

[By glove@smth.org](mailto:glove@smth.org)

生物化学

第二版
(下)

沈同、王镜岩编著

目 录

代谢总论	1
第一节 代谢研究的具体对象.....	1
第二节 物质代谢和能量代谢.....	2
第三节 中间代谢.....	2
第四节 代谢的研究方法.....	3
第五节 代谢动态.....	5
第六节 代谢和生命发展.....	6
主要参考书.....	6
第十章 生物能学	7
第一节 有关热力学和能的一些基本概念.....	7
一、体系的概念、性质和状态.....	7
二、能的两种形式——热与功.....	7
三、内能和焓的概念.....	7
四、热力学第一定律.....	8
五、化学能的转化.....	9
六、热力学第二定律和熵的概念.....	9
七、自由能的概念.....	10
第二节 化学反应中自由能的变化和意义.....	12
一、化学反应的自由能变化公式.....	12
二、标准自由能变化及其与平衡常数的关系.....	13
三、自由能变化的可加性及其在生物化学反应中的意义.....	16
四、化学反应和自由能及焓之间关系的概括.....	16
五、标准生成自由能及其与平衡常数的关系.....	16
第三节 能量学在生物化学应用中的一些规定.....	17
第四节 高能磷酸化合物.....	17
一、高能磷酸化合物的概念.....	17
二、高能磷酸化合物的类型.....	18
三、ATP的特殊作用.....	20
四、ATP的结构特性与其自由能释放.....	21
五、ATP的“共同中间体”作用.....	23
六、磷酸肌酸、磷酸精氨酸的贮能作用.....	23
七、ATP断裂形成AMP和焦磷酸的作用.....	23
八、ATP系统的动态平衡.....	24
提要.....	24
习题.....	25
主要参考书.....	26
第十一章 生物膜与物质运送	27
第一节 被动运送与主动运送.....	27

一、被动运送.....	27
二、主动运送.....	28
第二节 小分子物质的运送.....	29
一、Na ⁺ 和K ⁺ 的运送.....	30
二、Ca ²⁺ 的运送.....	33
三、阴离子运送.....	34
四、糖和氨基酸的运送.....	34
五、ATP/ADP交换体.....	36
第三节 生物大分子的跨膜运送.....	37
一、外排作用.....	37
二、内吞作用.....	38
三、蛋白质的跨膜运送.....	40
第四节 离子载体.....	44
一、缬氨霉素.....	44
二、“A 23187”载体.....	45
三、尼日利亚菌素.....	45
四、短杆菌肽 A.....	45
第五节 生物膜运送的分子机理.....	46
1. 移动性载体模型.....	46
2. 孔道或通道模型.....	47
3. 构象变化假设.....	47
提要.....	48
习题.....	49
主要参考书.....	49
第十二章 生物氧化——电子传递和氧化磷酸化作用	51
第一节 引言.....	51
第二节 氧化-还原电势.....	51
一、氧化-还原电势概念.....	51
二、生物体中某些重要的氧化-还原电势.....	55
三、电势和自由能的关系.....	55
第三节 电子传递过程和氧化呼吸链.....	56
一、电子传递过程.....	56
二、呼吸链概念的建立过程.....	57
三、电子传递链的内容.....	57
四、与呼吸链有关的酶和电子载体.....	58
五、电子传递的抑制剂.....	63
第四节 氧化磷酸化作用.....	64
一、线粒体的结构要点.....	64
二、氧化磷酸化作用的概念.....	65
三、P/O比和由ADP形成ATP的部位.....	66

四、电子传递和 ATP 形成的偶联及调节机制	66
五、氧化磷酸化的解偶联和抑制	68
六、氧化磷酸化的偶联机理	69
第五节 和电子传递及氧化磷酸化有关的一些问题	72
一、电子传递的其他生物功能	72
二、细菌和叶绿体都含有转运氢离子的电子传递链	73
提要	73
习题	74
主要参考书	75
第十三章 糖代谢	77
第一节 糖类的消化、吸收及转运	77
一、糖的消化	77
二、糖的转运	77
三、糖的转运	77
第二节 酵解	78
一、酵解与发酵	78
二、酵解的研究历史	78
三、酵解途径	79
四、酵解过程 ATP 的合成	87
五、丙酮酸的去路	88
六、其他单糖进入酵解的途径	89
第三节 三羧酸循环	91
一、三羧酸循环是环状酶促反应途径的发现	92
二、丙酮酸脱氢酶系及其调控	92
三、三羧酸循环的途径	96
四、三羧酸循环所生成的 ATP	100
五、三羧酸循环中碳骨架的不对称反应	101
六、三羧酸循环的回补反应	103
七、乙醛酸循环	103
第四节 磷酸戊糖途径(磷酸己糖支路)	103
一、磷酸戊糖途径的生理意义	103
二、磷酸戊糖途径	104
第五节 糖醛酸途径	109
一、糖醛酸途径的生理意义	109
二、糖醛酸途径	109
第六节 糖的异生	109
一、糖异生的证据及其生理意义	109
二、糖异生途径	110
三、糖异生途径的前体	113
第七节 糖原合成与分解	114
一、糖原的分解代谢	114
二、糖原的合成代谢	116
第八节 结构多糖组分的生物合成	118
一、GDP 岩藻糖的生成	118
二、UDP 己糖胺的生成	118
三、CMP 唾液酸的生物合成	119
第九节 糖代谢的调节控制	120

一、糖酵解的调控	120
二、三羧酸循环的代谢调控	122
三、酵解、三羧酸循环及氧化磷酸化途径之间的协调控制,巴斯德效应	123
四、糖异生和酵解作用的代谢协调控制	123
五、磷酸戊糖途径的代谢调控	124
六、糖原代谢的调控	124
七、神经和激素对糖代谢的控制	127
第十节 糖代谢的紊乱	128
一、先天性糖代谢酶的缺陷病	128
二、糖尿病	129
三、低血糖症	130
四、维生素 B ₁ (硫胺素)缺乏对糖代谢影响	130
提要	130
习题	130
主要参考书	133
第十四章 光合作用	134
第一节 叶绿体是绿色植物光合作用的场所	134
一、光合作用的两个阶段	134
二、叶绿体的构造及组成	135
第二节 光反应	135
一、光合色素	135
二、光反应系统	136
三、光反应的电子传递链(光合链)	138
四、光合磷酸化	140
第三节 暗反应	142
一、三碳循环(Calvin 循环)	142
二、暗反应的代谢调控	144
三、光呼吸	145
四、碳四途径(Hatch-Slack 途径)	145
提要	147
习题	147
主要参考书	148
第十五章 脂类代谢	149
第一节 脂类消化吸收和转运	149
一、脂类的消化和吸收	149
二、脂类转运和脂蛋白的作用	150
第二节 脂肪酸和甘油三酯的分解代谢	151
一、甘油三酯的水解	151
二、甘油的命运	152
三、脂肪酸的氧化	152
四、酮体的代谢	162
第三节 脂肪酸及甘油三酯的合成	164
一、十六饱和脂肪酸的合成	165
二、线粒体和内质网中脂肪酸的延长	173
三、不饱和脂肪酸的合成	173
四、三酰甘油的生物合成	176

五、各组织中脂肪代谢的相互关系	178
第四节 磷脂的代谢	179
一、磷脂的分解代谢	179
二、磷脂的生物合成	182
第五节 鞘脂类的代谢	188
一、鞘磷脂的合成	188
二、糖鞘脂的合成与分解	190
第六节 胆固醇的代谢	193
一、胆固醇的合成	194
二、胆固醇酯的合成	198
三、胆固醇是胆酸的前体	198
四、从胆固醇衍生的固醇类激素	200
五、从胆固醇衍生的维生素 D	201
第七节 前列腺素的代谢	205
一、前列腺素类化合物的生理功能	205
二、前列腺素的生物合成	207
第八节 脂类代谢的调节	209
一、激素对脂肪代谢的调节	209
二、脂肪酸代谢的调控	210
三、胆固醇代谢的调控	211
第九节 脂肪代谢紊乱	211
一、酮体和酮血症、酮尿症	211
二、磷脂和脂肪肝	212
三、胆固醇代谢与动脉粥样硬化	213
四、脂蛋白 X 与阻塞性黄疸	213
五、神经节苷脂与溶酶体病	214
第十六章 蛋白质降解和氨基酸的分解代谢	217
第一节 机体对外源蛋白质的需要及其消化作用	217
第二节 氨基酸的脱氨基作用	218
一、氧化脱氨基作用	218
二、氨基酸的非氧化脱氨基作用	221
三、氨基酸的脱酰胺基作用	222
第三节 氨基酸的转氨基作用	222
一、转氨基作用的一般概念	222
二、转氨酶	223
三、转氨酶的辅基及其作用机制	224
第四节 联合脱氨基作用	225
第五节 氨基酸的脱羧基作用	226
第六节 氨基氮的排泄	227
一、氮的转运	228
二、氮的排泄	229
第七节 氨基酸碳骨架的氧化途径	233
一、形成乙酰辅酶 A 的途径	234
第八节 生糖氨基酸和生酮氨基酸	243
第九节 由氨基酸衍生的其他重要物质	243
一、氨基酸与一碳单位	243

二、氨基酸与生物活性物质	250
第十节 氨基酸代谢缺陷症	255
提要	256
习题	257
主要参考书	258
第十七章 氨基酸及其重要衍生物的生物合成, 生物固氮作用	259
第一节 脂肪族氨基酸的生物合成途径	260
一、 α -酮戊二酸衍生类型——谷氨酸类型	260
二、草酰乙酸衍生类型——天冬氨酸类型	265
三、丙酮酸衍生类型	269
四、3-磷酸甘油酸衍生类型——丝氨酸类型	270
第二节 芳香族氨基酸及组氨酸的生物合成	274
一、芳香族氨基酸的生物合成	274
二、组氨酸的生物合成	277
第三节 氨基酸生物合成的调节	280
一、通过终端产物对氨基酸生物合成的抑制	280
二、通过酶生成量的改变调节氨基酸的生物合成	281
第四节 氨基酸几种重要衍生物的生物合成	283
一、谷胱甘肽	283
二、肌酸	285
三、卟啉	286
四、短杆菌肽 S	290
五、D-氨基酸的形成	291
第五节 生物固氮作用	292
一、氮循环	292
二、氮化作用	292
三、生物固氮作用	292
四、固氮生物的类型	292
五、生物固氮机制	293
提要	294
习题	295
主要参考书	296
第十八章 核酸的降解和核苷酸代谢	297
第一节 核酸和核苷酸的分解代谢	297
一、核酸的解聚作用	297
二、核苷酸的降解	298
三、嘌呤碱的分解	298
四、嘧啶碱的分解	300
第二节 核苷酸的生物合成	302
一、嘌呤核糖核苷酸的合成	302
二、嘧啶核糖核苷酸的合成	308
三、脱氧核糖核苷酸的合成	311
第三节 辅酶核苷酸的生物合成	315

一、烟酰胺核苷酸的合成	315
二、黄素核苷酸的合成	316
三、辅酶 A 的合成	316
提要	318
习题	318
主要参考书	319
第十九章 DNA 的复制和修复	320
第一节 DNA 的复制	320
一、DNA 的半保留复制	321
二、复制的起点和单位	324
三、DNA 聚合反应有关的酶	328
四、DNA 的半不连续复制	336
五、DNA 复制的拓扑性质	338
六、DNA 复制体的结构	341
七、真核生物 DNA 的复制	343
八、DNA 复制的调控	344
第二节 DNA 的损伤及修复	346
一、光复活	346
二、切除修复	347
三、重组修复	349
四、诱导修复和应急反应(SOS)	349
第三节 在 RNA 指导下 DNA 的合成	351
一、逆转录酶的发现	351
二、逆转录酶的性质	352
三、病毒 RNA 的逆转录过程	353
四、逆转录的生物学意义	354
提要	355
习题	357
主要参考书	357
第二十章 RNA 的生物合成	358
第一节 在 DNA 指导下 RNA 的合成	358
一、DNA 指导的 RNA 聚合酶	358
二、启动子和转录因子	362
三、终止子和终止因子	365
四、转录过程的调节控制	367
第二节 RNA 的转录后加工	369
一、原核生物中 RNA 的加工	369
二、真核生物中 RNA 的一般加工	372
三、RNA 的拼接和催化作用	375
第三节 RNA 的复制	379
一、噬菌体 Q β RNA 的复制	380
二、病毒 RNA 复制的主要方式	382
第四节 RNA 生物合成的抑制剂	383
一、嘌呤和嘧啶类似物	383
二、DNA 模板功能的抑制物	384
三、RNA 聚合酶的抑制物	386
提要	387
习题	389

主要参考书	389
第二十一章 蛋白质的生物合成	390
第一节 信使 RNA	390
一、信使 RNA 概念的提出	390
二、信使 RNA 的实验证明	391
第二节 遗传密码	392
一、密码单位	392
二、遗传密码的基本特性	395
第三节 核糖体	397
一、核糖体是蛋白质合成的工厂	397
二、核糖体的结构	397
三、多核糖体	400
第四节 蛋白质合成的机理	401
一、肽链延伸的方向及速度	401
二、mRNA 上翻译的方向	401
三、氨基酸的活化(氨酰 tRNA 的合成)	401
四、tRNA 在识别密码子上的作用	403
五、大肠杆菌中肽链合成的起始	404
六、大肠杆菌中肽链的延伸	406
七、大肠杆菌中肽链合成的终止与释放	408
八、真核细胞蛋白质生物合成	409
九、蛋白质合成的抑制剂	411
第五节 多肽在合成后的定向输送与转译后加工	411
一、信号肽及信号肽的识别	411
二、内质网上多肽的糖基化修饰	413
三、高尔基体中多肽的糖基化修饰及多肽的分类	414
四、细菌中新合成多肽的定向输送	414
五、线粒体和叶绿体蛋白质的来源	414
提要	415
习题	416
主要参考书	416
第二十二章 细胞代谢和基因表达的调控	417
第一节 代谢途径的相互联系	417
一、代谢途径交叉形成网络	418
二、分解代谢和合成代谢的单向性	420
三、ATP 是通用的能量载体	421
四、NADPH 以还原力形式携带能量	422
五、代谢的基本要略在于形成 ATP、还原力和构造单元以用于生物合成	422
第二节 酶活性的调节	424
一、酶促反应的前馈和反馈	424
二、产能反应与需能反应的调节	428
三、酶的连接激活和共价修饰	430
第三节 细胞结构对代谢途径的分隔控制	435
一、细胞结构和酶的空间分布	436

二、细胞膜结构对代谢的调节和控制作用.....	439
三、蛋白质的定位控制.....	440
第四节 神经和激素对细胞代谢的调控.....	444
一、门控离子通道和神经信号的传导.....	444
二、激素和递质受体的信号转导系统.....	447
第五节 基因表达的调节.....	450
一、原核生物基因表达的调节.....	450
二、真核生物基因表达的调节.....	459
提要.....	466
习题.....	468
主要参考书.....	469
第二十三章 DNA 重组与基因工程 ...	470
第一节 载体.....	470
一、质粒.....	471
二、噬菌体.....	473
第二节 DNA 重组的步骤.....	474
一、重组体 DNA 的连接.....	474
二、将重组 DNA 引入受体细胞.....	476
三、重组体的筛选.....	478
第三节 真核细胞基因表达系统.....	478
一、病毒表达系统.....	479
二、Ti 质粒.....	481
三、电穿孔法.....	488
第四节 基因文库与 cDNA 文库的建立.....	483
一、基因文库的建立步骤.....	483
二、cDNA 文库的建立步骤.....	484
三、基因组游动.....	485
第五节 DNA 序列的测定.....	486
一、化学法.....	486
二、双脱氧法(酶法).....	487
第六节 DNA 体外重组中常用的酶.....	488
提要.....	490
习题.....	491
主要参考书.....	491
生物化学方面的主要期刊.....	493
生物化学和分子生物学大事年表.....	495
常用生化名词缩写.....	501
生化名词英汉对照.....	508
索引.....	571

代谢总论

代谢(metabolism), 活细胞中所有化学变化的总称。每一变化均由酶催化。

以下将分述代谢研究的具体对象; 物质代谢和能量代谢; 中间代谢; 代谢的研究方法; 代谢动态; 代谢和生命发展。

第一节 代谢研究的具体对象

代谢研究活细胞中所有化学变化, 这里所说的活细胞是概括的说法; 这活细胞来自单细胞生物, 也来自多细胞生物; 并且还包括病毒(virus)、噬菌体(bacteriophage), 它们介于生物和非生物之间, 只有寄生于生物细胞中, 才能表现代谢等生命现象。

以下列举一些较常见的代谢研究的具体对象, 并附拉丁学名:

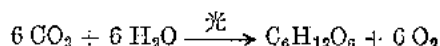
- (1) 大肠杆菌(*Escherichia coli*)
- (2) 大肠杆菌噬菌体兰布达(Bacteriophage-Lambda, λ)
- (3) 大肠杆菌噬菌体 T₄(Bacteriophage T₄)
- (4) 枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)
- (5) 四膜虫(*Tetrahymena thermophila*)
- (6) 酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)
- (7) 红色面包霉(*Neurospora crassa*)
- (8) 小球藻(*Chlorella vulgaris*)
- (9) 玉米(*Zea mays*)
- (10) 果蝇(*Drosophila melanogaster*)
- (11) 海胆(*Arbacia punctulata*)
- (12) 爪蟾(*Xenopus laevis*)
- (13) 鸽(*Columba livia*)
- (14) 小鼠(*Mus musculus*)
- (15) 大鼠(*Rattus norvegicus*)
- (16) 兔(*Lepus californicus*)
- (17) 黑猩猩(*Pan troglodytes*)

小球藻是绿色单细胞, 是光合作用的经典材料。玉米既是光合作用研究材料, 也是遗传研究材料。从玉米的遗传研究中发现转座子(transposons)。红色面包霉是生化遗传的研究材料。小鼠和兔是免疫生化常用的实验动物。大鼠和鸽是代谢研究常用的实验动物。其余所列代谢研究对象, 在以后各章中将有所叙述, 这里不一一介绍了。

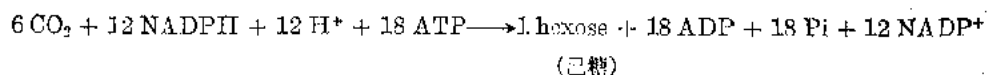
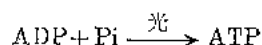
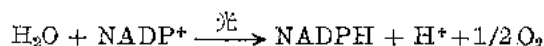
第二节 物质代谢和能量代谢

有机体的物质代谢和能量代谢是密切联系在一起的。用实例来说明：

一、光合作用(Photosynthesis)的总公式



具有叶绿素的细胞吸收光能，这光能将无机化合物，二氧化碳和水转化为有机化合物，己糖，这是同化作用(anabolism)。这个光合作用的总公式，可分写为如下的几个公式：

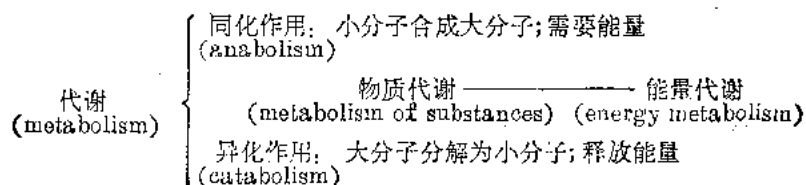


光能在叶绿体作用下合成 NADPH 和 ATP；光能转化为化学能。这清楚地表明能量代谢和物质代谢密切联系。CO₂ 转化为己糖，这是同化作用。而 H₂O 分子在叶绿体和光能存在的条件下分解为氧；氢则为 NADP⁺ 所接受，形成 NADPH + H⁺。

二、酒酵母的酒精发酵(alcoholic fermentation)

葡萄糖在酒酵母的作用下分解为乙醇和二氧化碳，这是异化作用(catabolism)。酒精发酵是在缺氧条件下进行的，称为酵解(glycolysis)。酵解涉及到氢的转移和能量的变化。氢由 NAD⁺ 转移。最终有 ATP 的释放。酵解过程中物质代谢和能量代谢密切联系。

现在小结如下：



第三节 中间代谢

中间代谢(intermediary metabolism)指代谢中的一系列的酶促反应。通过这些反应，营养物质发生转变，释放出细胞或机体生长和维持所需的能量。

代谢途径(metabolic pathway)或代谢的化学途径(Chemical pathways of metabolism)将叙述和讨论糖、脂类、蛋白质、核酸，以及水盐等代谢的一系列的化学途径。

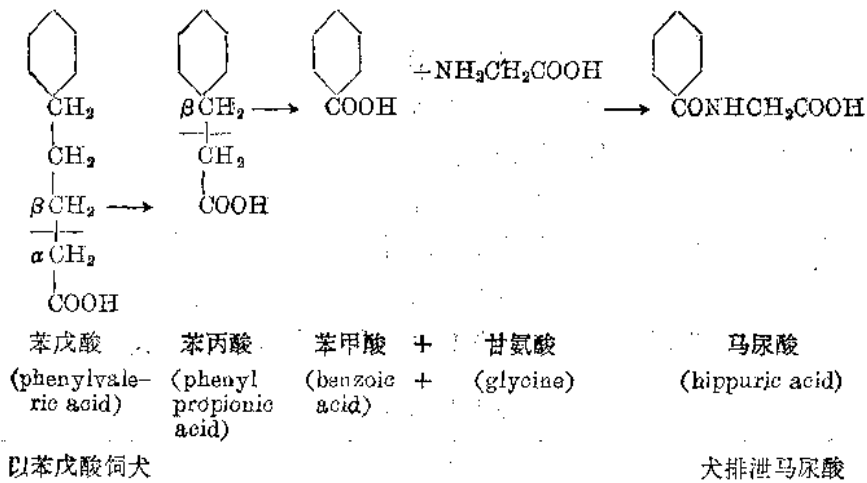
代谢反应中任一反应物、中间物或产物，都称为代谢物(metabolite)。例如乙醇发酵约有十余个中间代谢步骤，涉及到十余种酶类和数种辅酶，有许多中间代谢物，同时也有能量的消耗和释放。

第四节 代谢的研究方法

代谢的研究方法主要是中间代谢的研究方法。最有效和最常用的方法是同位素示踪法 (isotopic tracer technique)。

一、苯环化合物示踪法

是在同位素被应用以前, 1904年, 德国的弗朗茨·克诺普 (Franz Knoop) 用动物不能利用的苯甲酸和苯乙酸 (benzoic acid and phenyl acetic acid) 作示踪, 从而发现脂肪酸从羧基末端开始, 每两个碳链断裂, 并提出了脂肪酸 β -氧化学说。苯甲酸和苯乙酸在动物体内跟甘氨酸结合, 分别在尿中排泄出马尿酸 (hippuric acid) 和苯乙尿酸 (phenylacetic acid)。以下列出化学反应式, 表明脂肪酸的 β -氧化过程。



当饲犬以苯丁酸, 经 β -氧化后得苯乙酸, 跟体内甘氨酸结合后, 排泄苯乙尿酸。

二、稳定同位素示踪法

同位素是指原子序数相同, 在元素周期表上地位相同, 因而化学性质相同, 但质量不同的元素; 它们是质子数目相同, 而中子数目不相同的原子。这种元素称某元素的同位素。天然的同位素都是稳定同位素。常用的稳定的同位素有重氢 (deuterium, 符号为 ^2H 或 D)、 ^{15}N 、 ^{13}C 和 ^{18}O 。这些稳定同位素在自然界跟同位的元素的比例如下:

$$^1\text{H}/^2\text{H} = 99.98/0.02$$

$$^{14}\text{N}/^{15}\text{N} = 99.63/0.37$$

$$^{12}\text{C}/^{13}\text{C} = 98.9/1.1$$

$$^{16}\text{O}/^{18}\text{O} = 99.8/0.2$$

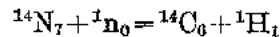
我们首先需要浓缩这些比例微小的稳定同位素, 并用以标记化合物。例如 α -氨基酸的 α -氨基, 用 ^{15}N 标记为 $\alpha\text{-}^{15}\text{NH}_2$ 。测定含有 ^{15}N 的代谢物, 须用质谱测定计 (mass spectrometer),

氮转化为气体, 质量 28($^{14}\text{N}^{14}\text{N}$) 和质量 29($^{15}\text{N}^{14}\text{N}$) 被测定。至于重氢的测定比较方便些, 将有重氢的代谢物燃烧后, 测定重水, D_2O 。

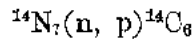
三、放射性同位素示踪法

放射性同位素要比稳定同位素更便于应用。放射性同位素可用人工方法制得。它们有一定的半衰期, 是不稳定的同位素。常用的放射性同位素有氚 (tritium ^3T 或 ^3H) 碳 14 (^{14}C)、磷 32 (^{32}P)、硫 34 (^{34}S) 和碘 131 (^{131}I)。可以列出一些反应式, 说明用人工方法制得放射性同位素。

例一 放射性碳 14 ($^{14}\text{C}_6$), 用中子轰击氮获得。



这个反应式表明用中子, $^1\text{n}_0$, 轰击氮, $^{14}\text{N}_7$, 得到氢核, $^1\text{H}_1$, 即质子, p, 和碳 14, $^{14}\text{C}_6$ 。这个反应式的两边原子量之和为 $14+1=14+1$, 原子序数之和为 $7+0=6+1$, 二者都是相等的。这个反应式简化为:

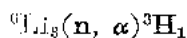


表明从 $^{14}\text{N}_7$ 可获得 $^{14}\text{C}_6$; 条件是用中子, n, 轰击, 同时产生质子, p, 即氢核。

例二 放射性磷 32 ($^{32}\text{P}_{15}$), 用中子轰击氯取得。



例三 放射性氢 3 ($^3\text{H}_1, ^3\text{T}_1$) 用中子轰击锂取得。



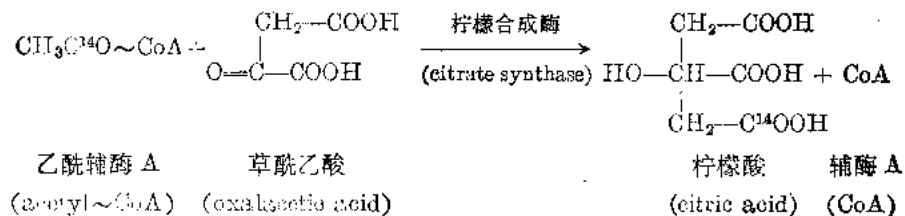
以下将一些常用放射性同位素、半衰期和放射线形式列表, 以资参考。

常用放射性同位素表

同 位 素	符 号	放射线形式	半 衰 期
氢 3(氚)	$^3\text{H}_1, ^3\text{T}_1$	β^-	12.26 年
碳 14	$^{14}\text{C}_6$	β^-	5730 年
磷 32	$^{32}\text{P}_{15}$	β^-	14.3 天
碘 131	$^{131}\text{I}_{53}$	β^-	8.070 ± 0.009 天
硫 34	$^{34}\text{S}_{16}$	β^-	87.1 天

放射性同位素被广泛应用于中间代谢的研究, 举例如下:

例一 柠檬酸的两个羧基的来源问题, 可用 ^{14}C 来标记乙酸。具体的反应式如下:

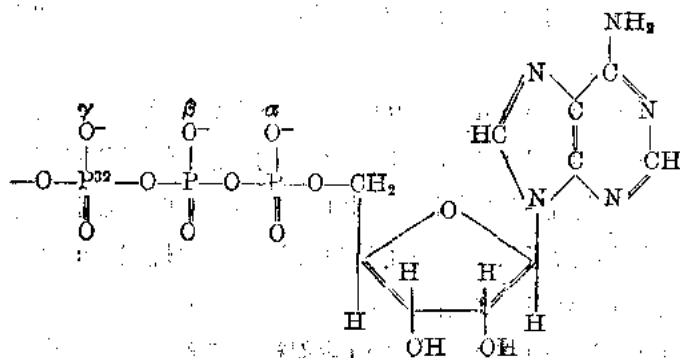


上式表明柠檬酸有一个羧基来自乙酸, 这标记的羧基在 α 位置上。

例二 三磷酸腺苷在中间代谢中供能和贮能很迅速,



可用 ^{32}P 来标记一个高能磷酸键。



γ -高能磷酸键的磷被 ^{32}P 所标记的 ATP

在代谢过程中, ^{32}P 标记的 γ -高能磷酸键很快为无标记的磷酸所替换。

放射性同位素的测量 使用脉冲探测器, 常用的有盖革计数管 (Geiger-Müller counter) 体和闪烁计数器 (scintillation counter)。前者利用气体对射线的电离作用, 后者利用晶体、液或气体对于射线的闪光作用。

三、整体、组织切片、组织匀浆和提取液

中间代谢研究时用生物整体进行研究, 这类研究称为体内研究, 用一个拉丁语, *in vivo*, 意即“在体内”表示。整体器官, 或微生物细胞群的研究亦称 *in vivo*。至于切片、匀浆、提取液作为研究材料, 进行研究时则称为 *in vitro*, 意即“在体外”、“在试管内”。

克诺普 (Knoop) 用整体活的动物——犬, 作为研究对象, 导致脂肪酸 β -氧化学说的提出。临床化学研究人 (*Homo sapiens*) 体的肝功能、肾功能、内分泌情况时, 当然只能是整体的研究, 分析血、尿等。至于关于免疫方面的研究“主要的组织相容性复合体” (major histocompatibility complex; MHC) 的研究, 从整体中取出 T-淋巴细胞作为研究对象, 比较人和黑猩猩的差异, 也是整体研究 (Nature 335:268, 1988)。

酵解中的一系列酶催化反应, 和许多中间代谢产物的发现, 是现代生物化学的出色成就; 酵解的研究是用酵母提取液、肌肉提取液, 在体外试管内进行的, 是 *in vitro* 研究。

三羧酸循环、氧化磷酸化、生物氧化、脂肪酸氧化等都用组织匀浆, 如猪心脏匀浆、鸽肝脏匀浆等才能发现这类中间代谢的一系列酶催化过程。这是由于这类酶多存在于线粒体中。文献上曾有“环酶-线粒体系统” (cyclophorase-mitochondrial system) 的名称; 表明组织匀浆中才保存较完整的线粒体结构和环酶系统的功能。又例如辅酶 A 的发现就是以鸽肝脏匀浆作为材料发现的, 最后在提取液中确定其化学结构。这类研究也是 *in vitro* 研究。

第五节 代谢动态

代谢是细胞中化学变化的总称, 这就表明代谢是动态的。英国剑桥大学生物化学系的

鲍德温 (Ernest Baldwin) 的“动态生物化学”(Dynamic Aspects of Biochemistry 2nd ed. 1952)论述了酶和各类物质的代谢。

当动物机体在维持体重情况时,是否有代谢动态?应用什么研究方法和研究途径,才能就这一问题做出答案?

舍恩海默 (Rudolf Schoenheimer 1893-1941) 于 1941 的著作“机体构成部分的动态”(The Dynamic State of Body Constituents) 叙述了应用天然同位素标记的营养素喂小鼠的许多实验研究; 并发现这些标记氨基酸等进入肝脏、肠壁、肌肉及皮肤。还发现标记的氨基酸进入血清中的球蛋白、抗体、清蛋白等。应用重氢标记的十六烷酸 (palmitic acid) 饲小鼠, 发现这重氢进入到小鼠体内的许多其他脂肪酸, 如十八酸 (stearic acid)、十四酸 (myristic acid)、十二酸 (lauric acid) 和许多不饱和脂肪酸如棕榈油酸 (palmitoleic acid)、油酸 (oleic acid)、亚麻酸 (linoleic acid)。以上择要叙述舍恩海默的一些示踪试验结果, 表明动物的身体虽然在数量上和构造上保持“恒定”, 但是在不断地转换着的, 是不恒定的, 代谢在活跃地进行。

第六节 代谢和生命发展

生命是发展的。有机体的发展有个体发育和系统发育两大类。个体发育包括胚胎发生和生长。系统发育包括遗传、变异和进化。机体在发育过程中, 概括说来, 同化作用超过异化作用, 代谢是非常活跃的。

先从细胞周期 (The Cell Cycle) 说起: 细胞的合成 DNA 时期, (DNA Synthesis) 称为 S 期, 意即合成期; 细胞分裂时期 (Mitosis) 称为 M 期。S 期和 M 期之间有两个间隙时期 (Gap 1 和 Gap 2) 称为 G₁ 期和 G₂ 期, 在这两个时期中有细胞的生长。当 DNA 合成时期, 有核酸的各组成部分的合成, 有能量代谢, 以及 DNA 的复制、蛋白质合成等旺盛的代谢过程。遗传变异包含复杂的代谢过程, 有核酸、蛋白质、酶等的代谢。

生化进化涉及原核细胞 (Prokaryotic cell) 进化到真核细胞 (Eukaryotic cell), 原始蓝藻的光合作用进化到绿色植物复杂的、更有效的光合作用。此外, DNA 的进化、蛋白质的进化、细胞器的进化, 等等, 这许多进化过程的代谢还有待更深入探索。

主要参考书

1. 中国科学院原子能研究所编,《放射性同位素应用知识》,科学出版社,1959。
2. Fruton J. S. and Simmonds S. General Biochemistry Wiley 1956.
3. Greenberg D. M. (editor) Chemical Pathways of Metabolism Vol. I, U. California 1954.
4. Mandelstam J. et al. Biochemistry of Bacterial Growth Blackwell 1982.
5. Spith E. L. et al. Principles of Biochemistry: General Aspects, McGraw-Hill 1983.

(沈 月)

第十章 生物能学

第一节 有关热力学和能的一些基本概念

为了解生物能学,有必要先了解一些有关热力学和能的基本概念。

一、体系的概念、性质和状态

热力学中经常使用的两个名词是体系(system)和环境(surroundings)。体系又称为系统或物系。热力学所说的体系指的是在研究中所涉及的全部物质的总称,环境又称外界,指的是与体系直接相互作用的外界。根据体系与环境之间的不同关系,可将体系分为三种类型:凡与环境之间有物质交换和能量传递的体系称为开放体系(open system);凡与环境之间只有能量传递而不能发生物质交换的体系称为封闭体系(closed system);凡与环境不能以任何形式发生作用的,既无能量传递也无物质交换的体系,称为隔离体系(isolated system)。生物体都属于开放体系。

一个体系的性质包括压力、体积、温度、组成、比热、表面张力等等。热力学正是用体系的这些性质来描述一个体系所处的状态。当体系的各种性质确定之后,这个体系也就有了确定的状态。反之,当一个体系的状态确定之后,这个体系的各种性质也就有了确定的数值。热力学把这种性质与状态间的单值对应关系称为状态函数。一个体系所处状态的微小变化,都必然引起状态函数的微小变化。应注意的是,状态函数的变化只与体系状态变化的始态和终态有关,而与状态变化的过程无关。

二、能的两种形式——热与功

热与功是一个体系的状态在发生变化时与环境交换能量的两种形式。热是由于温差而产生的能量传递方式,常伴随着质点的无序运动。功是体系与环境间另外一种能量交换方式。如体积变化以对抗外界压力,表面积变化以对抗表面张力,电功等都是做功。任何一种功都伴随着体系质点的定向移动。这是一种有序的运动。

三、内能和焓的概念

内能(internal energy)是体系内部质点能量的总和,通常用符号 U (或 E)表示。体系内部每个质点的能量都与体系的性质、结构、运动状态及其相互作用等情况有关。因此内能 U 是体系的一个状态函数。内能是由分子的平动能、转动能、振动能、电子能、电子与核的相对静止质量能、分子间相互作用的势能等等所组成。因此,内能的绝对值是无法测量的,但一个体系的状态发生变化时,其内能的改变量却是可以测量的。

焓也是体系的一个状态函数, 它代表体系的内能与该体系的压力(P)、体积(V)乘积之和称为热焓(enthalpy), 简称焓。用符号 H 表示。焓的公式可表示如下:

$$H = U + PV \quad (1)$$

式中 H 代表热焓, U 代表内能, P 代表压力, V 代表体积。

四、热力学第一定律

热力学第一定律就是能量守恒定律, 这一定律指出, 在一个孤立体系中的能量可以变换其形式, 但其总能量不变。这一定律说明能的形式只能互相转变不能消灭。

热力学第一定律可用数学表达式以热和功的关系表示如下:

$$\Delta U = Q - W \quad (2)$$

上式 ΔU 代表内能的变化, Q 代表在过程中吸收的热量, W 代表体系所做的功。对于内能的微小变化可将(2)式写成下式:

$$dU = \delta Q - \delta W \quad (3)$$

微分符号的区别表示 U 是状态函数, dU 与变化途径无关。但 Q 和 W 的数值都与途径有关。

对于一个等压过程, 体系只做体积功, 不对环境做功。于是 $\delta W = PdV$, 则(3)式可改写为:

$$dU = \delta Q - PdV \quad (4)$$

式中 dU 表示内能的微小变化, δQ 表示热量的微小变化, P 表示压力, dV 表示体积的微小变化。 PdV 即体系所做的微小体积功。

同理, 体系的焓变可用下式表达:

$$dH = d(U + PV) = dU + PdV + VdP \quad (5)$$

将(4)式代入(5)式则

$$dH = (\delta Q - PdV) + PdV + VdP \quad (6)$$

式中 dH 代表焓的微小变化, U 代表内能, P 代表压力, V 代表体积, dV 代表体积的微小变化, dP 代表压力的微小变化。

因 $(\delta Q - PdV)$ 为(4)式之 dU 值。

所以对于只作体积功的体系, 其焓可用下式表示:

$$dH = \delta Q + VdP \quad (7)$$

通过方程(4)和(7)中可测量的量, 就可表明 dU 和 dH 的意义。

对于体积不改变的过程, $dV = 0$,

所以,

$$dU = \delta Q \quad \text{或} \quad \Delta U = Q_v \quad (8)$$

对于压力不变的过程, $dP = 0$

$$dH = \delta Q \quad \text{或} \quad \Delta H = Q_p \quad (9)$$

这就是说, 恒容(体积不变)过程中吸收的热量, 在数值上等于体系内能的改变量; 在恒压

过程中吸收的热量,在数值上等于体系焓的改变量。

生物体系是一个开放体系(open system),这种体系的特点是体系和周围环境既有物质交换又有能量交换。在生物体内,绝大多数生物化学过程都是在压力近似不变的条件下发生的,所以在这些过程中,体系所吸收或放出的热量就是该体系的焓变;而且绝大多数生物化学过程都是在液体或固体中进行的,所以体积变化很小。因此可把生物化学过程近似地看成恒压恒容过程。即 $dP=0$, $dV=0$, 因而 $\Delta H \approx \Delta U$ 。在生物化学中往往忽略 ΔH 和 ΔU 的差别,而简称与某一反应伴随的“能量变化”。

五、化学能的转化

在生命活动中,生物体所利用的能量主要来源于光能。光合生物将光能转化为化学能并贮存于所合成的化学物质中。其他生物通过分解代谢将化学物质中贮存的能量释放出来,用以做机械功或进行合成反应。生物体又将未被利用的能量转化为热能、含低能的化合物和热。

不同化学物质含有不同的化学能,在完全氧化(燃烧)时,化学能大量转变为热能,称为燃烧热。燃烧热定义为一摩尔有机化合物完全氧化时所释放出的最大能量。氧化作用所释放的能量等于这一物质所含的化学键能与其氧化产物所含化学键能之差。放出总能量的多少与该物质氧化的途径无关。只要在氧化后所生成的产物相同,放出的总能量必然相等。

例如葡萄糖在体外燃烧所放出的能量为 686 千卡(2868.852 千焦)/摩尔;在生物体内温度的条件下氧化为水和二氧化碳时仍释放同样的能量。葡萄糖在机体内的氧化不是一次完成的,而是分为许多阶段进行,其所蕴藏的能量也是逐步地释放出来。

六、热力学第二定律和熵的概念

热力学第二定律指出:热的传导只能由高温物体传至低温物体。热的自发地逆向传导是不可能的。第二定律的实质是说明热力学体系的过程有一定的方向性,自高温流向低温。

生活经验告诉我们,有许多过程在一定条件下可以自发地进行。例如热从高温物体自动传给低温环境;金刚石与氧气有可能自发地反应生成二氧化碳气体。以上的相反过程都不能自发地进行。这些能够自发进行的过程称为自发过程。

当热自高温物体传给低温环境时,即把原来集中于高温物体的能量分散到与它相联系的环境中。这表明,能量分散的程度增大;相反的过程是不可能自发发生的。金刚石生成二氧化碳的过程就是一个能量分散程度增大的过程。自发过程的共同特征就是所有这些过程都向着能量分散程度增大的方向进行。一个体系中能量分散的程度是该体系中大量微观质点进行各种运动的综合表现,汇集成一种宏观性质。这种性质随体系的状态而变化,称为该体系的状态函数。这个代表体系能量分散程度的状态函数笼统地称为熵(entropy),用符号 S 表示。熵值也可以说是代表一个体系散乱无序的程度。一个体系当变为更混乱时,它的熵值增加。熵的变化用 ΔS 表示。则 ΔS 为正值。还可将第二定律作如下的叙述:在隔离体系中,一个过程只有当其体系和周围环境的熵值总和增加时,才能自发进行。隔离体系的熵变可用下式表示:

$$\Delta S = \frac{Q_{可逆}}{T} \quad \text{或} \quad dS = \frac{dQ_{可逆}}{T} \quad (10)$$

式中 Q 代表隔离体系的热量, T 代表体系的绝对温度。隔离体系的熵变 ΔS 又等于体系的熵变与环境熵变的总和, 可用下式表示:

$$\Delta S = \Delta S_{体系} + \Delta S_{环境} \geq 0 \quad (11)$$

式中等号表示可逆过程, 可逆过程的熵变等于零。此时体系处于平衡状态。不等号大于零表示不可逆过程, 体系的熵增加。事实上所有实际发生的自发过程都是不可逆的, 其熵总是增加的, 直至增加到最大可能值时, 过程才停止进行。

值得注意的是, 一个体系的过程在自发进行时, 其熵是可能降低的, 但其周围环境的熵必然增加。因此他们的总和仍是正值, 此外一个热力学上预示可以自发进行的过程, 并不意味着这个过程已经在进行, 一个过程是否真正进行还要看是否存在适当的条件。对非生物体, 可用改变压力、温度, 或提高反应物浓度等条件来促使一个反应进行; 而生物体所处的是自然条件, 机体内的一切反应都严格限制在一定的温度和压力条件下进行, 反应物的浓度在体内也有一定的局限性。生物体如何遵循热力学规律驱动体内化学反应的进行, 并依靠化学反应所释放的能量维持生命活动? 正是生物化学所要揭示的问题。

根据热力学第二定律, 可以了解在机体内哪些过程可能发生, 推测哪些因素是某一过程发生的条件。例如形成一个高度有序的生物结构之所以可能, 是因为形成有序结构本身的熵降, 完全可由周围环境中熵的增加所抵消, 又例如生物体内部所有不可逆过程都在不断地产生正熵, 这可能给机体带来接近极大熵的危险性。极大熵值意味着生命过程停止, 机体死亡, 但机体能够巧妙地不断从周围环境吸取负熵维持生存。新陈代谢过程使机体成功地向周围环境释放出其生命活动不得不产生的全部正熵。

用熵作为衡量一个生物化学过程是否能够自发进行的困难是化学反应的熵变不易测量, 因为它需要由环境熵变和体系熵变两个值求得。用自由能作为衡量标准就可以排除这个困难。

七、自由能的概念

自由能(free energy)对生物体有特别重要的意义, 因为它不仅可用来判断机体内一过程能否自发进行, 而且生物体用以作功的能也正是体内生物化学反应释放出的自由能。生物氧化所提供的能量正是可为机体利用的自由能。

1878年 Josiah Willard Gibbs 提出关于自由能的公式, 他把热力学第一定律和第二定律结合在一起运用, 并假设过程是在恒温恒压下进行, 得到如下的公式:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (12)$$

上式 ΔG 代表体系的自由能变化, ΔH 是体系的热焓变化, ΔS 是体系熵的变化。

从下面的数学推导中, 可看出自由能在预示某一过程能否自发进行所起的重要作用。

一个过程所做的功可分为两种, 一种是体系本身的体积变化时所做的功, 称为体积功, 另一种是体系对外做功, 称有用功。因此可以把一个无限小过程里的功看做总功, 它分为体积功

PdV 和有用功 dW' 两部分。用下式表示:

$$dW = P dV + dW' \quad (13)$$

(总功) (体积功) (有用功)

根据第一定律, $dU = dQ - dW$, 可化为:

$$dU = dQ - P dV - dW' \quad (14)$$

如果过程是可逆的则 $dQ = T dS$ (参看公式 10), $dW = dW_{\text{最大}}$ (即最大的功 $W_{\text{最大}}$ 代表可逆过程所做的总功)。这里 dQ 是体系在无限小的可逆过程里所吸收的热量。

将 $dQ = T dS$ 代入(14)式:

$$dU = T dS + P dV - dW' \quad (15)$$

从自由能的定义可得到下式:

$$dG = dU + P dV + V dP - T dS - S dT \quad (16)$$

式中 dG 代表自由能的微小变化; dU 代表内能的微小变化, P 为体系的压力, dV 为体积的微小变化, V 代表体系的体积, dP 为压力的微小变化。

把(15)式的 dU 代入(16)式, 则得到:

$$dG = -S dT + V dP - dW' \quad (17)$$

将(17)式积分得下式:

$$-\Delta G = -\int_{P_1}^{P_2} V dP + W' \quad (18)$$

如温度不变, 又 $W' = 0$, 即体系不对外做功, 则

$$-\Delta G = \int_{P_1}^{P_2} V dP \quad (19)$$

如温度和压力都不变, 则得到如下公式:

$$-\Delta G = W' \quad (20)$$

这就是说, 自由能的降低 (ΔG 为负值), 就是在可逆的恒温、恒压过程中, 封闭体系所做的最大有用功。

如果体系在过程中只做体积功不做有用功, 即 $W' = 0$, 于是(18)式可简化为下式:

$$-\Delta G = 0$$

或写为 $\Delta G = 0$ (21)

这意味着此过程可逆。

$$\text{如果 } -\Delta G > 0$$

或写为 $\Delta G < 0$ (22)

意味着该过程释放自由能, 能够自发进行。

$$\text{如果 } -\Delta G < 0$$

或写为 $\Delta G > 0$ (23)

则此过程不可能进行。这种过程需提供能量才能进行。

第二节 化学反应中自由能的变化和意义

为了阐明自由能在化学反应中的意义,有必要进一步分析在化学反应中自由能的变化。

一、化学反应的自由能变化公式

设有一化学反应:



上式 A+B 含有的总能量大于 C+D 含有的总能量,所超过的量就是反应中释放出的能量 (ΔH),如果把 A+B 和 C+D 作为一个体系,则可看出,体系由 A+B 状态进入 C+D 状态是一个放能过程。可以推测出 A+B 所含的总能量和熵不同于 C+D 所含的总能量和熵。A+B 和 C+D 所含的总能量和熵都是不易测得的。而且 A+B 和 C+D 的能值本身对生物机体的意义并不是直接的。因此,一般并不必特别注意 A+B 或 C+D 的能值。值得注意的是由 A+B 转变为 C+D 时能量的变化。特别是自由能的变化。

因自由能是熵变和焓变的组合,则可用下式代表反应前的能态:

$$G_1 = H_1 - TS_1 \quad (25)$$

又用下式代表反应后的能态:

$$G_2 = H_2 - TS_2 \quad (26)$$

在恒温条件下,该反应前后自由能的变化可由(26) - (25)式求得:

$$G_2 - G_1 = (H_2 - H_1) - T(S_2 - S_1) \quad (27)$$

因 $G_2 - G_1$, $H_2 - H_1$, $S_2 - S_1$ 依次分别代表体系自由能、焓和熵的改变,所以分别用 ΔG 、 ΔH 及 ΔS 代表这些数值,于是(27)式可改写为:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (28)$$

(28)式即自由能公式,它表明在化学反应中,体系自由能的变化等于该体系热焓的变化减去温度 T 与熵变的乘积。

热力学第二定律应用于化学反应,可得到关于化学反应的如下规律:一个在恒温恒压下自发进行的化学反应,总伴有自由能的降低($\Delta G < 0$),亦即在发生反应时,必然放出自由能。自由能降低越多,反应进行的推动力就越大,反应进行得也完全。从(28)式可看出,一个化学反应的热焓变化并不完全代表其自由能变化。自由能的变化往往小于热焓的变化,其差即为 $T\Delta S$ 。在有些情况下,熵的改变可能很小, ΔG 可与 ΔH 约略相等。但在另一些情况下,熵的改变也可能很大,若 $\Delta S < 0$ 而且 $T\Delta S$ 值超过 ΔH ,即有可能使 $\Delta G > 0$,则反应不能自发进行。

例如从无机磷酸形成焦磷酸的反应,其 $\Delta G > 0$ ($\Delta G = +37.7$ 千焦耳)。即使向此反应体系加入纯酸等催化剂,仍不能使无机磷酸变为焦磷酸;而反方向的反应却可顺利进行。因为焦磷酸水解的自由能变化为 -37.7 千焦耳。

前面已经提到状态函数的变化只与体系变化的始态和终态有关而与变化的过程无关。化

学反应的 ΔG 是一种状态函数, 因此也只和产物的自由能(反应的终态)减去反应物的自由能(反应的始态)有关, 而和反应体系中分子的变化过程无关, 反应机制对 ΔG 没有任何影响。

热力学第二定律主要解决方向和在一定条件下该过程的限度问题。从热力学第二定律导出的自由能变化 ΔG 值就是判断一个化学反应能否向某个方向进行的根据。 ΔG 是负值只表示这个反应可以自发进行, 但它不能提示将以怎样的速度进行。 ΔG 和反应的速度无关。

二、标准自由能变化及其与平衡常数的关系

标准自由能变化是在规定的标准条件下自由能的变化。标准条件是指参加反应的物质如(24)式中的 A、B、C、D 的浓度都是一摩尔浓度, 若为气体, 则是一大气压。标准自由能变化符号用 ΔG° 表示。对于生物化学反应, 标准状况还规定反应进行的环境为 pH=7。这时用 $\Delta G^{\circ'}$ 表示。

由于 ΔG 值可用于衡量一个化学反应趋向平衡($\Delta G=0$) 倾向的大小。用标准自由能变化(ΔG°) 就可以定量地反应与平衡常数之间的关系。

ΔG° 与平衡常数的定量关系也可由自由能的定义导出。这里引用前面已经导出的公式(19)如下:

$$-\Delta G = - \int_{P_1}^{P_2} V dP \quad (\text{原公式 18})$$

以上公式成立的条件是体系的温度不变而且体系不对外做功。

上式又可表示为:

$$\Delta G = nRT \ln \frac{P_2}{P_1} \quad (29)$$

对于一个体系皆为气体的反应:



应用(29)式可得到:

$$G_C - G_C^\circ = RT \ln \left(\frac{P'_C}{P_C^\circ} \right)^c \quad (30)$$

$$G_D - G_D^\circ = RT \ln \left(\frac{P'_D}{P_D^\circ} \right)^d \quad (31)$$

$$G_A - G_A^\circ = RT \ln \left(\frac{P'_A}{P_A^\circ} \right)^a \quad (32)$$

$$G_B - G_B^\circ = RT \ln \left(\frac{P'_B}{P_B^\circ} \right)^b \quad (33)$$

(30, 31, 32, 33) 式中 $G_{A,B,C,D}$ 分别代表 4 种物质的能态, $G_{A,B,C,D}^\circ$ 分别代表 4 种物质的标准能态, $\frac{P'_{A,B,C,D}}{P_{A,B,C,D}^\circ}$ 分别代表压力变化的比值。即由压力 P° 变为压力 P' 。

则(30, 31, 32, 33)式的总 ΔG 可由下式表示:

$$\Delta G = (\sum G)_{\text{产物}} - (\sum G)_{\text{反应物}} \quad (34)$$

即

$$\Delta G - \Delta G^\circ = RT \ln \frac{\left[\frac{P'_C}{P^\circ_C}\right]^c \cdot \left[\frac{P'_D}{P^\circ_D}\right]^d}{\left[\frac{P'_A}{P^\circ_A}\right]^a \cdot \left[\frac{P'_B}{P^\circ_B}\right]^b} \quad (35)$$

因各气体的压力为一大气压, 则 $P^\circ_A = P^\circ_B = P^\circ_C = P^\circ_D = 1$ 大气压, P'_A, P'_B, P'_C, P'_D 为反应达到平衡时各气体的压力,

$$\text{则} \quad \frac{\left[\frac{P'_C}{P^\circ_C}\right]^c \cdot \left[\frac{P'_D}{P^\circ_D}\right]^d}{\left[\frac{P'_A}{P^\circ_A}\right]^a \cdot \left[\frac{P'_B}{P^\circ_B}\right]^b} = \frac{[P'_C] \cdot [P'_D]}{[P'_A] \cdot [P'_B]} = K_p$$

K_p 为理想气体反应达到平衡时的平衡常数。

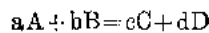
当反应达到平衡时 $\Delta G = 0$,

$$\text{则} \quad -\Delta G^\circ = RT \ln K_p$$

或

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_p \quad (36)$$

同上理对于一个溶液的化学反应



它的自由能变化可由下式表示:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (37)$$

上式 ΔG° 是标准自由能变化, R 是气体常数, T 是绝对温度, $[A], [B], [C], [D]$ 是反应物和生成物的摩尔浓度 (molar concentrations), (近似活度)。 ΔG° 的标准条件是参加反应的浓度即 A, B, C, D 都是 1.0 摩尔浓度。气体则是一大气压。因此 ΔG 和参与反应物质的性质有关, 也和他们的浓度有关。

若将标准状况的 pH 规定为 7.0, 将 pH=7.0 时的标准自由能变化用 $\Delta G^{\circ'}$ 表示, 用以区别 ΔG° 。

则(37)式即可用下式表示:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (38)$$

当反应达到平衡时 $\Delta G = 0$

$$\begin{aligned} \text{则} \quad 0 &= \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \\ \Delta G^{\circ'} &= -RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \end{aligned} \quad (39)$$

在标准状况下 pH=7.0 时的平衡常数 K'_{eq} 用下式表示:

$$K'_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (40)$$

将(40)代入(39)式则得

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K'_{eq} \quad (41)$$

$$\Delta G^{\circ'} = -2.303 RT \lg K'_{eq} \quad (42)$$

下面举例说明如何利用平衡常数求出 ΔG° 和 ΔG 。

例：当磷酸二羟丙酮与甘油醛-3-磷酸互变达到平衡时，甘油醛-3-磷酸与磷酸二羟丙酮浓度的比值是 0.0475 (25°C)，其反应条件为 pH=7。当达到平衡时甘油醛-3-磷酸的浓度为 3×10^{-6} 摩尔，磷酸二羟丙酮的浓度为 2×10^{-4} 摩尔，其 ΔG° 值可由下式求得：

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K'_{eq}$$

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ} &= -2.303 \times 1.987 \times 10^{-3} \times 298 \times \lg(0.0475) \\ &= -1.364 \times \lg(0.0475) \\ &= +1.81 \text{ 千卡/摩尔} = 7.57 \text{ 千焦/摩尔} \end{aligned}$$

再由已知 ΔG° 值求出 ΔG 值。

$$\begin{aligned} \Delta G &= \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[\text{甘油醛-3-磷酸}]}{[\text{磷酸二羟丙酮}]} \\ &= +1.81 + 2.303 \times 1.987 \times 10^{-3} \times 298 \times \lg \left(\frac{3 \times 10^{-6} \text{ 摩尔}}{2 \times 10^{-4} \text{ 摩尔}} \right) \\ &= 1.81 - 2.487 = -0.677 \text{ 千卡/摩尔} = -1.01 \text{ 千焦/摩尔} \end{aligned}$$

由上面求出的 ΔG° 为正值 (+1.8)，而 ΔG 为负值 (-0.677)，因自发反应的判断依据是 ΔG 值，而不是 ΔG° 值，但 ΔG 值主要依赖于反应物的性质和他们的浓度(对数)。 ΔG 值为负值即反应能够自发进行。因此由磷酸二羟丙酮变为甘油醛-3-磷酸的反应在上述浓度的条件下可以自发进行。

又例如：由 1-磷酸葡萄糖(其起始浓度为 0.0200 摩尔浓度)向 6-磷酸葡萄糖转变，或由 6-磷酸葡萄糖(起始浓度为 0.0200 摩尔浓度)向 1-磷酸葡萄糖转变，最后得到的混合物，无论以哪个为起始物都含有 0.00100 摩尔浓度 1-磷酸葡萄糖和 0.019 摩尔浓度 6-磷酸葡萄糖。反应温度为 25°C，pH=7。上述反应体系中有过量的磷酸葡萄糖变位酶存在。求出该反应的 K'_{eq} 、 ΔG° 和 ΔG 值

$$K'_{eq} = \frac{[6\text{-磷酸葡萄糖}]}{[1\text{-磷酸葡萄糖}]} = \frac{0.0190}{0.00100} = 19.0$$

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ} &= -2.303 RT \lg K'_{eq} = -2.303 \times 1.987 \times 10^{-3} \times 298 \times \lg 19.0 \\ &= -1.36 \times 1.28 = -1.74 \text{ 千卡/摩尔} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta G &= -1.74 + RT \ln \frac{[6\text{-磷酸葡萄糖}]}{[1\text{-磷酸葡萄糖}]} \\ &= -1.74 + 2.303 \times 1.987 \times 10^{-3} \times 298 \times \lg \frac{[0.0200]}{[0.0200]} \end{aligned}$$

$$= -1.74 + 0 = -1.74 \text{ 千卡/摩尔} = -7.280 \text{ 千焦/摩尔}$$

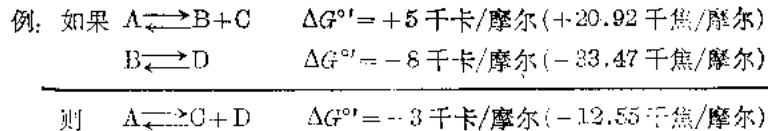
ΔG 值为负值表明，由 6-磷酸葡萄糖变为 1-磷酸葡萄糖的反应可自发进行。磷酸葡萄糖变位酶只起加速反应进行的作用，不影响反应的平衡点。

从以上举例可清楚地看到 ΔG 和 ΔG° 是两个全然不同的值。在自发进行的化学反应中，自由能总是在降低。 ΔG 总是负值。而每一化学反应都有其特定的标准自由能变化，即 ΔG° 值。 ΔG° 可能是正值、负值或等于零，此值依赖于反应的平衡常数。从标准自由能变化 ΔG° 可得知当化学反应在标准状况下发生时，此反应在何处达到平衡。也就是说，当反应物的起始为 1.0 摩尔浓度，pH=7，温度为 25°C 时， ΔG° 是一个常数，是一个特定值。而 ΔG 是一给

定化学反应实际的自由能变化。 ΔG 值是浓度、pH、温度的函数，随着这些条件的改变而变化。而且 ΔG 对于所有趋向平衡的反应都是负值。而且此绝对值逐渐缩小直至达到零为止，这时反应即达到平衡点。

三、自由能变化的可加性及其在生物化学反应中的意义

在偶联的几个化学反应中，自由能的总变化等于每一步反应自由能变化的总和(参看公式 34)可举例如下：



在标准状况下，A 不可能自发地转变为 B 和 C，因 ΔG 是正值。然而 B 变为 D 在标准状况下是容易进行的，因 ΔG 为负值。因自由能变化是可加和的，由 A 变为 C 和 D 其 $\Delta G^{\circ} = -3$ 千卡/摩尔，于是此变化可以自发进行。这样，一个热力学上不能进行的反应，可以由与它偶联的，热力学上容易进行的反应驱动，这种情况在生物化学反应中是很多的。

四、化学反应和自由能及熵之间关系的概括

在化学反应中，只有自由能降低(即 $\Delta G < 0$)的反应才能自发地进行。反应进行的推动力与自由能降低的多少成正比。当 ΔG 为正值时($\Delta G > 0$)即反应产物的标准生成自由能，大于反应物的标准生成自由能，这种反应不能自发地进行。需要外界提供能量反应才能进行。这种反应称为需能反应。

例如从无机磷酸形成焦磷酸的反应，其 $\Delta G > 0$ ，($\Delta G = 37.7$ 千焦耳)。即使向此反应体系中加入纯酸等催化剂，仍不能使无机磷酸变为焦磷酸。而反方向的反应却可顺利进行。因为焦磷酸水解为无机磷酸的自由能变化为 -37.7 千焦耳。

当一个反应处于平衡态时，没有自由能的变化($\Delta G = 0$)。所以从处于平衡态的反应，不可能得到能够做功的能。

热力学第二定律只指示过程的方向和限度，不预示过程的速率，故对于 $\Delta G < 0$ 的化学反应，也并不等于这个反应，实际上已经自发地进行。对许多反应还必须供给反应分子以活化能，或用催化剂来降低活化能反应才能进行。酶就起着这种催化作用。

有机化合物所含的自由能主要决定于化合物中所含基团的能量。一般说来，不稳定的活泼的化学基团常具有高的自由能。这种基团在化学反应中也具有大的反应势能或者说推动力。

五、标准生成自由能及其与平衡常数的关系

标准生成自由能就是由标准状态的最稳定单质合成标准状态化合物时的标准自由能变化(ΔG°)。事实上标准生成自由能的绝对值是无法由实验测出的。但可利用自由能是状态函数的性质，规定 1 大气压下，一定温度时最稳定单质的标准摩尔自由能为零。这样，在标准状态下，由稳定单质生成 1 摩尔纯化合物的 ΔG° 就等于此化合物的标准生成自由能。例如在标准

状态下(1大气压, 25°C)由 H_2 和 O_2 形成 H_2O 的过程, 如果反应物 H_2 和 O_2 、产物 H_2O 的浓度(活度)都是 1, 其自由能变化可由下式求得:

$$\begin{aligned}
 & H_2(\text{气}) + \frac{1}{2} O_2(\text{气}) \longrightarrow H_2O(\text{液}) \\
 \Delta G^\circ &= G_{H_2O}^\circ - \left(\frac{1}{2} G_{O_2}^\circ + G_{H_2}^\circ \right) = G_{H_2O}^\circ - \left(\frac{1}{2} \cdot 0 + 0 \right) \\
 &= G_{H_2O}^\circ = -237.19 \text{ 千焦耳}
 \end{aligned}$$

由以上关系可以看出, 水的标准生成自由能是以氢和氧的标准摩尔自由能为零作比较基准求得的。

常见物质在 25°C(298 K)时的标准生成自由能多已列成表, 载于化学手册中。在 SI(system international)制中, 标准生成自由能的单位是焦耳/摩尔或千焦耳/摩尔。

利用标准生成自由能数据就可计算在标准状态下一个反应进行时自由能的改变量。有了反应的标准自由能值就可根据 $\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$ 的公式求出平衡常数。

第三节 能量学在生物化学应用中的一些规定

能量学用于探讨生物化学反应必须考虑生物体的特点。为了便于用能量学探讨在生命过程中的化学反应原理, 已作出一些规定, 列举如下:

1. 在任何情况下, 在一个稀的水溶液系统中, 当有水作为反应物或产物时, 水的活度(近似的即浓度)规定为 1.0, 虽然水的体积摩尔浓度实际上为 55.5 摩尔/升。

2. 在生物化学能量学(biochemical energetics)中, 通常把标准状况的 pH 值规定为 7.0。因为生物化学反应大多是在 pH=7.0 的条件下进行的, 而且往往有 H^+ 离子的参与或释放。因此, 在 pH 为 7.0 的条件下所测得的自由能变化用 $\Delta G'^\circ$ 表示。这不同于物理化学中以 pH=0.0(即氢离子浓度为 1.0 摩尔/升)作为标准的自由能变化。pH=0.0 时的标准自由能变化用 ΔG° 表示。

3. $\Delta G'^\circ$ 值用于生物化学能量学是假设每个反应物和产物都能够解离。他们解离的标准状态是未解离形式和解离形式的混和状态, 两种状态的存在正是 pH=7.0 的环境。因此 $\Delta G'^\circ$ 是以 pH=7.0 为基础的。如果 pH 不等于 7.0, 就不能用 $\Delta G'^\circ$ 值。因为一种组分或一种以上的组分的解离程度都可能改变 pH 值。pH 值的变化可导致反应中对 H^+ 和 OH^- 离子结合的差异或释放的差异。

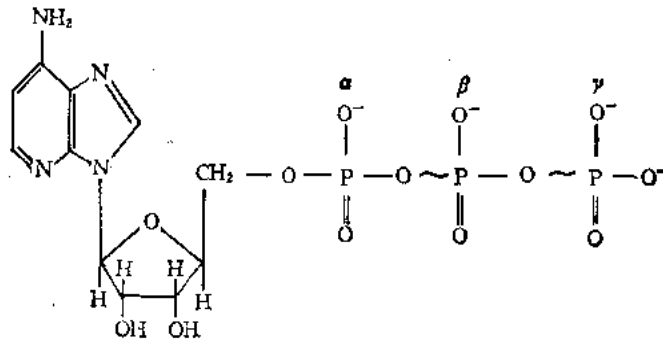
4. 生化系统的标准自由能变化在过去以卡或千卡表示。生化国际委员会建议今后用焦耳(Joules)或千焦耳·摩尔⁻¹表示(kilojoules/mol)。1 卡相当于 4.184 焦耳(J, 简称焦), 1 千卡相当于 4.184 千焦耳(kJ 或千焦)。

第四节 高能磷酸化合物

一、高能磷酸化合物的概念

磷酸化合物在生物机体的换能过程中占有重要地位。机体内有许多磷酸化合物, 其磷酸基

团水解时可释放出大量的自由能,这类化合物称为高能磷酸化合物。腺三磷(ATP)就是这类化合物的典型代表。



腺三磷“~”代表水解时产生高能的键

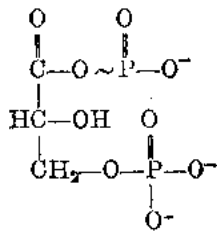
腺三磷结构中的两个磷酸基团(β , γ)可从 γ 端依次移去而生成腺二磷(ADP)和腺一磷(AMP)。ATP在细胞的产能和需能过程中起着重要的桥梁作用,机体在物质氧化的某些过程释放出的大量自由能往往先形成高能磷酸化合物ATP,再由ATP水解为ADP和无机磷酸而释放出大量自由能供给需能反应。ATP磷酸酐键水解时,释放出7300卡/摩尔能量(30.54千焦/摩尔),一般将水解时释放5000卡(20.92千焦)以上自由能的化合物称为高能化合物。高能化合物与低能化合物是相对而言的。化学家认为键能是断裂一个键所需要的能量,而生物化学家所说的高能化合物,是指水解该键时反应的 ΔG° ,而不是指断裂该键所需要的能量。

二、高能磷酸化合物的类型

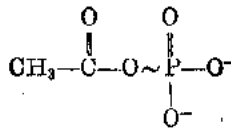
机体内高能化合物的种类是很多的,不只是高能磷酸化合物,根据其键型的特点,可将高能化合物分为以下几种类型:

1. 磷氧键型($-O-P$) 属于这种键型的化合物很多,又可分成几类。

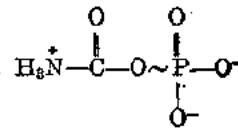
(1) 酰基磷酸化合物 例如:



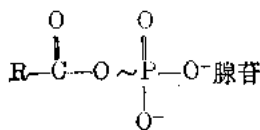
3-磷酸甘油酸磷酸
(3-phosphoglyceroyl phosphate)



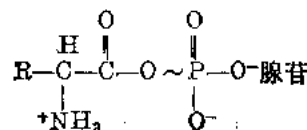
乙酰一磷酸
(acetyl phosphate)



氨甲酰磷酸
(carbamyl phosphate)

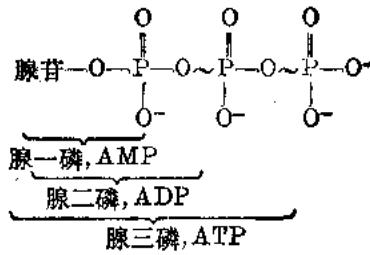
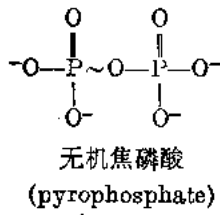


酰基腺苷酸
(acyl adenylate)

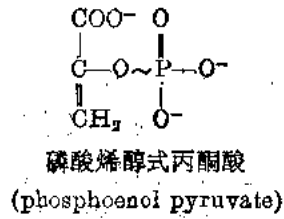


氨酰腺苷酸
(aminoacyl adenylate)

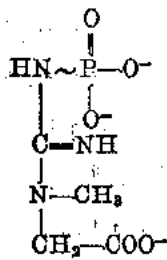
(2) 焦磷酸化合物



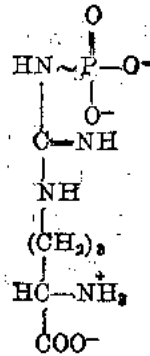
(3) 烯醇式磷酸化合物



2. 氮磷键型 例如胍基磷酸化合物

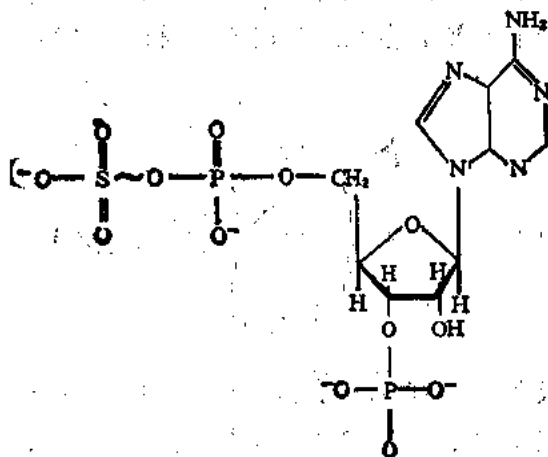


磷酸肌酸
(phosphocreatine)

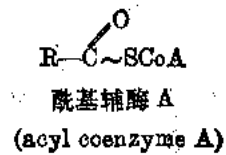


磷酸精氨酸
(phosphoarginine)

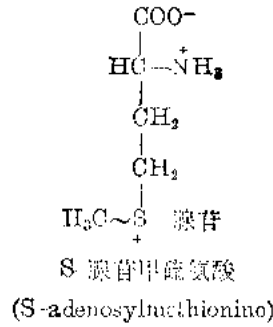
3. 硫酯键型 活性硫酸基



3'-磷酸腺苷-5'-磷酰硫酸
(adenosine-3'-phosphate-5'-phosphosulfate)



4. 甲硫键型 活性甲硫氨酸



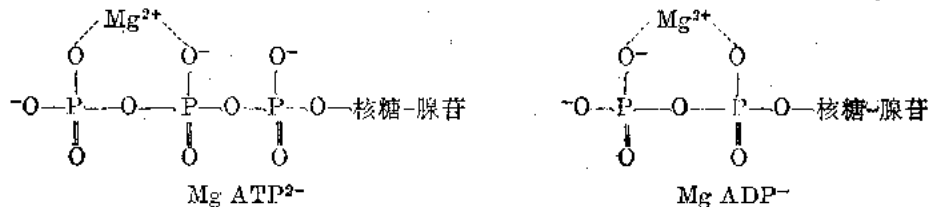
以上高能化合物中含有磷酸基团的占绝大多数，但并不是所有含磷酸基团的化合物都属于高能磷酸化合物。例如 6-磷酸葡萄糖，甘油磷脂等化合物，水解时每摩尔只能释出 1 000—3000 卡(即 4.184 千焦—12.552 千焦)能量。因此属于低能磷酸化合物。

应该指出，以上所举的高能化合物在水解时都有特定的键型(用“~”表示)断裂。这些特定键型所以能释放大量的自由能，主要是由它们的特定键型(即键合型式 linkage type)所决定的。这些键合形式都比较活泼，具有大的反应势能，很容易被水解而断裂，而且水解后形成的产物含有少量的自由能。例如，上述化合物中 ATP 的酸酐键，它比磷酸键更为活泼，乙酰磷酸的酰基磷酸键是一个混合酸酐键，也比较活泼，烯醇磷酸虽然是磷酸酯键，但由于这个键旁边有 π 键与“O”上的 P 电子共轭，所以更活泼。磷酰胺键同样可用 P-Z 共轭解释，这些化合物的键断裂后所形成的产物都含有很少的自由能。根据以上原理，便可容易地分析哪些化合物属于高能化合物。ATP 等高能化合物的性质还将作进一步说明。

三、ATP 的特殊作用

ATP 在一切生物的生命活动中都起着重要作用，在细胞的细胞核、细胞质和线粒体中都有 ATP 存在。

当 pH=7.0 时，因 ATP 和 ADP 的磷酸基团几乎完全解离而成为多电荷负离子形式：ATP⁴⁻ 和 ADP³⁻。在细胞内，因有大量 Mg²⁺ 离子存在，而使 ATP 和 ADP 结合成为 MgATP²⁻ 和 MgADP⁻ 复合物形式。



前面已经提及，细胞中的磷酸化合物根据其水解时释放自由能的多少可分为高能磷酸化合物和低能磷酸化合物。但在不同的磷酸化合物之间 $\Delta G^{\circ'}$ 的大小并没有高能和低能的明显界限。从表 10-2 中可看出， $\Delta G^{\circ'}$ 值是逐步下降的。ATP 所释放的自由能值正处在中间的位置。

表 10-2 某些磷酸化合物水解的标准自由能变化

化 合 物	ΔG°		磷酸基团转移势能	
	千卡/摩尔	千焦耳/摩尔	ΔG° (千卡/摩尔)	ΔG° (千焦耳/摩尔)
磷酸烯醇式丙酮酸	-14.80	-61.9	14.8	61.9
3-磷酸甘油酸磷酸	-11.80	-49.3	11.8	49.3
磷酸肌酸	-10.30	-43.1	10.3	43.1
乙酰磷酸	-10.10	-42.3	10.1	42.3
磷酸精氨酸	-7.70	-32.2	7.7	32.2
ATP (\rightarrow ADP+Pi)	-7.30	-30.5	7.3	30.5
ADP (\rightarrow AMP+Pi)	-7.30	-30.5	7.3	30.5
AMP (\rightarrow 腺苷+Pi)	-3.40	-14.2	3.4	14.2
葡萄糖-1-磷酸	-5.00	-20.9	5.0	20.9
果糖-6-磷酸	-3.80	-15.9	3.8	15.9
葡萄糖-6-磷酸	-3.30	-13.8	3.3	13.8
甘油-1-磷酸	-2.20	-9.2	2.2	9.2

表 10-2 中在 ATP 以上的任何一种磷酸化合物都倾向于将磷酸基团转移给在它以下的磷酸受体分子。例如 ADP 能接受在 ATP 以上的磷酸基团。而 ATP 则倾向于将其磷酸基团转移给在它以下的受体, 例如 D-葡萄糖, 表 10-2 清晰表明了不同磷酸化合物其磷酸基团转移的热力学趋势或转移势能的大小(一般用无方向的正值表示)。ATP 末端磷酸基团水解时, 其标准自由能变化为 -7.3 千卡/摩尔(-30.5 千焦耳/摩尔), 而葡萄糖-6-磷酸水解时, 其 ΔG° 值只有 -3.3 千卡/摩尔(-13.8 千焦耳/摩尔)。

四、ATP 的结构特性与其自由能释放

ATP 水解时释放出较高的标准自由能, 和它的结构特点有直接关系。在它的结构中除酸酐键本身的特点外影响自由能释放的还有三个重要的因素。其一是它的三个磷酸基团, 使它在 pH 7.0 时带有 4 个负电荷并在水解时形成三种产物, ADP^{3-} , HPO_4^{2-} 和 H^+ 。在标准状况下, ATP^{4-} , ADP^{3-} 和 HPO_4^{2-} 的浓度都为 1 摩尔浓度。而在 pH 7.0 时的 H^+ 离子浓度只有 10^{-7} 摩尔浓度, 根据质量作用定律, H^+ 离子的低浓度即导致 ATP^{4-} 向分解的方向进行, 如下式所示:



其他磷酸化合物如 6-磷酸葡萄糖在 pH 7.0 水解时, 不产生额外的氢离子, 因此也没有像 ATP 水解那样的推动力。

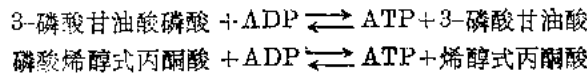


其二是 ATP 在 pH 7.0 时它所带的 4 个电荷的作用, 这 4 个负电荷在空间上相距很近, 它们互相排斥, 当 ATP 的末端磷酸基团脱下后, 分子内相同电荷的斥力由于形成 ADP^{3-} 和 HPO_4^{2-} 而缓和。 ADP^{3-} 和 HPO_4^{2-} 再结合而形成 ATP 分子的可能性极小, 因此促使 ATP 向水解的方向进行。而 6-磷酸葡萄糖水解后形成的葡萄糖分子没有电荷, 葡萄糖和 HPO_4^{2-} 互不排斥, 因此比较易于再结合形成 6-磷酸葡萄糖。

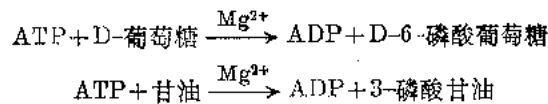
其三是 ATP 水解后所形成的产物 ADP^{3-} 和 HPO_4^{2-} 都是共振杂化物 (resonance hybrids), 其中某些电子所处的位置和 ATP 分子中相比, 正是具有最小能量的构象形式, 因此当 ATP 水解时产物 ADP^{3-} 和 HPO_4^{2-} 中的电子可降到最低能水平而促使 ATP 释放较多的自由能。

五、ATP 的“共同中间体”(common intermediate)作用

从表 10-2 中已清楚表明 ATP 的 $\Delta G^{\circ'}$ 在所有含磷酸基团化合物中处于中间位置, 这使 ATP 有可能在磷酸基团转移中作为中间载体而起作用已如前述。在物质的分解代谢中, 形成一些富含高能的磷酸化合物, 例如磷酸烯醇式丙酮酸和 3-磷酸甘油酸磷酸(即 1, 3-二磷酸甘油酸), 都是葡萄糖分解的中间产物, 葡萄糖降解为乳酸时所放出的大部分自由能都保留在这两个化合物中, 在细胞内这两个化合物不直接水解, 而是通过特殊激酶的作用, 以转移磷酸基团的形式将捕获的自由能传递给 ADP 从而形成 ATP。



ATP 通过磷酸基团转移, 使酸酐键的大部分自由能传递给磷酸基团的受体分子, 例如葡萄糖、甘油, 而形成 6-磷酸葡萄糖, 3-磷酸甘油。



6-磷酸葡萄糖和 3-磷酸甘油比 D-葡萄糖和甘油都含有较高的能量, 从而起到活化分子的作用, 这种活化有利于酶促反应的进行。

ATP 作为磷酸基团共同中间传递体的作用, 可用图 10-2 表示如下:

从图 10-2 可以看到, ATP 在传递能量方面所起的重要作用, ATP 在传递能量方面起着

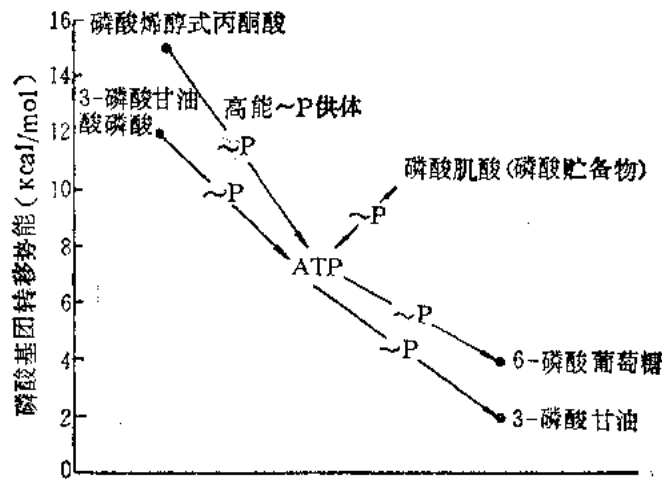


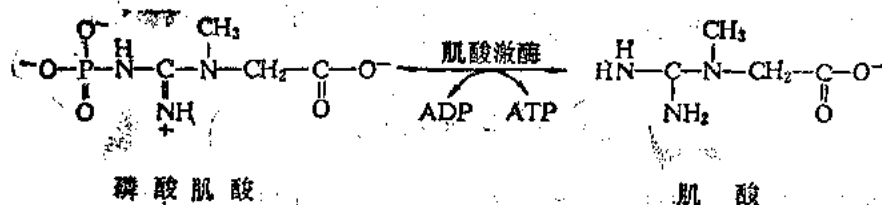
图 10-2 ATP 作为磷酸基团共同中间传递体示意图

磷酸肌酸为高能磷酸基团贮备物; 6-磷酸葡萄糖, 3-磷酸甘油酸为低能磷酸基团受体。磷酸基团由高能磷酸供体通过 ATP-ADP 系统转系低能磷酸受体, 转移的方向是由高能化合物转移到低能化合物。磷酸基团转移势能的测定条件为标准状况, 1 千卡=4.18 千焦耳。

转运站的作用。它是能量的携带者和转运者，但并不是能量的贮存者。有贮能作用的物质是磷酸肌酸和磷酸精氨酸。

六、磷酸肌酸(phosphocreatine)、磷酸精氨酸(phosphoarginine)的贮能作用

磷酸肌酸又称肌酸磷酸(creatine phosphate)是易兴奋组织如肌肉、脑、神经等唯一能起暂时储能作用的物质。磷酸肌酸水解的 $\Delta G^{\circ'}$ 为 -43.059 千焦耳/摩尔(-10.3 千卡/摩尔)。



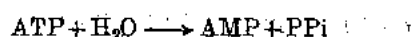
略高于 ATP 水解的 $\Delta G^{\circ'}$ ，能将所贮存的能量随磷酸基团迅速转移给 ADP，以形成 ATP，磷酸肌酸转移其磷酸基团的唯一途径就是 ADP-ATP 途径，因此可以认为磷酸肌酸是高能物质 ATP 的能量贮存库。当 ATP 合成迅速时，肌酸激酶即催化由 ATP 和肌酸的磷酸基团转移，从而使 ATP 处于相对稳定态，即一定的浓度水平。肌肉中磷酸肌酸的含量比 ATP 约高 3—4 倍，足以维持 ATP 的恒定水平。

磷酸精氨酸是无脊椎动物肌肉中的贮能物质，它的作用和磷酸肌酸完全相同，都能在一段时间内给激烈活动的肌肉细胞提供能量需要，并维持 ATP 的水平。

磷酸肌酸和磷酸精氨酸通过磷酸基团的转移作为贮能物质统称为磷酸原(phosphagens)。

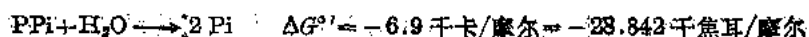
七、ATP 断裂形成 AMP 和焦磷酸的作用

在某些情况下 ATP 的 β -和 γ -磷酸基团一起断开，形成 AMP 和焦磷酸(PP_i)：

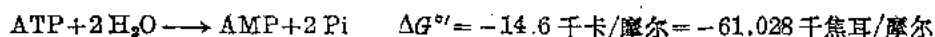


这一反应的标准自由能变化 $\Delta G^{\circ'} = -7.7$ 千卡/摩尔 $= -32.19$ 千焦耳/摩尔，比 ATP 的 γ -磷酸基团水解释放出的自由能($\Delta G^{\circ'} = -7.3$ 千卡/摩尔 $= -30.514$ 千焦耳/摩尔)略高。

无机焦磷酸进一步水解形成两个无机磷酸分子：



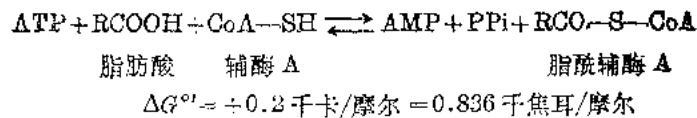
因此 ATP 降解为 AMP 和 2 分子无机磷酸的总反应是：



因此 ATP 降解为 AMP 和两个 P_i 的 $\Delta G^{\circ'}$ 值恰好等于 ATP 降解为 ADP，和 ADP 降解为 AMP 两个 $\Delta G^{\circ'}$ 值之和。

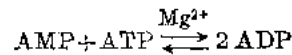
虽然表面看来由 ATP 降解为 AMP 和 PP_i 似乎对生物机体不是经济利用能的途径，但这种途径往往具有其他生物学意义。例如萤火虫的发光物质“虫荧光腺苷酸”(luciferyl adenylate)的形成就是由 ATP 降解为 AMP 和 PP_i 来提供腺苷酸。

在脂肪酸与辅酶 A 的反应中，ATP 也是断裂为 AMP 和 PP_i 以供给能量：



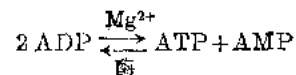
这里 ATP 释放的全部自由能都被脂酰辅酶 A 获得, 使脂肪酸分子变成活化的形式。

AMP 在机体内可依靠以下反应形成 ADP:



ADP 再磷酸化又形成了 ATP。

ADP 分子还可在腺苷酸激酶(adenylate kinase)的作用下, 形成一分子 ATP 和一分子 AMP。



这个反应使得腺苷酸激酶具有调节细胞 ATP 水平的作用。当肌肉细胞收缩时, ADP 就可在腺苷酸激酶的作用下, 补充细胞对 ATP 的需要。

八、ATP 系统的动态平衡

生活细胞在生命活动中无时无刻不需要能量供应, 可以理解 ATP 的消耗是可观的, ATP 依靠 $\text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP}$ 系统传递磷酸基团并提供能量, 也靠它不断补充自己。定量测定表明, 细胞内 ATP 的含量是比较平稳的。这种相对稳定的浓度如何能满足某些细胞, 例如处于强烈运动的肌肉细胞对 ATP 的大量需要? 这就要求 ATP 和 ADP 转换速度能够随细胞活动的需要而不断变化。细胞合成 ATP 的速度受细胞消耗 ATP 速度的调控, ADP 的含量对 ATP 的合成速度起直接的调控作用。细胞内有一系列的调节系统, 一方面提供细胞所需的 ATP, 另一方面使 ATP 仍能维持相对恒定的水平, 这就是动态平衡。

细胞内 ATP 维持动态平衡的事实, 可用 ^{32}P 标记的无机磷酸作为“探针”予以证明。

用标记的无机磷酸培育细胞, 短时间内分离出细胞的 ATP 可以发现, ATP 的浓度虽然没有改变, 但其末端磷酸基团却迅速地带上放射性标记。动物细胞内 ATP γ -磷酸基团的半寿期为 1—2 分钟, 细菌中只有几秒钟。这意味着 ATP 的 γ -磷酸基团在迅速地脱去, 新的 γ -磷酸基团又迅速地由无机磷酸予以补充。这类实验有力地证明了 ATP 在体内确实处在动态平衡之中。ATP 以及其他许多物质在机体内的动态平衡, 构成机体维持正常生命活动所需要的相对稳定的内环境。

提 要

化学反应进行的方向总是朝着一个平衡位置进行, 平衡时它与其周围环境的熵值之和处于最高值, 而其自由能值处于最低值, 任何反应都有确定的标准自由能变化值 ΔG° , 生物化学体系的标准自由能变化是当温度为 25°C , 压力为 1.0 大气压, 反应物和产物的浓度都是 1 摩尔/升, 反应的 pH 为 7.0 时所测得之值。标准自由能改变量 ΔG° 可由公式

$$\Delta G^{\circ'} = -2.30 RT \lg K'_{eq}$$

求得，只要测出一个反应的平衡常数 K'_{eq} ，就可计算出 $\Delta G^{\circ'}$ 之值。由 ATP 水解为 ADP 和无机磷酸的 $\Delta G^{\circ'} = -7.3$ 千卡/摩尔。某些磷酸化合物如 3-磷酸甘油酸，磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸水解时可释放出比 ATP 更高的能量，这些物质可称为超高能化合物 (super high-energy compound)。有些含磷酸化合物如 6-磷酸葡萄糖的 $\Delta G^{\circ'}$ 比 ATP 低，称为低能磷酸化合物。高能化合物的共同特点是，具有容易断裂的活泼“键”，该键的断裂伴有大量自由能的释放。超高能磷酸化合物可借助激酶的作用将其磷酸基团转移到 ADP 上而形成 ATP。ATP 又将其磷酸基团转移给某些化合物，使其从中获得能量而形成具有较高反应势能的磷酸化合物。因此 ATP 在机体内起着中间传递能量的作用，称为共同中间体或称磷酸基团的传递者。磷酸肌酸是肌肉和脑细胞的储能物质，磷酸精氨酸是昆虫细胞的储能物质。这类化合物的磷酸基团只能转移到 ADP 分子上并生成 ATP。ATP 对膜的主动转运作用提供能量需要，例如 H^+ 泵，和某些逆浓度梯度的离子运送(参看第十章生物膜与物质运送)。

ATP 既可断下一个磷酸基团(γ -磷酸基团)，又可断下两个磷酸基团形成 AMP 和焦磷酸，这种断裂往往具有特殊的生物学意义，所形成的 AMP 可在腺苷酸激酶的作用下由 ATP 提供一个磷酸基团形成 ADP。ADP 又可迅速地接受另外的磷酸基团而形成 ATP。在生活细胞内，ATP 末端磷酸基团的周转是极其迅速的，而 ATP 的含量却维持在一个相对稳定的水平，这是一种动态稳定，这种动态稳定表明 ATP 末端磷酸基团的消耗和再形成的速度是互相平衡的。

生物机体是一个开放体系，不断地有物质与能量的流动。机体与外界不断进行的物质交换与能量交换驱使着这个体系远离其平衡态。在机体所处的条件下，这一开放体系处于一种稳定态。稳定态与平衡态不同。平衡态的能量变化为零。而稳定态的维持需要有能量和物质的不断供应。也就是说消耗着能量与物质。

机体内的任何活动规律都不违背热力学定律。因此热力学规律可帮助我们更深入地理解生命现象。

习 题

1. 就某些方面而论，热力学对于生物化学工作者比化学工作者更为重要。为什么？
2. 考虑下列提法是否正确？
 - a. 在生物圈内，能量只能从光养生物到化养生物，而物质却能在这两类生物之间循环。
 - b. 生物机体可利用体内较热部位的热能传递给较冷部位而做功。
 - c. 当一个系统的熵值降到最低时，该系统即处于热力学平衡状态。
 - d. 当 $\Delta G^{\circ'}$ 值为 0.0 时，说明反应处于平衡状态。
 - e. ATP 水解成 ADP 的反应 $\Delta G^{\circ'}$ 约等于 ΔG° 。
 (a. 是, b. 非, c. 非, d. 非, e. 非。)
3. 从 ATP 结构的特点说明 ATP 在能量传递中的作用。
4. ATP 水解生成 ADP+Pi 的 $\Delta G^{\circ'}$ 是 $-7.3 \text{ kcal/mol} (-30.519 \text{ kJ/mol})$ ，
 - a. 试计算此反应的平衡常数。

- b. 此反应在细胞内是否处于平衡状态?
 (a. $K'_{eq} = 2.2 \times 10^6$, b. 否。)
5. 在细胞内是否 ATP 水解的 $\Delta G'$ 通常比 $\Delta G^{\circ'}$ 更负? 为什么?
 (是, $\Delta G' = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[ADP][P_i]}{[ATP]}$, $\Delta G' \approx -10 \text{ kcal/mol} \approx -41.8 \text{ kJ/mol}$)
6. 一种糖磷酸酯在一个假想的均相细胞中, 当糖磷酸酯、游离糖和无机磷酸的稳定态浓度分别是 10^{-3} mol/L , $2 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 和 $5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 时, 它的水解 $\Delta G'$ 为 6.2 kcal/mol , 该反应的 $\Delta G^{\circ'}$ 是多少?
 ($\Delta G^{\circ'} \approx -3.5 \text{ kcal/mol} = -14.65 \text{ kJ/mol}$)

主要参考书

1. 黄子卿, 物理化学, 高等教育出版社, 1957。
2. 吉林大学等校, 物理化学, 人民教育出版社, 1979。
3. Lehninger, A. L. (1971) *Bioenergetics, The Molecular Basis of Biological Energy Transformations* 2nd ed. Benjamin.
4. Gates, D. M. (1971) *Sci. Am.* 224, 88—100, September; *The Flow of Energy in the Biosphere.*
5. Segel, I. H. (1976) *Biochemical Calculation*, 2nd ed., John Wiley and Sons Inc. New York.
6. Price, N. N. and Dwek, R. A. (1979) *Principles and Problems in Physical Chemistry for Biochemists*, Clarendon Press, Oxford.
7. Lehninger, A. L. (1982) *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, Inc.
8. Zubay et al. (1984) *Biochemistry*, Addison-Wosley Publishing Company Inc.

(王镜岩)

第十一章 生物膜与物质运送

生物膜的主要功能可归纳为：(1) 能量转换，(2) 物质运送，(3) 信息识别与传递。能量转换将在线粒体氧化磷酸化和叶绿体光合磷酸化有关章节中叙述。信息识别与传递不拟在本章中叙述。本章将着重介绍生物膜与物质运送。

生物膜的通透性具有高度选择性，细胞能主动地从环境中摄取所需要的营养物质，同时排除代谢产物和废物，使细胞保持动态的恒定，这对维持细胞的生命活动是极为重要的。大量证据表明，生物界中的许多生命过程都直接或间接与物质的跨膜运送密切相关。诸如神经冲动传播，细胞行为和细胞分化，以及感觉的接受及传导等重要生命过程。因此，了解物质跨膜运送的规律和机理具有重要意义。

下面将主要介绍一些小分子、生物大分子(包括蛋白质)的跨膜运送及其相关分子机理的主要观点。

第一节 被动运送与主动运送

根据物质运送自由能变化的情况，基本上可分为被动运送和主动运送两大类(见图 11-1)。

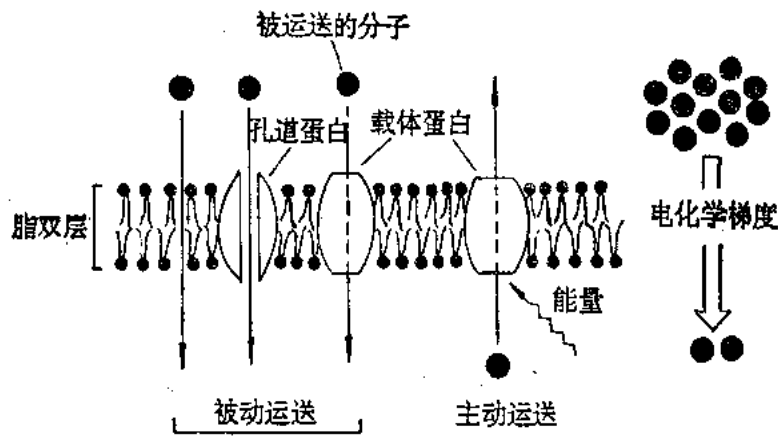


图 11-1 顺电化学梯度的被动运送和逆电化学梯度的主动运送图示。
被动运送可自发进行，而主动运送需供给能量

一、被动运送 (passive transport)

物质从高浓度的一侧，通过膜运送到低浓度的一侧，即顺浓度梯度的方向跨膜运送的过程称被动运送。如，一些离子或分子通过简单的扩散作用进入或运出膜。被动运送的主要特点是：物质的运送速率既依赖于膜两侧运送物质的浓度差，又与被运送物质的分子大小、电荷和

在脂双层中的溶解性有关。根据热力学第二定律,被动运送过程的自由能减少,熵增加,因此它是一个不需要供给能量的自发过程。人红细胞膜葡萄糖的运送,红细胞膜带3(band 3)蛋白运送阴离子(Cl^- , SO_4^{2-} 等)的过程就属于这一运送类型。

二、主动运送(active transport)

如表 11-1 所示,一些离子在细胞内外的含量存在显著差别。在细胞内、外形成的这种离子梯度差显然不能用简单的被动运送来解释。细胞之所以能维持恒定的离子梯度差,是由于细胞膜具有逆浓度梯度主动运送的功能,因此,凡物质逆浓度梯度的运送过程称为主动运送。这一过程的进行需要供给能量。运送过程中自由能增加,其自由能(ΔG)的变化可以下式表示:

$$\Delta G = 2.3 RT \log_{10} \frac{C_2}{C_1}$$

C_1 和 C_2 表示运送物质从浓度为 C_1 的一侧运送到 C_2 的一侧, R 为气体常数, T 为绝对温度。根据热力学第二定律,如果 $C_2 > C_1$, 则 ΔG 为正值,这说明运送过程不能自发进行,因而必须由外界提供能量,这一过程才能发生。

表 11-1 一个典型的哺乳动物细胞内、外的离子浓度的比较

离子	细胞内的离子浓度 (mmol/L)	细胞外的离子浓度 (mmol/L)
阳离子		
Na^+	5-15	145
K^+	140	5
Mg^{2+}	30	1-2
Ca^{2+}	1-2	2.5-5
H^+	最高浓度: $\leq 10^{-7}$ mol/L 4×10^{-8} - 10^{-7} mol/L 或 pH(7.4)	4×10^{-8} - 10^{-7} mol/L 或 pH(7.4)
阴离子		
Cl^-	4	110

如果运送物质带有电荷,则物质跨膜运送时需要逆两个梯度,一是浓度梯度,二是电荷梯度。这二者的总和又称为电化学梯度。我们将物质逆浓度梯度或逆电化学梯度的运送过程称为主动运送。在后者情况下,运送过程的自由能(ΔG)变化为:

$$\Delta G = 2.3 RT \log_{10} \frac{C_2}{C_1} + ZF\Delta V$$

式中, Z 为运送物质所带的静电荷, F 是法拉第(Faraday)常数, ΔV 是膜电位差。显然,带电荷物质的逆电化学梯度的运送比不带电荷者要消耗更多的能量。

主动运送的主要特点是: (1) 专一性。有的细胞膜能主动运送某些氨基酸,但不能运送葡萄糖,有的则相反。哺乳动物的红细胞能迅速摄取 D-葡萄糖,但运送 D-果糖的速度则很慢。(2) 运送速度可以达到“饱和”状态。譬如,葡萄糖进入细胞的速度可随外界浓度的增加而加快,但这种增加有一定的限度,增加到一定浓度时运送体系即处于“饱和”状态,即使再增

加葡萄糖浓度,其速度不再增加,犹如酶分子可被底物分子饱和一样。(3)方向性。譬如,细胞为了保持其内、外的 K^+ 、 Na^+ 离子的浓度梯度差以维持其正常的生理活动,细胞主动地向外运送 Na^+ ,而向内运送 K^+ 。(4)选择性抑制。各种物质的运送有其专一的抑制剂阻遏这种运送。譬如乌本苷(ouabain)专一地抑制 Na^+ 向细胞外的运送,而肾细胞的葡萄糖运送能被根皮苷(phlorizin)抑制。红细胞的阴离子运送被 DIDS(4,4'-diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonate)①抑制,每一个红细胞膜带 3 蛋白分子大约可以结合 1 分子的 DIDS。(5)需要提供能量。如红细胞的 Na^+ 、 K^+ 主动运送的能量主要来自糖酵解产生的 ATP,如果加入糖酵解过程的抑制剂如氟化物,则运送不能进行。肝或肾细胞中的 Na^+ 、 K^+ 主动运送的能量来自线粒体的氧化磷酸化,如果加入电子传递体的抑制剂氰化钾或解偶联剂 2,4-二硝基苯酚,则主动运送过程也被抑制。因此,主动运送过程的进行,需要有两个体系存在。一是参与运送的传递体(多肽或蛋白质构成的载体或通道),二是由酶或酶系组成的能量传递系统。这二者的偶联才能推动主动运送。生物膜中主动运送的实例,将在下面介绍。

如果根据运送物质的分子大小,物质运送亦可分为小分子的运送和生物大分子的运送两大类。它们或是通过被动运送或是主动运送进行的。

第二节 小分子物质的运送

由于生物膜的脂双层结构含有疏水区,它对被运送物质具有高度的选择通透性。一般来说,分子越小且疏水性或非极性较强,通过膜较易。不带电荷的极性小分子也能迅速地经扩散通过膜。图 11-2 表示脂双层对不同类分子的透性。小分子的跨膜运送大都是通过专一性

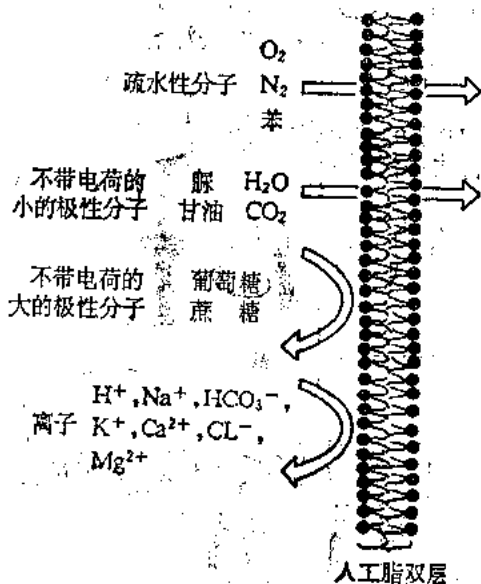


图 11-2 人工脂双层膜对不同类型分子的相对透性

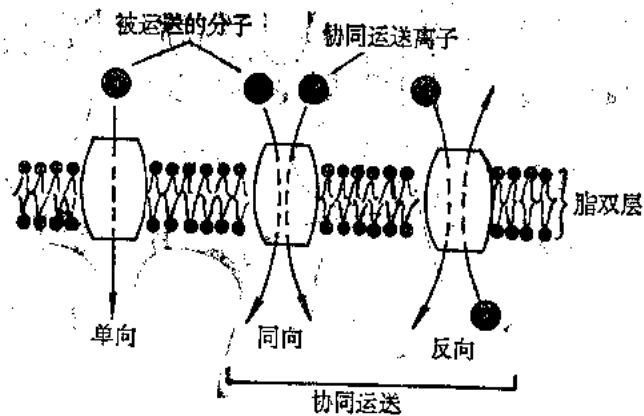


图 11-3 执行单向、同向和反向运送功能的运送蛋白图示

① DIDS: 二异硫代氰酸苄-2,2'-二磺酸盐。

运送蛋白(transport proteins)的作用实现的。如果只是运送一种分子由膜的一侧到另一侧,称为单向运送(uniport transport);如果一种物质的运送与另一种物质的运送相关而且方向相同,称为同向(symport)运送,方向相反则称为反向(antiport)运送,这二者又统称为协同(cotransport)运送(图 11-3)。下面介绍几种主要的小分子运送体系。

一、 Na^+ 和 K^+ 的运送

无论动物、植物细胞或细菌,细胞内、外都存在着离子梯度差。细胞内是高 K^+ 低 Na^+ ,而外环境中则是高 Na^+ 低 K^+ 。如红细胞内 K^+ 的含量比 Na^+ 高 20 倍左右,轮藻细胞中的 K^+ 含量比其生存的水环境中高 63 倍左右,而叉轴藻细胞中甚至高出 1 000 倍以上。这种明显的离子梯度显然是由于 Na^+ 或 K^+ 逆浓度梯度主动运送的结果。执行这种运送功能的体系称为 Na^+ , K^+ -泵。

很多研究工作的结果表明, Na^+ , K^+ -泵就是分布于膜上的 Na^+ , K^+ -ATP 酶:

1. Na^+ , K^+ -泵与 Na^+ , K^+ -ATP 酶 50 年代研究 Na^+ , K^+ -泵的一个主要进展在于发

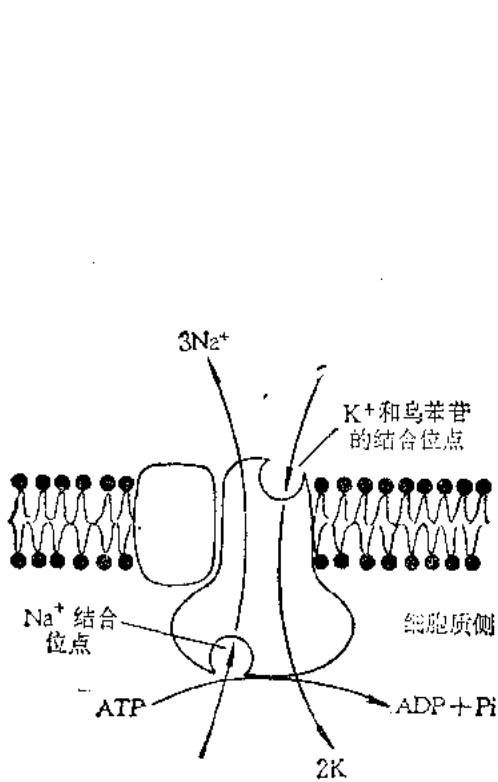


图 11-4 Na^+ , K^+ -ATP 酶逆浓度梯度主动向细胞外泵出 Na^+ 和向细胞内泵入 K^+ 的功能图示

每分解一个 ATP 分子,泵出 3 个 Na^+ 和泵入 2 个 K^+

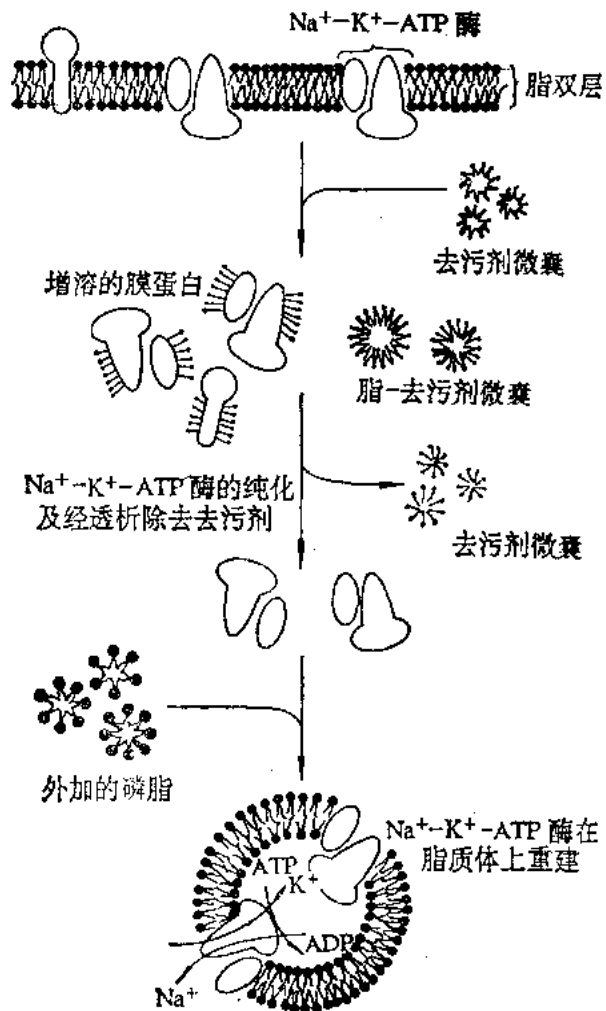


图 11-5 Na^+ , K^+ -ATP 酶的增溶, 提纯及其在人工磷脂膜上的重建

现 Na^+ , K^+ -泵即是 Na^+ , K^+ -ATP 酶。其主要的证据是: ① Na^+ , K^+ -ATP 酶水解 ATP 的最适活力需要 Na^+ 和 K^+ 的存在。② 乌本苷是 Na^+ , K^+ -泵的专一性抑制剂, 它也抑制 Na^+ , K^+ -ATP 酶的活力。③ 用重新封闭的红细胞血影!(ghost) 进行实验的结果更进一步提供了 ATP 酶如何水解 ATP 以推动 Na^+ , K^+ -泵的证据: a. Na^+ 和 K^+ 的运送与 ATP 的水解紧密偶联。b. 离子的运送与 ATP 的水解只有在 Na^+ 和 ATP 存在于血影膜内侧, 而 K^+ 存在于外侧时才能发生(图 11-4)。c. 乌本苷只有在血影膜外侧时才能因竞争 K^+ 结合位置而起到抑制作用。d. 每水解 1 个 ATP 分子向膜外泵出 3 个 Na^+ , 向膜内泵入 2 个 K^+ (图 11-4)。e. 将提纯的 Na^+ , K^+ -ATP 酶重建在人工膜脂质体上, 当有 ATP 和 Mg^{2+} 存在时, 重建 ATP 酶具有向膜外运送 Na^+ , 向膜内运送 K^+ 的功能(图 11-5)。用其他不同来源的 Na^+ , K^+ -ATP 酶的研究也得到了相似的结果。

不同来源的 Na^+ , K^+ -ATP 酶都可提纯。它是由一个跨膜的催化亚单位(分子量大约 100 000) 和与其相结合的一个糖蛋白(分子量约 45 000) 所组成。前者有位于质膜内侧表面的 Na^+ 和 ATP 的结合位点, 在它的外侧表面有 K^+ 和乌本苷的结合位点。糖蛋白的功能还不清楚。 Na^+ , K^+ -ATP 酶在膜上可能以四聚体形式(两个大的亚单位和两个小的亚单位) 存在。

2. Na^+ , K^+ -ATP 酶的作用机理——构象变化假说 对 Na^+ , K^+ -ATP 酶的结构及其功能的研究较早, 因而也较清楚。有关它作用的分子机理已提出多种假说。这里主要介绍其

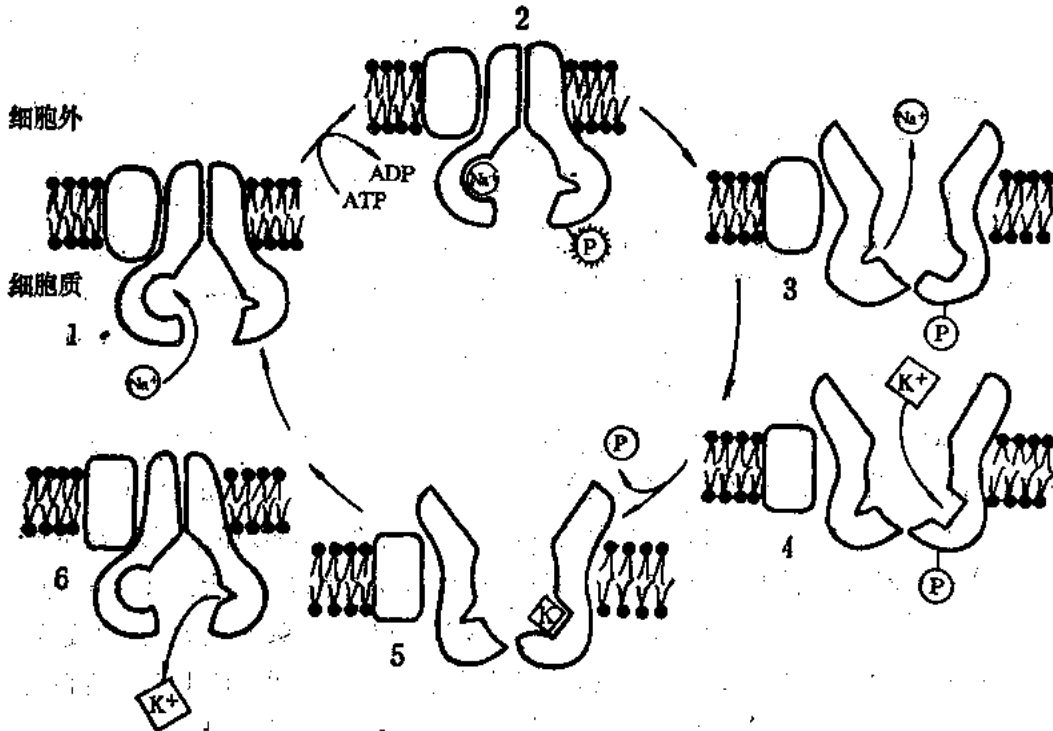


图 11-6 Na^+ , K^+ -ATP 酶的作用模型

Na^+ 的结合 1, 和其后在细胞质侧 ATP 酶的磷酸化 2, 其诱导的构象变化运送 Na^+ 通过膜并在外侧释放 3, K^+ 结合到细胞外表面 4, 其后发生去磷酸化 5, 使蛋白回到原来的构象, 并运送 K^+ 通过膜和释放 K^+ 到细胞质侧 6。

中一种较重要、较普遍接受的假说——构象变化假说。

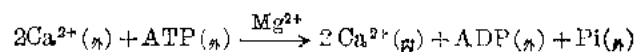
令人信服的证据表明, ATP 为 Na^+ , K^+ -泵提供了能量来源。但是, ATP 的水解究竟怎样与 Na^+ , K^+ 的运送相偶联呢? 一些研究表明, ATP 的末端磷酸基团, 在 Na^+ 存在下转移到 ATP 酶的天氨酰胺残基上, 与 Na^+ 有关的蛋白磷酸化导致酶的构象发生变化, 使 Na^+ 运送到细胞外。其后在 K^+ 存在下, ATP 酶进行去磷酸化导致酶的构象发生变化, 使 K^+ 运送到细胞内, 此步反应被乌本苷抑制。ATP 酶经去磷酸化作用等步骤后构象又回复到原来的状态(图 11-6)。因此, 在 Na^+ , K^+ 分别向膜外和膜内运送过程中, 运送蛋白 ATP 酶经历了磷酸化和去磷酸化过程, 而酶本身的构象变化调节着 Na^+ 和 K^+ 的运送。这是一种主动向膜外泵出 Na^+ , 向膜内泵入 K^+ 的运送过程, 从而维持膜内外的离子梯度差。

由 Na^+ , K^+ -ATP 酶维持的离子梯度差具有重要的生理意义。它不仅维持细胞的膜电位, 成为可兴奋细胞, 如神经、肌细胞等的活动基础, 也调节细胞的体积和驱动某些细胞中的糖和氨基酸的运送。

二、 Ca^{2+} 离子的运送

细胞内、外也存在着明显的 Ca^{2+} 离子梯度差。如细胞质的 Ca^{2+} 浓度很低, 约在 10^{-6} — 10^{-7} mol/L, 而细胞外的浓度却高达 10^{-3} mol/L。细胞怎样来保持这样大的离子梯度差呢? 研究表明, 主要是通过存在于细胞质膜和细胞内膜系统中的 Ca^{2+} 运送体系的作用实现的。下面主要介绍肌肉细胞中肌质网膜的 Ca^{2+} 离子运送。

1. Ca^{2+} 泵和 Ca^{2+} -ATP 酶 肌质网(sarcoplasmic reticulum) 是肌细胞含有的一种特化的内质网膜系统。在肌细胞中它形成一种由许多精细的通道构成的网状结构, 是细胞内重要的 Ca^{2+} 库之一。当肌细胞受到外界刺激(如电刺激产生神经冲动使膜去极化)时, Ca^{2+} 由肌质网释放进入细胞质中, 引起肌肉收缩。当肌肉松弛时, Ca^{2+} 离子重新摄入肌质网膜。可见肌肉的收缩和松弛过程, 是 Ca^{2+} 从肌质网释放和再摄入的主动运送过程。这一过程又受到分布于膜上的 Ca^{2+} 泵即 Ca^{2+} -ATP 酶的调节。 Ca^{2+} -ATP 酶催化以下反应:



这里, “外”指肌质网膜外侧, “内”指肌质网膜内侧。

提纯的 Ca^{2+} -ATP 酶重组在人工膜脂质体上, 当加入 ATP 时, 具有将 Ca^{2+} 主动运送到膜内的功能。目前研究较清楚的 Ca^{2+} 泵的主要性质有: Ca^{2+} 泵具有 Ca^{2+} 激活的 Ca^{2+} -ATP 酶活性。心肌和骨骼肌中 Ca^{2+} 主动运送是通过 Ca^{2+} -ATP 酶的作用实现的; Ca^{2+} 泵主动运送 Ca^{2+} 是通过水解 ATP 提供的能量驱动的。每一分子的 ATP 酶每秒钟大约可水解达 10 个 ATP 分子, 每水解一分子 ATP 运送 2 分子 Ca^{2+} ; Ca^{2+} -ATP 酶是肌质网膜的主要成份, 占膜总蛋白的 90%, 因而较其它来源的 Ca^{2+} -ATP 酶易于提纯; Ca^{2+} -ATP 酶对 Ca^{2+} 有很高的亲和力, K_m 约为 10^{-7} mol/L。 Ca^{2+} 泵还具有效率高, 容量大的运送功能。

除了上述的 Ca^{2+} 运送体系外, 在真核细胞质膜, 线粒体膜, 内质网膜中都含有 Ca^{2+} 运送体系。比如兴奋性细胞质膜上的受电压控制的 Ca^{2+} 通道(voltage-dependent Ca^{2+} channel), 质膜的 Ca^{2+} - Na^+ 交换体(Ca^{2+} - Na^+ exchange carrier)和 Ca^{2+} 泵(Ca^{2+} pump), 线粒体内膜的

$\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+$ 交换体和质子电化学梯度驱动的电泳单向运送体 (electrophoretic uniporter) 等。

2. 钙调蛋白 (calmodulin, CAM) 钙调蛋白是由 Cheng 和 Kakiuchi 等在 1970 年同时发现的。它在调节神经突触膜、脂肪细胞膜、小肠基底膜以及红细胞膜等的 Ca^{2+} 运送中起重要作用。钙调蛋白可刺激细胞对 Ca^{2+} 的摄取。这种刺激与 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活力的增加以及与依赖钙调蛋白的磷酸化的增加有平行关系。这说明 CAM 在 Ca^{2+} 运送中起着重要作用。心肌肌质网膜对 Ca^{2+} 的摄取达到它的最大激活一半所需的 CAM 的浓度约 $10\text{-}20\text{ nmol/L}$, 表明 CAM 的调节作用是很强的。每个 CAM 可结合 4 个 Ca^{2+} 。CAM 的作用与细胞内 Ca^{2+} 浓度有关。在 Ca^{2+} 浓度极低时, CAM 主要以不与 Ca^{2+} 结合的非活性状态存在, 也不能激活 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶, 酶对 Ca^{2+} 的亲合力也很低。如细胞内的 Ca^{2+} 浓度达 $10^{-8}\text{-}10^{-5}\text{ mol/L}$ 时, CAM 与 Ca^{2+} 形成复合物, 可与 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶结合, 并提高酶对 Ca^{2+} 的亲合力, 酶活性增加 6—7 倍, 使 Ca^{2+} 主动运送大大增强, 从而使细胞内 Ca^{2+} 浓度又达到原有稳态水平。

CAM 存在于所有脊椎动物组织中, 而在脑、睾丸和一种电鱼的电板 (electroplax) 中分布相对丰富。CAM 对热处理和三氯醋酸的沉淀作用有高度的抗性。在 Ca^{2+} 存在下, 它可以和一些药物 (如吩噻嗪) 相结合, 因而利于大量制备。CAM 是一个小的酸性蛋白, 由 149 个氨基酸组成, 分子量为 16 700。

3. $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶的作用机理 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶在运送 Ca^{2+} 的过程中, 与 $\text{Na}^+, \text{K}^+\text{-ATP}$ 酶类似, 也经历了磷酸化和去磷酸化循环过程, 有 E_1 和 E_2 两种构象, E_1 构象对 Ca^{2+} 具有高的亲合力。通过 E_1 和 E_2 两种构象的相互转变, 将 Ca^{2+} 由膜的一侧向另一侧运送 (图 11-7)。

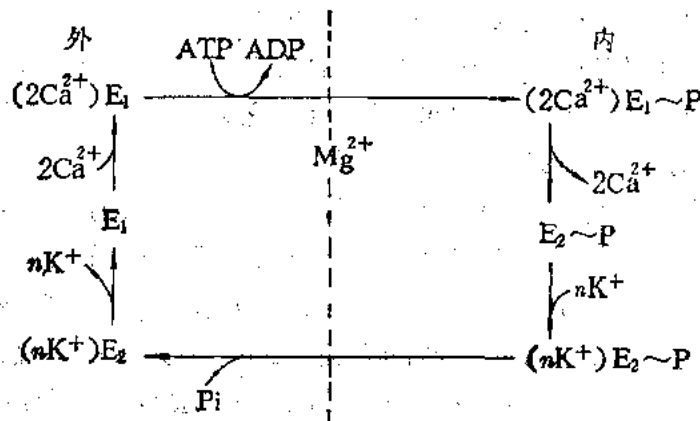


图 11-7 肌质网 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶作用机理假设

Ca^{2+} 的结合与释放, 和蛋白的磷酸化与去磷酸化及其伴随的蛋白构象由 E_1 到 E_2 的变化及其相互转变所产生的 Ca^{2+} 释放和重新结合的循环过程与 $\text{Na}^+, \text{K}^+\text{-ATP}$ 酶的作用模型相似。

$\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶是一个跨膜的, 不对称分布的膜结合酶, 在膜上可能以四聚体形式存在。从肌质网膜分离提纯的 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶, 分子量约为 110 000, 有 1 015 个氨基酸残基, 其中 80% 以上的一级结构已经阐明。用胰蛋白酶处理 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶, 可分解成两个大小基本相同的肽段, 分子量分别为 57 000 和 55 000, 而大的肽段可继续分解成分子量为 24 000 和 33 000

的两个小肽段,前者具有运送 Ca^{2+} 的功能,后者具有水解 ATP 的活性。

三、阴离子运送(anion transport)

阴离子跨膜运送也是通过存在于膜上的运送体系进行的。目前研究较多的是红细胞膜上的带 3 蛋白(band 3)的阴离子运送功能。带 3 蛋白其名来源于它在 SDS 凝胶电泳上相对于其他膜蛋白的位置而来。

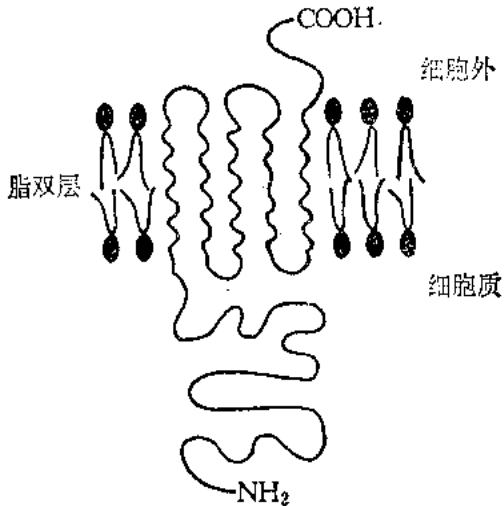


图 11-8 带 3 蛋白(band 3)在人红细胞膜中的可能分布图示

带 3 蛋白是多次跨脂双层膜分布的。它的氨基末端是在细胞内侧

带 3 蛋白是一个跨膜分布的内在性糖蛋白,在膜上以二聚体形式存在。每个红细胞有大约 5×10^5 二聚体。二聚体也可发生交联形成多聚体。带 3 蛋白是以扩展的多肽链多次跨脂双层膜分布的,具有多折叠的或球状构象(a more folded or globular conformation) (图 11-8)。带 3 蛋白的氨基末端位于细胞内侧。目前对带 3 蛋白跨膜螺旋区的氨基酸组成、结构的序列及其与阴离子运送的关系等都在进行深入的研究。

带 3 蛋白在红细胞执行 O_2 - CO_2 交换功能中起着重要作用。红细胞膜上存在有专一性的

负责 HCO_3^- - Cl^- 交换的阴离子通道。当用放射性标记的专一性抑制剂 $^3\text{H}_2$ -DIDS 标记红细胞膜蛋白时,发现 DIDS 专一性地与膜上带 3 蛋白相结合,同时带 3 蛋白的阴离子(如 Cl^-)交换功能即被抑制。这证明膜上的阴离子通道蛋白就是带 3 蛋白。并且实验证明, DIDS 的结合位点是在位于带 3 蛋白 C 端的第 558 或 561 位的赖氨酸残基上。用重新封闭的红细胞血影膜的实验,也证明 Cl^- 的运送是通过带 3 蛋白进行的。

带 3 蛋白执行阴离子交换功能的分子机制,目前实验证据较多的是“乒-乓”(ping-pong)机理假设。认为一个阴离子在细胞外表面进入运送位点之后,发生转运,并在细胞质一侧释放,然后细胞质侧的一个阴离子又结合到空出的运送位点上,并被运送到细胞外去,当它释放时,细胞外面的一个运送位点又可用于开始新的循环运送。这好似一对一的交换运送。

带 3 蛋白占红细胞膜蛋白的 25% 左右,如果抽提掉外周蛋白-血影收缩蛋白(spectrin)后计算,则可达膜蛋白的 70%。每个红细胞含 1.2×10^6 个分子的带 3 蛋白。它的分子量约为 100 000,含大约 800 个氨基酸残基,37.5% 是疏水性氨基酸。它的 N-端是乙酰甲硫氨酸, C-端是赖氨酸。糖通过天冬酰胺与蛋白质相连接,共含 29 个糖残基,主要是半乳糖, N-乙酰葡萄糖胺,以及少量的甘露糖,岩藻糖与唾液酸等。

四、糖和氨基酸的运送

1. 协同运送(co-transport) 一些糖或氨基酸的主动运送并不是靠直接水解 ATP 提供

的能量推动，而是依赖于以离子梯度形式储存的能量。在动物细胞中形成这种离子梯度的通常是 Na^+ 。在小肠或肾细胞中葡萄糖的运送是伴随 Na^+ 一起运送入细胞的，所以这种运送称为协同运送 (co-transport)。协同运送假设认为，由于膜外 Na^+ 浓度高， Na^+ 顺电化学梯度流向膜内，葡萄糖利用 Na^+ 梯度提供的能量，通过专一性的运送载体，伴随 Na^+ 一起运送入细胞。 Na^+ 梯度越大，葡萄糖进入的速度越快。如果细胞外的 Na^+ 浓度明显减少，葡萄糖的运送也就减慢或停止。但是，进入膜内的 Na^+ 通过质膜上的 Na^+ , K^+ -泵又运送到膜外以维持 Na^+ 浓度梯度，从而使葡萄糖不断利用离子梯度形式的能量进入细胞 (图 11-9)。所以，葡萄糖的运送虽不直接利用 ATP，但间接利用 Na^+ , K^+ -泵产生的离子梯度所提供的能量进行协同运送。动物细胞质膜中氨基酸的运送，也是通过运送蛋白伴随 Na^+ 进行协同运送的。应提及的是，在细菌中，很多糖与氨基酸的运送是由质子梯度推动的。换言之，在协同运送中，伴随的不是 Na^+ ，而是 H^+ 。在大肠杆菌中，每运送一个乳糖分子进入细胞，伴随着一个 H^+ 的协同运送。在线粒体和较低等的真核细胞膜中也存在这种协同运送。

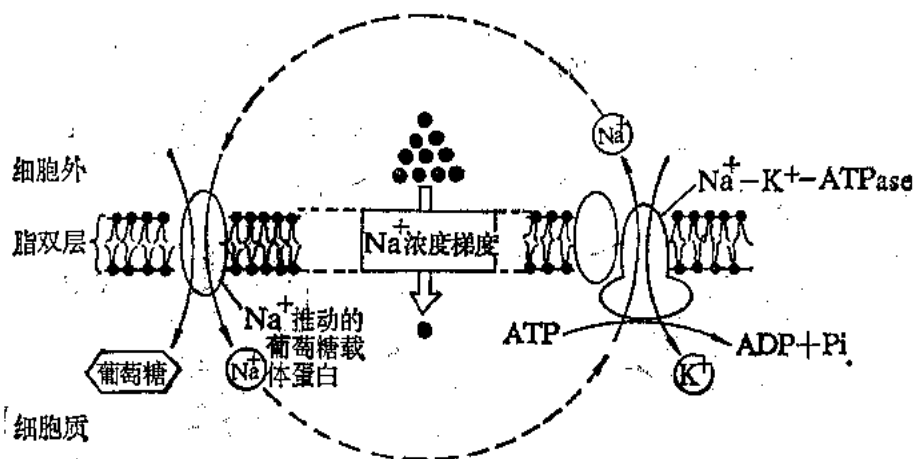


图 11-9 葡萄糖的同向运送的图示

表明葡萄糖的主动运送是由 Na^+ , K^+ -ATP 酶维持的 Na^+ 梯度推动的

2. 基团运送 (group transport) 一般来说，物质通过膜运送时不需进行化学修饰，但有些糖在通过细菌膜时需要进行磷酸化反应加入一个磷酸基团，以糖-磷酸的形式才能通过膜，称为基团运送。一个最明显的例子是 1964 年由 S. Rosman 等在大肠杆菌中发现的磷酸烯醇式丙酮酸转磷酸化酶系统即 PTS (phosphoenolpyruvate (PEP)-linked phosphotransferase system) 系统。在这里不是利用 ATP 而是利用磷酸烯醇式丙酮酸 (PEP) 作为磷酸基团的供体，PEP 经 PTS 催化转移磷酸基团使糖磷酸化并运送通过细胞膜。这个系统催化的总反应是：

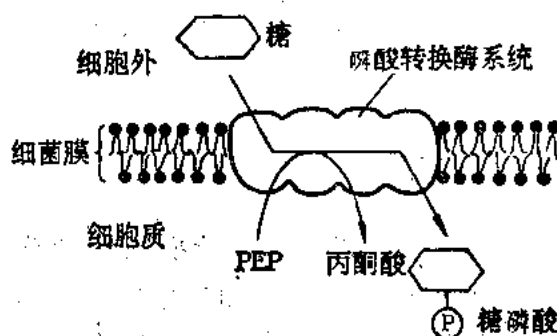
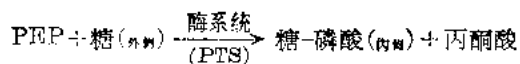


图 11-10 细菌中糖通过基团运送的主动运送
细菌膜中蛋白质的“磷酸转移酶体系”使糖在通过膜的运送中磷酸化。磷酸基团的供体不是 ATP 而是磷酸烯醇式丙酮酸



在这个反应中,糖磷酸化的能源是由 PEP 提供的,因此它也是一种主动运送(图 11-10)。细菌中的脂肪酸,嘌呤和嘧啶等的运送也可能是通过基团运送机理进行的。

五、ATP/ADP 交换体(ATP/ADP exchanger)

真核细胞的线粒体是合成 ATP 的主要场所,而细胞很多利用 ATP 的代谢过程主要是在细胞质中。因此,通过什么机制将合成的 ATP 进行跨线粒体内膜运送的呢?这种运送功能是通过分布于线粒体膜上的 ATP/ADP 交换体进行的。通过呼吸作用形成的跨线粒体膜的膜电位(内负、外正),使 ATP/ADP 交换体易于向外运送 ATP,向内运送 ADP,这一交换过程如图 11-11 所示。

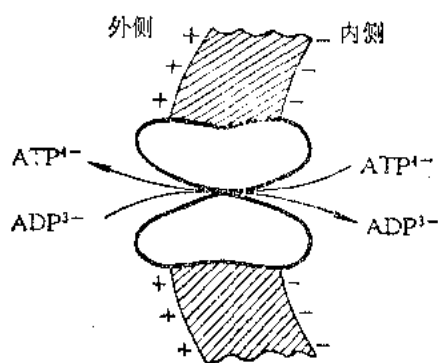


图 11-11 线粒体内膜的 ATP/ADP 交换体

二聚体蛋白执行线粒体内的 ATP 对在细胞质中向代谢反应所形成的 ADP 的交换。膜电位(内为负)有利于这一交换反应的进行

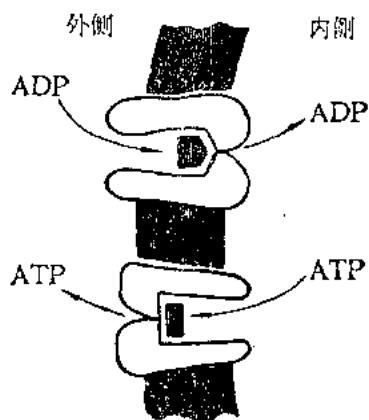


图 11-12 线粒体内膜 ATP/ADP 交换体作用的分子机理模型

二聚体蛋白可能仅有一个腺核苷酸的结合位点。当它面对膜的外表面时,结合位点对 ADP 有高的亲和力(如图中五角形),而对 ATP 有低的亲和力(图中的直角形)。当它面对膜内表面时,则相反。结合位点的这两种状态可相互转变,这表明交换体蛋白具有不同的构象

分离提纯的 ATP/ADP 交换体是一个分子量为 30 000 的多肽,在膜上是以二聚体形式存在的。如果解离成单体,则失去其对运送物质的亲和力,起作用的是二聚体形式。生物化学与动力学研究,都支持 ATP/ADP 交换体作用机理的两态闸门-孔道机制(a two-state gated-pore mechanism)(图 11-12)假说。认为每一个二聚体交换蛋白只含有一个核苷酸结合位点。当它面向膜外表面时,对 ADP 具有高的亲和力,而面向膜内表面时,对 ATP 具有高的亲和力。核苷酸的结合位点的这两种状态可以通过膜蛋白的构象变化而相互转变,而实现核苷酸的交换。

第三节 生物大分子的跨膜运送

如前所述,小分子的跨膜运送主要是通过运送蛋白体系来实现的。但是,像多核苷酸,或多糖等生物大分子甚至颗粒物的运送,则主要是通过外排作用(exocytosis),内吞作用(endocytosis,包括受体介导的内吞作用 receptor-mediated endocytosis)等运送的。蛋白质跨膜运送除内吞、外排,还有跨内质网膜和跨线粒体膜、叶绿体膜等运送类型。

一、外排作用

细胞内物质先被囊泡裹入形成分泌泡,然后与细胞质膜接触、融合并向外释放被裹入的物质,这个过程,称为外排作用(图 11-13)。真核细胞中的分泌作用常是通过外排作用发生的。比如胰岛素的分泌,产胰岛素的细胞将胰岛素分子堆积在细胞内的囊泡里,然后这种分泌囊泡与质膜融合并打开,从而向细胞外释放胰岛素。有些囊泡携带来自高尔基体新合成的质膜组分送到质膜上去,也是通过相似的过程进行的。许多可以影响细胞分泌的因素也影响细胞的外排作用。当细胞质中的 Ca^{2+} 浓度增加,导致分泌泡与质膜融合而启动外排作用。从而释放分泌泡中的内含物到细胞外去。神经因素引起腮腺(parotid gland)和肾上腺髓质细胞分泌,血浆中的葡萄糖促进胰岛细胞的分泌都是通过细胞膜的去极化,使 Ca^{2+} 进入细胞而引起的。当神经脉冲传至突触前膜时,由于膜的去极化,让 Ca^{2+} 进入,从而使突触细胞质内大量的储存泡与突触前膜相融合,而将所含的乙酰胆碱释放至突触隙内,然后乙酰胆碱与突触后膜上的受

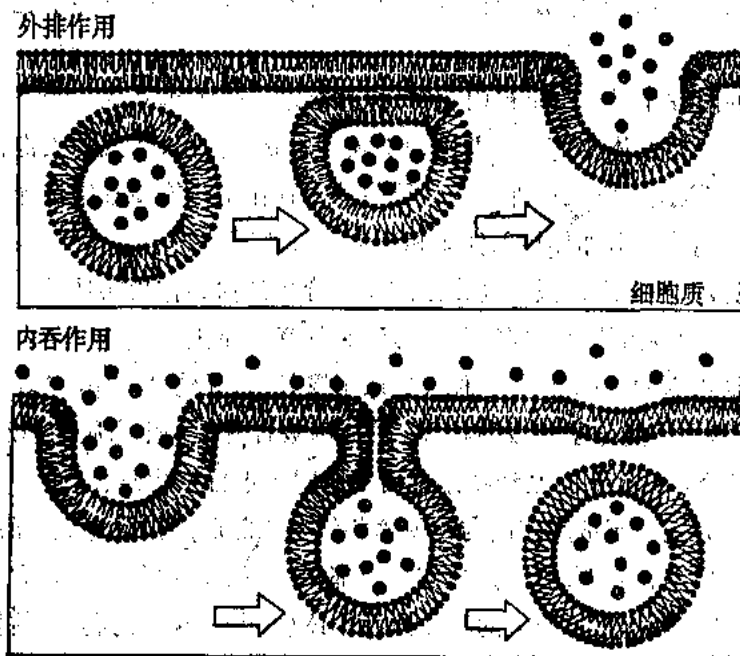


图 11-13 两种膜融合过程——外排作用和内吞作用中的脂双层的粘附和联合图示
在外排作用的脂双层的粘附过程中,是质膜的两细胞质侧的单层产生粘附,而在内吞作用中,则是质膜的两层非细胞质侧的单层粘附。这种差别,可能提示外排作用和内吞作用是分别被调控的

体相结合,使神经兴奋继续传递下去。又如,海胆卵受精时,皮质颗粒(cortical granules)通过与细胞质膜的融合而将其内含物排至细胞外的过程也需 Ca^{2+} 参与等。除 Ca^{2+} 外,也需要 ATP 提供能量,外排作用才能发生。

外排过程中,在分泌囊泡与细胞质膜相互融合并将其内含物排出后,分泌囊泡膜也就参入到质膜中去成为细胞膜的一部分。其后,也可能降解或“回流”(recycling)而被重新利用参入到新的分泌囊泡中去。

二、内吞作用

细胞从外界摄入的大分子或颗粒,逐渐被质膜的一小部分包围,内陷,其后从质膜上脱落下来而形成含有摄入物质的细胞内囊泡的过程,称为内吞作用(图 11-13)。可见,它的形成过程恰与外排作用相反。内吞作用又可分为吞噬作用(phagocytosis)、胞饮作用(pinocytosis)以及受体介导的内吞作用。

1. 吞噬作用 凡以大的囊泡形式(常称为液泡 vacuoles)内吞较大的固体颗粒、直径达几微米的复合物、微生物以及细胞碎片等的过程,称为吞噬作用。例如,原生动物摄取细菌和食物颗粒;高等动物的免疫系统的巨噬细胞内吞入侵的细菌等。吞噬又可分为吸附和吞进两个相对独立的过程。总的来说,吞噬作用是一个需能的主动运送过程,但吸附并不需要能量。一般认为,被吞噬的颗粒在细胞表面的吸附并不具有明显的专一性。

2. 胞饮作用 是指以小的囊泡形式将细胞周围的微滴状液体(微滴直径一般小于 1 微米)吞入细胞内的过程。被吞进的微滴常含有离子或小分子,胞饮作用也不具有明显的专一性。绝大多数细胞都具有胞饮作用,即使哺乳动物的红细胞在适合条件下也能进行胞饮作用。

3. 受体介导的内吞作用 是指被内吞物(称为配体——ligand,它们或是蛋白质或是小分子)与细胞表面的专一性受体相结合,并随即引发细胞膜的内陷,形成的囊泡将配体裹入并输入到细胞内的过程。因此,它是一种专一性很强的内吞作用。能使细胞选择性地摄入大量的专一性配体,无需像胞饮作用那样摄入体积相当大的细胞外液。

例如动物细胞摄取胆固醇的过程就是通过受体介导的内吞作用实现的。细胞摄取胆固醇是进行膜的生物合成所必需的。胆固醇是作为一种低密度脂蛋白(low-density lipoprotein-LDL)复合物形式被运送的。LDL 是一种大的球形颗粒,直径约 22 nm,每一个 LDL 含有一个由大约 1 500 个胆固醇脂分子组成的核心,其周围被含有单一蛋白质的脂双层包围。LDL 的运送过程如图 11-14 A 所示。当动物细胞需要胆固醇进行生物膜合成时,产生的 LDL 受体蛋白插入质膜中,并迁移至被膜窝区与被膜窝相结合。随后,被膜窝脱落而形成被膜囊泡。因此,结合于 LDL 受体的 LDL 颗粒迅速实现内部化而完成内吞作用。其后,被膜囊泡迅速失去其被膜并与其他囊泡形成较大的称为内吞小体(endosomes)的囊泡,并依次与初级溶酶体融合形成次级溶酶体。以 LDL 形式存在的胆固醇脂在溶酶体中水解成游离的胆固醇,而用于新的生物膜合成。也象其他一些内吞,囊泡膜的组分一样,大多数进入细胞的 LDL 受体蛋白在溶酶体中并不被破坏,它们可迅速地返回到质膜中去,与被膜窝重新结合,又回流到细

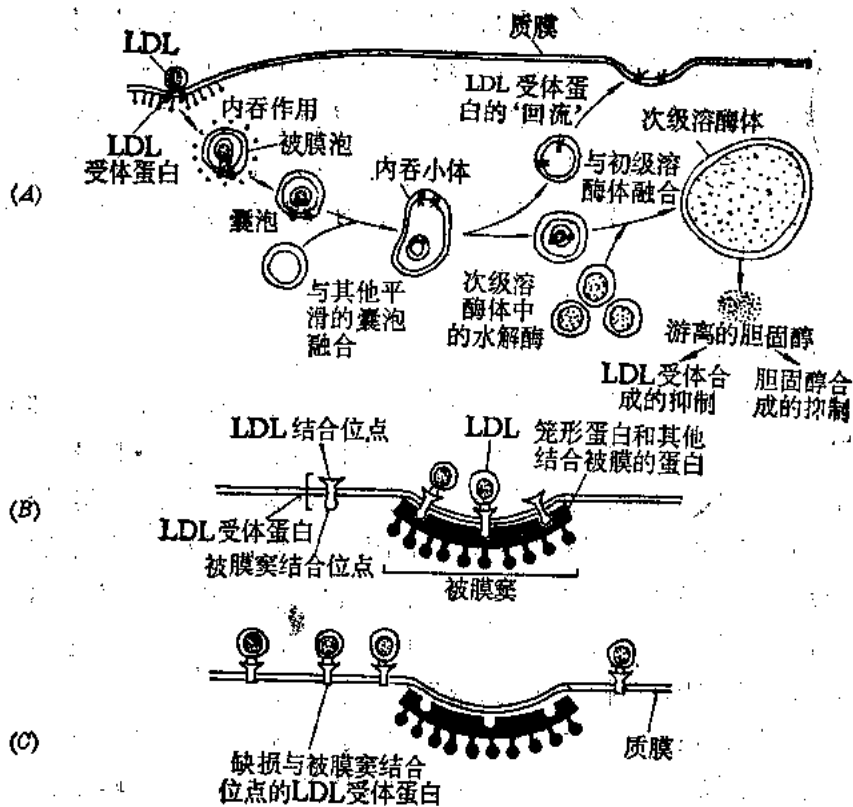


图 11-14 受体介导的内吞作用图示

通过被膜泡和囊泡受体介导的 LDL 内吞作用调节着细胞内的胆固醇水平。当 LDL 在次级溶酶体中分解时, LDL 受体蛋白由内吞小体放回并回流至质膜(A)。正常细胞质膜的 LDL 受体蛋白具有被膜窝结合位点因而能结合于被膜窝区。有些 LDL 受体即使未结合 LDL, 仍定位于被膜窝中(B)。对于一个突变细胞来说, 由于 LDL 受体蛋白不正常, 缺失能使其结合到被膜窝上的位点, 这些细胞虽结合 LDL 但并不能摄入它(C)。

胞中去。

一个正常细胞的 LDL 受体, 可以结合 LDL 并且与被膜窝结合完成内吞作用 (图 11-14 B)。但是, 有些个体因遗传性缺损产生 LDL 受体的基因, 因而细胞不能从血液中摄取 LDL, 使血液中胆固醇水平升高, 导致患动脉粥样硬化的冠状动脉疾病, 其原因之一乃是 LDL 受体缺失结合被膜窝的位点。虽然结合 LDL 的受体的数量可能并无差异, 但是它们并不能定位于质膜的被膜窝区中 (图 11-14 C); 因而也就不能实现内部化而完成内吞作用, 继而不可能完成如图 11-14 A 示的过程。这清楚表明, 被膜窝在受体介导的内吞作用中起着重要作用。

在大多数真核细胞中含有一类称为被膜泡 (coated vesicles) 的特殊囊泡, 它是通过质膜的被膜区 (coated region) 的内陷、脱落而形成的。这种被膜区称为被膜窝 (coated pits)。在电镜下可以看见在囊泡的细胞质一侧表面覆盖有类似短刚毛 (bristlelike) 的结构。在成纤维细胞 (fibroblast) 中, 被膜窝占细胞表面的 2%。内吞的被膜泡, 在形成后很快 (数秒内) 失去其被膜 (coats), 然后与细胞内其他囊泡融合, 并将其内含物传至溶酶体。分离的被膜泡含有几种主要蛋白质, 其中研究较多的是笼形蛋白 (clathrin), 它是一种纤维蛋白, 分子量为 180 000, 与一个分子量约 35 000 的小肽一起, 在被膜泡的表面形成一具有特征性的多面体被膜 (poly-

hedral coat)。已有的研究表明,笼形蛋白在质子跨膜转位中起着重要作用。

内吞囊泡具有多种形状和不同大小,直径一般在50—400 nm。由于相互融合或与细胞内其它囊泡融合,因而常呈膨大状。内吞的速度也因细胞类型不同而异,但一般来说,速度相当惊人。例如,巨噬细胞每小时饮入的液体可达细胞体积的25%左右,而阿米巴的饮入速度比巨噬细胞的更高。它们大多数最终要与溶酶体融合。但有些也可穿过细胞质,通过外排作用在细胞的另一表面释放其内含物。

三、蛋白质的跨膜运送

数以百计的蛋白质在细胞质核糖体中合成以后,分送到细胞各部分(细胞质、细胞核、线粒体、内质网、溶酶体等等)进行补充和更新,有的还要通过细胞质膜分泌到细胞外去。由于细胞各部分都有特定的蛋白质组分,因此,合成的蛋白质必须定向地、准确无误地运送至特定部位发挥作用,才能保证细胞活动的正常进行。对于亚细胞结构和细胞器来说,合成的蛋白质运到有关部位后,还要跨膜(有的甚至要通过三层膜)运送,才能“各就各位”,发挥其正常功能。蛋白质从合成部位怎样能定向地运送至一定部位的?就定位于亚细胞结构或细胞器内的蛋白质来说,它们又是如何跨膜运送的?跨膜之后又是依靠什么信息来进行识别,从而选分到达各自“岗位”的?对于膜蛋白来说,还有一个在膜上定向分布问题(外周蛋白质,还是内在蛋白质,部分镶嵌还是跨膜分布,在膜的外侧还是内侧等等),这又是怎么决定的?这些都是十分有兴趣的问题,也是生物膜研究中日趋活跃的一个领域。

在真核细胞中,合成的蛋白质跨膜运送主要有三种类型:(1)以内吞(包括受体介导的内吞)或外排形式通过质膜;(2)通过内质网膜,一般认为在此过程中,信号肽(signal sequences),信号识别蛋白体(signal recognition particle, SRP),停泊蛋白(docking protein, DP)等参与了识别和运送作用;(3)通过线粒体膜、叶绿体膜、过氧化物酶体(peroxisomes)膜以及乙醛酸循环小体(glyoxysome)膜等。在这些过程中,导肽(loader sequences, targeting sequences, presequences)起着重要的作用。对内吞或外排作用已经在前面作了简要的介绍,下面将就(2),(3)两种类型作些介绍。

1. 分泌蛋白通过内质网膜的运送

(1) 信号假说(Signal hypothesis) 1975年 Blobel 和 Dobberstein 提出了“信号假说”。这一假说认为,分泌蛋白的生物合成像细胞质中一般蛋白质一样,系在自由核糖体内开始的,当其N-末端的信号肽伸出核糖体后,即被内质网膜上的受体识别,并与之相结合。在信号肽穿越膜后,即被内质网内腔的信号肽酶水解。正在合成的新生肽随即通过蛋白孔道穿越脂双层。一旦核糖体移到 mRNA 的“停止”密码子,蛋白质合成即告完成,“转译”体系解散,膜上的蛋白孔道消失,核糖体重新处于自由状态(图 11-15)。“信号假说”原来是针对分泌蛋白如何跨越内质网膜进行运送而提出的,后来已扩展到一些其他蛋白质的跨膜运送。“信号假说”主要的特点在于蛋白质合成与跨膜运送是同时进行的,称为“伴随转译的运送(Co-translational translocation)”。

(2) 信号肽 信号肽一般由20个氨基酸残基组成,中部为长约12—14个氨基酸残基组

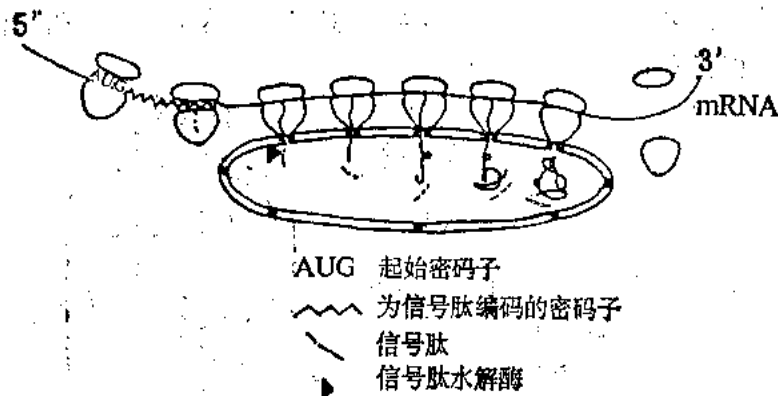


图 11-15 “信号假说”示意图

成的疏水片段,前端为带正电荷的碱性氨基酸残基,后端则是富含丙氨酸的片段,也是信号肽酶的水解部位。从一级结构推测,信号肽的疏水片段很容易形成 α -螺旋结构,它的后端片段则较易形成 β -折叠。信号肽的疏水片段比较重要,因为,如果利用点突变将其中的疏水氨基酸换成亲水氨基酸,信号肽的功能就会丧失。

各种分泌蛋白的信号肽在序列上并未发现有等同性。

原核细胞内通过细胞质膜分泌至胞外的一些蛋白质也含有信号肽。

信号肽似乎没有严格的专一性,例如,大鼠胰岛素原如果接上真核细胞或原核细胞的信号肽就能通过大肠杆菌 *E. coli* 的质膜而分泌至胞外。

(3) 信号识别蛋白体(Signal Recognition Particle, SRP)和停泊蛋白(Docking Protein, DP) 随着对“信号假说”研究的深入,又发现有两个很重要的组分:信号识别蛋白体(SRP)和停泊蛋白(DP)。前者是一种核糖核酸蛋白复合体,它能识别正在合成并将通过内质网膜的蛋白质的自由核糖体;它与这类核糖体的信号肽结合后,多肽合成暂时中止,SRP对于正在合成其他蛋白质的自由核糖体没有影响。随后,SRP-信号肽-多核糖体复合物即引向内质网膜与SRP的受体-停泊蛋白(DP)相结合。结合之后暂时中止的多肽合成又恢复进行,新生肽链尾随信号肽继续延伸。接着,信号肽被水解,新生肽链继续延伸,出现高级结构并从而形成“成熟”的蛋白质。

除上述SRP, DP之外,还发现其他一些因子也可能参与这一复杂过程。这方面的研究正在不断深入。

2. 线粒体蛋白的跨膜运送 真核细胞细胞质核糖体合成的蛋白质很大一部分需运送至具有膜结构的细胞器(如线粒体,叶绿体,过氧化物酶体,也可能还包括核等),而且还需跨越膜选分到细胞器内的各部分中去。当它们跨膜运送时,合成过程已经完成,因而称这种运送过程为“转译后的运送(post-translational translocation)”。迄今为止,对蛋白质通过线粒体膜的运送研究已积累了较多资料,下面将介绍这方面的情况。

线粒体是细胞的“动力站”,它还含有遗传物质(DNA, RNA)以及核糖体等等;换言之,它拥有遗传复制所需的全部“装置”,然而它的DNA信息含量却极为有限,线粒体拥有上百种蛋白质,但除少数多肽(估计共有13种)外,绝大多数都系由核DNA提供遗传信息,在细胞质中

的自由核糖体上合成。这些蛋白质合成、释放至细胞质后,再运送至线粒体,并进一步跨膜分送到各部分进行更新或组装(图 11-16)

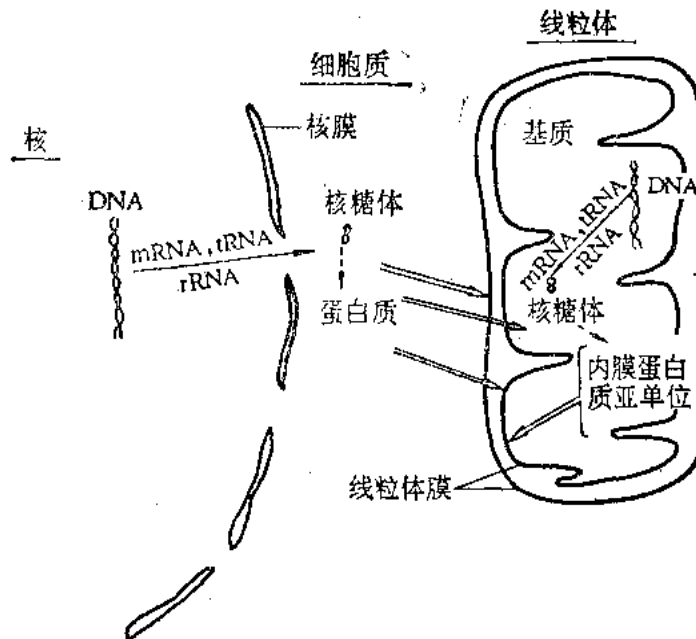


图 11-16 线粒体蛋白质的合成、运送与组装
mRNA, tRNA, rRNA: 信使-、转移-、核糖体-RNA

(1) 线粒体蛋白质跨膜运送的特征 线粒体蛋白质的跨膜运送具有如下的特征: ① 通过线粒体膜的蛋白质在运送之前大多数以“前体”形式存在。它由“成熟”形式 (mature form) 的蛋白质和 N-末端引伸出的一段导肽 (或称引肽, leader sequences, targeting sequences, presequences) 共同组成。迄今有 40 多种线粒体蛋白质的导肽的一级结构已经阐明, 它们约含 20—80 个氨基酸残基。当“前体”通过膜时, 导肽被一种或两种多肽酶所水解转变成“成熟”形式的蛋白质。② 蛋白质通过线粒体内膜进行运送是一种需能过程。③ 蛋白质通过线粒体膜运送时在外膜很可能有专一性不很强的受体参与作用。

(2) 导肽的性质 导肽一般具有如下的共性: (1) 带正电荷的碱性氨基酸 (特别是精氨酸) 含量较为丰富, 它们分散于不带电荷的氨基酸序列之间; (2) 不含有或基本上不含带负电荷的酸性氨基酸; (3) 羟基氨基酸 (特别是丝氨酸) 含量较高; (4) 有形成两亲 (既有亲水又有疏水部分) 的 α -螺旋结构倾向。带正电荷的碱性氨基酸在导肽中具有比较重要的作用, 如果它们被不带电荷的氨基酸所取代, 就不能起牵引作用。

(3) 导肽的功能 导肽对线粒体蛋白质跨膜运送具有导向和识别功能, 它们能将非线粒体蛋白质牵引跨膜送入线粒体。例如, 细胞色素氧化酶亚单位 IV (COX IV) 是在细胞质内核糖体合成的, 其“前体”的 N-末端含有由 25 个氨基酸残基组成的导肽。当它跨膜运入线粒体基质时, 导肽被水解而形成“成熟”的 COX IV, 之后它再与 COX 的其他亚单位在线粒体内膜上进行组装。瑞士 Schatz 实验室利用基因融合法将酵母线粒体 COX IV 导肽的基因与小鼠细胞质中二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 基因进行融合, 然后将融合基因进

行表达得到一种杂合蛋白(hybrid protein),即连接有酵母线粒体 COX IV 导肽的DHFR(含187个氨基酸残基)。这种杂合蛋白也能通过线粒体膜进入内部,结果在酵母线粒体的基质中出现了 DHFR。这说明原来定位于小鼠细胞质中的 DHFR 依靠细胞色素氧化酶亚单位 IV 的导肽也能通过线粒体膜而被输送至导肽应该引向的部位。有的实验室用类似的技术利用线粒体其他蛋白质的导肽也能将非线粒体蛋白质牵引运进线粒体。故导肽可比喻为“火车头”,被牵引的蛋白质犹如“车厢”。导肽决定运送的方向,它对被运送的蛋白质并无特异性要求,犹如无论客车还是货车,火车头都能定向牵引运送。

导肽长度不一(20—80个氨基酸残基),不同长度的导肽,信息含量看来是有差异的,就同一导肽来分析,每一肽段的信息含义也不尽相同。例如,定位于线粒体内膜外侧(介于内、外膜之间)的细胞色素 c_1 的导肽含 61 个氨基酸残基,比前述细胞色素氧化酶亚单位 IV 的导肽(25个氨基酸残基)要长得多。细胞色素 c_1 导肽的 61 个氨基酸,由 35 个碱性氨基酸,19 个不带电荷氨基酸和 7 个酸性氨基酸组成。如果应用基因融合方法,将小鼠细胞质中的二氢叶酸还原酶(DHFR)基因与细胞色素 c_1 导肽中 35 个碱性氨基酸残基的基因相融合。经过表达得到的杂合蛋白质在跨线粒体膜进行运送时,能将 DHFR 带到基质中,但不能定位于内、外膜之间。只有连接细胞色素 c_1 导肽的 54 个或全部氨基酸残基的 DHFR 才能运送至细胞色素 c_1 的定位处(即内、外膜之间)。这表明,细胞色素 c_1 导肽的每一肽段各自含有导向的信息。

并非所有跨膜运送的线粒体蛋白质都是以前体形式存在。例如,细胞色素 c 在细胞质合成时为脱血红素细胞色素 c ,并不带有导肽。它跨膜运送进入线粒体后再与血红素结合形成“成熟”的细胞色素 c 。

定位于线粒体外膜的蛋白质在运送插入时也没有发现连接有导肽。

(4) 导肽如何牵引蛋白质通过线粒体膜? 这是一个很复杂的过程,尚待大力研究,下面几点似乎已经得到比较广泛的接受:

① 线粒体有内、外两层膜,导肽牵引蛋白质跨越线粒体膜时是否先外膜,后内膜分步进行运送的? 研究结果说明,拥有“导肽”的线粒体蛋白运送时可能是通过内、外膜之间的接触点一步插入的(图 11-17)。

② 导肽牵引蛋白质跨越线粒体膜是一个需能的过程,线粒体内膜的跨膜电位($\Delta\psi$)和能源物质 ATP 为运送过程提供能量。

③ 导肽形成两亲(兼有亲水和疏水基团)的 α -螺旋结构看来是比较重要的。

④ 就被牵引的蛋白质分子来说,在跨膜运送过程中呈解折叠(unfolding)状态是必需的。待运送完成后,解折叠状态又转变恢复成折叠状态(refolding)的“成熟”形式(图 11-17)。

⑤ 在线粒体蛋白质跨膜运送过程中,除导肽具有重要作用外,看来还有一些蛋白因子

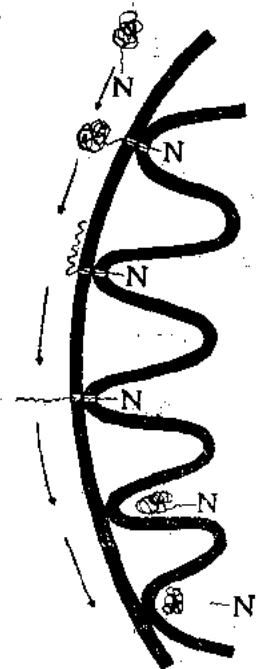


图 11-17 带有导肽的线粒体蛋白质前体跨膜运送过程示意图

注意在运送过程中蛋白质经历解折叠(unfolding)与重折叠(refolding)过程

也参与了这一过程。

蛋白质跨膜运送是当前生物膜领域中一个十分活跃的研究项目，人们对这方面的认识都还是比较初步的，需要进行更广泛、更深入的研究。

第四节 离子载体 (ionophores)

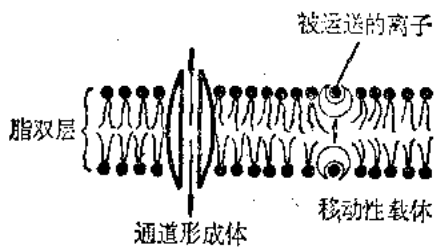


图 11-18 移动性离子载体和形成通道的泳电离子的图示
二者仅在顺电化学梯度条件下发生净的离子流

离子载体是一类可溶于脂双层的疏水性的小分子，它增加脂双层对离子的透性。因此，在天然膜和人工膜的研究中，广泛用于增加膜对一些特殊离子的透性，是研究离子运送的一个有用的工具。大多数离子载体是由微生物合成的，有些离子载体就是抗生素。

离子载体大体上可分为二类：移动性离子载体 (mobile ion carrier) 和通道形成体 (channel former) (图 11-18)。属于前者的有缬氨霉素 (valinomycin)，A 23187 和尼日利亚菌素 (nigericin) 等。属于后者的如短杆菌肽 A (gramicidin A)。

一、缬氨霉素

它是由链霉菌 (*Bacterium streptomycetes*) 分离的一种抗生素，其结构如图 11-19 A 所示。

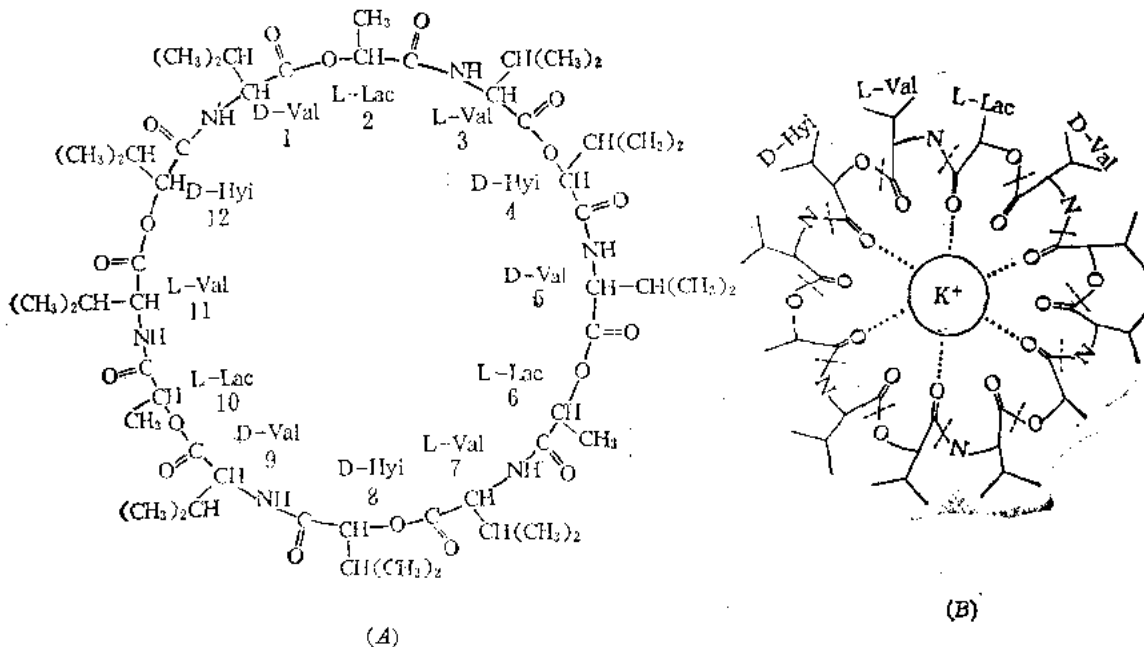


图 11-19 对 K^+ 专一的缬氨霉素泳电离子载体

(A) 它的化学结构是含有重复三次的由 D-缬氨酸 (D-Val)，L-乳酸 (L-Lac)，L-缬氨酸 (L-Val) 和 D-苄基异戊酸盐 (D-Hyi) 序列的环状肽。(B) 与 K^+ 形成的缬氨霉素- K^+ 复合物。络合离子的亲水基团埋于“果实型”分子的内部，而疏水侧链暴露于分子的周围，使 K^+ -缬氨霉素复合物在脂双层中具有高度可溶性

它对结合 K^+ 具有高度的选择性。实验证明,不能用 Na^+ 取代 K^+ 。它与 K^+ 形成缬氨霉素- K^+ 复合体,有效地屏蔽了分子内部的亲水基团,而使分子的四周呈疏水性(图 11-19 B)。因此,复合体能从膜的一侧运送 K^+ 到膜的另一侧。用已知磷脂组分的人工膜做实验表明,缬氨霉素运送 K^+ 的能力与温度有关。如果在磷脂的相变温度(T_m)以上, K^+ 的运送速度明显增加,反之,很小。这说明缬氨霉素是一个移动性离子载体。如果把缬氨霉素加入到含有 K^+ 的线粒体制剂中,发现保温介质中的 K^+ 进入线粒体,而且同时发现 H^+ 的反向运动。用红细胞膜的实验也得到了相似的结果。因之,它广泛用于人工膜或生物膜的许多重要功能如 H^+ 转位的研究中。

二、“A23187”载体

是另一种移动性离子载体,但它的功能是运送 Ca^{2+} , Mg^{2+} 等二价阳离子。在运送阳离子进入细胞的同时,将 2 个 H^+ 带至细胞外。如果把 A 23187 加入到外含 Ca^{2+} 的活细胞培养液中,则 Ca^{2+} 很快进入到细胞质内。因此,在细胞生物学研究中,广泛用于增加细胞质的游离 Ca^{2+} 浓度。

三、尼日利亚菌素

它是一个多环醚羧酸(polycyclic ether carboxylic acid)化合物。其作用主要是进行 H^+ 与 K^+ 的交换。类似缬氨霉素与 K^+ 形成复合体一样,它的带负电荷的羧化物与阳离子相互作用形成尼日利亚菌素- K^+ 复合体,进行 H^+ - K^+ 交换。

四、短杆菌肽 A

它是属于形成通道的离子载体,可从短芽孢杆菌(*Bacillus brevis*)中分离。这是由 15 个氨基酸组成的线性多肽,具有疏水性侧链(图 11-20)。对阳离子的专一性较缬氨霉素小得多。由两个单体分子头-头相对的二聚体形成一穿过膜的通道(图 11-21)。能选择性地让一价阳离子顺电化学梯度通过。据测定,在较大的电化学梯度条件下,短杆菌肽在一秒钟内每打开一次通道,大约能运送 2×10^7 个阳离子。这较单纯的移动性载体在相同时间内运送的离子要快上千倍。

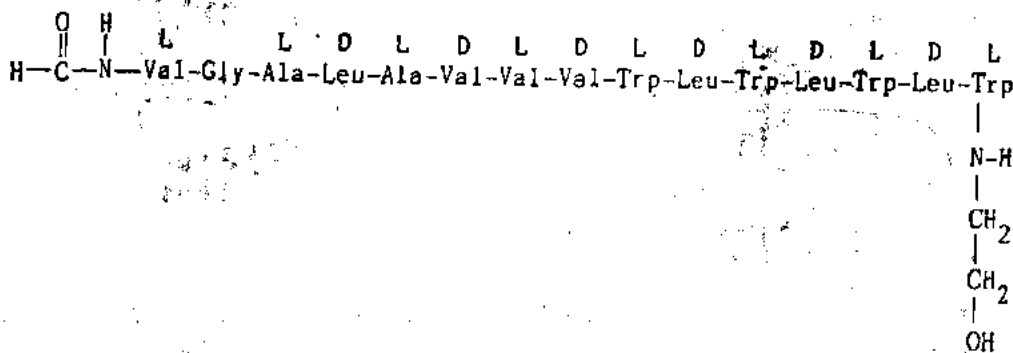


图 11-20 短杆菌肽 A 的化学结构,是一个有利于许多阳离子跨膜运送的线性抗生素

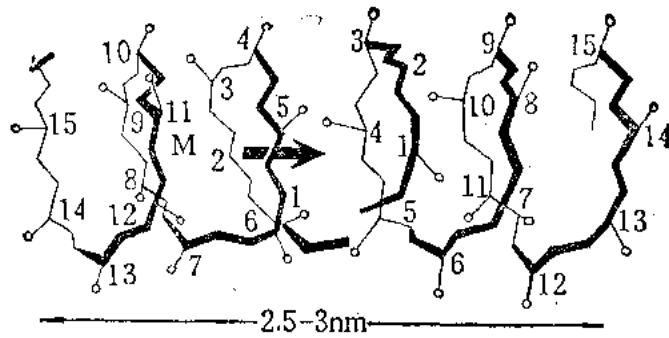


图 11-21 由短链脂肪酸 A 在脂双层中形成的头对头的二聚体通道
 每一个单体是通过短链脂肪酸分子的氨基酸残基(由羧基末端计数的 1—15)之间的分子内氢键形成的所谓 α_1, D 螺旋。二聚体的长度大约 3 nm, 另一个典型的磷脂双层的疏水区的长度相同

第五节 生物膜运送的分子机理

物质跨膜运送的分子机理, 大致可概括为三种主要假设模型: 移动性载体模型 (mobile-carrier model), 孔道或通道模型 (pore or channel model) 和构象变化模型 (conformational change model)。

一、移动性载体模型

这个模型假设主要认为: 运送体 (transporter) 或其结合被运送物质的部位在运送过程中, 或由于通过膜的来回穿梭运动, 或由于通过膜平面的旋转运动改变它在膜内的定向, 可以使物质从膜的一侧运至另一侧 (图 11-22)。比如大肠杆菌的乳糖运送就是通过移动载体进行的。缬氨霉素等运送 K^+ 也是以这种方式运送的。

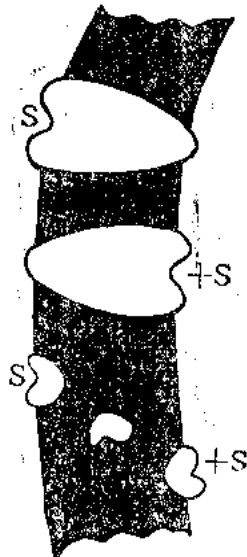


图 11-22 从理论上讲, 物质能够由一个移动性载体的通过膜平面的旋转运动或是跨膜的平面移动而被运送通过膜

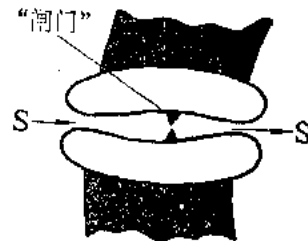


图 11-23 物质可能通过一个由闸门控制的较为固定的通道或孔道而被运送过膜

二、孔道或通道模型

这一模型假设认为, 运送蛋白在膜内有较确定的方向, 并且形成一个对被运送物具有立体构型的亲水性孔道。孔道在识别被运送物作出反应时才瞬时打开, 让被运送物质通过膜。从孔道的开、关来说, 又具闸门(gated)作用(图 11-23)。如果当配基结合到一个专一性的细胞表面受体时, 引起通道打开, 称为“配体-闸门通道”(ligand-gated channels)(图 11-24 A)。如果通道因膜电位变化而打开, 称为“电压-闸门通道”(voltage-gated channels)(图 11-24 B)。在电镜下可以见到由内在膜蛋白形成的跨膜孔道(transmembrane pores)。在大肠杆菌外膜上有由孔道蛋白质(porins)构成的直径 1 nm 的孔道。它对分子量为 600 以下的亲水性分子是通透的。如将孔道蛋白参入人工磷脂膜时, 可观察到亲水性小分子迅速扩散通过脂双层。与这种孔道相似的通道也存在于叶绿体和线粒体的外膜中。

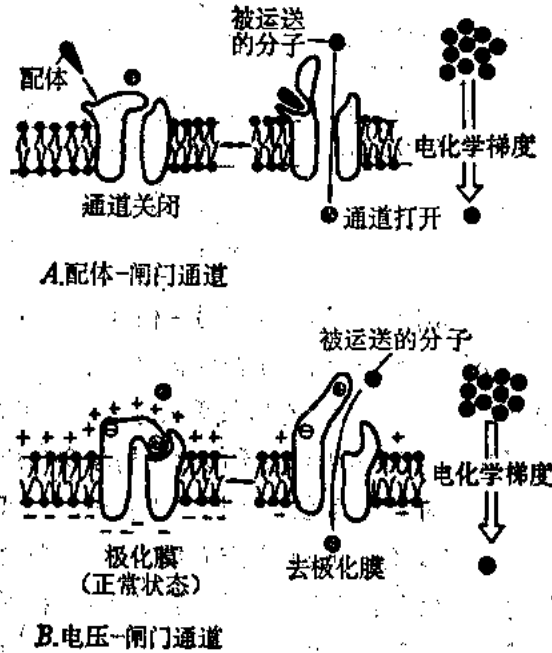


图 11-24 两种类型的闸门离子通道

只有当运送蛋白处于“开”的构型时, 让离子顺电化学梯度通过。A. 中的通道是“配体-闸门”通道。只有当细胞外的配体结合到运送蛋白(或膜结合蛋白)时, 通道打开。

B. 中的通道是“电压-闸门”通道, 当膜去极化时则打开

三、构象变化假设

除了上述的载体和孔道或通道假设外, 运送蛋白质的构象变化也是阐明物质运送的分子机理的重要假设。物质的跨膜运送具有高度的选择性和方向性, 运送的这种专一性与运送过程中运送蛋白的构象变化相关。对一个多聚体蛋白来说, 由于亚单位之间相互位置的变化所导致的亚单位重排, 运送物质与运送蛋白的结合以及代谢、能量状态等都可导致蛋白质的构象变化(图 11-25)。例如, 关于 Na^+ , K^+ -泵的分子机理, 有一种假设认为 Na^+ , K^+ -ATP 酶的

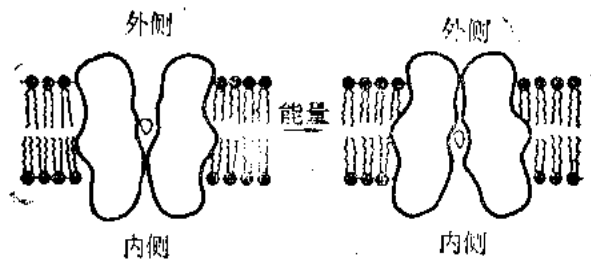


图 11-25 对含有多聚体载体蛋白的亚单位的构象重排推动物质运送的一般分子模型
在主动运送中能量(如来自 ATP 的水解)可用于影响这种构象变化。另外, 运送物质的结合能足以启动运送体系中的这种重排

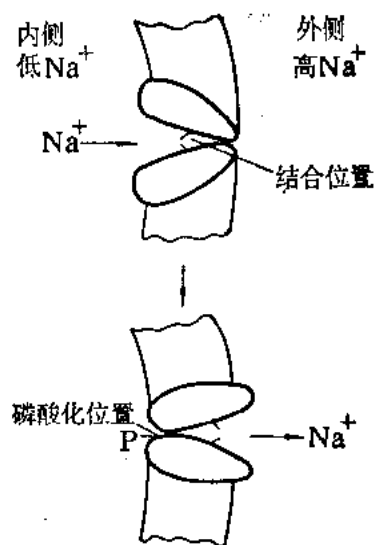


图 11-26 Na^+ , K^+ -ATP 酶作用的构象变化假设模型

Na^+ 结合到膜内侧的高亲和力位置因而启动由 ATP 的磷酸化并依次引起阳离子的结合位置暴露到外侧的构象变化。后者的构象变化对 Na^+ 具有低的亲和力, 但对 K^+ 有高的亲和力。 K^+ 的结合使构象变化逆转并伴随酶的去磷酸化并把 K^+ 泵入细胞质侧

构象变化可能会导致 Na^+ , 或 K^+ 由膜的一侧运送到另一侧(图 11-26)。根据这种假说, 在磷酸化和去磷酸化时, Na^+ , K^+ -ATP 酶处于两种不同的构象, 因而专一性地单方向的向细胞外运送 Na^+ , 而向细胞内运送 K^+ , 这正是 ATP 酶构象变化的结果。根据构象变化假说, Ca^{2+} -泵运送 Ca^{2+} , 也是受 Ca^{2+} -ATP 酶在磷酸化和去磷酸化时构象变化所调节的。

应该提到的是, 对同一种离子的跨膜运送, 在不同的细胞中, 也可能由不同的运送机理或者是以某种机理为主来完成的。在载体, 孔道或通道和构象变化假设之间也可能没有非常严格的界限, 或许运送蛋白的构象变化会有利于孔道或通道的形成、打开或关闭。譬如运送蛋白的亚单位相对位置的变化, 就可能对孔道的开、闭产生影响。当然, 也不可能用一种运送模型来概括迄今已知的众多运送体系的功能。

提 要

生物膜的物质运送是生物膜的主要功能之一。许多重要的生命过程都直接或间接地与物质的跨膜运送功能密切相关。

根据物质运送过程中自由能的变化情况, 物质运送可分为被动运送和主动运送两大类。被动运送是物质从高浓度一侧, 顺浓度梯度的方向, 通过膜运送到低浓度一侧的过程, 这是一个不需要外界供给能量的自发过程。主动运送是物质逆电化学梯度的运送过程, 它需要外界供给能量方能进行。能源除主要来自以 ATP 的形式提供外, 也可以从其它形式获取能

量。

如果根据被运送物质分子的大小,物质运送又可分为小分子的运送与生物大分子的运送两类。按其运送形式而言,或是通过被动运送或是主动运送。诸如 Na^+ 和 K^+ 的运送, Ca^{2+} 的运送,阴离子(如 Cl^- , SO_4^- 等)的运送,糖和氨基酸的运送以及 ATP/ADP 交换等均可归于小分子的运送体系。大量的研究表明,小分子的运送是通过相应的专一性的位于膜上的运送蛋白的作用实现的。运送蛋白调控小分子的运送,使膜内、外维持恒定的离子梯度差,这对于细胞执行正常的生理功能是非常重要的。象多核苷酸,多糖等生物大分子以及颗粒物的运送,则主要是通过外排作用和内吞作用(包括受体介导的内吞作用)实现的。而蛋白质的跨膜运送除内吞和外排作用外,还有跨内质网膜和跨线粒体膜,叶绿体膜等运送类型。蛋白质的跨膜运送主要有三种类型:(1)以内吞或外排形式通过质膜;(2)通过内质网膜,在此过程中,信号肽,信号识别蛋白以及停泊蛋白等参与了识别和运送作用;(3)通过线粒体膜,叶绿体膜和过氧化物酶体膜以及乙醛酸循环小体膜等,导肽在此过程中起着重要作用。

有关生物膜运送的分子机理已提出了不少假设模型。这里主要介绍了移动性载体模型,孔道或通道模型以及构象变化假设等模型。生物膜运送是生物膜研究中一个重要的而内容又非常广泛的领域。显然,不可能用一种模型去概括迄今已知的多种运送体系的功能。但是,注意它们之间的共同性和相关性,对于我们了解和掌握生物膜运送中的一些基本问题是必要的。

习 题

1. 试述物质的被动运送和主动运送的基本特点。研究物质运送的意义是什么?
2. 什么是 Na^+ 泵和 Ca^{2+} 泵,其生理作用是什么?
3. 试述 Na^+ 泵的作用机理?
4. 什么是外排作用和内吞作用?它们有何共同点?
5. 试举例说明受体介导的内吞作用的重要性。
6. 蛋白质跨膜运送有几种类型?试述信号肽,信号识别蛋白,停泊蛋白和导肽在蛋白质跨膜运送过程中的作用。
7. 生物膜运送的分子机理有几种主要假设?它们的相互关系如何?

