来是弱的和不定的，因此对 pH 和温度的改变特别敏感，也就是蛋白质分子通常是那么脆弱的缘故.

根据蛋白质分子的形状，蛋白质可以分成纤维蛋白和球蛋白. 顾名思义，纤维蛋白是直链的，而球蛋白的链则是无规则地缠绕在一起，成球状. 纤维蛋白是人体的组织蛋白，包括头发、指甲和绒毛中的角蛋白，皮肤和结缔组织中的胶原蛋白，腱和动脉中的弹性蛋白，丝中的丝心蛋白. 这些蛋白质全都是不溶性的，较能抗酸、碱和高温. 这些分子的抵抗性，跟纤维素分子的抵抗性一样，是形成有序的半晶体结构的能力的反映. 对于生物化学家来说，它的优点在于可以摄制晶状结构的X射线照片，并利用这些照片推导出分子的形状.

我们要研究的最简单的纤维蛋白是丝心蛋白，它是由丝中提取出来的，在X光下它的分子是有规则的重复型式，每个重复单位是7埃(Å)长[1埃(Å)等于 10^{-8} 厘米]. 假定这种丝心蛋白分子的链可以展开成“Z”字，由于每个氨基酸残基

长是 3.5 Å，所以每个重复单位可以看作是 2 个氨基酸长，一个完整的 Z 字应当是两个氨基酸长．两个 Z 形链处于并排位置时，氢键在 Z 形拐弯处交错地将两个链连在一起．

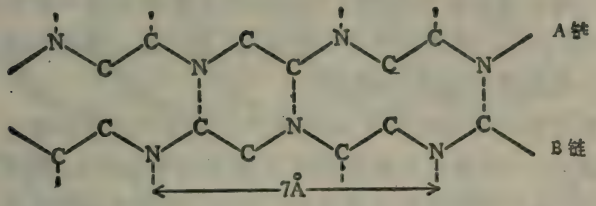


图 4　丝心蛋白分子

由这种重复的型式可以得到伸展的链形成的网络，这充分解释了丝心蛋白形成的 X 光照片．

虽然这样，但其他蛋白的分子是比较复杂的．对角蛋白进行的分类实验表明，有的角蛋白用水浸泡时，它的纤维能伸长一倍．经水浸不能伸长的角蛋白称为 α 角蛋白，经水浸能伸长的称为 β 角蛋白．在英国利兹，阿斯特伯里（Astbury）进行了研究，发现伸长的 β 角蛋白的 X 光照片实际上与丝的丝心蛋白的 X 光照片是一样的．那么，α 角蛋白的存在形式一定比丝心蛋白的形式更紧缩．为说明这一结构，科学家们作了巨大的努力，提出过许多有价值的建议，最后直到 1951 年，美国的波林（Pauling）和科雷（Corey）才终于得出结论：如果它的分子绕成发条状构型，象松散的发条一样，就叫 α 螺旋结构，这种型式是一种能满足一切必要条件的唯一的型式．螺旋状结构如图 5(a)所示，更详细的情况如图 5(b)所示．在天然的形状中，α 螺旋是每十八个氨基酸绕 5 整圈或 3.7 个氨基酸绕一圈；随着螺旋的盘绕，这些氨基酸的排列彼此上下交错，通过氢键联结在一起，所以整个结构很稳定．当 α 角蛋白分子伸展时，螺旋被拉直，就象被拉直的发条一样，最后呈展

开的β角蛋白的丝心蛋白构型．波林和科雷后来修改了蛋白质分子的螺旋图形，提出螺旋线不是绕着一根直的轴延伸，而是绕着一根螺旋形的轴延伸，因此象盘绕的灯丝线圈一样(图5c)。他们曾假定几个螺旋形的链彼此象搓绳子一样拧在一起．他们提出，毛发和指甲中的蛋白，是六条α螺旋形的链以第七条螺旋形的链为轴绕成的．

所有的纤维蛋白似乎都是按类似角蛋白或丝心蛋白的型式构成的．α角蛋白的螺旋构型在球蛋白中也存在，但是在球蛋白中，整个螺旋状都是弯曲的，形成了紧密的球状，角蛋白分子好象被水手用一条拉紧的绳子着意绕成的绳球．分子的球状是由许多双硫键和弱离子相互作用维持的．在这种形式中，蛋白质分子是可溶的，在化学上又很活泼．酶、激素以及一般在细胞内能找到的所有的蛋白质分子，事实上都是球状的，而纤维蛋白则帮助组成细胞壁或填满细胞之间的空隙．

在下一章讲酶的作用和第十章讲激素的作用时，我们会遇到许多球蛋白．即使这样，在这里还是值得概述一下它们的一般性质．在许多方面，球蛋白溶液的性质类似于组成它的氨基酸溶液．因此蛋白质与氨基酸一样，是兼性离子，带有正负两种电荷，因而可充作缓冲剂，阻止溶液的pH值的改变．但是，由于蛋白质分子的复杂性，它的溶液比氨基酸的溶液远为敏感，尤其是对pH值和温度的变化特别敏感．显而易见，这是由于分子的形状取决于存在着的许多离子间的互相作用和链的各个部分之间的弱键的缘故．大大地改变溶液的pH值，使其远离中性，便会改变这个分子的电荷分布，就象氨基酸发生的情况一样．然而当电荷分布改变时，蛋白质分子实际就开始解体了，各部分之间的键断开，分子伸展，丧失了紧密的球形，从溶液中析出．一个典型的例子是牛奶中加些醋，牛奶就"变质"，牛奶蛋白结块，从乳清中析出．当把

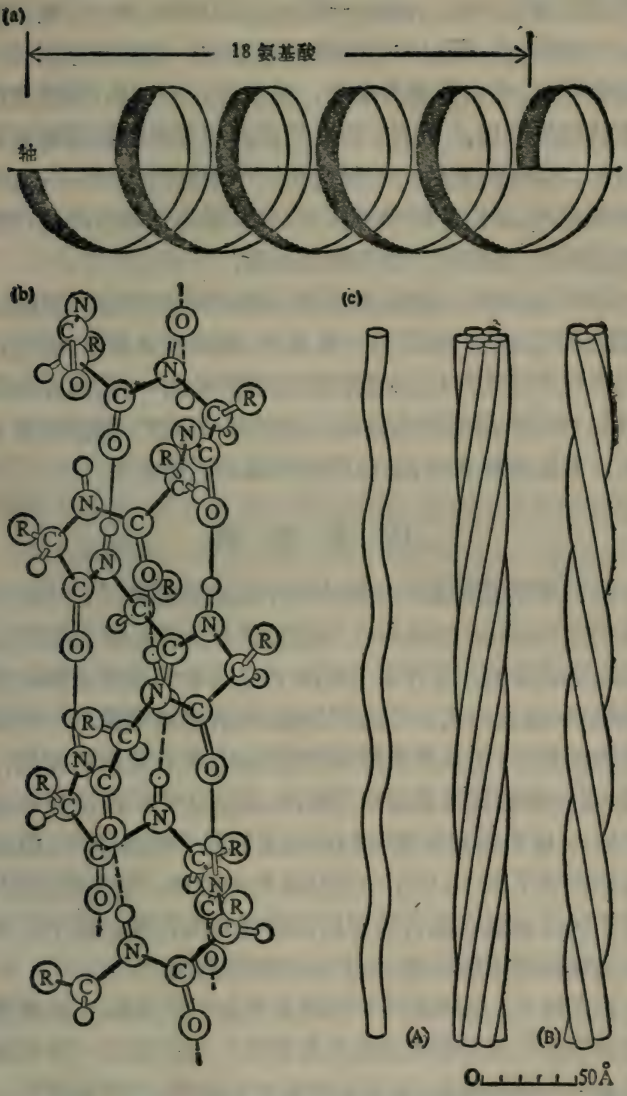


图 5 (a)蛋白质的螺旋结构. 螺旋是每十八个氨基酸绕 5 圈，螺旋由氢键固定. (b)波林的 α 螺旋结构特写. (c)某些超螺旋结构

蛋白质溶液加热时，也会出现完全类似的现象——在温度超过60—70℃时，蛋白的二级键开始断裂，而且蛋白质迅速从溶液中析出，失去原来的结构．鸡蛋搅拌后加热，卵清蛋白也成絮状沉淀析出．另外，蛋白质溶液经简单的轻微摇动后亦可引起二级结构破坏，鸡蛋也是一个很好的例子——当轻微摇动蛋清时，蛋白质就开始沉淀，生成物与开始时的蛋白质溶液完全不同，这常用于制作蛋白甜饼．

破坏蛋白质二级结构的所有过程都称为变性．这些过程通常是不可逆的．球蛋白一旦裂解，就不能复原了，而且正如我们将要看到的那样，生物体的主要活动之一，是通过确保细胞内的 pH 值、温度等条件决不超过某一限度，使蛋白质不致变性．无生命存在时，蛋白质本来就是不稳定的．

IV 核 酸 类

我们要研究的最后一类大分子是核酸的分子．1868 年，梅斯切（Friedrich Miescher）在图比贡从丢弃的外科绷带上的脓液细胞核分离出了不寻常的含磷化合物．他把这种化合物称为核素（核蛋白质），还进而指出，在许多其他稍带不好闻的气味的物质中，尤其是在鲑鱼的精液中，都有类似的物质．很明显，这种新物质就是已知的核酸，实际上它广泛地分布在活组织中．虽然后来发现它们不完全局限在细胞核内，但是这个名称保留下来了，成了一类化合物的通称．很久以后，人们逐渐了解了核酸在遗传和蛋白质合成中的作用，这个名称实际上也就获得了新的意义，并认为是合理的．

人们发现，动物核酸最好的来源之一是胸腺．胸腺是幼小动物的一个重要器官（尤其是小牛），它分泌出一种至今还不知道其性质的激素，但在动物发育长成后，它就萎缩了．现已知道，由胸腺提取的核酸，经水解能得到嘌呤和嘧啶碱、糖、

磷酸的混合物. 嘌呤碱即为腺嘌呤和鸟嘌呤，嘧啶碱即为胞嘧啶和胸腺嘧啶，糖即为脱氧核糖——所有这些物质在前一章我们都已讲过了. 由细菌、植物和酵母提取出来的核酸与胸腺核酸不同，这类核酸含尿嘧啶而不是胸腺嘧啶，含核糖而不是脱氧核糖. 最初，人们曾认为这些差别表明存在着两种核酸，一种是动物核酸，另一种是植物核酸，但是以后弄清楚了，含核糖和尿嘧啶的核酸也存在于动物体中，事实上所有的细胞均含有这两种核酸. 含脱氧核糖的核酸就是在细胞核中发现的；另一种核酸分布得更广泛. 现在这两类核酸分别称为核糖核酸（RNA）和脱氧核糖核酸（DNA）.

DNA 和 RNA 两种核酸，以与不同量的蛋白质相结合的形式存在于组织中，这类蛋白质，尤其是在细胞核中与 DNA 相连的蛋白质，其性质是非常独特的；显著的是它的强碱性，含大量的精氨酸. 这种蛋白质通称为组蛋白，而连接有蛋白质的核酸则称为核蛋白. 由组织提取核酸时，有一个问题是，若除去紧紧连着的蛋白质所用的方法是很剧烈的，便会破坏核酸本身，就不能用. 由于核酸比蛋白质稳定得多，这一问题比较容易解决；核酸对弱酸和弱碱，对近一百度的高温都是稳定的，而这样处理却能使娇嫩的蛋白质分子很快地毁掉. 因此，RNA 可从酵母制备，把酵母溶解于 90° 的洗涤剂溶液中进行提取，而 DNA 则是从胸腺中用碱或盐溶液、接着用氯仿提取来制备的.

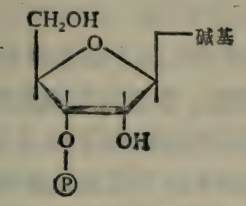
用这些方法得到的核酸，是带白色的纤维状物质（DNA 外表上很象石棉），十分稳定，在没受到多少损害时，能贮存一段较长的时间. 它的分子量约为数千万数量级；与蛋白质或多糖一样，它是由一系列重复的简单单位连成的链组成的. 正如我们将要说明的那样，虽然存在着许多种不同的 DNA 和 RNA，要把一个 DNA 从其 DNA 的混合物中分离出来，是蛋

白质生物化学中非常关键的问题，现在似乎还没有什么方法．这至少部分是由于不同分子的物理性质彼此之间差别不够明显，要找出分子在溶解度和稳定性方面的差别比较困难，这和蛋白质在这方面亦比较困难是一样的． DNA 的色谱分析指出，由任何组织获得的"总" DNA，都可以分成很多稍有差别的部分，而现在已经习惯于把从任何器官获得的"总" DNA 看作是一种分子——因此人们总是讲胸腺 DNA，肝 DNA 等等．实际上，小牛胸腺 DNA 的许多性质与小牛肝 DNA 的确稍有不同，鼠肾 RNA 的性质与豚鼠肾 RNA 的性质也稍有差别．

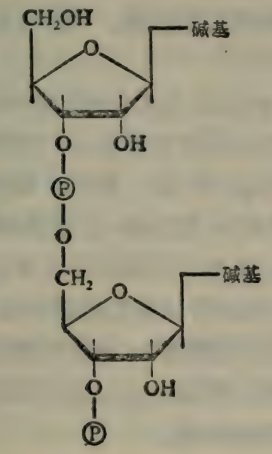
蛋白质只由氨基酸组成，糖只由单糖组成，但是核酸却由嘌呤、嘧啶、糖和磷酸组成． 因此，核酸重复单位的基本型式比其他大分子的重复单位的基本型式要复杂． 很早就知道了，碱、糖和磷酸结合为核苷酸，其中嘌呤或嘧啶是通过糖接到磷酸上的． 话虽然这样说，但核苷酸彼此又如何连接呢？早期假设四个碱、糖和磷酸基连在一起，成为所谓的四核苷酸重复单位，但是早就发现了这种假设与由实验测到的 DNA 和 RNA 碱的比例是矛盾的．

尽管这样，四个碱之间必然存在着某种关系，因为美国纽约的查加夫 (Erwin Chargaff) 已经注意到：对于 RNA 来说，腺嘌呤加胞嘧啶的量总是等于鸟嘌呤加尿嘧啶的量；而对于 DNA 来说，关系更为精确，在任何一个 DNA 样品中，嘌呤和嘧啶的量总是相等的，腺嘌呤与胸腺嘧啶的比，鸟嘌呤与胞嘧啶的比正好为 1．而且，对这两种主要的比例， DNA 总是处于其中的一种——或者腺嘌呤和胸腺嘧啶多于鸟嘌呤和胞嘧啶，或者鸟嘌呤和胞嘧啶较多(这种情况比较少见)．因此，即使核酸各组成单位的排列型式还不能很快弄清楚，这一点却已很明显，就是核酸乃是一种高度组织化的、排列得十分整齐的化合物．

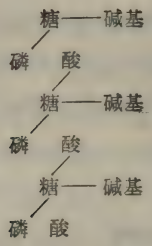
在核酸分子内，碱、糖和磷酸的排列在二十世纪三十年代和四十年代就发现了，要证明却很难，涉及到一些复杂的有机化学技术，但是结论现在已经完全确定下来了．RNA 的每个核苷酸的分子如下：



其中糖的 1 号碳原子与碱基相连，3 号碳原子与磷酸相连．核苷酸结合成 RNA 时，一个核苷酸的磷酸和第二个核苷酸的糖的 5 号碳原子之间连接成键：



因此，链键是通过磷酸糖酯建立的，可用示意图表示如下·



然而在 RNA 分子中，四个碱基沿链排列的顺序是可变的．虽然只有四个碱基，但是沿链交换数百次得到不同的排列数，即使比蛋白质异构体的数目小，也是很大的．人们对从组织中提取出来的 RNA 分子里的碱基实际排列情况的认识，依赖于现在所掌握的分析方法． 水解能把 RNA 分成许多核苷酸的碎片，这种方法得到的资料较少；部分水解，即用各种各样的酶进行的水解，包括使用核糖核酸酶，还有蛇毒中的一些高效的核酸分解酶，结果是很有价值的． 从胰脏提取的核糖核酸酶的专一性很重要，因为看来该酶好象是优先攻击嘧啶核苷酸和其他碱基之间的键． 例如，这种酶把核酸链分割成：

pupupy|py|py|pupy|pupupy|py|

（式中 pu 代表嘌呤，py 代表嘧啶）

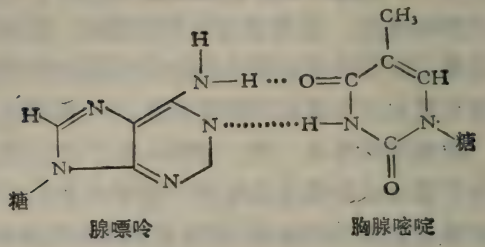
得到 2pupupy ＋ pupy ＋ 3py．但是，尽管现在已经创造了许多很好的方法，对 RNA 和 DNA 在遗传学、蛋白质合成方面的全部问题亦有极大兴趣，可是对分子中沿链排列的详细顺序仍然了解得不多，至少对分子量很高的 RNA 是这样．对几个可溶性的，每个分子大约有 80 个核苷酸的 RNA 的结构（所谓的转移 RNA，见第八章），在近几年已测定出来了，主要是由美国的科学工作者测定的．

DNA 重复单位的结构，类似于 RNA，用脱氧核糖简单地替换核糖就可以了，因此跟 RNA 一样，DNA 链也是通过 3-5

糖磷酸键连接的，在每个糖即脱氧核糖残基的1号碳原子上连有嘌呤或嘧啶碱基．但若这是全部的情况，那为什么在不同的碱基的量之间似乎存在着独特的有规则的比例呢？DNA分子在溶液中显示出纤维状的特征和性状，表明它是刚性和线形分子，象僵硬的柳条一样．DNA分子的这些性质也表明DNA分子要比这种简单的链有一些更为复杂的结构．

伦敦的威尔金斯（Wilkins）利用X射线所做的研究，在二十世纪五十年代初就证实了这一点，指出核酸分子内是一个有规则的重复序列，每个重复单位长28Å．两个核苷酸残基间的距离从磷酸到磷酸只有7Å，因此DNA必然有用某种方式形成的一种超级结构．剑桥的沃特森（Watson）和克里克（Crick）解决了威尔金斯在1953年提出的这一问题（为此，这三个人在1962年获得了诺贝尔奖金．沃特森还写出了《双螺旋结构》一书，书中以略带小说的笔法描述了DNA的结构），得出了DNA的螺旋结构的答案．几乎与此同时，波林和科雷也解决了角蛋白结构问题，得出了角蛋白是α螺旋结构的答案．沃特森和克里克提出的DNA螺旋结构，是每十个核苷酸绕一圈（读者可能还记得，蛋白质是用3.7个氨基酸绕一圈），两个DNA链拧在一起，绕同一轴形成的双螺旋结构．两条链通过许多碱基连结在一起．当沃特森和克里克按比例制出了自己设计的结构模型时，他们发现只有一个链上的每一个腺嘌呤对着另一个链上的胸腺嘧啶，每一个鸟嘌呤对着一个胞嘧啶，两条链才能结合在一起．在这个时候，也仅仅在这个时候，两股才结合在一起，每一对碱基间的弱氢键使它们彼此牢固地保持在适当的位置上．腺嘌呤和胸腺嘧啶这种榫头-榫眼式的排列的作用如图6(a)所示；对双链的蛋白质来说，这种排列所起的作用如图6(b)．沃特森和克里克还画出了三维结构模型，如图6(c)．整个学说圆满地解释了X射线

(a) 碱基成榫头-榫眼式的排列



(b) DNA螺旋中两个链的键连方式

(c) (沃特森-克里克) DNA 螺旋结构

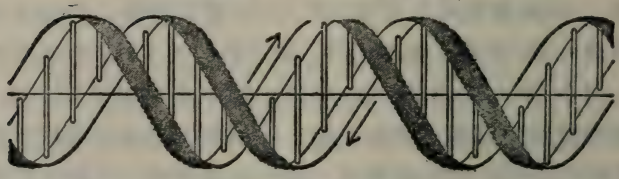


图 6

分析的结果，也阐明了为什么各种碱基量的比是恒定的这个使人困惑的问题. 根据他们提出的 DNA 的结构，还可以预料到腺嘌呤的量等于胸腺嘧啶的量，鸟嘌呤的量等于胞嘧啶的量，正与化学测定的结果相同.

在这种模型中，尽管有序的碱基所处的位置受到限制，可容许的异构体数目事实上与 RNA 异构体的数目是相同的，也

就是说，是一个天文学上的大数目．要找出碱基的顺序，会碰到要找出 RNA 的顺序时遇到的类似问题，跟 RNA 的分子一样，碱基的顺序仍然没有解决．也许解决这些问题最有希望的方法得联系到这样的事实：正如我们将要看到的那样，当我们来讨论蛋白质合成机制时，如果给出蛋白质的结构，就可能预计 DNA 和 RNA 的结构，亦有助于对它们的合成．但是这类讨论，严格地说，已经属于生物化学的一个不同的领域了．

第四章 功 和 酶

直到目前，我们讲过的生物化学都是静态的，讲的是事物而不是事件；是照片而不是电影．为了得到这样的图片，我们不得不有意地在某一时刻破坏活的组织，系统地把它裂解成各化学物质．但是在这样做的过程中，我们恰恰忽略了活物与死物的一些不同之处．活物的蛋白质、核酸、脂类和糖类无论怎样看，都与刚死的动物一样．然而没有人会把死的误认为活的，或把活的误看成死的．在我们所讨论的这个化学领域内，人体已被简化成了化学符号，那么生命哪儿去了？我们能用化学语言讨论我们所知道的存在于生命和无生命之间的差别吗？

当然能．但是，要这样做，就必须改变由长期研究细胞化学得到的观点．我们一定不要再问生命是由什么构成的，而只能问它们是如何存在的？对于我们所讲的高度组织化的分子来说，它们有一个十分重要的共性，与较低级的化学物质相比，都很不稳定．周围环境的 pH 和温度的变化一旦超过某一限度，它们便很快分解．因此在活的系统里，趋于超过允许范围的任何变化都一定受到抵制．我们在前面已讲到氨基酸溶液如何趋于消除由加酸或加碱引起的溶液的 pH 的变化．氨基酸象缓冲剂一样，起到了阻止 pH 变化的作用．同样，活的有机体也象缓冲剂一样，阻止周围环境的变化．简单的化学体系抵制周围环境变化时，遵循法国化学家勒夏特利（Le Chatelier）提出的原则；法国生理学家贝尔纳发现在活的有机体内也进行着同样的过程（现在通称为体内动态平衡）．

大分子具有的第二个特征是它们完全不象一般的物质．生命如此大量地制造这样的物质，也会使化学家的合成技术相形见绌．在活细胞中，这样的分子不能纯粹由随机的化学反应生成，必须按照精确计划的途径合成，这种合成途径的特殊效果，远远超过了化学家所能达到的成果．这一定是细胞内有辨别力极强的机制，它能辨别甚至象氨基酸的 d 异构体和 l 异构体或葡萄糖和半乳糖这些极相近的化合物之间的差别．

可以这样说，如果合成工作一次全部完成，如果只是按要求的量和规定的适当结构合成脂类、蛋白质和糖分子，它们能不断地发挥作用，直到完全磨损需要更换为止的话，那么第二个问题也许就不这样突出了．但是实际并不是这样．放射性同位素在生物化学上的传统用法，是丹麦哥本哈根的赫维西（Hevesy）在二十世纪二十年代首创的，美国的舍恩海默（Schoenheimer）继承和发展了这种方法．他证明人体所有的成份均处于永不停息的流动状态；蛋白质、脂类、核酸分子总是处在不断的更新过程中，原有的分子分解，新的分子合成，取代它们的位置．他甚至发现象骨骼和软骨这样稳定和不起反应的组织内的分子（通常认为反应性极弱的分子），寿命也很短．人体周身，不经变化能活几天以上的分子是例外的不符合一般规律的现象．这种大量的永不停息的分子流是处在合成和分解的平衡中，象汽车和电视机在大规模生产条件下处在不断的生产和废弃的过程中一样．这一发现引起了生物化学观念的变革．事情已弄清楚了，活细胞的主要功能，也许就是从内部不断地更新自己．

因此，甚至在开始与外部环境起作用以前，细胞或活的动物就不得不具备能起这种作用的机制；首先，它能借以保护自己不被外部环境溶解和破坏，第二要能利用简单的分子不断

地合成本身的复杂部份．其中有两个问题与生物化学动力学部分有关：

（1）细胞如何开始进行合成大分子所必要的、高度复杂的大量的化学反应？

（2）细胞如何获得完成更换任务所需要的能量？因为很明显，我们一直讲的活性指的是功．要把几百个氨基酸集中在精确的点上，依靠肽键把它们连接在一起，缠绕折叠成生成物的分子，最后还要把它送到细胞内合适的位置上，这一切意味着对分子不得不做功．同样，为消除或排出无害、有害或危险物质，把细胞的 pH 值保持在要求的范围内，都需要作功．当然，细胞一开始对它的环境起作用——肌细胞收缩，神经传播刺激，制激素细胞分泌一些激素——更要作功了．

I 功 和 能

这样使用“功”和“能”这两个术语，读者也许还不习惯．物理学上，功的概念是简单明了的；当我们从地上举起重物时，我们就做功了．所做的功是用举起的重量乘它所经过的垂直距离来量度的．同样，这个重物一经举起，就具有了势能*；当放开时，它落到地上，在下落的过程中，反过来做功——它能够通过滑轮与另一重物偶联，例如，可以用来驱动古时的（没有发条的）时钟．同样，从物理学上来说，这就是我们都知道的能量守恒定律——我们从一个体系获取的功，决不会多于开始时我们对该体系作的功．古时的时钟嘀哒嘀哒地走着，直到重锤再度落下，它的势能被全部用光，钟才停止．只有把重锤再次升高，也就是再把一些势能输入该体系后，钟

* 严格地讲，具有能量的不是重物，而是作用在它上面的重力场．当把该重物举高时，就把能量贮存到这个重力场里了；当重物落下来时，就还回能量来了．

才能再走.

能量守恒定律,使理解物理体系中的功的概念比较容易,但是不能立即就清楚功和能也是化学反应的因素. 现在让我们来考查一下碳和氧化合,生成二氧化碳的反应. 我们写出这个方程式:

$$C + O_2 \longrightarrow CO_2$$

但是,在这样写时,没有写出一个重要事实——即在反应进行期间,每燃烧 12 克碳*大约释放出 100000 卡路里**热. 事实上,该方程应该写成如下的形式,才更正确:

$$C + O_2 \longrightarrow CO_2 + 100000 \text{ 卡}$$

我们可以把这些卡路里作为热源使用,把煤放在蒸汽机里燃烧或用蒸汽机来带动发电机时,这些热量还可以转变成其他形式的能. 这样,在这个化学体系内释放出来的能,就可以直接转变成我们前面讨论过的物理体系的能——例如,我们可以烧煤来发电,用电驱动古老的时钟以代替时钟的重锤. 同样,能量守恒定律不但适用于物理体系,也适用于化学体系. 当碳与氧反应时,该体系释放能量,释放能量时体系就失去能量. 要把 CO_2 再转变成 $C + O_2$,需要供应和 CO_2 生成时失去的热量相同的卡路里.

因此反应 $C + O_2 \longrightarrow CO_2$ 可称为放热反应,而逆反应 $CO_2 \longrightarrow C + O_2$ 则称为吸热反应.

细胞完成的绝大多数反应是吸能的,这些反应需要能源. 那这个能源是什么呢? 众所周知,在太阳内部发生的复杂的核聚变,每天释放出大量能量,并以热和光的形式射到地球

---

* 这是"克原子量",即以克为单位表示的碳的原子量(即 12). 同样,氧的克原子量是 16 克,水的克分子量是 18 克.

** 卡路里是研究热量时使用的能量单位;一克水温度升高 1℃ 所需要的热量大约是 1 卡(等于 4.18 焦耳).

上，植物利用光能，通过固定 CO_2 合成糖类和多糖类，例如葡萄糖和淀粉．以后植物需要能量时，便会分解葡萄糖和多糖，又释放出能量．动物没有这种初级能源，它们必须找到以糖的形式贮存的现成的能源供应．当然许多较高等的动物还吞食一些吃植物的动物，植物本身又利用动物排出的象二氧化碳之类的废物，从而形成了一个互相依存的循环．

但是，关于整个循环的最重要之处，是循环的全过程都遵循能量守恒定律．人们已做了许多这样的实验：实验时，把动物或自愿实验的人放在一个闭密的房子里关几天，然后测量以食物的形式供给的能量和被他们利用的能量，象放出的热、排出的二氧化碳、氮的排泄物和所做的功（例如骑固定自行车）．在最严密的实验限制下，人和动物都遵从能量守恒定律，输入和输出的能量恰好平衡．

与人体一样，细胞也遵从能量守恒定律；在讨论许多化学合成和细胞的活动时，我们也要同时问一下完成这些工作所需要的能量是从哪里来的．

当然，细胞能量的主要来源是葡萄糖．葡萄糖的完全氧化按下列方程式进行：

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 673000 \text{ 卡}$$

细胞进行这个反应时采用一种绕弯的方式．它通过一系列反应分解葡萄糖，每次只释放出一点能量．要是这样大量的能量一次全部释放出来，那细胞是对付不了的；大部份能量会以热的形式散发出来，完全毁掉细胞．对于葡萄糖，细胞能控制它逐步分解，以便提供一个平稳的能源——恰如原子能发电站能利用和控制原子裂变以热的形式释放出的能量，并能使其转变成大量有用的能量一样．

葡萄糖要通过近三十个不同的反应才转变成 CO_2，每一反应都能释放出少量的能量．因此，细胞获得的是“小包裹”

形式的能量，能仔细地加以保存，又能有条不紊地加以利用．但是重要的是要注意，归根结底，葡萄糖不管是通过直接氧化生成二氧化碳，还是通过多个不同的中间反应生成二氧化碳，它所释放出的总能量，恰好都是相同的．为了说明问题，让我们来看看下面这个反应：

$$V \longrightarrow Z + 100000 \text{ 卡}$$

假设该反应可以通过生成多个中间产物 W，X，Y 的形式进行，我们就可以写出如下的方程式：

$$\begin{aligned} V &\longrightarrow W + 25000 \text{ 卡} \\ W &\longrightarrow X + 25000 \text{ 卡} \\ X &\longrightarrow Y + 25000 \text{ 卡} \\ Y &\longrightarrow Z + 25000 \text{ 卡} \\ \hline \text{总反应 } V &\longrightarrow Z + 100000 \text{ 卡} \end{aligned}$$

V无论通过哪种途径转变成 Z，在反应过程中总能量的改变始终是相同的．这是能量守恒定律的另一个结果，其意思是说，细胞在采取拐弯的方式释放自由能的过程中，什么也没有丢失，倒获得了许多东西．

ATP

能量被释放出来后，能做什么事情呢？最终，细胞将用这些能量来完成某一项任务．但是，与此同时，能量若不浪费的话，就一定要找到某种方式贮存起来．实际情况是，葡萄糖氧化成二氧化碳的反应，许多其他产能反应也一样，释放出的可即时利用的全部能量都用于合成一种特殊的化合物：腺苷三磷酸，简写为 ATP．要记住，腺苷是由腺嘌呤和核糖生成的核苷，能磷酰化，首先得到腺苷一磷酸（AMP），然后是腺苷二磷酸（ADP），最后得到 ATP．如果我们把 ATP 画成示意图 A——Ⓟ——Ⓟ——Ⓟ，然后写出由腺苷到 ATP 的合成途径或 ATP 到腺苷的水解途径，那我们就会得到下列一组反应：

$$A-\textcircled{P}-\textcircled{P}-\textcircled{P} + H_2O \rightarrow A-\textcircled{P}-\textcircled{P} + \textcircled{P} + 8{,}000\text{卡} \quad (1)$$

$$A-\textcircled{P}-\textcircled{P} + H_2O \rightarrow A-\textcircled{P} + \textcircled{P} + 8{,}000\text{卡} \quad (2)$$

$$A-\textcircled{P} + H_2O \rightarrow A + \textcircled{P} + 3{,}000\text{卡} \quad (3)$$

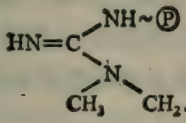
ATP 的两个末端磷酸，每一个水解时都得到 8000 卡，而第三个末端磷酸即最后一个磷酸，水解时只得到 3000 卡．因此，三个分子 ATP、ADP 和 AMP 之间有很大的差别．前两个分子与 AMP 相比，称之为高能的，而 AMP 则称为低能的．虽然这些专用术语只不过是生物化学家对这三种化合物水解自由能的一种简略的说法，但它们之间还是有本质差别的．大多数磷酸酯水解时至多只能得到 3000 卡，是 AMP 的磷酸键水解释放出来的；ADP 和 ATP 水解释放出的能量比较多，其原因是理论化学上的一个复杂问题，在这里与我们关系不大；重要的问题是细胞对这一性质的利用．现在已习惯用波形符号～表示被水解的高能键，以便与低能键相区别．因此，ATP 可写成

$$A——Ⓟ \sim Ⓟ \sim Ⓟ,$$

有关 ATP 高能键的一件重要事情是，它们提供了一个简便方法来贮存由葡萄糖氧化释放出的能量．在葡萄糖分步氧化成 CO_2 的过程中，无论什么时候，只要该反应进行到获得了多于 8000 卡热的某一点时，这个反应便马上与由 ADP 和磷酸合成 ATP 分子的反应偶联．或许在相反的时刻、相反的位置，细胞需要 8000 卡的能量时，所需要的全部能量都通过水解 ATP 分子，把其能量送回到循环系统，同时释放出 ADP 和磷酸．因此 ATP-ADP 系统可看作是能量存取的一个“银行往来账”，细胞可以向其贮存氧化葡萄糖赚得的能量，以后

细胞缺少"现款"时，又能提取出来.

ATP 不是唯一的高能化合物. 另一种高能化合物是磷酸肌酸 (CrP).



与 ATP 一样，磷酸肌酸也能水解，产生肌酸 (Cr)、无机磷酸和大约 8000 卡的能量. 其次，在不需要能量、也不释放能量的条件下，ATP 和肌酸彼此之间还可以互相转移高能键.

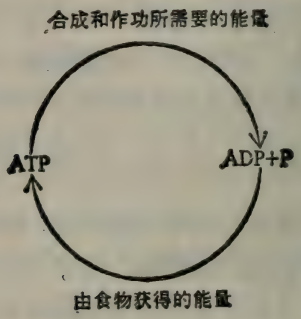
$$A\text{—}\textcircled{P}\sim\textcircled{P}\sim\textcircled{P} + Cr \rightleftarrows A\text{—}\textcircled{P}\sim\textcircled{P} + Cr\sim\textcircled{P}$$

这个反应在细胞的能量平衡中也起作用，因为磷酸肌酸仍能把能量进一步贮存起来；当所有的 ADP 均已转变成 ATP 时，能库装满了，ATP 开始把磷酸转移到肌酸上，生成磷酸肌酸，又释放出 ADP，结果又可进行将其转变成 ATP 的反应. 另一方面，当 ATP 贮量较低时，可把磷酸由磷酸肌酸转回到 ADP，生成 ATP，装满 ATP 的贮存库. 如果 ATP-ADP 系统是细胞能库的活期存款账户的话，那磷酸肌酸就是死期存款账户.

因此，我们可以说这是细胞借以取得所需能量的一种方法. 许多种不同的反应都能生成 ATP. 同样，许多种不同的反应都能吸收贮藏在这个分子内部的卡路里. 本书其余绝大多数的篇幅都用于讨论合成和利用 ATP 的一些途径. 我们将会看到，在葡萄糖、脂肪酸和氨基酸分解的时候，ATP 被合成；在合成大分子，肌收缩，神经传递信息，把所要的物质运送到细胞内、将不要的物质从细胞内运走的时候，ATP 又分解了；细胞任何一步活动都由这个通用的能量"货币"的可用性

控制着.

在 ATP 缺乏时，细胞就变得筋疲力尽，停止执行许多生理功能；在绝望中，细胞开始打开最后剩下的食物贮备. 当 ATP 丰富时，细胞放松，减慢葡萄糖的氧化，使用过剩的能量，合成可长期贮存的脂肪和糖类. 如果有哪一种物质应列为生化动力学中心的话，那么这种物质就是 ATP.



美国纽约洛克菲勒研究所的利普曼由于发现了 ATP 的这种关键作用的意义，曾获得 1953 年的诺贝尔奖金.

在本章开始时，我们拟定了研究生物化学动力学领域的两个问题：细胞如何完成它所承担的化学转化的任务？为完成这样的任务，它在什么地方获得所需要的能量？ 我们现在对第二个问题已经做了总的回答. 但是在我们继续更充分地回答这个问题前，有必要再考虑一下第一个问题.

II 酶

几乎没有化学反应是完全自发进行的. 绝大多数反应都需要引发. 即使热力学上适宜进行的反应，像我们在前一节讨论的碳在氧中的燃烧反应，完全依靠本身也不能燃烧起来.

正像谁都知道煤要设法点燃一样，煤在通常条件下是绝对稳定的，温度不超过某一点时，一直不与氧反应．但是一旦达到这一点，反应就激烈地向前进行，一直到缺了煤或缺了氧才停止反应．在燃点未达到以前，煤将无限期地呆在炉内，绝不燃烧；要使煤燃烧而不得不加到煤上的热量，相当于该反应的活化能．煤一旦点燃，释放出的能量就比引起燃烧所加的能量要多得多，但是尽管如此，不经点燃，也是不会烧起来．这时煤块等待点燃的情况，很像一个小球处在很高的山坡顶上的小沟里（见图 7）．

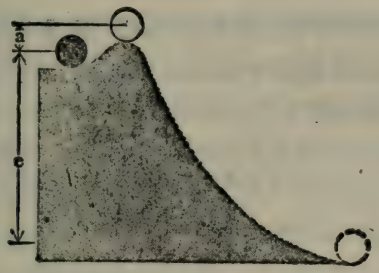


图 7　一个小球处在很高的山顶上的小沟里，需要给它少量的活化能“a”，才能使它从小沟里滚出来．它一旦滚出来就径直向下滚，释放出势能“e”

这个小球由于处在山顶上而具有势能，要把势能释放出来，就必须把少量的活化能以推的形式施加给它，使它足以滚出小沟，越过山顶．

化学家可以毫无困难地为反应物提供活化能．他可以在试管里对反应加热；若是气体，可以提高气体压力；若是液体，还可以改变其 pH 值．所有这些事情，细胞一件也不能做．细胞所合成的化学物质，如果温度升高，大大地超过了 37℃，或者 pH 大大地偏离了 7.0，就开始分解．那么为使反应能够开始，如何提供必要的活化能呢？

当然，如果其他所有的东西都不能做到这一点，就可以拿足够的ATP来提供必要的能量，但这样会消耗掉贮存的宝贵的ATP．然而正如我们将看到的那样，有时候却不得不这样做．但是，现在已经发现了在大多数情况下，能够绕过这个困难的方法．细胞无论做什么事情都是依靠一些小的巧劲，而不是蛮力．在图7中，把小球举高使它越过山顶的另一种方法，是沿后山坡不断地滚动小球，一直到找到一点，在这点山头相当低，只需用最小的推力就能使小球滚下山去．在化学上，这意味着，如果我们要进行反应

$$A \rightarrow B \qquad (1)$$

虽然该反应从热力学上看是有利的，但是也还需要相当高的活化能，我们不如转而寻求另一个包括中间产物X的反应，反应按下列方程式进行：

$$A + X \longrightarrow AX \qquad (2)$$

$$AX \longrightarrow B + X \qquad (3)$$

$$\text{和式 } A \longrightarrow B \qquad (4)$$

其中和式反应(4)与原来我们感兴趣的反应(1)是相同的．

只有在反应(2)和(3)的活化能很低，反应能自发进行时，X才对我们有用．在这种情况下，作为反应(2)和(3)的结果的反应(4)，也能自发进行了．当这个反应发生时，我们也就达到了目的，也就找到了山顶上相当低的一点，足以使小球从这里滚下山来，而不必花费较多的能量来开一个口子了．要注意的是，在反应示意图中，我们引出了X，虽然X参予该反应，但是在反应终了时，它却依然不变．

象X这样的物质叫做催化剂，对一个反应不得不施加活化能的过程叫催化．催化在化学上是一种相当普遍的现象，在实验室和工业生产中有很多用途．石油"催化裂化"生产汽

油和其他衍生物或在油类还原过程中采用“拉内镍”* 作催化剂，使其双键饱和转化成脂肪，例如人造奶油的过程，就是众所周知的催化裂化过程.

酶类

催化作用在生物化学上实际是很普遍的，这类生物化学催化剂统称为酶. 我们在绪论中曾讲过比奇纳兄弟如何出名的：他们将酵母与砂在研钵中磨碎，制成能使糖催化发酵生成乙醇的匀浆，首次从匀浆中提取出了酵母的制备物. 酶正如所有的催化剂一样，其作用服从于一般规则. 这些规则的要点是，即使乍看起来，酶的那些难以置信的多方面的功能好象几乎无法理解似的，酶还是只能做一些明确规定好了的工作，并且决不能做一些违反化学和物理学一般规律的工作.

（1）催化剂绝不能催化热力学上不适宜进行的反应. 它绝不能把不可能进行的反应改变成能进行的反应，只能将难于进行的反应改变成较易进行的反应. 当球一旦滚到山下后，催化剂就绝不可能再把球滚回到山上去.

（2）催化剂绝不能改变反应过程. 如果反应在没有催化剂存在的情况下是 A→B，那么催化剂所能做的全部工作便是使A → B 反应较易进行. 它不能创造出 A → C 的反应来.

（3）催化剂不能改变反应的平衡状态. 在可逆反应

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

中，如果反应物混合在一起达足够长的时间，不管反应开始时只有A和B，还是只有C和D，或者四者都有，最后（A + B）与（C + D）之间必将达到一个特征的，十分精确的比. 不管反应是由酶催化，还是本身进行达到平衡状态，这个比都是

---

* “拉内镍”是由含 30% 镍的镍铝合金制得的镍催化剂.

相等的.

(4) 尽管这样,在一定的条件下,催化剂还是可以对反应施加直接影响. 因此,如果反应

$$A \rightarrow B$$

和 $$A \rightarrow C$$

是热力学上两个可能的反应的话,则催化剂可以把一个反应所需要的活化能降到低于另一个反应,从而帮助选择采用哪一个反应. 在细胞内沿着代谢途径的一些关键位置上的某些酶就具有这种定向作用,这是很重要的.

(5) 最后,催化作用的一般规则还有,尽管催化剂可以参予它所催化的反应,但是在最后,从反应的混合物来看,它要复原,并没有变化. 这一点已在前面的方程(2)和(3)中体现出来了. 这意味着极大量的反应物分子能反复使用极少量的催化剂. 例如,某些酶能非常迅速地被使用和释放出来,以致酶的一个分子每分钟就可以催化改变五十万个反应物的分子,因此酶对细胞内的一些变化施加的影响,与酶存在的实际量完全不成比例.

其次,酶是细胞用来处理、切割分子以及把分子的原材料组合成分子的一种工具. 一组酶可以通过较长的代谢途径从葡萄糖上拆卸下 CO_2 来,另一组酶可以由许多氨基酸组合成蛋白质或从一些脂肪酸组合成脂肪. 然而,酶有一种专一性,可以把它与其他的非生物催化剂区别开来. 非生物催化剂,象拉内镍,会很容易地催化同一种类的各个反应——加氢还原反应,而酶对它们催化和不催化的反应有很高的选择性. 它们不是通用的工具,而是按各种不同规格定做的工具,细胞对实际要完成的每一种反应,都需要不同的酶. 这种专一性也不是完全绝对的;当存在着能催化酯水解的酶时,例如酯酶,只要在R基团和R′基团之间有酯键,反应

$$R \cdot COOR' + H_2O \rightleftharpoons R \cdot COOH + R'OH$$

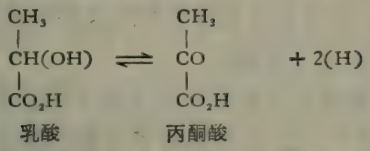
总是会进行的，而不必考虑R基团和R′基团的性质.