主要参考书

1. Zubay Geoffrey L., et al., Biochemistry, 621—657, (1984) Addison-Wesley Publishing Company, Inc.
2. Bruce Alberts, et al., Molecular Biology of the Cell, 256—283, (1985) Garland Publishing Inc. New York and London.
3. Oxender, D., and Fox C. F. (Eds). Progress in clinical and biological research Vol. 22: Molecular aspects of membrane transport. New York: Alan Liss, (1977) Assemblage of papers on many transport system that are being studied.

4. Hobbs, A. S., and Albers, R. W. The structure of proteins involved in active membrane transport. *Annu. Rev. Biophys. Bioenerg.* 9: 259—291, 1980.
5. Pressman, B. C. Biological applications of ionophores. *Annu. Rev. Biochem.* 45: 501—530, 1976.
6. Wilson, D. B. Cellular transport mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* 47: 933—965, 1978.

(中国科学院生物物理所黄有国、杨福愉)

第十二章 生物氧化——电子传递和氧化磷酸化作用

第一节 引言

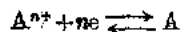
一切生物都靠能量维持生存,生物体所需的能量大都来自体内糖、脂肪、蛋白质等有机物的氧化。生物体内的氧化和外界的燃烧在化学本质上虽然最终产物都是水和二氧化碳,所释放的能量也完全相等,但二者所进行的方式却大不相同。糖、脂肪、蛋白质在生物体内彻底氧化之前,都先经过分解代谢,在不同的分解代谢过程中都伴有代谢物的脱氢过程和辅酶 NAD^+ 或 FAD 的还原。这些携带着氢离子和电子的还原型辅酶,在最终将氢离子和电子传递给氧时,都经历一段相同的过程。人们把有机分子在机体内氧化分解成二氧化碳和水并释放出能量的过程称为生物氧化(biological oxidation)。生物氧化实际上是需氧细胞呼吸作用中的一系列氧化-还原反应,所以又称为细胞氧化或细胞呼吸,有时也称组织呼吸。生物氧化的特点是在体温条件下进行,通过酶的催化作用使有机分子发生一系列的化学变化,同时逐步氧化释放能量。这种逐步分次的放能方式,不会引起体温的突然升高,而且可使放出的能量得到最有效的利用。与此相反,有机分子在体外燃烧需要高温,而且产生大量的光和热。生物氧化的第二个特点是在氧化过程中产生的能量一般都贮存于一些特殊的化合物中,主要是腺三磷(ATP)。电子由还原型辅酶传递到氧的过程中,形成大量的 ATP 占全部生物氧化产生能量的绝大部分。例如,一个葡萄糖分子氧化时生成 36 个 ATP 分子,其中 32 个是还原型辅酶氧化时得到的。

第二节 氧化-还原电势

有机分子中的氢和电子是如何转移和传递的? 又是如何与分子氧结合形成水并释放能量的? 这都是生物氧化作用的关键问题。为了较深刻地了解生物氧化作用,有必要先复习一下氧化-还原电势的概念。

凡在反应过程中有电子从一种物质(还原剂)转移到另一种物质(氧化剂)的化学反应称为氧化-还原反应。

氧化还原反应往往是可逆的,物质失去电子后,成为氧化型,氧化型再得到电子又成为还原型。习惯上将反应按以下方式书写:



其中 A^{n+} 为氧化型物质, A 为还原型物质, n 为电子数目。

一、氧化-还原电势概念

在容器 A 和 B 中分别放入硫酸锌和硫酸铜溶液,如图 12-1 所示。在盛有硫酸锌的容器

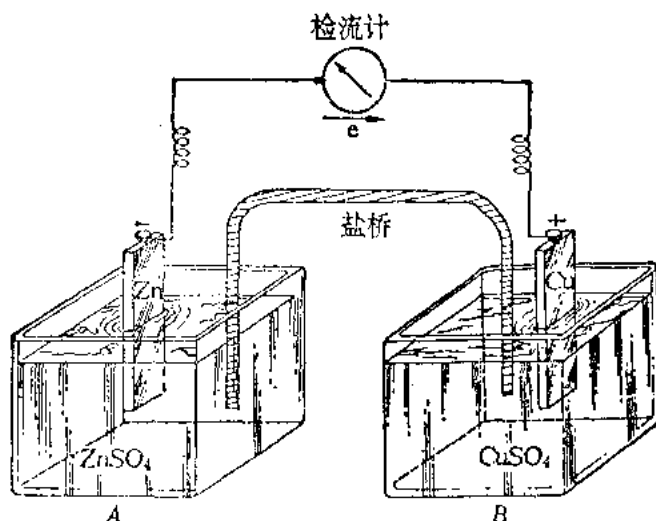
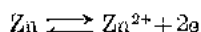
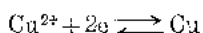


图 12-1 化学电池示意图

中放入锌片，在盛有硫酸铜的容器中放入铜片，两个容器用盐桥连接起来，盐桥内装有饱和氯化钾溶液与琼脂做成的凝胶。如果用导线将两片金属连接起来，中间串联一检流计，则检流计的指针会立即向一方偏转，表明有电流通过导线。与此同时，锌片开始溶解，而铜片上则有铜沉积上去。这是因为锌失去了两个电子形成锌离子：



Zn^{2+} 进入溶液中，电子则留在锌片上。锌片上的电子经导线向铜片流动，使硫酸铜溶液中的铜离子在金属铜上与电子结合还原为铜原子而沉积在铜片上。

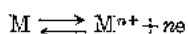


通过盐桥消除由于电解质离子迁移(扩散)而引起的扩散电位。以上这种将化学能转变为电能的装置称为化学电池，又称原电池。通常我们把发生氧化反应的电极定义为阳极，把发生还原反应的电极定义为阴极。

从图 12-1 可见，电子流动的方向是从锌电极(阳极)流向铜极(阴极)，电流的方向则相反。从电学观点看，既然电流是从阴极经导线流向阳极，阴极的电位必然高于阳极的电位。因此，从电位高低看，又可将原电池的阴极称为正极，阳极称为负极。此外，根据电学惯例，把电池的电动势(\mathcal{E})规定为正极的电极电位减去负极的电极电位。

在氧化-还原反应中，如果反应物的组成原子或离子能提供电子，则该物质称为还原剂；如果反应物的组成原子或离子能夺得电子，则该反应物称为氧化剂。

以上事例还可作如下的概括和分析：当把金属片 M 放入它的盐溶液时，一方面金属 M 表面的一些原子有一种把电子留在金属片上，而自身以离子 M^{n+} 的形式进入溶液的倾向(金属越活泼，溶液越稀，这种倾向越大)；另一方面，盐溶液中的 M^{n+} 又有一种从金属 M 表面获得电子而沉积在金属表面上的倾向(金属越不活泼，浓度越浓，这种倾向越大)。这两种倾向达到平衡时的反应式如下：



若失去电子的倾向大于获得电子的倾向，结果是金属离子进入溶液，使金属片上带负电，而靠

近金属片附近的溶液带正电。在金属片和盐溶液之间即产生了电势,这就是电极电势(electrode potential)。若金属失电子的倾向小于它的离子获得电子的倾向,在金属和盐溶液之间也产生电极电势,只是金属片带正电,靠近金属片附近的溶液带负电。金属的电极电势除同金属本身的性质和金属离子在溶液中的活度(浓度)有关外,还与温度有关。目前单个电极电势的绝对值尚无法直接测量。人们能测量的是由两个电极组成电池的电动势。实际上能够比较和衡量的只能是电极的相对电势。按照国际纯粹和应用化学联合会(IUPAC)的建议,通常用一种标准氢电极作为标准,将所测电极与在同温下的标准氢电极组成原电池,测定这种电池的电动势。这样测得的电势称为氢标电势,标准氢电极是一个镀有铂黑的铂电极,在25°C一大气压的氢压力下,浸于氢离子活度为1质量摩尔浓度的溶液中其pH=0(标准状态)而组成的。发生氧化作用的电极为阳极,又称负极,用“-”号表示。发生还原作用的电极即阴极,称为正极,用“+”号表示。如果将锌电极与氢电极构成原电池,则氢电极为正极,锌电极为负极。如果将铜电极与氢电极构成原电池,则氢电极为负极,铜电极为正极。按氢标电势的规定,标准氢电极的电极势为零($E_{\text{H}^+/\text{H}_2}^\circ = 0$)。原电池的电动势与电极电势的关系可用下式表示:

$$e = E_{\text{正极}} - E_{\text{负极}} \quad (1)$$

式中 e 代表电动势, $E_{\text{正极}}$ 和 $E_{\text{负极}}$ 分别代表原电池正极和负极的电极电势。

根据以上公式即可计算出氢锌原电池的电极电势。

标准电动势指在反应中各种物质的活度均为1(质量摩尔浓度)时的电动势,用 e° 表示。当电解质溶液活度为1(质量摩尔浓度)时的电极势称为标准电极电势,用 E° 表示。则标准电动势和标准电极电势的关系为:

$$e^\circ = E_{\text{正极}}^\circ - E_{\text{负极}}^\circ = \Delta E^\circ$$

经测量,氢锌电池的标准电动势 $e^\circ = 0.763$ 伏,则

$$0.763 = E_{\text{H}^+/\text{H}_2}^\circ - E_{\text{Zn}^{2+}/\text{Zn}}^\circ$$

因 $E_{\text{H}^+/\text{H}_2}^\circ = 0$, 所以

$$\Delta E_{\text{Zn}^{2+}/\text{Zn}}^\circ = -0.763 \text{ 伏}$$

同法测得铜氢电池的电动势为0.34伏,铜极是正极,氢电极为负极,则

$$0.34 = E_{\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}}^\circ - E_{\text{H}^+/\text{H}_2}^\circ$$

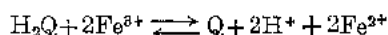
$$\Delta E_{\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}}^\circ = +0.34 \text{ 伏}$$

从上面测定的数据可看出,锌的标准电极势带有负号,铜的标准电极势带有正号。因此锌的还原能力强,而铜离子的氧化能力强,还原剂失掉电子的倾向(氧化剂得到电子的倾向)称为氧化(-还原)电势(Oxidation-reduction potential, 简称为 Ox/red potential)。

任何氧化-还原物质与标准氢电极组成原电池,都可测定其标准氧化-还原电势,并可依上法求出其标准电极电势。在实际工作中,由于氢电极使用不便,往往采用一些比较简便稳定的参比电极来代替氢电极,例如甘汞电极。

因铂和金放入溶液中几乎不发生反应,常用于作为指示电极(工作电极)以测定溶液中氧化-还原体系的电势,亦即氧化-还原电势。如将两个铂电极分别插入铁离子(Fe^{3+})和氢醌(H_2Q)两种溶液中并组成原电池, Fe^{3+} 从铂电极上获得电子还原为 Fe^{2+} ;氢醌(H_2Q)将电子

释放到另一电极上本身氧化成醌 Q。其反应式为：(2)



如果上述反应中 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 的浓度为已知，根据电极电位的能斯特方程即可计算出该电极在溶液中的电极电势。(3)

$$E_n = E^\circ + \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln \frac{[Fe^{3+}]^2}{[Fe^{2+}]^2}$$

式中 E_n 为待测溶液中 Fe^{3+}/Fe^{2+} 电极的电极电势， E° 为标准电极电势。 R 为气体常数 [8.314 焦耳/(升·摩尔)]， T 为绝对温度， n 为电极上的价数变化 (即体系中每摩尔物质给予或接受的电子摩尔数)， \mathcal{F} 为法拉第常数 (等于 96485 库仑)， \ln 为自然对数。

同理，对于任意电极：

$$a[\text{氧化态}] + ne = b[\text{还原态}] \quad (4)$$

都能符合以下通式：

$$E_n = E^\circ + \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln \frac{[\text{氧化态}]^a}{[\text{还原态}]^b} \quad (5)$$

在很多情况下，氢离子也参与电极上的氧化-还原反应。这时溶液的 pH 会直接影响这个体系的氧化-还原电势。前述标准氧化-还原电势的 pH=0，而当 pH 不等于 0 时测得的标准氧化-还原电势用 $E^{\circ'}$ 表示。若无特殊指明，在生物化学反应中，一般是指 pH=7 时的标准氧化-还原电势。

表 12-1 生物体中某些氧化-还原体系的标准氧化还原电势

氧化-还原对反应式	标准电势 $E^{\circ'}$ *
乙酸 + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 丙酮酸 + H_2O	-0.70
琥珀酸 + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow$ α -酮戊二酸 + H_2O	-0.67
乙醛 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 乙醇 + H_2O	-0.58
3-磷酸甘油酸 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 甘油醛-3-磷酸 + H_2O	-0.55
α -酮戊二酸 + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 异柠檬酸	-0.38
乙酰 CoA + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 丙酮酸 + CoA	-0.48
1, 3-二磷酸甘油酸 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 甘油醛-3-磷酸 + Pi	-0.29
乙醛 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 乙醇	-0.197
丙酮酸 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 乳酸	-0.185
FAD + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ FADH ₂	-0.18*
草酰乙酸 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 苹果酸	-0.166
延胡索酸 + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ 琥珀酸	-0.031
$2H^+ + 2e^- \rightarrow$ H ₂	-0.421
NAD ⁺ + $H^+ + 2e^- \rightarrow$ NADH	-0.32
NADP ⁺ + $H^+ + 2e^- \rightarrow$ NADPH	-0.32
NADH 脱氢酶 (FMN 型) + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ NADH 脱氢酶 (FMNH ₂ 型)	-0.30
标准氢电极 $E^\circ = 0.00$	
CoQ + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ CoQH ₂	+0.10
细胞色素 b(OX) + $e^- \rightarrow$ 细胞色素 b(red)	+0.07
细胞色素 c ₁ (OX) + $e^- \rightarrow$ 细胞色素 c ₁ (red)	+0.23
细胞色素 c(OX) + $e^- \rightarrow$ 细胞色素 c(red)	+0.25
细胞色素 a(OX) + $e^- \rightarrow$ 细胞色素 a(red)	+0.29
细胞色素 a ₃ (OX) + $e^- \rightarrow$ 细胞色素 a ₃ (red)	+0.55
$\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow$ H ₂ O	+0.82
$Fe^{3+} + e^- \rightarrow$ Fe^{2+}	+0.77

* ($E^{\circ'}$) 值的测定条件为 pH 7.0, 25°C, 和标准氢电极构成的化学电池的测定值。*FAD/FADH₂ 的测定值仅为辅酶的单独测定值, 当辅酶与酶蛋白结合后 $E^{\circ'}$ 值在 0.0 到 +0.3 V 之间, 随特异蛋白而异。

二、生物体中某些重要的氧化-还原电势

生物体内的氧化-还原物质进行氧化-还原反应时,基本原理和化学电池一样,也可以把生物体内的氧化剂和还原剂做成化学电池,无论是有机物,无机物或混合的有机、无机氧化-还原体系,任何的氧化-还原物质连在一起,都可以有氧化-还原电势产生。生物体内一些重要氧化-还原物质的(氧化-)还原电势已经测出,其数据如表 12-1 所示。

氧化-还原体系对生物机体之所以重要,不只是因为生物体内的许多重要反应都属于氧化-还原反应,更重要的是因为生物体所需的能量来源于体内所进行的氧化(-还原)反应。要了解氧化-还原体系和能量之间的关系,还必须弄清氧化-还原和自由能的关系。

三、电势和自由能的关系

前面曾经阐明,体系自由能的改变等于体系所做最大功的能量,可用下式表示:

$$(-)\Delta G = W_{\max} \quad (6)$$

式中 ΔG 为自由能的变化,此处应为负值,表示体系自由能减少之量; W_{\max} 为最大功。可以把一个氧化-还原反应看成是能做最大功的电池,当通过这个电池的电流为无限小时,它所做的功就是最大,其电动势 $\mathcal{E}(-\Delta E)$ 可以准确地测出。因电池所做的功在数值上等于两个电极之间的电动势和电量的乘积。当电池传递的电子数为 1 摩尔时(即 6.02×10^{23} 个电子 = 1 法拉第 = 96485 库仑/摩尔),则该电池在标准状态下所做的功可用下式表示:

$$W = n\Delta E^{\circ} \mathcal{F} \text{ (焦耳)} \quad (7)$$

ΔE° 为相应反应的标准电极电势差, n 为氧化-还原反应中传递的电子的数目, \mathcal{F} 为法拉第常数。

因以上所做的功为最大功,所以也可把它看成是自由能的变化,即

$$W_{\max} = -\Delta G^{\circ} = n\Delta E^{\circ} \mathcal{F} \quad (8)$$

式中各符号含义同上, $-\Delta G^{\circ}$ 表示体系自由能降低的变化。

利用以上公式即可由氧化-还原电势差计算出化学反应的自由能变化。

在生物化学反应中,这种自由能变化意味着一个体系能够转移电子的能力。

四、标准电动势和平衡常数之间的关系

标准电动势和平衡常数之间的关系可根据平衡常数和标准自由能的关系以及标准电动势和标准自由能的关系导出。可表示如下:

$$\mathcal{E}^{\circ} - \Delta E^{\circ} = \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln K_{\text{eq}} = 2.3 \frac{RT}{n\mathcal{F}} \lg K_{\text{eq}} \quad (9)$$

式中的对数关系表明电位的微小变化都将引起平衡常数的很大变化。在 25°C 下若 $n=2$ 时一个能够进行到 99% 的反应 ($K_{\text{eq}}=100$) 只需要 118 mV 的电势。

在实际反应条件下,如果反应物和产物都不是 1 摩尔,则需根据能斯特方程即(2)式求出反应的电动势。

机体中的许多反应都是靠电势能推动的,例如在细胞膜表面发生的许多反应就往往是靠

电势差推动的。细胞或细胞器表面的脂质膜不能使游离电子自由通过，这就形成了一种膜内外的离子梯度，从而产生了电势。跨膜电势即可提供一种能量，使膜上的反应得以进行。这方面的问题将在后面详细讨论。

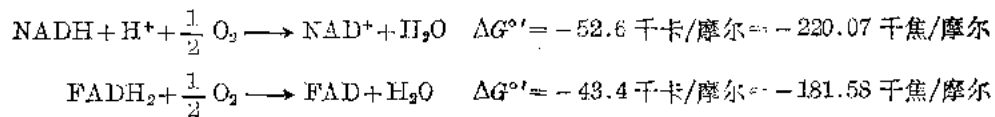
第三节 电子传递过程和氧化呼吸链

一、电子传递过程

需氧细胞内糖、脂肪、氨基酸等的分解所通过的各自分解途径，将在有关章节中叙述。在这些氧化分解途径中所形成的还原型辅酶，包括 NADH 和 $FADH_2$ ，通过电子传递途径，使其再重新氧化。在这个过程中，还原型辅酶上的氢以质子形式脱下，其电子沿着一系列的电子传递体（称为电子传递链）转移，最后转移到分子氧，质子和离子型氧结合而生成水，在电子传递过程中释放出的能量则使 ADP 和无机磷结合形成 ATP。

还原型的辅酶通过电子传递再氧化。这个过程称为电子传递过程。电子传递和 ATP 形成的偶联机制称为氧化磷酸化作用。电子传递过程包括电子从还原型辅酶通过一系列按照电子亲和力递增的顺序排列的电子传递体所构成的电子传递链传递到氧的过程，这些电子传递体都是具有氧化-还原作用的电子载体。氧化磷酸化作用是电子在沿着电子传递链传递过程中所伴随的将 ADP 磷酸化而形成 ATP 的全过程。这个全过程又称为氧化呼吸链或呼吸代谢。

在电子传递过程中，还原型辅酶借助氧分子得以氧化的过程可用下式表示：



上述反应式既表明还原型辅酶的氧化，氧的消耗，又表明在此反应中有水的生成。细胞燃料物质的彻底氧化是形成 CO_2 和 H_2O 。 CO_2 的形成是通过三羧酸循环过程；水则是在电子传递过程的最后阶段生成。

上式所标明的标准自由能 $\Delta G^{\circ'}$ 显示无论是 NADH 或 $FADH_2$ 的氧化，都有大量的自由能释放。说明它们所带的电子对，都具有高的转移势能，它推动电子从还原型辅酶顺坡而下，直至转移到分子氧上，同时在电子传递过程由自由能降而释放出的自由能即用于合成 ATP。在葡萄糖的分解代谢中，一分子葡萄糖共生成 10 个 NADH 和 2 个 $FADH_2$ 。它们的标准生成自由能为 $10(52.6) + 2(43.4) = 613$ 千卡/摩尔。在燃烧时，一个葡萄糖分子可释放出 686 千卡/摩尔热。因此可推算出葡萄糖分子所释放的自由能 90% 都储存在还原型辅酶中以供细胞进一步利用。据计算，还原型辅酶所释放的自由能超过形成 3 个 ATP 的量，这有利于推动电子的传递。在此过程中，能量逐步地释放，有利于由 ADP 形成 ATP，特别是有利于形成并维持跨膜电势。

电子传递链在原核细胞存在于质膜上，在真核细胞存在于线粒体的内膜上。

在电子传递过程中, 电子的传递可能仅发生在两个相邻的传递体之间, 它的传递方向取决于每个电子所具电化势能的大小。电子传递还伴有 H^+ 离子的结合和释放, 通过这种步骤, 使 H^+ 离子能够定向转移, 通过 H^+ 离子的定向转移以维持质子的跨膜电势, 从而推动 ATP 的合成。

二、呼吸链概念的建立过程

呼吸链概念是由两个不同的研究途径经过几十年的研究, 最后结合起来才构成了近代的呼吸链概念。1900年至1920年间, 曾发现了催化脱氢作用的脱氢酶, 可以在完全没有氧的条件下将底物的氢原子脱下, 于是产生了氢激活作用的学说。Wieland 提出, 氢的激活是生物氧化的主要过程, 而氧分子不需要激活, 即可与被激活的氢原子结合。1913年 Warburg 发现, 极少量的氰化物即能全部抑制组织和细胞对分子氧的利用, 而氰化物对于脱氢酶并没有抑制作用。氰化物与铁原子可以形成非常稳定的化合物(例如铁氰化物), 于是提出生物氧化作用需要一种含铁的“呼吸酶”, 这种呼吸酶起着激活分子氧的利用, 氧的激活是生物氧化的主要步骤。后来匈牙利的科学工作者 A. Szent-Györgyi 将两种学说合并在一起, 提出在生物氧化过程中氢的激活和氧的激活都是需要的, 还提出在“呼吸酶”和脱氢酶之间起传递电子作用的是黄素蛋白类物质。Keilin 提出, 细胞色素起着连续传递电子的作用。这时, 对生物氧化的研究, 越来越多地改用分离提纯的电子传递链碎片或组分在试管中进行重组研究的方法, 为进一步阐明生物氧化问题开辟了广阔的前景。

应该指出的是, 直到现在有关呼吸链电子传递及 ATP 的生成机制还未全部阐明尚有待于深入研究。

三、电子传递链(呼吸链)的内容

由 NADH 到 O_2 的电子传递链主要包括 FMN、辅酶 Q(CoQ)、细胞色素 b、 c_1 、c、a、 a_3 以及

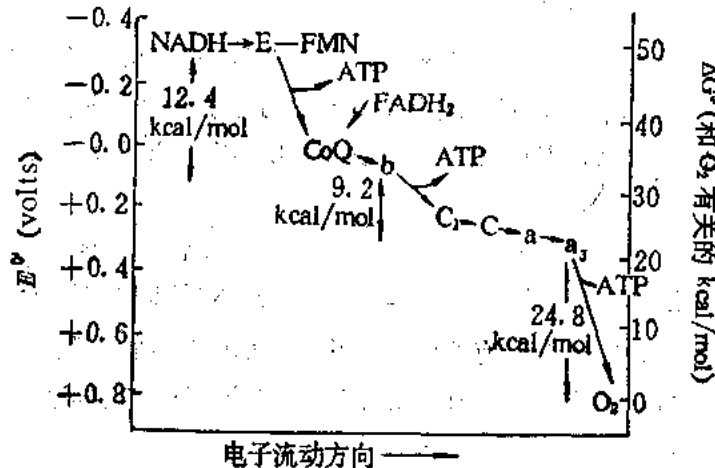


图 12-2 电子传递次序

电子传递体从 NADH (-0.32V) 到氧 (+0.82V) 按照还原电势大小的排列顺序, 右侧表示各成分被 O_2 氧化时释放的标准自由能

12.4 kcal/mol = 51.9 kJ/mol 9.2 kcal/mol = 38.5 kJ/mol 24.8 kcal/mol = 103.8 kJ/mol

一些铁硫蛋白。这些电子传递体传递电子的顺序,按照它们的还原电势大小可排成序列,这个序列正符合于它们对电子亲和力的不断增加顺序。如图 12-2 所示。

这个顺序从热力学关系上看,也是合理的。大量的实验已经证明,它也符合细胞本身的电子传递链顺序。

从图 12-2 可看出,呼吸链电子载体的标准势能是逐步下降的,电子流动的方向是朝向分子氧进行的,其中几个自由能明显变化的位点正是用于提供 ATP 的合成位置。

真核细胞线粒体的呼吸链含有大量的电子携带蛋白质,这些特殊的蛋白质在电子传递链中也起电子传递作用。目前在电子传递链中所发现的组分已在 15 种以上,可总结如图 12-3。

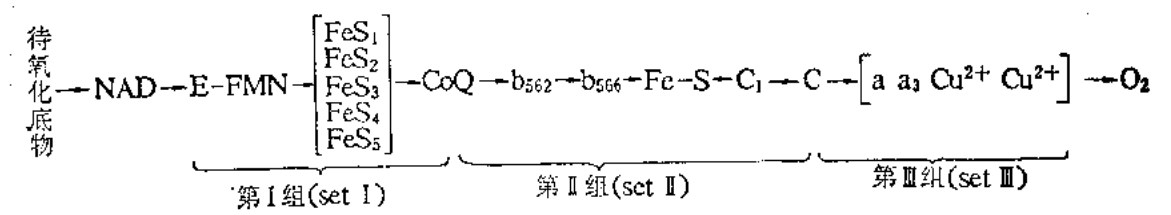


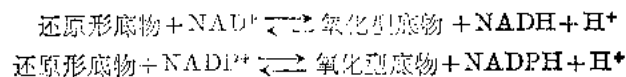
图 12-3 呼吸链的全部电子载体组合

第 I 组中至少含有 5 种铁硫中心,第 II 组中含有两种不同的细胞色素 b,1 种与组合 I 不同的铁硫中心,第 III 组中除细胞色素 a₃ 外还含有两个铜离子,这些氧化-还原中心确切序列和功能尚未弄清

在呼吸链中不同的电子传递体都和蛋白质结合存在。NAD 是许多脱氢酶的辅酶。FMN 是 NADH 脱氢酶的辅酶。辅酶 Q 本身虽不与蛋白质结合,但也是与一种以上的蛋白质结合而起作用。此外,还有两类不同的含铁蛋白质:铁-硫中心和细胞色素类,还有含铜的细胞色素 a₃。与呼吸链中电子载体相结合的蛋白质都是水不溶性的。在真核细胞这些蛋白质镶嵌在线粒体的内膜上。因这些蛋白质都属非亲水性蛋白质,给分离提取和研究这些蛋白质造成很多困难。这也正是当前研究工作者致力解决的问题。

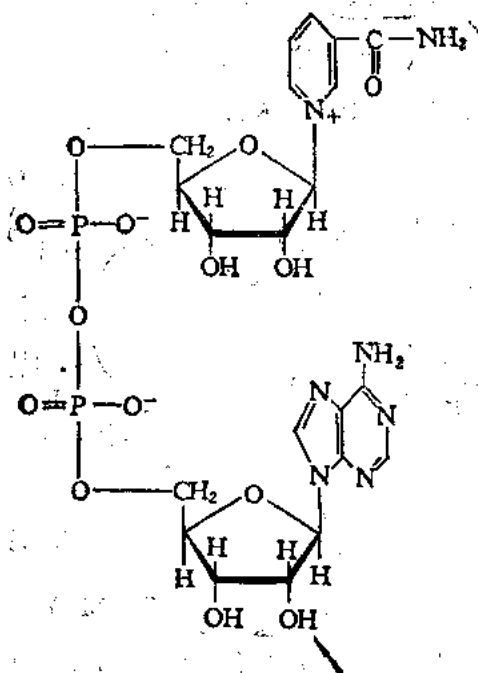
四、与呼吸链有关的酶和电子载体

(一)吡啶核苷酸(pyridine nucleotide)类 许多代谢中间物的脱氢都是通过脱氢酶的作用,这些不同的脱氢酶都是以 NAD⁺ 或 NADP⁺ 作为电子受体,他们的结构如图 12-4 所示。这一类脱氢酶称为与 NAD(P)相关的脱氢酶(NAD(P)-linked dehydrogenases),这类酶催化的反应如下:



大多数脱氢酶以 NAD⁺ 为辅酶,有的以 NADP⁺ 作为辅酶,如 6-磷酸葡萄糖脱氢酶就是以 NADP⁺ 作为电子受体。还有极少数的酶能用 NAD 或 NADP 两种辅酶,例如谷氨酸脱氢酶。

这类与 NAD(P)相关的脱氢酶,有些分布在胞液中,有些在线粒体中,也有些既存在于胞液也存在于线粒体中。胞液中的脱氢酶只能和胞液中存在的吡啶核苷酸结合,线粒体中的脱氢酶只能和线粒体基质中存在的吡啶核苷酸结合。胞液中和线粒体中的 NAD(P) 彼此以线

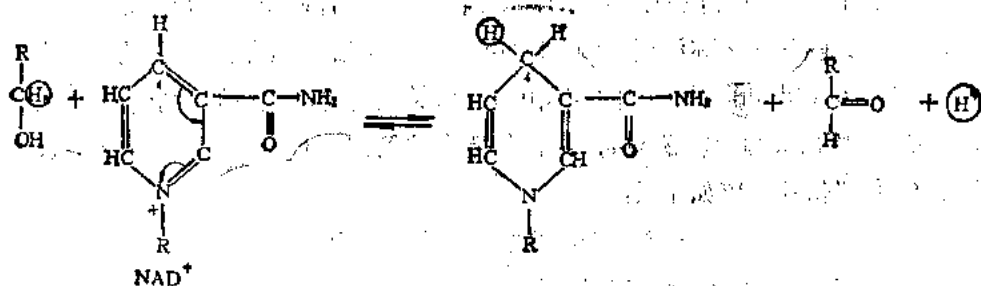


在 NADP⁺ 中此处由磷酸酯化

图 12-4 尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的结构(Nicotinamide adenine dinucleotide)

粒体内膜相隔,吡啶核苷酸不能通过线粒体内膜互相联系。

这类酶的脱氢机制如下所示:

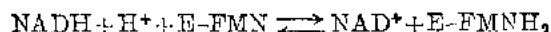


脱氢酶脱掉底物上的两个氢原子,其中一个氢原子以氢阴离子(hydride ion)(:H^-)的形式转移到 NAD⁺ 或 NADP⁺ 上,另外一个则以氢离子(H^+)形式游离到溶液中。每一个氢阴离子(:H^-)携带着两个电子,其中一个电子使氢以原子形式结合到吡啶环的第4位O原子上,另一个电子与吡啶环的氮原子结合,使5价氮原子变为3价。

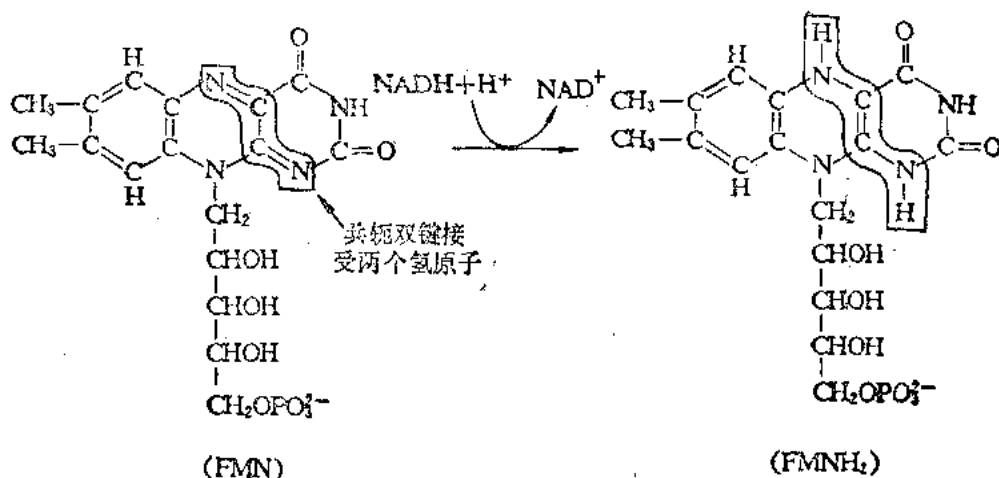
以 NAD⁺ 为辅酶的脱氢酶可将各种不同底物的氢脱下形成一种形式,即 NADH + H⁺, NADPH 上的氢也可借助一种吡啶核苷酸转氢酶(pyridine nucleotide transhydrogenase)的作用转移到 NAD⁺ 上,催化反应如下:



(二) NADH 脱氢酶(NADH dehydrogenase) 这个酶是与黄素相关的脱氢酶(flavin-linked dehydrogenase)或者说是一种黄素蛋白质(flavoprotein)。它所催化的反应如下:



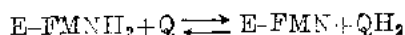
在这个反应中, 与 NADH 脱氢酶结合牢固的辅基接受 NADH 上的氢原子, 使氧化型的黄素单核苷酸变成还原型的黄素单核苷酸, 可用下列结构式表示:



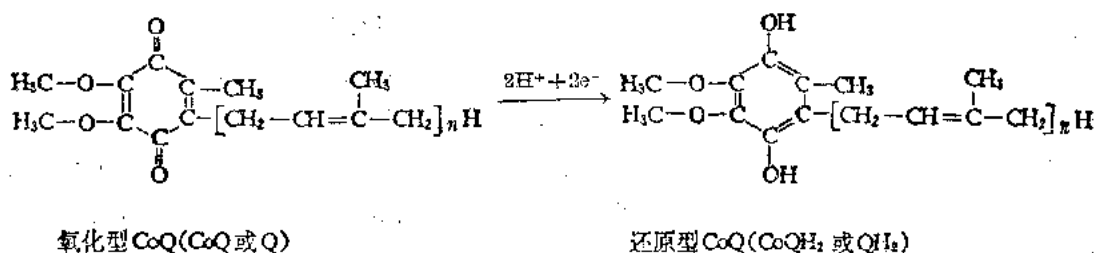
此酶除有一个黄素核苷酸辅基外, 还有几个非血红素铁原子 (nonheme iron atoms), 这些铁原子都和酸不稳定性硫原子相结合。这种组合称为铁-硫中心 (iron-sulfur center)。这种铁-硫中心也存在于琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase) 中。

铁-硫中心内铁原子的价态变化 ($\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$) 可将氢从 NADH 脱氢酶的 FMNH₂ 辅基上脱下转移给呼吸链中下一个成员即辅酶 Q, 这个 NADH 脱氢酶复合物 (酶原、辅基即 FMN, 和铁-硫中心) 称为 NADH-辅酶 Q 还原酶, 因此这个酶包含两个电子传递结构。

(三) 辅酶 Q 辅酶 Q 又称泛醌 (ubiquinone), 是脂溶性化合物。它是一个带有长的异戊二烯侧链 (isoprenoid side chain) 的醌 (quinone) 类化合物。哺乳动物细胞内的泛醌含有 10 个异戊二烯单位, 所以又称为辅酶 Q₁₀, 其他细胞有的侧链由 6 个, 有的由 8 个异戊二烯单位构成。辅酶 Q 所催化的反应如下式:



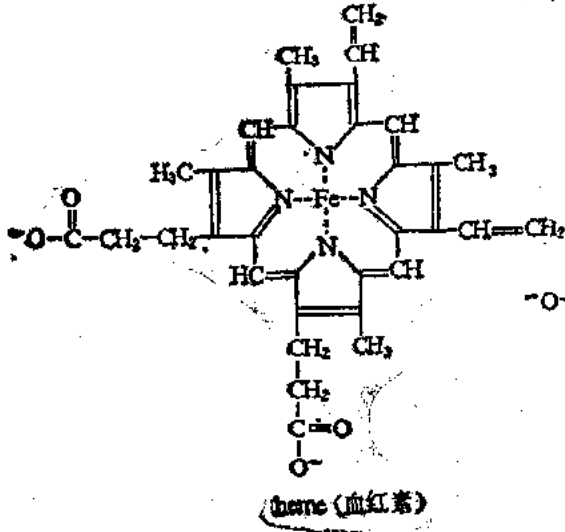
在氧化-还原反应中它的结构变化如下:



辅酶 Q 在线粒体内膜中有结合到膜上的, 也有游离的, 以两种形式存在。辅酶 Q 不只接受 NADH 脱氢酶的氢 (还原当量), 还接受线粒体其他脱氢酶脱下的氢, 如琥珀酸脱氢酶, 脂酰辅酶 A 脱氢酶 (fatty acyl-CoA dehydrogenase) 以及其他黄素酶类脱下的氢。所以辅酶 Q 在电子传递链中处于中心地位。由于它在呼吸链中是一个和蛋白质结合不紧的辅酶, 使它在黄

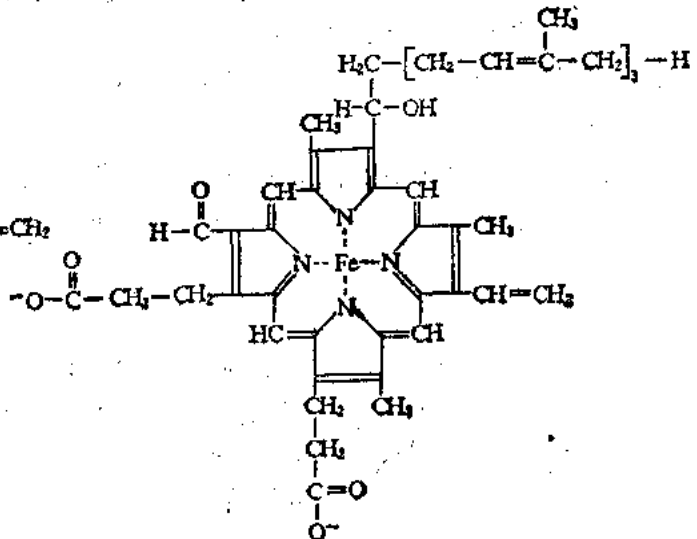
素蛋白类和细胞色素类之间能够作为一种特殊灵活的载体而起作用。

(四) 细胞色素类(cytochromes) 细胞色素类是含铁的电子传递体。铁原子处于卟啉的结构中心, 构成血红素(heme)。细胞色素类都以血红素作为辅基, 而使这类蛋白质具有红色或褐色。细胞色素类是呼吸链中将电子从辅酶 Q 传递到氧的专一酶类。有些细胞色素类还存在于内质网, 在各种羟基化(hydroxylation)反应中起作用。



(铁-原卟啉 IX, iron-protoporphyrin IX)

存在于细胞色素 b 和 c 中



存在于细胞色素 aa₃

在呼吸链中的细胞色素类最初由 D. Kallin 根据它们不同的吸收光谱(图 12-5) 将细胞色素类分为 3 类, 即 a、b、c。线粒体的电子传递链至少含有 5 种不同的细胞色素, 称为细胞色素 b、c、c₁、a₁、a₃。细胞色素 b、c、c₁ 含有铁-原卟啉 IX, 和肌红蛋白及血红蛋白中的辅基是一样的。细胞色素 a 和 a₃ 含有一个被修饰的血红素, 称为血红素 A, 它和血红素的不同是在第 8 位以一个甲酰基(formyl group)代替甲基, 在第 2 位以一个长的疏水链代替乙烯基(vinyl group)。

细胞色素 b、c₁、a、a₃ 整合在一起存在。细胞色素 b, 根据它确切的吸收峰判断, 也以两种形式存在(b₅₆₂ 和 b₅₆₆) b 接受从 CoQ 传来的电子, 并将其传递给细胞色素 c₁, c₁ 又将接受的电子传递给细胞色素 c。电子在从辅酶 Q 到细胞色素 c 的传递过程中, 还有一铁-硫蛋白起中间作用。细胞色素 aa₃ 是最后的一个载体。细胞色素 aa₃ 以复合物形式存在又称细胞色素氧化酶(cytochrom oxidase)。细胞色素 aa₃ 还含有两个必需的铜原子。细胞色素 a 从细胞色素 c 接受电子后, 即传递给 a₃, 由还原型细胞色素 a₃ 将电子直接传递给氧分子。在 a 和 a₃ 间传

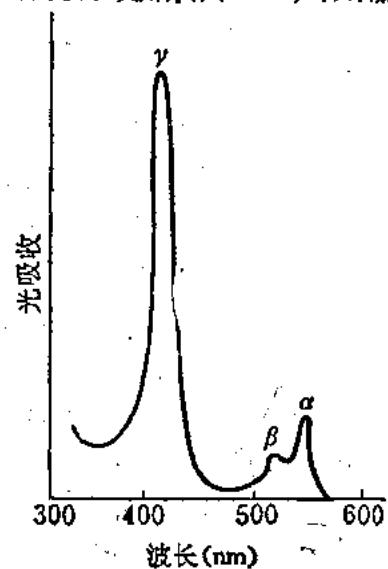


图 12-5 还原型细胞色素 c 的吸收光谱

表明细胞色素 c 在波长 554, 524, 418 nm 处有三个吸收峰, 依次称为 α、β、γ 吸收峰

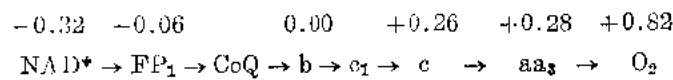
递电子的是两个铜原子,铜在氧化-还原反应中也发生价态变化($\text{Cu}^+ \rightleftharpoons \text{Cu}^{2+}$)。

细胞色素c是唯一可溶性的细胞色素,它的分子量很小(分子量为13000),是当前了解最透彻的细胞色素蛋白质。它的氨基酸顺序已经在生物界进行了广泛地测定。根据细胞色素c氨基酸顺序的异同,可作为生物系统发生关系的一个判断指标。细胞色素类都具有极相似的吸收峰特点,图12-5为以细胞色素c为代表的典型吸收峰。

关于电子传递顺序的实验证据

呼吸链电子传递顺序的确定,经历了半个多世纪的努力探索,其中最关键的实验可作如下的概括:

1. 从 NAD^+ 到分子氧,每一电子传递体的氧化-还原电势逐步增加。实验测得呼吸链中的氧化-还原电势变化如下(下面数字代表氧化-还原电势值):



氧化-还原电势($E^{\circ'}$)的数值愈低,即负值越大,或正值愈小,则该物质丢失电子的倾向愈大,愈易成为还原剂而处于呼吸链的前面。呼吸链中 NAD^+/NADH 的 $E^{\circ'}$ 最小,而 $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ 的 $E^{\circ'}$ 为最大,恰好表明电子的传递方向是从 NAD^+ 到分子氧。

2. 用分离出的电子传递体进行重组实验表明, NADH 可使 NADH 脱氢酶还原,但是不能直接使细胞色素b、c或细胞色素 aa_3 还原。同样,还原型 NADH 脱氢酶不能直接与细胞色素c起作用,必须经过辅酶Q和细胞色素b和 c_1 后才能再与细胞色素c起作用。

3. 在分离呼吸链的各成分中,从线粒体中分离到一些传递体的复合物,这些复合物在传递功能上都是有顺序地联在一起的。例如,复合物细胞色素b、 c_1 和一个铁-硫蛋白;复合物 NADH 脱氢酶和一个或几个铁-硫蛋白。复合物中各成分的相关性,说明了呼吸链各成分的顺序性。

4. 最直接的证据是用分光光度法通过吸收光谱的变化来测定完整线粒体中呼吸链的各个电子传递体的氧化-还原状态。完整线粒体当其电子传递体处于氧化状态时,吸收和散射的光较多,它的悬浮液混浊,吸收光谱不能直接用分光光度法测出。但是当线粒体内的电子传递体处于还原状态时,以氧化态为对照,就可以用灵敏的分光光度计测出吸收光谱的变化。游离的线粒体在有氧状态下传递电子时,表现出不同的吸收光谱的变化。测定结果表明:在呼吸链的 NAD^+ 一端,电子传递体的还原性最强。而在靠近氧一端,电子传递体(细胞色素 aa_3)几乎全部处于氧化状态。在呼吸链中间电子传递体,按照从底物到氧的方向,氧化程度逐渐升高。这说明电子是沿着底物到氧的方向传递。将氧气供给完全处于还原态的电子传递体时,细胞色素 aa_3 首先被氧化,其次是细胞色素c,再其次是细胞色素b,再依次往前推,直至使 NADH 再氧化。

五、电子传递的抑制剂

能够阻断呼吸链中某一部位电子传递的物质称为电子传递抑制剂。利用专一性电子传递抑制剂选择性地阻断呼吸链中某个传递步骤,再测定链中各组分的氧化-还原态情况,是研究

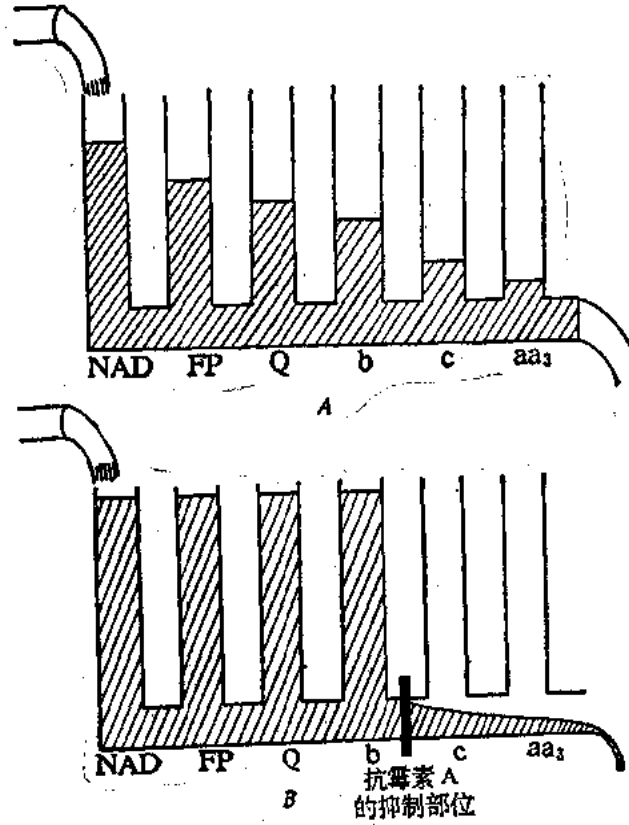


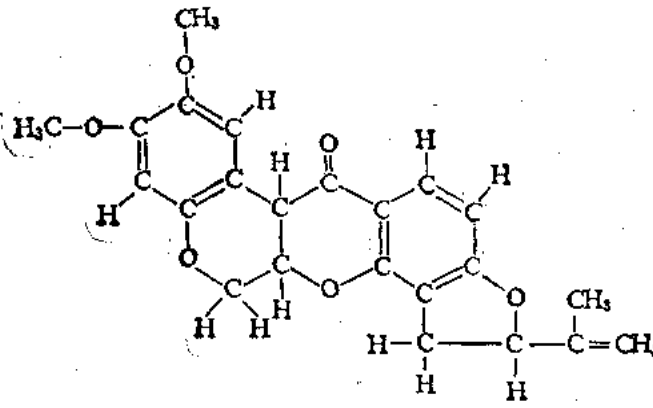
图 12-6 呼吸链的比拟图解

- A. 正常呼吸链正像流水在水管中畅流无阻, 水面沿流向逐步降低
 B. 被阻断后, 在阻断部位前面的水管被水充满, 后面则即将流尽

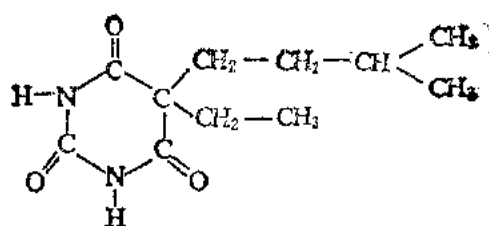
电子传递链顺序的一种重要方法。这种方法的原理正像连通水管中的流水一样 (图 12-6 A、B), 正常情况下, 连通管中的水位, 越靠近出水管口越低, 从入水到出水形成均匀的梯度; 若连通水管中某一环节受阻, 则在受阻部位以前的水管即充满水, 而在受阻部位以后的水管, 因无水继续补充而即将流空。

常用的抑制剂可列举以下几种:

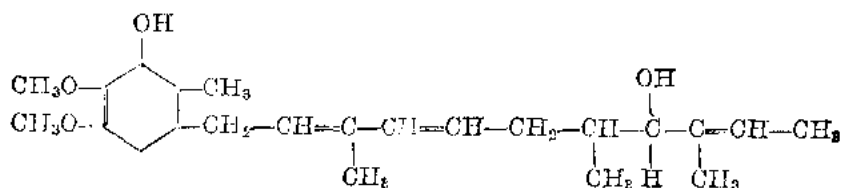
(一) 鱼藤酮 (rotenone)、安密妥 (amytal)、杀粉蝶菌素 (piericidin), 它们的作用是阻断电子由 NADH 向 CoQ 的传递。鱼藤酮是一种极毒的植物物质, 常用作重要的杀虫剂; 几种抑制剂的结构如下:



鱼藤酮
(rotenone)

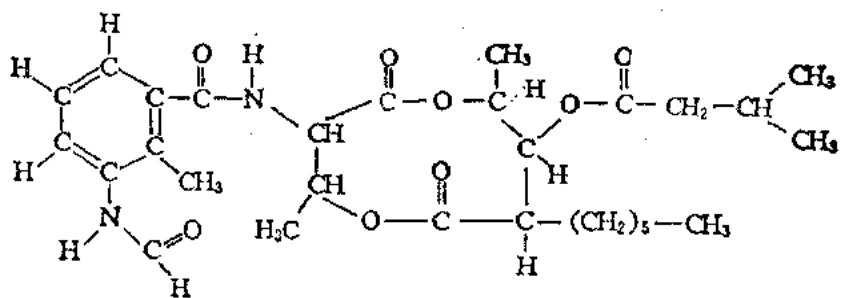


安密妥
(amytal)



杀粉蝶菌素
(piericidin)

(二) 抗霉素 A (antimycin A), 是由链霉菌 (*streptomyces griseus*) 分离出的抗菌素, 有抑制电子从细胞色素 b 到细胞色素 c_1 传递的作用。它的结构如下:



抗霉素 A
(antimycin A)

(三) 氰化物、硫化氢、叠氮化物、一氧化碳等, 有阻断电子由细胞色素 aa_3 传至氧的作用。

第四节 氧化磷酸化作用 (oxidative phosphorylation)

氧化磷酸化作用是需氧细胞生命活动的基础, 是主要的能量来源。氧化磷酸化的全过程至今还未能彻底阐明。这一过程的彻底阐明不仅具有重要的理论意义, 也将为人类控制自然规律提供重要依据。这一课题吸引着许多科学家, 我国的科学工作者也在这方面作出了许多贡献。

现已证明, 线粒体内膜是能量传递系统的重要部位, 因此在讨论氧化磷酸化时, 有必要弄清线粒体的结构要点。

一、线粒体的结构要点

各种类型的细胞都有其特有的线粒体数目和特性, 例如鼠肝细胞大约有 800 个线粒体。

细胞内线粒体的位置常处于需要 ATP 的结构附近, 或处于细胞进行氧化作用所需要的燃料附近。例如昆虫飞翔肌细胞的线粒体, 就是沿肌原纤维作规则的排列。这使形成的 ATP 分子很容易被取用。线粒体常靠近细胞质内的脂肪滴, 而脂肪滴正是氧化作用的重要来源。在细胞质的体积中, 线粒体占有相当大的比例。肝细胞的线粒体占细胞质的 20%, 心肌细胞的线粒体所占体积超过 50%。

线粒体的形状随不同细胞而异, 褐色脂肪细胞的线粒体呈球状或近似球状。肝细胞的线粒体呈足球状, 肾细胞的线粒体呈圆筒状, 成纤维细胞的为线状; 酵母细胞线粒体的结构极不规则, 且带有长的突起, 在电子显微镜下, 鼠肝的线粒体长度为 2 微米, 宽小于 1 微米。

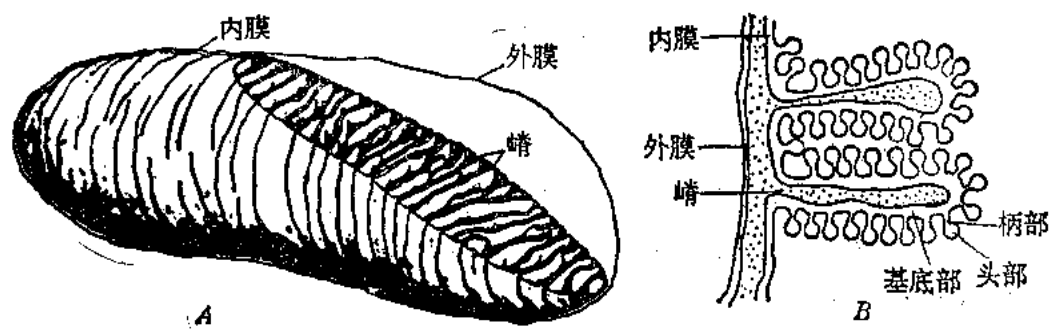


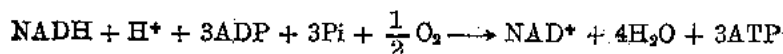
图 12-7 细胞线粒体的膜结构

线粒体有两层膜(图 12-7 A)。外膜平滑稍有弹性, 内膜有许多向内褶皱的嵴。嵴的数目和结构随细胞的不同类型而异。嵴的存在有利于增加内膜的面积。在内膜嵴和嵴之间构成分隔, 内膜内部的分隔中有液体基质, 呈胶状, 约含有 50% 蛋白质, 有的基质构成网状, 明显地附着在内膜的内表面上。当呼吸进行时, 基质的体积和结构都不断地发生变化, 用负染法和电子显微镜可见到在线粒体内膜的内表面有一层排列规则的球形颗粒(图 12-7 B)。球的直径为 8—9 纳米, 并带有一细柄约 5 毫微米长, 3 毫微米宽与嵴相连。这种颗粒结构已经证明, 只存在于线粒体内膜的内表面, 称为内膜球体(inner membrane sphere)。线粒体内膜具有许多生物活性蛋白质, 嵌在双层磷脂系统中, 不能自由移动, 这些蛋白质即包括电子传递酶类以及其他与之有关的蛋白质和 ATP 合成的酶类、各种脱氢酶类、各种代谢物运转系统蛋白等。不同种类线粒体所含各种细胞色素 a、黄素酶、铁-硫中心的分子比例很不一致, 但各种不同类型线粒体内膜的单位面积所含的细胞色素 a 的分子数是一致的, 称为呼吸链功能数。肝细胞线粒体内膜嵴较少, 因此内膜面积也较小, 它的呼吸速度也低, 大约含 17 000 个细胞色素 a 分子。心肌细胞含嵴较多, 呼吸速度也快, 大约含 60 000—70 000 个细胞色素 a 分子。

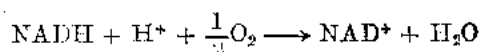
二、氧化磷酸化作用的概念

与生物氧化作用相伴而生的磷酸化作用称为氧化磷酸化作用。氧化磷酸化作用是将生物氧化过程中释放出的自由能转移而使 ADP 形成高能 ATP 的作用。

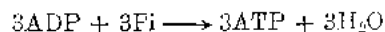
氧化磷酸化的全过程可用方程式表示如下:



这一反应可分为放能反应和吸能反应两个组分。



以上为放能反应 $\Delta G^{\circ'} = -52.7$ 千卡/摩尔 = -220.5 千焦耳/摩尔



以上为吸能反应, $\Delta G^{\circ'} = 3 \times 7.3 = +21.9$ 千卡/摩尔 = $+91.6$ 千焦耳/摩尔

上面的反应和计算表明, 三个 ATP 分子的形成劫获了呼吸链中电子由 NADH 传递到氧所产生的全部自由能的 42% ($21.9/52.7 \times 100\%$)。

呼吸链中的三个释放能的部位都已弄清。这三个放能部位也可以根据呼吸链电子传递过程中自由能的变化计算求得, 计算方法根据下列公式:

$$\Delta G^{\circ'} = -n\mathcal{F}\Delta E^{\circ'}$$

将标准氧化-还原电势代入上面公式即可求得。

氧化磷酸化作用和底物水平磷酸化作用(见糖代谢)有原则的区别, 底物水平磷酸化作用是指 ATP 的形成直接与一个代谢中间物(例如磷酸烯醇式丙酮酸)上的磷酸基团转移相偶联的作用, 而氧化磷酸化作用是 ATP 的生成基于与电子传递相偶联的磷酸化作用。

三、P/O 比和由 ADP 形成 ATP 的部位

早在 1940 年 S. Ochoa 测定了在呼吸过程中氧的消耗和 ATP 产生的比例关系, 提出了 P/O 比的概念。P/O 比指当一对电子通过呼吸链传至氧所产生的 ATP 分子数, 当前比较一致地认为由 NADH 氧化脱电子, 经过电子传递到氧所测得 P/O 比值为 3。这个值 Ochoa 于 1941 年就曾提出。从磷氧比值为 3 得到启示认为电子由 NADH 到氧的传递过程中, ATP 是在三个不连续的部位生成的。实验证明, 沿电子传递链, 确实有三个部位可以释放能量。

第一个部位(部位 I, site I)是在 NADH 和辅酶 Q 之间, 而且发现琥珀酸氧化脱下的氢经过 FADH_2 传递给 Q, 再通过传递链到氧, 其 P/O 比为 2。若用铁氰化物(ferricyanide)作为电子受体, 而用抗霉素 A 阻断从细胞色素 b 到 c_1 的通路, 这时 NADH 氧化所得的 P/O 比就成为 1; A. Lehninger 用抗坏血酸使电子从细胞色素 c 进入呼吸链, 这样所得到的 P/O 比也是 1。用这种方式得到的实验结果表明, 部位 II(site II)是在辅酶 Q 和细胞色素 c 之间, 部位 III(site III)是在细胞色素 c 和氧之间。这三个形成 ATP 的部位恰好和实验中所获得的三个电子传递的酶复合体相吻合。这三个复合体是 NADH 脱氢酶(部位 I), 细胞色素 c 还原酶(部位 II), 细胞色素 c 氧化酶(部位 III)。这三个复合体所处的位置也正是可提供充分的能量使 ADP 和无机磷酸形成 ATP 的部位。

四、电子传递和 ATP 形成的偶联及调节机制

电子传递和 ATP 形成在正常细胞内总是相偶联的。ATP 的生成必须以电子传递为前提, 而呼吸链只有生成 ATP 才能推动电子的传递。鉴于磷酸化和电子传递的密切关系, 氧化磷酸化作用也称为呼吸链磷酸化作用。完整的线粒体只有当无机磷酸和 ADP 都充分时, 电

子传递速度才能达到最高水平。当缺少 ADP 时, 因为缺乏磷酸受体而不能发生磷酸化作用。[ATP]/[ADP] 比在细胞内对电子传递速度起着重要的调节作用, 同时也对还原型辅酶的积累和氧化起着调节作用。ADP 作为关键物质对氧化磷酸化的调节作用称为呼吸控制。当 ATP 用于完成细胞所做的功时, ATP 的水平迅速下降, 同时 ADP 的浓度相应升高, 这正意味着无论从热力学或动力学方面都有利于氧化磷酸化的进行。这时 ATP 的合成又加速, 电子传递也加速, 各种辅酶的氧化-还原穿梭反应又活跃起来, 底物又不断被氧化, 氧的利用也增加。相反, 若 ATP 在细胞内积累时, 相应的 ADP 的浓度降低, 这时, 电子传递变缓或停止, 还原型辅酶浓度增加, 从而变为不能接受电子, 整个呼吸链也受到抑制或停止。因此氧化磷酸化作用的进行和细胞对 ATP 的需要是相适应的, 这种精确的适应是正靠以 ADP 作为关键物质的呼吸控制来实现的。

B. Chance 和 G. R. Williams 根据线粒体利用氧的情况把呼吸功能分为 5 种状态(图 12-8)。悬浮的线粒体在既无可氧化的底物又无 ADP 时的呼吸状态称为状态 I (state I), 这时的氧利用率极低。加入 ADP 后的呼吸状态即称为状态 II (state II), 开始有一个短暂的刺激呼吸的作用, 如果既加入 ADP 又加入可氧化的底物, 这时的呼吸状态即称为状态 III (state III)。这时氧的利用迅速, 这种状态一直继续到 ADP 被耗尽。在这种情况下, 氧的利用又行下降, 线粒体处于状态 IV (state IV), 当氧被耗尽时, 线粒体无呼吸可言, 称为状态 V (state V)。在这些状态中, 只有状态 IV 和状态 III 经常遇到。状态 III 和 ADP 的加入直接有关, 也说明 ADP 对呼吸链的调节作用。

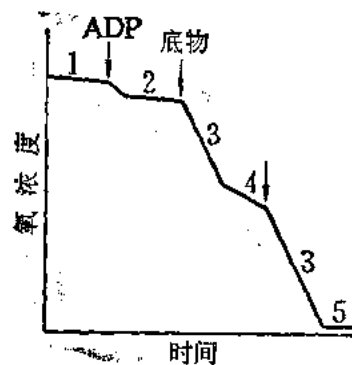


图 12-8 线粒体呼吸的 5 种状态

呼吸控制(respiratory control)的定量表示法是测定有 ADP 存在时氧的利用速度(状态 III)和没有 ADP 时氧的利用速度(状态 IV)的比值。

完整的线粒体其呼吸控制值可高达 10 以上, 而受损伤或衰老的线粒体此值可低至 1, 这表明电子传递速度和 ATP 的形成已经失去偶联, 或仅有很少偶联, 虽然电子传递仍保持最大速度, 但失去了磷酸化作用。

受体控制比值是鉴定分离的线粒体完整状况的指标, 比值越高表明线粒体越接近完整。

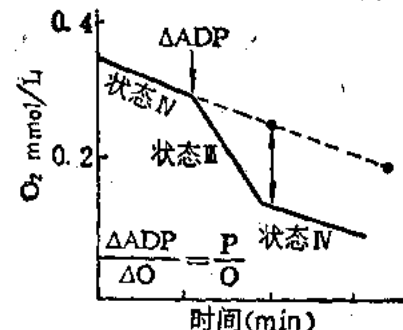


图 12-9 呼吸的受体控制

如图 12-9 所示, 由 ADP 的浓度所导出的氧的消耗可测得 $\Delta ADP/\Delta O$ 的比值, 这个比值和 P/O 比正相吻合。

随着呼吸第 IV 状态(没有 ADP 时)和第 III 状态(过量的 ADP)的互相转变, 线粒体的超微结构也相应发生着明显的变化。这些变化是线粒体内膜基质变化所造成的。当缺乏 ADP 时, 线粒体的内部分隔完全充满整个线粒体空间, 内膜与外膜相接。这种状态称为常态(orthodox state)(图 12-10)。当加入 ADP 后, 线粒体处于呼吸活动

状态(即第 III 状态)。基质的体积压缩成只有常态体积的 50%。内膜和嵴的折叠变得更密

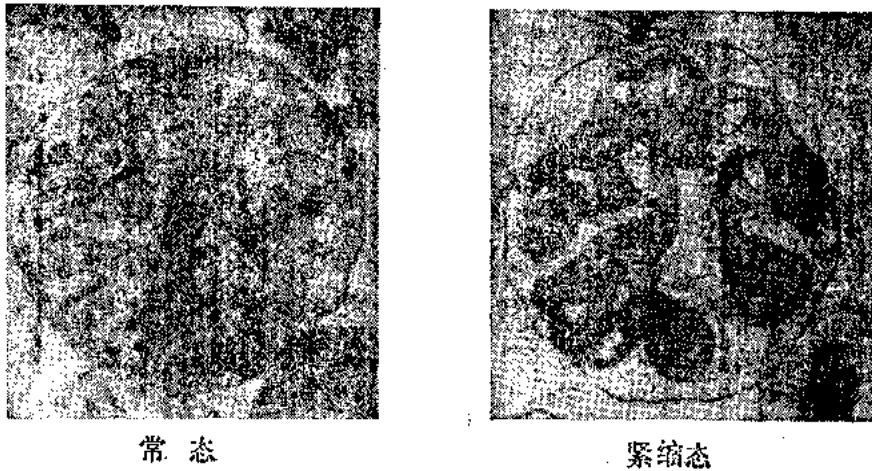


图 12-10 线粒体常态和紧缩态的电子显微图

图中表明鼠肝线粒体在静止态(状态 IV)和活动态(状态 III)的超微结构变化,内膜-基质的结构和体积的显著变化可能和内膜 ADP-ATP 移位酶与 ADP 分子的结合有关

更曲折。这种状态称为紧缩态(condensed state)(图 12-10)。常态和紧缩态的结构相应地反映着线粒体的 ATP 生成系统处于“静止”或“活动”状态。在完整的肝细胞内,线粒体处于第 III 种状态和第 IV 种状态之间。ADP 的浓度比较低,不足以引起呼吸的最大速度。当细胞受刺激而活动时,呼吸速度增加,线粒体处于紧缩态,即第三种呼吸状态。

五、氧化磷酸化的解偶联和抑制

用特殊的试剂可将氧化磷酸化过程分解成许多单个的反应,这是研究氧化磷酸化中间步骤的有效方法。氧化磷酸化和电子传递过程相似,都能受到许多化学因素的作用。不同的化学因素对氧化磷酸化过程的影响方式不同,根据它们的不同影响方式可把它们分成三大类,一类称为解偶联剂,另一类称为氧化磷酸化抑制剂,第三类为离子载体抑制剂。

解偶联剂(Uncouplers):这类试剂的作用是使电子传递和 ATP 形成两个过程分离,失掉它们的紧密联系,它只抑制 ATP 的形成过程,不抑制电子传递过程,使电子传递所产生的自由能都变为热能。因这种试剂使电子传递失去正常的控制,造成过分地利用氧和燃料底物,而能量得不到储存。典型的解偶联试剂是 2,4-二硝基苯酚(2,4-dinitrophenol, DNP),其他一些酸性芳香族化合物也有作用。解偶联试剂的作用只抑制氧化磷酸化的 ATP 形成,对底物水平的磷酸化没有影响。

2,4-二硝基苯酚的作用机理可作如下的解释(图 12-11):

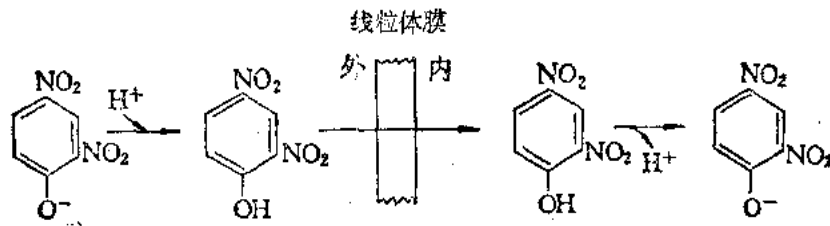
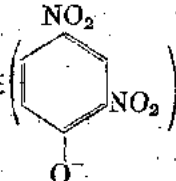


图 12-11 2,4-二硝基苯酚的作用机理

在 pH 7 的环境下, 2, 4-二硝基苯酚以解离的形式存在  , 这种形式不能透过

膜, 因它是脂不溶性的。在酸性环境中, 2, 4-二硝基苯酚接受质子后成为不解离的形式而变为脂溶性, 从而容易地透过膜, 同时将一个质子带入膜内。解偶联试剂使内膜对 H^+ 的通透性增加。亲脂的膜能结合 H^+ , 将其带到 H^+ 浓度低的一边。这样就破坏了跨膜 H^+ 梯度的形成 (参看化学(渗透偶联学说), 这种由破坏 H^+ 梯度而引起解偶联现象的试剂又称为质子载体。

氧化磷酸化抑制剂 (inhibitors): 这类试剂的作用特点是既抑制氧的利用又抑制 ATP 的形成; 但不直接抑制电子传递链上载体的作用。这一点和电子传递抑制剂不同。氧化磷酸化抑制剂的作用是直接干扰 ATP 的生成过程。由于它干扰了由电子传递的高能状态形成 ATP 的过程, 结果也使电子传递不能进行。寡霉素 (oligomycin) 就属于这类抑制剂。寡霉素作用和 2, 4-二硝基苯酚 (解偶联试剂) 作用之不同, 可用实验清楚地表明 (图 12-12): 当在线粒体悬浮液中, 加入寡霉素后, 再加入 ADP, 不见有刺激呼吸的作用发生。这时若加入 DNP 解偶联试剂, 则可看到呼吸作用又立刻加快, 表明寡霉素对利用氧的抑制作用可被解偶联试剂解除。

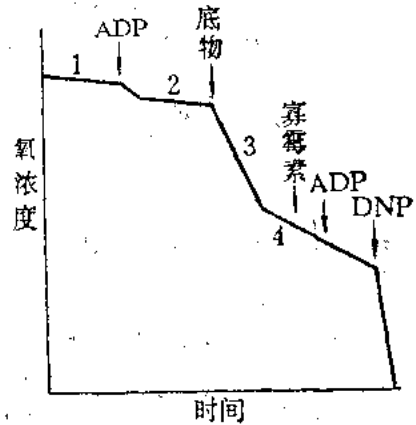


图 12-12 线粒体呼吸的 4 种状态, 及寡霉素对氧消耗的抑制作用, 以及 DNP 解除寡霉素的抑制作用

离子载体抑制剂 (ionophores): 这是一类脂溶性物质。这种物质能与某些离子结合, 并作为它们的载体使这些离子能够穿过膜。它和解偶联试剂的区别在于它是作为 H^+ 离子以外的其他一价阳离子的载体, 例如缬氨霉素 (valinomycin) 能够结合 K^+ 离子, 与 K^+ 形成脂溶性的复合物, 从而容易地使 K^+ 通过膜, 如果 K^+ 离子不与缬氨霉素结合, 它透过膜的速度就很低。又如短杆菌肽 (gramicidin) 可使 K^+ , Na^+ 以及其他一些一价阳离子穿过膜。因此这类抑制剂是通过增加线粒体内膜对一价阳离子的通透性而破坏氧化磷酸化过程 (参看生物膜与物质运送第四节)。

六、氧化磷酸化的偶联机理

氧化磷酸化作用与电子传递相偶联到目前应该说已经不成问题了, 但是电子在传递链中究竟怎样在从一个中间载体到另一个中间载体的过程中促使 ADP 磷酸化, 这其中还有许多疑问和矛盾, 虽然有三种假说都试图解释其机理问题, 或对某些方面的问题能够作出比较理想的解释, 但对另外一些问题则不能作出解释, 或完全互相矛盾。这三种假说为: 化学偶联假说, 结构偶联假说, 化学渗透假说。

(一) 化学偶联假说 (chemical coupling hypothesis) 这一假说认为电子传递和 ATP 生成的偶联是通过一系列连续的化学反应, 而形成一高能共价中间物, 这个中间物在电子传

递中形成, 随后又裂解将其能量供给 ATP 的合成。化学偶联假说并不能从呼吸链中找到实际的例子, 而是 3-磷酸甘油醛脱氢酶所催化的产能和贮能过程。

(二) 构象偶联假说 (conformational coupling hypothesis) 认为电子沿呼吸链传递使线粒体内膜蛋白质组分发生了构象变化而形成一种高能形式。这种高能形式将能量传递给 F_0F_1 ATP 酶分子而使之能化。 F_0F_1 ATP 酶的复原即将能量提供给 ATP 的合成并从酶上游离下来。

(三) 化学渗透假说 (chemiosmotic hypothesis) 该假说由英国生物化学家 Peter Mitchell 提出的。他认为电子传递的结果将 H^+ 离子从线粒体内膜基质“泵”到膜外液体中, 于是形成了一个跨内膜的 H^+ 离子梯度, 这梯度中所含有的渗透能正是促使 ATP 生成所需的能, 已经有越来越多的事实支持这一假说, 例如, (1) 直至现在并没有发现任何一种介于电子传递和 ATP 形成的高能中间物; (2) 氧化磷酸化作用的进行需有完整的线粒体内膜存在; (3) 线粒体内膜对 H^+ 、 OH^- 、 K^+ 、 Cl^- 等离子都是不通透的; (4) 破坏 H^+ 浓度梯度的形成 (用解偶联试剂或离子载体抑制剂等) 都必然破坏氧化磷酸化作用的进行; (5) 线粒体电子传递所形成的

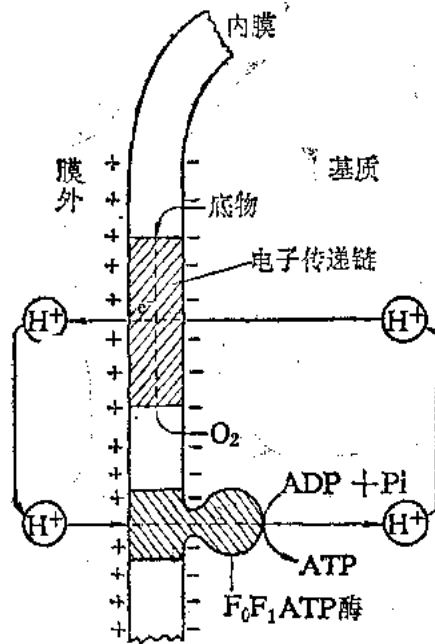


图 12-13 化学渗透假说示意图

电子流能够从线粒体内膜逐出 H^+ 离子。所有上述事实都能从化学渗透假说得到解释。也正是上述这些事实构成了化学渗透假说的坚实基础。图 12-13 是化学渗透假说示意图, 该图表明, 电子传递链是一个 H^+ 离子泵, 使 H^+ 离子从基质 (matrix) 排到内膜外液体中, 于是在膜内外液相之间产生了 H^+ 离子梯度。在内膜外面的 H^+ 离子浓度比膜内部高, 也就是说包含一种势能, 由电子传递“泵”出的 H^+ 离子, 为 H^+ 浓度梯度所驱使, 通过在 F_0F_1 ATP 酶 (参看后面 ATP 合成酶系统) 分子上的特殊通道 (channel 或 “pore”) 又流回线粒体基质。当 H^+ 离子通过 F_0F_1 ATP 酶流回线粒体内膜基质时, 释放出自由能的反应和 ATP 的合成反应相偶联。在这里不需要有任何高能中间体存在, 起作用的正是跨膜的 H^+ 离子梯度。化学渗透假说需要线粒体膜或亚线粒体囊泡 (见后面叙述) 的完整性, 膜不完整则不能形成跨膜 H^+ 梯度, 如

果用解偶联试剂使线粒体膜对 H^+ 的通透性改变, 产生膜的“漏洞”, 则 H^+ 离子梯度被解除, 也就不存在能量偶联问题。已经证明, H^+ 从线粒体内膜逐出和 ATP 由 ATP 合成酶将膜外 H^+ 又吸收到膜内的速度是相当的。

虽然化学渗透假说能够解释氧化磷酸化过程的大部分问题, 但仍有一些方面尚未得到解决, 譬如 H^+ 离子究竟是怎样通过电子传递链而“泵”出的? 至今还属疑难问题。当前虽然有些设想, 但有些方面还是有矛盾的。下面简要叙述与质子泵有关的问题。

(四) 关于跨膜质子转移动力问题 图 12-14 是一个设想图, 解释 H^+ 是如何被排到线粒体内膜外面的。这主要依靠电子传递链中电子载体在线粒体内膜排列的顺序性, 图中显示辅酶

Q和细胞色素c在三个电子传递酶复合体中的中间传递体作用。该图假设有一中间体存在于细胞色素c还原酶复合体中，可能对“泵”出 H^+ 起重要作用，但至今并未发现它的存在。据测定，在每个电子传递部位所传递的电子数实际超过2个。 H^+ 的这种定向移动所形成的电化学电位随着跨膜质子浓度的差异而增加，也和质子移动力 (proton motive force, pmf) 的大小成正比例。质子移动力的大小既和跨膜的pH梯度有关，又和电子传递泵出的氢离子所形成的膜电位有关。它们之间的关系可用下式表示：

$$\Delta P = \Delta\psi - 2.3 \cdot RT \Delta p H / F$$

式中 ΔP 为质子移动力即pmf, $\Delta\psi$ 是跨膜电势差, F 为法拉第常数, 现已测知, 电子传递活动可以使膜内外产生1.4个pH单位之差。与它相应的膜电位 ψ 大约为0.14V, 在这两个组成成分的梯度之间所表现的电化学电势的大小正是在形成ATP所需的能量范围之内。当前比较公认的是: 在电子传递和ATP形成之间并不存在什么中间传递体, 将电子传递与ATP形成直接联在一起的正是电子传递本身所产生的电化学电势。

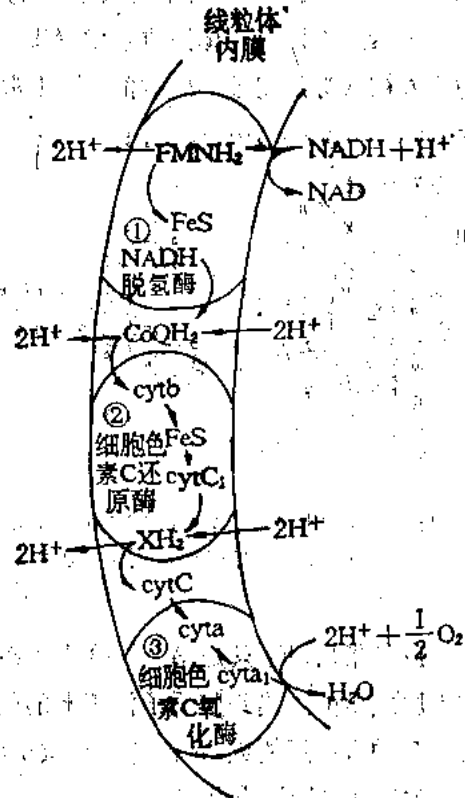


图 12-14 跨膜质子移动示意图

用质子移动力 (pmf) 驱使 ATP 形成的假说还有两个问题不能得到圆满地解释, 其一是每合成一个 ATP 分子需要通过 F_1 的质子数目; 其二是通过 F_1 的质子驱使形成 ATP 的机制。由测量所得的 $[H^+]/[ATP]$ 之比为 2—4, 可以证明这一假说的正确性。这一数据也有助于解释 ATP 合成酶的机制。

(五) 线粒体内膜的 ATP-合成酶系统 如上所述, 然 ATP 的合成是依靠电子传递所产生的电化学电势作为推动力, 可以想像, 形成 ATP 的酶系统应该是有—定方向排列的, 这种想像已经得到了充分的证明。用电子显微镜就可观察到这种定向的排列。完整的线粒体在适当的条件下可看到内膜球体排列在嵴的上面已如前述。这个球体称为 F_1 , 其柄称为 F_0 (“o”为小拉正英文字母)。

用超声波处理线粒体, 可将线粒体内的嵴打碎成片段, 有些片段的嵴膜又重新封闭起来形成泡状体, 称为亚线粒体泡 (submitochondrial vesicles)。这种囊泡的特点是使原有的朝向嵴内的线粒体内膜变为翻转朝外的内膜 (图 12-15)。这些由内膜重新封闭的形成亚线粒体泡仍保有进行氧化磷酸化作用的功能。在囊泡的外面可看到 F_1 球状体。当用尿素或胰蛋白酶处理这些翻转的囊泡时, 可看到内膜上的球状体 F_1 从囊泡上脱下只有 F_0 还留在上面。这种处理过的囊泡还保有电子传递的功能, 但却失去了合成 ATP 的功能。当将 F_1 球体再加回到只有 F_0 的囊泡时, 氧化磷酸化作用又行恢复。这时又可看到在囊泡周围有 F_1 球状体聚集

(图 12-15)。E. Racker 的这一实验表明,线粒体内膜上的酶起电子传递的作用,而膜上的 F_1 球体是形成 ATP 的重要成分。它是一种酶的复合体。它是在贮能过程中起偶联作用的重要因素。因该复合体还有水解 ATP 的功能,所以又称为 F_1 ATP 酶。ATP 酶水解 ATP 的活力被认为是完整线粒体的 F_1 正常功能的逆反应,所以又称为 ATP 合成酶(ATP-synthesizing enzyme)。 F_1 由 5 种不同的多肽构成,它们的分子量总合为 360 000。

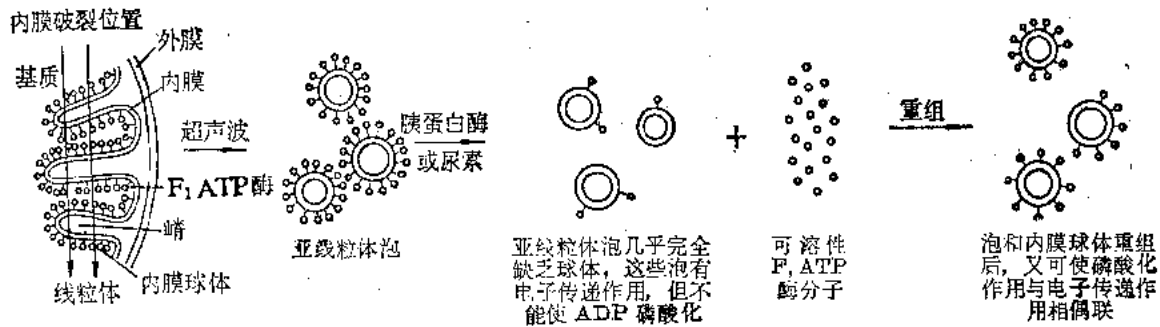


图 12-15 亚线粒体泡的制备示意图。将亚线粒体泡分解成失去磷酸化作用的无球体的部分和可溶性 F_1 ATP 酶球体部分, 然后又重组为具有氧化磷酸化作用的泡, 多数亚线粒体泡的膜是内表面翻转向外的线粒体内膜

应该指出, F_1 只是 ATP-合成酶系统的一部分, 另外的部分就是 F_0 。这部分是嵌在线粒体内膜之中的。当跨膜质子流蕴藏的能量用于合成 ATP 时, F_0 起质子流通道的作用。 F_0 也是由几种蛋白质构成, 可能有调节质子流的作用, 从而控制 ATP 的合成。因此 ATP 合成酶系统又称为 F_0F_1 ATP 酶。

关于怎样由线粒体内膜外面的 H^+ 离子通过 F_0 通道而驱使由 ADP 形成 ATP 的机制当前仍只是一些猜测。有一种猜测认为 F_0 驱使 ATP 的合成包括两个质子化的步骤, 质子化所需的质子是来自内膜外面得来的, 还包括两个将质子排到 OH^- 浓度较高的基质中的脱质子步骤。前面提到的人工造成的内面翻转向外的亚线粒体膜泡, 当电子传递到氧时, 这种膜泡是从外部介质中吸取 H^+ 离子, 而完整的未翻转的线粒体, 却是将 H^+ 离子排到外部介质中去, 这表明线粒体内膜确实是 H^+ 离子的转移具有严格的方向性。解偶联试剂(如 2, 4-二硝基苯酚)能使质子以其他方式通过不可通透的线粒体内膜, 并使由电子传递产生的质子梯度瓦解, 因而使 ATP 的形成受到抑制。这些实验也只能起到旁证的作用。

第五节 和电子传递及氧化磷酸化有关的一些问题

一、电子传递的其他生物功能

前面所提到的在线粒体中电子传递的主要作用是提供能量以进行氧化磷酸化作用, 即由 ADP 和 P_i 合成 ATP。除上述作用外, 电子传递能还有其他的生物功能, 例如产生热量。婴儿以及其他初生的哺乳类还有冬眠动物等可利用在颈部和背部上方的一种特殊的脂肪组织称为褐色脂肪(brown fat)的氧化提供热量以维持体温。这种褐色脂肪细胞富含大量线粒体, 这种线粒体的特点是含有大量红褐色细胞色素, 而且其电子传递产生的自由能不是用于形成

ATP,而是产生热量,褐色脂肪细胞的线粒体内膜上有特殊的 H^+ 离子通道,可将由电子传递“泵”出的 H^+ 离子通过这种通道流回线粒体内,而不是通过 F_1F_0 ATP 酶,结果电子传递释放的自由能即转向而形成热能。

电子传递产生的 H^+ 梯度还可将 Ca^{2+} 离子从胞液基质转运到线粒体内膜的内部(参看第十一章生物膜与物质运送)。

二、细菌和叶绿体都含有转运氧离子的电子传递链

需氧细菌也具有从还原型 NADH 到分子氧的电子传递系统,而且与磷酸化作用相偶联,使胞液中的 ADP 转化为 ATP。使底物脱氢的酶类都在胞液中,而呼吸链的电子载体是在细菌的浆膜上,形成 ATP 的偶联机制也是在浆膜上,电子传递同样可以将 H^+ 离子“泵”出膜外。细菌和线粒体在电子传递构造方面的相似性,可以作为线粒体起源的论据之一,这种论点认为线粒体是真核细胞在长期进化过程中由侵入的需氧细菌演变而成的。

光合植物细胞的叶绿体靠捕获的光能将 ADP 转化为 ATP。它的内膜上也有电子传递链和 ATP 合成酶,它形成 ATP 的过程和线粒体也是非常相似的(参看光合作用章)。

提 要

生物氧化是生物体内有机物所进行的氧化作用。生物氧化是在酶的催化下在比较温和的条件下实现的。生物氧化的结果形成高能磷酸化合物——腺三磷。

研究生物氧化的机理必需对氧化-还原电势有较清楚的概念。在生物体中氧化-还原物质进行氧化-还原时,其基本原理和化学电池是一致的。在氧化-还原反应中,电子从还原型物质传递到氧化型物质。生物还原剂给出电子的倾向由氧化-还原电势 E° 表示。 E° 是当 $pH=7$, 氧化剂和还原剂的浓度均为 1 摩尔浓度、反应温度为 $25^{\circ}C$ 时的氧化-还原电势。从已测生物体中某些氧化-还原体系的氧化-还原电势值可预期两个体系在发生反应时,其氧化-还原反应所进行的方向。氧化-还原体系对生物体之所以重要,还不只是因为体内许多反应都属于氧化-还原反应,更重要的是因为生物体所需的能量来源于体内所进行的氧化(还原)反应。

化学反应的自由能变化可由氧化-还原电势差利用公式求得,在生物氧化中这种自由能意味着一个系统能够转移电子的能力。

需氧细胞内,糖、脂肪以及氨基酸的分解都通过各自的分解途径,但最终都经过一段共同的氧化过程。在这个过程中,糖、脂肪以及氨基酸氧化脱下的氢而形成的还原型辅酶(NADH 和 $FADH_2$),沿电子传递链以电子和 H^+ 离子的形式最后传递到氧而形成水,其中所释放的自由能即用于促使 ADP 和 P_i 形成 ATP。这个全过程称为氧化磷酸化作用。

由 NADH 到 O_2 的电子传递链主要包括 FMN, 辅酶 Q, 细胞色素 b, c_1, c , 以及一些铁硫蛋白。它们在电子传递链中的排列顺序是根据它们的还原电势大小,越靠近 O_2 的成员对电子亲和力越大。目前在电子传递链中所发现的组分已在 15 种以上。

能够阻断呼吸链中某一部位电子传递的物质称为电子传递抑制剂。利用电子传递抑制剂

是研究电子传递链顺序的一种重要方法。

氧化磷酸化作用是需氧细胞生命活动的基础,是主要的能量来源。这一过程尚未完全阐明。

现已证明线粒体内膜是能量传递系统的重要部位。氧化磷酸化作用是在生物氧化过程中,更具体地说,是在电子传递过程中所释放的自由能转移至 ATP 的过程。这和底物水平磷酸化作用有原则区别,底物水平磷酸化作用是指 ATP 的形成直接与一个代谢中间物上的磷酸基团转移相偶联。P/O 比指的是当一对电子通过呼吸链传至氧所产生的 ATP 分子数,此数值公认为 3。实验证明沿电子传递链有三个部位可以释放大量自由能。部位 I 在 NADH 和辅酶 Q 之间,部位 II 在辅酶 Q 和细胞色素 c 之间,部位 III 在细胞色素 a 和氧之间。细胞内 [ATP]/[ADP] 的比值对电子传递速度起重要调控作用。ADP 对氧化磷酸化的调控作用称为呼吸控制。根据线粒体利用氧的情况可将呼吸功能分为 5 种状态,用来描述氧的利用和可氧化底物以及 ADP 浓度之间的关系。

研究氧化磷酸化过程往往使用一些特殊的解偶联试剂,以便将其分解成单个反应,解偶联试剂大体分为三类:1. 解偶联剂如 2,4-二硝基苯酚; 2. 氧化磷酸化抑制剂如寡霉素; 3. 离子载体抑制剂如缬氨霉素和短杆菌肽等。它们的解偶联机理各不相同。

氧化磷酸化的偶联机理目前存在三种假说:化学偶联假说,结构偶联假说,化学渗透假说。它们的主要区别在于对电子传递和 ATP 形成之间能量转移机理的观点不同。化学偶联假说提出形成一个高能共价键的中间产物;构象偶联假说提出有一个中间高能结构状态;化学渗透偶联假说提出穿过内膜的 H^+ 电化学梯度是偶联的媒介。化学渗透偶联假说受到越来越多的实验支持。根据电子传递所产生的质子移动力 (pmf) 的计算也说明这种 H^+ 移动所释放的自由能是驱使由 ADP 和 P_i 合成 ATP 的主要因素,实现这一合成反应的酶是 F_0F_1 ATP 合成酶系统。

在有些细胞内电子传递产生的能不与磷酸化作用偶联,而直接生成热能,这种反应有其特殊的生物学意义。需氧细菌和叶绿体也都有与线粒体类似的电子传递磷酸化体系(参看第十四章光合作用)。

习 题

1. 将电极插入到含有 NAD^+ 和 $NADH$ 的混合溶液中,在 $pH=7.0$, $25^\circ C$ 时,参考半电池的电极势为 $0.00 V$,计算混合溶液的电动势为多少 V ?

- a. $NAD^+ 1.0 \text{ mmol/L}$, $NADH 10 \text{ mmol/L}$ (0.35 V)
- b. $NAD^+ 1.0 \text{ mmol/L}$, $NADH 1.0 \text{ mmol/L}$ (0.32 V)
- c. $NAD^+ 10 \text{ mmol/L}$, $NADH 1.0 \text{ mmol/L}$ (0.29 V)

2. 将下列物质按照容易给出电子的顺序加以排列。

- a. 细胞色素 c (red) b. NADH
 - c. H_2 d. 辅酶 Q (氢醌)
 - e. 乳酸
- (c.b.e.d.a)

3. 将下列物质按照容易接受电子的顺序加以排列。
- α -酮戊二酸 + CO_2
 - 草酰乙酸
 - O_2
 - NADP^+
- (c, b, d, a)
4. 当有相应酶存在时, 在标准状况下, 下列反应的哪些反应将按箭头所示的方向进行?
- 苹果酸 + $\text{NAD}^+ \longrightarrow$ 草酰乙酸 + $\text{NADH} + \text{H}^+$
 - 乙酰乙酸 + $\text{NADH} + \text{H}^+ \longrightarrow$ β -羟丁酸 + NAD^+
 - 丙酮酸 + $\text{NADH} + \text{H}^+ \longrightarrow$ 乳酸 + NAD^+
 - 丙酮酸 + β -羟丁酸 \longrightarrow 乳酸 + 乙酰乙酸
 - 苹果酸 + 丙酮酸 \longrightarrow 草酰乙酸 + 乳酸
 - 乙醛 + 延胡索酸 \longrightarrow 乙酸 + 琥珀酸
- (c, d, f)
5. 当一对电子从下列一物转移到另一物质时, 计算其标准自由能的变化。(pH=7.0, 25°C)
- 由琥珀酸转移到细胞色素 b。 ($\Delta G^{\circ'}$ = -2813 cal/mol)
 - 由苹果酸转移到 NAD^+ 。 ($\Delta G^{\circ'}$ = 7102.8 cal/mol)
 - 由 NADH 转移到细胞色素 c。 ($\Delta G^{\circ'}$ = -25.59 kcal/mol)
6. 利用标准氧化-还原电势计算由 NAD^+ 将琥珀酸氧化为延胡索酸的标准自由能变化。 ($\Delta G^{\circ'}$ = 15.33 kcal/mol)
7. 当供给充分的底物异柠檬酸、无机磷、ADP、氧, 但分别用: a. 鱼藤酮, b. 抗霉素 A, c. 氰化物作为抑制剂时, 估计肝脏线粒体中的 NAD 、 NADH 脱氢酶、细胞色素 b、细胞色素 c、细胞色素 a 的氧化-还原状态。
- NAD , NADH 脱氢酶为还原态
cytb, cytc, cyta 为氧化态;
 - NAD , NADH 脱氢酶 cytb 为还原态;
cytc, cyta 为氧化态;
 - 全部还原态。
8. 何谓磷氧比(P/O), 有什么生物学意义?

主要参考书

- 郑集,《普通生物化学》(第二版),高等教育出版社,1985。
- 顾天爵主编,《生物化学》(第三版),人民卫生出版社,1989。
- 吉林大学等校,《物理化学》,人民教育出版社,1979。
- Владимиров, Г. Е. 著,王镜岩、居乃璇译,《酶学——酶学中的一般问题》,北京大学出版社,1964。
- West, E. S. (1963) Textbook of Biophysical Chemistry 3rd ed., New York Macmillan.
- West, E. S. (1966) The Textbook of Biochemistry, The Macmillan Comp.
- Lehninger, A. L. (1977) Biochemistry, The Molecular Basis of Cell Structure and Function, 2nd ed. Worth Publishers Inc.
- Lehninger, A. L. (1982) Principles of Biochemistry, Worth Publishers Inc.
- Boyer, P. D. et al. (1977) Ann. Rev. Biochem. 46, 955—1026 "Oxidative Phosphorylation and Photophosphorylation".

10. Minkle, P., and Melarty, R. E. (1978) *Sci. Am.* 238, 104--123, "How Cells Make ATP".
11. Mitchell, P. (1979) *Science*, 206, 1148--1159, "Keilin's Respiratory Chain Concept and Its Chemiosmotic Consequences".
12. McGilvery, E. W. (1979) *Biochemistry, A Functional Approach*, 2nd ed., W. B. Saunders Company.
13. Dickerson, R. E. (1980) *Sci. Am.* 242, 137--153. "Cytochrome C and the Evolution of Energy Metablism".
14. Rawn, J. D. (1983) *Biochemistry*, Harper and Row, Publishers, Inc.
15. Zuby, C. L. et al., (1984) *Biochemistry*, Addison-Wesley, Publishing Company, Inc.
16. Stryer, L. (1988) *Biochemistry*, 3rd ed., W. H. Freeman and Company San Francisco.

(王镜岩)

第十三章 糖 代 谢

糖是有机体重要的能源和碳源。糖分解产生能量,可以供给有机体生命活动的需要,糖代谢的中间产物又可以转变成其他的含碳化合物如氨基酸、脂肪酸、核苷等。

糖的磷酸衍生物可以形成重要的生物活性物质,如 NAD、FAD、DNA、RNA、ATP 等。

糖蛋白、糖脂与细胞的免疫反应,识别作用有关。

糖代谢可分为糖的分解与糖的合成两方面。糖的分解代谢包括酵解——糖的共同分解途径;三羧酸循环——糖的最后氧化的途径。糖的合成途径包括糖原异生——非糖物质形成糖的途径,糖原合成,结构多糖的合成。糖的中间代谢还有磷酸戊糖途径,糖醛酸途径等。

糖代谢受神经、激素及别构物的调节控制。代谢紊乱会引起各种疾病。对糖代谢的研究将有利于疾病的防治。

第一节 糖类的消化、吸收及转运

一、糖的消化

植物光合作用产生的淀粉是动物的重要营养来源。在动物的消化器官中,淀粉经唾液淀粉酶的作用,其中一部分水解形成麦芽糖;在小肠中, α -淀粉酶(α -amylase)水解,产生麦芽二糖和极限糊精;二糖及寡糖经小肠上皮细胞分泌的寡糖酶(oligosaccharidase)从非还原末端水解;蔗糖由 α -葡萄糖苷酶(α -glucosidase)水解;而乳糖则由 β -半乳糖苷酶(β -galactosidase)分解。

二、糖的吸收

食物中的糖经消化后以 D-葡萄糖、D-果糖、D-半乳糖等单糖形式被小肠粘膜细胞吸收进入血液。不能被消化的二糖、寡糖及多糖也不能被吸收,它们经肠道细菌的分解后,以酸、 CH_4 、 CO_2 或 H_2 的形式放出或参加代谢。

三、糖的转运

小肠内转运单糖的主要系统为小肠腔上表皮细胞膜内的 Na^+ -单糖协同转运系统,其主要功能是转运 D-葡萄糖和 D-半乳糖。还有一个不需 Na^+ 的易化扩散系统(facilitate diffusion)主要对 D-果糖有特殊的转运活性。D-葡萄糖和 D-半乳糖离开小肠表皮细胞进入循环系统是通过胞浆膜中的易化扩散系统。D-果糖则通过被动扩散作用而被转运出细胞膜。

Na^+ -葡萄糖转运系统可被根皮苷(phlorhizin)抑制,不需 Na^+ 的转运系统则可被细胞松弛素(cytochalasin)所抑制。

第二节 酵 解

由于葡萄糖是大多数有机体生命活动的主要能源,了解葡萄糖所含的化学能如何转化成可以被细胞利用的能量形式是十分重要的。

一、酵解与发酵

1. 酵解(glycolysis)是酶将葡萄糖降解成丙酮酸并伴随着生成 ATP 的过程。它是动物、植物、微生物细胞中葡萄糖分解产生能量的共同代谢途径。

在好氧有机体中,酵解生成的丙酮酸进入线粒体,经三羧酸循环被彻底氧化成 CO_2 和 H_2O ,酵解生成的 NADH 经呼吸链氧化而产生 ATP 和水,所以,酵解是氧化磷酸化和三羧酸循环的前奏。若供氧不足, NADH 把丙酮酸还原成乳酸。

2. 发酵(fermentation): 厌氧有机体(如酵母或其他微生物)把酵解生成的 NADH 中的氢交给丙酮酸脱羧生成的乙醛,使之形成乙醇。这个过程称为酒精发酵。若将氢交给丙酮酸生成乳酸,则是乳酸发酵。现在对发酵的定义是:葡萄糖或有机物降解产生 ATP 的过程,其中有机物既可作为电子的供体,又可作为电子的受体。由于产物不同,又可分为乙醇发酵、乳酸发酵等。

二、酵解的研究历史

糖酵解的研究是从酒精发酵的研究开始的。我国早在 4 000 年前,就有酿酒的记载(战国策记载夏禹公元前 23 世纪时仪狄作酒)。但是糖变酒的过程,直到上世纪才搞清楚。

1897 年, Hans Buchner 和 Eduard Buchner 兄弟发现,酵母汁可以把蔗糖变成酒精,证明了发酵可以在活细胞以外进行。他们首次否定了 1860 年以来占统治地位的 Louis Paster 观点。Paster 认为发酵离不开活细胞,是没有空气的生命过程。从而 Buchner 兄弟打开了现代生物化学发展的大门,使新陈代谢成为可以认识的化学过程。

1905 年 Arthur Harden 和 William Young 把酵母汁加入葡萄糖中,发现发酵过程中无机磷酸盐逐渐消失,只有不断补充无机磷酸盐才能使发酵速度不降低,因此推测发酵与无机磷将糖磷酸化有关。后来他们分离出了一个二磷酸己糖,即 1,6-二磷酸果糖,证实了这一观点。他们还发现,当将酵母汁透析或加热到 50°C 后,就会失去发酵能力。当加热失活的酵母汁与透析失活的酵母汁混合后又恢复了发酵能力。由此证明发酵活性取决于两类物质:一类是热不稳定的,不可透析的组分称为酿酶,一类是热稳定,可透析的组分称为辅酶,还有金属离子。

1940 年,酵解的全过程才被全面了解。Gustav Embden 和 Otto Meyerhof 等人发现肌肉中也存在着与酵母发酵十分类似的不需氧的分解葡萄糖并产生能量的过程,他们称此为酵解过程。这一发现揭示了生物化学过程的普遍性。因此有时称酵解为 Embden-Meyerhof 途径。

三、酵解途径

从葡萄糖开始,酵解全过程共有10步,见图13-1,可分为两个阶段:前5步为准备阶段,此阶段中,葡萄糖通过磷酸化分解成三碳糖,每分解一个己糖分子消耗2分子ATP。后5步为产生ATP的贮能阶段,磷酸三碳糖变成丙酮酸,每分子三碳糖产生2分子ATP。整个过程需要10种酶,这些酶都在细胞质中,大部分过程中都需 Mg^{2+} 。现在分别叙述如下:

1. 葡萄糖磷酸化(phosphorylation)形成6-磷酸葡萄糖(G-6-P)。

葡萄糖是被ATP磷酸化而形成G-6-P。

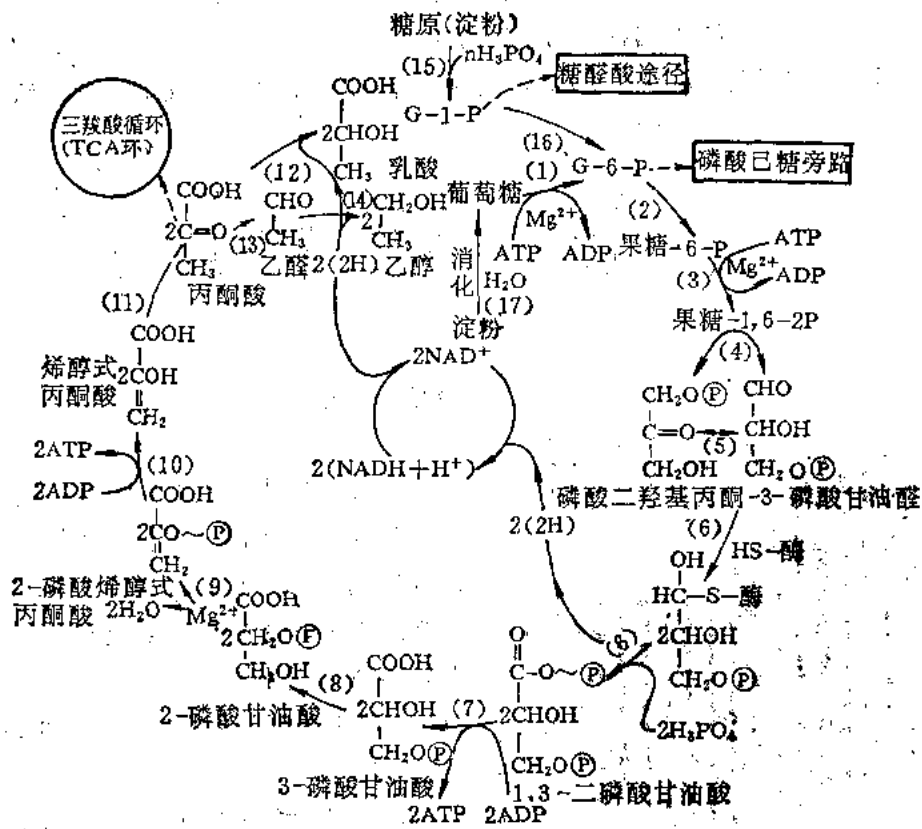
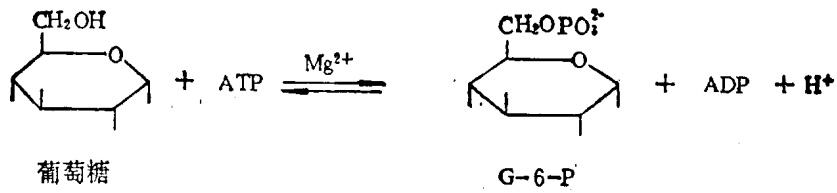


图13-1 酵解途径

图中: G=葡萄糖 F=果糖 P= $-PO_3H_2$

- | | |
|--|-------------------------------------|
| (1) 己糖激酶(hexokinase), 肝内葡萄糖激酶(glucokinase) | (8) 磷酸甘油羧变位酶(phosphoglyceromutase) |
| (2) 磷酸葡萄糖同分异构酶(glucose phosphate isomerase) | (9) 烯醇化酶(enolase) |
| (3) 磷酸果糖激酶(phosphofructokinase) | (10) 丙酮酸激酶(pyruvate kinase) |
| (4) 醛缩酶(aldolase) | (11) 非酶促反应 |
| (5) 磷酸丙糖同分异构酶(triose phosphate isomerase) | (12) 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase) |
| (6) 磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase) (HS-酶) 结合 | (13) 丙酮酸脱羧酶(pyruvate decarboxylase) |
| (6) 磷酸甘油醛脱氢酶(HS-酶) 复原 | (14) 乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase) |
| (7) 磷酸甘油酸激酶(phosphoglyceric kinase) | (15) 磷酸化酶(phosphorylase) |
| | (16) 磷酸葡萄糖变位酶(phosphoglucomutase) |
| | (17) 淀粉酶、麦芽糖酶 |

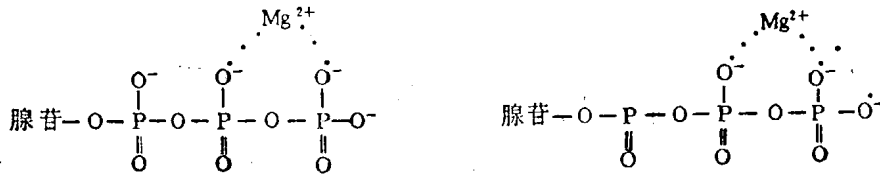


$$\Delta G^{\circ'} = -4.0 \text{ 千卡/摩尔} = -16.8 \text{ 千焦耳/摩尔}$$

凡是催化磷酸基键 ATP 分子转移到受体上的酶都称为激酶，己糖激酶就是其中之一。这是一个耗能的反应。

催化这个反应的酶有：

(1) 己糖激酶(分子量 52 000)以六碳糖为底物，其专一性不强，不仅可以作用于葡萄糖，还可以作用于 D-果糖和 D-甘露糖。己糖激酶像其他激酶一样，需为 Mg^{2+} 或其他二价金属如 Mn^{2+} 所活化。实际上 Mg^{2+} 与 ATP 形成的复合物才是酶的真正底物。见下式。



Mg^{2+} 与 ATP 结合模式

X 射线结晶学研究表明，在己糖激酶催化反应时有构象变化，其变化大致是，酶与葡萄糖结合时，结合裂缝两侧的酶叶关紧，糖被酶蛋白环绕造成非极性环境，从而促使 ATP 的磷酸基转移，防止水作为底物攻击 ATP。这种底物诱导的裂缝关闭现象似乎是激酶的共同特征。见图 13-2。

己糖激酶是酵解过程中第一个调节酶。这一步是酵解中第一个调节步骤。肌肉己糖激酶是一个别构酶，被其产物 G-6-P 强烈地别构抑制。

(2) 葡萄糖激酶(glucokinase)。存在于肝细胞中。它对 D-葡萄糖有特异活性，不被 G-6-P 所抑制。

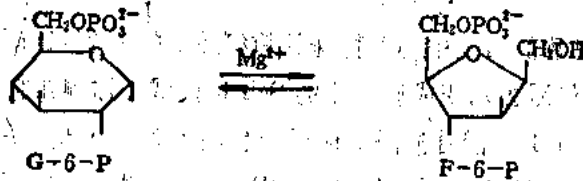
肌肉己糖激酶对 D-葡萄糖的 K_m 值为 0.1 mmol/L，肝葡萄糖激酶的 K_m 约为 10 mmol/L。因此平时细胞内葡萄糖浓度为

图 13-2 己糖激酶与葡萄糖结合时的构象变化

5 mmol/L 时, 己糖激酶的酶促反应已达最大速度, 而葡萄糖激酶并不活跃。只有当进食以后, 肝细胞内葡萄糖浓度变高时才起作用, 将葡萄糖转化成 G-6-P, 再以糖原形式贮存于细胞中。葡萄糖激酶是一个诱导酶, 是由胰岛素促使合成。

2. 6-磷酸葡萄糖转化成 6-磷酸果糖(F-6-P)。

这是一个同分异构化反应 (isomerization), 由磷酸葡萄糖异构酶 (phosphoglucose isomerase) 所催化。

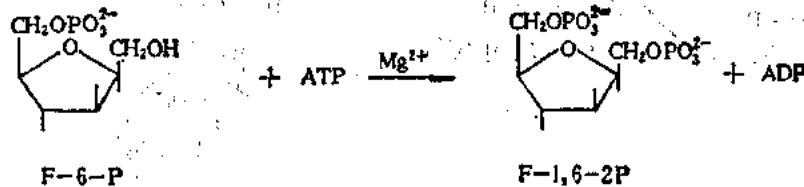


$\Delta G^{\circ} = +0.4 \text{ 千卡/摩尔} = +1.68 \text{ 千焦耳/摩尔}$

这一步酶促反应将羟基键 C₁ 移至 C₂, 为 C₂ 磷酸化作了准备。反应中间物是酶结合的烯醇化合物。由于此反应标准自由能变化很小, 反应是可逆的。反应方向是由底物与产物含量水平来控制。

3. F-6-P 磷酸化成 1,6-二磷酸果糖(F-1,6-2P)。

F-6-P 被磷酸果糖激酶 (phosphofruktokinase) 所催化, 将 ATP 上的磷酸基转移到 C₁ 位置上形成 F-1,6-2P。



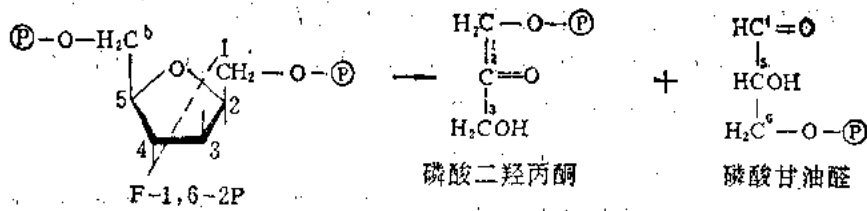
这一步反应是酵解中的关键反应步骤 (committed step)。酵解的速度决定于此酶的活性, 因此它是一个限速酶。

磷酸果糖激酶是分子量为 3400 的四聚体。它是一个别构酶, ATP 对此酶有抑制效应, 在有柠檬酸、脂肪酸时加强抑制效应。然而 AMP, ADP 或无机磷可消除抑制, 增加酶的活性。

4. F-1,6-2P 裂解成 3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮(DHAP)。

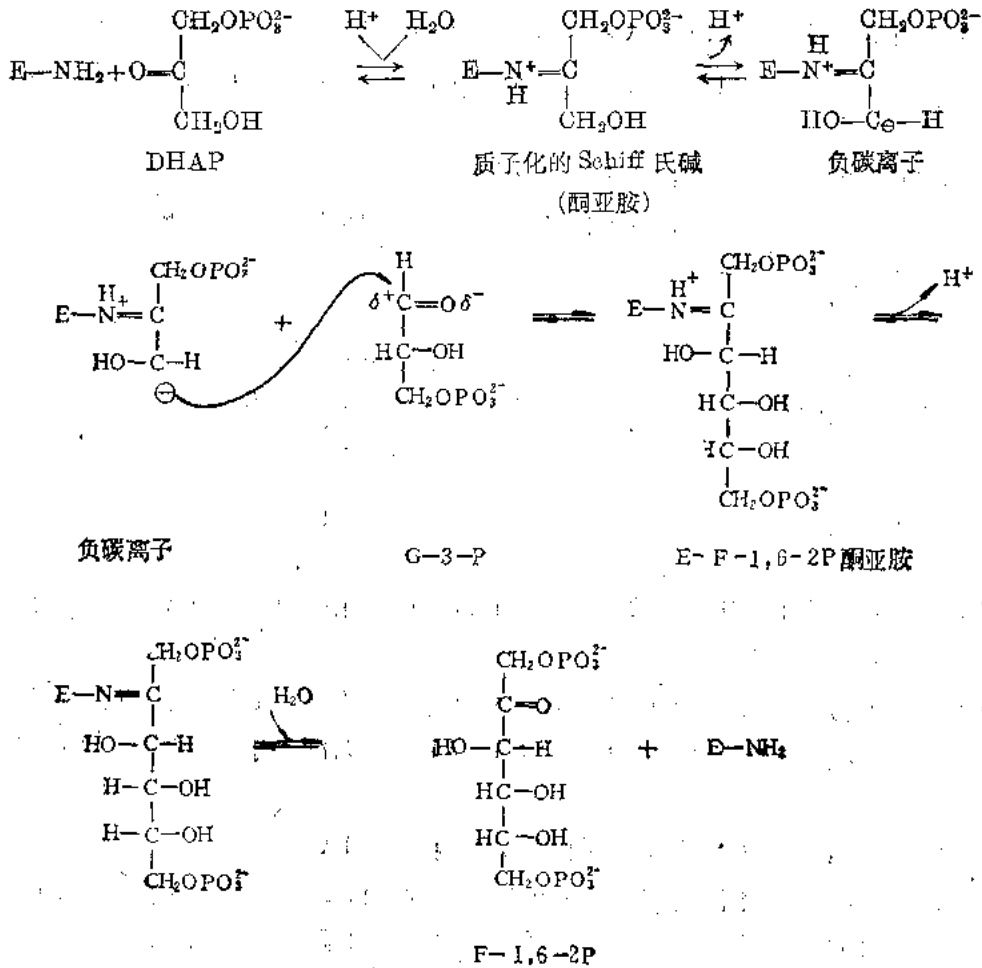
F-1,6-2P 在 1,6-二磷酸果糖醛缩酶 (fructose diphosphate aldolase) 简称醛缩酶) 的催化下使 C₃ 和 C₆ 之间键断裂。产生二个三碳糖, 一个酮糖即磷酸二羟丙酮及一个醛糖即 3-磷酸甘油醛。

1,6-二磷酸果糖醛缩酶催化的反应标准自由能变化为 +24 千焦耳/摩尔 (+5.78 千卡/摩尔), 平衡有利于逆反应方向, 醛缩酶的名称就是由此而来的。凡是连接两个羰基化合物, 例



如一个醛和一个酮化合物形成一个醛醇化合物就是醛缩反应。但是正常生理条件下，由于3-磷酸甘油醛不断转化成丙酮酸，大大降低了细胞中的3-磷酸甘油醛的浓度，从而驱动反应向裂解方向进行。

醛缩酶的反应机理是酶的活性中心上特殊的赖氨酸上的ε氨基与磷酸二羟丙酮上的羰基形成一个四面体中间物，然后去水变成质子化的Schiff氏碱又称酮亚胺，它促使磷酸二羟丙酮形成烯醇化的负碳原子，与3-磷酸甘油醛形成质子化的Schiff氏碱，F-1,6-2P酮亚胺，然后再去质子化和水解除去Schiff氏碱产生F-1,6-2P和酶。1,6-二磷酸果糖的裂解就是这个反应的逆转。

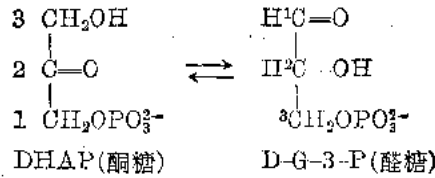


动物组织中的醛缩酶有多种同功酶，肌肉中主要是A型，肝中主要是B型，脑中是C型的，它们对金属离子或其他辅助因子无要求；而来自酵母和许多种细菌的酶则被 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 或

Zn²⁺ 所激活, 并被这些金属的结合试剂所抑制。

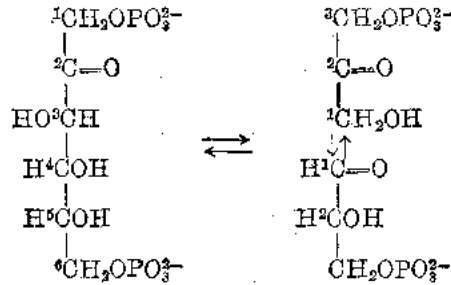
5. 磷酸三碳糖的同分异构化。

磷酸三碳糖中只有 3-磷酸甘油醛能继续进入酵解途径。磷酸二羟丙酮则不能, 但是它可以在磷酸丙糖异构酶(triose phosphate isomerase)的催化下迅速转化成 3-磷酸甘油醛。



$$\Delta G^\circ = +1.83 \text{ 千卡/摩尔} = +7.79 \text{ 千焦耳/摩尔}$$

己糖转化成三碳糖后, 碳原子顺序数颠倒, 己糖原来的碳原子数的 C₃ 和 C₄ 是 3-磷酸甘油醛的 C₂; C₅ 和 C₂ 变成 C₃; C₁ 和 C₆ 变成 C₃。



磷酸丙糖同分异构酶的分子量是 56 000, 是由 8 股平行的 β 链及外围绕 8 股 α 螺旋链环绕中心核而构成的。见图 13-3

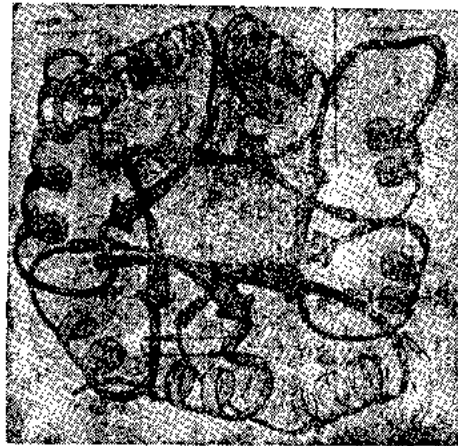
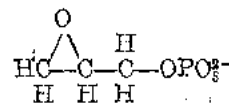


图 13-3 磷酸丙糖同分异构酶模式图

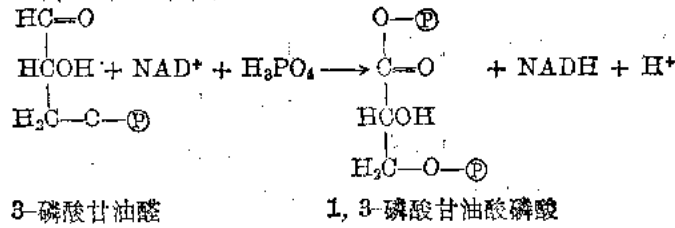
磷酸是弱竞争性抑制剂, 但当 H₂PO₄ 与缩水甘油形成磷酸缩水甘油有强烈的抑制作用。



上述酵解的前 5 步需消耗 2 分子 ATP, 产生 2 分子 3-磷酸甘油醛。以后 5 步则为产能阶段。

6. 3-磷酸甘油醛氧化成3-磷酸甘油酸磷酸, 又称1, 3-二磷酸甘油酸。

3-磷酸甘油醛在有 NAD^+ 和 H_3PO_4 时, 被磷酸甘油醛脱氢酶所催化, 形成1, 3-二磷酸甘油酸磷酸。



$$\Delta G^{\circ} = -10.3 \text{ 千卡/摩尔} = -43.2 \text{ 千焦耳/摩尔}$$

这个反应既是氧化反应又是磷酸化反应。如需要将磷酸甘油醛上 C_1 醛基上的氢质子和电子移去, 则有很大的能量障碍, 因为羰基的碳原子已经带正电性, 为此必须加入另一亲核试剂, 以减少羰基碳上的正电性, 使羟基上的氢能够移去, 则磷酸加入后容易形成酰基磷酸, 后者是羧基与磷酸的混合酸酐, 具有强烈的转移磷酰基的能量。

磷酸甘油醛脱氢酶活性位置上半胱氨酸残基的 $-\text{SH}$ 基就是亲核基团, 它与醛基作用形成中间化合物, 可将羟基上的氢移至与酶紧密结合的 NAD^+ 上, 从而产生 NADH 和高能硫酯中间物。然后 NADH 从酶上解离下来, 另外的 NAD^+ 与酶活性位置结合, 磷酸攻击硫酯键就形成1, 3-二磷酸甘油酸(1, 3-P-G)。上述反应过程可以用下图表示(图13-4)。

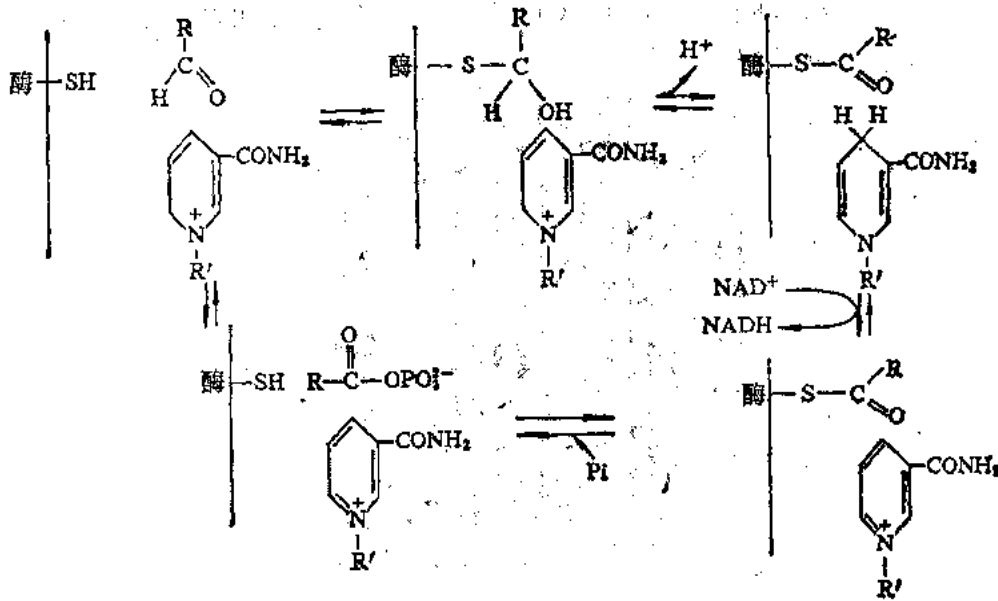


图13-4 3-磷酸甘油醛脱氢酶的催化机制

酰基磷酸化反应是热力学不利的反应, 其 $\Delta G^{\circ} = 49.56$ 千焦耳/摩尔(+11.8 千卡/摩尔), 但是氧化反应的 $\Delta G^{\circ} = -43.2$ 千焦耳/摩尔-10.3 (千卡/摩尔)。两个反应由硫酯中间物而偶联在一起, 氧化反应的能量驱动磷酸化反应进行。

兔肌肉和酵母等不同的细胞中已分离并得到3-磷酸甘油醛脱氢酶的结晶, 其含量可达细

胞内可溶蛋白质的10—20%。肌肉3-磷酸甘油醛脱氢酶分子量140 000,是由四个相同亚基组成的四聚体,它与2分子NAD⁺紧密结合,可抵抗蛋白酶的消化。只有NAD⁺不断取代NADH才能使磷酸甘油醛继续氧化。若NAD⁺含量很少,除非NADH重新氧化,否则酵解就要停止。

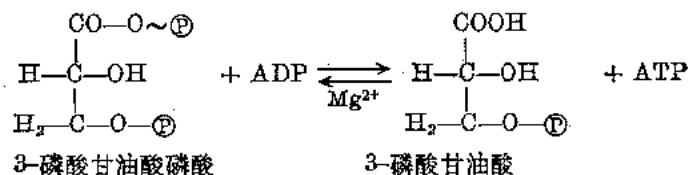
碘乙酸可强烈抑制此酶的活性,因为碘乙酸可与—SH基反应,所以证明—SH基是酶活性所必须的。



砷酸盐(AsO₄³⁻)可以与H₃PO₄竞争同高能硫酯中间物结合,形成不稳定的化合物1-砷-3-磷酸甘油酸,它可以进一步分解产生3-磷酸甘油酸,但没有磷酸化作用。因此砷酸使这一步的氧化作用和磷酸化作用解偶联。

7. 3-磷酸甘油酸磷酸将磷酰基转给ADP形成了磷酸甘油酸和ATP。

催化这个反应的酶是磷酸甘油酸激酶(phosphoglycerate kinase),反应时需Mg²⁺。

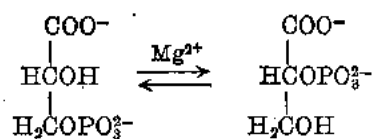


$$\Delta G^{\circ} = -4.5 \text{ 千卡/摩尔} = -18.9 \text{ 千焦耳/摩尔}$$

3-磷酸甘油醛氧化产生的高能中间物最后转化成3-磷酸甘油酸并产生ATP,这是酵解过程中第一次产生ATP的反应,也是底物水平的磷酸化反应。因为一分子葡萄糖产生2分子三碳糖,因此共产生2分子ATP,这样就抵消了葡萄糖在磷酸化过程中消耗的2分子ATP。

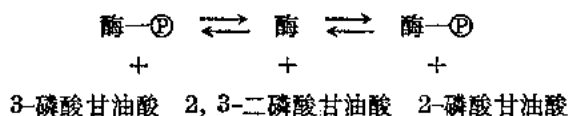
8. 3-磷酸甘油酸转变成2-磷酸甘油酸。

磷酸甘油酸变位酶(phosphoglyceromutase)催化磷酰基从3-磷酸甘油酸的C₃移至C₂。凡是催化分子内化学功能基团的位置移动的酶都称为变位酶。Mg²⁺在催化反应中是必须的。



$$\Delta G^{\circ} = +1.06 \text{ 千卡/摩尔} = +4.45 \text{ 千焦耳/摩尔}$$

反应需2,3-二磷酸甘油酸为辅助因子,其反应机理是

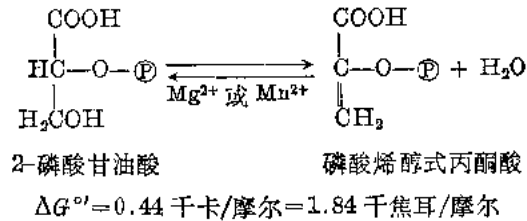


哺乳动物中至少有二种磷酸甘油酸变位酶,它的分子量是65 700。其一存在于成人肌肉

中,对 Hg 高度敏感;另一存在于胎儿肌肉中,对 Hg 不敏感。成年人的心和骨骼中则是二者的混合物。

9. 2-磷酸甘油酸脱水形成磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate)。

反应在有 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 存在下,经烯醇化酶(enolase)催化。

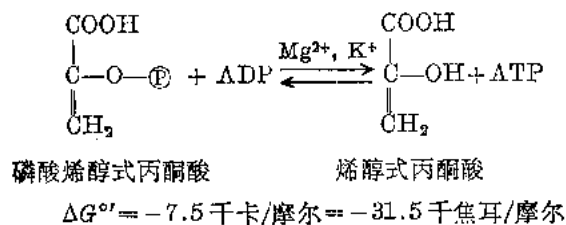


这是一个可逆反应,反应的自由能变化很小,但是分子内能重新分布的变化很大。2-磷酸甘油酸中的磷酸键是一个低能键,其水解的标准自由能变化是 -17.6 千焦耳/摩尔(-4.2 千卡/摩尔)磷酸烯醇式丙酮酸中的磷酸烯醇键是高能键,其水解的标准自由能的变化为 -62.1 千焦耳/摩尔(-14.8 千卡/摩尔),因此这一步反应显著地提高了磷酸基的转移势能。

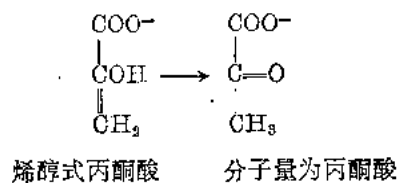
烯醇化酶分子量是 88 000,是由二个亚基组成的二聚体,可与 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 紧密结合。由于 F^{-} 能与 Mg^{2+} 形成络合物并结合在酶上,因此可以抑制酶的活性。

10. 磷酸烯醇式丙酮酸将磷酸基转移给 ADP 形成 ATP 和丙酮酸。

这又是一个底物水平的磷酸化反应,经丙酮酸激酶(pyruvate kinase)催化,将磷酸烯醇式丙酮酸上的高能磷酸键移到 ADP 上,从而形成 ATP 和烯醇式丙酮酸,反应基本上是不可逆,反应需 K^{+} , Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 参加。



在 pH 7.0 时烯醇式丙酮酸分子迅速重排形成丙酮酸,这一反应不需要酶的参加,因为反应平衡点大大倾向于向右进行,遵循质量作用定律推动反应向右进行。



现已得到丙酮酸激酶,分子量是 250 000,是由 55 000 的亚基组成的四聚体。它有几种同功酶,在肝中 L 型占优势,肌肉和脑中 M 型占优势,其他组织是 A 型。这些同功酶结构相似,但调控机制不同。丙酮酸激酶是一个别构酶,酵解途径中的重要调节酶。长链脂肪酸,乙酰 CoA, ATP 和丙氨酸能抑制该酶活性。1,6-二磷酸果糖活化此酶。

四、酵解过程 ATP 的合成

酵解反应总结在表 13-1 及图 13-5 中。

一分子葡萄糖降解成 2 分子丙酮酸, 消耗 2 分子 ATP, 产生 4 分子 ATP, 因此净得 2 分子 ATP。

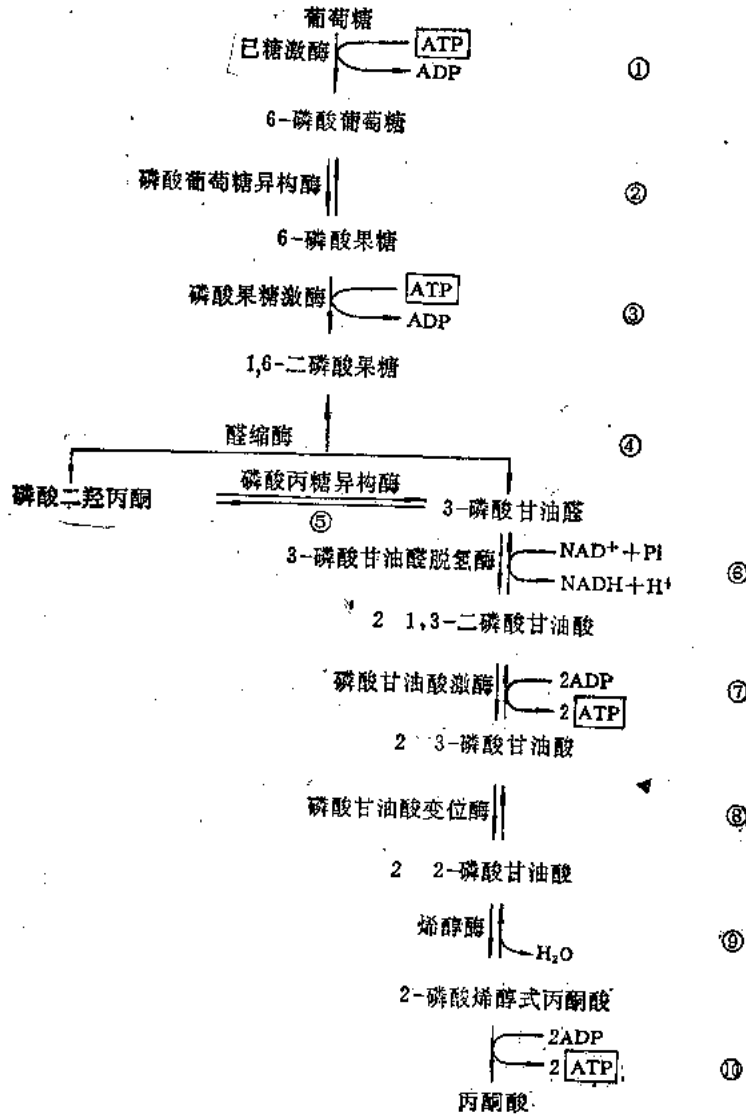
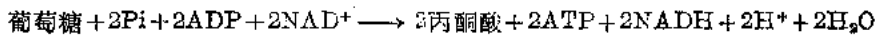


图 13-5 酵解途径中 ATP 的合成

葡萄糖酵解的总反应式为:



无氧情况下酵解共产生 2 分子 ATP, 2 分子 NADH 将 H 交给 2 分子丙酮酸生成 2 分子乳酸。在有氧情况下, 2 分子 NADH 经呼吸链氧化成 H_2O 可产生 6 分子 ATP, 因此一分子葡萄糖酵解共产生 8 分子 ATP。在某些组织, 如骨骼肌、脑组织 NADH 进入线粒体要通过甘油磷酸穿梭系统。细胞质中磷酸二羟丙酮被催化氧化成 3-磷酸甘油酸进入线粒体重新氧

表 13-1 糖 酵 解 反 应

反应步骤	反应类型	酶	辅助因子	激活剂	抑制剂	ΔG° 千焦耳/摩尔	ΔG 千焦耳/摩尔
1	磷酸基转移反应	己糖激酶	Mg^{2+}	ATP, Pi	G6P ADP	-16.8	-33.6
2	同分异构化作用	磷酸葡萄糖异构酶				+1.68	-2.52
3	磷酸基转移反应	磷酸果糖激酶	Mg^{2+}	Pi, AMP K^+ , ADP 2, 6-二磷酸果糖	ATP, 柠檬酸 2, 3-二磷酸甘油酸	-14.28	-22.26
4	醛醇裂解反应	醛缩酶		Fe^{2+} , Co^{2+}	辛脱氨酸	+23.94	-1.26
5	同分异构化作用	磷酸丙糖异构酶			Pi, 缩水甘油磷酸	+7.56	-2.52
6	底物水平氧化磷酸化	3-磷酸甘油醛脱氢酶	Mg^{2+}		碘乙酸盐	+6.3	-1.68
7	磷酸基转移反应	磷酸甘油酸激酶				-18.9	+1.26
8	磷酸移位	磷酸甘油酸变位酶				+5.3	+0.84
9	脱水反应	烯醇化酶	Mg^{2+} Mn^{2+}		F^-	+1.68	-3.36
10	磷酸基转移反应	丙酮酸激酶			Ca^{2+} , ATP 丙氨酸 乙酰 CoA 脂肪酸	-31.5	-16.8

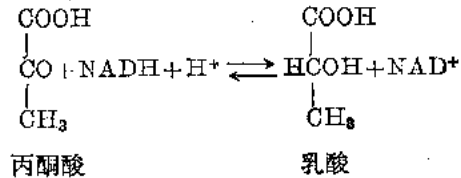
化成磷酸二羟丙酮,但在线粒体中的 3-磷酸甘油酸脱氢酶的辅基是 FAD, 为此只产生 2 分子 ATP。在这些组织中一分子葡萄糖酵解共产生 6 分子 ATP。

五、丙酮酸的去路

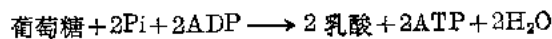
所有有机体从葡萄糖酵解到丙酮酸的途径是十分相似的, 而丙酮酸以后的途径却各不相同。

1. 变为乙酰 CoA 在有氧条件下丙酮酸进入线粒体变成乙酰 CoA 参加三羧酸循环, 最后氧化成 CO_2 和 H_2O 。

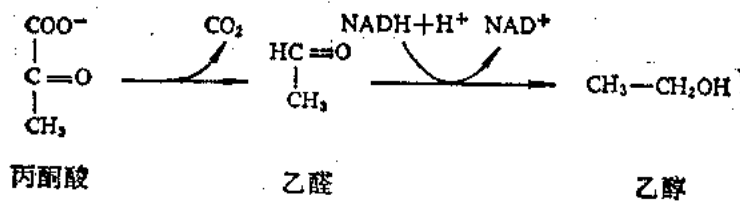
2. 生成乳酸 在厌氧酵解时, 例如某些厌氧乳酸菌或肌肉由于剧烈运动而造成暂时缺氧状态, 或由于呼吸、循环系统机能障碍暂时供氧不足时, 丙酮酸接受 3-磷酸甘油醛脱氢酶形成的 NADH 上的氢, 在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogerase)催化下, 形成乳酸。



从葡萄糖酵解成乳酸的总反应式为

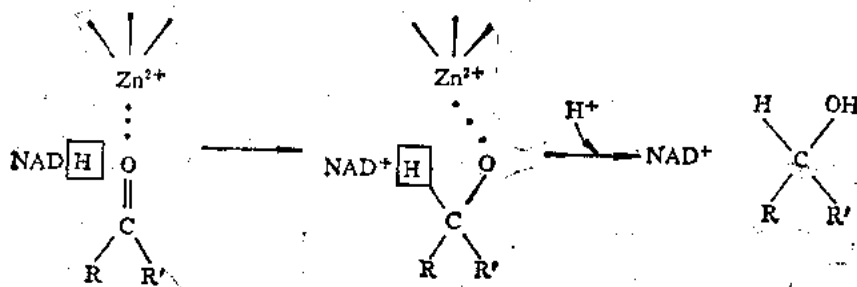


3. 生成乙醇 在酵母菌或其他微生物中, 丙酮酸可经丙酮酸脱羧酶的催化, 以焦磷酸硫胺素为辅酶, 脱羧变成乙醛, 继而在醇脱氢酶的催化下, 由 NADH 还原形成乙醇。

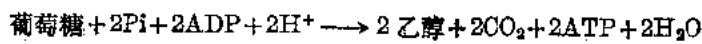


酵解中间产物 3-磷酸甘油醛脱氢产生的 NADH 被乙醛氧化成 NAD⁺，乙醛还原成乙醇。

乙醇脱氢酶含有 Zn²⁺，它与酶的两个半胱氨酸的硫原子和组氨酸上的氮原子螯合，其催化机制如下：



葡萄糖进行乙醇发酵的总反应式为

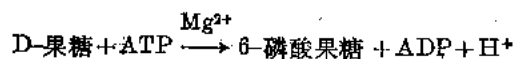


六、其他单糖进入酵解的途径

除葡萄糖外，其他单糖最终也可以进入酵解途径(见图 13-6)

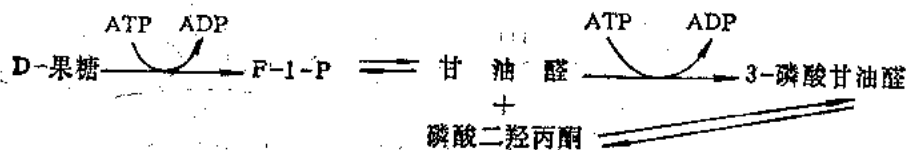
1. D-果糖

(1) 通过己糖激酶催化变成 6-磷酸果糖而进入酵解途径



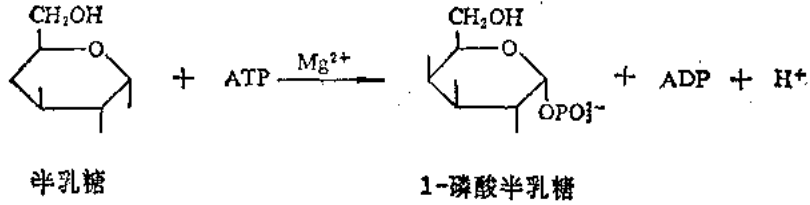
但是己糖激酶对葡萄糖的亲合力比对果糖的亲合力高 12 倍。肝中葡萄糖含量很高，因此形成的 6-磷酸果糖很少。只有在脂肪组织中果糖含量比葡萄糖高，才由此酶催化经 6-磷酸果糖进入酵解途径。

(2) 肝中有果糖激酶(fructokinase)可催化果糖生成 1-磷酸果糖，然后被 1-磷酸果糖醛缩酶(fructose 1-phosphate aldolase)断裂成甘油醛和磷酸二羟丙酮，前者再经三碳糖激酶(triose kinase)磷酸化成 3-磷酸甘油醛而进入酵解途径。

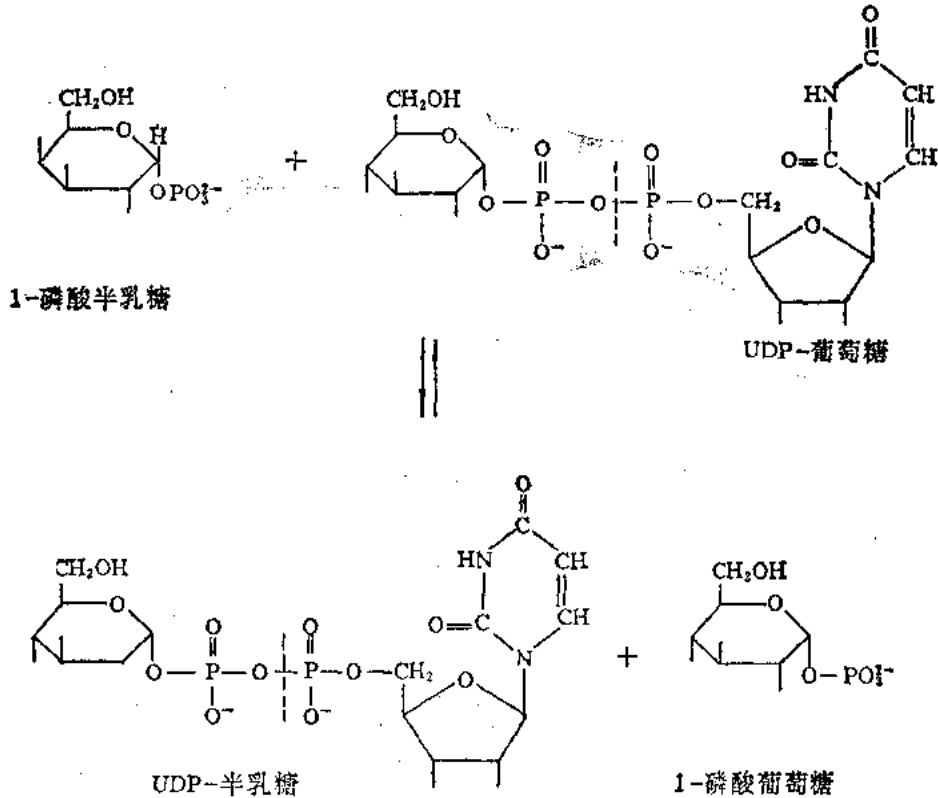


2. D-半乳糖

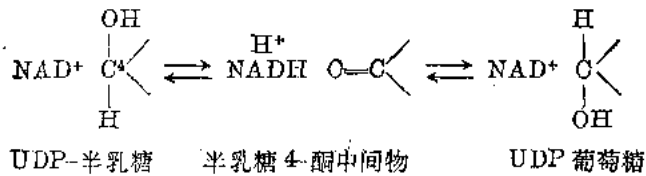
(1) 先由半乳糖激酶 (galactokinase) 磷酸化成 1-磷酸半乳糖, 反应需 ATP 提供磷酸基。



(2) 在 1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶 (galactose 1-phosphate uridylyl transferase) 的催化下, 1-磷酸半乳糖从二磷酸尿苷葡萄糖 (UDP-glucose) 得到尿苷磷酸基变成二磷酸尿苷半乳糖 (UDP-galactose) 和 1-磷酸葡萄糖。

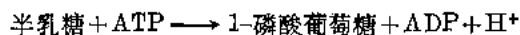


UDP 半乳糖在 UDP 半乳糖 4-差向酶 (UDP-galactose-4-epimerase) 的催化下, 改变 C₄OH 的构像, 成为 UDP-葡萄糖。又可以参加转变 1-磷酸半乳糖成为 1-磷酸葡萄糖的反应。差向酶的作用机制是酶与 NAD⁺ 紧密结合, 半乳糖上的氢交给 NAD⁺, 形成半乳糖 C₄ 酮中间物, 然后 NADH 又将氢交给 C₄ 的另一侧。可示意如下:



UDP 葡萄糖由于可以从 UDP 半乳糖再生，所以并没有损失。UDP 葡萄糖在反应过程中循环作用，从而使半乳糖生成的 1-磷酸半乳糖不断转变成 1-磷酸葡萄糖。

上述转变的总反应是：



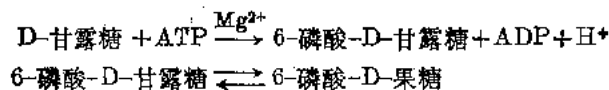
反应是可逆的，当膳食中半乳糖不足以供给合成糖蛋白及多糖所需时，UDP 葡萄糖又可以转化成 UDP-半乳糖。

3) 1-磷酸葡萄糖经磷酸葡萄糖变位酶(phosphoglucumutase)催化，形成 6-磷酸葡萄糖而进入酵解途径。

3. D-甘露糖，由多糖水解产生

(1) 己糖激酶催化甘露糖磷酸化成 6-磷酸甘露糖(M-6-P)。

(2) 磷酸甘露糖异构酶(phosphomannosyl isomerase)催化 M-6-P 生成 F-6-P，从而进入酵解途径。



各种己糖进入酵解途径可总结如下：

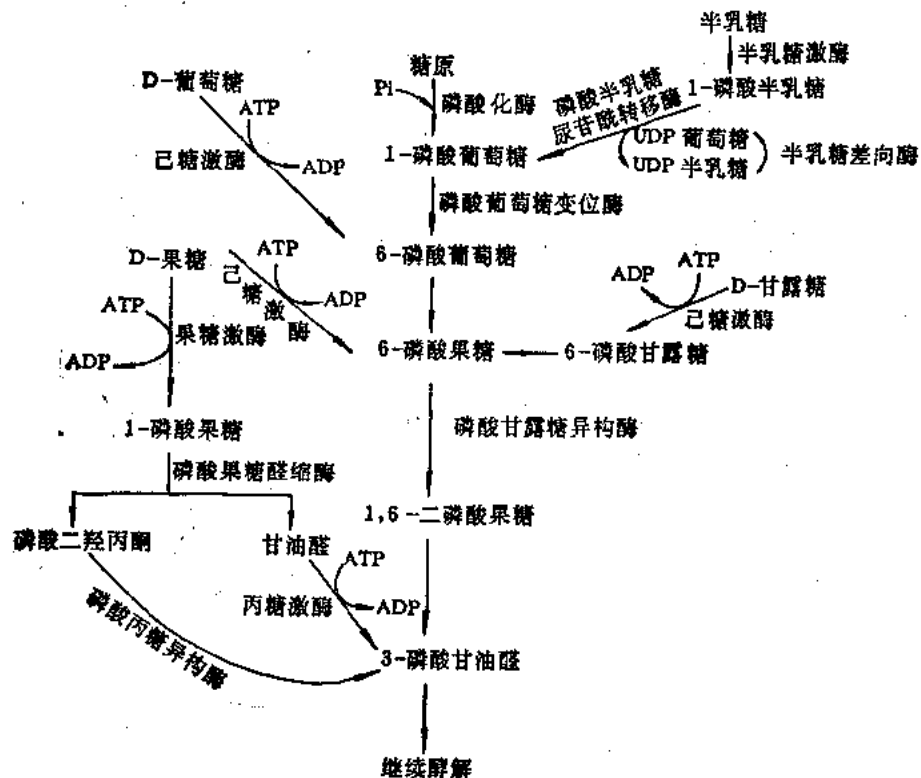


图 13-6 各种己糖进入酵解的途径

第三节 三羧酸循环

大多数动、植物和微生物，在有氧的情况下将酵解产生的丙酮酸氧化脱羧形成乙酰 CoA。

乙酰 CoA 经一系列氧化、脱羧, 最终生成 CO_2 和 H_2O 并产生能量的过程称三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle) 又称柠檬酸循环, 简称为 TCA 循环, 因为它是由 H. A. Krebs 正式提出的, 所以又称 Krebs 循环。

一、三羧酸循环是环状酶促反应途径的发现

1. 早期工作: 1920 年 Thunberg, 1932 年 H. Krebs, 1935 年 Albert Szent-Gyorgyi 发现, 在肌肉糜中加入柠檬酸和四碳二羧酸如琥珀酸、延胡索酸、苹果酸、草酰乙酸可刺激氧的消耗。1937 年 Carl Martins 和 Franz Knoop 阐明了从柠檬酸经顺乌头酸、异柠檬酸、 α -酮戊二酸到琥珀酸的氧化途径。

2. 1937 年 Krebs 证实了六碳三羧酸(柠檬酸、顺乌头酸、异柠檬酸)和 α -酮戊二酸, 及四碳二羧酸(琥珀酸、延胡索酸、苹果酸、草酰乙酸)强烈刺激肌肉中丙酮酸氧化的活性, 其他天然存在的有机酸都没有上述几种酸活性强。

3. Krebs 发现丙二酸是琥珀酸脱氢酶的竞争性抑制剂, 即使在肌肉悬浮液中加入上述活性有机酸, 也还有抑制效应, 说明此酶催化的反应在丙酮酸氧化途径中起着重要的作用。在其抑制的肌肉糜悬浮液中有柠檬酸、 α -酮戊二酸和琥珀酸的积累, 证明没有丙二酸时, 上述物质转化成琥珀酸。

4. 被丙二酸抑制的肌肉糜悬浮液中加入琥珀酸脱氢酶催化反应的产物如延胡索酸、苹果酸或草酰乙酸也可引起琥珀酸的积累。说明另有一条途径氧化成琥珀酸, 由此 Krebs 提出环状氧化途径的概念。

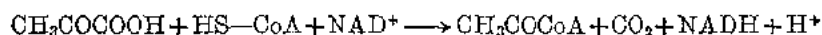
5. 草酰乙酸加入被丙二酸抑制的肌肉悬液中可以消除对丙酮酸氧化的抑制, 悬液中有柠檬酸积累。Krebs 解释为丙酮酸氧化需消耗草酰乙酸, 合成柠檬酸, 若加入丙二酸, 由于不能再生成草酰乙酸, 所以丙酮酸氧化被抑制。

6. 由于环中每个有机酸的加入都可以使丙酮酸氧化量增加数倍。每个有机酸的最大反应速度都与丙酮酸氧化的最大速度相同, 所以认为这是丙酮酸氧化的主要途径。

通过总结前人的经验及上述一系列实验, Krebs 1937 年提出了三羧酸循环。后来发现, 这一途径在动、植物, 微生物细胞中普遍存在, 不仅是糖分解代谢的主要途径, 也是脂肪、蛋白质分解代谢的最终途径, 具有重要的生理意义。为此 1953 年 Krebs 获得诺贝尔奖, 并被称为 ATP 循环之父。

二、丙酮酸脱氢酶系及其调控

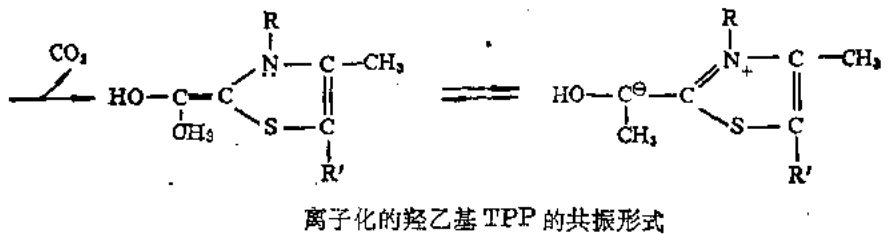
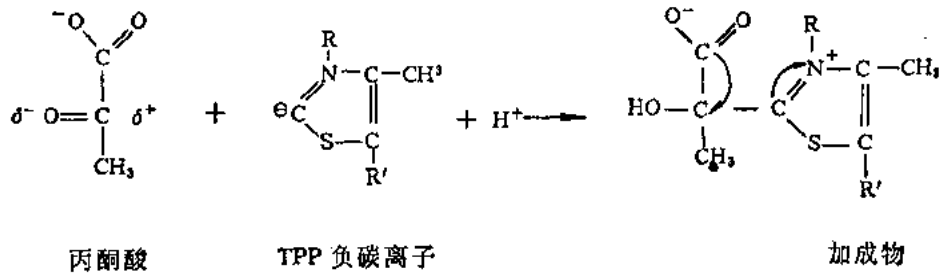
丙酮酸氧化脱羧形成乙酰 CoA 的反应是在真核细胞的线粒体基质中进行的, 这是一个连接酵解和三羧酸循环的中心环节。丙酮酸氧化脱羧反应是由丙酮酸脱氢酶系催化的。它是一个十分大的多酶体系, 其中包括丙酮酸脱羧酶 E_1 , 二氢硫辛酸乙酰转移酶 E_2 和二氢硫辛酸脱氢酶 E_3 三种不同的酶及焦磷酸硫胺素(TPP)、硫辛酸、FAD、 NAD^+ 、CoA 和 Mg^{2+} 6 种辅助因素组装而成。丙酮酸脱氢酶系是在线粒体膜上, 催化反应如下:



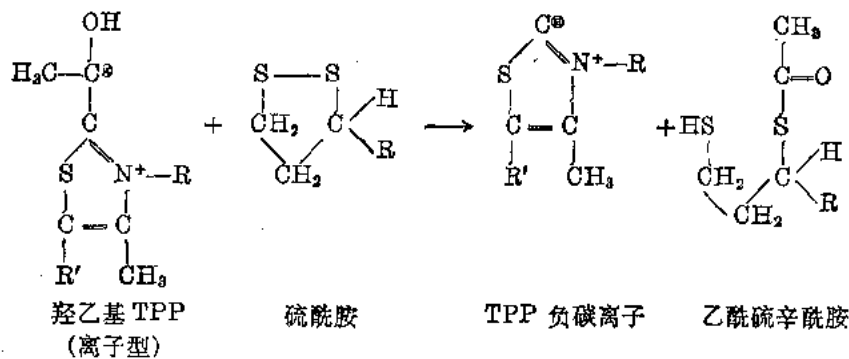
这是一个不可逆反应,催化可分 5 步进行。

1. 丙酮酸脱羧形成羟乙基-TPP

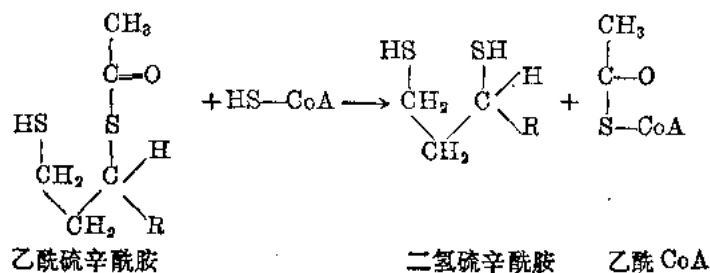
丙酮酸与丙酮酸脱羧酶 E₁ 上的 TPP 连接, TPP 的关键结构是噻唑环中氮和硫原子之间的碳原子上的氢比大多数有 —CH— 基的氢更容易解离, 使该碳原子形成反应性很强的负碳离子, 因而可亲核攻击丙酮酸的羰基碳原子 (δ⁺) 形成加成物。TPP 的噻唑环上的 N 带有正电, 可作为电子穴, 使脱羧作用容易进行, 脱羧后产生羟乙基 TPP。



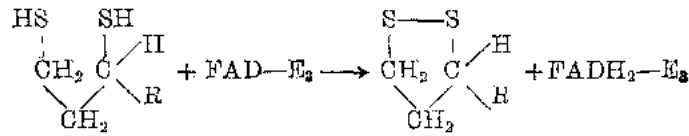
2. 由二氢硫辛酸乙酰转移酶 E₂ 催化使羟乙基被氧化成乙酰基, 同时转移给硫辛酸与酶蛋白的赖氨酸 ε 氨基所形成的硫辛酰胺上, 形成了乙酰硫辛酰胺。



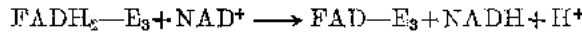
3. 二氢硫辛酸乙酰转移酶 E₂ 还催化乙酰硫辛酰胺上的乙酰基转移给 CoA 形成乙酰 CoA。



4. 二氢硫辛酸脱氢酶 E₃ 使被还原的硫辛酸重新氧化, 并将氢递给它的辅基 FAD。



5. FADH₂ 再使 NAD⁺ 还原



其可能的作用机理是如图 13-7。

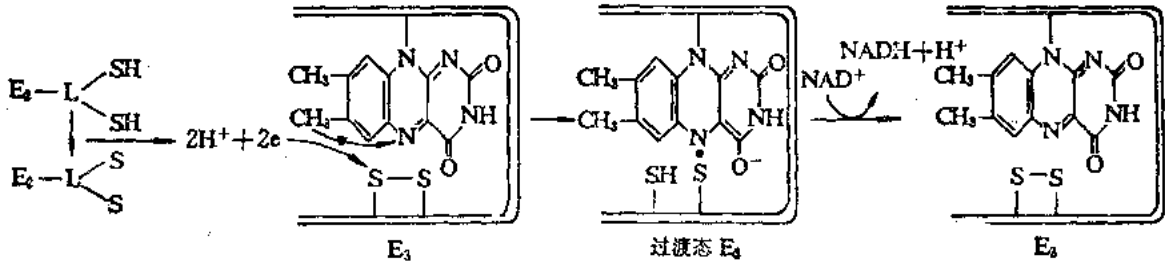


图 13-7 硫辛酸被 FAD 氧化机理

Lester Reed 研究了丙酮酸脱氢酶复合体的组合和结构, 大肠杆菌中此酶的质量约 4 600 000, 是由 60 条肽链组成多面体, 直径约 30 nm, 可以在电子显微镜下观察到这种复合体。硫辛酸乙酰转移酶位于核心有 24 条肽链, 丙酮酸脱羧酶也有 24 条肽链, 二氢硫辛酰脱氢酶是 12 条肽链组成。这些肽链以非共价力结合在一起, 在碱性 pH 时复合体可以解离成相应的亚单位, 在中性时三个酶又可以重组成为复合体。

所有丙酮酸氧化脱羧的中间产物均紧密地结合在复合体上, 由于一个酶与另一个酶彼此接近, 活性中间产物可以通过酰基转移酶上赖氨酸与硫辛酸形成的转动长臂从酶的一个活性位置转到另一个活性位置上, 见图 13-8。这个硫辛酰胺长臂是约 1.4 nm 的分子弦线, 在转动

时其净电荷可以是 0, -1 或 -2, 即 $\text{L} \begin{array}{l} \text{S} \\ | \\ \text{S} \end{array}$, $\text{L} \begin{array}{l} \text{S}^\ominus \\ | \\ \text{S} \end{array}$ 乙酰基, $\text{L} \begin{array}{l} \text{S}^\ominus \\ | \\ \text{S}^\ominus \end{array}$ 三种状态, 这种净电荷的

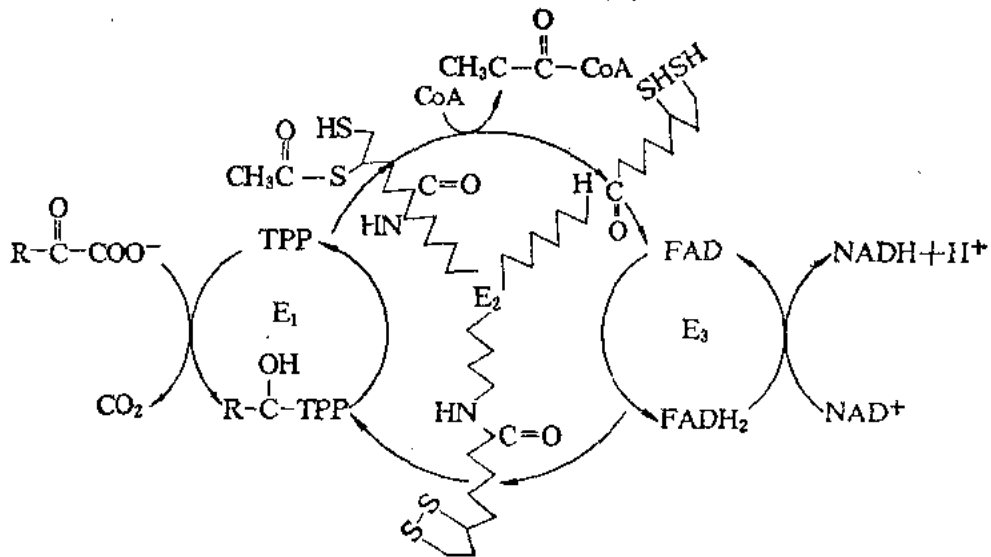


图 13-8 丙酮酸脱氢酶系作用模式

变化可以为硫辛酸在酶体系中转动提供推动力。

整个丙酮酸氧化脱羧反应过程只有第一步脱羧反应是不可逆的。由于从丙酮酸到乙酰 CoA 是一个重要的步骤,处于代谢途径的分支点,这反应体系受到严密的调节控制。

(1) 产物抑制: 丙酮酸氧化脱羧作用的二个产物乙酰 CoA 和 NADH 都抑制丙酮酸脱氢酶系,乙酰 CoA 抑制乙酰转移酶 E₂, NADH 抑制二氢硫辛酰脱氢酶 E₃ 组分。抑制效应可以被相应的反应物 CoA 和 NAD⁺ 逆转。

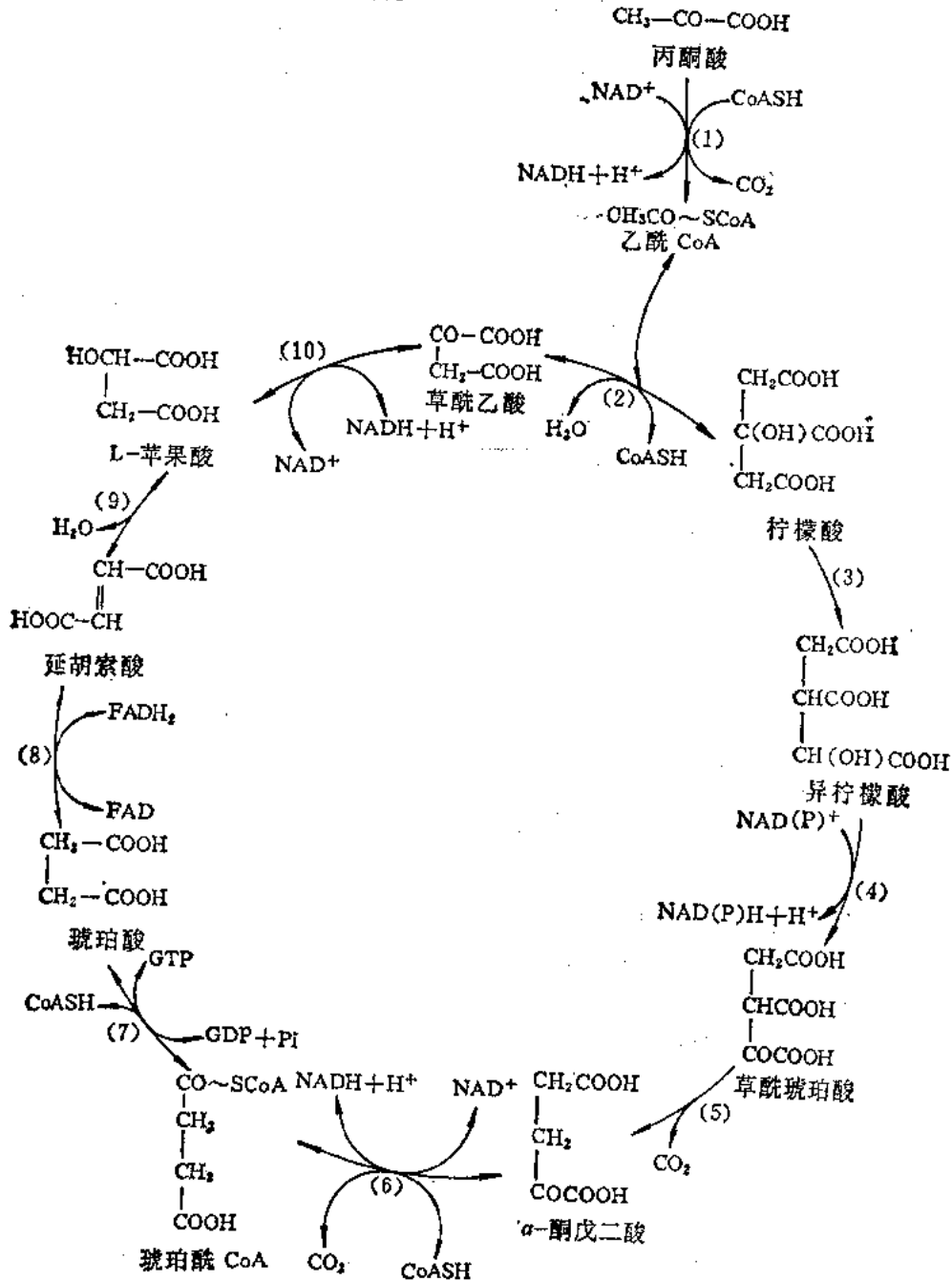


图 13-9 三羧酸循环

(1) 丙酮酸脱氢酶复合体 (2) 柠檬酸合成酶 (3) 顺乌头酸酶 (4)(5) 异柠檬酸脱氢酶 (6) α -酮戊二酸脱氢酶复合体 (7) 琥珀酰 CoA 合成酶 (8) 琥珀酸脱氢酶 (9) 延胡索酸酶 (10) L-苹果酸脱氢酶

(2) 核苷酸反馈调节：酶体系的活性由细胞的能荷所控制。特别是丙酮酸脱氢酶 E₁ 组分受 GTP 抑制, 为 AMP 所活化。当细胞内富有立即可利用的能量时, 丙酮酸脱氢酶体系活性降低。

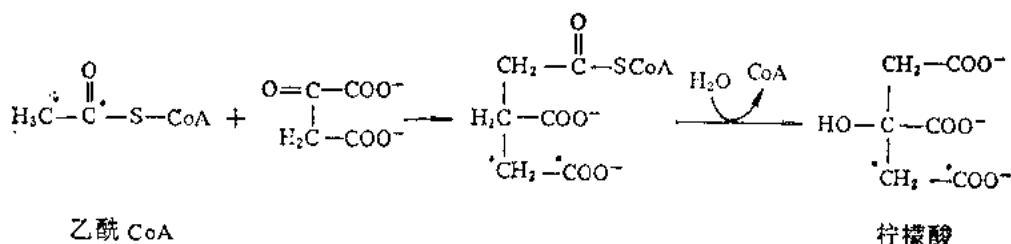
(3) 可逆磷酸化作用的共价调节：在有 ATP 时, 丙酮酸脱氢酶分子上特殊的丝氨酸残基被专一的磷酸激酶催化磷酸化时, 变得没有活性, 当酶上的磷酸基团被专一的磷酸酶水解时, 又恢复活性。细胞内 ATP/ADP, 乙酰 CoA/CoA 和 NADH/NAD⁺ 的比值增高时, 酶的磷酸化作用增加, 但是丙酮酸抑制磷酸化作用。Ca²⁺ 增加去磷酸化作用, 胰岛素也可刺激去磷酸化作用, 从而增加丙酮酸氧化脱羧反应的速度。

三、三羧酸循环的途径

三羧酸循环共有 8 步, 见图 13-9, 现在分述如下:

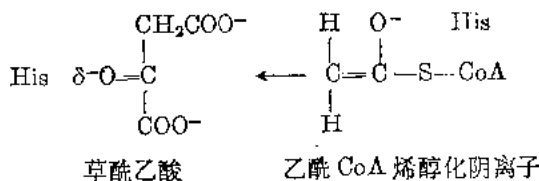
1. 乙酰辅酶 A 与草酰乙酸缩合形成柠檬酸。

这是循环的起始步骤, 由柠檬酸合成酶(citroyl synthetase) 或称柠檬酸缩合酶催化乙酰 CoA 的甲基移去质子形成负碳离子亲核攻击草酰乙酸的酮基碳缩合生成柠檬酰辅酶 A, 然后高能硫酯键水解推动总反应进行, 生成柠檬酸:



$$\Delta G^{\circ} = -7.7 \text{ 千卡/摩尔} = -32.34 \text{ 千焦耳/摩尔}$$

哺乳类动物中柠檬酸合成酶由 2 个 49 000 亚基组成。X 射线晶体图谱表明此酶在催化反应时与底物结合会产生很大的构象变化。酶先与草酰乙酸结合导致酶结构重排成关闭型, 创造了与乙酰 CoA 的结合位点, 使两个底物接近通过调整键的极性使其缩合。合酶上的两个组氨酸残基起着重要的作用。其中一个与草酰乙酸羰基氧原子作用使其易受攻击, 另一个组氨酸残基促进乙酰 CoA 的甲基碳上的质子离开, 形成烯醇离子, 就可以与草酰乙酸缩合成 C—C 键。



形成的柠檬酰 CoA 使酶结构进一步变化, 使活性位置中增加一个天冬氨酸残基, 它可捕获水分子以水解硫酯键。CoA 和柠檬酸相继离开酶, 酶恢复成开放型。这样合酶不会因水解乙酰 CoA 而造成浪费。因为只有酶与草酰乙酸结合后, 才能与乙酰 CoA 结合, 而且会引起硫酯键

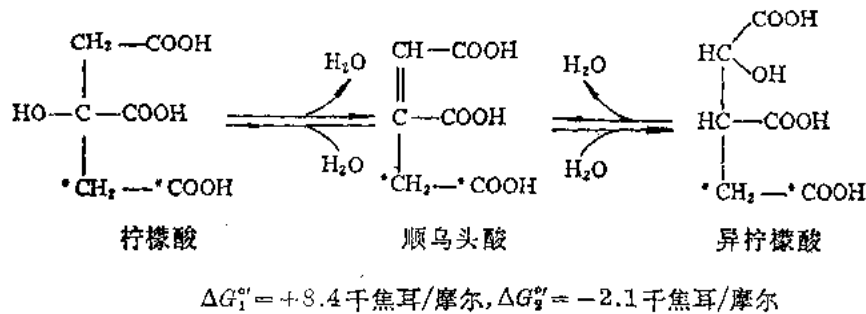
水解的天冬氨酸残基,只有在形成柠檬酸 CoA 以后才会接近活性中心。

此酶是一个调控酶,体外实验表明,酶的活性受 ATP、NADH、琥珀酰 CoA 和长链脂肪酰 CoA 抑制。体内也许不完全如此,但是这个三羧酸循环途径的第一步是一个可调控的限速步骤。

氟乙酰 CoA 可与柠檬酸合酶反应形成氟柠檬酸,因为它可抑制下一步反应的酶,因此称这反应为致死合成。但可以利用这一特性合成杀虫剂或灭鼠药。

2. 柠檬酸异构化生成异柠檬酸。

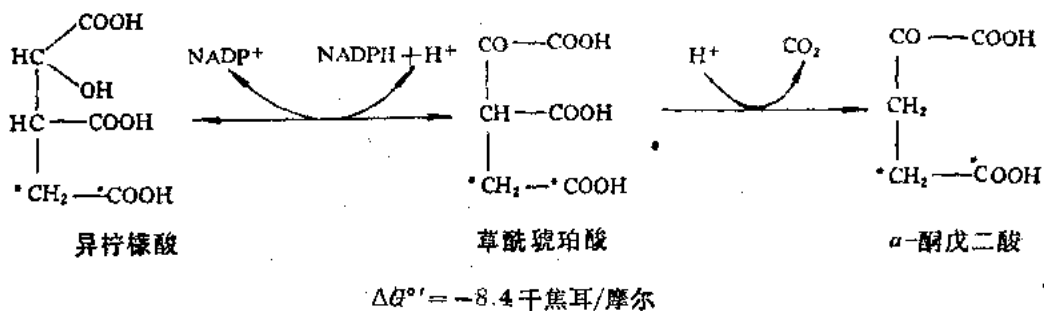
柠檬酸由顺乌头酸酶(aconitase)催化,脱水,然后又加水,从而改变分子内 OH⁻ 和 H⁺ 的位置,生成异柠檬酸。催化这两步反应的是同一酶,由于其中间产物为顺乌头酸,故此得名。其标准自由能变化 ΔG° 相应的为 +8.4 千焦耳/摩尔, -2.1 千焦耳/摩尔,由于异柠檬酸不断消失,推动反应进行。



顺乌头酸酶是个相当复杂的酶,其中含有由 4 个铁原子、4 个无机硫原子及 4 个半胱氨酸硫原子结合的铁硫中心簇参与底物的去水和加水反应。这个酶是含铁的非铁卟啉蛋白。

3. 异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸。

这是三羧酸循环中第一次氧化作用,被异柠檬酸脱氢酶所催化。反应的中间物是草酰琥珀酸,它是一个不稳定的 β -酮酸,当与酶结合则脱羧形成 α -酮戊二酸。

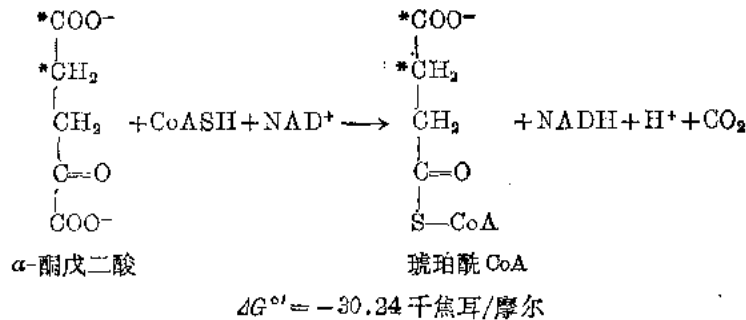


线粒体内含有二种异柠檬酸脱氢酶,一种是以 NAD⁺ 为电子受体,另一种是以 NADP⁺ 为受体。前者仅在线粒体内,后者也在细胞质中存在。需 NAD⁺ 异柠檬酸脱氢酶被 Mg²⁺、Mn²⁺ 活化,它是一个别构酶,正调控物是 ADP,ADP 可增加酶和底物的亲和力。当缺乏 ADP 时就失去活性。NAD⁺、Mg²⁺ 和 ADP 有协同作用。NADH 和 ATP 可以抑制酶活性。总之,细胞在具有高能状态时即 ATP/ADP, NADH/NAD⁺ 比值高时酶活性被抑制。在低能

状态时被激活。异柠檬酸脱氢酶是三羧酸循环中第二个调节酶。

4. α -酮戊二酸氧化脱羧成为琥珀酰辅酶 A。

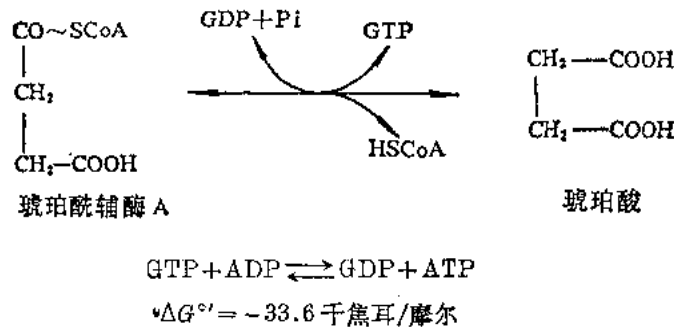
这是三羧酸循环中第二个氧化脱羧反应，是由 α -酮戊二酸脱氢酶系 (α -ketoglutarate dehydrogenase complex) 所催化的。



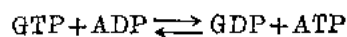
α -酮戊二酸脱氢酶体系与丙酮酸脱氢酶体系相似，由三个酶即 α -酮戊二酸脱氢酶 E_1 ，琥珀酰转移酶 E_2 和二氢硫辛酰脱氢酶 E_3 组成。也需要 TPP，硫辛酸，CoA，FAD 和 NAD^+ ， Mg^{2+} 6 种辅助因子。琥珀酰转移酶处于核心位置，其氧化脱羧机制也类似。其 E_1 和 E_2 与丙酮酸脱氢酶中相应的脱羧及酰基转移酶不同，但二氢硫辛酰脱氢酶是相同的。此酶也是一个调节酶，受其产物 NADH、琥珀酰 CoA 和 Ca^{2+} 抑制，细胞高能荷时，ATP，GTP 也可反馈抑制酶的活性，但是酶的活性不受磷酸化作用的共价修饰调节。

5. 琥珀酰 CoA 转化成琥珀酸，并产生 GTP。

这是三羧酸循环中唯一底物水平磷酸化直接产生高能磷酸键的步骤。



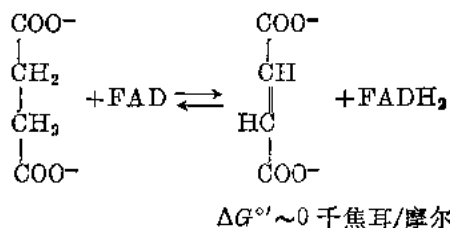
琥珀酰 CoA 硫酯键水解的 $\Delta G'^{\circ} = -33.6$ 千焦耳/摩尔，它是一个高能硫酯键，因此它可以在琥珀酰 CoA 合成酶 (succinyl-CoA synthetase) 的催化下，使二磷酸鸟苷 (GDP) 磷酸化成三磷酸鸟苷 (GTP)。GTP 可以用于蛋白质合成，也可以在二磷酸核苷激酶 (nucleoside diphosphokinase) 的催化下将磷酸基转给 ADP 生成 ATP。



6. 琥珀酸脱氢生成延胡索酸。

这是三羧酸循环中第三步氧化还原反应，由琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase) 催化，氢的受体是酶的辅基 FAD，因为反应自由能变化不足以还原 NAD^+ 。FAD 是通过异咯嗪

环上的第7位碳上的甲基与蛋白质中的组氨酸残基上的咪唑环氮3位置相连接。

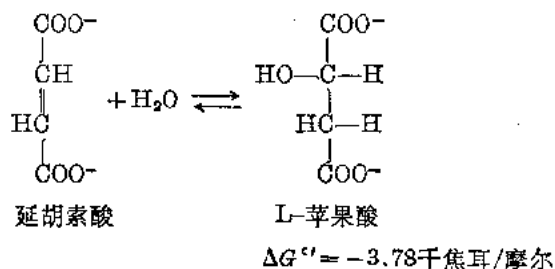


琥珀酸脱氢酶是三羧酸循环中唯一掺入线粒体内膜的酶，心肌线粒体内膜提纯的酶分子量是100 000由70 000和29 000两个亚基组成。琥珀酸脱氢酶直接与呼吸链联系。琥珀酸脱氢产生的FADH₂可以转移到酶的铁硫中心，然后进入呼吸链。琥珀酸脱氢酶中会有三种不同的铁硫簇；2Fe-2S(二个铁原子与二个无机硫结合)，3Fe-4S和4Fe-4S。

所形成的延胡索酸是反丁烯二酸，而不是顺丁烯二酸(马来酸)，后者不能参加代谢，对有机体有毒性。丙二酸是琥珀酸脱氢酶的竞争性抑制剂。

7. 延胡索酸被水化生成苹果酸。

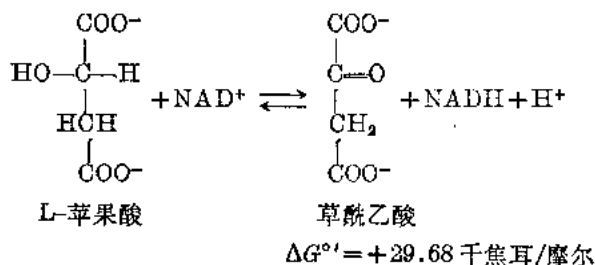
延胡索酸酶(fumarase)催化这个水化反应，用标记氘的实验证明H⁺和OH⁻以反式加成，酶具有立体异构特异性，OH只加入延胡索酸双键的一侧，因此只形成L-型苹果酸。



从猪心获得此酶的结晶，分子量为200 000由4个相同亚基组成，各含3个自由巯基为酶的活性所必需。

8. 苹果酸脱氢生成草酰乙酸。

这是三羧酸循环中第4次氧化还原反应，也是最后一步。反应由L-苹果酸脱氢酶(L-malate dehydrogenase)所催化，NAD⁺是氢的受体。



在标准热力学条件下，平衡有利于逆反应。但是在生理情况下，反应产物草酰乙酸不断因合成柠檬酸而移去，使其在细胞中浓度极低，约少于10⁻⁶ mol/L，使反应向右进行。

四、三羧酸循环所生成的 ATP。

三羧酸循环生成 ATP 的总图式见图 13-10, 乙酰 CoA 进入三羧酸循环, 每一次循环由琥珀酰 CoA 合成酶催化的反应通过 GTP 产生一个 ATP 分子。共有 4 个脱氢步骤, 其中有 3 对电子经 NADH 传递给线粒体的膜上的电子传递链, 最后递给氧生成水, 每对电子产生 3 分子 ATP, 3 对电子共产生 9 分子 ATP, 有一对电子经 FADH₂ 传递至电子传递链, 可以产生 2 分子 ATP。因此每一次循环共产生 9+2+1=12 分子 ATP。若从丙酮酸脱氢开始计算, 共产生 15 分子 ATP。每分子葡萄糖可以产生 2 分子丙酮酸, 因此每分子葡萄糖经酵解, 三羧

表 11-2 三羧酸循环

反应步骤	反应类型	酶	辅助因子	ΔG° 千焦耳/摩尔
1	缩合反应	柠檬酸合成酶		-31.5
2 ₁	脱水反应	顺乌头酸酶	Fe-S	+8.4
2 ₂	水化反应	顺乌头酸酶	Fe-S	-2.1
3	氧化脱羧	异柠檬酸脱氢酶	NADP ⁺ , NAD ⁺	-8.4
4	氧化脱羧	α -酮戊二酸脱氢酶系	TPP, 硫辛酸, FAD, NAD ⁺ , CoA	-30.24
5	底物水平氧化磷酸化反应	琥珀酰 CoA 合成酶	Mg ²⁺	-3.36
6	氧化反应	琥珀酸脱氢酶	FAD, Fe-S	~0
7	加水反应	延胡索酸酶		-3.78
8	氧化反应	苹果酸脱氢酶		+29.82

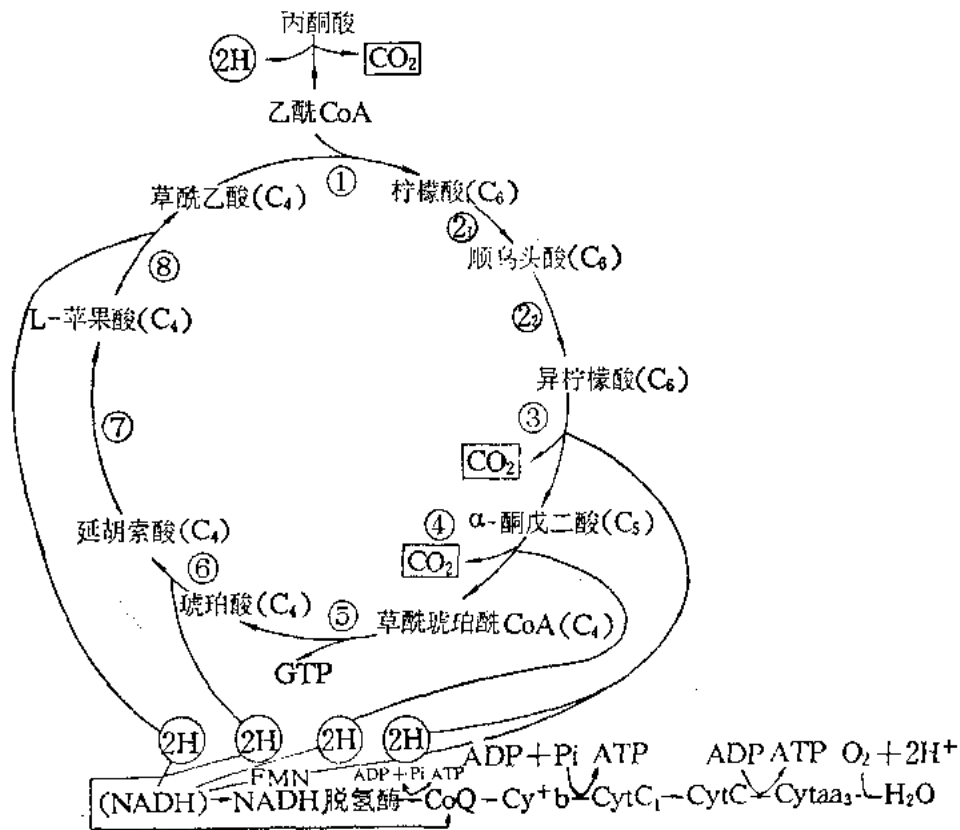


图 13-10 三羧酸循环中 ATP 的生成

酸循环及氧化磷酸化 3 个阶段共产生 6 或 $8 + 2 \times 15 = 36 - 38$ 个 ATP 分子。

1 摩尔乙酰 CoA 燃烧释放的热量是 209.1 千卡, 12 分子 ATP 水解释放 84.6 千卡能, 因此能的利用效率为 $84.6 / 209 = 42\%$ 。由于糖、脂肪、氨基酸分解最终产生乙酰 CoA, 通过三羧酸循环彻底氧化, 因此它是体内最主要的产生 ATP 的途径, 为此在长期生物进化中保存下来。

五、三羧酸循环中碳骨架的不对称反应

乙酰 CoA 经三羧酸循环, 产生二分子 CO_2 。草酰乙酸经循环可以再次生成。但是用同位素 ^{14}C 、 ^{13}C 分别标记乙酰 CoA 的甲基及羧基碳, 发现在第一轮循环中没有标记的 CO_2 释放出来, 说明释放出的二个碳原子并非乙酰 CoA 的碳原子。

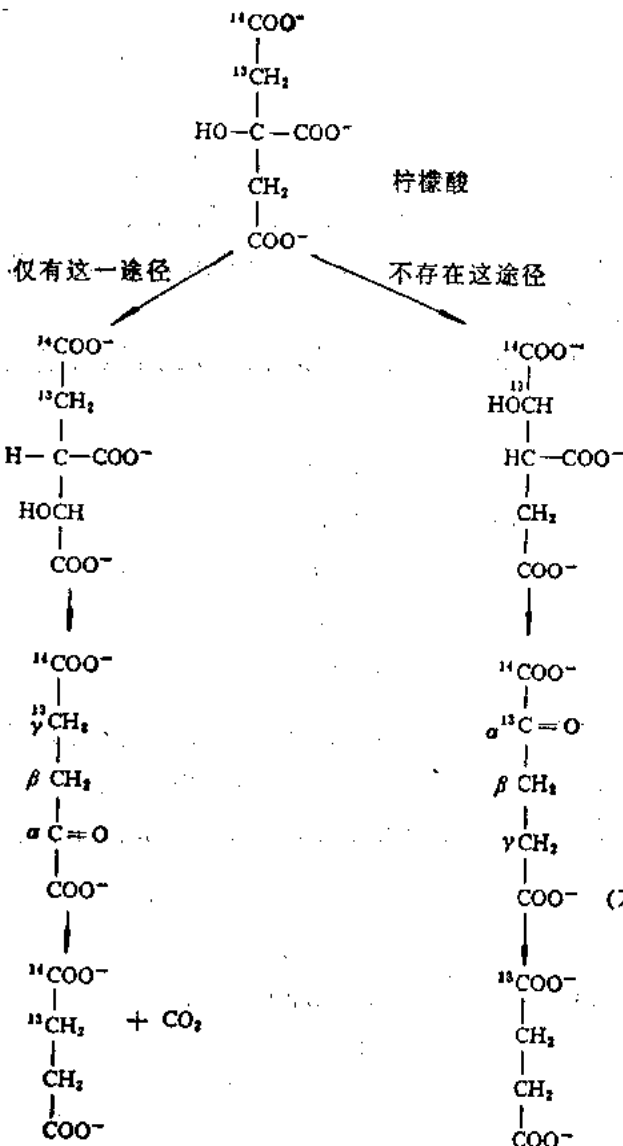


图 13-11 标记乙酰基通过三羧酸循环掺入到 α -酮戊二酸的途径

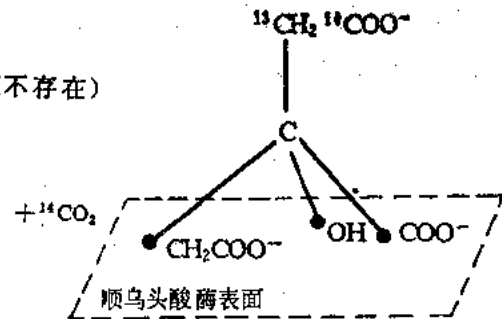


图 13-12 柠檬酸的四面体形状以及顺乌头酸酶的结合位点

柠檬酸是对称分子,按理经酶催化生成的 α -酮戊二酸应该有二个产物(图 13-11)。若用标记乙酰 CoA 形成第一个羧基标记的柠檬酸,产生的 α -酮戊二酸应一半在 α -羧基上标记,另一半在 γ -羧基上标记,也就是 α -酮戊二酸的二个羧基上都应被标记,但是事实上从组织悬液分离出的 α -酮戊二酸只在 γ -羧基上有标记。

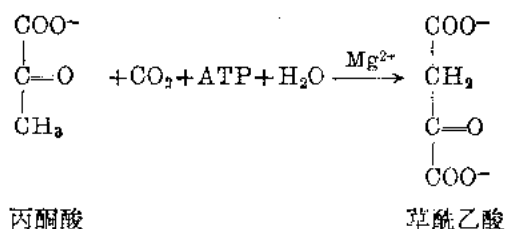
Alexander Oster 解释其原因是虽然柠檬酸是一个对称分子,它以中间碳原子为中心形成一个四面体,并与顺乌头酸酶有三个不同的作用位点(图 13-12)。在主体位置上, $^{14}\text{CH}_3$ · $^{13}\text{COO}^-$ 与 CH_3COO^- 不一致,是由于顺乌头酸酶与柠檬酸的结合的不对称,脱水时氢原子仅来自草酰乙酸部分,所以三羧酸循环的第一轮没有标记的 CO_2 释出。虽然第二轮开始有标记的 CO_2 释出,也不表明是来自乙酰 CoA。因为琥珀酸为对称分子,所以使苹果酸和草酰乙酸经第一轮循环后都出现同位素标记的碳原子。

酶与底物以特殊方位结合,经酶催化进行不对称反应。

六、三羧酸循环的回补反应

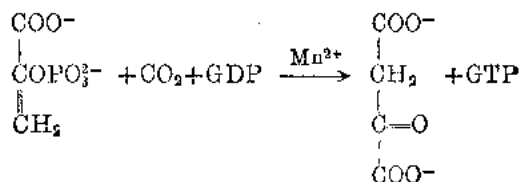
三羧酸循环不仅是产生 ATP 的途径,它产生的中间物也是生物合成的前体。例如卟啉的主要碳原子来自琥珀酰 CoA,谷氨酸、天冬氨酸是从 α -酮戊二酸、草酰乙酸衍生而成。一旦草酰乙酸浓度下降,势必影响三羧酸循环的进行。因此这些中间产物必须不断补充才能维持三羧酸循环的正常进行。产生草酰乙酸有 3 个途径:

1. 丙酮酸在丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase)催化下形成草酰乙酸,需要生物素为辅酶。



丙酮酸羧化酶是一个调节酶,平时活性很低,乙酰 CoA 可以增加其活性。高水平的乙酰 CoA 可以作为需要更多草酰乙酸的信号。此酶的作用机制将在糖异生作用中详述。

2. 磷酸烯醇式丙酮酸在磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶的催化下形成草酰乙酸。在脑和心脏中存在这个反应。



3. 天冬氨酸及谷氨酸的转氨作用可以形成草酰乙酸和 α -酮戊二酸。异亮氨酸、缬氨酸和苏氨酸、甲硫氨酸也会形成琥珀酰 CoA。其反应将在氨基酸分解代谢一章中详述。

七、乙醛酸循环

许多植物、微生物能够在乙酸或产生乙酰 CoA 的化合物中生长。同时种子发芽时可以将脂肪转化成糖，这都是因为存在着一个类似于三羧酸循环的乙醛酸循环的缘故。这种循环是三羧酸循环的修改形式，但是不存在于动物中。

乙醛酸循环从草酰乙酸和乙酰 CoA 缩合开始，形成柠檬酸后，异构化成异柠檬酸。与三羧酸循环不同的是异柠檬酸不经脱羧而是被异柠檬酸裂解酶裂解成琥珀酸及乙醛酸。乙醛酸与另一个乙酰 CoA 缩合形成苹果酸，此反应由苹果酸合成酶(malate synthetase)催化，最后同三羧酸循环一样，苹果酸氧化成草酰乙酸，再一次循环。反应途径见图 13-13，其总反应如下：

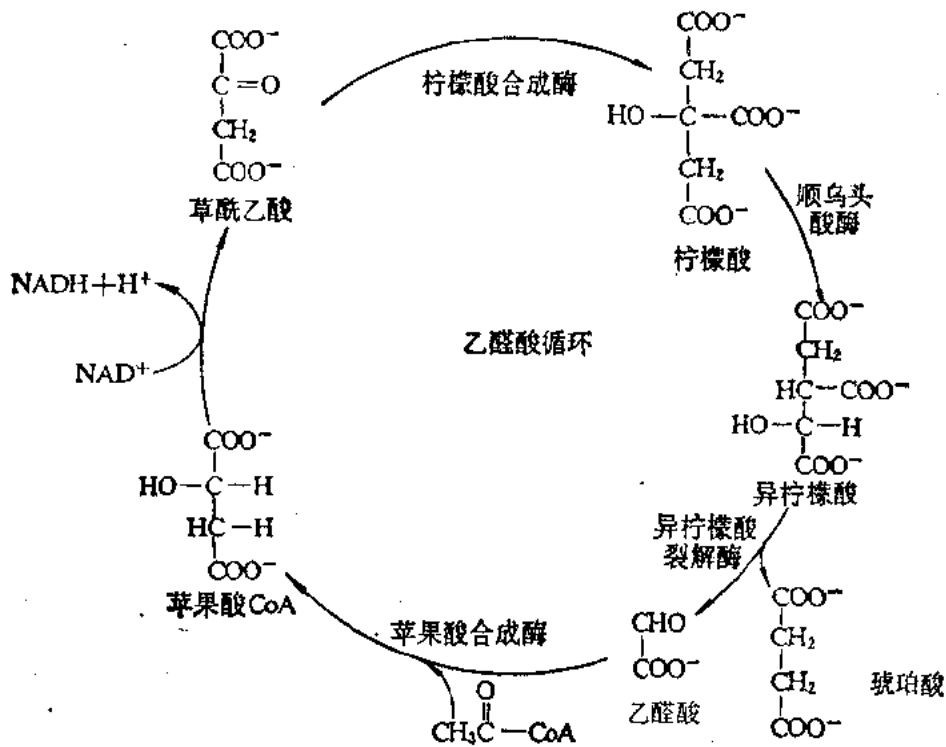


图 13-13 乙醛酸循环

第四节 磷酸戊糖途径(磷酸己糖支路)

一、磷酸戊糖途径的生理意义

在组织中添加酵解抑制剂如碘乙酸或氟化物等，葡萄糖仍可以被消耗，证明葡萄糖还有其他代谢途径。用同位素 ¹⁴O 分别标记葡萄糖 C₁ 和 C₆，如果糖酵解是唯一代谢途径，那么 ¹⁴C₁ 和 ¹⁴C₆ 生成 ¹⁴CO₂ 的速度应该相同。但是，实验结果表明 ¹⁴C₁ 更容易氧化成 ¹⁴CO₂。1954 年

Racker, 1955年 Gunsalus 等人发现了单磷酸己糖支路(hexosephosphate shunt)又称戊糖途径。

磷酸戊糖途径具有以下功能:

1. 产生 NADP, 为生物合成提供还原力, 例如脂肪酸、固醇类物质的合成;
2. 产生磷酸戊糖参加核酸代谢;
3. NADPH 使红细胞中还原谷胱甘肽再生, 对维持红细胞还原性有重要作用;
4. 磷酸戊糖途径是植物光合作用中从 CO₂ 合成葡萄糖的部分途径。

在动物的肝脏、骨髓、脂肪组织, 泌乳期的乳腺、肾上腺皮质、红细胞等组织这个途径比较旺盛。有关的酶都在细胞质中。

二、磷酸戊糖途径

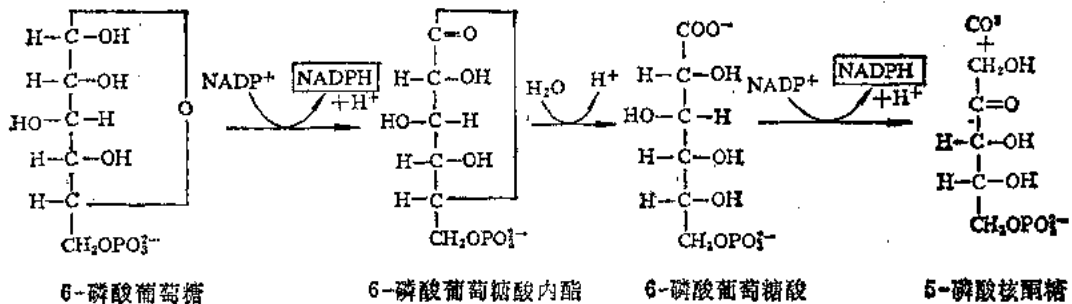
磷酸戊糖途径可分为氧化阶段和非氧化阶段。第一阶段 6-磷酸葡萄糖脱氢脱羧生成 5-磷酸核糖。第二阶段磷酸戊糖分子重排, 产生不同碳链长度的磷酸单糖, 可进入酵解途径。

1. 6-磷酸葡萄糖脱氢脱羧转化成 5-磷酸核酮糖。

(1) 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (glucose 6-phosphate dehydrogenase) 催化 6-磷酸葡萄糖脱氢生成 6-磷酸葡萄糖酸内酯, 反应以 NADP 为氢受体形成 NADPH。

(2) 6-磷酸葡萄糖酸内酯在 6-磷酸葡萄糖酸 δ 内酯酶 (6-phosphate gluconolactonase) 催化下水解成 6-磷酸葡萄糖酸。

(3) 在 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6-phosphogluconate dehydrogenase) 催化下, 6-磷酸葡萄糖酸脱氢脱羧产生 5-磷酸核酮糖, NADP⁺, 再一次作为氢的受体。反应如下:

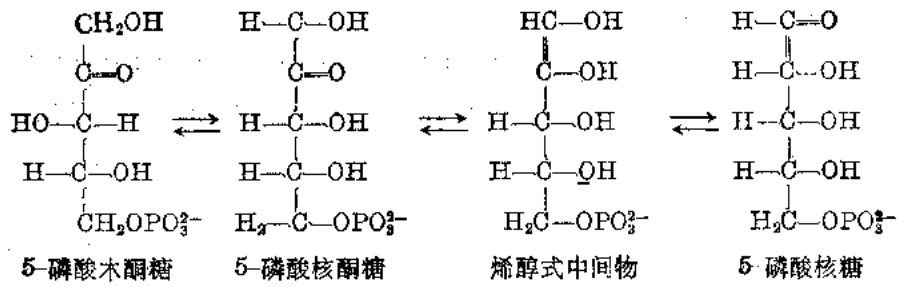


6-磷酸葡萄糖脱氢酶是戊糖途径的调控酶, 催化不可逆反应, NADPH 反馈抑制酶的活性。

2. 磷酸戊糖可同分异构化生成 5-磷酸核糖及 5-磷酸木酮糖。

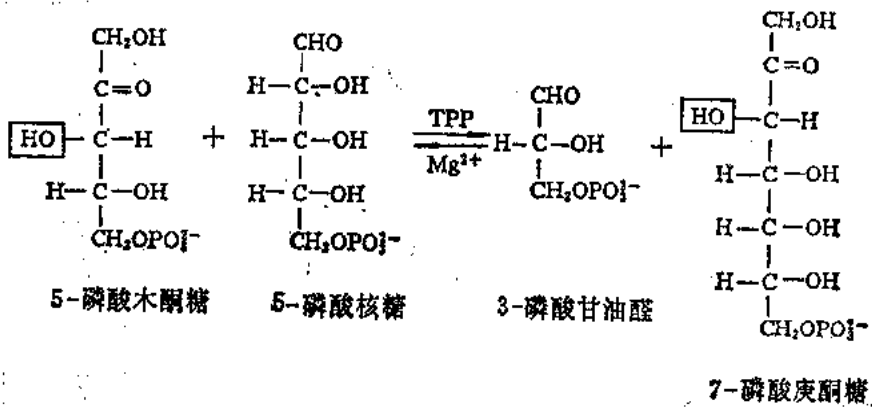
(1) 磷酸戊糖异构酶 (phosphopentose isomerase) 催化 5-磷酸核酮糖同分异构化成 5-磷酸核糖。

(2) 磷酸戊糖差向酶 (phosphopentose epimerase) 催化 5-磷酸核酮糖转化成 5-磷酸木酮糖。转化时有烯醇式中间产物生成。

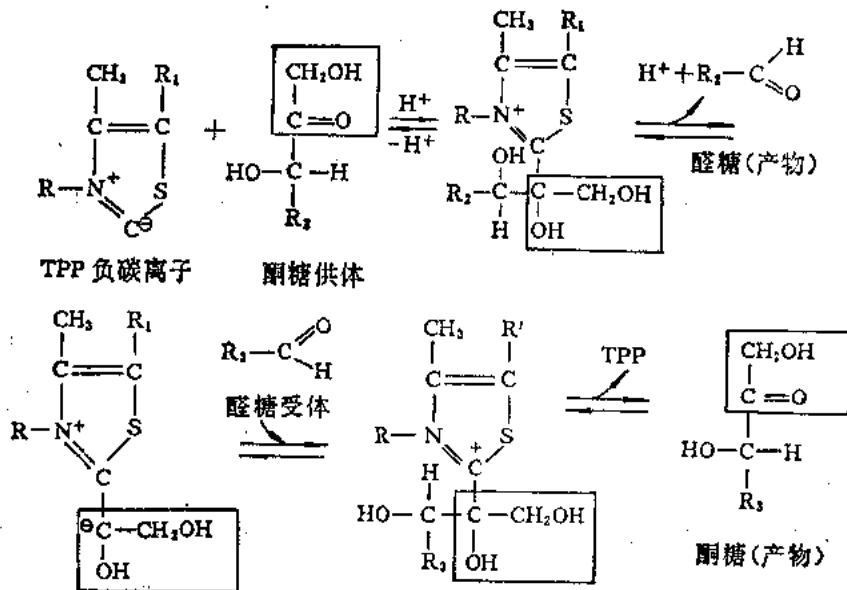


3. 磷酸戊糖通过转酮反应及转醛反应生成酵解途径的中间产物 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醛。

(1) 转酮反应：酮糖上的二碳单位(羟乙醛基)经转酮酶(transketolase)催化转移到醛糖的第一碳上。反应要求酮糖供体的 C₂ 具有 L 构型,其所形成的酮糖也有同样的构型。因此, 5-磷酸木酮糖将二碳单位转给 5-磷酸核糖形成 3-磷酸甘油醛和 7-磷酸庚酮糖。

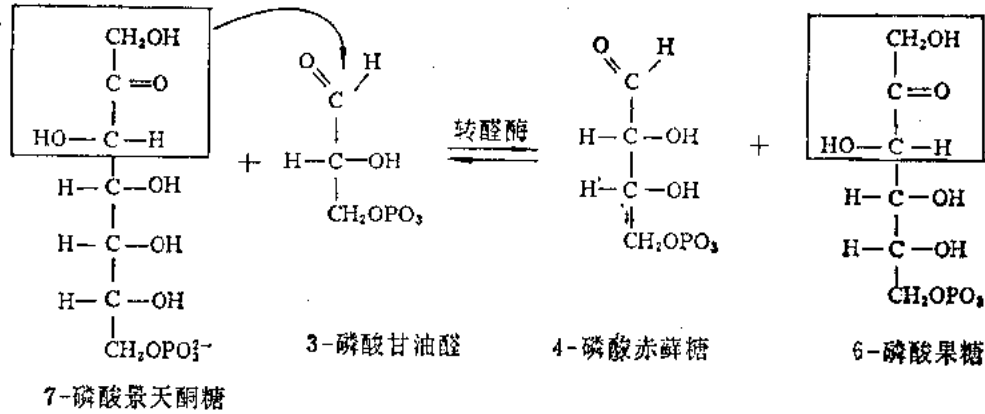


转酮酶需要焦磷酸硫胺素(TPP)为辅酶,其作用与丙酮酸脱氢酶中的 TPP 类似。因为 TPP 易形成负碳离子,与酮基供体形成加成物,随后转给受体醛糖生成新的酮糖。

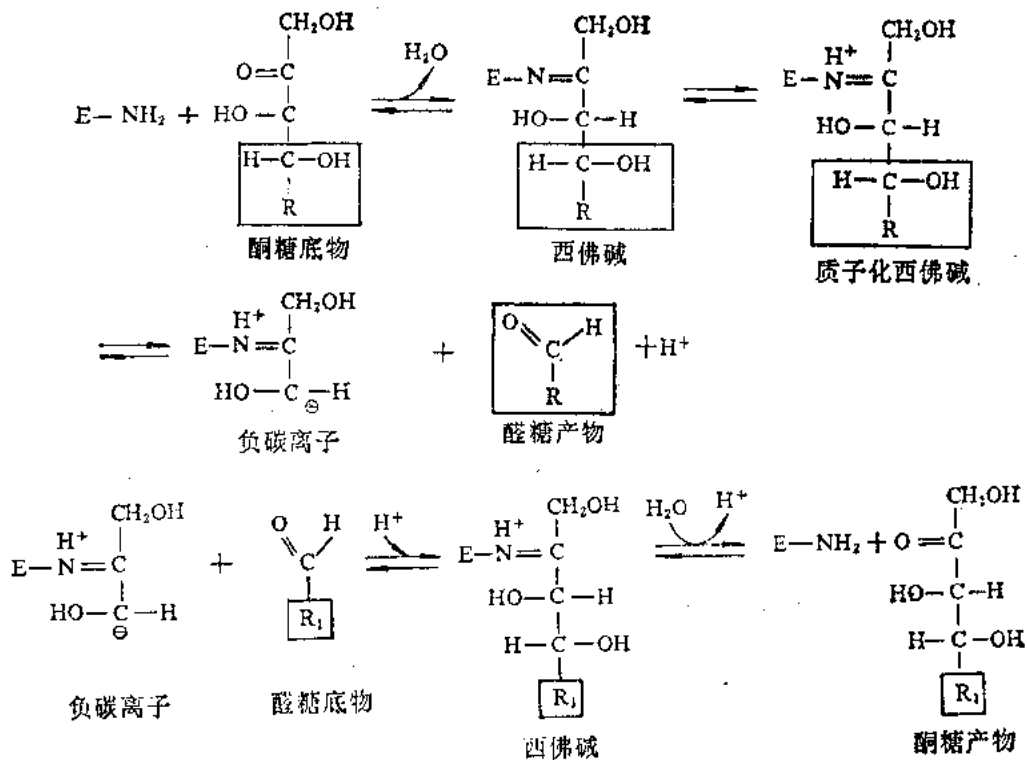


(2) 转醛反应

由转醛酶(transaldolase)催化使磷酸酮糖上的三碳单位(二羟丙酮基)转到另一个磷酸醛糖的C₁上去。因此7-磷酸景天酮糖经转醛反应将三碳单位转移到3-磷酸甘油醛的C₁上,生成6-磷酸果糖和4-磷酸赤藓糖。

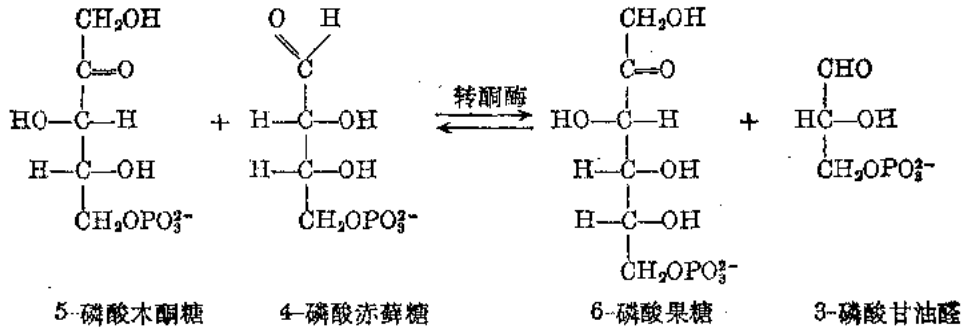


反应不需辅助因素, 酮糖底物与酶活性位置的赖氨酸的残基ε氨基上形成西佛碱, 西佛碱质子化使C₂、C₄之间键断开形成醛糖。其作用机理如下:

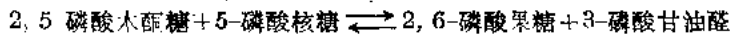


(3) 转酮反应

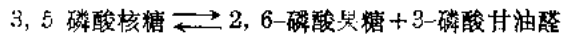
4-磷酸D-赤藓糖经转酮反应接受5-磷酸木酮糖上的二碳单位形成6-磷酸果糖及3-磷酸甘油醛。



这一步的总反应是



由于5-磷酸木酮糖可以由5-磷酸核糖经差向酶催化转化而成, 所以上述反应也可写成:



在细胞中若形成过量的磷酸核糖, 可以通过戊糖途径转化成酵解中间产物与酵解途径相连接。见图 13-14。

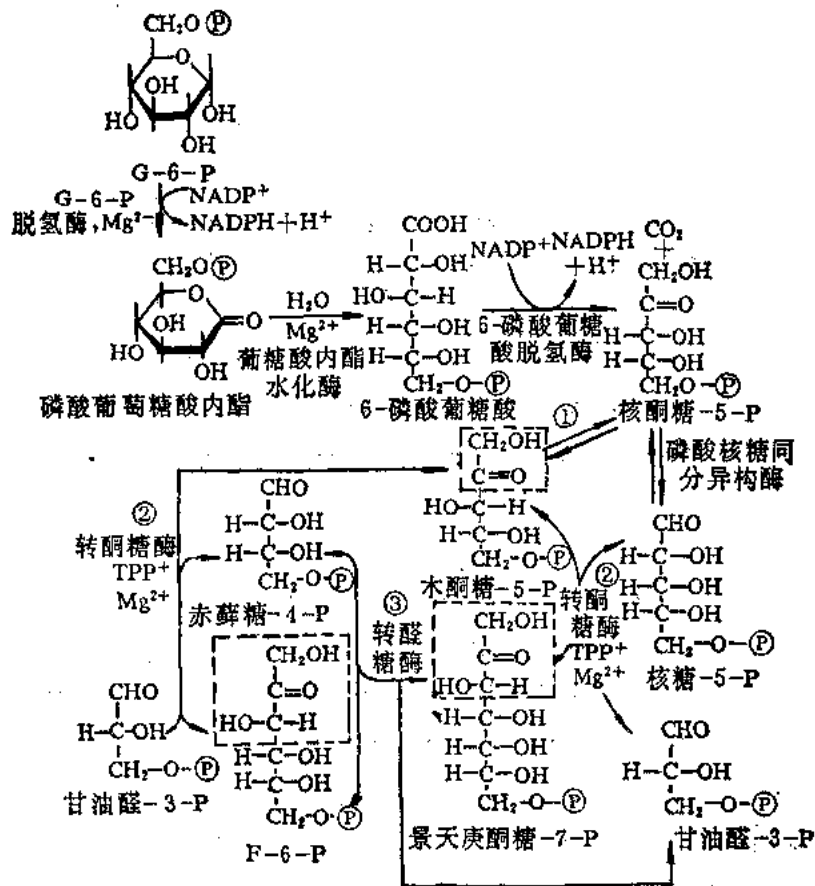


图 13-14 磷酸戊糖途径

① 核酮糖-5-P 差向酶 ② 转酮糖酶 (transketolase) ③ 转醛糖酶 (transaldolase)

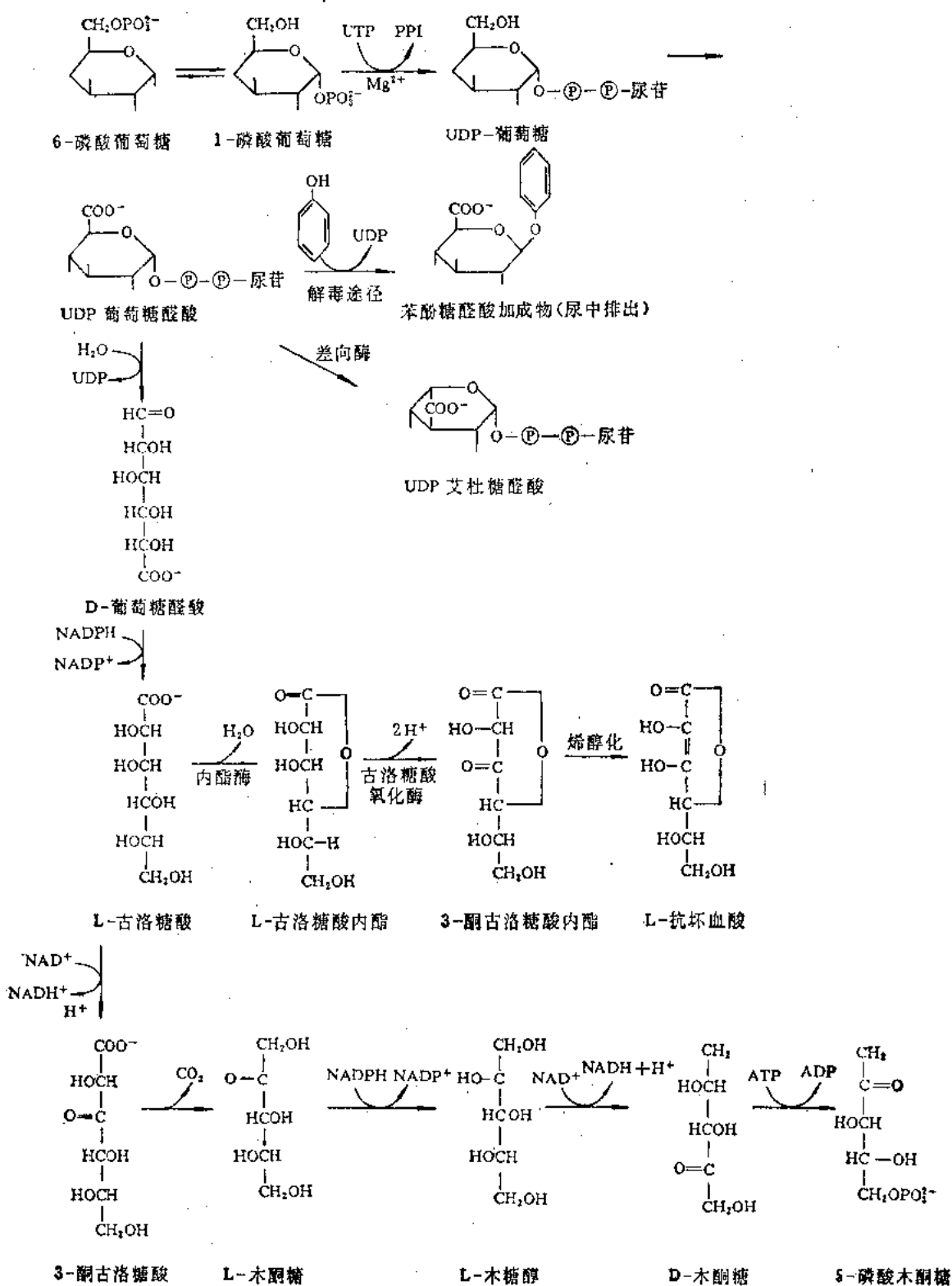


图 13-15 糖醛酸途径

第五节 糖醛酸途径

一、糖醛酸途径的生理意义

从6-磷酸葡萄糖或1-磷酸葡萄糖开始,经UDP-葡萄糖醛酸生成糖醛酸的途径称糖醛酸途径(glucuronic acid cycle 或称 uronic acid pathway)。

1. 在肝脏糖醛酸可与药物或含—OH、—COOH、—NH₂、—SH基的异物结合成可溶于水的化合物,随尿、胆汁排出,从而起着解毒作用。

2. UDP糖醛酸是糖醛酸基供体,可以形成许多重要的粘多糖如硫酸软骨素(chondroitin sulfate),透明质酸(hyaluronic acid)和肝素(heparin)等。

3. 从糖醛酸可以转变成抗坏血酸,但是人及其他灵长类等动物不能合成抗坏血酸。

4. 从糖醛酸可以形成木酮糖,从而与磷酸戊糖途径的连接。

二、糖醛酸途径

1. 6-磷酸葡萄糖转化成尿苷二磷酸葡萄糖(UDPG),再由NAD连接的脱氢酶催化,使之氧化成尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDP葡萄糖醛酸)。见图13-15。

2. 抗坏血酸的合成

UDP葡萄糖醛酸水解生成D-葡萄糖醛酸,再经糖醛酸还原酶催化,以NADPH为氢供体还原成L-古洛糖酸,然后由内酯酶催化脱水形成L-古洛糖酸内酯,最后由L-古洛糖酸内酯氧化酶氧化成抗坏血酸。灵长目动物、豚鼠、印度果蝙蝠和人因为缺乏L-古洛糖酸内酯氧化酶,所以不能合成抗坏血酸,而大多数动植物都具有这一途径。

3. 从UDP-葡萄糖醛酸生成UDP-艾杜糖醛酸

在差向酶催化下,使葡萄糖醛酸C₅上的基团差向异构,生成UDP-艾杜糖醛酸。

4. UDP-葡萄糖醛酸与药物或异物作用,生成水溶性加成物易通过肾从尿中排出。

5. 葡萄糖醛酸经L-古洛糖酸脱氢生成3-酮L-古洛糖酸再脱羧生成L-木酮糖,然后与NADPH加氢生成木糖醇,然后NAD⁺接受氢生成木酮糖,从而与磷酸戊糖途径相联系。

第四节 糖的异生

糖的异生(gluconeogenesis)即形成“新”糖的意思,是指从非糖物质合成葡萄糖的过程。

一、糖异生的证据及其生理意义

许多植物可以利用光合作用将CO₂和H₂O合成糖。动物缺乏这种能力,但是动物可以将丙酮酸、甘油、乳酸及某些氨基酸等非糖物质转化成糖。

1. 糖异生的证据如下:

(1) 用整体动物实验, 禁食 24 小时, 大鼠肝中糖原由 7% 降到 1%, 再喂乳酸、丙酮酸或三羧酸代谢中间物时可以使动物的肝糖原增加。

(2) 根皮苷是一种从梨树茎皮提取的有毒的糖苷, 它能抑制肾小管重新吸收葡萄糖回到血液中。这样, 血中的葡萄糖就不断地由尿中排出。当给根皮苷处理后的动物喂三羧酸循环中间代谢物或生糖氨基酸时, 这种动物的尿中糖的含量增加。

(3) 糖尿病人或切除胰岛的动物, 他们从氨基酸转化成糖的过程十分活跃。当摄入生糖氨基酸时, 尿中糖含量增加。

2. 糖异生的生理意义

(1) 糖异生作用是一个十分重要的生物合成葡萄糖的途径。红细胞和脑是以葡萄糖为主要燃料, 成人每天约需 160 克葡萄糖, 其中 120 克用于脑代谢, 而糖原贮存仅数百克。糖异生主要在肝脏中进行, 肾上腺皮质中也有, 脑和肌肉中很少。因此在血中葡萄糖浓度降低时, 首先是脑受到损伤。

(2) 在饥饿、剧烈运动造成糖原下降后, 糖异生使酵解产生的乳酸, 脂肪分解产生的甘油及生糖氨基酸等中间产物重新生成糖。这对维持血糖浓度, 满足组织对糖的需要是十分重要的。

二、糖异生的途径

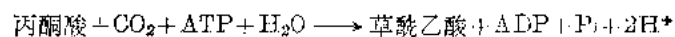
糖异生的途径不是简单的酵解途径逆转。从丙酮酸到葡萄糖的代谢中有 7 步是共同的可逆步骤。只有 3 步是不可逆步骤, 它们由另一些酶来催化的。糖的异生有特殊的调控酶, 需要 ATP 供给能量, 以保证合成途径的进行。因为必须克服从丙酮酸到葡萄糖 3 个不可逆反应中的能量障碍。

1. 丙酮酸生成磷酸烯醇式丙酮酸

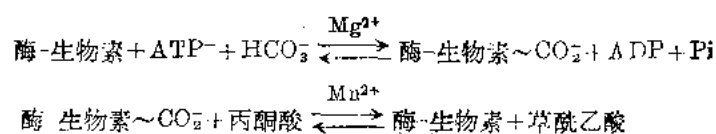
(1) 丙酮酸生成草酰乙酸

丙酮酸羧化酶使丙酮酸羧化成草酰乙酸。人及哺乳动物的丙酮酸羧化酶存在于肝或肾的线粒体中, 所以细胞液中的乳酸氧化生成丙酮酸后, 要经运载系统进入线粒体后才能羧化成草酰乙酸, 后者是在线粒体中, 而它又必须离开线粒体才能进一步转变成磷酸烯醇式丙酮酸。但草酰乙酸本身不能透过线粒体内膜, 所以转变成苹果酸, 天冬氨酸等通过二羧酸转运系统离开线粒体后再进一步氧化恢复成草酰乙酸。

丙酮酸羧化酶的羧化作用需要 ATP 和二价离子, 如 Mg^{2+} , Mn^{2+} 等参加。

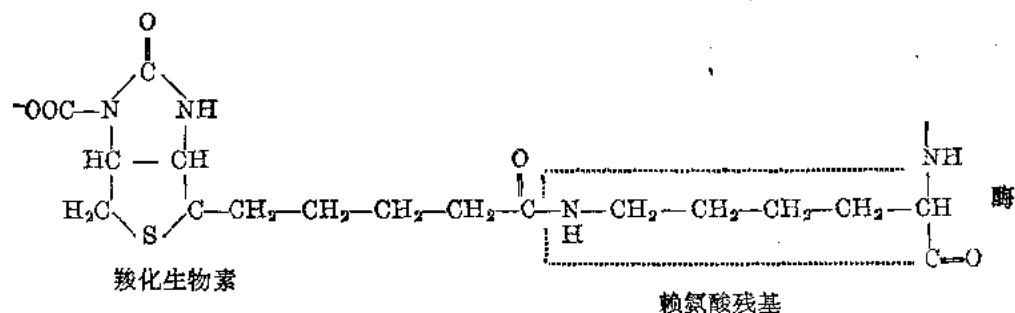


此酶需要生物素为辅酶。生物素在 ATP 供能情况下与 CO_2 结合生成 N-1-羧化生物素, 然后转移羧基给丙酮酸生成草酰乙酸。



羧化酶是由 4 个相同亚基组成的聚合物, 分子量为 500 000, 每个亚基结合一个生物素。生

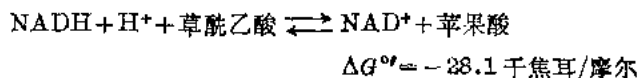
物素与酶蛋白赖氨酸残基上的ε-氨基以酰胺键结合, 形成一个摆臂, 活性CO₂结合在生物素上成为N-1-羧化生物素酶。



丙酮酸羧化酶是别构酶, 受乙酰 CoA 的调控, 在缺乏乙酰 CoA 时没有活性。脂酰 CoA 对此酶也有激活作用。细胞中 ATP/ADP 的比值升高促进羧化作用。此酶还催化三羧酸循环的回补反应。草酰乙酸既是糖异生合成的中间物, 又是三羧酸循环的中间物。高含量的乙酰 CoA 使草酰乙酸大量合成。若细胞内 ATP 含量高则三羧酸循环速度降低, 糖异生作用加强。丙酮酸羧化酶联系着三羧酸循环和糖的异生作用。

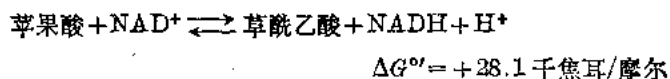
(2) 草酰乙酸转变成苹果酸从线粒体转运至细胞质中。

线粒体中的草酰乙酸被线粒体中的苹果酸脱氢酶催化形成苹果酸才能穿过线粒体转移至细胞质中, NADH 是氢的供体。



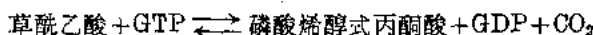
苹果酸通过线粒体膜的二羧酸转运系统与其他二羧酸或磷酸盐交换而离开线粒体。

(3) 细胞质中的苹果酸又被细胞质中的苹果酸脱氢酶再氧化形成草酰乙酸。NAD⁺ 是受氢体。



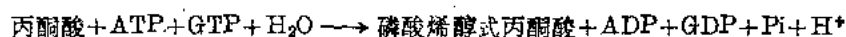
虽然这是吸能反应, 但因为最终产物不断移去, 使反应向右进行, 见图 13-14。

(4) 磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase) 催化草酰乙酸形成磷酸烯醇式丙酮酸, 反应需 GTP 供给磷酸基。



丙酮酸羧化激酶与草酰乙酸的 K_m 为 9 mmol/L, 高于细胞中它的生理浓度, 所以草酰乙酸浓度可调节反应速度。胰高血糖素, 肾上腺素, 糖皮质激素可以调控增加此酶在肝中的含量。胰岛素作用相反, 可降低此酶的含量。

从丙酮酸生成磷酸烯醇式丙酮酸的反应式是:



反应的 $\Delta G^{\circ} = -0.84$ 千焦耳/摩尔, 与丙酮酸激酶的催化反应相比, 后者 ΔG° 是 31.5 千焦耳/摩尔, 所以, 在热力学上, 糖异化更易进行, 因为一个丙酮酸分子消耗了 ATP 和 GTP 中的两个高能磷酸键克服了能量障碍。

丙酮酸羧化激酶含有 13 个巯基，其中一对靠近活性中心，亚铁激活剂可使 Fe^{2+} 插入活性中心形成复合物，从而克服无机磷酸的抑制作用，增加酶的活性。

2. 磷酸烯醇式丙酮酸沿酵解途径逆向反应转变成 1, 6-二磷酸果糖。见图 13-16。

3. 1, 6-二磷酸果糖转化成 6-磷酸果糖。

经果糖二磷酸酶的催化使 1, 6-二磷酸果糖的磷酸酯水解。

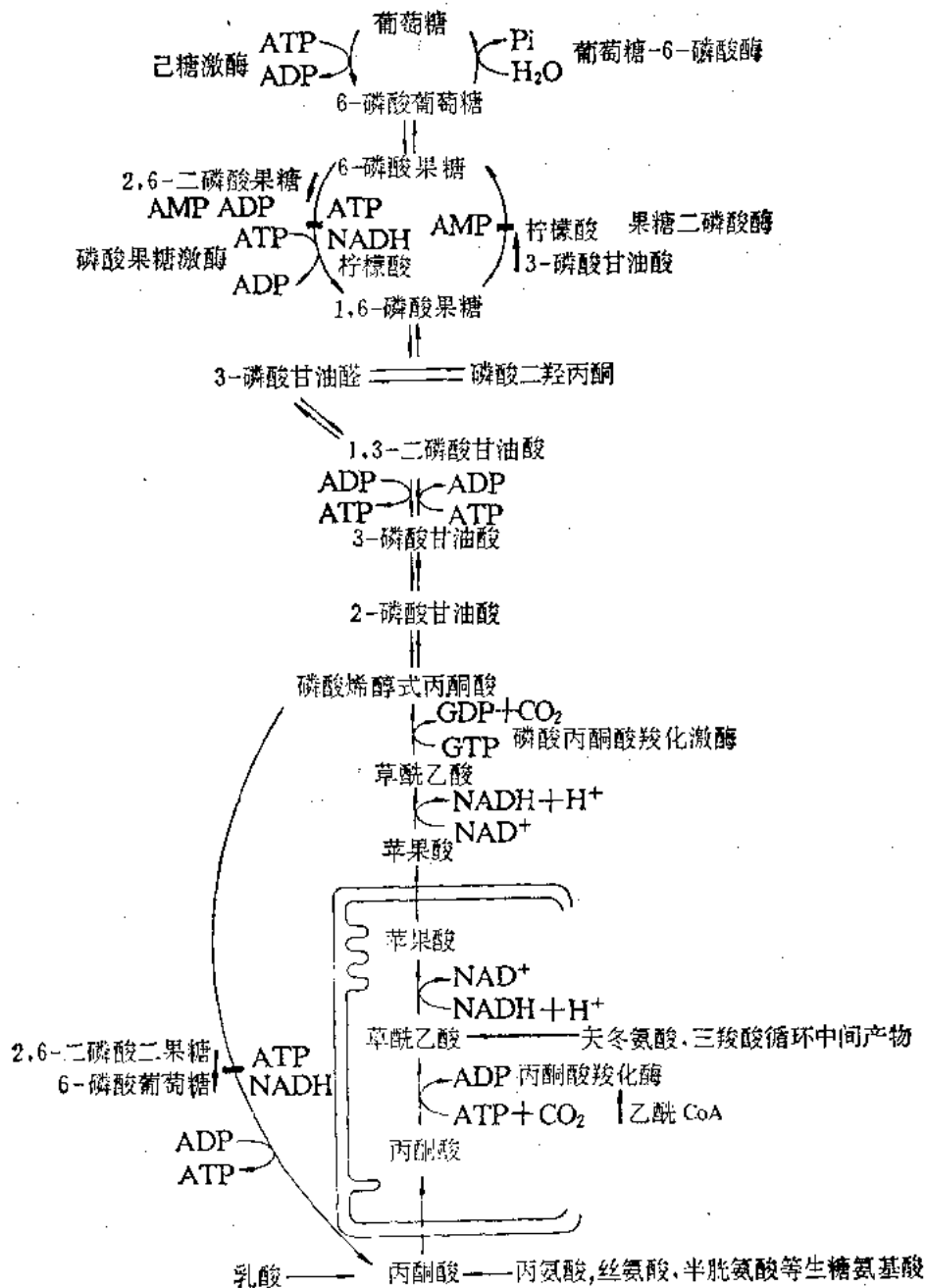
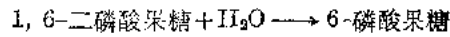


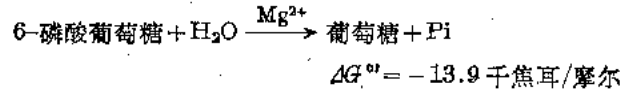
图 13-16 糖异生及酵解途径

(糖异生途径右边上行, 酵解途径左边下行), 负效应物以棒条表示抑制, 正效应物以粗箭头表示激活

这是糖异生作用的关键反应。果糖磷酸酶是一个异构酶，被其负效应物 AMP, 2, 6-二磷酸果糖强烈抑制，但 ATP、柠檬酸和 3-磷酸甘油酸可激活酶的活性。

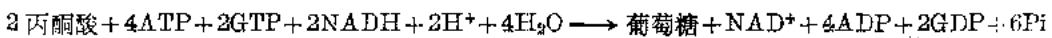
4. 6-磷酸果糖至葡萄糖

6-磷酸果糖经酵解途径逆向变成 6-磷酸葡萄糖。然后在葡萄糖 6-磷酸酶 (glucose 6-phosphatase) 的催化下水解成葡萄糖。



在肝的内质网上含有葡萄糖 6 磷酸酶可将葡萄糖运输到血中去，但此酶不存在于脑或肌肉中，这些组织无上述功能。

糖异生的总反应式为



从丙酮酸形成葡萄糖共消耗 6 个 ATP 的高能磷酸键，因为从丙酮酸到草酰乙酸消耗一个 ATP，草酰乙酸到磷酸烯醇式丙酮酸消耗一个 GTP，从 3-磷酸甘油酸到 1, 3-二磷酸甘油酸消耗一个 ATP。因此从二个分子丙酮酸合成一分子葡萄糖共消耗 6 个 ATP。尽管整个反应消耗能量，但是可以使反应容易进行。

三、糖异生途径的前体

1. 凡是能生成丙酮酸的物质都可以变成葡萄糖。例如三羧酸循环的中间物，柠檬酸、异柠檬酸、 α -酮戊二酸、琥珀酸、延胡索酸和苹果酸都可转变成草酰乙酸而进入糖异生途径(图 13-15)。值得注意的是在动物体中乙酰 CoA 不能作为糖异生的前体，它不能转化成丙酮酸，因为丙酮酸脱氢酶反应是不可逆的。

2. 大多数氨基酸是生糖氨基酸(详见氨基酸代谢一章)如丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、精氨酸、组氨酸、苏氨酸、脯氨酸、谷胺酰胺、天冬酰胺、甲硫氨酸、缬氨酸等，它们可转变成丙酮酸， α -酮戊二酸、草酰乙酸等三羧酸循环中间产物参加糖异生途径。见图 13-17。

3. 肌肉剧烈运动后产生大量乳酸，可以迅速穿过质膜经血液运送至肝脏，乳酸氧化成丙酮酸参加糖异生途径变成葡萄糖，再进入血液运送到肌肉中去，这过程称 Cori 循环，尽管每分子葡萄糖在肌肉中酵解产生 ATP 的分子数比糖异生消耗的 ATP 分子要少，这个循环是十分花费能量的，但对于动物在生存竞争中捕食和逃避

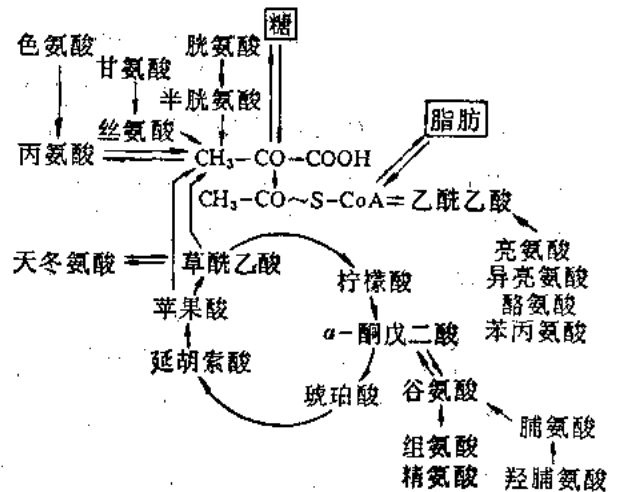


图 13-17 糖异生途径的前体

敌害还是十分有意义的。

4. 反刍动物糖异生途径十分旺盛,牛胃细菌分解纤维素成为乙酸、丙酸、丁酸等,奇数脂肪酸可转变为琥珀酰 CoA(详见脂肪代谢一章)参加糖异生途径合成葡萄糖。

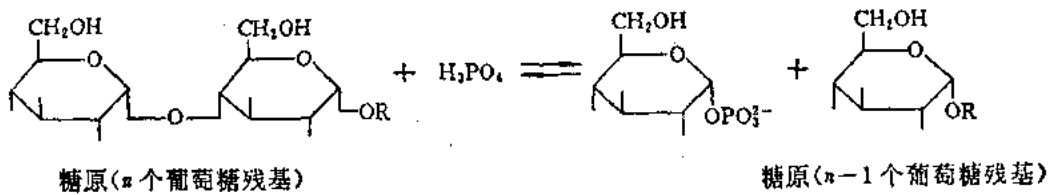
第七节 糖原合成与分解

糖原是葡萄糖的贮存形式。当细胞中能量充足时,进行糖原合成而贮存能量。当能量供应不足时,糖原分解产生 ATP,以保证不间断地供应生命活动所需的能量。糖原分解与合成的速度直接影响血糖的水平。糖原的分解与合成是分别进行的不同途径。它们的速度受激素、别构酶的精细调节。

一、糖原分解代谢(glycogenolysis)

糖原中大多数葡萄糖残基是由 α -1,4 糖苷键相连,在分枝点是由 α -1,6 糖苷键相连。每个分枝链大约含有 10 个葡萄糖残基。

1. 糖原的降解是从糖原的还原性末端葡萄糖残基的 α -1,4 糖苷键断裂,生成 1-磷酸葡萄糖和少一个葡萄糖基的糖原分子。反应是由糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase)催化的磷酸解作用。



磷酸化酶有 a、b 两种形式,磷酸化酶 a 是由分子量为 97 000 相同亚基组成的四聚体。磷酸化酶 b 是二聚体。磷酸化酶 b 在磷酸化酶激酶作用下,分子中特殊的丝氨酸 14 被 ATP 磷酸化,变成有活性的磷酸化酶 a。这个共价修饰调控是可逆的,丝氨酸 14 上磷酸基可被特殊的磷酸酶水解成无活性的磷酸化酶 b。磷酸化酶 b 是别构酶在有高浓度正效应物 AMP 时,磷酸化酶 b 构象发生变化,成为有活性的酶。ATP 则是酶的负效应物,与 AMP 竞争。抑制磷酸化酶 b 的活性。6-磷酸葡萄糖也是此酶的别构抑制剂,见图 13-18。

在肌肉休息时,大部分为磷酸化酶 b 的无活性形式,当肌肉运动使 AMP 水平升高时,才

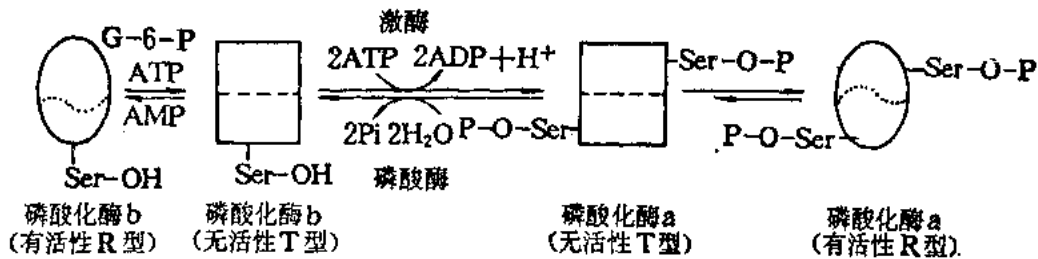


图 13-18 肌肉中糖原磷酸化酶的调控

使磷酸化酶 b 转变成有活性形式。

磷酸化酶催化的反应机制如下：

磷酸化酶亚基中特殊的赖氨酸上的 ϵ 氨基与磷酸吡哆醛 (PLP)，以 Schiff 氏碱的形式结合，参与了糖原裂解成 $C_{1\alpha}$ -构型的糖原和 1-磷酸葡萄糖。

5-磷酸吡哆醛作为质子的供体和受体，最初给正磷酸迅速提供质子，使正磷酸把质子给糖原第 4 位 C 上的氧原子。从 X 光衍射及核磁共振表明正磷酸位于糖原和磷酸吡哆醛之间。当磷酸与葡萄糖形成 G-1-P 时，吡哆醛又接受一个质子恢复原状。见图 13-19。

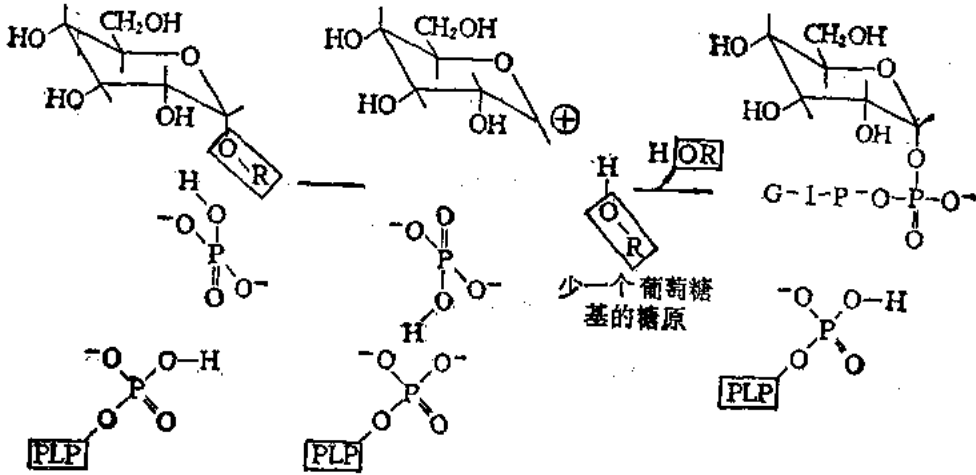


图 13-19 糖原磷酸化酶催化的机理

2. 去分枝酶 (debranching enzyme) 催化糖原分枝点的 1, 6-糖苷键断裂。

磷酸化酶逐个磷酸解移去葡萄糖单位，直至靠近 1, 6-糖苷键的分枝点的 4 个葡萄糖单位就不能继续降解了。残留的高度分枝的糖原分子称极限糊精。极限糊精上的糖键由转移酶催化将 3 个糖残基从某个糖链转移到另一个 4 糖残基的链上。剩下一个糖残基以 α -1, 6 糖苷链与糖原连接则由去分枝酶即，1, 6-糖苷酶水解，所剩下的糖残基的线型糖链又可由磷酸化酶进一步水解，见图 13-20。有趣的是转移酶和去分枝酶是一个酶上的不同部分，在分子量为 160 000 kd 的酶的多肽链上有两个活性位点。

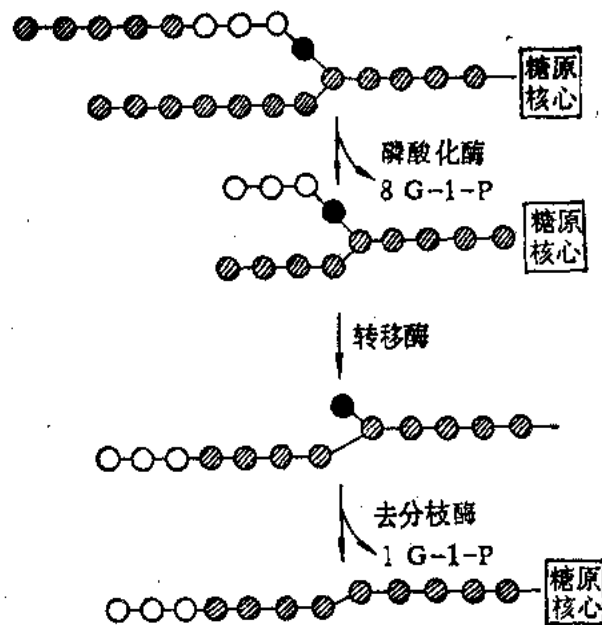
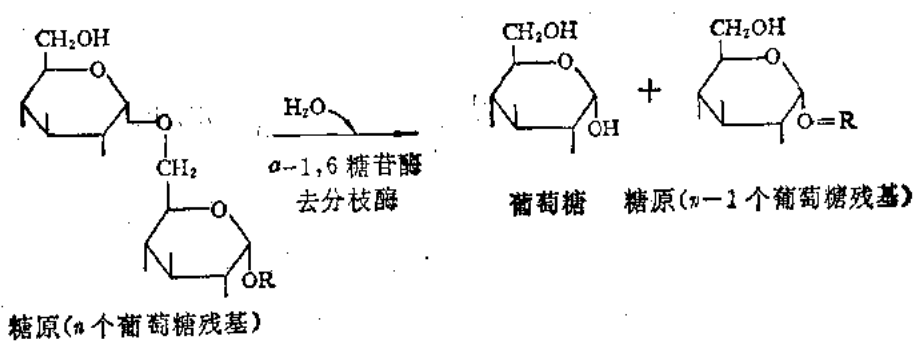


图 13-20 糖原降解步骤

糖原在 1, 6 分枝点上的水解反应如图 13-20。

3. G-1-P 经过 1, 6-二磷酸中间产物生成 G-6-P。此反应是在磷酸葡萄糖变位酶 (phosphoglucomutase) 的催化下完成的，此酶



的活性中心有磷酸化丝氨酸。

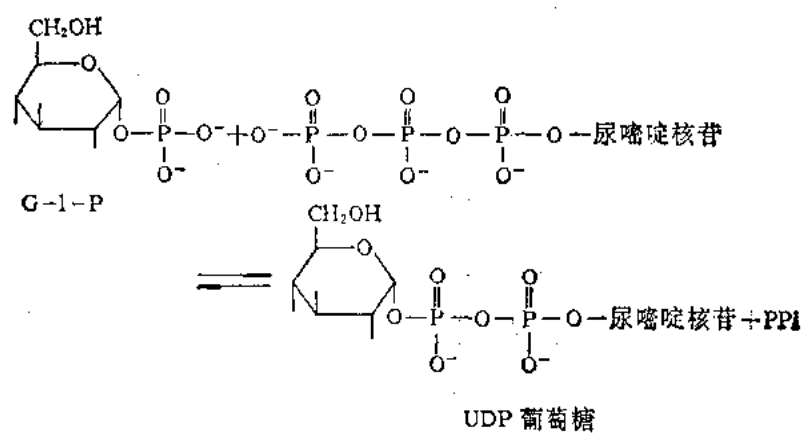
在肝、肾及小肠中，G-6-P 被葡萄糖 6-磷酸酶水解成葡萄糖，进入血液循环。此酶位于平滑内质网膜中，在肌肉和脑组织中没有这种酶，可保留 G-6-P 作为产生 ATP 的燃料，肝并不利用葡萄糖为燃料，所以为其他组织提供葡萄糖。

二、糖原的合成代谢

在体外使糖原分解的磷酸化酶可催化逆反应合成糖原，但是体内糖原合成 (glycogenesis) 却另有途径。因为实验证明，在中性 pH 条件下，糖原合成时 $P_i/G-1-P$ 的比值为 3.6，而在细胞中比例大于 100，因此在细胞中磷酸化酶的作用是使糖原降解，而且可增加磷酸化酶活性的激素，常常刺激糖原分解。同时发现，缺乏肌肉磷酸化酶的病人可以合成肌糖原。上述事实证明了糖原是由另一些酶来合成的。

1957 年 Luis Leloir 及其同事指出糖原合成不是降解途径逆转。糖原合成中糖基的供体是 UDP 而不是 G-1-P。合成与分解采用不同途径更易满足代谢调节和反应所需能量的要求。

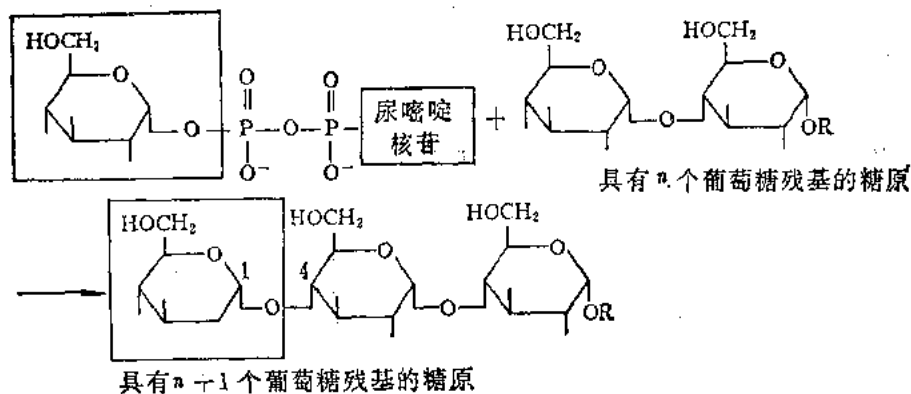
1. G-1-P 在 UDP 葡萄糖焦磷酸化酶 (UDP-glucose pyrophosphorylase) 催化下生成 UDP 葡萄糖。



此反应是可逆的，可是由于焦磷酸极易被焦磷酸酶水解成正磷酸使反应向右进行。

2. UDP 葡萄糖在糖原合成酶 (glycogen synthetase) 催化下合成新糖原。

新的葡萄糖残基加在糖原引物的非还原末端的葡萄糖残基的第四碳的羟基上，形成 $\alpha_{1,4}$ 糖苷键。UDP 被延长的糖原分子末端葡萄糖残基上的 C_4 上的羟基取代。



催化反应中必须有一个 4 个糖残基以上的引物存在。糖原合成需要糖原起始合成酶及引发蛋白质。

首先将 UDP 葡萄糖逐个与引发蛋白质酪氨酸残基苯酚上的氧原子作用, 形成具有 1, 4- α -糖苷键的蛋白质引物。然后蛋白质上的寡糖键在糖原合成酶及分枝酶作用下生成糖原。

糖原合成酶 a 上特殊丝氨酸可以磷酸化成为无活性的糖原合成酶 b, 又称糖原合成酶 D(依赖型), 即其活性依赖于变构效应物 6-磷酸葡萄糖的浓度。未磷酸化的糖原合成酶 a 不需 6-磷酸葡萄糖激活, 故又称糖原合成酶 I(不依赖型), 见图 3-21。

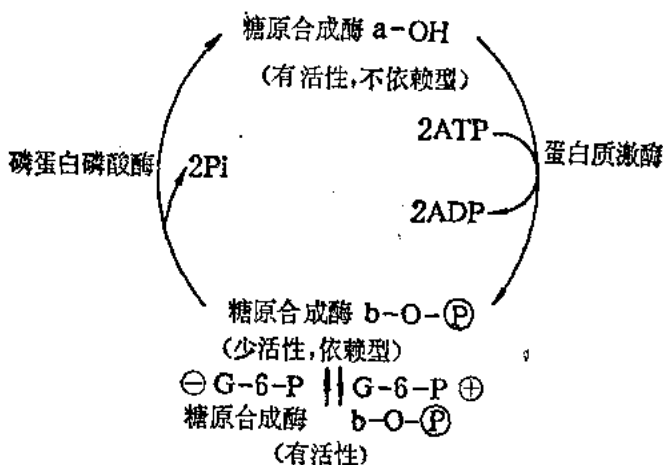


图 13-21 糖原合成酶的调节

3. 合成具有 1, 6-糖苷键的有分枝的糖原, 反应由分枝酶 (branching enzyme 或 glucosyl 14 \rightarrow 6 transferase) 催化。

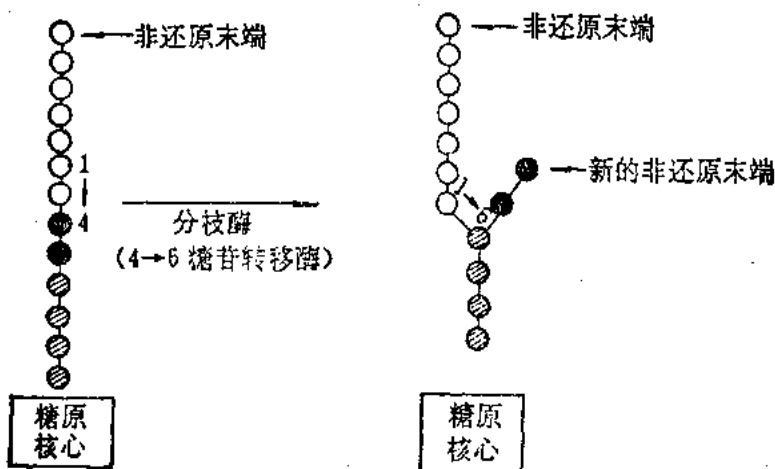


图 13-22 糖原新分枝的形成

分枝酶从至少是 11 个残基的糖链非还原末端将 7 个葡萄糖残基转移到较内部的位置上去, 形成具 1, 6-糖苷键的新分枝链。新形成的分枝必须与原有的糖链有 4 个糖残基的距离。见图 13-22。

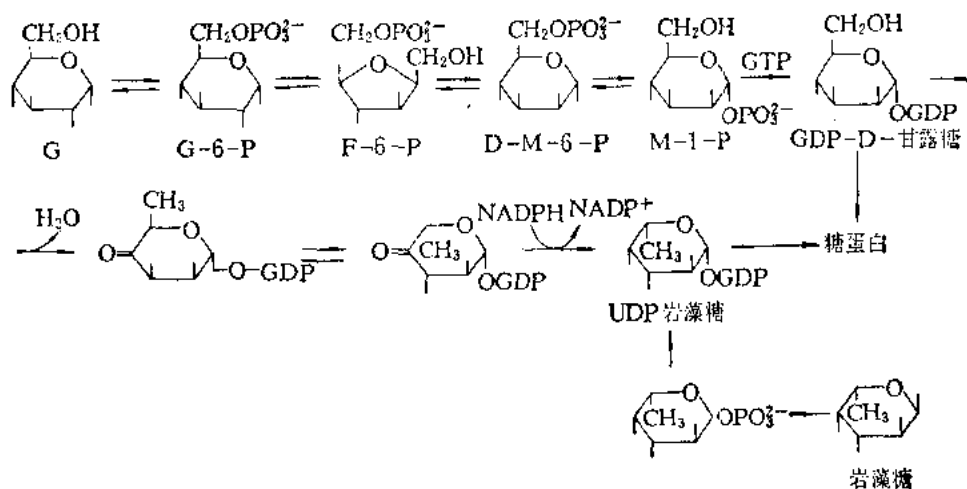
有分枝的糖原有较多的末端分枝, 可增加糖原分解或合成的速率, 而且分枝使糖原的溶解度加大。

第八节 结构多糖组分的生物合成

在糖蛋白、糖脂中含有杂多糖, 其组分中除了葡萄糖、半乳糖、甘露糖外还有 N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰半乳糖胺、 β -D 糖醛酸 α -L-艾杜糖醛酸 (iduronate) 等。在糖蛋白的糖链末端常有岩藻糖 (fucose) 或唾液酸出现。

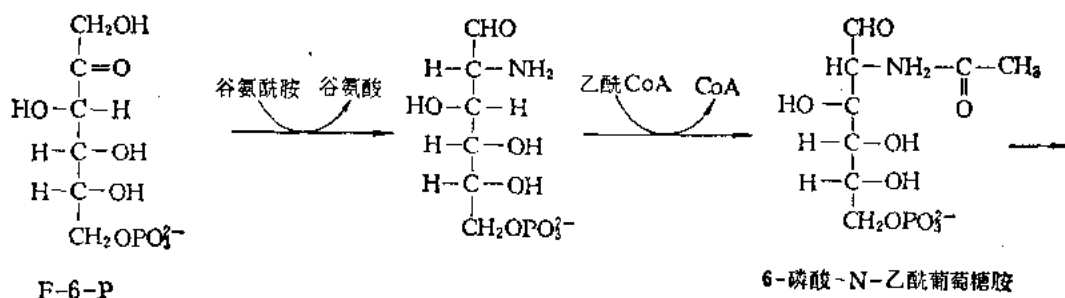
一、GDP 岩藻糖的生成

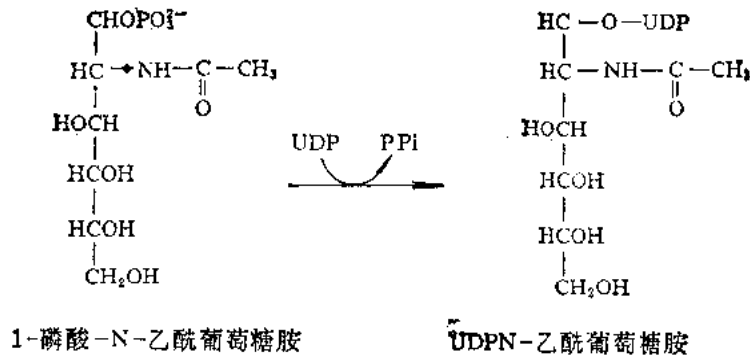
岩藻糖又称 6-脱氧 L-半乳糖。GDP 岩藻糖 (GDP-fucose) 是由葡萄糖经 6-磷酸果糖, 再通过 C_2 异构化成 6-磷酸甘露糖, 变成 1-磷酸甘露糖, 再被 GTP 激活成 GDP 甘露糖, 然后脱水, 异构化和还原生成 GDP 岩藻糖。



二、UDP 己糖胺的生成

以 6-磷酸果糖为底物由谷氨酰胺提供氨基, 乙酰 CoA 提供乙酰基转化而成:





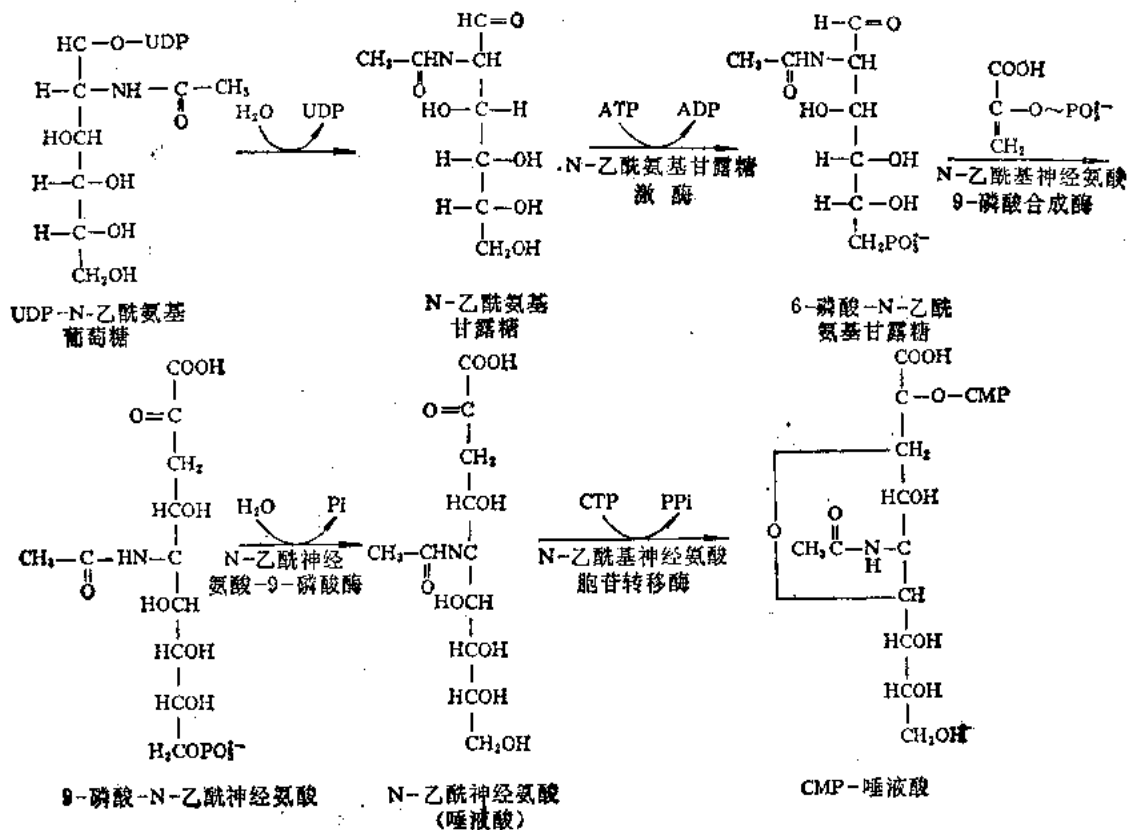
动物组织中最简单的粘多糖——透明质酸就是由 UDP D-葡萄糖醛酸及 UDP-N-乙酰葡萄糖胺残基多糖链的增长末端交替反应而生成的,其生成方式与糖原生成类似。

昆虫外壳、螃蟹的甲壳质就是 UDP-N-乙酰葡萄糖胺以同样方式聚合而成的。

三、CMP 唾液酸的生物合成

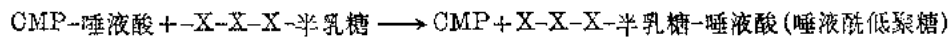
动物细胞外膜,神经节苷脂及糖蛋白寡糖链末端常含有唾液酸,他是 N-乙酰化的神经氨酸。可由烯醇式丙酮酸和 6-磷酸-N-乙酰氨基甘露糖缩合而成。

UDP-N-乙酰氨基葡萄糖通过差向酶催化,使 C₂ 的 OH 反转生成 N-乙酰氨基甘露糖。经 ATP 磷酸化转变成 6-磷酸-N-乙酰氨基甘露糖,再与磷酸烯醇式丙酮酸缩合生成 9-磷酸-N-乙酰壬酮糖,然后除去磷酸即成为 N-乙酰神经氨酸(唾液酸, N-acetylneuraminic acid,



缩写为 NANA)。唾液酸(sialic acid)必须由 CTP 激活成 CMP-唾液酸(CMP-NANA)才能加到糖蛋白的寡糖链上去,成为唾液酰低聚糖。

CMP-唾液酸通过唾液酰转移酶的作用转移到糖蛋白的糖链末端糖残基上,并释放出 CMP。



第九节 糖代谢的调节

一、糖酵解的调节

糖酵解有二重作用。一是降解产生 ATP,二是产生含碳的中间物为合成反应提供原料。代谢调控满足这两方面的需求。酵解过程有三步不可逆反应,也就是有三个调控步骤,分别被三个酶多点调节。他们就是己糖激酶,二磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶。己糖激酶可以控制葡萄糖的进入,丙酮酸激酶调节酵解的出口。由于细胞可能处在不同情况下,需用不同酶进行调节。

1. 磷酸果糖激酶调节,他是酵解过程最关键的限速酶。

(1) ATP 是磷酸果糖激酶的底物,也是变构调节物。高浓度 ATP 会降低酶对 6-磷酸果糖的亲和力,这是由于 ATP 与酶的调节位点结合,这个位点与催化位点不同。ATP 的抑制作用可被 AMP 逆转。在细胞中 ATP/AMP 比值降低时磷酸果糖激酶的活性增加。这一点对细胞有重要的生理意义,当细胞内含有丰富的 ATP,处于高能荷状态,此酶几乎没有活性,糖酵解作用减弱。一旦 ATP 被消耗,AMP 积累,细胞能荷降低,酶的活性恢复,因而增加酵解作用。

(2) 柠檬酸可增加 ATP 对酶的抑制作用,柠檬酸是三羧酸循环中的第一个产物,高含量的柠檬酸是生物合成前体的碳骨架过剩的信号,葡萄糖就不进一步酵解。

(3) 磷酸果糖激酶的活性还可被 H^+ 抑制,它可防止肌肉中形成过量乳酸而使血液酸中毒。

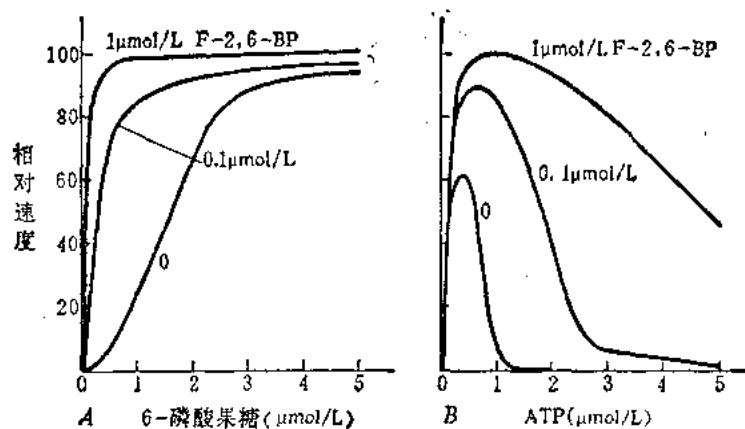


图 13-23 2, 6-二磷酸果糖(F-2, 6-BP)对磷酸果糖激酶的活化及对 ATP 抑制效应的逆转

(4) 在1980年 Henri-Gery Hers 和 Emile Van Schaftingen 发现一个新的调控物, 即 2, 6-二磷酸 β -D-果糖(F-2, 6-BP)。它是磷酸果糖激酶有效的别构活化剂。它可以通过增加肝内 6-磷酸果糖与酶的亲和力从而消除 ATP 对酶的抑制效应, 使酶活化。见图 13-23。

2, 6-二磷酸果糖是由磷酸果糖激酶 2(phosphofructokinase 2) 催化 6-磷酸果糖磷酸化而形成的。2, 6-二磷酸果糖又可被果糖二磷酸酶 2(fructose diphosphatase 2) 水解成 6-磷酸果糖。上述两个酶都是由相同的 53 000 的多肽链组成, 只是由于一个丝氨酸残基磷酸化或去磷酸化而造成活性不同。这种酶称为前后酶(tandem enzyme)或双功能酶。当葡萄糖缺少, 高血糖激素导致双功能酶磷酸化, 从而活化果糖二磷酸酶 2 并抑制二磷酸果糖激酶 2 的活性。使 F-2, 6-BP 水平降低, 结果由于使磷酸果糖激酶活性减少而降低酵解速度。当葡萄糖含量丰富时双功能酶失去磷酸基, 导致果糖二磷酸酶 2 的活性被抑制, 而二磷酸果糖激酶 2 的活性被激活, 使 F-2, 6-BP 水平升高, 磷酸果糖激酶被活化, 因而加速酵解 F-6-P 可以增加 F-2, 6-BP 的形成, 减少其水解。见图 13-24。

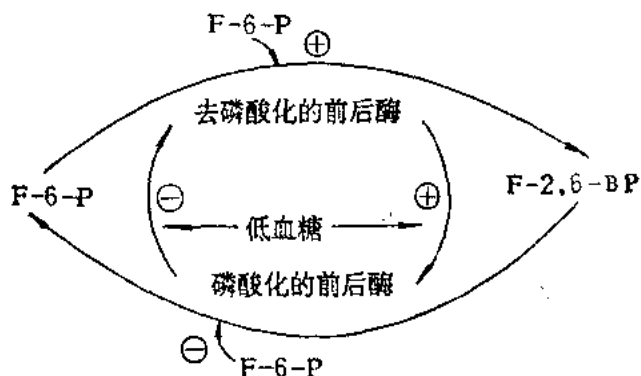


图 13-24 2, 6-二磷酸果糖(F-2, 6-BP) 合成、降解的调控

2. 己糖激酶的调控。二磷酸果糖激酶被抑制时, 常常使 G-6-P 积累, 因此进一步别构抑制己糖激酶的活性, 可以减缓酵解速度。

在复杂的代谢途径中 G-6-P 还可转化成糖原及戊糖, 因此己糖激酶不是酵解的关键反应步骤。

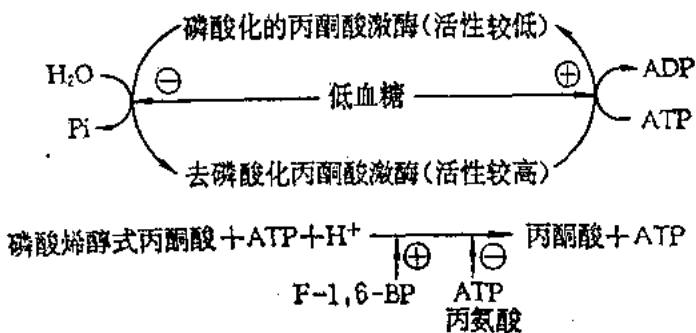


图 13-25 丙酮酸激酶催化活性的调控

(2) 酵解产物丙酮酸转氨合成的丙氨酸也可以别构抑制这个酶的活性。这是生物合成前体过剩的信号。

(3) 在能荷高时 ATP 别构抑制 L 型(肝中的)丙酮酸激酶同功酶的活性。L 型同功酶可与磷酸烯醇式丙酮酸结合, 它的催化反应速度也被磷酸化及去磷酸化所调节。当血糖水平低, 高血糖素的级联放大系统使丙酮酸激酶磷酸化, 成为活性低的形式, 而去磷酸化的酶活性较高。这个调节方式与 F-2, 6-BP 前后酶受激素调节磷酸化作用类似。当能荷低, 酵解中间物多, 酶活性最大。

3. 丙酮酸激酶的调节, 见图 13-25。

丙酮酸激酶调节酵解的出口, 它催化酵解中第三个不可逆步骤。

(1) 1, 6-二磷酸果糖使丙酮酸激酶活化, 使其与磷酸果糖激酶催化加速相协调, 接受大量代谢中间物, 因此加速酵解。

M 型(肌肉中的)同功酶没有可逆磷酸化作用,使肌肉和脑组织在迫切需要能量时,即使血糖低,也可继续供应能量。A 型同功酶对此共价修饰调节酶的磷酸化敏感度上介于 M 型与 L 型同功酶之间。

二、三羧酸循环的代谢调节

三羧酸循环的速度是被精细的调节控制,有三个调控酶:柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶。其速度主要决定于细胞对 ATP 的需求。三羧酸循环的第一步反应可调节总反应速度,是关键反应步骤。柠檬酸合酶是限速酶,受乙酰 CoA 及草酰乙酸的浓度影响,而前者又受丙酮酸脱氢酶的调节。在高能荷情况下,ATP 丰富时柠檬酸合成便受抑制。因为 ATP 可以增加酶对乙酰 CoA 的 K_m 值,而使酶与乙酰 CoA 结合的少,这样形成的柠檬酸也少了。ATP 还是异柠檬酸脱氢酶的抑制物,而 ADP 则是此酶的激活物。NADH 对柠檬酸合酶、异柠檬酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶有抑制效应。琥珀酰 CoA 可与乙酰 CoA 竞争,因此有抑制柠檬酸合酶及 α -酮戊二酸脱氢酶的效应。由于细胞中草酰乙酸浓度较低,因此草酰乙酸浓度是决定三羧酸循环的速度最重要的因素之一,见图 13-26。

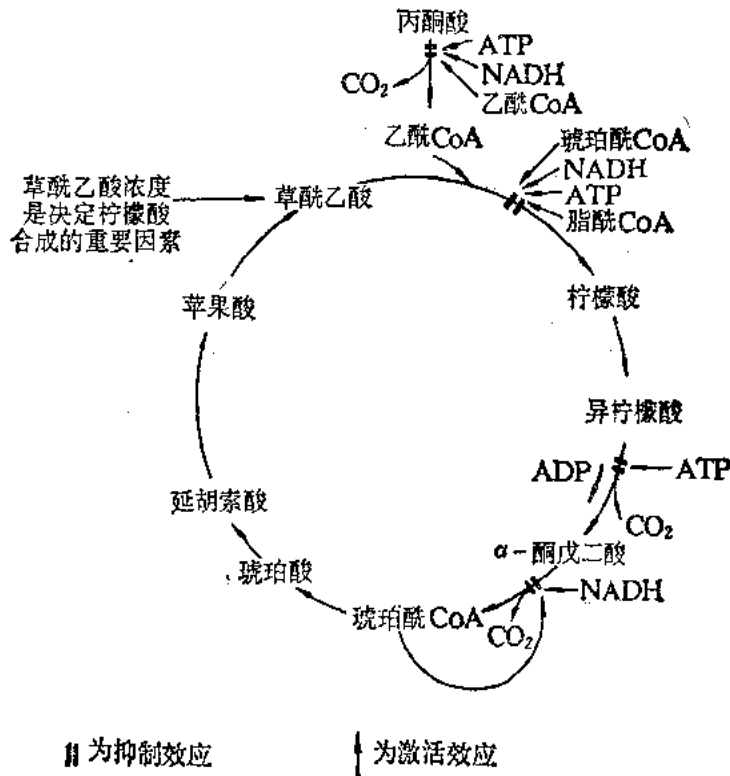


图 13-26 三羧酸循环的调节

三、酵解、三羧酸循环及氧化磷酸化途径之间的协调控制,巴斯德效应
代谢中上述三个主要产能步骤是以经济的自我调控方式彼此协调。

早在 1860 年, 巴斯德发现, 在厌氧条件下高速酵解的酵母若通入氧气, 则葡萄糖消耗的速度急剧下降, 厌氧酵解所积累的乳酸迅速消失, 在这种耗氧的同时, 葡萄糖消耗减少, 乳酸堆积终止的现象称为巴斯德效应。其原因是由于在有氧的情况下, 氧化磷酸化使 NADH 的 H^+ 不再转给丙酮酸生成乳酸而是传给氧, 并产生大量 ATP。丙酮酸进入三羧酸循环使柠檬酸浓度增加, 由于高含量的 ATP 及柠檬酸别构抑制磷酸果糖激酶的活性, 从而减慢了酵解速度及三羧酸循环速度。

细胞内酵解、三羧酸循环及氧化磷酸化的速度受着细胞中能荷水平的控制, ADP 含量高时刺激氧化磷酸化及丙酮酸氧化从而加速三羧酸循环。相反 ATP 含量高时可减慢氧化磷酸化、酵解及三羧酸循环的速度。

肿瘤细胞中缺乏代谢调节, 酵解速度比正常细胞高, 使肿瘤细胞比正常细胞消耗更多的糖进行代谢。

四、糖异生作用和酵解作用的代谢协调控制

在细胞生理浓度下, 糖异生和酵解作用每个反应虽然都没有热力学障碍, 但是两个途径中的各种酶的活性并非同时具有高度的活性。不过它们之间的作用是相互配合的, 有许多别构酶的效应物, 在保持相反途径的协调作用中起着重要作用。

1. 高浓度 6-磷酸葡萄糖抑制己糖激酶, 而活化葡萄糖 6-磷酸酶从而抑制了酵解, 促进了糖的异生。

2. 糖酵解和糖异生的控制点是 6-磷酸果糖与 1, 6-二磷酸果糖的转化。糖异生的关键调控酶是果糖 1, 6-二磷酸酶, 而酵解的关键调控酶是 1, 6-二磷酸果糖激酶。ATP 刺激后者抑制前者, 柠檬酸的作用正相反, 刺激果糖二磷酸酶, 抑制磷酸果糖激酶。2, 6-二磷酸果糖是强效应物, 对这两个酶的效应正相反, 见图 13-14。当葡萄糖丰富时, 激素调节 2, 6-二磷酸果糖增加, 从而刺激磷酸果糖激酶和强烈抑制果糖二磷酸酶的活性, 从而加速酵解, 减弱糖的异生。饥饿时 1, 6-二磷酸果糖和 2, 6-二磷酸果糖减少, 从而降低酵解速度, 增加糖异生速度, 使非糖物质转化成糖。因此 2, 6-二磷酸果糖对决定葡萄糖分解或合成起着重要的作用。

3. 丙酮酸到磷酸烯醇式丙酮酸的转化在糖异生中是由丙酮酸羧化酶调节, 在酵解中是被丙酮酸激酶调节。乙酰 CoA 刺激丙酮酸羧化酶活性, 却抑制丙酮酸脱氢酶的活性。因此, 只要线粒体中乙酰 CoA 超过细胞燃料要求时, 可促进葡萄糖的合成。丙氨酸是糖异生的前体为其提供的原料, 但对丙酮酸激酶有抑制作用, 是此酶的负效应物。

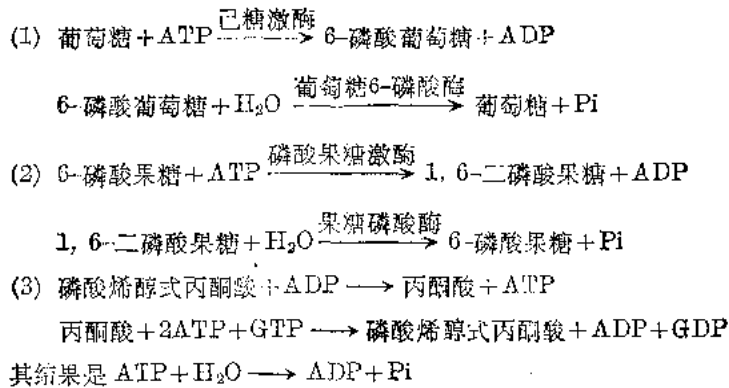
ATP 抑制丙酮酸激酶, 磷酸果糖激酶, NADH 也有类似的作用。而 GTP 却促进磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶, 促进糖异生。ADP 刺激酵解作用, 抑制丙酮酸羧化酶。

当细胞中含有大量燃料分子及丰富 ATP 时, 糖异生途径酶激活, 酵解途径酶受抑制, 使糖异生作用加速, 酵解减慢; 当细胞中能荷减少, 则酵解加速糖异生作用减慢。

4. 无效循环。由于酵解与异生途径的协调, 一个途径开放, 另一途径关闭, 可避免一些作用物质消耗 ATP 的无效循环。酵解和异生作用中有 3 个点可能产生无效循环。

由不同酶催化的两个相反代谢反应条件不一样, 一个方向需 ATP 参加, 另一方向则自动

进行水解。结果使 ATP 水解, 消耗了能量, 反应物没有变化。这种循环称无效循环 (futile cycle)。



这种无效循环只能产生热量供身体所需。

5. 激素对糖异生及酵解途径有调控作用。肾上腺素、高血糖素、糖皮质激素可增加磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶及葡萄糖 6-磷酸酶的合成促进丙酮酸进入线粒体, 从而促使糖异生作用。这些激素还可通过 cAMP 激活蛋白激酶, 使磷酸果糖激酶, 果糖 1, 6-二磷酸酶和丙酮酸激酶磷酸化, 从而改变酶的活力。丙酮酸激酶磷酸化后抑制酶的活力, 使酵解受抑制。磷酸化的酶对效应物的作用更加敏感。胰岛素可以使肝磷酸果糖激酶, 丙酮酸激酶活性升高, 增强酵解, 使果糖 1, 6-二磷酸酶活性下降, 从而对抗由于胰岛血糖素, 肾上腺素对糖异生的效应使糖异生减弱, 因此糖尿病动物的糖异生加强。饥饿时磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶被诱导合成使活性增高三倍, 也使糖异生加强。

五、磷酸戊糖途径代谢的调节

肝的各种戊糖途径的酶中以 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的活性最低, 所以它是戊糖途径的限速酶, 催化不可逆步骤。其活性受 $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ 比例的调节, NADPH 竞争性抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶及 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶的活性。机体内 NAD^+/NADH 比 $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ 的比值高几个数量级, 前者为 700, 后者为 0.014, 这使 NADPH 可以进行有效的反馈抑制调控。只有 NADPH 在脂肪生物合成中被消耗时才解除抑制, 再通过 6-磷酸葡萄糖脱氢酶产生出 NADPH 。

非氧化阶段戊糖的转变主要受控于底物浓度。5-磷酸核糖过多时, 可转化成 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醇进行酵解。

六、糖原代谢的调节

1. 糖原分解与合成的协调控制

糖原分解及合成的主要酶是磷酸化酶及糖原合成酶, 它们的活性是受磷酸化或去磷酸化的共价修饰调节及变构效应的调节。二种酶磷酸化及去磷酸化的方式相似, 但其效果相反。磷酸化酶激酶使无活性的磷酸化酶 b 磷酸化成为有活性的磷酸化酶 a, 从而促使糖原分解。

糖原合成酶磷酸化是由蛋白质激酶催化，磷酸化的糖原合成酶失去活性。糖原磷酸化酶及合成酶都可以被蛋白磷酸酶水解去磷酸化，前者失去活性，后者增加活性，见图 13-27。

2. 激素通过环状AMP来协调糖原分解与合成代谢。

肾上腺素、高血糖素、促肾上腺皮质激素、胰岛素可调节糖原磷酸化酶及糖原合成酶活性与非活性形式的比例，胰岛素使糖原合成增加，肾上腺素、高血糖素、肾上腺皮质激素则刺激肝和肌糖原降解。他是通过升高糖原磷酸化酶 a/磷酸化酶 b 的比值及降低糖原合成酶 a/糖原合成酶 b 的比值来完成的。

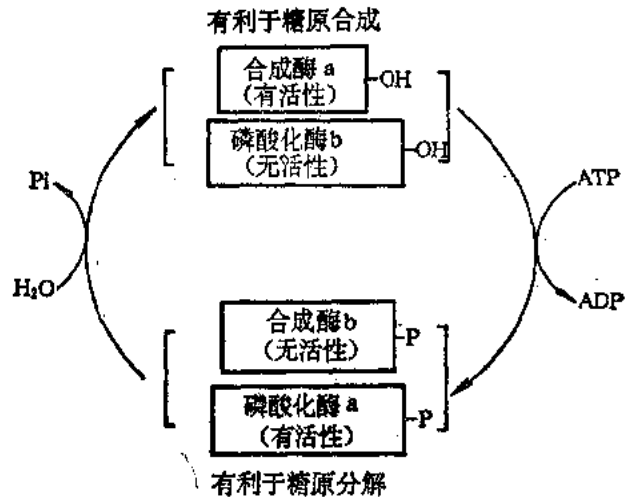


图 13-27 糖原合成酶与糖原磷酸化酶的协调控制

在肝切片中加入肾上腺素可导致糖原磷酸化酶活性增加，但对纯化的磷酸化酶没有作用。在研究影响磷酸化酶活性的因素中发现磷酸化酶的作用需 Ca^{2+} ，磷酸化激酶，ATP 和 Mg^{2+} ，后来发现 ATP 转变的环状 AMP (cAMP) 可激活蛋白质激酶。在有肾上腺素时细胞 cAMP 浓度增加，移去激素则 cAMP 浓度下降。

cAMP 依赖的蛋白质激酶通过活化磷酸化酶激酶激活磷酸化酶活性和使糖原合成酶活性降低，将激素信号通过一系列酶促反应级联放大，其过程如下：见图 13-28。

- (1) 激素如肾上腺素、高血糖素与靶细胞的质膜上的受体结合，使腺苷酸环化酶活化。
- (2) 活化的腺苷酸环化酶催化 ATP 生成 cAMP。
- (3) cAMP 别构刺激蛋白质激酶的活性。
- (4) 蛋白质激酶可以使糖原合成酶磷酸化。使糖原合成酶 a 变成少活性的糖原合成酶 b。蛋白质激酶还可使磷酸化激酶磷酸化。磷酸化激酶是分子质量为 1 200 000，由 α , β , γ , δ 四种亚基 16 个多肽组成的大分子。这个酶有双重控制，酶蛋白磷酸化后可以由无活性型转化成有活性型，催化磷酸化反应。酶中 δ 亚基是钙调蛋白，可以与 Ca^{2+} 结合改变构象使酶部分活化。
- (5) 磷酸化激酶使糖原磷酸化酶磷酸化，从而变成有活性的磷酸化酶 a，加强糖原分解，见图 13-26。这种精细的调控避免了由于分解、合成两个途径同时有活性造成的 ATP 的浪费。胰岛素的作用与肾上腺素相反促进糖原合成抑制糖原分解。

平时肝细胞中肾上腺素浓度为 10^{-8} — 10^{-10} mol/L，在紧急情况下，肾上腺素分泌到血液中，他是一个分子信号，传至肝细胞中，使糖原连锁代谢反应中的一个酶被激活后，连续发生其他酶激活结果导致原始信号的放大，最终使糖原分解，糖原合成减少，血糖浓度增加。上述的连锁反应称为级联放大反应系统 (cascade system)。

cAMP 在细胞中可被磷酸二酯酶分解成 AMP。

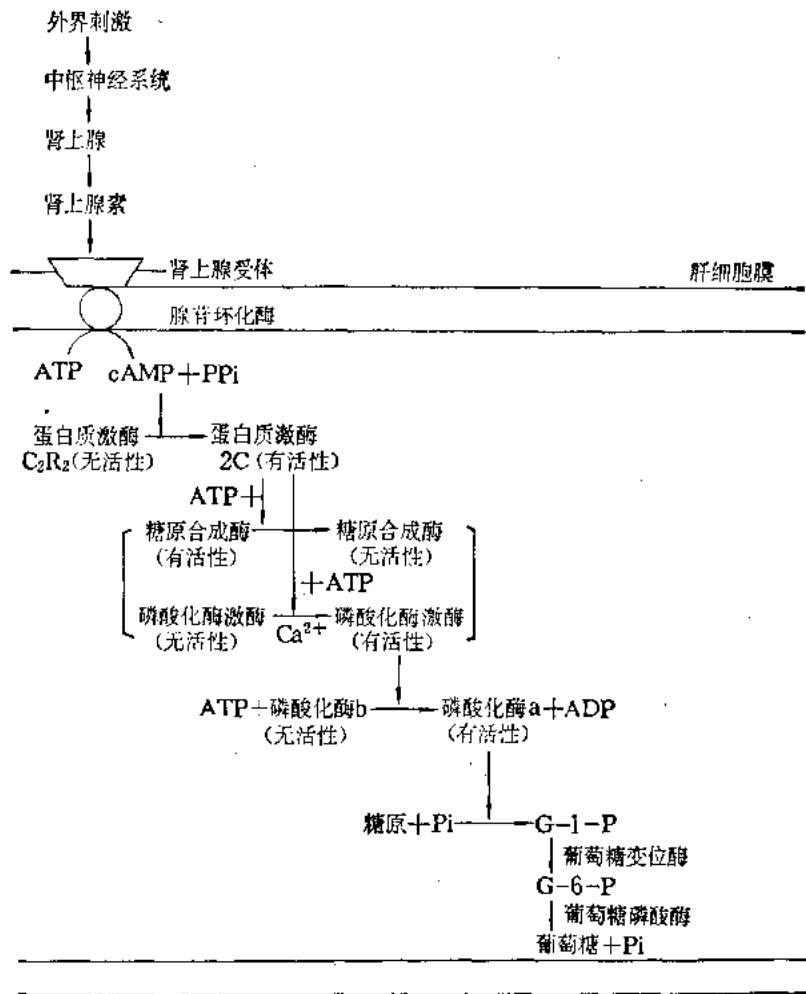
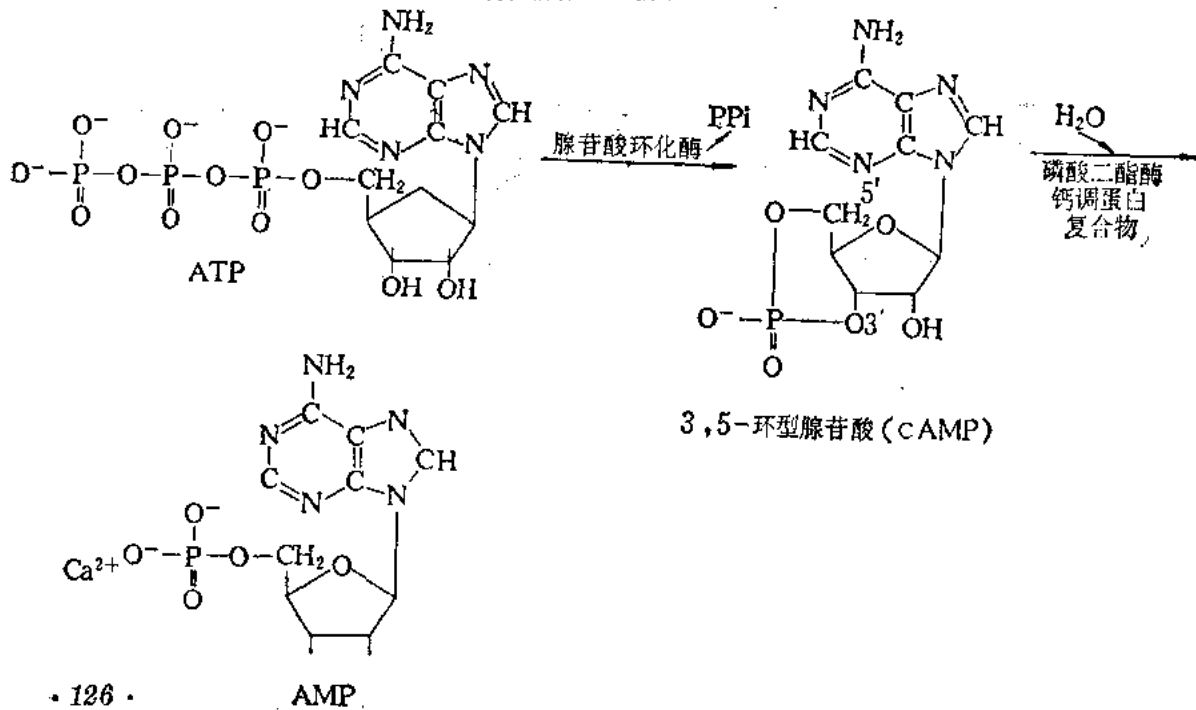


图 13-28 肾上腺素对肝糖原合成与分解调控



茶碱、咖啡因可抑制磷酸二酯酶的活性，因此它们可作为药物通过减慢 cAMP 分解速度而延长肾上腺素的作用，起着兴奋剂的作用。

七、神经和激素对血糖代谢的控制

正常机体血糖水平总是处于 80—120 毫克 % 范围之内，当血糖浓度超过正常值大致高达 160—180 毫克 % 时，便可从尿中排出。所以这范围是肾排糖阈值。神经和激素对血糖浓度有调节作用。血糖低于 70 毫克 % 时，或由于过度兴奋、激动时，均可刺激延脑第四脑室“糖中枢”的反射性兴奋，这种兴奋传至肝脏，使部分糖原分解成葡萄糖。另外，刺激交感神经有同样的效果。当血糖浓度恢复正常水平时，神经冲动发出的信号减弱，于是糖原分解减慢。

大脑下部的下丘脑接受神经信号，分泌皮质释放因子，通过血液运到靶腺体肾上腺皮质，使糖原异生加强，血糖增多。

糖原的分解与合成是调节血糖的主要因素。它受激素的调节。影响糖代谢的激素有以下几种：

1. 胰岛素是由胰脏 β 细胞分泌的，可降低血糖。若胰岛素供应不足，则抑制糖原合成及葡萄糖氧化使血糖升高。其原因是胰岛素可促进糖原合成酶的活性，诱导葡萄糖激酶合成和加强磷酸果糖激酶的作用，使葡萄糖分解。因此，当胰岛素分泌不足时，缺乏己糖激酶。不能使葡萄糖磷酸化使葡萄糖穿过细胞膜逸出，造成高血糖及糖尿病。

2. 肾上腺素和胰岛 α 细胞分泌的高血糖素通过 cAMP 可激活肝中糖原磷酸化酶使糖原分解，还有诱导肝中磷酸烯醇式丙酮酸激酶及果糖二磷酸酶的合成促进糖异生作用，使氨基酸转化成葡萄糖，从而使血糖上升。

3. 垂体前叶分泌的生长激素促使血糖升高，因为它具有抗胰岛素及抑制糖原分解和葡萄糖进入细胞氧化的作用。脑下垂体前叶分泌的促肾上腺皮质激素阻碍肌糖原氧化，促进肝糖原合成，其主要原因是使胰岛素作用减弱，促进有关糖的异生作用的酶的合成，阻止糖的氧化分解。

4. 甲状腺素可促进糖的异生作用及糖原分解，并能促进小肠对葡萄糖的吸收从而使血糖升高。

上述激素均为水溶性的物质不能穿过靶细胞膜，因此作为第一信使与膜表面受体结合导致细胞内信使分子 cAMP 形成，cAMP 作为第二信使使细胞内一系列酶激活，最终导致糖原分解与合成速度的变化。

通过神经和激素的调节使血糖的来源和去路维持动态平衡，就控制了血糖的恒定。可总结如图 13-29。

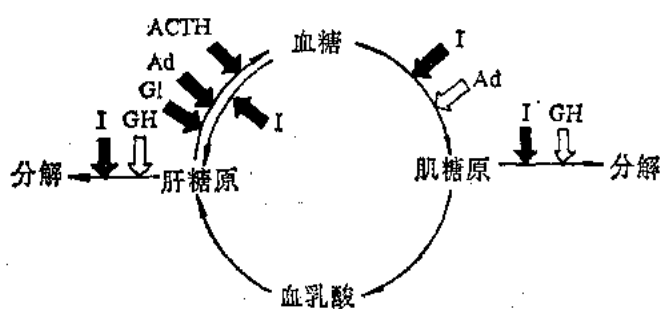


图 13-29 激素对糖代谢的调节

促进 I: 胰岛素 ACTH: 促肾上腺皮质激素
 抑制 Ad: 肾上腺素 Gl: 高血糖素 GH: 生长激素

第十节 糖代谢的紊乱

由于糖代谢过程中某些酶的先天性缺陷,或由于其调节作用失常,导致代糖谢紊乱。

一、先天性糖代谢酶的缺陷病

1. 半乳糖血症

当先天性缺乏 1-磷酸半乳糖尿苷酸转移酶时,可从血液中缺乏此酶进行鉴定。患者不能将 1-磷酸半乳糖转化成 UDP-半乳糖,使半乳糖不能进入酵解途径,以致血中半乳糖增多,引起半乳糖血,严重的导致半乳糖尿。患儿生长迟缓,喝奶后呕吐、腹泻,肝肿大,黄疸,智力迟钝。若继续摄取半乳糖,会因血液中毒致死。血液中毒物之一是半乳糖醇,他是由半乳糖经还原酶还原而成。在眼睛的晶体中,半乳糖醇积累会造成白内障。吃没有半乳糖的膳食可改善健康状况,但智力不能恢复。

2. 在己糖激酶缺乏的病人红细胞中,由于葡萄糖磷酸化受影响,使酵解产物降低,因而使 2, 3-二磷酸甘油酸缺少。因为它是由 1, 3-二磷酸甘油酸经变位酶催化而生成的。

大多数细胞中 2, 3-二磷酸甘油酸含量很低,但是在红细胞中它的含量达 4mmol/L,等于血红蛋白的含量。2, 3-二磷酸甘油酸可以与去氧血红蛋白结合,促进氧的释放。他是稳定脱氧血

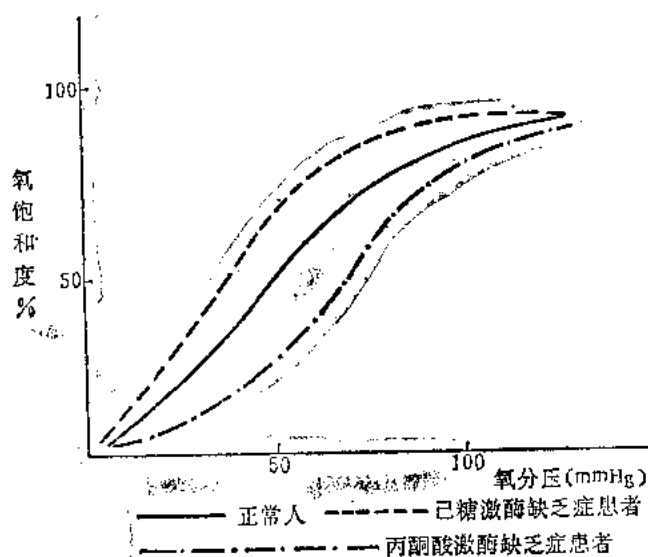


图 13-30 血红蛋白解离曲线

甘油酸浓度增高,而使血红蛋白与氧的亲合力非常低。见图 13-30。由于病人不能很好地进行酵解,ATP 减少,因而降低 Na^+ , K^+ -ATP 酶的活性,细胞无法维持正常离子浓度而肿胀,裂解,造成溶血性贫血。

4. 磷酸戊糖途径中酶的先天遗传性缺陷

大多数病人可以忍受药物的治疗,先天性遗传缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的病人,在给磺胺、阿斯匹林等氧化性的药物数天后产生黄疸、尿变黑,血色素下降等症状。这是由于红细

红蛋白和调控氧传递的物质。在肺中氧的分压高,氧与血红蛋白结合不受影响,而在组织中,氧的释放量则与血红蛋白和 2, 3-二磷酸甘油酸多少有关。2, 3-二磷酸甘油酸越多释放氧越多。因为他可以降低血红素对氧的亲合力。己糖激酶缺乏症病人红细胞中 2, 3-二磷酸甘油酸浓度降低,使血红蛋白对氧的亲合力异常高,(见图 11-30),减少组织获得氧的机会。

3. 丙酮酸激酶缺乏病人由于酵解产物不能进入三羧酸循环,使酵解中间产物浓度增加,使红细胞中 2, 3-二磷酸

胞中没有线粒体,当缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶时无法产生 NADPH,不能保持细胞中还原谷胱甘肽水平,以致破坏膜的结构,造成溶血、贫血等症状。

5. 戊糖尿症

由于木糖醇脱氢酶先天性欠缺导致 L-木酮糖积累从尿中排出,成为戊糖尿症,男性患者多,具有遗传性。

6. 糖醛酸途径中酶的先天性缺陷

有些人发生粘多糖过多症。粘多糖过量积聚造成骨质缺损,角膜混浊,奇异面容,智力迟钝。其原因是这种人先天性缺乏水解粘多糖的 α -艾杜糖醛酸水解酶。

7. 糖原病

糖原病是由于病人糖原分解或合成酶先天性遗传性欠缺而引起的。现已发现有 12 种与糖原代谢相关的酶是先天性遗传性缺陷疾病。

几种主要的糖原病及其症状总结如下表 13-4。

表 13-4 几种主要类型的糖原病

类型	欠缺酶	受影响的脏器	受影响脏器中糖原含量	糖原结构	血糖临床症状
I	葡萄糖磷酸酶	肝肾	增加	正常	血糖下降、瘦、肝大、严重低血糖酮血中毒
II	α -1, 4-糖苷酶	全部	大量增加	正常	血糖正常、心脏呼吸衰竭,已在 2 岁前死亡
III	1, 6-糖苷酶 (去分枝酶)	肌肉、肝	增加	短分枝多	血糖下降与 I 型同,但较缓和
IV	分枝酶	肝、脾	正常	长枝多、分枝少	血糖正常、肝硬变,肝功能衰竭常在 2 岁前死
V	肌糖原磷酸化酶	肌肉	中等增加	正常结构	血糖正常,由于肌肉痛不能剧烈运动
VI	肝糖原磷酸化酶	肝	增加	正常	血糖略下降与类型 I 同,较缓和
VII	磷酸果糖激酶	肌肉	增加	正常	与类型 V 相似
VIII	磷酸化激酶	肝、骨骼肌	下降	正常	血糖下降、肝微大,血糖略低

二、糖尿病(diabetes mellitus)

由于胰岛素缺乏或其受体异常,因此不能对抗由肾上腺素、高血糖素、肾上腺皮质激素等引起的血糖升高作用,使病人在空腹时血糖浓度超过 120 毫克%,产生高血糖(hyperglycemia)和糖尿。造成这种糖代谢紊乱的机制如下(见图 13-31)。

- (1) 糖原合成减少,分解加速;
- (2) 糖异生作用加强;
- (3) 葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖减弱;
- (4) 糖酵解和三羧酸循环减弱;
- (5) 肌肉和脂肪组织中葡萄糖进入细胞膜减慢。

由于糖的生成增加而分解减慢导致高血糖及糖尿,同时乙酰 CoA 通过三羧酸循环分解减少在 NADH 和 NADPH 还原下转化成酮体,使糖尿病人时常并发酮血症及酮尿症。

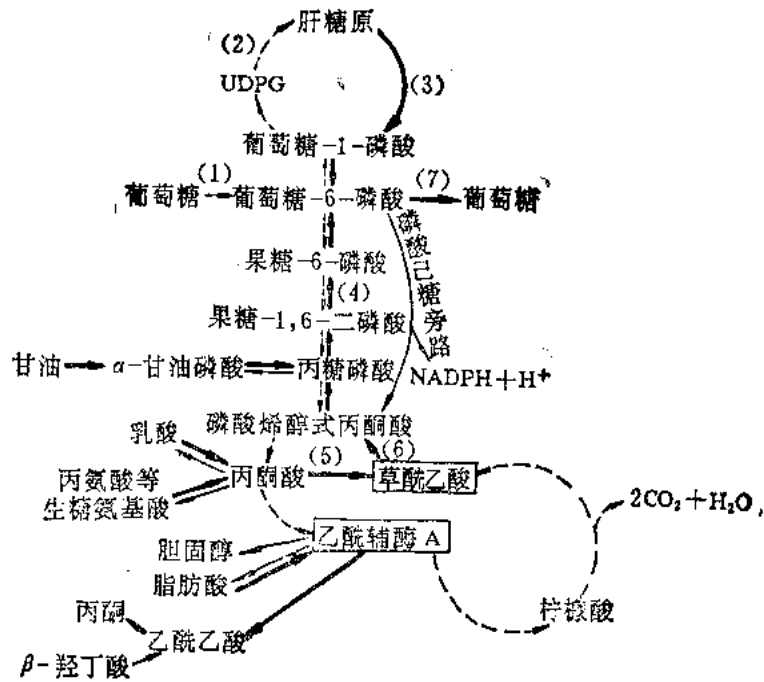


图 13-31 患糖尿病时糖代谢的紊乱

- (1) 葡萄糖激酶 (2) 肝糖原合成酶 (3) 磷酸化酶 (4) 果糖-1,6-二磷酸酶 (5) 丙酮酸羧化酶
(6) 磷酸烯醇式丙酮酸羧基激酶 (7) 葡萄糖-6-磷酸酶

注: 粗体实线示反应促进; 虚线示反应减弱或抑制过程。

三、低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)多见于胰岛素分泌过多或治疗上应用胰岛素过量、肾上腺皮质和脑下垂体机能减退、长期不能进食及严重肝脏疾患者。当血糖含量低于60—70毫克%时,可能出现“低血糖症”。

脑组织对低血糖比较敏感,因为脑组织机能活动需要不断地从血液中摄取葡萄糖经过氧化取得能量,当血糖含量低于45毫克%时,就会严重影响脑组织的机能活动,因而出现惊厥和昏迷,一般称为“低血糖昏迷”或“低血糖休克”。

临床上遇到这种情况时,要及时给病人静脉注射葡萄糖,症状就会得到缓解。

四、维生素 B₁(硫胺素)缺乏对糖代谢影响

由于膳食中缺少维生素 B₁使以焦磷酸硫胺素为辅基的酶的活性降低,从而影响丙酮酸脱氢酶、α-酮戊二酸脱氢酶和转酮酶的活性,并使血中α-酮戊二酸和丙酮酸积累,并且由于戊糖途径,三羧酸循环产能受影响,造成神经共济失调及多发性神经炎。通常以血中转酮酶活性降低作为临床诊断的指标。

提 要

糖在动物机体中的主要功能是供能。

淀粉等食物中的多糖在口腔中仅能消化一小部分,大部分是在小肠中被消化。消化后,以葡萄糖等单糖形式为小肠所吸收。细胞膜上的Na-单糖转运系统及易化扩散系统负责单糖的转运。

动物机体内糖代谢分为如下几个方面:

一、酵解 酵解作用是葡萄糖无氧分解成丙酮酸并生成ATP的过程,其主要步骤为:(1)肌糖原或葡萄糖磷酸化变成二磷酸果糖;(2)二磷酸果糖分解成为磷酸甘油醛和磷酸二羟基丙酮,二者经酶的作用可以互变;(3)磷酸甘油醛脱去 $2H^+$ 及磷酸变成丙酮酸,脱去的 $2H^+$ 为 NAD^+ 所接受,形成 $NADH+H^+$;(4)丙酮酸加氢变成乳酸;所需要的 $2H$ 由 $NADH+H^+$ 供给。在酵解过程中净生成2分子ATP(如在有氧条件下生成丙酮酸,可产生6或8分子ATP),这种能量可用于促进体内的合成反应或其他生理活动。葡萄糖可以发酵生成乙醇及 CO_2 。发酵作用与酵解作用的起始物质及最终产物虽然不同,但其所经过的中间步骤则几乎完全一样。

二、三羧酸循环 三羧酸循环是在细胞的线粒体中进行的。首先,酵解产物丙酮酸在辅酶A、 NAD^+ 、硫辛酸、焦磷酸硫胺素和 Mg^{2+} 存在下氧化脱羧变成乙酰辅酶A,再与三羧酸循环中的草酰乙酸缩合成为柠檬酸。柠檬酸再脱水成为顺乌头酸。顺乌头酸经加水及脱氢作用依次变成异柠檬酸及草酰琥珀酸。这4种酸都含有3个羧基,故称三羧酸循环。草酰琥珀酸经直接脱羧和氧化脱羧作用依次变成 α -酮戊二酸及琥珀酸。琥珀酸经脱氢、加水及再脱氢作用依次变成延胡索酸、苹果酸及循环开始的草酰乙酸。三羧酸循环放出 CO_2 ,而脱下的氢($2H$)经氧化磷酸化形成水和相当于2—3分子ATP的能量。如此循环不息。

糖酵解产物丙酮酸经三羧酸循环后能释放大量能量。一分子丙酮酸经三羧酸循环,由于脱氢共形成三分子 $NADH+H^+$,一分子 $NADPH+H^+$ 和一分子 $FADH_2$,经氧化磷酸化分别能产生9个、3个和2个共14个ATP分子,加上三羧酸循环本身生成的一分子GTP(也可视作一分子ATP),共15个ATP分子。每分子葡萄糖能产生两分子丙酮酸,将产生 15×2 即30个分子的ATP。这远比酵解所产生的ATP分子数大得多。

三、磷酸戊糖途径 它在许多脏器组织中进行,需氧,其主要过程是G-6-P脱氢生成6-磷酸葡萄糖酸,再脱氢、脱羧生成核糖-5-P,最后经转酮反应和转醛反应,以甘油醛-3-P、F-6-P与酵解链相衔接。中间产物核糖-5-P是合成核酸的必要原料,核酸的分解也需通过这一途径。它形成的 $NADPH+H^+$ 提供各种生物合成代谢所需要的还原力。

四、糖醛酸途径 它由G-6-P或G-1-P开始,经UDP-葡萄糖醛酸脱掉UDP形成葡萄糖醛酸。此后,逐步代谢,形成木酮糖、木糖醇,最终又回到G-6-P。其中间产物葡萄糖醛酸是某些粘多糖构成成分,也是肝进行解毒作用的重要物质。

五、糖异生作用 非糖物质如甘油、生糖氨基酸和乳酸等在肝中能合成糖、糖原,称为糖异生作用。糖异生途径中,有三步与酵解途径不同。由丙酮酸生成一分子葡萄糖需消耗6个高能磷酸键。

六、糖原的合成与分解 血液葡萄糖在肝脏中经G-6-P、G-1-P和UDPG合成糖原。糖原在磷酸化酶作用下变为G-1-P,它经磷酸葡萄糖变位酶催化变为G-6-P,在肝葡萄糖-6-磷

酸酶作用下转化为葡萄糖。同样,在肌肉中,血液葡萄糖可合成糖原,但由于肌肉中缺乏葡萄糖-6-磷酸酶,不能向血液提供葡萄糖。肝糖原的合成和分解控制血糖浓度。肌糖原酵解给肌肉活动提供能量。

七、GDP 岩藻糖、UDP 己糖胺、CMP 唾液酸是合成糖蛋白、糖脂、杂多糖的重要组成部分,它们都可由葡萄糖转变而成。

糖代谢途径中有很多别构酶可以调节控制代谢的速度。酵解途径中的调控酶是己糖激酶,二磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶,其中二磷酸果糖激酶是关键反应的限速酶,其活性被 ATP、柠檬酸别构抑制,AMP、2,6-二磷酸果糖别构激活。三羧酸循环的调控酶是柠檬酸合酶、柠檬酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶。柠檬酸合酶是关键反应的限速酶,其活性被 ATP、NADH、琥珀酰 CoA 别构抑制。糖异生作用的调控酶有丙酮酸羧化激酶,果糖二磷酸酶,葡萄糖磷酸酶,其中果糖二磷酸酶的活性被 AMP 别构抑制,ATP 别构激活。酵解与糖异生作用是相反的两个途径,其中的调控酶协调作用防止了无效循环。磷酸戊糖途径的调控酶是 6-磷酸葡萄糖脱氢酶,其活性又被 NADPH 抑制。糖原分解的调控酶是磷酸化酶,糖原合成的调控酶是糖原合成酶。它们受可逆共价修饰及别构调控。磷酸化使少活性的磷酸化酶 b 变成有活性的磷酸化酶 a,使有活性的糖原合成酶 a 失去活性,促进糖的分解。上述酶的去磷酸化,作用相反,促进糖原合成。AMP 是磷酸化酶 b 的正调控物,6-P-G 是糖原合成酶 b 的正调控物。

血糖浓度常不超出 80—120 毫克 % 的范围。其所以能在此范围恒定并非由于血糖永恒不变,而是由于体内具有许多能调节血糖的升降维持其平衡机制。它们受到胰岛素、肾上腺素、高血糖素、脑下垂体激素、肾上腺皮质激素及甲状腺素的调节。这些激素的分泌则又受到中枢神经系统的管制。胰岛素的主要生理功能是使血糖浓度降低,而肾上腺素等则使血糖浓度升高。它们是通过调节 cAMP 的水平经过一系列酶的激活,级联放大,影响糖原的生成和分解,调节血糖的升降。

糖代谢过程中,由于某些酶的先天性缺陷,则形成酶缺陷症,如糖原病、半乳糖血症和戊糖尿症。血糖的来源和去路失去正常状态下的动态平衡,葡萄糖的来源增多,而其去路减少,乃出现高血糖、糖尿。这种动态平衡的改变是与糖代谢的神经体液(如某些有关激素失去平衡等)的改变紧密联系在一起。肾上腺素分泌过多,或胰岛素分泌不足,或两者同时存在,均能诱发糖尿病。

习 题

1. 说明动物机体糖代谢的主要途径。
2. 说明酵解的主要过程,并与发酵比较,找出其异同。
3. 三羧酸循环历程中,什么样的酶催化什么物质的代谢?产物是什么?
4. 总结三羧酸循环的生理意义。
5. 1 分子葡萄糖有氧分解成 CO_2 和 H_2O 能产生多少分子 ATP?
6. 假如葡萄糖 C_1 上标记同位素 ^{14}C ,试问酵解及三羧酸循环的中间产物中 ^{14}C 最初出现的部位。
7. 什么叫糖异生作用?哪类代谢物可在体内转变为糖,怎样证明非糖物质能在体内转变为糖?

8. 糖异生与酵解途径是如何协调控制的?
9. 以图表的形式,总结各种激素对血糖的调节作用。
10. 以图表形式总结、分析糖尿病发病机理,着重说明胰岛素及肾上腺素等在其中的作用。

主要参考书

1. 余维明,祁国荣:代谢,(一)糖代谢及其调控与核酸代谢。科学出版社,1988。
2. Conn, E. E. et al., (1976) *Outlines of Biochemistry*, 4th ed. Wiley.
3. Ian D. K. Halkerston *Biochemistry*. John Wiley & Son 1984.
4. Krebs, H. A. The history of the tricarboxylic acid cycle prespect *Biol Med* 14,154—170 (1970).
5. Lehninger, A. L. *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers Inc. 1982.
6. Orten, J. M. et al., (1975) *Human Biochemistry*, 9th ed. Saint Louis Mosby.
7. Rivak Beiter R. *Equation of Carbohydrate Metabolism Vol. 1, Vol. 11*. CRC PR Press (1985).
8. Stanbury, J. B. et al., *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (5th ed) McGraw-Hill (1983).
9. Stryer, L. *Biochemistry*. W. H. Freeman and Company (1988).