其他一些酶选择性稍强些，要求它们与之起作用的这个分子至少有一半是确定的，例如酸性磷酸酯酶催化水解反应：

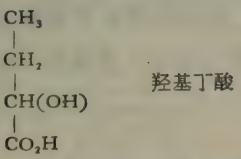
$$ROPO_3H_2 + H_2O \rightleftharpoons ROH + H_3PO_4$$

而且，R可以是许多可能的基团中的任何一个，但是如果这个分子的磷酸那一半被别的什么东西取代了，酶就立即拒绝起作用.

然而，对于大多数酶来说，绝对专一性是个规律. 例如乳酸脱氢酶催化乳酸氧化成丙酮酸：



而对于非常近似乳酸的化合物例如羟基丁酸就不能催化，



而且，不仅乳酸脱氢酶对乳酸的催化作用是专一的，对其他酸不起作用，并且对该酸的两种旋光异构体也能辨别，只对其中一种起催化作用. 绝大多数酶，跟这种酶一样，是按照一定规格合成的，专门催化一种反应.

由于细胞要完成许多不同的反应，这意味着在任何一个细胞里一定有许多种不同的酶. 而且实际情况确实真是这样. 现在已经识别出近一千种不同的酶了，而且每天还在发现新酶. 一位酶化学家曾经开玩笑说，有机化学家提出的任何一个已知的反应，他却保证能在活的生物体内找到某种酶

来催化它．现在还没有人能证明他是错的．实际上，酶现在已开始成为工业合成化学的手段之一．许多新的物质，特别是药物和抗菌素，已借助酶生产出来了．跟其他催化剂一样，若为酶提供合适的反应条件和足够的能与之起作用的初始原料（能与酶起作用的物质叫酶的底物），酶实际上将不断地分解底物，制造反应产物．

当然，并不是任何一个细胞都具有已发现的所有的酶．许多酶是非常专一化的，只存在于特殊的细菌和真菌中．但是绝大多数细胞一定要有至少二百种不同的酶．人们会反复地发现，这二百种同样的酶，存在于鼠、人、连锁状球菌类、麝香石竹类植物、食用菌类和鲨鱼等物种的细胞中，需要由这些酶催化的反应是十分普遍的．

首次制得的纯化结晶酶是尿素酶（美国的萨姆纳在 1926 年制得）．从那时以来，分离提纯了大量的结晶酶，大概有 150 到 200 种．所有这些酶经证明都是蛋白质．事实上，尽管许多酶连有非蛋白物质，例如金属离子或核苷酸等，但是所有酶的主要成份都是蛋白质，这可以看做是一条普遍的规律．

酶动力学

现在对酶催化反应动力学已经做了非常深入细致的研究，这不只是因为它是生物化学中能用数学进行仔细研究和严密分析的几部份之一，还由于酶反应的许多特性符合我们概述过的催化行为的一般规律，其余大部份特性都能由酶是蛋白质这一点推导出来．

因此，如果研究酶与它的底物的反应随时间变化的过程，将产物的量对时间作图，会得到一条象图 8 的曲线．起初，该反应很快，生成了大量产物；以后反应平稳，最后，反应停止．反应所以终止是因为所有的底物都转变成了产物，或是因为

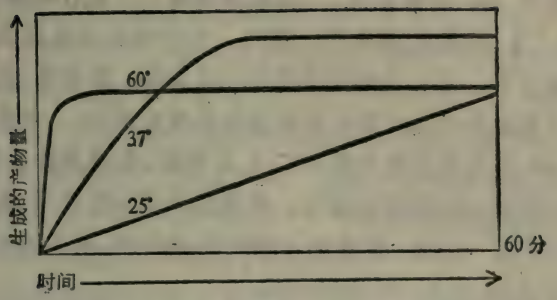


图 8　在不同温度时，酶反应随时间变化的曲线

酶在反应期间受某些副作用的影响，例如受 pH 变化的影响而钝化，或是因为达到了可逆反应的平衡点，此时底物与产物均为平衡时的浓度．图 8 还表示，如果提高反应进行的温度，不仅初始反应速度加快（这和所有化学反应一样，温度升高，反应加快），而且酶的稳定性减弱，很快就钝化．大多数哺乳动物的酶起作用的最佳温度是 35° 到 40℃，人体通常都维持在这一温度范围内，而鱼和其他冷血动物的酶起作用的最佳温度通常都比较低．

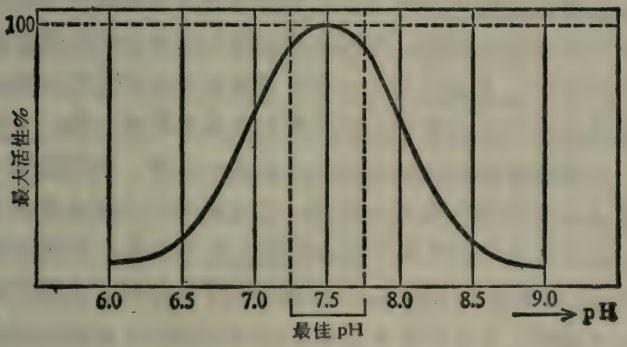


图 9　酶活性和 pH 之间的关系

酶的热不稳定性是它的蛋白质本性的一种表现．另一种

表现是对 pH 的敏感性. 所有酶都有一个起作用最快时的 pH 值，当 pH 稍微偏离这一值时，它的催化活性就由峰值急剧降落下来. 图 9 是酶的典型的 pH 曲线，很清楚，这一效应与蛋白质结构在 pH 变化时而发生的变化有关. 大多数酶最佳的 pH 值并不远离中性 pH7.0，有些酶，象唾液的淀粉酶，起作用的最佳 pH 值稍偏碱性，有些酶最佳 pH 值竟高达 9 至 10，而其他一些酶，象胃消化液的胃蛋白酶，是在较高的酸性条件下（pH 为 2—3）起作用的.

酶作用的机制

酶是如何起作用的？ 人们认为它跟所有的催化剂一样，先与底物生成一复合物，然后分解，释放出酶和反应产物. 详细研究酶反应机制，尤其是在改变条件和改变反应物的量时，测定酶将底物转化成反应产物的反应速度，从而在理论上证实了这一设想. 这是在实验测定出来以前很久就证实了的. 最近已能由实验直接证实生成了这种复合物. 在某些情况下，例如底物对光的吸收和发射有特征波长（如许多有机化合物都有特征波长）时，利用分光光度计通过观察这个反应和反应物对光吸收的变化，即可看到由酶和底物构成的复合物的生成和分解. 最近几年，一些日本生物化学家已经分离出氨基酸氧化酶和它的底物生成的紫色结晶形的复合物.

知道酶和底物之间生成复合物是一回事；说明任何一种酶反应的精确细节是另一回事，这主要是因为酶本身是蛋白质，它的实际化学结构在很大程度上还不清楚. 但是似乎可以肯定，尽管酶分子很大，然而实际的复合物只涉及氨基酸链的一小部份，也许只有 6 个或 12 个氨基酸长，该链的其余部份，在反应的整个过程中只能起很微弱的作用. 这个关键的区域叫做酶的活性中心. 链的活性中心处在适当的 pH 下，

有一独特的构型，组成它的氨基酸携带着电荷，形成一个在不同程度上精确地适合底物分子的空间；底物分子进入这个空间就象一把钥匙插入一把对应的锁内一样的吻合，电荷和其他的分子间力将底物与酶的表面连结在一起，结果是底物分子被激活，易于起反应生成产物．底物一经转变成反应产物，就不再适合这个酶表面的空间了，于是被释放到周围的溶液内，为另一个底物分子腾出了活性中心．

酶在按底物分子改变本身的形状时，自己的蛋白质链常常不够合适，便利用其他物质做成这一构型，一些金属离子就是最常使用的物质之一，特别是镁离子和锰离子，它们都有两个正电荷，因此能在蛋白质链和带负电荷的底物之间形成一个很有用的键．有时，整个化合物与酶的表面键连在一起，以有助于该反应的进行，如核苷酸就是这样．通常如果没有这些附加物，酶是无力起作用的．

把酶溶液置于密封的赛璐玢袋里并将该袋吊挂着置于蒸馏水中，通常能证明酶反应所需要的这种额外的因素．赛璐玢有许多微孔，微孔的大小足以使所有的低分子量的物质渗透出去，进到周围的水中，但微孔大小又足以阻止大的蛋白质分子通过．因此经几个小时后，袋内将只剩有蛋白质了，所有金属离子，核苷酸和其他低分子量的物质都渗透出去了．如果酶的活性取决于这些物质中的任何一种的话，那酶现在就不再起作用了，直到把该物质重又加进去才会重新起作用．这一分离高、低分子量的物质的过程称为透析，过去常用这种方法了解许多有关酶起作用的情况．

这些能促进酶起作用的物质被称为活化剂，也叫做辅酶；辅酶常是金属离子或象核苷酸这样一类物质．有时辅酶连到酶表面是如此之坚固，以致就连用透析法也不能把它移去；这时，它称为辅基．然而活化剂、辅酶和辅基全都具有同一功

能，将酶剪裁成适合于底物的形状．在图 10 中，我们画出了一个假设的酶的示意图，说明酶、辅因子和底物之间的关系．

随着蛋白质结构知识的增多，我们可以了解更多的酶作用机制．现在只知道很少几种酶在活性中心周围有关于氨基酸顺序的资料，还知道各种不同的酶，例如磷酸酯酶类和酯酶类，其活性中心之间有显著的相似性．十分明显，几乎所有这些酶，在活性中心似乎全都有一个或多个丝氨酸，而其他种类的酶则有含硫的氨基酸半胱氨酸，因此可以认为在这些情况下，-SH 基团对复合物的生成是起作用的．很可能在最近几年里有关酶作用机制的某些一般规律会搞清楚．

对酶的抑制

在酶蛋白质的活性中心化学剪裁极其精确，这意味着任何改变酶分子活性中心形状的东西都会妨碍酶与底物形成复合物．有些酶的活性依赖活性中心电荷的特殊分布情况，这样的酶在 pH 的变化改变了电荷分布时便会迅速钝化．有些酶活性依赖巯基-SH，因此与巯基起反应的任何物质都会使酶钝化（例如，象铬盐或汞盐都能使酶钝化）．有些酶的活性依赖金属离子的活化作用，当酶的活化离子被其他金属离子取代时，例如被铜或铁离子取代，酶就不起作用了．这时，引起酶钝化的物质称为抑制剂，对酶的抑制可以是可逆的，也可以是不可逆的，取决于一定的周围环境．如果该过程是不可逆的话，就可以说酶中毒了．

我们记得，酶不仅一定要剪裁成适合底物的形状，而且底物本身也必须精确地跟酶表面上它可使用的空间吻合，这却提出了抑制作用的另一种形式．如果底物分子有很大改变的话，它将不再符合留给它的空间，反应就不能进行了．但是，如果只是稍微改变的话，那它还完全可以象原来的分子一样

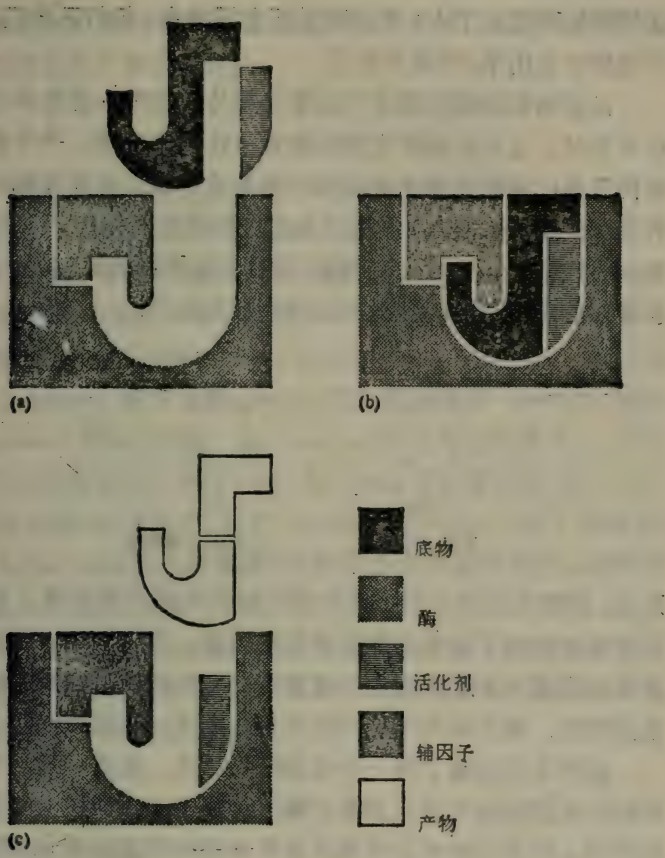


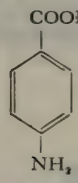
图 10　酶、底物和辅因子

(a) 反应前　底物和酶加上辅因子聚集到一起.
(b) 反应期间　所有的组份都锁在一起,于是底物分子活化.
(c) 反应后　释放分解了的底物分子,酶作好进行下一个反应的准备.

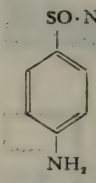
溜进活性中心,但是一经溜到那里,将不能象原底物那样进行反应,会留在硬挤进去的活性中心里,从而阻止活性中心与真正的底物的反应. 该过程十分类似于要用钥匙打开门,只是

这把钥匙稍微差了点；我们可以把它插进去，但打不开门，也不能把它取出来，锁被卡住了．

当底物和抑制剂两者可以看成是为酶的同一活性中心彼此竞争时，这种抑制作用就叫做竞争性抑制作用．一个有趣的例子是：有些细菌生长需要对氨基苯甲酸．血液和组织中有痕量的这种酸存在，就足以供这些细菌繁衍．然而与对氨基苯甲酸密切相关的物质磺胺(即对氨基苯磺酰胺)就会与它争夺细菌酶，塞住细菌酶，从而阻碍细菌生长．



对氨基苯甲酸



对氨基苯磺酰胺

因此，磺胺类药物防治一些细菌引起的疾病乃很有效．按类似原理还找到了许多其他药物和抗菌素，即先找到一种对细菌很必要而对多数组织并不重要的酶，然后找出该酶的竞争性抑制剂．最近研究癌症的防治也是按同一思路进行的．

近年来还知道了另一种抑制酶的形式．虽然我们至今列举的许多抑制剂和活化剂都在酶的活性中心或活性中心周围起作用，但是活性中心当然只是复杂精确的蛋白质分子的一小部份．然而，该分子其余部份对于酶所起的作用并不全是多余的，因为在保持精确剪裁成的构型中的活性中心时，涉及到该分子精细的三维形状．现在已经证明，有些分子通过与酶分子的活性中心完全不同又隔得很远的部份的相互作用来影响酶．这种相互作用能引起酶分子构型电荷的变化，导致活性中心的变化，因而活化或抑制酶．这些变化通称为变构效应，现在已经清楚，对酶活性很多精细的控制都是通过这种

变构效应的调节来实现的，这是细胞顺利进行活动所必需的，我们将在第十章加以讨论.

酶的分类

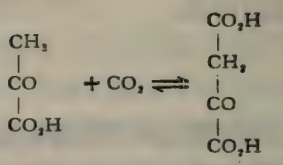
虽然我们在后面要跟起作用的酶和酶所催化的反应打不少交道，但是我们现在还应再说两句. 如果生物化学家不打算把自然界提供给他的物质分类的话，他就算不上是科学家. 根据情况，酶有若干种分类法，而不是只有一种. 酶的名称通常是在酶作用的底物名称后加词尾（-ase）来表示. 例如酯酶（esterases）能水解酯（ester），琥珀酸脱氢酶（succinic dehydrogenase）能从琥珀酸（succinic acid）上脱去氢等等. 不过我们已经发现有些例外；英文名 pepsin（胃蛋白酶）和 trypsin（胰蛋白酶）业已确立，甚至 Schardinger enzyme（沙丁格酶）或 old yellow enzyme（老黄酶）虽然在英文中是外来词，也仍然见诸英文文献.

酶最符合逻辑的细分类法是根据它们催化的反应类型分类，据此可有许多分法，我们采用鲍德温（Ernest Baldwin）的分类法，此法将酶分为五类：

（1）水解酶；
（2）加成酶；
（3）转移酶；
（4）异构酶；
（5）氧化酶.

这种分类法的名称清楚地表示出了各种不同的反应类型. 水解酶能催化其底物的水解反应，消化酶和其他酶如酯酶（这是我们已经碰到过的）是这类酶的典型. 加成酶能使两种物质结合在一起，例如，这种酶能把 CO_2 加到另一种物质上. 草酰乙酸脱羧酶就是一种这样的酶，它能催化草酸和丙酮酸互相

转化的反应：



丙酮酸　　草酰乙酸

转移酶能催化下列类型的反应：

$$A - B + C \rightleftharpoons A + B - C$$

其中B从A转移到C上．典型的情况是多糖的合成．每个麦芽糖分子有两个头尾相连的葡萄糖单位，麦芽糖酶能从两个麦芽糖分子开始，把它们转化成丙糖和葡萄糖：

葡糖-葡糖＋葡糖-葡糖 ⇌ 葡糖-葡糖-葡糖＋葡糖
（麦芽糖）（麦芽糖）　　（丙　糖）

这样，把一个额外的糖单位加到多糖链上，使其增长．异构酶能催化底物的分子重排，例如有这样一种酶能把磷酸葡萄糖酯分子的一部份磷酸转移，并固定到该分子的另一部份上．氧化酶能催化底物的氧化（或者较常见的是脱氢化，这当然与氧化是一回事）．乳酸脱氢酶就是这种酶，是我们已经遇到过的一个例子．

可以坦白地说，这种分类法有任意性，并不很严格．有时不容易确定一种酶属于哪一类；例如，麦芽糖酶也能催化麦芽糖直接水解，因此可以把它看作是一种水解酶，也可以看作是一种转移酶．大多数的酶一定要由酶在细胞内起的生理作用来决定属于哪一类．然而，只要我们也允许一些例外情况的话，分类还是有用的．最近，国际生物学协会酶分会已经成立了系统命名委员会，该委员会决定首先要一并废除那些无关紧要，易使人误解的名称，代替的办法是给每个酶一个号数，以免混乱．但是科学家在好多方面都象过去的铁路机车爱好

者，不管怎样都不愿意丢掉甚至是完全陈旧、效能很低的铁路机车．对于真正的葡萄糖-6-磷酸酯酶，酶化学家要经过一段很长的时间后，才会高兴地放弃自己的习惯叫法而采用 EC. 3.1.3.9. 的叫法．

第五章 代谢途径

利用提纯的酶很容易研究催化反应．绝大多数的酶在提纯后，只要冷藏起来，在很长时间内都是稳定的．想要研究酶反应动力学，生物化学家可以早上到实验室去，从冰箱里取出一瓶酶晶体或溶液，把它跟底物混合起来，在不同时刻分析反应混合物，测定生成了多少产物．但是利用活细胞时，情况就不这样简单了．细胞内有许多酶，一种酶反应的产物本身，很可能是另一反应的底物．反应进行得很快，在很短的几秒或几分钟内，底物分子就可能经过十余种酶的处理，由原来开始时的底物变得完全两样了．例如，进入细胞的葡萄糖分子，能很快地转变成一系列的产物．其中有些葡萄糖被制成氨基酸；有些分解，转变成脂肪酸，再转变成脂类；有些被氧化成二氧化碳．这些中间转化过程，每一步都是由一系列酶按顺序起作用完成的，整个过程就像大工业生产线从一端送进钢板，由另一端出来了汽车或洗衣机一样，秩序井然，效率又高．

在大工业生产线上，每步操作都依靠前面已进行了的操作才能成功，因此在生产线的开始部分，操作有微小的改变或错误，都会影响后面制出来的每一件东西；对生产线的操作进行干扰，制造出来的东西就不是汽车和洗衣机，而是一大堆胡乱切割成的废钢铁了．因此，生物化学家在设法探索和说明细胞的代谢途径时会不断发现，要做到这一点就不得不严重地破坏细胞的机能，使代谢全部陷于停顿．但是，如果要了解细胞作用过程的全貌，了解细胞转化底物分子的始末途径是非常重要的．因此，要尽量绘出细胞完成的各种中间化学转

变的"蓝图",即"流程图".

抑　制　剂

现在用来研究这些中间转变过程(即代谢途径)已经有许多好的方法了. 在这里我们只举出其中的两种方法. 这两种方法已经一再证明是非常有用的. 第一种方法,要求选择某一物质,该物质专门阻止按顺序起作用的一组酶中的一种酶的作用. 让我们来看看这样的反应顺序:

$$K \rightarrow L \rightarrow M \rightarrow N$$

其中K为加入的底物,由 K-ase 酶将其转变成L,顺次由 L-ase 酶将L转变成M,然后,M-ase 酶将M转变成 N. 如果有一种抑制剂,这种抑制剂能阻止 M-ase 酶将M转变成 N,我们把它加入该体系的话,这时会发生什么现象呢? M不断被制成,但却不再进一步被利用. 因此该体系中M的量逐渐增加. 随着它的浓度增加,反应 $L \rightarrow M$ 的平衡开始有利于L的时刻就会到来. 当这种情况出现时,由L产生M将减慢下来,最后完全中止. 但是,同时酶 K-ase 还将继续将K转变成L,所以该体系中L的量也将开始增加. 最后,K-ase 将停止工作. 这种情况的结果怎样呢? 如果我们在无 M-ase 的抑制剂时分析该组织的话,我们只会得到K和N,因为L和M消耗与制造一样快. 但是有抑制剂存在时,分析结果将表明还有L和M存在. 因而我们知道L和M一定是在K和N之间的途中生成的. 这就好象是我们要研究开过高速公路的汽车和卡车的制造厂和型号似的. 在正常条件下,它们开得太快,我们不能使它们停下来检查. 但是如果我们在路上安装交通指挥灯的话,车辆会慢下来和停住,最后将拦住一长列车辆,我们就可以从容不迫地进行检查了.

使用抑制剂研究 $K \rightarrow N$ 的反应顺序,结果告诉我们,L

和M是中间产物．然而我们还不知道反应顺序如何．下面的两个反应顺序

$$K \rightarrow L \rightarrow M \rightarrow N$$

或 $$K \rightarrow M \rightarrow L \rightarrow N,$$

哪一个都有可能．把许多现象结合起来研究，一定会帮助我们决定一个正确的反应顺序．首先，我们可以分离酶 K-ase 和 L-ase，证明 K-ase 制备 L，L-ase 制备 M．但是，其他酶也可能存在；我们就不知道了．其次，我们可以证明在抑制剂存在时，M在L前积累，说明M的使用首先被阻止，而阻止L的使用仅处于次要地位．最后，我们还可以利用有关L和M化学结构的知识．我们知道，每一种酶只催化一种反应，因此我们可以预计L在化学上比较象K；M较类似N．这正象酒会上的一个游戏一样，在这个游戏中，一次改换一个字母将一个词转变成另一个词，条件是改换字母后得到的中间词也要有意义．假设一定要从 BOAT 到 LEND，并知道其途径一定要通过 BENT，那我们就可以通过下列途径到达 LEND．

$$BOAT \rightarrow BEAT \rightarrow BENT \rightarrow BEND \rightarrow LEND$$

中间三个词的其他排列都不符合这条规则．每个酶只能改变该词中的一个字母，如果我们正确地看懂了这条游戏规则，那应该能按正确的顺序把它们排好．利用抑制剂研究这类反应途径的例子是很常见的，以后我们将要讨论的绝大多数的代谢途径(第七章)，都是用这种方法来研究的．

同 位 素 法

研究代谢途径普遍使用的第二种方法是放射性同位素法．普通的碳，原子量是 12，但是还存在着碳的同位素，其原子量是 14．跟所有的同位素一样，碳同位素在化学上和普通的碳原子完全一样，参与普通碳原子的所有化学反应．它们

之间的一个差别是，碳 14 是放射性的，而碳12不是放射性的．现在已能较容易地制备以同位素代替普通碳原子的碳化合物了．若是我们把葡萄糖的碳原子用碳 14 的原子代替的话，葡萄糖就会有放射性．如果这时把这种葡萄糖送给某一组织的细胞代谢，葡萄糖转变成的所有物质都贮集一定比例的标记碳 14．因此，处于葡萄糖代谢途径中的任何一种物质都有放射性．通过分析该组织和鉴别放射性的化合物，我们能指出哪些物质是由葡萄糖转变生成的，哪些物质不是由葡萄糖转变成的．而且，如果我们在不同时刻分析，便会得出这些物质在代谢途径中的顺序．以下面反应序列为例，

$$A\text{-}X^0 \rightarrow B\text{-}X^0 \rightarrow C\text{-}X^0 \rightarrow D\text{-}X^0$$

式中我们从放射性 X^0 标记的少量化合物 A 开始．反应一开始，放射性 $B\text{-}X^0$ 就开始生成，B-X 的放射性逐渐增加．由于生成的 $B\text{-}X^0$ 越来越多，$C\text{-}X^0$ 也开始有放射性了，然后 $D\text{-}X^0$ 也有放射性了．与此同时，由于 $A\text{-}X^0$ 被耗尽，$B\text{-}X^0$ 的

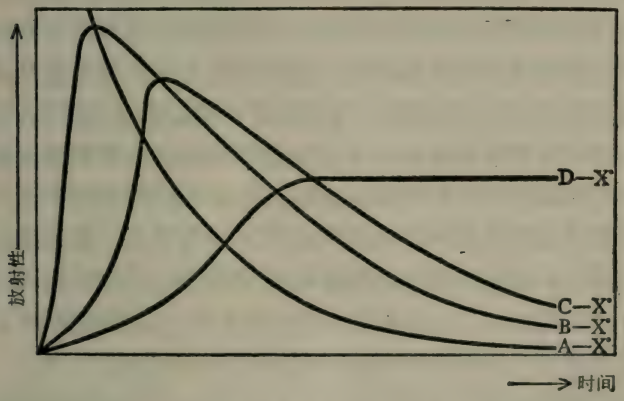


图 11　利用同位素显示的代谢途径

放射性开始时在 $A\text{-}X^0$ 中，以后通过 $B\text{-}X^0$ 和 $C\text{-}X^0$ 慢慢转移到 $D\text{-}X^0$，揭示了该反应顺序是 A-X⟶B-X⟶C-X⟶D-X

放射性将慢慢下降. 最后便会发现只有 D-X^0 有放射性了. 我们亦可绘出不同的中间产物的放射性随时间变化的曲线图(图 11). 研究这一曲线图马上就会得出这个反应的顺序.

在这一方法中使用的放射性同位素，称为"示踪物". 在代谢研究中，除碳以外，也采用磷和硫的放射性同位素，有时还用氮、氧和氢的放射性同位素. 示踪法已经获得了巨大的成功. 在四十年代舍恩海默首次利用示踪法揭示了整个代谢生物化学都与之有关的人体组成的动力学状态；卡尔文(Melvin Calvin) 利用示踪法得到了了解光合作用中固定二氧化碳的初始阶段的线索. 最近甚至利用此法研究了标记氨基酸组合成蛋白质的机制. 如果没有这种方法，大部分代谢活动的情况是根本不可能知道的.

怎样做代谢实验

代谢实验最简单的方法是使用整体动物. 如果我们用已知组成的食物或含放射性示踪物质的食物喂动物，然后分析血流、尿和粪便中各种成份的变化，就能获知机体对食物的利用和食物经代谢的最后结果. 但是这种方法的潜力显然是有限的，我们得到的信息限于代谢的第一阶段和最后阶段，甚至我们对最终产物能增加多少重量也搞不清楚. 我们得出的结论，差不多和从各种食品杂货以及垃圾箱里的东西推断一户人家的行为活动所得到的结论处在同一水平上，虽然得出了一些结论，但也完全可能是骗人的. 我们可以这样说，"当用蛋白质喂动物时，不以粪便排出的氮大部分从尿里排泄"，这表明动物处于氮平衡中，既不增加氮也不减少氮.

假如通过遗传性机能失常、病变或手术能使动物在某些方面出现变异的话，那就可以按实验需要改良整个动物. 细菌的遗传性缺损即突变，容易被诱发，例如通过 X 射线辐射或

放射源照射诱发，已被广泛用来研究细菌代谢了．这些遗传性缺损常常以缺乏一种专用酶的形式表现出来，利用酶的这种缺损进行的代谢研究，与使用上述的专用酶抑制剂进行的代谢研究是同一类型的．在动物体内遗传性缺损是比较少的，在人体内，苯酮尿和尿黑酸尿两种遗传病，是缺乏专用酶的典型病例，是体内累积了异常的代谢物引起的．在这两种情况下，两种少见的物质均在尿里排泄出来了，分析它们出现的原因，已经得到了有关人体内氨基酸代谢机制很有价值的资料．

例如，在尿黑酸尿中，异常代谢物是尿黑酸，还发现如果不准氨基酸进入患者的食物，尤其是氨基酸酪氨酸不存在时，那患者就不再排泄尿黑酸了．这就表明尿黑酸处在酪氨酸分解的途径中，因此还能揭示该途径中的几步过程．但是，尽管取得了这样的成功，利用整个动物所能得到的代谢资料还是有限的．

使用完整的动物往后的下一步实验是使用离体的完整器官（心脏、胃或脑），并且用人造的动脉和静脉系统向这个器官输入和输出代用血来代替它的正常血源．这样的准备工作称为灌注器官，这能使该器官活着，即只要保持在体温和供给它带有氧和葡萄糖的人造血流，无论从那点看它都能保持正常的功能，长达许多小时．灌注的人造血经动脉进入组织器官，又经静脉离开组织器官，通过比较从动脉进入和从静脉离开的人造血的成份，能获得许多有关该组织器官吸收和利用各种物质的资料．

这种灌注系统技术的明显价值，在于能按外科医生的愿望，暂时使某些器官离体，进行一些很难的手术，因而促进了这种灌注系统的加速发展．当然，这种灌注系统也是在发展人造肾脏和心脏的前进道路上的一个阶段，现在人造肾脏和

心脏已在医院里普遍使用了．生物化学家从这里可以了解到很多东西．例如，比较灌注的肝和脑表明，这些器官吸收、利用葡萄糖和氨基酸(例如谷氨酸)的能力有很大差别．对这些差别的了解导致了这样的发现：与肝脏相比，脑倾向于把输入的葡萄糖转变成谷氨酸，而肝则是或者氧化输入的葡萄糖，或者用葡萄糖合成糖原．这种差别提供了揭示不同器官在生物化学上专门完成不同生理功能的途径，但是还不能提供某些决定性的资料，例如有关将葡萄糖转变成谷氨酸或糖原的精确途径的资料．

在比完整的器官更简单的组织水平上，生物化学家找到了一个能更加自由地操纵和控制的系统，而该系统还要保留足够的原器官特性，使他能完全肯定正在描绘的是一个真实的，而不是错误的代谢途径图．如果制备了薄的组织切片并迅速将其转到温的、充了氧的、具有合适组成的介质中，利用这种方法就可以连续几个小时观测该组织切片吸收氧和放出二氧化碳的情况，其速度与完好无损的器官呼吸速度相比，并不是很差的．这是进行这种观测的一种新的极有用的方法．这类切片的存活部分取决于切片的制备和介质的组成．关于介质，人们正在研究为组织切片配备人造环境，既然要使组织切片活下去，人造环境就一定要具有真实环境的许多条件．关于介质最重要的事情是它必须含有缓冲剂，使 pH 大致保持在 7.4 左右；含有少量的钠、钾、钙、镁离子；含有切片的底物源，例如葡萄糖；还要有可靠的氧供应．其他有机物根本不需要；切片在这种简单的介质中，好象还是原来器官上的一部分，借助于毛细作用还得到有规律的供血，继续保持着原来的行为．其他唯一的要求是，从机体切下组织要迅速制成切片，并要切得很薄，足以确保溶解在该介质中的氧能自由地到达切片的各个部分，使它的细胞能进行呼吸．实际上，这种

切片也能用小刀片徒手削成厚约 0.3 到 0.5 毫米，1 平方厘米的大小．这种方法好就好在实验者能精确控制所有的实验条件；能改变周围介质的组成，供给切片无数种可能底物中的单独一种或组合起来的多种，能在事先决定的时间准确地开始和停止反应，能精确地测量耗用了多少氧，产生了多少二氧化碳和贮集了多少产物．

许多年来，对切片行为的研究仍在继续提供大量的宝贵资料，这没有什么可奇怪的．葡萄糖分解、氨基酸互相转变和脂肪酸合成的详细机制问题已利用组织切片解决了．而且越来越有可能利用组织切片解决由胰岛素和甲状腺素之类的激素调节剂和由钾、钙之类的简单离子调节和控制的细胞代谢形式的更加一般性的问题．利用组织切片，有可能获得作为统一整体并与各部分和谐结合的细胞活动图象．这种图象是当代生物化学的讨论题目．

在低于组织切片的水平上，根据一个组织的酶的浸提或温和的机械破碎而建立的一些方法，能将各个细胞彼此分开，使其大致不受损伤．对由几种细胞组成，而每种细胞都对总的生物化学过程发生一定作用的器官来说，由于接着进行离心分离，将细胞进行分类(见第九章)，这种方法的用处正在增加．

在低于组织切片的最后一级水平上，利用实验室中的匀浆装置，相当于厨房里的绞碎机，或用研钵和研杵研磨，可以将一个组织完全破碎．这种方法会破坏细胞的组织结构，使其向溶液里释放出许多酶，这些酶的活性用别的方法是不容易研究的，因为在用切片和完整器官的实验中，由于种种原因，酶的活性被遮蔽了．单个酶反应动力学，用匀浆研究比用切片或器官容易得多，由于这个理由，可以利用匀浆研究高级组织结构内初次观测到的反应的详细机制，匀浆化的另一种

形式，正如我们在第九章中将要见到的那样，适用于制备部分纯化的亚细胞体系，该体系含有能催化一个特定反应顺序的所有的酶．线粒体的制备物就是一个例子，它含有氧化和磷酸化的一整套酶(见第六章)．

从这些总的论述，我们现在可以马上转到讨论上述方法所揭示的一些较重要的代谢途径了．

第六章　产能反应

代谢途径有许多分类方法．在一些较旧的教科书里，代谢途径通常分为两类：一类是现存物质分解成较简单的化合物的途径，例如蛋白质分解成氨基酸，氨基酸再继续分解和氧化；另一类代谢途径正好与此相反，是从简单物质合成复杂物质，即用氨基酸合成蛋白质．分解反应称为分解代谢反应，合成反应称为合成代谢反应，任何时刻发生的分解代谢反应和合成代谢反应总起来就是该细胞的总代谢过程．另一种分类法是把这些反应分成产能反应和耗能反应．一般说来，产能反应是分解代谢反应，耗能反应是合成代谢反应．但是，不是所有的分解代谢反应都产生能量．实际上细胞进行的许多复杂的降解过程都是需要能量的，但是细胞完成这些反应仍然是为了除掉一些本身不需要的物质．在这里我们主要讨论细胞生成 ATP 的反应，在下一章讨论运用 ATP 的途径．

生　物　氧　化

细胞通过氧化食物可以得到绝大部分的能量．氧由肺从空气中吸收，进入血流，与红色的含铁色素血红蛋白生成一种松散的复合物．当循环的血液到达身体的含氧量较低的组织时，血红蛋白和氧的复合物解离，把氧释放到溶液中，氧穿过毛细管壁渗入细胞．细胞产生的二氧化碳返回血流，流到肺脏，被肺清除出去，进入空气中．这样，细胞就能得到源源不断的充足的氧来帮助其产生所需的能量．

氧化是一种趋于产生很高自由能的反应；我们已经讲过，

一克分子的葡萄糖氧化时，放出的能量为673000卡．但是这样大量的能决不允许一下子全部释放出来；实际上它是通过一组酶连续起作用，分几步释放的．这些步骤形成了一条代谢途径，也是我们要予以详细讨论的第一条代谢途径．

让我们先考虑一下氧化反应本身的特性．通常我们把氧化反应的方程式写成：

$$A + O_2 \rightarrow AO_2 \qquad (1)$$

其中A为一种可氧化的底物，氧化成AO_2．把氧加到分子上是氧化的一种形式，然而还有其他氧化形式．其中一种形式是根据下述反应除去氢，

$$AH_2 + X \rightarrow A + XH_2 \qquad (2)$$

在反应(1)里，我们利用氧将A氧化．在反应(2)里，我们利用另一种物质X除去了氢，即氧化了A，而X则被还原．在这个反应里，氧本身甚至未参与反应，就完成了氧化．

氧化还有第三种形式．要了解这一点，我们一定要记住，氢原子可看成是由带电荷的氢离子H^+加上一个带负电荷的电子e^-组成的．在水溶液里，H^+离子和OH^-离子同时存在，就许多方面而言，从一个带电离子上除去一个电子，相当于它被氧化．因此，当双电荷的铁离子即亚铁离子转变成正三价的铁离子时，进行的也是氧化反应：

$$Fe^{++} - e^- \rightarrow Fe^{+++} \qquad (3)$$

所有这些反应都是在细胞里发生的，但总的说来，细胞完成第二、三种反应比较容易，而且是在没有氧直接参与下完成的．不过反应(1)确实很重要．有一些酶称为氧化酶，催化它的底物由空气中的氧直接氧化．在绝大多数的细胞中都发现了这些酶，而在植物细胞里尤其普遍．其中的多酚氧化酶，其作用是吃苹果要削皮的人所熟知的．苹果含有一种痕量的称为儿茶酸的化合物，此化合物在多酚氧化酶的作用下能氧化成

复杂的暗棕色物质．当把苹果切开时，切口暴露于空气中，多酚氧化酶就开始起作用，使切口逐渐变成棕色．

但一般说来，细胞还是易于以方程式(2)进行氧化的．在原则上，细胞的氧化器是由象方程式(2)中的X那样的一系列物质和一些能催化这种反应的酶组成的．我们把象X这样的物质称为氢载体．催化这类反应的酶是脱氢酶，通常对其氧化的单一的底物是专一的，因此对细胞能氧化的每一种物质都有一种脱氢酶．例如我们已经讲到的乳酸脱氢酶．另一方面，氢载体本身不全都是专一的；事实上，在细胞内专一的脱氢酶一经形成了氢由方程式(2)中的A传递到X的初始环节，同一组载体全都能用于氧化过程．

氢载体是按势能逐渐降低的顺序排列的，因此氢原子每次由一载体传递到另一载体时就释放出一些能量，并以 ATP 的形式贮集起来．在一连串氧化的末尾，氧本身当然一定要出现*，否则最末的氢载体，比方说Z，一旦被还原，就无法脱去氢．因此最末一个载体由氧化酶将其氧化，

$$ZH_2 + (O) \longrightarrow Z + H_2O \qquad (4)$$

然后在这一过程中，我们以高势能底物 AH_2 开始，将氢沿一组载体传递，每次都释放一些能，直到最后，最末一个载体将它传递给氧，于是便结合成一个水分子．事实上，这个过程的作用象以前常用来磨谷物的水车一样．水注入到水车顶部在高势能处的水斗里(因为它能下降数英尺)．第一个水斗减弱了它的落势，在这样做的时候，本身也就开始了运动，从而带动了轮子转动．水注入第二个水斗里，水车又获得了能量，继续运动．然后水注入第三个水斗，第四个水斗，最后水到了水车的底部，便流入河里．一组水斗向下落的时候，水在

* 虽然这样，正如我们将要看到的那样，有些细菌能用其他物质如亚硝酸作为氧源，而不用空气．

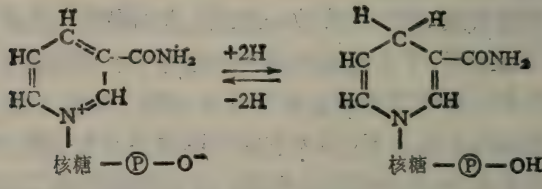
各部分的势能被提取出来使水车转动．跟水一样，氢在向氧传递的过程中，经过一些载体时，可利用的能量被逐步提取出来．

NAD

绝大多数氢载体的特性现在已经清楚了。当初次研究脱氢酶时，人们发现，脱氢酶如果被透析，就会失去活性．可溶性的辅因子明显地渗透出来了，留在透析包里的蛋白质酶是无活性的．被分离出来的辅因子命名为辅酶I，但是接着确定了它就是方程式(2)中的物质X，第一个氢载体．显然没有它，方程式(2)的反应就不能进行；脱氢酶和从A收集来的氢无关．现在证明，在化学上，X即辅酶I是一种核苷酸：菸酰胺腺嘌呤二核苷酸，简称为NAD．我们把它写出来，看看它的组成会更加清楚：

菸酰胺-核糖-磷酸-磷酸-核糖-腺嘌呤

这个分子活泼的一端即实际接受氢的部分，是菸酰胺核苷酸，反应如下：



几乎所有的脱氢酶都能使氢原子从它的底物直接转移到NAD．氢原子可以从许多不同点到达NAD，就好象乘客涌向火车站一样，但是氢原子一经上了车，就在同一条路上奔向终点分子氧．有一条分支途径能使一些底物的氢完全绕过NAD．同时至少还有另一条干线通向氧，这条干线以与NAD

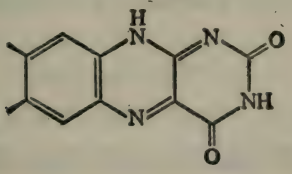
关系密切的物质菸酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(或 NADP)为起点——我们将在下一章讨论它的意义. 但是这两条途径与 NAD 途径相比只起次要作用.

从 NAD 直到终点氧,途中有一些车站,总共有六个之多. 到达 NAD 的氢原子要顺次通过这六个车站才能到达终点氧. 由于有关的一些化学反应的复杂性和这些反应与生成 ATP 的反应偶联,由于沿氢载体途径传递的速度很快,所需时间只有一秒的千分之几,研究载体的化学性质极为困难. 尽管在四十多年或更长的时间里,许多生物化学家,包括德国人沃伯格、英国人基林 (David Keilin) 以及近期的美国人格林(David Green) 和蔡斯 (Britton Chance) 等著名的科学家的努力研究,仍有许多奥秘没有揭开. 我们在这里画出的示意图大致是根据现在的资料画的,但是几乎可以肯定,这决不是最后的结论.

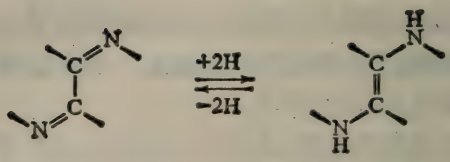
在离开 NAD 的头两个站是在结构上与 NAD 没有多大差别的物质. 跟 NAD 一样,这两种物质通过还原接受氢原子,又通过氧化脱掉氢原子,给予随后的载体. 其中的第一种物质是黄素,黄素呈黄色,具有荧光.