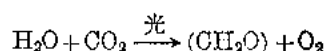
(杨 端)

第十四章 光合作用

生物界利用的自由能绝大部分都来自太阳能，光合作用是自然界将光能转变为化学能的主要途径。地球上每年由植物捕获的太阳能至少产生 4.2×10^{21} 千焦耳自由能。

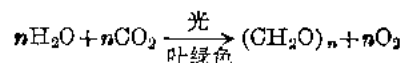
光合细胞捕获光能(太阳能)并将其转变为化学能的过程，即绿色植物或光合细菌利用光能将 CO_2 转化成有机化合物的过程称为光合作用(photosynthesis)。

光合作用的基本公式可表达如下：

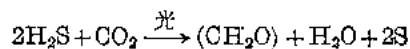


(CH_2O)代表糖，在绿色植物中光合作用在叶绿体中进行。

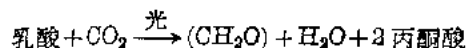
光合有机体可分为生氧的及不生氧的两类。绿色植物以 H_2O 为氢(电子)供体还原 CO_2 ，同时产生 O_2 。其总反应为



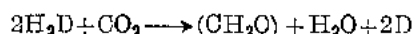
光合细菌利用其他化合物代替水作为电子供体，如硫细菌，以硫化氢为氢供体。其光合作用的总反应为



用乳酸为氢供体的光合细菌，其光合作用的总反应为：



Cornelis Van Niel 提出光合作用可写成以下通式：



他还提出高等植物光合作用产生的 O_2 不是来源于 CO_2 ，而是来源于 H_2O 。1941 年用含同位素 ^{18}O 的水作实验，证明了这一论断。

第一节 叶绿体是绿色植物光合作用的场所

一、光合作用的两个阶段

1939 年英国剑桥大学 Robert Hill 发现叶绿体在光照下，只要有适当的电子受体即可产生氧。他的实验证明光合作用产生 O_2 ，并不需要 CO_2 。光合作用的第一阶段是光反应，第二阶段是不需要光的酶促反应或称暗反应。光反应是由光合色素将光能转变成化学能并形成 ATP 和 NADPH 的过程。暗反应是利用 ATP 和 NADP 的化学能使 CO_2 还原成糖或其他有机物的一系列酶促过程。暗反应并不是指只能在夜间或暗处进行的反应。只是不需要光而已，在白天也可以进行糖的合成。

二、叶绿体的结构及组成

叶绿体是光合作用的器官。典型的叶绿体有 $5\mu\text{m}$ 长, 像线粒体由外膜和内膜组成, 两膜之间有间隙。膜包着基质, 基质内含有许多可溶性酶, 可以参加暗反应。使 CO_2 还原成葡萄糖。

基质内还有膜系统排列折叠成片层, 片层间隔扩大成扁平盘状胞囊, 为类囊体。它们彼此垛叠排列成基粒, 基粒之间由片层连接, 见图 14-1。与线粒体类似, 膜上含有大量可进行光反应的光合色素。

细菌无叶绿体, 它们的光合色素存在于类似的片层结构中。

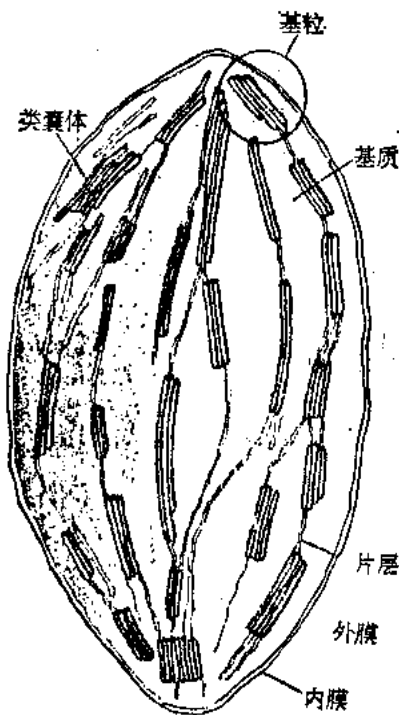


图 14-1 叶绿体的结构

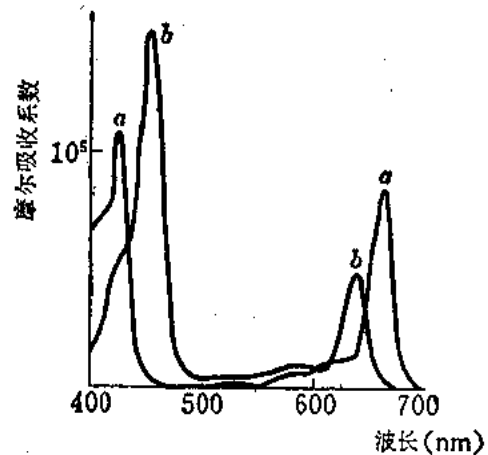


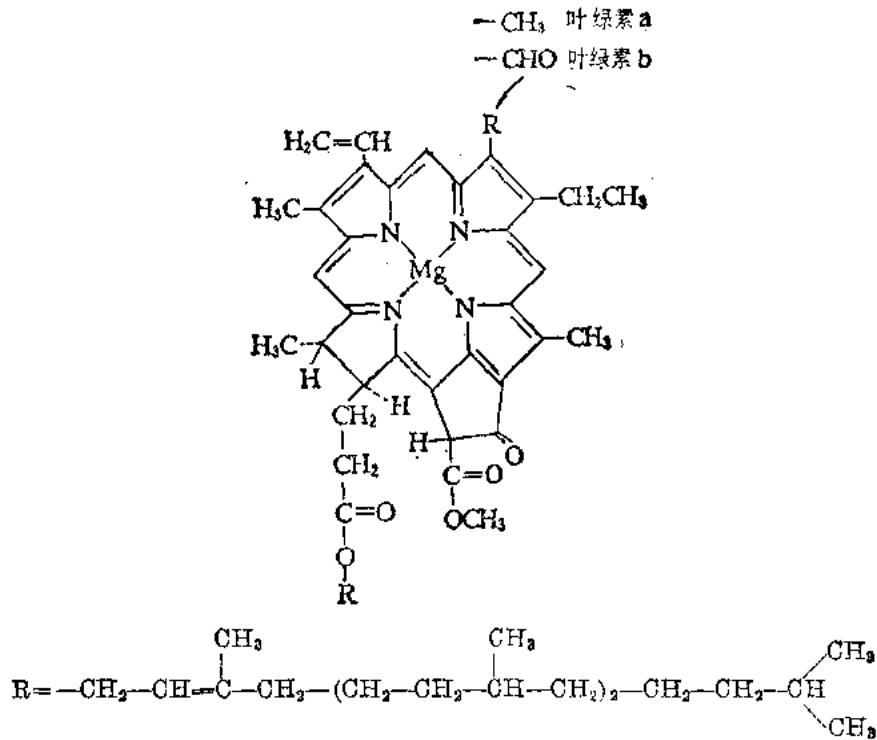
图 14-2 叶绿素的吸收光谱

第二节 光 反 应

一、光合色素

绿色植物叶绿体中接受光能的主要分子是叶绿素(chlorophyll), 包括叶绿素 a 和叶绿素 b; 另一类为类胡萝卜素(carotenoid), 包括胡萝卜素和叶黄素(xanthophyll)细菌和藻类中还有藻胆色素、叶绿素 c 等。

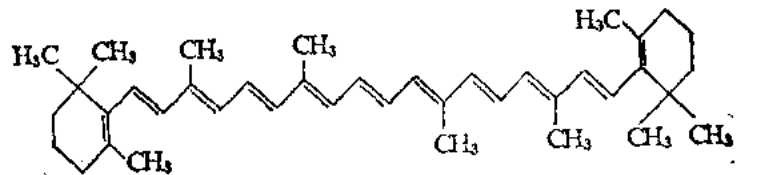
叶绿素是一类含镁的卟啉衍生物, 其一个带羧基的侧链与一个含有 20 个碳的植醇形成酯。叶绿素 b 和叶绿素 a 的区别在于吡咯环 II 上是甲酰基或是甲基(见下式)。



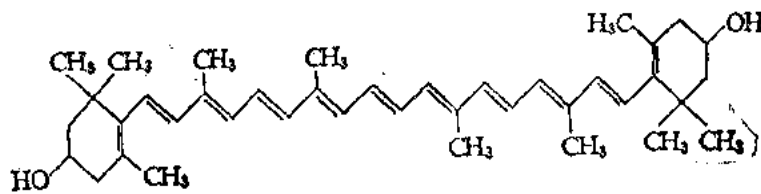
这种具有双键和单键交替的分子称为多烯类化合物，在可见光谱区有很强的吸收带。叶绿素 a 或 b 的摩尔吸收系数在有机化合物中最大，大于 $10^5/\text{cm}\cdot\text{mol}/\text{L}$ 。叶绿素 a 和 b 最高吸收率的位置不同，叶绿素 b 在 460 nm，叶绿素 a 在 680 nm 的位置。见图 14-2。

叶绿素 a 和细菌叶绿素 a 都是光合色素，叶绿素 b 和类胡萝卜素所吸收的光也能传递给叶绿素 a。胡萝卜素还能保护叶绿素 a，使免于受光氧化。

胡萝卜素也是一个含有 11 个双键的不饱和化合物，有 12 个同分异构体，常见的是 β -胡萝卜素。叶黄素是 β -胡萝卜素衍生的二元醇。它们的结构式如下：



β -胡萝卜素



叶黄素

二、光反应系统

Robert Emerson 和 William Arnold 测定绿藻细胞光照后氧的释放，发现在充足的光

线照射下,每 2 500 个叶绿素分子放出 1 分子氧。因此, Hans gaffron 推测几百个叶绿素分子吸收光量子后将其汇集到反应中心的叶绿素分子上,只有这一小部分位于反应中心的叶绿素分子参与光反应,将光能转变成化学能。这种由色素分子装配成的系统能把吸收的能量汇集到光反应中心,称光系统,见图 14-3。

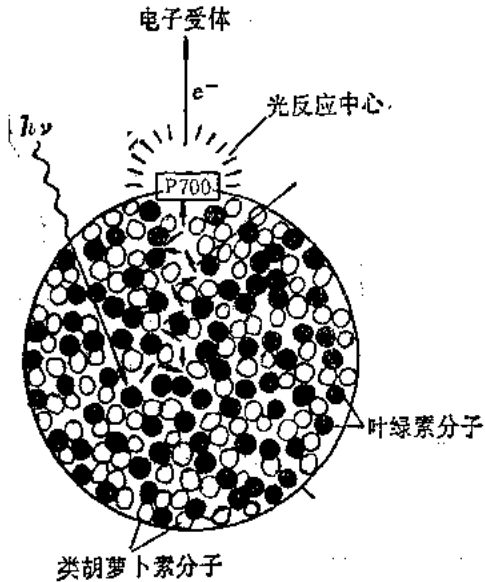


图 14-3 光反应系统

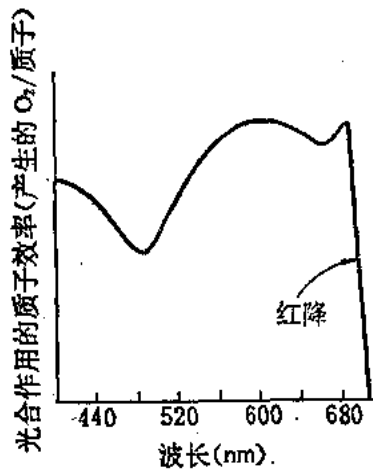


图 14-4 红降

(当照射光波长大于 680 nm 时,光合作用量子效率下降)

1. 光系统 I 和光系统 II 本来光量子效率(即每个光量子经光合作用产生氧的摩尔数)。应该与波长无关,但是实验证明,不同波长光谱的光量子效率不同。虽然叶绿素在波长为 680—700 nm 仍有强的吸收,但是光合作用效率在 680 nm 以上时急剧下降。这现象称为红降,见图 14-4。在波长 700 nm 和波长 600 nm 的光照射下,光合作用的速度要比分别在 600 nm 和 700 nm 波长下照射下所产生的光合作用总和还要大,称为增效现象。由上述二个现象说明,有两个光系统参加光合作用反应,称为光系统 I 及 II。所有放氧的光合细胞中,叶绿体的类囊膜中都包埋着光系统 I 和光系统 II。

(1) 光系统 II 包括一个捕获光能的复合体,一个反应中心核及一个产生氧的复合体。

① 捕获光能的复合体含有约 200 个叶绿素分子与 12 条多肽链(分子量为 7 600 000)跨膜组装而成。反应中心含有 50 个叶绿素 a, 激发电子的光能就是由这些叶绿素天线流入反应中心,称 P680, P 指色素(pigment), 680 是最大吸收波长 nm。

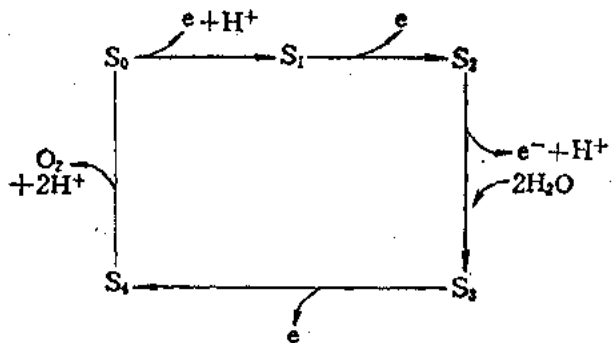


图 14-5 水裂解酶中锰的不同氧化状态

② 产生氧复合体中的水裂解酶分子内有 4 个锰离子组成簇,位于催化中心,有 5 种氧化状态。从 $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow S_2 \rightarrow S_3 \rightarrow S_4$, 每步失去一个电子,氧化状态逐步升高(图 14-5), S_0 、 S_1 、 S_2

是较低的氧化态, 可能是立体烷型 4 个 Mn 原子与 4 个氧原子结合, 见图 14-6, S_2 与 2 分子 H_2O 结合形成 S_3 , 进一步去电子, 成为与 6 个氧原子结合的 S_4 , 它是高氧化态的金钢烷型, 见图 14-5。 S_4 失去 O_2 又恢复成 S_0 。

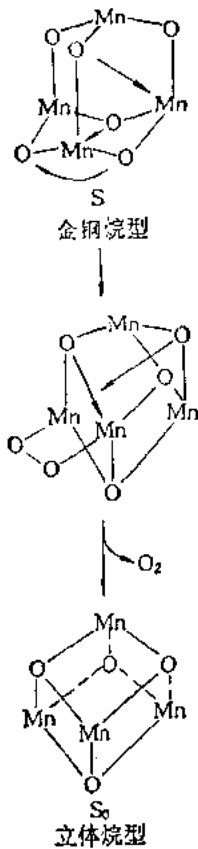


图 14-6 光合系统 II 水裂解酶锰中心从水中释放 O_2 的可能机制

光系统 II $P680^+$ 是强氧化剂通过 Z 中间物使 Mn 中心失去四个电子, Mn 中心作为能荷的积聚形式, 可断裂 2 分子水得到 4 个电子形成 O_2 , 每次循环释放 4 个质子。

(2) 光系统 I 是一个跨膜复合物, 含有 13 条多肽链 (分子量 $> 800\,000$), 由 70 个叶绿素 a 和 b 分子组装而成, 光反应中具有 130 个叶绿素 a 分子。光合系统 I 在光波长 700 nm 附近被激活, 不产生氧, 而是与一系列电子载体连接, 最终产生 NADPH。

这两个光系统互相补充, 光系统 I 由 700 nm 波长的光照射, 最终产生 NADPH。光合系统 II 被较短波长 680 nm 激活, 导致 O_2 的生成。不放氧的光合细菌仅含有光系统 I。

这两个光系统是电子强化器, 利用光能推动电子逆电势梯度从 H_2O 到 $NADP^+$ 传递。

三、光反应的电子传递链(光合链)

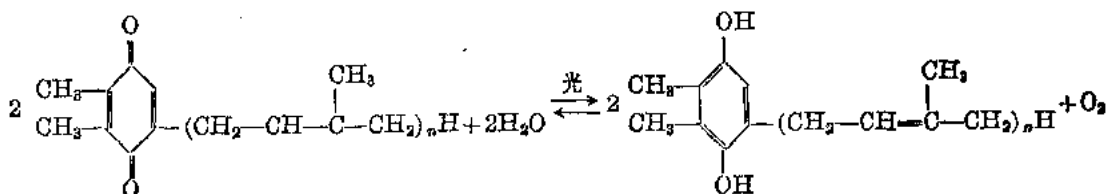
光能被光反应中心周围的天线色素分子吸收, 汇集到反应中心, 使色素 P 由基态提高到激发态用 P^* 表示, 通常吸收一个光子可以使一个电子的能量提高 1 V, 因此 P^* 是强还原剂, 有很强的供电子能力。当把电子供给适当的受体后, 缺失电子的 P^+ 是一个强氧化剂, 极易接受电子。

被激发的电子沿着类囊体膜中一系列电子传递体转移, 组成光合链。光合链中能量变化有两次起落。涉及两个光合系统。可分成两个阶段。

第一阶段: 光刺激 $P680$ 或激发态 $P680^*$ 仅用几微微秒的时间 $P680^*$ 的电子传给脱镁叶绿素 (pheophytin Ph) 这是一个 Mg 被 H 取代的叶绿素 a, 反应中心变成正游离基 $P680^+$ 。

光合系统 II $P680^+$ 是强氧化剂, 通过中间物 Z 从水中抽出电子, 传给质体醌 (plastoquinone, 缩写为 QH_2)。 H_2O 和质醌的标准氧化还原电势分别为 0.82 V 及 0.1 V, 它们的电势差为 +0.72 V。电子之所以能逆流而上, 是因为光系统 II 吸光能使 680 nm 光照下电子具有 1.82 V, 足够克服 0.72 V 的电势能障碍。Mn 将电子从水中抽出, 在形成 O_2 的过程中起着关键的作用。

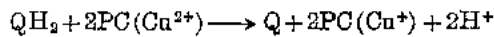
质体醌类似于泛醌, 可接受氢成还原型:



电子从脱镁叶绿素到质体醌有两个中间受体 Q_A 和 Q_B ，电子先传递到 Q_A ，再到 Q_B ，再从 Q_B 传递到质体醌。 Q_A 和 Q_B 是两种结合有质体醌的蛋白质。

QH_2 提供电子给细胞色素 *bf*。细胞色素 *bf* 复合物具有 4 个亚基；34 000 细胞色素 *f*，23 000 细胞色素 *b563*，它具有二个血色素，由分子量为 20 000 的 FeS 蛋白和分子量为 17 000 多肽链组成。其作用与生物氧化中细胞色素 *b* 类似，起质子泵的作用。

细胞色素 *bf* 催化电子从 QH_2 到质蓝素(plasto cyanin 缩写为 PC)



与此同时将质子泵入类囊体膜内。细胞色素 *bf* 中的铁硫蛋白参加质蓝素的还原作用，在电子传递同时驱动基质中的质子泵入膜内。

质蓝素是一个分子量为 11 000 的水溶性蛋白质，它的氧化还原中心有 Cu^{2+} ，它与蛋白质中的半胱氨酸、甲硫氨酸和两个组氨酸残基螯合，造成二价铜平面的几何形状扭变，使铜易于转变成氧化态从 $Q^{+1.5} \rightarrow +2$ 。总之，在第一阶段中，光合系统 II 从水得到电子产生氧，并通过细胞色素 *bf* 产生质子梯度和还原质蓝素。

第二阶段：光合系统 I 像光合系统 II 一样，经光诱发成激发态，并使一个电子从 $P700^*$ 射出，激发态的反应中心变成 $P700^+$ 。 $P700^+$ 是弱氧化剂，它从还原的质蓝素捕获电子变成 $P700$ ，可再一次激发出电子。受体 A_0 接受 $P700^+$ 发出的电子成为 A_0^- ，它是十分强的还原剂 $E = -1.1V$ 。高势能的电子从 A_0^- 转移至 A_1 ，然后转至铁硫中心(Fe-S)，再至铁氧还蛋白(Ferredoxin, 缩写为 Fd)。铁氧还蛋白是 12 000 的水溶性蛋白，含有一个 Fe_2S_2 中心来。电子从铁氧还蛋白通过铁氧还蛋白-NADP⁺ 还原酶(ferredoxin-NADP⁺ reductase)传至 NADP⁺ 形成 NADPH，因为铁氧还蛋白-NADP⁺ 还原酶以 FAD 为辅基，所以缩写为 F_p 。整个光反应是在膜与基质的界面上进行，因此将质子摄入形成 NADPH，使跨类囊膜的质子梯度进一步升高。

光反应过程中电传递过程可由图 14-7 表示。

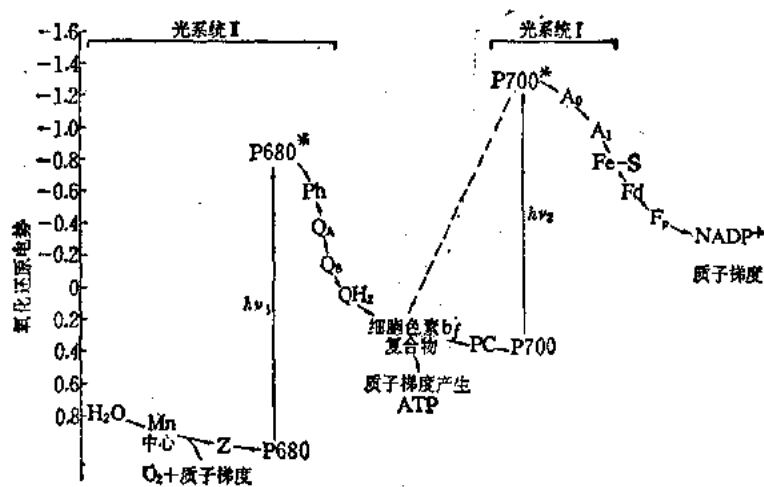


图 14-7 光合链光合作用中电子从 H_2O 至 $NADP^+$ 的传递过程

四、光合磷酸化

由光照引起的电子传递与磷酸化作用相偶联而生成 ATP 的过程称光合磷酸化。

1. 光合磷酸化的形成 按照电子传递的方式可将光合磷酸化分为非循环式的光合磷酸化及循环式的光合磷酸化。

(1) 非循环式光合磷酸化 光照后, 激态叶绿素分子 $P680^*$ 从 H_2O 得到电子传递给 $NADP^+$, 电子流动经过两个光系统, 两次激发生成的高能电子, 呈 Z 字形传递。电子传递过程中产生的质子梯度, 驱动 ATP 的形成, 因此非循环光合磷酸化包括光合系统 I 和光合系统 II, 其产物除 ATP 外还有 $NADPH$ (绿色植物) 或 $NADH$ (光合细菌), 可用下列各式表示:

绿色植物



(2) 循环式光合磷酸化 电子流动的途径从光合系统 I $P700$ 至铁氧还蛋白后又传给细胞色素 b_6/f 复合物, 而不给 $NADP^+$, 然后细胞色素 b_6/f 又将电子通过质蓝素传给光合系统 I $P700$ 。电子循环流动, 产生质子梯度, 从而驱动 ATP 的形成。这种形式的光合磷酸化称为循环光合磷酸化。在整个过程中, 只有 ATP 的产生不伴随着 $NADPH$ 的生成。光合系统 II 也不参加, 所以也不产生 O_2 。当植物没有 $NADP^+$ 时就发生循环光合磷酸化。

2. 光合磷酸化的机制 1966年, Andre Jagendorf 实验证明, 即使在暗处叶绿体也可以形成 ATP, 只要在类囊膜两侧形成人为的 pH 梯度。即将叶绿体在 pH 4 缓冲液中泡 12 小时, 然后迅速与含 ADP、 P_i 的 pH 8 缓冲液混合, 叶绿体基质的 pH 迅速升至 8, 但是类囊体中的 pH 仍是 4, 这时发现随着类囊膜两侧 pH 梯度的消失, 同时有 ATP 形成, 见图 14-8, 所以提出与氧化磷酸化类似的光合磷酸化的化学渗透学说。

在光合磷酸化中也需要完整的膜, 在光激发下 H^+ 从基质流向类囊膜内形成跨膜质子梯

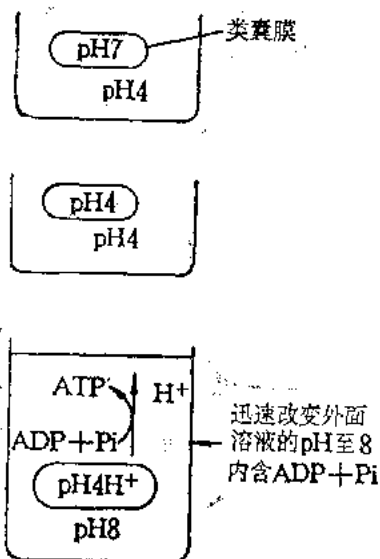


图 14-8 叶绿体改变 pH 梯度时 ATP 的合成

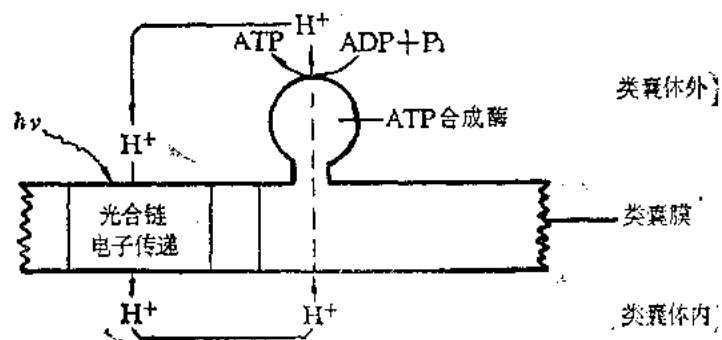


图 14-9 光合磷酸化中质子流动

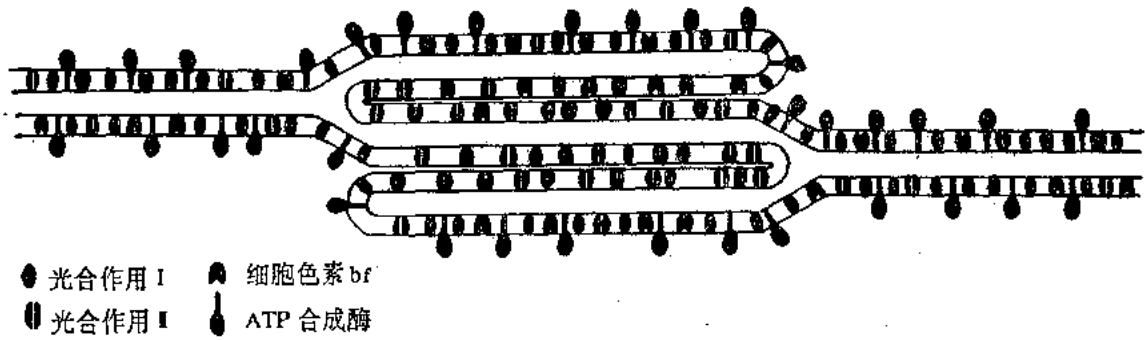


图 14-10 类囊膜上光合磷酸化组分的分布

度。ATP 酶是在膜外，形成 ATP 后氢质子才流出去。见图 14-9。

3. 叶绿体 ATP 酶 催化在叶绿体中合成 ATP 的酶与线粒体中的 ATP 酶十分相似。叶绿体中 ATP 酶也像门把位于类囊膜外侧。存在于不堆叠的类囊膜中。见图 14-10。ATP 酶可分为 CF_1 和 CF_0 两部分。 CF_0 插在膜中，起质子通道作用， CF_1 由 α_3 、 β_3 、 γ 、 δ 、 ϵ 亚基组成， α 、 β 亚基有结合 ADP 的功能， γ 亚基控制质子流动； δ 亚基与 CF_0 结合， ϵ 亚基在暗处有抑制催化的功能，限制 ATP 水解，避免浪费行为。 CF_1 在基质一边，所以新合成的 ATP 释放到基质中去。 CF_0 至少有三个亚基组成，寡霉素可以抑制 ATP 酶的活性，从而可以阻断光合磷酸化作用。见图 14-11。

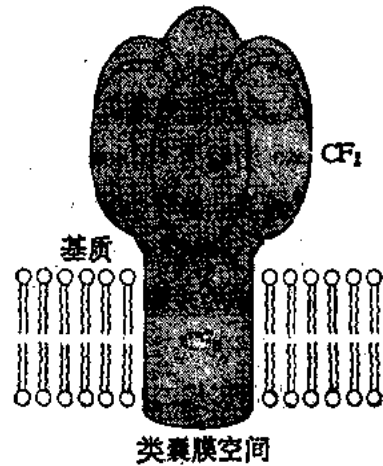
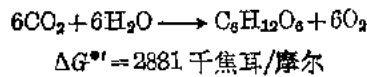


图 14-11 叶绿体 ATP 合成酶模式图

4. 光合磷酸化标准自由能变化 光合作用的总反应式为



形成一分子氧需 4 个电子，8 个光量子。所以 6 个氧分子共需 $6 \times 8 = 48$ 个光量子。

每摩尔光量子含有 6.02×10^{23} 光量子，不同波长下光量子具有的能量不同，见表 14-1。短波长光能量较大。

表 14-1 不同波长每摩尔光量子的能量

波长 nm	颜色	能量千焦耳/摩尔光量子(爱因斯坦)
400	紫色	301.6
500	蓝色	242.3
600	黄色	200.8
700	红色	170.5

若按 700 nm 波长光计算，48 个光量子有 $48 \times 170 = 8265$ 千焦耳/摩尔能量，在标准条件下，1 摩尔葡萄糖需花 2881 千焦耳自由能，因此光合作用能量利用效率为

$$2881/8265\% = 35\%。$$

第三节 暗 反 应

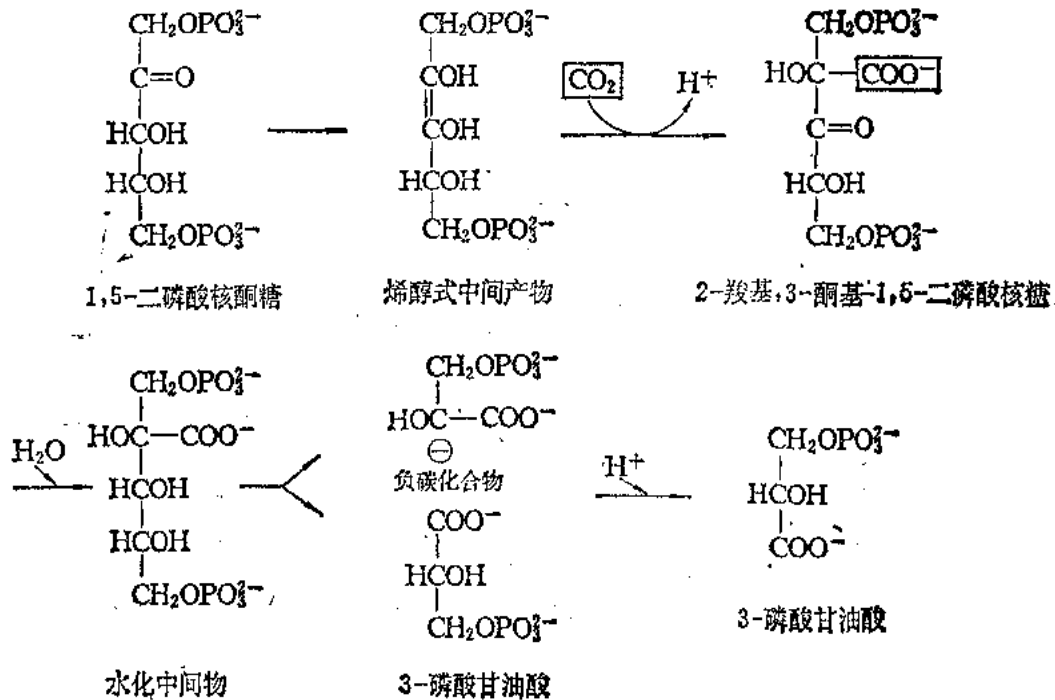
绿色植物和光合细菌通过光合磷酸化作用将日光能转变成化学能,即 NADPH 的还原能和 ATP 的水解能,并以此促进二氧化碳还原成糖。二氧化碳的固定和还原主要通过光合环,即 Calvin 循环。由于它的最初产物是 3-磷酸甘油酸,是含三碳的化合物,因此又称三碳循环。后来又发现某些热带和亚热带起源的植物中还存在着另一个固定二氧化碳的途径,称为四碳循环。现分别介绍如下:

一、三碳循环 (Calvin 循环)

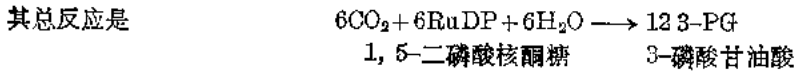
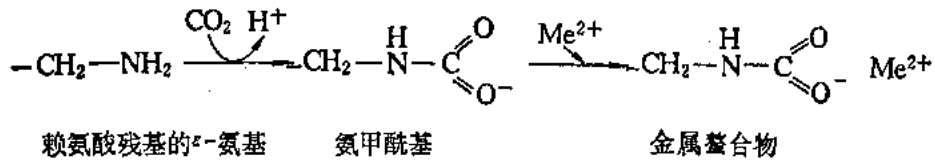
1940 年 Melvin Calvin 在单细胞绿藻中作 $^{14}\text{CO}_2$ 示踪实验。在几秒钟光照后,用乙醇停止酶的反应,以双向纸层析分离放射性产物,发现 C^{14} 标记在 3-磷酸甘油酸的羧基上,进一步研究发现 CO_2 与 1,5-二磷酸核酮糖缩合成 6 碳化合物,然后迅速裂解形成二分子 3-磷酸甘油酸。催化这反应的酶是 1,5-二磷酸核酮糖羧化酶-合氧酶 (ribulose diphosphate carboxylase oxygenase 缩写为 rubisco)。这个酶位于类囊膜上朝基质一侧。有 8 个 56 000 大亚基和 8 个 14 000 小亚基。每个大亚基上有催化和调节位点,小亚基的作用不清楚。在叶绿体中此酶的含量十分丰富,大约是总蛋白量的 60%。可能它是自然界含量最丰富的酶。

三碳循环的步骤

(1) 第一步是 1,5-二磷酸核酮糖加 CO_2 合成 2-羧基 3-酮基 1,5-二磷酸核糖中间产物,然后水化形成二醇,在 C_2 上断裂产生一个 3-磷酸甘油酸和一个负碳离子,后者再质子化形成另一个 3-磷酸甘油酸。

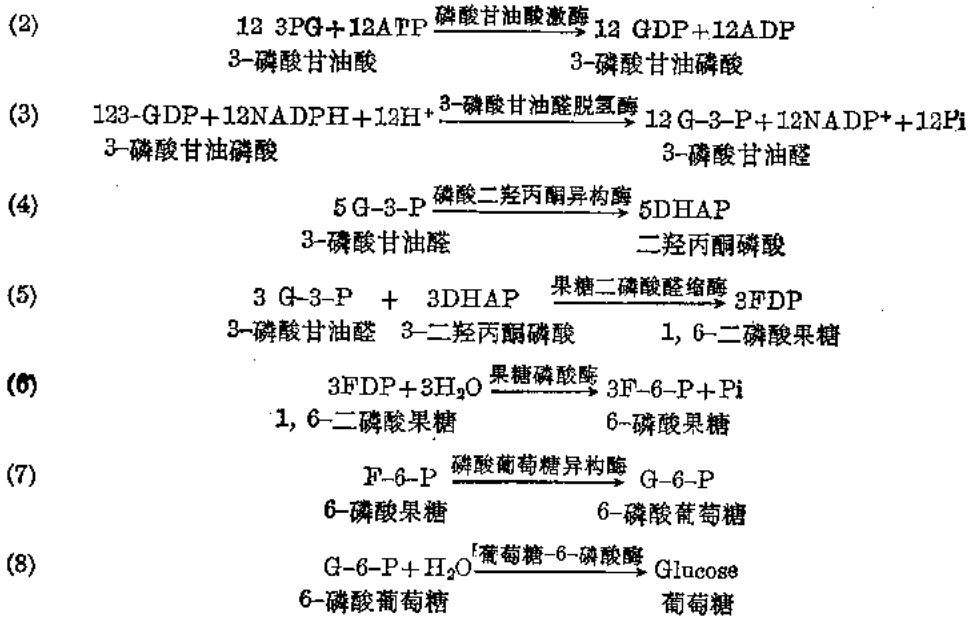


Rubisco 酶催化机制是酶的特殊赖氨酸上的 ϵ -氨基加上 CO_2 形成带负电的氨甲酰化合物, 它可与二价金属 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 形成正电中心, 在催化时它似乎作为电子穴起作用。

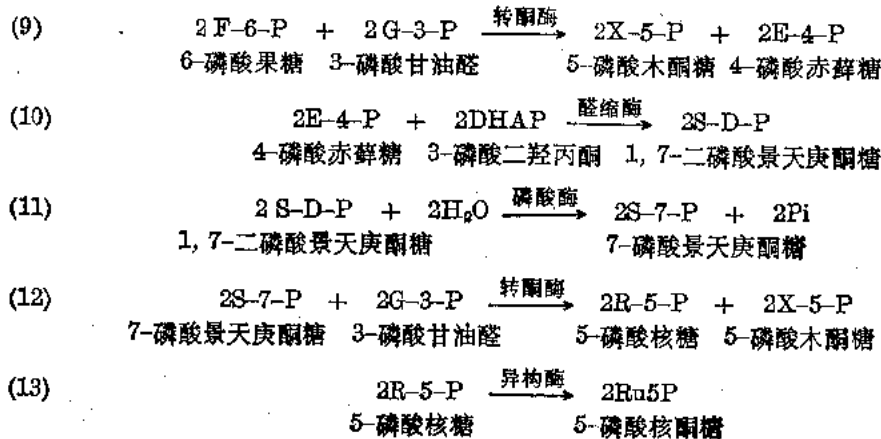


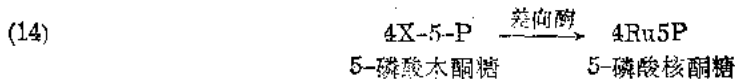
从第二步到第八步 3-磷酸甘油酸经一系列酶促反应转化成 6-磷酸果糖, 催化这一系列反应的酶与糖的异生途径相似, 不过 3-磷酸甘油醛脱氢酶在叶绿体中是以 NADPH 为辅基, 而不是 NADH。

其反应如下:

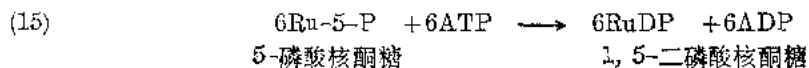


从第九步到第十四步是再生 1, 5-二磷酸核酮糖的步骤, 由一系列转酮酶和转醛酶催化这些反应, 催化酶及反应式与戊糖途径类似, 反应如下:

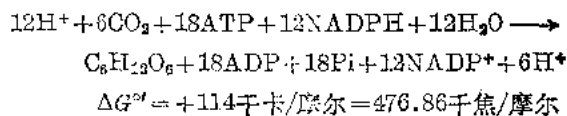




最后是 5-磷酸核酮糖在磷酸核酮糖激酶(phosphoribulokinase)的催化下再生成 1, 5-二磷酸核酮糖, ATP 是磷酸基的供体。



所以 Calvin 循环的总反应是:



其途径总结在图 14-12。

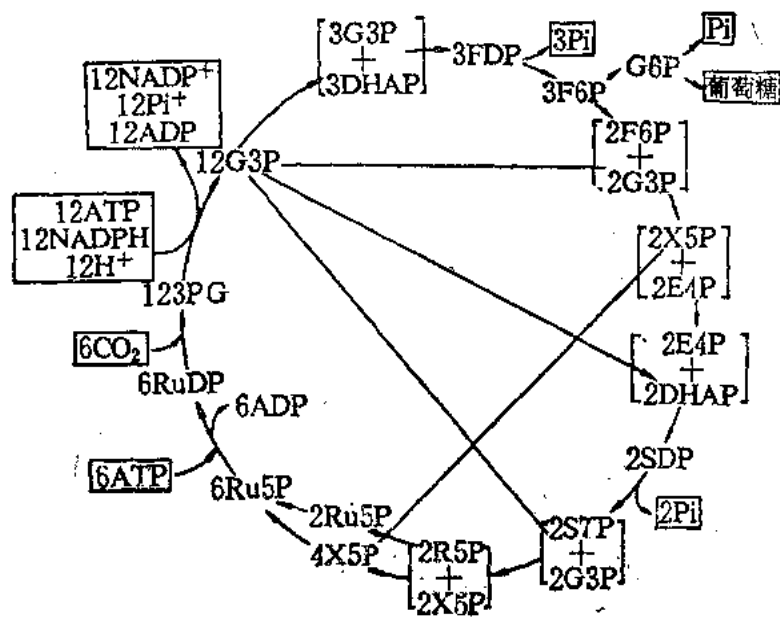


图 14-13 Calvin 循环

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 3PG → 3-磷酸甘油酸 | X5P → 木酮糖-5-磷酸 |
| G3P → 甘油醛-3-磷酸 | SDP → 景天庚酮糖-1, 7-二磷酸 |
| DHAP → 二羟丙酮磷酸 | S7P → 景天庚酮糖-7-磷酸 |
| F6P → 果糖-1, 6-二磷酸 | R5P → 核糖-5-磷酸 |
| F6P → 果糖-6-磷酸 | Ru5P → 核酮糖-5-磷酸 |
| G6P → 葡萄糖-6-磷酸 | RuDP → 核酮糖-1, 5-二磷酸 |
| E4P → 赤藓糖-4-磷酸 | |

二、暗反应的代谢调控

暗反应中限速步骤是由核酮糖二磷酸羧化酶催化的 CO_2 固定反应。此酶是别构酶, 因为光照叶绿体产生的三个因素可刺激此酶的活性。

1. 光照叶绿体后, H^+ 经基质流至类囊膜内, 使基质的 pH 升高, 经 pH7 到 pH8, 刺激酶的活性。

2. 光照时质子泵入, 同时伴随着 Cl^{-1} 和 Mg^{2+} 的转移。 Mg^{2+} 浓度的升高也刺激酶的催

化活性。因为在碱性 pH 有利于氨基酰的形成, 由 Mg^{2+} 浓度升高有利于与氨基酰结合促进催化作用。

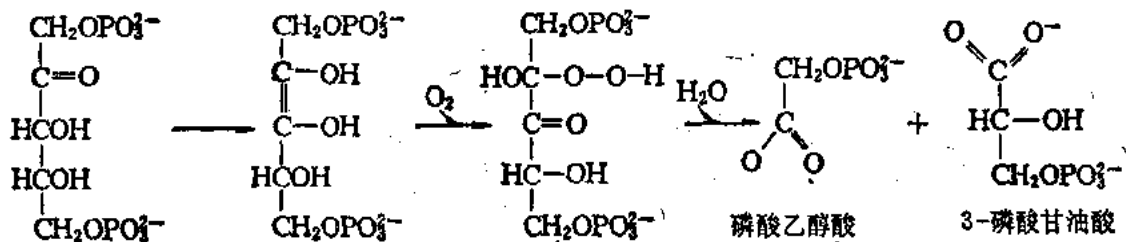
3. NADPH 刺激暗反应, 光照光系统 I 时产生 NADPH, 可以使反应加速。

4. 叶绿体中几个酶可由于二硫键的还原而被活化。还原物是硫氧还蛋白, 它是一个分子量为 12 000 的蛋白质, 含有相邻的半胱氨酸残基, 可氧化成二硫键, 又可被铁氧还蛋白催化还原。在光合作用中, 这个蛋白有协调光和暗反应的作用, 它可使磷酸核糖激酶活性升高 100 倍。

因此, 虽然固定 CO_2 是暗反应, 但是 Rubisco 的活性间接的受光刺激激活而被调控, 暗反应中其他的酶以及 ATP 合成酶也被光照叶绿体所推动。

三、光呼吸

核糖二磷酸羧化氧化酶还有一个催化 O_2 与二磷酸核酮糖的反应。反应产物是 3-磷酸甘油酸和磷酸乙醇酸。氧化反应和羧化反应在同一个活性位点, 彼此竞争, 在正常大气条件下 $25^\circ C$ 的基质中 CO_2 为 $10 \mu mol$, 而 O_2 为 $250 \mu mol$, 但羧化反应活性比氧化反应活性高四倍。



1,5-二磷酸核酮糖

3-磷酸甘油酸参加糖的合成。磷酸乙醇酸可转化成甘氨酸或在乙醛酸途径中放出 CO_2 , 植物消耗 O_2 将二磷酸核酮糖转化成 CO_2 的过程称光呼吸。在这过程中, 没有 ATP 或 NADPH 的生成, 因此是一个浪费能量的过程。 O_2 可以抑制 Rubisco 固定 CO_2 的活性, 因为它与 CO_2 竞争活性位点, 这是 Rubisco 酶不完美的地方, 因此现在 Rubisco 的基因工程就是要改造基因, 使其成为没有光呼吸的酶。

四、四碳途径 (Hatch-Slack 途径)

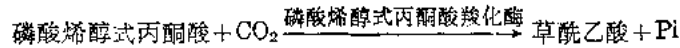
1965 年澳大利亚植物生物化学家 M. D. Hatch 和 O. R. Slack 发现某些热带或亚热带起源的植物例如甘蔗在 $^{14}CO_2$ 中进行光合作用时, 同位素 ^{14}C 首先标记在苹果酸、草酰乙酸天冬氨酸上。由于这类植物的光合作用最初产物是四碳二羧酸, 所以称其为四碳植物。其代谢途径为四碳途径或 Hatch-Slack 途径。

后来发现在玉米、高粱、其他禾本科、莎草科中的某些植物也有这一途径。

在上述植物中, 有两种叶绿体进行两类循环。在维管束鞘细胞中的叶绿体, 以三碳循环途径固定二氧化碳, 而在叶肉细胞中, 主要进行四碳循环。

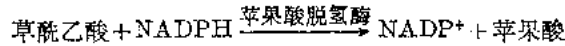
维管束鞘细胞呼吸放出的 CO_2 可以被叶肉细胞通过四碳途径固定, 因此这种植物的特征

是利用 CO₂ 的效率特别高。其主要反应是

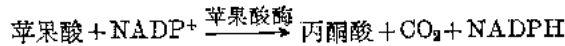


反应由磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 (phosphoenol pyruvate carboxylase) 催化。

叶肉细胞经上述反应生成的草酰乙酸被 NADPH 还原生成苹果酸。

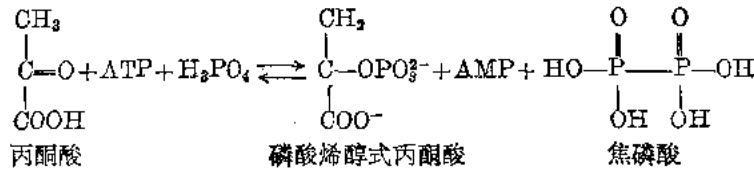


苹果酸通过胞浆的胞间连丝从叶肉细胞转移到维管束鞘细胞中，在苹果酸酶催化下脱羧生成丙酮酸和 CO₂。



CO₂ 在维管束鞘细胞中，通过 Ru**b**isco 进入 C₃ 循环。

丙酮酸经过胞间连丝又回到叶肉细胞中，在丙酮酸磷酸二激酶催化下，转化成磷酸烯醇式丙酮酸。



反应中一个 ATP 分子使无机磷酸及丙酮酸二个分子都磷酸化。

C₄ 循环和 C₃ 循环的关系可见图 14-13。

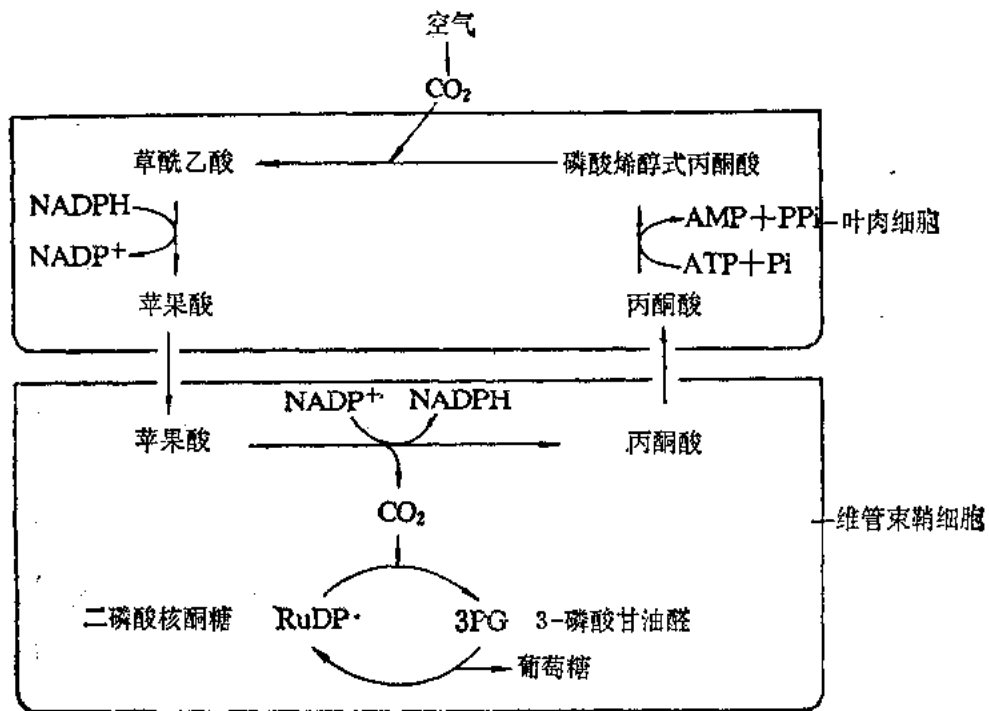


图 14-13 C₄ 植物中 CO₂ 固定的途径

由上可见固定一分 CO_2 , C_3 植物需 3 分子 ATP, C_4 植物需增加 2 分子 ATP, 共需 5 分子 ATP。

C_4 途径的生物学意义: 热带植物为了防止过多水分蒸发, 常常关闭叶片上的气孔。这样使空气中的 CO_2 不易进入维管束鞘细胞中, Rubisco 不能保持其最大催化速度。热带植物中磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶活性提高。对 CO_2 有很高的亲和力, 使叶肉细胞有效的固定和浓缩 CO_2 , 以苹果酸的形式转移至维管束鞘细胞中, 使 Rubisco 保持其最大催化活性。

因此, 虽然 C_4 植物固定一分子 CO_2 消耗 5 分子 ATP, 但是其生长速度比 C_3 植物快, 每单位面积的生物量均大于 C_3 植物, C_4 植物几乎测不出光呼吸, 这是因为气孔关闭不仅防止水分子出去, 也防止 O_2 进来, 而且产生的 CO_2 迅速被 C_4 途径利用, 使维管束鞘细胞中 CO_2/O_2 之比永远很高。

由于这种 C_4 植物利用 CO_2 能力高, 在 CO_2 浓度很低时, 还可以固定 CO_2 , 这类植物积累干物质速度很快, 为高产型植物, 对四碳二羧酸代谢途径的研究, 在农业增产上很有价值。

提 要

绿色植物或光合细菌利用日光能将二氧化碳转化成糖的过程称光合作用。绿色植物光合作用在叶绿体中进行。其作用机理比较复杂。它包括两种类型反应, 即光反应和暗反应。

光反应在光合色素, 如叶绿素和类胡萝卜素存在下, 经过光合系统 I 和 II, 由光照引起的电子传递作用和磷酸化作用偶联生成 ATP。绿色植物的光合系统 I、II 在光照下导致电子从 H_2O 至 NADP^+ 逆电学电势的转移, 在电子传递同时形成跨类囊膜的质子梯度, 这个高能状态可用于形成 ATP。这就是光合磷酸化作用机制。

暗反应, 又称 Calvin 循环, 无需光, 二氧化碳的固定, 还原主要依靠酶促作用。光反应形成的 ATP 和 NADPH 用于把 CO_2 转化成为己糖或其他有机物。5-磷酸核酮糖磷酸化形成 1, 5-二磷酸核酮糖, 再经羧化, 水解和歧化, 生成最初产物 3-磷酸甘油酸, 它是含有三碳的化合物, 因此称三碳循环。该循环许多中间产物在糖的酵解和磷酸己糖旁路中也见到。二磷酸核酮糖羧化酶是该循环的调控酶, 叶绿体基质中的 H^+ , Mg^{2+} , NADPH 刺激酶的活性, 但是 O_2 抑制酶的固定 CO_2 的活性。

某些热带和亚热带起源植物通过四碳循环利用二氧化碳, 即使 CO_2 浓度很低也可以固定它, 因此, 这类植物积累干物质的速度很快。

习 题

1. 什么叫光合作用?
2. 说明光反应的条件和基本过程。
3. 光合磷酸化两种类型及其作用机制。
4. 说明暗反应的主要途径。
5. 什么是光呼吸, C_4 植物的优点及其调控步骤。

主要参考书

1. I. Lehninger, A. L. Principles of Biochemistry worth publishers Inc. 1982.
2. Stryer, L. Biochemistry W. H. Freeman and Company. 1988.
3. Youvan D. C. and Marrs B. L. Molecular Mechanisms of photosynthesis Sci. Amer. 256, 42--48
1987.

(杨 端)

第十五章 脂类代谢

脂肪酸是生物体的重要能源。由它组成的甘油三酯(脂肪)可在动物的脂肪组织,植物种子或果实中大量储藏。体重为70千克的人贮存的脂肪可产生480 000千卡能量,相当2 008 320千焦耳。而贮存的蛋白质、糖原、葡萄糖相应的可产生105 000千焦耳、2 520千焦耳、168千焦耳能量。除了贮存量大之外,脂肪热值(caloric value)即在体内氧化一克脂肪所产生的热量为39千焦耳,是蛋白质或糖的2.3倍。

因为脂肪是非极性分子,以高度还原和无水的形式存在,所以它是高度浓缩的代谢燃料分子。而蛋白质和糖是极性分子,常被水化。氧化1克脂肪放出的能量相当于1克水化了的糖原所放热量的6倍,所以在生物进化中脂肪被选择成为贮存能量的重要形式。冬眠动物和候鸟迁徙以棕色脂肪组织为能量主要来源。

磷脂是组成生物膜的主要成分。由于是兼性分子,构成膜外面亲水,内面疏水的特性,使得细胞内环境得以相对稳定。

许多类脂及其衍生物有重要的生理作用。如类固醇又称甾族化合物形成固醇类激素、维生素D及胆汁酸等,磷酸肌醇有细胞内信使的作用,前列腺素有各种生理效应,而糖脂与细胞的识别和免疫方面有着密切的关系。

脂类代谢的中间产物异戊烯衍生物可转变成维生素A、E、K及植物次生物质如橡胶,桉树油等。

人类的一些疾病如动脉粥样硬化、脂肪肝、酮尿症等都与脂类代谢紊乱有关。

第一节 脂类消化吸收和转运

一、脂类的消化和吸收

1. 脂类的消化

动物食物中的脂类主要是甘油三酯,同时还有少量胆固醇和磷脂,其消化主要在十二指肠中进行。胃的酸性食物糜运至十二指肠时,刺激肠促胰液肽(secretine)分泌,引起胰脏分泌 HCO_3^- 至小肠。脂肪和氨基酸可刺激十二指肠分泌肠促胰酶素(pancreozymin)和胆囊收缩素(cholecystokinin)的释放。前者促使胰脏分泌酶原颗粒,后者促使胆囊收缩,引起胆汁分泌。

胰脏的脂肪酶(pancreatic lipase)有三种:

(1) 三脂酰甘油脂肪酶,可水解甘油三酯(triacyl glycerol)的 C_1 , C_3 酯键,而产生二个游离脂肪酸和2-单酯酰甘油。

可用于合成胆酸, 脂肪酸可用于合成磷脂。

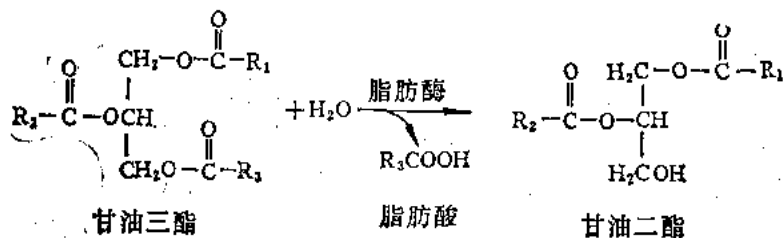
表 15-1 各种脂蛋白的组成、理化性质和生理功能

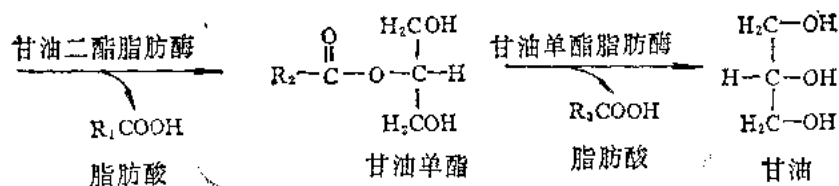
脂蛋白种类	密度 g/ml	颗粒大小 (纳米)	蛋白/脂肪 比例	化 学 组 成		生 理 功 能
				核心中主要脂点	载脂蛋白 Apoprotein	
乳糜微粒	<0.96	80—500	1—2/98	膳食中甘油三酯	A ₁ , A ₂ , A ₄ , E ₄₉ , C	转运外源性脂肪, 最终被组织中脂蛋白、脂酶水解
乳糜微粒残余物 (remnant)	—	—	10/90	膳食中胆固醇酯	—	由受体介导传递膳食中胆固醇, 最终至肝细胞内水解
极低密度脂蛋白 (VLDL) Very Low density Lipo Protein	0.96—1.006	25—80	10/90	内源甘油三酯	B ₁₀₀ , C, E	转运内源性脂肪, 最终被组织中脂蛋白酶水解
中间密度脂蛋白 (IDL) Intermediate density Lipo Lipo protein 即低密度脂蛋白 (LDL ₁)	1.006—1.019	—	—	内源胆固醇酯	B ₁₀₀ E	转运内源性胆固醇经细胞膜上受体介导传递至肝细胞内水解, 并转化成低密度脂蛋白
低密度脂蛋白 Low density Lipo protein LDL ₂	1.019—1.063	20—25	18/21	内源胆固醇酯	B ₁₀₀	转运内源性胆固醇酯, 由细胞膜上受体介导至肝和其他组织细胞内水解
高密度脂蛋白 (HDL) High density Lipo protein	1.063—1.210	5—30	35—40/60	内源胆固醇磷脂	A ₁ , A ₂	转运磷脂和胆固醇酯至肝组织内水解, 有清除血中胆固醇的作用

第二节 脂肪酸和甘油三酯的分解代谢

一、甘油三酯的水解

甘油三酯的分解是经过脂肪酶水解的。组织中有三种脂肪酶, 一步步地把甘油三酯水解成甘油和脂肪酸。这三种酶是脂肪酶、甘油二酯脂肪酶、单脂酰甘油单酯脂肪酶, 其水解步骤如下:



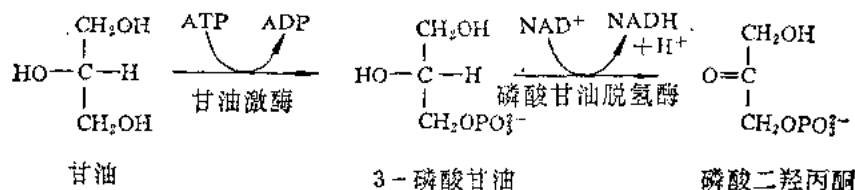


对激素敏感的脂肪酶是限制脂解速度的限速酶。脂肪水解的第一步是限速步骤。

肾上腺素、高血糖素、肾上腺皮质激素可以激活腺苷环化酶，使 cAMP 浓度增加，促使依赖 cAMP 的蛋白质激酶活化，后者促使无活性的脂肪酶磷酸化转变成有活性的脂肪酶，因此加速脂解作用。胰岛素、前列腺素 E₁ 作用相反，具有抗脂解作用。

二、甘油的命运

在脂肪细胞中，因为没有甘油激酶，所以无法利用脂解产生的甘油，只有通过血液运至肝脏，甘油才能被磷酸化和氧化生成磷酸二羟丙酮，再经异构化，生成 3-磷酸甘油醛，然后可经酵解途径转化成丙酮酸继续氧化，或经糖异生途径生成葡萄糖。甘油转化成磷酸二羟丙酮的反应如下：



磷酸二羟丙酮还可被还原成 3-磷酸甘油，再被磷酸酶水解，又生成甘油。

三、脂肪酸的氧化

(一) 饱和偶碳脂肪酸的 β-氧化作用


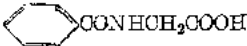
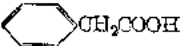

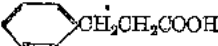
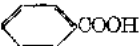
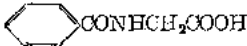
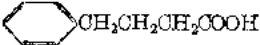

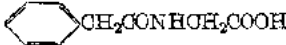
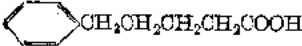
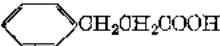
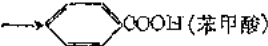
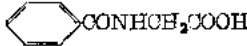
早在 1904 年 Franz Knoop 提出了脂肪酸 β-氧化的假说，他将不同长短的直链脂肪酸的甲基 ω-碳原子与体内不被氧化的苯基连接并喂狗，然后检查尿中的最终产物。结果表明，用苯基标记的含奇数碳原子的脂肪酸饲喂动物，尿中排出的是苯甲酸衍生物马尿酸，而用苯基标记的含偶数碳原子的脂肪酸饲喂动物，尿中排出的是苯乙酸衍生物苯乙尿酸（表 15-2）。

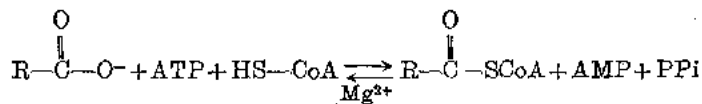
Knoop 由上述实验推论脂肪酸氧化是从羧基端的 β-位碳原子开始，每次分解出一个二碳片断。脂代谢有关酶的分离纯化，辅助因素的分析以及同位素的应用进一步阐明了脂肪酸 β-氧化机制。脂肪酸氧化的步骤如下：

1. 脂肪酸的活化：

脂肪酸进入细胞后，首先被活化，形成脂酰辅酶 A，衍生物，然后再进入线粒体内氧化。细胞内有两类活化脂肪酸的酶：(1) 内质网脂酰辅酶 A 合成酶 (acyl-CoA synthetase)，也称硫激酶 (thiokinase)，可活化具有 12 个碳原子以上的长链脂肪酸，(2) 线粒体脂酰辅酶 A，可活化具有 4—10 个碳原子的中链或短链脂肪酸。催化的反应需 ATP 参加，总反应式是：

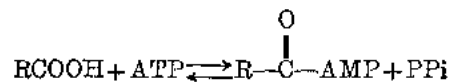
表 15-2 苯基脂肪酸氧化实验

给予的化合物	中间产物	尿中排泄物
 苯甲酸		 马尿酸
 苯乙酸		 苯乙尿酸
 苯丙酸	 苯甲酸	 马尿酸
 苯丁酸	 苯乙酸	 苯乙尿酸
 苯戊酸	 (苯丙酸)  (苯甲酸)	 马尿酸

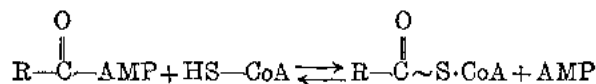


该反应实际上分两步进行:

① 脂肪酸的羧基与腺苷酸的磷酸基连在一起形成混合酸酐——脂酰腺苷酸和焦磷酸:



② 辅酶 A 与脂酰腺苷酸作用形成脂酰 CoA 和 AMP

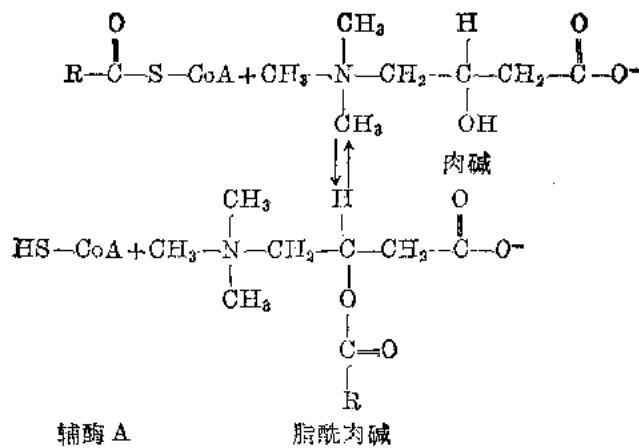


形成一个高能硫酯需消耗二个高能磷酸键, 反应平衡常数几乎等于 1。但是由于机体内有焦磷酸酶可迅速水解反应生成的焦磷酸, 成为水和无机磷, 保证反应自左向右几乎不可逆地进行。

2. 脂肪酸经线粒体膜外至膜内的转运

脂肪酸的 β -氧化作用是在肝脏及其他组织的线粒体中进行的。中、短链脂肪酸可以直接穿过线粒体膜进入线粒体内膜。最近发现肉碱 (carnitine) 促进长链脂肪酸在线粒体内的氧化。脂酰肉碱 (acyl carnitine) 能进入线粒体基质进行 β -氧化降解。从而确定肉碱是一种载体, 可将脂肪酸以脂酰基形式从线粒体膜外转运到膜内。

肉碱即 L- β 羟基 γ -三甲基铵基丁酸, 是一个由赖氨酸衍生而成的兼性化合物。它可以与脂酰 CoA 结合生成脂酰肉碱, 这个反应由肉碱脂酰转移酶 I (acyl-CoA transferase I) 催化, 并在线粒体内膜外侧 (细胞质一面) 进行,



脂酰肉碱通过线粒体内膜的移位酶(translocase)穿过内膜，脂酰基与线粒体基质中的辅酶 A 结合，重新产生脂酰辅酶 A，释放肉碱。线粒体内膜内侧的肉碱转移酶 II (acyl-CoA transferase II) 催化此反应。最后肉碱经移位酶 (translocase) 协助，又回到线粒体外细胞质中，见图 15-1。

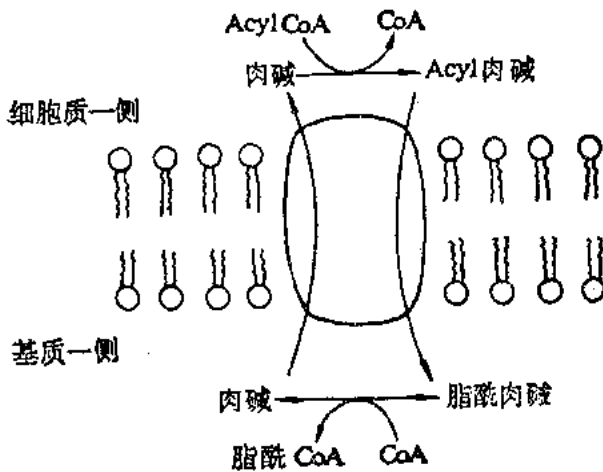
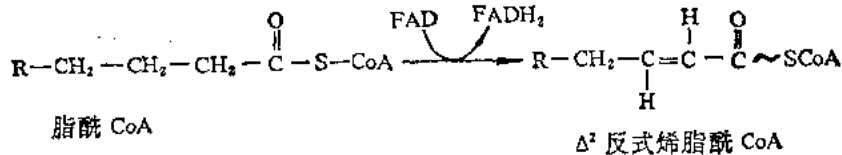


图 15-1 线粒体膜内外脂肪酸的转运机制由转位酶介导使脂酰肉碱进入线粒体基质

3. 脂肪酸 β-氧化作用的步骤

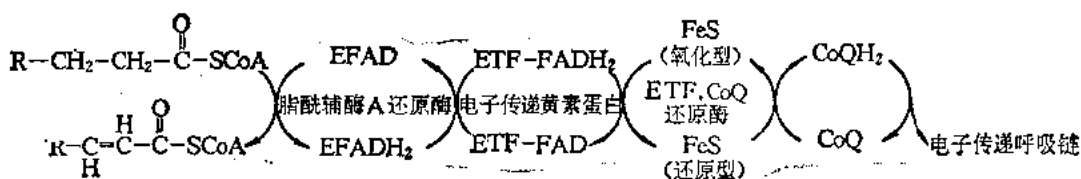
脂酰辅酶 A 进入线粒体后，在基质中进行 β-氧化作用，包括 4 个循环的步骤：

(1) 脂酰辅酶 A 的 α、β-脱氢作用：脂酰辅酶 A 在脂酰辅酶 A 脱氢酶 (acyl-CoA dehydrogenase) 的催化下，在 C₂ 和 C₃ (即 α、β 位) 之间脱氢，形成反式双链的脂酰辅酶 A，即 Δ² 反式烯脂酰辅酶 A。



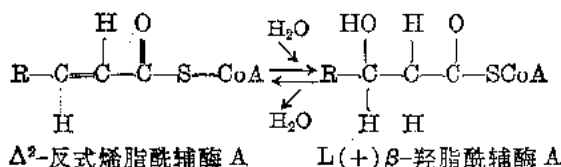
在线粒体基质中已找到了三种脂酰辅酶 A 脱氢酶，它们都是以 FAD 为辅基，只是分别特异催化链长为 C₄-C₆，C₆-C₁₄，C₆-C₁₈ 的脂酰辅酶 A。

FADH₂ 上的氢不能直接氧化，而是传递给电子黄素蛋白 (electron transferring flavo-protein 缩写为 ETF)。再经过一个铁硫蛋白称为 ETF: 泛醌还原酶，将氢传给泛醌电子，进入呼吸链氧化。



(2) Δ^2 反式烯脂酰辅酶 A 的水化

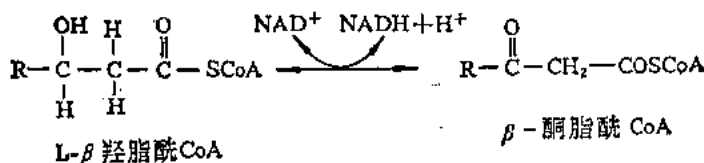
反式烯脂酰辅酶 A 的双链上加一分子水形成 L(+) β -羟脂酰辅酶 A，水化作用是由烯脂酰辅酶 A 水化酶(enoyl-CoA hydratase)所催化



该酶专一性强，仅能使 Δ^2 不饱和脂酰辅酶 A 水化，催化反式时得到产物为 L- β' -羟脂酰型辅酶 A，催化顺式时得到产物为 D- β -羟脂酰辅酶 A 型异构体。

(3) L- β -羟脂酰辅酶 A 的脱氢

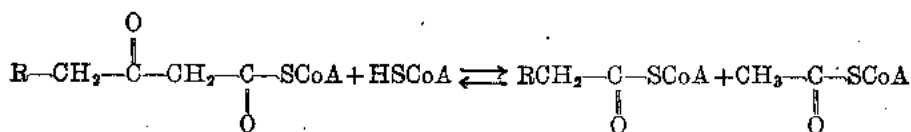
经 L(+)- β 羟脂酰辅酶 A 脱氢酶 (L(+) β -hydroxyacyl CoA dehydrogenase) 催化在 L- β 羟脂酰辅酶 A， C_α 的羟基上脱氢氧化成 β -酮脂酰辅酶 A。此酶以 NAD^+ 为辅酶。



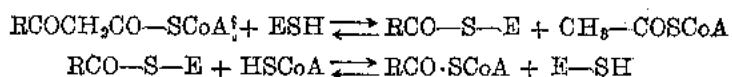
此酶虽对底物链长短无专一性，但有明显的立体特异性要求，只对 L 型异构体即 L- β 羟脂酰辅酶 A 有活性。NADH 进入呼吸链氧化。

(4) β -酮脂酰辅酶 A 的硫解

在硫解酶 (thiolase) 即酮脂酰硫解酶 (β -ketoacyl-CoA thiolase) 催化下 β -酮脂酰辅酶 A 被第二个辅酶 A 分子硫解，产生乙酰辅酶 A 和比原来脂酰辅酶 A 少两个碳原子的脂酰辅酶 A



催化这一反应的酶有三种，各自特异地催化不同长度碳链的酮脂酰 CoA。例如牛肝线粒体制得的酶结晶可作用于 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{16}$ 的 β 酮脂酰 CoA，线粒体外的乙酰乙酰辅酶 A 硫解酶作用于短链底物。该酶具有反应性强的 SH 基，其催化机理如下：



尽管 β -氧化作用中四个步骤都是可逆反应，但是由于 β -酮脂酰辅酶 A 硫解酶催化的硫解作用是高度放能反应， $\Delta G^\circ = -28.03$ 千焦耳/摩尔。整个反应平衡点偏向于裂解方向，难

以进行逆向反应。所以使脂肪酸氧化得以继续进行。

总结脂肪酸 β -氧化作用有四个要点:

① 脂肪酸仅需一次活化,其代价是消耗 1 个 ATP 分子的二个高能键,其活化的脂酰 CoA 合成酶在线粒体外。

② 脂酰 CoA 合成酶在线粒体外活化的长链脂酰辅酶 A 需经肉碱携带, 在肉碱转移酶 I 催化下进入线粒体氧化。

③ 所有脂肪酸 β -氧化的酶都是线粒体酶。

④ β -氧化包括脱氢、水化、脱氢、硫解 4 个重复步骤。

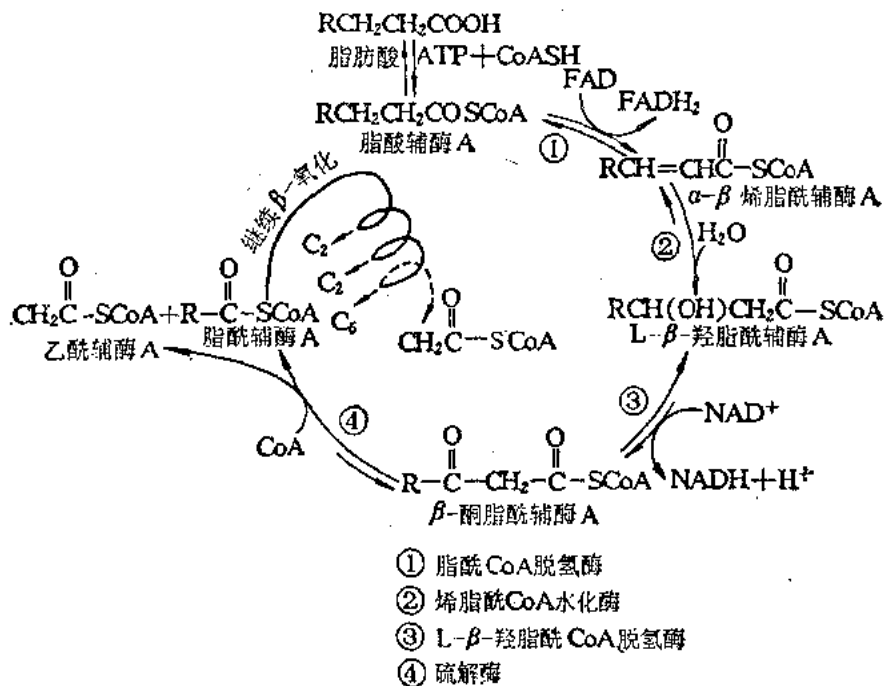
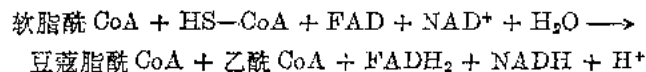


图 15-2 脂肪酸的 β -氧化

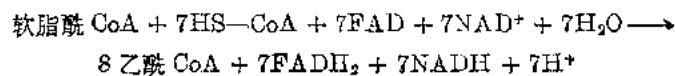
4. 脂肪酸 β -氧化过程中的能量贮存

脂肪酸 β -氧化后形成乙酰 CoA 进入三羧酸循环, 最后形成 CO_2 和 H_2O 。

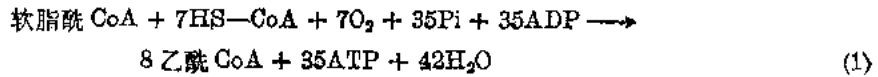
脂肪酸在 β -氧化中, 每形成一分子乙酰 CoA, 就使一分子 FAD 还原为 FADH_2 , 并使一分子 NAD^+ 还原为 $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 进入呼吸链, 生成 2 分子 ATP; $\text{NADH} + \text{H}^+$ 进入呼吸链, 生成 3 分子 ATP; 因此, 每生成一分子乙酰 CoA, 就产生 5 分子 ATP。以软脂酰 CoA 为例, 说明其产生 ATP 分子的过程如下:



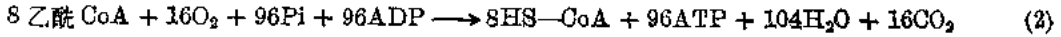
经过 7 次上述的 β -氧化循环, 即可将软脂酰 CoA 转变为 8 个分子的乙酰 CoA。



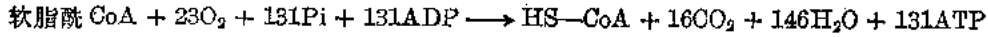
将上式转变为



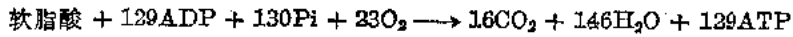
乙酰 CoA 进入三羧酸循环, 每分子乙酰 CoA 共形成 12 分子 ATP。因此由 8 个分子乙酰 CoA 氧化为 H₂O 和 CO₂, 共形成 8×12=96 分子 ATP。



将(1)、(2)结合



由于软脂酸转化为软脂酰 CoA 消耗 1 分子 ATP 中的两个高能磷酸键的能量, 因此净生成 131-2=129 个 ATP 的高能磷酸键。



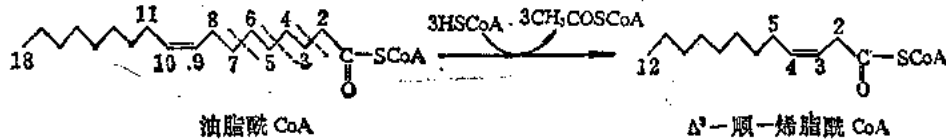
当软脂酸氧化时, 自由能的变化是 -2 340 千卡(-9790.56 千焦耳)。ATP 水解为 ADP 和 Pi 时, 自由能的变化为 -7.30 千卡(-30.54 千焦耳)。软脂酸生物氧化净生成 129 个 ATP, 可产生 7.30×129=947 千卡(3 962.3 千焦耳)能量。因此在软脂酸氧化时约有 40% 的能量转换成磷酸键能。

(二) 不饱和脂肪酸的氧化

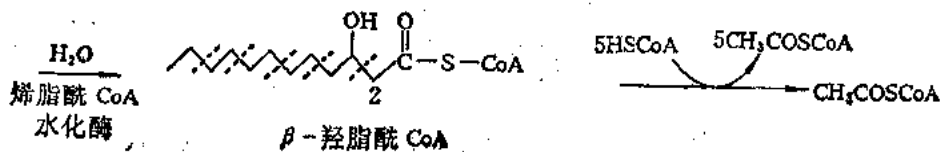
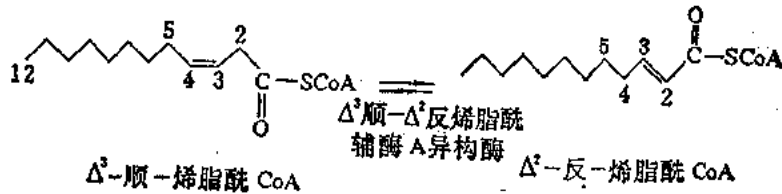
不饱和脂肪酸的氧化途径和上述饱和脂肪酸基本一样, 但需有其他的酶存在。

1. 单不饱和脂肪酸的氧化

例如油酸是 18 个碳一烯酸, 在 C₉ 和 C₁₀ 之间有一个不饱和键。它按照饱和脂肪酸同样的方式活化和转入线粒体内, 并且进行三次 β-氧化循环, 在第三轮中形成 Δ³ 顺烯脂酰辅酶 A。



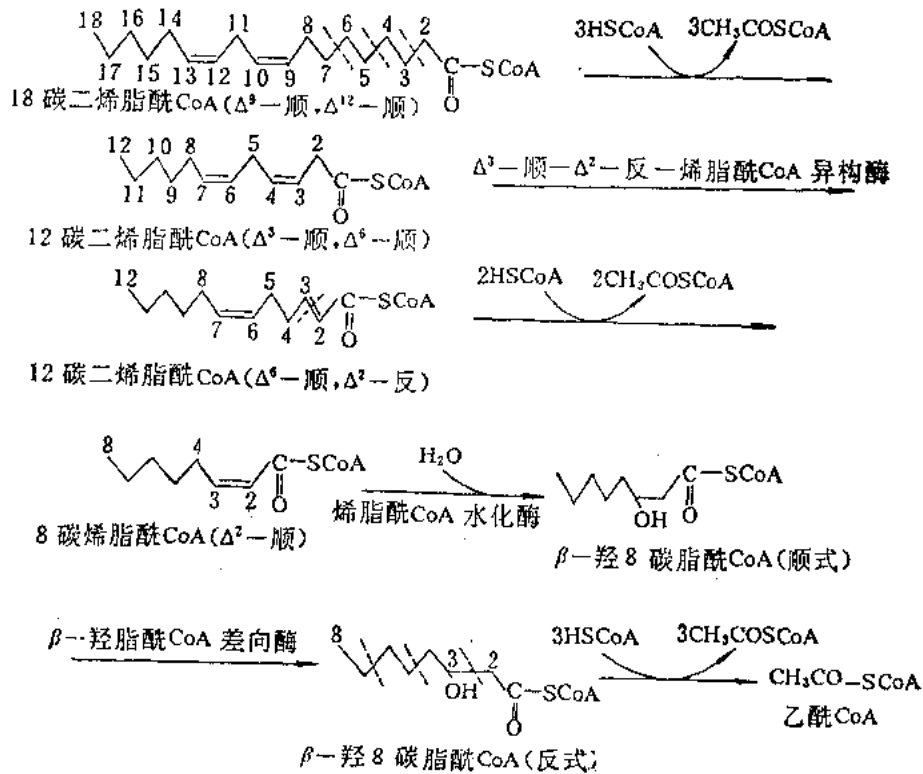
Δ³ 顺烯脂酰辅酶 A 不能被烯脂酰辅酶 A 水化酶作用, 这个障碍可以通过 Δ³ 顺 Δ² 反烯脂酰辅酶 A 异构酶 (Δ³ trans Δ² cis-enoyl CoA isomerase) 来克服。它催化 Δ³ 顺式烯脂酰辅酶 A 转化成 Δ² 反式异构物的反应。Δ² 反式烯脂酰辅酶 A 正是可被烯脂酰辅酶 A 水化酶作用的正常底物。因此油酸完全氧化生成 9 个乙酰 CoA。除了 β-氧化中全部酶外, 还需要另外的 Δ³ 顺-Δ² 反烯脂酰辅酶 A 异构酶。



2. 多不饱和脂肪酸的氧化

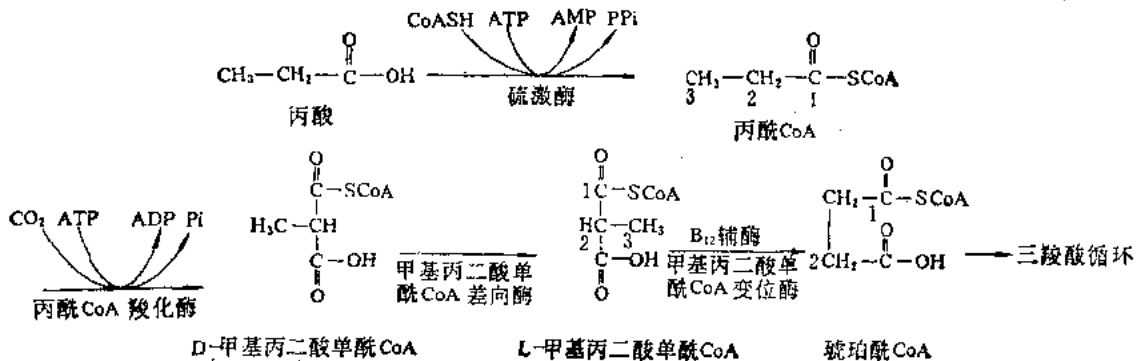
多不饱和脂肪酸氧化需要差向酶参加。例如亚油酸是18碳二烯酸,在C₉和C₁₀及C₁₂和C₁₃之间有顺式双键。亚油酸经三次β-氧化循环产生8分子乙酰CoA和一个在C₃和C₄之间及C₆和C₇之间有顺式双键的脂肪酸。

Δ³双键经过异构酶催化成反式Δ²烯脂酰CoA,继续β-氧化断裂二个乙酰CoA分子后,产生Δ²顺式8碳烯脂酰辅酶A,再经过烯脂酰辅酶A水化酶水化后,生成D(-)β-羟脂酰CoA。这一产物不能被β羟脂酰CoA脱氢酶所催化,因为它要求具有L型异构体的底物。线粒体中有β-羟脂酰辅酶A差向酶(β-hydroxy acyl CoA epimerase)可催化羟脂酰辅酶A,由D型转变成L型,因而成为β-氧化的正常底物,使之继续按β-氧化途径进行氧化。



(三) 奇数碳脂肪酸的β-氧化

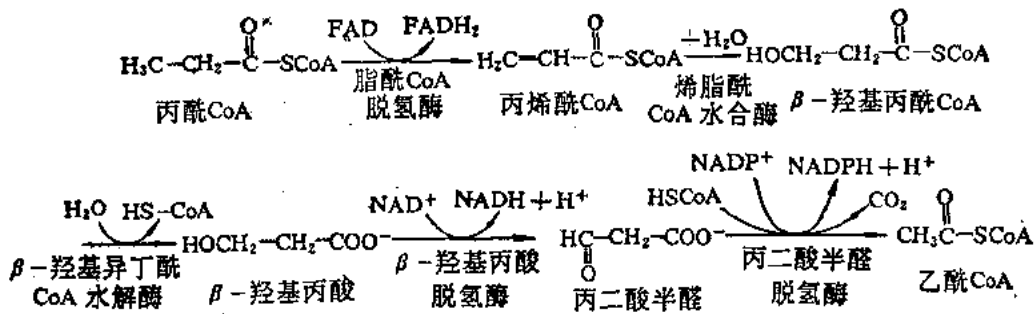
虽然大多数脂肪酸为偶数碳原子,但在许多植物,海洋生物,石油酵母等体内还有奇数碳脂肪酸。它们经反复β-氧化作用后,可能产生丙酰辅酶A。



1. 丙酸遵循下列二条途径进行代谢：丙酸先形成丙酰辅酶 A，最后转化成琥珀酰 CoA，从而进入三羧酸循环，继续进行代谢。

缺乏维生素 B₁₂ 的大鼠肝脏的甲基丙二酸单酰辅酶 A 变位酶 (methylmalonyl CoA mutase) 活力显著降低，现已证明腺苷钴胺素 (deoxyadenosylcobalamin 维生素 B₁₂) 是此变位酶的辅酶。

2. 丙酸代谢还可通过 β-羟丙酸支路进行，最终形成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环。这途径在植物微生物体中较普遍。



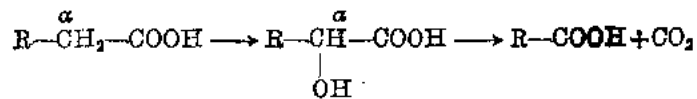
反刍动物瘤胃中的碳水化合物经细菌发酵可产生大量丙酸。短链脂肪酸和有机酸进入宿主细胞中被利用，此外，有些含支链的氨基酸如缬氨酸，异亮氨酸等在降解过程中也产生丙酸。因此丙酸代谢显得十分重要。

(四) 脂肪酸的 α-氧化

Stumpf, P. K. (1956) 发现植物线粒体中除有 β-氧化作用外，还有一种特殊的氧化途径，称为 α-氧化作用。

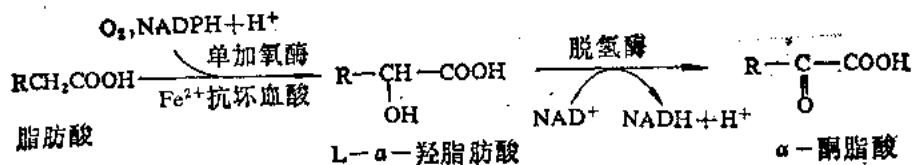
这种特殊类型的氧化系统，首先发现于植物种子和植物叶子组织中，但后来也在脑和肝细胞中发现。在这个系统中，仅游离脂肪酸能作为底物，而且直接涉及到分子氧，产物既可以是 D-α-羟基脂肪酸，也可以是含少一个碳原子的脂肪酸。

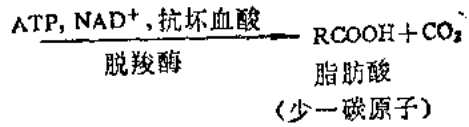
当脂肪酸 α-氧化时，每一次氧化经脂肪酸羧基端只失去一个碳原子，产生缩短一个碳原子的脂肪酸和二氧化碳。



α-氧化的机制至今尚不清楚，其可能的途径是：

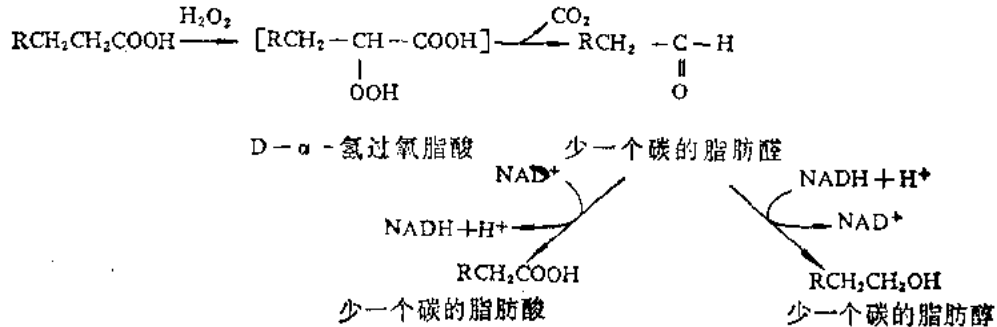
1. 长链脂肪酸在一定条件下，他可直接羟化，产生 α-羟脂肪酸，再经氧化脱羧作用，以 CO₂ 形式，丢掉一个碳原子的脂肪酸。





D- α -羟脂肪酸不能被脱氢酶催化,但可经脱羧和脱氢协同作用最后产生脂肪醛。

2. 在 H_2O_2 存在下,脂肪酸经脂肪过氧化物酶催化,形成 D- α -羟过氧脂肪酸,再脱羧成为脂肪醛,然后被以 NAD^+ 为辅酶的专一的醛脱氢酶氧化成脂肪酸,也可以被还原成脂肪醇。



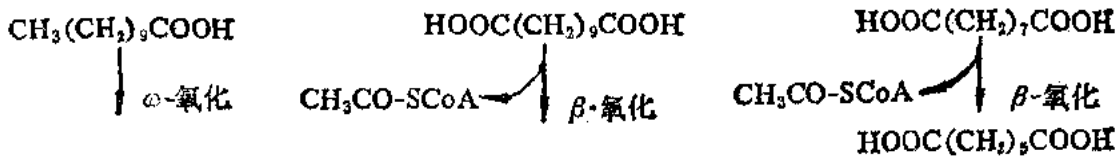
α -氧化对降解支链脂肪酸,奇数脂肪酸或过分长链脂肪酸(如脑中 C_{22} , C_{24} 长链脂肪酸)有重要作用。

业已证明,哺乳动物组织将绿色蔬菜的叶绿醇(phytol)氧化为植烷酸(phytanic acid)后,即通过 α -氧化系统将植烷酸氧化为降植烷酸(pristanic acid)和 CO_2 。正常情况下,由于组织能迅速地降解植烷酸,所以在血清脂类中很难找到。现已观察到,在患有少见的遗传性 Refsum 氏病的人,因缺少 α -氧化作用系统,而使植烷酸不能降解,所以植烷酸就在这种病人的血液、脑中积累,出现外周神经炎型遗传性运动失调,色素性视网膜炎等症状。 α -氧化植烷酸反应如下(见图 15-3)。

(五)脂肪酸的 ω -氧化途径

动物体内贮存的多是碳原子数在 12 个以上的脂肪酸,这些脂肪酸可进行 β -氧化,不产生二羧酸。但机体体内也存在有少量的十二碳以下的脂肪酸,如十碳的癸酸和十一碳酸,这些脂肪酸通过 ω -氧化途径进行氧化降解。

Verkade 等人(1932)曾将制备的辛酸、壬酸、癸酸和十一碳酸的三酰甘油酯,饲喂动物,收集尿并检验尿中的脂肪酸降解产物,发现十一碳酸能产生 C_{11} 、 C_6 和 C_7 的二羧酸



由上可见,十一碳酸是在远离羧基的末端碳原子,即 ω 碳原子上被氧化,形成 α , ω 二羧酸。所

直链烃(CH₃-R)经 ω -氧化形成脂肪酸的途径如图 15-4。

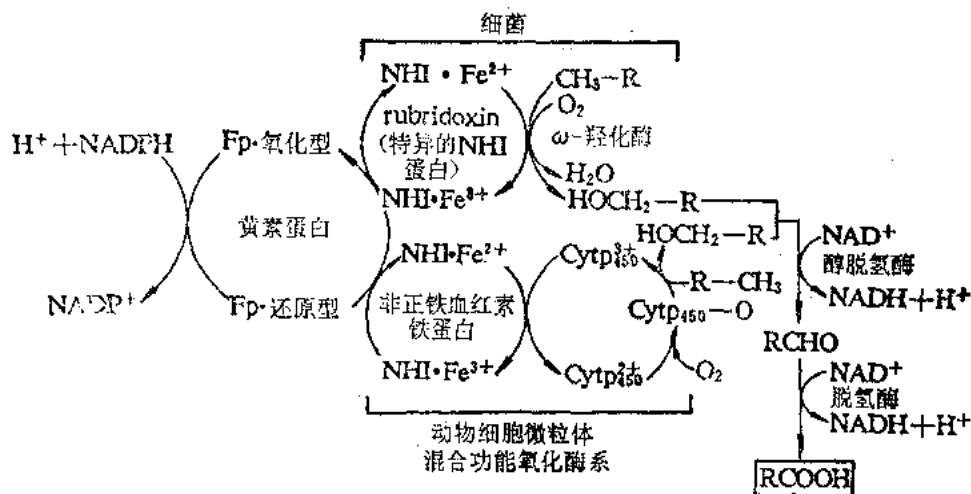


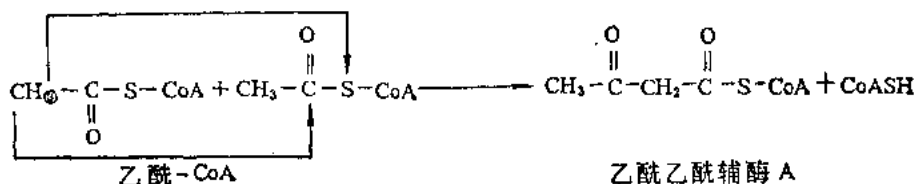
图 15-4 细菌和动物系统中羟氧化作用有关的 ω -氧化作用系统
 图中: Fp(flavoprotein)黄素蛋白, NHI(non-heme iron)非正铁血黄素铁蛋白,
 cyt P(Cytochrome P)细胞色素 P

四、酮体的代谢

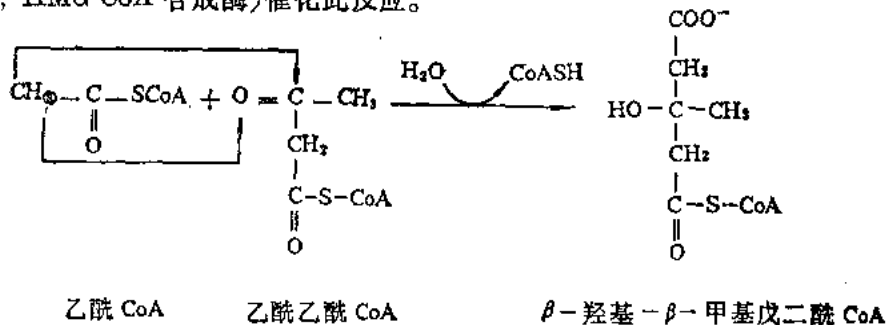
脂肪酸 β -氧化产生的乙酰辅酶 A, 在肌肉细胞中进入三羧酸循环, 然后在肝、肾脏细胞内还有另一条去路。乙酰辅酶 A 可形成乙酰乙酸(acetoacetate), D- β -羟丁酸(D- β -hydroxybutyrate), 丙酮(acetone)这三种物质统称为酮体。

1. 酮体的合成途径

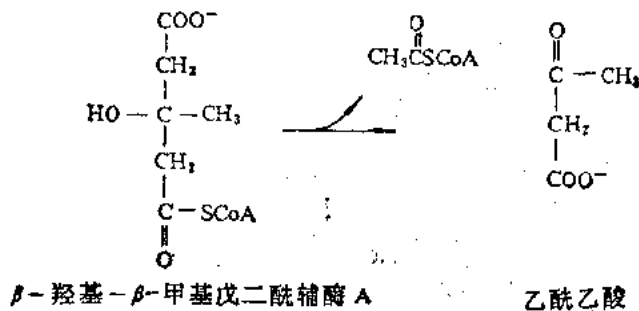
(1) 二分子乙酰辅酶 A 经硫解酶(thiolase)的催化, 生成乙酰乙酰辅酶 A。(acetoacetyl coenzyme A)。脂肪酸 β -氧化的最后一轮也可产生乙酰乙酰辅酶 A。



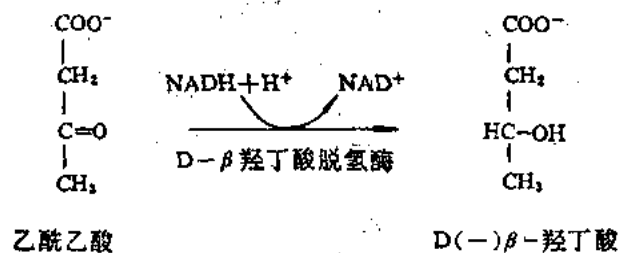
(2) 另一个乙酰辅酶 A 与乙酰乙酰辅酶 A 反应形成 β -羟基 β -甲基戊二酸酰酶 A (HMG CoA), β -羟基 β -甲基戊二酸酰酶 A 合成酶(hydroxymethyl glutaryl CoA synthetase, HMG CoA 合成酶)催化此反应。



(3) β -羟基 β' -甲基戊二酰辅酶 A 在 β -羟基 β' -甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶 (hydroxymethylglutaryl-CoA lyase) 的催化下, 裂解成乙酰乙酸和乙酰辅酶 A。

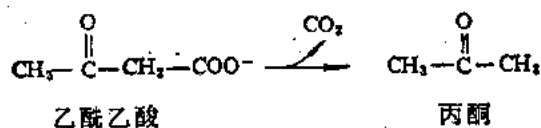


(4) 一部分乙酰乙酸在 D- β -羟丁酸脱氢酶催化下加氢形成 D- β -羟丁酸。



此脱氢酶是在肝线粒体内膜上。酶的特异性底物是 D 型 β -羟丁酸, L 型异构体不能参加反应。所以此酶与 β -氧化酶系中的 L- β -羟脂酰 CoA 脱氢酶不同。生成乙酰乙酸和 β -羟丁酸的比例决定于线粒体内 NADH/NAD⁺ 的比例。当比值高时, 易形成 β -羟丁酸。

(5) 丙酮可由乙酰乙酸缓慢地自发脱去 CO₂ 而形成。也可由乙酰乙酸脱羧酶 (acetoacetate decarboxylase) 催化脱羧而生成。

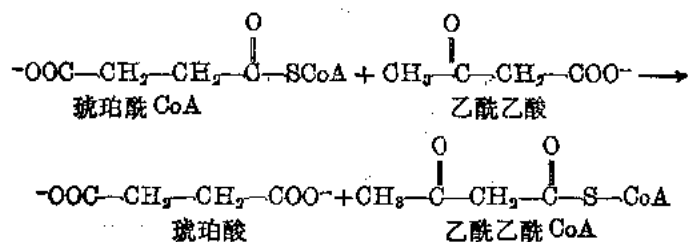


丙酮是一个挥发性物质, 当血内有大量酮体时, 乙酰乙酸脱羧产生的丙酮可在动物呼吸中嗅出带甜味的气体。

酮体的形成过程可总结如图 15-5。

2. 酮体的分解

(1) 乙酰乙酸在肌肉线粒体中经 3-酮脂酰辅酶 A 转移酶 (3-ketoacyl-CoA transferase) 催化, 能被琥珀酰辅酶 A 活化成乙酰乙酰辅酶 A。



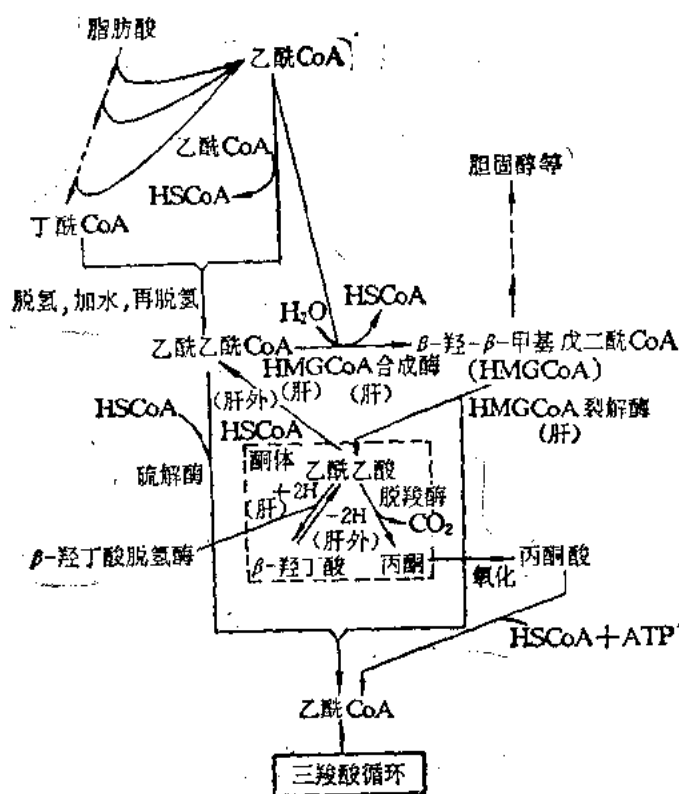
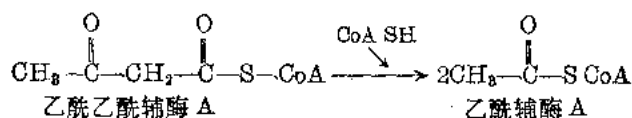


图 15-5 酮体的形成过程

注: 肝外指肝外组织

(2) 乙酰乙酰辅酶 A 被 β -氧化酶系中的硫解酶裂解成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环



在正常代谢中血中的酮体含量很少,只有在饥饿、糖尿病人等异常情况下,血、尿中酮体含量才会上升。因此过去认为酮体只是脂肪酸降解产物,没有什么生理意义。现在知道,肝中酮体不能进一步氧化,而是采用酮体的形式将乙酰辅酶 A 经血液运送到其他外周器官中去,作为它们的能源,特别是心和肾上腺皮质中主要以酮体为燃料分子。在这些细胞中,酮体进一步分解成乙酰辅酶 A 参加三羧酸循环。

第三节 脂肪酸及甘油三酯(脂肪)的合成

生物机体脂类合成是十分活跃的,特别在高等动物的肝脏、脂肪组织和乳腺中占优势。脂肪酸合成的碳源主要来自糖酵解产生的乙酰辅酶 A。脂肪酸合成步骤与氧化降解步骤完全不同。脂肪酸合成是在胞液中进行,需 CO_2 和柠檬酸参加,而脂肪酸氧化在线粒体中进行。脂肪酸合成酶系,酰基载体,供氢体也与脂肪酸氧化各不相同。现分述如下:

一、十六碳饱和脂肪酸(软脂酸)的合成

1. 乙酰辅酶 A 的转运

大部分脂肪酸合成定位于细胞质中,而脂肪酸 β -氧化作用仅在线粒体中发生。脂肪酸的合成所需要的碳源是来自乙酰辅酶 A,但是无论丙酮酸脱羧、氨基酸氧化,还是从脂肪酸 β -氧化产生的乙酰辅酶 A 都是在线粒体基质中,它们不能任意穿过线粒体内膜,到胞液中去。但是可经过以下途径透过膜,乙酰辅酶 A 与草酰乙酸结合形成柠檬酸,然后通过三羧酸载体透过膜,再由膜外柠檬酸裂解酶裂解成草酰乙酸和乙酰辅酶 A。草酰乙酸又被 NADH 还原成苹果酸再经氧化脱羧产生 CO_2 、NADPH 和丙酮酸,丙酮酸进入线粒体后,在羧化酶催化下形成草酰乙酸,又可参加乙酰辅酶 A 转运循环。见图 15-6。

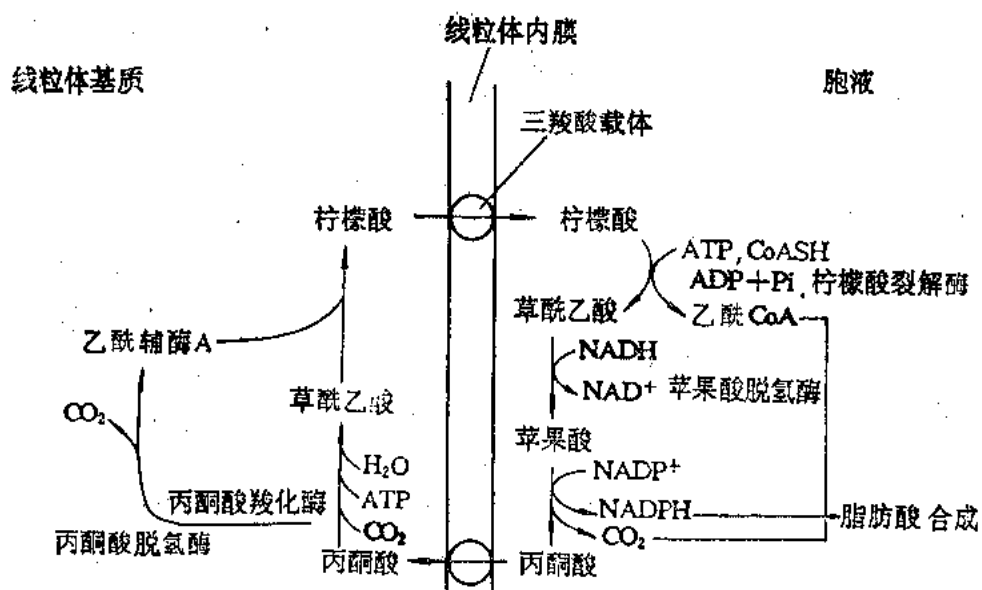
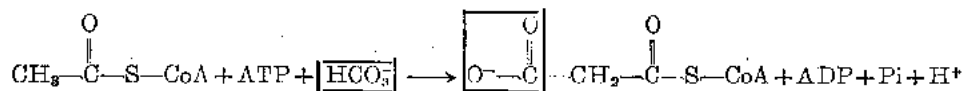


图 15-6 乙酰辅酶 A 从线粒体内至胞液的运送

2. 丙二酸单酰辅酶 A(malonyl CoA)的形成

Salih Wakil's 发现用细胞提取液进行脂肪酸生物合成时需要 HCO_3^- , 后来才知道其原因,脂肪酸合成时,乙酰辅酶 A 是合成脂肪酸的引物,以软脂酸为例,所需的 8 个乙酰辅酶 A 单位中,只有 1 个以乙酰辅酶 A 的形式参与合成,其余 7 个皆以丙二酸单酰辅酶 A 的形成参与合成,脂肪酸合成中,每次延长都需丙二酸单酰辅酶 A 参加。丙二酸单酰辅酶 A 是由乙酰辅酶 A 和 HCO_3^- 羧化形成的。

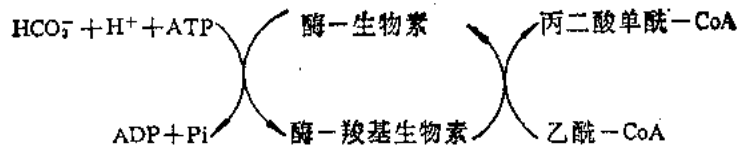


在乙酰辅酶 A 羧化形成丙二酸单酰辅酶 A 的反应中,所用的碳原子,来自比二氧化碳活泼的 HCO_3^- ,形成的羧基,是丙二酸单酰辅酶 A 的远端羧基。亦即游离羧基。

乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase)的辅基为生物素(biotin)。生物素是二氧化碳分子的中间载体。像丙酮酸羧化酶一样,生物素的羧基是以共价键结合到酶蛋白的赖氨酸

酸残基的 δ -氨基上。

它的传递作用分两步进行:

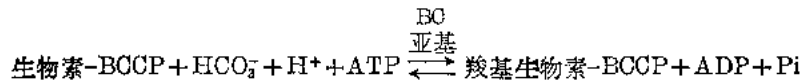


催化该反应的乙酰辅酶 A 羧化酶为别构酶, 又是脂肪酸合成的限速调节酶。

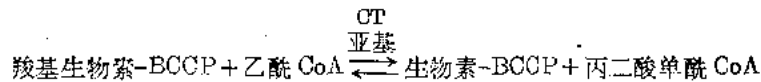
乙酰辅酶 A 羧化酶有无活性的单体和有活性的聚合体两种形式。无活性的单体分子量 410 000, 有一个 HCO_3^- 结合部位(即含有一个生物素辅基), 有一个乙酰辅酶 A 结合部位, 还有一个柠檬酸结合部位。柠檬酸在无活性单体和有活性聚合体之间起调节作用, 柠檬酸有利于酶向有活性的形式转变。当缺乏正调节物柠檬酸(或异柠檬酸)时, 真核细胞乙酰 CoA 羧化酶即无活性。柠檬酸是激活别构酶的刺激物。

动物组织的乙酰辅酶 A 羧化酶聚合体是一个由许多酶单体连成的长丝, 每一个单体上结合有一个柠檬酸分子。聚合体的长度不一, 但平均每一长丝约有 20 个单体。长 400 nm, 分子量为 $4 \times 10^6 \sim 8 \times 10^6$ 。

乙酰辅酶 A 羧化酶的反应实际比现在描述的更为复杂。在大肠杆菌中, 乙酰辅酶 A 羧化酶可分成三个不同的亚单位。第一步是由一个亚基即生物素羧化酶(biotin carboxylase, 简称 BC), 催化生物素的羧化作用。生物素与第二个亚基以共价键相连, 第二个亚基称为生物素羧基载体蛋白(biotin carboxyl-carrier protein 简称 BCCP),



第二步由第三个亚基称为羧基转移酶(carboxyl transferase 简称 CT)催化形成丙二酸单酰辅酶 A:



在这些反应中羧基载体蛋白上的生物素, 象能自由转动的摆臂一样, 将碳酸根离子由生物素羧化酶亚基上转移到羧基转移酶亚基上的乙酰辅酶 A 分子上(见图 15-7)。

当柠檬酸结合到每个酶单体上以后, 酶从乙酰辅酶 A 羧化酶的无活性平行单体形式转变为有活性的纤维状聚合体形式。这就是分子内调控。关键的别构调控物是柠檬酸。脂肪酸合成的最终产物软脂酰辅酶 A 是变构抑制剂, 可抑制这一限速步骤。在 *E. Coli* 和细菌中, 脂肪酸主要用于作为磷脂的前体, 与细菌生长, 分化有关。柠檬酸对细菌的脂肪酸合成没有调控作用, 鸟嘌呤核苷酸调控转羧基酶。

3. 脂酰基载体蛋白(acyl carrier protein, 缩写为 ACP)

脂肪合成酶系统有 7 种蛋白质参加反应, 以没有酶活性的酰基载体蛋白为中心, 组成一簇。脂肪酸合成过程中的中间产物以共价键与载体蛋白相连。如大肠杆菌的脂酰基载体蛋白是一个含有 77 个氨基酸残基的热稳定蛋白, 分子量为 10 000。蛋白质中的丝氨酸与 4-磷酸泛

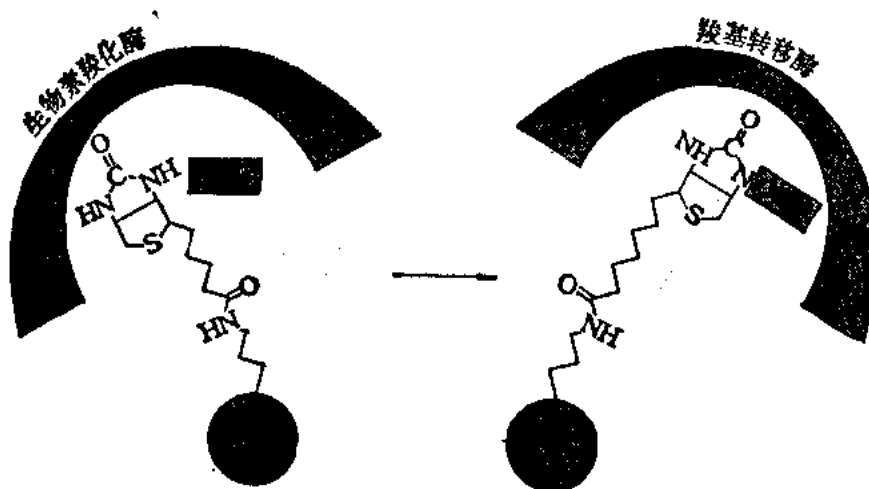


图 15-7 羧基载体蛋白上生物素转移羧基的模式图

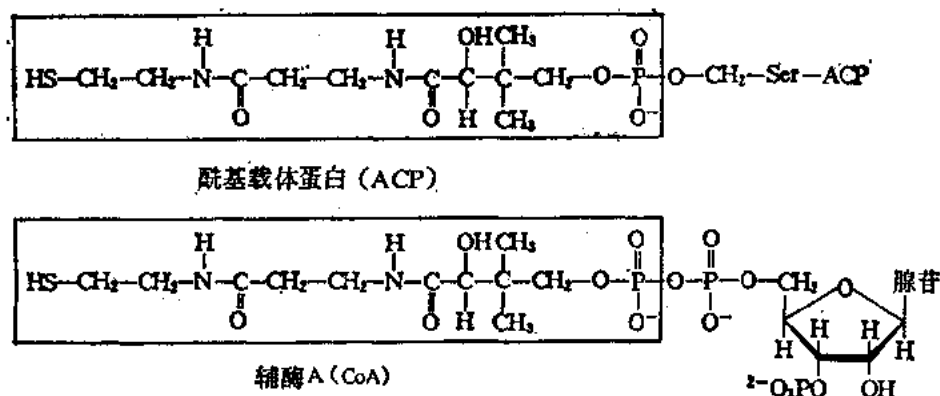


图 15-8 磷酸泛酰巯基乙胺是辅酶 A 与酰基载体蛋白中的活性基团

酰巯基乙胺 (4-Phosphopantetheine) 上的磷酸基团相连。这辅基也是辅酶 A 的组成部分。见图 15-8。ACP 的磷酸泛酰巯基乙胺在脂肪酸合成中的作用与辅酶 A 在脂肪酸氧化中的作用相似，脂酰基中间体通过与 ACP 辅基上的 SH 基酯化，使 ACP 辅基作为一个摇臂携带脂肪酸合成的中间物由一个酶转到另一个酶的活性位置上。大肠杆菌的 ACP 由 77 个氨基酸的多肽链构成连接辅基的丝氨酸残基位于 ACP 肽链的中央 36 位置处。

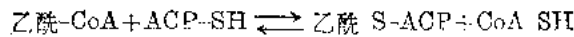
各种来源的 ACP 的氨基酸组成十分相似，只是略有差别。如将不同来源的 ACP 交换用于不同脂肪合成酶系，虽然也能合成脂肪酸，但其产物因 ACP 而异。

用泛酸自养型 *E. Coli* 菌株作实验证明，当泛酸供给不足时，辅酶 A 含量大大降低，而 ACP 含量却维持不变，这说明细菌在缺乏泛酸时利用内源辅酶 A 合成 ACP，因此 ACP 辅基的周转和 ACP 的合成也是调节脂肪酸合成的因素之一。

4. 脂肪酸的生物合成程序：(资料来自大肠杆菌)

(1) 原初反应

乙酰辅酶 A 先与 ACP 的 SH 基作用。催化此反应的酶为脂肪酸合成酶复合体中的一个酶单体，称为 ACP-酰基转移酶 (ACP-acyltransferase)，催化的反应如下：



乙酰基并不留在 ACP 上, 而是转移到另一酶单体的半胱氨酸的巯基上, 该酶为 β -酮脂酰-ACP 合成酶(β -ketoacyl-ACP synthase, 以合成酶-SH 或缩合酶表示), 反应如下:

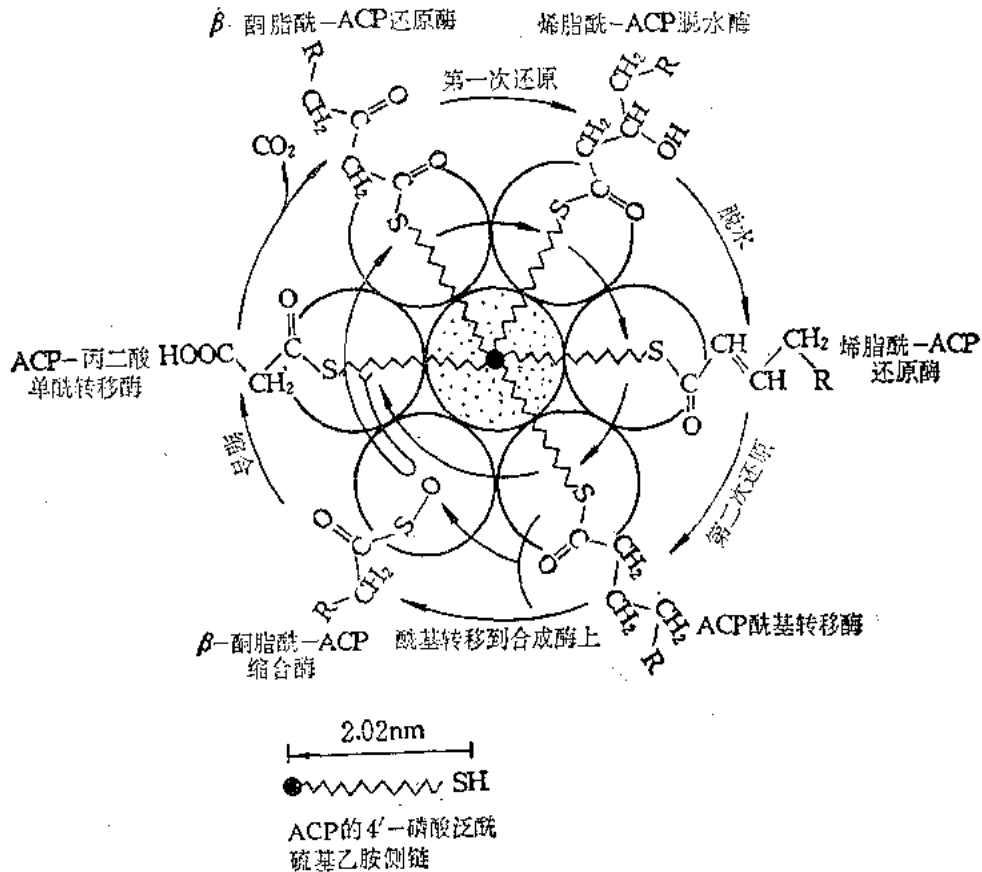
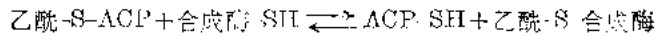
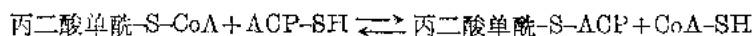


图 15-9 脂肪酸合成酶复合体系与其催化的反应

图 15-9 中, 脂肪酸合成酶复合体系中心蛋白质分子为 ACP, 其长的磷酸泛酰巯基乙胺侧链俨然是一摆臂, 它从一个酶分子转运脂酰基到下一个酶分子上, 以完成每加入两碳单位所需的 6 个步骤。

(2) 丙二酸酰基的转移反应

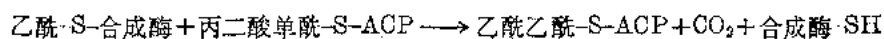
这一步由 ACP 丙二酸单酰转移酶(ACP-malonyl transferase)催化, 将丙二酸单酰辅酶 A 与 ACP-SH 作用(即与 4'-磷酸泛酰巯基乙胺的 SH 基作用), 脱掉辅酶 A 形成丙二酸单酰-S-ACP:



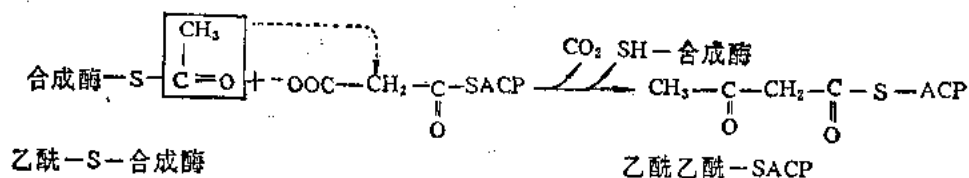
这时一个丙二酸单酰基与 ACP 以酯键相接, 另一个脂酰基又与 β -酮脂酰-ACP 合成酶中半胱氨酸的 SH 基相接。

(3) 缩合反应

这一步由 β -酮脂酰-ACP 合成酶 (β -ketoacyl-ACP synthase) 催化。酶分子中半胱氨酸 SH 基结合的乙酰基又转移到 ACP 上的丙二酸单酰基的第二个碳原子上, 形成乙酰乙酰-S-ACP 同时使丙二酸单酰基上的自由羧基脱羧产生 CO_2 :



其缩合方程如下:

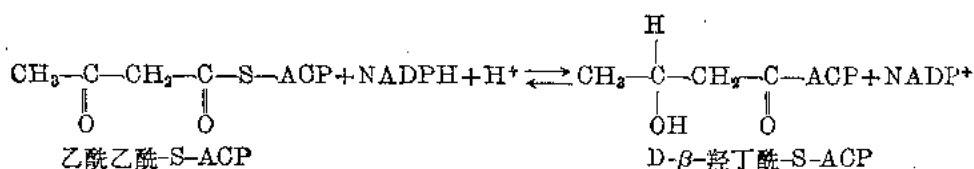


同位素实验证明, 释放的 CO_2 的碳原子来自形成丙二酸单酰辅酶 A 时所羧化的 HCO_3^- 。说明羧化上的碳原子并未掺入脂肪酸, HCO_3^- 在脂肪酸合成中只起催化作用。

为什么脂肪酸的生物合成中不厌其烦地加 CO_2 和失 CO_2 呢? 换句话说, 为什么脂肪酸合成中的缩合反应是丙二酸单酰辅酶 A 和乙酰辅酶 A, 而不是二个乙酰辅酶 A? 这是因为羧化反应利用 ATP 供给能量, 自由能存在丙二酸单酰辅酶 A 中, 当缩合反应发生时, 丙二酸单酰辅酶 A 脱羧放出大量的能供给二碳片断与乙酰辅酶 A 缩合所需的能量, 反应过程中自由能降低, 使丙二酸单酰辅酶 A 与乙酰辅酶 A 的缩合反应比二个乙酰辅酶 A 分子缩合更容易进行。

(4) 第一次还原反应

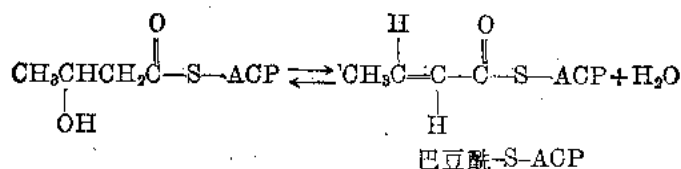
乙酰乙酰-S-ACP 由 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 还原, 形成 β -羟丁酰-S-ACP。催化该反应的酶为 β -酮脂酰-ACP 还原酶 (β -ketoacyl-ACP reductase),



注意, 这反应加氢后形成的 β 羟丁酰 S-ACP 为 D 型异构体, 而脂肪酸氧化分解时形成的是 L 型。

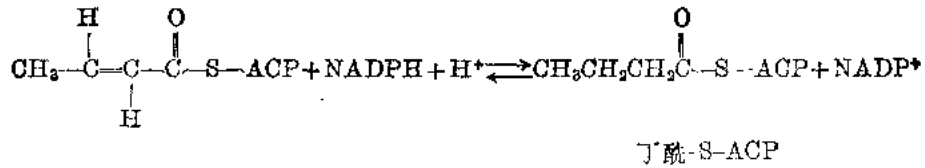
(5) 脱水反应

D- β 羟丁酰-S-ACP 脱水, 形成相应的 α, β 或 Δ^2 反式丁烯酰-S-ACP, 即巴豆酰-S-ACP (crotonyl-S-ACP), 起催化作用的酶是羟脂酰-ACP 脱水酶 (β -hydroxyacyl-ACP dehydrase):



(6) 第二次还原反应

巴豆酰-S-ACP 被还原为丁酰-S-ACP, 起催化作用的酶为烯脂酰-ACP 还原酶 (enoyl-ACP reductase), 电子供体是 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 。大肠杆菌和动物组织反应如下:



该反应和线粒体内脂肪酸氧化的相应反应之不同处，在于前者需要吡啶核苷酸而非黄素蛋白作为受氢体。因为 NADPH-NAD 偶联的标准氧化-还原电势比脂肪酸氧化黄素蛋白的负值更大，NADPH 有利于进行还原反应，以形成饱和脂肪酸。

丁酰-S-ACP 的形成完成了合成软脂酰-S-ACP 7 次循环反应的第一次循环。第二次循环是丁酰基由 ACP 转移到 β -酮脂酰-ACP 合成酶分子的 SH 基上。ACP 又可再接受丙二酸单酰基。第二次循环即可进行。以下的步骤是丙二酸单酰-S-ACP 与丁酰-S- β -酮脂酰-ACP 合成酶缩合形成 β -酮己酰-S-ACP 和二氧化碳。

经过 7 次循环后，合成的最终产物软脂酰基-S-ACP 经硫酯酶(thioesterase)的催化，形成游离的软脂酸，或由 ACP 转到辅酶 A 上，或直接形成磷脂酸。

多数生物的脂肪酸合成步骤仅限于形成软脂酸，而不能形成比它多两个碳原子的硬脂酸。对链长有专一性的是 β -酮脂酰-ACP 合成酶，它接受 14 碳酰基的活力很强。但不能接受 16 碳酰基。可能酶与饱和脂酰基的结合位点只适合于一定的链长范围。此外，软脂酰 CoA 对脂肪酸合成有反馈抑制作用。

脂肪酸生物合成可总结如图 15-10。

许多海洋生物机体中存在的奇数碳原子的饱和脂肪酸也由此途径合成，只是起始物为丙二酸单酰-S-ACP 而不是乙酰-S-ACP，逐加的碳原子也来自丙二酸单酰-S-ACP。

由乙酰 S-CoA 合成软脂酸的全过程总结如下式：

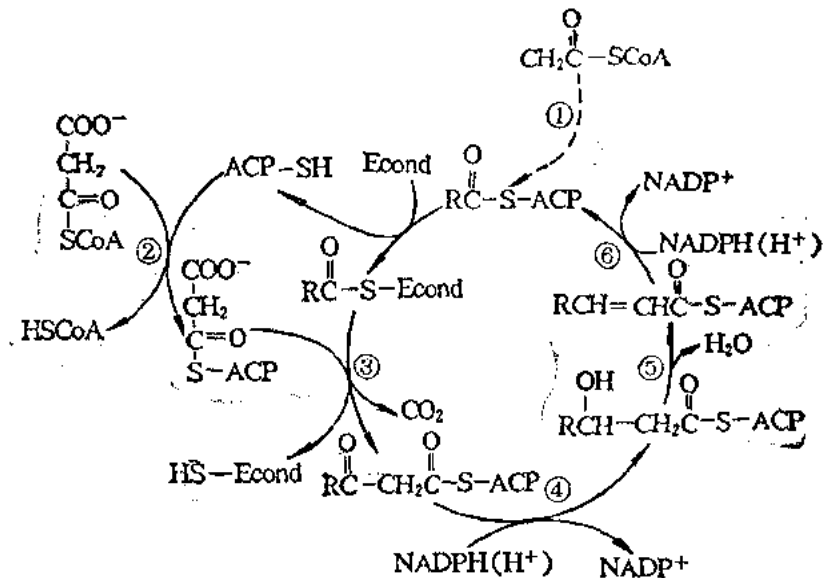
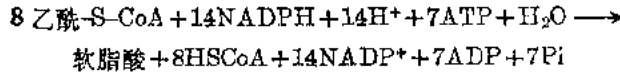


图 15-10 脂肪酸生物合成的反应程序

涉及的酶有：

- ① 乙酰 CoA-ACP 酰基转移酶 ② 丙二酸单酰 CoA-ACP 酰基转移酶 ③ β -酮脂酰-ACP 合成酶(缩合酶)
④ β -酮脂酰-ACP 还原酶 ⑤ β -羟脂酰-ACP 脱水酶 ⑥ 烯脂酰-ACP 还原酶



5. 真核细胞中脂肪酸的生物合成酶系

真核细胞的脂肪酸合成酶系与大肠杆菌的不同,例如酵母的酶系是大小为 2 200 000 多酶体系复合物。在电镜下观察,其直径为 25 nm。有二种亚基组成即 α_6 , β_6 。 α 链(185 000)具有 ACP 缩合酶(β -酮脂酰合成酶), β -酮脂酰还原酶活性,而 β -链(175 000)具有脂酰转移酶,丙二酸单酰转移酶, β -羟脂酰脱水酶和 β -烯脂酰还原酶的活性。

哺乳动物组织的脂肪酸合成酶系是由同样亚基的二聚体组成的复合体。每个亚基中肽链折叠成三个结构域,中间由可变区连接。见图 15-11。

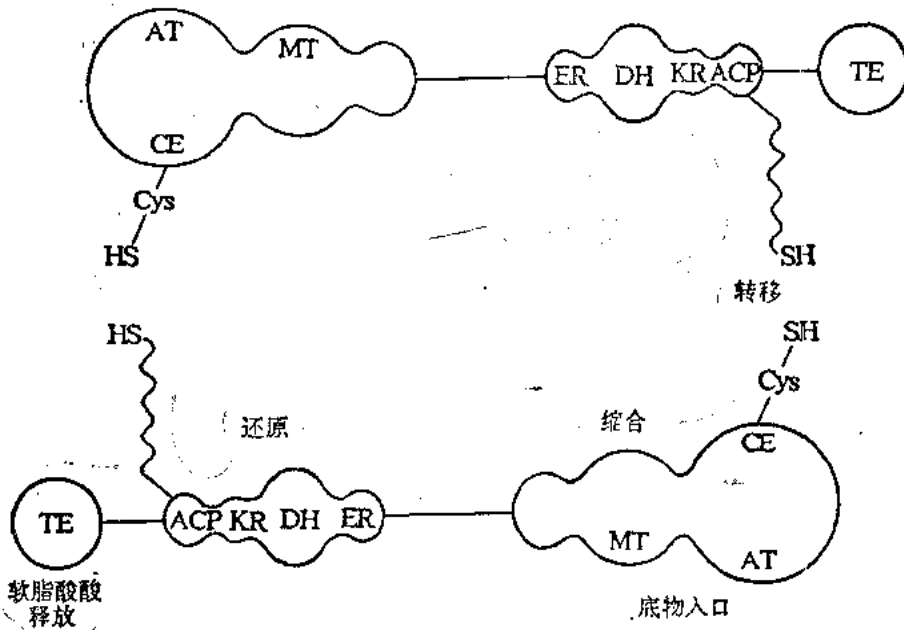


图 15-11 动物脂肪酸合成模式图

AT=乙酰转移酶, MT=丙二酸单酰转移酶, CE=缩合酶(β -酮脂酰 ACP 合成酶)
 KR= β -酮脂酰还原酶 DH=脱水酶 ER=烯脂酰还原酶 TE=硫酯酶

结构域 I 是底物进入酶系进行缩合反应的单元,含有乙酰转移酶(Acetyl transferase, 缩写为 AT), 丙二酸单酰转移酶(malonyl transferase, 缩写为 MT)和缩合酶(Condensing enzyme, 缩写为 CE); 结构域 II 为进行还原反应的单元,含有载体蛋白(Acyl carrier protein), β -酮脂酰还原酶(β -ketoacyl reductase, 缩写为 KR), 脱水酶(dehydratase, DH), 和烯脂酰还原酶(enoyl reductase, ER); 结构域 III 是释放软脂酸(棕榈酸)的单元,含有硫酯酶(thioesterase, TE)。

ACP 上的磷酸泛酰巯基乙胺摆臂将底物从二聚体中某一条链结构域 I 中的半胱氨酸上送到另一条链的结构域 II 的各个酶的活性位点上,最终产生软脂酸。每延长一个二碳片断,酯酰基在酶之间的转移可以见以下示意图。

有趣的是,许多真核细胞的多酶体系是多功能蛋白,不同的酶以共价形式连在一起,成为单一的多肽链。这样有利于不同酶的协同作用。因为含有共价键连接的多酶复合物比非共价

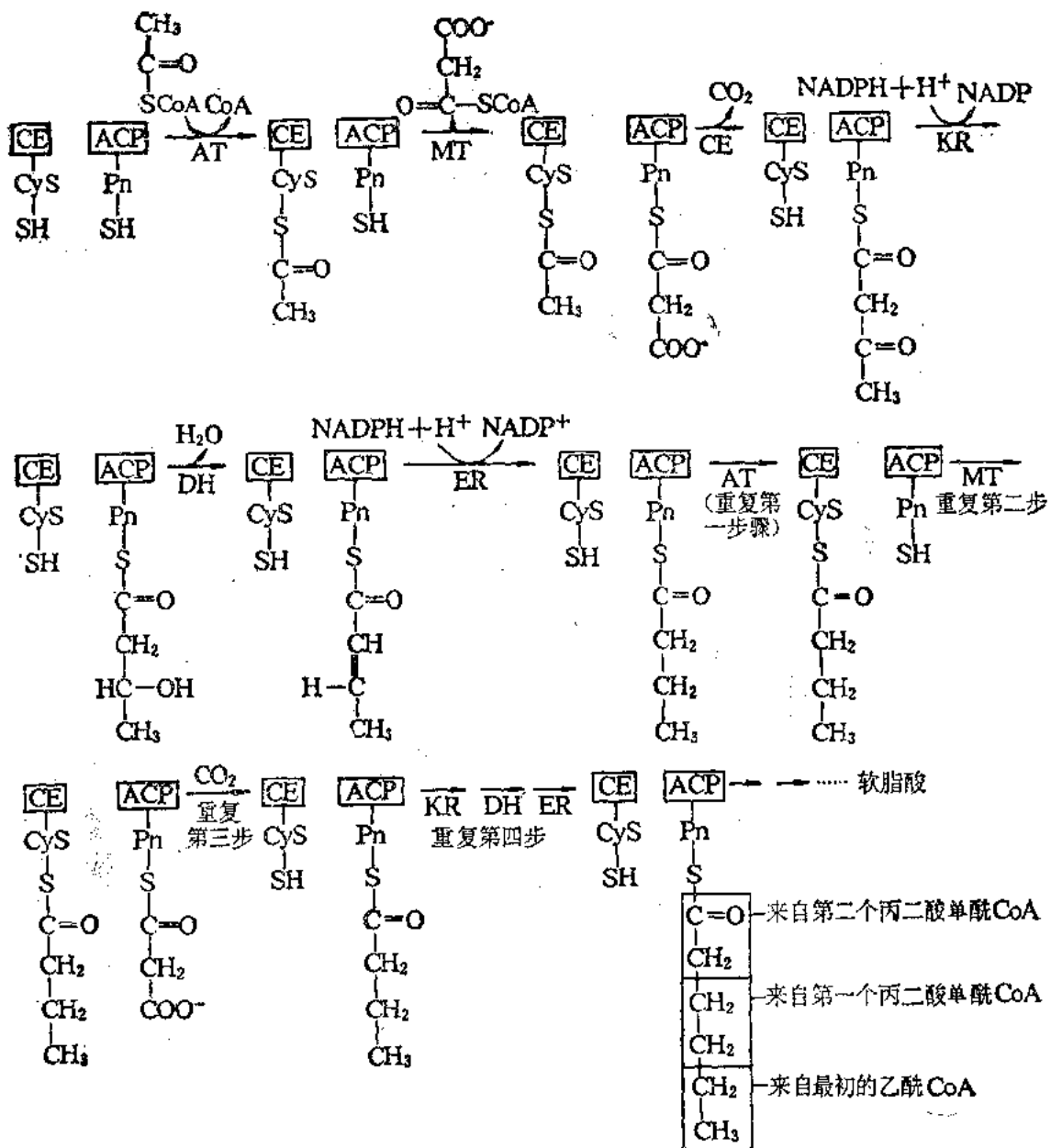


图 15-12 脂酰基的延长, 二碳片段在酶之间的转移示意图

吸附的多酶体系更稳定。这似乎是生物进化中外显子跳动产生的结果。

软脂酸的氧化和合成途径概括起来有 8 点区别: ① 胞内部位不同, ② 酰基载体不同, ③ 二碳单位加入和减去的方式不同, ④ 合成反应中 β-酮酰基-β-羟脂酰反应和巴豆酰-丁酰步骤的电子供体和受体不同。⑤ β-羟酰基中间物的立体构型不同。⑥ 对柠檬酸和 HCO₃⁻ 的需要不同。⑦ 酶体系不同。⑧ 能量需求不同。见表 15-3。

这些不同点使得软脂酸的合成和氧化分解过程可以同时也在细胞内独立进行。

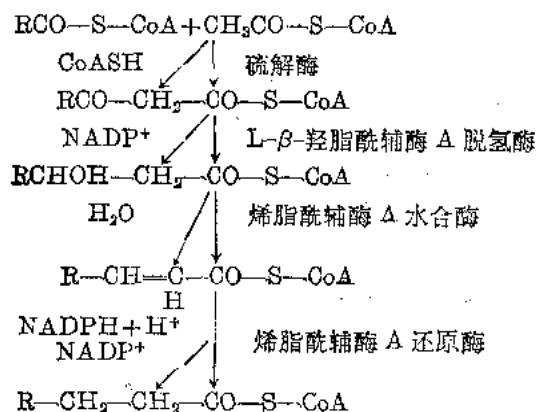
表 13-3 软脂酸分解与合成代谢的区别

区 别 点	脂 酸 合 成	脂 酸 氧 化
1. 细胞中部位	细胞质	线粒体
2. 酰基载体	ACP	CoA
3. 二碳片断参加或断裂的形式	丙二酸单酰 CoA	乙酰 CoA
4. 电子供体或受体	NADPH	FAD, NAD
5. 3-羟脂酰基中间立体异构物	D 型	L 型
6. 对 HCO ₃ ⁻ 和柠檬酸的需求	要求	不要求
7. 酶系	7 种酶, 蛋白组成复合体	4 种酶
8. 能量变化	消耗 7 个 ATP 及 14 个 NADPH	产生 129 个 ATP

二、线粒体和内质网中脂肪酸的延长

脂肪酸合成酶体系合成软脂酸后, 继续延长碳链, 可由两个酶系统经两条途径完成。一条是由线粒体中的酶系统将脂肪酸延长, 另一条是由粗糙内质网中的酶系统将碳链延长。

1. 线粒体脂肪酸延长酶系, 线粒体基质中有催化短链。脂肪酸例如反式 2, 3-十二碳烯酰辅酶 A 延长的酶系, 前 3 个酶与脂肪酸 β-氧化中的酶相同, 即 β-酮脂酰辅酶 A 硫解酶, L-β-羟脂酰辅酶 A 脱氢酶和烯脂酰辅酶 A 水合酶。第 4 个酶是烯脂酰辅酶 A 还原酶代替 β-氧化作用中的脂酰辅酶 A 脱氢酶。酶促反应是 β-氧化作用的逆转, 乙酰辅酶 A 为二碳片断的供体, NADPH 是氢的供体, 延长反应如下:



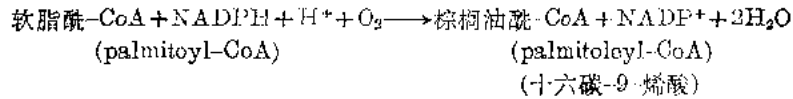
2. 内质网脂肪酸延长酶系

哺乳动物细胞的内质网膜能够延长饱和或不饱和长链脂肪酸作为引物, 例如软脂酰辅酶 A 和硬脂酰辅酶 A、油酸、亚油酸, 利用丙二酸单酰辅酶 A 作为 C₂ 的供体, NADPH + H⁺ 为氢的供体, 从羧基末端延长, 其中间过程与脂肪酸合成酶体系相似, 只是由辅酶 A 代替 ACP 为脂酰基载体。在小鼠脑细胞中至少存在有 3 种微粒体内质网碎片脂肪酸延长酶系, 即 C₁₆, C₁₈, C₂₀ 脂肪酸辅酶 A 相应的形成 C₁₈, C₂₀, C₂₂, C₂₄ 脂肪酸辅酶 A。因此, 哺乳动物的神经组织、髓鞘组织中含有大量 C₂₂ 和 C₂₄ 脂肪酸。

三、不饱和脂肪酸的合成

1. 单烯脂酸(monoenoic acid)的合成

动物组织中，软脂酸和硬脂酸去饱和后形成相应的棕榈油酸 (palmitoleic acid) 和油酸 (oleic acid) 这两种酸在 Δ^9 位各有一顺式双键。虽然绝大多数生物都能形成棕榈油酸和油酸，但是需氧生物和厌氧生物所需的酶和途径不同。脊椎动物及其他需氧生物 Δ^9 双键的形成先由微粒体系统中的单加氧酶 (monooxygenase) 在 Δ^9 加氧。一个氧分子可接受两对电子，一对电子来自底物软脂酰辅酶 A 或硬脂酰辅酶 A，另一对电子来自 NADPH。



动物的肝和脂肪组织中有一个复杂的去饱和酶系，由 3 个内质网膜上的酶组成。它们是 NADH-细胞色素 b_5 还原酶 (NADH-Cytochrome b_5 reductase)，细胞色素 b_5 ，和去饱和酶 (desaturase)，又称末端氧化物敏感因子 (Cyanide sensitive factor, 简称 CSF)。首先电子从 NADH 转至 NADH-细胞色素 b_5 还原酶的 FAD 辅基上，然后又使细胞色素 b_5 铁卟啉蛋白中的铁离子还原成 Fe^{2+} ，再使去饱和酶中的非血红素铁离子还原成 Fe^{2+} ，最后分子 O_2 与其作用，分别接受来自 NADH 及饱和脂肪酸的二对电子形成二分子水及一分子不饱和脂肪酸，其电子传递途径如下：

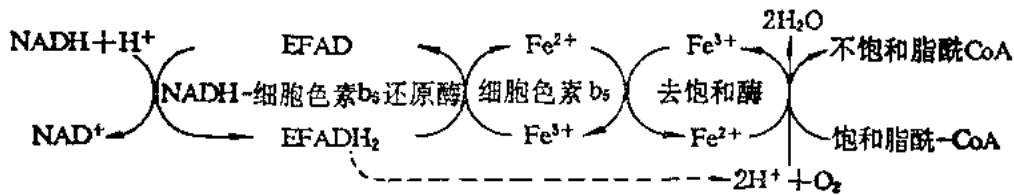


图 15-13 动物组织脂肪酸去饱和和电子传递途径

某些植物和某些低等需氧生物由一种铁-硫蛋白代替细胞色素 b_5 起作用 (图 15-14)。

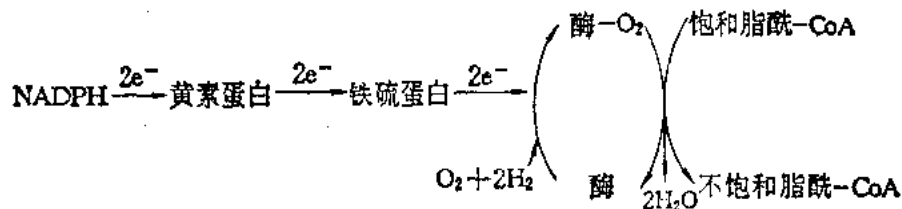
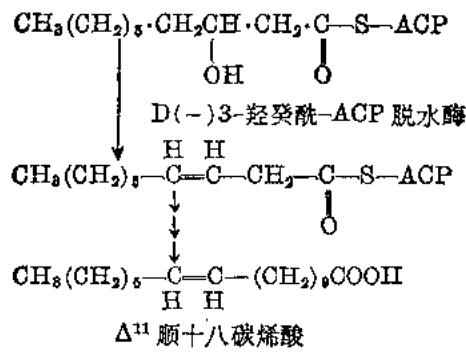


图 15-14 植物和微生物的脂肪酸去饱和中的电子传递途径

高等微生物如酵母、放线菌、真菌、藻类、原生动物利用脱氢机制或形成单烯酸，不饱和键的位置都在 C_6 — C_{10} 之间，即形成含 Δ^9 双键的单烯酸。因为反应中利用氧分子，所以是氧化过程。

许多细菌则通过另外不需氧的途径形成烯脂酸，即通过一个中等长度的 β -羟脂酰-ACP 的脱水作用，而不是羟脂酰辅酶 A 的氧化去饱和作用。在大肠杆菌，棕榈油酸的合成是由 β -羟癸脂酰-ACP (10 个碳) 开始。 β -羟癸脂酰-ACP 是由脂肪酸合成酶系统合成。 β -羟癸脂酰-ACP 脱水酶催化 β -羟脂酰-ACP 脱水形成 β 、 γ 或 Δ^3 烯脂酰-ACP，可能是顺式。然后又以 3 分子丙二酸单酰-ACP 在不饱和 10 碳脂酰-ACP 的羧基端相继参加三次，形成棕榈油酰-ACP。



2. 多烯脂酸的形成

除厌氧细菌外,所有生物都含有多烯脂酸,在高等动植物中含量丰富。多烯酸是按照其双键的数目及其前体的来源进行命名。

以软脂酸作为底物可以通过延长和去饱和作用形成多种不饱和脂肪酸,见图 15-16。

哺乳动物的多烯脂酸根据其前体和双键的数目分为四大类,即棕榈油酸(palmitoleic acid),油酸(oleic acid)、亚油酸(linoleic acid)、亚麻酸(linolenic acid)。哺乳动物的其他多烯脂酸全部由此四前体或延长或去饱和形成。哺乳动物由于缺乏在脂肪酸的第 9 位碳原子以上位置引入不饱和双键的去饱和酶,所以不能自身合成亚油酸和亚麻酸,必须由植物获得,因此称

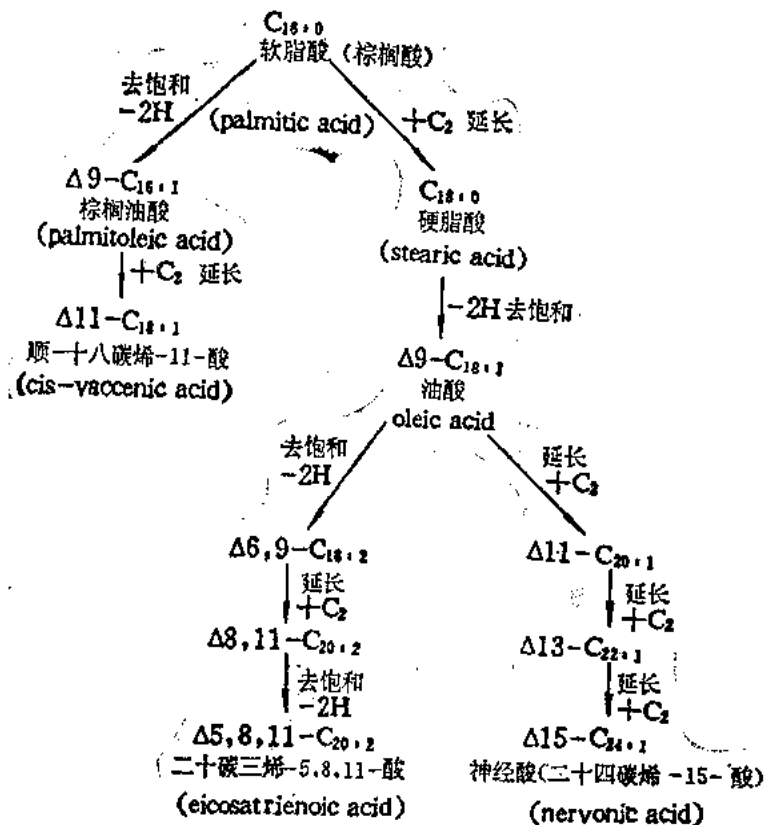


图 15-15 不饱和脂肪酸的形成

图中脂肪酸的变化以辅酶 A 的硫酯形式进行。脂肪酸符号中前面数字表示双键位置,下角注第一个数字表示碳链长,第二个数字表示双键数目

为必需脂肪酸(essential fatty acids)。

动物由棕榈油酸和油酸衍生的重要多烯脂酸及其形成途径如图 15-15 所示。

植物的亚油酸和亚麻酸由油酸经需氧去饱和作用形成，起催化作用的酶为专一的加氧酶(oxygenase)系统， $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 为辅酶。

植物由亚油酸和亚麻酸衍生的多烯脂酸的相互关系如图 15-16 所示：

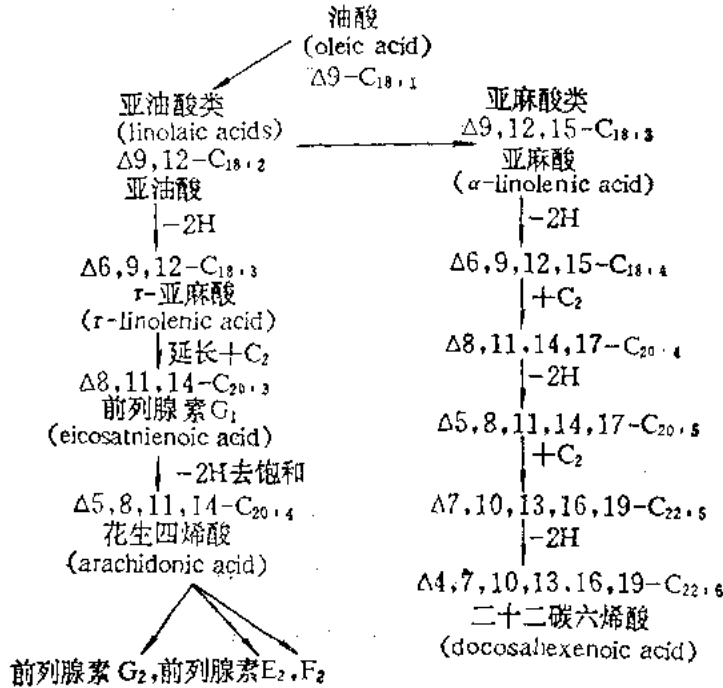


图 15-16 多烯脂酸的形成

花生四烯酸是含量最丰富的多烯脂酸。幼鼠膳食缺乏必需脂肪酸时，生长缓慢，患鳞屑状皮炎，同时皮肤加厚。除添加亚油酸、亚麻酸外，必需添加花生四烯酸才能解除。必需脂肪酸及其某些衍生物是前列腺素(prostaglandins)的前体。

机体摄取天然的不饱和脂肪酸，一般不再被加氢形成饱和脂肪酸。只有少数生物有这种作用。但不饱和脂肪酸可被脂肪酸氧化系统全部氧化分解。

大部分生物体内，低温环境可促进饱和脂肪酸转变为不饱和脂肪酸。有些生物在低温环境下，脂肪酸去饱和作用的酶浓度增加，不饱和脂肪酸进入脂肪的速度增加。不饱和脂肪酸的熔点低于饱和脂肪酸，所以增加不饱和脂肪酸浓度有利于细胞膜的流动性，这是一种对保持细胞总脂熔点低于环境温度的适应性。

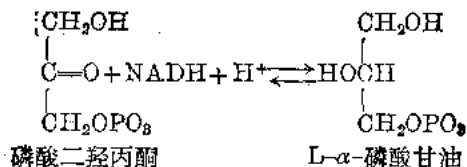
四、三脂酰甘油的生物合成

肝脏和脂肪组织是合成三脂酰甘油最活跃的组织。小肠粘膜在吸收脂类后，能合成大量三脂酰甘油，高等植物也能大量合成三脂酰甘油。微生物含三脂酰甘油较少。

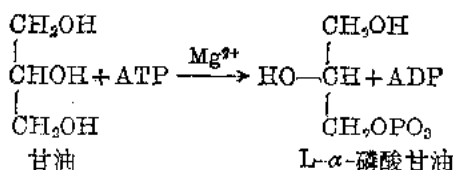
1. 甘油三酯合成的前体

高等动、植物合成甘油三酯需要两种主要前体： $\text{L-}\alpha$ -磷酸甘油和脂酰辅酶 A。 $\text{L-}\alpha$ -磷酸

甘油有二个来源,一是磷酸二羟丙酮,是糖酵解中醛缩酶作用的产物。胞液中磷酸二羟丙酮在 α -磷酸甘油脱氢酶(glycerol phosphate dehydrogenase)作用下,以NADH为辅酶,还原为L- α -磷酸甘油(3-磷酸甘油)。

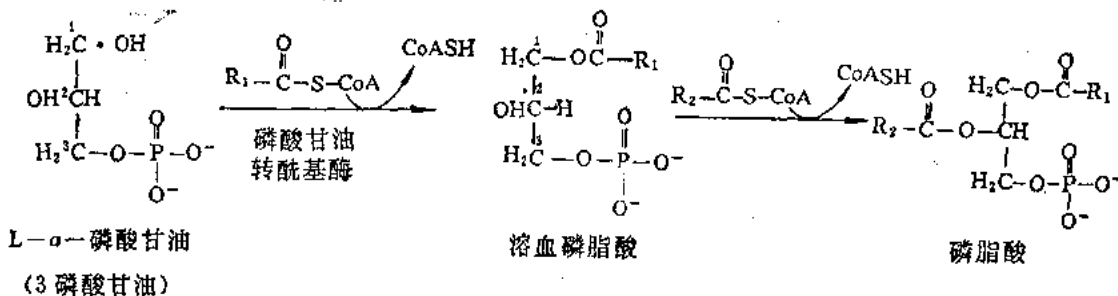


L- α -磷酸甘油另一来源是甘油酯水解产生的甘油。在甘油激酶(glycerol kinase)催化下,甘油与ATP作用生成L- α -磷酸甘油:

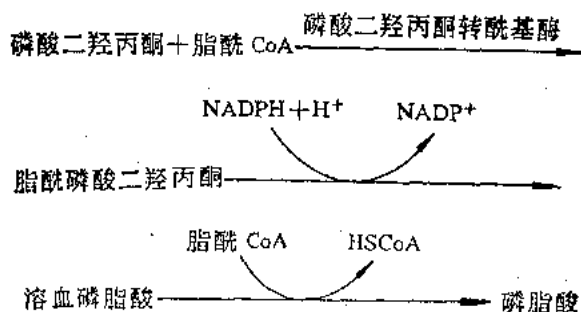


由于脂肪组织缺乏有活性的甘油激酶,因此这种组织中三脂酰甘油合成所需的 α -磷酸甘油来自糖代谢。

(1) 三脂酰甘油形成的第一步是L- α -磷酸甘油一个羟基与脂酰辅酶A反应生成单脂酰甘油磷酸,又称溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid),随后又与另一分子脂酰辅酶A结合形成磷脂酸(Phosphatidic acid)。这两个反应是由甘油磷酸脂酰转移酶(glycerol phosphate acyl transferase)所催化,脂酰辅酶A大多为16和18碳脂肪酸,但在磷脂酸中 C_1 上结合的脂肪酸多为饱和脂肪酸,而 C_2 上结合的脂肪酸大多数为不饱和脂肪酸。其反应如下:



(2) 若以磷酸二羟丙酮为起始物,其反应包括如下步骤:

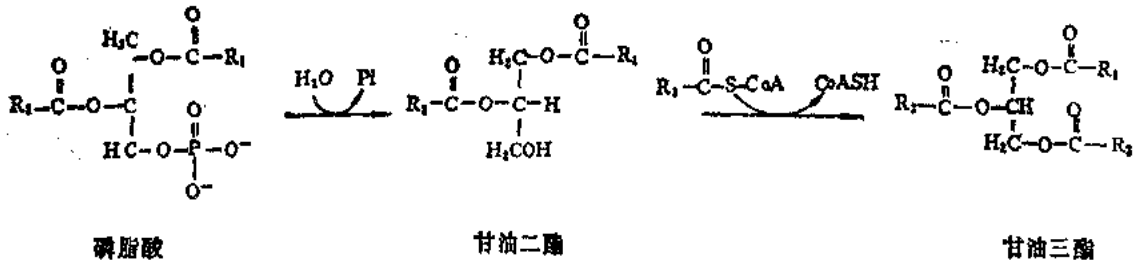


某些微生物,如大肠杆菌,其脂酰基供体为酰基-AOP而不是脂酰辅酶A,形成磷脂酸的

途径包括脂酰基与磷酸二羟丙酮酯化的途径都与前面所述者不同。

细胞内的磷脂酸含量极微,但它却是合成甘油三酯(脂肪)和磷脂的重要前体。

甘油三酯合成时,磷脂酸被磷脂酸磷酸酶水解形成甘油二酯,这个中间产物又与第三个脂酰 CoA 分子作用生成甘油三酯,起催化作用的酶为甘油二酯转酰基酶:



哺乳动物肝脏甘油三酯的生物合成可总结如图 15-17。

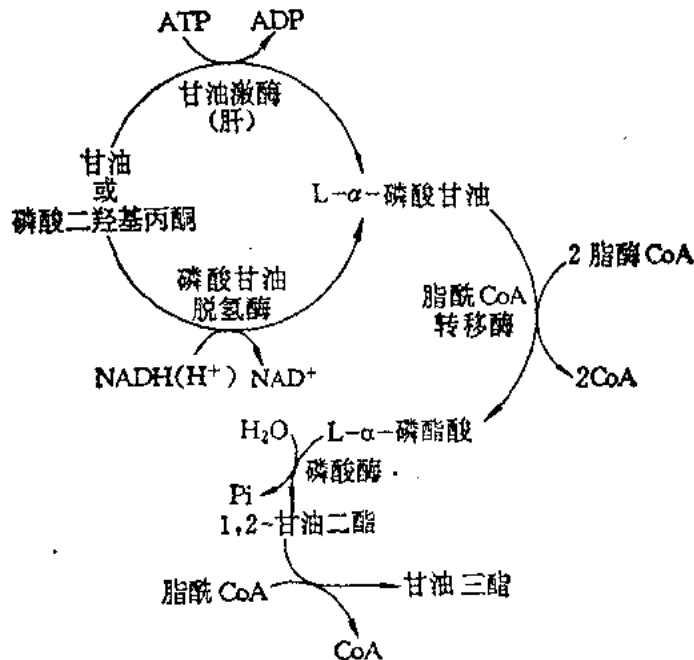


图 15-17 哺乳动物肝甘油三酯生物合成途径

五、各组织中脂肪代谢的相互关系

当一动物摄取能量不足,为了满足能量需要时,将动员贮于脂肪组织细胞中的甘油三酯。脂肪动员过程中,限速步骤是水解甘油三酯的特异性的酶。饥饿时,这种酶活性增加。水解所产生的游离脂肪酸(FFA)和甘油,从脂肪组织扩散进入血液。由于脂肪组织缺乏有活性的甘油激酶,因此,这种组织中甘油三酯合成所需 α -磷酸甘油只能来自葡萄糖代谢。

脂肪组织所释放的 FFA 与血清清蛋白形成复合物,并被运到其他组织中。FFA 为肌肉组织和肝脏摄取和代谢。有些 FFA 能被肝脏完全氧化,有些 FFA 能被转化成酮体,酮体可在肝外组织代谢并供能。肝脏也能将 FFA 转化为甘油三酯,然后以脂蛋白形式又被运回血

浆中；在其他组织又能利用这些脂蛋白运送的脂类供能，FFA 又可以甘油三酯形式在脂肪组织中沉积起来。各组织中脂肪代谢的相互关系如图 15-18 所示。

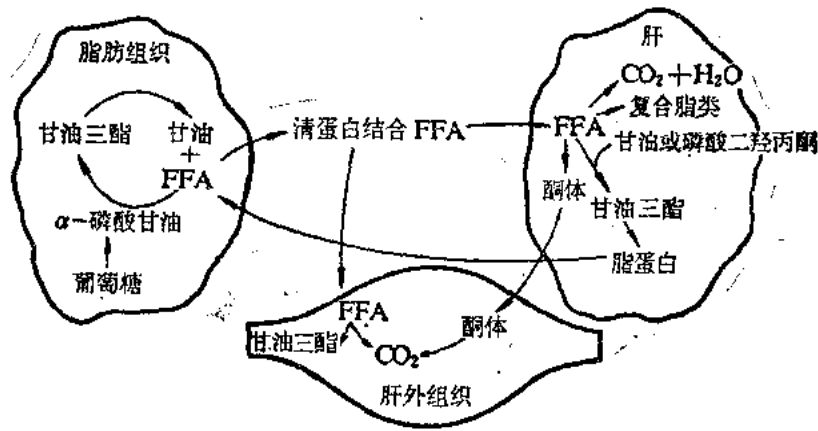


图 15-18 脂肪组织、肝和肝外组织间脂类运行的主要途径，以及脂类在这些组织中的代谢前途

第四节 磷脂的代谢

磷酸甘油酯 (phosphoglycerides, 简称磷脂) 种类繁多，体内周转更新快。它们的共同特点是都是具有亲水性和疏水性的兼性分子，水解后都产生磷酸和脂肪酸。磷脂是细胞膜、细胞器膜的主要组成部分。磷脂双层可构成两相界面，是各种分子的通透性屏障。磷脂组成的变化对细胞膜流动性，膜蛋白的活性等细胞生理功能有重要的调节作用。

一、磷脂的分解代谢

磷脂在生物体内，经磷脂酶 (phospholipase) 催化，被水解为甘油、脂肪酸、磷酸和各种氨基醇 (如胆碱、胆胺和丝氨酸) 等。磷脂酶分四类，即磷脂酶 A₁、A₂、C 和 D。它们分别作用磷脂的不同酯键。

1. 磷脂酶 A₁: 最初发现于肝脏中。广泛分布于动物细胞的细胞器、微粒体中，磷脂酶 A₁ 可专一地水解磷脂分子内 C₁ 位的脂肪酸，水解产物是溶血磷脂酸 (或称溶血甘油磷脂)。

2. 磷脂酶 A₂: 大量存在于蛇毒、蝎毒、蜂毒中，也常以酶原形式存在于动物的胰脏内。G. de Haas 和 L. Van Deenen 用蛇毒磷脂酶水解分子内 C₁ 和 C₂ 位连接特定脂肪酸的磷脂，发现该酶只能专一对 C₂ 位脂肪酸水解，因此命名为磷脂酶 A₂。

猪、牛、马、羊、人及大鼠胰脏的磷脂酶 A₂ 已被提纯，前三种动物的磷脂酶 A₂ 酶原的氨基酸顺序已测出。猪胰磷酸甘油酯酶 A₂ 酶原含有 131 个氨基酸，当胰蛋白酶切去氨基端七肽 (谷—谷—甘—异亮—丝—丝—精) 后，构象变化。酶原转变成活性磷脂酶 A₂。活性酶有一个能识别脂水界面的特殊界面识别部位，使其更有效地起催化作用。胰磷脂酶 A₂ 以酶原形式存在，可防止细胞内磷脂遭受降解，胰脏的磷脂酶 A₂ 催化反应需 Ca²⁺ 参加。

3. 磷脂酶 C: 主要存在于动物脑、蛇毒和微生物如韦氏梭菌 (*Clostridium welchii*)，蜡状

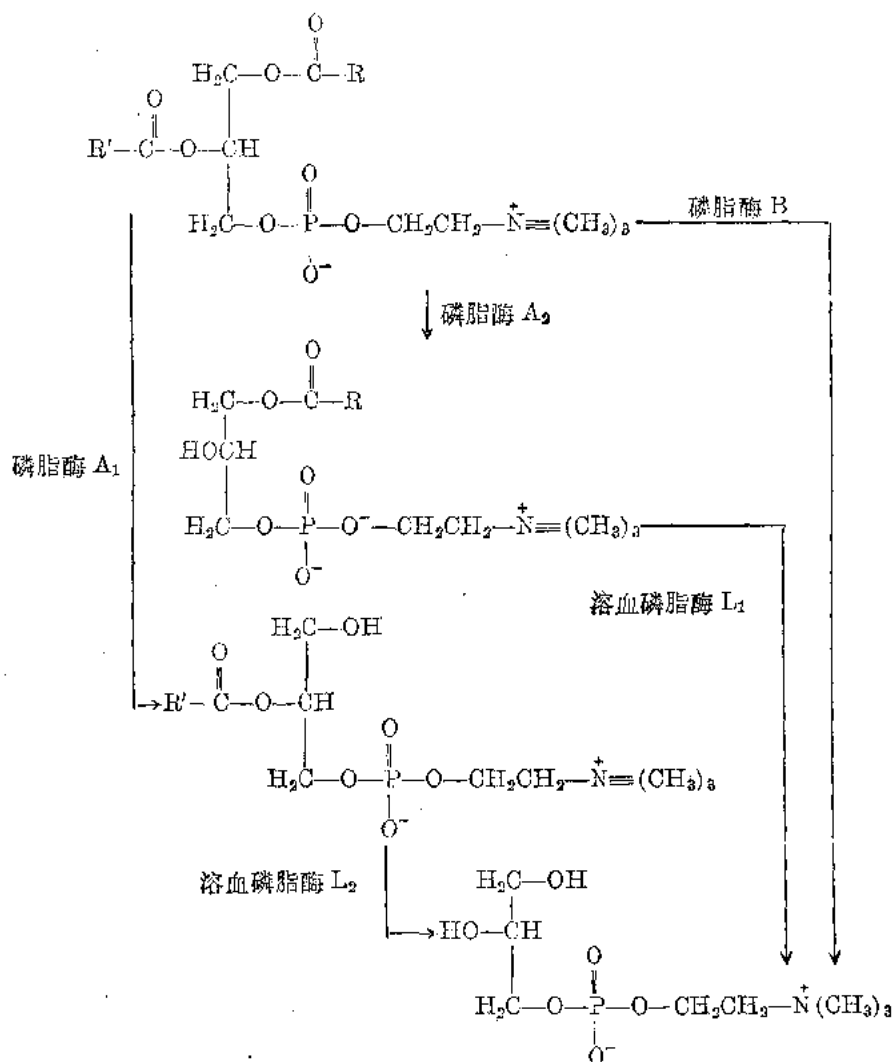
芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)中。

该酶主要作用于磷脂酸甘油 C₃ 的磷脂酰链，反应产物为 1, 2-甘油二酯和磷酸胆碱。大鼠肝溶酶体或线粒体中磷脂酶 C 对鞘磷脂水解力强，产生神经酰胺和磷酸胆碱。最近在溶酶体中发现一种肌醇磷酸二酯酶，可把肌醇磷脂分解成甘油二酯和磷酸肌醇。

4. 磷脂酶 D: 主要存在于高等植物组织中。水解产物是磷脂酸和胆碱。反应时需 Ca²⁺。

5. 磷脂酶 B, 是指能同时水解磷脂 C₁ 和 C₂ 位上两个脂肪酸的酶。但是过去认为, 在动物组织中的磷脂酶 B 实际上是磷脂酶 A₁ 和 A₂ 的混合物。目前已知能同时水解卵磷脂 C₁ 和 C₂ 位两个脂肪酸的磷脂酶是点青霉(*penicillium notatum*)磷脂酶。

磷脂经过酶促水解脱去一个脂肪酸分子产生溶血磷脂 (lysophosphoglyceride)。催化溶血磷脂水解的酶称为溶血磷脂酶 (lysophospholipase)。与磷脂酶 A₁ 和 A₂ 一样, 溶血磷脂酶又相应地分为 L₁ 和 L₂。它们分别作用于磷脂的不同酯键。



磷脂的水解产物甘油和磷酸可参加糖代谢, 脂肪酸可进一步被氧化, 各种氨基醇可以参加磷脂的再合成, 胆碱还可通过转甲基作用变为其他物质。

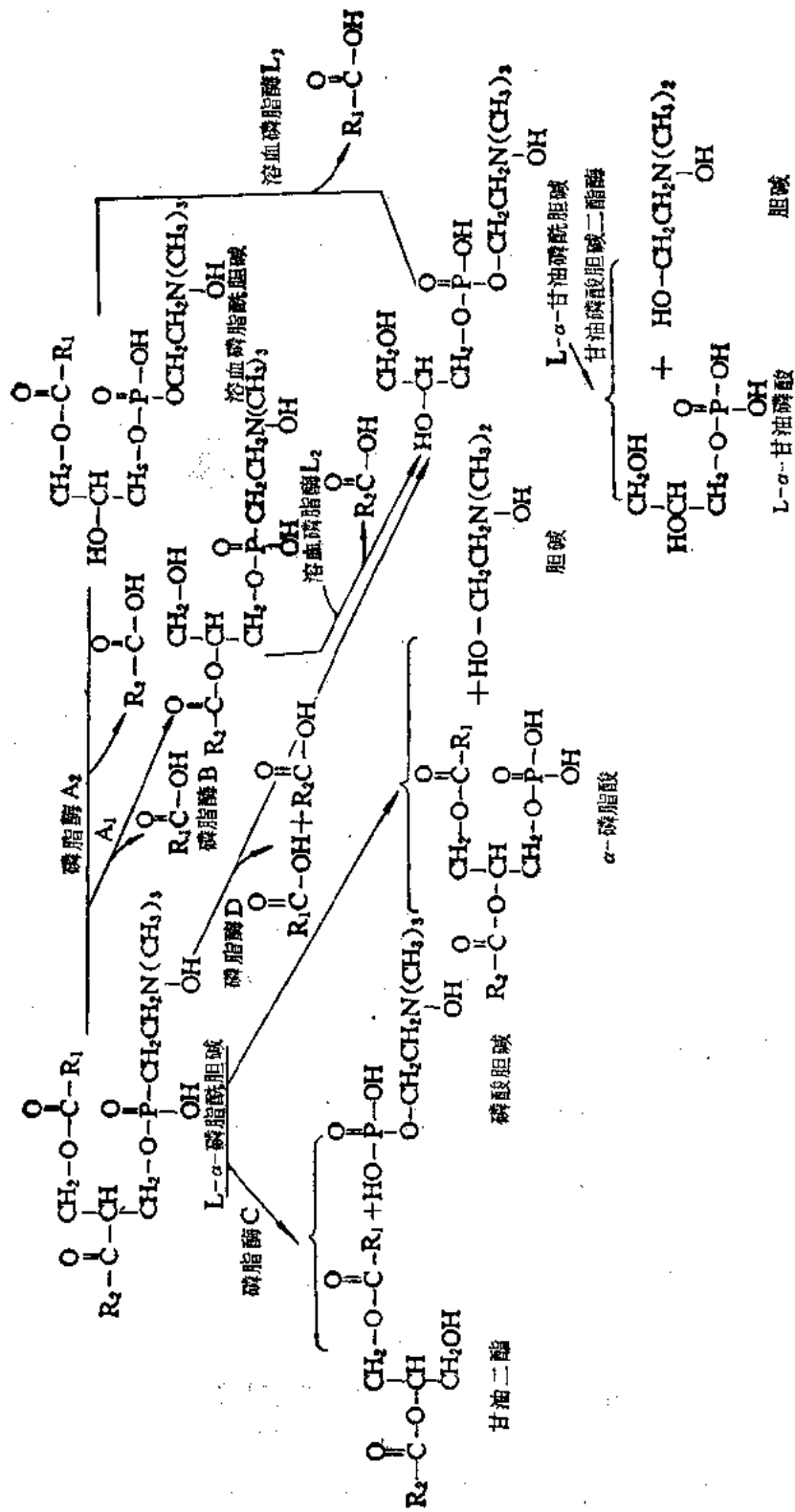


图 15-19 磷脂酰胆碱(卵磷脂)的酶促分解

以磷脂酰胆碱(即卵磷脂)为例,综述磷脂分解代谢如图 15-19。

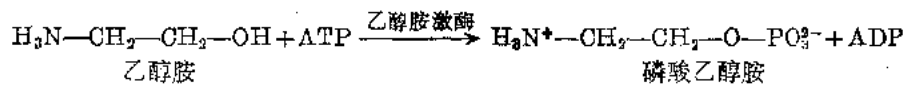
磷脂酶的催化作用使磷脂分解,促使细胞膜不断更新、修复,并且清除由于磷脂中不饱和脂肪酸自身氧化产生的毒性磷脂。当磷脂酶 A 作用产生细胞膜中溶血磷脂高集区,使细胞膜磷脂双层局部松弛和破损,有利于生物大分子跨膜翻转或穿过膜屏障。

二、磷脂的生物合成

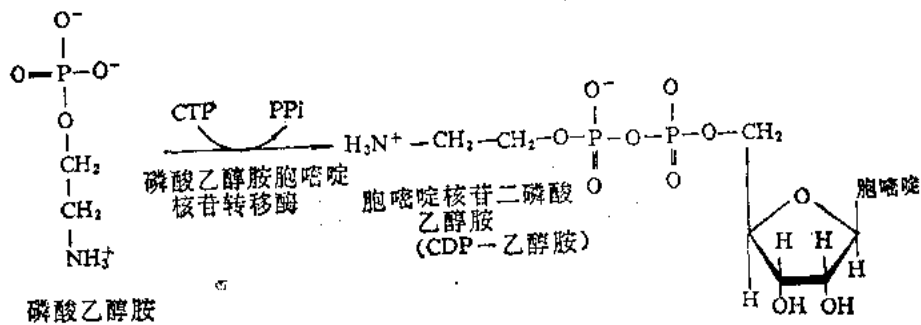
由磷脂酸合成磷脂有二条途径,一条在高等动植物组织中占优势。另一条主要存在于某些细菌中。而两条途径中起载体作用的都是胞嘧啶核苷酸(cytidine monophosphate),只是在前一途径中,它是醇基的载体;而后一途径中,它是磷脂酸的载体。

(一) 磷脂酰乙醇胺的合成:

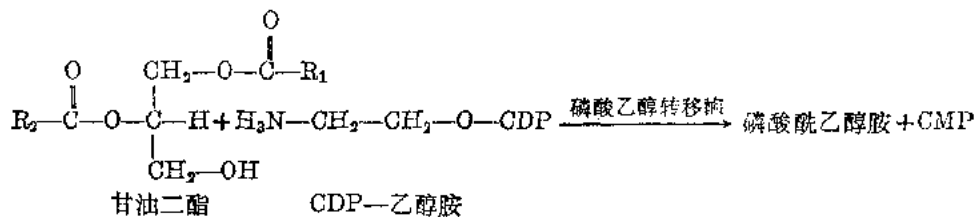
1. 磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine)的合成始于乙醇胺的磷酸化,催化此反应的酶为乙醇胺激酶(ethanolamine kinase)。



2. 磷酸乙醇胺即与胞嘧啶核苷三磷酸(CTP)作用形成胞嘧啶核苷二磷酸乙醇胺(cytidine diphosphoethanolamine)。催化此反应的酶是磷酸乙醇胺胞嘧啶核苷转移酶(phosphoethanolamine cytidyl transferase)



3. 最后 CDP-乙醇胺上的 CMP 脱下,磷酸乙醇胺转移到甘油二酯上形成磷脂酰乙醇胺:



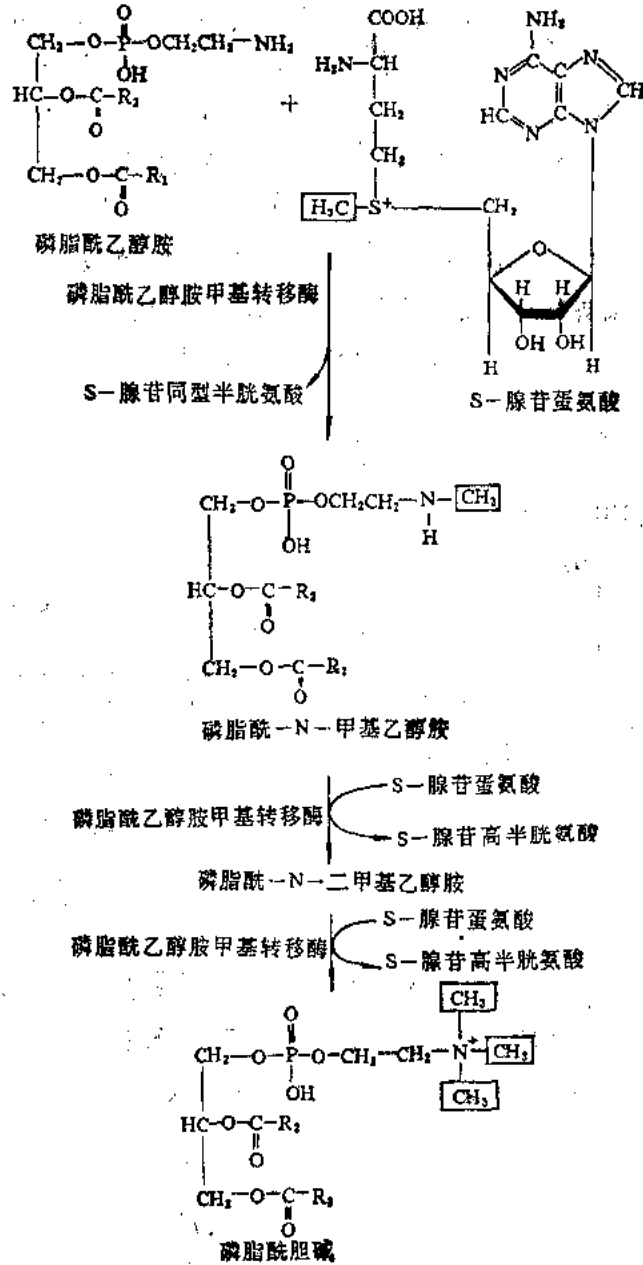
这一步是合成磷脂的关键性步骤。催化此反应的磷酸乙醇胺转移酶牢固地结合在内质网膜上。结合在线粒体和内质网上的有磷脂酸磷酸酶能催化水相分散的磷脂酸水解,形成的甘油二酯可用作磷脂的合成,作为活化碱基的受体参与磷脂合成。但是肝或肠粘膜细胞中可溶性磷脂酸磷酸酶只能水解膜上的磷脂酸,形成的甘油二酯参加甘油三酯的合成。

(二) 缩醛磷脂酰胆碱(卵磷脂)的合成

缩醛磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline)可经二个不同的途径合成

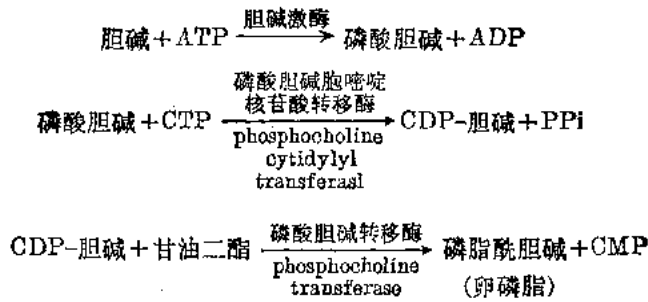
(1) 从头合成途径

从头合成途径(de novo pathway)是由磷脂酰乙醇胺的氨基直接甲基化。甲基的供体是S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine)。全部合成共经三个步骤,全过程如下:



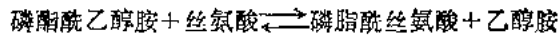
(2) 节约利用途径

节约利用途径 (Salvage Pathway) 是动物细胞中的主要合成卵磷脂的途径。由胆碱开始。胆碱或直接来源于食物或由磷脂酰胆碱酶促降解产生。这一途径与形成磷脂酰乙醇胺的途径类似:

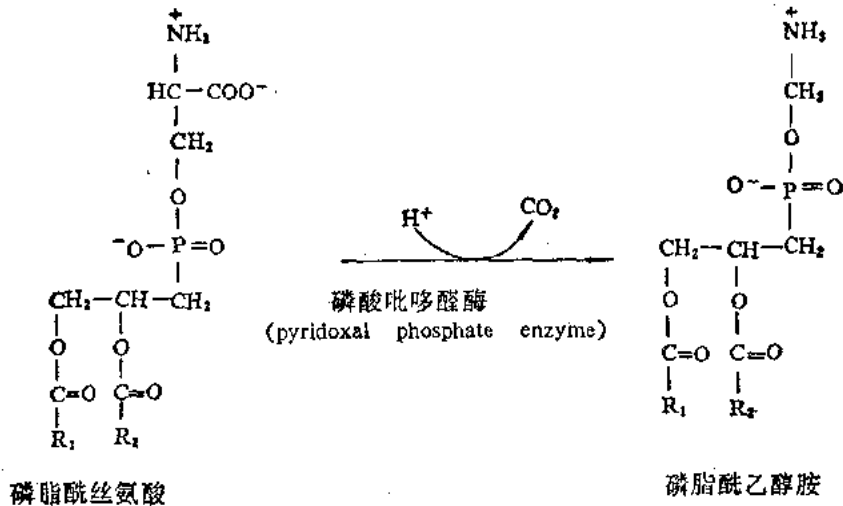
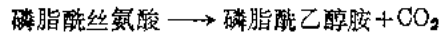


(三) 磷脂酰丝氨酸的合成

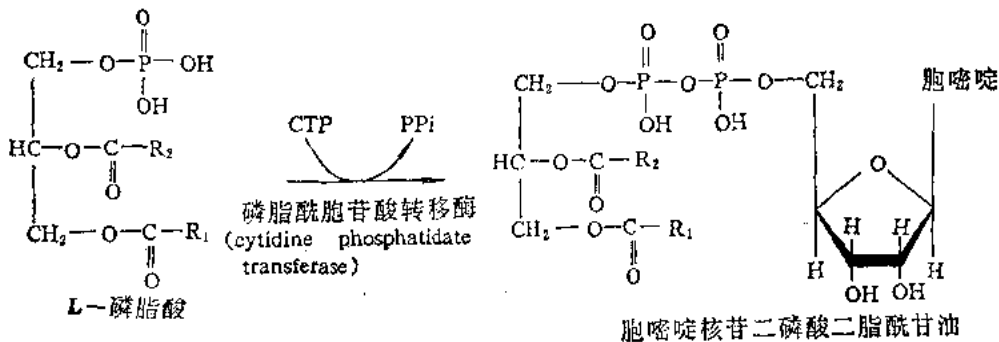
1. 磷脂酰丝氨酸(丝氨酸磷脂)(phosphatidylserine)是由丝氨酸与磷脂酰乙醇胺的醇基酶促交换而成:

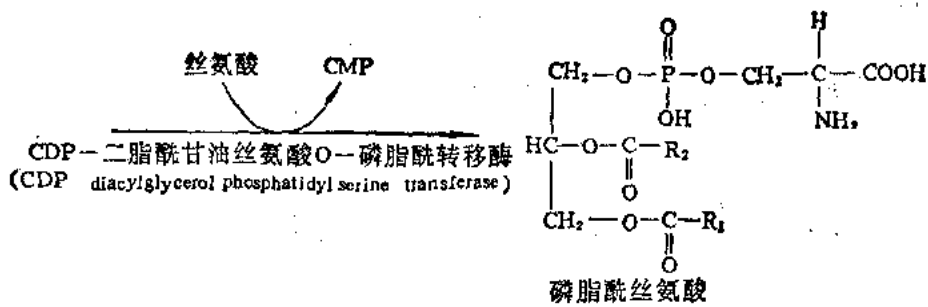


在动物组织中和大肠杆菌磷脂酰丝氨酸可脱羧形成磷脂酰乙醇胺:



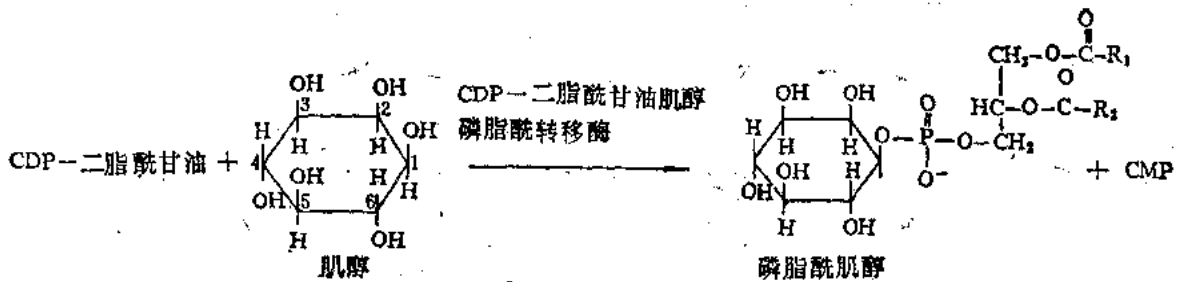
2. 有些细菌例如大肠杆菌, 磷脂酰丝氨酸由不同的途径形成。磷脂酸的磷酸基团与 CTP 反应而活化, 形成胞嘧啶二磷酸二脂酰基甘油 即 ODP 二脂酰基甘油 (cytidine diphosphat diacylglycerol), 然后再与 L-丝氨酸作用形成磷脂酰丝氨酸:



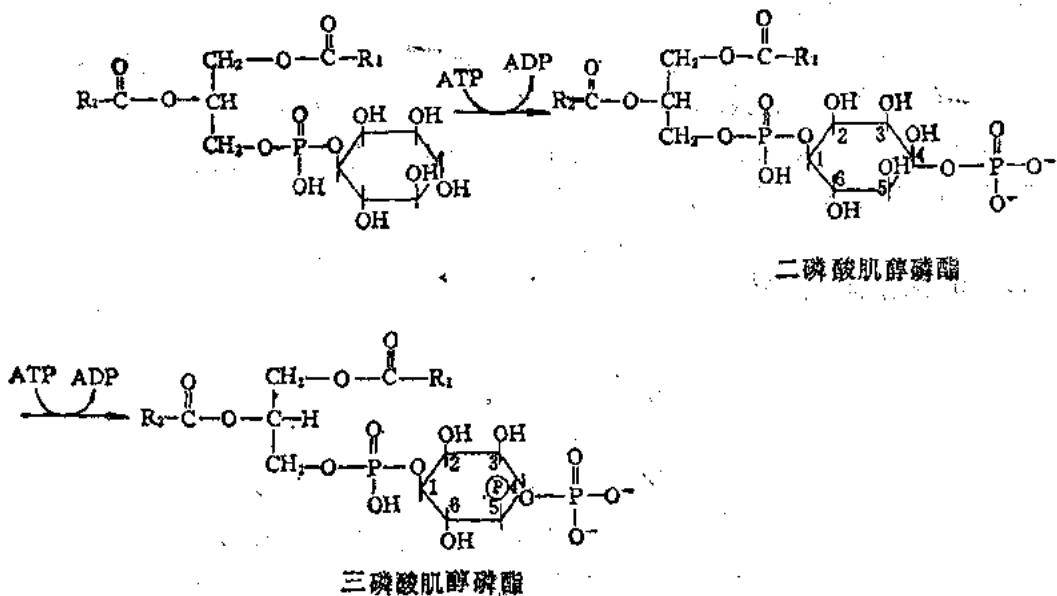


(四) 磷脂酰肌醇的生物合成

CDP-二脂酰甘油是合成磷脂酰肌醇(肌醇磷脂)(phosphatidylinositol)的前体。合成磷脂酰肌醇反应如下:



磷脂酰肌醇经特殊磷脂酰肌醇激酶催化,使肌醇的羟基磷酸化可形成磷脂酰肌醇二磷酸,二磷酸磷脂酰肌醇激酶催化合成磷脂酰肌醇三磷酸,磷酸基团由ATP供给。反应需要 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} ,前一种酶定位于质膜,后一种酶是可溶性酶。



二种磷酸肌醇磷脂都周转很快,其中三磷酸肌醇磷酸酯(4,5-二磷酸磷脂酰肌醇)分布于外周神经及脑组织中的在传递信息中是关键性的分子。激素、神经递质与组织表面受体结合,使膜磷酸甘油酯酶C水解肌醇磷脂产生两种第二信使:肌醇三磷酸(IP_3)和二脂酰甘油(DG)。 IP_3

可以打开钙通道触发内质网中 Ca^{2+} 的释放。 Ca^{2+} 和二酯酰甘油使胞液内蛋白质激酶 C 激活, 蛋白质激酶 C 与膜结合, 可促使大脑内约 70 种具有重要生理功能的蛋白质磷酸化反应, 例如参加神经递质合成的酶, 调节转录和翻译的蛋白质, 细胞骨架蛋白及离子通道蛋白等。

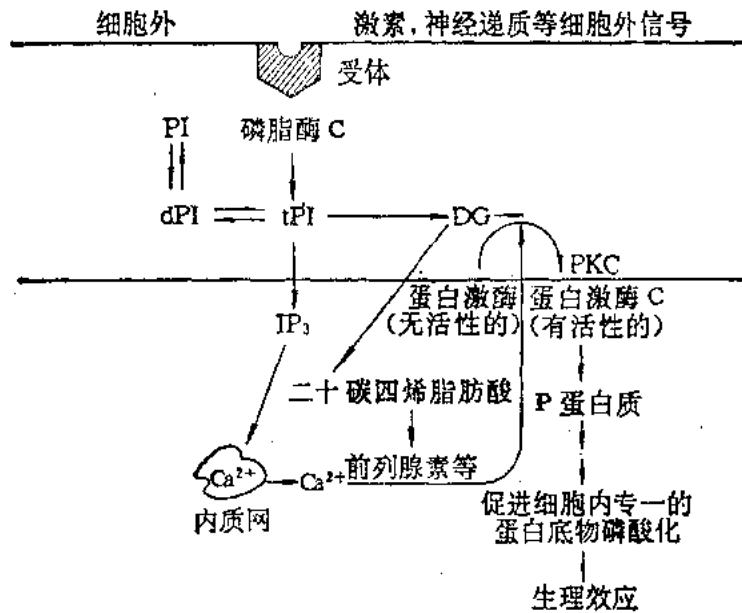


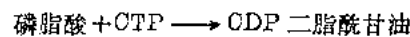
图 15-20 肌醇磷脂在信息传递中的作用

(五) 心磷脂的合成

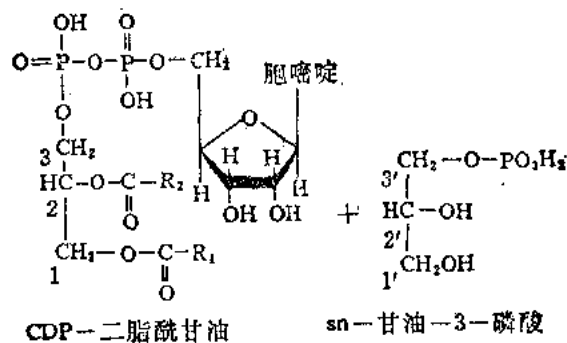
心磷脂(cardiolipin)即二磷脂酰甘油(diphosphatidylglycerol)占心肌线粒体膜脂质的 20%, 也是细菌(如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌)膜脂质的重要组成部分。

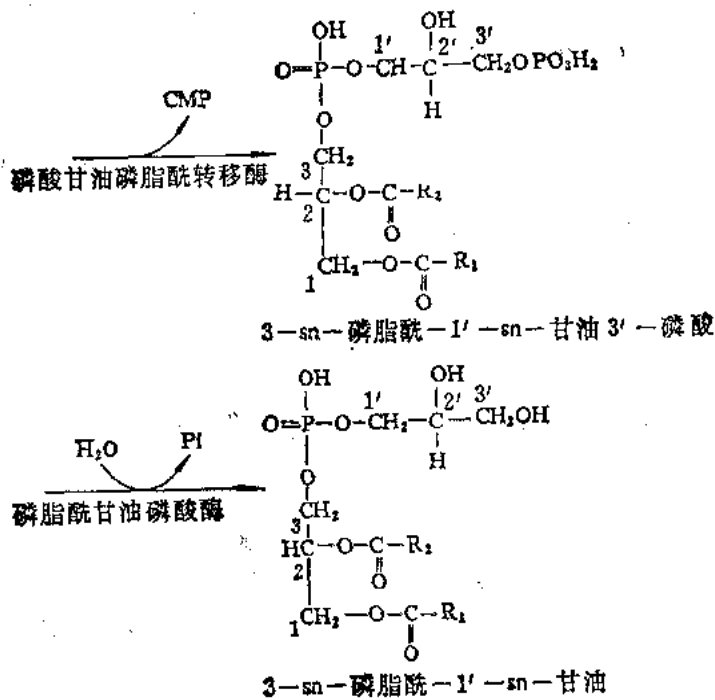
ODP 甘油二酯和磷脂酰甘油是合成心磷脂的前体, 其合成途径如下:

1. ODP 二脂酰甘油的合成



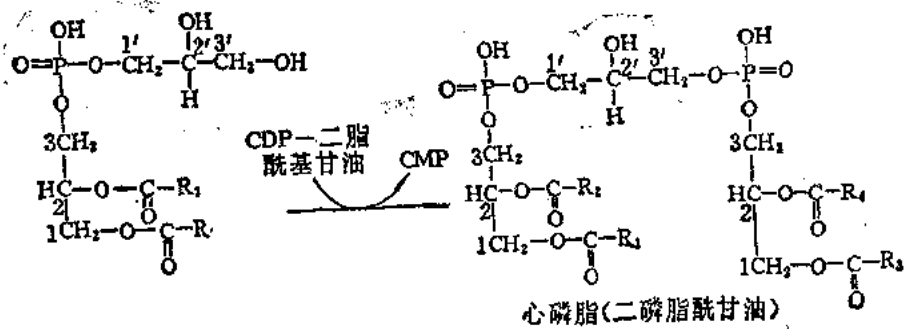
2. 磷脂酰甘油的合成





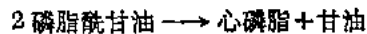
注: sn 为甘油的空位编码系统的符号。

3. 磷脂酰甘油与 CDP 二脂酰甘油反应形成心磷脂



其总反应是 磷脂酰甘油 + CDP 二脂酰甘油 \rightarrow 心磷脂 + CMP

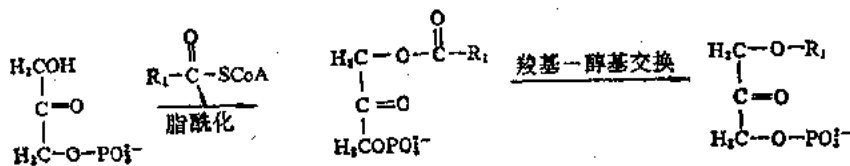
在细菌中心磷脂由以下反应形成:

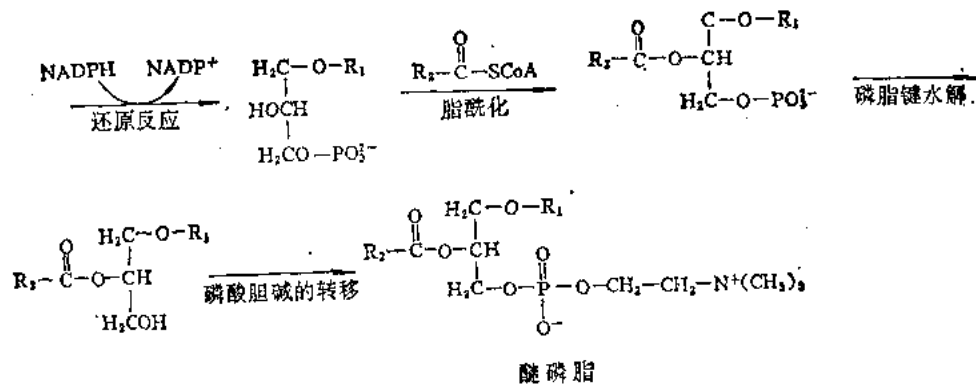


(六) 醚磷脂和缩醛磷脂的合成

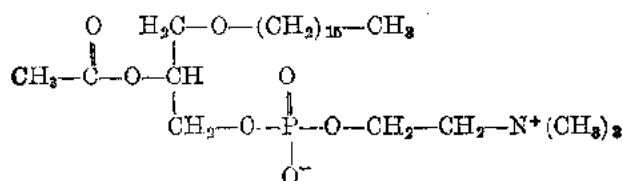
(1) 醚磷脂(ether-phospholipid)的合成

某些磷脂的甘油骨架上 C₁ 位置以醚键代替脂酰基。其生物合成是从磷酸二羟丙酮开始, 先与脂酰 CoA 酯化, 然后再与长键醇交换。





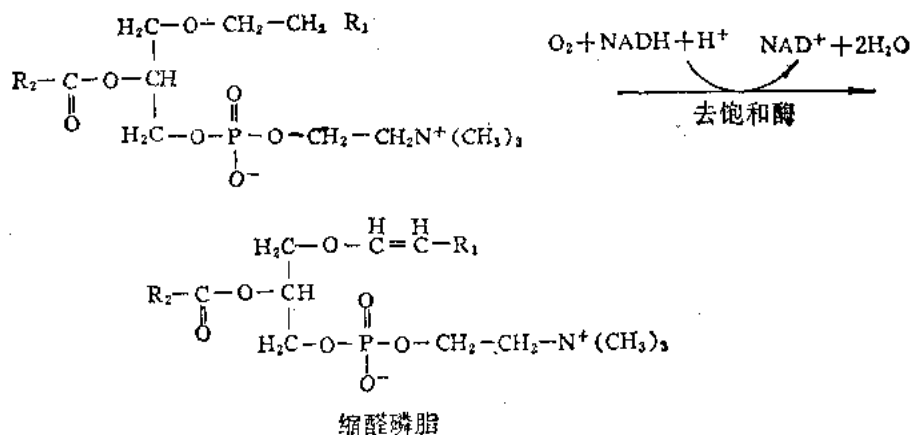
催化反应的酶与膜结合位于线粒体或微粒体中。最近发现的有高度活性的血小板活化因子就是这一类醚磷脂其结构为



C₂上的乙酰基可增加它的水溶性,使其在水环境中起作用。

(2) 缩醛磷脂的合成

脑组织在髓鞘形成期间,其缩醛磷脂(plasmalogen)合成活性高。缩醛磷脂是在磷脂的甘油骨架C₁位置上以醚键连接一个α、β不饱和碳氢链。它是通过醚磷脂脱氢反应产生的:



第五节 鞘脂类的代谢

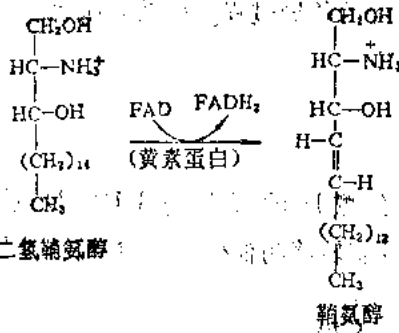
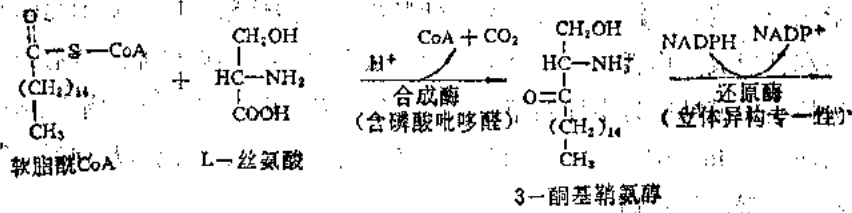
一、鞘磷脂的合成

鞘磷脂(sphingomyelin)是神经组织的主要成分,它是以神经酰胺(ceramide)与CDP胆碱为前体而合成的。

鞘磷脂是以鞘氨醇(shingenine)代替甘油与不同组分结合而成的。其合成步骤如下:

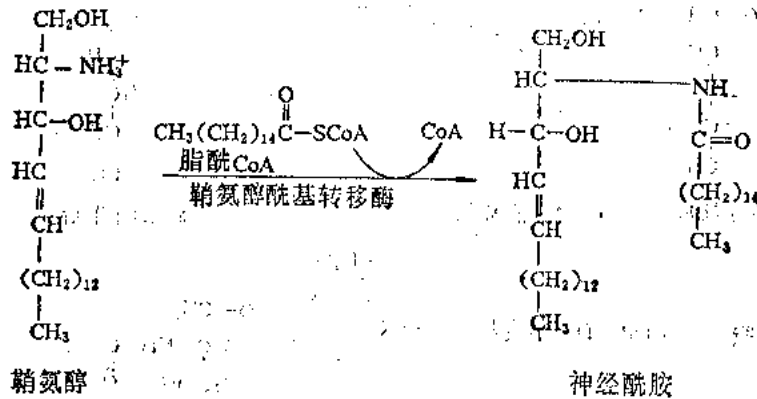
1. 鞘氨醇的形成

软脂酰辅酶 A 与丝氨酸经一系列酶促反应形成鞘氨醇

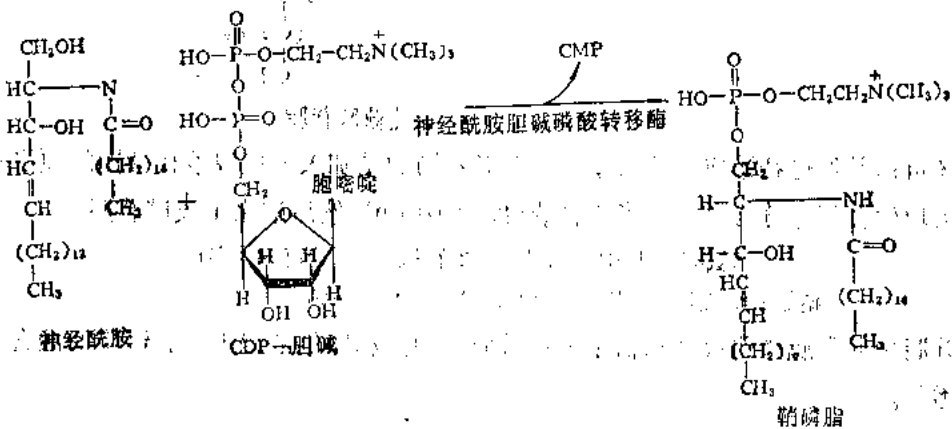


2. 神经酰胺(ceramide)的形成

鞘脂类合成的下一步是鞘氨醇的氨基由长链脂酰辅酶 A 酰化形成 N-酰基鞘氨醇或称神经酰胺。



3. 鞘磷脂的合成:



二、鞘糖脂类的合成

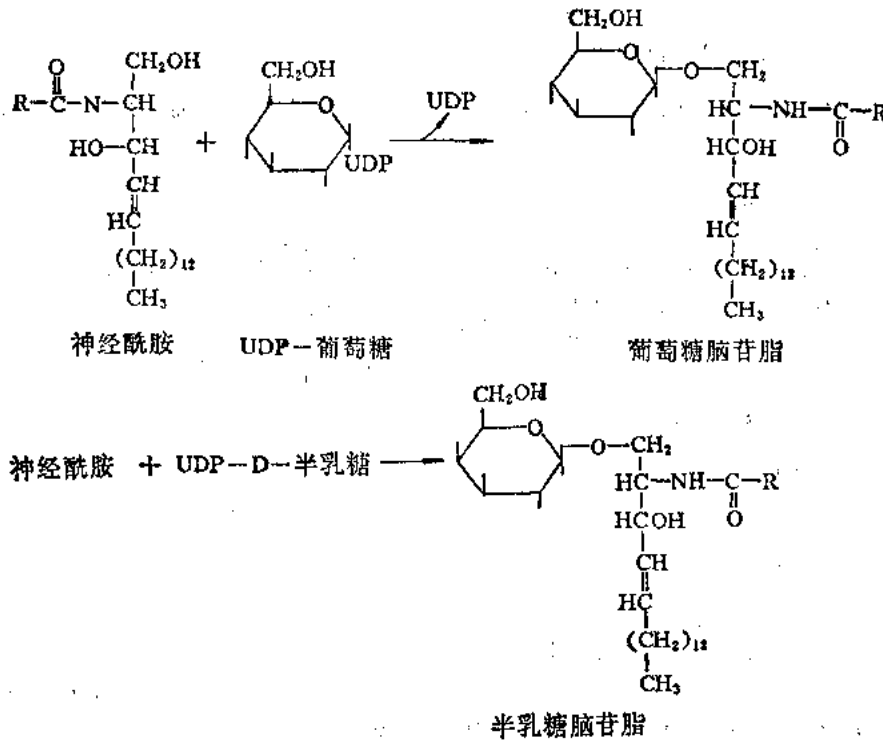
鞘糖脂是一类重要的糖脂。可分为中性鞘糖脂和酸性鞘糖脂。基本化学结构是由鞘氨醇、脂肪酸和糖组成。由于三种成分的变化构成各种各样的鞘糖脂。含有一个或多个中性糖残基作为极性头的鞘糖脂为中性鞘糖脂，其极性头不带电。例如脑苷脂类(cerebrosides)和红细胞糖苷脂(globoside)都是酸性鞘糖脂，其极性头带电。如脑硫脂及神经节苷脂，后一类鞘糖脂是含有唾液酸的鞘糖脂。

神经节苷脂在动物的脑组织、神经组织的细胞膜中含量很高，特别存在于神经末梢与神经递质接触的受体部位。因此这一类鞘糖脂可能参与神经的传导过程。鞘糖脂所含的寡糖链位于细胞的外侧可能与细胞的识别和组织间的免疫性有关。

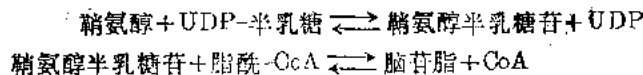
上述四类鞘糖脂的合成分述如下：

(一) 脑苷脂的合成

脑苷脂是神经酰胺的六碳单糖衍生物，它是由神经酰胺的羟基与 UDP-D-葡萄糖或 UDP-D-半乳糖经过 N-乙酰基鞘氨醇葡萄糖或半乳糖基转移酶催化，以 β -糖苷键相连而成的。



脑苷脂还可由其他途径形成。这条途径与前者不同的是加入鞘氨醇取代基团的顺序不同，先由半乳糖取代鞘氨醇称为鞘氨醇半乳糖苷(psychosine)，然后酰化生成脑苷脂：



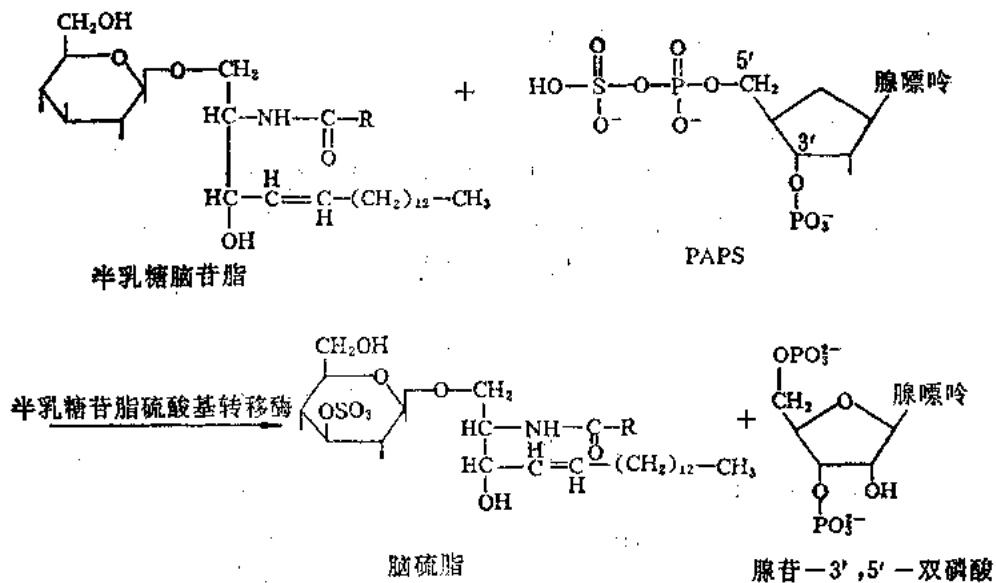
脑苷脂中的脂肪酸组成随动物年龄增长而变动。动物年龄越大，长链脂肪酸含量及不饱和程度增加。

葡萄糖脑苷脂在细胞膜中含量极少，只有当细胞内溶酶体中先天性缺乏葡萄糖脑苷脂分解酶时，葡萄糖脑苷脂才会积累。

(二) 脑硫脂的合成

脑硫脂 (sulfatide) 为 N-酰基鞘氨醇 (神经酰胺) 的半乳糖硫酸酯。它是神经组织髓鞘的主要成分，在大脑白质中占脂类组分的 15%。

在硫酸腺苷转移酶和腺苷酰硫酸激酶的催化下，由二分子 ATP 和硫酸形成 3-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸 (PAPS)。这个“活性硫”在微粒体酶半乳糖苷脂硫酸基转移酶的催化下转移至半乳糖脑苷脂上形成脑硫脂。其反应如下：



(三) 红细胞糖苷脂 (globoside) 的合成

红细胞糖苷脂 I 是 GalNAc β (1 \rightarrow 3)-Gal α (1 \rightarrow 4)-Gal β (1 \rightarrow 4)Glo-Cer。红细胞糖苷脂 II 是含葡萄糖胺和岩藻糖的糖鞘脂具有 ABO 血型免疫活性。

骨髓中具有经乳糖苷神经酰胺合成 Gal β (1 \rightarrow 3, 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glo-Cer 的能力，产物是红细胞戊糖苷神经酰胺，Gal α Gal β (1 \rightarrow 3, 4)-GlcNAc β (1 \rightarrow 3)-Gal β (1 \rightarrow 4)Glo-Cer 的前体。若在此前体分子内加入岩藻糖则生成血型 H 类糖脂。血型物质是经 H₁ 抗原衍生而成 (Gal 为半乳糖，NAC 为 N-乙酰神经氨酸，Glo 为葡萄糖，Cer 为神经酰胺)。

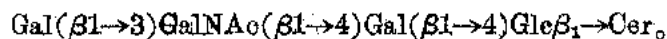
Roseman 从鸡胚脑组织中分离出二种酶，一个是 UDP-葡萄糖苷神经酰胺葡萄糖基转移酶，催化 UDP-葡萄糖，把葡萄糖基转移给神经酰胺产生 Glo-Cer；另一个酶是 UDP-半乳糖葡萄糖苷神经酰胺半乳糖基转移酶，催化经 Glo-Cer 形成 Gal-Glo-Cer 的过程，它是糖鞘脂的重要中间产物，经 N-乙酰氨基半乳糖转移酶及其他糖苷转移酶催化，可产生红细胞糖苷脂 I。

(四) 神经节苷脂的代谢

1942 年 Klenk 首次在神经节细胞内找到这类脂，故名神经节苷脂 (ganglioside)。现在发现哺乳动物的脑中含量最高，其他组织如肝、肾、脾、红血球细胞中也有。

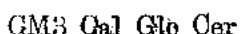
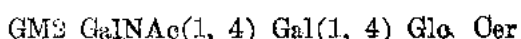
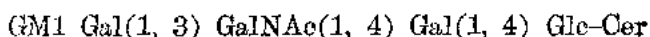
神经节苷脂组成十分复杂，它是一类含有 N-乙酰神经氨酸 (或 N-羟乙酰神经氨酸)

即含有唾液酸(sialic acid)的鞘糖脂的总称。它的命名是根据其寡糖链的组成及唾液酸数目而定。按国际命名法罗马字表示唾液酸在糖链上那一个糖残基的位置, 右上角数字表示其在糖残基上的位置, 单糖单位数以 Ose_n 表示, 例如 IV⁹NeuAc-Gg Ose₄-Cer 代表以下结构:



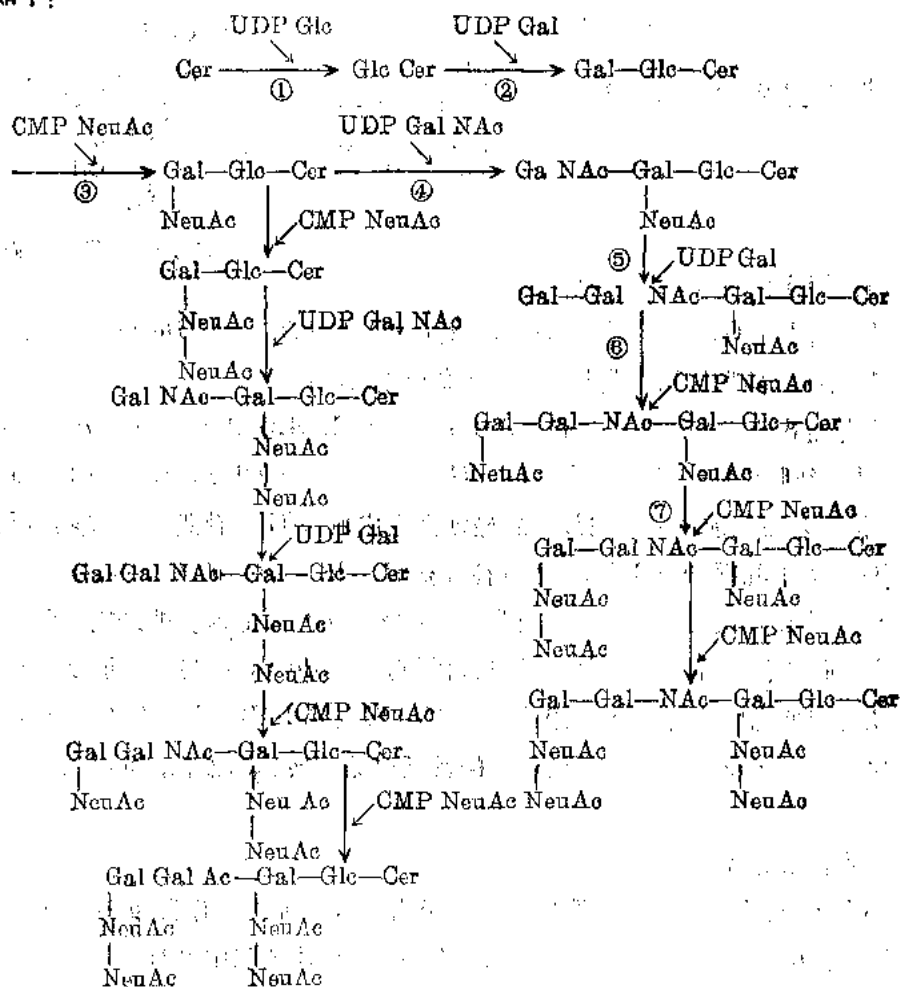
Gg Ose₄ 表示神经节 N-四糖, 唾液酸接在四糖的第 4 个糖残基第三个碳原子上。

按 Sven norholm 命名法, G 表示神经节苷脂, 字母 M 为单唾液酸, D 是二唾液酸, T 是 3 唾液酸, Q 是 4 唾液酸。阿拉伯数字表示糖链的不同情况, 例如



1. 神经节苷脂的合成

动物出生前后的脑组织中鞘糖脂生物合成活性升高, 其合成反应大多通过与细胞膜结合的糖基转移酶催化, 使脑苷脂末端羟基分别按次序与 UDP 半乳糖(UDP-Gal), UDPN-乙酰氨基半乳糖(UDPNAc Gal), CMP N-乙酰神经酰胺糖酸(CMPNANA)反应。脑神经节苷酯合成途径如下:



脑神经节苷脂的生物合成

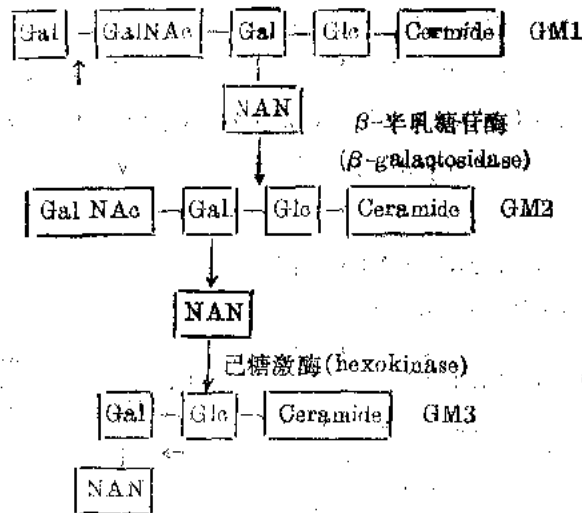
已分离出的神经节苷脂合成酶大多在颗粒体或微粒体上:

- ① UDP-葡萄糖-神经酰胺葡萄糖基转移酶;
- ② UDP-半乳糖-葡萄糖苷神经酰胺半乳糖基转移酶;
- ③ OMP-N-乙酰神经氨酸: 半乳糖基-葡萄糖苷神经酰胺 N-乙酰神经氨酸基转移酶;
- ④ UDP-N-乙酰半乳糖胺: (N-乙酰神经氨酸基)-乳糖苷神经酰胺 N-乙酰基半乳糖基转移酶;
- ⑤ UDP-半乳糖: N-乙酰氨基半乳糖基-(N-乙酰神经氨酸基)-半乳糖基葡萄糖苷神经酰胺半乳糖基转移酶;
- ⑥ OMP-N-乙酰神经氨酸: 半乳糖基-N-乙酰氨基半乳糖基-(N-乙酰神经氨酸基)半乳糖基葡萄糖苷神经酰胺 N-乙酰神经氨酸基转移酶;
- ⑦ OMP-N-乙酰神经氨酸: N-乙酰神经氨酸基-(半乳糖基-N-乙酰氨基半乳糖基)半乳糖基葡萄糖苷神经酰胺 N-乙酰神经氨酸基转移酶。

2. 神经节苷脂的分解:

催化水解神经节苷脂在体内的酶大多在溶酶体中。

例如神经节苷脂 GM₁ 是霍乱毒素的特异受体, 它的分解途径如下:



神经节苷脂的分解

第六节 胆固醇的代谢

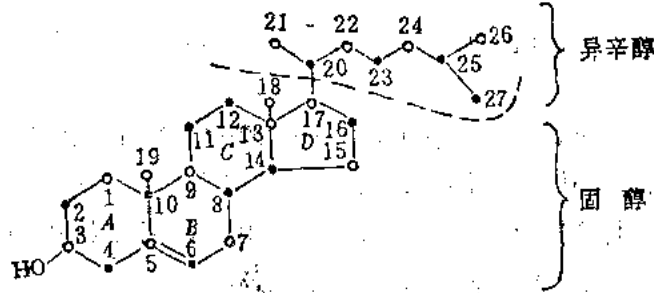
机体内胆固醇(cholesterol)来源于食物及生物合成。

肝脏是合成胆固醇的主要场所, 占全身合成总量的 3/4 以上。肝不仅合成胆固醇的速度快, 而且又能快速地以脂蛋白形式输送到血液中, 其他组织如肠壁组织、皮肤、肾上腺皮质、性腺, 甚至动脉管壁等均能合成少量胆固醇。每日合成胆固醇量约为 1—1.5 克, 其中约 0.8 克转变为胆酸和脱氧胆酸。胆汁中的胆酸盐经胆管输入十二指肠, 在脂类的消化过程中起重要作用。消化道中的胆酸的大部分为小肠重新吸收, 通过门静脉入肝。肠道内胆固醇经细菌

作用, 转变为粪固醇随粪便排出体外, 每日随粪便排泄约 0.4 克胆固醇。

一、胆固醇的生物合成

胆固醇生物合成从乙酰-CoA 缩合开始。这可以用不同的同位素分别标记的乙酸的两个碳原子 (^{14}C -甲基, ^{13}C -羧基), 则其所合成的胆固醇分子中的 27 个碳原子都带有标记 (其中 12 个碳原子为 ^{14}C , 15 个为 ^{13}C) 加以证明:



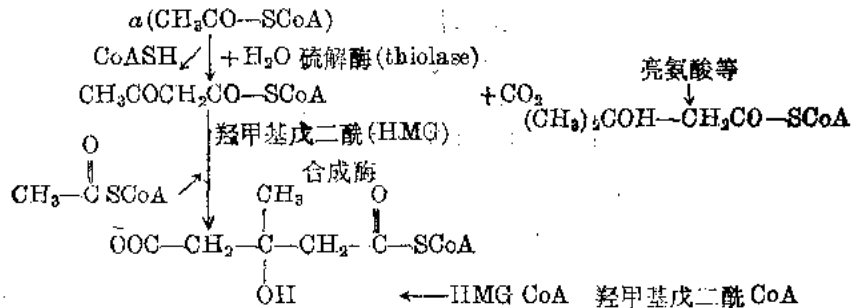
(圆点表示来自乙酸的甲基碳, 黑点表示来自乙酸的羧基碳)

胆固醇合成酶体系存在于内质网和胞液部分, 并且需要胞液中的辅助因素如 NADPH, ATP 等参加。

细胞内胆固醇的合成过程可概括为五大步骤:

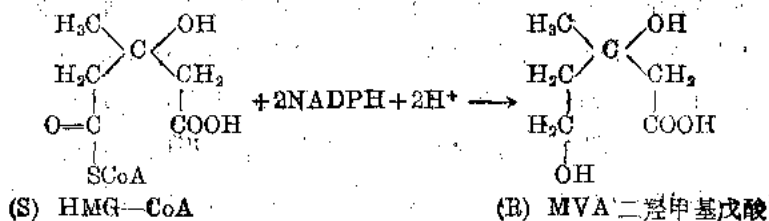
1. 二羟甲基戊酸 (mevalonic acid, MVA) 的生成: 一条途径是由乙酰-CoA 经乙酰乙酰 CoA、 β -羟- β -甲基戊二酰 CoA (β -hydroxy- β -methylglutaryl CoA, HMG-CoA) 缩合成 β , δ -二羟- β -甲基戊酸; 另一条途径是由亮氨酸经 β -羟异戊酰 CoA、HMG-CoA, 生成 β , δ -二羟- β -甲基戊酸。

① 羟甲基戊二酰 CoA (HMG CoA) 的形成:



HMG CoA 在哺乳动物体内是脂酸代谢和胆固醇合成的分支点, 可朝二个方向代谢, 一是在线粒体中裂解成乙酰乙酸和乙酰辅酶 A; 二是可被还原酶还原成 MVA, 从此进行胆固醇的合成。

② 二羟甲戊酸 (MVA) 的合成:

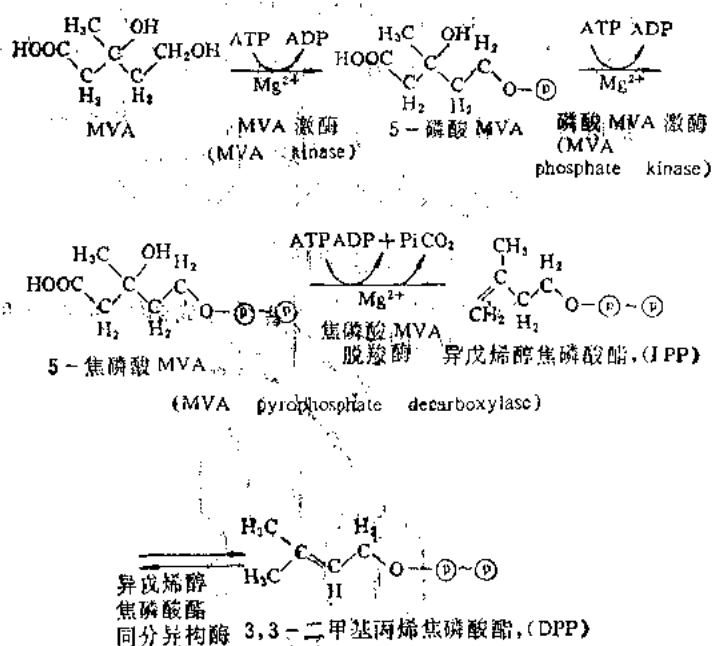


形成一分子二羟甲戊酸需两个分子 NADPH, 反应不可逆转。从二羟甲戊酸合成开始进入胆固醇合成途径。

这一步是合成胆固醇的限速步骤, 催化此反应的酶是 β -羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶即 HMG CoA 还原酶。(hydroxymethylglutaryl CoA reductase), 它具有立体专一性, 可被膳食中的胆固醇及内源合成的胆固醇所抑制。

2. 异戊烯醇焦磷酸酯(IPP, isopentenyl pyrophosphate)的形成

二羟甲基戊酸 MVA 先经 ATP 磷酸化成为含高能键的化合物, 再脱羧基生成活泼的异戊烯醇焦磷酸酯(IPP), 反应如下:



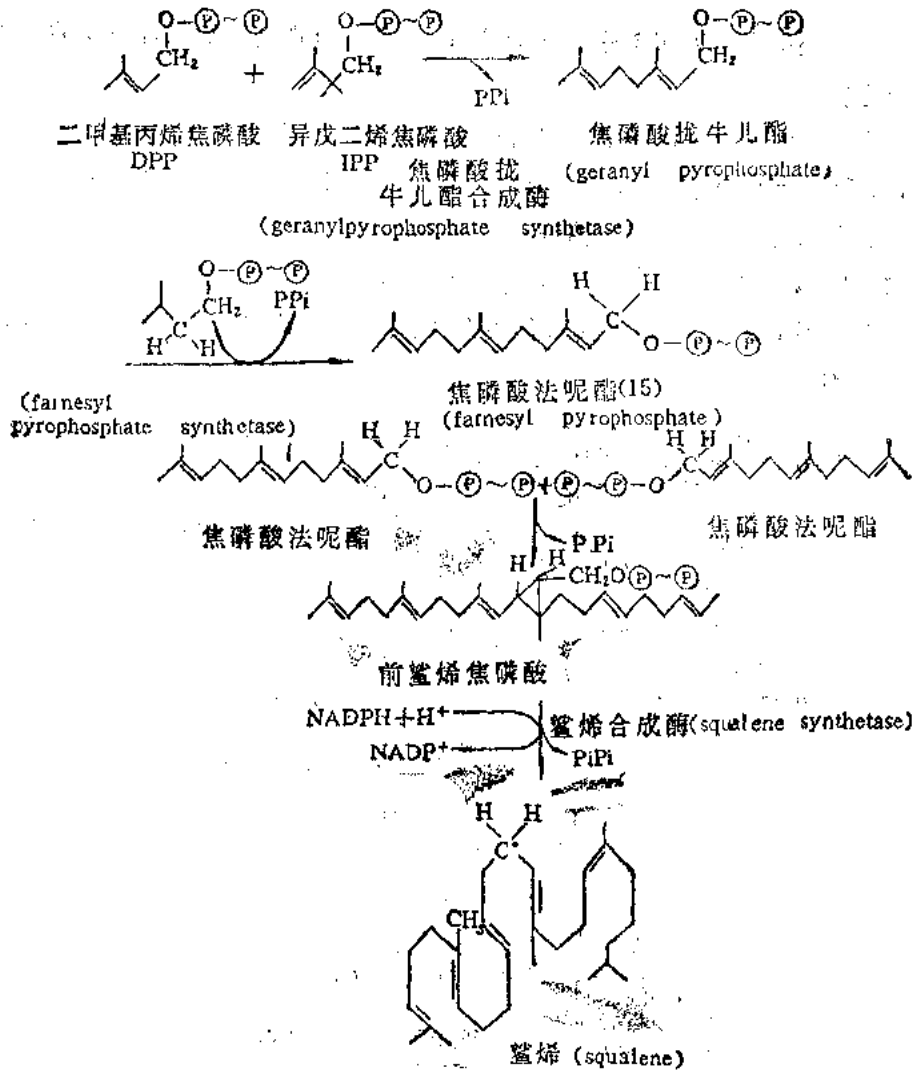
异戊烯醇焦磷酸酯是合成很多物质的活泼前体, 它可以互相缩合, 延长碳链合成胆固醇、胆酸、固醇类激素, 维生素 D、维生素 E、维生素 K、类胡萝卜素、麝香, 在植物中是萜类的前体, 可以合成橡胶、植醇、松节油、桉树油、柠檬油、质体醌, 昆虫中保幼激素, 蜕皮素等。

3. 鲨烯(squalene)的合成

6 个分子焦磷酸异戊二烯缩合延长成为 30 个碳原子组成的鲨烯。用标记 ^{14}C 的乙酸证明 ^{14}C 可参入动物肝脏长链碳氢化合物全反式鲨烯, 鲨烯是合成胆固醇的直接前体, 反应分三步进行。

焦磷酸异戊二烯醇酯与焦磷酸二甲基丙烯头尾缩合, 反应中焦磷酸二甲基丙烯失去焦磷酸产生一个正碳离子, 此正碳离子与焦磷酸异戊烯的末端甲烯基反应, 形成一个新的 C—O 链, 同时在焦磷酸异戊烯 C_2 处失去一个质子, 即合成焦磷酸牻牛儿酯。这个产物又以上述方式与第二个异戊烯磷酸酯缩合产生焦磷酸法呢酯。二个焦磷酸法呢酯缩合就生成前焦磷酸鲨烯。上述反应都是由二甲基丙烯基转移酶催化的。

焦磷酸前鲨烯再被 NADPH 还原失去磷酸生成鲨烯。

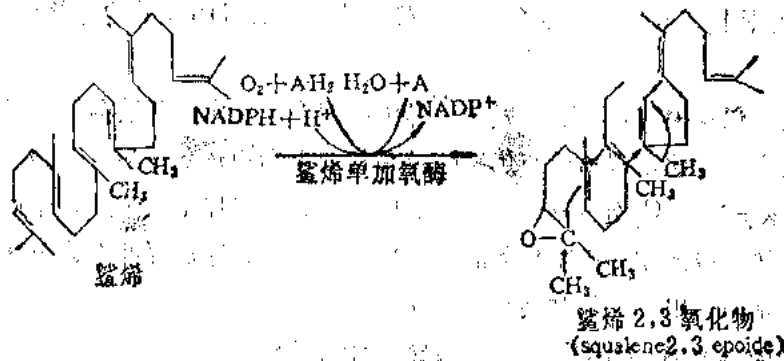


式中：带*的O成为鲨烯中O₁₁或O₁₂。(O₃₀)

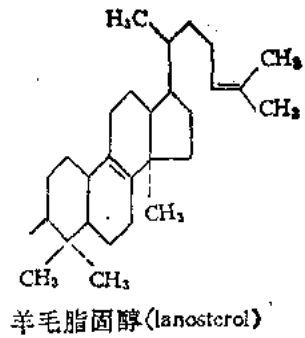
4. 羊毛脂固醇(lanosterol)的形成

胆固醇生物合成前期产物和酶都是水溶性的，当形成鲨烯以后，底物产物都是不溶于水的，酶也是存在于内质网的微粒体中。

固醇载体蛋白(SOP)将在胞液中形成的鲨烯转运至微粒体，在其中环化成羊毛脂固醇。反应需分子氧和NADPH参加。



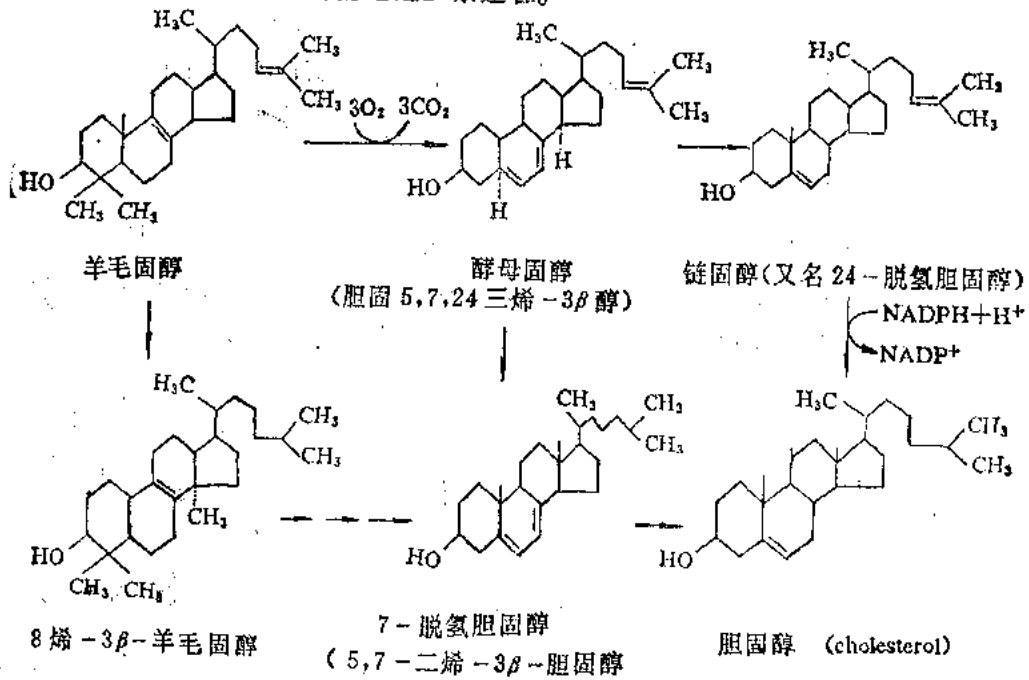
环氧鲨烯羊毛脂固醇环化酶
(squalene epoxide lanosterol epoxidase)



FAD 磷脂酰丝氨酸参加反应。

5. 胆固醇的形成

羊毛固醇转变成胆固醇的过程包括切除三个甲基，B环上的双键由7,8位移至5,6位和侧链双键被还原等三个反应过程。催化反应是结合在膜上的多酶体系。胆固醇合成的前体、中间产物和产物都结合于内质网上。应用MER-29, [β -(β -二乙基氨基乙氧基)苯基] 1-(β -甲苯基)2-(β -氯苯基)乙醇为抑制剂可证明合成途径的中间产物为链甾醇(即24-脱氢胆固醇)。若用抑制剂AY9944[反式1,4-双(2-氯苯甲基氨基)环己烷二盐酸化物]证明中间产物为7-脱氢胆固醇。若用上述二种抑制剂,则得到甾醇5,7,24三烯-3 β -醇的中间产物,这说明体内经羊毛固醇到胆固醇可能通过多条途径。



上述反应中有以下特点:

(1) C_{13} , C_4 脱甲基需氧, $NADH$, NAD^+ 和 $NADPH$ 等辅助因素和微粒体中的脱甲基酶系。首先单加氧酶催化 O_2 与 $NADH$ 及固醇进行羟化反应, 形成 4α 羟甲基固醇化合物, 第二步由 3β 羟基类固醇脱氢酶催化, 以 NAD^+ 为辅助因素, 使上述产物变成 4α 醛基和 4α 羧基化合物, 第三步为脱羧反应, 由 4α 羧酸脱羧酶催化使 4α 羧酸脱羧, 释放二氧化碳, 4β 甲基也经异构化成 α 构型以同样方式切除。

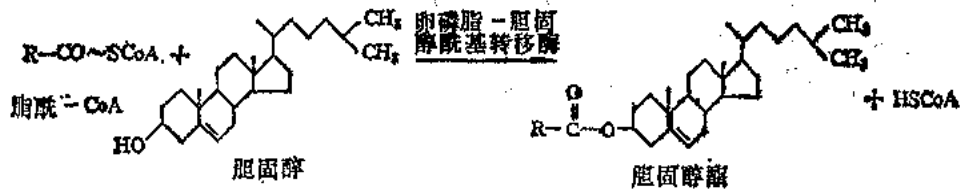
(2) 环 BC, 8, 9 位间的双键在 C_{14} 脱去甲基后是由 $\Delta^8-\Delta^7$ 异构酶催化, 使双键移至 7, 8 位。 C_4 处脱去甲基后经 Δ^5 脱氢酶催化在 C_5 和 C_6 间引入一个双键。

(3) 最后是还原反应, Δ^7 还原酶催化 NADPH, 使 Δ^7 双键还原, Δ^{24} 还原酶和辅助因子 NADPH 使 Δ^{24} 还原。

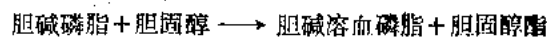
(4) 固醇载体蛋白(SCP)可与从鲨烯、羊毛固醇直到胆固醇等不溶于水的中间产物结合, 并将其携带到微粒体酶系中促进酶促反应。目前已分离出的 SCP_1 分子量为 28 000, 热不稳定, 能促使鲨烯转变成胆固醇, SCP_2 分子量为 16 000, 对热稳定, 可促使 7 脱氢胆固醇转变成胆固醇的反应。 SCP_3 是 4, 4 二甲基胆固醇 8 烯 3β 醇向胆固醇转变的载体蛋白。

二、胆固醇酯的合成

在血浆脂蛋白分子内的游离胆固醇约有 65%, 可以通过肝脏合成的卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol Acyl CoA transferase)的作用, 在 C_3 的羟基位置被磷脂酰胆碱分子上的脂肪酸酯化, 形成胆固醇酯。

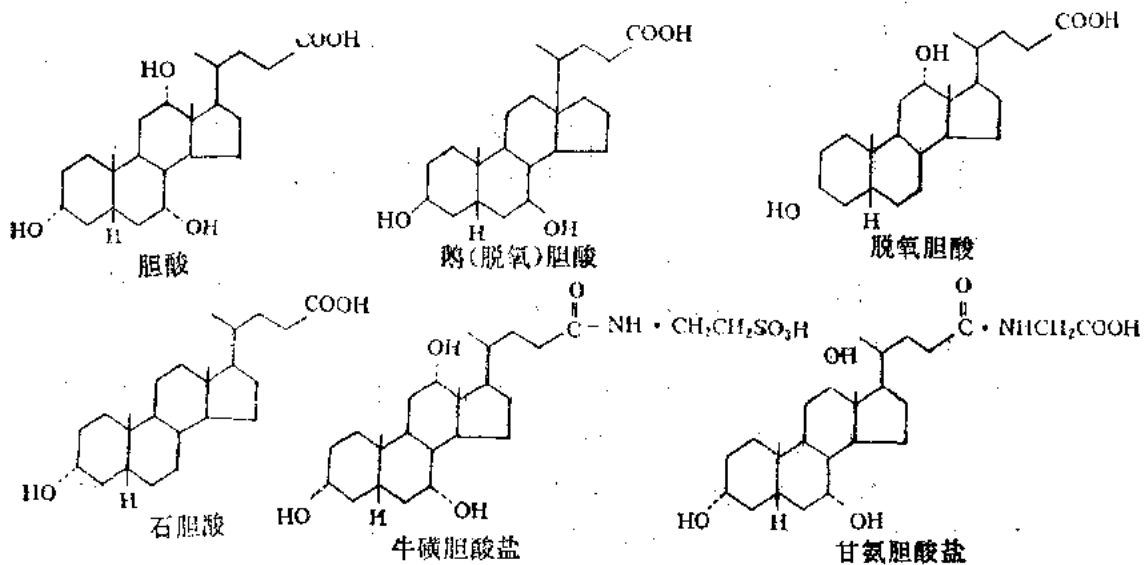


血浆脂蛋白中的胆固醇也可被卵磷脂胆固醇酯转移酶催化形成胆固醇酯



三、胆固醇是胆酸的前体

哺乳动物和人类胆汁酸 (bile acid) 主要由胆酸 (cholic acid)、脱氧胆酸 (deoxycholic acid)、石胆酸 (lithocholic acid)、鹅胆酸 (chenodeoxycholic acid) 等游离胆酸及它们与牛磺酸或甘氨酸形成的结合胆酸即牛磺胆酸或甘氨酸胆酸组成。其结构如下:



最常见的哺乳动物的胆汁酸和胆酸与形成的胆汁盐

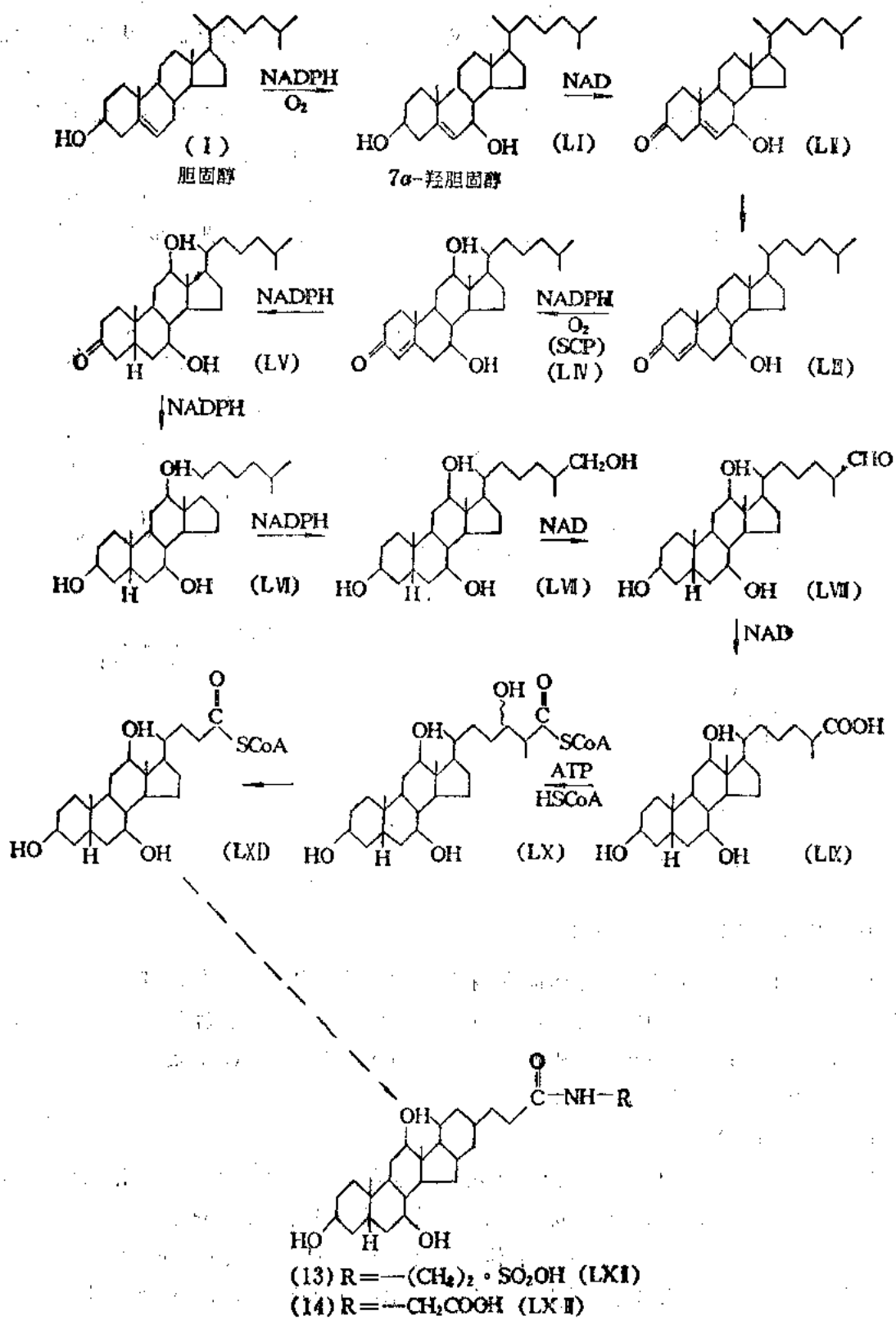
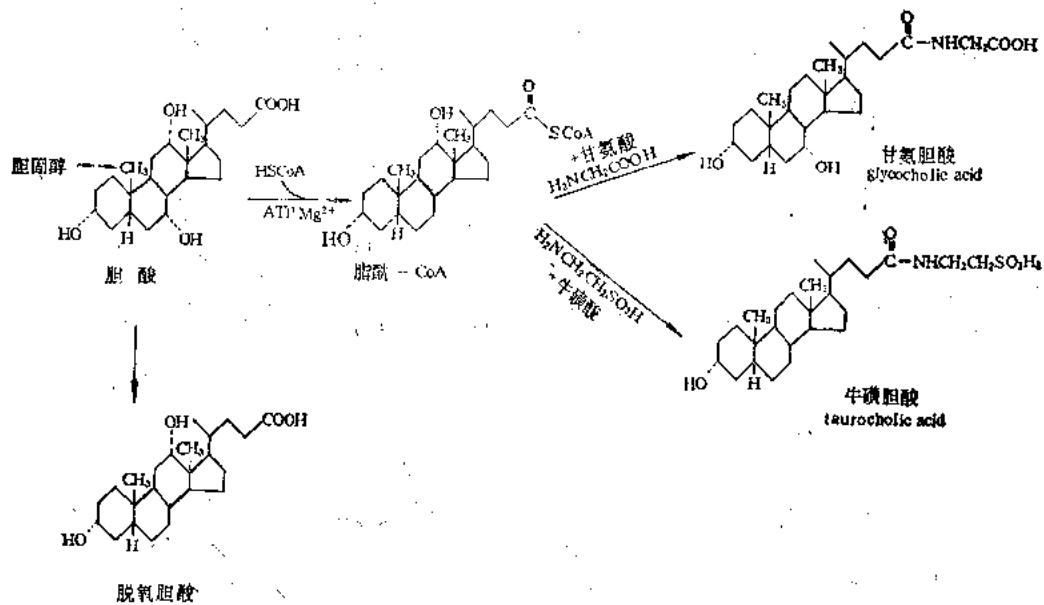


图 15-21 从胆固醇合成胆酸

胆酸在侧链 C-24 位上都有羧基, 类固醇环的 C₃, C₇, C₁₂ 上有羟基, 都是 α 取向, 因此位于类固醇环的同一侧, 使胆汁酸既有极性面、又有非极性面, 所以胆汁酸盐是很好的乳化剂。

胆固醇转变为胆酸是在肝脏中进行的。合成的第一步是 7α 羟化反应, 形成 7α 胆固醇, 这是胆汁酸合成的主要限速步骤。7α 羟化酶是单加氧酶, 存在于微粒体中, 反应需 NADP 和 O₂。NADPH·细胞色素 P450 还原酶和细胞色素 P450 参加反应。其步骤如下(见图15-21)。

胆酸在辅酶 A、ATP 和 Mg²⁺ 存在下合成胆酰-CoA, 再与牛磺酸(taurine) 或甘氨酸(glycine) 结合形成胆汁盐, 它对油脂消化和脂溶性维生素吸收有重要作用。形成胆酸盐的反应如下:



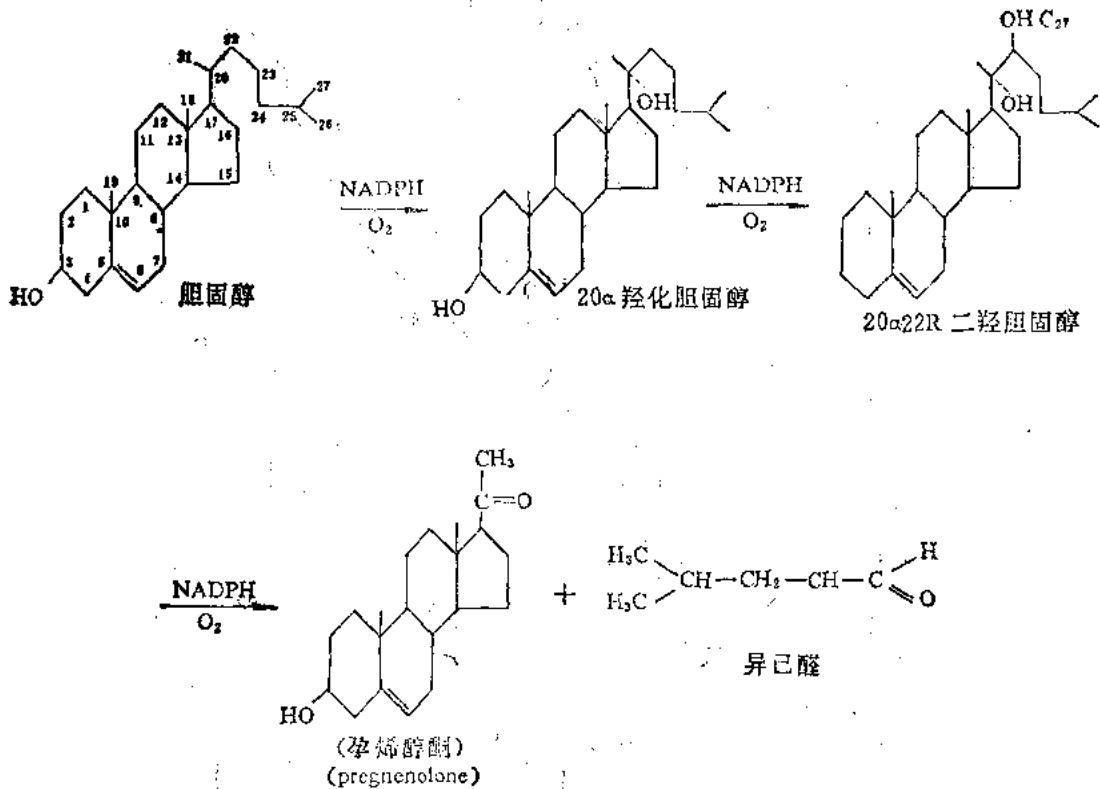
四、从胆固醇衍生的类固醇激素

胆固醇是皮质类固醇和性激素的前体, 在肾上腺皮质细胞、睾丸、卵巢、胎盘中约有 80% 胆固醇, 并转化成各种类固醇激素, 如糖皮质激素(glucocorticoid)、盐皮质激素(mineralocorticoid)、孕酮(progesterone)、雄性激素(testosterone)、雌性激素(estrogens)等。

类固醇激素的生物合成途径如下:

(一) 孕烯酮的合成

胆固醇首先在 C₂₀ 或 C₂₂ 处羟化形成 C_{20α} 或 C₂₂ 羟胆固醇, 然后进一步羟化形成 C_{20α, 22β} 二羟胆固醇, 随后在胆固醇的侧链切下 6 个碳单位, 形成孕烯醇酮和异己醛。羟化反应需 NADPH 和 O₂ 参加。整个过程是由线粒体内膜上的羟化酶和碳链裂解酶催化的。催化酶系中还包括三种蛋白质。它们是: 黄素蛋白又称肾上腺皮质铁氧还蛋白还原酶(adrenodoxin reductase), 这个蛋白中含有 FAD, 对于 NADP 有特异性。肾上腺皮质缺氧还蛋白(adrenodoxin), 是含有铁硫的蛋白质; 还有细胞色素 P450, 孕烯酮的合成反应如下:



20 α 羟化酶是限速酶, 垂体激素如促性腺激素 LH 和促肾上腺激素 ACTH 都可以加速酶的反应, 孕烯酮、孕酮、睾酮反应产物都对其有抑制作用, 由此可调控类固醇的生物合成。

(二) 糖皮质激素和盐皮质激素的合成

皮质类固醇激素是一类在 C₂₀ 有酮基, C₂₁ 有羟基, 含 21 个碳原子的 4 烯 3 酮类固醇。一般在 C₁₁ 和 C₁₇ 上有含氧基团增强糖皮质激素 (glucocorticoid) 的活性, 可促进葡萄糖异生作用, 糖原生成和蛋白质、脂肪的降解作用。在 C₁₇ 处没有羟基就是盐皮质激素 (mineralocorticoid), 导致肾脏对 Na⁺、Cl⁻ 和 HCO₃⁻ 再吸收加强, 影响水、盐代谢。

可的松只是糖皮质激素中的一种, 同样醛固酮也仅是一种盐皮质激素。

肾上腺皮质激素生物合成途径 (见图 15-22)。

(三) 雄性激素和雌性激素合成途径 (见图 15-23)

内源类固醇对参与类固醇转化的各种酶有不同程度的调控效应, 例如胆固醇的 20 α 羟化反应就被 20 α 羟胆固醇、孕烯醇酮、孕酮、睾酮抑制。

五、从胆固醇衍生的维生素 D

维生素 D 由类固醇转化而成。7-脱氢胆固醇经紫外光照在 B-环的 C₇ 和 C₁₀ 之间, 开环形成前维生素 D, 然后生成维生素 D₃。麦角固醇经紫外光照射则形成维生素 D₂, 其反应如下:

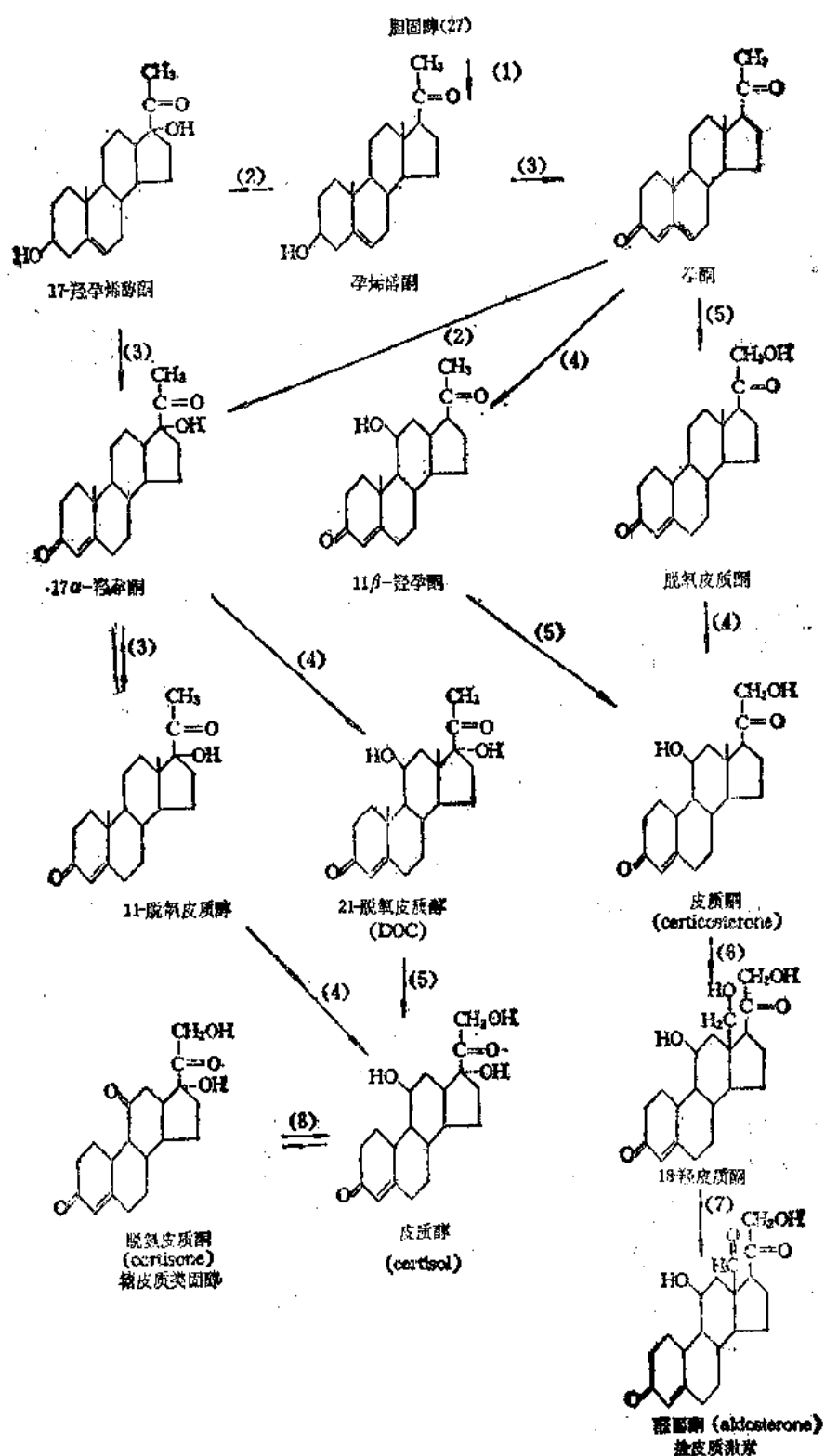


图 15-22 从胆固醇合成肾上腺皮质激素

参与反应的酶:

- (1) 20, 22 碳链裂解酶复合体 (2) 17α 羟化酶 (3) 3β 羟固醇脱氢酶 $\Delta^{4,5}$ 异构酶 (4) 11β 羟化酶
 (5) 21-羟化酶 (6) 18-羟化酶 (7) 18 羟固醇脱氢酶 (8) 11β-羟固醇脱氢酶

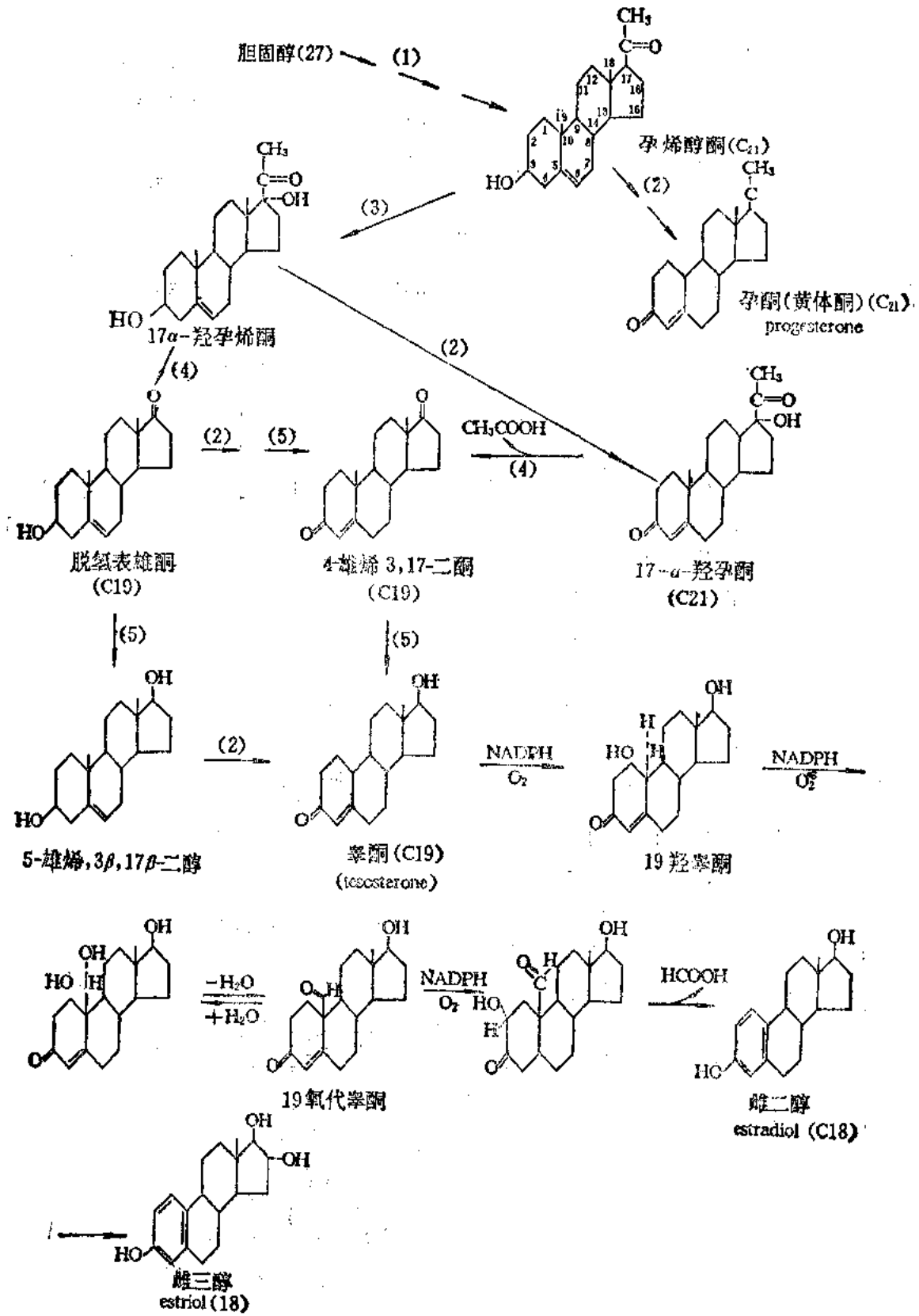
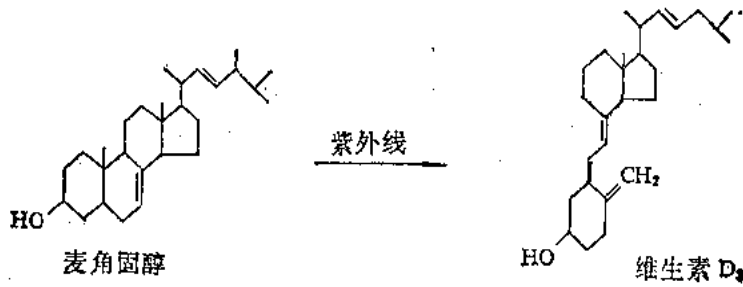
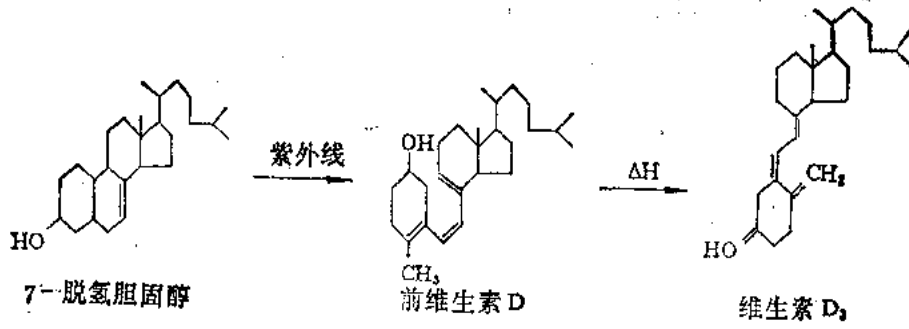
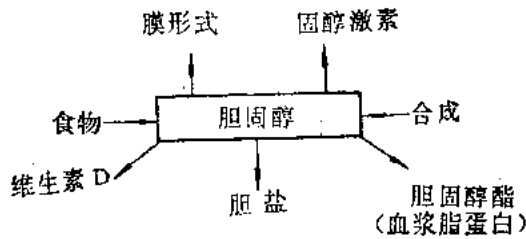


图 15-23 从胆固醇合成性激素

参加反应的酶：
 (1) 20, 23 碳键裂解酶 (desmolase) 复合物 (2) 3β 羟 Δ⁵ 类固醇脱氢酶, 类固醇 Δ⁵ 异构酶
 (3) 17α 羟化酶 (4) 17, 20 碳键裂解酶 (5) 17β-羟类固醇脱氢酶



影响身体胆固醇的各种因素如下所示:



活体内各种组织和血液中,胆固醇运行及代谢途径总结如图 15-24 所示。

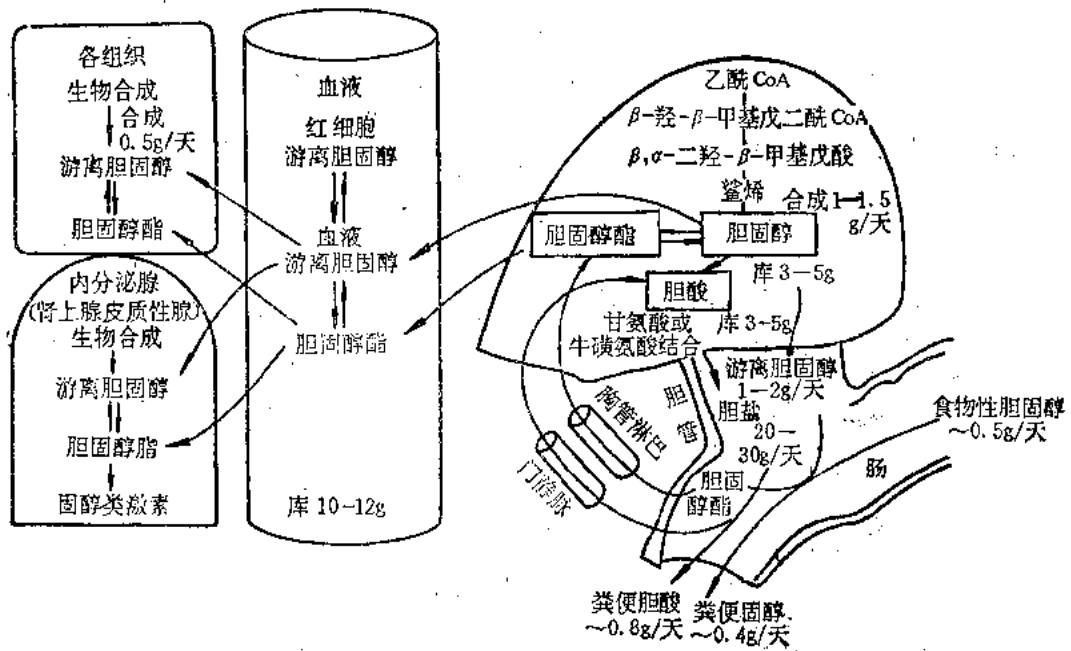


图 15-24 胆固醇代谢途径

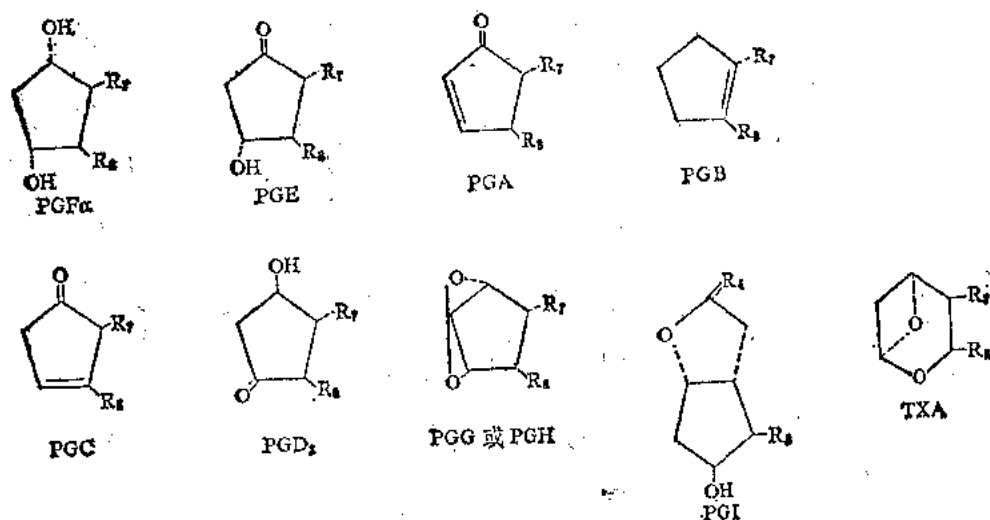
第七节 前列腺素和有关化合物的合成

前列腺素(prostaglandin, 缩写为 PG), 凝血噁烷酸(thromboxane)和白三烯(leukotriens)总称为类二十烷(eicosanoids), 都是由多烯脂肪酸主要是二十碳四烯酸(花生四烯酸)衍生的代谢物。花生四烯酸经过环加氧酶途径形成前列腺素(PG), 环前列腺素(PGI₂)和凝血噁烷酸(TXA₂), 若经过脂加氧酶途径则形成羟基过氧化物花生四烯酸(HPETE)和白三烯。上述化合物的作用与激素类似, 但是又没有特殊的分泌腺, 不能贮存于组织中, 也不随血液循环转移, 而是几乎所有的组织都可以产生, 仅在局部作用以调控细胞代谢, 所以是类激素。

一、前列腺素、环前列腺素、凝血噁烷酸

前列腺素是一类含五元环的 20 碳羧脂酸; 由于最初在精液中发现, 被认为是在前列腺中产生的, 故此得名。

由于前列腺素中取代的五元环不同产生不同衍生物, 可分为 PGE 和 PGF 等。



1. 前列腺素、环前列腺素和凝血噁烷酸的生物合成:

由于前列腺素不贮存, 所以它释放的速度决定于其合成的速度。前列腺素是由花生四烯酸衍生而成的, 因此磷脂酶从细胞膜中的磷脂第二位碳上分解出的花生四烯酸的速度似乎限制了前列腺素的合成速度。活化磷脂酶的试剂也刺激前列腺素的释放就是证明。从花生四烯酸合成前列腺素 PGE₂、PGF_{2α}、PGD₂、PGI₂ 及 TXA₂ 的途径如图 15-25。

前列腺素合成酶是与膜结合的多酶体系, 催化氧化、环化、异构化, 还原作用一系列反应。其中一个组分是脂肪酸环加氧酶(fatty acid cyclooxygenase)。反应的第一步是关键步骤, 这个反应是从花生四烯酸的 C₁₃ 位置上去二个氢质子, 产生一个游离基, 然后将一个过氧基加到 C₉ 和 C₁₁ 上, 使 C₉ 和 C₁₂ 之间形成 O—O 共价键, 使 C₁₁ 和 C₁₂ 之间双键经过同分异构化转化至 C₁₂ 和 C₁₃ 之间。当另一分子过氧基加到 C₁₅ 上时, C₁₂ 和 C₁₃ 间的双键又同分异构化, 移至 C₁₃ 和 C₁₄ 之间。内过氧化物异构酶以谷胱甘肽为辅助因素催化合成 PGE₂。内过氧化

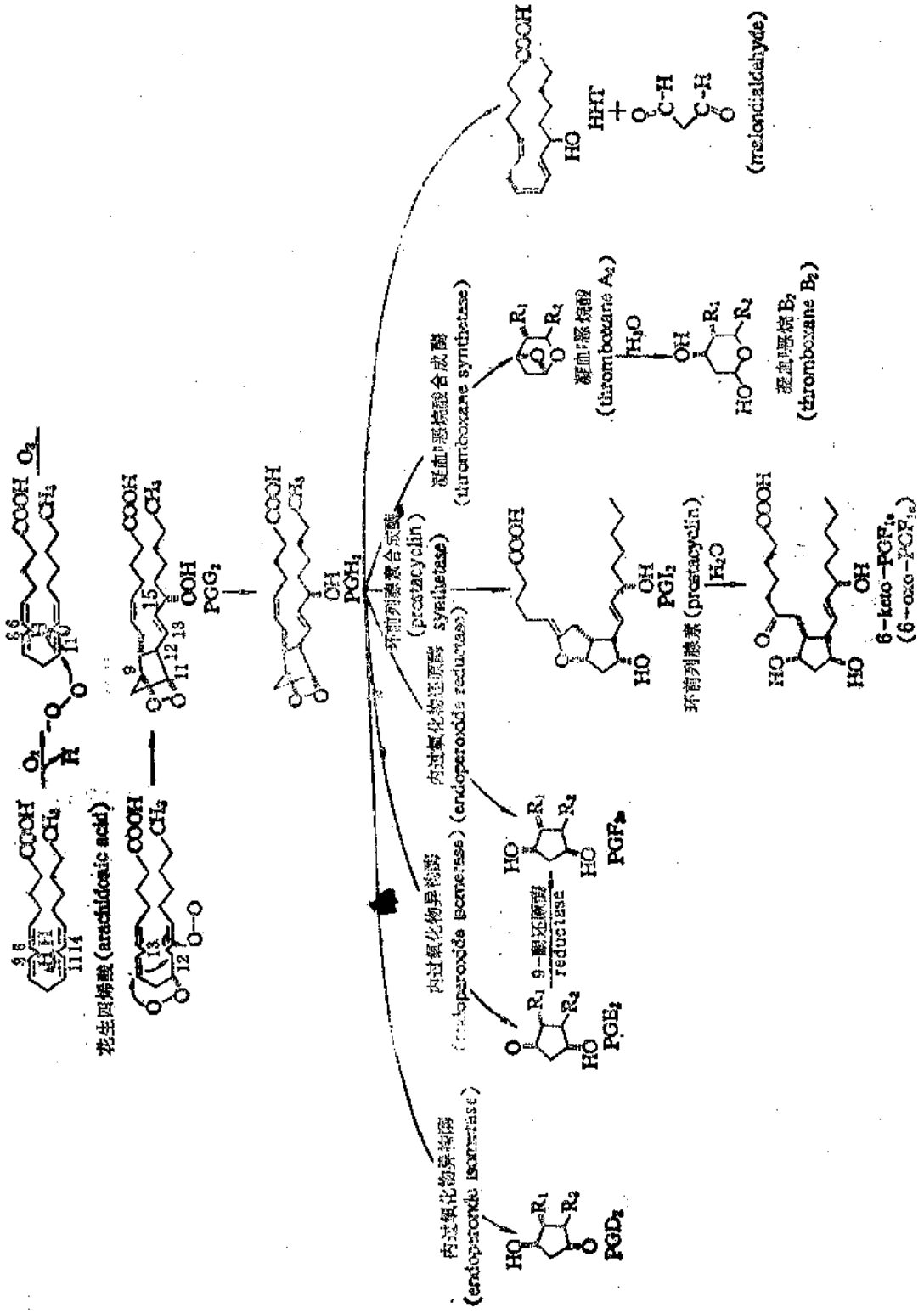


图 15-25 前列腺素、凝血素的生物合成

物还原酶或 9-酮还原酶催化合成 $\text{PGF}_{2\alpha}$, 环前列腺素合成酶催化合成 PGI_2 , 凝血噁烷酸合成酶催化形成 TXA_2 。 TXA_2 和 PGI_2 十分不稳定, TXA_2 迅速转化成生物活性十分低的 TXB_2 , TXA_2 转化一半的时间为 $t_{1/2} \sim 30$ 秒。环前列腺素在溶液中的半存活期只有 15 分钟。 PGI_2 迅速水解成 6-酮 $\text{PGF}_{1\alpha}$, 后者在组织中容易被测定出来。

2. 前列腺素和凝血噁烷酸的生理作用: 前列腺素是生物活性物质, 对神经递质的活动有调节作用。不同结构的前列腺素作用不同, 例如 PGE 与 PGF 作用相反, PGE 使支气管和血管扩张, 有降血压的作用, PGF 则使血管收缩, 刺激子宫收缩, 肠道蠕动。 PGE 对大脑皮层有镇静作用, 抑制肾上腺能反应, PGF 与其相反, 有促进的作用; PGE 还有抗脂解作用, PGE_2 还能动员骨髓中的钙, 使血钙增加。癌症患者死前并发血钙升高与 PGE_2 代谢异常有关。

凝血噁烷酸有使血小板凝集使动脉收缩的作用。环氧前列腺素作用相反, 后者可使冠状动脉舒张, 有抗血小板凝集的作用。

二、白三烯的生物合成

白三烯是一类不含环状结构的花生四烯酸的羧脂酸衍生物。

1. 白三烯的生物合成

花生四烯酸通过脂加氧酶(lipoxygenase)途径产生白三烯, 见图 15-26 中的反应。

脂加氧酶存在于白细胞, 肥大细胞, 肺细胞和血小板的细胞质中, 可以催化多不饱和脂肪酸氧化成羧过氧化脂酸。不同组织的酶催化氧化的位置不同。白细胞中主要是在花生四烯酸的第 5 位碳上氧化, 血小板中则是在第 13 位碳上氧化。

2. 白三烯的生理功能

白三烯可能是不同过敏和炎症反应的介导体, 当组织发炎时, 这些物质浓度增加。它们有趋药性, 可影响白细胞的功能, 5-HETE 和其类似物刺激人多形核细胞, 和嗜酸细胞移动, 对单核白细胞没有影响。 LTB_4 刺激中性白细胞的趋药性, 它们在不同炎症反应时, 使白细胞聚集进入组织中。当过敏反应时, 例如花粉作为抗原与 IgE 的相互作用, 与肥大细胞的受体结合, 导致慢反应物质(slow reacting substance, 简称 SRS)和组胺的释放。现在知道过敏性的慢反应物质中含有 LTC_4 和 LTD_4 , 它们可以使平滑肌, 冠状动脉, 肺脉管收缩。体液从血管中渗出, 白三烯可调控人类过敏反应中体液和细胞的组分。其效率比组胺高 1000 倍。

三、前列腺素生物合成的调控

前列腺素类物质的生物合成受着许多因素的影响:

第一, 脂肪酸环氧化酶所催化的花生四烯酸的氧化反应进行很短的时间就停止了。这是由于环氧化酶有自溶作用, 使反应可不依赖于反应物的最终浓度为反馈调节, 而是由酶的含量多少来决定。由于酶的存活期短, 新的蛋白质合成需要特异的 RNA 才能使组织恢复产生前列腺素的能力。因此可调节 m-RNA 和蛋白质的合成反应的化合物如激素等可以控制组织合成前列腺素的能力。

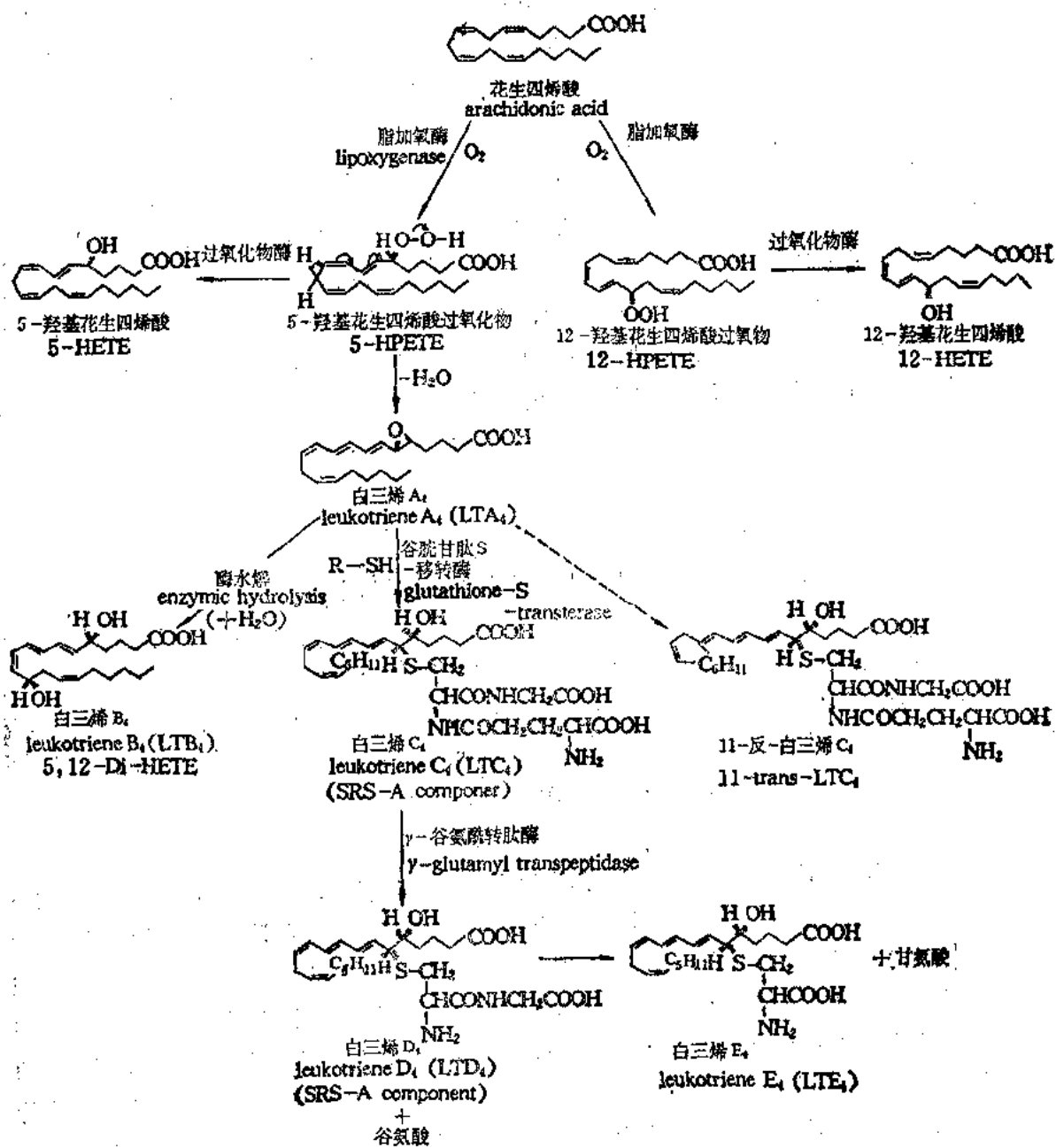


图 15-26 白三烯的生物合成途径

第二个调节因素是脂肪酸环氧化酶的活化,不同化合物如苯酚,八苯胺类可增加环氧化酶的活性。

第三种调控因素是花生四烯酸形成 PGE₂ 可被脂肪酸环氧化酶抑制剂所阻断。例如阿司匹林(乙酰苯甲酸),消炎痛(indomethacin)和其他非固醇类消炎药剂。阿司匹林的抑制作用是由于将其分子上的乙酰基转至酶的活性位置上。由于转乙酰作用,使脂肪酸环氧化酶变成没有活性。脂酸环氧化酶及脂加氧酶途径也被花生四烯酸、乙炔类似物 eicosata trayhoic acid 所抑制。

第八节 脂类代谢的调节

一、激素对脂类代谢的调节

机体可以通过神经及体液系统来调节脂类代谢,改变合成和分解代谢的强度,以适应机体活动的需要。对脂类代谢影响较大的激素有胰岛素、肾上腺素、生长激素、高血糖素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、甲状腺素、甲状腺刺激激素(TSH)、前列腺素等。

这些激素中,除胰岛素、前列腺素抑制脂肪动员和脂解作用(lipolysis)外,其他激素如肾上腺素、生长激素、高血糖素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、甲状腺素、甲状腺刺激激素(TSH)都起促进作用。

肾上腺素、去肾上腺素,高血糖素,儿茶酚胺可促使脂肪快速分解的作用机制是:可以激活脂肪组织的腺苷环化酶,使环腺苷酸(cAMP)含量增加。cAMP作为第二信使激活蛋白质激酶,使对激素敏感的脂肪酶磷酸化,使其转变成活化型脂肪酶。

脂肪动员激素:如肾上腺素、生长激素对脂代谢的调节机理表示如图 15-27。

胰岛素、前列腺素E,烟酸,腺苷可抑制腺苷环化酶,从而影响了cAMP的合成产生抗脂肪分解的效应。

cAMP磷酸二酯酶可将cAMP降解,因此保护或破坏cAMP磷酸二酯酶的酶促反应,就会影响脂肪分解速度。甲基黄嘌呤(茶硷,咖啡硷)抑制cAMP磷酸二酯酶,使cAMP作用时间延长,有促进脂肪分解的作用。相反,胰岛素可激活cAMP磷酸二酯酶,分解cAMP的作用,使脂解速度下降。

肾上腺素和去肾上腺素对促脂解作用很快,其延迟时间为数秒,生长激素和糖皮质激素促脂解作用较慢,延迟期2—3小时,这种激活作用可被蛋白质合成的抑制剂如嘌呤霉素、放线菌素D和核酸合成的抑制剂所抑制。说明有新合成的蛋白质或核酸参与脂肪分解过程。

甲状腺素也可促进脂解作用,延迟期为4—6小时,其作用是促进肾上腺素等激素从而刺激从膜表面受体到质膜内面的腺苷环化酶的传递速度,另有一个作用是抑制cAMP磷酸二酯

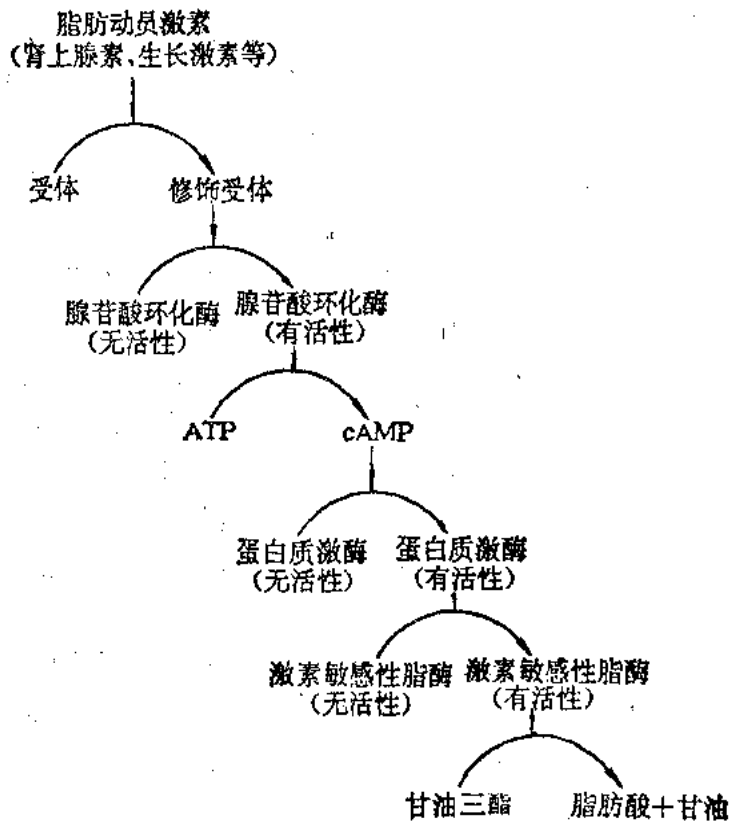
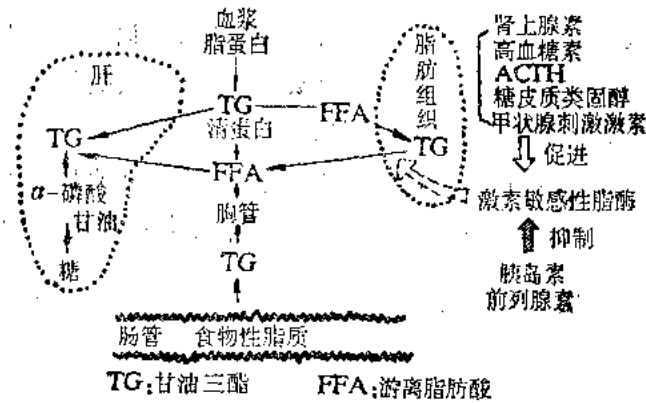


图 15-27 激素对脂代谢的调节机理

酶的活性。

促甲状腺激素, 促肾上腺皮质激素, 可促进脂肪分解。

胰岛素除了能抗脂肪分解, 还具有刺激脂肪合成的作用, 第一是促进脂肪酸, 葡萄糖通过细胞膜, 加速酵解和磷酸戊糖支路代谢为脂肪合成提供原料。第二是增强有关合成脂肪的酶



的活性, 如刺激乙酰 CoA 羧化酶活性。可将上述各种激素的作用概括如左图 15-28。

二、脂肪酸代谢的调节控制

1. 对脂肪酸分解的调节控制

脂肪酸氧化的速度很大程度上决定于脂肪分解的速度, 组织利用脂肪酸的速度决定于可获得游离脂肪酸的浓度。

长链脂肪酸必须经活化成脂酰 CoA, 再通过肉毒碱脂酰转移酶 I 转运, 才能进入线粒体内膜氧化。长链脂肪酸的跨膜运送在动物体内调节脂肪酸走向脂质合成还是走向氧化降解。细胞在燃料分子含量高时, 丙二酸单酰 CoA 含量丰富。它对肉碱脂酰转移酶 I 有抑制作用, 脂酰 CoA 不能穿过线粒体膜进入基质氧化, 因此这一步是脂肪酸 β -氧化的限速步骤, 而且当细胞在高能荷状态时, 脂肪酸 β -氧化作用的两个酶被抑制。NADH 抑制 3-羟脂酰 CoA 脱氢酶, 乙酰 CoA 抑制硫解酶, 脂肪酸分解受到抑制。

2. 脂肪酸合成的调节控制

当碳水化合物含量高而脂肪酸含量低时, 脂肪酸合成速度最大, 其控制机制可分为短期调控和长期调控二种类型。

(1) 短期调控: 这是通过小分子效应物对脂肪代谢中的酶活力的调节控制。其中最重要的是细胞中柠檬酸浓度。柠檬酸可刺激乙酰 CoA 羧化酶的活性, 因而加速丙二单酰 CoA 的形成, 乙酰 CoA 羧化酶是脂肪酸合成的限速酶。当细胞处于高能荷状态, 乙酰 CoA 和 ATP 含量丰富时, 可抑制异柠檬酸脱氢酶的活性, 使柠檬酸浓度升高, 加速脂肪酸的合成。但是当细胞含有过量的脂肪酸时, 抑制脂肪酸的合成, 因为软脂酰 CoA 拮抗柠檬酸对乙酰 CoA 羧化酶的激活效应。而且软脂酰 CoA 抑制柠檬酸从线粒体基质到胞液的转运。还抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶产生 NADPH 及柠檬酸合成酶产生柠檬酸的过程。

乙酰 CoA 羧化酶还可通过共价修饰调控脂肪酸合成。由于酶被磷酸化而失去活性, 而酶去磷酸化后, 活性又可恢复。当血糖水平低时, 高血糖素分泌, 与肝细胞质膜上的受体结合导致 cAMP 的形成及信号的级联放大, 接连活化磷酸化酶和蛋白质激酶, 结果乙酰 CoA 羧化酶象糖元合成酶那样, 由于磷酸化而失去活性, 使脂肪酸合成停止。胰岛素作用相反。当血糖升高, 胰岛素分泌, 促使 CoA 羧化酶去磷酸化, 促使脂肪合成。

(2) 长期控制或适应性控制: 通过改变参加脂肪酸合成酶的含量变化来进行调节。动物禁

食后喂给高糖低脂肪膳食，动物体中脂肪合成加速，几天内就可以明显地测出肝中乙酰 CoA 羧化酶和脂肪酸合成酶的含量增加。这是典型的适应性调控。

三、胆固醇代谢的调节控制

1. 胆固醇的合成和摄入与其分解和排出之间保持着平衡。外源胆固醇输入高时，一般肝细胞可以抑制自身的胆固醇的合成，其作用机制是饮食中摄入的胆固醇对 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)活性有反馈抑制作用。长期禁食由于内源底物供给不足，使胆固醇合成下降，但是禁食后重新进食，使胆固醇的合成增加，这是由于短期禁食影响 HMG-CoA 还原酶的活性。长期禁食增加酶的含量。因此在肝脏细胞中胆固醇的从头合成受着外源胆固醇含量高低对 HMG-CoA 还原酶活性及含量的调控。

2. 低密度脂蛋白的受体在控制胆固醇代谢中起着重要的作用。肝以外的细胞不是从头合成胆固醇，其胆固醇来源于血浆中的低密度脂蛋白(LDL)。

Michael Brown 和 Joseph Gold Stein 用人成纤维细胞观察了胆固醇经 LDL 途径的摄取及调控步骤如下：

(1) LDL 中的 B100 蛋白与非肝细胞质膜的受体结合。LDL 受体位于含有色涵素(clathrin)的特殊被膜突区(coated pit)中。

(2) 受体-LDL 复合物由于泡饮作用摄入细胞形成细胞内囊泡。

(3) 含 LDL 囊泡与溶酶体溶合，溶酶体中含有大量降解酶使 LDL 蛋白组分降解成游离氨基酸，胆固醇酯被溶酶体中脂肪酶水解。通常 LDL 受体本身又回到细胞质膜上去。这个全过程大约 10 分钟，LDL 受体的存活期 1 天，因此在正常情况下，LDL 受体可以带很多 LDL 颗粒进入细胞。

(4) 游离胆固醇可以活化脂酰辅酶 A: 胆固醇脂酰转移酶 (Acyl CoA: cholesterol Acyl

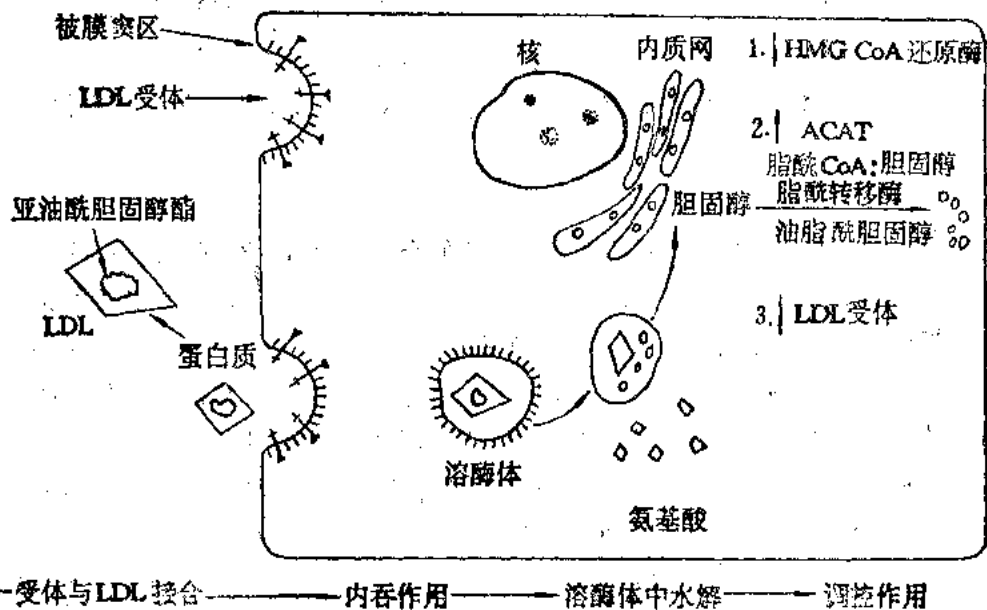


图 15-20 人成纤维培养细胞中低密度脂蛋白的途径及胆固醇代谢的调节控制

transferase, 缩写为 AOAT) 促使胆固醇重新酯化。参加膜的组装或贮存于细胞之中。重新酯化的胆固醇中主要含有单不饱和脂肪酸, 油酸或棕榈油酸, 而 LDL 中的胆固醇酯主要含有多不饱和脂肪酸, 亚油酸。

LDL 途径以两种方式被调控: 第一, 游离胆固醇抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA 还原酶) 的转录基因使从头合成胆固醇受到阻止; 第二, LDL 受体有自我反馈调控, 当细胞内胆固醇含量高时, 新的 LDL 受体不再合成, 阻止了从血浆中摄取另外的胆固醇。人成纤维细胞中低密度脂蛋白途径及胆固醇代谢的调控总结如图 15-29。

第九节 脂类代谢的紊乱

一、酮体和酮血症, 酮尿症

长链脂肪酸在肝脏中经 β -氧化作用产生大量的乙酰 CoA。后者除直接参加三羧酸循环进行氧化外, 又能在肝脏中两两缩合生成乙酰乙酰 CoA。此外, β -氧化的四碳阶段也可以产生一分子乙酰乙酰 CoA, 肝细胞中有两种活性很强的酶能催化乙酰乙酰 CoA 转变为乙酰乙酸。乙酰乙酸可以还原成 β -羟丁酸和脱羧生成丙酮, 临床上把这三种物质总称为酮体。

肝外组织氧化酮体的速度相当快, 能及时除去血中的酮体。因此, 在正常情况下, 血液中酮体含量很少, 通常 <1 毫克/100 毫升。尿中酮体含量极少, 不能用一般方法测出。但在糖尿病时, 糖利用受阻或长期不能进食, 机体所需能量不能从糖的氧化取得, 于是脂肪被大量动员, 肝内脂肪酸大量氧化。肝内生成的酮体超过了肝外组织所能利用的限度, 血中酮体即堆积起来, 临床上称为“酮血症(ketonemia)”。患者随尿排出大量酮体, 即“酮尿症(ketonuria)”。乙酰乙酸和 β -羟丁酸是酸性物质, 体内积存过多, 便会影响血液酸碱度, 造成“酸中毒(acidosis)”。

患“酮血症”、“酮尿症”时, 由于从脂肪组织动员大量游离脂肪酸, 氧化生成大量乙酰 CoA, 脂酰 CoA 抑制了柠檬酸合成酶和乙酰 CoA 羧化酶, 从而减少柠檬酸, 丙二酸单酰 CoA 生成, 间接影响三羧酸循环和脂肪酸的生物合成。酮体成为乙酰 CoA 的主要产物。

二、磷脂和脂肪肝

肝脏在脂类代谢中起着特别重要的作用。它能合成脂蛋白, 有利于脂类运输。肝脏也是脂肪酸氧化和酮体形成的主要场所。尽管肝脏中脂类代谢率很高, 但肝的脂类含量并不多(约为 4%), 其中主要是磷脂, 而脂肪仅占脂类总量的 1/4。

“脂肪肝”是当肝脏脂蛋白不能及时将肝细胞脂肪运出, 造成脂肪在肝细胞中的堆积所致, 脂肪肝患者的肝脏脂肪含量竟超过 10%。脂肪肝形成途径见图 15-30。

这时肝细胞中堆积的大量脂肪, 占据肝细胞的很大空间, 影响了肝细胞的机能, 甚至使许多肝细胞破坏, 结缔组织增生, 造成“肝硬化”。

肝脏脂蛋白合成发生障碍, 是由于肝功能损害, 或者由于脂蛋白合成重要原料磷脂酰胆碱(卵磷脂)或其组分胆碱或参加胆碱合成的甲硫氨酸及甜菜碱(betaine)供应不足。补足这些物

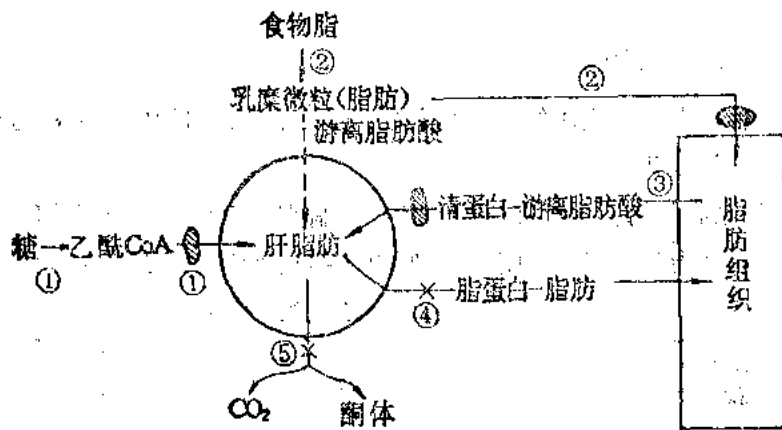


图 15-30 脂肪肝形成途径

- ① 从糖转化为脂肪↑ ② 脂肪吸收、贮藏↑ ③ 贮藏脂肪向肝移动↑
④ 肝脂蛋白生成、排出障碍 ⑤ 肝脂肪酸氧化分解障碍

质有利于脂蛋白合成、肝脂肪运出,上述物质都是“抗脂肪肝因子”。

三、胆固醇代谢与动脉粥样硬化

虽然胆固醇是高等真核细胞膜的组成部分,在细胞生长发育中是必需的,但是血清中胆固醇水平增高常使动脉粥样硬化的发病率增高。动脉粥样硬化斑的形成和发展与脂类特别是胆固醇代谢紊乱有关。胆固醇进食过量、甲状腺机能衰退,肾病综合症,胆道阻塞和糖尿病等情况常出现高胆固醇血症。

近年来发现遗传性载脂蛋白(APO)基因突变造成外源性胆固醇运输系统不健全,使血浆中低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比例失常,例如 APO AI, APO CIII 缺陷产生血中高密度脂蛋白(HDL)过低症, Apo-E-2 基因突变产生高脂蛋白血症,此情况下食物中胆固醇的含量就会影响血中胆固醇的含量,因此病人应采用控制膳食中胆固醇治疗。引起动脉粥样硬化的另一个原因是低密度脂蛋白(LDL)的受体基因的遗传性缺损,LDL 不能将胆固醇送入细胞内降解,因此内源性胆固醇降解受到障碍,致使血浆中胆固醇增高。

四、脂蛋白 X 与阻塞性黄疸

患阻塞性黄疸时,血清胆固醇和磷酸甘油酯(磷脂)水平升高,而胆固醇酯水平下降。后发现,患阻塞性黄疸时,生成一种异常脂蛋白,称为“阻塞性”脂蛋白,现一般称为脂蛋白 X(LP-X)。分析这种脂蛋白,琼脂糖电泳,LP-X 处于 β -位置;1% 琼脂电泳,处于阴极侧。超离心法, $d_{1.019-1.063}$, 其成分是:

磷脂占 66%, 游离胆固醇占 22%, 胆固醇酯占 3%, 甘油三酯占 3%, 蛋白质占 6%, 其中清蛋白占 60%, 载脂蛋白(apoprotein)占 40%。在 280 例患阻塞性黄疸的病人中, LP-X、阳性率约为 99%。

五、先天遗传缺陷性脂类沉积症

现已发现 12 种以上脂类代谢的遗传性紊乱, 这些脂类在组织中不正常的积累, 所以称为脂类沉积症, 或脂代谢障碍。

正常人降解糖鞘脂的酶大多存在于溶酶体中。脂类沉积症患者的溶酶体中缺少一种或多种鞘脂的降解酶, 使鞘脂类沉积在溶酶体中, 所以又称这种病为溶酶体病。见表 15-3。

表 15-3 脂类沉积病与先天性缺陷的酶

病名	缺陷的酶	沉积的脂类	受损器官
Tay Sachs 氏病	己糖胺酶 A	GM ₂ 神经节苷脂	脑
Fabry 氏病	α -半乳糖苷酶	三己糖酰脑苷脂	各器官
Gaucher 氏病	β -葡萄糖苷酶	葡萄糖脑苷脂	肝、脾
Niemann 氏病	鞘磷脂磷酸胆碱酶	鞘磷脂	肝脾等

先天遗传性缺乏 N 乙酰氨基己糖酶 A 使神经节苷脂 G₂ 不能转化成 G₃, 从而阻断了神经节苷脂的降解途径。见图 15-31A。病人脑中 GM₂ 神经节苷脂异常高, 在电镜中可以观察到其脑和脾细胞的溶酶体中含有大量神经节苷脂。患者的症状是发育迟缓, 呆痴, 失明, 2—4 岁时死亡。

Fabry 氏病人缺少 α 半乳糖苷酶使葡萄糖脑苷脂积累 (图 15-31B), 患者死于心力衰竭或肾功能衰竭。鞘磷脂酶缺陷患者鞘磷脂在溶酶体中积累。婴儿出生后, 很快产生神经损伤, 功能紊乱, 生长迟缓。

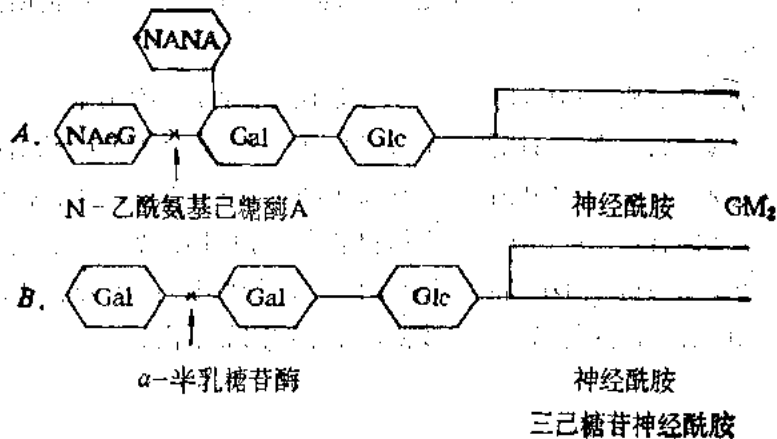


图 15-31 脑苷脂降解酶缺陷

提 要

脂肪供能, 类脂质参与细胞的结构组成。了解脂类代谢的规律, 在实践上 (如对医学、石油发酵和牲畜增肥等) 和理论上 (如膜结构与功能) 都有重要意义。

脂类在小肠中, 经乳化和酶的作用, 完全或部分水解, 以其水解产物, 甚至未经水解的油脂微滴的形式被吸收, 经淋巴系统进入血液循环, 由脂蛋白运送, 经肝转化并在脂肪组织中储存。未被吸收的脂类随粪便排出体外, 胆固醇经肠内细菌转化为粪固醇排出体外。

油脂经酶水解成甘油和脂肪酸。甘油磷酸化再变为磷酸二羟丙酮参加酵解过程。脂肪酸在有 ATP、辅酶 A 和 Mg^{2+} 存在和脂酰 CoA 合成酶催化作用下,生成脂酰 CoA。长链脂酰 CoA 经肉碱脂酰转移酶 I 催化与肉碱接合并转运至线粒体内,经 β -氧化作用,生成乙酰 CoA,参加三羧酸循环。 β -氧化作用分为下列几个步骤:

1. 脂酰 CoA 为以 FAD 为辅基的脂酰 CoA 脱氢酶催化,在 α 、 β 位置上脱氢,生成 α 、 β 不饱和脂酰 CoA。

2. 上述产物经脂酰 CoA 水化酶加水形成 L- β -羟脂酰 CoA。

3. L- β -羟脂酰 CoA 再经以 NAD^+ 为辅基的 β -羟脂酰 CoA 脱氢酶作用生成 β -酮脂酰 CoA。

4. 上述产物,在硫解酶催化下,与 HS CoA 作用,裂解为乙酰 CoA 和少了二个碳原子的脂酰 CoA。

如此循环,最终形成该脂肪酸碳原子总数之半数分子的乙酰 CoA。软脂酸完全氧化产生 129 个 ATP 分子。不饱和脂肪酸经 β -氧化到一定阶段后,异构酶和差向酶对双式构型及双键的位置有所改变后,才能继续进行 β -氧化。

长链饱和脂肪酸,如软脂酸是由胞液中的多酶复合体系合成的。在这一合成过程中起酰基载体作用的是一含有磷酸泛酰硫基乙胺的蛋白质称为酰基载体蛋白丙二酸单酰辅酶 A 是软脂酸中 14 个碳原子的直接供给者。丙二酸单酰辅酶 A (malonyl-CoA) 是由乙酰辅酶 A 和 HCO_3^- 经乙酰辅酶 A 羧化酶催化形成的。由乙酰辅酶 A 形成乙酰-ACP,乙酰基再转移到 β -酮脂酰-ACP 合成酶上,继而与由丙二酰辅酶 A 形成的丙二酸单酰-ACP 作用形成乙酰乙酰-ACP 和 CO_2 。乙酰乙酰-ACP 还原为 β -羟丁酰-ACP,随后脱水形成 Δ^2 不饱和酰基-ACP,再由 $NADPH$ 还原形成丁酰-ACP。如此循环,经过 7 次连续反应,使脂肪酸的碳链不断从羧基端延长,直至最后形成软脂酸。它是所有其他长链饱和及不饱和脂肪酸的前体。软脂酸在线粒体中可与乙酰辅酶 A 反应而延长碳链,也可在微粒体中与丙二酸单酰辅酶 A 反应而延长碳链。棕榈油酸和油酸在动物体内分别来自软脂酸和硬脂酸,经含有细胞色素 b_5 的氧化酶系统催化形成,该反应需 $NADPH$ 作为辅还原物。在细菌,单烯脂肪酸是由 β -羟癸酰-ACP 在 Δ^2 脱水,然后再延长碳链而形成。多烯酸由油酸和棕榈油酸经去饱和氧化酶进一步作用而成。亚油酸和亚麻酸在植物体内可迅速形成,对动物则为必需脂肪酸。

甘油三酯由一系列反应形成。其中两分子脂酰辅酶 A 与甘油-3-磷酸作用形成 L-磷脂酸,然后又脱去磷酸并由第三个脂酰辅酶 A 分子酰化而成。磷脂酸也是磷脂的主要前体。在动物机体中,磷脂酸水解产物甘油二酯与胞苷二磷酸乙醇胺作用形成磷脂酰乙醇胺,后者还可通过 S-腺苷蛋氨酸甲基化而形成磷脂酰胆碱。磷脂酰胆碱也可由 CDP-胆碱和磷脂酸水解产物甘油二酯形成。磷脂酸还能与 CTP 反应形成胞嘧啶核苷二磷酸二脂酰甘油酸,它是磷脂酰丝氨酸,磷脂酰肌醇,心磷脂等的前体。磷脂酰丝氨酸又可脱羧形成磷脂酰乙醇胺。

鞘氨醇是鞘脂类的特有组分,是由软脂酰辅酶 A 和丝氨酸反应形成。鞘氨醇由长链脂酰辅酶 A 酰化而形成 N-酰基鞘氨醇即神经酰胺,又进一步和 CDP-胆碱作用而形成鞘磷脂。鞘脂类也是由 N-酰基鞘氨醇即神经酰胺与 UDP-葡萄糖和 UDP-半乳糖反应形成;或由鞘氨醇

半乳糖苷经脂酰 CoA 酰化形成。

胆固醇由乙酰辅酶 A 经三个重要步骤形成。第一步由乙酰辅酶 A 经 β -羟- β -甲基戊二酰辅酶 A 形成 β , δ -二羟- β -甲基戊酸。第二步, β - δ -二羟- β -甲基戊酸转变为异构体 3-异戊烯焦磷酸和 3,3-二甲基丙烯焦磷酸经缩合后形成 3,7-二甲基辛二烯-2,6-焦磷酸或称焦磷酸牻牛儿脂, 最后形成焦磷酸法尼酯。它是鲨烯的直接前体。第三步鲨烯闭环形成固醇类化合物羊毛脂固醇最后形成胆固醇。胆固醇是胆酸和固醇类激素的前体。

前列腺素凝血噁烷酸白三烯是由必需脂肪酸及其衍生物经需氧反应环反应而成的。

脂类代谢受到神经体液的调节, 如肾上腺素、生长激素、高血糖素、ACTH, 糖皮质激素、甲状腺素、甲状腺刺激激素促进脂肪组织释放脂肪酸, 而胰岛素, 前列腺素作用却相反。肉碱脂酰转移酶 I 是脂肪酸 β -氧化关键的限速酶。脂肪酸的合成受柠檬酸浓度影响。其关键的限速酶是乙酰 CoA 羧化酶。

草酰乙酸的浓度调控乙酰 CoA 形成酮体还是参加三羧酸循环。糖代谢障碍, 大量动用脂肪, 肝中生成大量酮体, 超过肝外组织转化和利用的能力引起“酮血症”、“酮尿症”发生酸中毒。糖代谢紊乱, 大量动用脂肪组织中的脂肪, 肝中脂类含量增多, 肝脂蛋白合成减少, 不能通过脂蛋白将脂肪运出, 而在肝中积累, 形成“脂肪肝”。凡是有血胆固醇增高的疾病, 动脉粥样硬化发病率较高。LDL 受体缺乏是引起高血胆固醇原因之一。脂蛋白 X 与阻塞性黄疸有一定联系。脂类沉积症是先天遗传性溶酶体中鞘脂类降解酶缺陷引起的。

习 题

1. 列举脂类物质的生理功能。
2. 脂质消化部位及消化的化学机制。脂类主要以哪几种形式。经历何种途径被吸收? 胆汁酸盐在脂类消化吸收中有何作用?
3. 血浆是怎样通过脂蛋白运送脂类的?
4. 如何借助动物实验论证 β -氧化的存在? 说明脂肪酸的 β -氧化过程。此外, 还有什么氧化方式?
5. 计算一分子软脂酸完全氧化成 CO_2 和 H_2O 产生的 ATP 分子数。
6. 不饱和脂肪酸氧化有何特点?
7. 对比脂肪酸的生物合成和 β -氧化作用, 说明脂肪酸生物合成并非 β -氧化简单逆过程。
8. 简要说明磷酸甘油酯代谢要点。
9. 简要说明胆固醇代谢要点。
10. 说明神经、体液效应物对脂类代谢的调节。
11. 试从脂类代谢紊乱角度分析“酮尿症”、“脂肪肝”和动脉粥样硬化发病原因。

主要参考书

1. 陈丽筠(1988), 代谢(三), 脂类生物化学, 科学出版社。
2. Stryer, L. (1988), Biochemistry 3rd ed., W. H. Freeman and Company, New York.
3. Lehninger, A. L. (1982), Principles of Biochemistry, 3rd ed. worth publishers. Inc.
4. Emil, L. Smith, Robert, L. Hill, I. Robert Lehman, Robert. J. Lefkowitz, Philip Handler and Abraham White (1983), Principles of Biochemistry 7th McGraw-Hill book Co.

(杨 瑞)

第十六章 蛋白质降解和氨基酸的分解代谢

高等动物体内的氨基酸,不只是构成蛋白质的基本组分,也是许多其他重要生物分子的前体,如激素、嘌呤、嘧啶、卟啉,有些维生素等。上述内容都将在其他有关章节中讨论。本章着重讨论蛋白质在机体内的降解、体内氨基酸的分解代谢,以及氨基氮的排泄等问题。

第一节 机体对外源蛋白质的需要及其消化作用

构成细胞主要成分的蛋白质,在生物体内总是不断地进行新陈代谢。高等动物需要不断从外界摄取蛋白质以维持组织细胞生长、更新和修复的需要。机体摄入的蛋白质质量和排出量在正常情况下处于平衡状态,称为氮平衡。处于生长、发育或疾患恢复的机体,其摄入的氮量大于排出的氮量,反之,当摄入的氮量小于排出的氮量时称为负平衡。

蛋白质除用于供给细胞生长、更新和修复外,也可用于提供能量。每克蛋白质在体内氧化供应的能量为4千卡(16.74千焦耳)。蛋白质氧化提供的能量只占机体需要量的10—15%。

外源蛋白质进入体内,总是先经过水解作用变为小分子的氨基酸,然后才被吸收。高等动物摄入的蛋白质在消化道内消化后形成游离的氨基酸,吸收入血液,供给细胞合成自身蛋白质的需要。氨基酸的分解代谢主要在肝脏进行。同位素示踪法表明,一个体重70公斤(千克)的人,吃一般膳食,每天可有400克蛋白质发生变化。其中约有1/4进行氧化降解或转变为葡萄糖,并由外源蛋白质加以补充;其余3/4在体内进行再循环。机体每天由尿中以含氮化合物排出的氨基氮约为6—20克,甚至在未进食蛋白质时也是如此。每天排泄5克氮相当于丢失30克内源蛋白质。

蛋白质在哺乳动物消化道中降解为氨基酸经过一系列的消化过程。食物进入胃后,使胃分泌胃泌素,后者刺激胃中柱细胞(parietal cells)分泌盐酸,主细胞(chief cells)分泌胃蛋白酶原。胃液的酸性(pH 1.5—2.5)可促使球状蛋白变性和松散,胃蛋白酶原经自身催化(autocatalysis)作用,脱下自N-端42个氨基酸肽段转变为活性胃蛋白酶,它催化具有苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸以及亮氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺等肽键的断裂,使大分子的蛋白质变为较小分子的多肽。

蛋白质在胃中消化后,连同胃液进入小肠。在胃液的酸性刺激下,小肠分泌肠促胰液肽(secretin)进入血液,刺激胰腺分泌碳酸进入小肠中和胃酸。食物中的氨基酸刺激十二指肠分泌胰蛋白酶、糜蛋白酶、羧肽酶、氨肽酶等。这些酶也以酶原形式分泌,随后被激活而发挥作用。胰蛋白酶被肠激酶(enterokinase)激活,胰蛋白酶也有自身催化作用。其酶原从分子的N-端脱掉一段6肽,转变为有活性的酶。胰蛋白酶可水解由赖氨酸、精氨酸的羧基形成的肽键。糜蛋白酶原分子中含有四个二硫键,由胰蛋白酶水解断开其酶原中的两个二硫键,并脱

掉分子中的两个二肽而被激活，形成的活性糜蛋白酶分子，是由二硫键连接着的三段肽链构成的。该酶的作用是水解含有苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸等残基的肽键。

肠中还有一种弹性蛋白酶(elastase)，其特异性最低，能水解缬氨酸、亮氨酸、丝氨酸、丙氨酸等各种脂肪族氨基酸形成的肽键。

经胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶作用后的蛋白质，已变成短链的肽和部分游离氨基酸。短肽又经羧肽酶和氨肽酶的作用，分别从肽段的 C-端和 N-端水解下氨基酸残基。羧肽酶有 A、B 两种，分别称为羧肽酶 A 和羧肽酶 B，羧肽酶 A 主要水解由各种中性氨基酸为羧基末端构成的肽键。羧肽酶 B 主要水解由赖氨酸、精氨酸等碱性氨基酸为羧基末端构成的肽键。氨肽酶则水解氨基末端的肽键。

蛋白质经过上述消化道内各种酶的协同作用，最后全部转变为游离氨基酸。

细胞内蛋白质的周转是非常迅速的，蛋白质的半寿期(half-life)可从几分钟到几个星期不等。这许多半寿期极短的蛋白质能使细胞迅速地改变代谢条件。许多代谢的关键酶和受严格调节的酶都能够迅速地进行周转。例如，在多胺(polyamine)生物合成中起限速作用的鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase)。多胺的浓度影响 DNA 的复制、蛋白质的合成和细胞分裂，从而影响细胞的生长速度。RNA 聚合酶 I 决定核糖体 RNA 的合成速度。受激素和营养条件控制的丝氨酸脱氢酶(serine dehydrogenase)、色氨酸氧化酶(tryptophan oxygenase)、酪氨酸氨基移换酶(tryrosin aminotransferase)，以及在糖异生作用中催化关键反应的磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶等(phosphoenolpyruvate carboxykinase)，所有这些酶都属于周转迅速的蛋白质。

细胞内催化蛋白质降解的是溶酶体中的各种蛋白质水解酶。细胞内蛋白质的分解机制，还有待深入研究。

氨基酸在细胞内的代谢有多种途径。一种是经生物合成形成蛋白质，一种是进行分解代谢。氨基酸的分解一般总是先脱去氨基，形成的碳骨架—— α -酮酸可进行氧化，形成二氧化碳和水，产生 ATP，也可转化为糖和脂肪。

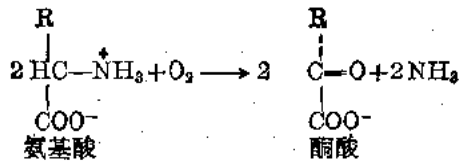
多数细菌，体内氨基酸的分解不占主要位置，而以氨基酸的合成为主。有些细菌又以氨基酸作为唯一碳源，这类细菌则以氨基酸的分解为主。高等植物随着机体的不断增长而不断需要氨基酸，因此合成过程胜于分解过程。

第二节 氨基酸的脱氨基作用

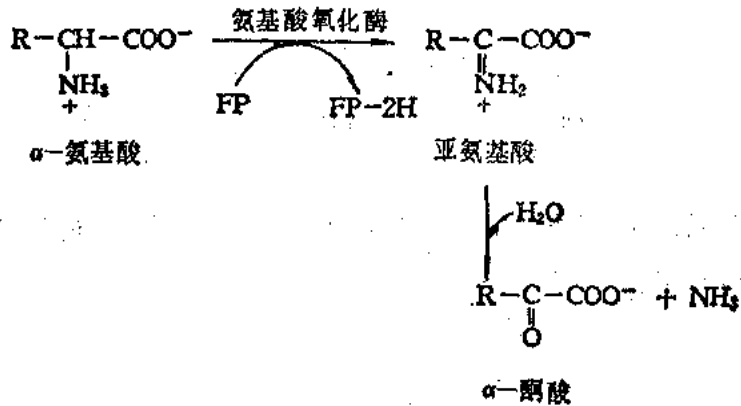
氨基酸失去氨基的作用称为脱氨基作用(deamination)，是机体氨基酸分解代谢的第一个步骤。脱氨基作用有氧化脱氨基和非氧化脱氨基作用两类。氧化脱氨基作用普遍存在于动植物中。动物的脱氨基作用主要在肝脏中进行。非氧化脱氨基作用见于微生物中，但并不普遍。

一、氧化脱氨基作用

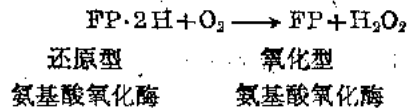
(一)氧化脱氨基作用(oxidative deamination)一般过程 可用下列反应表示：



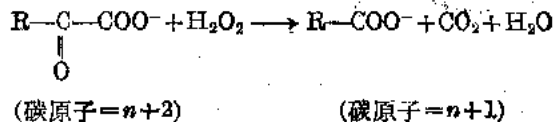
上式表明氧化脱氨基作用的产物是 α -酮酸和氨。每消耗1分子氧产生2分子 α -酮酸和2分子氨。上面的反应实际上包括脱氢与水解两个化学反应。脱氢反应是酶促反应，它的产物是亚氨基酸，在水溶液中极不稳定，易于分解，所以自发地分解为 α -酮酸和氨。



催化第一步反应的酶称为氨基酸氧化酶，是一种黄素蛋白(FP)。黄素蛋白接受由氨基酸脱出的氢，转变为还原型黄素蛋白(FP-2H)，又将氢原子直接与氧结合生成过氧化氢。



过氧化氢由过氧化氢酶分解为水和氧。过氧化氢可将酮酸氧化为比原来少一个碳原子的脂肪酸。



氨基酸的脱氨基作用如果由不需氧脱氢酶催化，则脱出的氢不以分子氧为直接受体，而以辅酶作为受体，然后经细胞色素体系与氧结合成水(参看生物氧化)。

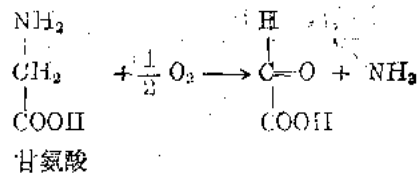
(二) 催化氧化脱氨基作用的酶 主要有以下几种：

1. L-氨基酸氧化酶 这种酶有两种类型，一类以黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)为辅基，另一类以黄素单核苷酸(FMN)为辅基。人和动物体中的L-氨基酸氧化酶属于后一类。该酶能催化十几种氨基酸的脱氨基作用。但对甘氨酸、 β -羟氨酸(如L-丝氨酸、L-苏氨酸)，二羧基氨基酸(L-谷氨酸、L-天冬氨酸)和二氨基一羧基氨基酸(赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸)都无催化作用。这些氨基酸可能都有特殊的、专一性强的氨基酸氧化酶催化脱氨基，例如从粗糙链孢霉(*Neurospora crassa*)得到的L-氨基酸氧化酶能催化赖氨酸和鸟氨酸脱氨。从普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)得到的L-氨基酸氧化酶能催化精氨酸脱氨。

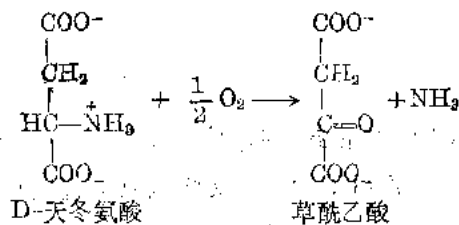
2. D-氨基酸氧化酶 该酶以 FAD 为辅基,能以不同速度使 D-氨基酸脱氨,对 D-丙氨酸和 D-甲硫氨酸的作用更快。该酶在脊椎动物只存在于肝、肾细胞,以肾细胞中的活力最强。有些霉菌和细菌含有此酶。该酶所催化的脱氨过程与 L-氨基酸氧化酶相同。

3. 氧化专一氨基酸的酶 已发现的有甘氨酸氧化酶、D-天冬氨酸氧化酶, L-谷氨酸脱氢酶等。前两种酶的辅酶都是 FAD。L-谷氨酸脱氢酶是不需氧脱氢酶,以 NAD^+ 或 NADP^+ 作为辅酶。它们催化的反应如下:

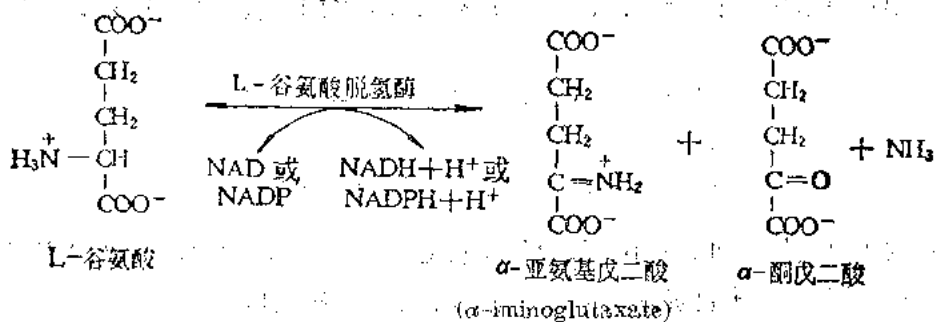
① 甘氨酸氧化酶 使甘氨酸脱氨形成乙醛酸和氨。



② D-天冬氨酸氧化酶 从兔肾中分离得到,以 FAD 为辅酶,催化 D-天冬氨酸在有氧条件下起氧化脱氨形成草酰乙酸和氨。



③ L-谷氨酸脱氢酶 既催化 L-谷氨酸氧化脱氨反应,也催化 α -酮戊二酸和氨形成谷氨酸。



该酶分布很广,在动、植物、微生物中都存在。真核细胞的谷氨酸脱氢酶大都存在于线粒体的基质中。该酶是一种不需氧脱氢酶,它的辅酶有两种,一种是 NAD^+/NADH , 另一种是 $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ 。理论上该酶可以催化两个方向的反应,实验证明在植物、微生物以及蕈类中都起谷氨酸脱氨的作用,脱氨过程以 NAD^+ 作为辅酶,该酶催化的反应平衡虽然偏向于由氨合成谷氨酸一边,但它催化的脱氨过程产生的 NADH 能迅速被氧化成 NAD^+ , 同时反应中产生的 NH_3 很容易被除去,如在哺乳动物中肝细胞将其合成尿素,所以认为机体内谷氨酸脱氢酶的主要作用仍然是谷氨酸的氧化脱氨。该酶是能使氨基酸直接脱去氨基的活力最强的酶。它是一种变构酶, ATP 、 GTP 、 NADH 等可起变构抑制作用, ADP 、 GDP 以及某些氨基酸可起变构

激活作用,因此,当 ATP、GTP 不足时,谷氨酸的氧化脱氨即行加速,这对于氨基酸分解供能起重要的调节作用。

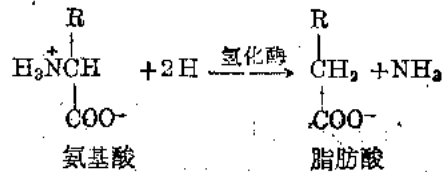
由牛肝脏制备的谷氨酸脱氢酶分子量为 336 000,含有 6 个相同的亚基,氨基酸的序列也已弄清,该酶倾向于联合成大小为 $2-3 \times 10^6$ 道尔顿的棒状多聚物。

我国生产味精(谷氨酸钠盐)普遍使用的方法就是利用微生物体内的谷氨酸脱氢酶将 α -酮戊二酸转变为谷氨酸。

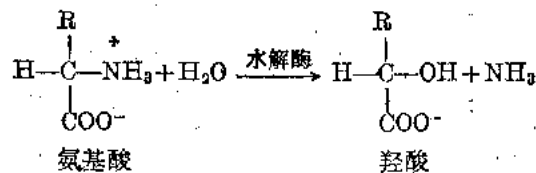
二、氨基酸的非氧化脱氨基作用

非氧化脱氨基作用大多在微生物中进行。非氧化脱氨基的方式有以下几种。

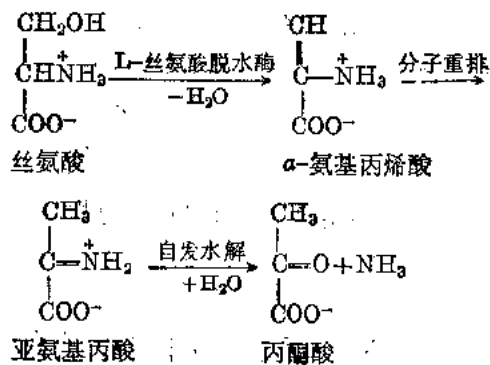
(一)还原脱氨基作用 在严格无氧的条件下,某些含有氢化酶的微生物,能用还原脱氨基方式使氨基酸脱去氨基,反应式如下所示:



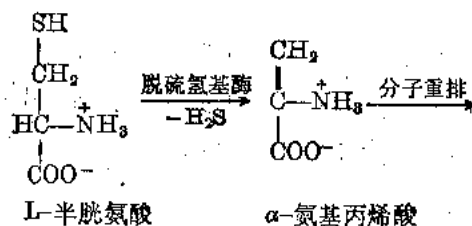
(二)水解脱氨基作用 氨基酸在水解酶的作用下,产生羟酸和氨:

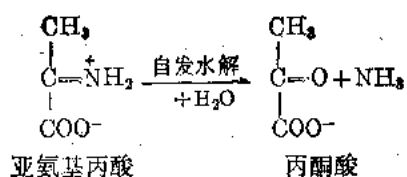


(三)脱水脱氨基作用 L-丝氨酸和 L-苏氨酸的脱氨基是利用脱水方式完成的。催化该反应的酶以磷酸吡哆醛为辅酶。

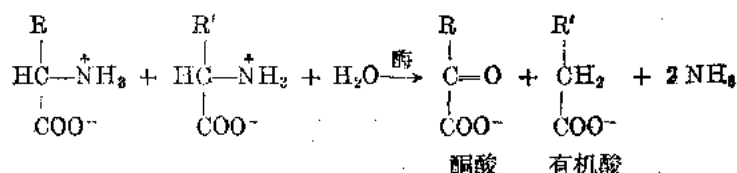


(四)脱硫氢基脱氨基作用 L-半胱氨酸的脱氨作用是由脱硫氢基酶催化的。





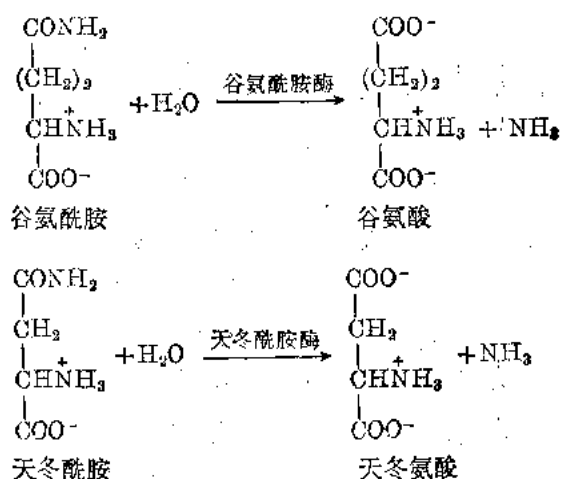
(五)氧化-还原脱氨基作用 两个氨基酸互相发生氧化-还原反应,分别形成有机酸、酮酸和氨。



以上的反应中,一个氨基酸是氢的供体,另一个氨基酸是氢的受体。

三、氨基酸的脱酰胺基作用

谷氨酰胺和天冬酰胺可在谷氨酰胺酶(glutaminase)和天冬酰胺酶(asparaginase)的作用下,分别发生脱酰胺基作用(deamidation)而形成相应的氨基酸。

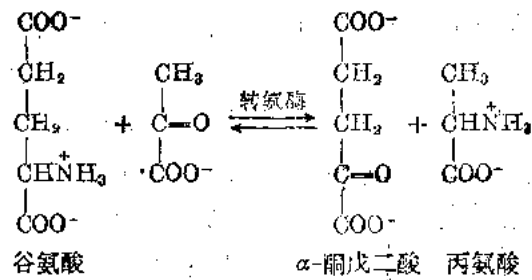


谷氨酰胺酶和天冬酰胺酶广泛存在于微生物和动、植物细胞中,有相当高的专一性。

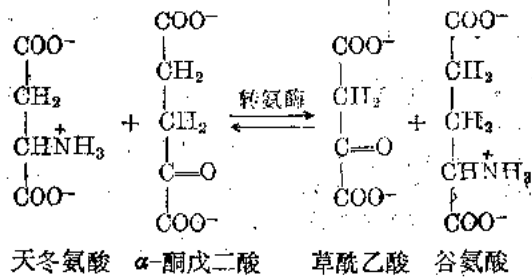
第三节 氨基酸的转氨基作用

一、转氨基作用的一般概念

转氨基作用(transamination)是 α -氨基酸和酮酸之间氨基的转移作用; α -氨基酸的 α -氨基借助酶的催化作用转移到酮酸的酮基上,结果原来的氨基酸生成相应的酮酸,而原来的酮酸则形成相应的氨基酸。例如L-谷氨酸的氨基在酶的催化下转移到丙酮酸上,谷氨酸变成了 α -酮戊二酸,而丙酮酸则变成丙氨酸。



同样,天冬氨酸的氨基转移到 α -酮戊二酸的酮基上,结果天冬氨酸转变为草酰乙酸, α -酮戊二酸则转变为谷氨酸。



转氨作用是氨基酸脱去氨基的一种重要方式。转氨基作用可以在氨基酸与酮酸之间普遍进行。用 ^{15}N 标记氨基酸的氨基进行实验证明,构成蛋白质的氨基酸除甘氨酸、赖氨酸、苏氨酸、脯氨酸及羟脯氨酸外,都能以不同程度参加转氨作用。不同氨基酸和 α -酮戊二酸的转氨作用在氨基酸的分解代谢中占有重要地位。

二、转氨酶

催化转氨基反应的酶称为转氨酶(transaminase),或称氨基移换酶(aminotransferase)。催化氨基酸转氨基的酶种类很多,在动、植物、微生物中分布很广,在动物的心、脑、肾、睾丸以及肝细胞中含量都很高。大多数转氨酶需要 α -酮戊二酸作为氨基的受体,因此它们对两个底物中的一个底物,即 α -酮戊二酸(或谷氨酸)是专一的,而对另外一个底物则无严格的专一性,虽然某种酶对某种氨基酸有较高的活力,但对其他氨基酸也有一定作用。酶的命名是根据其催化活力最大的氨基酸命名,当今已发现至少有50种以上的转氨酶。

动物和高等植物的转氨酶一般只催化L-氨基酸和 α -酮酸的转氨作用。某些细菌,例如枯草杆菌(*B. Subtilis*)的转氨酶能催化D-和L-两种氨基酸的转氨作用。

转氨酶催化的反应都是可逆的,它们的平衡常数为1.0左右,也表明催化的反应可向左、右两个方向进行。但是在生物体内,与转氨作用相偶联的反应是氨基酸的氧化分解作用,例如谷氨酸的氧化脱氨基作用,这种偶联反应可以促使氨基酸的转氨作用向一个方向进行。

真核细胞的线粒体和胞液中都可进行转氨作用。在细胞不同部位的转氨酶,虽然功能相同,但结构和性质并不相同,在线粒体内和线粒体外的猪心细胞天冬氨酸转氨酶,其氨基酸组成和等电点都不相同,但两种转氨酶的分子量都是9000,都含有两个大小相同的亚基,

哺乳动物细胞中氨基酸氨基的集合作用是在胞液中进行的。起催化作用的酶是胞液中的

天冬氨酸转氨酶, 该酶催化的转氨产物是谷氨酸。谷氨酸通过膜的特殊转运系统进入线粒体基

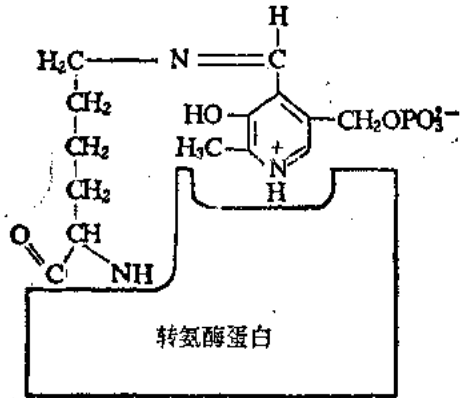


图 16-1 转氨酶蛋白与磷酸吡哆醛的结合方式示意图

转氨酶蛋白上的特殊赖氨酸的 ϵ -氨基和磷酸吡哆醛辅基以醛亚胺形式结合(当酶与外来的氨基酸结合时, 外来的氨基酸即代替赖氨酸与磷酸吡哆醛以醛亚胺形式结合)

质(matrix), 在线粒体基质中, 谷氨酸或直接脱氨基, 或变为 α -氨基的供体, 借助线粒体天冬氨酸转氨酶, 将氨基转移给草酰乙酸又形成天冬氨酸。在线粒体内, 天冬氨酸是尿素形成时氨基的直接供给者, 又是形成腺苷代琥珀酸(adenylosuccinate)的重要物质(参看联合脱氨基作用)。

三、转氨酶的辅基及其作用机制

迄今所发现的转氨酶都是以磷酸吡哆醛作为辅基。其催化机理也相同。磷酸吡哆醛与酶蛋白是以牢固的共价键形式结合的, 如图 16-1。

当加入氨基酸底物时, 底物代替酶分子赖氨酸的 ϵ -氨基与辅酶磷酸吡哆醛相连, 而形成底物磷酸吡哆醛亚胺。当磷酸吡哆醛与底物氨基酸反应时, 也发生电子转移作用(图 16-2)。

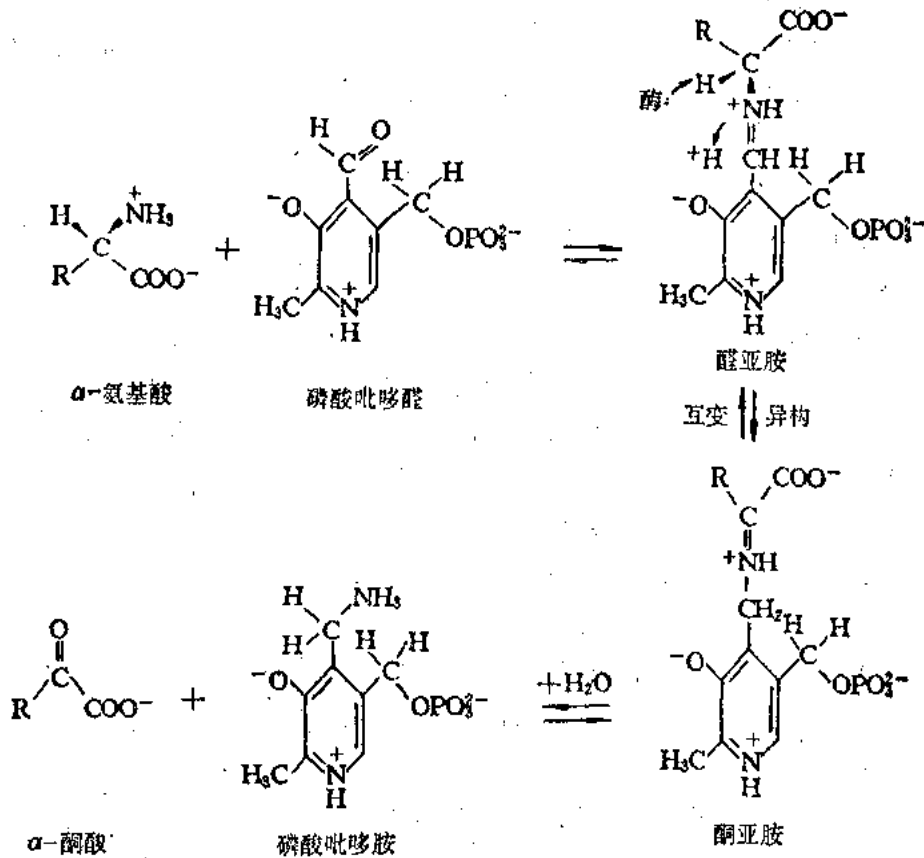


图 16-2 磷酸吡哆醛与氨基酸反应所发生的电子转移作用

转氨酶的转氨机制还可参看维生素一章的第十四节吡哆醛。

以磷酸吡哆醛为辅酶(辅基)的不同酶类催化氨基酸的不同反应,包括转氨作用、脱羧作用、 β -羟氨基酸的脱水作用、 α -D-氨基酸的消旋作用、半胱氨酸的脱硫氨基作用等。磷酸吡哆醛有特殊的吸收光谱,可用于测定酶-底物复合物的形成和消失。

第四节 联合脱氨基作用

氨基酸的转氨作用虽然在生物体内普遍存在,但是单靠转氨作用并不能最终脱掉氨基,单靠氧化脱氨作用也不能满足机体脱氨基的需要。因只有谷氨酸脱氢酶活力最高,其余的L-氨基酸氧化酶活力都低。机体借助联合脱氨基作用即可迅速地使各种不同的氨基酸脱掉氨基。当前联合脱氨基作用有两个内容,其一是指氨基酸的 α -氨基先借助转氨作用转移到 α -酮戊二酸的分子上,生成相应的 α -酮酸和谷氨酸,然后谷氨酸在L-谷氨酸脱氢酶的催化下,脱氨基生成 α -酮戊二酸同时释放出氨(图16-3)。

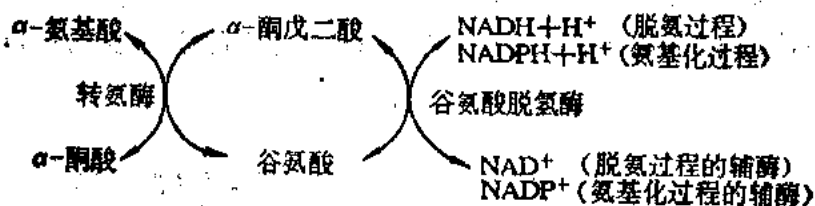
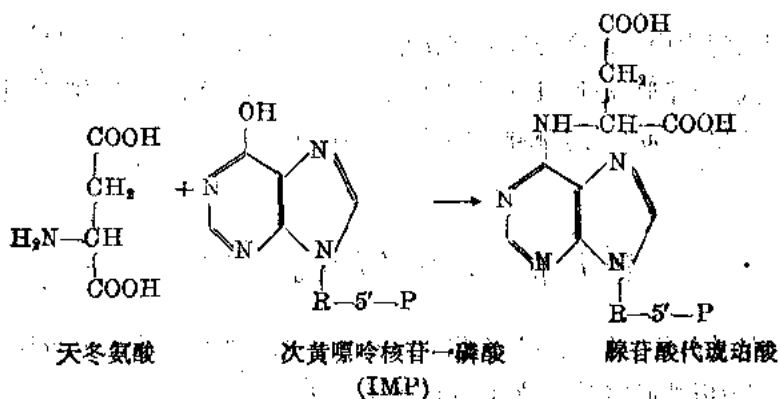
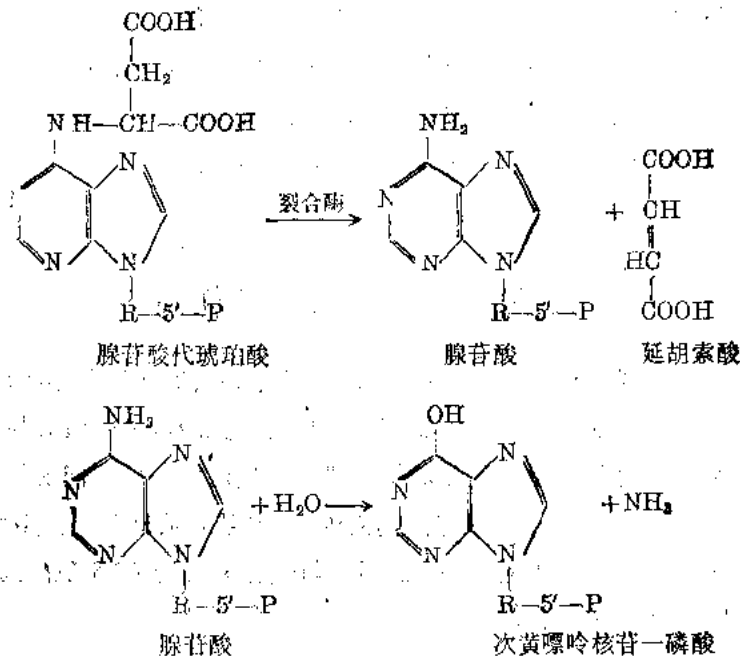


图16-3 联合脱氨基作用示意图
(以谷氨酸脱氢酶为中心)

其二是嘌呤核苷酸循环的联合脱氨基作用,这一过程包括的内容是:次黄嘌呤核苷一磷酸与天冬氨酸作用形成中间产物腺苷酸代琥珀酸(adenylosuccinate),后者在裂合酶的作用下,分裂成腺嘌呤核苷一磷酸和延胡索酸,腺嘌呤核苷一磷酸(腺苷酸)水解后即产生游离氨和次黄嘌呤核苷一磷酸。





天冬氨酸: 主要来源于谷氨酸, 由草酰乙酸与谷氨酸转氨而来, 催化此反应的酶为谷氨酸-草酰乙酸转氨酶, 简称谷草转氨酶。从 α -氨基酸开始的联合脱氨反应可概括如图16-4。

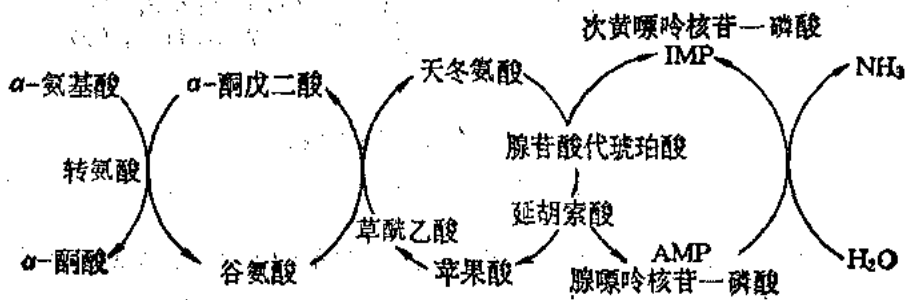
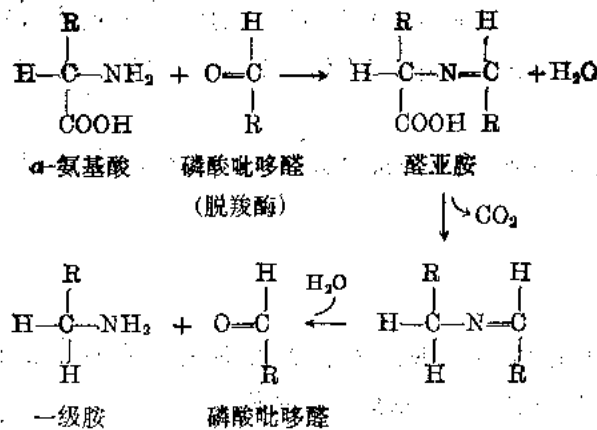


图 16-4 通过嘌呤核苷酸循环的联合脱氨基过程

以谷氨酸脱氢酶为中心的联合脱氨基作用, 虽然在机体内广泛存在, 但并不是所有组织细胞的主要脱氨方式, 骨骼肌、心肌、肝脏以及脑的脱氨方式可能都是以嘌呤核苷酸循环为主, 实验证明脑组织中的氨有 50% 是经嘌呤核苷酸循环产生的。

第五节 氨基酸的脱羧基作用

机体内部分氨基酸可进行脱羧基作用而生成相应的一级胺。催化脱羧反应的酶称为脱羧酶, 这类酶的辅酶为磷酸吡哆醛, 其所催化的反应如下:



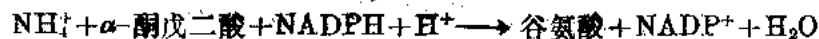
氨基酸脱羧酶的专一性很高，一般是一种氨基酸一种脱羧酶，而且只对L-型氨基酸起作用。在脱羧酶中只有组氨酸脱羧酶不需要辅酶。

氨基酸的脱羧反应普遍存在于微生物、高等动、植物组织中。动物的肝、肾、脑中都发现有氨基酸脱羧酶，脑组织中富有L-谷氨酸脱羧酶，能使L-谷氨酸脱羧形成γ-氨基丁酸。氨基酸脱羧后形成的胺，有许多具有重要的生理作用。如上述的γ-氨基丁酸是重要的神经介质，组氨酸脱羧形成的组胺(histamine)又称组织胺，有降低血压的作用，又是胃液分泌的刺激剂。酪氨酸脱羧形成的酪胺(tyramine)有升高血压的作用，还将在氨基酸与生物活性物质一节中详细讨论。绝大多数胺类是对动物有毒的。但体内有胺氧化酶，能将胺氧化为醛和氨。醛可进一步氧化成脂肪酸，氨可合成尿素等，又可形成新的氨基酸。

第六节 氨基氮的排泄

氨基酸经过前述的氧化脱氨基作用、脱酰胺基作用，或经嘌呤核苷酸循环等途径将氨基氮转变为氨。氨对生物机体是有毒物质，特别是高等动物的脑对氨极为敏感，血液中1%的氨就可引起中枢神经系统中毒，因此氨的排泄是生物机体维持正常生命活动所必需的。

人类氨中毒的症状表现为语言紊乱、视力模糊，机体发生一种特有的震颤，甚至昏迷或死亡。氨对中枢神经系统危害的机理目前尚未完全阐明。已知脑线粒体可将氨与α-酮戊二酸作用形成谷氨酸：



此反应一方面大量消耗了α-酮戊二酸，从而破坏了三羧酸循环的正常进行，另一方面，对NADPH的大量消耗，严重地影响需要还原力(NADPH+H⁺)反应的正常进行。

有些微生物可将游离氨用于形成细胞的其他含氮物质。当以某种氨基酸作为氮源时，从氨基酸上脱下的氨，除一部分用于进行生物合成外，多余的氨即排到周围环境中。

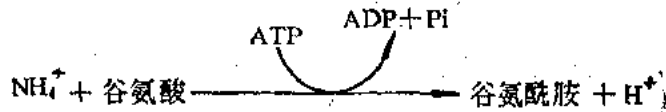
某些水生的或海洋动物，如原生动物和线虫以及鱼类、水生两栖类等，都以氨的形式将氨基氮排出体外。这些动物称为排氨动物(ammonotelic animals)。

陆生动物将脱下的氨转变为尿素。鸟类和陆生的爬虫类,因体内水分有限,它们的排氨方式是形成固体尿酸的悬浮液排出体外。因此,鸟类和爬虫类又称为排尿酸动物(uricotelic animals)。

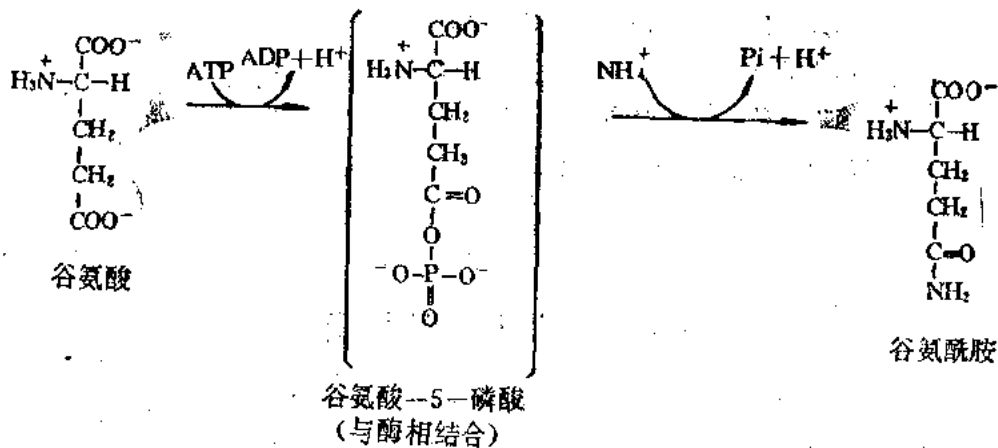
有些两栖类处于中间位置,幼虫为排氨动物如蝌蚪,变态时肝脏产生出必要的酶,成蛙后,即排泄尿素。

一、氨的转运

氨的转运主要是通过谷氨酰胺,多数动物细胞内有谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase),催化谷氨酸与氨结合而形成谷氨酰胺。

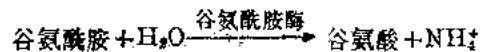


在该反应中形成中间产物谷氨酰 5-磷酸,它是一种与酶结合的高能中间物,是谷氨酸第 5 位的羧基磷酸化的结果,提供磷酸基团的是 ATP。谷氨酰 5-磷酸的磷酸键是活泼部位,很容易脱下磷酸基团而与氨结合形成谷氨酰胺。

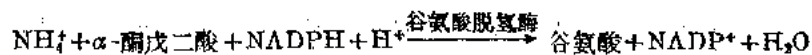


谷氨酰胺是中性无毒物质,容易透过细胞膜,是氨的主要运输形式;而谷氨酸带有负电荷,则不能透过细胞膜。

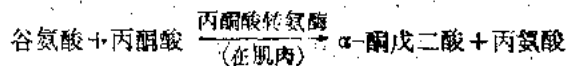
谷氨酰胺由血液运送到肝脏,肝细胞的谷氨酰胺酶(glutaminase)又将其分解为谷氨酸和氨。



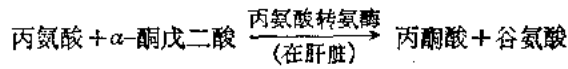
肌肉可利用丙氨酸将氨运送到肝脏。这一运送过程称为葡萄糖-丙氨酸循环(glucose-alanine cycle),在此循环中,氨先转化为谷氨酸的氨基。



谷氨酸又与丙酮酸进行转氨形成丙氨酸:



丙氨酸在 pH 近于 7 的条件下是中性不带电荷的化合物，通过血液运送到肝脏，再与 α -酮戊二酸转氨又变为丙酮酸和谷氨酸。



在肌肉中，所需的丙酮酸由糖酵解提供，在肝脏中，多余的丙酮酸又可通过葡糖异生作用转化为葡萄糖。

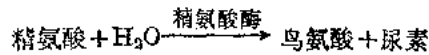
生物体利用丙氨酸作为从肌肉到肝脏运送氮的载体，是机体在维持生命活动中遵循经济原则的一种表现。肌肉在紧张活动中既产生大量的氨，又产生大量的丙酮酸，两者都需要运送到肝脏进一步转化。将丙酮酸与氨转化为丙氨酸，收到一举两得的功效。

二、氮的排泄

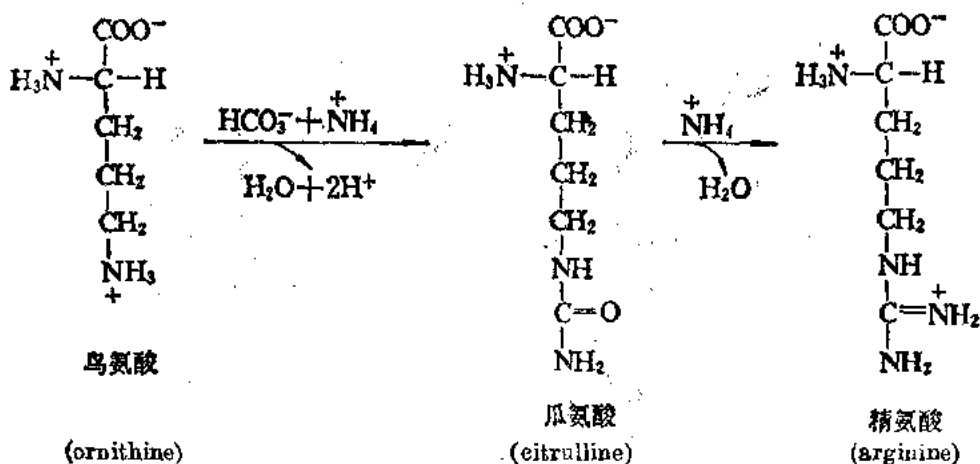
(一)排氮动物由氨基酸 α -氨基形成的氨，经谷氨酰胺形式运送到排泄部位，例如鱼类的鳃，经谷氨酰胺酶分解，游离的氨即借助扩散作用排出体外。

(二)尿素的形成——尿素循环(urea cycle) 排氮动物合成尿素是在肝脏中进行的，是由一个循环机制完成的，这一循环称为尿素循环。

1. 尿素循环的发现 尿素循环是最早发现的代谢循环，比三羧酸循环还早发现 5 年。1932 年 Hans A. Krebs 和他的学生 Kurt Henseleit 观察到，当往悬浮有肝脏切片的缓冲液中加入鸟氨酸(ornithine)、瓜氨酸(citrulline)或精氨酸中的任何一种时，都可促使肝脏切片显著加快尿素的合成，而其他任何氨基酸或含氮化合物都不能起到上述三种氨基酸的促进作用。较早人们就已经知道精氨酸可以由精氨酸酶(arginase)水解为鸟氨酸和尿素。



Krebs 和 Henseleit (汉斯雷特)研究了前述三种氨基酸的结构关系，发现它们彼此的相关结构，提出鸟氨酸是瓜氨酸的前体，瓜氨酸是精氨酸的前体，他们的相互关系如下：



在以上实验和分析的基础上，Krebs 提出了尿素循环的设想。在此循环中，鸟氨酸所起的作用类似草酰乙酸在三羧酸循环中的作用，一分子鸟氨酸和一分子氨及二氧化碳结合形成

瓜氨酸。瓜氨酸与另一分子氨结合形成精氨酸。精氨酸水解形成尿素和鸟氨酸完成一次循环，他们提出的尿素循环表示如图 16-5。

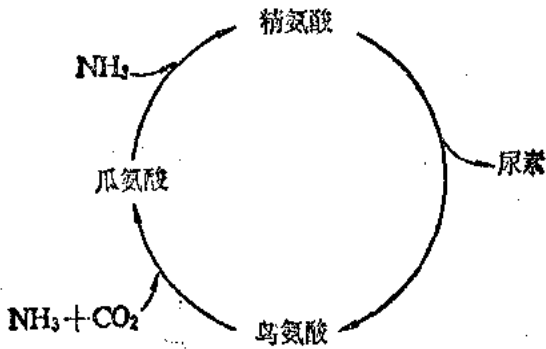


图 16-5 Krebs 和 Henseleit 最早提出的尿素循环

2. 尿素的形成过程——当今公认的尿素循环步骤 在 Krebs 和 Henseleit 提出尿素循环的基础上，又经不断地深入、补充，发展为当今的尿素循环，如图 16-6 所示。

(1) 肝细胞液中由大量氨基酸经转氨作用与 α -酮戊二酸形成的谷氨酸，透过线粒体膜进入线粒体基质，由谷氨酸脱氢酶将氨基脱下形成游离氨。形成的氨(NH_3)立刻与三羧酸循环产生的二氧化碳和 2 分子 ATP 反应，形成氨甲酰磷酸(carbamoyl phosphate)；

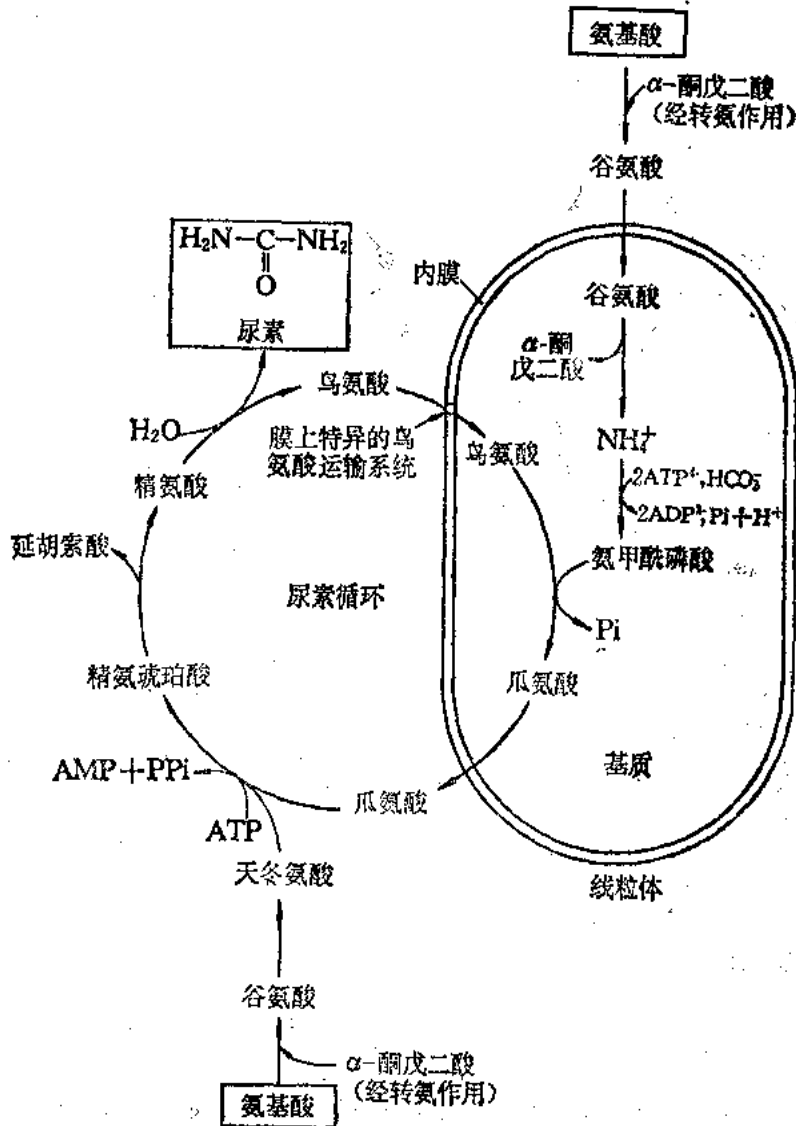
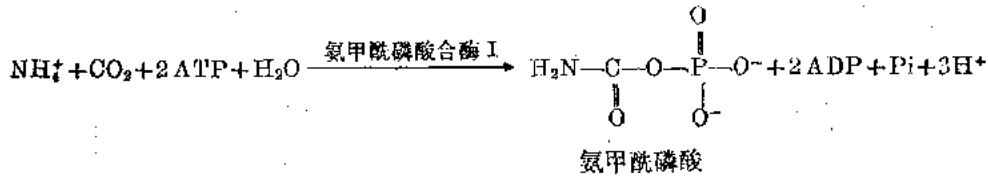


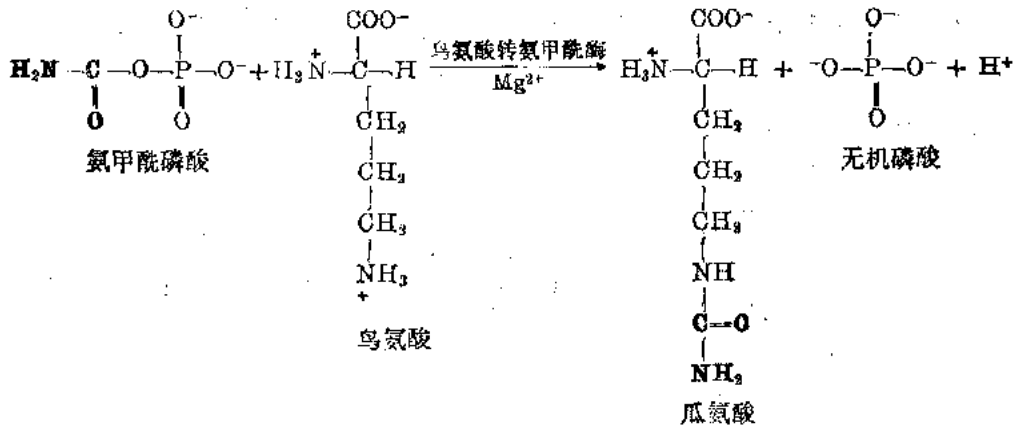
图 16-6 尿素循环表明在细胞液和线粒体中所进行的步骤



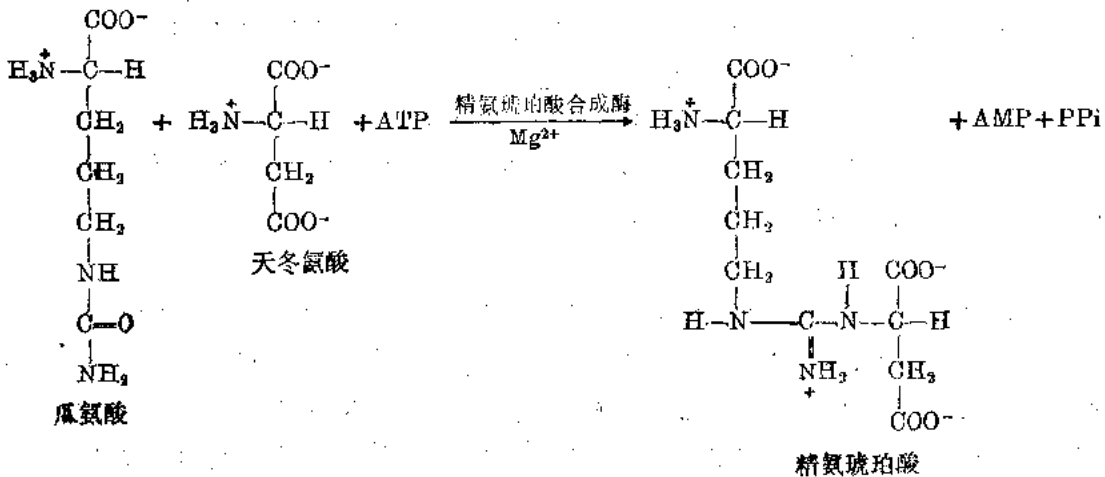
$$\Delta G^{\circ'} = -3.3 \text{ 千卡/摩尔} = -13.81 \text{ 千焦/摩尔}$$

催化此反应的酶称为氨甲酰磷酸合酶 I。该酶属于调节酶，需要 N-乙酰谷氨酸作为正调节剂。氨甲酰磷酸是一高能化合物，可作为氨甲酰基的供给者，氨甲酰磷酸合酶 I 存在于线粒体中；而氨甲酰磷酸合酶 II 存在于胞液中，后者的作用也和前者不同，它是在核苷酸生物合成中起作用的酶。

(2) 尿素循环的第二个步骤是鸟氨酸接受由氨甲酰磷酸提供的氨甲酰基形成瓜氨酸。催化这一反应的酶称为鸟氨酸转氨甲酰酶(ornithine transcarbamoylase)，该酶存在于线粒体中，需要 Mg^{2+} 离子参与作用。

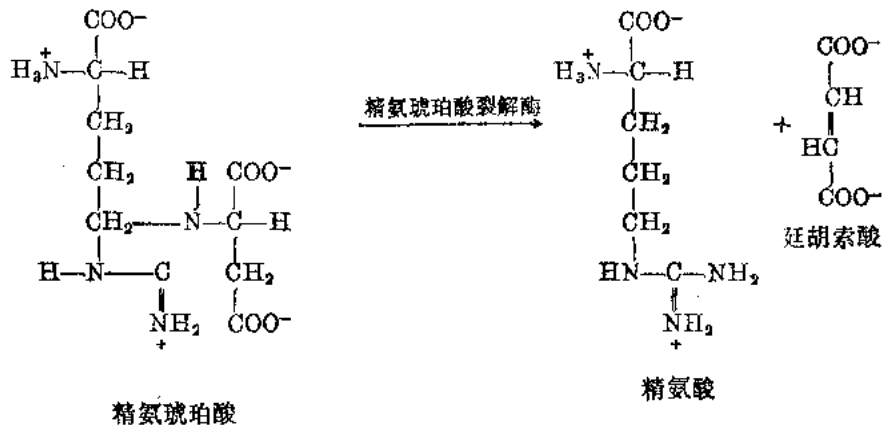


(3) 瓜氨酸形成后即离开线粒体进入细胞液。瓜氨酸在胞液中，由精氨琥珀酸合酶(argininosuccinate synthase)催化，与天冬氨酸结合形成精氨琥珀酸。该酶需要 $\text{ATP} \rightarrow \text{AMP}$ 提供能量及 Mg^{2+} 参与作用。



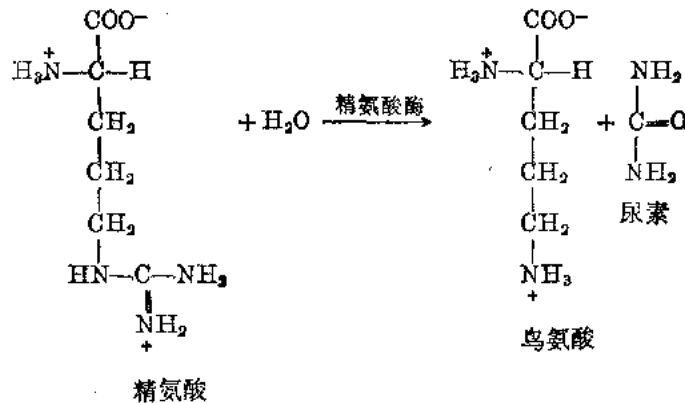
(4) 精氨琥珀酸在精氨琥珀酸裂解酶(argininosuccinate lyase)催化下分解为精氨酸及延胡索酸。在这一反应中天冬氨酸的氨基已经转移而成为精氨酸的组分。天冬氨酸的碳骨架

形成延胡索酸。

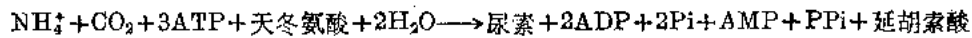


该反应形成的延胡索酸是三羧酸循环中的成员,可进一步形成苹果酸,再进一步氧化为草酰乙酸。

(5) 精氨酸在精氨酸酶(arginase)催化下,水解为鸟氨酸和尿素。



精氨酸酶分子量 120 000, 由四个亚基组成, 每个亚基都与 Mn^{2+} 离子牢固相连。该酶只在排尿素动物中大量存在。如此完成一次循环。全部反应可表示如下:



总结上述过程可看到, 形成一分子尿素可清除两分子氨基氮及一分子二氧化碳。尿素是中性无毒物质, 因此形成尿素不仅可以解除氨的毒性, 还可减少体内二氧化碳溶于血液所产生的酸性。

尿素的形成需消耗能量, 形成一分子尿素需消耗 4 个高能磷酸键水解释放的自由能。

尿素形成过程的前两个步骤: 氨甲酰磷酸的合成及由鸟氨酸形成瓜氨酸是在肝细胞的线粒体中完成的, 而后三个步骤: 形成精氨酸琥珀酸、精氨酸以及产生尿素都是在胞液中完成的。尿素形成后由血液带入肾脏随尿排出体外。尿素形成过程在机体的不同器官、组织以及细胞内的职能分工有利于生物体的自身保护; 氨基酸的脱氨形成氨甲酰磷酸等步骤在线粒体中进行可防止过量的游离氨积累于血液中而引起神经中毒。

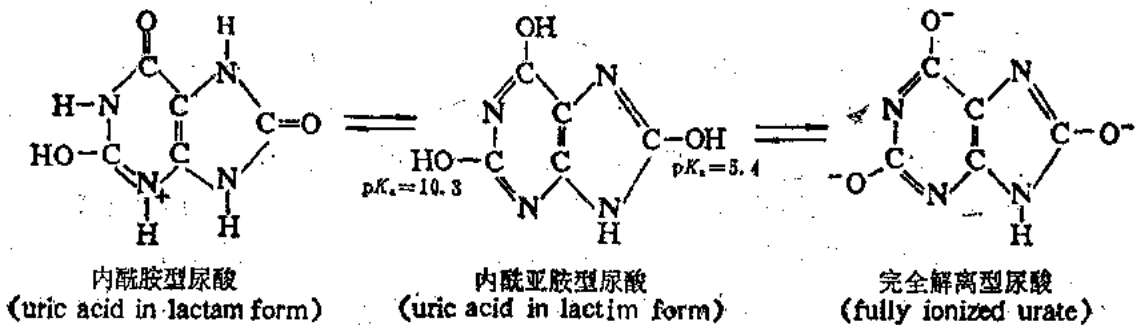
应提起注意的是,尿素也是多数鱼类、两栖类嘌呤代谢的产物。嘌呤类化合物如何形成尿素将在第十八章核酸代谢中详述。

3. 尿素循环有关酶的遗传缺陷症 在人类已发现有缺乏尿素循环中某种酶的遗传缺陷症,部分缺乏某种酶,引起高血氨症(hyperammonemia),智力迟钝,神经发育停滞等症状。如果将膳食中的蛋白质改为必需氨基酸(见第十七章有关章节)的相应酮酸,即可得到治疗。 α -酮酸可利用体内形成的氨合成所需的氨基酸。若完全缺乏某一种酶,会使尿素合成不可能进行。这种缺欠因引起氨中毒,出生后很快即死去。

(三)尿酸的形成

排尿酸动物如陆生爬虫类和鸟类,以尿酸作为氨基酸氨基排泄的主要形式。尿酸也是昆虫类、鸟类和陆生爬虫类嘌呤代谢的最终产物。由氨形成尿酸的途径是相当复杂的,将在第十八章核酸代谢中详述。尿酸的形成过程需消耗相当的能量,因此排尿酸动物是用高的代价以换得体内水分的保留。

尿酸的结构如下式。它以内酰胺型和内酰亚胺型完全解离三种形式存在,因其可完全解离而得名尿酸。尿酸和 Na^+ 、 K^+ 离子形成的盐只比尿酸的溶解度稍大,都是不易溶物质。尿酸中的氮原子都来源于氨基酸的 α -氨基。



还应指出的是尿素、氨、尿酸并不是自然界氨基氮排泄的仅有形式,蜘蛛以鸟嘌呤作为氨基氮的排泄形式。许多鱼类以氧化三甲胺(Trimethylamine oxide)作为排氮形式。高等植物则将氨基氮以谷氨酰胺和天冬酰胺形式贮存于体内。

第七节 氨基酸碳骨架的氧化途径

脊椎动物体内的 20 种氨基酸,由 20 种不同的多酶体系进行氧化分解。虽然氨基酸的氧化分解途径各异,但它们都集中形成 5 种产物而进入三羧酸循环,最后氧化为 CO_2 和水,图 16-7 表明 20 种氨基酸进入三羧酸循环的路径。

图 16-7 表明,丙氨酸、苏氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、赖氨酸及色氨酸共 10 种氨基酸分解后形成乙酰 CoA,精氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸及谷氨酸共 5 种氨基酸形成 α -酮戊二酸,异亮氨酸、蛋氨酸及缬氨酸共 3 种氨基酸变为琥珀酰 CoA,苯丙氨酸、酪氨酸形成延胡索酸,天冬氨酸、天冬酰胺转变为草酰乙酸。因此构成蛋白质的 20 种

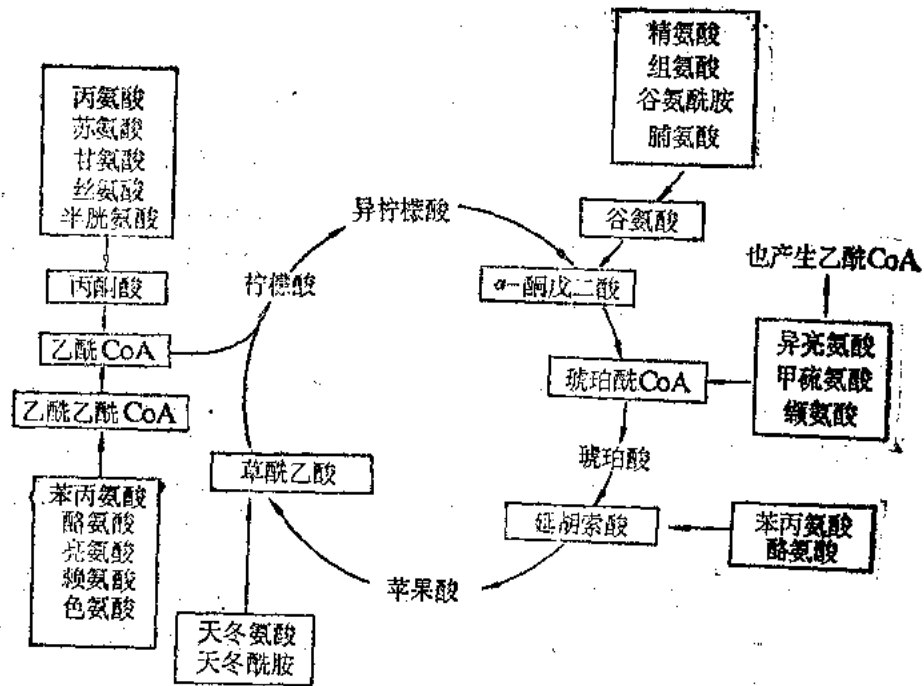


图 16-7 氨基酸碳骨架进入三羧酸循环的途径

氨基酸通过转变为乙酰 CoA、α-酮戊二酸、琥珀酰 CoA、延胡索酸以及草酰乙酸五种物质而进入三羧酸循环。此外，苯丙氨酸和酪氨酸碳骨架的一部分也以乙酰 CoA 的形式进入三羧酸循环。当氨基酸脱羧形成胺类后，即失去了进入三羧酸循环的可能性。

氨基酸的分解途径并不是其合成途径的逆转，虽然在分解和合成途径之间也有共同的步骤。氨基酸分解代谢过程中有许多中间产物具有其他生物功能，特别是用作组成细胞其他成分的前体。脊椎动物分解代谢主要是在肝脏中进行，肾中也比较活跃。肌肉中氨基酸的分解是很少的。

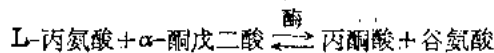
下面将按照氨基酸碳骨架进入三羧酸循环的入口方式分述其代谢途径。

一、形成乙酰辅酶 A 的途径

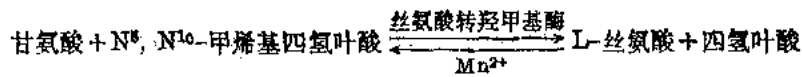
乙酰 CoA 是进入三羧酸循环的主要入口物质，通过形成乙酰 CoA 进入三羧酸循环的氨基酸又有三条路径，一条是由氨基酸先转变为丙酮酸再形成乙酰 CoA。第二条是经过乙酰乙酰辅酶 A 再形成乙酰 CoA，第三条是氨基酸直接形成乙酰 CoA (参看图 16-7)。现分述如下：

(一) 经丙酮酸到乙酰 CoA 的途径——氨基酸转变为丙酮酸的路径。

1. 丙氨酸 经与 α-酮戊二酸转氨。催化此反应的酶为谷-丙转氨酶，反应如下：

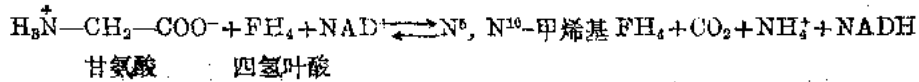


2. 甘氨酸 先转变为丝氨酸，再由丝氨酸转变为丙酮酸。催化甘氨酸转变为丝氨酸的酶称为丝氨酸转羟甲基酶 (serine transhydroxymethylase)，该酶以磷酸吡哆醛为辅基，但其转移的羟甲基以四氢叶酸 (tetrahydrofolate, FH₄) 为载体，反应如下：

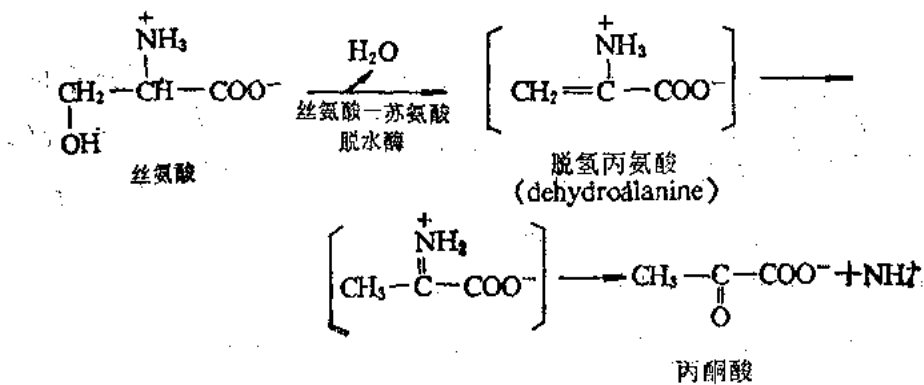


丝氨酸和甘氨酸的互变是极为灵活的,因此该反应也是丝氨酸生物合成的重要途径,关于四氢叶酸将在氨基酸与一碳单位一节中详述。

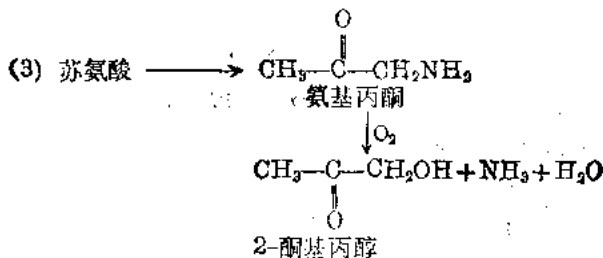
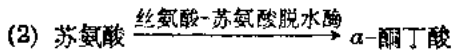
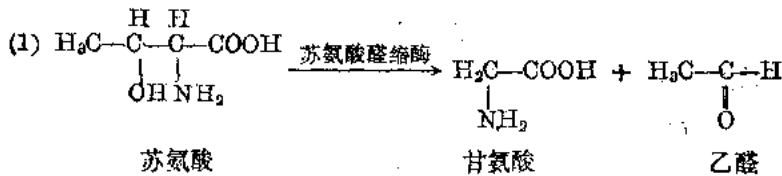
甘氨酸的分解代谢不是以形成乙酰 Co A 为主要途径。甘氨酸重要作用是一碳单位的提供者,在此反应中,同时产生 CO_2 和 NH_4^+ , 该反应需 NAD^+ 作为氢的传递体,反应如下式:



3. 丝氨酸 本身脱水、脱氢转变成丙酮酸, 催化该反应的酶为丝氨酸脱水酶。该酶也是磷酸吡哆醛酶类, 称为丝氨酸-苏氨酸脱水酶 (serine-threonine dehydratase), 反应如下式:

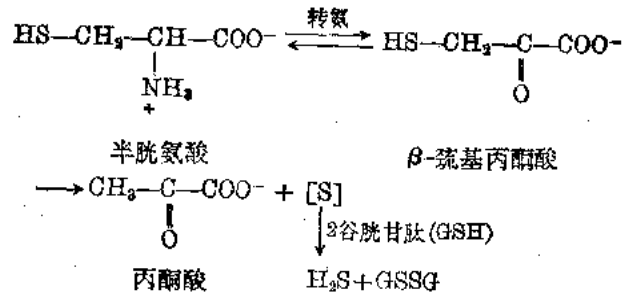


4. 苏氨酸 由苏氨酸醛缩酶 (threonine aldolase) 催化裂解生成甘氨酸和乙醛 (acetaldehyde), 后者氧化形成乙酸, 乙酸氧化也可形成乙酰 Co A。甘氨酸形成丙酮酸的途径已如前述, 苏氨酸的分解代谢还有两条其他途径, 一条是由丝氨酸-苏氨酸脱水酶 (serine-threonine dehydratase) 转变为 α -酮丁酸, 另一条是脱氢、脱羧形成氨基丙酮 (aminoacetone)。

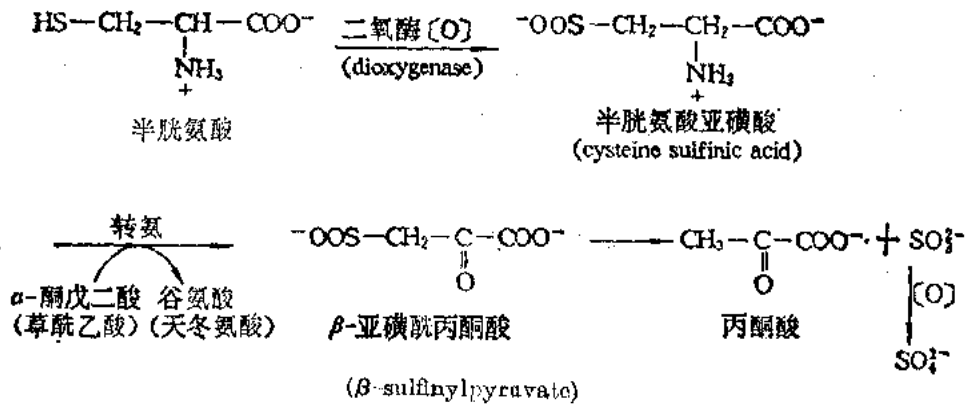


5. 半胱氨酸 可通过几条途径形成丙酮酸:

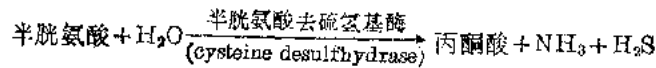
(1) 转氨:



(2) 氧化:



(3) 加水分解: 在某些细菌可发生下列反应。



上述 5 种氨基酸经丙酮酸转变为乙酰 Co A 的关系概括如图 16-8。

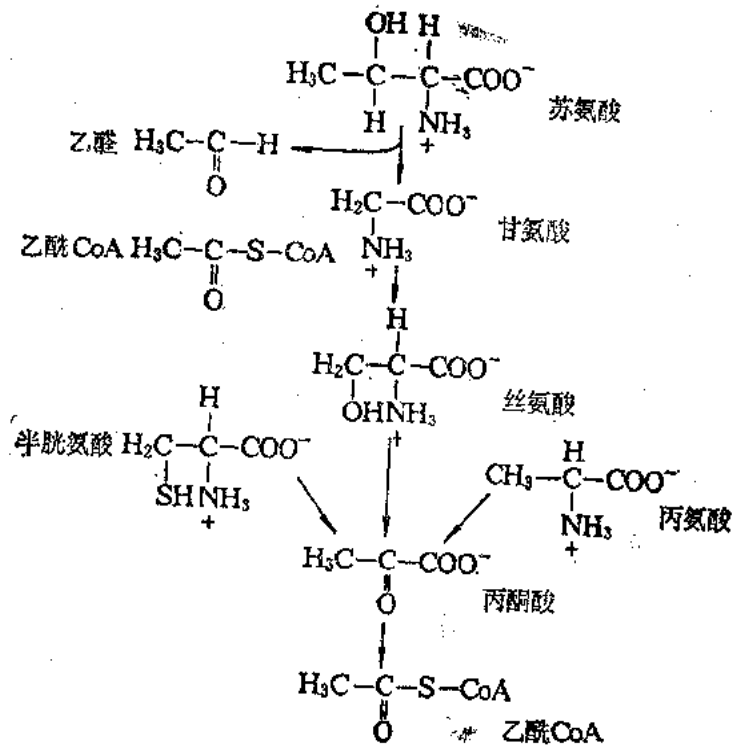


图 16-8 苏氨酸、甘氨酸、丝氨酸、丙氨酸、半胱氨酸通过丙酮酸形成乙酰 Co A 的关系图

(二) 经乙酰乙酰 CoA 到乙酰 CoA 的途径 通过形成乙酰乙酰 CoA 再形成乙酰 CoA 的氨基酸有苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、赖氨酸、色氨酸 5 种氨基酸。它们的转变可概括如图 16-9。

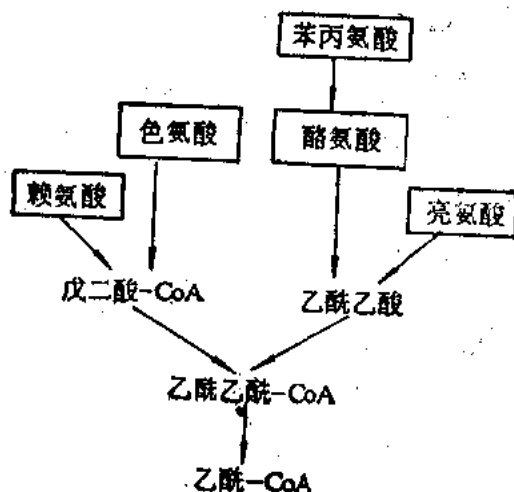
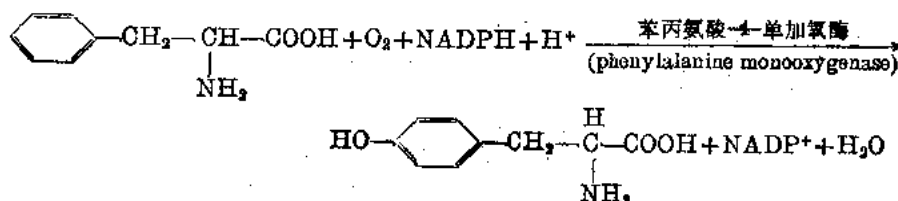


图 16-9 通过乙酰乙酰 CoA 途径的氨基酸关系图

下面分述以上 5 种氨基酸的分解途径:

1. 苯丙氨酸 在分解代谢中先转变为酪氨酸, 因此它的分解途径和酪氨酸相同(参看酪氨酸的分解), 苯丙氨酸转变为酪氨酸的反应如下:



2. 酪氨酸 酪氨酸既可转变为延胡索酸, 又可转变为乙酰乙酰 CoA。苯丙氨酸和酪氨酸转变为延胡索酸和乙酰乙酰 CoA 的途径如图 16-9 所示。

酪氨酸在酪氨酸转氨酶催化下将氨基转移到 α -酮戊二酸上, 本身转变为 4-羟苯丙酮酸, 后者脱羧形成尿黑酸, 并产生一个 CO_2 。酪氨酸和苯丙氨酸有 4 个碳原子转变为延胡索酸, 因此该两种氨基酸可通过形成延胡索酸进入三羧酸循环, 除形成一个 CO_2 和 4 个碳的延胡索酸外, 其余的 4 个碳原子即形成乙酰乙酸, 后者经琥珀酰 CoA 的活化形成乙酰乙酰 CoA。

在苯丙氨酸、酪氨酸代谢途径中, 有两个酶和分子遗传缺陷症有关, 将在本章第十节中讨论。

3. 亮氨酸 先经转氨形成 α -酮酸, 再氧化脱羧形成异戊酰 CoA (isovaleryl CoA), 后者再经脱氢、羧化、加水, 形成六碳 β -羟- β -甲基戊二酰 CoA (β -hydroxy- β -methyl glutaryl CoA), 随后分裂为乙酰 CoA 和乙酰乙酸, 后者转变为乙酰乙酰 CoA 已如前述。 β -羟- β -甲基戊二酰 CoA 是胆固醇生物合成的前体之一。现将亮氨酸的分解途径概括如图 16-12。

4. 赖氨酸 其转变过程如图 16-13 所示。在复杂的转变过程中, 4 个碳原子转变为乙

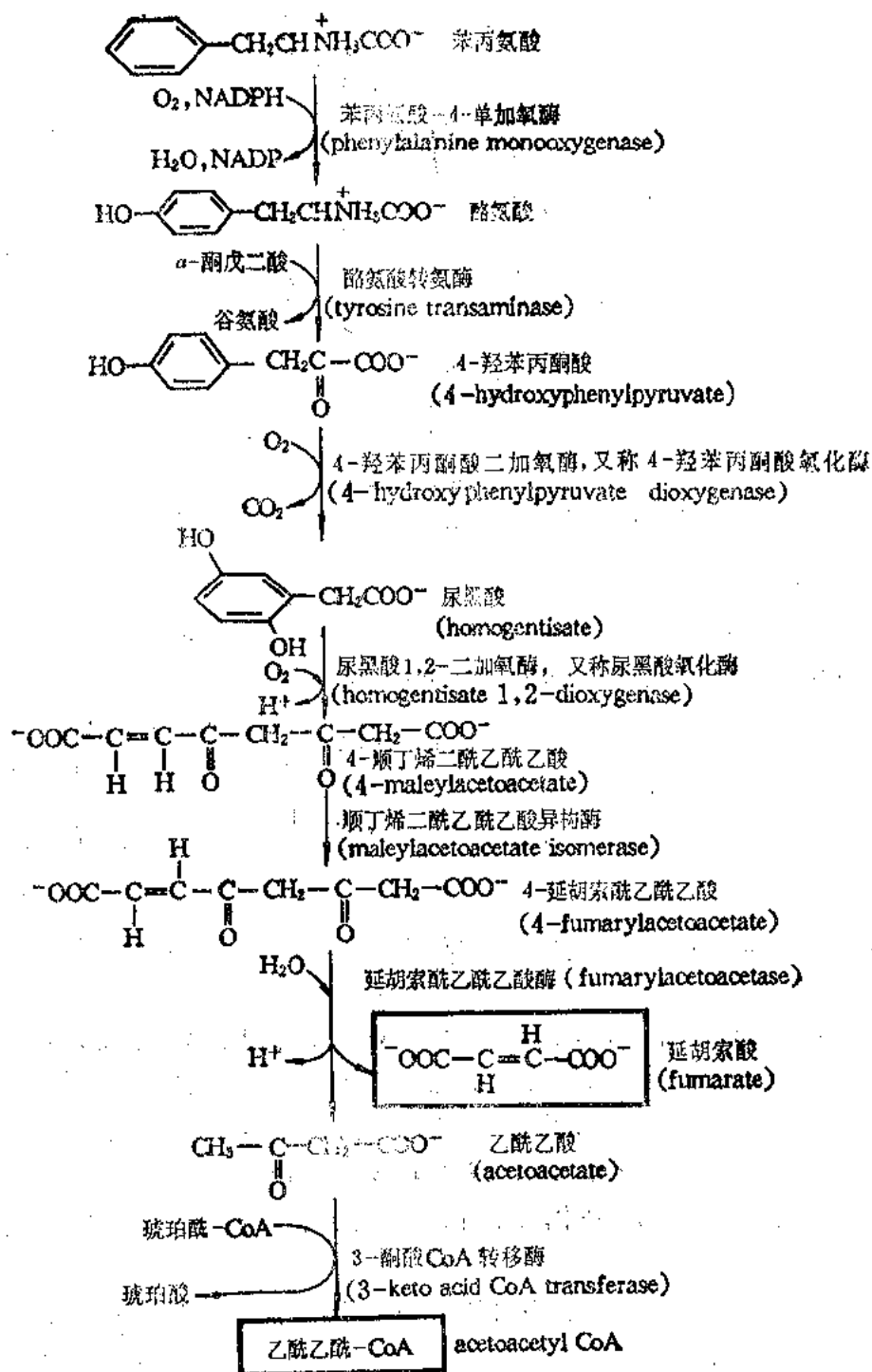


图 16-10 苯丙氨酸和酪氨酸转变为乙酰乙酸和延胡索酸途径

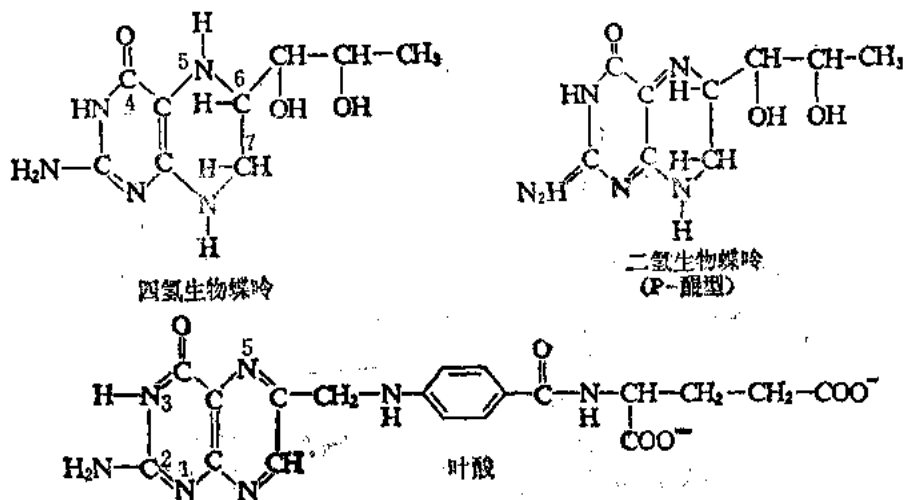


图 16-11 四氢生物喋呤二氢生物喋呤和叶酸的结构

酰乙酰 CoA, 其他两个碳原子经脱羧失去。赖氨酸不进行转氨作用。在一条途径中, 赖氨酸先与 α -酮戊二酸缩合, 形成酵母氨酸 (sacharopine) [ϵ -N(L-戊二酸基-2)-L-赖氨酸], 最后形成乙酰乙酰 CoA。在第二条途径中, 赖氨酸的 α -氨基可能被 L-氨基酸氧化酶氧化。两条途径都形成 L- α -氨基己二酸半醛 (L- α -aminoadipic semialdehyde)。

5. 色氨酸 其分解路线也颇复杂如图 16-14 所示。色氨酸的 11 个碳原子中的 4 个转变为乙酰乙酰 CoA, 另外两个转变为乙酰 CoA, 其余的 5 个形成 4 分子 CO_2 和一分子甲酸。色氨酸分解的第一步是氧化, 形成 N-醛基犬尿氨酸。催化此反应的酶称为色氨酸 2,3-二加氧酶, 又名色氨酸吡咯酶 (pyrrolase), 该酶含有铜和血红素, 人类患色氨酸 2,3-二加氧酶遗传缺陷症, 导致智力迟钝。中间产物 3-羟犬尿氨酸在某些昆虫类用作色素的前体称为眼色素 (ommochromes)。犬尿氨酸酶催化 3-羟犬尿氨酸的分解, 生成丙氨酸和 3-羟邻氨基苯甲酸, 该酶含有磷酸吡哆醛。哺乳动物缺乏维生素 B_6 时, 在尿中排出大量的犬尿氨酸, 中间产物 3-羟邻氨基苯甲酸是尼克酸生物合成的前体。色氨酸分解代谢的中间产物是许多其他重要物质生物合成的前体, 如 5-羟色胺 (serotonin, 图 16-15) 是一种神经递质和血管收缩物质, 吲哚乙酸 (indoleacetic acid, 图 16-15), 是一种植物激素。(参看本章第九节)。

(三) α -酮戊二酸途径 如图 16-5 所示, 经 α -酮戊二酸进入三羧酸循环的氨基酸有精氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸以及谷氨酸等 5 种氨基酸。它们的转变关系可概括如图 16-16, 其中每个氨基酸的转变扼要分述如下:

1. 精氨酸 在精氨酸酶的作用下, 水解形成尿素和鸟氨酸, 经鸟氨酸转氨酶的作用, 将 δ -氨基转给 α -酮戊二酸, 本身转变为谷氨酸 γ -半醛; 再经脱氢酶的作用形成谷氨酸, 反应步骤参看图 16-17。谷氨酸转氨又形成 α -酮戊二酸。

2. 组氨酸 经组氨酸分解酶 (histidase) 或称组氨酸氨裂合酶 (histidine ammonia-lyase) 的作用, 移去 (α, β) 一分子 NH_3 , 转变为尿刊酸 (urocanic acid), 再经尿刊酸水合酶 (urocanase hydratase) 作用, 形成 (4-)咪唑酮-5-丙酸 (imidazolone propionate), 这步转变包

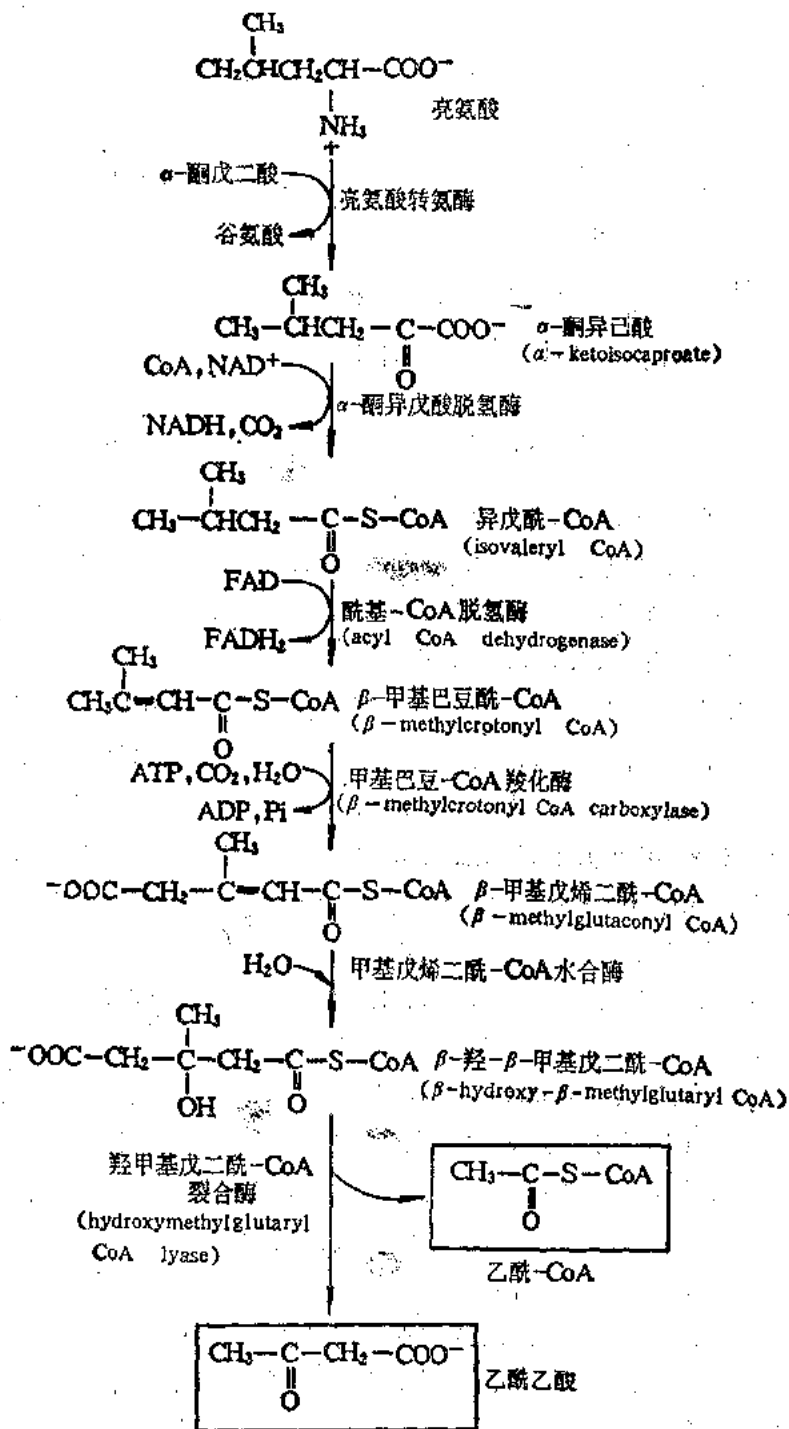


图 16-12 亮氨酸转变为乙酰-CoA 和乙酰乙酸途径

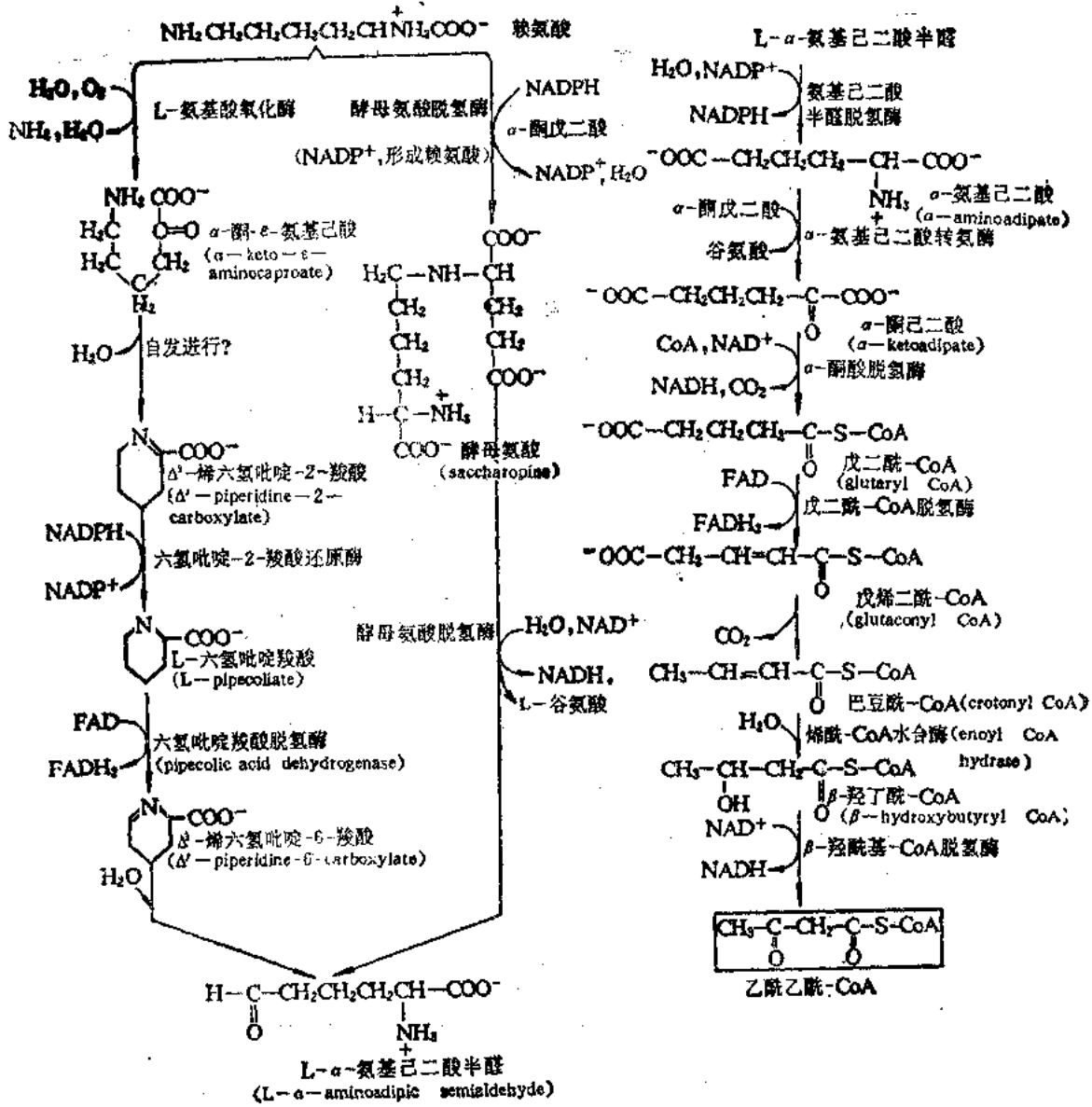


图 16-13 赖氨酸转变为乙酰乙酰-CoA (由赖氨酸变为 α-氨基己二酸半醛有两条不同路线, 在肝脏占优势的是形成中间产物酵母氨基途径)

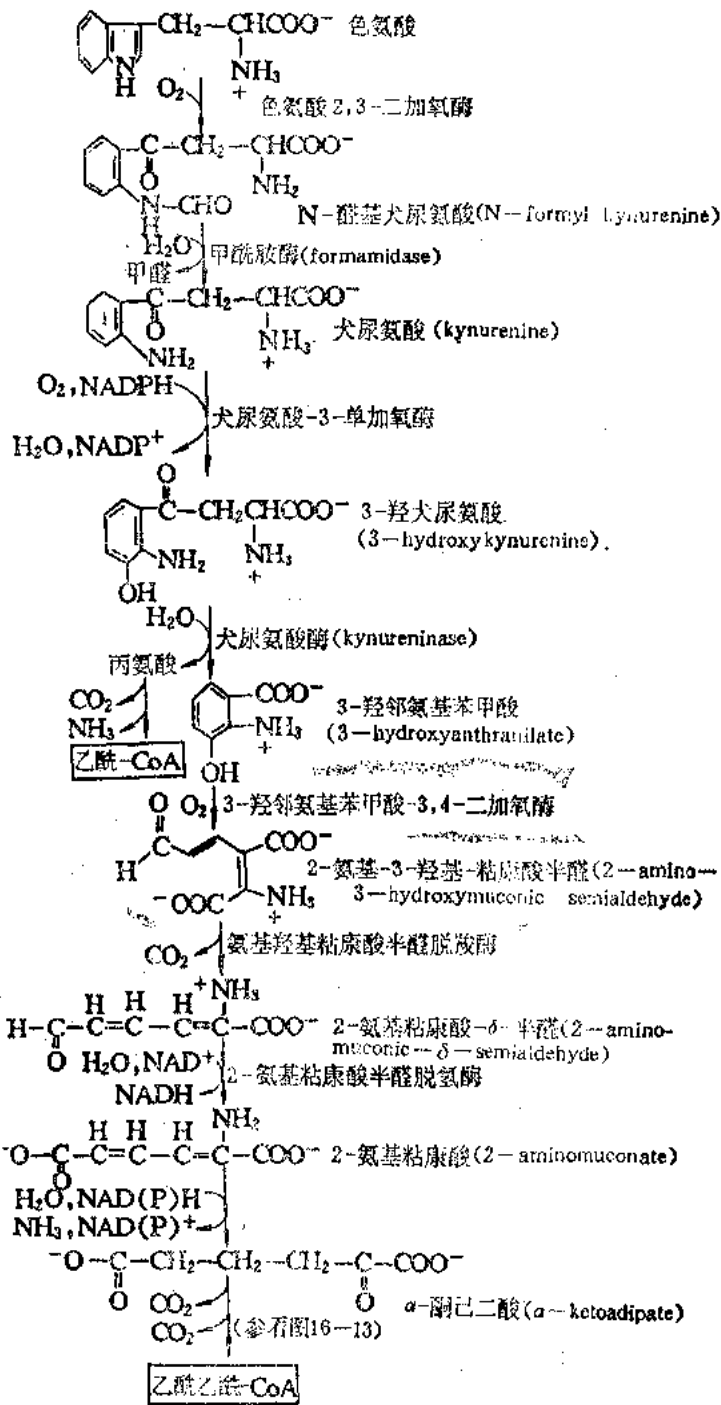


图 16-14

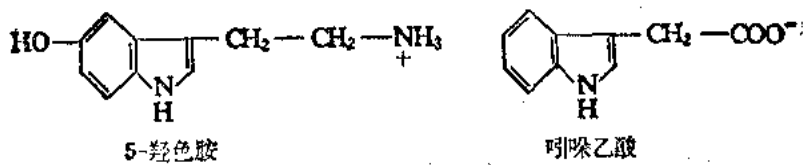


图 16-15 两个具有生物活性的色氨酸衍生物的结构

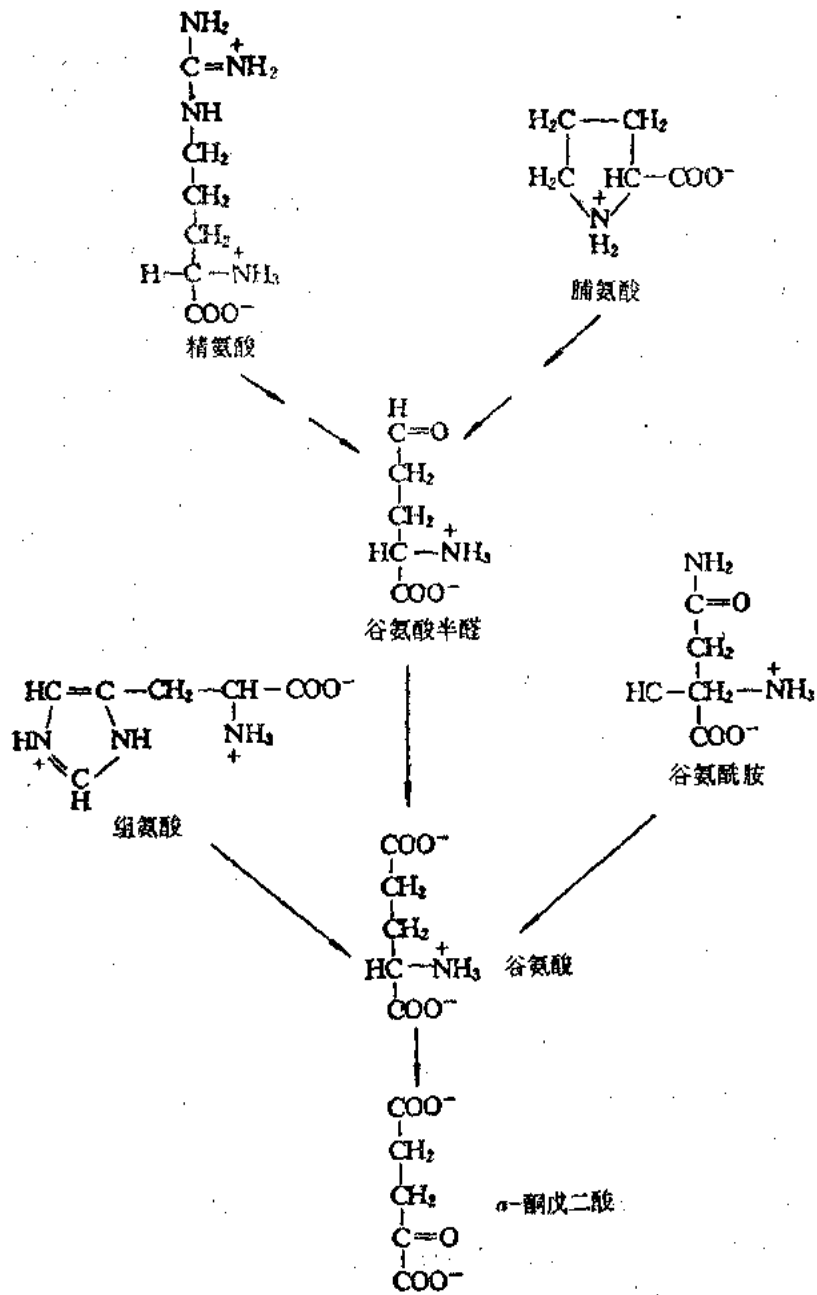


图 16-16 精氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸、谷氨酸形成 α -酮戊二酸的途径

括加入水分子和分子内部的氧化还原反应。咪唑酮丙酸酶催化水解使咪唑酮丙酸转变为 N-甲亚氨基谷氨酸 (N-formiminoglutamic acid), 后者在谷氨酸转甲亚氨酶 (glutamin transformiminase) 作用下, 将甲亚氨基转移到四氢叶酸的第 5 位 N 原子上, 本身转变为谷氨酸, 组氨酸转变为谷氨酸的全过程如图 16-18 所示。

3. 谷氨酰胺 可有三条途径形成谷氨酸。

(1) 经谷氨酰胺酶水解:

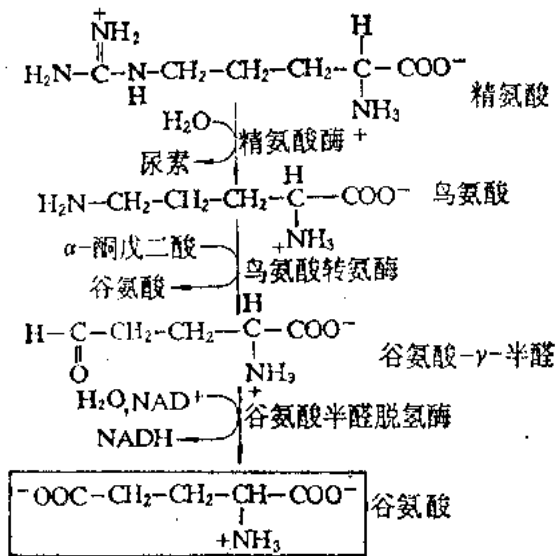


图 16-17 精氨酸形成谷氨酸的途径

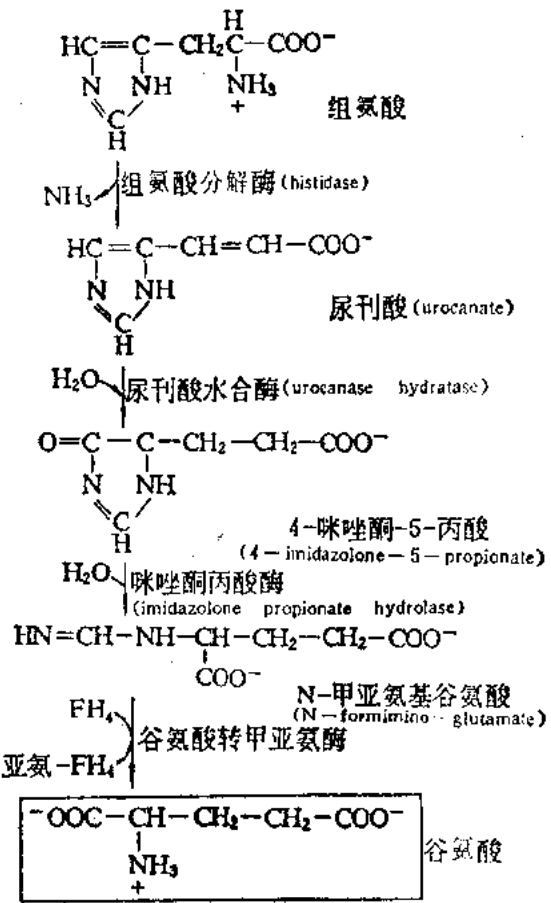
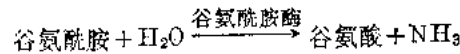
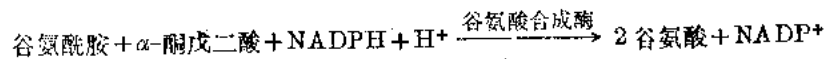


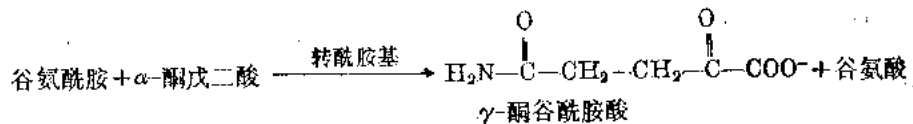
图 16-18 组氨酸形成谷氨酸的途径



(2) 由谷氨酸合成酶催化, 借助 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 的还原作用, 使 α -酮戊二酸及谷氨酰胺转变为 2 分子谷氨酸:



(3) 与 α -酮戊二酸的 γ -位羧基转氨形成 γ -酮谷酰胺酸 (α -ketoglutaric acid), 又进而水解形成 α -酮戊二酸和氨。



4. 脯氨酸 如图 16-19 所示, 经氧化、加水等步骤形成谷氨酸- γ -半醛, 再脱氢形成谷氨酸。

值得提出的是羟脯氨酸的转变与脯氨酸有所不同, 它的分解产物是丙酮酸和乙醛酸, 参看图 16-19。但在脯氨酸和羟脯氨酸开始分解到形成 γ -羟谷氨酸的过程, 两者的分解方式是类似的, 脯氨酸则形成谷氨酸。

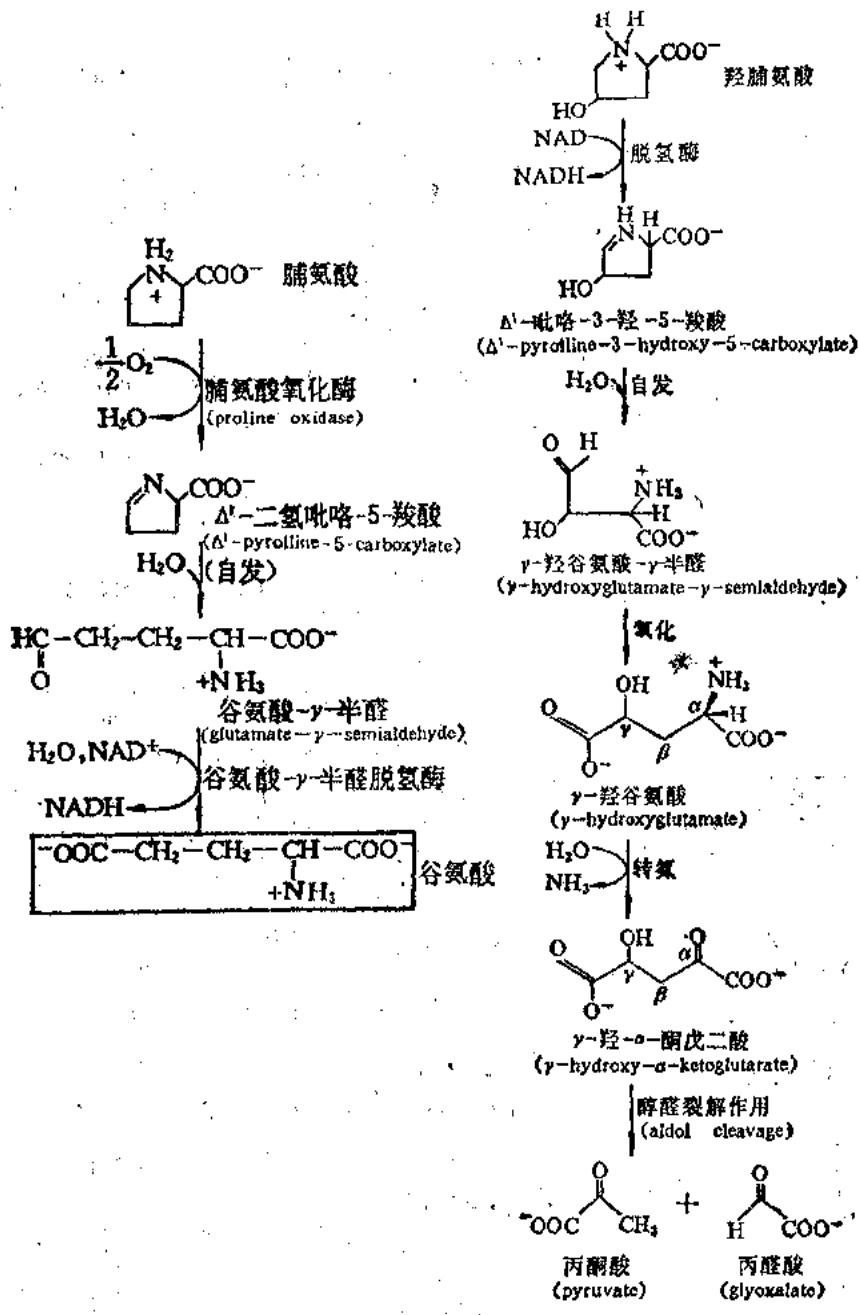


图 16-19 脯氨酸和羟脯氨酸的分解途径

(四) 形成琥珀酰 CoA 的途径 甲硫氨酸、异亮氨酸、缬氨酸的碳骨架最后形成丙酰辅酶 A 和甲基-丙二酰辅酶 A，进而转变为琥珀酰辅酶 A，概括如图 16-20。

1. 甲硫氨酸 其转变步骤如图 16-21 所示。
2. 异亮氨酸 其转变为琥珀酰 CoA 以及乙酰 CoA 的步骤如图 16-22 所示。
3. 缬氨酸 转变为琥珀酰 CoA 的途径如图 16-23 所示。

(五) 延胡索酸途径 经延胡索酸进入三羧循环的氨基酸有苯丙氨酸和酪氨酸。这两种氨基酸的分解已在图 16-8 中表明，在分解过程中，其芳香环的降解通过氧化酶的作用，苯丙

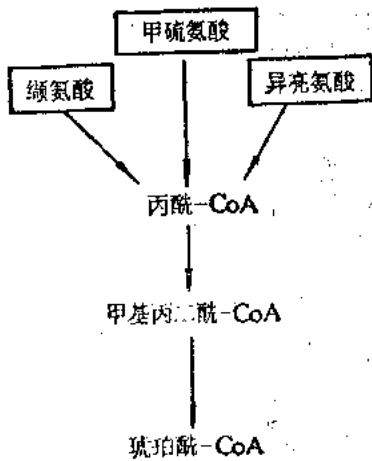


图 16-20 甲硫氨酸、异亮氨酸、缬氨酸转变为琥珀酰-CoA 的途径

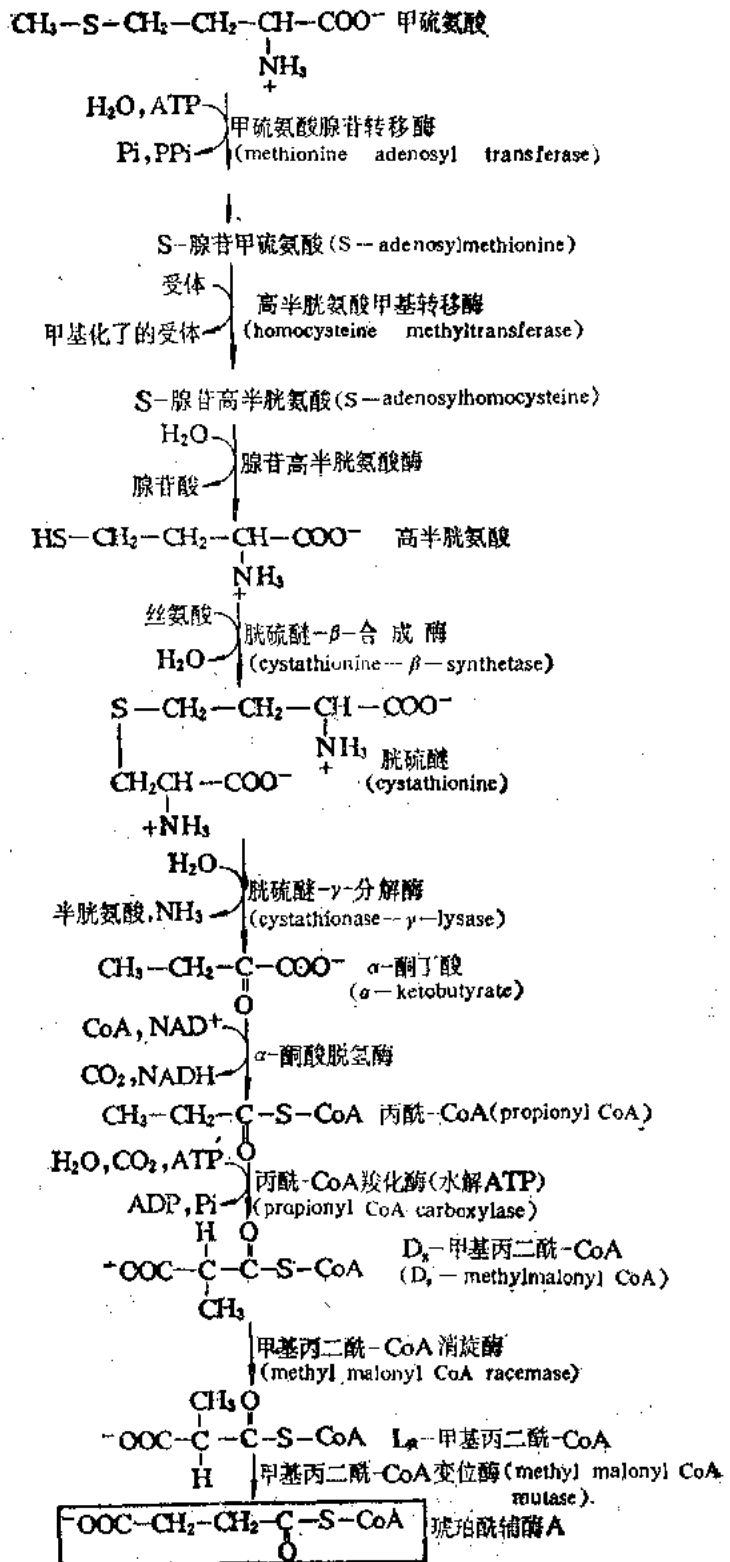


图 16-21 甲硫氨酸转变为琥珀酰-CoA 的途径

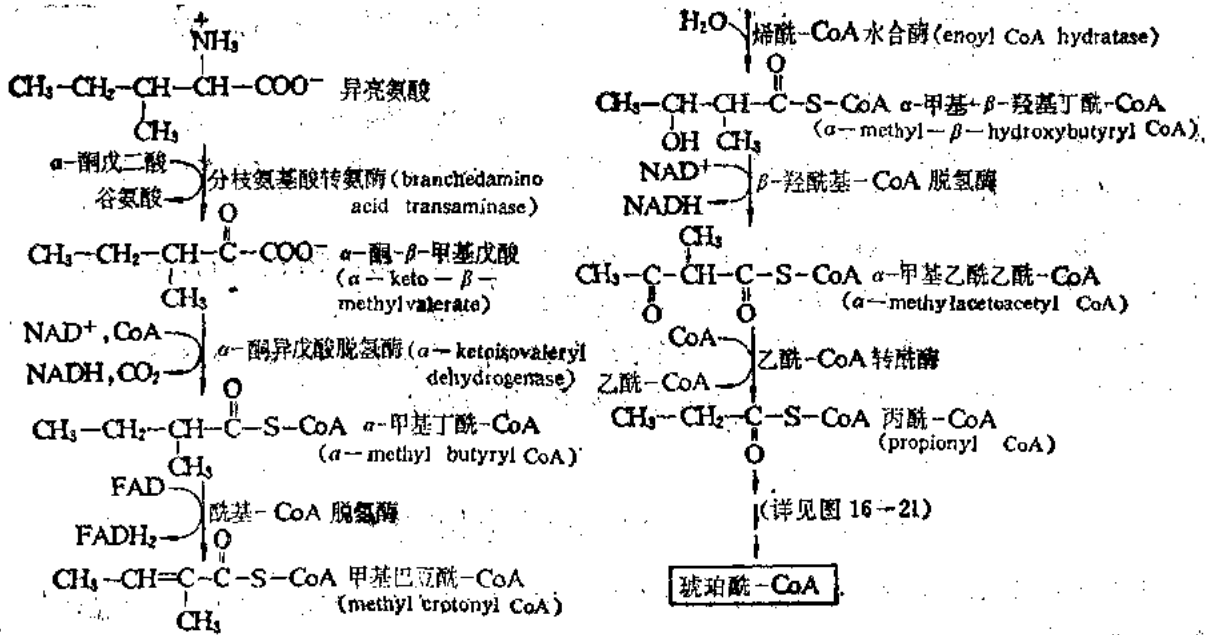


图 16-22 异亮氨酸转变为琥珀酰 CoA 以及乙酰 CoA 的途径

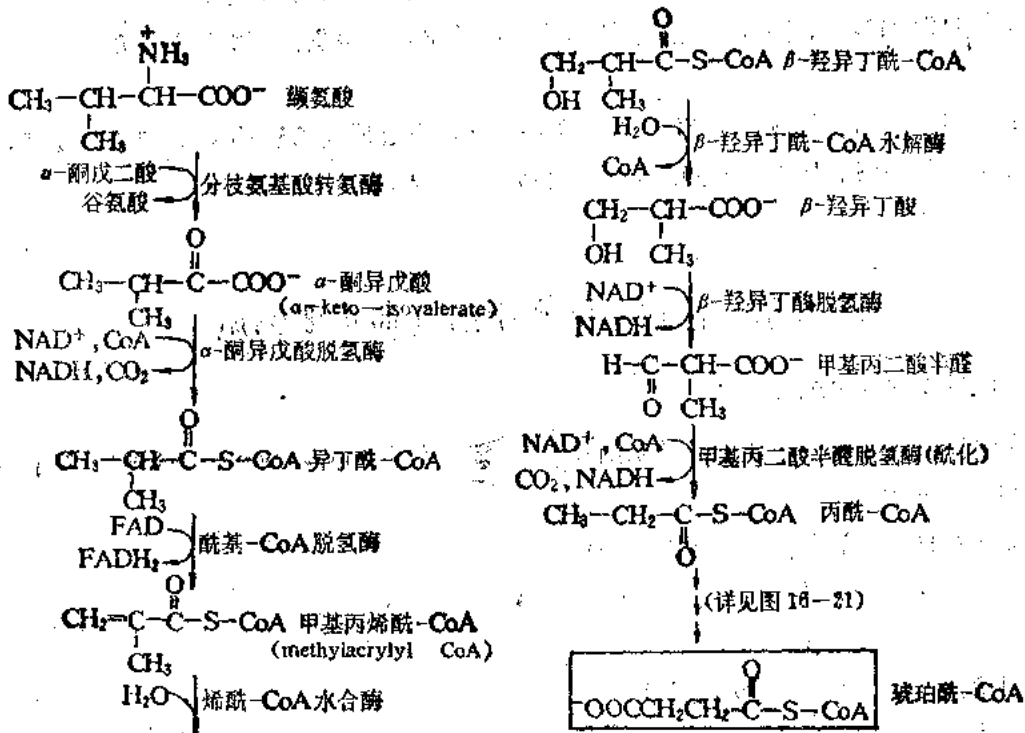


图 16-23 缬氨酸转变为琥珀酰 CoA 的途径

氨基酸羟化酶为单加氧酶,以四氢喋呤为还原剂,中间产物4-延胡索酰乙酰乙酸由延胡索酰乙酰乙酸酶催化,形成两个产物,一个是乙酰乙酸,另一个是延胡索酸。因此,苯丙氨酸和酪氨酸分子都是通过两条途径进入三羧酸循环的,一条是通过乙酰乙酰辅酶A再形成乙酰辅酶A的途径,另一条则是延胡索酸途径。

(六) 草酰乙酸途径 天冬酰胺和天冬氨酸可转变为草酰乙酸而进入三羧酸循环。

天冬酰胺先转变为天冬氨酸,然后再经转氨作用而形成草酰乙酸。催化天冬酰胺转变为天冬氨酸和氨的酶称为天冬酰胺酶(asparaginase)。

天冬酰胺酶在动、植物组织中分布很广。静脉注射天冬酰胺酶对控制某些白血病人的症状有一定效果,可能是由于该酶限制恶性白血细胞利用天冬酰胺。

植物和某些微生物的天冬氨酸还可直接脱氨形成延胡索酸。催化此反应的酶为天冬氨酸氨裂解酶(aspartate ammonia lyase),该酶在动物组织中不存在。

第八节 生糖氨基酸和生酮氨基酸

有些氨基酸如苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、赖氨酸、色氨酸,在分解过程中转变为乙酰乙酰辅酶A,而乙酰乙酰辅酶A在动物的肝脏中可转变为乙酰乙酸和 β -丁酸,因此这5种氨基酸称为生酮氨基酸。糖尿病人的肝脏所形成的大量酮体,除来源于脂肪酸外,还来源于生酮氨基酸。

凡能形成丙酮酸、 α -酮戊二酸、琥珀酸、草酰乙酸的氨基酸都称为生糖氨基酸(glucogenic amino acids)。因为这些物质都能导致生成葡萄糖、糖原(参看糖代谢章)。

有的氨基酸如苯丙氨酸和酪氨酸,既可生成酮体又可生成糖,因此称为生酮和生糖氨基酸。

还有些氨基酸如丙氨酸、丝氨酸、半胱氨酸,也可通过形成乙酰CoA后进而形成乙酰乙酸,因此,生酮氨基酸和生糖氨基酸的界限并不是非常严格的。

第九节 由氨基酸衍生的其他重要物质

一、氨基酸与一碳单位

生物化学中将具有一个碳原子的基团称为“一碳单位”(one carbon unit)或“一碳基团”(one carbon group)。

生物体内的一碳单位有许多形式,例如:

1. 亚氨基基 $-\text{CH}=\text{NH}$ (formimino-)

2. 甲酰基 $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (formyl-)

3. 羟甲基 $-\text{CH}_2\text{OH}$ (hydroxymethyl-)

4. 亚甲基又称(甲叉基) $-\text{CH}_2-$ (methylene-)

5. 次甲基(又称甲川基) $-\dot{C}H-$ (methenyl)

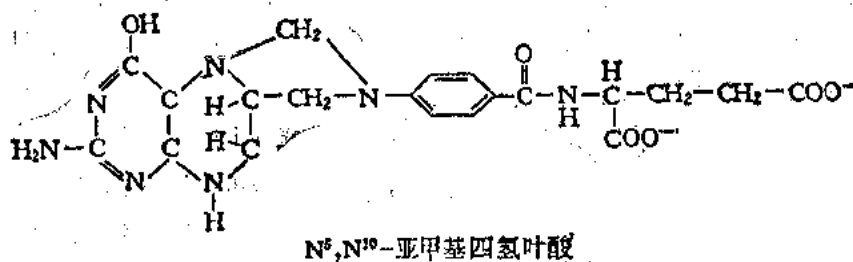
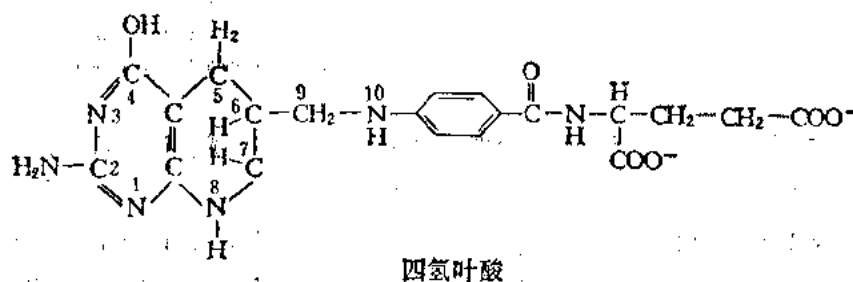
6. 甲基 $-\dot{C}H_3$ (methyl-)

许多氨基酸都可作为一碳单位来源,如甘氨酸、苏氨酸、丝氨酸、组氨酸等。

一碳单位不只与氨基酸代谢密切相关,还参与嘌呤和嘧啶的生物合成以及S-腺苷甲硫氨酸的生物合成。它是生物体各种化合物甲基化的甲基来源。

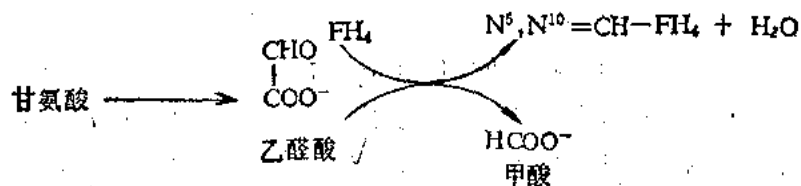
许多带有甲基的化合物在生物学上都有重要功能。如肾上腺素、肌酸、卵磷脂等。嘌呤和嘧啶又是合成核酸的重要成分。

一碳单位的转移靠四氢叶酸(5, 6, 7, 8-tetrahydrofolic acid),用符号 FH_4 表示:(参看维生素叶酸部分),携带甲基的部位是在 N^5 , N^{10} 位上。



氨基酸和一碳单位的关系可列举如下:

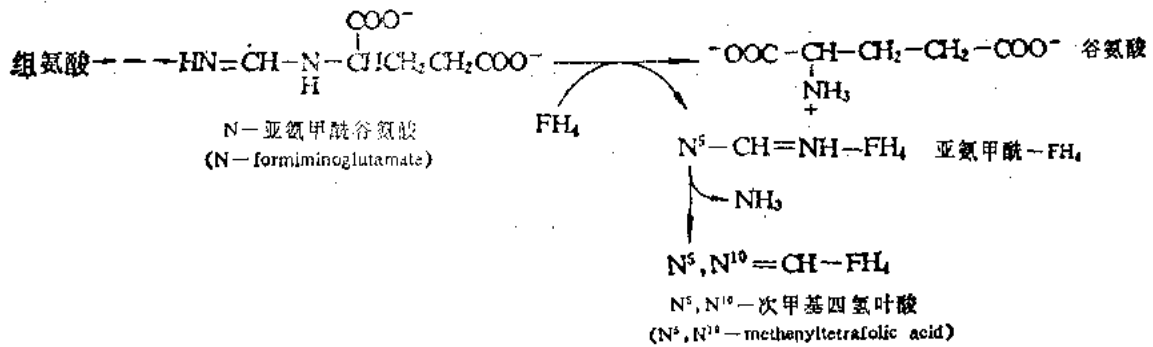
1. 甘氨酸脱氨基生成乙醛酸后,与 FH_4 反应生成 N^5, N^{10} -次甲基 FH_4 。



2. 苏氨酸可分解为甘氨酸和乙醛,所以苏氨酸是通过甘氨酸形成一碳单位。

3. 丝氨酸分子上的 β -碳原子可转移到 FH_4 上,同时脱去一分子水,生成 N^5, N^{10} -亚甲基 FH_4 ($N^5, N^{10}-\dot{C}H_2-FH_4$)。丝氨酸的 β -碳原子转移后变为甘氨酸。所以丝氨酸既可直接与 FH_4 作用形成一碳衍生物,又可通过甘氨酸途径形成 N^5, N^{10} -次甲基 FH_4 ($N^5, N^{10}-\dot{C}H-FH_4$)。

4. 组氨酸在分解过程中形成亚氨甲酰谷氨酸 (N-form iminoglutamic acid), 后者与 FH_4 作用, 将亚氨甲酰基转移到 FH_4 上, 形成亚氨甲酰 FH_4 , 再脱去氨后即形成 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -次甲基四氢叶酸



5. 甲硫氨酸活化为 S-腺苷甲硫氨酸即可提供甲基。高半胱氨酸又可自四氢叶酸接受甲基而形成甲硫氨酸。

生物体内合成胆碱、肌酸、肾上腺素等所需的甲基都是由 S-腺苷甲硫氨酸提供。S-腺苷甲硫氨酸是大约 50 种不同甲基受体的供给者。催化甲基转移的酶称为甲基移换酶, 脱甲基后的产物是 S-腺苷同型半胱氨酸。虽然甲硫氨酸是甲基的供给者 (donor), 但是, 甲硫氨酸的甲基却只能由极少数反应提供, 主要途径是从 N^5 -甲基四氢叶酸的甲基转移到高半胱氨酸上。

一碳单位还可参与嘌呤和胸腺嘧啶合成。

如上所述, 甲基的转移靠四氢叶酸。叶酸是四氢叶酸的前身。人体所需叶酸来源于食物, 因体内没有合成叶酸的酶, 而细菌所需叶酸靠自身合成。叶酸分子的组成分之一是对-氨基苯甲酸。常用的磺胺类药物是对-氨基苯甲酸的拮抗剂, 因此能抑制细菌的生长, 而对人体影响不大。抗叶酸药物如甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 等, 能抑制二氢叶酸还原酶的活性, 而影响叶酸还原为四氢叶酸。若将甲氧苄氨嘧啶与磺胺药共同使用, 可明显增强药力并减少两种药物的用量。这类药物称为“增效剂”。

二、氨基酸与生物活性物质

有些氨基酸在神经系统活动中起着重要作用, 它们本身都属于生物活性物质, 此外, 生物体在生命活动中还需要由氨基酸合成许多其他生物分子来调节代谢及生命活动。这类生物分子, 少量就能发挥明显的生物功能, 因此称为生物活性物质。表 16-1 列举了一部分由氨基酸来源的生物分子。下面列举几种生物分子的形成机制:

(一) 酪氨酸代谢与黑色素 (melanin) 的形成 酪氨酸在酪氨酸酶 (tyrosinase) 作用下形成二羟苯丙氨酸 (dihydroxyphenylalanine—dopa), 后者是一辅助底物 (cosubstrate), 再被同一酶作用形成多巴醌 (dopaquinone) 又称苯丙氨酸-3, 4-醌 (phenylalanine 3, 4-quinone)。极少量的多巴 能起到催化作用, 酮式的苯丙氨酸 3, 4-醌是不稳定物质, 自发进行一系列反应形成吲哚 5, 6-醌 (indole 5, 6-quinone), 后者聚合形成黑色素。

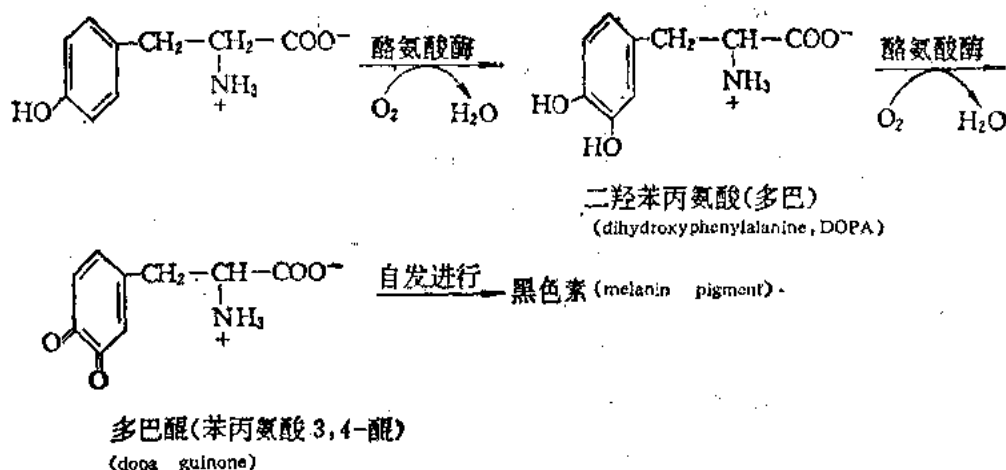


表 16-1 氨基酸来源的生物活性物质

氨基酸	转变产物	生物学作用	备注
甘氨酸	嘌呤碱 肌液 卟啉	核酸及核苷酸成分 组织中储能物质 血红蛋白及细胞色素等辅基	与 Gln、Asp、一碳单位 CO_2 共同合成 与 Arg、Met 共同合成 与琥珀酰 CoA 共同合成
丝氨酸	乙醇胺及胆碱 乙酰胆碱	磷脂成分 神经递质	胆碱由 Met 提供甲基
半胱氨酸	牛磺酸	结合胆汁酸成分	
天冬氨酸	嘧啶碱	核酸及核苷酸成分	与 CO_2 、Gln 共同合成
谷氨酸	γ -氨基丁酸	抑制性神经递质	
组氨酸	组胺	神经递质	
酪氨酸	儿茶酚胺类 甲状腺激素 黑色素	神经递质 激素 皮、发形成黑色	肾上腺素由 Met 提供甲基
色氨酸	5-羟色胺 黑素紧张素 烟酸	神经递质促进平滑肌收缩 松果体激素 维生素 PP	(即 N-乙酰-5-甲氧色胺)
鸟氨酸	腐胺亚精胺	促进细胞增殖	
天冬氨酸	—	兴奋性神经递质	
谷氨酸	—	兴奋性神经递质	

(二) 酪氨酸代谢和肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴及多巴胺的形成 肾上腺素和去甲肾上腺素最早发现于肾上腺髓质,其生理功能除对心脏、血管有作用(参看第八章激素)外,还发现它们与多巴(dopa)、多巴胺(dopamine)这些由酪氨酸衍生来的系列物,都在神经系统中起重要作用。它们和神经活动、行为以及大脑皮层的醒觉和睡眠节律等都有关系。

肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴及多巴胺由酪氨酸的衍生途径如图 16-24。

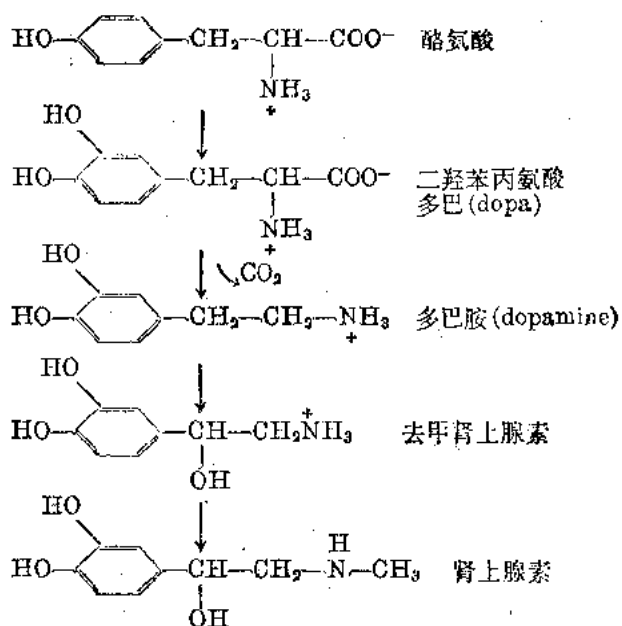


图 16-24 酪氨酸形成多巴、多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素的途径

肾上腺素(Ad)、去甲肾上腺素(NA)、多巴和多巴胺(DA)等统称为儿茶酚胺(Catecholamine)类物质。

(三)色氨酸代谢与 5-羟色胺及吲哚乙酸 如前所述, 5-羟色胺是脊椎动物的一种神经递

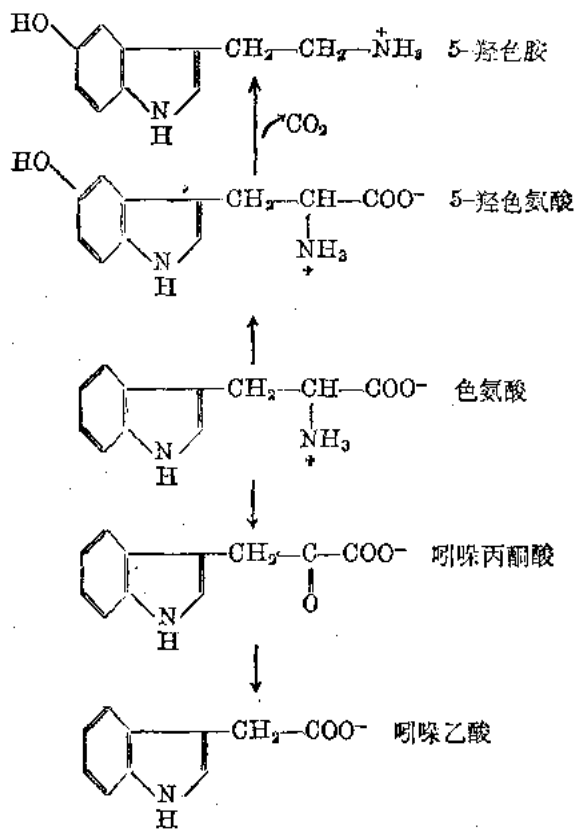


图 16-25 由色氨酸形成 5-羟色胺及吲哚乙酸的途径

质,在神经系统中的含量与神经的兴奋和抑制状态有密切关系,也是一种血管收缩素。吲哚乙酸是一种植物生长激素。两者都是由色氨酸形成的。其形成途径如图 16-25 所示。

(四) 肌酸和磷酸肌酸的形成

肌酸存在于动物的肌肉、脑和血液。既可以游离形式存在,也可以磷酸化形式存在,后者称为磷酸肌酸。肌酸和磷酸肌酸在贮存和转移磷酸键能中起重要作用(参看第十一章生物能学)。参与肌酸合成的有三种氨基酸:精氨酸、甘氨酸和甲硫氨酸。合成反应如图 16-26 所示。

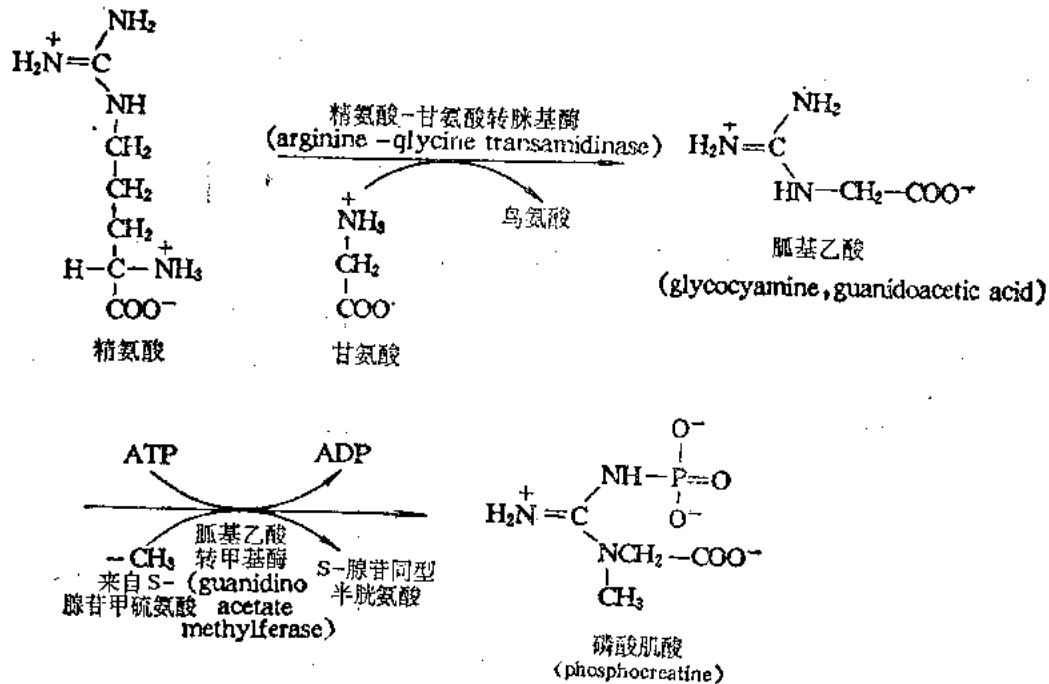


图 16-26 精氨酸、甘氨酸、甲硫氨酸(BATP)形成磷酸肌酸的途径

(五) 组胺的形成

肺、肝、胃粘膜的柱细胞、肌肉、乳腺、神经组织都有组胺存在,它是一种强烈的血管舒张物质,浓度过高可引起虚脱。创伤性休克或炎症病变部位都有组胺释放。它还有刺激胃粘膜分泌胃蛋白酶和胃酸的作用。在神经组织中它是感觉神经的一种递质,和外周神经的感觉与传递有密切关系。

组胺是组氨酸脱羧基的产物,它的形成如下式:



(六) 腐胺、精胺、亚精胺(精脞)的形成

腐胺 (putrescine) 名称的起源是因为它发现于腐败的肉中。它是鸟氨酸脱羧的产物, 鸟氨酸来源于精氨酸的水解。

亚精胺 (spermidine) 和精胺 (spermine) 名称的来源是因为它们发现于人的精液。这两种物质在法律上一直用于鉴定犯罪事实, 但它们的结构直至 1926 年才弄清。近 20 年来才了解到亚精胺、精胺和腐胺广泛存在于各种组织, 而且可能具有重要的功能。它们总是于核酸并存, 可能在转录和细胞分裂的调节中起作用。

亚精胺和精胺来源于腐胺。三者的形成途径如图 16-27 所示。

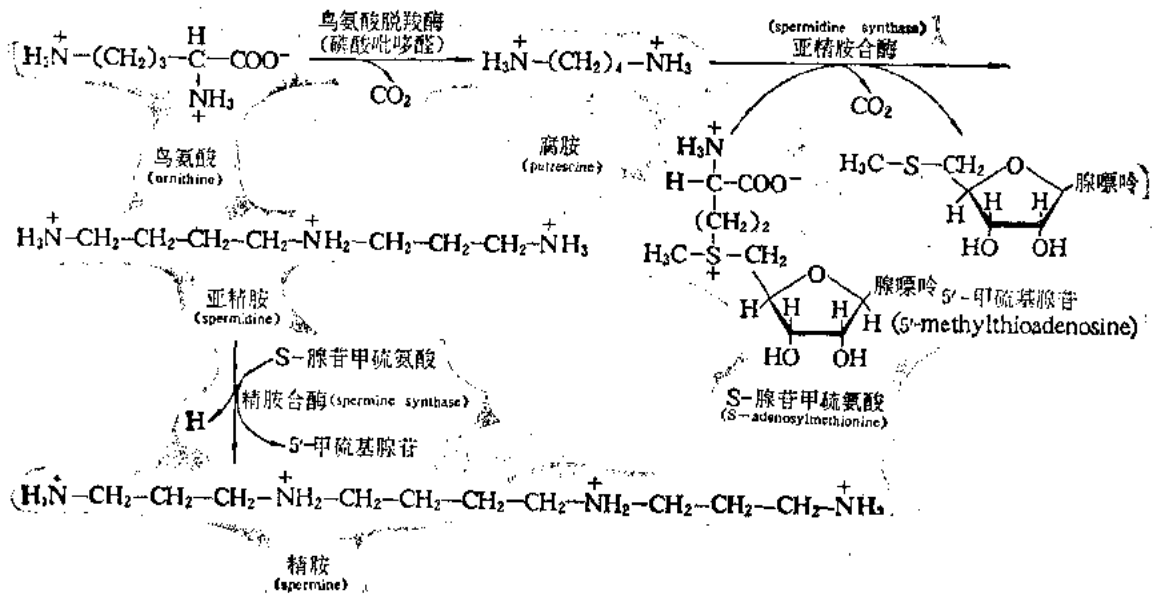
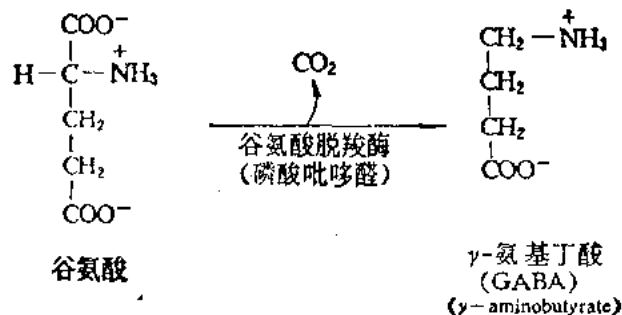


图 16-27 腐胺、亚精胺、精胺的形成途径

亚精胺和精胺的分子中, 含有许多氨基, 因此又统称多胺 (polyamine)。

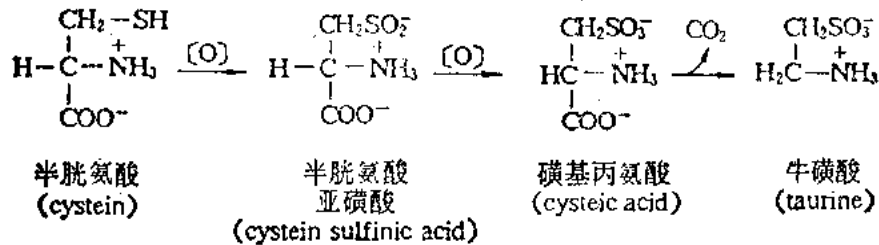
(七) 谷氨酸和 γ -氨基丁酸 谷氨酸在动物脑中含量占全身各组织的首位。在脑和脊髓中是一种广泛存在的具有兴奋作用的神经介质。谷氨酸脱羧形成 γ -氨基丁酸, 可增加突触后神经细胞膜对 Na^+ 离子的通透性, 使神经膜超极化, 从而提高动作电位的启动阈值, 因此是脑组织中具有抑制作用的神经介质。

γ -氨基丁酸的形成途径如下:



γ -氨基丁酸并非氨基酸中唯一的抑制性神经递质,甘氨酸、牛磺酸等也都是不同程度的抑制性神经递质。谷氨酸也并非唯一的兴奋性神经递质,天冬氨酸也有类似的作用。

(八) 牛磺酸和半胱氨酸 牛磺酸来源于半胱氨酸氧化脱羧,反应如下:



第十节 氨基酸代谢缺陷症

氨基酸代谢中缺乏某一种酶,都可能引起疾患,这种疾病称为代谢缺陷症。由于某种酶的缺乏,致使该酶的作用物在血中或尿中大量出现。这种代谢缺陷属于分子疾病。其病因和DNA分子突变有关,往往是先天性的,又称为先天性遗传代谢病。这类先天性代谢缺陷症,大部分发生在婴儿时期,常在幼年导致死亡,发病的症状表现有智力迟钝、发育不良、周期性呕吐、沉睡、搐溺、共济失调、昏迷等。目前已发现的氨基酸代谢病已达30多种。表16-2列举一些先天性氨基酸代谢病有关的酶,以及血或尿中出现的不正常代谢产物。

表 16-2 先天性氨基酸代谢缺陷症

病 名	代 谢 缺 陷	血或尿中增多的主要物质 (血中 Δ , 尿中 \circ)
苯丙酮尿症(PKU) (phenylketonuria)	缺乏苯丙氨酸羟化酶或二氢喋啶还原酶	苯丙氨酸 $\Delta\circ$, 苯丙酮酸
高苯丙氨酸血症 (Hyperphenylalaninemia)	苯丙氨酸羟化酶或二氢喋啶还原酶结构变异	苯丙氨酸 Δ
高酪氨酸血症 (Hypertyrosinemia)	缺乏对羟苯丙酮酸氧化酶	酪氨酸 $\Delta\circ$, 对羟苯乳酸 \circ
枫糖尿症(MSUD) (Maple Syrup Urine Disease)	缺乏支链氨基酸脱羧酶	支链氨基酸及相应酮酸 $\Delta\circ$
高缬氨酸血症 (Hypervalinemia)	可能缺乏缬氨酸转氨酶	缬氨酸 $\Delta\circ$
组氨酸血症 (Histidinemia)	缺乏组氨酸酶	组氨酸 $\Delta\circ$
色氨酸尿症 (Tryptophanuria)	缺乏色氨酸吡咯酶或犬尿氨酸甲基化酶	色氨酸 $\Delta\circ$
高胱氨酸血症	缺乏胱硫醚合成酶	高胱氨酸 \circ , 高半胱氨酸 \circ
高甲硫氨酸血症	缺乏甲硫氨酸腺苷转移酶	甲硫氨酸 $\Delta\circ$
嗜铬细胞瘤	L-芳香族脱羧酶活性升高	去甲肾上腺素, 肾上腺素 \circ
脯氨酸血症	脯氨酸氧化酶 脯氨酸脱氢酶	脯氨酸 $\circ\Delta$

上表中值得特别提出的是在苯丙氨酸代谢中由于缺乏苯丙氨酸4-单加氧酶而引起的苯丙

酮尿症(phenyl ketonuria, 简称 PKU 症)。这种病, 在 10 000 人中即可发现一人。当机体缺乏这种酶时, 苯丙氨酸的正常代谢途径(参看图 16-8)即改变为在正常情况下很少起作用的第二条途径, 即苯丙氨酸与 α -酮戊二酸转氨形成苯丙酮酸, 聚集在血液中, 最后由尿中排出体外, 这是人们最早认识的一种代谢遗传缺陷症。患者若在儿童时期限制吃含有苯丙氨酸的饮食, 可以防止发生智力迟钝。

尿黑酸症(alcaptonuria) 是酪氨酸代谢中缺乏尿黑酸氧化酶引起(图 16-8)。这种病人尿中含有尿黑酸, 在碱性条件下暴露于氧气中即氧化并聚合成为类似黑色素的物质而使尿显黑色。因此称为尿黑酸症(alkapton uria)。这种病人的结缔组织有不正常的色素沉着。

枫糖尿症(maple syrup urine) 名称的来源并不是由于尿中有枫糖排出, 而是患者的尿有类似枫糖的气味。患者血浆及尿中出现大量支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸)及其相应酮酸, 因此又称为支链酮尿症。

患者出生后约一周未出现症状, 喂食困难、呕吐、昏睡等, 出现广泛的大脑损伤, 一般在周岁末死亡。

提 要

生物体内的蛋白质在不断地新陈代谢。高等动物需要不断从外界摄取蛋白质以补充体内的消耗, 维持其氮平衡。外源蛋白质进入体内, 需先经水解作用将大分子转变为游离氨基酸, 然后才被吸收利用。外源蛋白质的降解在消化道中进行, 经过胃、肠中的胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、羧肽酶、氨肽酶等的作用, 最后降解为氨基酸。细胞内催化蛋白质降解的是溶酶体中的各种蛋白水解酶。

氨基酸的分解代谢总是先脱去氨基。脱氨基的方式, 不同生物不完全相同, 氧化脱氨基作用普遍存在于动植物中, 非氧化脱氨基作用主要见于微生物。转氨基作用是氨基酸脱去氨基的一种重要方式。不同氨基酸和 α -酮戊二酸的转氨形成谷氨酸在氨基酸的分解代谢中占有重要地位。催化转氨基作用的酶称为转氨酶, 以磷酸吡哆醛作为辅基。与转氨作用相偶联的反应有氨基酸的氧化脱氨基作用和嘌呤核苷酸循环。谷氨酸脱氢酶将谷氨酸脱去氨基形成 NH_4^+ 和 α -酮戊二酸, NAD^+ 或 NADP^+ 是该反应的电子受体。陆生脊椎动物将脱下的氨合成尿素。嘌呤核苷酸循环将氨基酸的 α -氨基与次黄嘌呤核苷一磷酸结合形成腺嘌呤核苷酸, 再经水解脱下氨基形成 NH_4^+ 。氨的运输形式是形成谷氨酰胺。

尿素的形成通过尿素循环, 尿素的直接前体是精氨酸, 精氨酸水解形成尿素和鸟氨酸, 后者又与由氨、二氧化碳和 ATP 合成的氨甲酰磷酸作用, 形成瓜氨酸, 瓜氨酸又在天冬氨酸参与下, 加入亚氨基形成精氨酸。

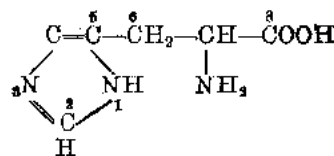
氨基酸的碳骨架进行氧化分解时, 先形成能够进入三羧酸循环的化合物。氨基酸可通过 5 条途径进入三羧酸循环: 通过形成乙酰 CoA, α -酮戊二酸、琥珀酸、延胡索酸和草酰乙酸。大多数氨基酸是生糖氨基酸。两种氨基酸是生酮氨基酸。少数氨基酸既能生糖也能生酮。丙氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、苏氨酸都能转变为丙酮酸。天冬酰胺和天冬氨酸都能转变为草

酰乙酸。α-酮戊二酸是各氨基酸以及谷氨酰胺、组氨酸、脯氨酸和精氨酸 5 种氨基酸的入口处，后 4 种氨基酸都可转变为谷氨酸。琥珀酰 CoA 是甲硫氨酸、异亮氨酸、缬氨酸部分碳原子的入口，这 3 种氨基酸都通过形成甲基丙二酰 CoA 转变为琥珀酰 CoA。亮氨酸可转变为乙酰乙酰 CoA 和乙酰 CoA。酪氨酸和苯丙氨酸通过两条途径进入三羧酸循环。一条是通过乙酰乙酰 CoA 再形成乙酰 CoA，另一条是延胡索酸途径。

生物体许多重要生物分子都是由氨基酸衍生而来。氨基酸是“一碳单位”的直接提供者，此外氨基酸还是许多生物活性物质的前体，如黑色素，儿茶酚胺，5-羟色胺、γ-氨基丁酸以及肌酸等。

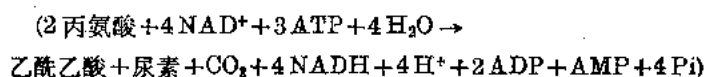
习 题

1. 动物体内有哪些酶参加蛋白质水解反应？总结这些酶的作用特点。
2. 氨基酸脱氨基后的碳链如何进入三羧酸循环？
3. 有一种遗传病人，在血浆中异戊酸的含量增高，可能影响了哪种氨基酸的代谢？如果这种氨基酸及其 α-酮酸在血液中的含量是正常的，可能缺乏哪一种酶？(a. 亮氨酸、b. 异亮氨酸-CoA 脱氢酶)
4. 写出苯丙氨酸在排氮动物和排尿素动物体内完全氧化时的平衡式，包括全部活化和能量储存步骤。
(苯丙氨酸 + 10 O₂ + 46 ADP + 46 Pi → 9 CO₂ + NH₃ + 45 ATP + AMP + PPi + 45 H₂O)
5. 组氨酸分解代谢时，下面标出的原子会出现在谷氨酸的什么位置上？



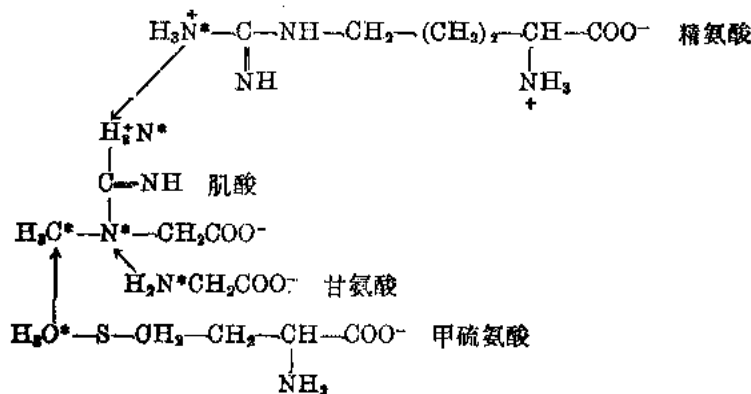
(1 为氨基氢，5 为 α-碳原子，6 为 β-碳原子，8 为 γ-羧基碳原子，2, 3 原子不参加谷氨酸)。

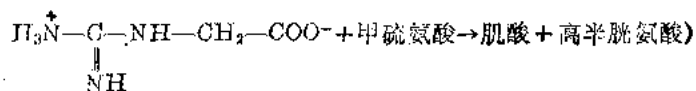
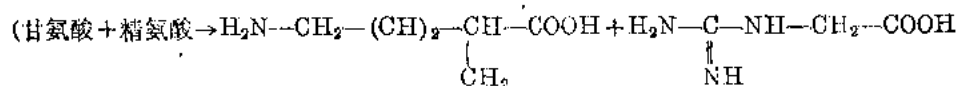
6. 写出丙氨酸转变为乙酰乙酸和尿素的总平衡式：



7. 比较当葡萄糖、丁酸、丙氨酸在人肝脏中彻底氧化时每个碳原子通过 ATP 产生的能量[葡萄糖: 6.23 (ATP/每个碳原子), 丁酸: 7.00, 丙氨酸: 6.00]。

8. 用成年大白鼠做同位素示踪实验，得到下面的结果：肌酸分子中的标记原子是由下面所列的一些前体而来，从这样的实验结果设计一条肌酸合成的可能途径。





9. 说明尿素形成的机理和意义。

主要参考书

1. 沈同、王镜岩、赵邦悌主编.《生物化学》,人民教育出版社,1980。
2. 北京医学院主编,《生物化学》,人民卫生出版社,1978。
3. H. A. 哈珀等著,王明运等译,《生理化学评论》,科学出版社,1985。
4. 薛启昊,《神经系统遗传代谢病》,北京友谊医院出版,1988。
5. Lehninger, A. L. (1982) Principles of Biochemistry. Worth Publishers Inc.
6. Stryer, L. (1988) Biochemistry, 3rd ed. W. H. Freeman and Company New York.
7. McGilvery, R. W. (1979) Biochemistry, A Functional Approach, 2nd ed. W. B. Saunders company.
8. Meister, A. (1965) Biochemistry of Amino Acids Vols I—II, Academic Press, New York.
9. Zubý G. L. et al. (1984) Biochemistry, Addison-Wesley, Publishing Company, Inc.
10. White, Abraham et al. (1978) Principles of Biochemistry, 6th ed. McGraw-Hill Book Comp.
11. Barker, H. A. Ann. Rev. Biochem. 50: 23, (1981). Amino Acid degradation by anaerobic bacteria.

(王镜岩)

第十七章 氨基酸及其重要衍生物的 生物合成, 生物固氮作用

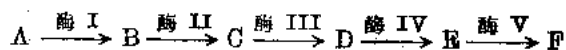
不同生物合成氨基酸的能力不同, 以合成原料为例, 有的能利用二氧化碳, 有的能利用有机酸, 有的能利用单糖。不同生物能够合成氨基酸的种类也不完全相同, 有的可以合成全部构成蛋白质的氨基酸, 有的则不能全部合成, 这些生物所需的氨基酸必需从其他生物获得。

凡是机体不能自己合成, 必需来自外界的氨基酸, 称为必需氨基酸 (essential amino acids)。这一名称来源于用大白鼠所作的实验。若在喂饲大白鼠的膳食中缺乏苯丙氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、组氨酸或精氨酸(对幼小动物需要)等 10 种氨基酸的任何一种, 动物都不能正常生长而得名。凡机体能自己合成的氨基酸称为非必需氨基酸 (nonessential amino acids)。人类和大白鼠的必需氨基酸种类是相同的。高等植物有能力合成自己所需的全部氨基酸, 而且既可利用氮又可利用硝酸作为合成氨基酸的氮源。微生物合成氨基酸的能力有很大差异, 例如大肠杆菌可合成全部所需氨基酸, 而乳酸菌却需从外界获取某些氨基酸。

虽然生物合成氨基酸的能力有种种差异, 但仍可总结出氨基酸生物合成的某些共性。本章既将讨论它们的共性, 也将讨论构成蛋白质 20 种氨基酸的各个合成途径。

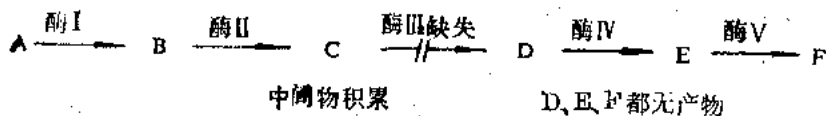
氨基酸生物合成的研究, 大多以微生物作为材料。这不仅因为取材方便, 最大的优越性是比较容易地将遗传和生物化学技术结合起来。应用遗传突变技术可获得在合成氨基酸方面具有各种特点的遗传突变株。例如某个突变株在某种氨基酸合成过程中缺乏某一种酶, 则该氨基酸的合成过程就在这缺乏酶的步骤受阻, 这时全部合成反应就停留在这缺失酶的步骤, 而使前一步反应的产物大量积累。在突变株微生物的培养基中就可测出此浓度大大提高的积累产物。又例如某种突变株有合成某一种氨基酸的特殊能力, 则该突变株即可为研究这种氨基酸的合成途径提供便利条件。

若将氨基酸的生物合成反应步骤用下列反应式表示:



式中 A 代表某种氨基酸生物合成前体物质, B、C、D、E 代表不同的中间产物, 酶(I、II、III、IV、V)代表不同的酶, F 代表产物, 即某种氨基酸。

突变株微生物的同一种氨基酸的正常合成路线在发生变异的步骤受阻可用下式表示:



上式表明当酶 III 缺失时, 此突变株培养液中即大量积累中间产物 C。通过对中间产物 C 的测

定,即可判断某种氨基酸(F)的一个中间代谢环节。

通过这些方法的结合使用,已将构成蛋白质 20 种氨基酸的生物合成途径基本阐明。

在用微生物作材料阐明氨基酸合成途径的基础上,还需用其他生物为材料才能弄清不同生物合成氨基酸的特殊性。

不同氨基酸的生物合成途径虽各异,但许多氨基酸的生物合成都与机体的几个中心代谢环节有密切联系,例如糖酵解途径、五碳糖磷酸途径、三羧酸循环等。因此可将这些代谢环节中的几个与氨基酸生物合成有密切关联的物质,看作氨基酸生物合成的起始物,并以这些起始物作为氨基酸生物合成途径的分类依据。如是可将氨基酸生物合成分为若干类型。

α -酮戊二酸衍生类型,指的是某些氨基酸是由三羧酸循环的中间产物 α -酮戊二酸衍生而来。属于这种类型的氨基酸有 L-谷氨酸、L-谷氨酰胺、L-脯氨酸、L-精氨酸。在有些生物,如真菌、眼虫等, α -酮戊二酸还为 L-赖氨酸提供碳源。由 α -酮戊二酸衍生的氨基酸又可称为谷氨酸类型氨基酸。

草酰乙酸衍生类型,指的是某些氨基酸由草酰乙酸衍生而来。属于这种类型的氨基酸有 L-天冬氨酸、L-天冬酰胺、L-甲硫氨酸、L-苏氨酸、L-异亮氨酸,在细菌和植物(除真菌),还有 L-赖氨酸。由草酰乙酸衍生的氨基酸又称为天冬氨酸类型。

丙酮酸衍生类型,属于这一类型的氨基酸有 L-丙氨酸、L-缬氨酸。此外,丙酮酸还为 L-亮氨酸、L-异亮氨酸和以天冬氨酸为起始物形成 L-赖氨酸的反应提供碳原子。所以异亮氨酸和赖氨酸既属于草酰乙酸衍生类型又属于丙酮酸衍生类型。

3-磷酸甘油酸衍生类型,属于这一类型的氨基酸有 L-丝氨酸、L-半胱氨酸、甘氨酸。这些氨基酸又称丝氨酸类型。

上述的四种类型包括了 16 种氨基酸,此外,在合成蛋白质中还有三种芳香族氨基酸,即苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸以及比较特殊的组氨酸。前三种氨基酸的生物合成起始物来源于五碳糖循环的中间物赤藓糖-4-磷酸和酵解途径的中间物磷酸烯醇式丙酮酸(PEP),色氨酸除需要赤藓糖-4-磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸外,还需要磷酸核糖焦磷酸(PRPP),以及丝氨酸。

组氨酸的生物合成途径和其他氨基酸之间没有联系。它的合成也需要 PRPP,还需要从 ATP 分子上取下 N-C 基团,因此组氨酸的合成途径也可认为是嘌呤核苷酸代谢的一个分枝。

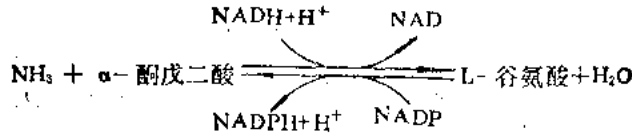
关于氨基酸生物合成的具体步骤将在第一、二节中详述。

第一节 脂肪族氨基酸的生物合成途径

一、 α -酮戊二酸衍生类型——谷氨酸类型

(一) 由 α -酮戊二酸形成谷氨酸、谷氨酰胺

由 α -酮戊二酸形成谷氨酸的途径是 α -酮戊二酸与游离氨经 L-谷氨酸脱氢酶催化的氨基化作用。

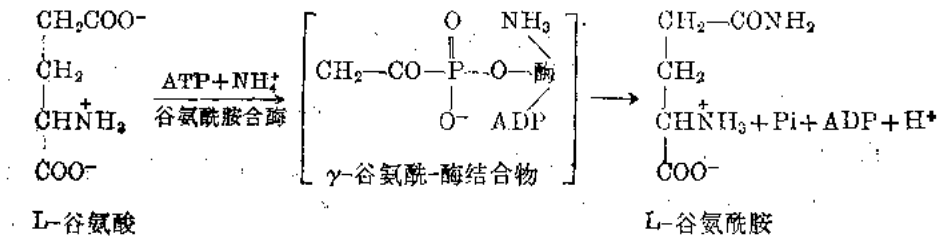


L-谷氨酸脱氢酶在动物体内可利用 NAD/NADEH 和 NADP/NADPH 两类辅酶，利用 NAD 作辅酶的酶一般是催化谷氨酸脱氨基转变为 α -酮戊二酸，无论利用哪种辅酶的 L-谷氨酸脱氢酶，都能催化可逆反应。

经进一步深入研究发现，植物、微生物、草类的谷氨酸氨基并非来源于游离氨，而来源于谷氨酰胺的酰胺基。后面还将进一步讨论。

(二) 由 α -酮戊二酸形成谷氨酰胺

由 α -酮戊二酸先形成 L-谷氨酸，再由 L-谷氨酸形成 L-谷氨酰胺。起催化作用的酶称为谷氨酰胺合酶 (glutamine synthase)。这一过程包括一个谷氨酸- γ -羧基的活化步骤，需 ATP 提供能量。 γ -羧基活化时形成 γ -谷氨酰-酶的结合物，然后分解形成谷氨酰胺。

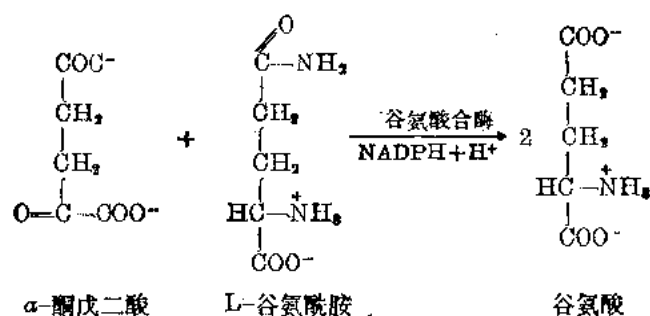


谷氨酰胺合酶是催化氨转变为有机含氮物的主要酶。该酶活性受到机体对含氮物需要情况的灵活控制。

从大肠杆菌中获得的谷氨酰胺合酶的结构以及其调控机制都已经得到阐明。该酶由 12 个相同的亚基对称排列成两个六面体环状结构。每个亚基的分子量为 50 000。它的活性受到复杂的反馈抑制系统调控。有 8 种含氮物以不同程度对该酶发生抑制效应。这 8 种含氮物是：氨基葡萄糖-6-磷酸、色氨酸、丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、胞嘧啶核苷三磷酸、AMP、氨甲酰磷酸。除甘氨酸、丙氨酸外，所有上述其他含氮物的氮都直接来源于谷氨酰胺，而且都是由谷氨酰胺导出的反应最终产物。虽然丙氨酸和甘氨酸的氨基也来源于谷氨酰胺，但都不是这两个反应系列的最终产物。因此在培养细胞时检测培养液中丙氨酸和甘氨酸含量的高低，可作为了解氮源供给情况的鉴定指标。

关于谷氨酰胺合酶的调节机制，可作为氨基酸生物合成调控机制复杂性的典型，将在氨基酸生物合成的调控中讨论。

前述的 α -酮戊二酸直接与氨由谷氨酸脱氢酶催化还原反应，合成谷氨酸的途径，在自然界并不普遍。只有少数生物当环境中的 NH_3 浓度很高时，才以此途径形成谷氨酸。最普遍的合成谷氨酸的途径是由谷氨酰胺合酶 (glutamate synthase) 催化的 α -酮戊二酸接受 L-谷氨酰胺的酰胺基形成谷氨酸的反应。在这个反应中实际上形成了两个谷氨酸分子。



虽然以这种形式合成谷氨酸从能量观点看并不经济。因为由谷氨酸形成谷氨酰胺需要消耗 ATP。如图 17-1 所示：

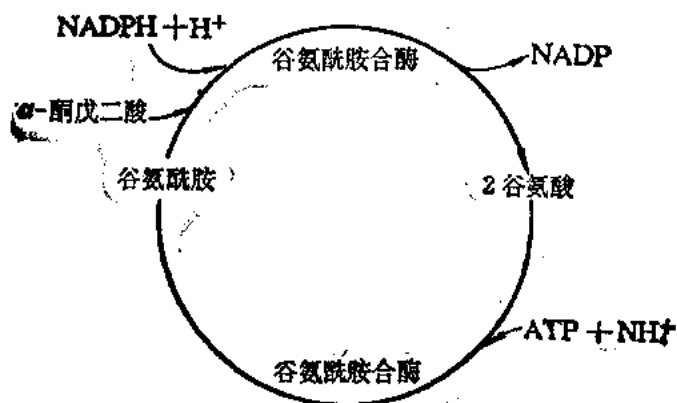


图 17-1 由 α -酮戊二酸和谷氨酰胺形成谷氨酸的途径

但这种方式有很多优越性，由谷氨酰胺合酶催化的酰胺基的形成可在 NH_4^+ 浓度极低的条件下进行，而由谷氨酸脱氢酶催化的反应却需要很高的 NH_4^+ 浓度。以大肠杆菌 (*E. Coli*) 为例，其谷氨酸脱氢酶所催化的反应，以 NH_4^+ 计算， K_m 值为 1.1 毫摩尔，而谷氨酰胺合酶的 K_m 值仅为 0.2 毫摩尔。因此谷氨

酰胺合酶所催化的反应方向更倾向于脱去酰胺基。一般在自然条件下 NH_4^+ 的浓度不会很高。所以由谷氨酰胺提供酰胺基使 α -酮戊二酸形成谷氨酸的可能性是最大的。

谷氨酸合酶的氢供给者 (hydrogen donor) 随不同来源的酶而异。细菌以 NADPH 为供氢体，有些藻类以 NADH 为供氢体。植物则有两种类型。有一种对还原型铁氧还蛋白 (reduced ferredoxin)，另一种，体外试验表明需 NADPH 或 NADH。

(三) 由 α -酮戊二酸形成脯氨酸

L-脯氨酸的合成步骤如图 17-2 所示。由 α -酮戊二酸先形成谷氨酸。谷氨酸的 γ -羧基

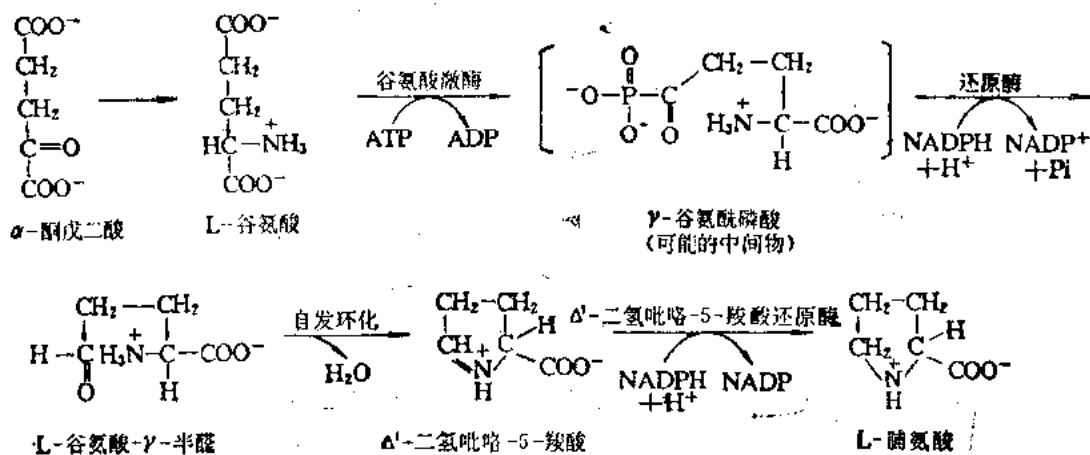


图 17-2 L-脯氨酸的合成途径

还原形成谷氨酸 γ -半醛 (glutamic- γ -semialdehyde), 然后自发环化形成五元环化合物 Δ^1 -二氢吡咯-5-羧酸 (Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate), 再由二氢吡咯还原酶催化还原形成脯氨酸。

(四) L-精氨酸的生物合成

L-精氨酸的生物合成如图 17-3 所示, 也是由谷氨酸经过许多步骤形成。谷氨酸先由转乙酰基酶催化乙酰化, 形成 N-乙酰谷氨酸 (N-acetylglutamate), 再经激酶作用由 ATP 上转移一个高能磷酸基团, 形成 N-乙酰- γ -谷氨酰磷酸, 再经还原酶以 NADPH 为辅酶的作用形成 N-乙酰谷氨酸- γ -半醛, 又经转氨酶的作用, 自谷氨酸分子转移一个 α -氨基, 形成 α -N-乙酰鸟氨酸, 经酶促脱去乙酰基 (脱乙酰基作用或转乙酰基作用), 形成 L-鸟氨酸。由鸟氨酸形成精氨酸的反应过程与尿素形成过程中的反应步骤相同, 即 L-鸟氨酸接受由转氨甲酰酶催化, 自氨甲酰磷酸转移的氨甲酰基先形成 L-瓜氨酸。L-瓜氨酸在合成酶的催化下, 与 L-天冬氨酸结合 (需 Mg^{2+} 离子, 同时 $ATP \rightarrow AMP + PP_i$), 形成精氨琥珀酸。精氨琥珀酸在裂解酶的作用下, 形成精氨酸, 同时产生延胡索酸。

谷氨酸 α -氨基的乙酰化, 可使氨基受到保护, 以利于羧基的活化和还原, 并防止发生环化作用, 使反应向形成精氨酸的方向进行。乙酰基可通过谷氨酸转乙酰基酶的作用, 在全部合成反应中得到保证。

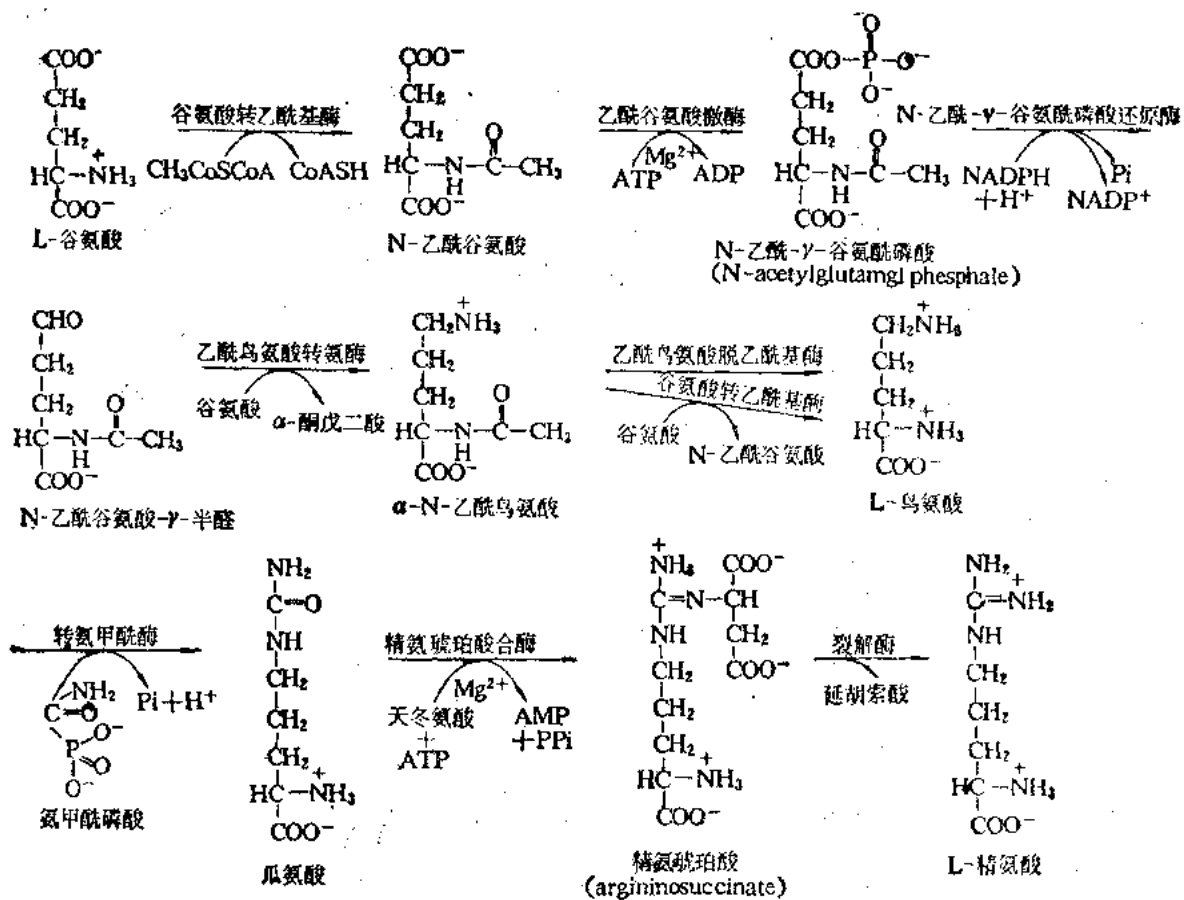


图 17-3 精氨酸的生物合成途径

精氨酸不只是构成蛋白质的组分,也是尿素形成的前体物质(请参看尿素的形成)。

(五) L-赖氨酸的生物合成

L-赖氨酸的生物合成在不同生物有完全不同的两条途径。蕈类(和眼虫)L-赖氨酸的合成以 α -酮戊二酸为起始物。细菌和绿色植物则是通过丙酮酸和天冬氨酸 β -半醛的缩合途径(参看下面细菌和植物L-赖氨酸的生物合成)。本节着重讨论蕈类(和眼虫)由 α -酮戊二酸合成L-赖氨酸的途径。这一合成途径如图17-4所示。

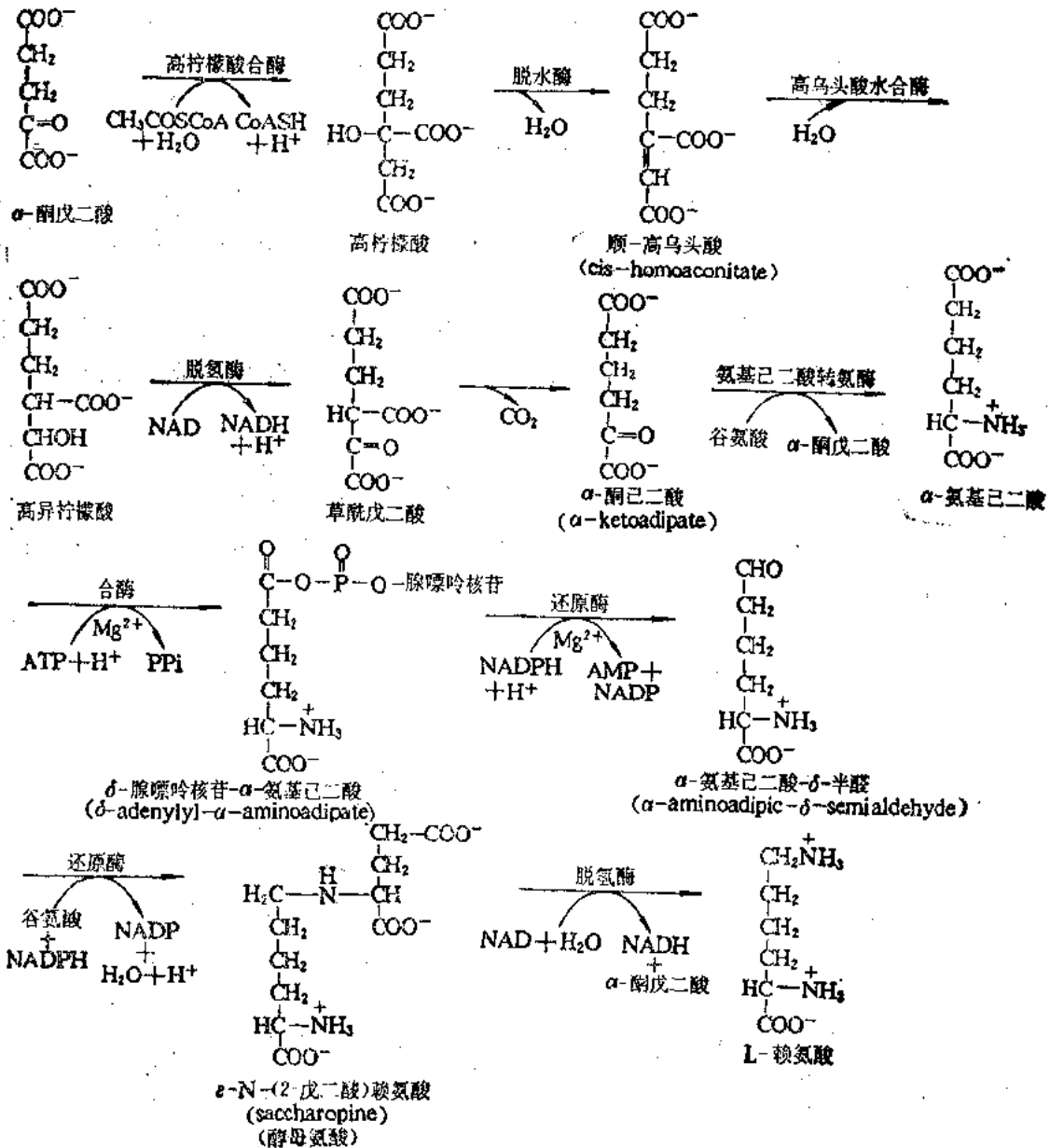


图 17-4 L-赖氨酸的生物合成途径(蕈类和眼虫)

α -酮戊二酸有5个碳原子,而赖氨酸有6个碳原子。因此 α -酮戊二酸形成赖氨酸需延长碳链。第一步是 α -酮戊二酸在高柠檬酸合酶(homocitrate synthase)的催化下,与乙酰辅酶

在作用, 形成高柠檬酸, 高柠檬酸在脱水酶催化下脱水形成顺-高乌头酸(cishomoaconitate)再由水化酶催化形成高异柠檬酸(homoisocitrate), 然后在脱氢酶催化下脱氢, 形成 α -酮己二酸(α -ketoadipate)。该反应所需辅酶为 NAD^+ , 反应过程中还脱去羧基。

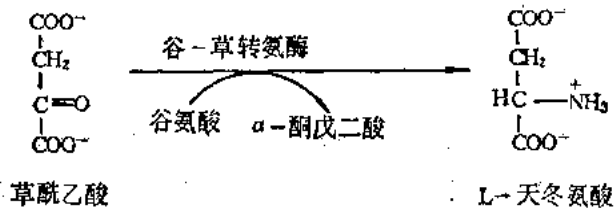
由 α -酮戊二酸形成 α -酮己二酸所经过的碳链延长过程和三羧酸循环中草酰乙酸转变为 α -酮戊二酸以及在亮氨酸生物合成中碳链延长过程都基本相同。不同处是 α -酮戊二酸的 α -羧基是由草酰乙酸的 β -羧基形成, 不是转来的乙酰基。以上表明这些 α -酮酸碳链的延长都遵循一般 α -酮酸碳链延长的规律。

α -酮己二酸的形成成为赖氨酸的碳骨架结构打好了基础, 下一步的变化是 δ -羧基的还原。羧基的活化需 ATP 参与反应, 可能形成酸酐和 AMP 的复合物, 即 δ -腺苷- α -氨基己二酸, 这和脯氨酸以及鸟氨酸生物合成中的羧基活化机理不同。 δ -腺苷- α -氨基己二酸在其还原酶的催化下, 以 NADPH 为辅酶还原, 同时释放出腺苷基团形成 α -氨基己二酸- δ -半醛。半醛基团一旦形成, 在 α -氨基己二酸- δ -半醛-谷氨酸还原酶作用下, 即与谷氨酸在氨基部位缩合。这是一个需 NADPH 的还原缩合反应。缩合后形成 s -N(2-戊二酸)-赖氨酸(saccharopine), 后者在 s '-N(2-戊二酸)-赖氨酸脱氢酶作用下, 再氧化裂解形成 L-赖氨酸和 α -酮戊二酸。此反应专一地以 NAD 为辅酶。上述的两步反应, 实际是一种氨基移换反应。它和以磷酸吡哆醛为辅酶的氨基移换反应方式完全不同。

二、草酰乙酸衍生类型——天冬氨酸类型

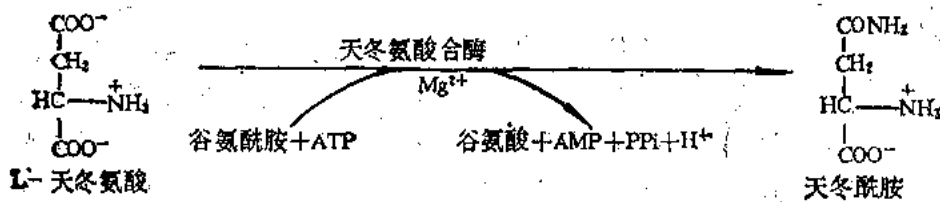
(一) 天冬氨酸的生物合成

L-天冬氨酸是由草酰乙酸接受由谷氨酸转来的氨基形成。催化这一反应的酶称为谷-草转氨酶或称天冬氨酸-谷氨酸转氨酶。天冬氨酸的合成途径如下所示:



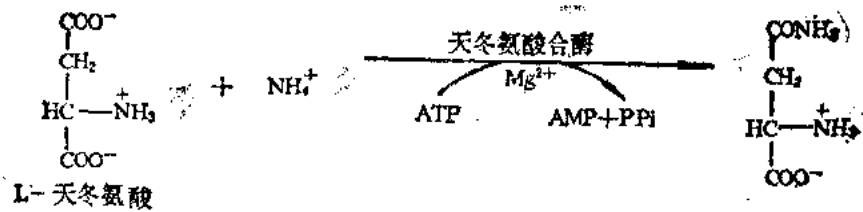
(二) 天冬酰胺的生物合成

哺乳动物天冬酰胺的合成可能都是在天冬氨酸的 β -羧基上转移一个谷氨酰胺的酰胺基而成。催化该反应的酶称为天冬酰胺合酶(asparagine synthase), 需 ATP 参与作用, ATP 在反应中降解为 AMP 和 PPi 。天冬酰胺的合成反应可用下式表示:



该反应可能在酰胺基断裂时形成一个酶和氨基结合的中间产物。

除上述的天冬酰胺合成途径外，在细菌则有另外一种由 NH_4^+ 提供酰胺基氮源的合成途径。这一途径也伴有 ATP 降解为 AMP 和 PPi 的反应。



在这个反应中，也可能包括一个形成与酶结合的 β -天冬酰腺苷酸(β -aspartyladenylate)中间物的步骤。

催化上述两种形成天冬酰胺的酶都称为天冬酰胺合酶(asparagen synthase)，它们的区别在于一种催化酰胺基的断裂，另一种则对游离氨有高的亲和力。

天冬酰胺和谷氨酰胺合成的机制有许多类似之处，而主要的不同是在谷氨酰胺合成反应中 ATP 转变成 ADP 和 P_i ，天冬酰胺合成反应中 ATP 则形成 AMP 和 PPi 。在机体内有催化 PPi 水解为 2P_i 的焦磷酸酶。这一水解反应可释放约 34 千焦(尔)能，因此天冬酰胺的合成反应比谷氨酰胺的合成反应更易于进行。

(三) 细菌和植物 L-赖氨酸的生物合成

由 L-天冬氨酸作为起始物的 L-赖氨酸合成途径如图 17-5 所示。首先要使 L-天冬氨酸的 β -羧基还原。该反应需 ATP 活化羧基。催化此反应的酶为天冬氨酸激酶。这一还原反应和谷氨酸羧基的还原以及 3-磷酸甘油酸还原为 3-磷酸甘油醛的情况都很相似，羧基活化后，形成 β -天冬氨酸磷酸，再由还原酶催化还原。参与天冬氨酸还原反应的辅酶是 NADPH。还原的产物是天冬氨酸- γ -半醛。天冬氨酸- γ -半醛与丙酮酸缩合形成一环状化合物称为 2,3-二氢吡啶-2,6-二羧酸。由此也可将植物 L-赖氨酸的合成看作是起始于丙酮酸和天冬氨酸。催化天冬氨酸- γ -半醛和丙酮酸缩合的酶称为 2,3-二氢吡啶-2,6-二羧酸合酶。该酶受赖氨酸抑制。2,3-二氢吡啶-2,6-二羧酸由以 NADPH 为辅酶的还原酶还原为 Δ^1 -烯六氢吡啶-2,6-二羧酸(又称 2,3,4,5-四氢吡啶-2,6-二羧酸)。该二羧酸与琥珀酰-CoA 作用形成 N-琥珀酰- ϵ -酮- α -氨基庚二酸。在有些生物则由乙酰基代替琥珀酰基。 ϵ -酮基通过与谷氨酸的转氨基作用而形成氨基，使 N-琥珀酰- ϵ -酮- α -氨基庚二酸转变为 N-琥珀酰-L,L- α - ϵ -二氨基庚二酸。在琥珀酰-二氨基庚二酸脱琥珀酸酶的作用下，脱去琥珀酸形成 L,L- α , ϵ -二氨基庚二酸。在二氨基庚二酸差向异构酶的作用下，形成消旋- α , ϵ -二氨基庚二酸。再经二氨基庚二酸脱羧酶的作用，脱去羧基形成 L-赖氨酸。

(四) 甲硫氨酸的生物合成

甲硫氨酸的生物合成如图 17-6 所示。由 L-天冬氨酸开始直至形成 L-天冬氨酸- β -半醛的过程和细菌及植物合成 L-赖氨酸的一段过程完全相同。天冬氨酸- β -半醛在以 NADPH 为辅酶的脱氢酶作用下还原，形成 L-高丝氨酸。由 L-高丝氨酸转变为甲硫氨酸不只一条途径。高丝氨酸的酰基化过程有很多不同方式。形成 O-琥珀酰高丝氨酸转变为 L-高半胱氨酸也有不同的途径。在细菌由胱硫醚 γ -合酶催化与半胱氨酸作用先形成 L,L-胱硫醚，再由 β -胱

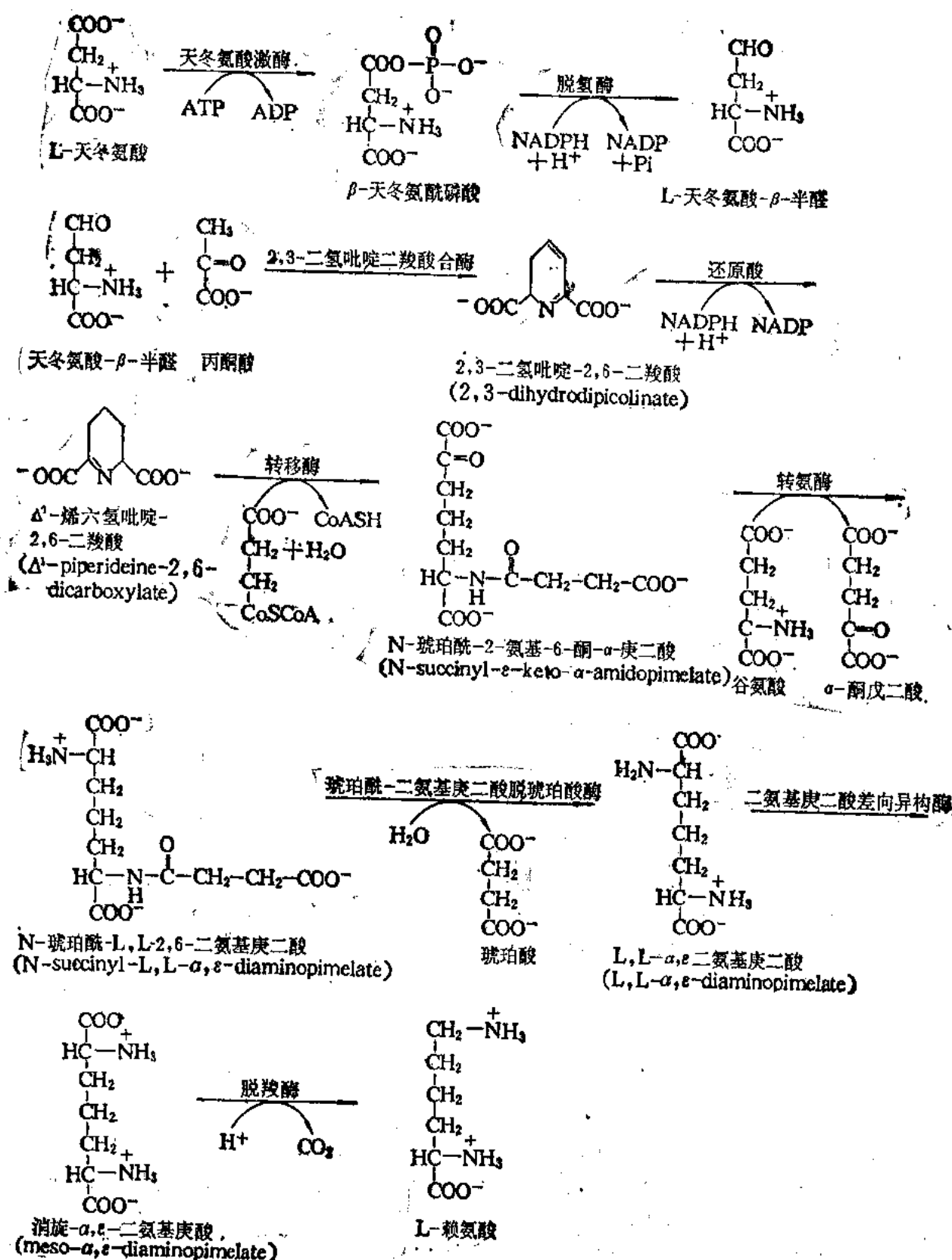


图 17-5 细菌和植物 L-赖氨酸的合成途径

硫醚裂合酶作用形成 L-高半胱氨酸，另外的途径是 O-琥珀酰高丝氨酸在硫解酶的作用下与 H₂S 作用直接形成 L-高半胱氨酸。L-高半胱氨酸接受由 N⁵-甲基四氢叶酸转来的甲基(由转移酶催化)形成 L-甲硫氨酸。

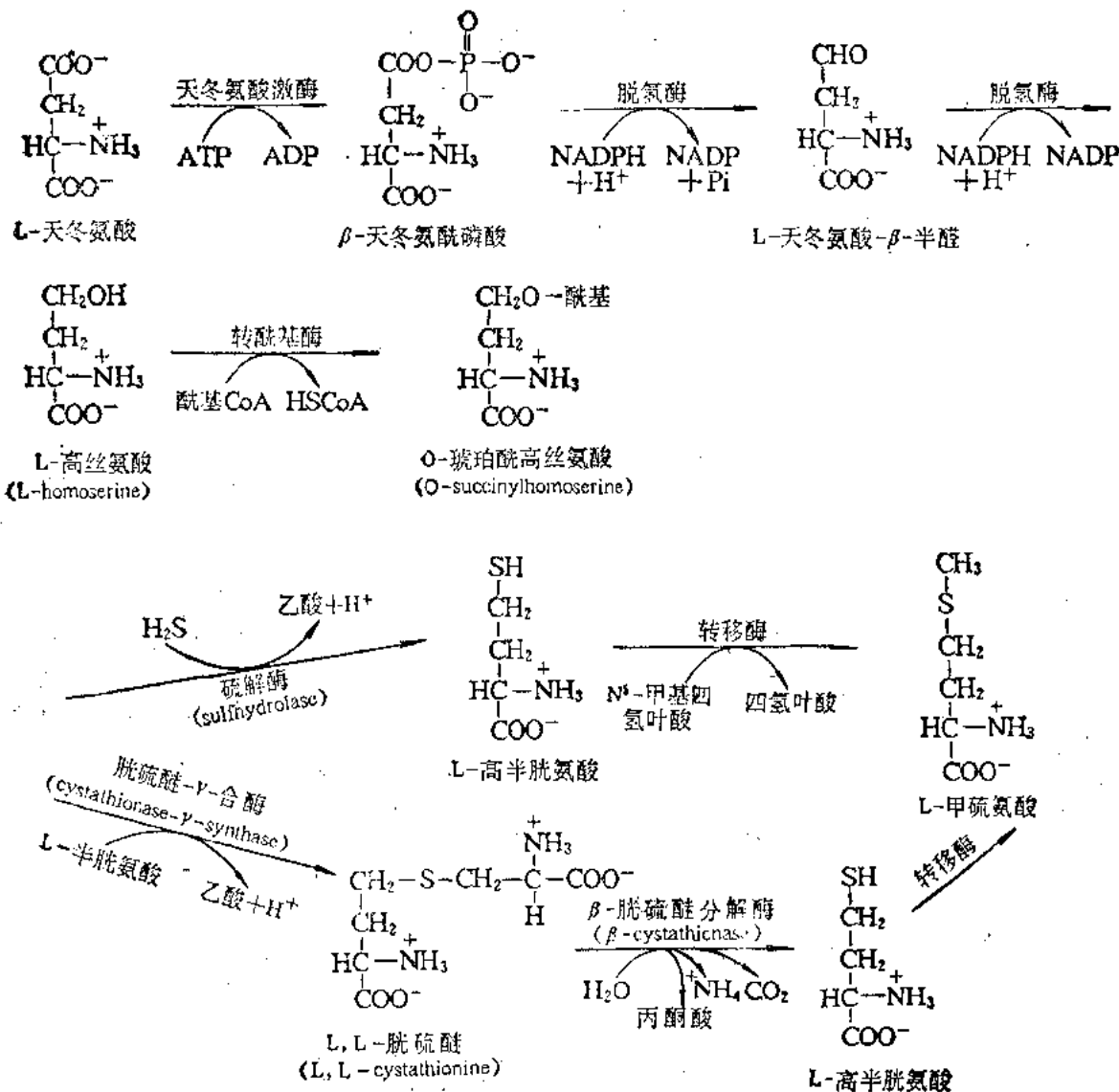


图 17-6 L-甲硫氨酸的生物合成途径

(五) 苏氨酸的生物合成

苏氨酸的合成过程中，从 L-天冬氨酸开始，直到形成 L-高丝氨酸与甲硫氨酸的合成步骤是完全相同的(参看图 17-6)，L-高丝氨酸在其激酶作用下在羟基位置转移 ATP 上一个磷酸基团形成 O-磷酸-L-高丝氨酸(O-phospho-L-homoserine)，再经苏氨酸合酶作用，水解下磷酸基团形成苏氨酸(图 17-7)。

纵观上述 L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-苏氨酸的合成，可看出这三种氨基酸有一段共同的合成途径，由 L-天冬氨酸为共同起点都需经过 β-羧基的还原，形成的天冬氨酸-β-半醛是一

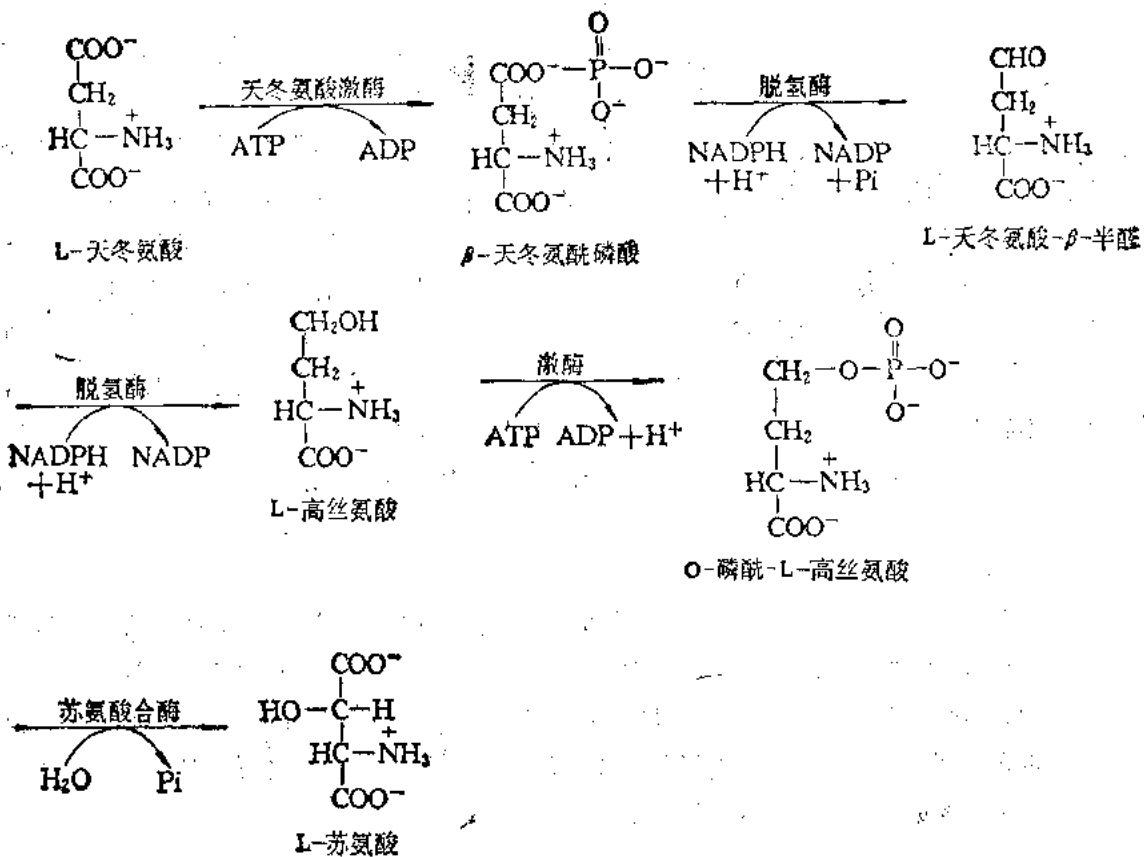


图 17-7 L-苏氨酸的生物合成

个分枝点化合物, L-赖氨酸的合成即由此物质分道, 甲硫氨酸和苏氨酸的合成还共同经过 L-高丝氨酸再分道, L-高丝氨酸也是分枝点化合物。

(六) 异亮氨酸的生物合成

异亮氨酸的 6 个碳原子有 4 个来自天冬氨酸, 只有 2 个来自丙酮酸, 所以一般将异亮氨酸的合成列入天冬氨酸类型。在异亮氨酸合成过程中有 4 种酶和缬氨酸合成中的酶是相同的, 而缬氨酸的合成属于丙酮酸衍生类型, 因此异亮氨酸的生物合成也可视为丙酮酸衍生类型。鉴于异亮氨酸和缬氨酸生物合成中 4 种酶的共同, 异亮氨酸的合成途径将和缬氨酸共同讨论(参看图 17-9 异亮氨酸和缬氨酸的合成途径)。

三、丙酮酸衍生类型

由丙酮酸形成的氨基酸有 L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸, 还为异亮氨酸的合成提供 2 个碳原子, 为赖氨酸的合成提供 2 或 3 个碳原子(参看图 17-4 及图 17-5 赖氨酸的生物合成)。因异亮氨酸和缬氨酸生物合成途径的平行关系, 本节将一并讨论其合成途径。

(一) 丙氨酸的生物合成

丙氨酸是丙酮酸与谷氨酸在谷-丙转氨酶的作用下形成的, 如图 17-8 所示。

丙氨酸的合成没有反馈抑制效应。机体细胞内可找到许多丙氨酸库。又因转氨酶的

作用是可逆的,丙酮酸和丙氨酸可根据需要而互相转换。

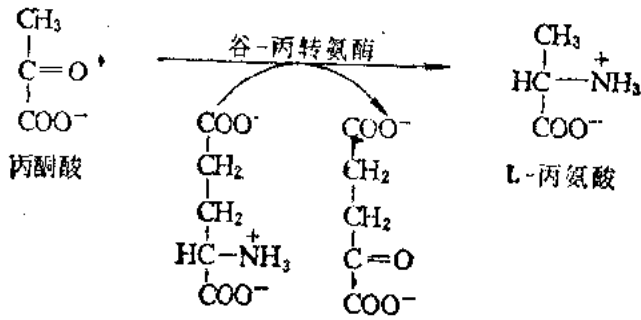


图 17-8 丙氨酸的生物合成

(二) 缬氨酸和异亮氨酸的生物合成

缬氨酸和异亮氨酸的生物合成如图 17-9 所示。这两种氨基酸的第一步是相应地由丙酮酸和丁酮酸与活性乙醛基缩合。活性乙醛基可能是乙醛基与 α -羟乙基硫胺素焦磷酸结合的产物。醛基是由丙酮酸脱羧而成。缩

合后所形成的产物是相应的 α -乙酰- α -羟酸。形成的两种化合物进行甲基、乙基的自动位移,产物经脱水后形成缬氨酸和异亮氨酸的相应酮酸,再经转氨作用形成缬氨酸和异亮氨酸。

(三) 亮氨酸的生物合成

亮氨酸的合成途径从丙酮酸开始直至形成 α -酮异戊酸和 L-缬氨酸以及异亮氨酸的合成途径完全相同(参看图 17-9, L-缬氨酸的生物合成)。 α -酮异戊酸在 α -异丙基苹果酸合酶作用下,由乙酰 CoA 转来酰基形成 α -异丙基苹果酸,后者在(同分)异构酶作用下形成 β -异丙基苹果酸。再经以 NAD 为辅助因子的脱氢酶作用形成 α -酮异己酸,后者再由亮氨酸转氨酶催化与谷氨酸转氨形成 L-亮氨酸(图 17-10)。

四、3-磷酸甘油酸衍生类型——丝氨酸类型

属于这一类型的氨基酸有丝氨酸、甘氨酸和半胱氨酸。丝氨酸又可看作甘氨酸的前体,因此丝氨酸和甘氨酸的合成将放在一起讨论。

(一) 丝氨酸和甘氨酸的生物合成

如图 17-11 所示,这两种氨基酸合成的第一步是由糖酵解过程的中间产物 3-磷酸甘油酸作为起始物质,它的 α -羟基在磷酸甘油酸脱氢酶催化下,由 NAD^+ 脱氢形成 3-磷酸羟基丙酮酸,后者再经磷酸丝氨酸转氨酶催化由谷氨酸转来氨基形成 3-磷酸丝氨酸,在磷酸丝氨酸磷酸酶的作用下脱去磷酸,即形成 L-丝氨酸。L-丝氨酸在丝氨酸转羟甲基酶的作用下,脱去羟甲基,即形成甘氨酸,丝氨酸转羟甲基酶的辅酶是四氢叶酸。

(二) 半胱氨酸的生物合成

半胱氨酸生物合成中的关键是硫氢基的来源,在大多数植物和微生物,其硫氢基主要来源于硫酸,可能还原为某种硫化物,这一过程相当复杂,迄今了解很少。在动物体内,硫氢基团主要来源于高半胱氨酸。

大多数植物和微生物的半胱氨酸合成途径如图 17-12 所示。起始步骤是乙酰 CoA 的乙酰基转移到丝氨酸上,形成 O-乙酰丝氨酸。催化这一反应的酶为丝氨酸转乙酰基酶。O-乙酰丝氨酸将 β -丙氨酸基团部分($-\text{CH}_2-\text{CH}^+\text{NH}_3-\text{COO}^-$)提供给与酶结合的硫氢基团而形成 L-丝氨酸。

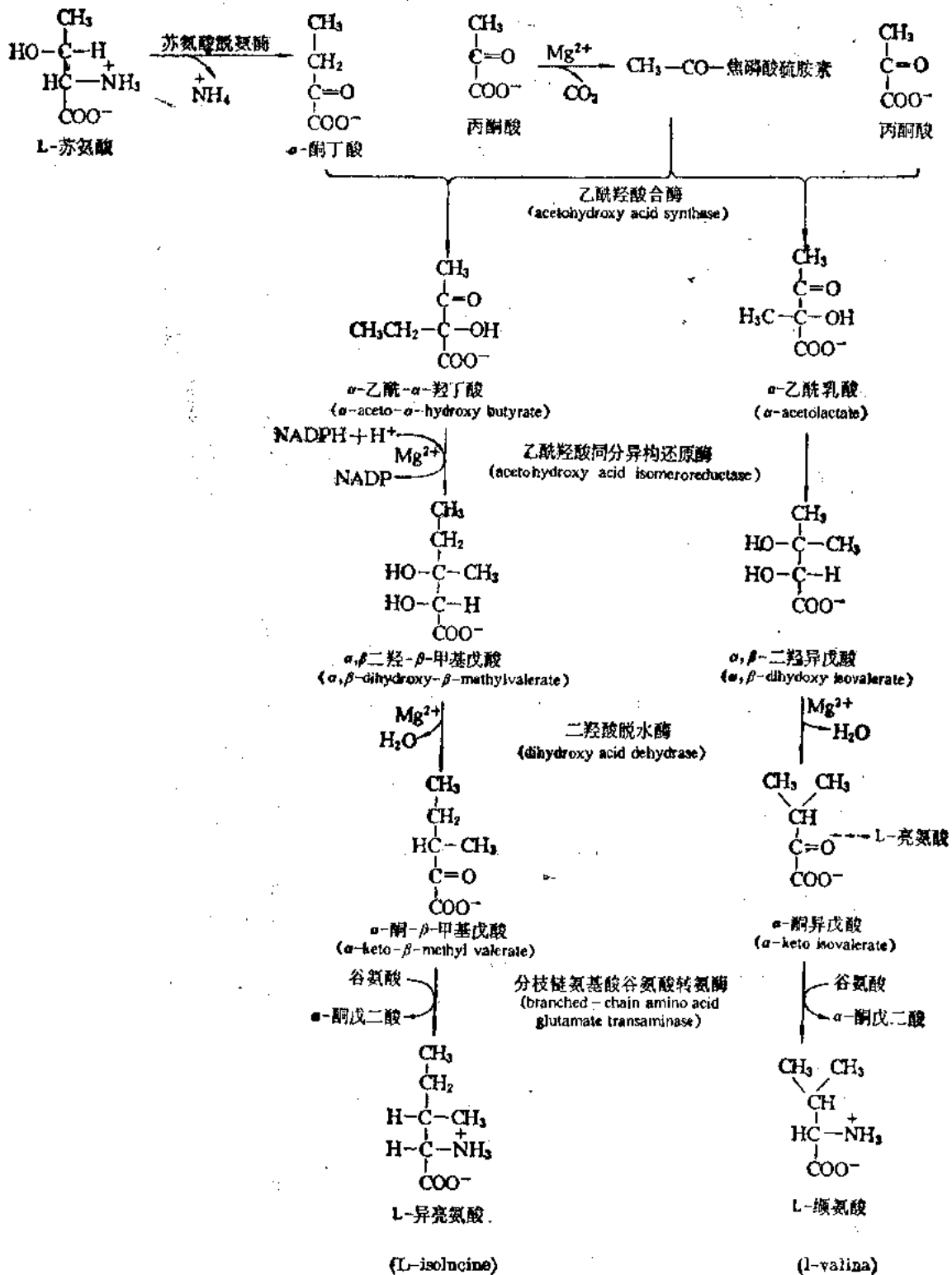


图 17-9 异亮氨酸和缬氨酸的合成途径

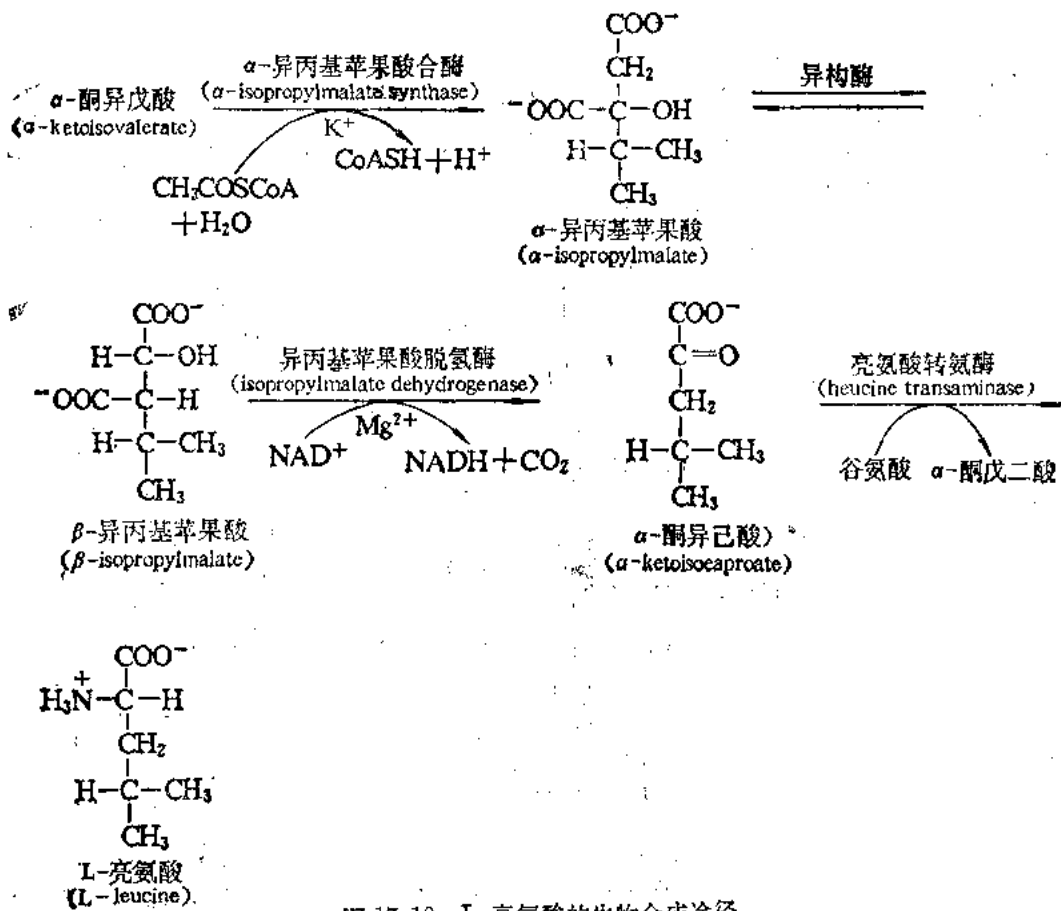


图 17-10 L-亮氨酸的生物合成途径

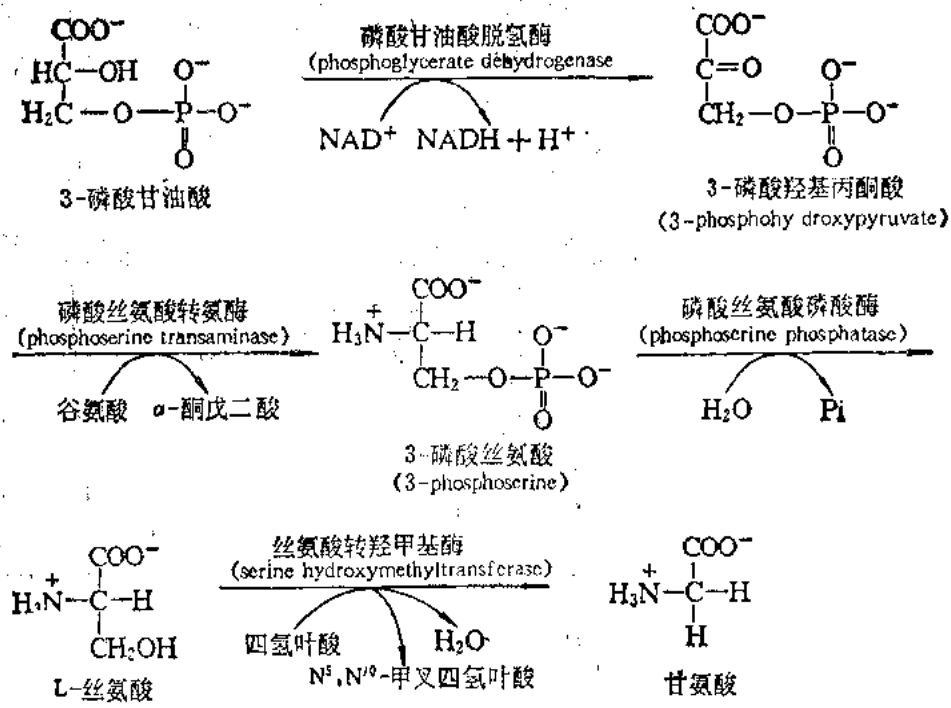


图 17-11 丝氨酸和甘氨酸的生物合成途径

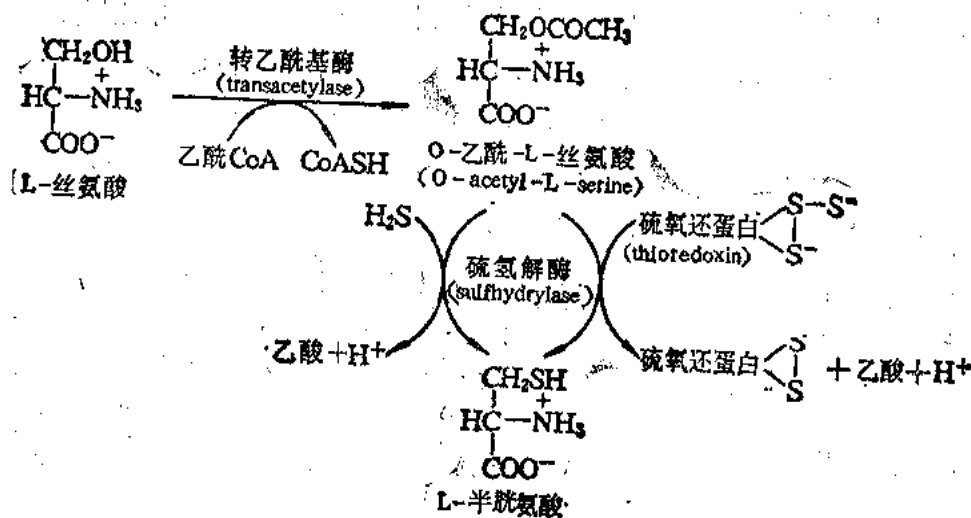


图 17-12 某些植物和微生物体内半胱氨酸的合成途径

硫氢基团或来源于硫化氢, 或通过硫化物与载体相结合的形式将硫氢基团转移给丝氨酸

关于硫酸的还原问题即由 SO_4^{2-} 还原为 H_2S 的过程目前所了解的首先是通过硫酸与 ATP 作用形成活化形式, 即腺嘌呤-5'-磷酸硫酸 (APS, Adenosine-5'-phosphosulfate), 催化这一反应的酶称为腺嘌呤核苷硫酸焦磷酸化酶 (adenylsulfate pyrophosphorylase), 该化合物又在腺嘌呤-5'-磷酸硫酸激酶 (APS-激酶) 的作用下, 再从另一分子 ATP 上接受一磷酸基团形成 3-磷酸腺嘌呤-5'-磷酸硫酸 (PAPS, 3-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate)。

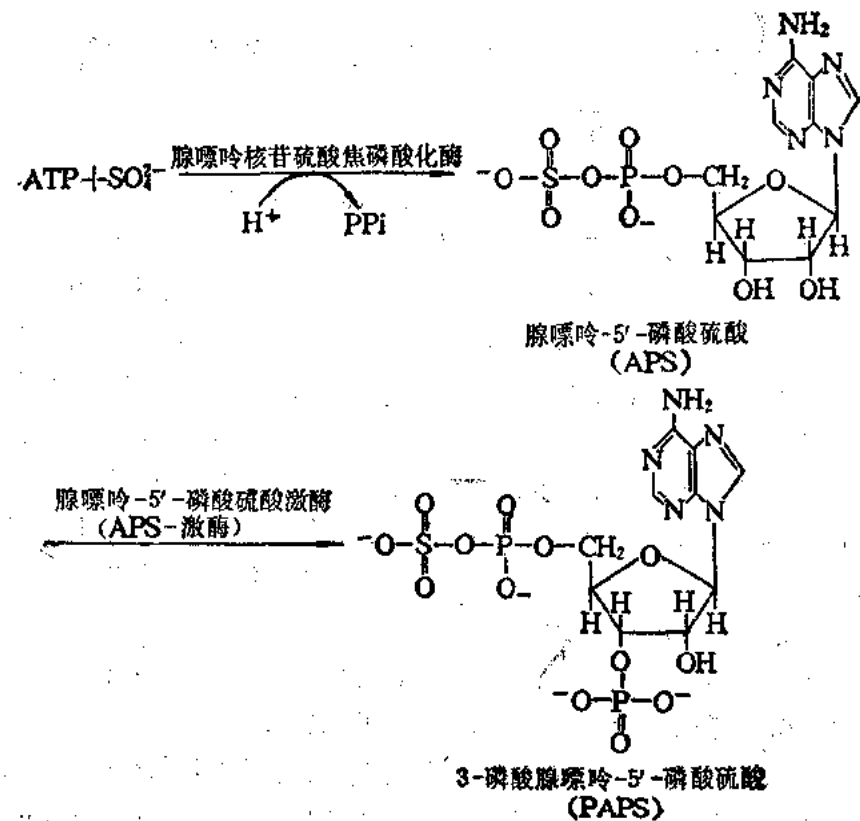


图 17-13 硫酸还原过程中所形成的活性中间产物

3-磷酸腺嘌呤-5'-磷酸硫酸 (3-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate)

在动物体内半胱氨酸的直接前体为丝氨酸和高半胱氨酸，后者也是甲硫氨酸生物合成中的一中间产物，也可称为前体(参看图 17-6 甲硫氨酸的生物合成途径)。

丝氨酸和高半胱氨酸在胱硫醚-β-合酶作用下，形成 L-胱硫醚，后者在胱硫醚-γ-水解酶(胱硫醚-γ-裂合酶作用下，分解为 α-酮丁酸、NH₄⁺ 和 L-半胱氨酸(图 17-14)。

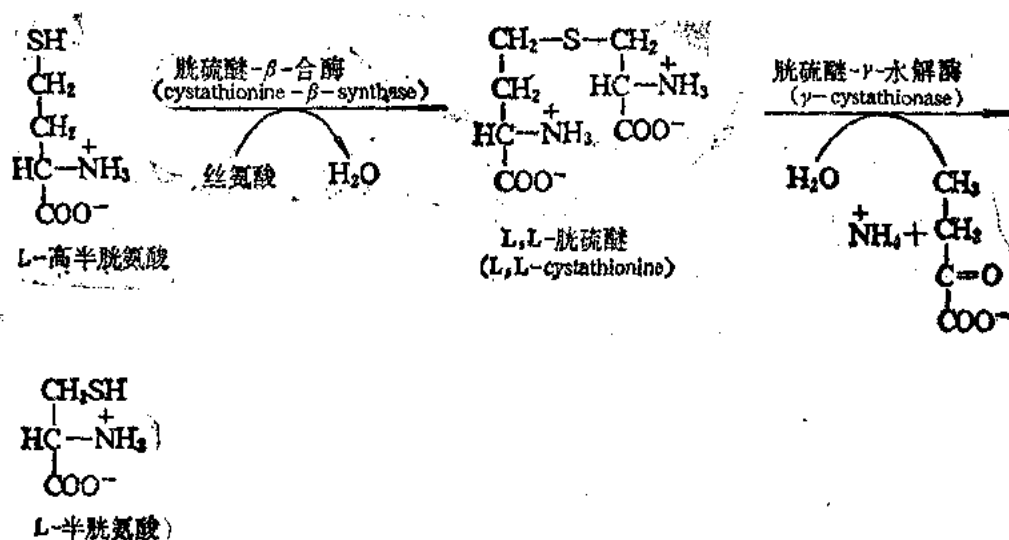


图 17-14 动物体内半胱氨酸的合成途径

第二节 芳香族氨基酸及组氨酸的生物合成

一、芳香族氨基酸的生物合成

芳香族氨基酸包括苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸，只能由植物和微生物合成。这三种氨基酸的合成途径有 7 步是共同的，合成的起始物是赤藓糖-4-磷酸(五碳糖磷酸途径的中间产物)和糖酵解过程的一中间产物——磷酸烯醇式丙酮酸。二者缩合形成一个七碳酮糖开链磷酸化合物，称为 3-脱氧-α-阿拉伯庚酮糖酸-7-磷酸(3-deoxy-α-arabinoheptulose-7-phosphate, DAHP)(图 17-15)，再经脱磷酸环化，形成苯环后又脱水、加氢形成莽草酸(shikimate)。可以把莽草酸看作合成此三种芳香族氨基酸的共同前体，因此可将芳香族氨基酸合成相同的一段过程称为莽草酸途径。这一途径指的是以莽草酸为起始物直至形成分枝酸的一段过程。具体步骤如图 17-15 所示。分枝酸(chorismate)是芳香族氨基酸合成途径的分枝点。在分枝酸以后即分为两条途径。其中一条是形成苯丙氨酸和酪氨酸，另一条是形成色氨酸。