黄素

黄素分子由三个并连着的环组成:



但是,分子实际起作用的部分是中间和右边环上的一对氮,它们能反复地氧化和还原:



与我们已讲到的其他生物活性物质一样，黄素能象核苷酸一样化合，连结到核糖磷酸上，有时也可以连结到腺嘌呤核苷酸上，生成黄素单核苷酸(FMN)或黄素腺嘌呤双核苷酸(FAD)．黄素核苷酸与 NAD 不一样，前者能牢固地与蛋白质结合，用透析法是除不掉的．这样的蛋白质通称为黄素蛋白(FP)．黄素蛋白参与的典型反应是 $NADH_2$ 的氧化：

$$NADH_2 + FP \rightleftharpoons FPH_2 + NAD$$

在此反应中，可以认为黄素蛋白的蛋白质部分能催化 NAD 的氧化，因此是一种酶——NAD 脱氢酶．

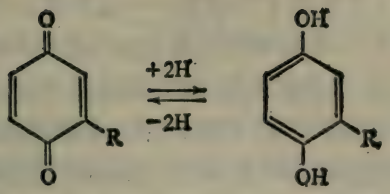
已知的还有另一种 FP 酶，能使琥珀酸氧化成富马酸：

$$\begin{matrix} CH_2\cdot COOH \\ | \\ CH_2\cdot COOH \end{matrix} + FP \rightleftharpoons \begin{matrix} CH\cdot COOH \\ \| \\ CH\cdot COOH \end{matrix} + FPH_2$$

这种酶的存在，意味着琥珀酸的氢原子不经 NAD 就能直接转移到黄素上，这是至今发现的一条主要的分支途径；氢原子除绕过 NAD 外，可以通过这条途径被迅速传递到氧原子处．现在还不清楚，为什么琥珀酸的氧化途径与其他绝大多数底物的氧化途径不同，但是催化这个反应的琥珀酸脱氢酶，肯定是十分复杂的．

醌类

在氢载体途径中，离开 FP 的下一站，几乎可以肯定是另一种反复氧化和还原的分子，称为醌，即辅酶 Q．醌类是一种带两个氧原子的六碳环分子，易还原成氢醌．



R可以是各种各样的基团，将这个分子只作些小的改动，就是维生素E的分子．它与维生素K也很相近．虽然这样，看来这个氢载体还不是这两种物质中的任何一种，R是一种长链脂肪酸残基，这种物质称为辅酶Q．辅酶Q也许参与还原型的黄素蛋白的氧化，从黄素蛋白接受两个氢原子，接着这两个氢原子又传递到下一个载体细胞色素b，它反过来又被氧化了．

细胞色素

前面我们讨论的是氢通过交替加减直接传递，如100页上方程(2)所示．沿氢载体途径再向下一个区域运动时，我们就从氢的这种传递类型转到了另一种传递类型，即通过交替氧化和还原铁离子来传递，如方程(3)所示．

氢原子分裂成氢离子和电子：

$$H \rightarrow H^+ + e^-$$

该电子通过铁离子交替氧化和还原的方式，沿氢载体途径向下传递四个站：

$$Fe^{++} \rightleftharpoons Fe^{+++} + e^-$$

与此同时，作为氢原子的一部分的H^+，则被暂时存放在氢载体蛋白质周围的水中，最后又被拖回来与氧反应．

在NAD和氧之间的这一段氢载体途径上，构成各站的物质是一些密切相关的称为细胞色素的蛋白质．每一种细胞

色素都有一个含铁离子的辅基——血红素，牢固地结合在其蛋白质表面上．因此细胞色素与血液的血红蛋白类似，并与血红蛋白一样，都是红色的，能与氧直接反应．

由醌放出的氢原子，转移到第一个细胞色素（细胞色素b）上，它捕住电子，使铁离子 Fe^{+++} 还原成亚铁离子，而把 H^+ 存放于周围的介质中．电子由细胞色素 b 传递到第二种细胞色素即细胞色素 c_1．c_1 的铁离子被还原成亚铁离子，b 的亚铁离子又被氧化成铁离子．以同一方式，该电子又从细胞色素 c_1 传递到细胞色素 a，然后再传递到细胞色素 a_3．事实上，各细胞色素象一系列兰球队员一样工作着，把电子球从一个色素传递到另一个色素，每传递一次就更接近终点氧一步．

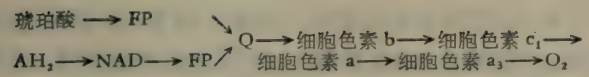
通过细胞色素 a_3，最后到达了终点，也就是到了氢载体传递途径最后的反应，细胞色素 a_3 的还原型的亚铁离子，通过将电子传递给氧而被氧化；二个电子、二个氢离子和一个氧原子同时起反应生成水．

$$2Fe^{++} + 2H^+ + O \longrightarrow 2Fe^{+++} + H_2O$$

细胞色素 a_3 通过消耗氧的方式来氧化前面的细胞色素而起作用，因此有时就把它看成是一种酶，称之为细胞色素氧化酶．

附带说一下，氰化物能阻止还原型的细胞色素的氧化，这就是氰化物在体内引起中毒的原因．如果细胞色素不能被氧化，氢的传递不能进行，ATP 也不能制成．结果便由于能量缺乏而迅速死亡．另一方面，氧化型的细胞色素能通过接受由氢载体途径返回的电子而被还原，有些麻醉药物就是通过减慢还原时的速度起作用的，结果便降低了一点能量，这是很重要的．

现在我们可以把氢传递途径上所有的站按照从底物到氧的顺序全都写出来了，包括绕过 NAD 的琥珀酸分支途径：



在画这样的反应链时，我们不知道是否忽略了哪个必要的环节，也不能完全肯定琥珀酸分支途径与 NAD 的主要途径偶联的详细情况，但是我们可以肯定这个图的主要轮廓是正确的.

氧化磷酸化

氢原子沿一系列载体传递到氧的目的是为取得可使用的能量，因此，我们预计可能会发现氢原子沿载体途径向下进行时的反应会与 ATP 的合成过程偶联在一起. 实际情况的确也是这样，要通过载体途径发生氧化，必须有 ADP 和磷酸. 在氧化的时候，这些物质逐渐用完，同时 ATP 形成. 当所有的 ADP 或磷酸被用完时，氧化就停止. 因此它们之间的偶联机制，很象汽车发动机和轮子之间靠一些传动机构联动那样. 氧化使发动机运转，接着使轮子转动，也就是合成 ATP. 但是我们若是通过刹车即除掉 ADP 供应使轮子停转的话，那发动机就停止了，也就是氧化终止了. 在汽车里，我们可以解开发动机和轮子之间的偶联来让发动机不停止运转，即把排挡放在空挡上，让它空转. 细胞也有这种使氧化和磷酸化解除偶联的机制，这留待以后讨论细胞如何调节其活性时再讲. 但是通常这两个过程总是紧密地联系在一起的.

如果对用去的 ADP 和磷酸以及合成的 ATP 进行定量研究，我们会发现，每一对氢原子通过载体途径，即由 $NADH_2$ 传递到氧期间，消耗三个 ADP 分子，合成三个 ATP 分子. 那么 ATP 合成的偶联点在哪儿呢？通过观测，我们知道琥珀酸氧化时生成的 ATP 分子数不是三个而是两个，这就为我们提供了解答问题的线索. 由于琥珀酸和 NAD 两条途径在醌这一

步开始合并，从此两条途径相同，因此，在 NAD 途径上的额外的 ATP，一定是在 NAD 和醌之间生成的，而那两个 ATP 分子则是在醌和氧之间生成的．实际上较精确的分析指出，在黄素蛋白氧化 $NADH_2$ 期间合成一个 ATP 分子，在醌氧化-还原期间合成一个 ATP 分子，在整个细胞色素阶段合成第三个 ATP 分子．

使 ATP 合成与氢传递两者偶联起来的传动装置的性质我们只知道一个大概．人们认为，氢载体与至今尚未弄清楚的中间体化合，接着氧化，在这个过程中生成高能键．于是这种高能键经几个阶段再转变成 ATP．利用磷酸化的中间体和 ADP，通过转移磷酸，实际合成 ATP 等几个阶段，已用实验证明了．尽管进行了大力的研究，但关于磷酸化的中间体的性质仍有许多问题没有弄清，甚至连它是否真的存在也有人怀疑，所以有些近代理论提出：ATP 的合成过程，跟穿过氢载体序列和脂蛋白复合物（其中包括氧化磷酸化系统，我们在第九章讨论它的详细情况）的实际化学结构的电子和氢离子的物理分离过程密切相关．目前虽然每一种理论都有一些研究工作者拥护，但是这些理论彼此对立，都还处在纯理论推测阶段．

第七章 能 源

食 物

细胞利用前一章讨论过的方法所氧化的一些高能底物都是食物. 单细胞生物体象变形虫，是吞噬整块食物——实际上细胞是吞食营养颗粒，把营养颗粒吸进自己的内部. 但是对于较复杂的动物，食物只有分解成便于细胞吸收和处理的较小分子后才能到达细胞. 这种分解过程称为消化，消化过程的详细情况早已为人们熟悉了. 在人体内，食物经口、胃、肠里一系列酶的作用而分解. 使食物分解释放出糖类的有唾液和胰液中的淀粉酶，释放出蛋白质的有胃里的胃蛋白酶、肠里的胰蛋白酶、糜蛋白酶，释放出脂肪类的有肠里的脂酶，结果得到了糖类、氨基酸类、脂肪酸类的混合物. 再经肠壁吸收，糖类和氨基酸类便直接进入血流中，脂肪类间接进入血流中. 在饮食良好的人体内，细胞能不断地获得所需的食物，因为这些分子比较小的物质溶解在循环的血液中，细胞可以随意从血液中获得. 在正常情况下，糖类分解可以满足细胞所需要的大部分能量，虽然如此，正如我们将要看到的那样，如果能量的需要量增加，脂肪酸和氨基酸两者也都能分解释放出能量，用以合成 ATP，满足细胞的需要.

葡萄糖的代谢

机体内血流中的葡萄糖可作为细胞的一个稳定能源. 许多种细胞，主要是肝和肌细胞，从血中吸收多于本身直接需要

的葡萄糖，多余的葡萄糖转变成糖原贮存起来，以备不时之需．如果糖原贮存已经满了，肝细胞就开始把剩余的葡萄糖转化成脂肪，将其贮存在身体里各个适当的地方．就是这种简单的防止出现缺乏葡萄糖的防御性机制，使那些生活优裕而且有虚荣感的人大为扫兴，这些人每天所吃的提供葡萄糖的东西，要比身体实际所需要的多；但是在世界人口中，处在葡萄糖缺乏的危险线上的人占很大比例，对于这些人（还有动物）来说，为了使能源的潜力一点不浪费，这是绝对必要的机制．我们将在下一章讨论合成脂肪和糖原的详细机制．目前，我们关心的是葡萄糖作为能源直接应用的过程和结果．

葡萄糖分解分两个阶段完成．在第一阶段，六碳的葡萄糖分子、分解成二个含三个碳原子的丙酮酸碎片，在这个过程中仅释放出少量能量．葡萄糖这一阶段的分解，能在无氧的情况下完成，称为糖酵解．在第二阶段，丙酮酸经一系列酸性中间体完全氧化成二氧化碳和水．这一阶段释放出大量的能量，是需要氧的阶段，称为葡萄糖的氧化．

当细胞急速需要大量能量时，就可能出现需氧量超过血流中血红蛋白向细胞所能供应的量．这种情况发生时，细胞就依靠没有氧的那一段的分解反应，即葡萄糖分解的糖酵解反应．由此得到的能量是比较少的，但它确实意味着细胞有对付万一缺氧的第二条防线．在没有氧存在的情况下，葡萄糖的分解称为无氧糖酵解．结果生成丙酮酸，细胞将其还原成乳酸，然后释放到血流中．无氧糖酵解能为肌肉任何一次持续的激烈运动提供能量，例如一百码赛跑，的确可以测量出运动员在这种运动后血流中乳酸的含量大大增高了．许多细菌遵循这样的糖酵解途径，酵母将糖发酵成乙醇时，也遵循这样的糖酵解途径．

其次，对很多生物体内的糖酵解进行了长时间的研究后

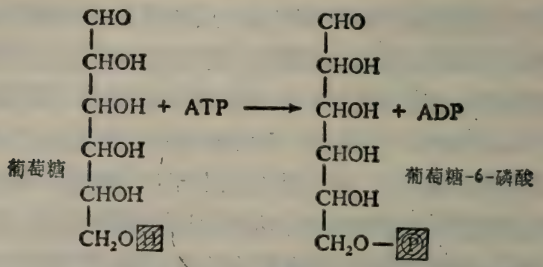
得知，糖酵解实际上是葡萄糖降解的一种通用途径．许多先驱者的工作都是研究酵母的，因为科学家也好，不是科学家也好，对生产乙醇总是有特殊的兴趣；只是后来才发现，已经阐明过的酵母引起的发酵反应顺序，与人的肌肉里进行的反应顺序是相同的．在本世纪初，从德国比奇纳兄弟和英国哈登（Harden）以及杨格（Young）开始研究这个反应顺序起，花了许多年才全部搞清．在本世纪三十年代，德国人埃布登和迈耶霍夫，把这个反应顺序的详细情况全部研究出来了，因此在他们之后，通常把糖酵解途径称为埃布登-迈耶霍夫途径．该途径的氧化部份从丙酮酸到二氧化碳是比较难的，直到五十年代中叶才完全搞清．在阐明这个问题的过程中，匈牙利人斯伍特-戈吉（Szent-Gyorgyi）、英国人克雷布斯和奥格斯顿（Ogston）以及美国人奥乔（Ochoa）和利普曼等的工作是很杰出的．

正如我们根据已经了解的有关酶反应的情况所预料的那样，细胞分解葡萄糖要经过一条又长又难的途径．使葡萄糖一直分解到丙酮酸需要的酶多达十种，接着把丙酮酸氧化成二氧化碳和水又需要十种酶．这个反应顺序极其重要，我们在这里必须尽量加以详细讨论，特别是它还可作为我们以后讲到的许多反应顺序的典范，以后讲这些反应顺序时，就不再象这样对每一步都详细地加以讨论了．性急的读者可以从这里浏览到图 12，再浏览到图 13．毅力强的读者则可以从这里了解葡萄糖分解的详细情况．

糖　酵　解

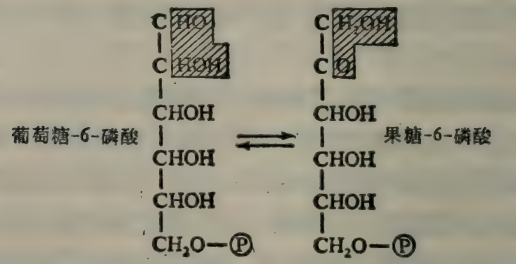
葡萄糖分解的第一步乍看起来很奇怪：其要求将葡萄糖磷酸化．事实是要使葡萄糖能参与随后的反应，必须供给它一定量的活化能．细胞不用 ATP 就没有方法供应活化能，这

只是许多这类情况中的一个例子. 幸而以后 ATP 能够再生并有多余. 磷酸化由己糖激酶催化完成:

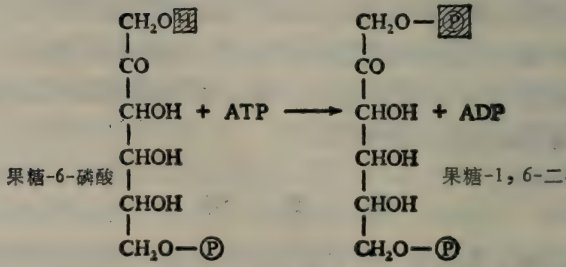


(1)

然后由磷酸己糖激酶将葡萄糖-6-磷酸转化成果糖-6-磷酸，依靠磷酸果糖激酶再花费一个 ATP 分子，第二次使糖磷酸化，生成果糖-1,6-二磷酸.

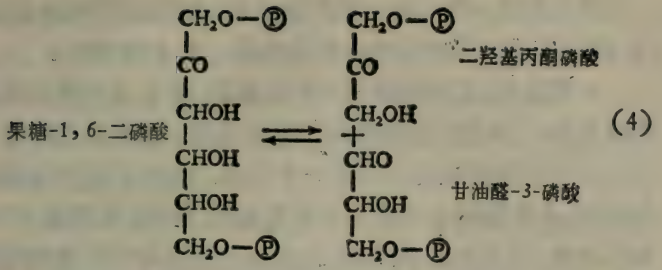


(2)



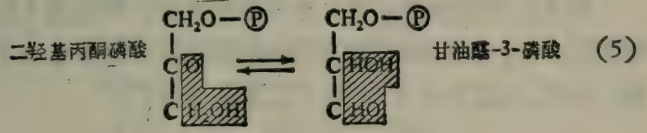
(3)

在第四步反应里，果糖-1,6-二磷酸由醛缩酶将其分解成两个含三个碳原子的碎片.



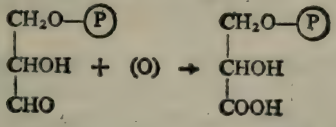
(4)

这样，葡萄糖分子经这四步独立的反应后，在中间断裂成两种独立的物质，各含三个碳原子，同时消耗了两个 ATP 来磷酸化葡萄糖分子使它活化，为分解作好准备．现在要有一个重新获得这些 ATP 的过程．二羟基丙酮磷酸和甘油醛-3-磷酸虽然结构不同，但总的分子式相同，实际上是异构体．在这个顺序靠后的各反应中，只有甘油醛-3-磷酸可以被细胞利用．于是又有一种酶将二羟基丙酮磷酸转变成它的异构体甘油醛-3-磷酸，这种酶就是磷酸丙糖异构酶，从而确保原己糖分子的两部分都能用掉：



(5)

降解的下一阶段是把甘油醛-3-磷酸氧化成一磷酸甘油酸．原则上，可以把这个反应写成

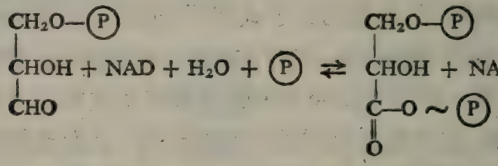


但是，事实上这些反应的详细情况是比较复杂的．

我们知道，氧化是一种产能过程，细胞必须利用甘油醛-3-磷酸氧化时释放出的能量来合成一个 ATP 分子.

人们发现，有关的酶是一种脱氢酶，而且进行氧化还需要辅酶 NAD. 其次，这个氧化过程的反应，就是我们在前一章中讨论过的脱氢酶反应的第一个实例. 而除了这个过程的复杂性外，还发现这个反应不只需要辅酶 NAD，还需要 ADP 和无机磷酸，这是在合成 ATP 的反应进行过程中所消耗的两种物质.

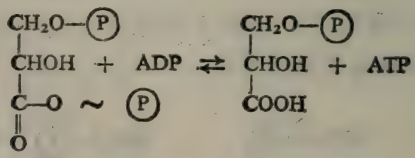
这个反应分两个阶段进行. 在第一个阶段，由甘油醛磷酸脱氢酶催化，生成 $NADH_2$，甘油醛-3-磷酸转变成1,3-二磷酸甘油酸:



(6)

甘油醛-3-磷酸　　1,3-二磷酸甘油酸

但是在甘油酸的位置 1 处的磷酸残基，和位置 3 处的磷酸残基，与分子其余部分的连接键是不同的，后者是一个高能键. 因此，它这时就能与 ADP 反应生成 ATP:



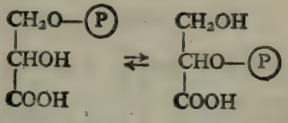
(7)

1,3-二磷酸甘油酸　　3-磷酸甘油酸

一个葡萄糖分子利用两个 ATP 分子产生了两个甘油醛-3-磷酸分子. 现在，两个甘油醛-3-磷酸分子已经被氧化成两个磷

酸甘油酸分子了，同时合成了两个 ATP 分子．因此，到这里为止，净增能量是零，但是我们一定不要忘记甘油醛-3-磷酸的氧化（反应 6）还给我们生成了两个 $NADH_2$ 分子．而我们从上一章知道两个 $NADH_2$ 分子经氢载体途径也能被氧化，这又轮到它们来合成 ATP 了．

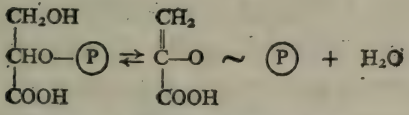
在糖酵解的下一步反应发生之前，磷酸甘油酸必须进行内部重排，分子中剩下的磷酸由位置 3 转移到位置 2．这个重排是由磷酸甘油酸变位酶引起的：



(8)

3-磷酸甘油酸　2-磷酸甘油酸

这个系列中的第九个反应，要从磷酸甘油酸中消除水的元素，生成磷酸烯醇式丙酮酸：

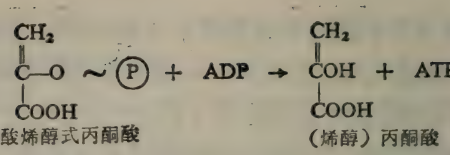


(9)

2-磷酸甘油酸　磷酸烯醇式丙酮酸

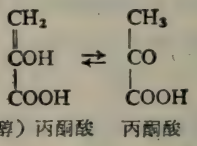
有催化作用的酶是烯醇酶（烯醇酶需要 Mg^{++} 离子作活化剂．氟化钠能与镁离子生成一种复合物，约束住镁离子，从而抑制住烯醇酶；这也许就是氟化物的最重要的，也是唯一的毒害作用）．

在烯醇酶反应期间，磷酸甘油酸分子脱水，2 号碳原子上的磷酸键转变成高能键．因此利用丙酮酸磷酸激酶催化，就能合成另一个 ATP 分子：



(10)

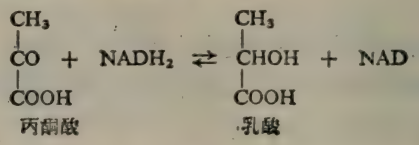
这个反应的产物除 ATP 外，还有（烯醇）丙酮酸，该产物可自发地变成丙酮酸异构体：



(11)

到这里我们停下来看看发生了什么事．从一个葡萄糖分子开始，我们利用两个 ATP 分子使其磷酸化，生成果糖-1,6-磷酸．然后我们把果糖分解成两个含三个碳原子的甘油醛磷酸分子，每个甘油醛磷酸分子轮流产生两个 ATP 分子，在反应(7)中生成一个，在反应(10)中生成一个(因此，每个葡萄糖分子消耗了两个 ATP 分子，而合成了四个 ATP 分子，净增两个 ATP 分子.）但是我们还把两个辅酶 NAD 转变成了 $NADH_2$，$NADH_2$ 能被氧化，重新生成 NAD，在此过程中，又合成了六个 ATP 分子．因此在需氧的条件下，又合成六个 ATP 分子，这样糖酵解过程就净增八个 ATP 分子．

但是，正如我们在本章开始时所说的那样，糖酵解在没有氧存在时也能进行．在这种条件下，我们必须找到重新氧化 $NADH_2$ 的其他方法．动物细胞做这件工作选用的方法，是利用 $NADH_2$ 把丙酮酸还原成乳酸：



(12)

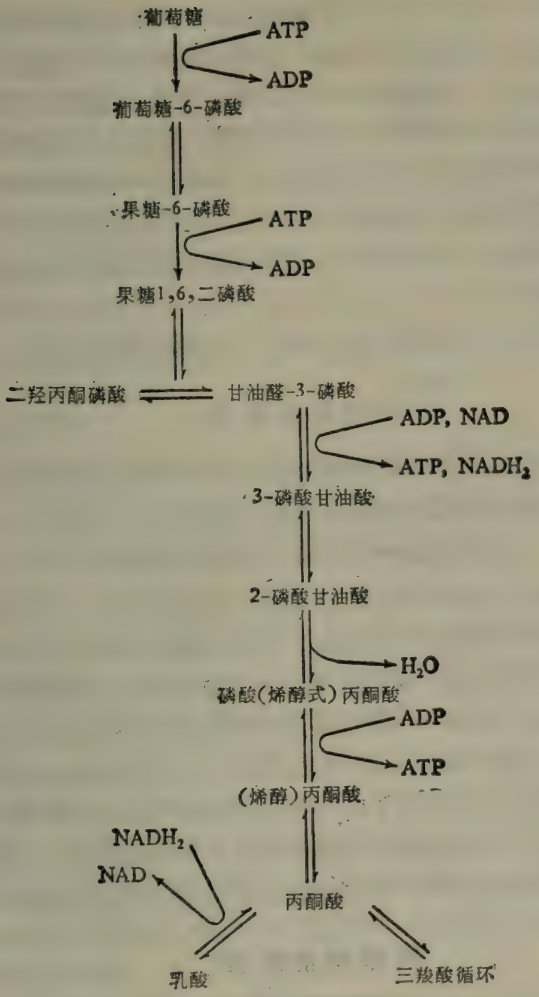


图 12　糖酵解途径

起催化作用的酶是我们早就熟悉的乳酸脱氢酶.

注: 图 12 中的"果糖 1,6, 二磷酸"应为"果糖-1,6-二磷酸".

反应(12)说明了在不需氧糖酵解时产生乳酸的原因；乳酸是糖酵解反应的最终产物. 如果没有氧存在，它就不能再进一步代谢了. 细胞经不起在其内部形成高浓度的乳酸，部分原因是有几个糖酵解反应是可逆的，如果最终产物积累太多，一开始就可能沿错误途径进行下去；另一部分原因是人们一定会发现，高浓度酸的存在会引起 pH 的变化，而必须找到某些方法来防止 pH 的变化. 因此只能让乳酸渗出细胞之外，由血流带走.

这就完成了糖酵解途径；整个反应顺序概述于图 12.

葡萄糖的氧化

糖酵解途径以生成丙酮酸而结束；但是，当氧供应充足时，丙酮酸本身又进一步被氧化成二氧化碳：

$$CH_3COCOOH + 5(O) \longrightarrow 3CO_2 + 2H_2O \qquad (13)$$

这个氧化过程的详细机制包括一整套的反应，在反应期间，释放出的大量能量，达细胞正常需要量的四分之三.全面阐明这个过程在实验上困难很多，一个原因是这个过程包括许多辅助因素，再有一个原因是这个过程包括许多反应物的循环，这些反应物不断地分解和重新生成.这个过程的循环特性是相当重要的，在相当长的时间里使许多实验工作者迷惑不解，直到 1937 年英国谢菲尔德的克雷布斯和匈牙利布达佩斯的斯任特-戈吉，提供了有关实验上的线索以后，才日渐清楚.

丙酮酸的脱羧

在这个反应顺序里，第一步是从丙酮酸除去二氧化碳，同时氧化，可看作是一个氧化脱羧的反应，可以写成：

$$\underset{\text{丙酮酸}}{CH_3COCOOH} + (O) \longrightarrow \underset{\text{乙酸}}{CH_3COOH} + CO_2 \qquad (14)$$

虽然这样，实际生成的产物根本不是乙酸，而是在乙酸和含硫的辅酶叫做辅酶A之间形成的一个化合物. 辅酶A，在1950年由利普曼发现，它象许多其他辅酶一样，含有腺嘌呤核苷酸，但是，从与乙酸反应的观点看，这个分子的重要部分不是核苷酸的一端，而是-SH基团的一端. 这样，我们就可以把这个辅酶简写成辅酶 A-SH. 丙酮酸脱羧反应的另一个重要特性，跟我们已经讨论过的其他氧化反应一样，是通过生成$NADH_2$消除氢进行氧化，而不是通过氧参与反应进行氧化：

$$\underset{\text{丙酮酸}}{CH_3COCOOH} + CoA\cdot SH + NAD \longrightarrow \underset{\text{乙酰辅酶A}}{CH_3CO\sim SCoA} + CO_2 + NADH_2 \qquad (15)$$

应该注意，乙酰基和辅酶之间的键用特殊的～号表示，说明它是高能的；在合适的条件下，能用于合成ATP. 虽然这样，正象我们将看到的那样，至少在动物组织内，它还可以贮存起来.

在写反应(15)时，我们还没有揭示出围绕丙酮酸脱羧的全部复杂性. 实际还涉及到另外两个辅因子和几个酶. 其中一个辅因子是维生素B_1，它的化学名称是硫胺素焦磷酸(TPP). 二十世纪二十年代，英国剑桥的彼得斯（Peters）发现，喂养的动物缺乏维生素B_1时，丙酮酸就会在血流中聚集起来. 自从那时以来，人们就猜想硫胺素参与了这个反应，但是只在近几年才把这个反应的正确机制搞出来. 第二个辅因子是另一种含硫化合物——硫辛酸，它在这个反应期间被交替氧化和还原.

目前采纳的反应方程(15)的流程图中，丙酮酸先与硫胺素焦磷酸化合，生成"乙酰 TPP"和二氧化碳. 然后乙酰基转移到硫辛酸上，释放出TPP，再从硫辛酸转移到CoA·SH上，释放出还原型的硫辛酸. 最后利用NAD将硫辛酸再次氧化，

生成 $NADH_2$，这样就在形式上完成了上述方程式(15)所表示的反应流程.

柠檬酸循环

通过将丙酮酸转变成乙酰辅酶 A，我们已经消去了一个 CO_2 分子，合成了一个还原型的 $NADH_2$ 分子. 还剩下乙酰基中的两个碳原子有待氧化成二氧化碳. 只是在这里，我们才进入了与克雷布斯的名字联在一起的反应循环. 该循环流程的轮廓见图 13.

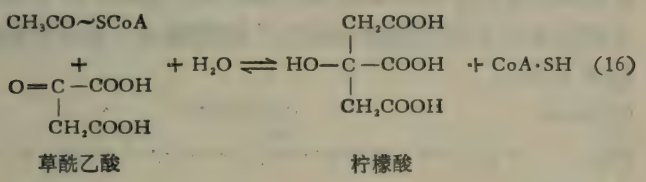
图 13　柠檬酸循环

该循环基本的特征，是乙酰辅酶 A 的二个碳原子的碎片，被用来和四个碳原子的酸——草酰乙酸化合，生成六个碳原子的柠檬酸. 然后柠檬酸又进行分解，首先生成五个碳原子

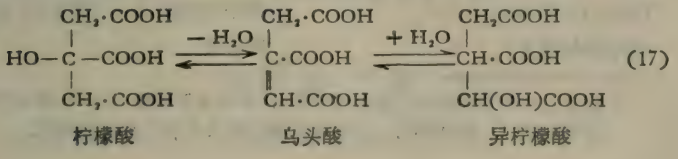
的α-酮戊二酸，其次生成四个碳原子的琥珀酸，放出两个二氧化碳分子．然后琥珀酸再转变成草酰乙酸，整个循环重又开始．

这个走马灯式的循环，就细胞而言，有用的东西是它具备了按照需要释放能量的系统应有的全部关键性质，即为了慢慢释放乙酸潜能，它逐渐地分解乙酸分子．正如我们将看到的那样，这个循环是非常重要的，不仅因为它是葡萄糖氧化的最后阶段，而且在许多其他物质的代谢中也是这样．以后我们会看到，在脂肪酸和氨基酸的分解中，分解产物如何生成，尔后它们各自在某个地方又如何进入该循环走马灯式的运动，从而被氧化．

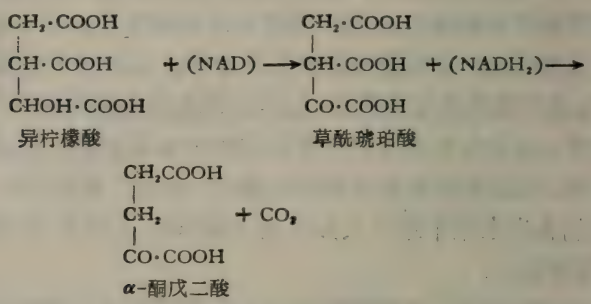
在该循环的第一个反应(16)中，乙酰辅酶A与草酰乙酸化合，生成柠檬酸．这个反应是需能的，利用乙酰辅酶A的高能键可以引发这个反应．在反应中，释放出还原型的辅酶A，CoA-SH，催化这个反应的酶是柠檬酸缩合酶．



然后柠檬酸借助于乌头酸酶转变成它的异构体——异柠檬酸，实际乌头酸酶是通过消去柠檬酸的一个水分子起作用的(但是生成的乌头酸仍然与这个酶联结着，根本不释放到细胞的溶液中去)，以后再把水归还回去进行异构化(17)：

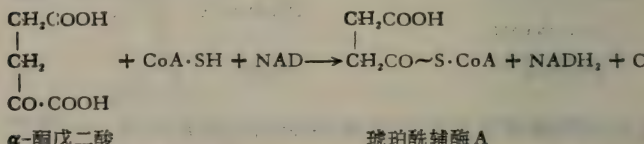


现在异柠檬酸被氧化成草酰琥珀酸，然后脱羧生成 α-酮戊二酸．此外，这两个反应都由同一种酶异柠檬酸脱氢酶催化．在这个过程中，一个 NAD 分子被还原成 $NADH_2$*．这两个反应以方程(18)表示为：



(18)

α-酮戊二酸在酸性基团（COOH）的次一位有一个酮基(>CO)，在这一点上类似丙酮酸．因此，它能参与类似于丙酮酸所进行的反应，氧化脱羧反应（见方程 15）．有关的机制非常相似，要求有硫胺素焦磷酸、硫辛酸、辅酶 A 和 NAD 存在．生成物类似于由丙酮酸生成的乙酰辅酶 A，是高能的琥珀酰辅酶 A(19)．



(19)

琥珀酰辅酶 A 能将它的高能键转移到 ADP 上，释放出辅酶A，生成琥珀酸和 ATP(20)：

(20)

* 还有另一种形式的异柠檬酸脱氢酶，这种酶使用辅酶 NADP 来替代辅酶 NAD，生成 $NADPH_2$；选用这种酶的意义在第八章就会清楚．

最后，琥珀酸通过延胡索酸和苹果酸转变成草酰乙酸，这些反应是由琥珀酸脱氢酶、延胡索酸和苹果酸脱氢酶催化的．在琥珀酸脱氢酶催化的一步反应，生成了一个还原型的黄素蛋白分子，由苹果酸脱氢酶催化的一步反应，生成一个 $NADH_2$ 分子(21)：

$$\underset{\text{琥珀酸}}{\begin{matrix}CH_2\cdot COOH\\ |\\ CH_2\cdot COOH\end{matrix}} \xrightleftharpoons{-2H} \underset{\text{延胡索酸}}{\begin{matrix}CH\cdot COOH\\ ||\\ CH\cdot COOH\end{matrix}} \xrightleftharpoons{+H_2O} \underset{\text{苹果酸}}{\begin{matrix}CHOH\cdot COOH\\ |\\ CH_2\cdot COOH\end{matrix}} \xrightleftharpoons{-2H} \underset{\text{草酰乙酸}}{\begin{matrix}CO\cdot COOH\\ |\\ CH_2\cdot COOH\end{matrix}}$$

这个循环以重新生成草酰乙酸而完成(见图 13)．

人们还可以观察到，进行这个循环需要供应能与乙酰辅酶 A 起反应的草酰乙酸．当然，草酰乙酸在这个循环每完成一个周期时，就一定重新生成，不过发现许多细胞，尤其是细菌的细胞能利用草酰乙酸的一个辅助来源避免把这样重要的"引物"用光，对此人们并不会感到意外．草酰乙酸脱羧酶就可提供一个草酰乙酸的辅助来源，它催化二氧化碳直接固定到丙酮酸上，生成草酰乙酸，如方程式(22)所示：

$$CO_2 + \underset{\text{丙酮酸}}{\begin{matrix}CH_3\\ |\\ CO\\ |\\ COOH\end{matrix}} \rightleftharpoons \underset{\text{草酰乙酸}}{\begin{matrix}COOH\\ |\\ CH_2\\ |\\ CO\\ |\\ COOH\end{matrix}} \qquad (22)$$

其次，利用一片精细的组织，可以看到许多细胞都有一个这样的机制，通过这个机制，由丙酮酸衍生来的乙酰辅酶 A，为了进行氧化，一定与草酰乙酸化合，而草酰乙酸本身就是丙酮酸衍生的一个反应的产物．

ATP 的产量

现在我们试算一下经柠檬酸循环得到的 ATP 总量．共

有：

(a) 丙酮酸→乙酰辅酶 A + 1 分子 $NADH_2 = 3ATP$

(b) 异柠檬酸→α-酮戊二酸 + 1 分子 $NADH_2 = 3ATP$

(c) α-酮戊二酸→琥珀酰辅酶 A + 1 分子 $NADH_2 = 3ATP$

(d) 琥珀酰辅酶A⟶琥珀酸 = 1 ATP

(e) 琥珀酸→延胡索酸 + 1 分子 $FPH_2 = 2ATP$

(f) 苹果酸→草酰乙酸 + 1 分子 $NADH_2 = 3ATP$

总和 15ATP

因此，一个丙酮酸分子产生了十五个 ATP 分子.

由于每个葡萄糖分子经糖酵解能生成二个丙酮酸分子，再借助于柠檬酸循环氧化葡萄糖，生成三十个 ATP 分子. 还必须把葡萄糖和丙酮酸之间已经生成的八个 ATP 分子加进去，最后结果是葡萄糖完全氧化成二氧化碳和水，总计能生成三十八个之多的 ATP 分子. 由于每个 ATP 分子的末端磷酸水解的时候，释放出的能量约为 8000 卡，所以葡萄糖氧化的时候捕获的总能量等于 38 × 8000 即 304000 卡. 我们可以把它与葡萄糖完全氧化释放出 673000 卡的能量比较一下.

因此，当细胞以最大的效率工作时，细胞能设法捕获和重新获得有用形式的能量，不少于它的葡萄糖燃烧时释放出的能量的百分之四十五. 这个效率等于最现代化的烧油或烧煤的发电站的效率. 但是，我们必须记住，跟这种发电站一样，这样的计算只适用于在锅炉内进行的能量转化. 正当我们开始计算总效率的那一刹那，就不得不考虑在燃料输送到锅炉，以及接着能量由锅炉向外输送时所发生的能量损失. 发电厂的总效率或细胞的总效率，要比百分之四十五这个假定值低得多.

葡萄糖氧化的其他系统

糖酵解途径和柠檬酸循环是最普遍的葡萄糖氧化系统，

而实际发现的葡萄糖氧化系统决不只这两个. 现在已经知道柠檬酸循环有许多变型,存在于各种不同的器官和物种中,并且还知道了几个辅助循环或支路. 现已充分证实了,特别是利用同位素示踪法证实,几乎所有的组织里都进行这种柠檬酸循环,但是在活细胞内使用该循环或转换到其他途径氧化葡萄糖的情况通常都难于定量计算.

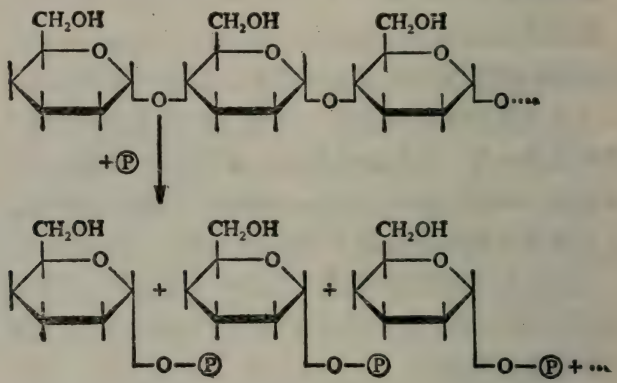
在某些组织中,氧化 30—40% 葡萄糖最常见的另一途径,是以发现它的两位生物化学家的名字命名的,称为沃伯格-迪肯斯途径(他们在三十年代发表的著作中概述了这一途径). (这条途径有时还用另一名称,即"戊糖磷酸支路".)跟糖酵解途径一样,这条途径也是从葡萄糖-6-磷酸开始的,但是在连结 NADP 的酶系统中,葡萄糖-6-磷酸被氧化,脱羧成五个碳原子的糖磷酸即 5-磷酸核酮糖,它是核糖的异构体. 六个这种 5-磷酸核酮糖分子由六个葡萄糖-6-磷酸分子生成,然后通过错综复杂的反应混在一起化合,再次重新合成五个葡萄糖磷酸分子.

其净结果相当于一个葡萄糖分子被氧化成二氧化碳,在氧化过程中,生成了三十六个 ATP 分子,比糖酵解途径和柠檬酸循环偶联生成的 ATP 分子少二个. 这个支路的优点是只需要很少的酶,因为涉及的反应很少,同时这些反应和反应使用的酶,与植物在光合作用中的反应和使用的酶极为相似. 由这些事实得出一种看法,这个支路是在其他途径以前发展起来的,可能在动植物刚从其简单的祖先区划出来的时候就发展起来了(见第十二章). 如果是这样的话,糖酵解途径就可能是一条后发展进化起来的较高级的途径.

糖原酵解

最后应该提一下的是葡萄糖进入氧化系统的情况. 直到

现在，我们一直把葡萄糖看作能“自由”进入细胞的糖，并且氧化前能通过己糖激酶被磷酸化．在具有自己的糖原贮备的细胞中，主要是肝细胞和肌细胞，葡萄糖也可由糖原酵解产生．有一种酶叫磷酸化酶，可以裂解糖原链中连接各葡萄糖单位之间的键．这个反应需要无机磷酸，而且各葡萄糖单位以葡萄糖-1-磷酸形式释放出来(23)：



然后葡萄糖-1-磷酸由异构化酶——葡萄糖磷酸变位酶将其转变成葡萄糖-6-磷酸，它是我们已经讨论过的葡萄糖代谢途径中直接出现的一种化合物．因此，我们可以把葡萄糖代谢的第一阶段描绘成图 14 所示的样子．

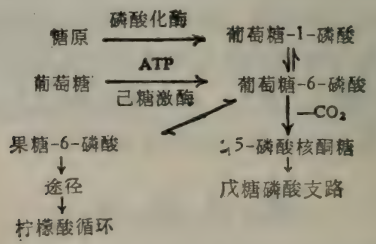


图 14

其次，在葡萄糖代谢的起始点有两种酶——已糖激酶和磷酸化酶．我们在后面（第十一章）将会看到，由于这两种酶居于对葡萄糖代谢有重要意义的起始点，它们就能控制葡萄糖氧化的整个途径和按细胞对能量的需要调节葡萄糖氧化的速度．

脂肪酸的氧化

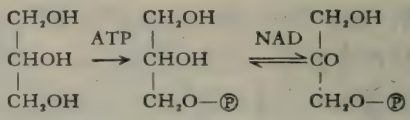
动物通常由糖获取直接需要的能量，当糖过剩时，便把剩余的糖转变成脂肪，然后把这些脂肪贮存在体内各个不显眼的部位(常见的地方是皮下，在这个地方它还有另外一个功能，即帮助把体内的器官与温度经常变化的外界隔离开来)，以供不时之需．在急需时，就动员脂肪"贮备"，将脂肪运送到肝脏，再氧化以产生能量．当然，饮食中的一些脂肪，即使在正常的、健康的动物体内也自始至终在分解着，但是只有当动物由于饥饿或体内代谢途径被干扰如患了糖尿病，不能有效地利用葡萄糖时，脂肪才真正在体内能量总平衡中起主要作用．

在这样的情况下，肝脏的脂肪含量开始升高，因为体内各处的脂肪均在这里聚集以供需要．生动地称为"脂肪肝"的情况就出现了．脂肪代谢的一些产物也开始在肝脏、血流和尿中积集起来，这些产物包括有四个碳原子的酮酸乙酰乙酸（CH_3COCH_2COOH）和它的一些衍生物，主要是β-羟基丁酸（$CH_3CHOHCH_2COOH$）和丙酮（CH_3COCH_3）．这些物质都属于中世纪所宣称的"酮体"，人体内有这些物质存在也是糖尿病最大的危险之一，因为它们都有毒．

其次，脂肪代谢有一些特性在医学上相当重要，也许就是由于这个原因，对它的研究可回溯到对葡萄糖氧化的研究那么久以前．由于从二十世纪初叶的努普（Knoop）到当代德

国的利伦（Lynen）、美国的格林和莱宁格尔（Lehninger）等一系列杰出的研究工作者一直在延续着，认识也随着提高．我们现在不必再设法描述这项研究的许多演变，倒是可以讲讲当前对这个问题的一些看法．

脂肪本身是由长链脂肪酸以酯键与甘油相连而组成的，它们氧化的第一步先由脂肪酶水解，释放出甘油和游离脂肪酸．甘油被 ATP 磷酸化，生成磷酸甘油，然后由 NAD 连接酶氧化成二羟基丙酮磷酸，也许读者还记得，它是在糖酵解图中葡萄糖降解的直接途径中出现的一种化合物．由此开始，甘油将沿着我们已经画出的途径进行，生成二氧化碳和水(24)：



(24)

这时，脂肪氧化的问题就转为脂肪衍生出来的脂肪酸的变化问题了．根据六十多年以前努普的实验结果，直链的硬脂酸（十八个碳原子）、软脂酸（十六个碳原子）和油酸（十八个碳原子并带有一个双键）等通过一次断裂掉两个碳原子的反应被氧化，因此硬脂酸首先转变成软脂酸，然后转变成十四个碳原子的酸，再变成十二个碳原子的酸，十个碳原子的酸等等，一直到变成正好是四个碳原子的乙酰乙酸，乙酰乙酸接着分解成二个碳原子的乙酸碎片．象这样一次消去二个碳原子的氧化称为 β-氧化，因为它是在与脂肪酸链末端的酸性基团相距两个碳原子的位置（照化学上的说法，是在 β-位）发生氧化的．

虽然这样，脂肪酸的 β-氧化跟葡萄糖氧化一样，并不能自发地进行；需要活化能的引发．这一能量也和葡萄糖氧化一样，是靠 ATP 供给的；必须把两个高能磷酸键的能量取出

来，才能引发这些反应. 这两个磷酸键来自同一个 ATP 分子，所以 ATP 分子分解成了 AMP. 虽然这样，β-氧化在利用 ATP 能量上与葡萄糖氧化不同，β-氧化不是通过磷酸化底物分子(例如象葡萄糖酸那样)，而是通过脂肪酸与辅酶 A 化合而进行的，这个辅酶与丙酮酸和 α-酮戊二酸氧化所用的辅酶是相同的，我们早已遇到过了，是硫激酶(25):

$$RCH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH + CoA\cdot SH + ATP \rightleftharpoons R\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + AMP + 2\textcircled{P} \quad (25)$$

这时，脂酰基-辅酶 A 经黄素蛋白脱氢酶的作用被氧化(26):

$$R\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + FP \rightleftharpoons R\cdot CH_2\cdot CH{=}CHCO\cdot SCoA + FPH_2 \quad (26)$$

而且由裂合酶作用使水并排地加到双键两端，得到了β-羟酰-辅酶 A(27):

$$R\cdot CH_2\cdot CH{=}CH\cdot CO\cdot SCoA + H_2O \rightleftharpoons R\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}\cdot CH_2CO\cdot SCoA \quad (27)$$

此时另一个连接 NAD 的脱氢酶把羟基酰-辅酶 A 转变成β-酮脂酰基-辅酶 A(28):

$$R\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + NAD \rightleftharpoons R\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + NADH_2 \quad (28)$$

这个酮酸经β-酮硫解酶作用与另一个辅酶 A 分子起反应(29):

$$R\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + CoA\cdot SH \rightleftharpoons R\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + CH_3\cdot CO\cdot SCoA \quad (29)$$

最后这个反应成功地分解了这个酸的碳链，释放出了乙酰辅酶 A 和比方程式(25)的原分子少二个碳原子的脂肪酸的辅酶

A 衍生物．这个反应通称为硫解．在反应中，在不需从 ATP 取得能量的情况下，就把一个辅酶 A 分子加到脂肪酰的残基上了．硫解反应本身提供了足够的能量进行加成，也不需要外部能源．因此，除了释放出一个乙酰辅酶 A 分子以外，硫解反应还生成脂肪乙酰辅酶 A，脂肪乙酰辅酶 A 这时就可以参与我们讨论过的反应序列了，此序列从反应(26)开始．也就是说，每当一个脂酰辅酶 A 的分子通过从反应(26)到反应(29)的序列，即氧化、水合、氧化和硫解反应序列，就生成一个乙酰辅酶 A 子分子和一个脂酰辅酶 A 分子，后者比它的母体少二个碳原子，且能用同样的方法继续增殖．

因此，脂肪酸分子反复通过由四个反应构成的这组反应，每通过一次就从碳骨架上削掉一片，作为乙酰辅酶 A 释放出来．我们可以指出六个碳原子的己酸照这样进行的全过程：

$$\begin{aligned}
&CH_3\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA\\
&\qquad\downarrow\\
&CH_3\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + CH_3\cdot CO\cdot SCoA + NADH_2 + FPH_2\\
&\qquad\downarrow\\
&CH_3\cdot CO\cdot SCoA + CH_3\cdot CO\cdot SCoA + NADH_2 + FPH_2 \qquad (30)
\end{aligned}$$

于是，看来我们从己酸得到了三个乙酰辅酶 A 分子，二个 $NADH_2$ 分子和二个 FPH_2 分子．当乙酰辅酶 A 经柠檬酸循环被氧化时，每个分子产生十二个 ATP 分子；二个 $NADH_2$ 分子相当于六个 ATP 分子，二个黄素蛋白分子又相当于四个 ATP 分子．因此，己酸经过整个生物氧化过程产生的 ATP 量共计为 36 加 6，加 4，即为46个分子．由于我们是从己酸开始的，生成己酰辅酶 A 时，消耗了二个 ATP 分子，所以净增的 ATP 是 44 个分子．这可以跟葡萄糖氧化时产生 38 个 ATP 分子进行比较．可以看出，六个碳原子的脂肪酸要比六个碳原子的糖类释放出更多的可用自由能．

然而，氧化作用乍看起来也许不象那样有成效，因为在计

算中我们已经假定，所有的酸都分解成乙酰辅酶 A，接着氧化.但实际上,我们已经看到,在饥饿或患糖尿病的时候,脂肪酸成了机体主要能源的条件下,大量的乙酰乙酸积累起来.此刻乙酰乙酸的一个来源，是由脂肪酸氧化时生成的二个乙酰辅酶 A 分子化合而成 (31):

$$CH_3\cdot CO\cdot SCoA + CH_3\cdot CO\cdot SCoA \rightleftharpoons CH_3\cdot CO\cdot CH_2\cdot CO\cdot SCoA + CoA\cdot SH \quad (31)$$

同位素示踪实验的资料可以证实,在脂肪酸氧化的时候,乙酰乙酸事实上是利用这个途径生成的.

然而，肝脏积累随后又排出的每一个乙酰乙酸或其衍生物分子的事实，意味着有两个潜在的乙酰辅酶 A 分子没有被利用,没有经过柠檬酸循环的途径被氧化而释放出其潜能.为什么呢？ 主要由于脂肪酸氧化只在糖缺乏的条件下才发生，所以人们发现细胞使用这种不经济的方法浪费宝贵的能源的情况会感到非常惊奇. 要是照这样丢掉乙酰乙酸，就是把还没有燃烧到一半的燃料扔掉了.

看来理由似乎与柠檬酸循环起作用所采用的方法有密切关系. 我们前面讲过,为了使这个循环得以进行,乙酰辅酶 A 一定要与草酰乙酸化合，生成柠檬酸. 虽然在理论上只要求草酰乙酸具有能起催化作用的量就行了，因为这个循环进行一整周,就持续重新生成草酰乙酸，但是尽管如此，实际上细胞似乎必须提供外加的草酰乙酸源，例如通过本章前面的反应(22)提供. 在这样的反应中,草酰乙酸是由丙酮酸生成的. 但是丙酮酸仅存在于葡萄糖氧化的途径中，不存在于脂肪酸氧化的途径中. 在我们刚刚讨论的这组反应中根本不生成丙酮酸. 由此可见,在糖类缺乏的时候,草酰乙酸的供应一定会显著地减少. 因此当生成的一系列乙酰辅酶 A 分子排队等待与草酰乙酸连结,看上去好象很忙的时候,柠檬酸循环一定会

逐渐减慢下来.

由于乙酰辅酶 A 的量不断增加，因而增加的大量乙酰辅酶 A 分子便有按反应(31)彼此化合的趋势. 然而似乎是，在糖不存在的情况下，被迫转到由脂肪供应自由能时，细胞便会发现，即使糖存在，能供给必要的草酰乙酸，它也不能以尽可能高的效率使用这些乙酰辅酶 A. 这表明细胞在这方面能力软弱甚至显得无用，而且再次充分表明，就能量来说，没有可以代替糖的东西.

其 他 能 源

我们已经说过，脂肪只在动物缺乏葡萄糖时才用作能源. 虽然这样，如果饥饿时间拖长，体内脂肪贮存量开始下降，最后也要用光的. 那就必然在别的地方寻找可氧化的底物. 在体内剩下的唯一物质是蛋白质，这也是体内提供能量的最后一种手段. 蛋白质对于生命是如此重要，以致细胞最不愿意将其变成能源，然而如果其他的供应全都中断的话，最后也要开始利用它们，以便渡过维持生命的 ATP 的合成中断的那段时间. 这就好象是在所有的燃料都烧光了，人们在无可奈何的情况下开始砸碎傢具，把它当作燃料扔到火里一样.

显然，这个过程不能无限期地继续下去；在正常情况下，身体维持着"氮平衡"，由肠以氨基酸的形式吸收的氮量，恰好等于"用旧的"蛋白质分解、处理以及以尿素的形式由尿里排泄时释放的氮量. 在饥饿时，氮平衡被破坏：为得到能量，生成的蛋白质部分被氧化，以尿素的形式把增加的氮排泄，身体开始较快地分解蛋白质，其速度要比蛋白质生成的速度快，使蛋白质不能更新. 排泄的氮量一天一天地增高，最后显著地急剧上升，好象身体根本就不能贮存蛋白质，此后紧接着的就是死亡.

对于好的蛋白质，不愿把它作为能源耗用掉，这是可以理解的．除此之外，对蛋白质中含有的氮进行安全处理很困难，使细胞对蛋白质的使用变得很复杂．对于动物的能源来说，氮是无用的，趋向以氨（NH_3）的形式贮集起来．但是，氨是危险的有毒物质，向血流中注射很少量的氨就能致命，因此机体必须找到一个无毒处理系统来处理蛋白质代谢过程中产生的氨．这可以通过把氨转变成无毒的尿素 $CO(NH_2)_2$ 来做到；尿素能通过血流进入肾，以后排泄到尿里，就不必担心自体中毒了．

尿中所含的尿素甚多，甚至身体健康，各器官功能正常的人也是这样．这一事实表明，蛋白质分解一直都在进行着．我们已经知道，在细胞不停地从事着的，称为"机体成份的动态"的自我更新中，蛋白质与细胞合成的其他大分子一道是如何不断地进行着分解和再合成的．显然，在这种分解过程中，细胞重新获得的一切能量，象在脂肪、氨基酸和蛋白质的分解中，甚至在糖类丰富的情况下，细胞也重新获得使机体的能量平衡所需的能量．虽然如此，在正常情况下，这种分解对机体能量平衡的贡献却是很小的．

蛋白质的氮转变成尿素的过程，几乎只能在肝脏内进行（切除肝脏的狗，喂无氮食物能活一段时间，但是喂蛋白质食物会很快死亡，因为这时已无法防止以氨的形式释放出来的氮造成的中毒了）．尿素生成的机制主要是克雷布斯在二十世纪三十年代发现的，跟乙酰辅酶 A 的氧化机制一样，这是一个有相当大的理论意义的循环过程．但是因为它不是细胞的能源，所以在这里我们就不进一步讨论了．

蛋白质所能提供的这种能量，是通过组成它的氨基酸的碳骨架氧化得到的．由于氨基酸有许多种，各种氨基酸之间结构又有非常大的差别，所以氨基酸有几个不同的氧化途径，

这是并不奇怪的. 虽然这样，但这些途径的降解原理都是相似的；在降解的初始阶段，先使氨基酸脱掉氨基，再使脱氮的分子转变成正好是在葡萄糖或者脂肪酸氧化途径上的物质，就可以利用我们已经讨论过的反应途径来处理了. 能产生葡萄糖氧化的中间产物和柠檬酸循环的中间产物的氨基酸，通称为成糖氨基酸，而能转变成处于脂肪酸代谢途径中的中间产物的氨基酸，则称为成酮氨基酸.

有几种途径能使氨基酸除去氮. 其中一种途径是直接氧化，氨基酸首先经此途径脱氢，两个氢转到受体上，然后进行水解，释放氨(反应 32，33)：

$$\underset{\text{氨基酸}}{R\cdot CH(NH_2)\cdot COOH} \rightleftharpoons \underset{\text{亚氨基酸}}{R\cdot C(=NH)\cdot COOH} + 2H \qquad (32)$$

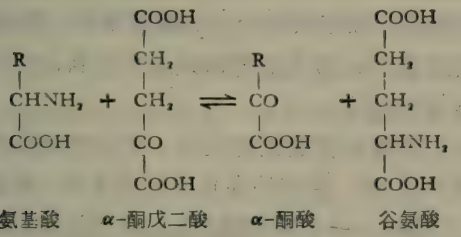
$$\underset{\text{亚氨基酸}}{R\cdot C(=NH)\cdot COOH} + H_2O \rightleftharpoons \underset{\text{酮酸}}{R\cdot CO\cdot COOH} + NH_3 \qquad (33)$$

反应(33)的另一种产物是酮酸，酮酸以后的情况取决于它的 R 基团本身的特性. (32) 这类反应是由氨基酸氧化酶催化的. 第二类反应(33)是自发进行的，不需酶催化. 最重要的氨基酸氧化酶是谷氨酸脱氢酶，这个酶能使谷氨酸转变成 α-酮戊二酸(34)：

$$\underset{\text{谷氨酸}}{\begin{array}{l}COOH\\|\\CH_2\\|\\CH_2\\|\\CHNH_2\\|\\COOH\end{array}} \overset{+H_2O\ -2H}{\rightleftharpoons} \underset{\alpha\text{-酮戊二酸}}{\begin{array}{l}COOH\\|\\CH_2\\|\\CH_2\\|\\CO\\|\\COOH\end{array}} + NH_3 \qquad (34)$$

当然，α-酮戊二酸是柠檬酸循环中一系列酸中的一种，有关它的情况我们已经讨论过了.

虽然这样，谷氨酸脱氢酶反应的重要性，在于除了这种酶外，细胞中存在的氨基酸氧化酶都是很弱的，或者对天然存在的氨基酸 l-异构体不是专一性的，而对非天然存在的氨基酸 d-异构体则是专一性的．总之除谷氨酸外，其余的氨基酸脱去本身氮的方法都稍有不同，这种选择的途径称为转氨过程．许多氨基酸都存在有转氨酶，因此从任何一个氨基酸和 α-酮戊二酸开始，都能进行下列交换反应(35)：



(35)

在转氨酶的作用下，氨基酸把它的氨基-NH_2与 α-酮戊二酸的酮基交换，释放出相应的酮酸和谷氨酸．酮酸能沿自己的代谢途径继续进行，谷氨酸在谷氨酸脱氢酶的作用下脱氨，再次生成 α-酮戊二酸．通过这种方式可以把反应(34)和(35)偶联在一起，还能提供另一个现在已经熟悉的，细胞又很喜欢的循环过程(图 15)．这条途径，实质上会使所有的氨基酸卷进代谢的漩涡中，从而获取它们的潜能．

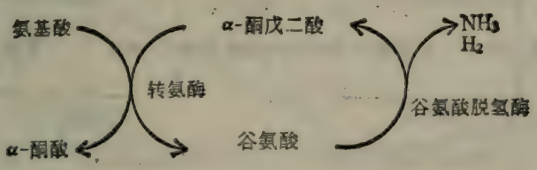
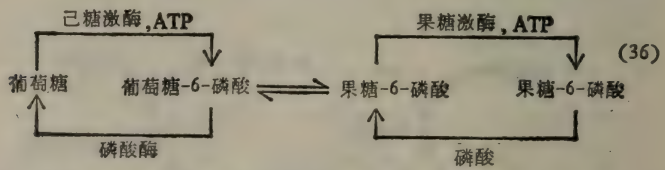


图 15

脂肪，氨基酸和糖类的互相转变机制

所有的细胞都能代谢葡萄糖．但是脂肪酸和氨基酸主要在肝脏内才能被利用．在饥饿的时候，虽然肝脏能利用脂肪获得它所需要的一切能量，但是其他组织如果没有向它们调运能量的方法，那就会趋于缺乏能量．在体内长距离传递“能量包”最方便的方法，是以“葡萄糖小包”的方式传递．因此，肝脏必须把它使用的食料转变成糖，以利于功能较少的组织．实际上，这要求肝细胞具有一个从葡萄糖到乙酰辅酶 A 这个反应序列的逆序列，因为脂肪和氨基酸在氧化的时候可产生乙酰辅酶 A 这种物质．

幸而在讨论葡萄糖氧化途径时，我们已经描述过的反应几乎全都是可逆的．假若处在正向反应条件，那要能使催化果糖-1,6-二磷酸分解成丙酮酸[反应(4)到(11)]的所有酶都沿原途径的逆方向起作用．果糖-1,6-二磷酸本身，是葡萄糖在两个 ATP 分子、己糖激酶、磷酸果糖激酶、磷酸己糖异构酶等的帮助下合成的[反应(1)到(3)]．己糖在引发分解时必然要消耗掉两个 ATP 分子，因为己糖激酶反应和磷酸果糖激酶反应是不可逆的．但是存在有磷酸酶，它能水解己糖磷酸，释放出游离的己糖，还有无机磷酸，而不释放 ATP．利用它们的帮助，果糖二磷酸可以重新转变成葡萄糖：



因此，丙酮酸和葡萄糖由一个可逆的反应序列联结起来．但

注：图 36 中右边的一个“果糖-6-磷酸”应为“果糖-1,6-二磷酸”．

是，脂肪和氨基酸能产生乙酰辅酶 A 或柠檬酸循环的中间产物，如 α-酮戊二酸，而不是丙酮酸．在葡萄糖氧化原理图中，丙酮酸经过一个实际看来是不可逆的复杂的反应序列，氧化脱羧生成乙酰辅酶 A（方程 14 到 15）．为了重新合成丙酮酸，我们必须利用更间接的方法．本章前面部份的反应（21）和（22）表示一种方法，某些类型的细胞利用此法从草酰乙酸（或苹果酸）开始，能重新合成丙酮酸．因为草酰乙酸、苹果酸这两种物质是在柠檬酸循环过程中生成的，所以乙酰辅酶 A 和柠檬酸循环的中间产物都能生成丙酮酸．虽然这些反应实际进行途径的各个细节不可能完全画出来，也不能肯定是否所有物种的细胞都有这种机制，但是看来细胞显然有一些方

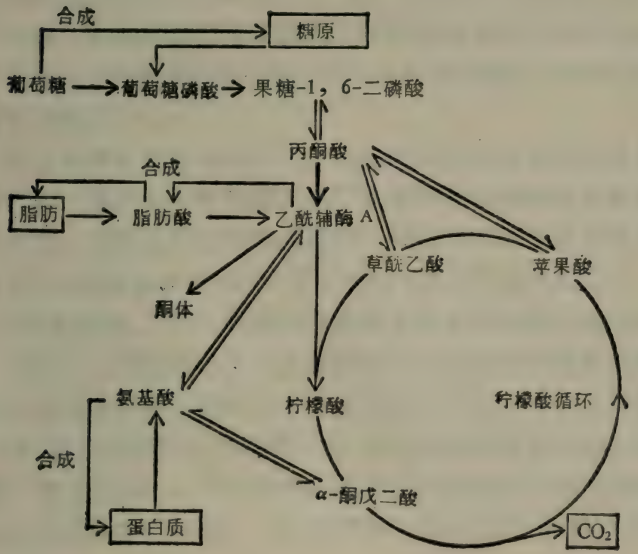


图 16　脂肪、糖类和蛋白质的相互关系

法，在必要时能通过这些方法从其他食物获得葡萄糖．同样，葡萄糖本身也能用作合成脂肪酸、氨基酸、脂肪和蛋白质的初始底物，这将在下一章讨论．我们现在能把所有这些相互关系概括在一张综合图（图 16）里了。

第八章 合成途径

众所周知，破坏容易建设难．虽然细胞分解它的成份，采用的方法确实很巧妙，但是这些方法的主要目的只不过是提供一个比较平稳、比较简便地分解分子，释放潜能的系统．分子在此系统中被击打，推挤，形成合适的形状，象破碎场的汽车一样，没人理会它们原来是什么东西；最后全部分子都经柠檬酸循环分解成二氧化碳排出．

对比之下，合成却是一项复杂而细致的工作，象汽车厂的生产装配线要生产出装配得精密、缺点最少、高度准确完善的汽车一样．生物的合成途径要求从细胞最基本的合成材料如简单的酸、二氧化碳和氮开始，合成无数糖、脂肪、蛋白质、核酸等精细的大分子．

与某些微生物或植物不同，动物在生物合成上并不是多才多艺的．植物和一些细菌只从二氧化碳和太阳能开始就能合成碳链，而其他许多细菌则能靠乙酸这样的似乎是非营养物生长．动物细胞需要的东西要多得多；它在开始合成工作之前，必须得到糖、几种不同的氨基酸和各种各样的维生素的供给．实际上，动物是靠其他生物的能力来合成它所需要的物质而过寄生生活的；动物由于不必站在一个地方伸长双臂获取阳光，也不必到农村去寻找乙酸，它可以做别的更有意义的事情．即使这样，也不应该低估我们自己体内差劲的细胞制造蛋白质或脂肪的技能；它们仍然要比知道怎样仿制的科学家干得好得多．

即使植物和动物之间在合成能力上有差别，所有生物体

还是有许多共同的特性，并采用一些共同而重要的合成途径．某些特性是所有生物合成法所共有的．首先，许多生物合成途径都使用能量，正如我们在前一章讨论的许多催化体系都是能量的供应者一样．在葡萄糖、脂肪酸或氨基酸氧化时产生的大量ATP，转过来又用于合成新的糖、脂肪和蛋白质等的分子．我们已经指出，这些大分子一直由细胞不断地进行更新，因此，即使是健康的完全成熟的动物，也是一生中都忙于合成新的大分子．如果说不是不可能，也是很难估计刚好有多少细胞的ATP为此而被使用．但是可以计算出在非常活泼的细胞里，每一个ATP分子转变成ADP时被提取出来的能量，并且也可计算出每分钟多次利用可氧化的底物重新合成ATP所消耗的能量．还可以肯定，无论ATP的利用效率多么高，生物合成效率同细胞提取利用生物氧化时释放出的能量的效率一样，百分之百的效率是不存在的；的确，我们会看到，细胞在合成任何一种特定物质时，不得不消耗的ATP分子的量，几乎总是要多于氧化该物所能获得的量．当然，这也就是没有食物人为什么会死的原因，甚至我们在开始对周围环境实际做功之前，就需要不断地从外界获得能量，供应我们自己身体的需要，以维持机体内部的活动．

其次，所有的生物合成途径都是需能的，在这个意义上，这些途径是至今我们已讨论过的分解代谢反应途径的逆过程．在另一种意义上，许多生物合成途径也是分解代谢反应途径的逆过程．我们已经讨论过的产能反应是通过氧化它的底物进行的，在另一方面，由于要合成较复杂的分子，所以生物合成要求把较简单的原料分子还原．正如细胞氧化过程是由辅酶，特别是NAD催化的一样，我们将会发现，细胞的还原过程也是需要辅酶的，这种辅酶虽然不是NAD，但却是与它密切相关的氢供体，即磷酸化的NADP——这种化合物我

们在讨论少数氧化脱氢酶反应中氢受体的作用时已经讲到了.

现在应该清楚了,生物合成是一个比氧化更复杂的过程,但这还远远没有完全阐明这种过程. 上一章所讨论的许多催化反应都是可逆的这一事实,使研究生物合成问题复杂化了——我们已经了解了细胞从乙酰辅酶A或丙酮酸开始,是如何利用逆糖酵解途径合成葡萄糖的. 于是人们很自然地认为,生物合成途径通常是氧化途径的逆反应. 许多著名的研究工作者,特别是在糖原和脂肪合成方面的研究工作者,由于没能认识到纯化的酶虽然能催化试管里的正反应和逆反应,但是在细胞里却不可能做到这一点,因而被引入歧途. 反应条件和反应物的相对浓度,可能总是有利于一个方向的反应而不利于另一个方向的反应. 细胞要采用同一组酶来分解分子和合成分子,确实是非常错误的节约行为. 得到的结果是非常混乱的,好象在一间拥挤的商店里,许多人上楼,许多人下楼,拥挤不堪. 在管理得井井有条的百货商店里有两个楼梯,醒目地标出"上"和"下". 在近五、六年时间里,已经搞清了细胞的做法与此一样. 我们现在来看一下几个典型的"上行"楼梯的例子.

糖原的合成

动物的葡萄糖聚合物糖原,主要是由肝细胞和肌细胞合成的. 糖原合成的起始物质,可看作是为细胞提供直接需要的能量后剩下的葡萄糖. 我们可以把糖原看成是葡萄糖单位汲取了蕴藏在ATP分子中的能量而活化和结合成的. 我们原来讲过,糖原经磷酸化酶的作用而分解,生成可氧化的葡萄糖,该反应从葡萄糖单位组成的链和无机磷酸开始,从链上一次裂解下一个葡萄糖-1-磷酸分子. 磷酸化酶的反应是可逆

的．如果有葡萄糖磷酸和少许糖原链的“引物”(其长度可不必多于两个葡萄糖单位)，纯化的磷酸化酶就能在试管里完成糖原合成反应——把葡萄糖单位贴在引物链上，释放出无机磷酸．尽管磷酸化酶反应的平衡，事实上大大地偏向于糖原分解而不是糖原合成，但是长期以来人们认为，这就是细胞内合成糖原的真正途径，因此，即使在人工试管的情况下，葡萄糖磷酸也必须有很高的浓度才能进行这种合成反应．

一直到六年前才搞清楚，在活细胞里，糖原是按比磷酸化酶反应的逆反应更复杂的另一途径合成的，在这条新的反应途径中，反应平衡明显地离开糖磷酸一侧，移向聚合物链形成的一侧．在此突破之后，跟着阿根廷人勒洛亚（Luis Leloir）得到了一种新的(从尿嘧啶衍生出来)辅酶．它就是辅酶尿苷三磷酸（UTP)，在化学上与 ATP 非常相似，跟 ATP 一样，末端磷酸键是高能键．勒洛亚发现，UTP 能与葡萄糖-1-磷酸反应，生成尿苷二磷酸葡萄糖，简写为 UDPG 反应(1)：

$$\text{UDP} + \text{葡萄糖-1-磷酸} \longrightarrow \text{UDPG} + \text{无机磷酸} \quad (1)$$

葡萄糖在转变成葡萄糖-1-磷酸时，已经获得了一个 ATP 分子的能量．因此，在葡萄糖与 UTP 化合生成 UDPG 时，它实际已变得非常活泼了．附在辅酶 UDP 上，葡萄糖能进行一系列的转变，否则这些转变是根本不可能进行的；例如，它能很快转变成葡萄糖的其他几个异构体，如半乳糖．然而，从我们的观点看，UDPG 最重要的反应是 UDPG 的转糖酶所催化的反应．该酶进行这个反应很容易，而磷酸化酶进行这个反应就相当困难，通过这个反应把葡萄糖从 UDP 转移到“引物”上去也就开始合成糖原链了：

$$\underset{\text{(引物)}}{\text{UDPG} + \text{葡-葡}} \longrightarrow \text{UDP} + \text{葡-葡-葡} \quad (2)$$

$$UDPG + 葡\text{-}葡\text{-}葡 \longrightarrow UDP + 葡\text{-}葡\text{-}葡\text{-}葡 \quad (3)$$

等等

这个反应能无限重复进行，一直到这个链最后达到一个恰当的长度为止．与此同时，游离的 UDP 利用 ATP 转变成 UTP:

$$UDP + ATP \rightleftharpoons UTP + ADP \quad (4)$$

因此，每个葡萄糖单位加到糖原链上都要消耗两个 ATP 键，若是合成实际由磷酸化酶催化，情况就不会是这样了．

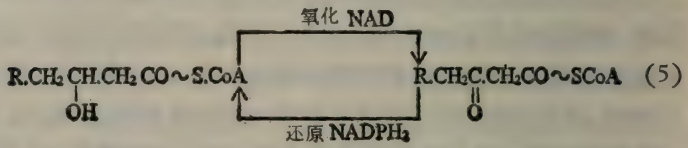
这并没有完全完成糖原的合成，因为正如我们所了解的那样，糖原分子不是直链的，而是支链的，UDPG 系统和磷酸化酶系统两者都只能使葡萄糖单位之间以 1-4 键连结，聚合成直链．我们回忆一下，分支点是由一段 1-4 连接的链，以 1-6 键连接到另一段 1-4 连接的链上形成的．这种键是由“分支酶”作用生成的，这种酶起作用的方式，是拿一根达到长度的链以 1-6 键把它接到另一个预先形成的链的适当位置上．分支酶选择位置，完成嫁接分支链所遵循的确切规律还不完全清楚，也许和新旧分支点间的链长有关，平均说来，沿原链每 12 到 18 个单位嫁接一新链．在这些分支点转糖酶和分支酶合成糖原分子，每个糖原分子总计约有 200 到 300 个葡萄糖单位，作为食物短期贮存于肝细胞和肌细胞内．

脂肪酸的合成

脂肪酸合成的问题，跟糖原合成的问题一样，也是生物化学家走上歧途的一个例子；由于脂肪酸分解的氧化途径很容易地弄明白了，化学家们便误认为它的合成途径就是前者的逆途径．脂肪酸按《脂肪酸的氧化》一节的酶系统，通过辅酶 A 的酸衍生物交替进行水合和脱氢而进行氧化，这些反应按顺序重复进行，每重复一次，从碳链末端削掉一个含 2 个碳原子的碎片，成乙酰辅酶 A 释放出来．在该序列中，所有的

反应都是可逆的，至少在试管里是这样，直到数年前人们还认为，这些逆反应在活细胞里是合成脂肪酸的一般机制.

不过一些重要差别已经弄清楚了. 例如，氧化途径使用辅酶 NAD，而在研究合成系统的纯化酶时，就已经发现使用 $NADPH_2$ 作辅酶要比使用 $NADH_2$ 好. 因此人们曾提出，合成系统是氧化系统的逆系统，只有一点不同，即在关键的还原那一步，NADP 代替了 NAD:



(5)

但是结果证明，这只是为高效率合成脂肪不得不进行的一系列改进中的第一步. 例如，生物化学家曾观测到，在含碳酸氢根离子 HCO_3^-（将二氧化碳溶于水便得到这种离子）的溶液中制成的细胞制剂用来制造脂肪酸，要比在无碳酸氢根离子溶液中制造的细胞制剂好得多，也快得多. 这就直接指出，脂肪酸的合成对二氧化碳有某种需要，但是当用放射性 CO_2 进行实验时，脂肪酸中却看不到有放射性. 看来 CO_2 是起催化作用. 虽然这样，非常重要的还是与糖原合成相似的一个理论问题. 脂肪酸氧化最后一个反应，是经 β-硫解化酶作用进行的硫解(6):

$$R\cdot COCH_2CO\cdot S\cdot CoA + HSCoA \rightleftharpoons R\cdot CO\cdot S\cdot CoA + CH_3\cdot CO\cdot S\cdot CoA \quad (6)$$

[参见方程式(29)].

跟糖原代谢中磷酸化酶的反应一样，虽然硫解在理论上是可逆的，但是平衡却大大地向右偏移；为了使细胞能利用这一反应合成脂肪酸，就不得不积聚乙酰辅酶 A 和 $R\cdot CO\cdot S\cdot CoA$，使其达到很高的浓度. 此外，在试管里能进行的反应，

在细胞里进行决不是很容易的. 总之，所有这些事实清楚地表明，存在着另一条脂肪酸合成途径.

1958 年，美国人沃克尔（Wakil）对这条新合成途径提供了一些线索. 沃克尔当时在寻找一种能使细胞借以绕过不利的反应(6)平衡系统，发现窍门是活化一些反应物，恰象在糖原合成中使用 UDPG 那样. 再次活化作用是靠消耗 ATP 得到的，并且要靠一个新辅酶. 细胞所做的是将乙酰辅酶 A 转变成另一种反应性更高的物质丙二酸单酰辅酶 A。丙二酸是把一个二氧化碳分子加到乙酸上制得的(7):

$$CH_3COOH + CO_2 \longrightarrow CH_2\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix} \qquad (7)$$

显然，从它的分子式可以看出，它没有乙酸稳定，因而也更活泼. 为了完成二氧化碳的固定，需要 ATP 形式的能量，而这个反应确实是按方程(8)进行的:

$$CH_3CO\cdot SCoA + CO_2 + ATP \rightleftharpoons CH_2\begin{matrix}COOH\\CO\cdot SCoA\end{matrix} + ADP + \textcircled{P} \qquad (8)$$

对此反应起催化作用的酶称为乙酰辅酶 A 羧化酶，它要在有金属离子锰和维生素 H 的情况下才能起作用.

这时，丙二酸单酰辅酶 A 能与另一个乙酰辅酶 A 分子化合，生成 β-酮酸乙酰乙酸，反应(9):

$$CH_3CO\cdot SCoA + CH_2\begin{matrix}COOH\\CO\cdot SCoA\end{matrix} \longrightarrow CH_3CO\cdot CH_2CO\cdot SCoA + CO_2 + HSCoA \qquad (9)$$

释放出二氧化碳和一个辅酶 A 分子. 因此，二氧化碳就交替地通过反应(8)固定，再由反应(9)释放出来，事实上起催化作用，正如我们根据在放射性标记的碳酸氢根存在下做的实验(这个实验我们已经讲过了)所预料的那样.

反应(8)和(9)的最后结果是两个乙酰辅酶 A 的分子连接

起来，生成一个乙酰乙酰辅酶 A．由于反应平衡有利于合成，所以我们克服了 β-酮硫解酶反应(6)形成的障碍．反应平衡的又一次逆转是以一个 ATP 分子为代价的．

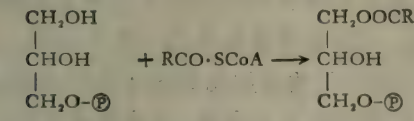
现在的情况是，虽然细胞可能通过氧化过程的简单逆转合成一点脂肪酸，但是大部分脂肪酸是通过酶系统合成的．尽管酶系统的反应在形式上与上述反应相似，但事实上在一些重要的方面是有差别的．特别是酶系统的反应使用 NADP 作辅酶，而不是使用 NAD 作辅酶，依靠新的中间体丙二酸单酰辅酶 A，利用一个额外的 ATP 分子，绕过很难进行的硫解反应．所有这些事实总起来就得出了这样的结论：合成脂肪酸的酶，在细胞内被连接在一起，成了一个大的多酶复合物，它一个接着一个地进行所有的这一序列的反应，借助于丙二酸单酰辅酶 A、$NADPH_2$ 和 ATP 的帮助，在此序列的一端接收乙酰辅酶 A，在另一端就合成出了硬脂酸、软脂酸和油酸．正如我们将看到的那样，在讨论蛋白质合成时，如第九章细胞的组织结构一节所讲的，合成装配线这样的概念，在生物化学的许多方面日显重要．

将脂肪酸转变成脂肪

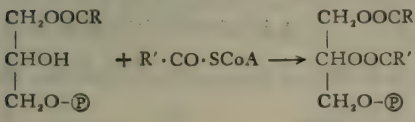
脂肪在酯酶作用下，经水解转变成脂肪酸．虽然酯酶系统很容易逆转，但是生物合成采用的途径是比较复杂的，再一次要求以 ATP 的形式供应能量和辅酶 A．由脂肪酸合成脂肪酸的三酸甘油酯脂肪，至少已经发现了两条途径．其中一条途径是甘油首先用现在已熟悉的方法磷酸化法活化，生成 α-磷酸甘油(10)：

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + ATP \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2O\text{-}Ⓟ \end{array} + ADP \qquad (10)$$

这时，活化甘油先与第一个分子，接着再与第二个分子的十六烷酰辅酶 A、十八烷酰辅酶A或油酰辅酶A反应（11，12）：



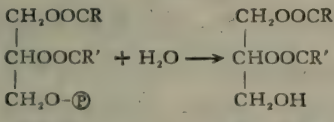
(11)



(12)

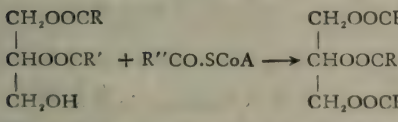
磷脂酸

产物是磷脂酸，它本身就是一种重要的物质，是磷脂类和有关的脂类的起点．磷脂酸转变成三酸甘油酯，首先需要在磷脂酸的磷酸酯酶的作用下，经过水解，消去磷酸（不可逆反应）．产物是二酸甘油酯，它能与最后的脂肪酰辅酶A反应，得到三酸甘油酯（13，14）：



(13)

磷脂酸　　二酸甘油酯



(14)

二酸甘油酯　　三酸甘油酯

通过这条途径合成脂肪用了四个高能键：一个用于合成磷酸甘油，另外三个用于合成脂肪酸的辅酶A的衍生物．这是一条在脂肪组织内进行的反应途径，它为整个机体合成了脂肪贮存物．另一条稍微比较经济的途径，是在象肠壁、肾、肝这些组织的细胞内进行的，在这些地方，一种单酸甘油酯

(即一油酸甘油酯)首先能直接与一个，接着再与另一个脂肪酰辅酶A分子起反应，生成三酸甘油酯，而对甘油不必事先进行磷酸化．对这些反应起催化作用的酶是单酸甘油酯转酰基酶，因此它只用三个ATP分子就能合成三酸甘油酯．

但是，甚至在采用酯化效率如此高的途径时，细胞合成脂肪酸的整个过程，仍说明较之于分解，合成是多么难，需要多么大的努力．当我们从合成象糖原和脂肪这样相对简单的物质转到讨论蛋白质或核酸的合成过程时，将会发现，我们会反复地越来越强调这样的情况．

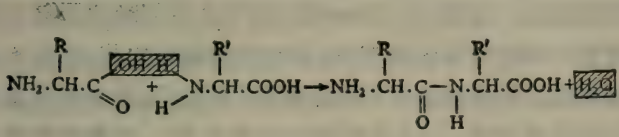
蛋白质的合成

蛋白质的合成是最重要的细胞合成活动之一．生长发育的动物以极快的速度合成蛋白质；一只生长发育的鼠的肝脏，那怕切除了70%，在十二天内便会恢复原来的重量．可是，即使它的身体已经达到体重的高峰，蛋白质的合成还将继续下去．跟所有的大分子一样，蛋白质是"机体成份的动态"部分．酶类、血红蛋白、结构蛋白(如胶原)全都处在以不同的速度不断地分解和合成的过程中．在正常条件下，平均一个细胞每分钟大概合成几千个新的蛋白质分子．

这个问题与我们已经讨论过的那些物质的合成问题，在类型上几乎是不同的．最近几年已向解决这个问题前进了一大步，这是现代生物化学的最大成就之一，有如物理学上分裂原子或宇宙学的相对论那样重要．要解决它不仅要吸收经典生物化学的思想方法，还要吸收遗传学和"信息论"这门新学科的思想方法．对它的阐明不是靠那一个人的卓越才智，而是靠世界上各个实验室的多年来的艰巨的研究工作．这种情况使蛋白质合成的巨著代表了一类新的科学发现．这种发现有赖于现代科学的高度组织状态，因此，在世界各国的按不同

原理进行研究的科学工作者，不仅通过专业杂志的方式交流研究成果，还通过书信、电讯、学术会议、甚至日报的方式来交流他们的实验和想法.

蛋白质的合成为什么与多糖类和脂类的合成如此不同呢？氨基酸之间生成肽键的实际化学过程，是我们早已十分熟悉的反应. 两个氨基酸能通过去水并生成二肽的方式连接在一起：



(15)

这个反应是在消化时水解蛋白质的蛋白质分解酶（如胰蛋白酶、胃蛋白酶）所进行的反应的逆反应. 但是这个反应光靠这些酶是不能完成的，因为跟其他一些合成反应一样，它是需要能量的，我们预计需要以 ATP 的形式提供这种能量. 研究一下细胞经常制造的一些简单肽的合成就可以验证这一假设.

其中之一是三肽谷胱甘肽（γ-谷氨酰半胱氨酰甘氨酸），虽然这种物质的实际功能还不清楚，但已在大多数细胞中发现了它. 谷胱甘肽是细胞以两步合成的：第一步，谷氨酰胺和半胱氨酸缩合，生成 γ-谷氨酰半胱氨酰；第二步，二肽与甘氨酸反应，生成 γ-谷氨酰半胱氨酰甘氨酸. 不出所料，在合成时，两个 ATP 分子被裂解了.

但是，蛋白质合成的问题要比上述肽键生成的酶机制复杂. 当我们阐明了酶系统能把葡萄糖加到生长着的多糖链上，分支酶能按固定的间隔加上支链时，就解决了糖原的合成问题. 但是糖原是只由一种糖（葡萄糖）合成的. 甚至较复杂的多糖，最多也只有三种或四种不同的糖单位，以重复的型式连接在一起. 但是蛋白质链是由二十种不同的氨基酸头尾相

接，以一种独特的、不重复的顺序连接在一起的．每个氨基酸在这个序列里有它预定的位置，如果顺序有所改变，一种氨基酸代替了另一种氨基酸，或者二种或多种氨基酸在链上的顺序颠倒了，那就意味着这个蛋白质不再能履行它在细胞里的生理功能了．蛋白质的合成是一个特殊的问题．

现在可以明白，为什么遗传学家和控制论学者（信息学家）都对蛋白质合成感兴趣了．遗传学家关心细胞和有机体是如何繁殖的．孟德尔（Mendel）在十九世纪晚期开创了经典遗传学．他研究了各种花（例如杂交甜豌豆的花）产生不同颜色的规律．与生物化学同时出现的，在近二、三十年才发展起来的现代遗传学，与上述的繁殖机制有关．对遗传学家来说，蛋白质是控制细胞日常活动的分子．婴儿的蛋白质与他双亲的蛋白质是完全相同的．但是婴儿却是由两个微小的生殖细胞融合在一起生长发育成的．这两个微小的细胞，在内部一定已经有了制造婴儿体内无数个不同细胞中几千种不同的蛋白质的全部详细指令和蓝图．

控制论是比生物化学或遗传学更新的一门学科（这一名称是1948年才制定的）．控制论学者研究信息的传递：信息从一种形式转变成另一种形式——人的声音转变成无线电波，无线电波重又转变成声音；或者复杂的数学方程转变成纸带上一组孔，输入计算机，接着转变成计算机存贮器磁带上一组扫描轨迹．控制论学者就是搞这类传递理论的．对于他们来说，蛋白质的合成，恰是这样一种情况．保证一个新细胞准确复制蛋白质链的机制，就是将有关蛋白质结构的信息由双亲细胞传递给子细胞的机制，以后再把子细胞存贮的信息变回来合成蛋白质链．

现在我们概述一下到1950年前后生物化学家、遗传学家和控制论学家对有关这方面问题的看法．问题是如何将一组

多达 300 个的氨基酸沿肽链头尾相接地装配在一起，使得氨基酸能按这个链的顺序准确地预先确定和复制．我们可以设想有两条途径合成这种链．一条途径是先从一个氨基酸开始，再加上第二个氨基酸，加上第三个、第四个，一直加到链合成完为止；另一条途径是先把合成这个链所需的氨基酸全部收集在一起，当它们全都集合好了的时候，几乎同时使它们彼此联结起来（象修复好了的拉链一样）．第二条途径似乎未必可能，若不是第一条途径出现困难的话，是根本不会考虑的．我们可以用一个假设的例子说明这种困难．如果我们想要把甘氨酸连到丙氨酸上，可以设想有一个酶，它能完成下面的反应：

甘氨酸 + 丙氨酸 ⟶ 甘-丙氨酸

（跟我们开始讨论的谷胱甘肽的合成一样）．我们现在可以设想有第二个酶，它能把第三个氨基酸，比方说酪氨酸加上去：

甘-丙氨酸 + 酪氨酸 ⟶ 甘-丙-酪氨酸

要把第四个氨基酸加上去，我们就需要第三个酶，加上第五，需要第四个酶．总之要合成一条有 n 个氨基酸的链，就需要（n − 1）个酶．随着蛋白质链的增长，加上第（n + 1）个氨基酸就需要第 n 个酶，需要的信息量也随着增加．在决定是否加第二十五个氨基酸丝氨酸时，这个酶必须在它的活性中心有一个检查前面所有二十四个氨基酸的方法，弄清楚这些酸都是按正确的顺序联结的．许多酶对这种工作是可以做得很好的，但是，这显然必须对它们施以巨大的张力．到第 299 个酶把第 300 个氨基酸加上去的时候，错误总是难免的．而正如我们所知道的那样，这些错误很可能是致命的．可是还有更大的不合理性，因为我们为了合成一个含 300 个氨基酸的蛋白质链假设了一个过程，为此需要 299 种酶．细胞里大概有一千种不同的蛋白质，为合成它们，就需要总共有

299000 个专用酶！而每个酶又都是蛋白质，要合成 299000 个酶中的每一个酶，我们又需要另外的 299 个酶……显然，这个论点是不成立的.

实验结果完全证明了应放弃蛋白质的酶分步合成的理论. 假如蛋白质是由肽的亚单位稳定组合成的，对活性蛋白质合成的研究就应该证明存在着许多这种肽碎片. 但是几乎从来没有发现过，而发现的总是本身具有特殊生化作用的专用分子（例如谷胱甘肽），但却不是蛋白质完整链的前身. 同样，假如把合成蛋白质链必要的氨基酸，除一种外，全都供给一个组织，可以预料会生成大量的肽小链，表明生长着的蛋白质链已经断裂，断裂的地方应该是漏掉的氨基酸的位置. 但是事实上，在这样的条件下，合成活动全部停止，从未发现过碎片. 因此，认为蛋白质是由氨基酸经酶分步合成的假说必须放弃.

可是，另外的假设也同样不能令人满意. 很难说明在一个系统中，300 个左右游离的氨基酸怎样自发地聚到一起，按准确的顺序连接成链. 这种情况大概是极不可能的. 一定存在某种方法，借以将氨基酸汇集在特定的位点，一直等到所有的氨基酸都到了，而且准确地按允许的顺序排好，然后再连接起来. 这意味着存在着一些位点，在链合成期间，氨基酸可以"停放"在这些地方. 每个位点必须能识别不同的氨基酸，因此只接受能相配的氨基酸，这些位点本身彼此的顺序，一定和最后蛋白质链的氨基酸彼此的顺序相同（图 18）. 换句话说，蛋白质的合成要求预先存在着一组氨基酸的"辨认位点"，这些位点是预先存在的某个大分子的组成部分.