(一) 由分枝酸形成苯丙氨酸和酪氨酸

如图 17-16 所示，分枝酸在分枝酸变位酶作用下，转变为预苯酸，经脱水、脱羧后形成苯丙酮酸，后者在转氨酶作用下，与谷氨酸进行转氨形成苯丙氨酸。

预苯酸经氧化脱羧作用形成对-羟苯丙酮酸，再与谷氨酸进行转氨即形成酪氨酸。

虽然苯丙氨酸和酪氨酸都以预苯酸作为由分枝酸转变的第一步反应，但它们的合成确实是通过两条不同的途径。分枝酸形成苯丙酮酸经过两个步骤，都是由一个酶催化的，称为分枝

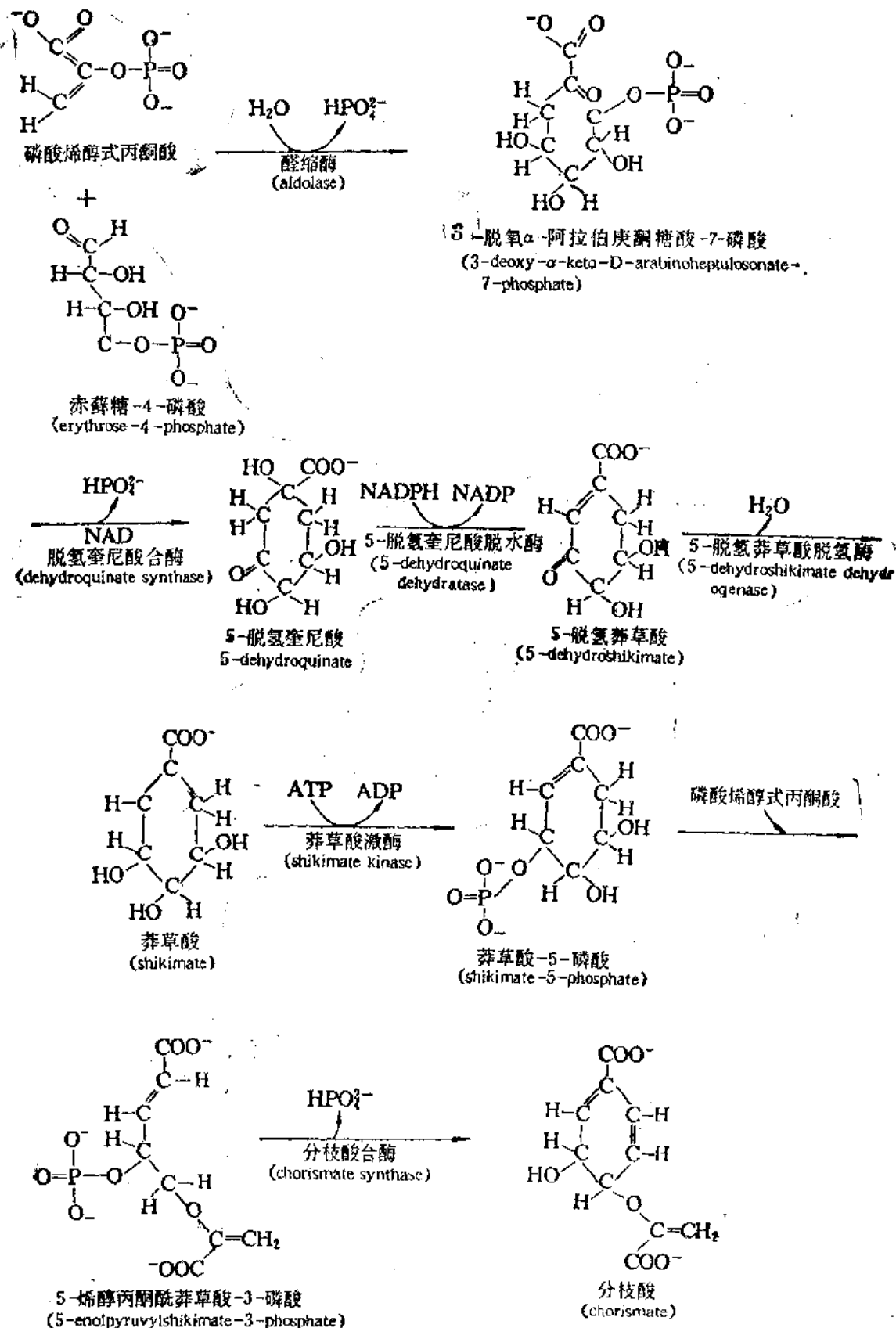


图 17-15 由赤藓糖-4-磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸合成莽草酸进而合成分枝酸的途径——苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成的共经途径

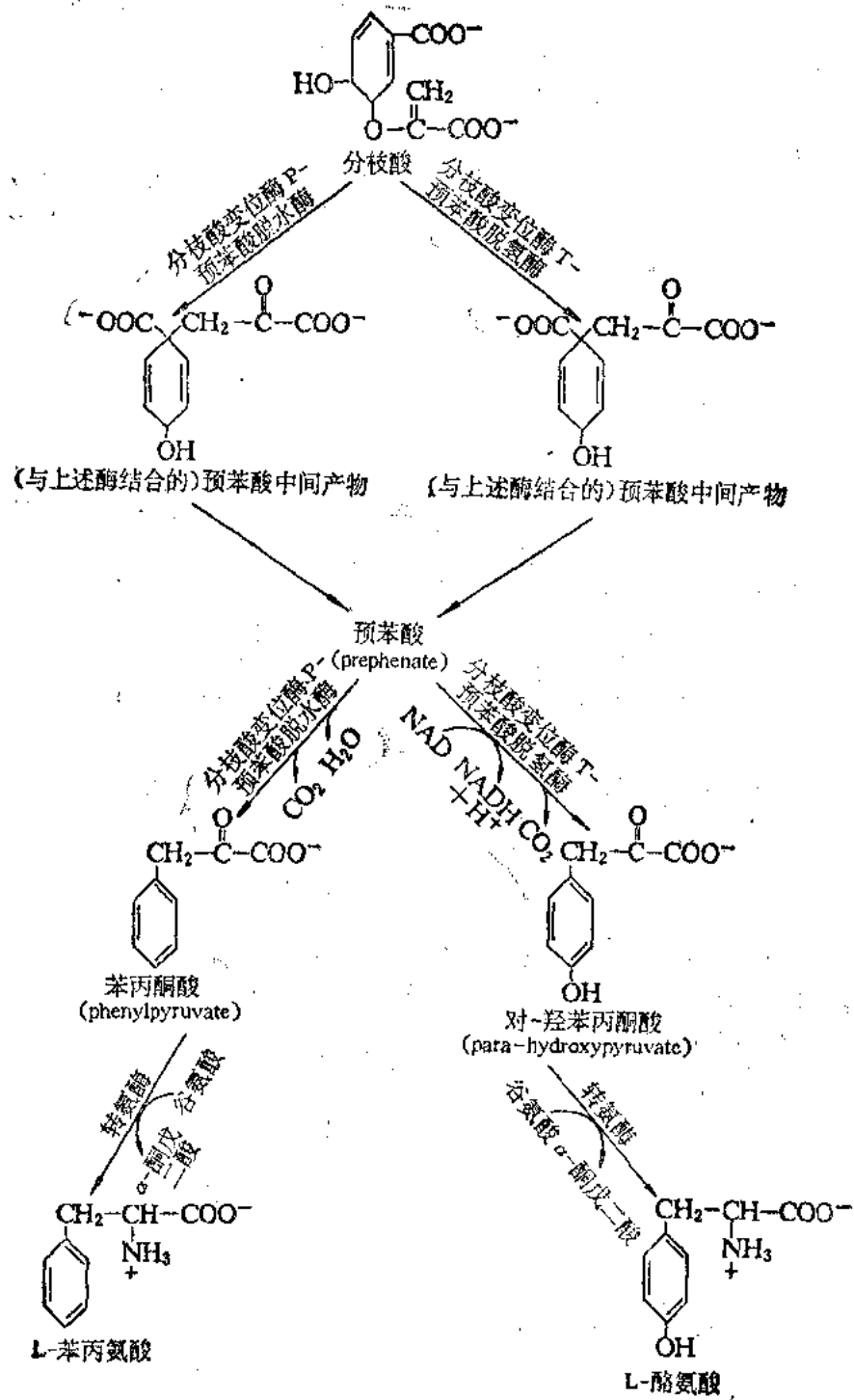


图 17-16 由分枝酸形成苯丙氨酸和酪氨酸的途径

酸变位酶 P-预苯酸脱水酶(chorismate mutase P-prephenate dehydrogenase), 该酶先将分枝酸转变为预苯酸。酶蛋白和预苯酸结合在一起, 由同一个酶脱水、脱羧, 将预苯酸转变为苯丙酮酸。催化形成对-羟苯丙酮酸的酶是另外一个酶, 称为需 NAD 分枝酸变位酶 T-预苯酸脱氢酶(NAD dependent chorismate mutase T-prephenate dehydrogenase)。它催化分枝酸形成对-羟苯丙酮酸也是先形成与它结合在一起的预苯酸中间产物再脱氢、脱羧(图 17-16)。形成对-羟苯丙酮酸。

预苯酸无论转变为苯丙酮酸或对-羟苯丙酮酸都需脱去羧基同时脱水或脱氢。这一步骤也可视为“成环”即形成芳香环的最后步骤。

酪氨酸的生物合成除上述途径外, 还可由苯丙氨酸羟化而形成。催化此反应的酶称为苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase)又称苯丙氨酸-4-单加氧酶。

有些人遗传缺欠苯丙氨酸羟化酶而产生苯丙酮酸尿症。

(二) 由分枝酸形成色氨酸

如图 17-17 所示, 由分枝酸形成色氨酸的第一步是形成邻-氨基苯甲酸(anthranilic acid)。这一步是在氨基苯甲酸合酶作用下, 需谷氨酰胺的酰胺基团提供氨基, 同时以丙酮酸形式脱去分枝酸的烯醇式丙酮酸侧链。第二步是邻-氨基苯甲酸在氨基苯甲酸转磷酸核糖酶作用下, 将 5-磷酸核糖-1-焦磷酸(PRPP)的 5-磷酸核糖部分转移到邻-氨基苯甲酸的氨基上, 同时脱掉一个焦磷酸分子, 形成 N-(5'-磷酸核糖-氨基苯甲酸。核糖的 C₁ 和 C₂ 为吲哚环的形成提供两个碳原子。第三步的转变是在同分异构酶作用下, 核糖的呋喃环被打开进行互变异构, 转变为烯醇式 1-(O-羧基苯氨基)-1-脱氧核酮糖-5-磷酸 [enol-1-(O-carboxy phenylamino)-1-deoxyribulose-5-phosphate]。又在吲哚-3-甘油磷酸合酶作用下环化, 形成吲哚-3-磷酸。最后一步是吲哚-3-磷酸在色氨酸合酶作用下借助辅酶磷酸吡哆醛与丝氨酸加合, 同时除去甘油醛-3-磷酸形成色氨酸。

通过上述的合成反应, 总览一下色氨酸碳原子和氮原子的来源可看到, 吲哚环上苯环的 C₁ 和 C₆ 来源于磷酸烯醇式丙酮酸; C₂、C₃、C₄、C₅ 来源于赤藓糖-4-磷酸。色氨酸吲哚环的氮原子来源于谷氨酰胺的酰胺氮, 吲哚环的 C₇ 和 C₈ 来源于 PRPP, 色氨酸的侧链部分来源于丝氨酸(图 17-18)。

二、组氨酸的生物合成

组氨酸的酶促合成有 9 种酶参与催化, 共经过 10 步特殊反应, 如图 17-19 所示。

合成的第 1 步是 5'-磷酸核糖-1'-焦磷酸(PRPP)的 5'-磷酸核糖部分转移到 ATP 分子上, 与 ATP 嘌呤环的第一个氮原子形成以 N-糖苷键(N-glycosyl linkage)相连的化合物 N-1-(5'-磷酸核糖)-ATP。第 2 步, 上述化合物的 ATP 部分水解除掉一个焦磷酸分子形成 N-1-(5'-磷酸核糖)-AMP。该化合物的 C₆ 与一亚氮离子(iminium ion)相连, 亚氮离子有强烈吸收电子的作用, 因此容易受水的亲核攻击。第 3 步, 在磷酸核糖-AMP 解环酶(cyclohydrolyase)作用下, 上述 N-1-(5'-磷酸核糖)-AMP 的嘌呤环在 C₆ 和 N₁ 之间被打开, 形成 N-1-(5'-磷酸核糖亚氨基)-5-氨基咪唑羧胺核苷酸。第 4 步, 由同分异构酶打开核糖

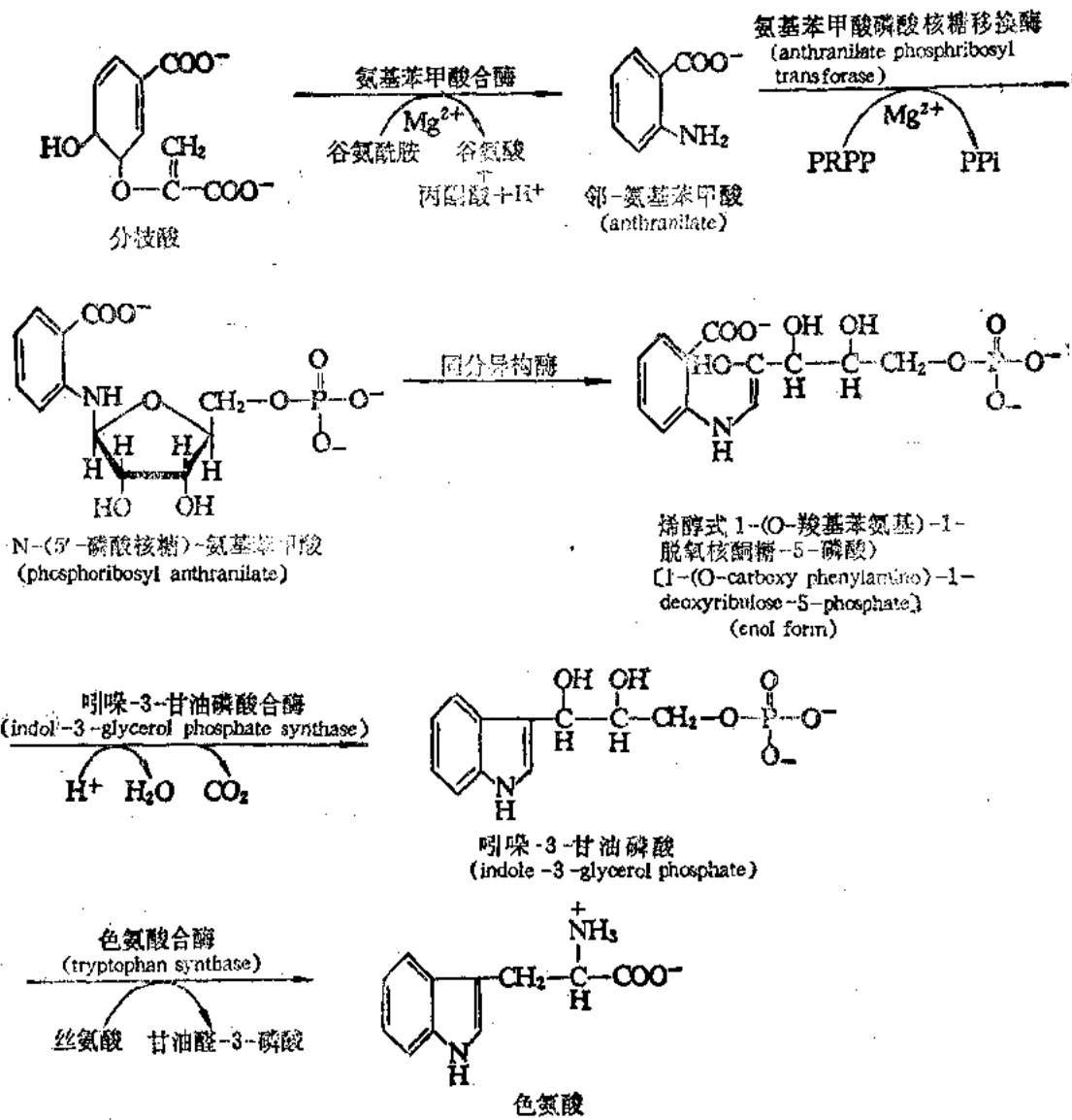


图 17-17 由分枝酸形成色氨酸的途径

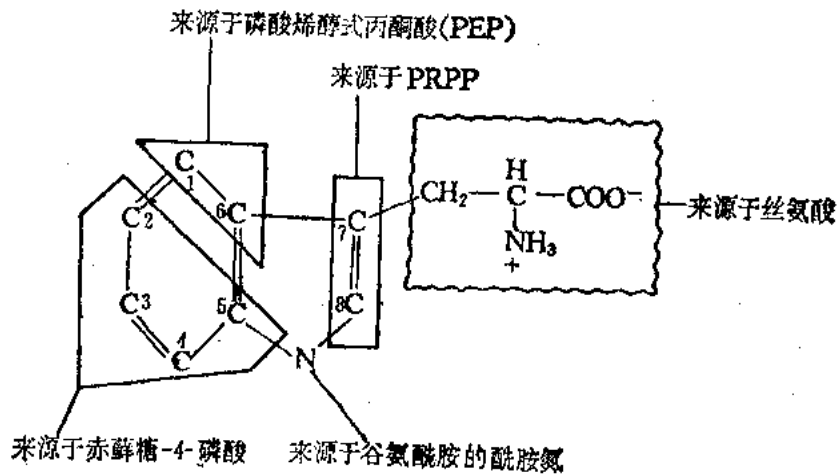


图 17-18 色氨酸碳原子和氮原子来源总结

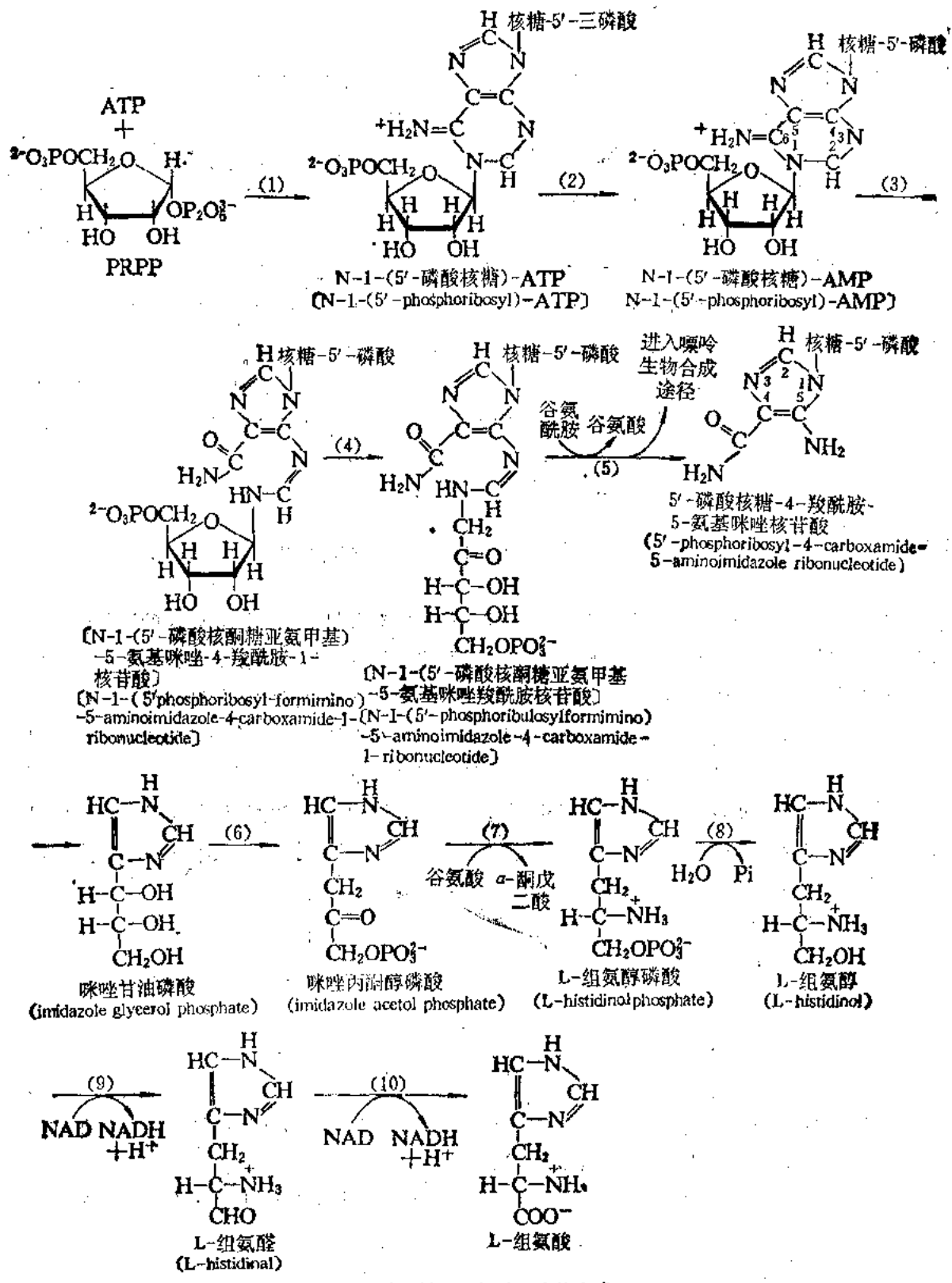


图 17-19 组氨酸的生物合成

图中靠近箭头括号内的数字表示参与作用的酶: (1) ATP 磷酸核糖基转移酶(ATP phospho ribosyl transferase), (2) 焦磷酸解酶(pyrophosphohydrolase), (3) 磷酸核糖-AMP 解环酶(phosphoribosyl-AMP cyclohydrolase), (4) 磷酸核糖亚氨基-5-氨基咪唑羧酰胺核苷酸同分异构酶(phosphoribosyl formimino-5-aminoimidazole carboxamide ribonucleotide isomerase), (5) 谷氨酰胺酰胺基转移酶(glutamine amidotransferase), (6) 咪唑甘油磷酸脱水酶(imidazole glycerol phosphate dehydratase), (7) L-组氨酸磷酸-谷氨酸氨基转移酶(L-histidinol phosphate-glutamate aminotransferase), (8) 组氨酸磷酸磷酸酶(histidinol phosphate phosphatase), (9) (10) 组氨酸醇脱氢酶(histidinol dehydrogenase)

的咪唑环,将其转变为酮糖,形成 N-1-(5'-磷酸核酮糖亚氨基)-5-氨基咪唑-4-羧酰胺核苷酸。第5步,由谷氨酰胺酰胺基转移酶催化形成咪唑甘油磷酸和5-氨基咪唑-4-羧酰胺核苷酸,后者是嘌呤核苷酸生物合成的中间产物。参加组氨酸合成的是咪唑甘油磷酸,在第5步中,谷氨酰胺的酰胺基可能在酶的活性部位短暂地以 NH_2 的形式攻击亚氨基甲基的碳原子,使亚氨基甲基键断裂,并紧接着环化形成咪唑环,谷氨酰胺的酰胺氮即进入了组氨酸咪唑环 N_1 的位置。咪唑环的 N_2 、 C_5 来源于起始步骤中 ATP 的嘌呤环,咪唑甘油磷酸其余的5个碳原子都来源于 PRPP。第6步,咪唑甘油磷酸脱水酶催化脱水,生成的烯醇式产物互变异构形成咪唑丙酮醇磷酸(imidazole acetol phosphate)。第7步,需谷氨酸的组氨酸醇磷酸氨基移换酶将谷氨酸的氨基转移到咪唑丙酮醇磷酸上,形成 L-组氨酸醇磷酸。第8步,组氨酸醇磷酸磷酸酶将上述磷酸酯水解生成 L-组氨酸醇。第9步和第10步都是由需 NAD 的组氨酸醇脱氢酶将 L-组氨酸醇连续脱氢,第一次脱氢形成 L-组氨酸醛,第二次则生成 L-组氨酸。

第三节 氨基酸生物合成的调节

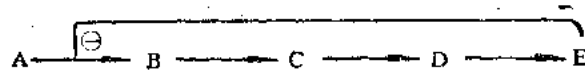
氨基酸的生物合成,根据机体的需要情况有严格的调节机制。不同氨基酸的调节机制不同,甚至不同机体同一种氨基酸的调节机制也不同。当前研究得比较透彻的是大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏杆菌(*salmonella typhimurium*),对其20种氨基酸合成的调节机制都作过比较深大的研究。但从其他细菌、真菌以及植物中得到的结果,和上述两种机体的调节机制往往有很大差异,本节着重讨论以大肠杆菌作为主要材料所得到的一些一般调节规律。

氨基酸合成既可通过调节酶活性或代谢过程中的代谢物,又可通过调节酶的生成量实现调节。最有效的调节是通过合成过程的终端产物抑制其反应系列中第一个酶的活性,亦即通过变构效应(allosteric effect)调节第一个酶的合成物。

一、通过终端产物对氨基酸生物合成的抑制

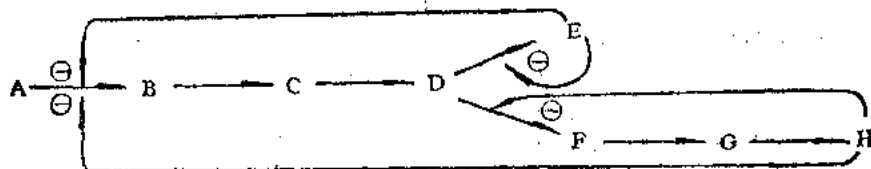
可概括为以下几种形式:

1. 简单的终端产物抑制 可用下式表示



终端产物 E 抑制合成途径中第一个酶的活性,例如由苏氨酸合成异亮氨酸,后者即是苏氨酸脱氢酶的反反馈抑制物(参看本章图 17-9)。

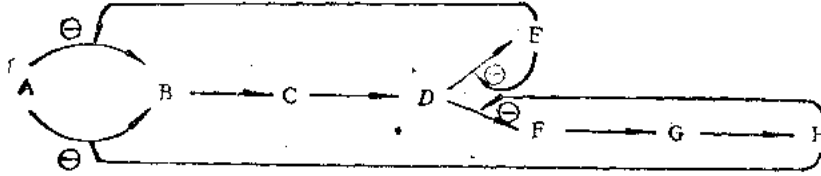
2. 不同终端产物对共经合成途径的协同抑制(concerted end product inhibition)



终端产物 E 和 H 既抑制在合成过程中共经途径的第一个酶也抑制在分道后第一个产物

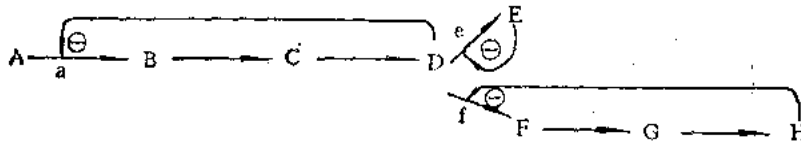
的合成酶。例如谷氨酸形成谷氨酰胺的谷氨酰胺合酶(参看本章第一节, α -酮戊二酸形成谷氨酰胺)受到 8 种产物的反馈抑制。

3. 不同分枝产物对多个同工酶的特殊抑制——酶的多重性抑制(enzyme multiplicity)



A 形成 B 由两个酶分别合成, 两个酶分别受不同分枝产物的特殊控制, 两个分枝产物又分别抑制其分道后第一个产物 E 和 F 的形成, 例如由赤藓糖-4-磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸形成三种芳香族氨基酸的途径(参看图 17-20)。

4. 连续产物抑制(sequential end product inhibition), 又称连续反馈控制(sequential feedback control)或逐步反馈抑制(step feedback inhibition)



终端产物 E 和 H 只分别抑制分道后自己途径中第一个酶的作用, 共经途径的终端产物 D, D 抑制全合成过程第一个酶的作用。这种抑制的特点是由于 E 对 C 酶的抑制致使 D 产物增加, D 的增加促使反应向 D→F→G→H 方向进行, 而使产物 H 增加, 又对 f 酶产生抑制, 结果也造成 D 物质的积累, D 物质反馈抑制 a 酶的作用, 而使 A→B 的速度减慢。枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)中芳香族氨基酸生物合成的反馈控制即属这种类型。苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸分枝途径的第一步都分别受各自终端产物的抑制。如果 3 种终端产物都过量, 则分枝酸即行积累。分枝点中间产物积累的结果, 使共经途径催化第一步反应的酶受到反馈抑制, 从而抑制赤藓糖-4-磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸的缩合反应(参看图 17-20)。

由天冬氨酸生成赖氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸的过程也出现有各种类型的抑制现象(参看图 17-21)。

催化谷氨酸与氨结合形成谷氨酰胺的谷氨酰胺合酶(又称谷氨酰胺合成酶)受到 8 种产物的反馈抑制作用。该酶的调节属于已知酶中最复杂的调节机制之一(见图 17-22)。

并不是所有氨基酸的生物合成都受最终产物的反馈抑制, 丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸就是例外。这 3 种氨基酸靠与其相对应酮酸的可逆反应维持平衡。这 3 种氨基酸是中心代谢环节的关键中间产物。

甘氨酸的合成酶也不受最终产物抑制, 此酶可能受到一碳单位和四氢叶酸的调节。

二、通过酶生成量的改变调节氨基酸的生物合成

酶生成量的控制主要是通过有关酶编码基因活性的改变。当某种氨基酸的合成能够提供

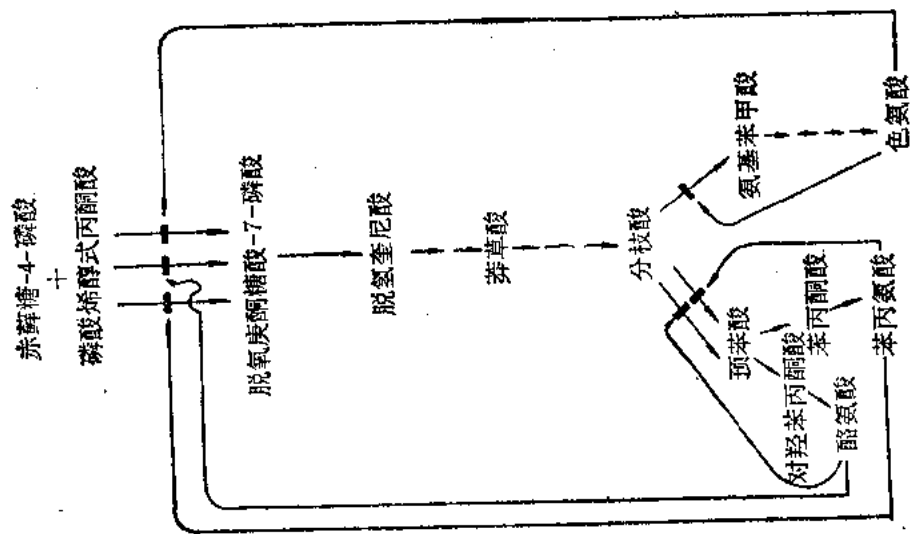


图 17-20 苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸生物合成中的反馈调控关系

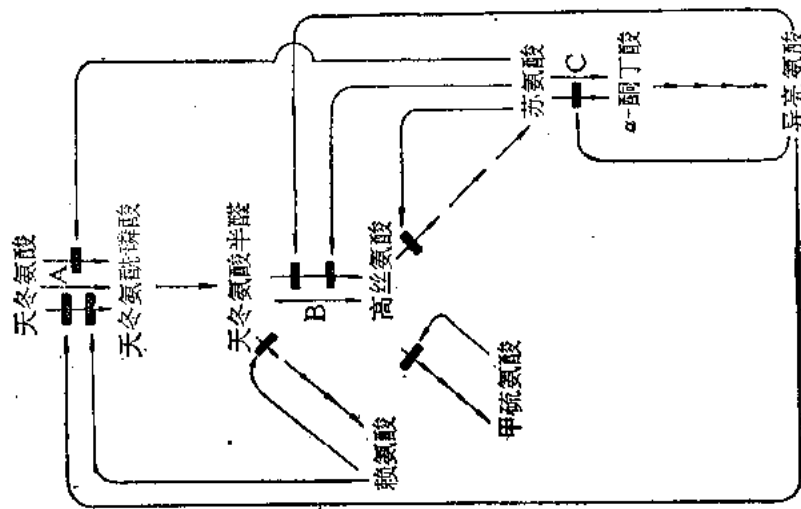


图 17-21 大肠杆菌中由天冬氨酸衍生的几种氨基酸之间的复杂调控关系

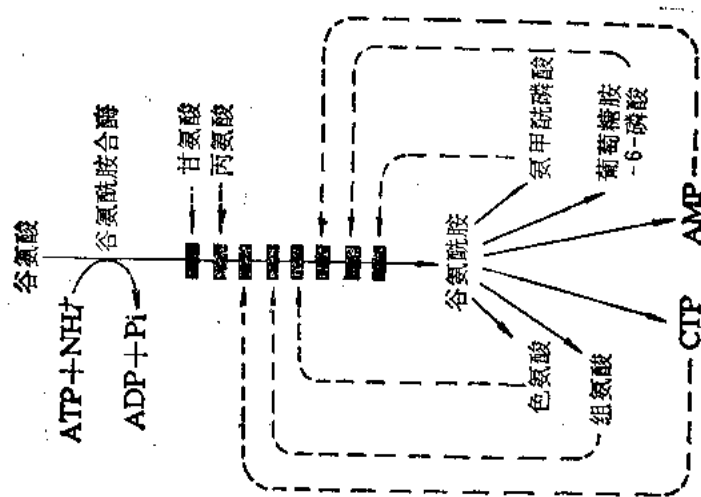


图 17-22 大肠杆菌中由谷氨酸形成谷氨酰胺的谷氨酰胺合酶的复杂调控关系
虚线表示抑制关系

超过需要量的产物时,则该合成途径的酶的编码基因即受到抑制;而当合成产物浓度下降时,则有关酶的编码基因即解除抑制,从而合成增加产物浓度所需要的酶。有关酶基因的调控问题请参考第二十三章。

在氨基酸的合成途径中,有些酶能够受到细胞合成量的控制,这种酶称为阻遏酶(repressible enzyme)。例如大肠杆菌由天冬氨酸衍生的几种氨基酸的合成过程中,(如图17-21所示),标有A、B、C的三种酶都不属于变构酶,这些酶属于阻遏酶,它们的调控靠细胞对其合成速度的改变。当甲硫氨酸的量足够时,同功酶A和B都受到阻遏。同样当异亮氨酸的合成足够时,同功酶C的合成速度就受到阻遏。靠阻遏与去阻遏(derepression)调控氨基酸的生物合成一般比变构调控缓慢。

因20种氨基酸在蛋白质生物合成中都需以准确的比例提供需要,因此生物机体不仅有对个别氨基酸合成的调控机制,而且有使各种氨基酸在合成中相互协调(coordination)的调控机制。在生长迅速的细菌中,这种协调机制比电子计算机还要完善。

第四节 氨基酸几种重要衍生物的生物合成

这一节包括的内容是除蛋白质、核酸外,具有某些重要生物功能的小分子衍生物。

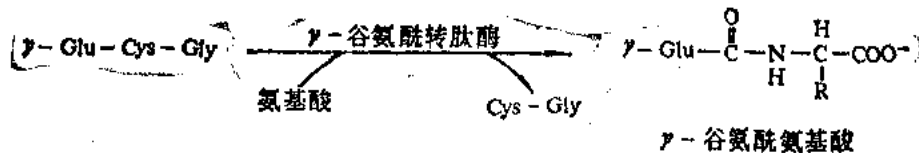
一、谷胱甘肽

谷胱甘肽含有巯基(-SH),能保护血液中的红细胞不受氧化损伤,维持血红素中半胱氨酸处于还原态。正常情况下,还原型谷胱甘肽(GSH)与氧化型谷胱甘肽(GSSG)之比为500,在动物细胞中谷胱甘肽的含量很高(~5 mmol/L),因此谷胱甘肽可起到-SH“缓冲剂”(sulfhydryl buffer)的作用。

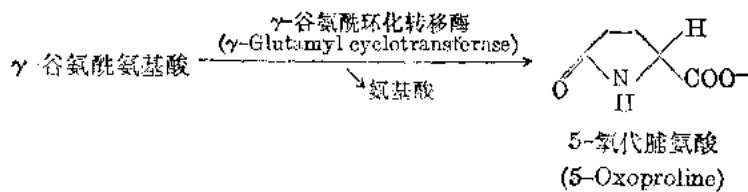
还原型谷胱甘肽与过氧化氢或其他有机过氧化物反应还可起到解毒作用。

谷胱甘肽还参与氨基酸的转运,A. Meister首先提出 γ -谷氨酰循环,解释了谷胱甘肽在氨基酸跨膜转运中的作用机制。

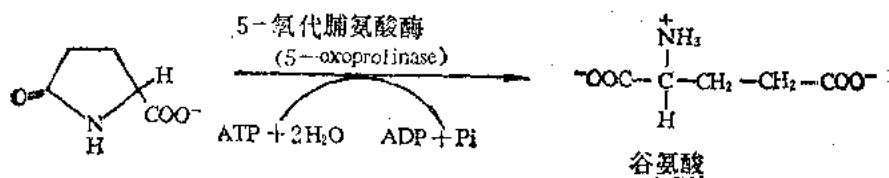
在这个循环中存在一个与膜结合的酶,称为 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase)。该酶的催化作用是使谷胱甘肽分子上的 γ -谷氨酰基转移到任何一个氨基酸上,形成 γ -谷氨酰氨基酸:



该酶的催化部位在细胞膜外侧(肾细胞)。谷胱甘肽能跨过浆膜进行上述反应,形成的 γ -谷氨酰氨基酸被其他器官细胞吸收并环化形成5-氧代脯氨酸(5-Oxoproline),同时将被转运的氨基酸释出。



5-氧代脯氨酸在5-氧代脯氨酸酶作用下水解开环又形成谷氨酸。该反应为需能反应。



以上全过程可用图 17-23 表示。

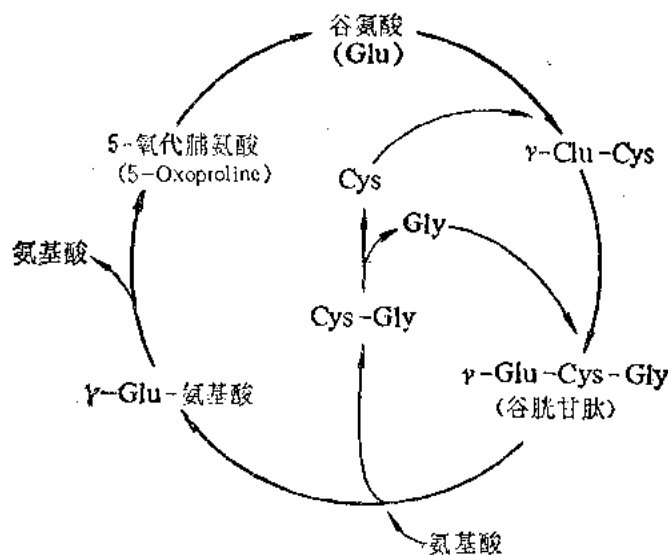
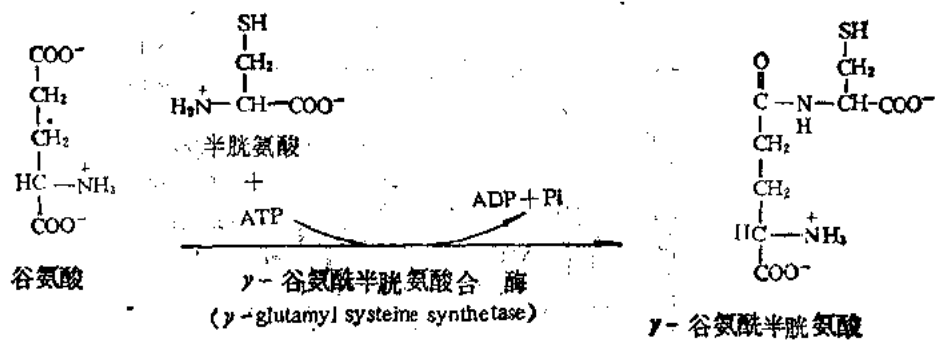


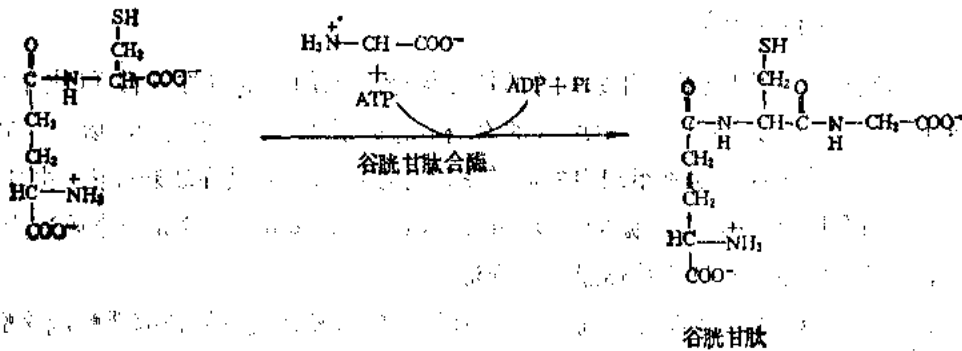
图 17-23 谷胱甘肽在氨基酸跨膜运转中的作用机制

谷胱甘肽通过 γ -谷氨酰循环完成氨基酸的跨膜运转,氨基酸以 γ -谷氨酰衍生物(γ -glutamyl derivative)的形式,从一个细胞转移到另一个细胞,谷胱甘肽与氨基酸形成 γ -谷氨酰氨基酸的反应发生于细胞膜的外表面。循环中所有其他反应都在细胞浆内进行

谷胱甘肽生物合成的第一步是谷氨酸的 γ -羧基和半胱氨酸的氨基之间形成肽键。催化此反应的酶称为 γ -谷氨酰半胱氨酸合酶。该肽键的形成需要由ATP先将 γ -羧基活化,形成 γ -谷氨酰磷酸,活化的 γ -羧基易于接受半胱氨酸氨基的进攻,形成肽键,同时脱去磷酸,该反应受谷胱甘肽的反馈抑制。



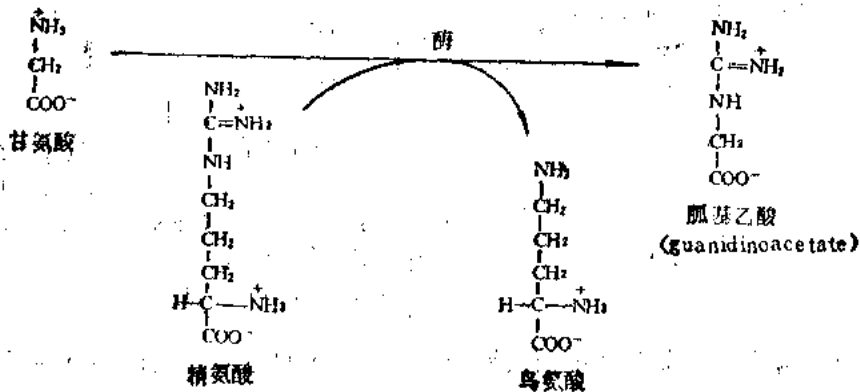
谷胱甘肽合成的第二步是半胱氨酸的羧基与甘氨酸的氨基之间形成肽键。催化此反应的酶称为谷胱甘肽合酶，反应的机制和上述肽键的形成基本上相同，在ATP参与下使半胱氨酸的羧基活化，使易于接受甘氨酸氨基的进攻。

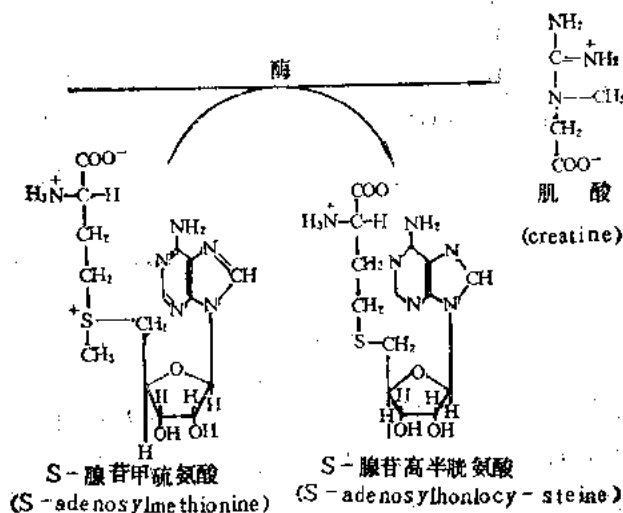


二、肌酸

肌酸可形成磷酸肌酸在肌肉和神经的贮能中占有重要地位(参看第十一章生物能学第三节)。

肌酸的生物合成是由甘氨酸、精氨酸、甲硫氨酸形成。精氨酸提供胍基(guanidino group)甲硫氨酸提供甲基，其合成步骤可表示如下：

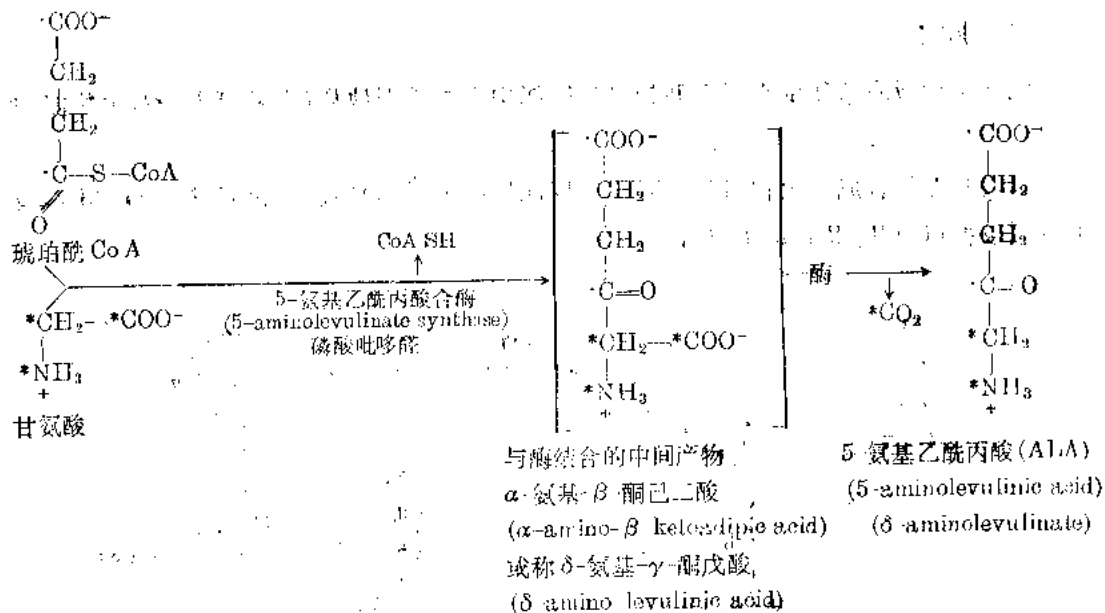




三、卟啉(Porphyrin)

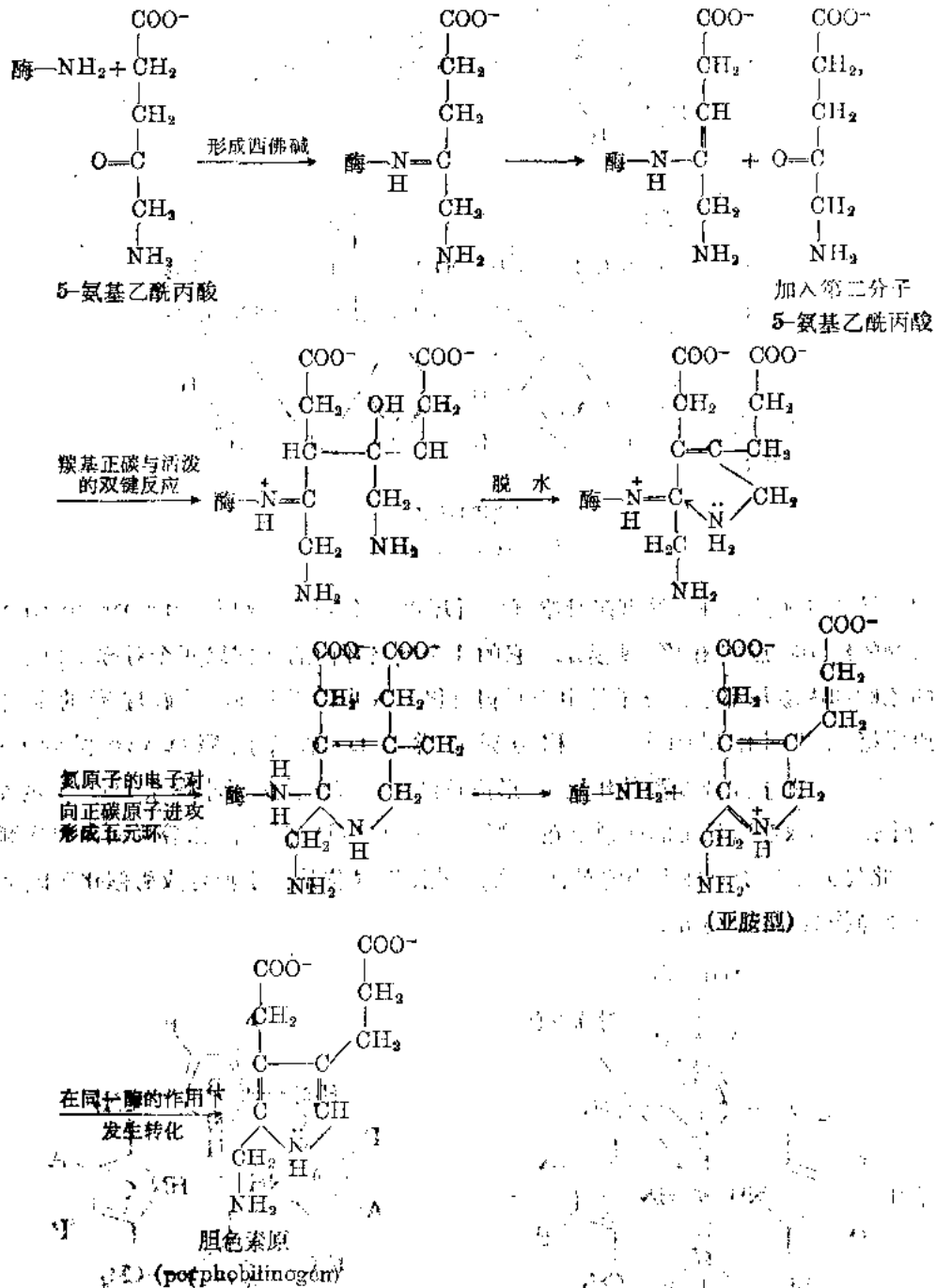
卟啉是血红蛋白、细胞色素、叶绿素等的核心部分。它的合成以甘氨酸和琥珀酰辅酶 A 为基本原料。此外还有 Fe^{2+} 。卟啉的结构由 4 分子单吡咯衍生物——胆色素原 (porphobilinogen) 构成。动物组织中的胆色素原合成的第一步是在线粒体内，由甘氨酸和琥珀酰辅酶 A 缩合形成 5-氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid)。这是一个限速步骤，形成的 5-氨基乙酰丙酸能够穿过线粒体膜进入胞液。

甘氨酸在与琥珀酰辅酶 A 缩合前先与 5-氨基乙酰丙酸合成酶的辅酶磷酸吡哆醛结合，形成一个中间产物—— α -氨基- β -酮己二酸，然后脱羧而成 5-氨基乙酰丙酸。



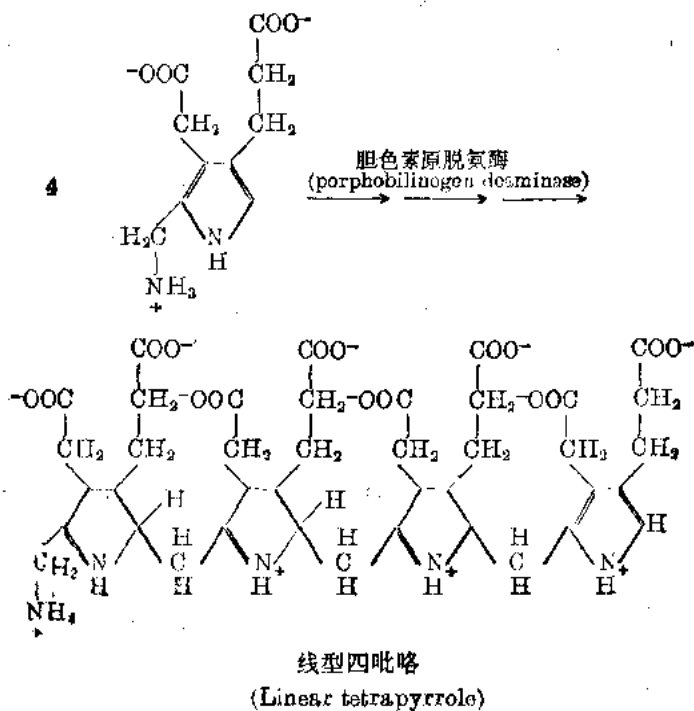
在胞液中，两分子 5-氨基乙酰丙酸缩合形成一分子胆色素原，催化此反应的酶为 5-氨基乙酰丙酸脱水酶 (5-aminolevulinic acid dehydratase)。催化过程经过两分子 5-氨基乙酰丙酸

的醇醛缩合反应，加合物的脱水以及环化等反应最后形成胆色素原。以上反应都是在与酶结合的状态下进行。全部过程可表示如下：



胆色素原的乙酸侧链在血红素(heme, 又称亚铁原卟啉)中转变为甲基, 丙酸侧链在形成衍生物时, 有的不变, 有的则脱羧形成乙烯基。

胆色素原是吡咯化合物的母体。4分子胆色素原在胆色素原脱氨酶(porphobilinogen deaminase)催化下, 缩合形成一线型四吡咯(tetrapyrrole), 每一缩合即形成一个乙烯桥, 同时失去一铵离子。



如果没有其他酶存在, 线型四吡咯可自行环化, 形成尿卟啉原 I (uroporphyrinogen I)。该化合物的结构特点如图 17-24 所示, 它的 4 个吡咯环内的双键以两个对称平面彼此对称; 侧链的乙酸和丙酸基都以该分子的中心互相对称, 尿卟啉原 I 并不是血红素的前体, 和胆色素原脱氨酶共同作用的另一酶称为尿卟啉原 III 辅合成酶 (uroporphyrinogen III cosynthetase)。在上述两个酶的作用下, 形成血红素的真正前体尿卟啉原 III, 它的结构如图 17-25 所示, 和尿卟啉原 I 的区别仅在于第 4 个吡咯环(D 环)上的乙酸基和丙酸基侧链位置相反, 因此失去以分子对称中心的对称关系。此侧链异位是由于辅合成酶催化四吡咯 D 环双键的互变异构后环化产生的。

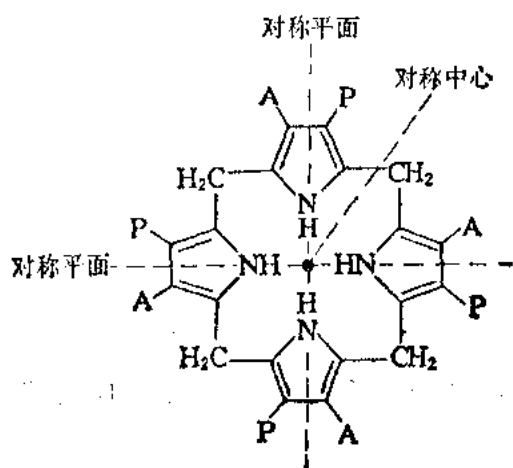


图 17-24 尿卟啉原 I (uroporphyrinogen I)
图中 A 代表乙酰基; P 代表丙酸基。吡咯核双键以两个对称平面对称, 乙酰基和丙酸基侧链以对称中心对称

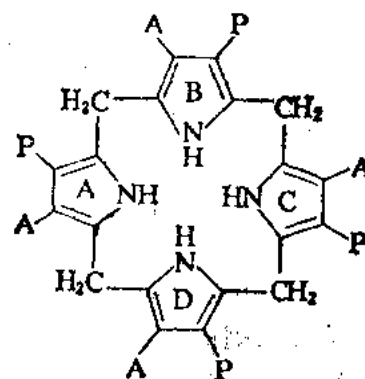


图 17-25 尿卟啉原 III (uroporphyrinogen III) 的结构
与尿卟啉原 I (图 17-24) 的区别仅在于一个吡咯环上的侧链, 乙酰基和丙酸基的位置不同, 图中 A 代表乙酰基; P 代表丙酸基

尿卟啉原 III 在一系列酶的催化下, 经类卟啉原 III (coproporphyrinogen III), (它的结构如图 17-26), 最后生成原卟啉 IX (protoporphyrin IX) (图 17-27)。它是原卟啉中在自然界存在的唯一构型。粪卟啉原 III 在线粒体粪卟啉原氧化脱羧酶作用下, 形成原卟啉原 IX (protoporphyrinogen IX), 在原卟啉原氧化酶作用下转变为原卟啉 IX, 在亚铁螯合酶 (ferrochelatase) 催化下, 亚铁原子掺入原卟啉 IX 形成血红素。它的结构如图 17-28 所示。此外, 血红素合成酶 (heme synthetase) 在将 Fe^{2+} 、原卟啉 IX 和珠蛋白结合形成血红蛋白时起催化作用。

临床上由于血红素合成的某种酶缺失, 而引起卟啉化合物或前体物堆积, 称为卟啉症 (porphyria), 这种病属于遗传病, 如缺乏尿卟啉原 III 辅合成酶, 则尿卟啉原 I 在红细胞中积累, 尿中含有大量尿卟啉原 I 和粪卟啉原 I 并呈红色, 牙齿在紫外光下有强的荧光, 皮肤对阳光过敏。另一种类型卟啉症是肝细胞中积累胆色素原而且出现周期性的精神和行为失常。

应附带提及的是, 铁卟啉或血红蛋白血红素降解后的产物为 Fe^{3+} 和胆红素 (bilirubin)。

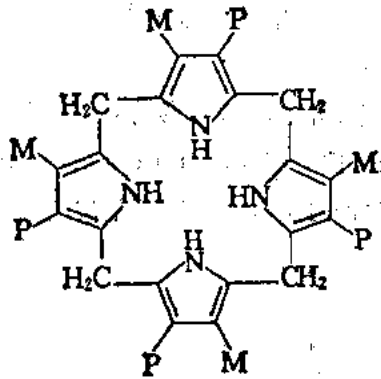


图 17-26 类卟啉原 III (coproporphyrinogen III) 的结构

图中 M 代表甲基; P 代表丙酸基

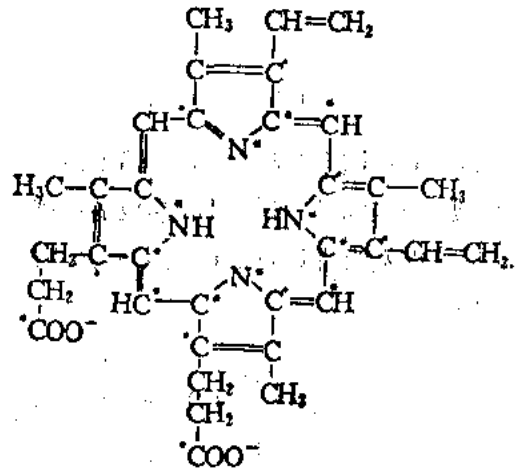


图 17-27 原卟啉 IX (protoporphyrin IX) 的结构

O* 代表来源于琥珀酰辅酶A的碳原子
N* 代表来源于甘氨酸的碳原子和氮原子

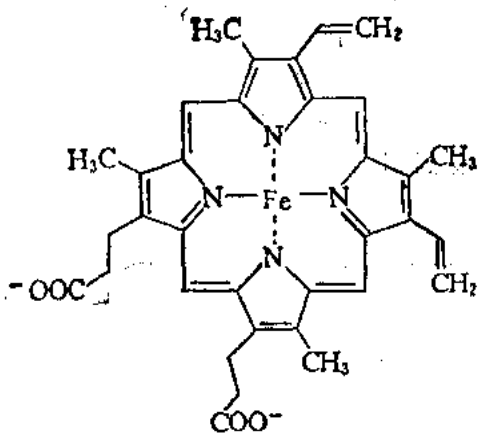


图 17-28 血红素 (Heme) 结构

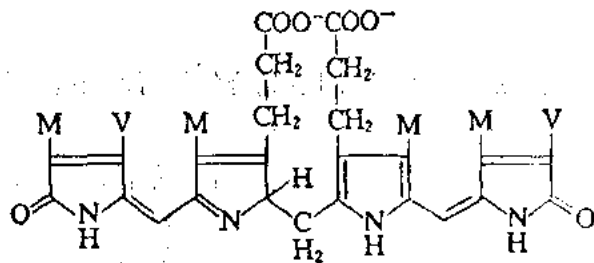


图 17-29 胆红素的结构 (Bilirubin)

图中 M 代表甲基 ($-CH_3$); V 代表乙烯基 ($-CH=CH_2$)

后者是一线型开链四吡咯衍生物, 结构如图 17-29 所示。黄胆性肝炎的患者由于肝功能损伤, 血液中胆红素浓度升高, 并使皮肤和眼球变黄, 测定血液中的胆红素浓度有助于诊断肝炎病。

四、短杆菌肽 S (gramicidin S)

短杆菌肽 S 是一种离子载体性抗菌素, 是氧化磷酸化的一种解耦联剂, 它的结构如图 17-30 所示。

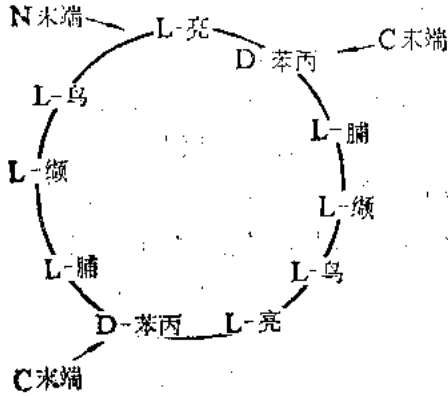


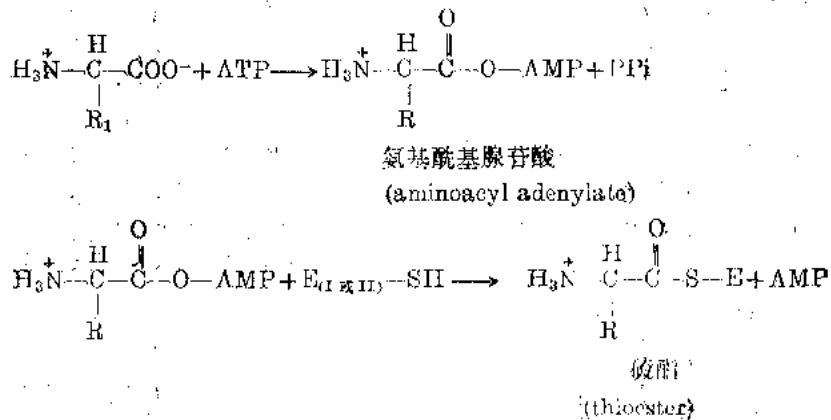
图 17-30 短杆菌肽 S 的结构

它的合成是由酶促方法逐步合成的, 不需要 mRNA 和核糖体参加(参看第二十一章蛋白质的生物合成)。它的合成是由多酶体系完成的, 合成过程在许多方面类似于脂肪酸的合成。

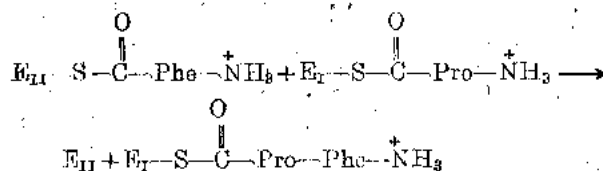
短杆菌肽 S 是一个环状 10 肽, 是由两条 5 肽链头尾相接构成。在合成过程中氨基酸的活化不需要氨基乙酰 tRNA 参加反应。

催化短杆菌肽的多酶体系包括两个组分用 E_I 和 E_{II} 表示。 E_I 的分子量为 180 000, E_{II} 的分子量为 100 000。

E_I 含有 4 个硫氢基, 当有 L-脯氨酸、L-缬氨酸、L-鸟氨酸、L-亮氨酸存在时, 形成特殊的硫酯键。无论是与 E_I 或 E_{II} 形成的硫酯键都是氨基酰基腺苷酸 (aminoacyl adenylates)。 E_{II} 能使苯丙氨酸消旋并与 D-氨基酸形成硫酯键。因此短杆菌肽 S 合成时氨基酸的活化包括两步如下:



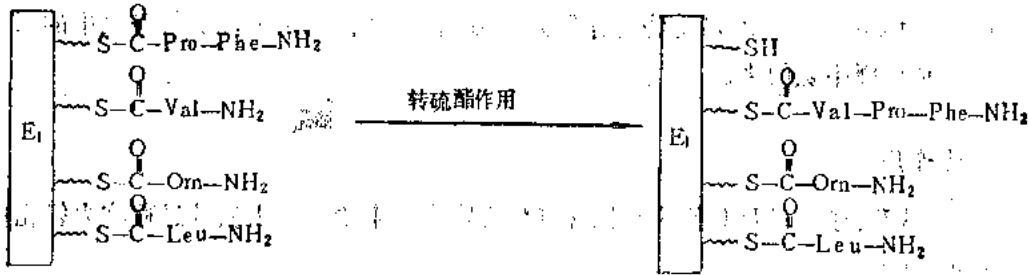
合成的下一步是与 E_{II} 结合的苯丙氨酰基从 E_{II} 转移到 E_I 上。



其余的所有步骤都在 E_I 上进行。

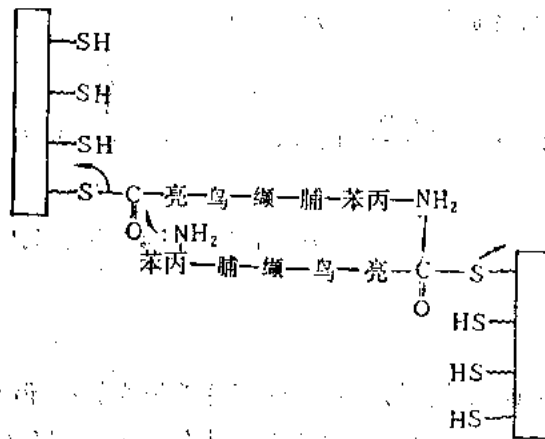
在 E_I 分子上有一共价相连的长臂 4'-磷酸泛酰巯基乙胺 (4'-phosphopantetheine)。

此长臂可视为该酶的辅基。与脂肪酸生物合成中酰基载体蛋白的作用相似, E_1 能以准确的顺序活化合成短杆菌肽 S 所需的 4 个氨基酸。按一定顺序结合到 E_1 上的氨基酸 Pro 和由 E_{II} 转来的 Phe 形成一个二肽, 然后由 4'-磷酸泛酰巯基乙胺臂将其转送到下一个与 E_1 以硫酯键相连的 Val 的游离氨基上形成三肽链(-Val-Pro-Phe-NH₂), 同时在第一位上的 -SH 基被空出来。可用下图表示:



E_1 代表酶 I, ~ 代表 4'-磷酸泛酰巯基乙胺臂。
Pro=脯氨酸, Phe=苯丙氨酸, Val=缬氨酸, Orn=鸟氨酸, Leu=亮氨酸

如上依次转移连接下一个氨基酸直至形成 5 肽, 两个 5 肽头尾相接形成环状 10 肽。相接反应也是在酶分子 E_1 上进行的。相接的方式如下图所示:



许多寡肽其链长在有 15 个氨基酸残基以下的, 几乎都是通过上述类似方式合成的。

五、D-氨基酸的形成

许多生物体内既含有 L-氨基酸, 也含有 D-氨基酸。例如微生物的细胞壁以及许多肽类的抗生素中都含有 D-氨基酸。

D-氨基酸的来源大多是由 L-氨基酸通过消旋酶 (racemase) 的作用形成。D-氨基酸一旦形成就立即掺入到肽链中。细菌细胞壁的 D-丙氨酸就是由 L-丙氨酸经消旋酶作用形成的。丙氨酸消旋酶以磷酸吡哆醛为辅助因子。L-丙氨酸转变为 D-丙氨酸后, 立即形成 D-丙氨酰-D-丙氨酸二肽, 消旋酶催化的反应是需能反应。形成的二肽随后即将其 D-氨基酸掺入到细菌细胞壁的肽聚糖 (peptidoglycan) 分子中。到现在为止, 还没有发现一种含 D-氨基酸的肽在其形成时直接以游离的 D-氨基酸作为合成肽的底物。

第五节 生物固氮作用

一、氮循环

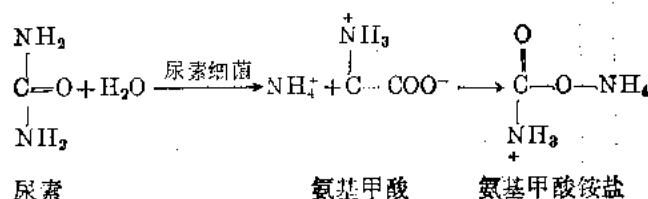
自然界的氮和碳、氧一样也在不断地循环称为氮循环(nitrogen cycle), 含有大量氮化合物的动、植物遗体 and 排泄物, 经微生物的作用分解为氨, 某些微生物又能够将空气中的氮气固定为氨。这就是土壤中氨的来源。

二、氨化作用

蛋白质、氨基酸、尿素以及其他的有机含氮化合物由微生物分解为氨的过程称为氨化作用(ammonification)。

绝大多数有机营养微生物都有不同程度的氨化能力。蛋白质的氨化是不同种微生物相继作用的结果。例如蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)具有活性极高的蛋白水解酶, 能将蛋白质降解为游离氨基酸, 而荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)能将氨基酸分解生成氨。因此荧光假单胞菌被认为是氨化微生物。

尿素由尿素细菌分解后形成氨、氨基甲酸及其铵盐。



三、生物固氮作用

植物一般能利用 NH_4^+ 或硝酸化物(NO_2^- , NO_3^-)作为所需氮源, 但不能利用空气中的氮气。只有少数几种生物能够应用空气中的氮, 将其还原为氨。这就是生物固氮作用(Diological nitrogen fixation)。生物固氮概括地说是指某些微生物和藻类通过其体内固氮酶系的作用将分子氮转变为氨的作用。因地壳含有极少的可溶性无机氮盐, 所有生物几乎都需要依赖固氮生物固定大气中的氮而生存, 因此生物固氮对维持自然界的氮循环起着极为重要的作用。对固氮生物的研究和利用能为农业开辟肥源, 对维持和提高土壤肥力有很大意义。

四、固氮生物的类型

有固氮能力的生物可分为自养(autotrophic)固氮和共生(symbiotic)固氮两大类。

自养固氮生物是指能独立依靠自身提供能量和碳源进行固氮的生物, 这类微生物能利用土壤中的有机物, 或通过光合作用合成各种有机物, 并能将分子氮转变为氨态氮。自养固氮微生物中又包括好气和厌气细菌、光能自养细菌、羟氧化细菌、蓝藻等。

蓝藻是一种固氮能力较强的光自养固氮生物, 能在无氮肥的环境中直接利用太阳能进行

光合作用,同时进行固氮作用。

烃氧化细菌能利用多种烃类化合物作为碳源,并固定大气中的氮。

以上这些生物固氮的第一个重要产物是氨,被其他生物利用后转变为亚硝酸、硝酸或氨基酸等。

共生固氮生物的特点是当独立生活时,没有固氮能力,当侵入宿主植物(一般为豆科植物根部)后,在根部形成根瘤,从宿主植物摄取碳源和能源借以进行固氮作用。并供给宿主以氮源,同时也满足自身氮源的需要。固氮细菌所需的能量是相当可观的,相当植物体生成能的5倍(ATP)。

微生物的固氮量每年大约为 2×10^{11} 公斤(千克)。

五、生物固氮机制

生物固氮机理目前还没有完全阐明。因固氮作用是一个极为复杂的酶促过程,从工业固氮的严酷条件可以得到启示。

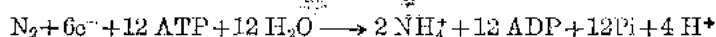
氮气的 $N \equiv N$ 键能为 225 千卡/摩尔(940.5 千焦耳/摩尔)是化学上极为稳定的键。“azote”(氮)的原意是没有生命的意思。正是因为氮是非常不活泼的而得名。工业上固氮是在高温(500°C)和高压(300 atm)下以铁作催化剂进行的(称为 Fritz Haber 法)。

生物固氮作用是由一个极为复杂的酶系统催化的,称为固氮酶系统(nitrogenase system)或复合固氮酶(nitrogenase complex)。这个酶系统非常不稳定,和大气氧接触极易失活,所以很难分离纯化,这给生物固氮研究带来极大困难。固氮酶系的作用并不完全清楚,但可以设想固氮酶系统在将 N_2 还原为氨的过程中确是通过未知的途径克服了极大的活化能障(activation energy barrier)(参看第一章有关部分)。已知由 $N_2 + 3H_2 \longrightarrow 2NH_3$ 的过程 $\Delta G^{\circ} = -8.0$ 千卡/摩尔(-33.4 千焦耳/摩尔)。

NADPH 是固氮酶系统的还原辅助因子。从固氮酶系统中分离得到两个蛋白组分。一个称为还原酶(reductase),能提供高还原能电子。另一个称为固氮酶(nitrogenase),能利用得到的电子使 N_2 还原形成 NH_3 。两个组分都属于铁-硫蛋白。铁原子连接在半胱氨酸残基的硫原子和无机硫化物上。固氮酶组分还含有1-2个钼原子,因此又称铁-钼蛋白。该蛋白的亚基结构形式为 $\alpha_2\beta_2$ 。它的质量(mass)为 220 000。铁蛋白组分含有两个同等的多肽链。它的分子量为 65 000。在固氮酶系统中铁蛋白以1-2个分子与一分子铁-钼蛋白相连。

在固氮过程中,还原型 NADPH 先将还原当量转移到一种铁-硫蛋白上,这种铁-硫蛋白又称为铁氧还蛋白(ferredoxin)。它的分子量为 6 000,含有 7 个铁原子和等当量的酸不稳定硫原子。因此还原型铁氧还蛋白在固氮中起着直接电子供体的作用。

由固氮酶系统所催化的全部反应过程可用以下的化学反应式表示:



生物固氮的反应序列可能如下所述:

1. 还原型铁氧还蛋白将电子传递给固氮酶系统的还原酶组分。

2. ATP 与还原酶结合, 改变该酶的构象(conformation), 使其氧化-还原电位由 -0.29 改变为 -0.40 V, 这种还原电位的加强使还原酶有可能将电子传递给固氮酶组分。

3. 在 ATP 水解时电子进行转移, 同时还原酶组分从固氮酶组分上解离下来。

4. N_2 结合到固氮酶组分的同时即被还原为氨。

当前在生物固氮研究中的重大突破是已经能将固氮基因插入到非豆科植物例如谷物中以及大肠杆菌中。可以预料, 将固氮酶系统的 DNA 转移到高等植物中虽然会遇到更复杂的问题, 但随着基因工程知识的增长, 将会得到最终的解决。

微生物经固氮作用形成的氨, 与体内代谢产生的 α -酮戊二酸作用生成谷氨酸。催化这一反应的酶为谷氨酸脱氢酶。形成谷氨酸后即可经脱羧、转氨等作用形成其他氨基酸及其他物质。用 N^{15} 标记的氨进行实验的结果表明, 固氮细菌摄取 N^{15} 后绝大部分先集中到谷氨酸中, 因此可以认为生物固氮形成的氨在机体内首先转变为谷氨酸。

氨和延胡索酸作用形成天冬氨酸, 催化这一反应的酶为天冬氨酸酶。该酶广泛存在于微生物中成为一些微生物同化氨的重要途径之一。此外还有许多其他合成氨基酸的酶催化由氨和酮酸合成相应氨基酸的反应。

氨的形成和利用可简单概括如图 17-31 所示。

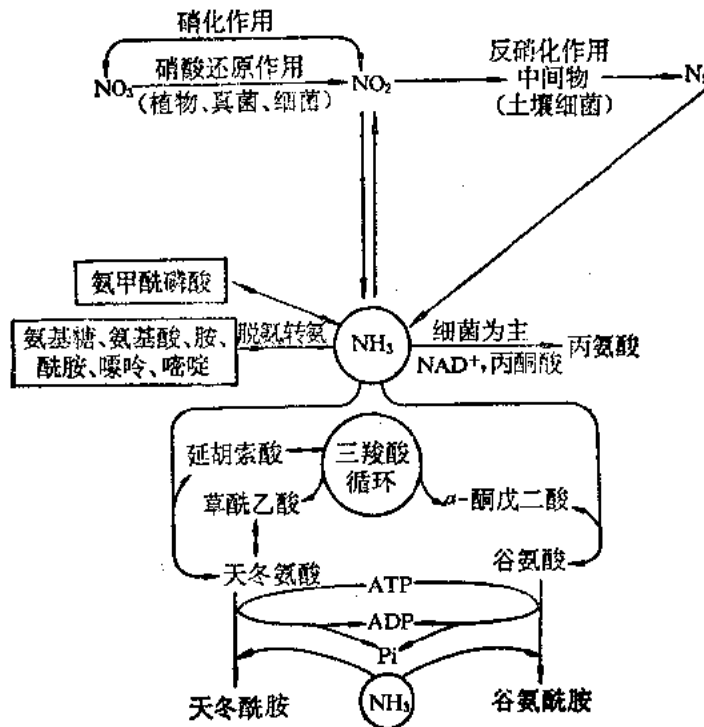


图 17-31 氨的形成与利用

反硝化作用: 将硝酸转化为氨的作用

提 要

不同生物合成氨基酸的能力不同, 合成氨基酸的种类也不完全相同。机体维持正常生长所必需而又不能自己合成需从外界获取的氨基酸称为必需氨基酸。凡能自己合成的氨基酸称

为非必需氨基酸。人和大白鼠需要 10 种必需氨基酸。研究氨基酸生物合成大多用微生物的遗传突变株,使突变株在氨基酸的某个合成环节上产生缺欠,造成某种中间物的积累,从而判明各个中间代谢环节。当前 20 种氨基酸的生物合成途径已得到基本阐明。

许多氨基酸的生物合成与机体的中心代谢环节有密切联系,如糖酵解途径、五碳糖磷酸途径、三羧酸循环等。因此可将这些代谢中几个与氨基酸合成密切相关的物质看作氨基酸生物合成的起始物,并以此作为氨基酸生物合成途径分类的依据,如是可将其分为若干类型:

α -酮戊二酸衍生类型包括谷氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸、精氨酸以及赖氨酸(真菌、眼虫)。

草酰乙酸衍生类型包括天冬氨酸、天冬酰胺、甲硫氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、赖氨酸(细菌和植物)。

丙酮酸衍生类型包括丙氨酸、缬氨酸等。此外丙酮酸还为亮氨酸、异亮氨酸及赖氨酸(以草酰乙酸为底物)提供碳原子。

3-磷酸甘油酸衍生类型包括丝氨酸、半胱氨酸、甘氨酸。

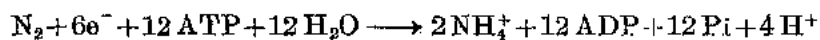
芳香族氨基酸——苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸生物合成的起始物为赤藓糖-4-磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸。色氨酸还需要磷酸核糖焦磷酸(PRPP)以及丝氨酸参与合成反应。

组氨酸的生物合成需要 PRPP 以及 ATP 的 N-O 基团。因此组氨酸的合成也可认为是嘌呤核苷酸代谢的一个分枝。

氨基酸的生物合成根据需要有严格的调控机制,调控机制中最有效的是通过合成过程的终端产物抑制反应系列中第一个酶的活性。

有许多重要的生物活性物质来源于氨基酸,如谷胱甘肽、肌酸、叶啉、短杆菌肽 S 等。D-氨基酸大多是由 L-氨基酸经过消旋酶作用形成的。

蛋白质、氨基酸、尿素等由微生物分解为氨的过程称为氨化作用。氨化是不同种微生物相继作用的结果。植物能利用氨或硝酸作为氮源合成氨基酸,但不能利用空气中的氮。只有少数微生物能够固定空气中氮,将其还原为氨,这就是生物固氮作用。氨可被硝化细菌氧化形成亚硝酸或硝酸。有固氮能力的生物可分为自氧固氮和共生固氮两大类。共生固氮微生物往往寄生在豆科植物的根部形成根瘤,固氮反应是由复杂的固氮酶系统完成的。由固氮酶系统催化的全部反应过程可表示为:

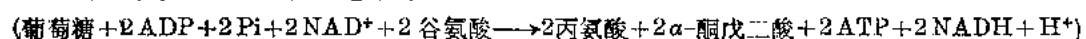


在由氨形成氨基酸的过程中,谷氨酸脱氢酶和天冬氨酸酶起着重要作用,此外还有许多其他合成氨基酸的酶,催化由氨和酮酸合成相应的氨基酸。

习 题

1. 哪些氨基酸对人体是必需氨基酸?为什么有些氨基酸称为非必需氨基酸?

2. 写出由葡萄糖合成丙氨酸的总平衡式



3. 在氨基酸生物合成中哪些氨基酸和三羧酸循环有联系?哪些氨基酸和酵解过程以及五碳糖磷酸途径有直接联系?

4. 在下列的每个转变中是哪种叶酸的中间产物参与反应?

- (1) 甘氨酸 → 丝氨酸 (四氢叶酸)
- (2) 组氨酸 → 谷氨酰胺 (四氢叶酸)
- (3) 同型半胱氨酸 → 甲硫氨酸 (N⁵-甲基四氢叶酸)

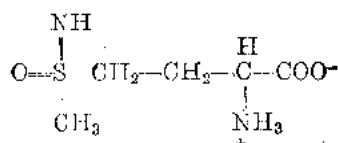
5. 芳香族氨基酸生物合成的共同前体是什么? 它们以哪种中间产物作为合成路线的分枝点?

(莽草酸; 分枝酸)

6. 缺乏苯丙氨酸羟化酶(苯丙氨酸单加氧酶)的病人为什么会患苯丙酮酸尿症?

(苯丙氨酸不能形成酪氨酸则积累, 经转氨形成苯丙酮酸; 随尿排出)

7. 从漂白过面粉中有时可分离到一种甲硫氨酸衍生物——甲硫氨酸亚砷亚胺(methionine sulfoximine), 它的结构如下:



它可引起机体抽搐, 是谷氨酰胺合成酶的强烈抑制剂。请提出这一抑制剂可能的作用机制?

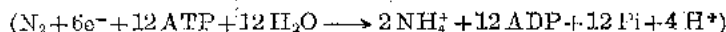
(甲硫氨酸亚砷亚胺与谷氨酸的差异仅在 γ 位一个是甲基亚砷亚胺 $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3-\text{S}=\text{NH} \end{array} \right)$ 一个是羧基 $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OH} \end{array} \right)$, 甲硫氨酸亚砷亚胺经酶催化转变为甲硫氨酸亚砷亚胺磷酸, 后者与谷氨酰胺合成酶结合牢固)。

8. 由 N₂ 到血红素(heme)在氮的流程中有哪些中间产物?

(N₂ → NH₄⁺ → 谷氨酸 → 丝氨酸 → 甘氨酸 → α -氨基- β -酮己二酸(或称 δ -氨基- γ -酮戊酸) → 5-氨基乙酰丙酸 → 血红素)

9. 什么是生物固氮作用? 生物固氮有什么意义? 催化生物固氮的酶是什么酶? 以什么为还原辅助因子?

10. 写出由固氮酶系统催化的全部化学反应式?



11. 总结含氮物质在自然界的主要转化途径? 农业实践上如何利用氮的转化达到增产的目的?

主要参考书

1. 曾定,《固氮生物学》, 厦门大学出版社, 1987.
2. Lehninger, A. L. (1982) Principles of Biochemistry, Worth Publishers, Inc.
3. Zubay et al. (1984) Biochemistry, Addison-Wesley Publishing Company Inc.
4. Murray, L. (1988) Biochemistry, W. H. Freeman and Company.
5. Rawn, J. D. (1983) Biochemistry, Harper and Row, Publishers Inc.
6. Greenberg, D. M. (1967—1975) Ed., Metabolic Pathways 3rd ed. Vols 1—7 Academic Press, New York.
7. Umbarger, H. E. (1978), Amino Acid Biosynthesis and Its Regulation, Ann. Rev. Biochem. 47, 583—606.

(王镜岩)

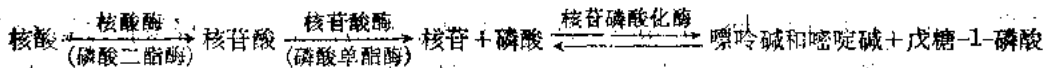
第十八章 核酸的降解和核苷酸代谢

核酸的基本结构单位是核苷酸。核酸代谢与核苷酸代谢密切相关。细胞内存在多种游离的核苷酸，这是一类在代谢上极为重要的物质，它们几乎参与细胞的所有生化过程，总结起来有以下几个方面的作用：(1) 核苷酸是核酸生物合成的前体。(2) 核苷酸衍生物是许多生物合成的活性中间物。例如，UDP-葡萄糖和CDP-二脂酰甘油分别是糖原和磷酸甘油酯合成的中间物。(3) ATP是生物能量代谢中通用的高能化合物。(4) 腺苷酸是三种重要辅酶(烟酰胺核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸和辅酶A)的组分。(5) 某些核苷酸是代谢的调节物质。如cAMP和cGMP是许多种激素引起生理效应的中间介质。

核酸降解产生核苷酸，核苷酸还能进一步分解。在生物体内，核苷酸可由其他化合物所合成。某些辅酶的合成与核苷酸代谢亦有关。

第一节 核酸和核苷酸的分解代谢

动物和异养型微生物可以分泌消化酶类来分解食物或体外的核蛋白和核酸类物质，以获得各种核苷酸。核苷酸水解脱去磷酸而生成核苷，核苷再分解生成嘌呤碱或嘧啶碱和戊糖。核苷酸及其水解产物均可被细胞吸收和利用。植物一般不能消化体外的有机物质。但所有生物的细胞都含有与核酸代谢有关的酶类，能够分解细胞内各种核酸，促使核酸分解更新。在体内，核酸的水解产物戊糖可参加戊糖代谢，嘌呤碱和嘧啶碱还可以进一步分解。核酸的分解过程如下：



一、核酸的解聚作用

核酸是由许多核苷酸以3', 5'-磷酸二酯键连接而成的大分子化合物。核酸分解代谢的第一步是水解连接核苷酸之间的磷酸二酯键，而生成低级多核苷酸或单核苷酸。在生物体内有许多磷酸二酯酶可以催化这一解聚作用。作用于核酸的磷酸二酯酶称为核酸酶。水解核糖核酸的称核糖核酸酶；水解脱氧核糖核酸的称脱氧核糖核酸酶。核糖核酸酶和脱氧核糖核酸酶中能够水解核酸分子内磷酸二酯键的酶又称为核酸内切酶(endonuclease)；从核酸链的一端逐个水解下核苷酸的酶称为核酸外切酶(exonuclease)。

有些非特异的磷酸二酯酶，例如蛇毒磷酸二酯酶和牛脾磷酸二酯酶，对核糖核酸和脱氧核糖核酸(或其低级多核苷酸)都能分解。它们能从多聚核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸链的一端逐个水解下核苷酸，因此属于核酸外切酶。蛇毒磷酸二酯酶是从多核苷酸链的游离3'-羟基端

开始, 逐个水解下 5'-核苷酸。牛脾磷酸二酯酶则相反, 从游离 5' 羟基端开始, 逐个水解下 3'-核苷酸。由于水解的位置不同, 因而所得到的核苷酸可以是 3'-核苷酸, 或是 5'-核苷酸 (图 18-1)。

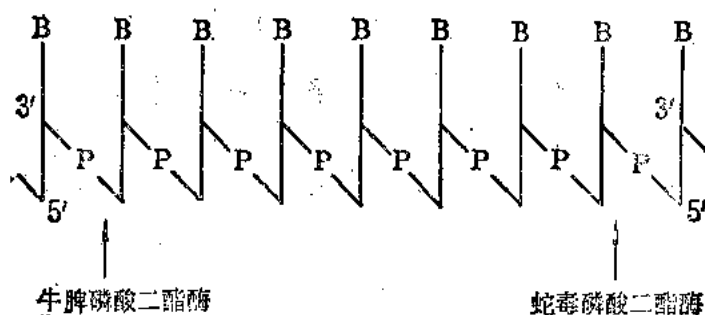


图 18-1 磷酸二酯酶对核酸的水解位置

B 代表嘌呤或嘧啶碱基 | 代表核糖或脱氧核糖

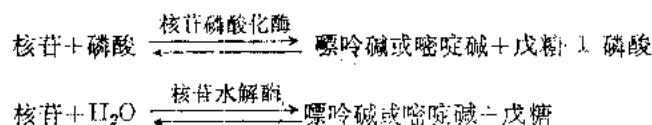
细胞中 DNA 的含量是相当恒定的, 而 RNA 的含量却有显著变化。许多证据说明, DNA 在细胞中是一种较为稳定的成分, 其分解速度很慢, 不象 RNA 那样代谢活跃。但是, 令人惊异的是脱氧核糖核酸酶含量在相当众多的细胞中却是很高的。推测这种脱氧核糖核酸酶的可能生理功能在于消除异常的或外源的 DNA, 以维持细胞遗传性的稳定。

在细菌内存在一类能识别并水解外源双链 DNA 的核酸内切酶, 称为限制性内切酶 (见第四章, 核酸)。

二、核苷酸的降解

核苷酸水解下磷酸即成为核苷。生物体内广泛存在的磷酸单酯酶或核苷酸酶可以催化这个反应。非特异性的磷酸单酯酶对一切核苷酸都能作用, 无论磷酸基在核苷的 2'、3' 或 5' 位置上都可被水解下来。某些特异性强的磷酸单酯酶只能水解 3'-核苷酸或 5'-核苷酸, 则分别称为 3'-核苷酸酶或 5'-核苷酸酶。

核苷经核苷酶 (nucleosidase) 作用分解为嘌呤碱或嘧啶碱和戊糖。分解核苷的酶有两类。一类是核苷磷酸化酶 (nucleoside phosphorylase); 另一类是核苷水解酶 (nucleoside hydrolase)。前者分解核苷生成含氮碱和戊糖的磷酸酯; 后者生成含氮碱和戊糖:



核苷磷酸化酶存在比较广泛, 其所催化的反应是可逆的。核苷水解酶主要是在植物和微生物体内, 并且只能对核糖核苷作用, 对脱氧核糖核苷没有作用, 反应是不可逆的。它们对作用底物常具有一定的特异性。

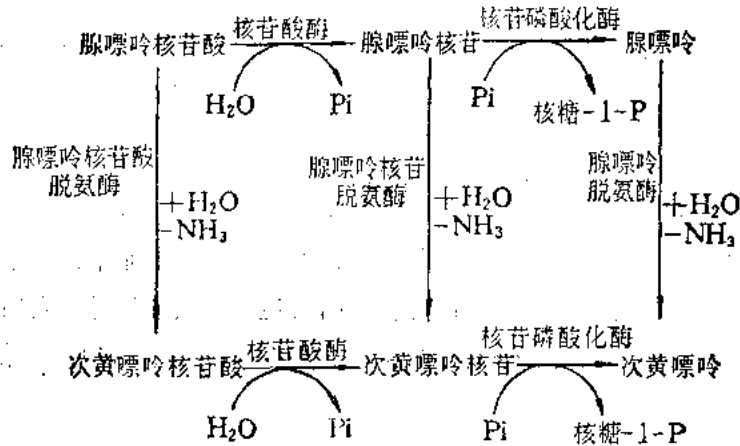
核苷酸的降解产物嘌呤碱和嘧啶碱还可以继续分解。

三、嘌呤碱的分解

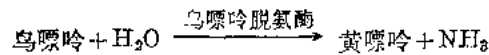
不同种类的生物分解嘌呤碱的能力不一样, 因而代谢产物亦各不相同。人和猿类及一些

排尿酸的动物(如鸟类, 某些爬虫类和昆虫等)以尿酸作为嘌呤碱代谢的最终产物。其他多种生物则还能进一步分解尿酸, 形成不同的代谢产物, 直至最后分解成二氧化碳和氨。

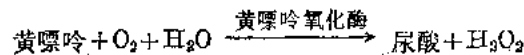
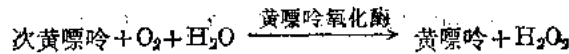
嘌呤碱的分解首先是在各种脱氨酶的作用下水解脱去氨基。腺嘌呤和鸟嘌呤水解脱氨分别生成次黄嘌呤和黄嘌呤。脱氨反应也可以在核苷或核苷酸的水平上进行。在动物组织中腺嘌呤脱氨酶(adenine deaminase)的含量极少, 而腺嘌呤核苷脱氨酶(adenosine deaminase)和腺嘌呤核苷酸脱氨酶(adenylate deaminase)的活性较高, 因此, 腺嘌呤的脱氨分解可在其核苷和核苷酸的水平上发生, 然后再水解生成次黄嘌呤。它们的关系如下:



鸟嘌呤脱氨酶(guanine deaminase)的分布较广。鸟嘌呤的脱氨分解主要是在该酶的作用下进行的:

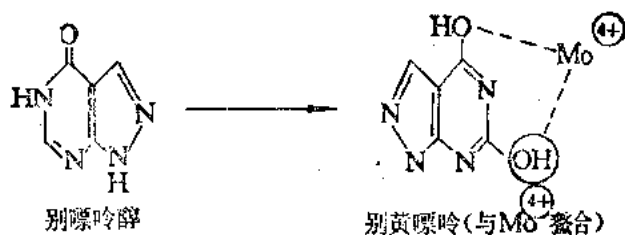


次黄嘌呤和黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)的作用下氧化生成尿酸:

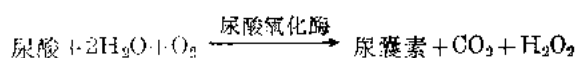


黄嘌呤氧化酶是一种复合黄素酶, 它由 2 个相同的亚基所组成, 分子量为 260 000。每一个亚基含有一个 FAD, 一个钼原子和一个 Fe_4S_4 中心。黄嘌呤(或次黄嘌呤)的氧化是一极其复杂的过程, 它要求分子氧作为电子受体, 还原产物是过氧化氢, 进入尿酸的氧来自水。当底物与酶结合后, Mo(VI) 被还原成 Mo(IV) , 电子经过黄素、铁硫中心等一系列转移步骤而传递给分子氧, 并与氢离子形成过氧化氢, Mo(IV) 则再氧化成 Mo(VI) 。产物过氧化氢随即被过氧化氢酶所分解。

结构与次黄嘌呤很相似的别嘌呤醇(allopurinol)对黄嘌呤氧化酶有很强的抑制作用。所以有时用它治疗痛风。该病是由于尿酸在体内过量积累而引起的。经别嘌呤醇治疗的患者排泄黄嘌呤和次黄嘌呤以代替尿酸。别嘌呤醇可被黄嘌呤氧化酶氧化成别黄嘌呤(alloxanthine), 它与酶活性中心的 Mo(IV) 牢固结合, 从而使 Mo(IV) 不易转变成 Mo(VI) 。这种底物类似物经酶作用后成为酶的灭活物, 称为自杀作用物(suicide substrate)。别嘌呤醇转变成别黄嘌呤的反应如下:

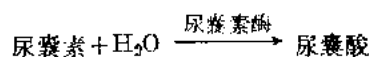


如前所述,尿酸的进一步分解代谢随不同种类生物而异。人和猿类缺乏分解尿酸的能力。鸟类等排尿酸动物不仅可将嘌呤碱分解成尿酸,还可以把大量其他含氮代谢物转变成尿酸,再排出体外。然而大多数种类的生物能够继续分解尿酸。尿酸在尿酸氧化酶(urata oxidase)的作用下被氧化,同时脱掉二氧化碳,而生成尿囊素(allantoin):



尿酸氧化酶是一种铜酶,它以氧作为直接电子受体,但产生过氧化氢而不产生水。

尿囊素是除人及猿类以外其他哺乳类嘌呤代谢的排泄物。也就是说,它们分解尿酸到尿囊素为止。其他多数种类生物则含有尿囊素酶(allantoinase),能水解尿囊素生成尿囊酸(allantoic acid):



尿囊酸是某些硬骨鱼的嘌呤碱代谢排泄物。尿囊酸在尿囊酸酶(allantoicase)作用下水解生成尿素和乙醛酸:

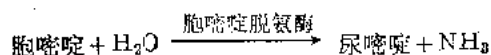


尿素是多数鱼类及两栖类的嘌呤碱代谢排泄物。然而,某些低等动物还能将尿素分解成氨和二氧化碳再排出体外。

植物和微生物体内嘌呤碱代谢的途径大致与动物相似。植物体内广泛存在着尿囊素酶、尿囊酸酶和脲酶等;嘌呤碱代谢的中间产物,如尿囊素和尿囊酸等也在多种植物中大量存在。微生物一般能分解嘌呤碱类物质,生成氨、二氧化碳以及一些有机酸,如甲酸、乙酸、乳酸等。现将嘌呤碱的分解过程总结如图 18-2。

四、嘧啶碱的分解

核苷酸的分解产物嘧啶碱可以在生物体内进一步被分解。不同种类生物对嘧啶碱的分解过程也不完全一样。一般具有氨基的嘧啶需要先水解脱去氨基,如胞嘧啶脱氨生成尿嘧啶:



在人和某些动物体内其脱氨过程也可能是在核苷或核苷酸的水平上进行的。

尿嘧啶经还原生成二氢尿嘧啶,并水解使环开裂,然后水解生成二氧化碳、氨和β-丙氨酸;β-丙氨酸经转氨作用脱去氨基后还可参加有机酸代谢:

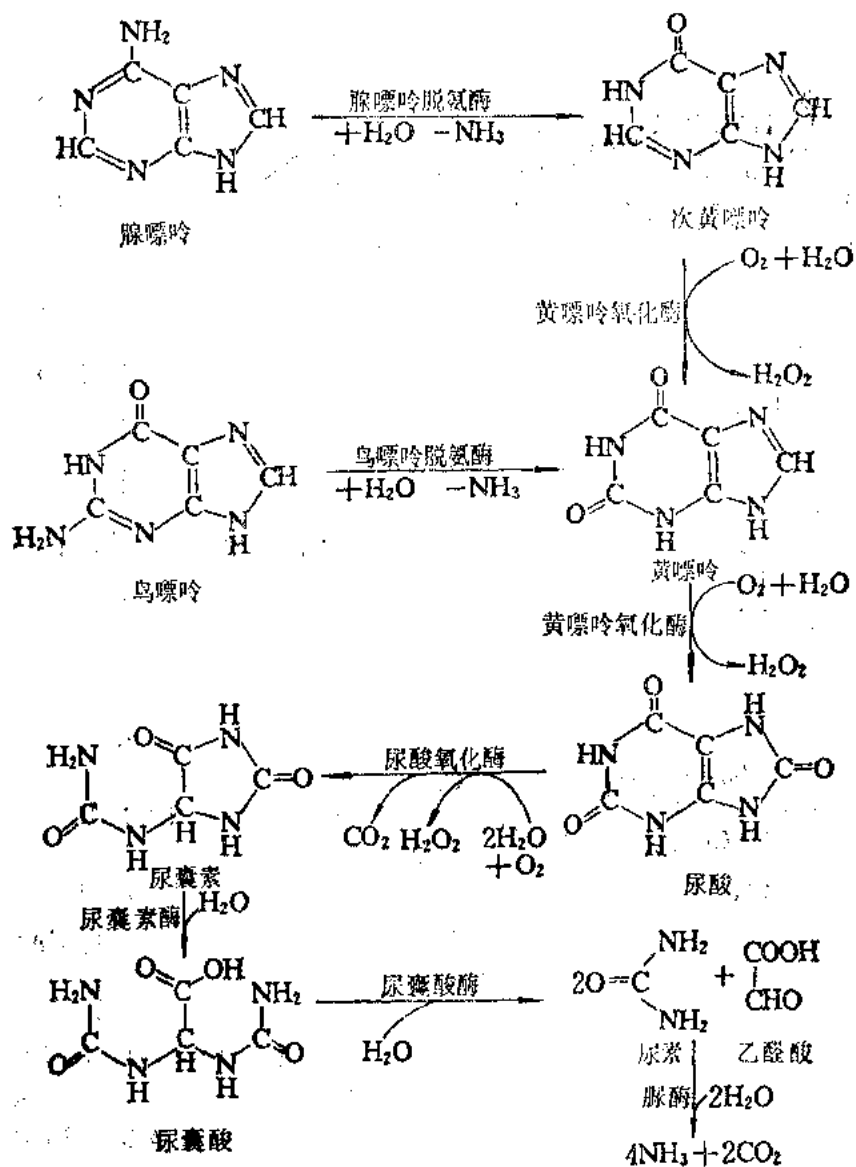
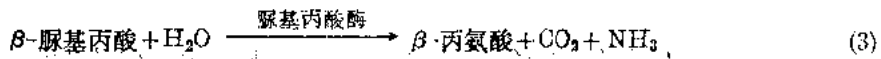
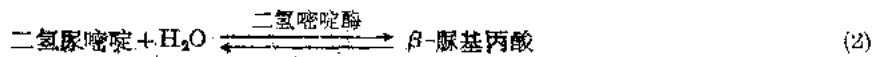
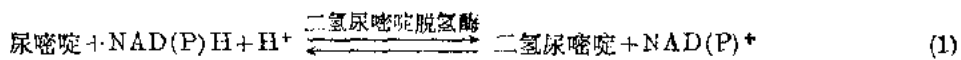
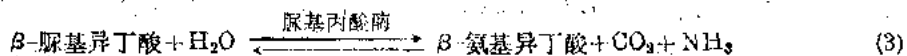
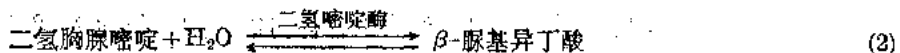
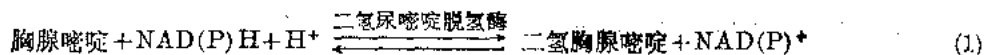


图 18-2 嘌呤碱的分解代谢



胸腺嘧啶的分解与尿嘧啶相似, 其分解过程如下:



现将嘧啶碱的分解途径总结如图 18-3。

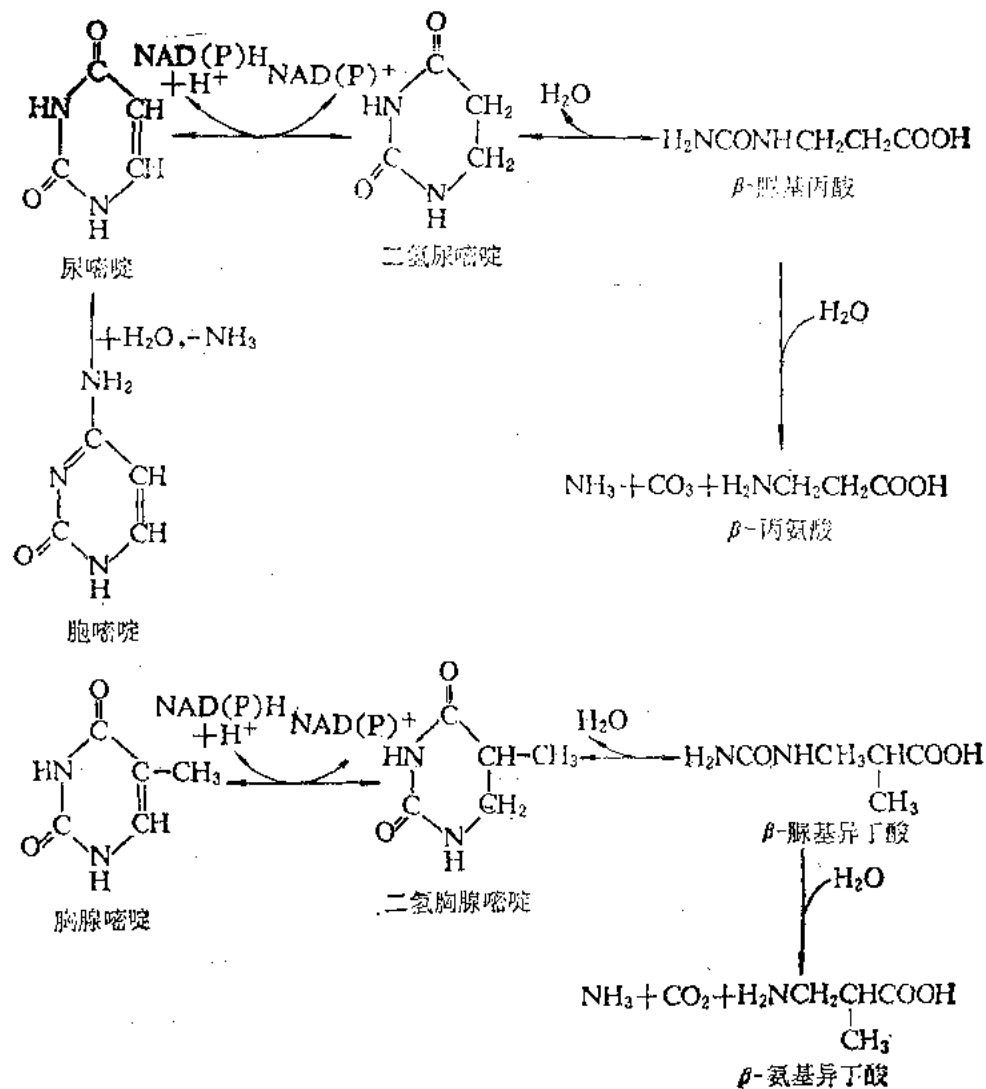


图 18-3 嘧啶碱的分解代谢

第二节 核苷酸的生物合成

无论动物、植物或微生物, 通常都能合成各种嘌呤和嘧啶核苷酸:

一、嘌呤核糖核苷酸的合成

用同位素标记的化合物做实验, 证明生物体内能利用二氧化碳、甲酸盐、谷氨酰胺、天冬氨酸和甘氨酸作为合成嘌呤环的前体。嘌呤环中的第 1 位氮来自天冬氨酸的氨基; 第 3 位及第 9 位氮来自谷氨酰胺的酰胺基; 第 2 及第 8 位碳来自甲酸盐; 第 6 位碳来自二氧化碳; 而第 4 位碳, 第 5 位碳及第 7 位氮则来自甘氨酸。这些关系如下图所示:

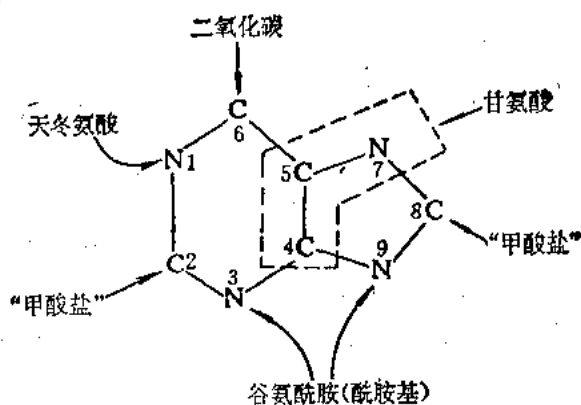


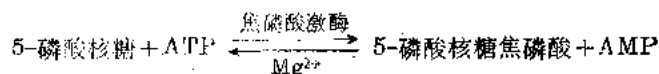
图 18-4 嘌呤环的元素来源

目前关于嘌呤碱的合成途径已经了解得比较清楚。生物体内不是先合成嘌呤碱，再与核糖和磷酸结合成核苷酸，而是从 5-磷酸核糖焦磷酸开始，经过一系列酶促反应，生成次黄嘌呤核苷酸，然后再转变为其他嘌呤核苷酸。

(一) 次黄嘌呤核苷酸的合成

次黄嘌呤核苷酸的酶促合成过程主要是以鸽肝的酶系统为材料研究清楚的。以后在其他动物、植物和微生物中也找到有类似的酶和中间产物，由此推测它们的合成过程也大致相同。

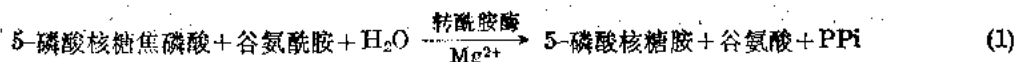
次黄嘌呤核苷酸的合成是一系列连续的酶促反应过程，首先需要由 5-磷酸核糖焦磷酸 (5-phosphoribosyl pyrophosphate) 供给核苷酸的磷酸核糖部分，在其上再完成嘌呤环的装配。在体内，5-磷酸核糖焦磷酸可由 5-磷酸核糖与 ATP 作用产生。催化这一反应的酶称为磷酸核糖焦磷酸激酶。(phosphoribosyl pyrophosphokinase) 在此反应中 ATP 的焦磷酸基是作为一个单位直接转移到 5-磷酸核糖分子的第一位碳的羟基上。



次黄嘌呤核苷酸的合成过程共有十步反应，可分成两个阶段。在第一阶段的反应中，由 5-磷酸核糖焦磷酸与谷氨酰胺反应生成 5-磷酸核糖胺 (5-phosphoribosylamine)，再与甘氨酸结合，经甲酰化和转移谷氨酰胺的氮原子，然后闭环生成 5-氨基咪唑核苷酸 (5-aminoimidazole ribotide) 至此形成了嘌呤的咪唑环。第二阶段的反应则由 5-氨基咪唑核苷酸羧化，进一步获得天冬氨酸的氨基，再甲酰化，最后脱水闭环生成次黄嘌呤核苷酸。现依次叙述如下。

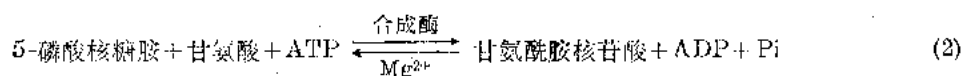
第一阶段的反应：

5-磷酸核糖焦磷酸可与谷氨酰胺反应生成 5-磷酸核糖胺、谷氨酸和无机焦磷酸盐 (反应 1)。催化这一步骤的酶为磷酸核糖焦磷酸转酰胺酶 (phosphoribosyl pyrophosphate transamidase)。

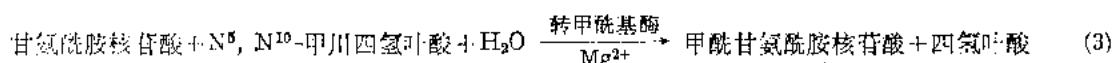


也就在这一步，使原来的 α -构型核糖化合物变为 β -构型。因为 5-磷酸核糖焦磷酸具有 α -构型，而 5-磷酸核糖胺则具有 β -构型。

5-磷酸核糖胺和甘氨酸在有ATP供给能量的情况下,合成为甘氨酸酰胺核苷酸(glycinamide ribotide),同时ATP分解成ADP和正磷酸盐(反应2)。这一步骤是由甘氨酸酰胺核苷酸合成酶(glycinamide ribotide synthetase)所催化,反应是可逆的。

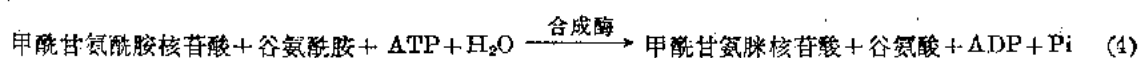


甘氨酸酰胺核苷酸经甲酰化生成甲酰甘氨酸酰胺核苷酸(formylglycinamide ribotide)。在此处甲酰基的供体为 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲川四氢叶酸($\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -methenyltetrahydrofolate)(反应3)。催化这个甲酰化反应的酶为甘氨酸酰胺核苷酸转甲酰基酶(glycinamide ribotide transformylase)。

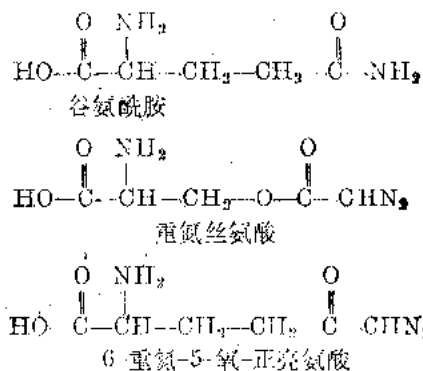


在体内, $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲川四氢叶酸的甲川基可由甲酸供给。在酶的催化下,甲酸经ATP活化并以甲酰基形式转移给四氢叶酸生成 N^{10} -甲酰四氢叶酸(N^{10} -formyl-tetrahydrofolate),后者再脱水环化即生成 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲川四氢叶酸。

甲酰甘氨酸酰胺核苷酸在有谷氨酸酰胺供给酰胺基并有ATP存在时,转变成甲酰甘氨酸脒核苷酸(formylglycinamidine ribotide)。谷氨酸酰胺脱去酰胺基后生成谷氨酸,ATP则分解成ADP和正磷酸盐(反应4)。促进这个反应的酶为甲酰甘氨酸脒核苷酸合成酶(formylglycinamidine ribotide synthetase)。

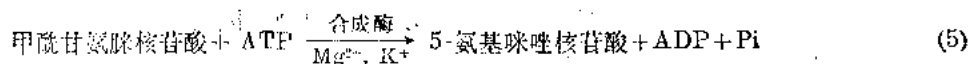


这一步反应可被抗菌素重氮丝氨酸(azaserine)和6-重氮-5-氧-正亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine)不可逆地抑制。这两种抗菌素与谷氨酸酰胺有类似的结构:



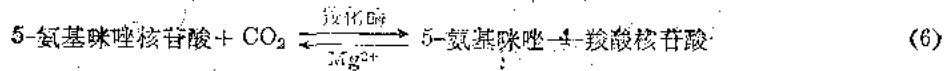
其他有谷氨酸酰胺参与的反应,如5-磷酸核糖胺的合成等,也受重氮丝氨酸和6-重氮-5-氧-正亮氨酸的抑制。这些抗菌素虽有抗癌作用,但副作用大,临床上不大使用。

在有ATP存在时,甲酰甘氨酸脒核苷酸经氨基咪唑核苷酸合成酶(aminoimidazole ribotide synthetase)的作用转变成5-氨基咪唑核苷酸。这个作用可被镁离子和钾离子激活。反应式如下:

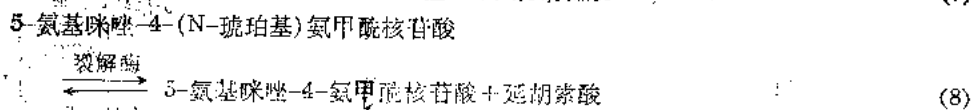
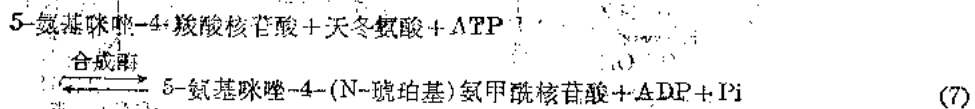


第二阶段的反应:

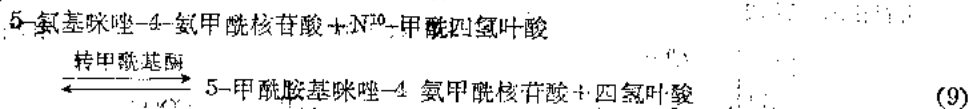
在氨基咪唑核苷酸羧化酶(aminoimidazole ribotide carboxylase)的催化下,5-氨基咪唑核苷酸可与二氧化碳反应,生成5-氨基咪唑-4-羧酸核苷酸(5-aminoimidazole-4-carboxylate ribotide),反应是可逆的。反应式如下:



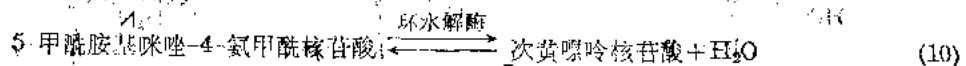
在有ATP存在时,5-氨基咪唑-4-羧酸核苷酸与天冬氨酸缩合生成5-氨基咪唑-4-(N-琥珀基)氨甲酰核苷酸(5-aminoimidazole-4-(N-succino)-carboxamide ribotide)(反应7)。反应是由氨基咪唑琥珀基氨甲酰核苷酸合成酶(5-aminoimidazole-4-(N-succino)-carboxamide ribotide synthetase)所催化的。而在另一酶的催化下,5-氨基咪唑-4-(N-琥珀基)氨甲酰核苷酸可被分解,脱去一分子延胡索酸,而转变成5-氨基咪唑-4-氨甲酰核苷酸(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide)(反应8)。现已了解,这个酶同时具有分解腺苷酸琥珀酸(adenylosuccinate)的活力,因此,称为腺苷酸琥珀酸裂解酶(adenylosuccinate lyase)。反应7和反应8都是可逆的。



在以 N^{10} -甲酰四氢叶酸供给甲酰基的情况下,5-氨基咪唑-4-氨甲酰核苷酸经甲酰化生成5-甲酰胺基咪唑-4-氨甲酰核苷酸(5-formamidoimidazole-4-carboxamide ribotide)(反应9)。催化这个反应的酶为氨基咪唑氨甲酰核苷酸转甲酰基酶(aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase)。反应是可逆的。



5-甲酰胺基咪唑-4-氨甲酰核苷酸在次黄嘌呤核苷酸环水解酶(IMP cyclohydrolyase)作用下脱水环化,形成次黄嘌呤核苷酸。反应是可逆的。



现将次黄嘌呤核苷酸的酶促合成过程总结如图18-5所示。

(二) 腺嘌呤核苷酸的合成

生物体内由次黄嘌呤核苷酸氨基化生成腺嘌呤核苷酸,共分两步进行:次黄嘌呤核苷酸在GTP供给能量的条件下与天冬氨酸合成腺苷酸琥珀酸(adenylosuccinic acid),GTP则分解成GDP和正磷酸盐。这个反应是由腺苷酸琥珀酸合成酶(adenylosuccinate synthetase)所催化的。中间产物腺苷酸琥珀酸随即在腺苷酸琥珀酸裂解酶的催化下分解成腺嘌呤核苷酸和延胡索酸。反应过程如下:

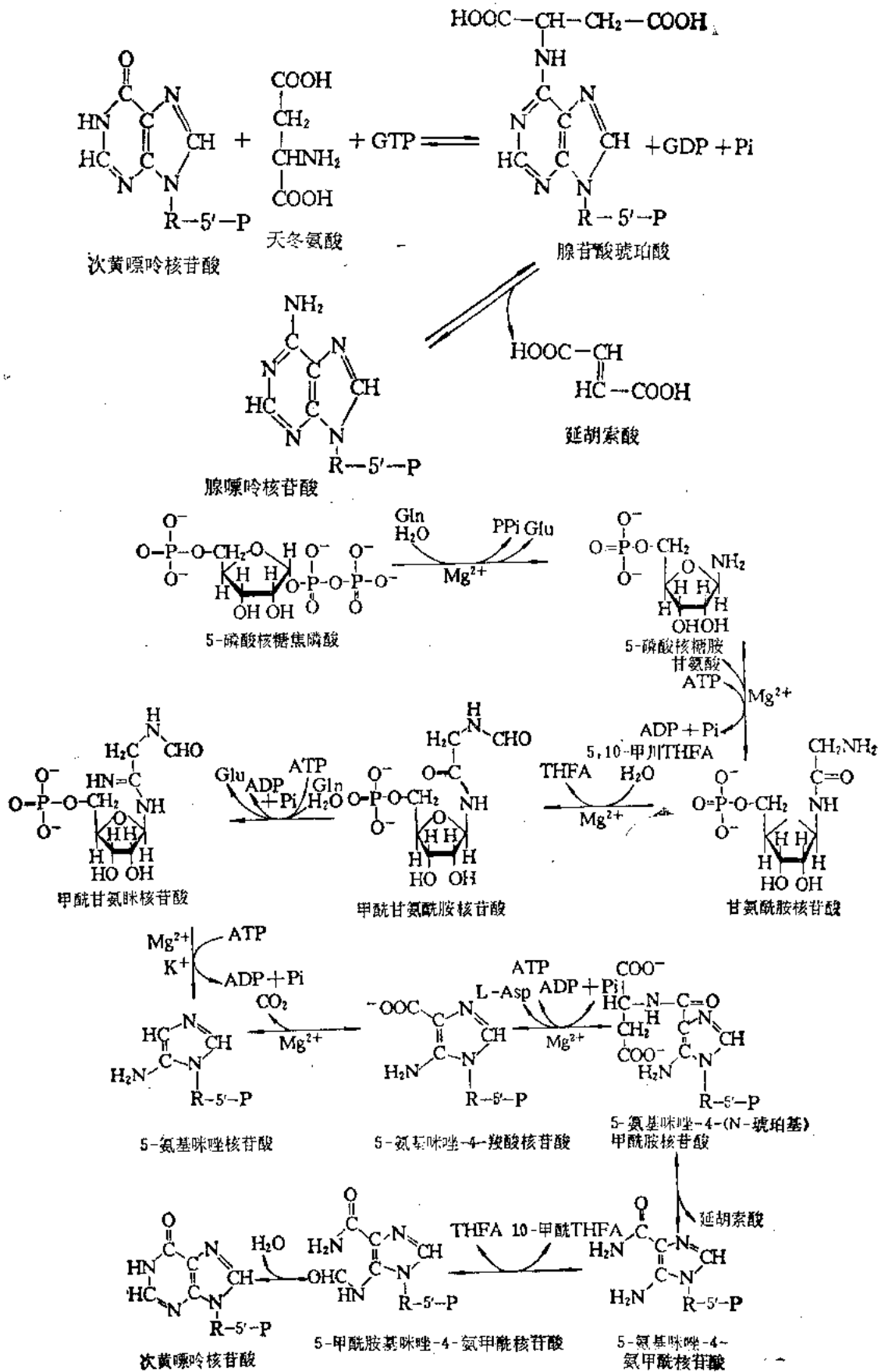
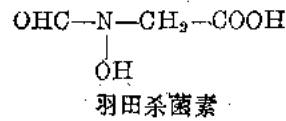


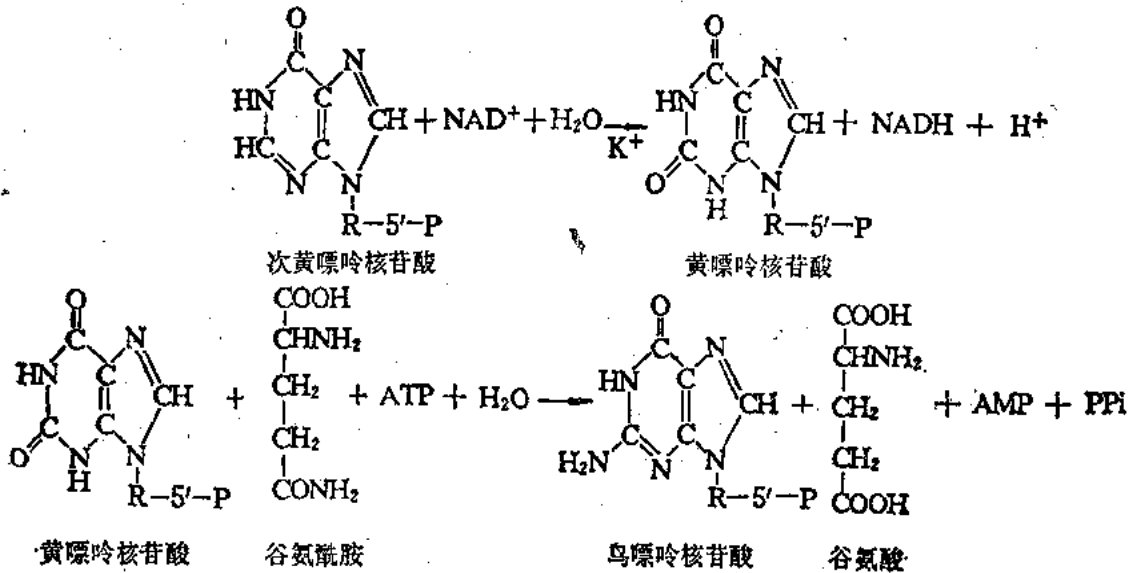
图 18-5 次黄嘌呤核苷酸的合成途径

天冬氨酸的结构类似物,羽田杀菌素[N-羟-N-甲酰甘氨酸(hadaacidin)],可强烈抑制腺苷酸琥珀酸合成酶的活性,从而阻止腺苷酸琥珀酸的生成。可能这一步就是它的主要作用点。羽田杀菌素是一种具有抗癌作用的抗菌素,但并未用于临床。它的结构式如下:



(三)鸟嘌呤核苷酸的合成

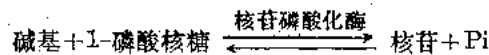
次黄嘌呤核苷酸经氧化生成黄嘌呤核苷酸。反应由次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(inosine-5'-phosphate dehydrogenase)所催化,并需要 NAD^+ 作为辅酶和钾离子激活。黄嘌呤核苷酸再经氨基化即生成鸟嘌呤核苷酸。细菌直接以氨作为氨基供体;动物细胞则以谷氨酰胺的酰胺基作为氨基供体。氨基化时需要 ATP 供给能量。促使黄嘌呤核苷酸氨基化生成鸟嘌呤核苷酸的酶称为鸟嘌呤核苷酸合成酶(guanylate synthetase)。



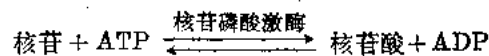
(四)由嘌呤碱和核苷合成核苷酸

生物体内除能以简单前体物质“从头合成”(de novo synthesis)核苷酸外,尚能由预先形成的碱基和核苷合成核苷酸,这是对核苷酸代谢的一种“补救”作用(salvage),以便更经济地利用已有的成分。

前已提到,核苷磷酸化酶所催化的转核糖基反应是可逆的。在特异的核苷磷酸化酶作用下,各种碱基可与1-磷酸核糖反应生成核苷:



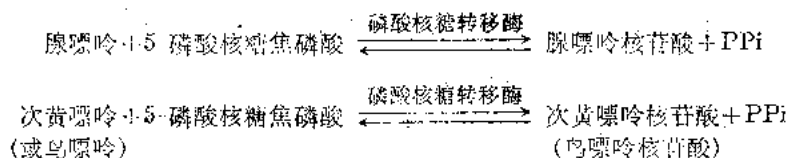
由此所产生的核苷在适当的磷酸激酶(phosphokinase)作用下,由 ATP 供给磷酸基,即形成核苷酸:



但在生物体内,除腺苷激酶(adenosine kinase)外,缺乏其他嘌呤核苷的激酶。显然,在嘌呤

呤类物质的再利用过程中,核苷激酶途径即使不能完全排除,也是不重要的。

另一更为重要的途径是,嘌呤碱与5-磷酸核糖焦磷酸在磷酸核糖转移酶(phosphoribosyl transferase),或称为核苷酸焦磷酸化酶(nucleotide pyrophosphorylase)的作用下形成嘌呤核苷酸。已经分离出两种具有不同特异性的酶,腺嘌呤磷酸核糖转移酶催化形成腺嘌呤核苷酸;次黄嘌呤:鸟嘌呤磷酸核糖转移酶催化形成次黄嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸。嘌呤核苷酸可先分解成嘌呤碱,再与5-磷酸核糖焦磷酸反应,而形成核苷酸。



Lesch-Nyhan 综合症是一种与 X 染色体连锁的遗传代谢病,患者先天性缺乏次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶。这种缺陷是伴性的隐性遗传性状,主要见之于男性。由于鸟嘌呤和次黄嘌呤补救途径的障碍,导致过量产生尿酸。嘌呤核苷酸的从头合成和补救途径之间通常存在平衡。5-磷酸核糖胺的合成受到嘌呤核苷酸的抑制;缺少补救途径会引起嘌呤核苷酸合成速度的增加。结果大量积累尿酸,并导致肾结石和痛风。这些症状可通过别嘌呤醇对黄嘌呤氧化酶的抑制而得到缓解。Lesch-Nyhan 综合症更严重的后果是招致自残肢体,别嘌呤醇对此症状无效。现在还不知道,缺少补救途径为什么会造成如此的神经病症状。

(五) 嘌呤核苷酸生物合成的调节

嘌呤核苷酸的从头合成受其两个终产物腺苷酸和鸟苷酸的反馈控制。主要控制点有三个。第一个控制点在合成途径的第一步反应,即氨基被转移到5-磷酸核糖焦磷酸上以形成5-磷酸核糖胺。催化该反应的酶是一种变构酶,它可被终产物 AMP 和 GMP 所抑制。因此,无论是 AMP 或是 GMP 的过量积累均会导致由 PRPP 开始的合成途径第一步反应的抑制。另两个控制点分别位于次黄苷酸后分枝途径的第一步反应,这就使得 GMP 过量的变构效应仅抑制其自身的形成,而不影响 AMP 的形成。反之,AMP 的积累抑制其自身的形成,而不影响 GMP 的生物合成。大肠杆菌中嘌呤核苷酸生物合成的反馈控制机制如图 18-6 所示,不同生物体的调节方式略有不同。

二、嘧啶核糖核苷酸的合成

嘧啶核苷酸的嘧啶环是由氨甲酰磷酸和天冬氨酸合成的:

与嘌呤核苷酸不同,在合成嘧啶核苷酸时首先形成嘧啶环,再与磷酸核糖结合成为乳清苷酸(urotidino-5-phosphate),然后生成尿嘧啶核苷酸。其他嘧啶核苷酸则由尿嘧啶核苷酸转变而成。

(一) 尿嘧啶核苷酸的合成

由氨甲酰磷酸(carbamyl phosphate)与天冬氨酸合成氨甲酰天冬氨酸(carbamyl aspartate),闭环并被氧化生成乳清酸(urotic acid)。乳清酸与5-磷酸核糖焦磷酸作用生成乳清苷酸,脱羧后就成为尿嘧啶核苷酸。

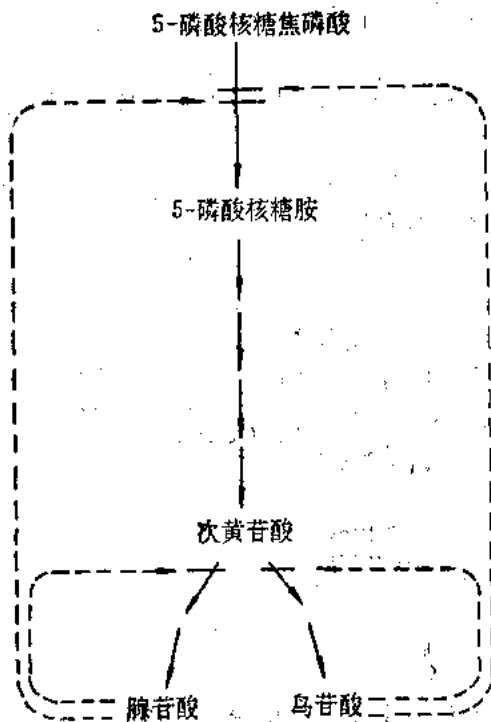


图 18-6 腺苷酸和鸟苷酸生物合成的反馈控制机制

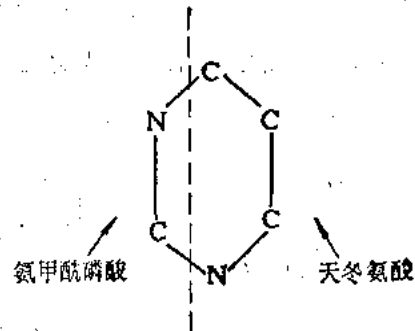
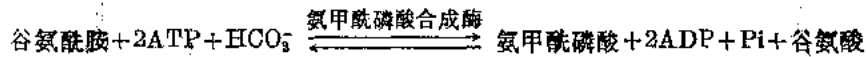


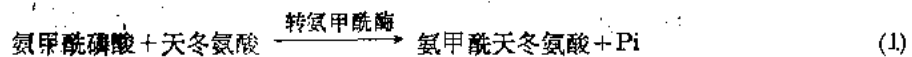
图 18-7 嘧啶环的来源

生物体内的氨甲酰磷酸可由氨、二氧化碳和 ATP 合成。用于形成嘧啶的氨甲酰磷酸需由谷氨酰胺作为氨的供体。每合成一分子氨甲酰磷酸消耗 2 分子 ATP。催化此合成反应的酶为氨甲酰磷酸合成酶(carbamyl phosphate synthetase)。



尿嘧啶核苷酸的酶促合成共有五步反应:

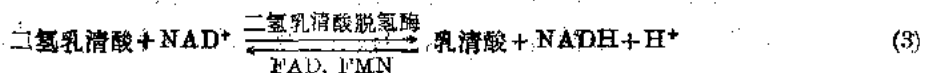
氨甲酰磷酸在天冬氨酸转氨甲酰酶(aspartate carbamyl transferase)的作用下, 将氨甲酰部分转移至天冬氨酸的 α -氨基上, 形成氨甲酰天冬氨酸。



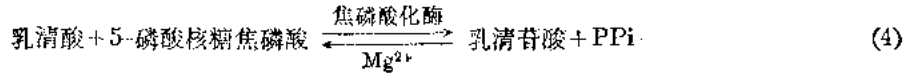
氨甲酰天冬氨酸通过可逆的环化脱水作用转变成二氢乳清酸(dihydroorotic acid)。催化这一步骤的酶为二氢乳清酸酶(dihydroorotase)。



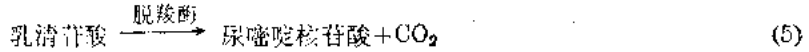
二氢乳清酸随后在二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase)催化下被氧化成乳清酸。该酶是一含铁的黄素酶。在以氧作为电子受体时生成过氧化氢; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸可代替氧被还原。



乳清酸是合成尿嘧啶核苷酸的重要中间产物, 至此已形成嘧啶环, 而后再和 5-磷酸核糖相连接。催化乳清酸与 5-磷酸核糖焦磷酸作用生成乳清苷酸的酶, 称为乳清苷酸焦磷酸化酶(orotidylic acid pyrophosphorylase)。反应是可逆的, 镁离子可活化此反应。



乳清苷酸在乳清苷酸脱羧酶(orothylic acid decarboxylase)作用下脱去羧基,即生成尿嘧啶核苷酸。



尿嘧啶核苷酸的酶促合成过程总结如图 18-8。

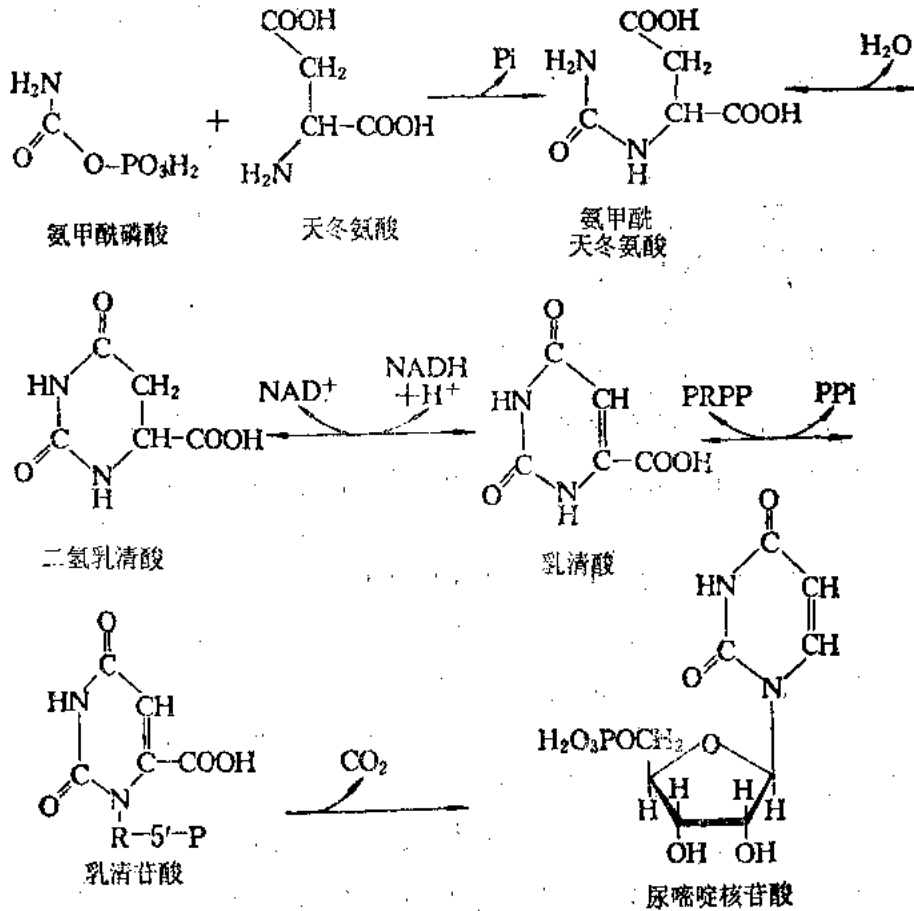
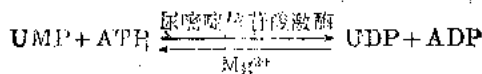
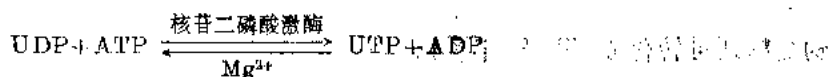


图 18-8 尿嘧啶核苷酸的合成途径

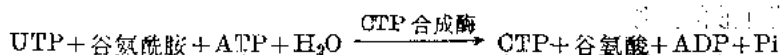
(二) 胞嘧啶核苷酸的合成

由尿嘧啶核苷酸转变为胞嘧啶核苷酸是在尿嘧啶核苷三磷酸的水平上进行的。尿嘧啶核苷三磷酸可以由尿嘧啶核苷酸在相应的激酶作用下经 ATP 转移磷酸基而生成。催化尿嘧啶核苷酸转变为尿嘧啶核苷二磷酸的酶为特异的尿嘧啶核苷酸激酶(uridine-5 phosphate kinase)。催化尿嘧啶核苷二磷酸转变为尿嘧啶核苷三磷酸的酶为特异性较广的核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphokinase)。





尿嘧啶、尿嘧啶核苷和尿嘧啶核苷酸都不能氨基化变成相应的胞嘧啶化合物，只有尿嘧啶核苷三磷酸才能氨基化生成胞嘧啶核苷三磷酸。在细菌中尿嘧啶核苷三磷酸可以直接与氨作用；动物组织则需要由谷氨酰胺供给氨基。反应要由 ATP 供给能量。催化此反应的酶为 CTP 合成酶(CTP synthetase)。反应式如下：

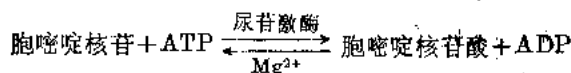


(三) 由嘧啶碱和核苷合成核苷酸

生物体对外源的或核苷酸代谢产生的嘧啶碱和核苷可以重新利用。在嘌呤核苷酸的补救途径中，主要是通过磷酸核糖转移酶反应，直接由碱基形成核苷酸；然而嘧啶核苷激酶(pyrimidine nucleoside kinase)在嘧啶的补救途径中却起着重要作用。例如，尿嘧啶转变为尿嘧啶核苷酸可以通过两种方式进行：(1) 与 5-磷酸核糖焦磷酸反应；(2) 尿嘧啶与 1-磷酸核糖反应产生尿嘧啶核苷，后者在尿嘧核苷激酶作用下被磷酸化而形成尿嘧啶核苷酸。反应式如下：



胞嘧啶不能直接与 5-磷酸核糖焦磷酸反应生成胞嘧啶核苷酸。但是尿苷激酶也能催化胞苷被 ATP 磷酸化而形成胞嘧啶核苷酸。



(四) 嘧啶核苷酸生物合成的调节

大肠杆菌中嘧啶核苷酸的生物合成可在三个控制点上受到终产物的反馈控制。合成途径的第一个调节酶是氨(甲酰)磷酸合成酶，它受 UMP 的反馈抑制。另两个调节酶是天冬氨酸转氨甲酰酶和 CTP 合成酶，它们受 CTP 的反馈抑制。前者被抑制将影响尿苷酸和胞苷酸的合成，后者只与胞苷酸的合成有关。嘧啶核苷酸生物合成的调节机制如图 18-9 所示。

三、脱氧核糖核苷酸的合成

脱氧核糖核苷酸是脱氧核糖核酸合成的前体。此外，某些脱氧核糖核苷酸衍生物在代谢中还起着重要作用。如 dTDP-鼠李糖可由 dTDP-葡萄糖还原而成；dTDP-

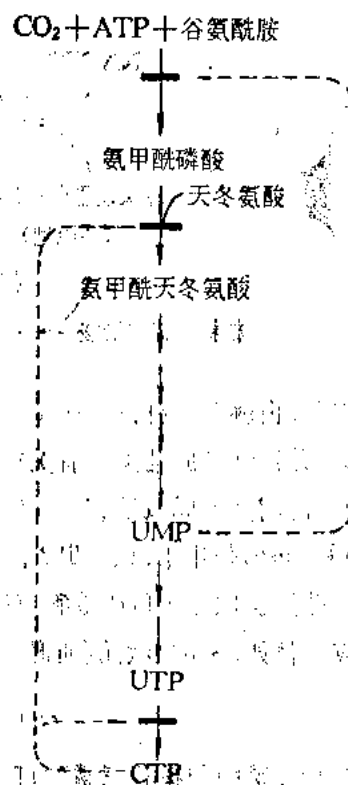


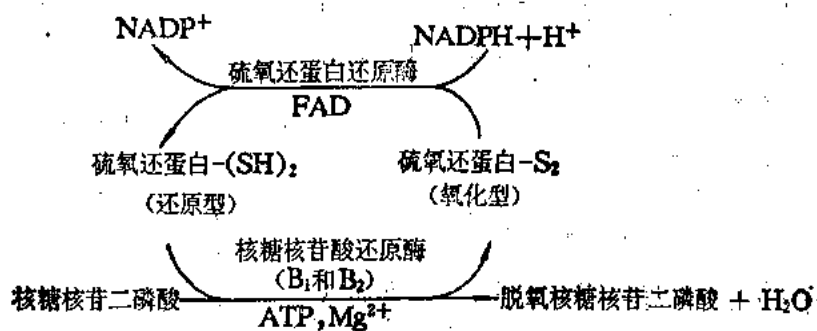
图 18-9 大肠杆菌嘧啶核苷酸生物合成的调节

葡萄糖还可转化成 dTDP-半乳糖。

生物体内脱氧核糖核苷酸可以由核糖核苷酸还原形成。腺嘌呤、鸟嘌呤和胞嘧啶核糖核苷酸经还原,将其中核糖第二位碳原子上的氧脱去,即成为相应的脱氧核糖核苷酸。胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸的形成则需要经过两个步骤,首先由尿嘧啶核糖核苷酸还原形成尿嘧啶脱氧核糖核苷酸,然后尿嘧啶再经甲基化转变成胸腺嘧啶。

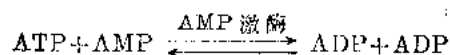
(一) 核糖核苷酸的还原

在生物体内、腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶四种核糖核苷酸均可被还原成相应的脱氧核糖核苷酸。由细菌和动物组织中已分别提取出催化此还原反应的酶体系。该体系包括四种蛋白质,即硫氧还蛋白(thioredoxin)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase)以及蛋白质 B₁ 和 B₂。硫氧还蛋白是一种分子量较小,并且含有二个巯基的含硫蛋白质。还原型硫氧还蛋白可作为核糖核苷酸的天然还原剂。氧化型硫氧还蛋白可在硫氧还蛋白还原酶的催化下,由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸供给氢而被还原。硫氧还蛋白还原酶是一种含 FAD 的黄素酶。蛋白质 B₁ 和 B₂ 是核糖核苷酸还原酶的不同亚基,它们分开时没有酶的活性,只有合在一起并有镁离子存在时才形成有催化活性的复合物。蛋白质 B₁ 由两条相同的多肽链组成,它含有底物结合部位和变构部位。蛋白质 B₂ 也由两条多肽链组成。B₂ 的酪氨酸残基和铁原子以及 B₁ 的巯基均参与催化作用。通常核糖核苷酸是在核苷二磷酸的水平上被还原的。ATP、dATP、dTTP 和 dGTP 是还原酶的变构效应物。核糖核苷二磷酸的还原过程如下:

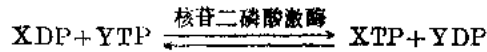


但是,由赖氏乳杆菌(*Lactobacillus leichmanii*)中提得的还原酶体系主要催化核苷三磷酸的还原,并需钴酰胺辅酶。有关核糖核苷酸还原酶的作用机制还有待进一步研究解决。

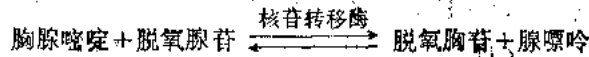
四种核苷(或脱氧核苷)一磷酸可以分别在特异的核苷一磷酸激酶(nucleoside monophosphate kinase)作用下,由 ATP 供给磷酸基,而转变成核苷(或脱氧核苷)二磷酸。从动物和细菌中已分别提取出 AMP 激酶、GMP 激酶、UMP 激酶、CMP 激酶和 dTMP 激酶可以催化这类反应。例如,AMP 激酶(肌激酶)可以使 AMP 转变成 ADP 反应式如下:



核苷二磷酸与核苷三磷酸可在核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphokinase)作用下相互转变。核苷二磷酸激酶的特异性很低,如以 X 和 Y 代表几种核糖核苷和脱氧核糖核苷,它可催化下列反应:

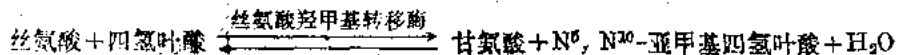
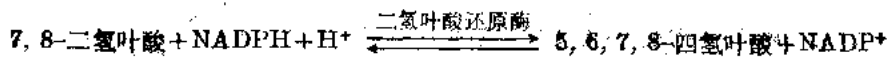
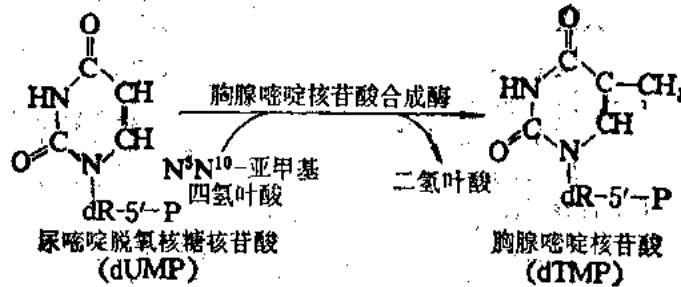


脱氧核糖核苷酸也能利用已有的碱基和核苷进行合成。但体内不存在相应于磷酸核糖转移酶的脱氧核糖化合物；四种脱氧核糖核苷可以分别在特异的脱氧核糖核苷激酶和ATP作用下被磷酸化而形成相应的脱氧核糖核苷酸。脱氧核糖核苷则由碱基和脱氧核糖-1-磷酸在嘌呤或嘧啶核苷磷酸化酶的催化下形成。微生物体内存在的核苷脱氧核糖基转移酶(nucleoside deoxyribosyl transferase)还可以使碱基与脱氧核糖核苷之间互相转变。例如胸腺嘧啶与脱氧腺苷可转变成脱氧胸苷与腺嘌呤，反应式如下：

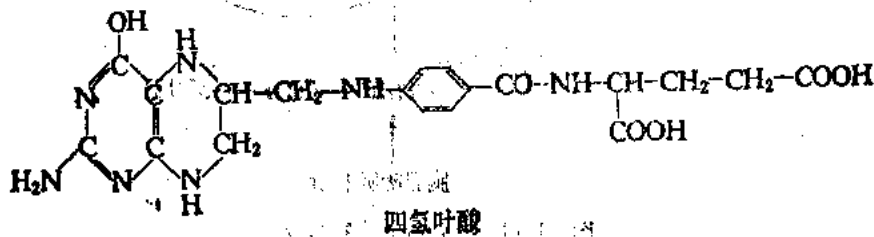


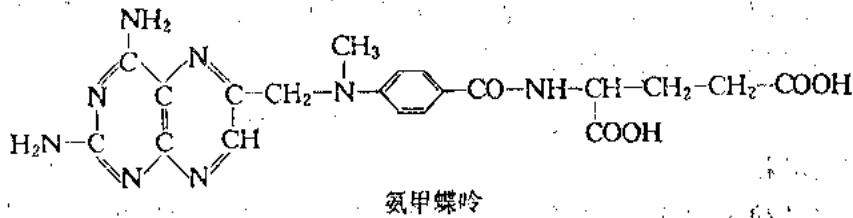
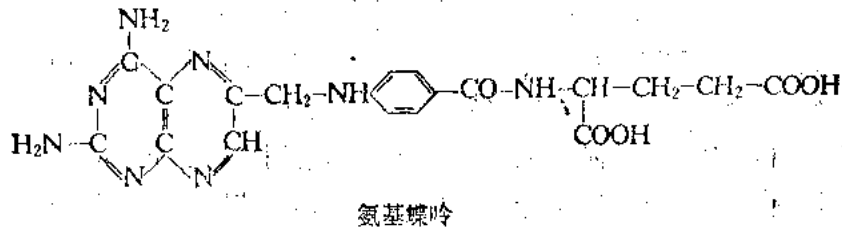
(二) 胸腺嘧啶核苷酸的合成

胸腺嘧啶核苷酸(dTMP)是脱氧核糖核酸的组成成分，它是由尿嘧啶脱氧核糖核苷酸(dUMP)经甲基化而生成。催化尿嘧啶脱氧核糖核苷酸甲基化的酶称为胸腺嘧啶核苷酸合成酶(thymidylate synthetase)。甲基的供体是 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -亚甲基四氢叶酸($\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -methylene tetrahydrofolate)。甲基的供体是 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -亚甲基四氢叶酸给出甲基后即变成二氢叶酸。二氢叶酸再经二氢叶酸还原酶催化。由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸供给氢，而被还原成四氢叶酸。如果有亚甲基的供体，例如丝氨酸存在时，四氢叶酸可获得亚甲基而转变成 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -亚甲基四氢叶酸。其反应过程如下：



叶酸的衍生物四氢叶酸是一碳单位的载体，它在嘌呤和嘧啶核苷酸的生物合成中起着重要的作用。某些叶酸的结构类似物，如氨基蝶呤(aminopterin)、氨甲蝶呤(methotrexate)等，能与二氢叶酸还原酶发生不可逆结合，结果阻止了四氢叶酸的生成，从而抑制了它参与的各种一碳单位转移反应。氨甲蝶呤等的主要作用点是胸腺嘧啶核苷酸合成反应中的一碳单位转移反应。它们的结构式如下：





氨基甲蝶呤是一类重要的抗肿瘤药物，它对急性白血病、绒毛膜上皮癌等有一定疗效。这类药物能够抑制肿瘤细胞核酸的合成，但对正常细胞亦有影响，故毒性较大，限制了在临床上的运用。

至于合成胸腺嘧啶核苷酸时所需要的尿嘧啶脱氧核糖核苷酸，可以由尿嘧啶核苷二磷酸还原成尿嘧啶脱氧核苷二磷酸，再脱下一分子磷酸而形成；也可以由胞嘧啶脱氧核糖核苷酸经

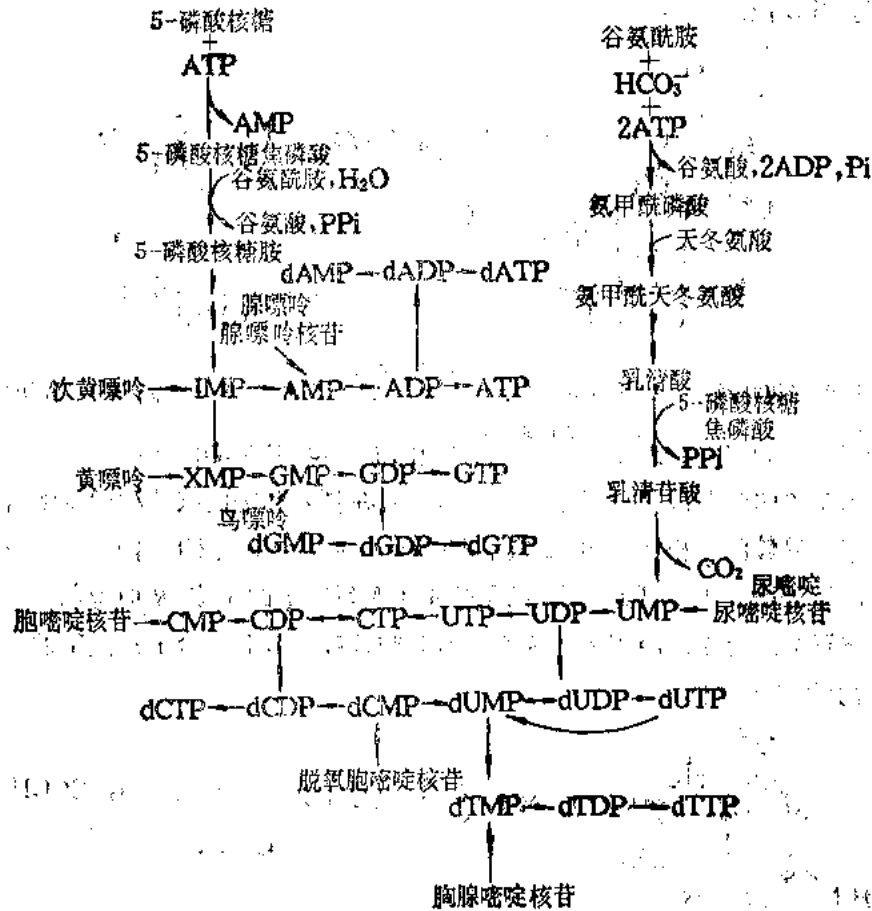
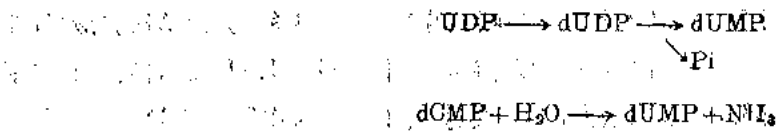


图 18-10 核苷酸的生物合成

胞嘧啶脱氧核糖核苷酸脱氨酶(deoxycytidinephosphate deaminase)作用脱去氨基而形成。这在不同生物体内可能不一样。



根据以上所述,可将核苷酸的合成总结如图 18-10 所示。

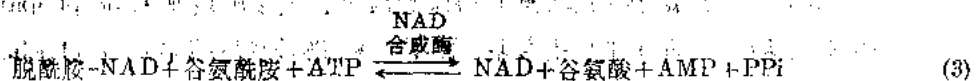
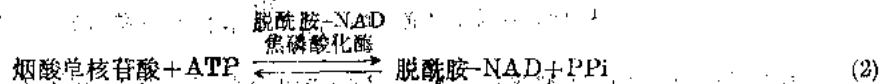
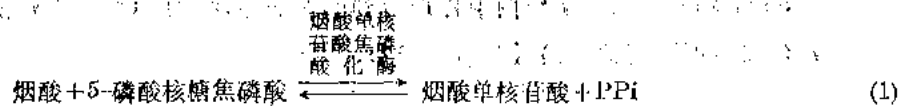
第三节 辅酶核苷酸的生物合成

生物体内尚有多种核苷酸衍生物作为辅酶而起作用。其中重要的有:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、黄素单核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸及辅酶 A。这几种辅酶核苷酸可在体内自由存在。现将其生物合成途径分别叙述如下:

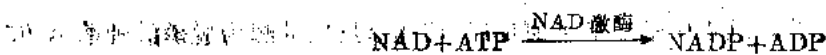
一、烟酰胺核苷酸的合成

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(即辅酶 I、NAD 或 DPN)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(辅酶 II, NADP 或 TPN)是含有烟酰胺的二种腺嘌呤核苷酸的衍生物。它们为脱氢酶的辅酶,在生物氧化还原系统中起着氢传递体的作用。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸由一分子烟酰胺核苷酸(NMN)和一分子腺嘌呤核苷酸联结而成。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸则在腺苷酸核糖的 2'-羟基上多一个磷酸基。烟酰胺核苷酸的结构和作用见维生素和辅酶一章。

由烟酸合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸需要经过三步反应。烟酸先与 5-磷酸核糖焦磷酸反应产生烟酸单核苷酸;催化该反应的酶称为烟酸单核苷酸焦磷酸化酶(nicotinate mononucleotide pyrophosphorylase)。在 5-磷酸核糖焦磷酸中,焦磷酸部分为 α -构型,而在 NAD 中,核糖与烟酰胺之间的连接为 β -构型,因此认为可能在这一步发生构型的变化。第二步为烟酸单核苷酸与三磷酸腺苷在脱酰胺-NAD 焦磷酸化酶(deamido-NAD pyrophosphorylase)催化下进行缩合。最后,烟酸腺嘌呤二核苷酸(脱酰胺-NAD)酰胺化形成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。催化该反应的酶称为 NAD 合成酶(NAD synthetase),并且需要谷氨酰胺作为酰胺氮的供体。



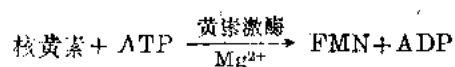
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸是由 NAD 经磷酸化转变而成。NAD 激酶(NAD-kinase)催化 NAD 与 ATP 反应生成 NADP。



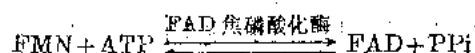
二、黄素核苷酸的合成

黄素核苷酸是核黄素的衍生物,通常又称为异咯嗪核苷酸,共有两种:黄素单核苷酸(异咯嗪单核苷酸, FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(异咯嗪腺嘌呤二核苷酸, FAD)。它们是一些氧化还原酶的辅基;以其异咯嗪部分的氧化还原而参与传递氢和电子的作用。FMN 由 6, 7-二甲基异咯嗪核醇和磷酸所组成。FAD 由一分子 FMN 和一分子腺苷酸联结而成。其结构式和作用参看维生素和辅酶一章。

动物、植物和微生物均能利用核黄素以合成黄素核苷酸。核黄素的来源见维生素和辅酶一章。核黄素在黄素激酶(flavokinase)的催化下与 ATP 反应生成 5'-磷酸核黄素,即异咯嗪单核苷酸。



FMN 又在 FAD 焦磷酸化酶(FAD pyrophosphorylase)的作用下与 ATP 反应而生成 FAD。反应是可逆的。在此反应中所释放的焦磷酸完全来自 ATP。

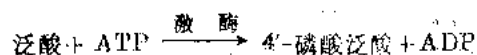


三、辅酶 A 的合成

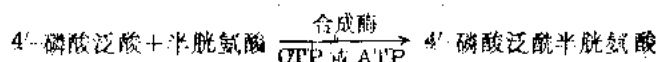
辅酶 A 分子中含有腺苷酸、泛酸、巯基乙胺和磷酸,它们连接的方式是 3-磷酸-ADP-泛酰-巯基乙胺。辅酶 A 是酰基转移酶的辅酶。关于辅酶 A 的结构和作用以及泛酸的来源等见维生素和辅酶一章。

从泛酸开始合成辅酶 A,其主要合成途径如下:

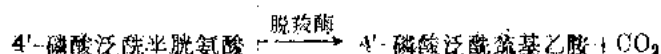
第一步,在泛酸激酶(pantothenate kinase)催化下泛酸与 ATP 反应形成 4'-磷酸泛酸(4'-phosphopantothenate)。该激酶已从动物、细菌和酵母中分别提取得到。



下一步反应为:4'-磷酸泛酸与半胱氨酸缩合产生 4'-磷酸泛酰半胱氨酸(4'-phosphopantoth enylcysteine)。催化此反应的酶称为磷酸泛酰半胱氨酸合成酶(phosphopantoth enylcysteine synthetase)。从细菌中提取得到的合成酶必需以 GTP 供给能量,但从动物系统中提得的合成酶可用其他三磷酸核苷来代替 GTP。

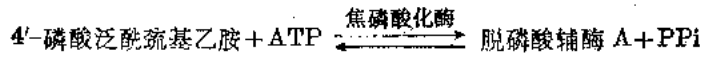


所生成的 4' 磷酸泛酰半胱氨酸在磷酸泛酰半胱氨酸脱羧酶(phosphopantoth enylcysteine decarboxylase)的催化下脱去羧基,转变成 4'-磷酸泛酰巯基乙胺(phosphopantetheine)。

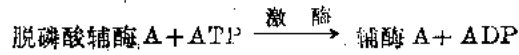


4'-磷酸泛酰巯基乙胺可与 ATP 缩合形成脱磷酸辅酶 A (dephospho-CoA),并释放出无机焦磷酸。这是辅酶 A 生物合成过程中唯一的可逆反应;催化该反应的酶为脱磷酸辅酶 A 焦

磷酸化酶(dephospho-CoA pyrophosphorylase)。



最后,脱磷酸辅酶 A 在脱磷酸辅酶 A 激酶(dephospho-CoA kinase)催化下,被磷酸化而形成辅酶 A,磷酸基的供体必须是 ATP,并且在有半胱氨酸时酶活性最大。



辅酶 A 的生物合成过程可总结为图 18-11。

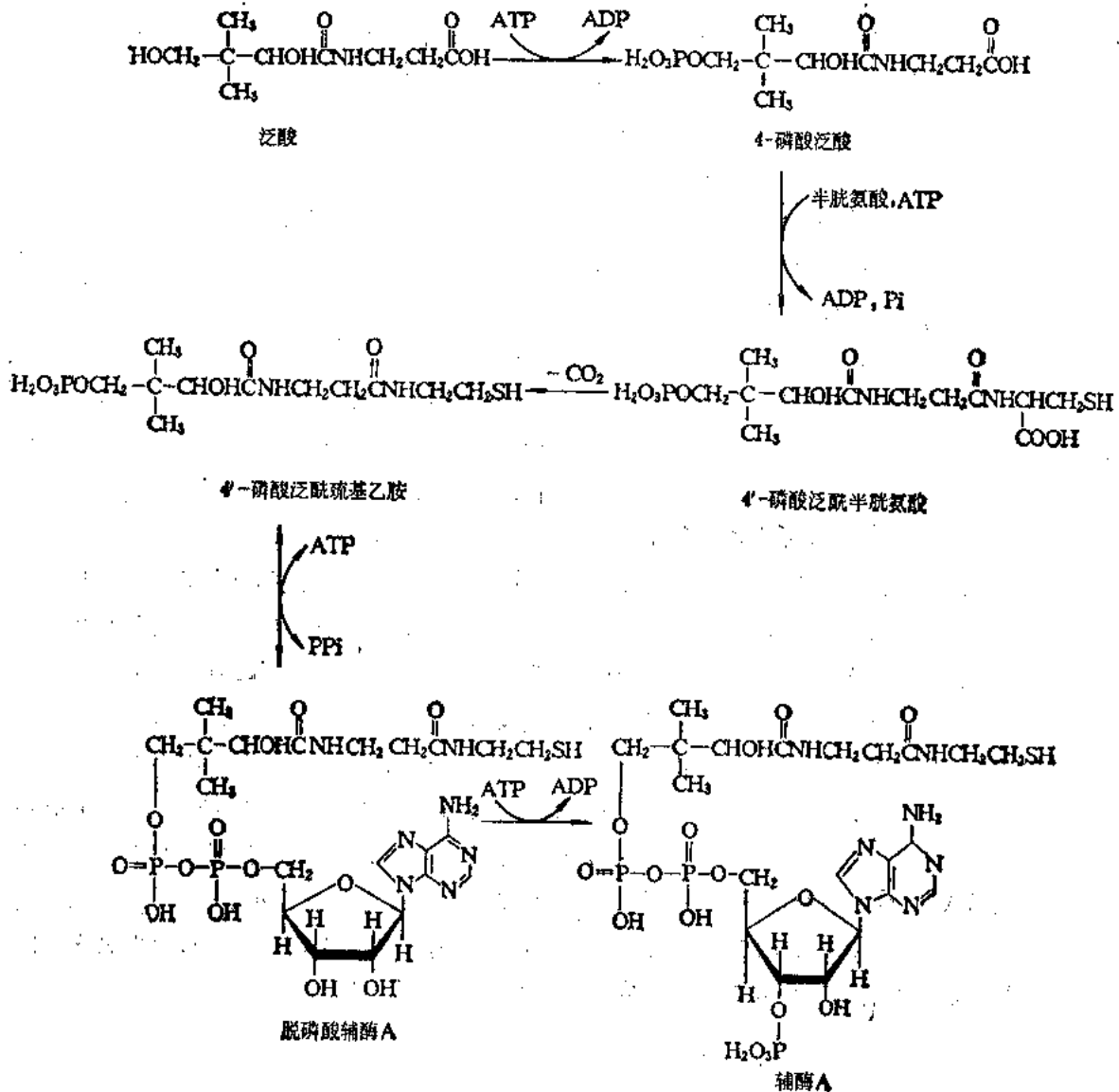


图 18-11 辅酶 A 的生物合成

提 要

核酸在酶的作用下水解产生寡聚核苷酸和单核苷酸。水解核酸链内磷酸二酯键的酶称为核酸内切酶,包括作用于RNA的核糖核酸酶和作用于DNA的脱氧核糖核酸酶。某些核酸内切酶具有较高的特异性。在细菌中存在一类能识别和水解外源DNA的核酸内切酶,称为限制性内切酶。从多核苷酸链的5'端或3'端逐个水解下单核苷酸的酶称为核酸外切酶。有的磷酸二酯酶特异性较低,既能作用于核糖核酸链,又能作用于脱氧核糖核酸链。

核苷酸在核苷酸酶作用下水解成核苷和磷酸。核苷又可被核苷酶分解成嘌呤碱和嘧啶碱以及糖。嘌呤碱和嘧啶碱还可进一步分解。腺嘌呤和鸟嘌呤经脱氨和氧化后生成尿酸。尿酸再分解成一系列产物(尿囊素、尿囊酸、尿素和乙醛酸等)。各类生物对尿酸的代谢能力不同。胞嘧啶脱氨后生成尿嘧啶。胸腺嘧啶和尿嘧啶可被还原后再分解。

核苷酸是一类在代谢上极为重要的物质。无论动物、植物或微生物,通常都能由一些简单的前体物质合成嘌呤和嘧啶核苷酸。嘌呤核苷酸的合成不是先形成嘌呤环,再与核糖和磷酸结合成核苷酸,而是从5-磷酸核糖焦磷酸开始,经过一系列酶促反应,生成次黄嘌呤核苷酸,然后再转变成腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸。嘧啶核苷酸则相反,须先形成嘧啶环,再与磷酸核糖结合成为乳清苷酸,然后生成尿嘧啶核苷酸。其他嘧啶核苷酸是由尿嘧啶核苷酸转变而来的。尿嘧啶核苷三磷酸经氨基化后即成为胞嘧啶核苷三磷酸。

四种核苷(或脱氧核苷)一磷酸可以分别在特异的核苷一磷酸激酶作用下,由ATP供给磷酸基,而转变成相应的核苷(或脱氧核苷)二磷酸。核苷二磷酸和核苷三磷酸可在核苷二磷酸激酶的作用下相互转变。核苷二磷酸激酶的特异性很低,与核酸有关的所有核苷(包括脱氧核苷),二磷酸和三磷酸均可在该酶作用下作为磷酸基的受体和供体。

腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶核苷二磷酸在核糖核苷酸还原酶系的作用下可被还原成相应的脱氧核糖核苷二磷酸。该酶系包括硫氧还蛋白、硫氧还蛋白还原酶以及核糖核苷酸还原酶(即蛋白质B₁和B₂)。胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸的形需经过两个步骤,首先由尿嘧啶核糖核苷酸还原形成尿嘧啶脱氧核糖核苷酸,然后尿嘧啶再经甲基化转变成胸腺嘧啶。

外源的或降解产生的碱基和核苷,可被生物体重新利用。嘌呤碱的再利用主要是通过磷酸核糖转移酶的反应,直接由碱基和5-磷酸核糖焦磷酸生成核苷酸。嘧啶碱除上述与5-磷酸核糖焦磷酸反应外,尚能与1-磷酸核糖反应生成核苷,然后在核苷激酶作用下被磷酸化而生成核苷酸。胸腺嘧啶核苷和脱氧胞嘧啶核苷亦可在相应核苷激酶作用下生成脱氧核糖核苷酸。

某些重要的辅酶,如烟酰胺核苷酸、黄素核苷酸和辅酶A等,它们的分子结构中包含有腺苷酸部分。这几种辅酶的合成亦与核苷酸代谢有关。

习 题

1. 解聚核酸的酶有哪几类? 举例说明它们的作用方式和特异性。

2. 比较不同生物对嘌呤分解代谢产物的差别。
3. 生物体内嘌呤环及嘧啶环是如何合成的? 有哪些氨基酸直接参与核苷酸的合成?
4. 简要说明嘌呤和嘧啶核苷酸生物合成的反馈控制机制。
5. 说明下列抗代谢物抑制核苷酸生物合成的原理和主要作用点。

重氮丝氨酸	6-重氮-5-氧-正亮氨酸
羽田杀菌素	氨基蝶呤
氨基蝶呤	
6. 分析 6-巯基嘌呤(次黄嘌呤的类似物)和 5-溴尿嘧啶(胸腺嘧啶的类似物)进入体内后可能的转变途径和作用机制。
7. 简要说明糖、脂肪、氨基酸和核苷酸代谢之间的相互联系。

主要参考书

1. J. N. 达维生著(1976)《核酸的生物化学》,第八版,中译本,科学出版社出版,(1983)。
2. Lehninger, L. (1982) Principles of Biochemistry. Worth Publishers, Inc., New York.
3. Mainwaring, W. I. P., Parish, J. H., Pickering, J. D., and Mann, N. H. (1982) Nucleic Acid Biochemistry and Molecular Biology, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
4. Michal, G. (1982) Biochemical Pathways, Boehringer Mannheim GmbH- W. -Germany.
5. Rawn, J. D. (1983) Biochemistry, Harper and Row, Publishers, New York.
6. Stryer, L. (1988) Biochemistry, 3rd ed. W. H. Freeman and Company, New York.