对蛋白质合成之谜提出的这种答案，生物化学家、遗传学家和控制论学家都很满意. 按照生物化学的要求，有人曾预言存在着蛋白质合成的"模型"或"模板"，同时若能说明模板

受到遗传控制，就能发现蛋白质结构的信息在细胞间是如何转移的．这要求模板应当是什么样的呢？它必须是一个与它要合成的蛋白质的长度有关的大分子．沿着它的链长必须是一系列与蛋白质各单个的氨基酸相对应的位点．每个这种位点一定能识别不同的氨基酸，并且只接受一种氨基酸．我们知道只有三种类型的大分子链：糖、蛋白质和核酸．糖类可以划去，因为它的链，比方说糖原的葡萄糖链，不会具有为识别各个氨基酸而设计的那样高度专一性的结构．我们也不能接受蛋白质链是以其他蛋白质链作为模板而合成的说法．很明显，这样一种蛋白质虽然能达到我们拟定的专一性的标准，但这将意味着蛋白质是一类自我复制的分子．这便会产生我们在考虑酶分步合成的可能性时发现过的那种逻辑错误．

可能作为模板的还剩下核酸．DNA 和 RNA 是大分子链，通常要比蛋白质链长好多倍．它们是由一组四种碱基沿链长以复杂的，但却是有序的型式排列起来而组成的．这样的碱基很容易编成一个识别各氨基酸的“位点”序列，从而也是一个能满足我们拟定的模板标准的“位点”序列．因此核酸作为合成蛋白质的模板的主张是有生物化学意义的．

同时它还有遗传学意义．人们知道核酸与繁殖过程的密切关系已有一段时间了．遗传学家发现，细胞分裂时或两个细胞融合而进行有性繁殖时，新细胞控制生长发育所需要的一些指令，存在于少数（在人体中有四十六条）的细线型的物质中，在显微镜下观察，象是一条拧成的饰带．这些细链称为染色体．当细胞分裂繁殖时，每个染色体分裂成两半，因此每个子细胞具有与母细胞同样数目的染色体．在有性生殖中，每个母细胞可向子细胞提供一半染色体．因此每个新细胞不管是经有性生殖产生的，还是经分裂产生的，结果都有与母细胞同样数目的染色体．

每个染色体是由许多小单位连成一串组成的，这些单位象项圈上的小珠一样. 每个单位即小珠，负责向新细胞传递一种专门的特征性质. 黑头发、蓝眼睛、正常或异常的血红蛋白，全都是沿着人的染色体有多种指令的例子. 小珠即遗传单位，遗传学家把它们叫做基因. 遗传学家在理论上推论出基因的存在之后很久，才得以从电子显微镜下直接详细观察研究染色体，并描绘其链上的遗传单位.

但是在我们已经建立的细胞生物化学图象中，细胞的日常活动不是基因的工作，而是专用的蛋白质的工作，尤其是各种酶的工作. 例如，眼睛色素或头发色素，虽然有关如何制造它们的指令存在于基因里，实际上它们还是由一系列酶制造的. 因此遗传学家提出，基因是蛋白质合成的组织者和控制者. 而当发现染色体的原料是两种核酸中的 DNA 的时候，这种联系似乎就完成了. 只有 DNA 才携带一套复杂的指令，由母细胞转移到子细胞. 染色体是由又长又细的螺旋形 DNA 分子组成的，DNA 分子是由两个 DNA 链按照沃特森-克里克模型(图 6)交织着，并且由碱性蛋白质组蛋白卷裹着而组成的.

若是 DNA 分子的全长表示染色体，那沿链每隔一段较短的距离必须形成基因，如果现代遗传学的观测结果是最后结论的话，那我们准会想到每个基因负责组织一种特殊的蛋白质的合成. 因此，根据生物化学的材料和遗传学的材料，认为核酸参与蛋白质的合成是有充分根据的.

那么，DNA 本身是我们正在探讨的蛋白质合成的“模型”或“模板”吗？有几个证据说明未必是这样. 事实上，细胞所有的 DNA 均在染色体内，染色体本身，至少在动物和植物细胞中，被封在细胞的一个特定区域，即核内. 在某些生物体内，例如象绿色植物的藻类，用解剖法能除掉它的细胞核，因

此能除掉全部 DNA. 一种摘出核的藻类细胞称为蝶状体(acetabularia)，在摘出术后能活上好几个星期，在这个期间它仍能象完整的细胞那样高效率地继续合成蛋白质. 同样，也能由不含游离 DNA 的细胞匀浆制备蛋白质，它也能把放射性氨基酸编到新蛋白质中去. 甚至用酶(DNA 酶)处理经水解彻底除去了痕量的 DNA 的匀浆，也仍然不能阻止蛋白质的合成. 因此我们一定会得出结论: 虽然 DNA 是基本的遗传物质，因而最终将负责蛋白质的合成，但是并不构成合成蛋白质的直接模板.

另一种核酸 RNA 才有这种功能. 我们回忆一下第三章就知道，RNA 跟 DNA 一样. 是由嘌呤和嘧啶碱组成的链，在这种情况下是腺嘌呤，鸟嘌呤，胞嘧啶和尿嘧啶. 跟 DNA 不一样的是，糖成份不是脱氧核糖，而是核糖本身. 并且还与 DNA 不同的是，它的分子不是由两股缠绕成螺旋状的链组成的，而是由单链组成的. 在细胞中发现的 RNA 有三种形式. 有的 RNA 在细胞核内与 DNA 结合，称为信使 RNA; 有的 RNA 分子量比较低，存在于溶液中，称为转移 RNA。剩下的大多数 RNA 是以微小的不溶的颗粒形态存在着，分布在细胞体内，称为核糖核蛋白体. 核糖核蛋白体占细胞中全部 RNA 的百分之九十左右，用下一章讲的方法能把它们与组织匀浆中的其他物质分离开. 现在已经发现，在核糖核蛋白体中，RNA 与蛋白质总是牢固地结合着，要把它们与蛋白质分离开非常困难.

实验表明，实际上只有在核糖核蛋白体上才能合成蛋白质. 如果研究细胞利用放射性氨基酸合成蛋白质，会发现放射性先缚于核糖核蛋白体上，只在以后才成可溶性的蛋白质从核糖核蛋白体上释放出来. 已经除去核糖核蛋白体的细胞悬浮液是决不可能合成蛋白质的，然而随后若把核糖核蛋白

体又放进去的话，合成便会迅速进行．但是单独的核糖核蛋白体是不够的．为了把放射性氨基酸编入新的蛋白质中，需要把含有某些酶、可溶性低分子量的 RNA、能源如 ATP 等细胞原料的制备物加到核糖核蛋白体上．因此有人提出，当核糖核蛋白体的 RNA 携带合成用的模板时，可溶性酶和 RNA 系统承担了使氨基酸准备向模板转移的工作．

这种准备工作的第一步是活化氨基酸，使氨基酸有足够的能量形成肽链．这步活化过程靠一系列氨基酸活化酶（每种酶活化一种氨基酸）和消耗 ATP 来完成．几乎所有这些酶现在已进行了部分提纯．最先对它们进行报道的是美国的霍格兰德（Hoagland），他观察到，将细胞制备物酸化到 pH 为 5 时作为一组酶它们全部呈沉淀析出．因此有时又把它们称为“pH5 酶”．在它们存在时，氨基酸与 ATP 起反应，生成氨基酸-AMP 复合物：

$$NH_2\cdot\overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C}H\cdot COOH + ATP + 酶$$

$$\longrightarrow 酶\text{-}AMP\sim\overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C}O\cdot CH\cdot NH_2 + 焦磷酸 \qquad (16)$$

在使氨基酸向模板转移的准备工作中的第二步，是活化了的氨基酸从它与酶的复合物转移到转移 RNA（tRNA）分子．对于每一种氨基酸来说，又至少有一种专用的转移 RNA 分子．绝大多数转移 RNA 都经部分提纯并作了研究．已经发现，所有的转移 RNA 的末端三个核苷酸顺序是相同的，成胞嘧啶—胞嘧啶—腺苷序列，利用此序列与活化的氨基酸结合，再释放出酶．

我们还可以看到，为了达到这个目的，细胞已必须提供二十多种不同的酶了，每一种氨基酸都有一种相应的酶，每个活化了的氨基酸，都有两个相应的高能磷酸键和二十种不同的

转移 RNA. 不仅酶对每个氨基酸必须是专一的，而且还必须引进一类新的专用分子——由二十种转移 RNA 分子构成一组，每一种转移 RNA 能识别一种氨基酸. 这些 RNA 分子末端的三个碱基，正如我们所了解的那样，实际上是连接氨基酸的，并无辨认能力，因为它们总是相同的. 辨认能力是由沿 RNA 链其余碱基顺序的不同决定的. 最近已经测出了 7 个之多的不同的转移 RNA 分子的全部结构，首次分析出了它们的全部碱基顺序.

在下一步，活化的氨基酸转移到核糖核蛋白体的蛋白质合成的位点上. 虽然在 1961 年利普曼已经提纯了转移酶，但是转移机制的详细情况现在还不清楚，转移酶还需要鸟苷三磷酸作为辅因子，才能将氨酰 tRNA 连接到核糖核蛋白体上. 以后 tRNA 再由核糖核蛋白体释放出来，因此它所起的作用大概象一个梭子，保持供应给模板活化了的氨基酸，将氨基酸引到正确的位点，然后放开. 那什么是正确的位点呢?

RNA 分子是由四种碱基排成链组成的. 这四种不同的单位怎样排列成识别一套二十种不同的单位的有序结构的呢? 在二十世纪五十年代中期，物理学家盖莫夫 (Gamow) 回答了这个问题. 他论证说，如果每个碱基对应着一个不同的氨基酸，那碱基链只能辨认四个不同的氨基酸. 如果每个氨基酸需要 2 个碱基组合的密码，那四个碱基就可辨认 16 种不同的氨基酸，因为 4 种不同类型的碱基以 2 种一组，可有 16 (即 4 × 4) 种不同的可能结合方式. 同理，如果 3 个碱基对应一个氨基酸，那就能辨认 64 (即 4 × 4 × 4) 种不同的氨基酸 (图 17). 由于蛋白质中被发现的不同的氨基酸达 20 种，所以沿 RNA 链每个“辨认位点”对应的最少数目的碱基一定是3. 因此盖莫夫提出，沿 RNA 模板，碱基被连续地组织成 3 个一组，每组对应一个特定的氨基酸. 因此对于 200 个氨基

酸的蛋白质链来说，要有 600 个碱基的 RNA 链的密码.

第一↓ 第二→	U	C	A	G	↓第三
U	PHE	SER	TYR	CYS	U
	PHE	SER	TYR	CYS	C
	LEU	SER	—	—	A
	LEU	SER	—	TRP	G
C	LEU	PRO	HIS	ARG	U
	LEU	PRO	HIS	ARG	C
	LEU	PRO	GLUN	ARG	A
	LEU	PRO	GLUN	ARG	G
A	ILEU	THR	ASPN	SER	U
	ILEU	THR	ASPN	SER	C
	ILEU	THR	LYS	ARG	A
	MET	THR	LYS	ARG	G
G	VAL	ALA	ASP	GLY	U
	VAL	ALA	ASP	GLY	C
	VAL	ALA	GLU	GLY	A
	VAL	ALA	GLU	GLY	G

图 17　遗传密码子

这种理论上的预言，在 1961 和 1962 年期间已为英国剑桥用病毒进行遗传研究的克里克、布伦纳及其同事所完全证实. 病毒实际上是蛋白质外皮包裹着的一小包核酸. 病毒侵入动物、植物或细菌的细胞里，接收宿主蛋白质和核酸的合成系统，利用这些系统制造更多的病毒蛋白质和核酸. 用这些物质复制几次它自己的组织结构，直到把宿主细胞内存在的所有可用的底物都用光耗尽为止. 最后，这些病毒胀破宿主细胞，释放几个新的病毒颗粒以侵袭新的细胞（见图 18）. 侵袭细菌的病毒称为噬菌体. 克里克和布伦纳利用一种噬菌体，说明了三个碱基确实与一个氨基酸相对应：

3 个碱基＝1 个氨基酸

因此，在我们具有的蛋白质合成系统中，能使恰当活化了的氨基酸与 RNA 链接触，在这些接触的地方，每一个单独的

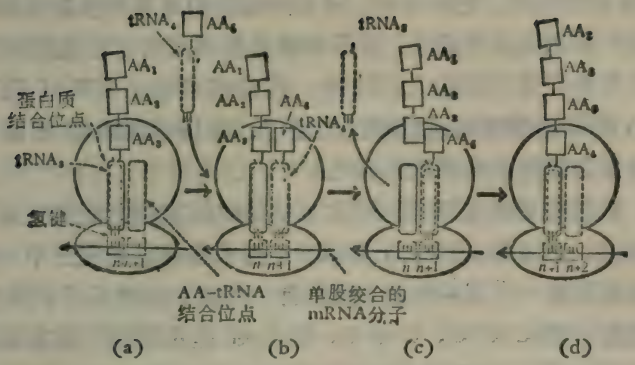


图 18　在核糖核蛋白体上的蛋白合成

(a) 生长着的多肽链，由 tRNA 的末端基附着在蛋白质结合位点上
(b) 专用的 AA-tRNA 分子由氢键连在 mRNA 链的 (n + 1) 密码子上
(c) 在 AA_3 和 AA_4 之间形成肽键，放出 $tRNA_3$
(d) 生长着的多肽链从 AA-tRNA 结合位点移到蛋白质结合位点．同时 mRNA 移到位于 AA-tRNA 结合位点的 (n + 2) 密码子处．

氨基酸被三个一组的碱基辨认，并使该氨基酸保持适宜的位置．当与 RNA 链上全部碱基组相匹配所需要的氨基酸完全满足时，相邻的氨基酸之间会形成肽键，活化的 tRNA 分子被释放到溶液中，新的蛋白质分子就从 RNA 模板上脱落下来(见图 18)．

通过什么方法才能知道哪些碱基组跟哪些氨基酸对应呢？1961 年，美国马里兰州的尼伦伯格 (Nirenberg) 和马太 (Matthaei) 令人满意地回答了这个问题．他们论证说，如果是只由一种碱基合成的 RNA 链，这样的链就应该具有一个能合成只含一种氨基酸肽链的模板．利用 RNA 合成酶——多核苷酸磷酸化酶，他们合成了只含一种碱基即尿嘧啶(多尿苷酸)的人造 RNA 链．当在蛋白质合成系统中试验它的作用时，他们发现在它存在时，只含一种氨基酸 (苯基丙氨酸) 的肽链被合成了．因此，碱基顺序 U-U-U 是氨基酸苯基丙氨酸的

RNA 识别部位. 尼伦伯格、马太和纽约的奥乔很快就认识到了这一突破的重要意义. 由四种碱基的不同组合形成的 RNA 聚合物曾产生不同的人造肽链; 到 1966 年底, 实际上整个 RNA 的氨基酸密码语言都已知道了. 多核苷酸磷酸化酶确实是蛋白质合成的罗塞达碑[1].

核苷酸三联体"密码子"和对氨基酸的密码之间的关系列于图 17. 氨基酸只有二十种,RNA 的 4 种碱基密码三个一组的组合共有六十四种可能, 因此有一些多余的密码子, 例如, 不同的三组 U-C-U, U-C-C, U-C-G 全都是同一氨基酸丝氨酸的密码. 按控制论学者的说法, 蛋白质的 RNA 密码是"简并的". 虽然这样,还有几个密码子根本不表示氨基酸,而只是信号,例如表示"开始读"和"停止读",即表示蛋白质链的始端和终端, 恰象大写字母和句号表示一个句子的开头和结束一样. "句号"密码子是 U-A-G, 而"大写字母"密码子则是相当复杂的. 在细菌中,不管在什么情况下,被编在蛋白质链的始端的都是通常的蛋白质所没有的独特的氨基酸甲酰蛋氨酸. 蛋白质合成后先脱落一个甲酰甲硫氨酸, 然后再被释放出来.

模板 RNA 怎样辨认 tRNA 分子带给它的氨基酸呢? 看来这个答案是, 每个由 80 个核苷酸组成的 tRNA 分子的构型很特殊,很象四叶草. 在一叶的末端,活化了的氨基酸由酰基 AMP 键固定在适当的位置上; 在相反的一端,发现三个碱基的顺序与模板上密码子的顺序是互补的. 因此该顺序借助于氢键的相互作用能与模板密码子相连, 这恰象 DNA 中的碱基双螺旋结合成一体一样. 这样, 在 tRNA 上, 丝氨酸密

1) 罗塞达碑 (Rosetta stone), 1799 年在尼罗河口的罗塞达城郊发现的埃及古碑,上刻埃及象形文、俗体文和希腊文三种文字. 该碑的发现为译解古埃及象形文字提供了钥匙. ——译者

码序列 U-C-G 对应着 A-G-C 序列．这些三联体现已通称为“反密码子”．就是这种密码子和反密码子的相互作用构成了图 18 中所画的辨认位点．

肽键的辨认和生成都是在核糖核蛋白体上进行的．最近的研究指出，核糖核蛋白体确实是两个独立的颗粒，在图 18 中把它们画得连接在一起了．RNA 模板分子穿过图 18 的中心，很象录音机的磁带在拾音磁头上擦过一样．当它通过拾音点时，与 tRNA 相连的氨基酸就被嵌入其位．模板有两个活化位点同时被涉及到；在第一个辨认位点处，密码子与反密码子的键生成；在第二个肽键位点处，氨基酸通过其 tRNA 连到模板上，这时，氨基酸与初生的蛋白质链上邻近的游离的末端生成肽键，通过肽键相连．tRNA 被释放出来，核糖核蛋白体沿着模板移动去“读”下一位点．这一系列活动的效果确实很象磁带录音机的工作，因为核糖核蛋白体的“拾音磁头”平稳地通过模板磁带，边移动边阅读 RNA 密码，并将密码单词转变成蛋白质“句子”．这个系统使核糖核蛋白体能在给定时间内读出长模板分子上的多个位点；事实上，在积极合成蛋白质分子的细胞内，利用适当的温和技术是能将这样的 RNA 模板分子连同附着在它各个部位上的几个核糖核蛋白体一起分离出来的．这种由模板保持在一起的一束核糖核蛋白体称为“多核糖核蛋白体”．

还有一点要进一步说明．我们已经说过，最终控制细胞蛋白质合成的遗传物质是 DNA，它们都集中在细胞核里，而实际的模板却是由 RNA 组成并连接到核糖核蛋白体上的．遗传信息怎样从 DNA 送到核糖核蛋白体上的呢？现在已经清楚，事实上，RNA 模板分子是在细胞核的 DNA 上合成的．DNA 作为 RNA 的模板，正象 RNA 以后作为蛋白质的编码一样．很可能是两股绞合的 DNA 分子临时展开，其中一股生

成一混合的 DNA-RNA 双股杂化分子，DNA 链的每一个碱基与 RNA 链上的互补碱基是成对的. 因为 DNA 的两股中有一股是密码子股，由于两股是互补的，所以另一股是反密码子股；RNA 通过与 DNA 的反密码子股的碱基配对，便获得合适的密码子顺序. 因此就 RNA 方面看，一个新的 RNA 分子就是染色体 DNA 蛋白质的拷贝，也就是说，是基因的 RNA 的拷贝. 这种 RNA 通称为信使 RNA (mRNA)，它携带着遗传信息向细胞核外移动，移到核糖核蛋白体上. 它一旦附着在核糖核蛋白体上(并且只有到这时才行，否则它就象一条没有输出装置的磁带一样)，它就能起到蛋白质合成模板的作用了.

因此，无论何时，只要要求细胞合成新的蛋白质，例如当病毒感染了动物细胞时，或生物体的突变引起细胞核 DNA 的变化或在诱导过程中要求一种新酶(见第十章)时，核内就制造出新的 mRNA 分子，并将其调到核糖核蛋白体上. 一旦到达核糖核蛋白体上，模板便可以活上几分钟到几天的时间，这取决于细胞和蛋白质的类型. 有些类型的模板至少要合成几百个蛋白质分子后才需要更换，正如阐明蛋白质合成的实验在没有细胞核内的 DNA 存在的情况下所揭示的那样. 在揭开 RNA-蛋白质密码秘密时，尼伦伯格和马太实验合成的多核苷酸就摹拟的是这些信使 RNA 分子.

蛋白质合成机制的详细情况尚不完全清楚(利用细菌研究这一机制，能向较复杂的生物体推论多远是遗留的问题之一)，但是事实确已证明，最近十五年是生物学发展史上的全盛时期，达到了克里克称之为分子生物学的“核心规律”(DNA⟶RNA⟶蛋白质的序列)已经搞清的程度. 一些新的重要细节与日俱增，进展是如此之快，甚至有人预言，医学或社会工艺学的新领域——所谓的遗传工程——即将出

现．这种推测可能为时过早，但是，如果我们保证人类智慧的光芒不减退的话，允许科学技术这样发展而产生的社会后果，在它出现之前而不是出现之后就需要加以考虑．

第九章　细胞的结构

我们一直在讨论细胞内进行的反应，似乎细胞本身只不过是一个装满了酶、底物、辅因子等化学物质稀溶液的赛璐玢袋似的．由于讨论集中在细胞的化学成份和性状上，所以我们不得不略去了不是由生物化学，而是由其它学科积累起来的关于细胞结构和性质方面的大量资料．我们还没有完全讲清楚细胞的化学成份和性状——我们已经发现，有必要提一下，在氧化磷酸化的过程中存在着线粒体之类的东西，在蛋白质合成过程中存在着细胞核和核糖核蛋白体．虽然这样，还是以略去这些内容为好，多年来的事实证明，生物化学要能作为一个完整的学科很好地发挥作用必须这样做．这主要是出于方式方法上的原因．一直到二十世纪四十年代一些新的研究工具——超速离心机、电子显微镜——研制出来以前，生物化学工作者无法把他们对细胞内的化学物质的性状的观察跟他们的同事的观察联系起来，他们的同事多年来一直是使用光学显微镜研究细胞，把细胞描绘成具有由许多不同的亚单位(通常称为细胞器)组成的复杂结构．原来那种认为细胞是由盘子里的奶油一样滑溜的糊状物构成的说法，现在看来应该抛弃了；可以认为细胞更象是由果子酱那样的物质组成的，里面充满了小硬块，小硬块与四周的胶状物在结构和成份上通常是大不相同的．

组织学和细胞学是专门应用显微镜研究细胞的学科；它们与生物化学的关系，已为组织化学和细胞化学这两门新的学科所证实．经二百多年发展起来的组织学和细胞学技术，

包括这样一些内容：把生物材料切成很薄的薄片，然后装在显微镜载片上，用各种各样的染料对它们染色，使各部分带有深浅各异的颜色，再以不同放大倍数的显微镜加以观察研究，最后设法把观察到的二维图象与三维的原活组织联系起来等．依靠这种技术，早期的显微镜专家得以研究植物和动物的组织，指出这些组织被分成许多盒状分隔间，由薄壁隔开．器官或机体就是由这些小盒子构成的，恰象一面墙是由许多块砖砌成的一样．他们把这些小盒叫做细胞，把薄壁叫做细胞膜（见第一章）．植物细胞膜本身，还被另一较坚固的纤维素的细胞壁保护层包围着，因而得到加强．

根据第一种理论，细胞里充满了透明的胶状物，这种胶状物具有神秘的生命性质，称为原生质．到十九世纪三十年代，科学家们已经弄清楚，所有的细胞中央都有一个大的椭圆体，它比周围的原生质暗些，占了整个细胞区域的三分之一．这个椭圆体称为细胞核（后来命名为核酸）．核由自身的薄皮——核膜把自己与细胞的其余部份隔开．到十九世纪八十年代和九十年代，显微镜专家已经指出，细胞核周围的原生质根本不是透明的胶状物，而是块状和粒状的，充满了物质小微粒，用最高效的显微镜可以看到这些微粒，它们呈微小的卵状、杆状和球状等特征形状，称为线粒体．

但是，即使最高效的光学显微镜也只能放大到3000倍左右，在这样的放大倍数下，物象模糊不清，是无法加以区分的．到二十世纪四十年代的后期，出现了一种新的电子显微镜，这种显微镜根本不用光，而是用电子束来考查样品，放大倍数可达一万到一百万倍以上．这样，光学显微镜专家还不知道的亚细胞结构的全部情况，马上就变得可见了．对细胞核和线粒体的详细研究表明，它们自己也有复杂的内部组织；剩下的“细胞浆”（此时这一名词已经取代了原生质，因为不考虑细胞

内存在的是什么样的胶状物）是由多股线交织成的精细的网络（即薄膜），其中有连接在一起的微粒（即核糖核蛋白体）团，看起来象一块镶花边的台布．今天，典型的动物细胞已绘成如图 19 或照片 1 所示的样子．表 6 列出了构成细胞的各种颗粒的大小；线粒体要比细胞核小五十到一百倍，微粒体比线粒体更小，可小六十倍．在细胞的这种现代图象中，几乎已经看不到一百五十年前所说的纯粹的原生质胶状物了．

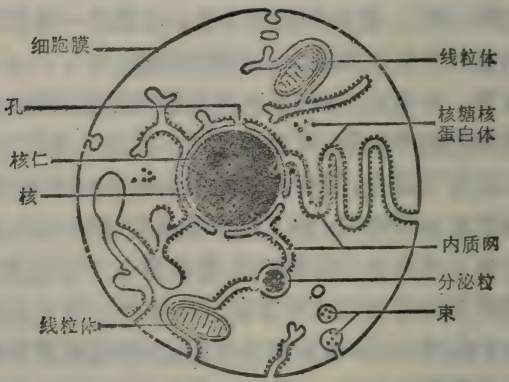


图 19　典型动物细胞的示意图

在生物化学家选择的便于研究的单位——细胞内揭示出了许多亚细胞结构，生物化学家对此有什么反应呢？显然，这些结构的存在一定会影响他想要建立的细胞工作图象；这些结构在某些方面一定与已阐明过的酶系统——合成途径的酶系统和降解途径的酶系统——有关．如果细胞是象这样一个高度组织化的单位，很可能在细胞的生化功能的分布上也反映出它的组织性．可以预料，某些酶的活动是在一个细胞器内，另一些酶的活动是在另一个细胞器内，这种定域对理解细胞如何协调和调节其活动是很重要的．但是生物化学家要能

验证这些假设，必须先要有可用的方法来分离各种细胞器，并能比较大量（对于生物化学家来说，大量的意思是物质的量要在几十毫克的数量级）地获得纯化的细胞核、线粒体、核糖核蛋白体等.

表6 经离心分离沉降的亚细胞颗粒

颗粒	形状	沉降条件	
		离心时间(分)	离心场力
核		10	800
线粒体		15	12,000
溶酶体		15	25,000
核糖核蛋白体薄膜		60	105,000

在这样一些方法的发展过程中，事实证明离心分离技术是一种极好的方法.如果将细胞膜轻轻地弄破，内部的细胞器就会全部释放到悬浮液中，就象拿着一个装满沙和水的浸在水中的赛璐玢小囊，再将它弄破一样. 这时，如果摇动得到的

沙子悬浮液使其沉淀，比重最大和最重的沙粒将首先沉底，接着中等的沙粒沉底，可是有些很轻的沙粒，甚至几小时之后仍悬浮在水中．沙粒沉降的速率取决于如下的因素：它的重量，跟周围溶液相对密度(一个软木颗粒，即使很大，无论在水中放多长时间也不会沉底，因为软木的密度小于水的密度，颗粒会一直浮在水上)，最后是它受到的重力．在我们用沙和水做的这个实验中，重力是恒定的，而装着悬浮液的烧杯也是静止的，沙粒可能需要几个小时才能沉淀．然而增加指向杯底的力的方法是存在的．把杯子放在电梯或火箭上，让其向上升起就是一种方法．另一种方法是把烧杯放在一个长臂的末端，很快地旋转长臂，离心力便会把所有的粒子推向离圆心最远的烧杯的部分．这种原理称为离心作用，在培训初级宇航员时，这种原理也用于模拟火箭加速期间增加的重力．现代化的洗涤机附设有高速旋转的乾燥机，其原理也是如此．

在生物化学家手里，离心作用成了能把生物材料的悬浮液中的许多颗粒迅速而有效地分离出来的一种技术．现代实验室的离心机，能使装有一升悬浮液的试管以每分60到70000转的速度旋转，这相当于对悬浮液中的粒子施加一个比重力高500,000倍的力．通过细心选择时间和速度的范围，能首先沉淀和分离出最重的颗粒细胞核，接着是次重的颗粒线粒体，最后是微粒体．微粒体分离出来后剩下的透明溶液，是可溶的细胞质部份．速度和时间的一种选择结果列于表6．

把细胞的各种组份都分离出来了，就可以研究它们所含的酶和底物．早在从豚鼠肝细胞中提取出了线粒体的1934年就进行了最初的这种观察；在二十世纪五十年代，利用超速离心机得到了较详细的资料．现在，细胞内何处发挥何种生化功能的情况基本上已得到阐明．

细　胞　核

利用分级分离技术能够分离的各种细胞器中，最大最重要的是细胞核．现在已在所有的动物和植物细胞中发现了细胞核(除某些哺乳动物的红血球外)．它们与细胞繁殖机制有密切关系．细胞核内含有细胞所有的 DNA、少量的 RNA 和相当大量的与 DNA 密切相关的碱性蛋白质，另一方面，细胞核里的酶很少，在细胞核里没有发现我们讨论过的一些重要合成和降解途径．因此，核在细胞组织内起的作用，似乎主要是贮存遗传信息和向细胞以及它分裂成的子细胞传递遗传信息(见照片 2)．

线　粒　体

按亚细胞结构大小的顺序，下一类颗粒是线粒体．在生物化学的许多方面，线粒体都是最有趣的，近年来已经对它们作了深入细致的研究．每个细胞中的线粒体可多达一百个左右，每个线粒体都呈卵状，由膜包裹着．在第一层膜内还有一层膜，内膜与外膜不同：外膜是光滑的，而内膜却被拉成长长的褶皱，在整个线粒体上都有这种褶皱，因此在显微镜观察切片时，看见的线粒体象是一堆奶油蛋糊饼干．每块饼干表示一叠横跨线粒体的内膜，而每叠之间是奶油蛋糊(它是浓缩了的溶液，这种溶液充满了整个线粒体)．内膜的各叠通称为嵴(见图 20；照片 3)．

在研究线粒体的生化作用时，科学工作者发现它们有几类性质截然不同的酶．在溶液中，即所谓的奶油蛋糊中，含有通过柠檬酸循环分解丙酮酸所需要的全部酶和辅因子以及脂肪酸和氨基酸氧化所需要的全部酶和辅因子．这些酶及其底物，还有辅因子，全都集中在线粒体内，在绝大多数的组织细

胞里的其他地方都没有发现这些东西．然而包围着这种溶液的带嵴的双层膜，要比一个简单的囊更能把酶固定起来．用化学分析、电子显微镜和X射线衍射进行的研究表明，所有的细胞膜显然都是按照同样的基本型式制造的，在膜的两侧各有一层类脂物的分子，由蛋白质将其拉平．

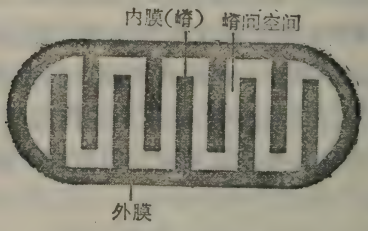
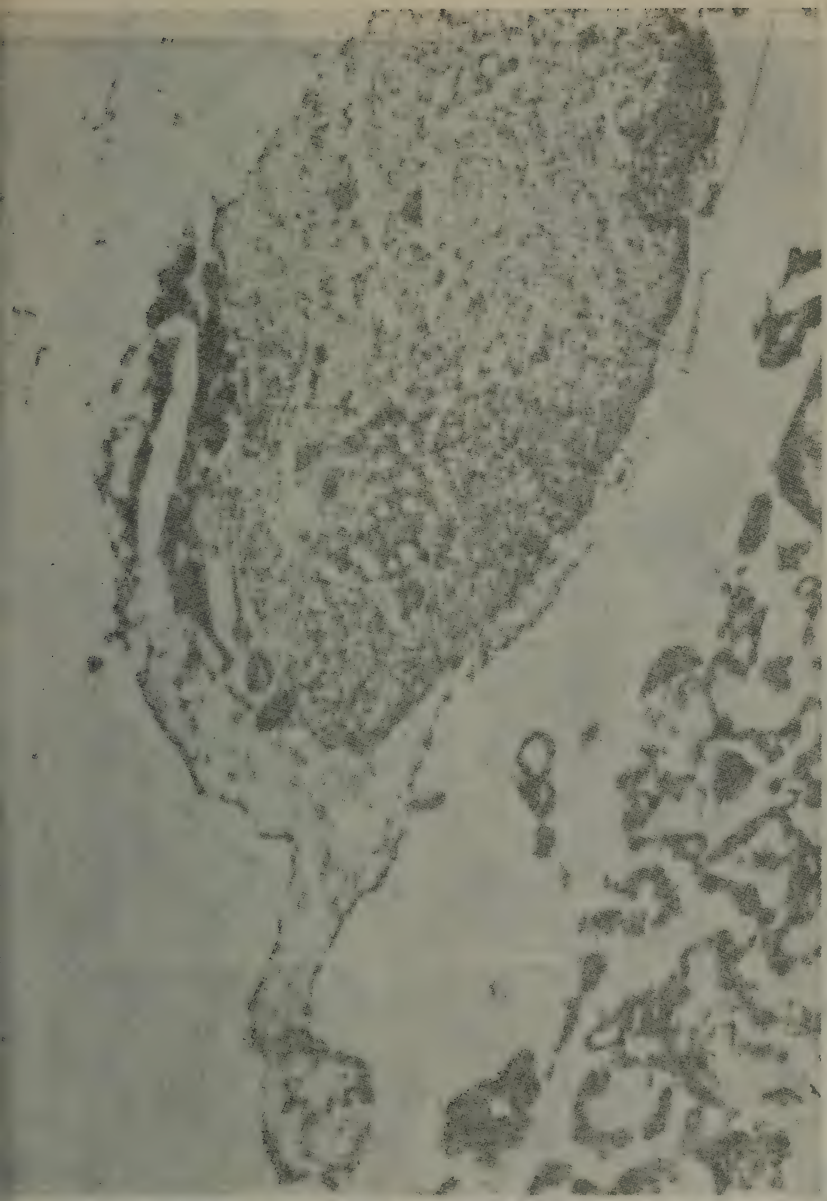


图20 线 粒 体

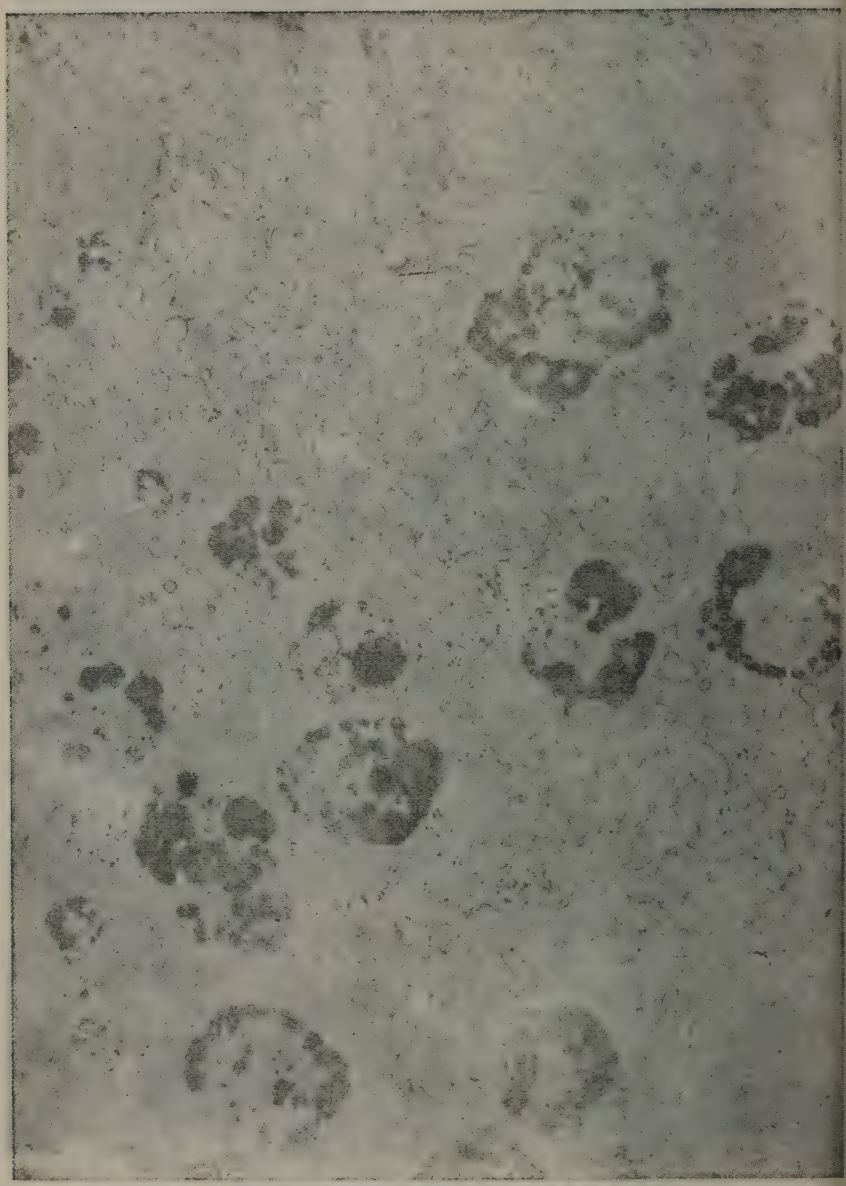
因此，几乎所有的生物膜都在内外表面各带一层蛋白质表皮，而在这两层间是类脂物．类脂物层恰好两个分子厚，这些分子排列成整齐的、有规律的型式，很象晶体．膜的蛋白质和类脂物部份的确切性质现在还不清楚．在细胞需要膜的任何地方，实际上都是这样的膜．这种膜结构是如此普遍和重要，如果把脂蛋白的分子引入水中或稀盐溶液中，它们很容易自动排列成胶囊或排列成连续的片状，其分子排列型式显然象天然膜的分子排列型式．科学家们正在把这种"自我组织"的人造膜作为实物样品加紧研究．密封得紧紧的脂蛋白表皮是很结实的，不可溶的，对内部结构有明显的保护作用．跟香肠皮一样，这层膜的作用是把膜内的东西和膜外的水隔开．膜对允许哪些物质从外界进入线粒体或允许哪些进入线粒体的物质出去表现出高度的选择性．膜不仅限制酶的自由运动，本书在后面还要讲到，各种各样的膜，例如线粒体膜(见图21；照片2)，还限制许多小得多的分子与细胞有关的一些运动．



1. 细胞. 单个的神经细胞，它的细胞核周围是细胞质. 细胞核的中央是较暗的核仁；核周围有颜色较暗的、卵形的线粒体；细胞质中不清楚的阴影是内质网. (×25000)

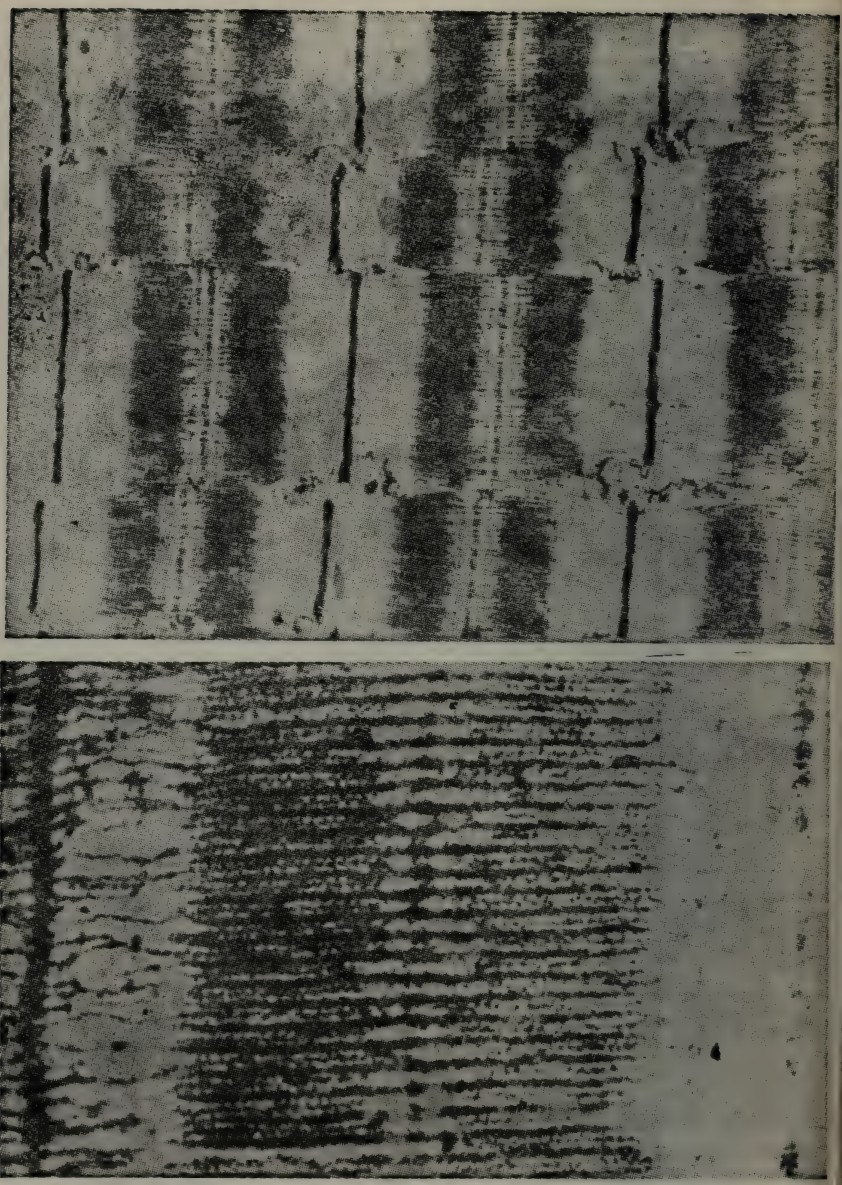
2．细胞核．上图为细胞核的精细结构;中间部分是核仁．(×25000)
下图为显示出双层膜结构的细胞核的边缘．(×50000)

3．线粒体．上图是为了显示出嵴而染色的线粒体．（×38000）
下图是负染的线粒体．（×77000）

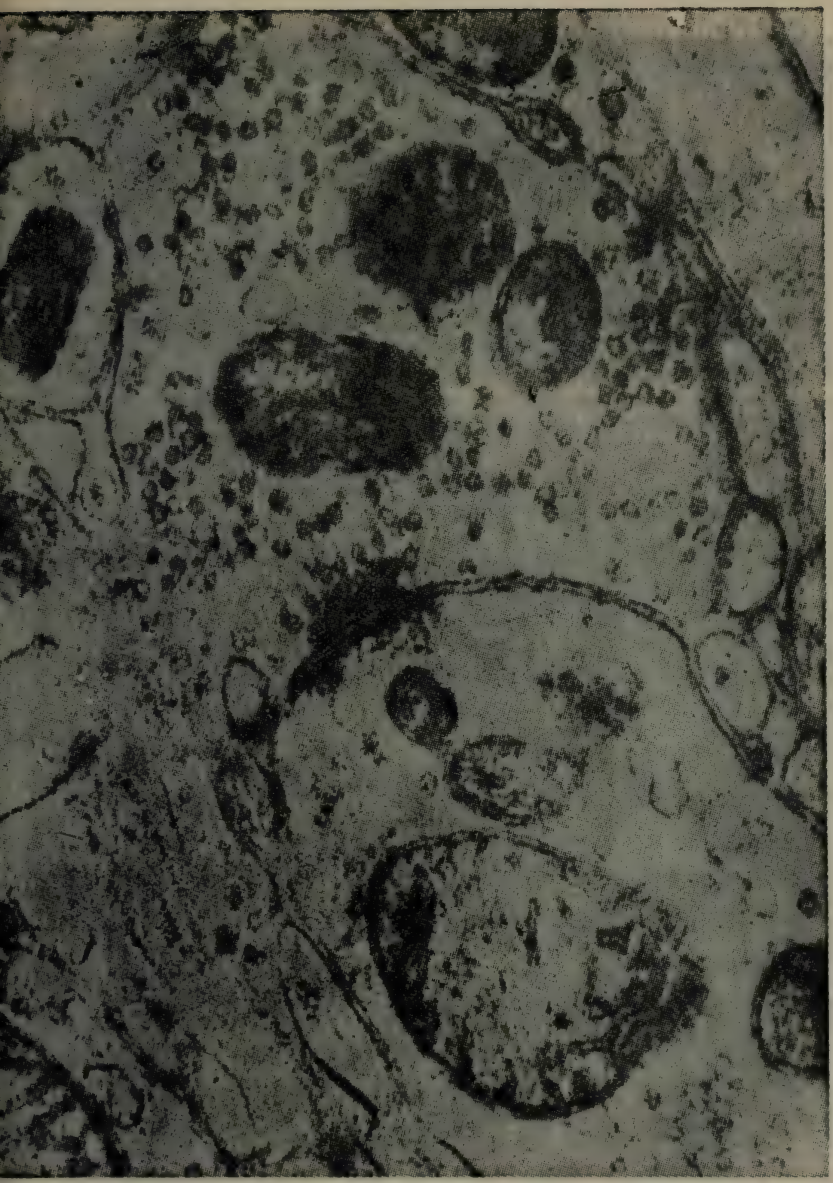


4．溶酶体．大的黑团是一个肝细胞中的溶酶体．(×32000)

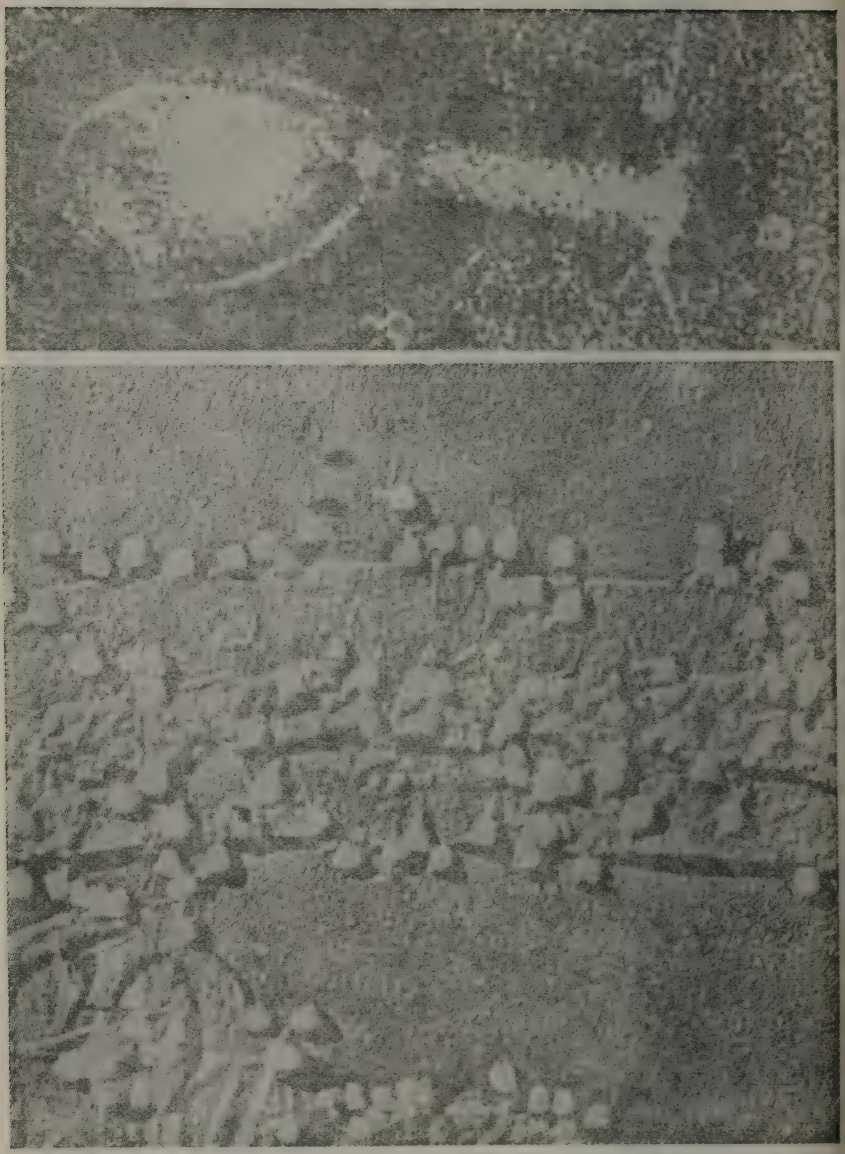
5. 核糖体. 核糖体是小的颗粒，有的附着在内质网的膜上. (×74000)



6. 肌肉. 上图为纹状肌肉，显示出构成可收缩物质的 A、I、Z、H 带型. (×22000)
下图为高度放大的肌肉. 一条完整的带显示出粗细不同的纤维. (×118000)



7. 突触。在把一个神经细胞和另一个神经细胞分开的膜的暗色区域有连接神经细胞的突。前突触细胞含有线粒体和许多小得多的圆形的突触囊；突触囊含有传递物质。后突触细胞则没有这种突触囊。（×53000）



8. 病毒。上图为单个病毒——T_2 噬菌体：一个蛋白外套和尾巴围绕着一个核酸头。(× 370000) 下图是在宿主细菌细胞的壁上的若干群 T_2 噬菌体

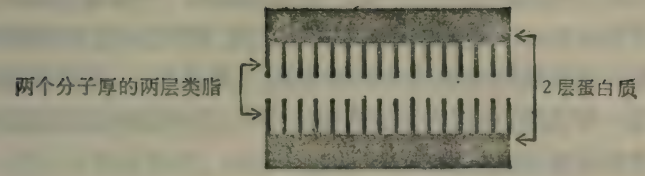


图21 单 位 膜

线粒体的脂蛋白膜，除了在柠檬酸和脂肪酸氧化循环方面有保持酶的结构作用外，还有另外的功能．沿内膜和嵴分布着在第六章中已经讲过的属于氧化和磷酸化系统的酶、辅酶和电子载体．在我们描述这些反应时，这样的情况就逐渐明朗化了：要用脱氢的方法使氢原子由初始底物经各细胞色素到最后氧化成水的途径顺利传递，显然必须要有高度的组织性．当我们想起氢的整套精细的传递系统与一个传动系统偶联并构成由 ADP 合成 ATP 的一套反应时，就明白需要更高的组织性了．如果让各种有关的酶和辅因子简单地混在溶液里，是不可能有这样的组织性的．对工厂里的时间和机器生产情况的研究表明，如果要使一个生产线的生产顺利，进行各项操作的机器必须安排得很合适，以便使产品能顺利地通过每一道工序．同样，线粒体的氢载体途径，一定要严格按照有规律的结构顺序固定下来．

我们使氢载体和磷酸化系统附着在线粒体的脂蛋白膜上，就可以得到这样的系统和顺序．根据威斯康星的格林的假说，氢载体和磷酸化系统由两部份组成：即“基本颗粒”和“一级脱氢酶复合物”（我们在本章开头时讲过分级分离技术，把这种技术稍加改变，就可以用来把它们分开）．这两部份也可以在电子显微镜图象上区别开来．一级脱氢酶复合物（包括

琥珀酸脱氢酶、NAD 脱氢酶和脂肪酰基脱氢酶之类的酶），它与线粒体外膜连结在一起．包括氢载体——磷酸化系统中剩下的部份——的基本颗粒，由“头”和“尾”两段组成，因此它们象沿嵴有规则地放成一排的苹果．虽然这样，格林原理还只是一种推测，在这方面还有很大争论，并不是所有的生物化学家都同意他的结论．

如果他是对的，那么线粒体磷酸化的能力即合成 ATP 的机制，应该位于太妃苹果的头内．但是，如果接受另一种氧化磷酸化的模型，合成 ATP 的关键一步，便是电子和氢离子在电子传递顺序中穿过一个膜时分离，这一步一定是在穿过电子载体被嵌入的线粒体内膜时发生的．ATP 的合成是在它们重新结合时发生的，靠的是 H^+ 向“下坡”滚动穿过膜时释放出来的能量．但是，不管用电子显微镜最后建立的线粒体图象是什么样，由于它是丙酮酸氧化、脂肪氧化和氧化磷酸化的部位，线粒体显然是细胞的主要产能体，它合成 ATP 的量高达细胞的 ATP 总产量的百分之七十五．因此把它叫做“细胞的发电站”是不奇怪的．

溶　酶　体

比利时布鲁塞尔人德杜维（De Duve）于 1953 年在肝脏中发现了在大小上次于线粒体的一类颗粒，这一发现对长期以来引起生物化学家兴趣的难题作出了令人满意的解答．经匀浆法破碎的细胞含有各种各样的酶，其中有 DNA 酶、RNA 酶、组织蛋白酶、酯酶、磷酸酶等；这些酶几乎能分解组成细胞的所有物质；它们能水解核酸类、蛋白质类、脂类和磷酸酯类等．细胞很容易死于纯化制备上述任何一种酶的过程中．活细胞如何控制它们并防止其破坏呢？德杜维证明，这些酶与其他几种水解酶都包含在他称之为溶酶体的一类新颗粒中

(照片4).

在正常环境下,溶酶体由一层膜包裹着,这层膜把上述这些酶包裹在里面,阻止它们破坏细胞其他成份. 但是,如果细胞损坏或死亡,溶酶体的膜就会破裂,把这些酶释放到溶液中,使细胞迅速地解体. 这样溶酶体的功能象细胞的一群鬣狗一样,对健康无害,却能迅速消灭有病的或损坏了的细胞. 自从德杜维在肝脏内发现了溶酶体以来,人们已经证明,它们存在于动物的许多其他器官,而不是所有的器官中,肯定它们具有一种通用净化剂的作用.

核糖核蛋白体

细胞匀浆中最小的颗粒核糖核蛋白体,在高离心力场下延长离心分离时间才能沉降. 它们包含了细胞中的绝大多数RNA,如我们在上一章了解的那样,担负着合成蛋白质的任务. 核糖核蛋白体实际上由两个可分开的亚颗粒组成,它们结合的情况如图18所示. 在合成蛋白质的时候,只有mRNA符合并进入图中的凹口,把核糖核蛋白体连接起来成一条链或多核糖核蛋白体. 与上述的膜一样,核糖核蛋白体显然具有自我装配的有趣性质. 如果将每个核糖核蛋白体的亚颗粒进行仔细的分级分离,能将其分离成三四十个独立的蛋白质和RNA碎片. 如果这些碎片以基本正确的比例混合在一起,各个RNA和蛋白质分子,可以象重新合成核糖核蛋白体一样结合起来,能沉降,亦能合成蛋白质. 这种自我装配一定是一种控制细胞和细胞器的组织和结构的基本过程,然而这种过程直到现在才开始研究.

膜

大约与核糖核蛋白体并行沉降,并能利用较复杂的分级

分离技术将它们跟核糖核蛋白体分开的，是一种混合碎片，其中含有交织成整个细胞体的膜状物的细线（称为内质网，用显微镜可以观察到），附着在网状物上的几种小颗粒，最后还有细胞外膜的碎片（这是在分级分离时细胞破裂，外膜被破坏产生的）．这些膜与线粒体膜一样，其组成不仅有两个蛋白质层夹着的类脂物，还有许多酶和酶系统，其中最著名的酶是合成脂肪酸的复杂酶系统和分解 ATP 的高效酶系统，这看来似乎在调整进出细胞的化学物质方面与膜的作用有关（见下一章）．

细　胞　质

当细胞所有的颗粒全都从悬浮液中沉降后，剩下的便是一种透明的溶液，其中溶有在细胞完整时不属于任何一种膜或颗粒的所有物质，它们在各种颗粒和网状结构之间呈游离状态．溶液中含有许多较简单的低分子量的细胞成分，例如钠、钾、磷酸根离子和若干酶系统．其中最重要的是糖酵解系统：其溶液含有通过糖酵解途径分解葡萄糖所需要的从己糖激酶直到乳酸脱氢酶的全部酶，还含有通过沃伯格-迪肯斯途径氧化葡萄糖所需要的酶，氨基酸代谢需要的酶，进行嘌呤和嘧啶的生物合成和分解需要的酶，合成蛋白质的 sRNA 的酶，以及我们在本书中没有讨论的许多其他酶系统．

在讲到本章之前，我们一直是只讲细胞的化学物质的性状，我们并未考虑这些化学物质在细胞内的相互关系和它们是如何排列和组织的．我们现在知道了，代表细胞的各种生物化学功能的各种酶系统，决不是任意和平均地分布在整个细胞体内，而是准确地集中在细胞内的一定区域，轮廓清晰．认识到这一点和利用特殊的显微镜观察鉴别这些亚细胞器的区域，使生物化学家的研究工作发生了从研究孤立的酶和代

谢途径到研究有组织的基本单位细胞的飞跃．细胞里所有的途径都由许多中间活化剂、辅因子和酶互相连结起来；进入细胞的一个葡萄糖分子，可能被一大群酶突然抓住，一些原子被转变成二氧化碳和用来产生能量，一些原子被结合到脂肪上，还有一些原子通过氨基酸并入蛋白质．我们在绪论里就是把这种研究称为“合成生物化学”．既然我们认识到是一个很协调的、有组织的单位，设计得能高效率地利用每一种底物以维持其自身的生存，我们就可以进而考虑一些调节这个超级机器顺利运转的高一级的控制因素了．

第十章　细胞的控制

前几章我们讲了细胞象一个高度组织化的工厂，原料如氨基酸通过细胞壁进入细胞内，在核糖核蛋白体的生产线上进行处理，根据细胞核计划办公室拟定的蓝图合成蛋白质.然后这些蛋白质被送到细胞的其他部份，它们自己又对新的原料进一步进行加工．与此同时，细胞的燃料葡萄糖被分解成丙酮酸，送到线粒体锅炉房，在这里被转化成实用的能量，能量被分配给整个细胞，使细胞机器运转．这个过程是一台精密的联锁机的运转状况：细胞的每一部份要活着，就要依赖其他所有部份．如果没有 ATP，就无从合成蛋白质；没有蛋白质，就不能合成 ATP.

但是在这里有些东西还是忽略了．我们都知道，人建的工厂不管组织得怎样好，也不能顺利地、无限期地、不加管理地运转，会发生事故，生产线阻塞，进料不符合要求，半成品积压等情况.因此需要经常修改生产计划，以适应需求情况和不断变化的形势．为了适应厂内外情况而进行的修改，要求不断地作出新的决定，决定必须建立在工厂于各处的活动的基础之上，必须建立在采取临时措施的能力之上．假如象工厂那样比较粗糙的生产体系还需要有决策系统的话，那么精细灵敏的细胞机构又需要多么好的决策系统呢？难道在这里就不能用化学和物理学，而要用超化学和物理学的生命性质来解释吗？

对于人们提出的把生命看作非化学和物理学的力的问题以及其他问题，今天的生物化学家的回答必然是否定的．对

于今天的生物化学家来说，细胞的控制和调节，不仅是指细胞日常活动中的调节，而且也指细胞在机体内从生到死的整个周期内的控制和调节，甚至机体本身从生到死的整个周期内的所有控制和调节，都可以严格地用生物化学的知识加以解释．对这些调节过程的解释还很不全面．实际上，科学家们在最近才发现它是生物化学领域内的一个问题．跟生物化学方面的许多最新进展一样，要解释这个问题，还有待于其他学科的科学家进一步发展有关的实验工具和理论．

“自动化”是控制论这门科学中的一个术语．“自动化”有助于在经营工厂时采取决策，但也削弱了采取决策的必要性．对生物化学方面的控制机制的解释，事实上是跟工厂的“自动化”进程并行发展的．这些新的理论，把细胞描述成我们所知的自动化程度最高的工厂．我们所说的自动化的意思是，在过去迷惑不解地把这个复杂的调节过程看作是细胞有意识的产物，事实上它恰好是细胞内部物理结构和化学反应序列相结合的必然结果．这是根据能写在纸上的公式表达的数学法则得出的必然结论．现在让我们来看看其中的某些法则吧．

我们可以从研究调节某一种简单酶反应的因子开始．反应

$$X \underset{\text{X酶}}{\rightleftharpoons} Y \qquad (1)$$

是X酶催化的．我们能列出影响X转变成Y的速率的一些反应条件．这些条件包括：在反应开始时溶液中存在的X、Y和X酶的浓度，反应介质的温度，必要的辅因子和离子活化剂的存在，X酶的抑制剂的存在，最后，反应平衡是处在X完全转变成Y的方向上，或几乎不转变还是处于这两者之间的某一点．这些因素中的任何一个或全部都会影响反应的速率，也就是会影响每分钟转变成Y分子的X的分子数．

一般说来，尽管已经发现改变其中一个特定的因素，要比改变其他因素对反应速率的影响要大，但是改变任何一个因素也都会改变反应速率．例如，温度和 pH 的变化较小时，产生的影响可以忽略，所有的反应都处在最佳的浓度下，而 X 酶的催化活性却可能只取决于活化剂镁．在这种情况下，存在的镁量稍微改变一点，对 Y 的生成速率影响就很大．

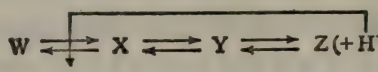
现在让我们看看这些可变因素对反应途径的影响，也就是W经X和Y中间体转变成Z的影响：

$$W \rightleftharpoons X \rightleftharpoons Y \rightleftharpoons Z \qquad (2)$$

W酶　X酶　Y酶

对于这三个反应中的每一个反应，我们说过的这组因素影响其速率．但是，在只讨论一个反应时，不存在在整个反应序列基础上外加的一个变量．事实表明，每一种反应都受其他反应结果的影响．例如，假设W酶反应对 pH 的变化非常灵敏，而且最后的反应产物Z是一种酸性物质．随着生成的Z越来越多，溶液的酸性就会逐渐增加．如果这种情况发生，W酶将受到影响，由W生成X的速率也将逐渐减慢．由于生成的X逐渐减少，Y和Z的量也将减少．因此Z的量将停止增加，溶液的酸性将逐步降低．马上W酶反应的速率再次加速，Z和酸性又增加，W酶反应速率又将下降．最后达到一稳定状态．

因此，Z的产量对W酶起一种控制作用，相反，W酶反应的速率又会控制Z的产量．这类控制作用称为“反馈”，这和电热器上的温度继电器或近 200 年前瓦特（Watt）蒸汽机的调节器的原理是一样的．据此，我们可以写出带反馈的反应序列：



(3)

反馈有两种类型. 在我们已经讨论过的这种类型中，Z的产量抑制W酶——这是负反馈. 但是如果Z的产量降低了pH，因而W酶反应加速，Z的产量增加——这就是正反馈. 对于所有的反馈反应，反应的原理都是一样的——反应速率被一种最终产物所控制，而该产物本身并不直接参与反应.

我们开始考虑细胞内发生的数千个反应和数百个反应序列的时候，由于反应受许多不同的因素的控制，它们本身又通过产生酸性或碱性、使用或产生辅因子和抑制剂改变这些因素，马上会使我们感到大失所望，因为这么多反应在进行，如何才能找出什么反应是有意义的，或什么反应是没有意义的呢?

这个问题肯定是很复杂的，但可以简化. 我们再考虑一下反应序列:

$$\underset{}{W} \rightleftharpoons \underset{W酶}{X} \rightleftharpoons \underset{X酶}{Y} \rightleftharpoons \underset{Y酶}{Z}$$

如果我们问，在最佳条件下，每个酶反应的最大速率是多少，并用任意单位表示这些反应速率的话，比如我们得到:

$$\begin{aligned} W \rightarrow X &= 100 \\ X \rightarrow Y &= 10 \\ Y \rightarrow Z &= 1 \end{aligned} \qquad (4)$$

我们说，W酶反应比X酶反应快10倍，比Y酶反应快一百倍. 那在W生成Z的过程中，限制反应速率的是哪一步呢? 很清楚，W酶生成X，其速率是X酶使用X的速率的十倍，而X酶生成Y时，其速率也是Y酶使用Y的速率的十倍. 由于X和Y生成量远远超过被它们各自的酶消耗的量，所以W转变成Z的速率只受Y酶反应 $Y \rightleftharpoons Z$ 的速率的限制. 一个反应序列的速率受该序列各个反应中速率最慢的反应所控制. 在这些条件下，即使Z的生成导致pH发生很大变化，并足以引起W酶

反应速率下降十倍，Z生成的速率仍然不变，因为Z生成的速率不取决于W酶而取决于Y酶．Z不再反馈控制自己的生成．

于是就反应序列的控制问题来说，唯一有关的反应是该序列最慢的一个反应，细胞通过改变恰是控制一个最慢的反应速率的因素来调节任一给定的反应序列的速率．因此我们可以预料，在每一反应序列中都可以找到几个关键的控制点．在研究反馈机制和调节机制时，我们就会看到这样的控制点．

上述情况至少是理论预测的结果．在研究控制细胞行为的规律中，我们在实际中运用该理论的可能性如何呢？

代谢的内部调节剂

一、能量产生过程的控制

细胞所需要的能量大部份是在线粒体内通过氢传递途径，氧化底物，制造ATP来满足的（见第六章）．孤立地研究这个系统中的酶和载体，就会发现它们都能极迅速地反应，但是如果完整的线粒体与底物例如丙酮酸同时存在的话，那就会发现，丙酮酸的氧化的速率可达到的最大值，大大低于单个载体所显示出的最大值．由于增加丙酮酸量并不改变这个氧化速率，所以线粒体显然必须有自己内部的控制系统来限制该速率，即底物作为燃料燃烧的速率．如果画出氧化过程的简图，我们就可以将这个控制系统的一些单位分离开（见图22）．

由图可见，若发生下述情况就会降低底物的氧化速率：

(a) 为氧化在传递链末端产生的还原型的细胞色素 a_3 所需的氧不足．但是在正常情况下，如果毒物例如氰化物或一氧化碳不存在，细胞所需的氧就很充足，细胞色素 a_3 的氧化就不是限速氧化的一步：

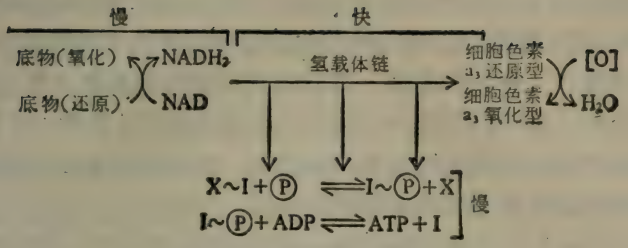


图 22　氧化磷酸化的简图

(b) 没有足够的无机磷酸和 ADP 来完成 ATP 生产与氧化的偶联反应. 这种情况也许不能马上看出来，但是如果 ADP 或磷酸不足，那么会出现什么情况呢？第六章末尾部份的慢反应(c)和(d)将不会发生. X～I 这个磷酸化的中间体不会分解，反而会积集起来. 因而第一个氧化磷酸化偶合的中间体(即氧化型的载体～X)同样也积集起来(见第六章，方程 1 到 6)，而且载体也不能被还原. 由于中间体不能被利用而开始积聚，所以氢沿载体系统从底物传递到氧的流程被破坏，这样整个生产线就呈现出混乱状态而停止生产了. 由此可见，通过电子传递链的底物的氧化速率，被线粒体内存在的 ADP 和无机磷酸的浓度所控制. ADP 和磷酸浓度较高时，氧化进行得顺利、迅速；浓度较低时，氧化相应地进行得慢些.

然而 ADP 和无机磷酸的浓度本身是受其他因素控制的. 氧化磷酸化的最后一个反应，使它们转化成 ATP，从而降低了它们的浓度. 因此任其进行下去，线粒体将逐渐消耗掉所有的 ADP 和磷酸，并停止氧化底物. 但与此同时，在细胞的其他部份将利用 ATP 提供合成蛋白质、肌肉收缩、神经传导等的能量. 所有这些活动结果的净反应是：

$$ATP \rightarrow ADP + Ⓟ \qquad (5)$$

所以，消耗能量的反应将提高 ADP 和磷酸的浓度，趋向使氧

化加速．在任何一个给定的细胞体系内，底物氧化的速率依赖于ATP使用的速率．因而细胞为满足各种不同的需要，可以调整产生能量的速率．形成这种适应性关键的一环，是由细胞内ATP与（ADP＋磷酸）的比率引起的，这是一个控制能量代谢的关键性的比率．就是这一机构把细胞的发动机的运转与它的轮子的转动联结起来了．

这一机构与所有的机构一样，也能空挡运转．我们假设一组反应经高能中间体导致生成ATP，现在查看这些反应，我们就能清楚这些反应是如何"空挡运行的"：

$$X \sim I + Ⓟ \rightleftharpoons I \sim Ⓟ + X \qquad (6)$$

$$I \sim Ⓟ + ADP \rightleftharpoons ATP + I \qquad (7)$$

在生物氧化作用方面，ATP的控制作用在于这样一个事实：如果它不存在，X～I的浓度就会开始增加，并且由于X～I浓度的增加，其他中间体浓度也越来越大，直到使整个生产线混乱，经常造成阻塞而停止反应．如果我们能找到与ADP和磷酸无关的消除X～I的其他途径，阻塞现象就会解除，氧化又会重新进行．这种解除机制存在于如下的反应中：

$$X \sim I + H_2O \rightarrow X + I \qquad (8)$$

X～I被分解（被水解），贮集在高能键中的能量不经过与生成ATP的反应偶联就消耗掉了．

如果这种反应能进行，氧化就能在跟磷酸化无关的情况下重新进行．这两个反应不偶联，其过程类似汽车处于空挡状态，结果是发动机空转，不驱动轮子转动．有几种药物和抗菌素，还有其他一些毒物，都具有这种非偶联的性能．生物化学家也许更为感兴趣的是，机体内自然产生的物质甲状腺素（是由颈部甲状腺制造的），这种激素，好象也能使氧化不与磷酸化偶联，不过肯定这不是它首先作用的位点．

如果ADP、无机磷酸和氧全都很充裕，在我们刚刚概述

过的氧化磷酸化控制机制中，各反应的速率没有一个受到限制．在这种情况下，别的反应就成了限制因素，即氢借助脱氢酶反应进入载体序列中：

$$AH_2 + NAD \rightleftharpoons A + NADH_2 \qquad (9)$$

跟所有的可逆反应一样，脱氢酶反应进行的方向取决于各种产物和底物的相对浓度．因此该反应只在 AH_2 和 NAD 的浓度较高，A 和 $NADH_2$ 浓度较低时才向前进行．由于许多脱氢酶反应都向这个载体系统提供氢，使 NAD 成了一个公用的辅因子，所以这些反应的速率取决于 NAD 和 $NADH_2$ 的相对量．当 NAD 量很高而还原型的 $NADH_2$ 量却很低时，所有的脱氢酶反应都是正向进行的，与它们相联的柠檬酸和脂肪酸氧化循环开始运转，平稳的氢原子流沿载体系统迅速传递到氧．但是如果 $NADH_2$ 开始聚集，NAD 开始减少，脱氢酶反应将逐渐减慢下来，直到停止，氢的传递也就中止了．

现在我们来看一看，比方说如果在肌细胞平稳的产生能量和氧化底物时，突然叫它开始活动，肌细胞会发生什么情况呢？ATP 浓度降低，ADP 浓度升高，氢传递加速进行．由于它的加速，$NADH_2$ 被再次氧化的速度加快，NAD 与 $NADH_2$ 的比率逐渐增加．由于这个比率增加，氧化循环的脱氢酶反应便会更快进行，底物氧化得也更快，好象这个循环旋转起来了一样．于是细胞提供更多的能量来满足这一要求，这和汽车在踩加速器的踏板时发动机运转加快是一样的．当对能量的需要量降低时，ATP 和 $NADH_2$ 聚集，氢传递放慢，氧化循环又降到慢速运转了．

在能量代谢上，NAD 与 $NADH_2$ 的比所起的控制作用还有一个有趣之处．我们已经讲到有两种密切相关的辅酶 NAD 和 NADP，它们能交替进行氧化和还原．NAD 是一个与细胞的氧化、产能系统有关的辅酶，而 NADP 则处在合成

(例如脂肪的合成)过程中的某处；在合成过程中要向各还原反应不断地供应氢．这些反应需要 $NADPH_2$，正如 NAD 与 $NADH_2$ 的比是氧化过程的控制点一样，NADP 与 $NADPH_2$ 的比也是限制合成反应速率的因素．这些酶称为转氢酶，最近已经有人证明了它催化可逆反应

$$NADH_2 + NADP \rightleftharpoons NAD + NADPH_2 \qquad (10)$$

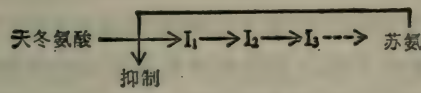
因此，这个反应氧化了一种辅酶，同时还原了另一种辅酶．在反应这样进行时，能同时在相反的两个方向上改变 NAD 与 $NADH_2$ 和 NADP 与 $NADPH_2$ 之比．这两个比，其中一个控制细胞氧化途径的速率；另一个控制细胞还原途径的速率．通过改变这两个比，转氢酶可帮助维持分解反应（即产能反应）和合成反应（即需能反应）的平衡．而且最近已经有人提出了一些有趣的看法，认为这种跷跷板式的平衡点也受激素的影响，这里所指的激素是甾类化合物和性激素．

二、生物合成途径的控制

对转氢酶的讨论已使我们从氧化途径转到了合成途径．近三十年来已经详细地研究了许多生物合成途径，在这本小册子里我们只能讨论其中的几种，即脂肪、糖原和蛋白质的合成途径．我们在前面几乎还没有谈到细胞用来合成这些大分子的前身如氨基酸、嘌呤碱和嘧啶碱等的方法．对其中的每一种物质的合成来说都有一连串的酶，这一连串的酶将许多简单的分子合成一个复杂的分子．每一串酶反应都有自己专门的限速反应步骤和反馈机制，其中许多步骤和机制已经详细分析过了．细菌之类的生物体内的生物合成，比人体内的生物合成用途更多．所谓详细分析过的步骤和机制，主要是指细菌体内的生物合成的步骤和机制．

虽然每一种生物合成系统都显示出一定的独特性质，看

来似乎还有一些共同的机制. 1956 年，美国纽约的昂巴格尔(Umbarger) 就提出这样一种机制. 当时他正在研究借助于天冬氨酸这样简单的氨基酸由葡萄糖合成苏氨酸和异亮氨酸的问题，发现喂食放射性葡萄糖的微生物，通常会合成放射性的苏氨酸和异亮氨酸. 但是当这些微生物在含非标记的苏氨酸和异亮氨酸的介质中生长时，由葡萄糖合成的氨基酸就不再带放射性了. 因此，氨基酸的存在抑制了氨基酸的继续合成. 昂巴格尔证明：这种情况是沿生物合成途径的第一个酶被氨基酸抑制引起的，是负反馈的一个理想的例子：



(11)

这个过程称为“最终产物的抑制”，其意思是说，氨基酸的合成是由最终产物氨基酸的量调节的. 随着最终产物氨基酸的量的逐渐增加，生物合成的速度便逐步减慢；如果它的浓度下降，合成速度便加快. 从那时起，人们就发现这种反馈控制形式在生物合成系统中是很普遍的，在微生物体内和在动物体内，这一控制形式也可能是主要的调节机制. 许多这样的抑制靠一些变构过程起作用.

法国巴黎的莫诺 (Monod) 和雅各布 (Jacob) 研究了微生物体内更巧妙的控制方法，获得了 1965 年度的诺贝尔奖金. 他们指出，许多缺乏处理特殊底物的酶的微生物，若与这种底物放在一起的话，它们会立即开始合成缺乏的酶. 莫诺和雅各布特别研究了缺乏代谢半乳糖能力的细菌. 在有半乳糖作为底物的情况下，一个菌株上的细菌(虽然没有其他菌株上的细菌，其他菌株上的细菌甚至连合成半乳糖酶的能力也丧失了)借助于半乳糖磷酸和 UDP-半乳糖，利用半乳糖开始

合成所需要的酶．需要新酶，就可以从头合成．即使半乳糖本身被结构非常类似的不能代谢的底物取代，也能引起类似蛋白质的合成．由于适应底物的酶能迅速合成，合成所需的遗传信息必然一直存在于细胞内．然而在正常情况下是不合成这些蛋白质的．产生这种使人感兴趣的效应的原因何在呢?

莫诺和雅各布认为，这是由于在无异常底物时，合成代谢这样的底物所需要的酶受到了抑制，因此保证了细胞不浪费时间或能量，去合成不需要的生物合成途径所要的酶．只有实在必要，又没有其他能用的底物时，细胞才停止抑制，合成有关的酶．虽然细胞保留着合成其他东西的蓝图的 DNA 遗传密码，也还是由于食物异常或情况异常才值得合成．细胞为了只合成代谢过程即时需要的酶，才控制蛋白质的合成．细胞显然很能适应情况的变化，从而经受住极端条件的考验存活下来．

利用酶的“诱导”和“抑制”来进行这种非常复杂的控制，看来主要限于微生物．也许由于动物细胞是器官的一部份，而动物器官又是机体的一部份，细胞的周围环境较稳定，变化有一定的限度，细胞不会遇到突然变化的环境和食物．而细菌就不得不自行准备食物了．在动物体内，对环境变化的这种精心调节看来是由激素进行的．

三、利用结构实现控制

这是有助于调节细胞活性，有助于使能量和代谢物的生产与应用相关联的一些控制和平衡．一定还有许多其他种类的控制和平衡，因为这是生物化学最新的部份，在这方面，实验技术和理论工具都很缺乏．虽然这样，至少细胞控制的另一种主要因素是可以预测出来的，它是细胞本身复杂结构中

所蕴含的一种控制因素．我们已经讨论了细胞是如何由一系列亚细胞结构的细胞器、细胞核、线粒体、微粒体、它们周围的细胞质以及由细胞膜形成的细胞边界等组合成的．每个细胞器都含有特异的酶和底物，一个细胞器所具有的这些物质，另一个细胞器未必能随意利用．例如危险的水解酶被牢固地封闭在溶酶体内，只有在极端条件下才把它放出来．因此可以把细胞看作是由一系列薄壁围成的独立的“分隔空间”组成的，有些物质可以穿过该薄壁，而有些物质则不能．薄壁两边的情况差异颇大：酸性、碱性、温度、能量的多寡和必要的辅因子如镁离子的多少等都不同．不能认为细胞内一种物质的总浓度很高，则该物质在细胞内各部份的浓度都同样高．有些区域可能根本没有该物质．甚至稍微有一点差别就可能出现惊人的后果．线粒体膜两边的温差仅有摄氏 0·01 度，看上去并不大，但是膜这样薄，致使温度梯度竟达每厘米一万度．在这种环境下，可能有许多至今还不知道的控制系统发挥作用．

众所周知，细胞膜对于允许哪些物质或不允许哪些物质穿过是很严格的，就连非常小的分子通过自由扩散出入细胞和由膜围成的小区域也受到限制．因此，几乎所有的动物细胞内部，钾离子的浓度都很高，钠离子的浓度都很低，而细胞所浸浴的流体（血流和细胞外的流体）的组成则恰恰相反——钠的浓度高，钾的浓度低．钠离子和钾离子在特性、大小、形状等方面几乎是相同的．在非生物的体系内，例如拿一个赛璐玢袋，装上有高浓度的钾离子和低浓度的钠离子溶液，并把它浸在有高浓度的钠离子和低浓度的钾离子的溶液内，那么在膜内外的浓度将很快达到平衡．但是细胞膜的行为就不象这样；它看来似乎有选择性，即允许钾进入细胞，而不许它离开；允许钠离开细胞，而不允许其进入．这种选择性是膜的非

常重要的性质，不靠组织结构和消耗大量的能量是得不到这种选择性的。事实上细胞膜只允许细胞需要的物质进入，而且在可能的范围内排除掉它不需要的物质。同样，在细胞内的膜也表现出对不同的细胞成份的选择性。线粒体膜对细胞内的钙离子象真空吸尘器一样，将其大量地吸进和贮存起来。这种现象一定与控制机制有关，我们目前对这些控制机制还一无所知。

但是我们可以从理论上知道它们是如何精微地控制细胞代谢的。能量调节系统中的最后一个例子就足以说明这一问题了。我们已经证明，几乎细胞所有的 ATP 都是在线粒体内合成的。新近有些资料提出，线粒体膜可能是 ATP 自由流动到细胞别的部份的一个屏障，又是 ADP 从外部自由进入线粒体重新磷酸化的一个屏障。许多反应途径均以 ATP 的利用率作为速率限制因素——最恰当的例子是葡萄糖酵解成丙酮酸的反应。这个反应途径开始时的一个关键步骤，是通过己糖激酶使葡萄糖磷酸化，接着立即进行第二次磷酸化，果糖-6-磷酸生成果糖-1,6-二磷酸（第七章的反应 1 到 11）。这两个反应的动力学研究证明，它们是整个糖酵解序列中最慢的，因此是限速反应。在葡萄糖存在时，限制因素主要是葡萄糖的代谢物氧化产生的 ATP 的利用效率。因此，糖酵解应该是正反馈的一个例子，如图 23(a) 所示。

但是事实上，生物化学最早的观测之一，是把葡萄糖加到生物的呼吸组织上时，生物氧化作用就减弱；而要增强糖酵解组织的生物氧化作用，减少所用的葡萄糖就可以了。此效应以它的发现者的名字命名为巴斯德效应，最初在酵母中发现，后来在其他组织中也发现了这一效应。为什么葡萄糖会影响生物的氧化作用呢？在巴斯德之后一百年，人们似乎从这样一个事实中找到了这个明显的矛盾问题的答案，就是细胞质

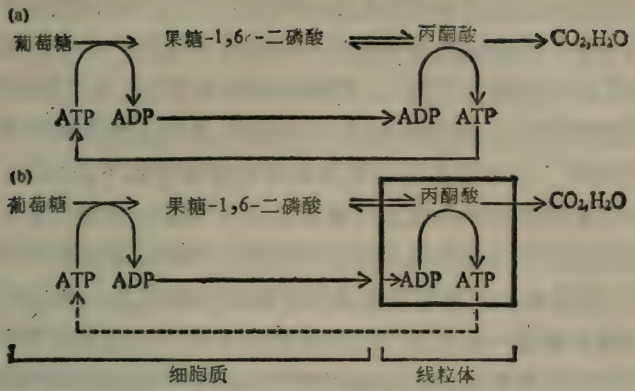


图 23　巴斯德效应：结构控制的例子

(a) 如果没有其他的干扰，葡萄糖氧化便是一个正反馈的例子

(b) 但是，线粒体膜插进来后，情况变得复杂了；ADP 和 ATP 的移动被阻止，结果成了负反馈

里的葡萄糖不能利用在线粒体上由丙酮酸氧化产生的 ATP，而线粒体磷酸化的许多位点又不能利用在已糖激酶反应期间产生的 ADP. 在这里，图 23(a) 所示的正反馈型似乎不适用，适用的是图 23(b) 所示的较复杂的负反馈.

但是这些研究还处于初期阶段. 在细胞内结构壁障的作用很可能还要等待生物化学进一步发展后才能阐明；目前我们还只能推测.

细胞代谢的外部调节：激素

动物细胞不但有内部的自我调节机制或自动平衡机制，还必须构成一个大的统一体的一部分. 它是一个特定器官中的无数细胞中的一份子，器官又是有机体中许多互相依赖的部分中的一个. 细胞生存不是最终目的；动物的生存和通过生殖达到生物物种的生存才是最终目的. 然而，动物必须具

有将机体内各式各样的细胞的功能结合起来协调成一个整体的方法，以便能联合起来对不同条件和刺激产生统一而积极的反应．动物为了消化，要能分泌唾液和酶，为了移动肢体，要能收缩肌肉，要能合成额外的糖原，或向血流中释放更多的葡萄糖．其中许多活动都是在神经直接控制下进行的，神经将脑或脊髓的具体信息传递到机体不同部分的各个器官．虽然我们在下一章将从生物化学角度讨论神经是如何传递信息的，但是神经的作用却是生理学家研究的范围．细胞的许多活动也通过一系列专门的化学物质来调节，这些化学物质是由散布在全身的一些小器官合成的，在对某些刺激作出反应时由器官释放出来，通过血流带到全身的各个部分．它们把专门的指令信息传递到"靶细胞"，或者促进，或者抑制，或者改变靶细胞的活动．这批传递信息的化学物质叫"激素"；分泌激素的器官通称为"内分泌腺"．这些激素使机体能对大量的代谢功能加以巧妙的控制，并为了适应外界环境的变化而改变这些功能．

总之，神经和激素的作用之间的差别可以这样概括．神经控制特殊的细胞或细胞群，实现一定的，特殊的，有限的活动：肌肉收缩，眼睛改变焦点或分泌细胞释放分泌物．另一方面，激素的作用则是不断地慢慢地改变靶细胞的正常行为，致使在活动方式上产生小而长期的变化．如果拿收音机的波长和音量控制之间的差别来打比喻，神经就是在起作用的细胞上选择一定的波长，激素则改变它的音量，使其保持在机体其余部分所需的最佳水平．

这种特性也意味着神经失去作用的人，与激素控制失去平衡的人之间存在着重大的差别．通向一个肢体或器官的神经受阻，会使这个肢体或器官麻痹和失去作用；而摘除一种分泌激素的腺体，机体仍然可按某种方式活动，但却降低了应付

外界环境变化的能力．动物减少一种激素，可能使体重猛增，或对塞冷过敏，或性行为异常．这样的差别是很难确定的，但是一下就检查出来了．从生物进化上来说，这可能是在协调和控制机体活动上，较之于神经，激素是比较早、比较初级的形式．

在任何情况下，都会有五十种之多的不同的化学物质，随着人的血流循环，其中有的物质能引起靶细胞的代谢方式发生很大变化．在这里，我们不可能讨论所有的激素或其全部功能；在许多情况下，它们都是极其复杂的，在一两种情况下，我们甚至对激素起作用的方式还知之甚微．生物化学家普遍认为，激素的所有活性，归根结底都与激素改变某些特定的限速酶反应速度的作用有关，即可能在某一较灵敏的反应步骤中，作为酶的一种辅助因子起作用，或通过增加酶存在的绝对量起作用，但是必须强调指出，这个假设尽管经多年努力研究，进展不大，但还是有可信之处．

虽然生理学家能够轻而易举地说出在整体动物的综合条件下，一种特定的激素过多或不足所引起的后果，但是在活的动物体中，大多数激素似乎都对靶器官的蛋白质、脂肪、糖和许多其他物质的合成和分解的速率有影响——不过生物化学家发现，甚至用组织切片也很难去产生这些作用，更不用说在亚细胞颗粒或纯化了的酶的水平上了．激素的许多作用，似乎在起作用之前都要求整个机体是完整的．甚至当我们能清楚地证明激素对纯化体系内特殊酶反应有影响时，通常也难于把测得的生化效应与已知的激素的生理活性联系起来，或很难搞清正在测量的生化作用是首要的还是次要的．对激素的生化作用的了解，就象我们从相当简单的孤立的酶问题和代谢途径问题，转向整个细胞的综合机制时，对其他领域的问题的了解一样，不是本章要讲的问题．在这里，我们只能选讲

这个学科的几个较小的方面，如果不算是问题的答案，至少是举例说明某些问题阻碍了这条途径.

一、激素的分类

激素有许多种分类方法，最简单的方法是按分泌激素的腺体分类.这样可分为甲状腺素(颈部甲状腺分泌的激素)，甲状旁腺素(位于甲状腺两旁的细小的甲状旁腺分泌的激素)；胰岛素和胰高血糖素(由胰脏分泌). 在每个肾的上面都有一个小腺体，叫做肾上腺，其中心部位分泌肾上腺素，而其外层(皮层)则分泌一组甾类激素：醛甾酮、皮质酮等.睾丸和卵巢分泌性激素——睾酮和雌激素. 最后，在人体内有一个很小的器官，有豌豆般大小，位于脑的底部和嘴的上部之间的骨腔中，分泌高达 25 种以上的不同激素，它最重要的任务是控制体内所有其他激素的实际分泌量. 这一总控制者就是垂体.

另一种广泛采用的分类方法，是依据激素本身的化学性质进行分类. 这样划分出来的垂体激素、胰岛素和胰高血糖素，全都是蛋白质或长链氨基酸；肾上腺皮质激素和性激素是甾类化合物，具有我们在第二章中讲过的复杂的环结构；甲状腺素和肾上腺素是胺类化合物.

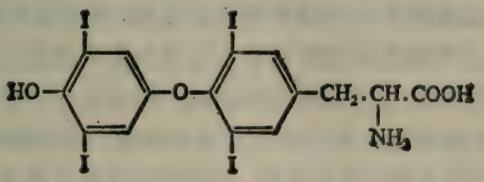
但是这里我们只对激素作为细胞调节剂的生化作用感兴趣，因此还可以采用另一种分类法，即根据激素主要控制细胞代谢的哪一方面把激素分类. 不过我们还必须强调一下，这种分法仅是可能实现的一种设想，因为我们在这里对激素的生理作用并不感兴趣. 细胞代谢稍微失去平衡就可能产生严重的后果，其严重程度视有关的细胞而定，看它是肝细胞，脑细胞，还是睾丸细胞. 虽然生理学家可能发现在一种情况下会引起脂肪肝发作，在另一种情况下会引起昏迷和神经迷乱，在第三种情况下会出现性发育异常，但是在这三种情况下的

生化机制却可能是一样的. 在生理学上，性激素控制青春期的发育、经绝期、排卵、行经、妊娠、分娩、乳液分泌、乳房和阴毛之类的第二性征，更不用说一些心理因素，例如性冲动本身了. 但是这些重要的特征中没有一个和生物化学家有关（至少跟他的工作无关）. 已知的至少部分在性激素控制下的少数几个生化反应之一的 NAD/$NADPH_2$ 转氢作用，不属于生理学家研究的领域.

二、能量代谢的调节

甲状腺素. 颈部甲状腺分泌一种激素，这种激素的主要功能似乎在于调节机体的能量代谢. 甲状腺有缺陷的人患甲状腺机能减退，这样的人迟钝，酣睡，显得懒洋洋的；他们体重增加，行动无力. 若是婴儿得这种病，会长得呆小，形如侏儒，智力迟钝. 甲状腺机能亢进的人，相比之下显得瘦削，容易激动，眼睛凸出，经常抽疯. 这两类症状都与叫做"基础代谢速率"（BMR）的一种功能有关，基础代谢速率是指一个人在完全休息的条件下，消耗食物提供能量的速率. 甲状腺缺陷会降低 BMR，会从 100 的标准速率降到 50 以下；甲状腺机能亢进会使 BMR 增加到 150 以上.

甲状腺分泌的激素叫甲状腺素，用于调节 BMR；它是一种含碘的由酪氨酸衍生而成的氨基酸. 人体贮存的全部碘几乎全都被甲状腺用来合成甲状腺素了. 甲状腺素的结构为：



造成甲状腺缺陷的另一个原因是食物的含碘量低．当一个人不得不长期食用这种含碘量低的饮食时——例如在英国某些饮水中含碘量异常低的地方就是这样——甲状腺便增大，以便利用所有的碘．这种情况在临床上通称为甲状腺肿大．

在孤立的生化系统中能观测到确切作用的激素只有少数几种，其中之一是甲状腺素；特别是人们已经证明，高浓度的甲状腺素对线粒体的氧化过程有直接影响．动物组织在注射了甲状腺的提取物或纯化了的甲状腺素后，对氧的消耗量会增加，肝脏和肌肉尤其是这样．同样，把甲状腺素加到相同器官的组织切片上，也会增加氧的消耗量．甲状腺素似乎是专门封闭在线粒体内的，它在那儿促进琥珀酸脱氢酶的活性．对于甲状腺素的作用，有一种解释认为，在某一方面它对磷酸化的氧化起"解偶联剂"的作用．要记住，"解偶联"就是通过分离使氧化磷酸化系统处于"空挡"状态的一种方法．当发生这种情况时，氧化能在不进行磷酸化的情况下发生．也许在正常情况下，线粒体氧化系统是利用这一方法部分"解偶联"的，因此过剩的食物能在散热时燃烧掉，而不用于合成 ATP．在没有甲状腺素时，也许"偶联"程度较高，因此如果不合成 ATP，就根本没有食物能被氧化．用不完的食物将全部贮存起来，机体的 BMR 将放慢，身体将发胖．甲状腺素过剩会引起相当大的解偶联作用，意味着几乎所有被吸收的食物都燃烧掉，没有什么贮存．机体的 BMR 升高，体重减轻．

甲状腺素究竟如何调节解偶联作用，现在还不清楚．也许它是通过与线粒体膜的相互作用调节解偶联的，而不是直接与酶系统相互作用来调节解偶联．线粒体用甲状腺素处理后，其电子显微图象显示出特征性的改变；同时线粒体变脆，开始膨胀，胀得象小气球一样．据推测，这些结果在某些方面

与激素的活性有关，因为膜发生的这种变化，一定影响组成它的酶系统. 虽然这样，还应该着重指出，对于甲状腺素的机制，实际上是对于所有其他的激素的机制，有各种各样的看法. 例如，有人主张甲状腺素的作用恰恰与我们所讲的"解偶联剂"的作用相反，认为甲状腺素的作用之一是加速蛋白质的合成，并推测特别加速与氧化和磷酸化有关的线粒体的酶的合成，他们还用了许多实验证实自己的观点. 倘若 ADP 和磷酸的浓度不限制氧化速率的话，由于这种酶的量越来越多，它就可能加快线粒体内的氧化速率.

三、糖代谢的调节

(a) 胰岛素. 各种各样的激素都能影响机体的糖代谢；有些激素由于促进糖原的合成从而增加糖的贮存；另一些激素会加快糖原的分解速率和葡萄糖的氧化速率. 这两类激素，是在细胞的葡萄糖控制系统强有力的武器库中又多了一些威力巨大的武器. 在这些激素中，最有名的，最重要的，人们最不了解的，可能要算胰岛素了.

胰岛素这种激素是我们已经讲过的第一个测得了完整氨基酸序列的低分子量蛋白质，它是由主要负责制造肠的消化酶的胰脏的某些专门细胞分泌的. 缺乏胰岛素（通常是由于制造胰岛素的细胞衰竭引起）的病人体内，有大量的葡萄糖进入循环的血流，但是，肌肉和肝都不吸收葡萄糖来进行氧化或将其转化成糖原. 未被吸收的葡萄糖最后便进入尿中. 因此，尽管大量供给葡萄糖，病人还是减少了糖代谢，机体不得不转而利用脂肪和蛋白质以弥补能量的不足（于是便导致了脂肪肝的症状）. 胰岛素缺乏症称为糖尿病.

加拿大的班廷（Banting）和贝斯特（Best）在 1921 年已能制备含胰岛素的胰脏提取物，并且证明，把它注射到患有糖

尿病的病人身上，可使葡萄糖被一些组织直接吸收，从而恢复正常的糖代谢．另一方面，胰岛素过量又会使进入肝和肌肉的葡萄糖量过大，致使其他器官，特别是脑实际上缺乏葡萄糖．在这种情况下，如果不及时大量地注射葡萄糖使其缓解，便会立即出现昏迷，甚至死亡．因此，为避免胰岛素吸收得太少或太多，胰岛素的制造量必须保持微妙的平衡．

因此，从生理学上看，胰岛素的作用是所有激素中研究得最清楚的．近三十年来，科学家们极力寻找激素起作用的一种特殊的生化部位．然而谈何容易．尽管用肝或肌肉的切片所做的实验表明，可以在人造系统中模拟激素在活的有机体内的性状（通过这样的切片能证明胰岛素促进葡萄糖的吸收），但直到现在还没有一个人能成功地证明，胰岛素对纯化的酶系统有什么作用．因此人们认为，激素要在完好的细胞里才能发挥作用（完好的细胞指有全部分隔隔膜和有组织的酶系统的细胞）．虽然已经证明，胰岛素对蛋白质和脂肪的合成有影响，但是较之于对葡萄糖代谢的影响，这种影响是次要的．最近的研究有力地指出，胰岛素根本不进入细胞，而是与细胞膜的某些成份互相作用．因此胰岛素的主要作用可能是帮助调节葡萄糖穿过细胞膜进入细胞的速率．然而这个相互作用的例子，却不能说明细胞内的一些继发效应．

(b) 胰高血糖素．胰高血糖素通过活化激酶从而增加活化磷酸化酶的量(即糖原分解的限速酶的量)而起作用．这一步有一个后续辅因子参加，即 AMP 的衍生物环状 AMP (CAMP) 的参加．虽然最初证明 CAMP 是这个反应中的辅因子，但是目前已经证明，许多其他激素的作用也牵涉到 CAMP．看来似乎许多激素（其中有胰高血糖素、肾上腺素，也许还有胰岛素)的第一步都是通过提高或降低细胞内CAMP的浓度而起作用．这可能是与细胞膜的互相作用，激素根本

不进入细胞，但是由于改变了生成 CAMP的 AMP-环化酶的活性，便直接影响了 CAMP. 细胞内激素的继发效应是由 CAMP 产生的，而不是激素产生的. 这种概念是最近几年发展起来的，通称为第二信使假说，它对许多激素的作用机制都能以统一的理论加以说明.

(c) 肾上腺素. 另一种影响糖代谢的激素是肾上腺素，是机体对新的或可能出现的危险情况作出反应而分泌的，因此肾上腺素又称为"攻守"激素. 在它的影响下，心脏跳动加快，流向肌肉的血液增多，有些肌肉开始收缩，还会出现在身体准备应付紧急情况时产生的胃收缩、肌肉紧张、周身"神经紧张".

虽然肾上腺素的主要作用都与神经系统的功能有密切关系，但是它至少还有一个重要的生化作用，即促进肌肉和肝中糖原的分解，从而增加用于氧化的葡萄糖和通过血流向其他需要葡萄糖的器官提供更多的葡萄糖. 这种促进作用看来似乎是按照非常类似于我们已讨论过的胰高血糖素的作用机制进行的，活化磷酸化酶似乎按照逐渐增加活化的磷酸化了的磷酸化酶与钝化的脱磷酸磷酸化酶之间的比率进行.

这两种激素之间的差别，还有肾上腺素和甲状腺素之间的差别（甲状腺素也促进氧的消耗），在于肾上腺素作用的应急性；肾上腺以突然喷射的形式释放肾上腺素，迅速改变葡萄糖代谢的平衡，但是这些效用会迅速减弱，因为肾上腺素本身很快就被特有的氧化酶破坏，肌肉里尤其是这样. 甲状腺素、胰岛素和胰高血糖素，具有长期的调节作用，肾上腺素只在突然需要的地方和时刻出现并起作用. 现将胰高血糖素和肾上腺素的作用总结于图 24 中.

(d) 糖皮质激素. 在肾上腺皮质制备的多种甾类激素中，有一种特殊的激素，在调节糖代谢中起着重要作用，所以

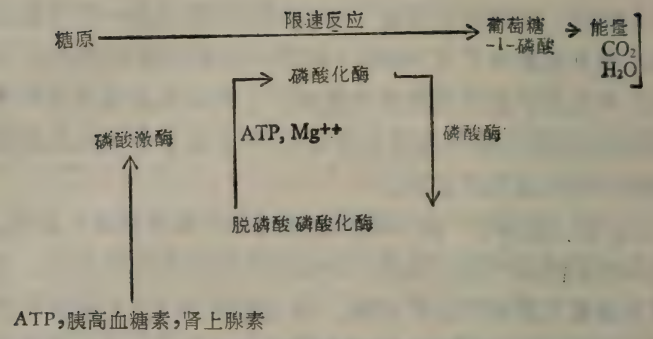
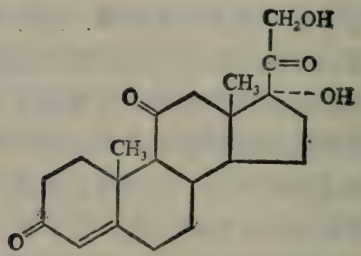


图 24　葡萄糖代谢的激素控制

称为糖皮质激素．其中最重要的化合物大概是皮质酮和皮质醇．在化学上，这一类化合物的特征，是在甾类分子骨架的11位碳原子处有醇或酮的氧原子．下面是皮质酮的分子：



皮质酮(可的松)(11-脱氢-17-羟皮质甾酮)

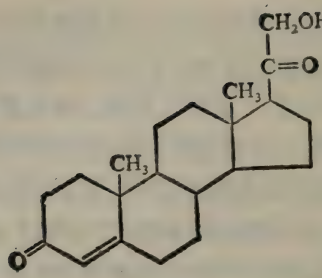
这类激素的主要作用是增加肝中的糖原，同时，当把这类激素注射到实验动物体内时，会影响负氮平衡，即增加蛋白质和氨基酸的分解．总之，这类激素的作用至少是部分地抵销胰岛素的影响，所以在正常的健康动物或人体内，糖代谢是由作用相反的胰岛素和糖皮质激素共同控制的．

糖皮质激素的作用是加速糖原的合成和蛋白质的分解．

这个事实表明，糖皮质激素是通过加速氨基酸向糖的转化而起作用的．事实上，对在激素影响下的放射性氨基酸的代谢结果的研究已说明了这一点．现在已发现，糖皮质激素能直接使氨基酸的某些分解酶（特别是肝脏的转氨酶和氨基酸氧化酶）的量增加几倍．增加这些酶的活性，便会增加氨基酸转化成尿素和三羧酸循环的中间物如α-酮戊二酸的速率．尿素被排泄掉了，α-酮戊二酸可被氧化或通过我们已经详细讨论过的途径重新合成葡萄糖和糖原．这些甾类化合物怎样增加转氨酶和其他有关酶的量的情况，现在还不清楚．这可能是与胰高血糖素的活化作用类似的一种活化作用的结果．但是有人提出的另一种看法认为，这些甾类化合物实际上增加了酶的合成，此过程与我们已经讨论过的微生物体内酶的诱导作用相类似．

四、盐平衡的调节

我们已经讲过了，对细胞来说，保持钠、钾、钙和其他离子的适当浓度是相当重要的．机体作为一个统一整体，竭力保持合适的浓度，以保证循环的血流中的离子的成份恒定．做到这一点的办法，是除去不需要的物质，主要是通过肾过滤和处理血，再通过尿把过剩的和不需要的物质排泄掉．用这种方法除掉的主要物质之一是含氮的氨，以尿素的形式排泄掉．但是尿中除含有废物和水外，还含有一些有机物和多少不等的许多无机物．有些激素能调节受肾影响的保留量和排除量之间的平衡．垂体的抗利尿激素控制以尿的形式排泄的水量．盐皮质激素是另一类肾上腺皮质激素，即著名的11-脱氧皮质甾（DOC），它能帮助减少钠离子，氯离子和碳酸氢根离子（Na^+, Cl^-, HCO_3^-）的排泄，帮助增加钾离子和磷酸一氢根离子（K^+, HPO_4^{--}）的排泄．甲状旁腺分泌的激素甲状



11-脱氧皮质甾

旁腺素，能促进钙离子和磷酸一氢根离子（Ca^{++} 和 HPO_4^{--}）的排泄，主要用于排泄机体内的磷酸钙——骨骼．所有这些激素大概都是通过改变肾细胞过滤系统的性质发挥作用的，这些肾细胞能有选择性地保留和排除血液中的物质．虽然如此，有关的专门生化机制还远远没有搞清楚．

五、蛋白质代谢的调节

许多激素能间接影响蛋白质代谢．例如，有些激素跟促进糖原合成的糖皮质激素一样，通过消耗蛋白质和氨基酸的方式使机体处于负氮平衡状态，从而间接影响蛋白质的代谢．同样，在缺乏胰岛素时，身体就要求通过消耗除糖以外的物质来提供能量，这就促进了蛋白质分解代谢；而胰岛素过剩时情况则相反．但是这些偶然现象对蛋白质代谢的影响并不是主要的．与调节蛋白质合成的关系最直接的激素，叫做生长激素，它是一种垂体蛋白质．它是婴儿和青少年的正常发育所不可缺少的，缺了就会患垂体性侏儒症；要注意这些侏儒患者与呆小症者不同，他们在智力上根本不受妨碍，而是简单的减少大小，身高只能达到 3 至 4 英尺．同时，在青少年时期，生长激素分泌量过多则会患巨人症，身高可长到 7 至 8 英尺．虽然一生都在分泌生长激素，但是它的作用在发育很快的婴儿时期最为明显；在青春期后，它的活性似乎已降低，大概是

其他激素抵销了它的活性. 生长激素在青少年时期的作用，可以通过一个实验来说明. 我们利用鼠作实验，将其垂体摘除，每天注射 0.01 毫克这样少的生长激素，连续注射九天，结果它的体重竟会增加 10 克.

虽然对生长激素作用的生化机理尚未弄清楚，但是有人提出，它的作用大概是通过 CAMP 增加 DNA 和核糖核蛋白体的 RNA 的合成. 还有资料证明它直接提高了在核糖核蛋白体上合成蛋白质的速率. 有人认为，某些激素能改变一些特殊蛋白质的合成速率. 人们对这种说法产生了极大的兴趣. 这样的激素(特别是性激素，一些甾类激素，也许还有甲状腺素)可以看作细菌体内的"诱导物"一样的东西，能够启动负责一些"激素"作用的特殊酶的生产.这种设想认为，负责合成特定酶的基因是存在的，但是有点不活泼("关上了")——大概是因为被组蛋白包围着的缘故. 激素的作用是消除包围基因的组蛋白，从而"把它打开". 于是这个基因合成一个适当的信使 RNA 分子，信使 RNA 分子又移到核糖核蛋白体上开始合成新的酶. 有一些这方面的证据，例如雌激素确实能使负责在核的 DNA 上合成信使 RNA 分子的酶的活化，并使新合成的信使 RNA 也活化. 然而这些是否就是这类激素的主要作用呢，现在还不知道.

六、其他激素的调节作用

我们已经讲了若干种激素产生的各种各样的调节作用，这些互相之间的作用能改变细胞的许多重要活性. 有几种激素起的作用是彼此矛盾的，细胞最后的状态必然取决于它们共同作用的结果和每种激素的相对量. 一种激素过量或不足都可能造成严重的后果，例如畸形、疾病、昏迷或死亡. 很显然，健康的机体内，一定有一些调节调节剂的方法，以保证每

种激素的量都恰如其分地满足整个动物体代谢的要求.

这种调节作用通过简单的呼吸方法就可以达到. 由于每种激素本身就是特殊的内分泌器官的生物合成途径的产物，所以它们在血流中的量是受当时合成速率的大小控制的. 而几乎所有的主要激素的合成速率（胰岛素是一个例外），都受另一些由垂体合成的激素的控制. 垂体合成一组肽激素，肽激素以机体的另一些内分泌腺为靶器. 这些较高水平的第二级激素叫做促激素，包括促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素和促性腺激素，每种促激素均具有促进各相应腺体合成和分泌主要激素的性质.

但是在这里可能陷入危险的境地. 垂体激素的合成又由什么调节呢？ 我们不得不没完没了地追溯各种激素，陷入了我们以前在酶的问题上陷入的那种困境吗？对这个问题的回答分两点，这两点表明机体发展起来的调节机制是多么完美！垂体本身处于脑的底部，因而至少是部分地处于神经的控制之下. 第二点，实验表明，合成促激素本身的速率，取决于它们的靶腺体激素的浓度. 因此，甲状腺素的存在会抑制促甲状腺激素的合成，促甲状腺激素则会促进甲状腺素的合成. 这一过程尽管最终是在脑的高级控制下，但还可看成是一个反馈回路（见图 25）. 因此激素的合成形成了一个自调节系统，它高效、简单，足以使控制学家满意.

这一章一开始，我们就考虑在不祈求活的生物有特殊性质时是否可以解释细胞适应外部环境变化的能力. 我们曾利用有关化学、物理学的简单定律和控制论的一些逻辑方法，把细胞描述成一个自动器. 但是我们已经认识到不能再认为细胞是孤立的了，必须把它看作是有机体的一部分，为了整个机体健康而繁忙地执行着特殊的任务. 这就意味着必须考虑机体本身与单个细胞的代谢是如何互相影响的，机体是如何控

制单个细胞的代谢的．这种情况导致了本章后半部分关于激素的讨论．我们证明了激素也可看作是以自调节机制起作用，以保证有机体作为一个整体顺利发挥作用．

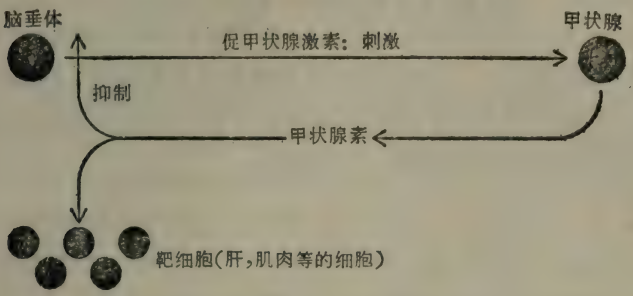


图 25　激素合成的激素反馈控制

在研究激素的过程中，我们已开始离开了我们自己最初提出的任务，即说明单个动物细胞的化学成份及其作用．在详细研究细胞的调节作用时，我们发现，对于细胞来说，还必须考虑外界环境即整个的机体的情况如何．既然我们已经开始对整个机体的生化情况进行概述，就有必要进一步来讲这些问题了．对于细胞来说，它的外部环境是由机体提供的，机体本身的自动平衡系统维持体内成份的恒定，因而也就使细胞能作为整个统一体的一部分活下来．如果这种环境变化太大，细胞便会迅速死亡．

但是机体还有一个外部环境，这个环境远不是温暖黑暗的孕育细胞的环境，而是一个温度、湿度、密度等都迅度变化的弱肉强食的环境，在这个环境里，食物并不是通过流得很快的血液送上门来的，必须用技术去艰难地搜寻和猎取．机体需要维持体内平衡，但是为了做到这一点，就不得不改变周围环境的不平衡系统．要造成适宜的环境，就必须改变环境．如果温度变了，机体为了使这种变化逆转，就必须把自身的各

部分组织起来，对周围环境加温或移到有掩蔽的地方．为满足机体内部无止境的需求，机体必须不断寻找食物、空气和水．在这种寻找过程中，一种生物必然与其他的生物发生不可避免的斗争；这些生物也是为了满足内部的要求而进行斗争的．要对周围世界发挥作用，就需要机体在生化和生理上更加高度地统一．如果要达到生物化学家的目标，即从物理和化学的角度来解释活的有机体的全部行为，我们现在就必须转而研究这个高度统一的问题了．

第十一章　细胞的作用

就机体对周围环境的作用来说，需要有三种能力．首先，它必须具有接受外部刺激的能力，使机体能根据外部刺激估计在空间的位置和与其他物体的关系；它必须能看、能听、能嗅、能知道食物和感觉危险等，也就是说，必须有眼、耳、鼻这些感觉器官．第二，为了达到一定的目的，如获得食物或避免危害，它必须具有完成有目的运动的能力（这种运动是由肌肉实现的）．第三，它必须具有能协调对外界刺激的感觉与肌肉活动之间的关系的能力——这是脑和中枢神经系统的任务．我们用一个简图（图 26）来概括这种三角关系．

我们知道，人的各种感受器、四肢和脑等这些专用的器官，在人体内占了相当大的百分比．只有依靠这些器官的作用，人才能有意识地生活；我们满足于通过神经、激素和调节剂等的作用有意或无意地保持内环境稳定．这些专门的器官要完成其任务，同样需要专门的生物化学成份．这种专门的生物化学反应，大部分都与能量和信息的转变、传递的方法有关．这些感受器必须将得到的光、热或声波等信息转变成能通过神经传递到脑的信息．脑一定要处理这种信息来达到两个目的：第一，把一组直接指令迅速发送给肌肉；第二，永久贮存或记忆这些信息，留待以后帮助决定机体的活动．最后，肌肉要通过收缩和放松的方式识别并回答从脑发送来的信息．肌肉必须在收缩过程中做机械功；要做功就需要有能源．

到现在，我们已不难讲出生物化学家的问题了：我们在

这些器官中观测到了哪些能说明其生理作用的专门的化学特性呢?这是一个伴随生物化学而出现的问题,已存在很长时间了,无论什么时候,甚至在下班以后,生物化学家都在谈论这个问题. 最后,我们完全是通过生命对周围的无生命环境的作用能力认识了生命. 生物化学分析不能仅仅停留在说明机体作为自调节的内环境稳定体系是如何组成(即生命在一瞬间内不变的组成),如何起作用的;从长远来看,我们还必须研究机体与外界关系在生物化学上的主要原因.

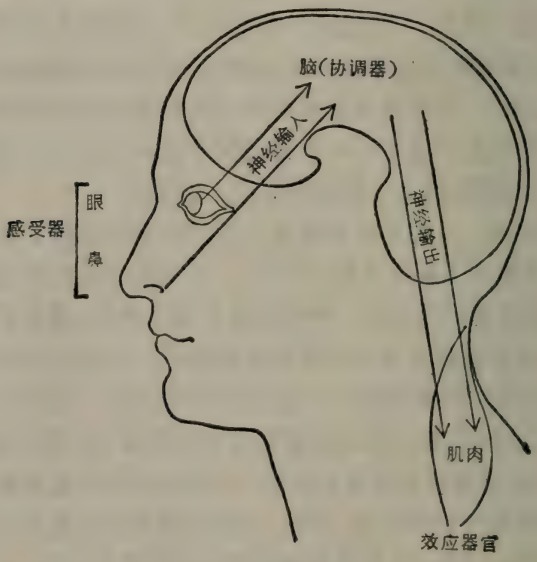


图 26 肌肉、神经和脑

事实上,关于神经、肌肉、大脑方面的生理和生化情况,我们已经知道得很多了,由于篇幅的限制,许多问题都不能拿到本书内来讨论. 例如,我们不得不略去有关感觉器官如眼的特殊感受器细胞的生物化学问题,只讨论肌肉和神经的一些

至关重要的特性.

I 肌 肉

典型的骨骼肌(即随意肌),是负责四肢和机体运动的,由一束长的肌纤维组成,每条纤维直径达 0.01 厘米,纵贯肌的全长. 骨骼肌的两端分别由腱连到负责运动的骨骼或器官上. 这些肌纤维可收缩到松弛时长度的百分之六十,收缩时牵动与之相连的骨骼,便发生运动. 在显微镜下可以看到,每条纤维又由一束长长的并排的原纤维组成,原纤维的直径约为 0.0001 厘米. 这些原纤维含有收缩性的肌质. 跟其他细胞一样,这些原纤维也有细胞核、线粒体、微粒体和细胞膜,但是利用显微镜观察时,很难察觉这些,看到的只是一根又长又细的有条纹的管子. 这些条纹是骨骼肌原纤维最显著的特点;条纹的方向与原纤维的纵向成直角,彼此间呈现有规律的间隔,象一个交通标示柱上的黑白相间的标志一样,而且相邻的原纤维的条纹全是平行的,因此,这些条纹看来好象一直穿过了整个肌纤维. 比起某些平滑肌来说,这些横条纹是骨骼肌独有的特性;平滑肌通常不受主观意识的控制,然而却负责肠胃的蠕动.

用高倍显微镜观察这些管子时,可分辨出明暗相间的条纹,形成复杂而有规律的花样,如图 27 所示. 显微镜专家把这些条带叫做 I 带(亮)和 A 带(暗),H区(在暗 A 带中间的较亮的区域)和 Z 线. 在每一对 Z 线间的部分是一个单位,叫做肌节,内有一条 A 带,两条半 I 带和一条 Z 线. 每一个单位的长度还不到 0.0002 厘米,因此,每一个原纤维要有数千个首尾相联的肌节.当使用放大倍数更高的电子显微镜观察时,可以看出 A 带和 I 带都是一些纤维丝,纤维丝的走向与原纤维的轴线平行. A 带是暗的,因为它的纤维较粗;而 I 带则是由

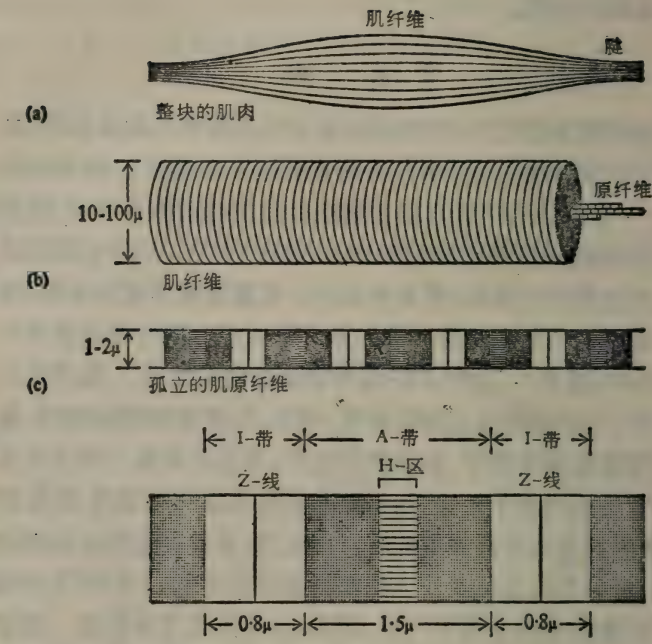


图 27　在不同放大倍数下的肌肉

细得多的纤丝组成的. 仔细观察时可看到，I 带的细丝插入了A带，填满了A带的粗纤维之间的空隙，形成纵切面有规律的结构. 在插入区，每条 I 带细纤维由A带的三条粗纤维包围着，而A带的每条粗纤维又由六条 I 带的细纤维包围着. I 纤维在未插到A带的中心时就停止了，所以A带的浅色的H区，事实上是只有粗的A纤维的区域（见图 28）. 精细的观察表明，每条 I 纤维在插进A带的地方，通过极细的，毛发状的交联与A纤维连在一起（见照片 6）.

当肌肉收缩时，在显微镜下看到的情况是纤维本身的长度不变，但细的 I 纤维更深地滑入了粗的A纤维之间的间隙，

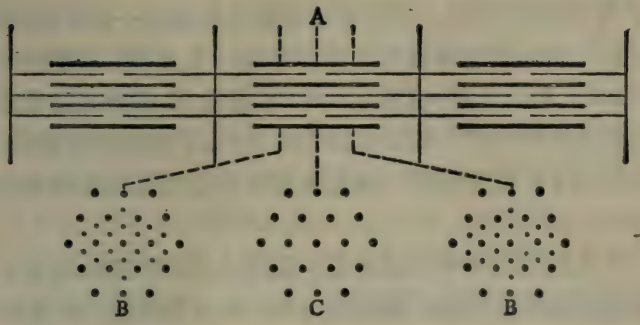


图 28　高倍放大的肌纤维

在肌原纤维中纤丝的排列．A：纵剖面．B 和 C：横剖面，显示出粗、细的纤丝

直至把H区填满为止；当H区被填满时，也就达到了收缩的极限．结果是 I 带似乎不见了，A 带仍旧保持不变，肌小节的两条界线（Z 线）向中心区紧缩．

因此，肌肉收缩的机制似乎需要两种互相联锁的纤维，当纤维滑到一起时，就发生收缩，当它们离开时，就松弛．肌收缩实际上很象望眼镜收拢，而不象弹性带紧缩．

有关肌肉的看法，生物化学家与显微镜专家或生理学家有什么不同呢？ 科学家们早就知道，纤维的收缩元几乎完全是由蛋白质组成的．开始，人们认为只由一种蛋白质组成，这种蛋白质叫做肌球蛋白；后来人们发现，实际上至少是由两种主要的蛋白质组成的：即由肌球蛋白本身（占总蛋白质量的54％）和肌动蛋白（占 20％）组成．肌球蛋白是一种大蛋白质（分子量约 500,000），而肌动蛋白则只有前者的九分之一重，而且以G肌动蛋白和F肌动蛋白这两种互变的蛋白存在．这些蛋白都能分别从肌肉中提取出来，并能证明这两类分子都是长纤维状．此外，肌球蛋白有一个显著的性质，就是它能在受到挤压的情况下通过喷嘴，形成长的人造纤维（其过程类似

于人造丝的制造). 当肌动蛋白和肌球蛋白一起受挤压时,便形成一种叫肌动球蛋白的复合纤维. 匈牙利人斯特劳布 (F. Straub) 和斯任特-戈吉在 1942 年发现,如果把肌动球蛋白纤维放在含有 ATP 和适量盐的溶液中,它便会自发地收缩,同时使 ATP 脱去磷酸. 而肌球蛋白和肌动蛋白却没有这种性质.

人们在若干年前已知道,在肌肉持续收缩的时候,ATP 和磷酸肌酸会分解,释放出 ADP 和无机磷酸. 就是在二十世纪三十年代初期用肌肉作的这些观察,导致了在生物化学反应中对高能磷酸的作用的认识. 1933 年,莫斯科的恩格尔哈德 (Engelhardt) 指出,在有机球蛋白存在的情况下,ATP 被迅速分解成 ADP 和无机磷酸. 因此,肌球蛋白似乎起 ATP 酶的作用. 很清楚,这些观测结果必然以某种方式与肌肉收缩的解释发生联系. 因此,甚至二十年前,生物化学家就认为自己跟肌肉将化学物质转化成机械功的机制的核心问题关系密切.

但是,只有电子显微镜出现后,人们才能把生物化学的结果与显微镜观测的结果明确地联系起来. 尔后的理论解释工作,绝大部分是由英国的 H. E. 赫克斯利 (H. E. Huxley) 和 A. F. 赫克斯利 (A. F. Huxley) 及其同事作出的. 根据目前的看法,与肌球蛋白和肌动蛋白这两种蛋白质对应的,有两种不同类型的肌纤丝. A 带的粗纤丝是由肌球蛋白组成的, I 带的细纤维是由肌动蛋白组成的. 当肌肉处在收缩状态时,在电子显微镜图象上可以看到一系列细微的交联,每间隔 150 Å 左右有规则地出现,它们把两种蛋白质连接成肌动球蛋白复合体.

随着肌肉的收缩,A 带和 I 带的纤丝互相插入,交联迅速地交替断开又连上. ATP 就是负责断开交联的,断开即是使

在这种或另一种蛋白质上的交联自由悬空. 当自由悬空时，它们便会发生摆动，直到找到一个新的连接点为止. 下一个交联是在另一根纤丝上进行连接的. 接着它们逐渐变直，于是两条纤丝彼此互相交叉地拉着，直到它们之间的交联重又变成直角为止. 在这个新的位置上，在新的 ATP 分子到来再次断开交联之前，它们是稳定的，不能回滑. 交联的这种交替连上和断开的整个过程，正象拉开和拉上拉链一样. 在整个收缩期间，随着纤丝相互滑动，每个交联重复断开和连上，许多 ATP 分子分解. 肌肉处在休息状态时，存在的 ATP 使交联永久断开，肌肉松弛. 整个过程见图 29.

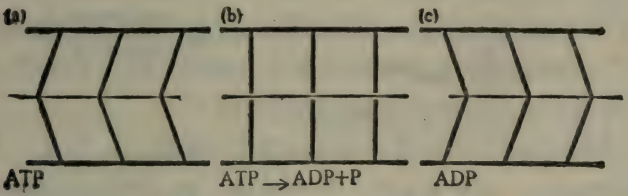


图 29 肌收缩——滑动纤丝模型

在肌纤维中的交联排列，设计得使粗纤丝能依靠一种棘爪的作用拉动细纤丝. 图中所示是两条粗纤丝夹着一条细纤丝. 交联一端连接在粗纤丝上，另一端交替地与细纤丝连接和断开，同时使其移动.

虽然有关肌肉作用的这种模型有相当多的证据，但是也许还应着重指出，这还仅仅是一种模型，尤其是在具体的化学条件下，有关交联如何交替断开和连上的证据还是十分缺乏的. 就是由于这个原因，有人提出了基于纤丝组织及其运动中的长程电力作用理论的模型，用以取代滑动纤丝模型. 在这些模型中，ATP 的作用跟其作为聚阴离子的特殊结构及性质的关系，超过了 ATP 在分解肌动球蛋白反应上所起的作用. 这是一个 ATP 的化学能转变成肌肉收缩的机械能的过

程，其详细情况还有许多争论.

II 神　经

在人工系统中，利用直接的刺激，通常是利用温和的电击，可以使肌肉收缩. 在活的动物体内，这些刺激是通过神经传导的. 体内的任何一个随意肌，都有从脑或脊髓束的神经；这些神经的作用，是把指令传递到它们直接控制的肌肉. 跟肌肉一样，神经干也是由许多较小的神经纤维组成的；在下文我们将用神经这个词来表示一根单独的神经纤维. 神经纤维基本上是一根长管，它将神经细胞（通常位于脑和脊髓内）的顶端与肌肉连接起来. 这个管子即轴突，事实上是一个拉长了的单细胞的一部分，包着它的脂肪物（髓磷脂）是一个保护层，它象电缆的绝缘橡胶包裹着金属丝一样. 我们将会看到，它具有与绝缘橡胶完全相同的功能.

在神经轴突的顶部是神经细胞体（神经元），它是一个大的菱形隆起，内含常见的全部细胞器：核、线粒体和微粒体（见照片 1）. 这个细胞体与轴突相比是很大的，在轴突的一端象个太妃苹果一样. 轴突的下端与肌细胞相接，在此处为了形成宽阔的基底与肌细胞紧紧相连，它又稍加散开，结果与肌细胞有了相当大的接触面积.

两个细胞间的这一接触部位，叫做肌神经结合区. 神经生理学家把这种结合命名为突触. 象通常发生的情况那样，如果脑或脊髓跟肌肉之间相距太远，一个轴突不能伸展到头，只伸到其间距的一半，由脑伸出来的神经便与第二个神经的细胞体形成一个突触，这个轴突通过剩下的距离直达肌肉. 我们将会看到，两个神经细胞之间的突触，不仅是长距离传递信号的手段，而且是修改由脑传下来的指令信息的一个修改点，在这里把一些附加因素考虑进去. 由脑来的信息穿过第一神

经和第二神经之间的突触，继续向下传递，经第二神经传到神经肌突触，在这里引起肌肉收缩．总之，在必须把信息从神经系统的一部分传到另一部分时，就借助于突触来传递信息．一个类似的系统是把感觉器官（例如眼和耳）的信息传到脑；在脑内有许多突触把许多神经细胞互相连接起来．这样，信息就能在相当长的距离上迅速地传递到许多不同的神经细胞或肌肉（见图 30）．

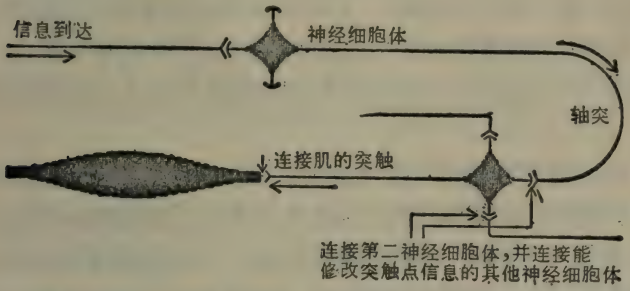


图 30

脑的最高级的部位大脑皮质内有数目极大的神经细胞（约 10,000,000,000），每一个神经细胞可以形成与其他神经细胞相接的 10,000 个突触点．这种互相之间的连接点这样多，说明脑在协调、比较和控制感觉器官和肌肉的活动上和在学习经验上具有惊人的能力．脑内连接神经细胞的这个巨大阵列，具有超过任何单个神经细胞行为的特性，恰如一台计算机的活动能力，超过了组成它的任何一个晶体管和磁带的活动能力一样．由于这些细胞的性质反映出的问题那样吸引人，我们在这里不得不扼要地谈一谈．作为生物化学家，首先注意的是单个细胞的行为，以后才是大量细胞的总行为；甚至我们在这个水平上对神经细胞进行的描述，显然已足以成为详细研究的根据．

神经细胞的基本功能有三个. 在太妃苹果的头部，细胞体要接受与其成突触连接的其他神经细胞输入的信息并作出反应. 这些信息要沿轴突迅速向下传递，最后，在轴突的底部穿过细胞膜传递到突触另一边的神经或肌肉细胞. 近十多年来，这三步过程中大量的生物化学机制已得到阐明.

我们要了解的这个过程中的最简单的部分，是沿神经轴突本身传递信息的方法. 我们曾说过，神经纤维外面裹着一层脂肪，象一根绝缘电缆. 这种说法在这儿显然就很有用场了. 事实上，信息是在神经细胞体轴突出现的地方开始，以电流的形式和每秒约 20 米的速率沿神经纤维传递，通过神经轴突.

我们更为熟悉的电流可做两种工作. 不断地流向电灯泡的电流是灯泡的稳定能源；如果电流变化，灯光就随着闪动. 另一方面，门铃响一会儿后就得停止. 在这里需要短时间的放电来发信号. 在神经纤维里传导的是信号，不是能源. 因此若是记录电沿神经传导的情况，我们会发现读数是不稳定的，例如人们可以从手电筒的电池得到稳定的电压值，比如说 4 伏，但是在神经的任何一点却不是这样，当电信号到达和通过记录点时，电压突然升降，然后便消失了. 一个电波就通过了该纤维. 如果我们在一个脉冲通过神经纤维上的某一点时，把电压升降的情况画成一条曲线，便得到了图 31.

这种异常现象的机制是什么呢？由发电机或电池产生的电流流过电缆时，事实上是电子流负载着电荷，沿金属线从负极流到正极. 动物产生的电，也是由负载的粒子流携带的. 但是载体不是带负电荷的电子，而是带正电荷的离子. 离子这样流动之所以可能，完全在于我们多次讲到的一种事实，即细胞内的离子成份是与细胞外的离子成份完全不同的. 在细胞内，钾离子浓度很高，而钠离子浓度却很低. 在细胞外有大量

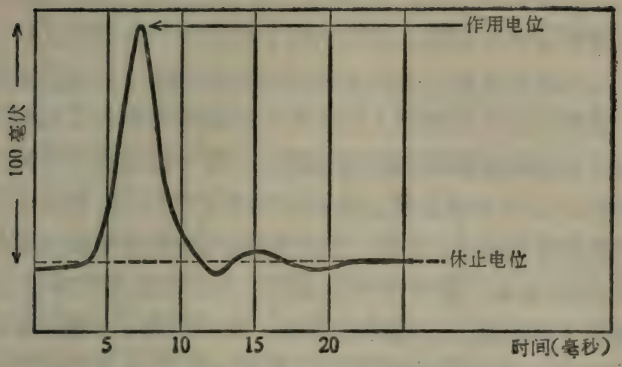


图 31　电位随通过神经纤维的脉冲而变化的曲线

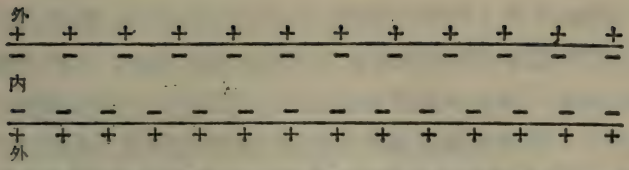
的钠离子,而钾离子却很少. 在这一点上,神经细胞类似于其他的绝大多数细胞. 我们都知道,钠和钾都是以带电离子的形式存在于溶液中——每一个离子携带一个电荷,我们已习惯于把它们写成 Na^+ 和 K^+. 当然,细胞也含有许多其他带电荷的离子: 其中的阳离子有镁和钙离子 (Mg^{++}, Ca^{++}),阴离子有氯离子和磷酸氢根离子(Cl^-,HPO_4^{--}). 总之,在细胞内,离子所带的负电荷与正电荷在数量上是相等的,因此总的净电荷是零;细胞周围的液体的带电情况也是这样.

尽管总的正负电荷是相等的,但是在细胞膜的两侧,钾离子和钠离子的浓度是不同的,这一事实便引起了一些奇怪的现象. 因为在无生命的系统内,我们可以预期,如果把氯化钾溶液与氯化钠溶液用一个薄渗透膜 (比方说赛璐玢薄膜) 隔开,钾离子可朝一个方向穿过薄膜,钠离子可朝另一方向穿过薄膜,直到两种离子各自的浓度在薄膜的两边相等为止. 在有生命的细胞内,这种现象是不会发生的,因为细胞膜似乎不能透过钠离子. 它只允许钾离子进入细胞内而不允许其离开,甚至根本不允许钠离子进入. 不允许通过并不完全是消

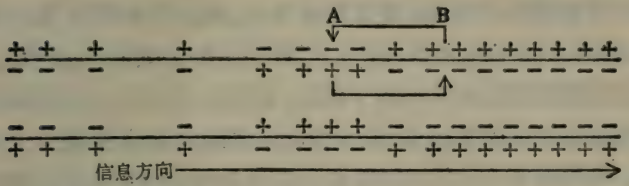
极的．如果作一个实验，把钠离子注射到细胞内，结果钠离子却会很快通过细胞膜，违反钠离子浓度梯度的情况又被排除了．因此细胞膜是一个能选择区分钠和钾离子的动态系统．

钠和钾离子在浓度上的这种差别的作用是什么呢？如果钾离子不按浓度梯度流出细胞的话，那一定是有某种向内作用的力．这种力就是带正电荷的钠离子的作用，钠离子在细胞膜外侧排列起来，形成一个正电荷屏障，排斥带正电荷的钾离子，同时钠离子趋于透过细胞膜吸引带负电荷的离子，如磷酸根离子或氯离子．其净结果是，我们得到了如图 32(a) 所示的轴突，正电荷沿它的外表面排成一行，负电荷沿它的内表面排成一行．因此在膜的两侧存在着电位差，如果它们之间用一金属丝接通，则可记录它们之间的电压．事实上，如果把一个微型玻璃电极插入轴突，通过电压记录器（电流计）接到神经的外表面的话，就可做到这一点．这个系统的膜对钾离子是可渗透的，而对钠离子则是不可渗透的；该系统产生的理论电压值也可以计算，而且计算起来比较简单．很幸运，理论计算和实验结果是一致的；电压记录器显示出该细胞内表面对外表面维持一个 65 到 95 毫伏的负电压．这一电压与手电筒所用的干电池或湿蓄电池产生的电压在原理上是完全一样的．

如果在神经轴突上的某一点，由于某种原因，一组电荷降到零，例如应用电击法使其降到零，我们来看看会发生什么事情．这种情况称为神经的去极化，它的结果示于图 32(b)．去极化的结果将引起神经上的某一点，膜的内外表面上一组正负电荷颠倒．这样，在膜的外表面，某一区域 A 相对于距离较远的一区域 B 是负的，与此相对应，膜的内表面区域 B 相对于区域 A 是负的．于是在 A 和 B 之间构成了一个微小的电路，电流在它们之间流动．但是到达 B 的电流的作用是使 B 顺次去极化，所以对沿轴突更远的一点是负的；接着另一个局部电



(a) 在休止时，神经膜的任一侧均有带电荷的离子，它们间具有一电位差.



(b) 在电流流动时在A处产生局部去极化，信息沿神经纤维传递.

图 32　神经的传导

流开始流动，重又去极化. 于是在神经轴突的一端去极化导致建立一系列局部电路，局部电路象波一样在轴突表面上移动和传递去极化. 只要初始刺激较大，足以使电流流动，刺激就会沿神经纤维迅速传递下去. 神经刺激的这种传递方法，已提出多年了，最后，英国剑桥霍奇金 (Hodgkin)，凯恩斯 (Keynes) 和他们的合作者用实验进行了证实.

霍奇金还从生化角度对这种现象提出了令人满意的解释. 我们已经知道，神经的休止电位是由钠和钾离子之间的浓度差和渗透性的不同来维持的，霍奇金认为，假如去极化的作用会改变膜的渗透性，致使膜对钠离子在短时间内成了完全可渗透的，将会发生什么样的情况呢？ 钠将沿浓度梯度迅速流进神经轴突，它流进速度要比钾离子流出的速度更快. 随着这种现象的出现，膜的电位将进一步下降，因为正电荷由外表面转移到内表面. 随着膜电位进一步下降，膜将变得对钠离子更加可渗透，结果是进入的钠离子进行自刺激，成了一个正反馈的系统 (图 33).

钠离子流入轴突的情况，一直继续到负 80 到 90 毫伏的膜电位变为零，最后变成正 20 到 30 毫伏为止．这代表图 31 中的波峰．现在钠离子停止进入，因为它这时要迎着电位梯度逆行．同时根据霍奇金的理论，轴突对钾离子的渗透性也增加，钾离子沿着降低其浓度梯度的方向流出细胞，直到膜的电位降到原来的负 85 毫伏左右为止．电波沿轴突传递．事实上，钾离子渗出时间要稍微大于理论上的必要时间，电位也稍大于它的原值，结果出现了图 31 的第二个波谷．在此期间，电位若低于正常休止电位几毫伏，神经就不能传递下一个信息．但是在千分之几秒内，重又恢复原电位值，神经又可接受刺激，随时准备起作用．

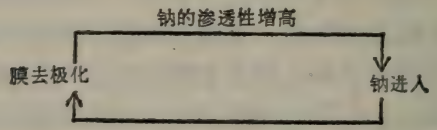


图 33

霍奇金理论已为实验所充分证实．利用放射性钠和钾进行的研究，说明了在神经受刺激时，这两种离子穿过膜渗入和渗出细胞的变化．人们早已知道，就象理论预言那样，如果把轴突外面的钠离子全部除去，就根本不可能进行神经传导．由于这方面的工作，霍奇金获得了 1963 年度的诺贝尔医学奖金．

改变细胞膜通常维持的钠离子和钾离子的浓度，就可以改变膜电位．我们所说的发生在膜上的这种变化，只能引起局部浓度的迅速变化，因此它们几乎不影响细胞内外钠和钾离子的总浓度差．尽管有局部变化，这些浓度差仍然很大，以致在细胞内钾离子浓度下降，钠离子浓度升高，达到足以使它钝化以前，在大神经上能传导一百多万个脉冲．不过最后该

神经必须调整浓度的变化，恢复钠离子和钾离子之间原来的浓度差．读者还会注意到，直到现在，脉冲传导一直没有要求神经输出能量；而膜渗透性的变化则导致了利用潜伏在细胞膜两侧钠钾离子浓度差里的电位能．神经的工作就在于再次建立这种电位能．

此外，证明这个过程的机制的关键性实验，是由霍奇金、凯恩斯和赫克斯利完成的．在实验中，他们使用了所能找到的最大的神经——鱿鱼的巨大轴突，这种轴突是相当粗的，直径长达一毫米，比较容易把实验物质注入到里面和研究这些物质的作用．他们首先证明了神经的传导有赖于能量代谢．氰化物能阻止氧化磷酸化，毒化神经，使其很快丧失传导脉冲的能力．但是如果把 ATP 注入到毒化了的神经里，神经再次活化，能继续传导脉冲，直到所有的 ATP 又被分解完为止．因此，恰如在肌肉里的情况一样，细胞为使自己具有活动的能力而吸收的主要能量，是 ATP 的能量．

后来的研究工作证明，为了维持神经的钠离子和钾离子的浓度，事实上得消耗 ATP．在钠离子被排出细胞，钾离子进入细胞的时候，ATP 被分解了．科学工作者还发现，进入和排出这两种离子的过程是有联系的，大约每三个钠离子和钾离子穿过膜，就要耗用一个分子的 ATP．在这个过程中，使用 ATP 能量的确切机制现在还不清楚，但是新近积累的证据表明，ATP 通过与细胞膜上的某些位点结合并使其磷酸化的方式发挥作用．然后这些位点负责把钠离子由细胞内运送到细胞外，接着它们脱磷酸，又能和钾离子结合，带着钾离子穿过膜，回到细胞内．较之于 ATP 分解和肌肉收缩相偶联的详细机制，人们对这个过程的详细机制知道得更少．跟上个问题一样，这个问题也是很难解决的．

脉冲在突触上的传递

神经脉冲沿轴突以膜去极化的波传递．但是到了突触就出现了一个不同的问题．在接合处另一边的神经细胞或肌纤维的细胞膜，和来脉冲的神经细胞膜是不连贯的．因此必须找到一个跨越两个细胞之间的间隙的方法．实质上，这要求在一个神经轴突的末端，去极化波的到达能作为触发器或信号，在第二个神经的神经细胞和轴突上启动相似的波．这种触发作用取决于存在的化学递质．神经脉冲传递到突触，刺激神经末梢，使之释放出一种化学物质，这种物质能扩散和穿过第一个神经细胞膜，到达第二个神经细胞的细胞体（图 34）．在那里，它引起细胞膜去极化，触发第二个神经的脉冲．这些递质的化学特性，似乎因所处神经系统部位的不同而异．有些递质与我们已经讨论过的肾上腺素这种激素有关．然而最常见的似乎是乙酰胆碱．

乙酰胆碱是用乙酰辅酶 A 将脂肪胆碱乙酰化而形成的，在神经末梢有负责胆碱乙酰化的酶．此酶与乙酰胆碱本身共存于一系列颗粒中，这些颗粒在许多方面与溶酶体相似，它们的发现者英国剑桥的惠特克（Whittaker）将其称为突触小泡．这些突触小泡分布在神经末梢，在别的地方还未发现过，它们容纳乙酰胆碱，使其被束缚，呈现钝化形式．神经脉冲到达，小泡被击破，因此释放出乙酰胆碱；乙酰胆碱穿过膜扩散过突触间隙，到了第二个神经细胞或肌肉细胞．专门的受体位点在那里等待乙酰胆碱，与乙酰胆碱结合，引起第二个神经细胞膜去极化．只要去极化足够大，第二个神经接着又被触发，发出沿轴突传递的脉冲．最后，乙酰胆碱水解成胆碱和乙酸（照片 7）．

这样，乙酰胆碱就在把两个细胞隔开的间隙处建立了两

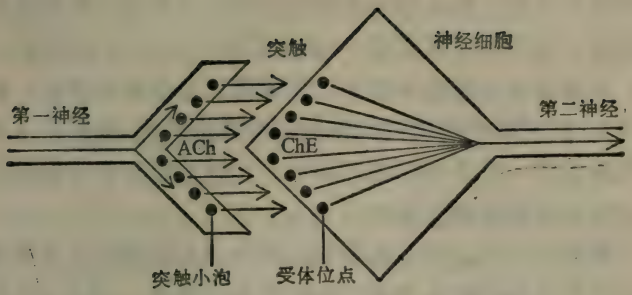


图 34　脉冲在突触上的传递

乙酰胆碱是在刺激脉冲到达突触小泡并将其击破后释放出来的．乙酰胆碱扩散过突触间隙，到达第二个神经的受体位点，在此处使第二神经去极化，然后被胆碱酯酶破坏

个细胞之间的联系．毫不奇怪，神经和肌之间的控制链的连接是很容易受损害的．妨碍递质扩散穿过这个空间的任何物质，都会阻止信息传递，许多能妨碍乙酰胆碱或妨碍它后来被胆碱酯酶破坏的药物，都能截断突触的传递，致使产生麻痹．箭毒就是这样一种药；另一种药是神秘的箭毒，中美州印第安人常常把它蘸在箭头上，后来的侦探小说家所喜欢描写的一种神秘的毒药就是箭毒．不过在近代，能影响胆碱酯酶的另一类物质已用来毒害生灵．原来在德国的战争时期研究成功的有机磷化合物，就是以这种方式起作用的，后来发展成了神经毒气．五十年代中期在波尔图研制出了一种毒性更强的变体（据说通过皮肤吸收一毫克左右就可致死），叫做 V 类毒剂．这些毒剂是已知的最毒的化合物．如果说我们细胞内部的活动最终取决于 ATP 的话，那就同样可以说，控制和指挥我们机体起作用的能力，取决于乙酰胆碱．

乙酰胆碱虽然是最重要的，但不是唯一的递质．特别在脑内，许多神经细胞都通过几种其他递质互相接触．这些中枢神经部位的递质的化学特性还知道得很少，人们提出了许

多可能的递质．氨基酸谷氨酸在脑内似乎具有一种特殊的代谢过程，特别是它转变成 γ-氨基丁酸（GABA）的时候．因此，氨基酸谷氨酸就可能是一种递质．含氨基的物质，例如GABA，就可能形成脑传递机制的基础．的确，象墨斯卡灵和麦角酸这样一些古怪的致幻药物，其许多性质都可能是由于它们含有这类氨基引起的．

顺便提一句，并不是所有的递质都必需帮助信息穿过突触．有些递质抑制由其他神经细胞来的信息．例如，根据抑制递质和兴奋递质之间的竞争，互相矛盾的指令就可能在突触处得到解决．较强的指令将会获胜，信息沿下一条神经纤维传递或中止．现在递质的生物化学，已经成了对药物作用机制以及精神病的化学基础感兴趣的药理学家和其他学者的一个颇出成果的研究领域．

第十二章　生物化学的统一性

我们在前面讲的，是尽量根据化学和物理学来讨论生物学的单位（细胞）的行为．但是在讲到细胞时，我们实际上几乎总不是指生活在地球上的无数种不同生物的细胞，而是一类特殊的动物——哺乳类动物的细胞．我们虽然偶尔涉及到植物和微生物的生化领域，但是离开本题的话总是很短的，而且总是为了说明有关哺乳动物细胞的某一问题的．

就"哺乳动物的细胞"来说，甚至扩展到我们自身的细胞也一样，我们确实还不很清楚．大多数的实验工作，也包括我们一直讲的一些实验，都是用很少的不同种类的哺乳动物做的．鼠类、豚鼠类、兔类和仓鼠等，生物化学家已研究了千百万次了；狗、猫和象羊、牛、猪之类的家畜也都用来做实验动物．偶尔也用禽类如鸡和鸽来做实验．我们总是企图说明实验动物的生物化学与人自己的生物化学的关系．但是这些动物仅仅是已知的许多种哺乳动物中的很少的一部分．而当我们谈到植物、昆虫或微生物时，这些生物的种类已远远超过了哺乳动物的总和，我们进行的生物化学研究似乎毫无意义了．

然而我们却满有信心地讨论了"细胞"，细胞的酶、代谢和行为，好象不知道还有那样多的其他的细胞有待研究似的．我们这样做不是太过于自信了吗？

很幸运，我们可以有把握地说不是．人和酵母在外表和行为上确实有天壤之别．但是乍一看令人惊奇得难以置信的是，组成它们的绝大多数化学物质实际上却是相同的；几乎毫无例外，两者的蛋白质都是由相同的二十个氨基酸组成的，它

们的核酸也是由相同的四个嘌呤和嘧啶碱基组成的，它们的糖类也是由相同或相似的单糖组成的．就是在两种酶的氨基酸顺序稍有差别的地方，由这些酶所催化的代谢反应途径在很大程度上仍是相同的．葡萄糖的分解途径，原来是用糖变成醇的发酵作用中的酵母来研究的，后来发现与肌肉细胞把葡萄糖转化成丙酮酸的途径是一样的．唯一的差别在于丙酮酸下一步的转化．

同样，从一个生物体提纯的一种酶，可以毫无困难地用来研究另一个完全不同的生物体里的反应．微生物的核糖核蛋白体和兔或鸭细胞的可溶性部分，可以满意地进行协作来合成蛋白质．虽然我们只研究了地球上众多生物中的极少生物的生物化学性状，我们也还可以比较成功地预言，可以由此推断出适合所有其他生命形态的总结论．糖、脂肪和蛋白质的分解代谢和合成代谢的基本机制，在现有的一切生命形态中都是相同的．在我们考虑生命形态的各种各样差别的时候，这一现象乍一看是多么出人意外，多么令人惊奇啊！

当我们讨论到各种生命形态之间的勿容置疑的生物化学上的差异的时候，这种情况就更令人惊异了．生物为了生存要吸取所需要的能量，最大的差异在于其能源．动物、真菌、病毒和大多数病菌，靠现存的有机化合物为生．我们已经相当详细地讨论了动物把葡萄糖氧化成二氧化碳，并利用氧化过程中释放出的能量合成 ATP 的途径．如果动物没有生存所必须的葡萄糖，又没有效率很低的脂肪或蛋白质来代替葡萄糖，就会很快死掉．在有葡萄糖、某些必要的氨基酸和维生素存在的情况下，动物能合成数千种所需的其他化学物质．许多细菌所需要的东西种类很少；它们利用二个或三个碳原子的有机酸就能活下来，有些细菌不需要氨基酸，而用氨经转氨反应就能制造它们自身需要的东西．有些生命力很强的细菌

和真菌，在没有葡萄糖或氨基酸存在时，与有这些物质存在时，都能生存得同样好（或更好）．其中大多数细菌和真菌具有酶的能力来处理这些物质，恰象动物处理这些物质那样，情况不利时，细菌即使没有这些物质也能生存下来．细菌的专一化程度与动物相比是很低的，所以能在很差的条件下生存．

第二个大差别，在于有的生物需要氧作为"能库"并氧化其食物，有的厌氧细菌从来不需要氧，或在没有氧的时候也能活下去．这种差别实际上没有看起来那么大．通过发酵作用获得自己所需全部能量的微生物，是按照类似于动物分解葡萄糖的初始途径进行代谢的．不同点仅仅在于起发酵作用的微生物，不能完成这个过程去氧化掉发酵的最终产物，不去寻求各种手段来向其排泄物（如乙醇、乙醛、乳酸或其他必要的半消化物等）获取尽可能多的能量．在这方面，动物有发酵的微生物所没有的氧化能力．但是它们的基本生化情况相差并不大，只是效率比较大而已．

另一种类型的厌氧生物，能在无氧条件下生活，不是因为它们不氧化底物，而是因为它们有另一种氢受体和另一种终极"能库"．典型之处是它们使用硫酸或硝酸作为它们的受体；例如，硝酸还原菌将硝酸（HNO_3）转变成亚硝酸（HNO_2），这样做时，便获得了一个氧原子，细菌就将氢传递给这个氧原子并还原成水．硝酸还原菌最引人入胜的地方，是其作用的原理似乎跟动物界大不相同，而实际上细菌把氢传递到硝酸所经过的电子传递途径，与动物利用空气中的氧所经过的电子传递途径却是相同的．电子传递途径是，底物产生氢，授给脱氢酶，脱氢酶把这个氢传递给中间的氢载体细胞色素．唯一的差别是，在最后一步，硝酸还原菌不是利用细胞色素氧化酶从细胞色素获得氢，将其传递给氧，而是利用一种能将硝

酸还原成亚硝酸和水的硝酸还原酶这种特异酶氧化细胞色素(图 35).

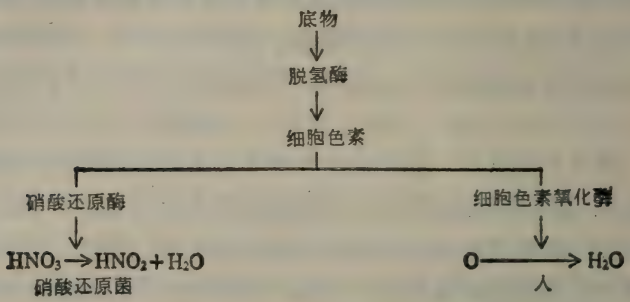


图 35　人和硝酸还原菌之间的差别

自养生物和异养生物

我们刚刚讨论过的各种生物，全都依赖现成的有机化合物为生；而有些生物却能利用简单的无机物制造组成自身所需要的全部有机物.后一种生物叫做自养生物,意思是它们与异养生物比较起来，是自给自足的；而异养生物象酵母和人，则不得不依赖糖和氨基酸来对付无机界的严酷的现实. 这两类生物的差别是生物化学的真正分界线.

自养生物不是通过氧化现成的原料来获得能量，而是寻找另一种能源. 典型的例子当然是绿色植物，它捕获射到地球上的阳光,利用光能来固定二氧化碳,将其用作有机物的碳来合成糖和淀粉. 这个过程称为光合作用. 绿色植物通过光合作用摆脱了异养生物的困境. 不单是绿色植物能进行光合作用；藻类和一些光合细菌也能进行同样的反应. 另一类自养(化能自养)生物利用某些无机化合物中的潜在能量而不是通过光合作用来固定二氧化碳,例如利用硫、氨和氢的氧化作用来固定二氧化碳. 虽然在生物化学上是引人入胜的，但是

这些自养生物似乎代表生物进化中的一股逆流，企图发展在化学上的多种能耐．难怪生物化学家一直集中主要精力来研究能进行光合作用的生物，人们甚致曾一度认为，它们的自给自足能力，可能为研究生命的起源提供线索．

光合作用的机制

植物所面临的问题，在本质上与动物所面临的问题是一样的，就是捕获能量，用以进行生物化学合成．而要注意的第一个问题是，植物解决这些问题通常是采用与动物相同的方法．它也分解葡萄糖，释放二氧化碳和水，捕获作为 ATP 释放出来的能量．这种分解途径与动物分解葡萄糖的途径是相同的；植物也具有糖酵解的酶，柠檬酸循环和戊糖磷酸支路（见第七章）的酶． 植物虽然在有阳光的情况下显然要好得多，但是若有葡萄糖和氮源，也能在黑暗中生活很长时间．因此甚至自养生物若有恰当的环境条件，也会象异养生物那样生活．

这两种生命形态之间的真正差别，在于它们的葡萄糖来源不同． 植物具有利用光能的能力，能使葡萄糖氧化过程逆转，这是它们自养行为的实质．它们能进行下述反应：

$$6CO_2 + 6H_2O + 光能 \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \qquad (1)$$

它们在进行这种反应时，不仅为自己，也为异养生物提供了有机化合物的唯一的最终来源（当然，化学家在试管里合成的有机化合物除外）． 通过光合作用固定的 CO_2 的总量是很大的，每年可达一千亿顿有机碳．同时，这一反应也不断地更新空气中的氧，除掉呼吸时积累的二氧化碳，形成一个非常迅速的转换过程，使大气中的每个 CO_2 分子，通过光合作用，每隔 200 年就有一次用于合成葡萄糖，每个氧分子每隔 2000 年左右就有一次用于合成葡萄糖．植物的光合机制和异养生物

的呼吸系统，提供了一个有规律的碳循环周期，这种碳循环在每本儿童生物学读物上都占据着相当显著的位置.

但是，我们对光合作用的机制了解得越多，就越觉得它象我们在动物体内发现的酶反应序列. 实际上，固定 CO_2 是通过还原 CO_2 实现的，也就是使 CO_2 与氢化合来实现的. 还原反应中的氢，是由方程 (1) 中的水提供的. 人们大约在 25 年前认识到还原 CO_2 并不涉及到光，这在阐明光合作用的机制上首先向前迈进了一大步. 实际上，可以证明固定 CO_2 的整个过程能在黑暗中进行，这样，光合作用的关键步骤就可以减少到三步. 第一步，利用光能分解水分子：

$$H_2O + \text{光能} \longrightarrow 2(H) + (O) \qquad (2)$$

第二步，氢被转移到适当的受体上（象我们将要看到的那样，最后转移到我们熟悉的 NADP 上），氧作为氧气释放出来. 第三步是暗反应，还原的氢受体又使 CO_2 还原并将其固定.

在捕获光能的光合作用的反应中，最关键的物质叶绿素（它使植物呈绿色，根据某些广告人的说法，还使某些牙膏呈绿色）是极端重要的. 叶绿素的分子在结构上非常类似于细胞色素和血红蛋白中的血红素的分子. 跟血红素一样，它是由一系列四碳-氮环连在一起形成的中间有孔的环形体. 血红素分子中的孔由金属铁填充；而叶绿素分子中的孔却由镁填充；吡咯环和镁的这种结构被射在叶绿素上的光所激发，使整个环形体颤动，各原子的电子急速地上下跃迁. 为了避免完全分解，叶绿素被迫再次释放这种能量，用来进行水的分解反应. 利用能量和进行水的分解反应的方式，至今还不完全清楚. 水分解释放出化学上的自由能，再用来由 NADP 合成一个 $NADPH_2$ 分子，由 ADP 合成一个 ATP 分子：

$$\underset{\text{(激发态叶绿素)}}{Chl^*} + NADP + ADP + Ⓟ + H_2O \longrightarrow \underset{\text{(常态叶绿素)}}{Chl} + NADPH_2 + ATP + (O)$$

很显然，这是一个很复杂的反应，除了刚讲过的叶绿素外，还涉及许多因素．在许多方面，它是一个与线粒体中氢的传递相类似的过程，甚至在此过程中，也可能涉及到细胞色素本身．无疑，植物叶片中含有叶绿素并进行光合作用的这一组织结构叶绿体，看起来显然象电子显微镜下的线粒体．

$NADPH_2$ 和 ATP 两者在光反应中生成，又在光合作用的暗反应中固定 CO_2 时消耗掉．美国加利福尼亚州伯克利的卡尔文和他的同事，利用放射性二氧化碳，说明了固定二氧化碳的反应（为此卡尔文获得 1961 年的诺贝尔奖金）．在这些反应过程中，CO_2 与二磷酸核酮糖（五碳）这种戊糖化合，生成一种不稳定的六碳中间体，该中间体分解成两个三碳的磷酸甘油酸：

$$C_5 + C_1 \longrightarrow C_6 \longrightarrow 2C_3$$

核酮糖　二氧化碳　中间体　磷酸甘油酸

磷酸甘油酸是已详细讨论过的葡萄糖代谢途径中的一种化合物．有些磷酸甘油酸用于制造果糖磷酸和葡萄糖磷酸，有些磷酸甘油酸分子经过现在还不清楚的一些联锁反应再次合成磷酸核酮糖．最后利用 ATP 使磷酸核酮糖再次磷酸化，变成二磷酸核酮糖，这个循环又重新开始了．有关的大多数酶，正好是我们已经讨论过的戊糖磷酸途径和糖酵解途径的一些酶．实际上只有最初固定 CO_2 时的酶是个例外，这个酶必须进行很复杂的反应，所以它的分子很大，分子量达 30 多万，也许有几个活性部位．

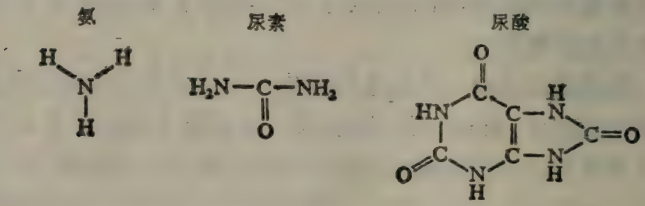
但是要注意的一个根本问题是，除了分解水和提供最初能源的反应外，光合作用，固定 CO_2、合成糖类等的所有反应，都沿着我们在动物细胞的生物化学中已经讲过的途径进行．我们又一次发现，有些东西，乍看起来好象是进行光合作用的绿色植物和异养动物之间在生物化学系统上的主要差别，其

实它们之间有令人惊异的相似之处.

比较生物化学和生物化学的发展

我们这样讨论并不是要否定各个物种之间确实存在的有趣的生物化学上的差别. 这些差别是能根据生物化学的发展过程加以说明的. 人大概会感觉到自己比厌氧细菌更高级，人能彻底把食物氧化成二氧化碳和水，这要有更多的生化手段和灵敏性，微生物则只能利用葡萄糖的一小部分潜能，将乙醇或乳酸这样高能的有用物质都作为废物抛弃掉. 同样，非常原始的生物的细胞里既不含核也不含线粒体，而比较发达的生物的细胞里就有细胞核和线粒体，明显地促进了细胞的稳定性和提高了细胞的效率.

鲍德温在研究排氮机制时，举了一个最有意思的例子说明生物化学的发展. 也许读者还记得，我们已经讲过哺乳动物所面临的处理蛋白质分解时产生的氮的问题；这种氮是以氨的形式存在的，氨即使为量很少也是极毒的. 因此动物为了避免积累致死剂量的氨，就把它转化成尿素，通过尿排除掉. 但是并不是所有的动物都以这种方式处理氨. 例如，多骨鱼就排泄原形氨，不做进一步的转化；而爬行动物和鸟类却不是将氨制成可溶性的尿素，而是制成了极不溶的尿酸，以固体的形式排出体外.



为什么会有这种代谢差别呢？鲍德温指出，这可能与各

种动物获得可利用的水的情况有关．对淡水鱼来说，水总是够用的，并且不断地渗入和渗出鱼的身体．在这种环境中，生成的氨在血流中作为很稀的溶液就被冲洗到周围的水中，没有时间蓄积到中毒浓度．咸水中的多骨鱼的情况与此类似，但它们生活在盐的浓度比自己血液中盐的浓度高的水中，情况比较复杂，它们不得不采取措施抵制过多的盐从海水中进入体内，或体内有过多的水散失到海水中．因而它们就只能把一部分氮以氨的形式排出，把其余的氮（大约三分之一）转化成别的低毒物质排出．

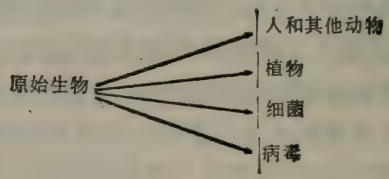
可是陆生动物的情况却完全不同．它们必须保存水以免干死．因此它们不能用大量的水在排氨以前把氨冲淡，而是把氨转化成毒性低得多的尿素．对于这种适应性改变，蛙是一个最有趣的例子．蝌蚪虽然是以氨的形式排氮，但是当蝌蚪变成陆生形态的青蛙时，就改变了体内的生物化学过程，转而采取合成尿素的方式排氮了．

最后是鸟类和爬行动物．这两类动物是由蛋孵出的；它们的蛋与在水中孵化的鱼卵不一样，是在干燥的陆地上下的．为了避免在孵出前丧失水分，蛋有不透水的外壳．但是这种不透水性，也意味着它们根本没有办法处理溶液中的废物氮．这无疑排除了将氮制成氨的排泄办法；甚至把氮转化成尿素，也意味着溶液中尿素的浓度在蛋孵出前会逐渐增高，能达到使胚胎很不舒服的程度（正如有人指出过的那样，至少足以使胚胎十分难受）．因而氨被转变成不溶的尿酸；尿酸是无害的，可不以溶液的形式而以固体团块的形式排除掉．这种情况提供了在生物化学的水平上进行自然选择的一个引人入胜的例子．

尽管未成熟的比较生物化学，是处在成长阶段的一门学科，在发展中肯定会增添更多的东西，有许多进化和演变的例

子，但是现在地球上一切生命形态的生化组成和组织都表明，它们确实是统一的，这种统一性与各生命形态在总体结构和行为上的显著差异是十分矛盾的．大多数的人们都不愿把我们自身与鱼、伤寒菌、癌细胞和栎树进行比较，但是事实却告诉我们，我们与它们的共同之处，要比我们所能推测到的多得多．

那为什么呢？ 因为我们今天所知的各种生命形态，已经历了数十亿年的发展进化，已变成了向各个方向发展的各种各样的物种，在外表上已相差得很远了．但是在进化的整个过程中，它们的生物化学形式却没有多大变化．对这种情况的唯一使人信服的解释是，这些生物化学参量建立和固定以后，各个生物物种才开始沿着生物学家已经追溯出的各种不同的途径发展．根据生物化学形式是相同的这一点，可以肯定所有现存的物种都有一个共同的原始祖先，有关这种原始祖先的外部形状，现在只能推测，而有关它的生物化学，我们可以肯定它与今天生物体的生物化学是相似的，因此可以把这种关系表示为：



生命的起源

这样的分析已把生物化学家引到了当代最使人感兴趣的一个问题上，即如何令人信服地阐明在地球上的生命的起源问题．如果当代所有的生命表现形式，都能利用严格的化学和物理学原理加以说明，使每个生物化学家都信服的话，那就有

可能利用化学和物理学原理来说明现在的这些生命形态的起源问题．有一种关于生命起源的假说认为，动物和人两者的原始祖先，是在某些非化学和物理学因素的干预下形成的，然后一直在各自的化学和物理学的环境下向前发展；另一种假说认为，生命以这种或那种形式始终存在着，其历史象宇宙一样悠久，根本不是在哪个具体的时间或地点产生的．

除非我们能证明有一种生命起源的途径，既不违反化学和物理学原理，又能使人信服，这两种假设在理论上既没有一个令人满意，也根本没有必要．在广义上说，假如有这样一个途径，那些细节是否都必须由科学资料进一步加以证实都无关紧要；重要的事情是，甚至在我们今天有限的科学条件下，也仍是要提出一个合理的、令人满意的解释．如果有人企图证明生命不可能按我们所假设的途径产生，就为把生命的实质神秘化，从而为批评我们的假说的人帮了忙．

在很长一段时间内，大多数人都绝对相信，从藤壶到微生物的每一种生物都是自然产生的．十九世纪中业，法国的巴斯德经过周密的研究得出结论说，如我们所知，无生命的物质不能自发地产生出生命来．巴斯德说，每一种生物都是从另一种生物变来的．这并不会使我们感到惊奇，因为当今世界的最简单的生物也是极其复杂的，无生命的物质根本不可能有那样的分子结构，要从其组成元素构成有机体，实际上是根本不可能的．组成当代生命形态的化学物质，需要经特殊的催化反应才能合成，这些反应的特殊催化剂本身就是生物体的产物，不能自发地生成．如果我们要探索具有现代生命特征的复合物的起源，我们就必须假设，这些具有生命特征的复合物，经过了极其漫长的发展和进化，才形成了地球上的生命．地球上一旦出现了我们现在通过化石能观察到的最早的生命形式，地球的起源就跟生命的起源分道扬镳了．

为了说明这些特征产生的方式，我们就必须提出远古时期地球上可能有的一些合情合理的环境条件．在二十世纪三十年代，苏联的奥帕林（A. I. Oparin）首次严谨而系统地尝试着探讨了这方面的问题．虽然近三十年来的科学发展和知识积累要求在许多细节上予与修正，但是论文的主要方面还是非常令人满意的．在奥帕林之前，因为人们认为，远古时地球的大气主要由氧构成，进化出现的第一个生物体，为了捕获能量和合成需要的有机物质，必须能进行光合作用，这就给问题的讨论增加了不少困难．我们知道，光合作用是高度复杂的过程，显然只有经过充分发展、高度完善的生物体才有可能进行这个过程．当奥帕林指出远古地球的大气决不是富氧的，一定与其他行星的大气相似，含有大量的氢、甲烷、氨和二氧化碳时，这一难题就解决了．现在的大气已经取代了远古的大气，恰恰是由于生命经历了千百万年的进化，把甲烷和二氧化碳转变成了有机化合物，最后才通过光合作用释放出氧．

我们可以想象远古的地球有浩瀚而温暖的海洋，海洋里溶有来自岩石的各种盐类，地面笼罩着由各种气体组成的对现代生物有致命危险气体的大气．在这种环境下，大量的有机化合物开始生成，要靠有还原作用的大气和由太阳不断地射来的光线和紫外线的能量，因为在那样的环境中，CO_2、H_2O、CH_4 和 NH_3 能起反应，生成包括氨基酸、尿素和许多其他物质的混合物．

美国的米勒（Stanley Miller）做了一个有趣的实验，证实了这种说法．他对一个闭密水浴器内由氢、甲烷和氨组成的混合气体通电二十多小时，最后生成的产物，经分析发现，含有八种以上的不同的氨基酸，七种以上的一元羧酸和二元羧酸，所有这些物质都是构成当代各种生物体的基本材料．最

近类似的实验甚至指出，在完全非生物的这类条件下，能够合成 ATP 和小的蛋白质.

因此，在远古的海洋里有机物的含量一定不断地增加. 这些物质相互作用，生成一系列的新物质. 浅海底的泥土和岩石的表面，有铁、镁和铜，具有催化作用，有机物开始在这里积累和聚合. 因此，短链肽和核酸，也许还有糖类开始聚集，凝固在岩石的表面上和游离在海水中.

随后是这个过程中最关键的一步. 人们早就知道，溶有大分子如氨基酸或糖的聚合物的溶液，很容易破裂成含有凝聚态聚合物的小液珠，使周围的水几乎不再含有这些溶解物. 在溶液中的盐和低分子量的有机物，也趋于和聚合物一起被吸入这些小液珠中，这种现象叫凝聚. 用物理学定律是完全可以合理地解释的，只不过解释比较复杂点. 例如含凝胶或阿拉伯树胶的溶液就能形成这种凝聚液珠，物理学的分支学科胶体学，对此作了广泛的研究.

奥帕林认为，在含有有机聚合物的远古海洋中，正如凝聚层会开始形成液珠一样，有机聚合物全都趋于凝聚成小的、高度浓缩的小液珠. 在小液珠内，聚集的各种化合物彼此很近，互相起作用. 在有些液珠内，这些反应的结果会使液珠不稳定，例如由于改变了 pH 值，液珠又破碎了. 虽然这样，有些液珠在较长的时间内仍保持稳定，随着时间的推移，又有更多的化学物质聚集到其中，液珠便开始长大. 但是凝聚的液珠有一个最佳的大小，如果液珠凝聚得超出了这个大小，便会破裂成两个或多个更小的液珠. 每个小液珠的成分都类似于母体液珠的成分.

这个过程就这样继续下去. 不稳定的凝聚的液珠会破裂，它们的有机物重又用来凝聚成稳定的液珠. 稳定的凝聚液珠将长大和分裂. 在液珠中会形成越来越复杂的聚合物.

能象催化剂一样催化某些反应的金属离子和核苷酸之类的辅酶，当其附着在蛋白质的先质肽聚合物上时，活性便会增强，便会生成原酶．经过许多亿年，海洋便充满了这种稳定的、能再生的、原始的、半生命状态的小液珠．在其长期发展的某一阶段，便出现了互相依赖、互相合成的核酸和蛋白质分子，生成了现在负责遗传传递的 DNA-RNA-蛋白质复合物的前身．

其间，由于凝聚层继续积聚海洋中溶解的有机物，可积聚的这些物质一定会逐渐减少．当现存的有机分子不够用时，一定会出现一个进化时期，在这个时期，自然选择必然有利于那些利用无机能源（如硫化氢）的凝聚体，在一个短暂时期里，这样的自养生物一定很茂盛，比当代的自养生物分布得广泛得多．似乎是在这个进化阶段发展了光合作用的机制．能进行光合作用的生物和自养生物既已进化，其他生物的生存环境就一定会变得好些——氧会开始在大气中出现，海洋中预先生成的有机物供应会再次显著地增加．最后，在异养和自养生物之间自调节的“碳循环”开始起作用，我们今天所知的生命时代便从此开始．

概略地说，这就是近三十多年来俄国以及其他国家的生物化学家发展的奥帕林假说．显然，这种假说还有许多问题．有些是复杂的化学问题，例如在生物体内普遍存在的，而在无生命的自然界里却不存在的如氨基酸或糖类这些“不对称”分子的来源问题．由更原始的物质合成蛋白质和核酸等的聚合步骤也还没有令人满意的说明．

其他问题更富于理论性和哲理性．例如，在从无生命到有生命的进化中，究竟是在什么时候超越了它们之间的界线的呢？实际上，与无生命相对的生命的定义是什么呢？有些人针对这些问题设法进行了一些严格的实验．例如许多生化遗传学家认为，只有一个体系含有能进行精确的自我复制和

发生突变的核酸——蛋白质复合物时，才能认为该体系是有生命的．而另一些生化遗传学家认为照这样给生命下的定义还不能令人满意．很明显，有些象狗、花、酵母细胞之类的东西是有生命的；有些象盐、尿素或氨基酸等的分子都是无生命的．在这两种极端的情况之间，有一个充满了凝聚液珠、病毒和一些生化制备物如分离出来的线粒体或细胞核等的不确定的中间领域．有生命的东西和无生命的东西之间，正象在子宫中的受精卵和长成的成体之间，或者生蛋和煮熟的蛋之间一样，没有严格的界线．生命和无生命的极端情况是完全不同的，但是无生命的东西是通过无数的小步骤转化到有生命的．只有处在极端情况的某种东西，我们才能满有把握地说它有生命还是没有生命．

在过去的若干年内，这样的问题在有关生命起源的各种会议上引起了热烈的争论．但是这些争论是在物理学和化学理论的基础上展开的．作为生物化学家，我们既没有权利，也没有必要越过物理和化学所提供的理论界限．

第十三章　一些未解决的问题

在本书中，我们很快地掠过了现代生物化学的领域．我们尽量系统地在思想、实验和理论方面划分出各个不同的发展阶段来，这种划分是从生物化学角度探讨生命问题的特点；同时尽量说明，现在生物化学家们如何相信他们能制出一个关于生命的总的资产负债表，这种表能在不同程度上说明各种生命行为的某些方面．我们已经说明过的许多基础生命过程，现在能用十分精确的分子概念加以说明了．这里所说的分子概念，与化学家在写简单的酸碱反应方程式时使用的分子概念，或物理学家在描述反应分子的电子的量子能量时使用的分子概念，是完全一样的．对于生命的其他许多性质，我们远未做到这种程度；我们的认识还太肤浅．在本书中，我们对生物化学的讨论，好象一只蝴蝶，只在生物化学花园里的那些色彩最鲜艳、最有吸引力或最了解的那些花儿上停留．

在这样做的过程中，我们也许提出了一些不正确的看法，而这却是生物化学克服错误达到现代科学的必由之路．这种作法也许十分错误．近三十年来生物化学的发展确实是非常可观的，现在仍然处在发展的高潮中；还没有减慢的迹象．生物化学仍是一门年轻的学科，许多问题今天还是一知半解或理解错误，还有待于第二代、第三代的研究工作者去彻底搞清楚．那么我们当中那些象七十年代取得成就的生物化学家那样冒昧发表自己的理论和见解的人，在不可抗拒的科学发展中，即使不被遗忘，最多也只是象那些见解被后人修正或否定的人那样不太受到重视．如果我们在本书中侧重最近的成果

和现代的工作，那也应该记住，我们现代生物化学的整个工作，是建立在十九世纪化学家和物理学家工作的基础上的，是建立在二十世纪初创立生物化学的先驱者的工作的基础之上的.

我们也不应该忘记有多少东西我们还不了解. 其中有些没有搞清的问题，我们已在最后几章里提到了，仔细地讲了目前正在研究的或当前还没有研究的许多敏感的新领域. 今天，控制过程的机制、细胞的调节、细胞结构生物化学的内部细节，作为整个生物体的一部分的细胞的功能、遗传繁殖的生物化学机制、激素控制和记忆，更不必说应用生物化学知识去防治疾病和营养不良等——所有这些问题，在我们看来，似乎在很大程度上和在许多方面，都象生物化学的先驱者们在确定蛋白质结构、阐明柠檬酸循环时那样难以解决.

然而，我们有理由认为，要是有资金和时间，在今后几年内，其中许多问题是能够解决或接近于解决的. 解决这些问题不仅对生物化学本身很重要，而且对生物化学以外的领域也很重要，因为基于生物化学的研究成果的一些实际应用技术可能有重大的意义. 迄今生物化学和实际应用技术的结合还很少. 在酿酒和食品工业方面有一些生物化学家（巴斯德也许是这方面的第一个人）. 虽然几乎所有药物作用方式的生物化学基础理论还很缺乏，但是现代制药工业却占用了一些其他领域的人才. 由于越来越复杂的物质通过在微生物领域的酶来制造，而不是用化学合成法来制造，所以工业微生物是一个正在兴起的领域. 与工业损伤和污染相关而与生物化学的真正进展却没有什么关系的"酶洗剂"，轰动一时，恐怕只不过是个骗人的东西.

但是在最近几年内可能出现突破的希望远不止于此，还可能出现医学技术的革命，分子生物学向更复杂的遗传工程

中科院植物所图书馆
S0014799

学领域发展，对大脑机制的了解作为智能控制技术应用等这些可能性，已进行过热烈而详细的讨论．这些技术都有益处吗？这首先取决于社会上是接受还是否定它们．有些人是有顾虑的．现代急速发展的化学战和生物战，一点也没有降低这些技术的意义．当一些美国分子生物学家在1969年底召开一次记者招待会，在会上宣布分离出了大肠杆菌的DNA——一个真正的基因时，他们曾表示担心，他们的工作会被用在遗传工程或生物战上．后来有人宣布，出于政治上的考虑，他决定不做进一步的研究．他的担心可能显得有些偏激；但在七十年代的背景下，却是不容忽视的．对于作为生物化学家的我们来说，仍要尽量保证我们的研究成果不这样使用．如果我们不能保证做到这一点，那我们就要严肃地问道：我们在阐明生命本质方面应当再走多远呢？

北京植物所

收到期	1983.10.12.
来源	西单新
书价	〃1.00
单据号	0396973
开票日期	83.10.12.

23364 58.174
349

生命的化学 1983年

借者	借期	借者	借期
方永兴	1984.12.24		

1985.1.21日

58.174
349 23364

注　　意

1 借书到期请即送还。

2 请勿在书上批改圈点，折角。

3 借去图书如有污损遗失等情形须照章赔偿。

京卡0701

封面设计：骆小然

统一书号：13031·2
定　　价：1.00

本社书号：3172·13
科技新书目：51-38