(朱圣庚)

第十九章 DNA 的复制和修复

现代生物学已充分证明, DNA 是生物遗传的主要物质基础。生物机体的遗传信息以密码的形式编码在 DNA 分子上, 表现为特定的核苷酸排列顺序, 并通过 DNA 的复制(replication)由亲代传递给子代。在后代的生长发育过程中, 遗传信息自 DNA 转录(transcription)给 RNA, 然后翻译(translation)成特异的蛋白质, 以执行各种生命功能, 使后代表现出与亲代相似的遗传性状。所谓“复制”, 就是指以原来 DNA 分子为模板合成出相同分子的过程。所谓“转录”就是在 DNA 分子上合成出与其核苷酸顺序相对应的 RNA 的过程。“翻译”则是在 RNA 的控制下, 根据核酸链上每三个核苷酸决定一个氨基酸的三联体密码(triplet code)规则, 合成出具有特定氨基酸顺序的蛋白质肽链的过程。在某些情况下 RNA 也可以是遗传信息的基本携带者, 例如 RNA 病毒能以自身核酸分子为模板(template)进行复制, 致癌 RNA 病毒还能通过逆转录(reverse transcription)的方式将遗传信息传递给 DNA。

第一节 DNA 的复制

原核生物每个细胞只含有一个染色体; 真核生物每个细胞则含有多个染色体。在细胞增殖周期的一定阶段整个染色体组都将发生精确的复制, 随后以染色体为单位把复制的基因组分配到两个子代细胞中去。染色体 DNA 的复制与细胞分裂之间存在密切的相互联系。一旦复制完成, 即可发动细胞分裂; 细胞分裂结束后, 又可开始新一轮 DNA 复制。

染色体外的遗传因子, 包括细菌的质粒、真核生物的细胞器以及细胞内共生生物的 DNA, 它们的复制或是受染色体复制的控制, 而与染色体复制同步; 或是不受染色体复制的控制, 在细胞增殖周期中随时都可进行。属于严紧控制(stringent control)的质粒, 每个细胞只有一个或少数几个拷贝, 因此称为单拷贝质粒; 属于松弛控制(relaxed control)的质粒, 每个细胞含有许多拷贝(通常在 20 个以上), 又称为多拷贝质粒。

线粒体和叶绿体的 DNA 可用以编码自身的 rRNA、tRNA 以及一小部分蛋白质, 另外的蛋白质则由核基因编码, 并在胞液中合成后再运进细胞器中。随着这些细胞器组成成分的倍增, 它们可发生分裂。根据电镜观察推测, 线粒体和叶绿体是通过内膜凹陷进行分裂的, 其过程与细菌的分裂类似。细胞器 DNA 的复制并不限于核 DNA 的合成期(S 期), 而可在整个细胞周期中进行。对于某个 DNA 分子来说, 进入或不进入复制是随机的, 因而有些 DNA 分子在细胞周期中复制不止一次, 有些则不发生复制, 然而就整体来说, 每一细胞周期中细胞器 DNA 的总量将增加一倍, 从而保持了每个细胞的细胞器 DNA 数量恒定。

病毒是具有感染能力的基因, 它们在侵入细胞后即能进行复制。如果病毒的 DNA 整合进入宿主的染色体中, 这部分 DNA 就作为宿主染色体的一部分而被复制。

由于DNA是遗传信息的载体,在合成DNA时,决定其结构特异性的遗传信息只能来自其本身,因此必须由原来存在的分子为模板来合成新的分子,即进行自我复制(self-replication)。DNA的双链结构对于维持这类遗传物质的稳定性和复制的准确性都是极为重要的。细胞内存在极为复杂的系统,以确保DNA复制的正确进行,并纠正可能出现的误差。本节将着重介绍DNA的半保留复制(semiconservative replication)、复制单位和复制的酶系、复制的半不连续性(semidiscontinuity)、复制的拓扑学(topology)、复制过程和调控机理等。

一、DNA的半保留复制

DNA由两条螺旋的多核苷酸链组成。两条链的碱基通过腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T),以及鸟嘌呤(G)-胞嘧啶(C)之间的氢键联结在一起,所以这两条链是互补的。一条链上的核苷酸排列顺序决定了另一条链上的核苷酸排列顺序。由此可见,DNA分子的每一条链都含有合成它的互补链所必需的全部信息。Watson和Crick在提出DNA双螺旋结构模型时即推测,在复制过程中首先碱基间氢键需破裂并使双链解旋和分开,然后每条链可作为模板在其上合成新的互补链,结果由一条链可以形成互补的两条链(图19-1)。这样新形成的两个DNA分子与原来DNA分子的碱基顺序全完一样。在此过程中,每个子代分子的一条链来自亲代DNA,另一条链则是新合成的,这种复制方式称为半保留复制。

1958年Meselson和Stahl利用氮的同位素 ^{15}N 标记大肠杆菌DNA,首先证明了DNA的半保留复制。他们让大肠杆菌在以 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 为唯一氮源的培养基中生长,经过连续培养12代,从而使所有DNA分子标记上 ^{15}N 。 ^{15}N -DNA的密度比普通 ^{14}N -DNA的密度大,在氯化铯密度梯度离心(CsCl density gradient centrifugation)时,这两种DNA形成位置不同的区带(zone)。如果将 ^{15}N 标记的大肠杆菌转移到普通培养基(含 ^{14}N 的氮源)中培养,经过一代之后,所有DNA的密度都介于 ^{15}N -DNA和 ^{14}N -DNA之间,即形成了DNA分子的

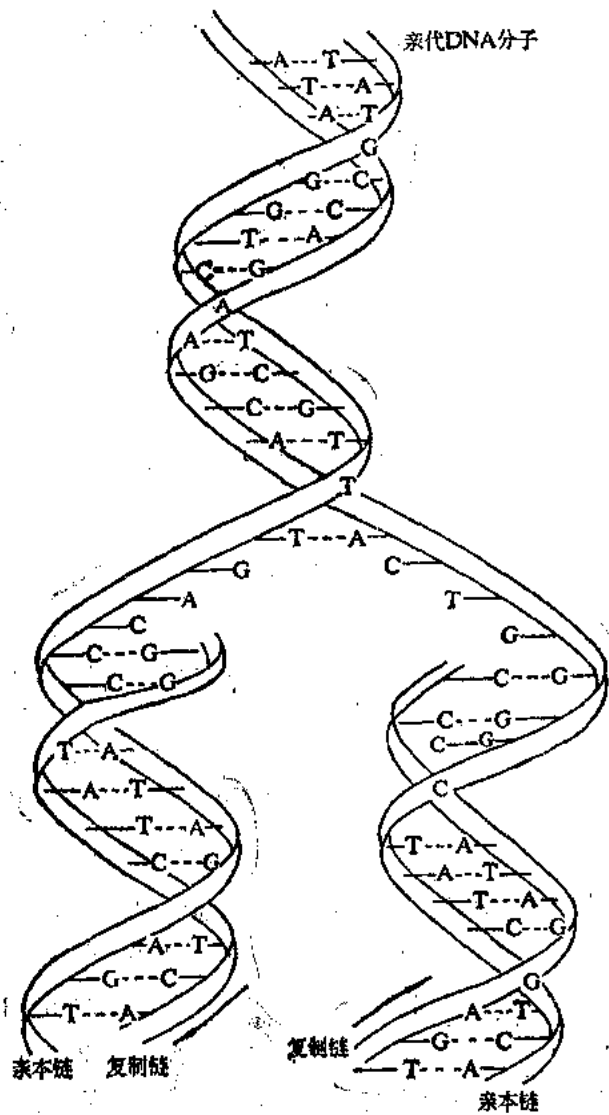


图19-1 Watson和Crick提出的DNA双螺旋复制模型

一半含 ^{15}N , 另一半含 ^{14}N 的杂合分子。两代后, ^{14}N 分子和 ^{14}N - ^{15}N 杂合分子等量出现。若再继续培养, 可以看到 ^{14}N -DNA 分子增多。当把 ^{14}N - ^{15}N 杂合分子加热时, 它们分开成 ^{14}N 链和 ^{15}N 链。这就充分证明了, 在 DNA 复制时原来的 DNA 分子均可被分成两个亚单位, 分别构成子代分子的一半, 这些亚单位经过许多代复制仍然保持着完整性(图 19-2)。

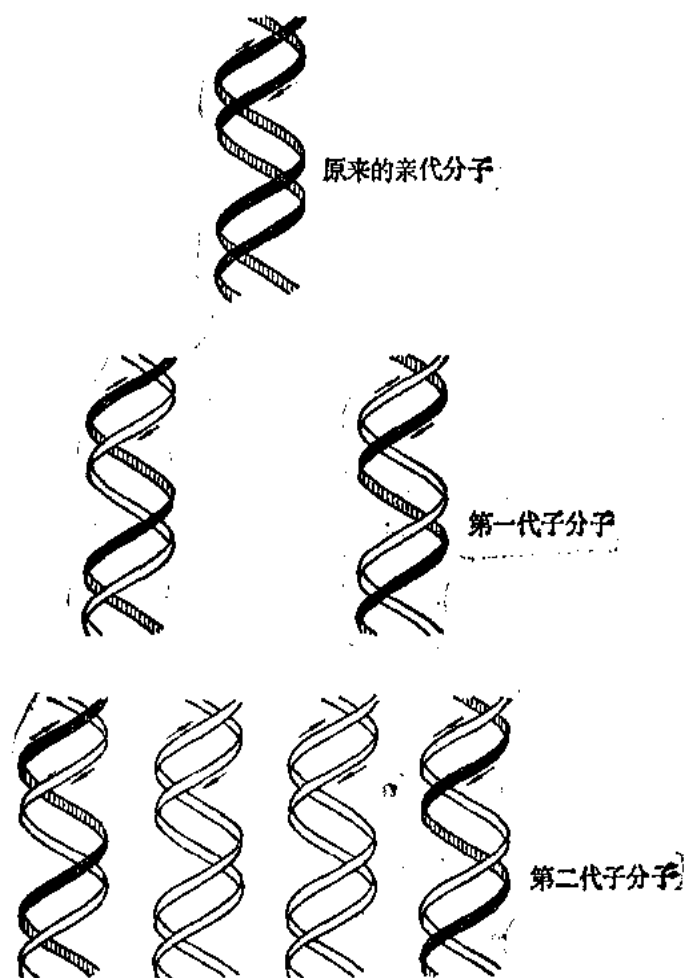


图 19-2 DNA 的半保留复制

第一代子分子含有一条亲代的链(用黑色表示), 与另一条新合成的链(用白色表示)配对。在以后的连续复制过程中, 原来亲代的两条链仍然保持完整, 因此总有两个分子各具有一条原来亲代的链

在这以后, 用许多种原核生物和真核生物复制中的 DNA 做了类似的实验, 都证实了 DNA 复制的半保留方式。然而, 这类实验所研究的复制中的 DNA 在提取过程中已被断裂成许多片段, 得到的信息只涉及 DNA 复制前和复制后的状态。1963 年 Cairns 用放射自显影 (auto-radiograph) 的方法第一次观察到完整的正在复制的大肠杆菌染色体 DNA。他将 ^3H 脱氧胸苷标记大肠杆菌 DNA, 然后用溶菌酶把细胞壁消化掉, 使完整的染色体 DNA 释放出来, 铺在一张透析膜上, 在暗处用感光乳胶覆盖于干燥了的表面上, 放置若干星期。在这期间 ^3H 由于放射性衰变而放出 β 粒子, 使乳胶曝光生成银粒。显影以后银粒黑点轨迹勾划出 DNA 分子的形状, 黑点数目代表了 ^3H 在 DNA 分子中的密度。把显影后的片子放在光学显影镜下

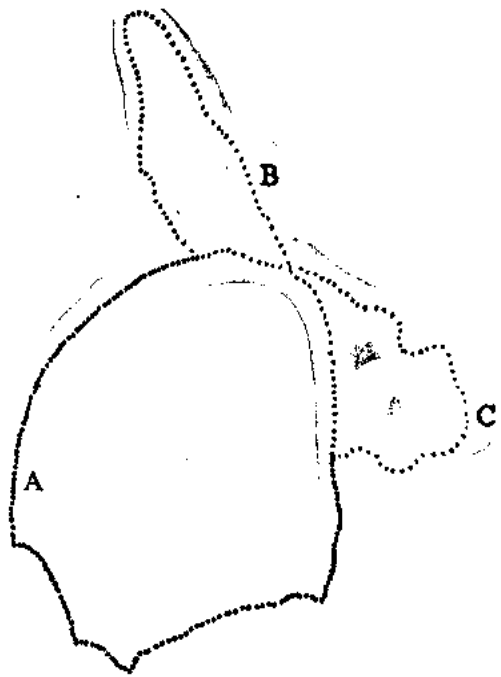


图19-3 复制中的大肠杆菌染色体放射自显影图

^3H -胸苷掺入大肠杆菌 DNA, 经过将近两代时间。非复制部分(C)银粒子密度较低, 由一股放射性链和一股非放射性链构成。已复制的部分约占整个染色体的三分之二, 其中一条双链(B)仅一股链是标记的; 另一条双链(A)的两股链都是标记的, 银粒子密度为前二者的两倍。染色体全长约为 1100 微米

就可以观察到大肠杆菌染色体的全貌。用这种方法, Cairns 阐明了大肠杆菌染色体 DNA 是一个环状分子, 并以半保留的方式进行复制(图 19-3)。

半保留的复制, 即子代 DNA 分子中仅保留一条亲代链, 另一条链则是新合成的, 这是双链 DNA 普遍的复制机制。即使是单链 DNA 分子, 在其复制过程中通常也总是要先形成双链的复制型式(RF)。半保留复制要求亲代 DNA 的两条链解开, 各自作为模板, 通过碱基配对的法则, 合成出另一条互补链。所谓模板即是能提供合成一条互补链所需精确信息的核酸链。在这里, 碱基配对是核酸分子间传递信息的结构基础。无论是复制、转录或逆转录, 在形成双链螺旋分子时都是通过碱基配对来完成的。需要指出的是, 碱基、核苷或核苷酸单体之间并不形成碱基对, 但是在形成双链螺旋时由于空间结构的关系而构成特殊的碱基对。

DNA 的半保留复制机制可以说明 DNA 在代谢上的稳定性。经过许多代的复制, DNA 的多核苷酸链仍可保持完整, 并存在于后代而不被分解掉。DNA 与细胞其他成分相比要稳定得多, 这和它的遗传功能是相符合的。但是这种稳定性是相对的, DNA 在代谢上并不是完全惰性的物质。在细胞内外各种物理、化学和生物因子的作用下, DNA 会发生损伤, 需要修复; 在复制和转录过程中 DNA 也会有损耗, 而必须进行更新。在发育和分化过程中, DNA 的特定序列还可能进行修饰、删除、扩增和重排。已有实验表明, 老年动物 DNA 双链的不配对碱基数远较幼年和胚胎期为多。从进化的角度看, DNA 更是处在不断的变异和发展之中。

二、复制的起点和单位

基因组能独立进行复制的单位称为复制子(replicon)。每个复制子都含有控制复制起始的起点(origin),可能还有终止复制的终点(terminus)。复制是在起始阶段进行控制的,一旦复制开始,它即继续下去,直到整个复制子完成复制。

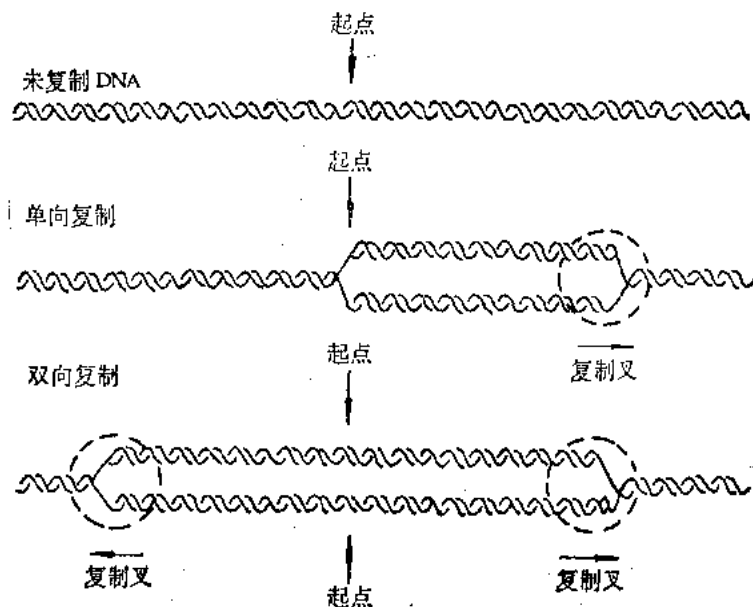


图 19-4 DNA 的双向或单向复制

原核生物的染色体和质粒,真核生物的细胞器 DNA 都是环状双链分子。实验表明,它们都在一个固定的起点开始复制;复制方向大多是双向的(bidirectional),即形成两个复制叉(replication fork)或生长点(growing point),分别向两侧进行复制;也有一些是单向的(unidirectional),只形成一个复制叉或生长点(图 19-4)。通常复制是对称的,两条链同时进行复制;有些则是不对称的,一条链复制后再进行另一条链的复制。DNA 在复制叉处两条链解开,

各自合成其互补链。在电子显微镜下可以看到形如眼的结构,环状 DNA 的复制眼形成希腊字母 θ 形结构(图 19-5)。真核生物染色体 DNA 是线性双链分子,含有许多复制起点,因此是多复制子(multireplicon)。病毒 DNA 有多种多样,或是环状分子,或是线性分子,或是双链,或是单链,每一个病毒基因组 DNA 分子是一个复制子,它们的复制方式也是多种多样的:双向的,或是单向的;对称的,或是不对称的。有些病毒线性 DNA 分子在侵入细胞后可转变成环状分子;而另一些线性 DNA 分子的复制起点在末端。

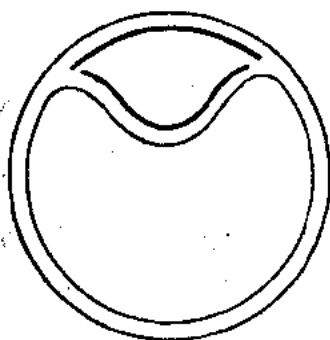


图 19-5 环状 DNA 的复制
眼形成 θ -结构

用遗传学和生物化学的方法可以确定大肠杆菌染色体 DNA 的复制起点 *ori C* 在基因图谱上的位置。在一个生长的群体中几乎所有的染色体都在复制过程中,因此离复制起点越近,基因出现频率越高,越远的基因出现频率越低。将大肠杆

菌提取出来的 DNA 切成大约 1% 染色体长度的片段，通过分子杂交的方法测定各基因片段的频率，结果表明 *ori C* 位于基因图谱的 *ilv* 位点处(83 分附近)。一旦复制开始以后，复制叉向两侧以相等速度向前移动，两个复制叉在起点 180° 的 *trp* 位点处(33 分附近)相会合(图 19-6)。

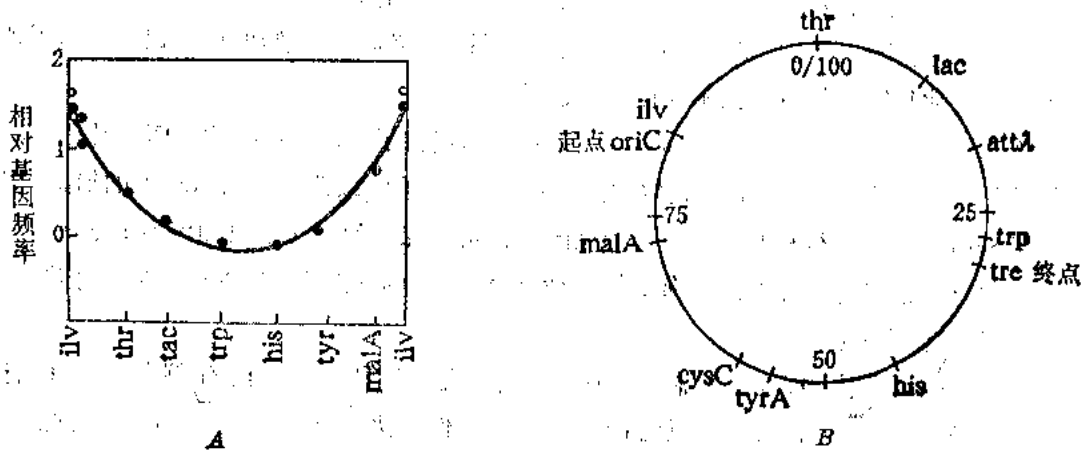


图 19-6 大肠杆菌复制起点和终点在基因图谱上的位置

A DNA 复制起点的测定 B 复制起点和终止的位置

通过放射自显影的实验可以判断 DNA 的复制是双向进行的，还是单向进行的。在复制开始时，先用低放射性的 ^3H -脱氧胸苷标记大肠杆菌。经数分钟后，再转移到含有高放射性的 ^3H -脱氧胸苷培养基中继续进行标记。这样，在放射自显影图象上，复制起始区的放射性标记密度比较低，感光还原的银颗粒密度就较低；继续合成区标记密度较高，银颗粒密度也就较高。若是单向复制，银颗粒的密度分布应是一端低，一端高。若是双向复制，则应是中间密度低，两端密度高。由大肠杆菌所获得的放射自显影图象都是两端密，中间稀，这就清楚证明了大肠杆菌染色体 DNA 是双向复制的(图 19-7)。

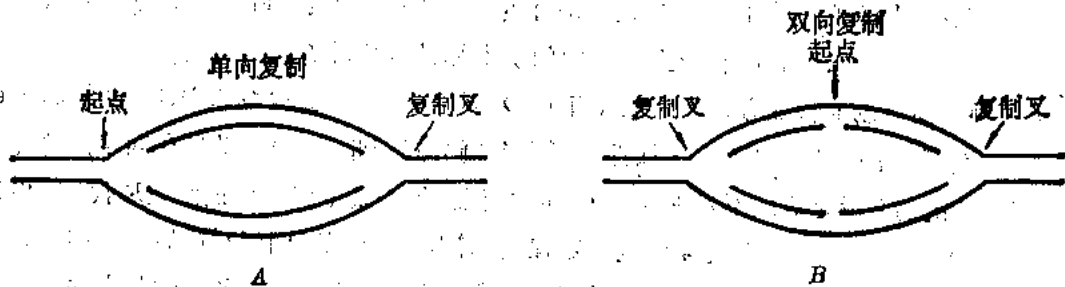


图 19-7 单向和双向复制的放射自显影证明

A 示意图 B 放射自显影图

大肠杆菌和其他几种革兰氏阴性细菌以及酵母的 DNA 复制起始区已被克隆并测定了它们的核苷酸顺序。从质粒中分出带有抗药性基因(例如氨苄青霉素的抗性基因 AP^R)可是不能自主复制的限制性酶切片段，用同一种限制性酶处理大肠杆菌的染色体 DNA，经 DNA 连接酶加以连接后转化大肠杆菌，筛选抗氨苄青霉素的转化子(transformant)，这些细胞中含有由复制起点片段以及 AP^R 片段构成的质粒，它的复制起点便是大肠杆菌的复制起点(*ori C*)。

克隆的复制起始区可用于研究复制的控制及复制染色体在细胞分裂时的分离机制。实验表明,起点自身并不携带使复制染色体在细胞分裂时进行分配所必需的信息,这部分功能涉及另外的序列。

含有 ori C 区 1 千碱基对(kb)的重组质粒在大肠杆菌中的复制行为与细菌染色体一样,受到严紧控制,每个细胞只有 1-2 个拷贝。用核酸外切酶缩短 oriC 克隆片段的大小,最后得 245bp 的基本功能区,携带它的质粒依然能自主复制,但拷贝数可增加到 20 以上。这说明决定拷贝数和发动复制的作用是由不同序列控制的。

鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)的起点位于一段 296bp 的 DNA 片段上,与大肠杆菌的起点相比,它们之间的相似程度达 86%。其他的细菌即使亲缘较远的细菌,其起点在大肠杆菌中亦能进行复制。看来起始区的结构是很保守的。比较已知序列的起始区,发现它们都含有一系列对称排列的反向重复(inverted repeats)和某些短的成簇的保守序列,这些序列的意义还不清楚。

大多数生物染色体 DNA 的复制是双向的,并且是对称的,然而也有例外。枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)染色体 DNA 的复制虽是双向的,但是两个复制叉移动的距离不同。一个复制叉仅在染色体上移动五分之一距离,然后停下来等待另一个复制叉完成五分之四距离。质粒 R6K 两个复制叉的移动也是不对称的,第一个复制叉到达五分之一距离即停下来,从反方向开始形成第二个复制叉并完成其余部分的复制。质粒 Col EI 的复制完全是单向的,复制叉只向一个方向移动。

有一种单向复制的特殊方式,称为滚动环(rolling circle)式。噬菌体 ϕ X 174 DNA 是环状单链分子。它在复制过程中首先形成共价闭环的双链分子(复制型),然后其正链由一核酸内切酶在特定位置切开,游离出一个 3'-OH 和一个 5'-磷酸基末端。此 5'-磷酸基末端在酶的作用下固着到细胞膜上。随后,在 DNA 聚合酶(DNA polymerase)催化下,以环状负链为模板,从正链的 3'-OH 末端加入脱氧核苷酸,使链不断延长,通过滚动而合成出新的正链。实验证明,某些双链 DNA 的合成也可以通过滚动环的方式进行。例如,噬菌体 λ 复制的后期以及非洲蟾蜍(*Xenopus*)卵母细胞中 rRNA 基因的扩增都是以这种方式进行的。

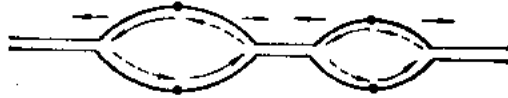
另一种单向复制的特殊方式称为取代环或 D-环(D-loop)式。线粒体 DNA 的复制采取这种方式。(纤毛虫的线粒体 DNA 为线性分子其复制方式与此不同)双链环在固定点解开进行复制,但两条链的合成是高度不对称的,一条链先复制,另一条链保持单链而被取代,在电镜下可以看到呈 D 环形状。待一条链复制到一定程度,露出另一链的复制起点,另一条链才开始复制。这表明复制起点是以一条链为模板起始合成 DNA 的一段序列;两条链的起点并不总在同一点上,当两条链的起点分开一定距离时就产生 D-环复制。DNA 的不同复制方式见图 19-8。

利用放射自显影的方法测定,细菌 DNA 的复制叉移动速度大约每分钟 50 000 bp。大肠杆菌染色体完成复制需要 40 分钟。但是在丰富培养基中,大肠杆菌每 20 分钟即可分裂一次。实验分析结果表明,复制叉前进的速度是比较恒定的,复制速度实际取决于起始频率。在丰富培养基中,大肠杆菌染色体一轮复制尚未完成,起点已开始第二轮的复制,因此一个染色体可以不只 2 个生长点(图 19-9)。真核生物染色体 DNA 的复制叉移动速度比原核生物慢得多,

A. 直线双向



B. 多起点双向



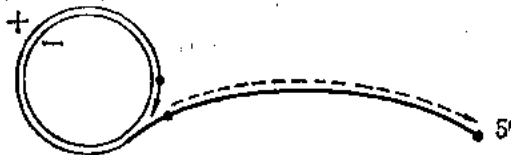
C. θ 型双向



D. θ 型单向



E. 滚动环



D. γ -环

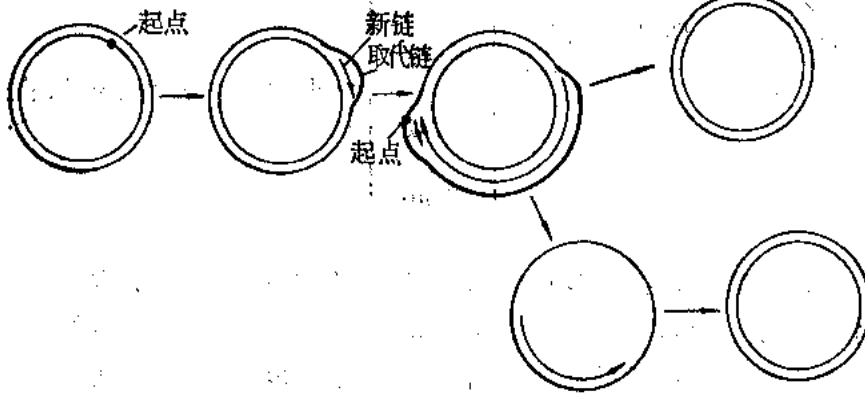


图 19-8 DNA 的不同复制方式

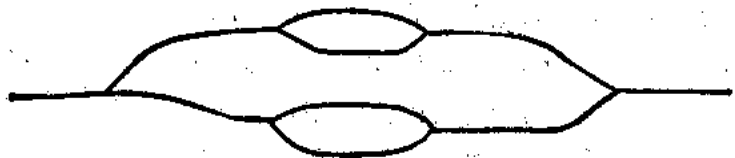


图 19-9 大肠杆菌的多复制叉染色体

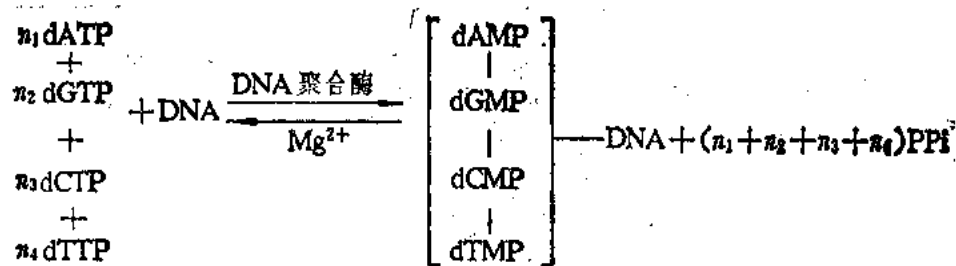
这是由于真核生物的染色体具有复杂的高级结构,复制时需要解开核小体(nucleosome),复制后又需从新形成核小体。它们的复制叉移动速度大约为每分钟1000—3000 bp。高等真核生物一般复制单位的长度是100—200 kb,低等真核生物要小一些,因此每一复制单位在30—60分钟内复制完毕。由于各复制子发动复制的时间有先后,就整个细胞而言,通常完成染色体复制的时间要用6—8小时。

三、DNA 聚合反应有关的酶

DNA 由脱氧核糖核苷酸聚合而成。与 DNA 聚合反应有关的酶包括多种 DNA 聚合酶和 DNA 连接酶。

(一)DNA 的聚合反应和聚合酶

1956年 Kornberg 等首先从大肠杆菌提取液中发现 DNA 聚合酶。其后从广泛不同的生物中都找到有这种酶。用提纯的酶制剂作实验,结果表明,在有适量 DNA 和镁离子存在时,该酶能催化四种脱氧核糖核苷三磷酸合成 DNA,所合成的 DNA 具有与天然 DNA 同样的化学结构和物理化学性质。dATP、dGTP、dCTP 和 dTTP 四种脱氧核糖核苷三磷酸缺一不可;它们不能被相应的二磷酸或一磷酸化合物所取代,也不能被核糖核苷酸所取代。在 DNA 聚合酶催化下,脱氧核糖核苷酸被加到 DNA 链的末端,同时释放出无机焦磷酸。DNA 的聚合反应可表示如下:



在 DNA 聚合酶催化的链延长反应中,链的游离 3'-羟基对进入的脱氧核糖核苷三磷酸 α 磷原子发生亲核攻击,从而形成 3', 5'-磷酸二酯键并脱下焦磷酸(图 19-10)。形成磷酸二酯键所需要的能量来自 α -与 β -磷酸基之间高能键的裂解。聚合反应是可逆的;但随后焦磷酸的水解可推动反应的完成。DNA 链由 5' 向 3' 方向延长。DNA 聚合酶只能催化脱氧核糖核苷酸加到已有核酸链的游离 3'-羟基上,而不能使脱氧核糖核苷酸自身发生聚合,也就是说,它需要引物链(primer strand)的存在。加入的核苷酸则由模板链所决定。

与生物小分子的合成不同,信息大分子(informational macromolecule)的合成除需要底物、能量和酶外,还需要模板(template)。DNA 聚合酶催化的反应是按模板的指令(instruction)进行的。只有当进入的碱基能与模板链的碱基形成 Watson-Crick 类型的碱基对时,才能在该酶催化下形成磷酸二酯键。因此, DNA 聚合酶是一种模板指导的酶。加入各种不同生物来源的 DNA 作模板,可以同样引起和促进新的 DNA 的酶促合成,而且产物 DNA 的性质完全不取决于聚合酶的来源,也与四种核苷酸前体的相对比例无关,而仅仅取决于所加进去的

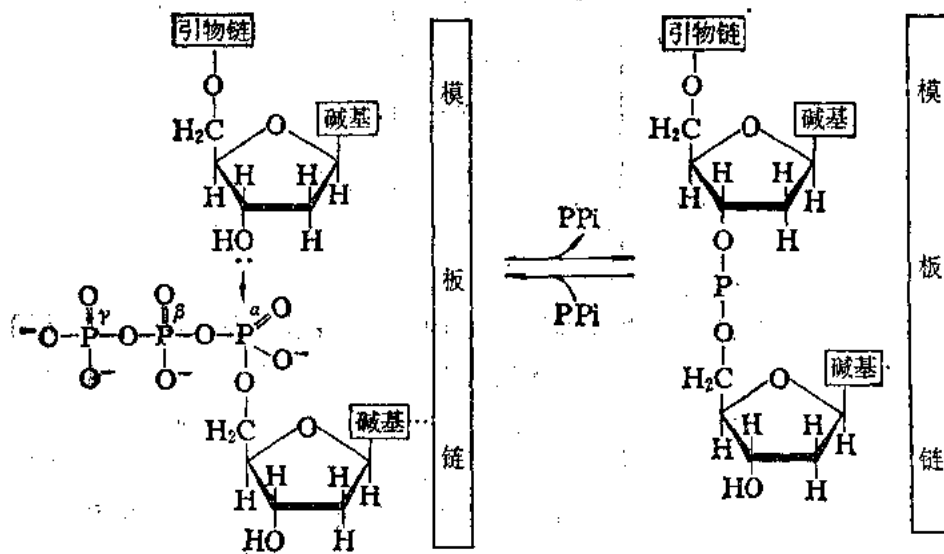


图 19-10 DNA 聚合酶催化的链延长反应

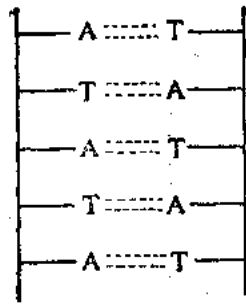
模板 DNA。产物 DNA 与作为模板的双螺旋 DNA 具有相同的碱基组成，这说明在 DNA 聚合酶作用下，模板 DNA 的两条链都能进行复制。由不同模板 DNA 和大肠杆菌 DNA 聚合酶合成的 DNA，其碱基组成比较如表 19-1。

表 19-1 不同模板作用下酶促合成 DNA 的碱基组成

DNA		A	T	G	C	$\frac{A+G}{T+C}$	$\frac{A+T}{G+C}$
草分枝杆菌	模 板	0.65	0.66	1.35	1.34	1.01	0.49
	产 物	0.66	0.65	1.34	1.37	0.99	0.48
大肠杆菌	模 板	1.00	0.97	0.98	1.05	0.98	0.97
	产 物	1.04	1.00	0.97	0.98	1.04	1.02
小牛胸腺	模 板	1.14	1.05	0.90	0.85	1.05	1.25
	产 物	1.12	1.08	0.85	0.85	1.02	1.29
噬菌体 T ₄	模 板	1.31	1.32	0.67	0.70	0.98	1.92
	产 物	1.33	1.29	0.69	0.70	1.02	1.90
AT 共聚体		1.99	1.93	<0.05	<0.05	1.03	40

A. 腺嘌呤; T. 胸腺嘧啶; G. 鸟嘌呤; C. 胞嘧啶。数字为摩尔比例。

上表中最后一行提到的 AT 共聚物是一种人工合成的产物。如果不外加 DNA 而仅有 dATP 和 dTTP，在经过一个长的潜伏期后，这个系统也能自发地合成新的分子，但仅含有腺嘌呤和胸腺嘧啶核苷酸，其分子结构和物理化学性质类似于天然的双链 DNA，在其多核苷酸链中原嘌呤和胸腺嘧啶以交替方式排列。该产物结构可简单表示如下：



当用这种特殊的类似 DNA 的共聚物作模板时,新的 A/T 共聚物立即就开始合成,即使有四种脱氧核糖核苷三磷酸存在,鸟嘌呤和胞嘧啶脱氧核糖核苷酸也几乎毫不掺入到共聚物中去。

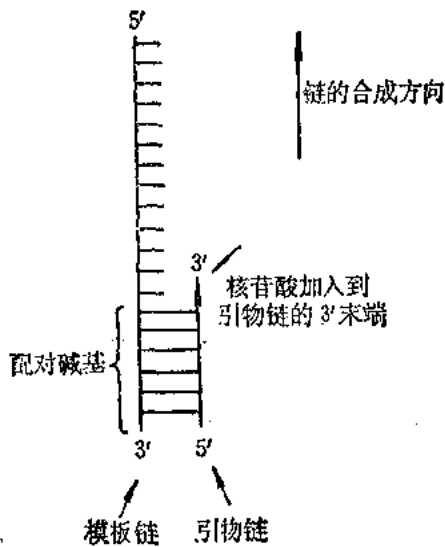


图 19-11 DNA 酶促合成的引物链和模板链

DNA 的体外酶促合成必须加入少量的 DNA 才能进行。由于 DNA 在提取过程中常受到机械切力或酶的作用,从而引起磷酸二酯键的断裂。在一条链上失去一个磷酸二酯键称为切口(nick),失去一段单链称为缺口(gap)。显露出 3'-羟基的核酸链可作为引物,链延长的信息来自对应的互补链。由此可见,在 DNA 聚合酶反应中,加入的 DNA 同时起两者作用:一条链作为引物,另一条作为模板(图 19-11)。

DNA 聚合酶的反应可以利用双链 DNA 作为模板和引物,也可以利用单链 DNA 作为模板和引物。在单链 DNA 的复制中,3-羟基末端通过链的自身回折成为引物链,其余未配对的链则为模板链,由此形成发

夹环结构。双链 DNA 的复制发生在切口、缺口或末端单链区。当新合成的链填满空隙遇上另一条与模板互补的链的 5'-端时,它可以取代互补链而继续向前延长。如果在某些点上,酶离开原先的模板,开始复制互补链,结果形成分枝结构(图 19-12)。发夹环和分枝结构只存在于体外酶促合成的 DNA 分子中,它使 DNA 的变性行为异常,并且失去遗传活性。

综上所述,DNA 聚合酶的反应特点为:(1)以四种脱氧核糖核苷三磷酸作底物;(2)反应需要接受模板的指导;(3)反应需要有引物 3'-羟基存在;(4)DNA 链的生长方向为 5'→3';(5)产物 DNA 的性质与模板相同。这就表明了 DNA 聚合酶合成的产物是模板的复制物。

(二) 大肠杆菌 DNA 聚合酶

大肠杆菌中共含有三种不同的 DNA 聚合酶,它们分别称为 DNA 聚合酶 I、II 和 III。

1. DNA 聚合酶 I Kornberg 等最初从大肠杆菌中分离出来的酶后称为 DNA 聚合酶 I 或 Kornberg 酶。DNA 聚合酶 I 已得到高度纯化,从 100 千克大肠杆菌中可以分离得到约 500 毫克纯化的酶。

DNA 聚合酶 I 的分子量为 109,000,由一条单一多肽链组成,多肽链中含有一个锌原子。

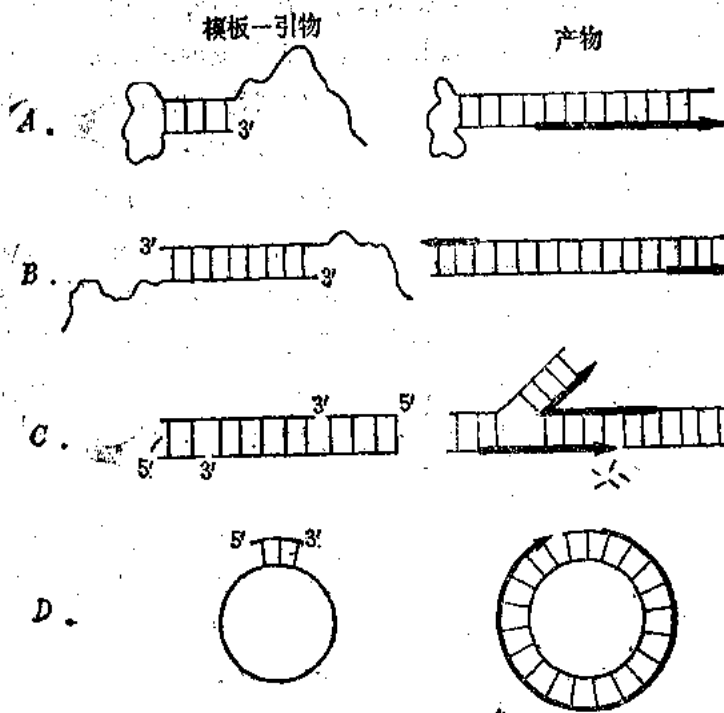


图 19-13 由 DNA 聚合酶催化的 DNA 合成反应

- A 由线性单链 DNA 进行的反应;
 B 由局部变成了单链的双链 DNA 进行的反应;
 C 在具有切口的双链 DNA 的反应中, 通过 $5' \rightarrow 3'$ 外切酶水解 $5'$ 端核苷酸或形成分枝的 DNA;
 D 环状 DNA 进行的反应。
 模板-引物用细线表示; 新合成的 DNA 用粗线表示。

酶分子形状象球体, 直径约 6.5 nm, 为 DNA 直径的三倍左右。每个大肠杆菌细胞约有 400 个分子的 DNA 聚合酶 I。

当有底物和模板存在时, DNA 聚合酶 I 可使脱氧核糖核苷酸逐个地加到具有 $3'-OH$ 末端的多核苷酸链上。与其他种类的 DNA 聚合酶一样, DNA 聚合酶 I 只能在已有核酸链上延伸 DNA 链, 而不能从无到有开始 DNA 链的合成, 也就是说, 它催化的反应需要有引物链 (DNA 链或 RNA 链) 的存在。在 $37^\circ C$ 条件下, 每分子 DNA 聚合酶 I 每分钟可以催化约 1000 个核苷酸的聚合。

DNA 聚合酶 I 是一个多功能酶。它可以催化以下的反应: (1) 通过核苷酸聚合反应使 DNA 链沿 $5' \rightarrow 3'$ 方向延长 (DNA 聚合酶活力); (2) 由 $3'$ 端水解 DNA 链 ($3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶活力); (3) 由 $5'$ 端水解 DNA 链 ($5' \rightarrow 3'$ 核酸外切酶活力); (4) 由 $3'$ 端使 DNA 链发生焦磷酸解; (5) 无机焦磷酸盐与脱氧核糖核苷三磷酸之间的焦磷酸基交换。焦磷酸解是聚合反应的逆反应; 焦磷酸交换反应则是由前两个反应连续重复多次引起的。因此, 实际上 DNA 聚合酶 I 兼有聚合酶、 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶和 $5' \rightarrow 3'$ 核酸外切酶的活力。在酶的活性中心, 与这些功能有关的结合位置分布得十分精巧 (图 19-13)。

若用蛋白水解酶将 DNA 聚合酶 I 作有限水解, 可以得到分子量为 75 000 和 36 000 的两个片段。大的片段具有聚合酶和 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶活力; 小的片段具有 $5' \rightarrow 3'$ 核酸外切

酶活力。聚合酶和 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶活力紧密结合在一起,表明两者间有着重要的内在联系。

在DNA复制过程中,聚合酶与模板的结合会引起构象的改变,从而使聚合酶能够辨别进入

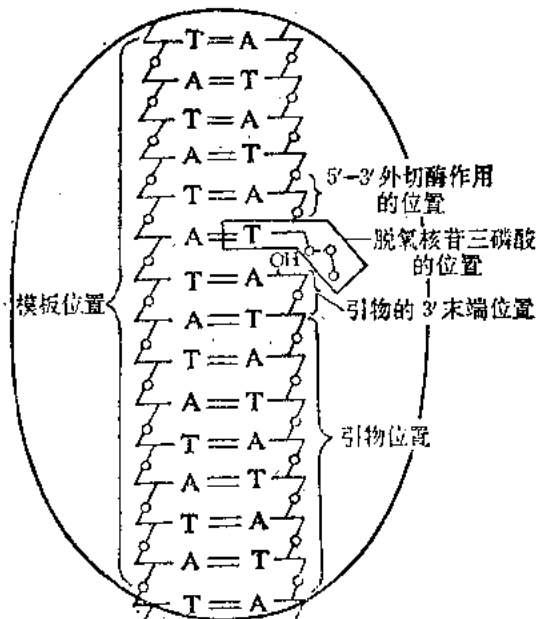


图 19-13 DNA 聚合酶 I 的活性中心的结合位置

的底物核苷酸与模板核苷酸之间能否形成 Watson-Crick 类型的碱基配对,非配对碱基不能进行聚合反应,这就保证了新合成的链严格按模板链的互补碱基顺序进行聚合。在这里,酶对底物的专一性进行了核对。然而错配的碱基仍然不可避免地会出现。DNA 聚合酶的 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶活力能够切除单链 DNA 的 $3'$ 末端,而对双链 DNA 不作用,不能形成碱基对的错配核苷酸可被该酶水解下来。在正常聚合条件下, $3' \rightarrow 5'$ 外切酶活力受到抑制;若一旦出现错配碱基时,聚合反应立即停止,由 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶迅速除去错误进入的核苷酸,然后聚合反应才得以继续进行下去。 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶活力被认为起着校对的功能(proofreading function),它能够纠正聚合过程中碱基的错配。由此可见, DNA 复制过程中碱基的配对受到双重核对:聚合酶的选择作用和 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶的校正作用。

DNA 聚合酶的 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶活力对 DNA 复制的忠实性(fidelity)极为重要。如果没有这种活性, DNA 复制的错误将会大大增加。例如,某些变异的 T₄ 噬菌体突变率很高,从这种变异株得到的 T₄ DNA 聚合酶中 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶活力很弱,在 DNA 复制时非常容易出错,起着促突变因子(mutator)的作用;另一些 T₄ 噬菌体变异株具有很高的抗突变能力,它的 DNA 聚合酶中 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶活力很强,复制时很少出差错,起着抗突变因子(antimutator)的作用。显然, $3' \rightarrow 5'$ 外切酶活力对聚合酶活力的比值与 DNA 复制的准确性有关,因而影响到自然突变率。抗突变株的 DNA 聚合酶虽然对复制是高度保真的,但在进化中却未必优越。因为一定的自然突变率对于生物的进化是必要的;而 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶活力过强,甚至在聚合条件下失去对外切酶的抑制作用,造成正常聚合的核苷酸不断被切除,这肯定是个耗能大,效率低的系统。

DNA 聚合酶 I 尚具有 $5' \rightarrow 3'$ 核酸外切酶活力,它只作用于双链 DNA 的碱基配对部分,从 $5'$ 末端水解下核苷酸或寡核苷酸。因而该酶被认为在切除由紫外线照射而形成的嘧啶二聚体(pyrimidine dimer)中起着重要作用。DNA 半不连续合成中冈崎片段 $5'$ 端 RNA 引物的切除可能也有赖于这个外切酶的活力。

DNA 聚合酶 I 在 DNA 复制和损伤修复中的作用,将在后面再作介绍。

2. DNA 聚合酶 II 1969 年 DeLuca 和 Cairns 分离到一株大肠杆菌变异株,它的 DNA 聚合酶 I 聚合反应活力极低,只为野生型的 0.5—1%,这一变异株称为 pol A⁻ 或 pol A⁺。该

变异株可以象它的亲代株一样以正常速度繁殖,但是对紫外线、X-射线和化学诱变剂甲基磺酸甲酯等敏感性高,容易引起变异和死亡。这表明 pol A 1 变异株的 DNA 复制是正常的,但 DNA 损伤(damage)的修复机制(repair mechanism)有明显的缺陷。此外,由 DNA 聚合酶 I 催化的 DNA 合成速度只有体内 DNA 复制速度的 1%。因此怀疑 DNA 聚合酶 I 是否在体内负责 DNA 的复制,并且推测细胞内必定还有其他聚合酶存在。

由于 pol A 1 变异株中 DNA 聚合酶 I 的聚合反应活力很低,这是寻找其他聚合酶的适宜材料。在 1970 年和 1971 年先后分离出了另外两种聚合酶,称为 DNA 聚合酶 II 和 III。

DNA 聚合酶 II 由一条分子量为 120 000 的多肽链组成。这个酶的活力很低,若以每分子酶每分钟促进核苷酸掺入 DNA 的转化率计算,只有 DNA 聚合酶 I 的 5%。每个大肠杆菌细胞约含有 100 个分子的 DNA 聚合酶 II。它也是以四种脱氧核糖核苷三磷酸为底物,从 5' → 3' 方向合成 DNA; 并需要带有缺口的双链 DNA 作为模板——引物,缺口不能过大,否则活性将会降低。反应需 Mg^{2+} 和 NH_4^+ 激活。DNA 聚合酶 II 具有 3' → 5' 核酸外切酶活力,但无 5' → 3' 外切酶活力。已分离到一株大肠杆菌变异株(pol B 1),它的 DNA 聚合酶 II 活力只有正常的 0.1%,但仍然以正常速度生长,并且对紫外线和化学诱变剂的敏感性也和野生型一样。DNA 聚合酶 II 的生理功能还不清楚,可能它在 DNA 的修复中起某种作用。

3. DNA 聚合酶 III DNA 聚合酶 III 是由多个亚基组成的蛋白质,现在认为它是大肠杆菌细胞内真正负责从新合成 DNA 的复制酶(replicase)。经诱变处理,分离到一些大肠杆菌温度敏感条件致死变异株。dna E(pol O)基因的温度敏感变异株在允许温度(30°C)下, DNA 能正常复制;当培养温度上升到限制温度(45°C)时, DNA 的合成立即停止。亦已鉴定该位点编码 DNA 聚合酶 III 的 α 亚基。从这种变异株中分离出来的 DNA 聚合酶 III 是对温度敏感的;而聚合酶 I 和 II 则不敏感。前面已经提到过,诱变消除 DNA 聚合酶 I 和 II 的聚合反应活力后,大肠杆菌仍然能进行 DNA 复制和正常生长。虽然每个大肠杆菌细胞只有 10—20 个 DNA 聚合酶 III 分子,然而它催化的合成速度达到了体内 DNA 合成的速度。DNA 聚合酶 III 的许多性质都表明,它就是 DNA 的复制酶。

DNA 聚合酶 II 和 III 在促进 DNA 合成的基本性能上和 DNA 聚合酶 I 是相同的: (1) 它们都需要模板指导,以四种脱氧核糖核苷三磷酸作为底物,并且需要有 3'-OH 的引物链存在,聚合反应按 5' → 3' 方向进行。(2) 它们都具有 3' → 5' 核酸外切酶活力,在聚合过程中起校正作用。然而它们又有明显区别: (1) DNA 聚合酶 II 和纯化的 DNA 聚合酶 III 最宜作用于带有小段缺口(小于 100 个核苷酸)的双链 DNA; 而 DNA 聚合酶 I 最宜作用于具有大段单链区的双链 DNA, 甚至是带有很短引物的单链 DNA。(2) DNA 聚合酶 II 没有 5' → 3' 核酸外切酶活力,而 DNA 聚合酶 I 和 III 都有该外切酶活力。DNA 聚合酶 I、II 和 III 的基本性质总结于表 19-2。

DNA 聚合酶 III 的亚基很容易解离,在分离酶的过程中常得到不同的组分,对每一组分的作用也还不十分清楚,因此要区分酶的组成成分和辅助因子是比较困难的。现认为 DNA 聚合酶 III 的全酶(holoenzyme)由 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 θ 和 ν 7 种亚基所组成,含有锌原子,其中 α 亚基的分子量为 140 000,具有 5' → 3' 方向合成 DNA 的催化活力,比较接近于其他几种单一亚

表 19-2 大肠杆菌三种 DNA 聚合酶的性质比较

	DNA 聚合酶 I	DNA 聚合酶 II	DNA 聚合酶 III (复合物)
分子量	109 000	120 000	400 000
每个细胞的分子数(估计值)	400	100	10-20
5'→3'聚合作用	+	+	+
3'→5'核酸外切酶	+	+	+
5'→3'核酸外切酶	+	-	+
转化率*	1	0.05	50
结构基因	pol A	pol B	pol C, dna N, dna X, dna Z, dna Q

* 以 DNA 聚合酶 I 的转化率为 1; 在 37°C 每分子 DNA 聚合酶 I 每分钟聚合的核苷酸数目为 1000。

基的聚合酶。 α 、 ϵ 和 θ 三种亚基组成全酶的核心酶(core enzyme), 称为 pol III。 ϵ 亚基具有校对功能, 可提高聚合酶 III 复制 DNA 的保真性。核心酶的活力较低, 只作用于带缺口的双链 DNA; 加上 τ 亚基后就成为 pol III', 它可以利用带有引物的长单链 DNA。pol III' 再加上延长因子 γ 和 δ 成为 pol III*, 也即是“天然的”聚合酶 III。 β 亚基与对引物的识别和结合有关, 一旦全酶结合到 DNA 复制的起始部位, 它即被释放出来。这一亚基又称为共聚酶 III (copolymerase III)。DNA 聚合酶 III 全酶的亚基组成列于表 19-3。

表 19-3 DNA 聚合酶 III 全酶的亚基组成

亚基	分子量	亚基数目	其他名称	
α	140 000	1	dna E 蛋白, pol C 蛋白 } pol III	
ϵ	25 000	1		dna Q 蛋白, } pol III'
θ	10 000	2		
τ	83 000	1	dna Z 蛋白, } 因子 II	
γ	52 000	2		dna X 蛋白, 因子 III } 因子 II
δ	32 000	1	dna N 蛋白, 因子 I, copol III* }	
β	37 000	1		

(三) 真核生物的 DNA 聚合酶

在发现大肠杆菌 DNA 聚合酶后不久, 从小牛胸腺中也分离到了 DNA 聚合酶。其后, 曾对各种真核生物, 包括动物、植物和微生物, 广泛研究了它们细胞中的 DNA 聚合酶。现已知道, 在真核生物中存在四种 DNA 聚合酶, 分别以 α 、 β 、 γ 和 δ 来命名。它们的特性归纳于表 19-4。

真核生物的 DNA 聚合酶和细菌 DNA 聚合酶的基本性质相同, 均以四种脱氧核糖核苷三

表 19-4 真核生物的 DNA 聚合酶

	DNA 聚合酶 α	DNA 聚合酶 β	DNA 聚合酶 γ	DNA 聚合酶 δ
分子量	110-220 000	45 000	60 000	123 000
亚基数	多个	1个	1个	1个
细胞内分布	细胞核	细胞核	细胞核和线粒体	细胞质
酶活力占总量的百分比	~80%	10-15%	2-15%	10-25%
核酸外切酶活力	无	无	无	3'-5'外切酶

磷酸为底物,需 Mg^{2+} 激活,聚合时必须要有模板链和 $3'$ -OH 末端的引物链存在;链的延长方向为 $5' \rightarrow 3'$ 。DNA 聚合酶不能以完整的双链 DNA 作为模板;将 DNA 经脱氧核糖核酸酶处理后形成切口或缺口即能成有效的模板。但是,真核生物的 DNA 聚合酶本身往往不具有核酸外切酶活力,可能由另外的酶在 DNA 复制中起校正作用。

DNA 聚合酶 α 相当于大肠杆菌的 DNA 聚合酶 III,由多个亚基组成,聚合反应需要以切口双链 DNA 或带引物的单链 DNA 存在。引物可以是 DNA 链,也可以是 RNA 短链。DNA 聚合酶 α 常伴有引物合成酶(primase),它能合成不同长度的 RNA 引物(10 个核苷酸左右)。

DNA 聚合酶 α 可能是真核生物的 DNA 复制酶,主要根据是聚合酶 α 在细胞内活力水平的变化与 DNA 复制有明显的平行关系,在分裂细胞的 S 期达到高峰。此外,一种真菌抗生素,杀蚜虫毒素(aphidicolin),可抑制真核生物体内 DNA 的复制,它在体外亦能抑制 DNA 聚合酶 α 的活力,但不抑制其他种类的 DNA 聚合酶。对该抗生素具有抗性的细胞中分离到的聚合酶 α ,在体外对该抗生素也有抗性。

DNA 聚合酶 β 能以人工合成的多聚脱氧核糖核苷酸为模板,而以适当的寡聚脱氧核糖核苷酸为引物。这个酶在细胞周期中的活力水平相对比较稳定,无论分裂细胞或停止分裂的细胞中含量变化均不大。酵母细胞中没有这个相应的酶。它可能主要在 DNA 损伤的修复中起作用。

DNA 聚合酶 γ 能有效地利用人工合成的多聚核糖核苷酸作为模板,引物链则必须是寡聚脱氧核糖核苷酸。但是,该酶与 RNA 肿瘤病毒的逆转录酶有许多不同之处。逆转录酶能以天然 RNA 作模板合成出 DNA; γ 酶在体外却不能成功的进行有关实验。 γ 酶在分裂细胞中的活力水平有明显的变化,在 S 期一开始其活力水平可迅速上升达两倍,然后再回到正常水平,这时的 α 酶还未升到最高水平。从线粒体中可以分离到该酶,推测它与线粒体 DNA 的复制可能有关。

除上述三种 DNA 聚合酶外,1976 年又从兔骨髓细胞中分离到一种 DNA 聚合酶,称为 δ 酶。 δ 酶与前述酶不同,具有 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶活力。它需要 Co^{2+} 或 Mg^{2+} 激活,天然 DNA 需经 DNase 处理活化后才能作为模板和引物。其后从小牛胸腺中也发现存在类似的聚合酶 δ 。它的生理功能还不清楚。

(四) DNA 连接酶

DNA 聚合酶只能催化多核苷酸链的延长反应,不能使链之间连接。环状 DNA 的复制表明,必定存在一种酶,能催化链的两个末端之间形成共价连接。1967 年不同实验室同时发现了 DNA 连接酶(DNA ligase)。这个酶催化双链 DNA 切口处的 $5'$ -磷酸基和 $3'$ -羟基生成磷酸二酯键。

连接反应需要供给能量。大肠杆菌和其他细菌的 DNA 连接酶以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)作为能量来源;动物细胞和噬菌体的连接酶则以腺苷三磷酸(ATP)作为能量来源。反应分三步进行。首先由 NAD 或 ATP 与酶反应,形成腺苷酰化的酶(酶-AMP 复合物),其中 AMP 的磷酸基与酶的赖氨酸之 ϵ -氨基以磷酸胺键相结合。然后酶将 AMP 转移给 DNA 切口处的 $5'$ -磷酸,以焦磷酸键的形式活化,形成 $AP-P-DNA$ 。然后通过相邻链的 $3'$ -OH 对活

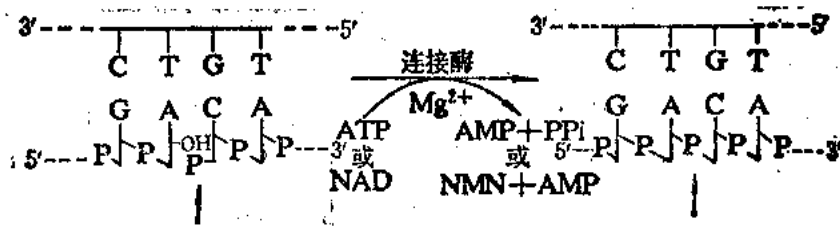


图 19-14 DNA 连接酶催化的反应

化的磷原子发生亲核攻击,生成 $3', 5'$ -磷酸二酯键,同时释放出 AMP(图 19-14)。

大肠杆菌 DNA 连接酶要求断开的两条链由互补链将它们聚在一起,形成双螺旋结构。它不能将两条游离的 DNA 分子连接起来。 T_4 DNA 连接酶不仅能在模板链上连接 DNA 和 DNA 链之间的切口,而且能连接无单链粘性末端(sticky end)的平头(blunt)双链 DNA。

大肠杆菌 DNA 连接酶是一条分子量为 75 000 的多肽。每个细胞含有约 300 个连接酶分子。连接酶有缺陷的大肠杆菌变异株中 DNA 片段积累,对紫外线敏感性增加。DNA 连接酶在 DNA 的复制、修复和重组等过程中均起重要的作用。

四、DNA 的半不连续复制

在体内, DNA 的两条链都能作为模板,同时合成出两条新的互补链。由于 DNA 分子的两条链是反向平行的,一条链的走向为 $5' \rightarrow 3'$,另一条链为 $3' \rightarrow 5'$ 。但是,所有已知 DNA 聚合酶的合成方向都是 $5' \rightarrow 3'$,而不是 $3' \rightarrow 5'$ 。这就很难说明, DNA 在复制时两条链如何能够同时作为模板合成其互补链。为了解决这个矛盾,日本学者冈崎等提出了 DNA 的不连续复制模型,认为 $3' \rightarrow 5'$ 走向的 DNA 实际上是由许多 $5' \rightarrow 3'$ 方向合成的 DNA 片段连接起来的(图 19-15)。

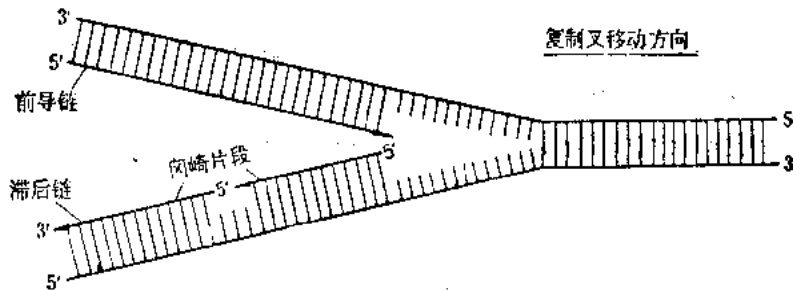


图 19-15 DNA 的一条链以不连续方式合成

1968 年,冈崎等用 ^3H -脱氧胸苷标记噬菌体 T_4 感染的大肠杆菌,然后通过碱性密度梯度离心法分离标记的 DNA 产物,发现短时间内首先合成的是较短的 DNA 片段,接着出现较大的分子。最初出现的 DNA 片段长度约为 1 000 个核苷酸左右,一般称为冈崎片段(Okazaki fragment)。用 DNA 连接酶变异的温度敏感株进行实验,在连接酶不起作用的温度下,便有大量 DNA 片段积累。这些实验都说明在 DNA 复制过程中首先合成较短的片段,然后再由连接酶连成大分子 DNA。

从大肠杆菌中分离出冈崎片段之后,许多实验室的研究进一步证明, DNA 的不连续合成

不只限于细菌,真核生物染色体 DNA 的复制也是如此。细菌的冈崎片段长度为 1 000—2 000 个核苷酸,相当于一个顺反子(cistron)的大小;真核生物的冈崎片段长度为 100—200 个核苷酸,相当于一个核小体 DNA 的大小。

冈崎等最初做的实验不能判断 DNA 链的不连续合成只发生在一条链上,还是两条链都如此。对冈崎片段进行测定,结果测得的数量远超过新合成 DNA 的一半,似乎两条链都是不连续的。后来发现这是由于尿嘧啶代替胸腺嘧啶掺入 DNA 所造成的。DNA 中的尿嘧啶可被尿嘧啶-DNA-糖苷酶(uracil-DNA-glycosidase)切除,随后该处的磷酸二酯键断裂,一些核苷酸被水解,造成一个缺口,最后缺口空隙被填补和修复,在此过程中也会产生一些类似冈崎片段的 DNA 片段。

当用缺乏糖苷酶的大肠杆菌变异株(ung⁻)进行实验时, DNA 的尿嘧啶将不再被切除。此时,新合成 DNA 大约有一半放射性标记出现于冈崎片段中,另一半直接进入大的片段。由此可见,当 DNA 复制时,一条链是连续的,另一条链是不连续的,因此称为半不连续复制(semidiscontinuous replication)。

以复制叉向前移动的方向为标准,一条模板链是 3'→5' 走向,在其上 DNA 能以 5'→3' 方向连续合成,称为前导链(leading strand);另一条模板链是 5'→3' 走向,在其上 DNA 也是从 5'→3' 方向合成,但是与复制叉移动的方向正好相反,所以随着复制叉的移动,形成许多不连续的片段,最后连成一条完整的 DNA 链,该链称为滞后链(lagging strand)。由于 DNA 复制酶系不易从 DNA 模板上解离下来,因此前导链的合成通常总是连续的。但是有很多因素会影响到前导链的连续性,例如模板链的损伤、复制因子和底物的供应不足等,都会引起前导链复制中断并从另一新点起始。

如前所述,所有已知的 DNA 聚合酶都不能发动新链的合成,而只能催化已有链的延长反应。然而 RNA 聚合酶则不同;它只需要 DNA 模板存在,就可以在其上合成出新的 RNA 链。这就是说, DNA 合成需要引物, RNA 合成不需要引物。那么,每一个冈崎片段是怎样开始合成的?它的引物是什么?现在知道,在 DNA 模板上需先合成一段 RNA 引物, DNA 聚合酶从 RNA 引物的 3'-OH 端开始合成新的 DNA 链。

在用大肠杆菌提取液进行 DNA 合成的实验表明,冈崎片段的合成除需要四种脱氧核糖核苷酸外,还需要四种核糖核苷酸(ATP、GTP、CTP 和 UTP)。通过对新合成的 DNA 片段进行分析,发现它们以共价键连着一小段 RNA 链。用专一的核酸酶水解证明, RNA 链位于 DNA 片段的 5' 末端。这些实验有力地说明了,冈崎片段的合成需要 RNA 引物。

RNA 引物是在 DNA 模板链的一定部位合成并互补于 DNA 链,合成方向也是 5'→3',催化该反应的酶称为引物合成酶(primase)。引物的长度通常为几个核苷酸至 10 个核苷酸, DNA 聚合酶 III 可在其上聚合脱氧核糖核苷酸,直至完成冈崎片段的合成。RNA 引物的消除和缺口的填补是由 DNA 聚合酶 I 来完成的。最后由 DNA 连接酶将冈崎片段连成长链。

随着研究的深入,人们对 DNA 复制机制的复杂性也有了进一步的认识。生物体为什么要用如此复杂的机制来复制 DNA 呢?主要是为了保持 DNA 复制的高度忠实性。假定观察到的生物自发突变都是由 DNA 复制时碱基对的错配引起的,则可估计出大肠杆菌复制时每

个碱基对错配的频率为 10^{-9} — 10^{-10} 。实际上还存在其他来源的变异,因此碱基对错配频率比这个数值还低。这是令人惊异的高保真系统。从热力学的角度考虑,碱基对的错配使双螺旋结构不稳定,因而给出正的自由能值,但由此计算的碱基错配频率大约在 10^{-2} 。DNA 聚合酶对底物的选择作用和 $3' \rightarrow 5'$ 核酸外切酶的校正作用分别使错配频率下降 10^{-2} ,因而达 10^{-6} 。这是 DNA 聚合酶在体外合成 DNA 时所能达到的水平。在体内,复制叉的复杂结构进一步提高了复制的准确性;修复系统可以检查出错配碱基和 DNA 的各种损伤并加以修正,从而使变异率下降到更低的水平(对生物进化合宜的水平)。

由此可以理解,为什么 DNA 聚合酶需要引物,而 RNA 聚合酶则不需要;为什么冈崎片段要以 RNA 为引物,而最后又要切除 RNA,并以 DNA 链来取代 RNA 链。DNA 聚合酶具有校对功能,它在每引入一个核苷酸后都要复查一次,碱基配对无误才继续往下聚合。它不能从无到有合成新的链,这是因为在未核实前一个核苷酸处于正确配对状态,是不会进行聚合反应的。RNA 聚合酶没有校对功能,因此不需要引物。RNA 引物都是从新开始合成的,它的错配可能性大,在完成引物功能后即将它删除,而代之以高保真的 DNA 链。

五、DNA 复制的拓扑性质

核酸的拓扑结构(topology 拓扑学或拓扑结构)是指核酸分子的空间结构。拓扑学是近代数学的一个分支,它研究曲线或曲面的空间关系和内在数学性质,而不考虑它们的度量(大小、形状等)。两条互相缠绕的双螺旋核酸分子表现出许多拓扑学的关系。在 DNA 的复制、重组、转录和组装等过程中无不牵涉到其拓扑结构的转变。DNA 在复制时,首先需要将两条链解开,因而会产生扭曲张力。早期曾认为 DNA 分子可通过旋转而消除这种张力。然而一条很长的 DNA 双螺旋分子进行高速的旋转,这是不可思议的。通过对 DNA 的拓扑结构和拓扑异构酶的研究,现在已能较好了解 DNA 在复制时双链是如何解开的。

1966 年 Vinograd 和 Lebowitz 在研究闭环 DNA 的空间关系时提出了以下公式:

$$\alpha = \beta + \tau$$

其中 α 为双链闭环中两条链的互绕数(intertwining number),或称为拓扑连环数(topological linking number); β 为 DNA 的螺旋圈数(helical turns)或绕数(twisting number); τ 为超螺旋数(super-helical turns),亦即拧数(writhing number)。当双链闭环的两条链保持连续时, α 值不变。 β 值只与 DNA 分子的碱基对数目和构象有关;B 型 DNA 的 β 值为碱基对数目除以 10。 α 值减 β 值之差即为超螺旋数 τ 。 α 值必定是整数, β 值与 τ 值不一定是整数。 α 与 β 的正负表示螺旋方向,右手螺旋为正,左手螺旋为负; τ 的正负则表示 α 大于还是小于 β ,即双链闭环的螺旋圈数增加还是减少。

超螺旋数目是以整个环状 DNA 分子为单位的,为便于比较,需引入另一个概念,比超螺旋(specific superhelix),或称为超螺旋密度(superhelical density),以符号 σ 来表示:

$$\sigma = \frac{\alpha - \beta}{\beta}$$

生物体内的 DNA 分子通常处于负超螺旋状态。从热力学上考虑,超螺旋 DNA 处由较高

自由能状态,因此如果 DNA 的一条链有一个切口它即自发转变成松弛态负超螺旋状态有利于 DNA 两条链的解开,而 DNA 的许多生物功能都需要解开双链才能进行,生物体内可通过 DNA 不同的负超螺旋结构来控制其功能状态。

除连环数不同外其他性质均相同的 DNA 分子称为拓扑异构体(topological isomers),引起拓扑异构反应的酶称为拓扑异构酶(topoisomerase)。DNA 拓扑异构酶通过改变 DNA 的 α 值而影响其拓扑结构。拓扑异构酶可分为两类:类型 I 的酶能使 DNA 的一条链发生断裂和再连接,反应无需供给能量;类型 II 的酶能使 DNA 的两条链同时发生断裂和再连接,当它引入超螺旋时需要由 ATP 供给能量。

类型 I 拓扑异构酶首先在大肠杆菌中发现,过去称为 ω 蛋白或转轴酶(swivelase),后统一称为拓扑异构酶 I。大肠杆菌的酶为分子量 110 000 的一条多肽链,由基因 *top* 所编码,该基因突变将导致 DNA 负超螺旋水平的增加,并影响到转录活性。原核生物的拓扑异构酶 I 只能消除负超螺旋,对正超螺旋无作用,每次作用改变的 α 值为 +1。真核生物的拓扑异构酶 I 对正负超螺旋均能作用。除消除超螺旋外,拓扑异构酶还能引起 DNA 其他的拓扑转变。

当大肠杆菌的拓扑异构酶 I 与 DNA 结合时,可形成稳定的复合物。分析此复合物的结构发现, DNA 的一条链断裂,并且具 5'-磷酸基与酶的酪氨酸羟基形成酯键。在此发生的是磷酸二酯键的转移反应,由 DNA 转移到蛋白质。随后使原来断裂的 DNA 链重新连接,即磷酸二酯键又由蛋白质转到 DNA。整个过程并不发生键的不可逆水解,没有能量的丢失。因此 DNA 链的断裂和再连接并不需要外界供给能量。拓扑异构酶 I 在使 DNA 的一条链断裂的同时,可牵引另一条链通过切口,然后使断链重新连接,从而改变 DNA 的连环数和超螺旋数。

细菌的 DNA 旋转酶(gyrase)是一种类型 II 的拓扑异构酶,它可连续引入负超螺旋到同一个双链闭环 DNA 分子中去,每分钟引入大约 100 个负超螺旋。反应需要由 ATP 供给能量。在无 ATP 存在时,旋转酶可松弛负超螺旋,但不作用于正超螺旋,而且松弛负超螺旋的速度比引入负超螺旋的速度慢 10 倍。

大肠杆菌旋转酶由两条分子量为 105 000 的 A 亚基和两条分子量为 95 000 的 B 亚基所组成,即 A_2B_2 ,整个酶的分子量为 400 000。这两个亚基分别由基因 *gyr A* 和 *gyr B* 所编码。对抗生素抗性突变的分析表明,*gyr A* 是抗萘啶酮酸(nalidixic acid)和奥喹酸(oxilinic acid)作用的位点;*gyr B* 是抗香豆霉素 A_1 (coumermycin A_1)和新生霉素(novobiocin)作用的位点。这些抗生素均能抑制复制,因而推测 DNA 旋转酶对 DNA 的合成是必需的。

图 19-16 说明了旋转酶的作用机制。当酶结合到 DNA 分子上时,可同时使两条链断裂,2 个 A 亚基分别与 5'-磷酸基结合,在酶构象改变的牵引下,另一双链穿过切口,然后断裂的 2 条链又重新连接。每次反应改变的连环数为 -2。ATP 水解产生的能量用来恢复酶的构象,从而可进行下一次循环。新生霉素通过抑制 ATP 与 *gyr B* 亚基的结合而干扰依赖 ATP 的反应。萘啶酮酸则抑制 A 亚基的功能。

拓扑异构酶 I 和 II 广泛存在于原核生物和真核生物。细胞内的定位分析表明,拓扑异构酶 I 主要集中在活性转录区,同转录有关。拓扑异构酶 II 分布在染色质骨架蛋白和核基质部

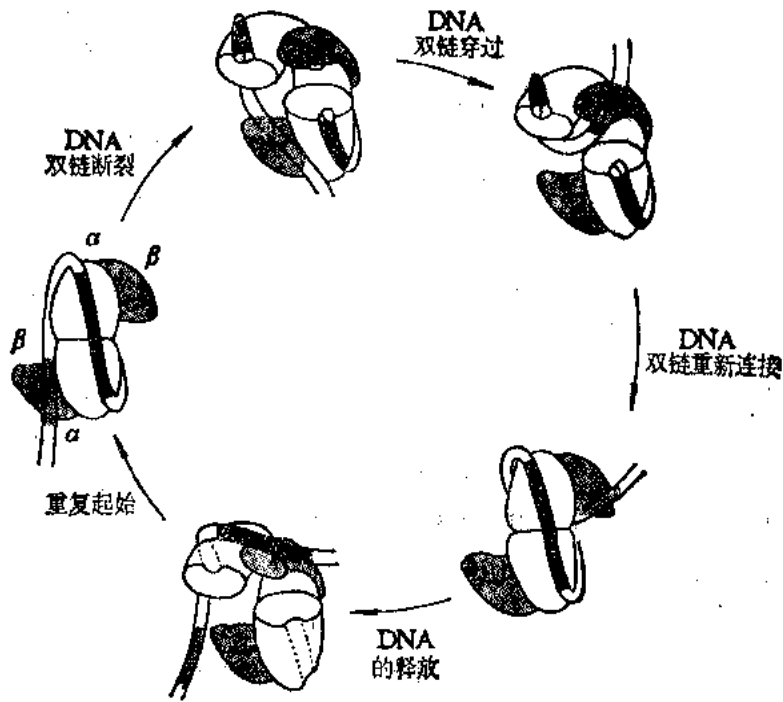


图19-16 拓扑异构酶 II 的作用机制

位,同复制有关。拓扑异构酶 II 可引入负超螺旋;拓扑异构酶 I 可减少负超螺旋,它们协同作用控制着 DNA 的拓扑结构。复制时需要较高水平的负超螺旋,复制结束后需要降低负超螺旋水平,以便在活性染色质部位进行转录。拓扑异构酶在重组、修复和其他 DNA 的转变方面也起着重要的作用。

DNA 拓扑异构酶 II 引入负超螺旋,可以消除复制叉前进时带来的扭曲张力,从而促进双链的解开。而将 DNA 两条链解开,则有赖于 DNA 解螺旋酶(helicase)。这类酶能通过水解 ATP 获得能量来解开双链,每解开一对碱基,需要水解 2 分子 ATP 成 ADP 和磷酸盐。分解 ATP 的活力要有单链 DNA 的存在。如双链 DNA 中有单链末端或缺口,解螺旋酶即可结合于单链部分,然后向双链方向移动。大肠杆菌解螺旋酶 I、II 和 III 可以沿着模板链的 $5' \rightarrow 3'$ 方向随着复制叉的前进而移动,而 rep 蛋白则在另一条模板链上沿 $3' \rightarrow 5'$ 方向移动。这两种解螺旋酶的配合作用推动着 DNA 双链的解开(图 15-17)。

解开的两条单链随即被单链结合蛋白(single-strand binding protein, SSB)所覆盖。大肠杆菌的 SSB 蛋白分子量为 74 000,由 4 个相同亚基所组成。过去这类蛋白曾被称为解链蛋白(unwinding protein),熔解蛋白(melting protein),螺旋去稳定蛋白(helix destabilizing protein)等。值得指出的是,这一蛋白实际并非 DNA 解链蛋白,它的功能在于稳定 DNA 解开的单链,阻止复性和保护单链部分不被核酸酶降解。

原核生物的 SSB 蛋白与 DNA 的结合表现出明显的协同效应,当第一个蛋白结合后,其后蛋白的结合能力可提高 10^3 倍。因此一旦结合反应开始后,它即迅速扩展,直至全部单链 DNA 都被 SSB 蛋白覆盖。从真核生物中分离到的 SSB 蛋白没有表现出这种协同效应,可能它们的作用方式有所不同。

六、DNA 复制体的结构

在 DNA 合成的生长点, 即复制叉上, 分布着各种各样与复制有关的酶和辅助因子, 它们在 DNA 链上形成离散的复合物, 彼此配合, 进行高度精确的复制, 这一结构被称为复制体 (replisome)。但是这与细胞内存在的一般游离体 (例如核糖体) 不同, 复制体只是与复制叉 DNA 特殊结构相结合的蛋白质复合物。就现在所知, 涉及 DNA 复制过程的酶和蛋白质因子共有 30 多种。表 19-5 列出了大肠杆菌复制体上有关的部分酶和蛋白质。

表 19-5 与大肠杆菌 DNA 复制有关的酶和蛋白质因子

酶或蛋白质	分子量	亚基数目	每个细胞中的分子数	功能	结构基因
单链结合蛋白 (SSB)	74 000	4	300	稳定 DNA 解开的单链	SSB
i 蛋白 (X 因子)	66 000	3	50	预引发	
n 蛋白 (Y 因子)	25 000	1	30	预引发	
n' 蛋白 (Z 因子)	55 000	1	70	识别位置, ATP 酶	
n'' 蛋白	11 000	1	—	预引发	
dna O 蛋白	25 000	1	100	预引发	dna O
dna B 蛋白	300 000	6	20	可移动的启动因子, ATP 酶	dna B
引发酶	60 000	1	75	合成 RNA 引物	dna G
DNA 聚合酶 III (全酶)	400 000	9	10—20	合成 DNA	
α	140 000	1		催化聚合	pol III
β	40 000	1		识别并结合到引物链上	dna N
β'	32 000	1		延长链	dna X
γ	52 000	2		延长链	dna Z
ε	25 000	1		校对	dna Q
θ	10 000	2			
τ	83 000	1			
DNA 聚合酶 I	109 000	1	400	修复, 切除 RNA 引物	pol A
DNA 连接酶	74 000	1	300	共价连接切口	lig
拓扑异构酶 II	400 000	4		引入负超螺旋	
α	105 000	2		链的断裂再连接	gyr A
β	95 000	2		ATP 酶	gyr B
解螺旋酶 I	180 000		600	解链	
解螺旋酶 II	75 000	1	6000	解链	
解螺旋酶 III	20 000		20	解链	
rep 蛋白	66 000	1	50	解链	rep
尿嘧啶糖苷酶				切除 DNA 中尿嘧啶	ung
AP 核酸内切酶				水解无嘌呤或无嘧啶 DNA 的磷酸二酯键	
dUTP 酶	64 000	4	350	降解 dUTP	dut

当 DNA 的双链被解开后, 前导链可在 RNA 引物的 3' 端连续向前延长; 而滞后链合成每一段冈崎片段都要先合成一小段 RNA 引物。合成 RNA 引物的过程称为引发 (priming), 催化此过程的酶为引物合成酶。该酶只有和另外 6 种蛋白质相作用, 组装成引发体 (primosome), 才能起引发作用。和引物合成酶一起构成引发体的六种蛋白质是: dna B, dna O, n, n', n'' 和 i。

dna B 是一个六聚体蛋白，它具有 ATP 酶活力，在有 ATP 和 Mg^{2+} 存在时可与 6 个 *dna C* 蛋白结合成 *dna B*、*dna C* 复合物。此复合物在 *i* 蛋白(α 因子)协助下与结合在单链 DNA 上的 *n*、*n'*(Y 因子)和 *n''*(Z 因子)蛋白组成引发前体(preprimosome)，由引发前体再与引物合成酶组成引发体。*n'* 蛋白能够选择 DNA 的特定位置，在其上进行引发前体和引发体的组装。引发体可以沿着模板链 $5' \rightarrow 3'$ 方向移动，它移动的方向与复制叉移动的方向一致，而与冈崎片段合成的方向正好相反。移动至一定位置上即可引发 RNA 引物的合成。移动和引发均需要由 ATP 供给能量。*n'* 蛋白具有 ATP 酶的活力，并能从单链 DNA 上置换 SSB，因此它对移动可能是必需的成分。*dna B* 蛋白的功能在于识别 DNA 合成的起始位置，促使 RNA 引物的合成，因此被称为是可移动的启动因子(mobile promoter)。

在 DNA 复制叉上进行的基本活动包括：(1) 双链的解开；(2) RNA 引物的合成；(3) DNA 链的延长；(4) 切除 RNA 引物，填补缺口，连接相邻的 DNA 片段；(5) 切除和修复掺入 DNA 链的脱氧尿苷酸和错配碱基。有关的酶在链上构成复制体，如图 19-17 所示。

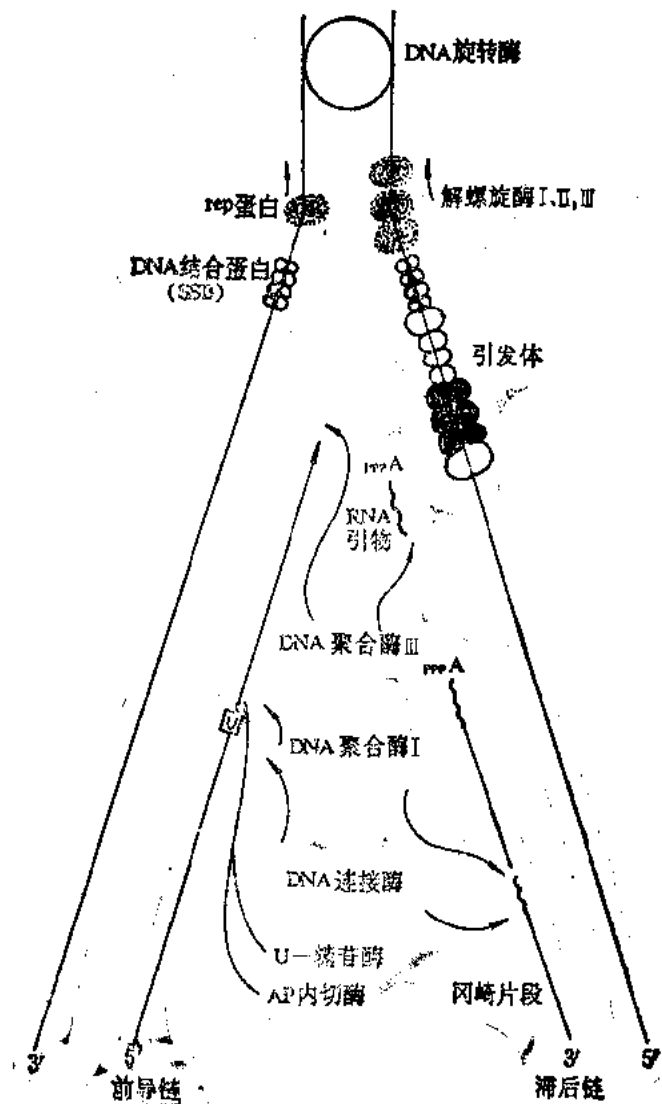


图 19-17 大肠杆菌的复制体结构示意图。

七、真核生物 DNA 的复制

真核生物的 DNA 通常都与组蛋白构成核小体,以染色质的形式存在于细胞核中, DNA 与组蛋白的重量比例约为 1 比 1。组蛋白主要有 5 种,即 H1、H2A、H2B、H3 和 H4。核小体的核心为 H2A、H2B、H3 和 H4 各 2 分子组成的八聚体, DNA 在其上绕 1 又 3/4 圈,约 146 碱基对。组蛋白 H1 结合在连接核小体之间的 DNA 间隔区上,其长度随不同生物或不同基因区而变化。通常核小体 DNA 的长度变动在 156 到 260 碱基对之间,平均为 200 碱基对。由于 DNA 以左手螺旋方向绕在组蛋白核心上,每一个核小体大致相当于 2 个负超螺旋。真核生物 DNA 复制的冈崎片段长约 200 碱基对左右,相当于一个核小体 DNA 的长度。

5-氟脱氧尿苷(floxuridine)能够抑制胸腺嘧啶核苷酸的合成,因而是 DNA 合成的强烈抑制剂。用 5-氟脱氧尿苷处理真核生物的培养细胞以抑制 DNA 的合成,随后加入 ^3H -脱氧胸苷就可以使 DNA 复制同步化。复制进行大约 30 分钟,然后制成 DNA 的放射自显影图像,放在电子显微镜下观察,可以看到很多复制眼,每个复制眼都有独立的起点,并呈双向延长(图 19-8 B)。通过测量和换算,可以估计出复制子的大小。哺乳动物的复制子大多在 100—200 kb 之间。人的细胞有 23 对染色体,单倍体基因组大约有 3×10^9 bp,平均每个染色体有 1 000 个复制子。果蝇或酵母的复制子比较小,平均为 40 kb。

真核生物 DNA 的复制速度比原核生物慢,基因组比原核生物大,然而真核生物染色体 DNA 上有许多复制起点,它们可以分段进行复制。例如,细菌 DNA 复制叉的移动速度为每分钟 50 000 bp,哺乳类动物复制叉移动速度实际每分钟仅 1000—3000 bp,相差约 20—50 倍,然而哺乳类动物的复制子只有细菌的几十分之一,所以从每个复制单位而言,复制所需时间在同一数量级。真核生物与原核生物染色体 DNA 的复制还有一个明显的区别是:真核生物染色体在全部复制完成之前起点不再从新开始复制;而在快速生长的原核生物中,起点可以连续发动复制。真核生物在快速生长时,往往采用更多的复制起点。例如黑腹果蝇的早期胚胎细胞中邻近复制起点的平均距离为 7.9 Kb,培养的成体细胞中复制起点的平均距离为 40 kb,说明成体细胞只利用一部分复制起点。幼年细胞生长较快, DNA 复制也必须较快,在复制速度不变的情况下利用更多复制起点便可以加速复制的进行。

真核生物的增殖周期可分为 DNA 合成前期(G_1 期)、DNA 合成期(S 期)、DNA 合成后期(G_2 期)和有丝分裂期(M 期)等四个时相(图 19-18)。间期的细胞(包括 G_1 、S 和 G_2 期)进行着复杂的生物化学变化,为 M 期进行准备,生物大分子和细胞器都在此时先后进行倍增。 G_1 期合成 DNA 复制所要求的蛋白质和 RNA,其中包括合成底物和 DNA 复制的酶系。辅助因子和起始因子等。在具备了 DNA 合成的必要条件后,细胞 DNA 才开始复制。首先复制的是常染色质 DNA,然后才发动异染色质 DNA 的复制。DNA 复制完成后即进入有丝分裂的准备期(G_2 期)。S、 G_2 和 M 期相对比较稳定, G_1 期变动较大。

在细胞分裂后,一部分细胞可再进入 G_1 期,开始第二个周期;另一些细胞可能永久失去了分裂的能力;还有一些细胞脱离分裂周期,或是进行分化,或是进入静止状态即 G_0 期。成年动物组织大部分细胞处于 G_0 期。 G_0 期细胞一旦解除了对增殖的抑制,即又进入细胞周期的

G₁ 期(图 19-18)。

真核生物的染色体以核小体为结构单位组成, 因此, 在其复制时必然涉及亲代 DNA 链与

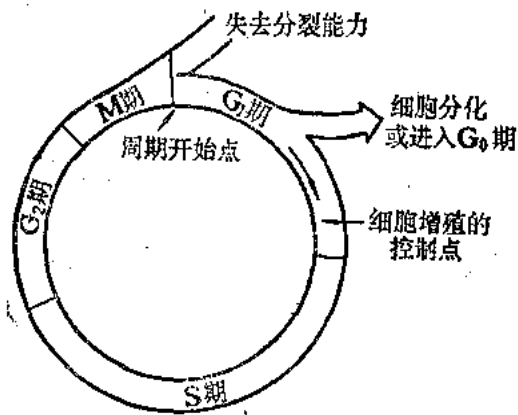


图 19-18 真核生物细胞的增殖周期

S 期: DNA 复制期; M 期: 细胞分裂(有丝分裂)期;
G₁ 期: DNA 复制准备期; G₂ 期: 细胞分裂准备期

组蛋白八聚体的解开和子代 DNA 与组蛋白的重新组装。通过同位素标记实验表明, 细胞内的组蛋白池水平极低, 组蛋白仅在 S 期合成, 其数量与 DNA 合成相适应。组蛋白是一类稳定的蛋白质, 而它的 mRNA 在不合成组蛋白时立即降解。进一步用同位素标记新合成的组蛋白并分析子代的核小体, 结果发现核小体或是全部都带有同位素标记的组蛋白, 或是全部都不带同位素标记的组蛋白。看来亲代核小体解开时组蛋白八聚体并不散开, 它们以完整的八聚体形式与子代 DNA 链

结合。用药物亚胺环己酮 (cycloheximide) 抑制蛋白质的合成, 然后用电子显微镜观察正在复制的染色质, 可以看到复制叉上有一条 DNA 链没有核小体的结构。在用病毒 SV40 作的实验证明, 有核小体的是前导链, 无核小体的是滞后链(图 19-19)。根据这些实验结果推测, 在真核生物的复制子上, 亲代染色质的核小体被逐个打开, 组蛋白八聚体可直接转移到子代前导链上, 滞后链则随着复制叉逐段向前移动而合成冈崎片段, 随后由新合成的组蛋白组装成核小体。因此, DNA 复制是半保留的, 而组蛋白则是全保留的, 原来属于一个核小体的组蛋白在复制后仍然属于同一个核小体。

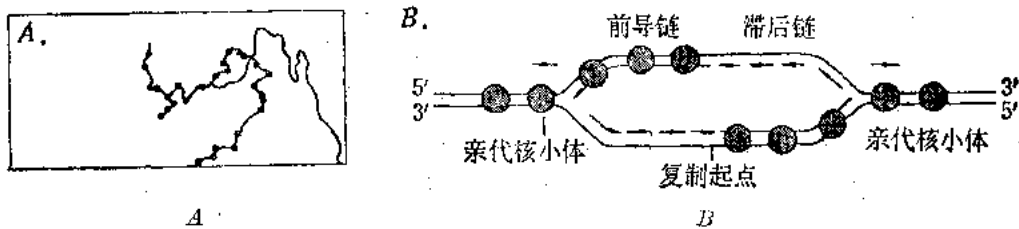


图 19-19 真核生物染色质复制时原有组蛋白的分布

A. 用亚胺环己酮抑制蛋白质的合成, 在电子显微镜下可以看到复制叉的一条链上无核小体结构。
B. 上述结果的示意图

八、DNA 复制的调控

细胞内 DNA 的复制是一个复杂的过程, 必定有特殊的调控机制以决定复制的进行。早在 1963 年, Jacob 等就提出复制子模型。他们指出, 细菌的染色体和质粒等 DNA 通常构成一个复制单位(复制子), 并作为一个整体而进行复制的调控。在此复制子中存在一种正调节系统。它的一个结构基因能够产生某种蛋白质(起始因子, initiator), 以感受细胞内的信号, 并识别复制子 DNA 的特定部位(复制基因, replicator), 促使 DNA 开始复制(图 19-20)。他们还认为细菌的 DNA 以某一部位结合在细胞膜上, 这一特定部位在复制的起始和随后的分离

中起重要作用,这一部位可能就是复制的起点。

其后的许多实验证明, Jacob 等关于复制子模型的基本设想是正确的,但实际的调控机制要复杂得多,不仅存在正调节系统,而且还存在负调节系统。调控因子不仅可以是基因的某种产物(蛋白质或 RNA),表现出反式作用(trans-acting);也可以是 DNA 的某一序列,表现出顺式作用(cis-acting)。细菌染色体 DNA 复制的发动常发生在细胞长大到某一体积的时候,这一事实既可以用正调节来解释,也可以用负调节来解释。例如,当 DNA 复制的发动依赖于某一正调控因子(蛋白质)时,随着细胞体积的增长,正调控因子积累到达某一浓度,于是 DNA 复制便得以发动。而某些阻遏因子可以抑制 DNA 复制的发动,当细胞体积增大时,阻遏因子的浓度逐渐下降,低至某一浓度使抑制解除,复制才得以进行。质粒拷贝数亦可通过类似的正调节和负调节系统进行控制。

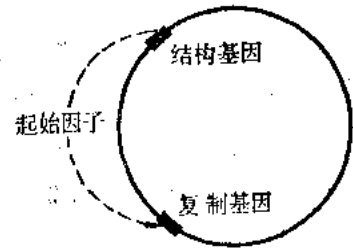


图 19-20 复制子的模型

质粒的不相容性(incompatibility)和拷贝数的控制有关。当质粒在细菌的细胞内寄居时将阻止同类其他质粒的寄居。这种现象是通过两种途径来实现的:表面排斥和质粒不相容性。表面排斥是指质粒不能转移到带有同类质粒的细胞中去,这涉及到质粒的结合转移特性。而质粒的不相容性则是通过控制拷贝数的负调控机制来实现的。

有关拷贝数控制和不相容性的了解主要是通过对大肠杆菌质粒 Col E1 的研究而取得的。该质粒在复制时须从起点上游(即左侧)555 碱基对处起始转录一个 RNA 分子,转录超过起点,然后由核糖核酸酶 H (水解与 DNA 杂交的 RNA)在起点处切断 RNA 链,产生 3'-OH 末端作为合成 DNA 的引物。RNA 引物的形成受到两种调节系统的影响。

位于起点下游的 rop 基因编码一种分子量较小的蛋白质(63 个氨基酸),它能抑制引物的

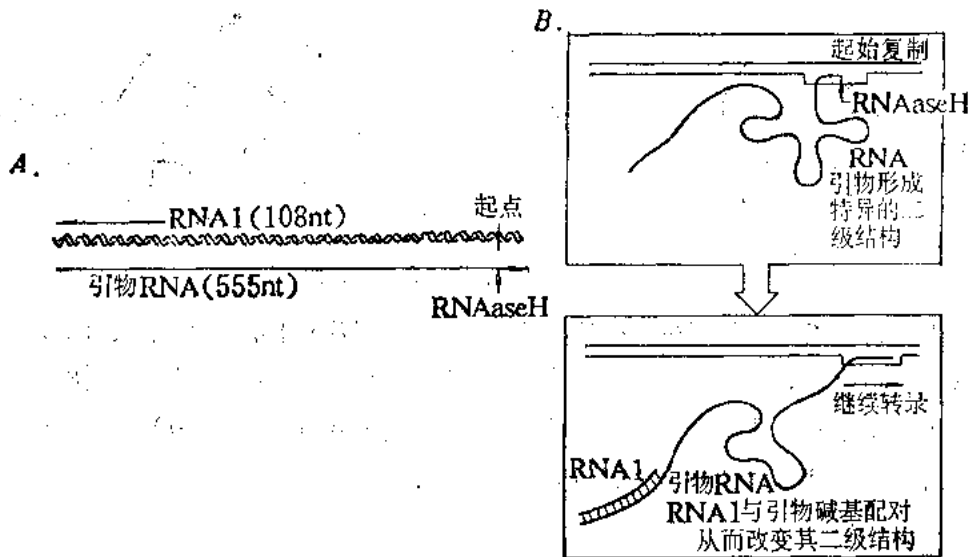


图 19-21 大肠杆菌质粒 Col E1 的引物 RNA 和反义 RNA 1 的关系

- A. RNA 1 与引物 RNA 5'-端互补。
- B. RNA 1 与引物 RNA 碱基配对,改变了引物 RNA 的二级结构,从而阻止断裂产生 3'-OH 末端

形成。另外，在引物 RNA 的转录区以相反的一条链为模板转录出一个小 RNA 分子，长 108 个核苷酸，称为 RNA 1。它的终止部位正好接近于引物 RNA 的起始部位，两者序列互补，因而可以彼此通过碱基配对而结合。RNA 1 能够抑制引物 RNA 的形成，但并不阻止引物 RNA 合成的起始和延长。推测它与引物 RNA 之间的碱基配对改变了引物 RNA 的二级结构，结果抑制了核糖核酸酶 H 的作用，从而阻止引物 RNA 3'-OH 末端的形成(图 19-21)。

原核生物 DNA 复制的起点与细胞膜相结合，DNA 的复制与细胞膜有着密切的关系。在真核生物中，DNA 的复制在核膜上开始，但细胞表面的质膜也与 DNA 复制密切相关。在 S 期，DNA 合成告终的信息传递给细胞质膜，细胞质膜的结构中即发生变化，细胞便进行分裂。细胞分裂一经完结，细胞质膜即恢复原有结构，该信息传递给细胞核，DNA 又开始准备合成。有关 DNA 复制与细胞膜的关系，乃是十分重要的问题。

第二节 DNA 的损伤及修复

某些物理化学因子，如紫外线、电离辐射和化学诱变剂等，都有引起生物突变和致死的作用。现在知道，这些物理化学因子均能作用于 DNA，造成其结构和功能的破坏。然而在一定条件下，生物机体能使其 DNA 的损伤得到修复。这种修复作用是生物在长期进化过程中获得的一种保护功能。

紫外线照射可以使 DNA 分子中同一条链两相邻胸腺嘧啶碱基之间形成二聚体 ($\hat{T}T$)。这种二聚体是由两个胸腺嘧啶碱基以共价键联结成环丁烷的结构而形成的(图 19-22)。其他嘧啶碱基之间也能形成类似的二聚体 ($\hat{C}T, \hat{C}C$)，但数量较少。嘧啶二聚体的形成，影响了 DNA 的双螺旋结构，使其复制和转录功能均受到阻碍。

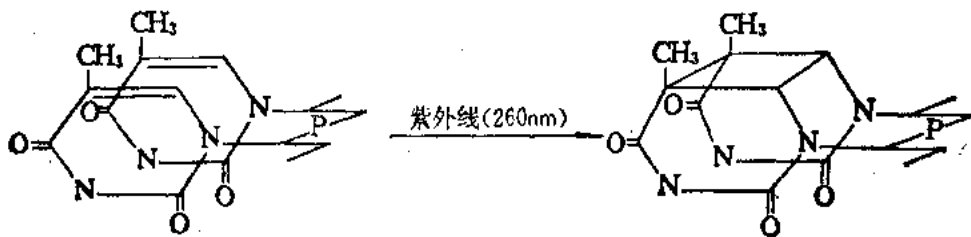


图 19-22 胸腺嘧啶二聚体的形成

细胞内具有一系列起修复作用的酶系统，可以除去 DNA 上的损伤，恢复 DNA 的正常双螺旋结构。目前已经知道有四种修复系统：光复活(photoreactivation)，切除修复(excision repair)重组修复(recombination repair)和诱导修复(induction repair)。后三种机制不需要光照，因此又称为暗修复(dark repair)。

一、光复活

早在 1949 年即已发现光复活现象。稍后一些时间，了解到光复活的机制是可见光(最有效波长为 400 nm 左右)激活了光复活酶(photoreactivating enzyme)，它能分解由于紫外线

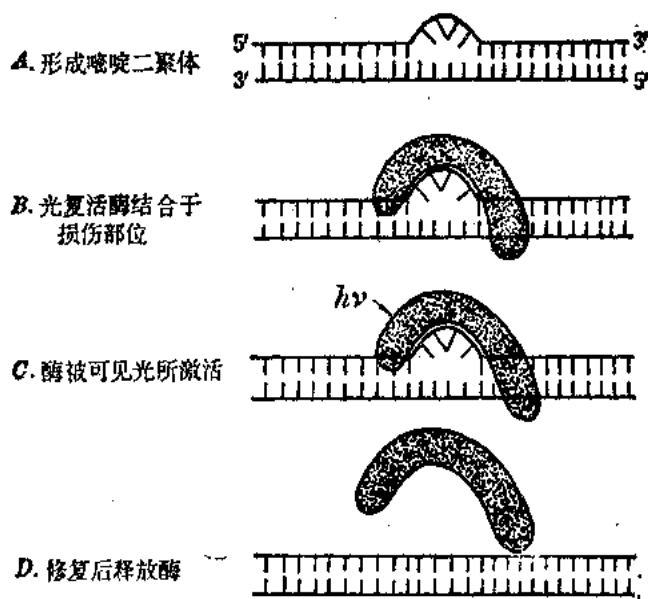


图 19-23 紫外线损伤的光复活过程

照射而形成的嘧啶二聚体(图 19-23)。

光复活作用是一种高度专一的修复方式。它只作用于紫外线引起的 DNA 嘧啶二聚体。光复活酶在生物界分布很广,从低等单细胞生物一直到鸟类都有,而高等的哺乳类却没有。这说明在生物进化过程中该作用逐渐被暗修复系统所取代,并丢失了这个酶。

二、切除修复

所谓切除修复,即是在一系列酶的作用下,将 DNA 分子中受损伤部分切除掉,并以完整的那一条链为模板,合成出切去的部分,然后使 DNA 恢复正常结构的过程。这是比较普遍的一种修复机制,它对多种损伤均能起修复作用。参与切除修复的酶主要有:特异的核酸内切酶、外切酶、聚合酶和连接酶。细胞内有多种特异的核酸内切酶可识别由紫外线或其他因素引起的 DNA 的损伤部位,在其附近将核酸单链切开(incision),再由核酸外切酶将损伤链切除(excision),然后由 DNA 聚合酶进行修复合成,最后由 DNA 连接酶将新合成的 DNA 链与已有的链接上。大肠杆菌 DNA 聚合酶 I 兼有 5' 核酸外切酶活力,因此修复合成和切除两步可由同一酶来完成。真核细胞的 DNA 聚合酶不具有外切酶活力,切除必须由另外的外切酶来进行。现在已能利用有关的酶在离体情况下实现 DNA 损伤的切除修复。

电离辐射(如 X 射线、 γ 射线等)的作用比较复杂,除射线的直接效应外,还可以通过水电离时所形成的自由基起作用(间接效应)。DNA 链可以出现双链打断或单链打断的情况。大剂量照射时,还有碱基的破坏。实验证明, DNA 聚合酶和 DNA 连接酶在电离辐射损伤的修复过程中起着重要的作用。但是,与紫外线损伤的切除修复不完全相同,对于单链断裂的修复,核酸内切酶并不是必需的。

除紫外线与电离辐射引起 DNA 的损伤外,某些化学诱变剂(如烷化剂)造成 DNA 结构的破坏,大致也能以相似的方式被修复。甲基磺酸甲酯是一种单功能的烷化剂,它作用于 DNA

时,可以使鸟嘌呤第7位的氮原子烷基化,从而活化 β -糖苷键,造成脱嘌呤作用。酸也能使DNA脱嘌呤。此外,在DNA复制过程中聚合酶对dTTP和dUTP的分辨能力是不高的,因此常有少量脱氧尿苷酸掺入到DNA链中去。大肠杆菌的dUTP酶可以分解dUTP成dUMP,但是它的作用有限,仍然不能完全避免dUTP的混入。而且,胞嘧啶脱氨基后也会转变成尿嘧啶。对于DNA链上出现的这些尿嘧啶,细胞中的尿嘧啶-N-糖苷酶可以把它除去。腺嘌呤脱氨形成次黄嘌呤,这一不正常的碱基可被次黄嘌呤-N-糖苷酶切掉。无嘌呤(apurinic)或无嘧啶(apyrimidinic)位置的3'端磷酸二酯键可在AP核酸内切酶作用下打开,最后在DNA聚合酶和连接酶的作用下进行修复。无嘌呤或无嘧啶位置的另一种修复方式是在插入酶(insertase)作用下重新接上一个正确配对的碱基。切除修复过程可总结如图19-24所示。

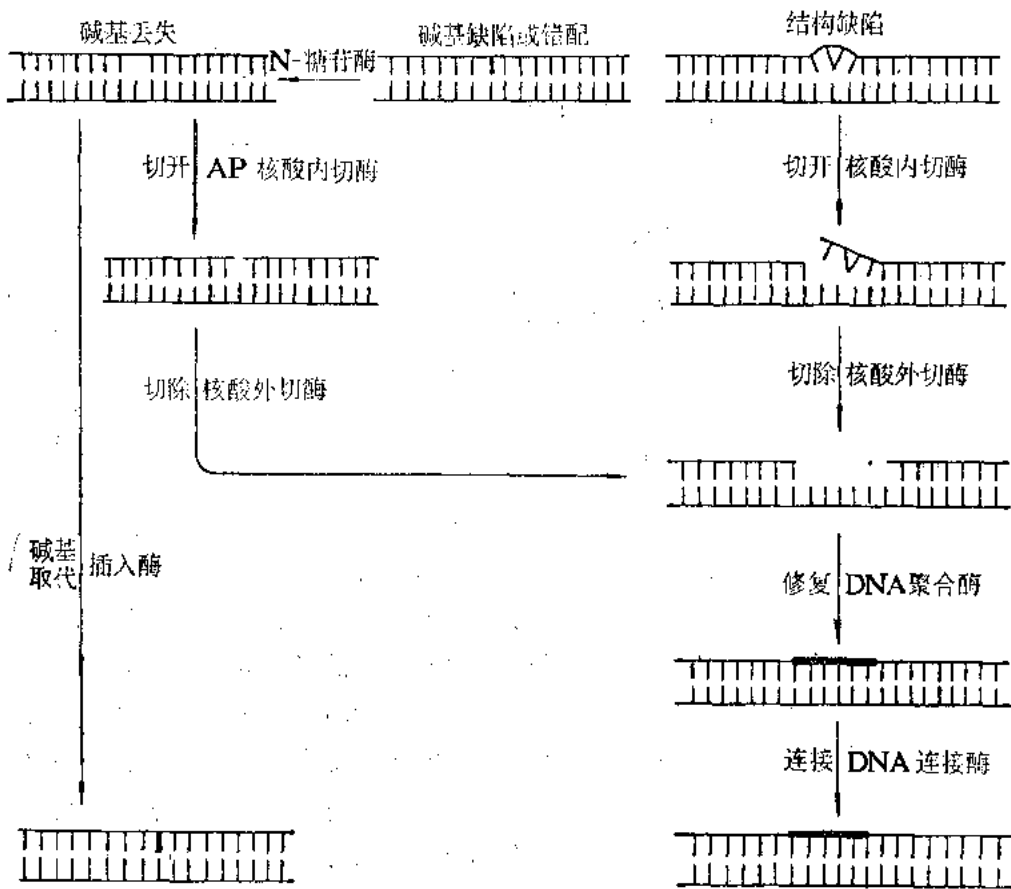


图 19-24 DNA 损伤的切除修复过程

由此可见,修复作用是一种普遍的功能,它并不局限于某种特殊原因造成的损伤,而能一般地识别DNA双螺旋结构的改变,对遭到破坏而呈现不正常结构的部分加以去除。细胞的这种功能,对于保护遗传物质DNA,使它不轻易被破坏,是有很意义的。失去这种修复功能的细菌突变株,即表现出容易被紫外线所杀死,同样,也提高了化学诱变剂的致死效应。

细胞修复系统和癌症的发生也有一定的关系。有一种称为着色性干皮病(xeroderma pigmentosa)的遗传病,这种病患者对日光或紫外线特别敏感,往往容易出现皮肤癌。经分析表

明,患者皮肤细胞中缺乏紫外线特异性核酸内切酶,因此对紫外线引起的 DNA 损伤不能修复。这说明修复系统的障碍可能是癌症发生的一个原因。

三、重组修复

上述切除修复过程发生在 DNA 复制之前,因此又称为复制前修复。然而,当 DNA 发动复制时尚未修复的损伤部位也可以先复制再修复。例如,含有嘧啶二聚体,烷基化引起的交联和其他结构损伤的 DNA 仍然可以进行复制,但是复制酶系在损伤部位无法通过碱基配对合成子代 DNA 链,它就跳过损伤部位,在下一个冈崎片段的起始位置或前导链的相应位置上重新合成引物和 DNA 链,结果子代链在损伤相对应处留下缺口。这种遗传信息有缺损的子代 DNA 分子可通过遗传重组而加以弥补,即从完整的母链上将相应核苷酸序列片段移至子链缺口处,然后用再合成的序列来补上母链的空缺(图 19-25)。此过程称为重组修复,因为发生在复制之后,又称为复制后修复(postreplication repair)。

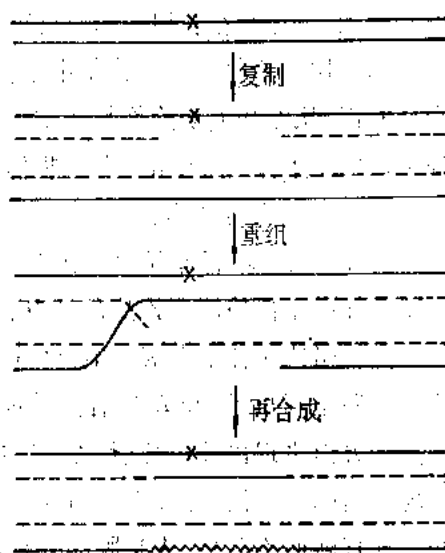


图 19-25 重组修复的过程
X 表示 DNA 链受损伤的部位。虚线表示通过复制新合成的 DNA 链。锯齿线表示重组后缺口处再合成的 DNA 链。

在重组修复过程中, DNA 链的损伤并未除去。当进行第二轮复制时,留在母链上的损伤仍会给复制带来困难,复制经过损伤部位时所产生的缺口还需通过同样的重组过程来弥补,直至损伤被切除修复所消除。但是,随着复制的不断进行,若干代后,即使损伤始终未从亲代链中除去,而在后代细胞群中也被稀释,实际上消除了损伤的影响。

参与重组修复的酶系统包括与重组有关的主要酶类以及修复合成的酶类。重组基因 *recA* 编码一种分子量为 40 000 的蛋白质,它具有交换 DNA 链的活力。*RecA* 蛋白被认为在 DNA 重组和重组修复中均起着关键的作用。*recB* 和 *recO* 基因分别编码核酸外切酶 V 的两个亚基,该酶亦为重组和重组修复所必需。修复合成需要 DNA 聚合酶和连接酶,其作用如前所述。

四、诱导修复和应急反应(SOS)

前面介绍的 DNA 损伤修复功能可以不经诱导而发生。然而许多能造成 DNA 损伤或抑制复制的处理均能引起一系列复杂的诱导效应,称为应急反应(SOS response)。SOS 反应包括诱导出现的 DNA 损伤修复效应、诱变效应、细胞分裂的抑制以及溶原性细菌释放噬菌体等等。细胞的癌变也可能与 SOS 反应有关。

早在 50 年代中, Weigle 就发现,用紫外线照射过的 λ 噬菌体感染事先经低剂量紫外线照射的大肠杆菌,存活的噬菌体数便大为增加,而且存活的噬菌体中出现较多的突变型

(Weigle 效应)。如果感染的是未经照射的细菌,那么存活率和变异率都较低,可见这些效应是经紫外线照射后诱导产生的。

SOS 反应是细胞 DNA 受到损伤或复制系统受到抑制的紧急情况下,为求得生存而出现的应急效应。SOS 反应诱导的修复系统包括避免差错的修复(error free repair)和倾向差错的修复(error prone repair)两类。光复活、切除修复和重组修复能够识别 DNA 的损伤或错配碱基而加以消除,在它们的修复过程中并不引入错配碱基,因此属于避免差错的修复。SOS 反应能诱导切除修复和重组修复中某些关键酶和蛋白质的产生,使这些酶和蛋白质在细胞内的含量升高,从而加强切除修复和重组修复的能力。此外,SOS 反应还能诱导产生缺乏校对功能的 DNA 聚合酶,它能在 DNA 损伤部位进行复制而避免了死亡,可是却带来了高的变异率。SOS 的诱变效应与此有关。

在经 DNA 复制抑制剂萘啶酮酸诱导的大肠杆菌中曾分离到一种 DNA 聚合酶 I*,而 pol A 变异株中不能检测到该酶的活力。DNA 聚合酶 I 的抗血清与 DNA 聚合酶 I* 有弱作用。这些事实说明这两种聚合酶可能是由同一种基因所编码。体外实验表明, DNA 聚合酶 I* 引入非配对碱基高出 DNA 聚合酶 I 约 10 倍。可以设想,正常的 DNA 聚合酶 I 具有 3' 核酸外切酶活力而表现出校对功能,它在 DNA 损伤部位进行复制时,由于延长的核苷酸不能和模板链的碱基配对而被切除,再次引入的核苷酸如还不能配对仍将被切除,这样 DNA 聚合酶就会在原地打转而不前进,或是脱落下来使 DNA 链的合成中止。SOS 诱导使 DNA 聚合酶的 3' 核酸外切酶活力下降,于是在 DNA 链的损伤部位即使出现不配对碱基,复制仍能继续前进。在此情况下允许错配可增加存活的机会。

SOS 反应使细菌的细胞分裂受到抑制,结果长成丝状体。其生理意义可能是在 DNA 复制受到阻碍的情况下避免因细胞分裂而产生不含 DNA 的细胞,或者使细胞中有更多进行重组修复的机会。

现在知道,SOS 反应是由 Rec A 蛋白和 Lex A 阻遏物相互作用引起的。Rec A 蛋白不仅在同源重组中起重要作用,而且它也是 SOS 反应最初发动的因子。在有单链 DNA 和 ATP 存在时,Rec A 蛋白被激活而表现出蛋白水解酶的活力,它能分解 λ 噬菌体的阻遏蛋白和 Lex A 蛋白。Lex A 蛋白(分子量为 22 000)是许多基因的阻遏物。当它被 Rec A 的蛋白水解酶分解后即可使一系列基因得以表达,其中包括紫外线损伤的修复基因 *uvr A*, *uvr B*, *uvr C* (分别编码核酸内切酶的亚基),以及 *rec A* 和 *lex A* 基因本身,此外还有编码单链结合蛋白的基因 *ssb*,与 λ 噬菌体 DNA 整合有关的基因 *him A*,与诱变作用有关的基因 *umu DC*,与细胞分裂有关的基因 *sul A*, *ruv* 和 *lon* 以及一些功能还不清楚的基因 *din A*, *B*, *D*, *F* 等。SOS 反应的机制见图 19-26。

SOS 反应广泛存在于原核生物和真核生物,它是生物在不利环境中求得生存的一种基本功能。SOS 反应主要包括两个方面:DNA 修复和导致变异。在一般环境中突变常是不利的,可是在 DNA 受到损伤和复制被抑制的特殊条件下生物发生突变将有利于它的生存。因此 SOS 反应可能在生物进化中起着重要作用。然而,另一方面,大多数能在细菌中诱导产生 SOS 反应的作用剂,对高等动物都是致癌的:如 X-射线、紫外线、烷化剂、黄曲霉毒素等。而某

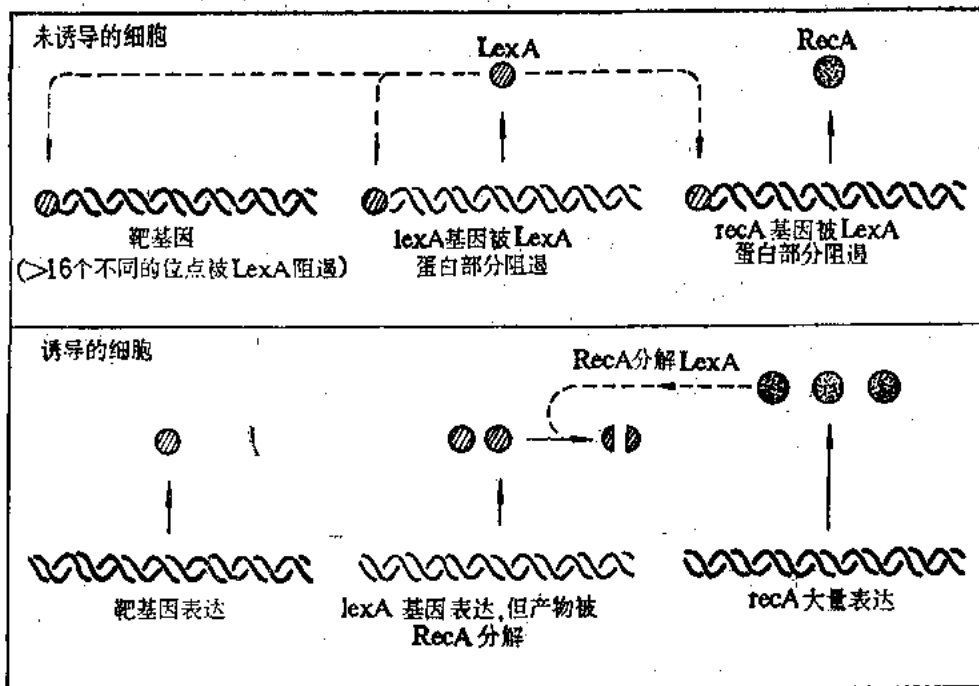


图 19-26 SOS 反应的机制

些不能致癌的诱变剂却并不引起 SOS 反应, 如 5-溴尿嘧啶。因此猜测, 癌变可能是通过 SOS 反应造成的。目前有关致癌物的一些简便检测方法即是根据 SOS 反应原理而设计的, 因为在动物身上诱发肿瘤的试验需要花费较多人力、物力和较长的时间, 而细菌的 SOS 反应则很易测定。

第三节 在 RNA 指导下 DNA 的合成

以 RNA 为模板, 即按照 RNA 中的核苷酸顺序合成 DNA, 这与通常转录过程中遗传信息流从 DNA 到 RNA 的方向相反, 故称为逆转录(reverse transcription)。催化逆转录反应的酶(RNA 指导的 DNA 聚合酶, RNA-directed DNA polymerase), 最初是在致癌 RNA 病毒中发现的。

一、逆转录酶的发现

1970 年, Temin 和 Mizufani 以及 Baltimore 分别从致癌 RNA 病毒中发现逆转录酶(reverse transcriptase), 这就有力证明了 Temin 的前病毒学说(provirus theory)。

致癌 RNA 病毒是一大群能引起鸟类、哺乳类等动物白血病和肉瘤以及其他肿瘤的病毒。这类病毒侵染细胞后并不引起细胞死亡, 却可以使细胞发生恶性转化。Temin 等注意到致癌 RNA 病毒的复制行为与一般 RNA 病毒不同, 用特异的抑制物(放线菌素 D)能抑制致癌 RNA 病毒的复制, 但不能抑制一般 RNA 病毒的复制。已经知道放线菌素 D 专门抑制以 DNA 为模板的反应, 可见致癌 RNA 病毒的复制过程必然涉及到 DNA。Temin 于 1964 年提出了

前病毒的假设,认为致癌 RNA 病毒的复制需经过一个 DNA 中间体(即前病毒),此 DNA 中间体可部分或全部整合(integration)到细胞 DNA 中,并随细胞增殖而传递至子代细胞。细胞的恶性转化就是由前病毒引起的。

前病毒学说的一个关键,即是认为遗传信息可以由 RNA 传递给 DNA。这种逆转录的传递方式,虽然能解释一些现象,但却不能被当时生物学界所接受;因为按照传统的“中心法则”,遗传信息的传递只能由 DNA 到 RNA 然后再到蛋白质,是一种单向进行的过程。为了证明前病毒学说,促使 Temin 等人努力去寻找逆转录酶。

Bader 用嘌呤霉素(puromycin)来抑制静止细胞的蛋白质合成,发现这种细胞仍然能感染劳氏肉瘤病毒(RSV;一种致癌 RNA 病毒),说明有关的酶不是感染后在细胞中合成的,而是在病毒中早已存在并由病毒带进细胞的。在这之后陆续报导在病毒中发现有 DNA 聚合酶或 RNA 聚合酶存在。

以上结果推动了 Temin 等以及 Baltimore 从致癌 RNA 病毒中寻找合成前病毒的酶,终于在 1970 年分别在劳氏肉瘤病毒和鼠白血病病毒(MLV)中找到了逆转录酶。这一发现具有重要的理论意义和实践意义。它表明不能把“中心法则”绝对化,遗传信息也可以从 RNA 传递到 DNA,从而冲破了传统观念的束缚。它还促进了分子生物学、生物化学和病毒学的研究,为肿瘤的防治提供了新的线索。逆转录酶现已成为研究这些学科的有力工具。

二、逆转录酶的性质

致癌 RNA 病毒的逆转录酶由一个 α 亚基和一个 β 亚基所组成。 α 亚基的分子量为 65 000,它是由分子量为 90 000 的 β 亚基经蛋白酶水解产生的片段。该酶由 pol 基因(RNA 基因)所编码。正如所有 DNA 和 RNA 聚合酶一样,逆转录酶亦含有 Zn^{2+} 。

逆转录酶催化的 DNA 合成反应要求有模板和引物,以四种脱氧核苷三磷酸作为底物,此外还需要适当浓度的二价阳离子(Mg^{2+} 和 Mn^{2+})和还原剂(以保护酶蛋白中的巯基),DNA 链的延长方向为 $5' \rightarrow 3'$ 。这些性质都与 DNA 聚合酶相类似。当以其自身病毒类型的 RNA 作为模板时,该酶表现出最大的逆转录活力,但是带有适当引物的任何种类 RNA 都能作为合成 DNA 的模板。许多人工合成的多聚核苷酸表现出很高的模板活力,例如 poly A·dT₁₂₋₁₈, poly C·dG, poly dA·dT 等。因此这些多聚物就被利用为提纯逆转录酶时测定活力的模板。poly dA·dT₁₂₋₁₈ 虽也能促进 DNA 的合成,但其模板活力比 poly A·dT₁₂₋₁₈ 为低。引物可以是寡聚脱氧核糖核苷酸,也可以是寡聚核糖核苷酸,但必须与模板互补,并且具有游离 $3'-OH$ 末端,其长度至少要有四个核苷酸。

几乎所有真核生物的 mRNA(组蛋白 mRNA 除外)分子 $3'$ 末端都有一段多聚腺苷酸(poly A),因此加入寡聚 dT 后, mRNA 就可以成为逆转录酶很好的模板。利用这一方法能够合成出相应于一定 mRNA 的互补 DNA(cDNA)。

现在知道,逆转录酶是一种多功能酶,它兼有三种酶的活力。(1) 它可以利用 RNA 作模板,在其上合成出一条互补的 DNA 链,形成 RNA-DNA 杂种分子(RNA 指导的 DNA 聚合酶活力)。(2) 它还可以在新合成的 DNA 链上合成另一条互补 DNA 链,形成双链 DNA 分子

(DNA 指导的 DNA 聚合酶活力)。(3) 除了聚合酶活力外,它尚有核糖核酸酶 H 的活力,专门水解 RNA-DNA 杂种分子中的 RNA,可沿 3'→5' 和 5'→3' 两个方向起核酸外切酶的作用。

三、病毒 RNA 的逆转录过程

所有已知的致癌 RNA 病毒都含有逆转录酶,因此被称为逆转录病毒(retrovirus)。这类病毒的基因组通常是由两条相同的 (+)RNA 链所组成,在 RNA 分子靠近 5' 端附近区域以氢键结合在一起。基因组 RNA 的两端具有同样的序列,成为正向重复。5' 末端有帽子结构 (m⁷G^{5'}ppp^{5'}N-), 3' 末端有多聚腺苷酸,与一般真核生物 mRNA 相似。(+)RNA 靠近 5' 端处还带有 1 分子的宿主 tRNA,以作为逆转录的引物。某些鸟类逆转录病毒携带的是 tRNA^{trp}; 鼠类是 tRNA^{pro}。劳氏肉瘤病毒的 RNA 基因组结构如图 19-27 所示。

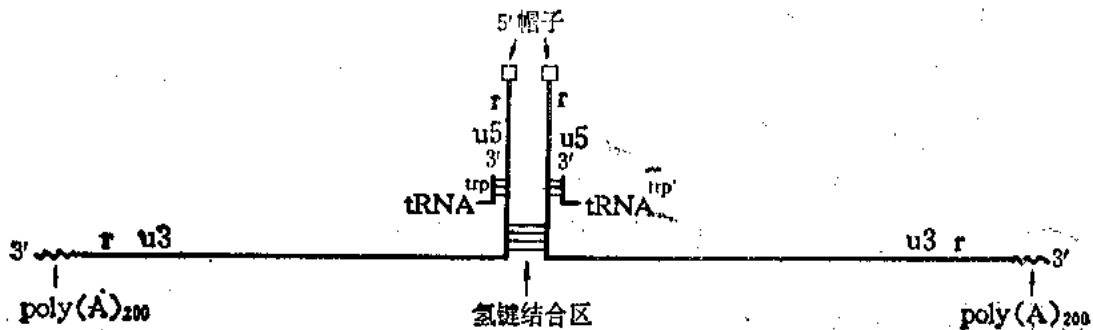


图 19-27 劳氏肉瘤病毒 RNA 基因组的结构 r 为重复序列

当致癌 RNA 病毒侵染宿主细胞时,病毒粒子的 RNA 便进入细胞,并由病毒自身带入的逆转录酶使病毒 RNA 转变成双链 DNA。逆转录过程极为复杂,它包括由病毒 (+)RNA 作为模板合成互补的 (-)DNA 链,切除 RNA-DNA 杂种分子中的 RNA,然后由 (-)DNA 链作模板合成 (+)DNA 链等过程。最后形成的双链 DNA 略大于 RNA 基因组,这是因为病毒 RNA 两端特殊序列经重复逆转录而使双链 DNA 两端具有相同的长末端重复(long terminal repeats, LTR)结构之故。这种长末端重复结构对前病毒 DNA 整合进宿主染色体 DNA 以及整合后的转录均起着重要作用。基因组大小为 7—10 kb。

病毒双链 DNA(前病毒)形成后即环化并进入细胞核。逆转录病毒的 DNA 仅在整合进宿主细胞的 DNA 后才能转录。因此整合是逆转录病毒生活周期中的必要步骤。鸟类肉瘤病毒的 10 kb 基因组含有 4 个基因(图 19-28)。

其中三个——gag、pol 和 env 对病毒的繁殖和感染是必需的。gag 基因产生 76 000 的多蛋白质,它裂解形成四个病毒核心蛋白。pol 编码逆转录酶,其 α 亚基是由 β 亚基裂解产生的。env 编码病毒的被膜蛋白,这是一种糖蛋白,在病毒对宿主细胞表面的附着中起重要作用。第四个基因是病毒携带的癌基因(v-onc),仅与

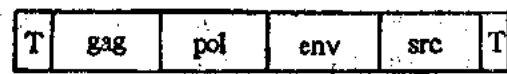


图 19-28 鸟类肉瘤病毒的基因组
基因组全长 10 kb, T 代表长末端重复序列

转化作用有关，对病毒的繁殖并非必需。已知肉瘤病毒的癌基因 (src) 编码一种蛋白质激酶。

不同的病毒 mRNA 可能是从整合的前病毒 DNA 上经转录和拼接而来。它们转运到胞液，在那里进行翻译。基因组 RNA 和病毒蛋白质转移到质膜，通过出芽的方式形成新的病毒颗粒(图 19-29)。

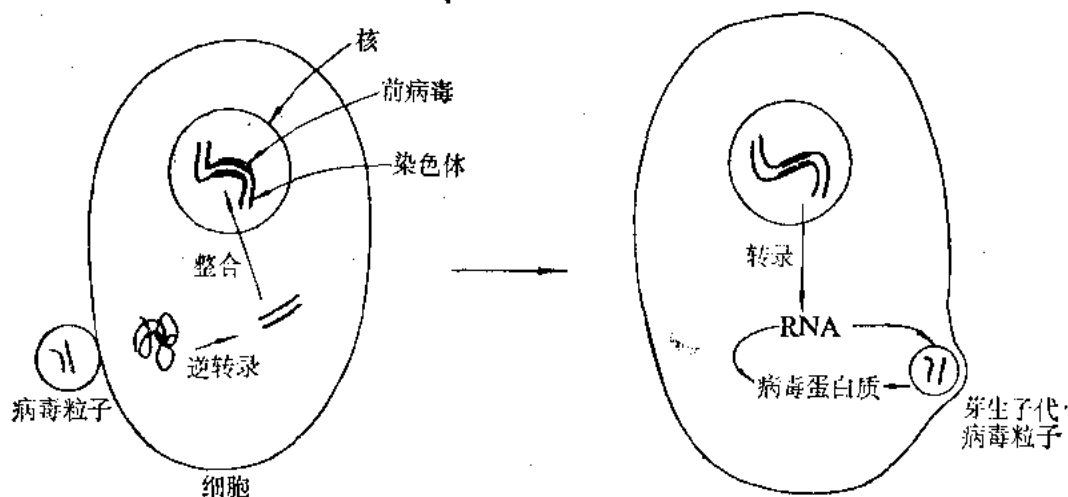


图 19-29 逆转录病毒的生活周期

四、逆转录的生物学意义

逆转录酶存在于所有致癌 RNA 病毒中，可以想见，它的存在与 RNA 病毒引起细胞恶性转化有关。现已了解到，致癌 RNA 病毒在侵染宿主细胞时，RNA 基因组需通过逆转录形成前病毒 DNA，然后整合至宿主细胞染色体 DNA 中去，由此合成病毒 RNA 和蛋白质以及与细胞转化有关的蛋白质。逆转录酶发现后，许多研究者认为，如果能找到这类酶的专一性抑制剂，就可以防止逆转录病毒的致癌作用。现在已找到一些它的专一性抑制剂，例如某些利福平的衍生物，可以有效抑制致癌 RNA 病毒的逆转录过程，但在临床上用来治疗肿瘤并不理想。实际过程远比想象的复杂，即使抑制了病毒 RNA 的逆转录过程，但对亦已转化的细胞仍然是无能为力的。无论如何，逆转录过程的发现，有助于人们对 RNA 病毒致癌机制的了解，并对防治肿瘤提供了重要的线索。

80 年代初发现了一种新的对人类健康威胁极大的传染病——艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)，现已证明它也是由一种逆转录病毒引起的，这种病毒现在通称为人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)。为了了解艾滋病的起因以及寻找防治途径都需要深入研究这类病毒的生活周期和逆转录过程。

嗜肝 DNA 病毒(Hepadnavirus)，例如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)，在复制周期中也需经过逆转录的步骤。乙型肝炎病毒的基因组是一带缺口的环状 DNA 分子，其大小为 3 200 bp。病毒粒子中携带有 DNA 聚合酶(即逆转录酶)和蛋白质引物。当细胞感染乙型肝炎病毒后，基因组 DNA 的缺口即由 DNA 聚合酶所填补，从而形成闭环分子，并转录产生 (+) 链

RNA。RNA 被组装到核壳内,在那里进行逆转录,最后加上外壳成为成熟的病毒粒子。由此可见,嗜肝 DNA 病毒的复制过程与逆转录病毒很相像,两者均有逆转录的阶段。但它们之间也有明显的差别:(1)嗜肝 DNA 病毒含 DNA,其复制过程为 DNA → RNA → DNA;逆转录病毒含 RNA,其复制过程为 RNA → DNA → RNA。(2)嗜肝 DNA 病毒以蛋白质作为合成(-)链 DNA 的引物;逆转录病毒则以 tRNA 作为合成(-)链 DNA 的引物。(3)在复制过程中,逆转录病毒的前病毒 DNA 形成长末端重复序列;嗜肝 DNA 病毒则否。(4)逆转录病毒能有效地将其前病毒 DNA 整合到细胞 DNA 中去,嗜肝 DNA 病毒只能低频随机整合。这可能与嗜肝 DNA 病毒缺乏长末端重复序列和整合酶有关。嗜肝 DNA 病毒的例子,也表明了研究逆转录过程的重要意义。

逆转录病毒和嗜肝 DNA 病毒严重危害人类健康并给畜牧业造成损失,然而将它们进行改造,也可以成为向细胞内引入外源遗传信息的有效工具。尤其是逆转录病毒,经过改建,它能成为理想的信息载体,用于肿瘤和遗传病等的基因治疗。在这方面,已取得了令人鼓舞的初步成功。

真核生物的染色体基因组中存在为数众多的逆假基因,它们无启动子和内含子,但有 poly A 的残迹,推测是由 mRNA 经逆转录而整合到基因组中去的。如果基因偶而从控制转录的启动子上游开始转录,结果形成的 RNA 带有启动子的序列。这样的 RNA 经逆转录可以产生具有转录功能的逆基因。逆基因也可以由 RNA 逆转录后正好整合到启动子的下游处而产生。现在已从真核生物的基因组中找到几乎所有种类 RNA 的逆假基因或逆基因,这就表明,真核生物正常细胞内也存在逆转录过程。

据有些报导称,已从正常的细胞(如烟草、中国白菜、网织红细胞、蛙卵、正在分裂的淋巴细胞等)和胚胎细胞(如鸡胚及鼠胚)中分离到了逆转录酶,推测这类酶在细胞分化和胚胎发生中可能起某种作用。此外,淋巴细胞中的逆转录酶被认为可能与抗体的形成也有关。但这些推测都有待于实验的进一步证明。

提 要

生物系统的遗传信息主要贮存在 DNA 分子中,表现为特异的核苷酸排列顺序。DNA 分子的两条链都含有合成它的互补链的全部信息,因此 DNA 能指导它自身的合成(即复制)。DNA 的互补合成有两种:一是整个 DNA 分子的复制,通过复制得以将遗传信息由亲代传递给子代;二是 DNA 的局部修复,这对消除偶然引起的碱基改变,维持 DNA 的正常结构具有重要意义。碱基配对原理是遗传信息传递的基本机制。

DNA 的复制是一个半保留的过程,即子代分子的一条链来自亲代,另一条链是新合成的。半保留复制保证了遗传信息的稳定性,这种稳定性是通过 DNA 的新陈代谢来维持的。

DNA 的复制始于特殊的起点,双向或单向进行。原核生物的 DNA 和真核生物细胞器的 DNA 是单个复制子;真核生物染色体 DNA 是多复制子。原核生物和真核生物 DNA 的复制速度不同。DNA 或是线性,或是环状;复制或是对称,或是不对称,这些状况的不同构成了

DNA 的不同复制方式。有些分子量较小的环状 DNA 可以按滚动环或 D 环的方式复制。

最初由 Kornberg 从大肠杆菌中分离到的 DNA 聚合酶称为 DNA 聚合酶 I, 其后又发现 DNA 聚合酶 II 和 III。它们的底物均为四种脱氧核苷三磷酸, 反应并要求模板和引物。DNA 链的合成方向为 5'→3'。DNA 聚合酶 I 除聚合酶活力外还有 3'→5' 核酸外切酶和 5'→3' 核酸外切酶活力。3'→5' 核酸外切酶起着校对改错的功能。DNA 聚合酶 II 和 III 也有 3'→5' 核酸外切酶活力, 但聚合酶 II 无 5'→3' 外切酶活力, 而聚合酶 III 则有。聚合酶 III 是一个多亚基酶, 它是主要负责 DNA 复制的酶。聚合酶 I 负责切除引物和修复, 聚合酶 II 可能仅与修复有关。真核生物有 DNA 聚合酶 α 、 β 、 γ 和 δ , 其中 α 是主要负责 DNA 复制的酶。DNA 连接酶负责 DNA 片段的连接。

DNA 复制时, 一条链的合成方向与复制叉移动方向一致, 称为前导链, 其合成是连续的, 另一条链的合成方向与复制叉移动方向相反, 称为滞后链, 其合成是不连续的, 这种复制方式称为半不连续复制。不连续片段称为冈崎片段。冈崎片段的合成需要 RNA 引物。原核生物的冈崎片段约长 1000—2000 个核苷酸, 真核生物的冈崎片段约长 100—200 个核苷酸。

DNA 在复制过程中双链需解开。能引起 DNA 拓扑异构反应的酶为拓扑异构酶。拓扑异构酶 II(旋转酶)可使 DNA 连续引入负超螺旋, 每次反应改变 DNA 的连环数为 $\Delta L = -2$, 反应需要由 ATP 供给能量。负超螺旋有利于 DNA 双链的解开。拓扑异构酶 I 可消除负超螺旋, 每次反应改变 $\Delta L = +1$, 反应不需要供给能量。拓扑异构酶 I 和 II 共同控制着 DNA 的负超螺旋水平, 从而影响其功能。DNA 解螺旋酶能通过水解 ATP 获得能量来解开 DNA 的双链。单链结合蛋白(SSB)可保护解开的单链。

DNA 复制的生长点形状如同分叉故称为复制叉。为数众多的酶和蛋白质(至少 30 种以上)参与作用, 所形成的复合物称为复制体。复制体的基本活动包括: (1) 双链的解开; (2) RNA 引物的合成; (3) DNA 链的延长; (4) 切除 RNA 引物, 填补缺口, 连接 DNA 片段; (5) 切除和修复错配碱基。

真核生物的 DNA 通常都与组蛋白结合, 构成核小体, 以染色质的形式存在于细胞核中。复制过程需疏松染色质和解开核小体, 复制后又需组装并凝缩成染色体, 再分配到两个子细胞中去。核小体解开时, 组蛋白八聚体并不散开, 它们能以完整的八聚体形式与子代 DNA 链结合。

DNA 复制存在正调控和负调控, 调控分子可以是蛋白质, 也可以是 RNA。质粒的不相容性和拷贝数的控制有关。某些质粒复制时, RNA 引物的形成受到蛋白质和小 RNA 的双重调节。

生物体内 DNA 的损伤在一定条件下可以修复。光复活是对紫外线引起的嘧啶二聚体特异的修复机制, 但是高等哺乳动物失去了这种能力。切除修复和重组修复是比较普遍的修复机制, 它们对多种结构损伤和错配碱基起修复作用。这两种过程都有多种与 DNA 复制或重组有关的酶参与作用。

DNA 损伤或抑制复制均能引起一系列复杂的诱导效应, 称为应急反应(SOS)。SOS 反应包括诱导修复、诱变效应、细胞分裂的抑制以及溶原细菌释放噬菌体等。SOS 反应是由 Rec A

蛋白和 Lex A 蛋白相作用引起的。能引起 SOS 反应的作用剂通常具有致癌作用。

DNA 不仅能在 DNA 模板指导下合成,也能在 RNA 模板指导下合成。遗传信息由 RNA 传递给 DNA 的过程称为逆转录,催化该过程的酶为逆转录酶。逆转录酶的发现表明,不能把“中心法则”绝对化。逆转录酶已成为研究分子生物学和遗传工程的有力工具,并为肿瘤的防治提供了新的线索。

逆转录酶是一种多功能酶,它兼有 RNA 指导的 DNA 聚合酶、DNA 指导的 DNA 聚合酶以及核糖核酸酶 H 的活力。致癌 RNA 病毒和肝炎 DNA 病毒都含有逆转录酶。前者的生活周期为 RNA → DNA → RNA; 后者的生活周期为 DNA → RNA → DNA, 都经过逆转录的阶段。存在于正常细胞基因组中的逆基因和逆假基因被认为也是由 RNA 逆转录而来。

习 题

1. 生物的遗传信息如何由亲代传递给子代?
2. 何谓 DNA 的半保留复制? 是否所有 DNA 的复制都以半保留的方式进行? (双链 DNA 通常都以半保留方式复制。)
3. 若使 ^{15}N 标记的大肠杆菌在 ^{14}N 培养基中生长三代,提取 DNA,并用平衡沉降法测定 DNA 密度,其 ^{14}N -DNA 分子与 ^{14}N - ^{15}N 杂合 DNA 分子之比应为多少? (1:3)
4. 比较 DNA 聚合酶 I、II 和 III 性质的异同。
5. DNA 复制的精确性是通过怎样的机制实现的?
6. 何谓 DNA 的半不连续复制? 何谓冈崎片段? 试述冈崎片段合成的过程。
7. DNA 复制时双链是如何解开的? 比较拓扑异构酶 I 和 II 的作用特点和生理功能。
8. 何谓复制体? 试述其主要成分的功能。
9. 组织培养的哺乳动物细胞 S 期长达 5 小时,经放射自显影测定 DNA 复制速度是 0.5 微米/分,已知哺乳动物细胞 DNA 全长约 1.2 米,计算染色体复制时共有多少复制叉在进行复制。 (8×10^8)
10. 质粒的不相容性与拷贝数控制有何关系? 试述其控制机制。
11. 哪些因素能引起 DNA 损伤? 生物机体是如何修复的? 这些机制对生物机体有何意义?
12. 何谓诱导修复和应急反应 (SOS)? 它们之间是什么关系? SOS 反应对生物机体有何意义?
13. 何谓“中心法则”? 如何评价它的观点?
14. 比较逆转录酶与真核生物 DNA 聚合酶的性质。

主要参考书

1. J. N. 达维生著 (1976),《核酸的生物化学》,第八版,中译本, (1983), 科学出版社出版。
2. Lehninger, L. (1977) *Biochemistry—The Molecular Basis of Cell Structure and Function*, 2nd ed., Worth Publishers, Inc., New York.
3. Lehninger, L. (1982) *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York.
4. Stryer, L. (1988) *Biochemistry*, 3rd ed., W. H. Freeman and Company, New York.
5. Lewin, B. (1985) *Genes*, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York.
6. Watson, J., Hopkins, N., Roberts, J. and Steitz, J. (1987) *Molecular Biology of the Gene*, 4th ed., The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., California.

(朱圣庚)

第二十章 RNA 的生物合成

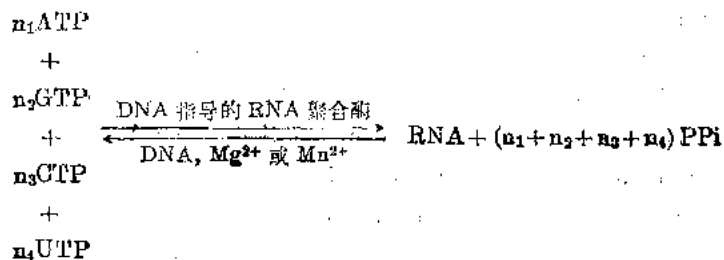
贮存于 DNA 中的遗传信息需通过转录和翻译而得到表达。在转录过程中, DNA 的一条链作为模板链, 在其上合成出 RNA 分子, 合成以碱基配对方式进行, 所产生的 RNA 链与 DNA 模板链互补。细胞各类 RNA, 包括参与翻译过程的 mRNA、rRNA 和 tRNA, 以及具有特殊功能的小 RNA, 都是以 DNA 为模板, 在 RNA 聚合酶的催化下合成的。最初转录的 RNA 产物通常需要经过一系列断裂、拼接、修饰等加工过程才能成为成熟的 RNA 分子。遗传信息的表达过程存在复杂的调控机制。在某些情况下, RNA 合成的遗传信息可以来自其自身, 即进行 RNA 复制。

第一节 在 DNA 指导下 RNA 的合成

在 DNA 指导下 RNA 的合成称为转录。RNA 链的转录起始于 DNA 模板的一个特定位点, 并在另一位点处终止。此转录区域称为转录单位。一个转录单位可以是一个基因, 也可以是多个基因。基因是遗传物质的最小功能单位, 相当于 DNA 的一个片段。它通过转录对表型有专一性的效应, 并可突变成各种等位形式。基因的转录是一种有选择性的过程, 随着细胞的不同生长发育阶段和细胞内外条件的改变将转录不同的基因。转录的起始是由 DNA 的启动子(promoter)区控制的; 而控制终止的部位则称为终止子(terminator)。转录是通过 DNA 指导的 RNA 聚合酶来实现的, 现在已从各种原核生物和真核生物中分离到了这种聚合酶。通过提纯的酶在体外对某些 DNA 进行选择性的转录, 基本上搞清楚了转录的机制。

一、DNA 指导的 RNA 聚合酶

1960 年至 1961 年, 由微生物和动物细胞中分别分离得到 DNA 指导的 RNA 聚合酶(DNA directed RNA polymerase), 这就为了解 RNA 的转录过程提供了基础。该酶需要以四种核苷三磷酸作为底物, 并需要适当的 DNA 作为模板, Mg^{2+} 能促进聚合反应。RNA 链的合成方向也是 $5' \rightarrow 3'$, 反应是可逆的, 但焦磷酸的分解可推动反应趋向聚合。与 DNA 聚合酶不同, RNA 聚合酶无需引物, 它能直接在模板上合成 RNA 链。



反应产物 RNA 的组成决定于加入作为模板的 DNA 的性质。例如,曾用各种不同碱基组成的 DNA 作为模板(多聚 dT、多聚 d(A-T)、噬菌体 T₂-DNA、胸腺 DNA、大肠杆菌 DNA、小球菌 DNA、单链 ϕ X174 DNA、双链 ϕ X174 DNA), 其所产生 RNA 的碱基比例与加入的 DNA 之碱基比例基本上相一致,只是以尿嘧啶代替了 DNA 中的胸腺嘧啶(表 20-1)。

表 20-1 不同 DNA 模板对产物 RNA 组成的影响

DNA 来源	DNA 模板				RNA 产物			
	腺嘌呤	胸腺嘧啶	鸟嘌呤	胞嘧啶	腺嘌呤	尿嘧啶	鸟嘌呤	胞嘧啶
多聚 dT	0	1	0	0	0.98	0.02	0	0
多聚 d(A-T)	0.5	0.48	0.01	0.01	0.52	0.48	0	0
大肠杆菌	0.25	0.24	0.25	0.26	0.23	0.26	0.24	0.27
小牛胸腺	0.29	0.26	0.23	0.21	0.28	0.26	0.24	0.22
噬菌体 T ₂	0.33	0.33	0.17	0.18	0.33	0.30	0.18	0.18
噬菌体 ϕ X174(单链)	0.35	0.33	0.23	0.19	0.33	0.25	0.20	0.23
噬菌体 ϕ X174(双链)	0.29	0.29	0.21	0.21	0.29	0.23	0.22	0.22

更直接说明产物 RNA 链与模板 DNA 之间具有互补关系的证据来自分子杂交的试验。将合成的 RNA 用放射性磷加以标记, 然后与作为模板的 DNA 一起加热, 使 DNA 的两条链分开, 再缓慢冷却, 这时 RNA 链即与 DNA 链形成杂交体。用密度梯度离心, 并用紫外光吸收和测定放射性的方法可以发现一条带, 证明即是这种杂交体。如果加入其他 DNA, 因与 RNA 不具有相对应的碱基顺序, 结果不能形成杂交体。这些结果表明, RNA 是在模板 DNA 分子上, 通过碱基配对的机理而合成的。

在体外, RNA 聚合酶能使 DNA 的两条链同时进行转录; 但在体内的情况不同。许多实验证明, 在体内, DNA 的两条链中仅有一条链可用于转录; 或者某些区域以这条链转录, 另一些区域以另一条链转录; 对应的链只能进行复制, 而无转录的功能。DNA 在体外转录时失去链的选择作用, 而使两条链同样进行转录, 这种不正常情况被认为可能是由于 RNA 聚合酶在分离时丢失 σ 亚基引起的。如果小心制备 ϕ X174DNA 的复制形式, 可以获得完整的双链环状结构, 当以它为模板时, 则双链中只有一条链能作为转录的模板链。由于 DNA 的两条链具有不同的比重, 因此, 可以通过热变性和密度梯度离心的方法加以分开。例如, 噬菌体 ϕ X174 原有的单链为正链, 在复制过程中形成的互补链为负链, 它在大肠杆菌细胞内正常形成的 RNA, 即噬菌体的信息 RNA, 只能与负链(互补链)形成杂交体, 即噬菌体双链 DNA 中, 只有负链能进行转录。同样, 在体外以完整双链复制形式为模板合成的 RNA, 也仅与负链相互补。

在 RNA 聚合酶反应中, 天然的(双链)DNA 作为模板比变性的(单链)DNA 更为有效。这表明 RNA 聚合酶的作用方式与 DNA 聚合酶有某些不同。DNA 在复制时, 首先需要将两条链解开, 通过半保留的方式形成两个子代 DNA 分子; 而 RNA 聚合酶以完整双链 DNA 为模板, DNA 碱基顺序的转录是通过全保留的方式(conservative mode), 转录后 DNA 仍然保持双链的结构。当然, 这并不排除在转录时 DNA 的双链结构部分地被解开。事实上, 有许多实验说明, DNA 在进行转录的部分发生局部的解开, 两条链中的一条可作为有效的模板, 在其上合成出互补的 RNA 链。当被解开的两条 DNA 链重新形成双螺旋结构时, 已合成的 RNA 链

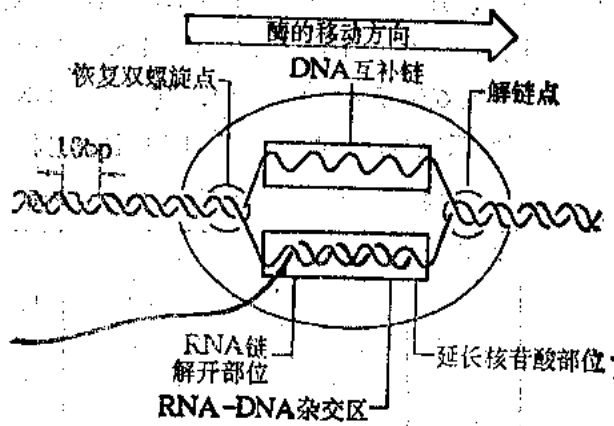


图 20-1 RNA 聚合酶的活性中心

即离开 DNA 链(图 20-1)。

已从大肠杆菌和其他细菌中高度提纯了 DNA 指导的 RNA 聚合酶。大肠杆菌的 RNA 聚合酶全酶(holoenzyme)分子量约 46 万,由五个亚基($\alpha_2\beta\beta'\sigma$)组成,还含有 2 个 Zn 原子,它们与 β' 亚基相联结。没有 σ 亚基的酶($\alpha_2\beta\beta'$)叫核心酶(core enzyme)。核心酶只能使已开始合成的 RNA 链延长,但不具有起始合成 RNA 的能力,必需加入 σ 亚基才表现出全部聚合酶的活性。这就是说,在开始合成 RNA 链时必需有 σ 亚基参与作用,因此称 σ 亚基为起始因子。此外,在全酶制剂中还存在着一种分子量较小的成分,称为 ω 亚基,核心酶则没有。各亚基的大小和功能列于表 20-2。

表 20-2 大肠杆菌 RNA 聚合酶各亚基的大小和功能

亚 基	分 子 量	比 例	功 能
β'	160 000	1	和模板 DNA 结合
β	150 000	1	起始和催化部位
σ	70 000	1	起始作用
α	37 000	2	未知
ω	9 000	1	未知

在不同种的细菌中, α 、 β 和 β' 亚基的大小比较恒定; σ 亚基有较大变动,其分子量由 44 000 至 92 000。酶的形状有如一个长椭球,长达 15 纳米。细菌的 mRNA、rRNA 和 tRNA 由同一种 RNA 聚合酶所转录。每一个大肠杆菌细胞约含有 7 000 个酶分子。

σ 因子(即 σ 亚基)的功能在于使 RNA 聚合酶能稳定地结合到 DNA 的启动子上。单独核心酶也能与 DNA 结合,这主要是由于碱性蛋白质与酸性核酸之间的静电引力造成的,因此与其特殊序列无关, DNA 仍然保持双螺旋形式。 σ 因子能够改变 RNA 聚合酶与 DNA 之间的亲和力,它极大减少了酶与 DNA 一般序列的结合常数和停留时间,同时又大大增加了酶与 DNA 启动子的结合常数和停留时间。这样就使得全酶能迅速找到启动子并与其结合。全酶与不同启动子序列间的结合能力不一样,这就说明了为什么不同基因具有不同的转录效率。不同的 σ 因子识别不同的启动子,从而表达不同的基因。

由 RNA 聚合酶催化的转录过程可以分为起始、延长和终止三个步骤(见图 20-2)。首先,

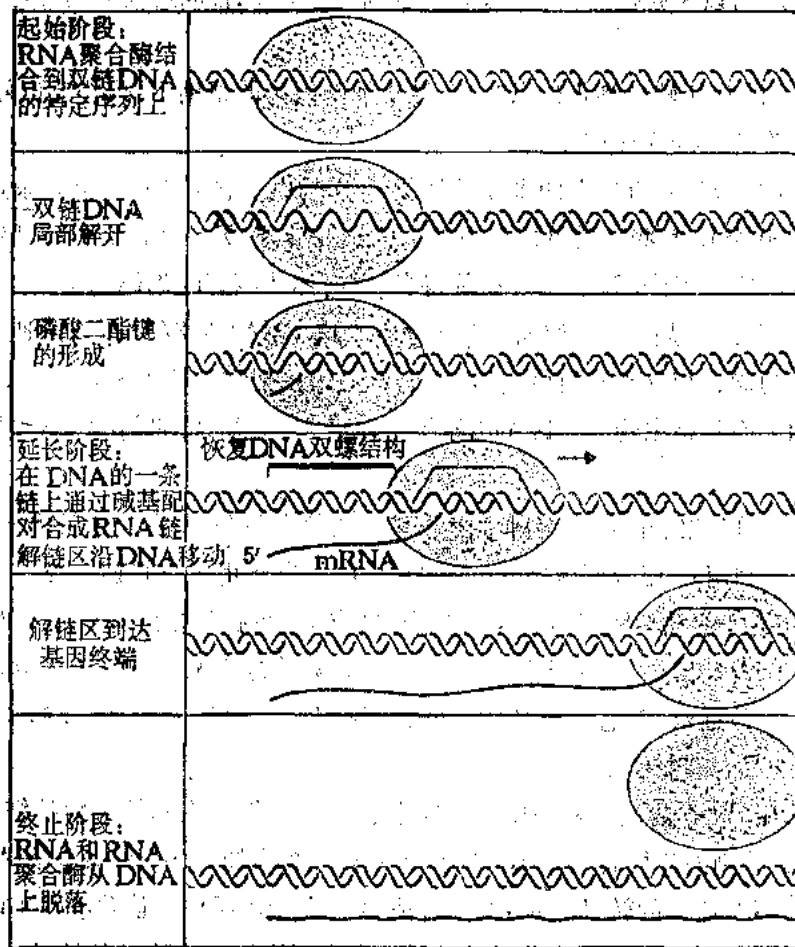


图 20-2 RNA 聚合酶催化的转录过程

RNA 聚合酶需与 DNA 双链的特定部位相结合, 并局部解开双螺旋, 以使模板链可与核糖核苷酸进行碱基配对。解链仅发生在与 RNA 聚合酶结合的部位。起始阶段通常认为包括对双链 DNA 特定部位的识别、局部解开双链以及在最初两个核苷酸间形成磷酸二酯键。在此过程中所要求的全部 DNA 序列称为启动子。第一个核苷酸掺入的位置称为转录起点 (startpoint)。在新合成的 RNA 链的 5' 末端通常为带有三个磷酸基团的鸟苷或腺苷 (pppG 或 pppA)。这就是说, 合成的第一个底物通常是 GTP 或 ATP。

从起始到延长过程的转变, DNA 和酶分子的构象都有相应的变化。 σ 因子仅与转录的起始有关, 一旦 RNA 开始合成, 它就被释放而离开核心酶。 σ 亚基的存在与否对核心酶的亚基构象有较大影响。当 σ 亚基存在时, 核心酶的 β' 亚基和其他亚基表现为有利于专一结合在 DNA 特定序列上的构象; 而 σ 亚基释放后, 核心酶失去识别和专一结合在特定序列上的能力, 因而可在模板上移动并按模板序列选择核糖核苷酸。在模板链上合成 RNA 链可暂时形成 RNA-DNA 杂交双链。在延长阶段, 随着 RNA 聚合酶向前移动, DNA 解链区也跟之推进, RNA 链得以不断延长。但随后 DNA 的互补链即取代 RNA-DNA 杂交双链中的 RNA 链, 从而恢复原来的 DNA 双螺旋结构。RNA 聚合酶沿着模板链的 3' → 5' 方向移动, RNA 链的合

成方向是 5'→3'。当以大肠杆菌 RNA 聚合酶合成 RNA 时,合成速度大约为每秒钟 40—100 个核苷酸。

当 RNA 聚合酶到达转录终止位点时,在终止辅助因子的帮助下,聚合反应停止, RNA 链和聚合酶随之脱落,转录过程即告结束。

细菌的 RNA 聚合酶具有复杂的多亚基结构,这是由于它需要识别并转录数量极大的转录单位(超过 1 000 个)。某些这类单位可由聚合酶直接转录;另一些还需要有辅助的蛋白质因子协助作用。噬菌体的 RNA 聚合酶要简单得多;噬菌体 T₃ 和 T₇ 编码的 RNA 聚合酶仅为一条分子量约 11 000 的多肽链。它们能非常迅速的合成 RNA(在 37°C 的合成速度为 200 核苷酸/秒)。它们的功能也相应比较简单,这些聚合酶只需识别噬菌体 DNA 的少数启动子,并无选择地与其作用。而真核生物的基因组比原核生物更大、更复杂;它们的 RNA 聚合酶也更为复杂。

真核生物的 RNA 聚合酶有好多种,分子量大致都在 50 万左右,通常由 4—6 种亚基组成,并含有 Zn²⁺。利用 α-鹅膏蕈碱(α-amanitine)的抑制作用可将它们分为三类:RNA 聚合酶 A(或 I)对 α-鹅膏蕈碱不敏感;RNA 聚合酶 B(或 II)可被低浓度 α-鹅膏蕈碱(10⁻⁹—10⁻⁸ mol/L)所抑制;RNA 聚合酶 C(或 III)只被高浓度 α-鹅膏蕈碱(10⁻⁵—10⁻⁴ mol/L)所抑制。α-鹅膏蕈碱是由一种毒蕈(鬼笔鹅膏 *Amanita phalloides*)产生的八肽化合物,它对细菌的 RNA 聚合酶有微弱的抑制作用。

真核生物 RNA 转录的调控机理比原核细胞要复杂得多。在真核生物的细胞中存在几种 RNA 聚合酶可以分别对不同种类的 RNA 进行转录。现在知道 RNA 聚合酶 A 存在于核仁中,主要催化 rRNA 前体的转录;RNA 聚合酶 B 存在于核质中,催化 mRNA 前体的转录;RNA 聚合酶 C 存在于核质,催化小分子量 RNA(例如 4S 和 5S RNA)的转录(表 20-3)。

表 20-3 真核细胞 RNA 聚合酶的种类和性质

酶 的 种 类	不 同 名 称	分 布	合 成 的 RNA 类 型
A (对 α-鹅膏蕈碱不敏感)	AI(a+b), I, IA, RC-II AII, I, IB	核 仁	rRNA
B (对低浓度 α-鹅膏蕈碱敏感)	BI, II, IIA, RC-I BII, II, IIB	核 质	核内不均一的 RNA(mRNA 的前体)
C (对高浓度 α-鹅膏蕈碱敏感)	AIII, III, RC-III	核 质	tRNA 和 5S RNA

除了上述细胞核 RNA 聚合酶外,还分离到线粒体 RNA 聚合酶和叶绿体 RNA 聚合酶,它们分别转录线粒体和叶绿体的基因组 DNA。线粒体和叶绿体的 RNA 聚合酶不同于细胞核 RNA 聚合酶,它们的结构比较简单,能催化所有种类 RNA 的生物合成,并被原核生物 RNA 聚合酶的抑制剂利福平等抑制。

二、启动子和转录因子

启动子是指 RNA 聚合酶识别、结合和开始转录的一段 DNA 序列。RNA 聚合酶在进行

转录时常需要一些辅助因子(蛋白质)参与作用,称之为转录因子。

利用足迹法(footprint)和DNA测序法可以确定启动子的序列结构。所谓足迹法即是将DNA起始转录的限制片段分离出来。加RNA聚合酶使之结合。再用DNA酶部分水解。与酶结合的部位被保护而不水解,其余部位水解成长短不同的片段,经凝胶电泳即可测出酶所结合的部位(见图20-3)。

习惯上DNA的序列按其转录的RNA同样序列的一条链来书写,由左到右相当于5'向3'方向。与mRNA序列相同的链为正链。互补的链为负链。转录单位的起点(startpoint)核苷酸为+1,从转录的近端(proximal)向远端(distal)计数。转录起点的左侧为上游(upstream),用负的数码来表示。起点前一个核苷酸为-1;起点后为下游(downstream),即转录区。足迹法测定可被RNA聚合酶保护的区域为-50至+20。

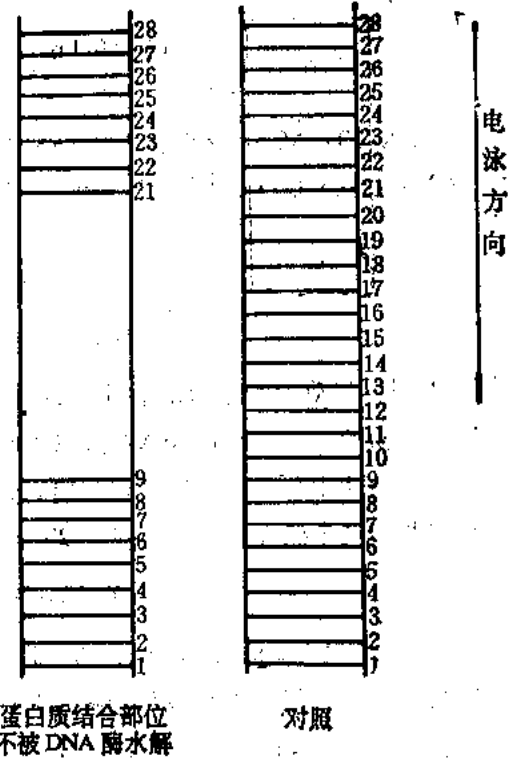
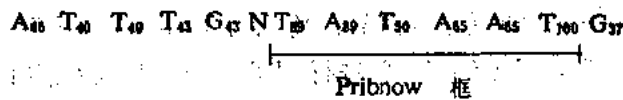
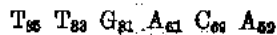


图20-3 足迹法测定DNA上蛋白质的结合部位

通过比较已知启动子的结构,可寻找出它们的共有序列(consensus sequence)。大肠杆菌基因组为 4.7×10^9 bp,为避免假信号的出现,估计信号序列最短必需有12 bp ($4^{12} = 1.68 \times 10^7$,略大于基因组)。信号序列并不一定要连续,因为分开距离的本身也可提供一定的信号。从起点上游大约-10处找到6 bp的保守序列TATAAT,称为Pribnow框(box),或-10序列。实际位置在不同启动子中略有变动。起点上游序列中出现频率较高的碱基为:



若将上述片段提纯, RNA聚合酶不能与之再结合,因此必定存在另外的序列为RNA聚合酶识别和结合所必需。在-10序列的上游又找到一个保守序列TTGACA,其中心约在-35位置,称为识别区或-35序列。各碱基出现的频率如下:



利用定位诱变技术使启动子发生突变可获得有关共有序列功能的信息。-35序列的突变将降低RNA聚合酶与启动子结合的速度,但不影响转录起点附近DNA双链的解开;而-10序列的突变不影响RNA聚合酶与启动子结合的速度,可是会降低双链解开速度。由此可见, -35序列提供了RNA聚合酶识别的信号, -10序列则有助于DNA局部双链解开。-10序列含有较多的A—T碱基对,因而双链分开所需的能量也较低。启动子共有序列的功

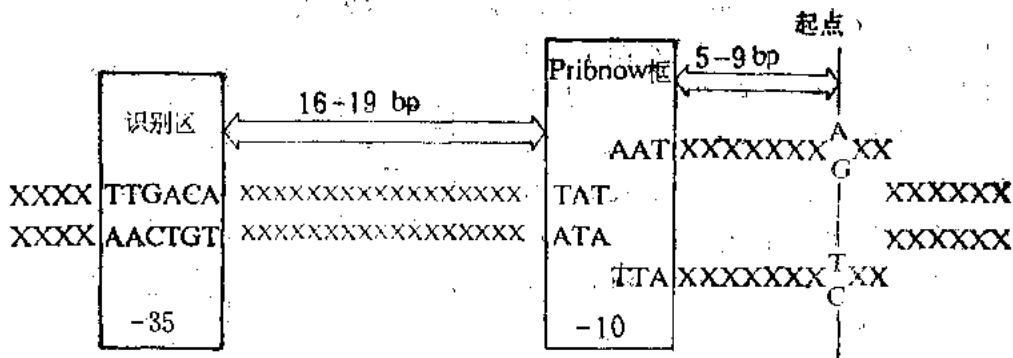
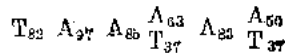


图 20-4 启动子共有序列的功能

能见图 20-4。启动子的结构是不对称的,它决定了转录的方向。

真核生物三类 RNA (rRNA、mRNA 和小 RNA) 分别由 RNA 聚合酶 I、II 和 III 所转录, 它们的启动子各有其结构特点。编码蛋白质的基因的启动子 (RNA 聚合酶 II 的启动子) 通常可以找到三个保守区。中心在 -25 至 -30 左右的 7 bp 序列, 其碱基频率为:



这一序列称为 TATA 框或 Hogness 框。此共有序列中全为 A-T 碱基对, 仅少数含有一个 G-C 对, 其功能可能为 DNA 双链开始解开并决定转录的起点位置。失去 TATA 框, 转录将在许多点上开始。在 -75 位置左右存在 9 bp 的共有序列 $GG \frac{T}{O} CAATCT$, 称为 CAAT 框, 其主要作用可能与 RNA 聚合酶的结合有关。在更上游处有时还有另一共有序列 GGGGGG, 称为 GC 框。某些转录因子 (如 sp I 因子) 可结合其上。CAAT 框和 GC 框均为上游因子 (upstream elements), 它们对转录的起始频率有较大影响。

真核生物的启动子极为复杂, 不同启动子间差异较大, 有些无 CAAT 框和其他上游因子, 也许可通过某些辅助因子的帮助从而识别另外的序列; 有些则无 TATA 框, 这将使转录有不同的起点, 但通常第一个核苷酸总是 A。

RNA 聚合酶 III 的启动子在转录区内部。将爪蟾 5S RNA 克隆到质粒中去, 然后逐步删除基因的 5' 端上游序列, 转录始终能正常进行, 当删除进入基因内部时, 转录从质粒部分开始, 以补足被删除的基因, 直至 +55 位置。从 3' 端开始删除基因, 在 +80 位置以后的序列被删除并不影响转录, 但一旦进入 +55 至 +80 区域, 转录即停止, 这就表明, 启动子位于该区域。用类似的方法测出, 腺病毒 VA1 基因的启动子位于 +9 至 +72。爪蟾 tRNA^{Met} 的启动子分成两部分, 即 +8 至 +30 以及 +51 至 72 (见图 20-5)。改变这两个区域间的序列, 或插入其他序列均不影响转录, 但减小两部分间距离将会阻止转录的进行。

全酶可以识别启动子的保守序列, 然而当启动子位于基因内部时, 不同小 RNA 的序列有很大差异, RNA 聚合酶 III 如何能够识别这些完全不同序列的启动子? 设想可能存在一些辅助因子 (蛋白质) 以帮助 RNA 聚合酶 III 去识别基因内的启动子。不同的启动子存在不同的辅助因子。已经分离到 5S RNA 基因转录的辅助因子, 这是一个分子量为 37 000 的蛋白质, 它能结合到基因内部的控制区, 使该基因处于转录的活性状态。

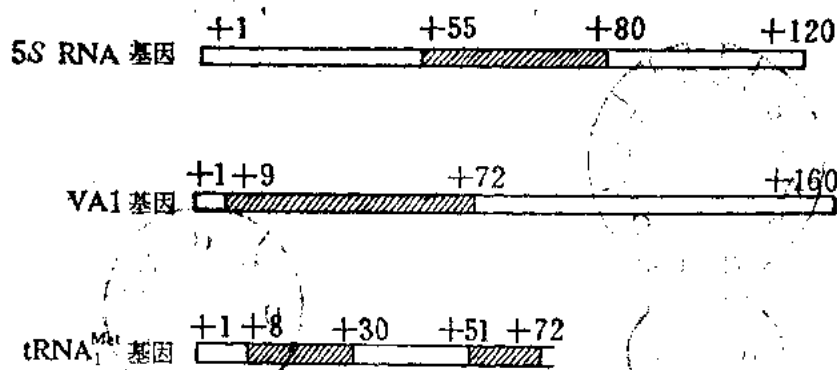


图 20-5 由 RNA 聚合酶 III 转录的三个基因的启动子

三、终止子和终止因子

提供转录停止信号的 DNA 序列称为终止子。协助 RNA 聚合酶识别终止信号的辅助因子(蛋白质)则称为终止因子(termination factors)。有些终止子的作用可被特异的因子所阻止,使酶得以越过终止子继续转录,这称为通读(readthrough)。这类引起抗终止作用的蛋白质称为抗终止因子(antitermination factors)。

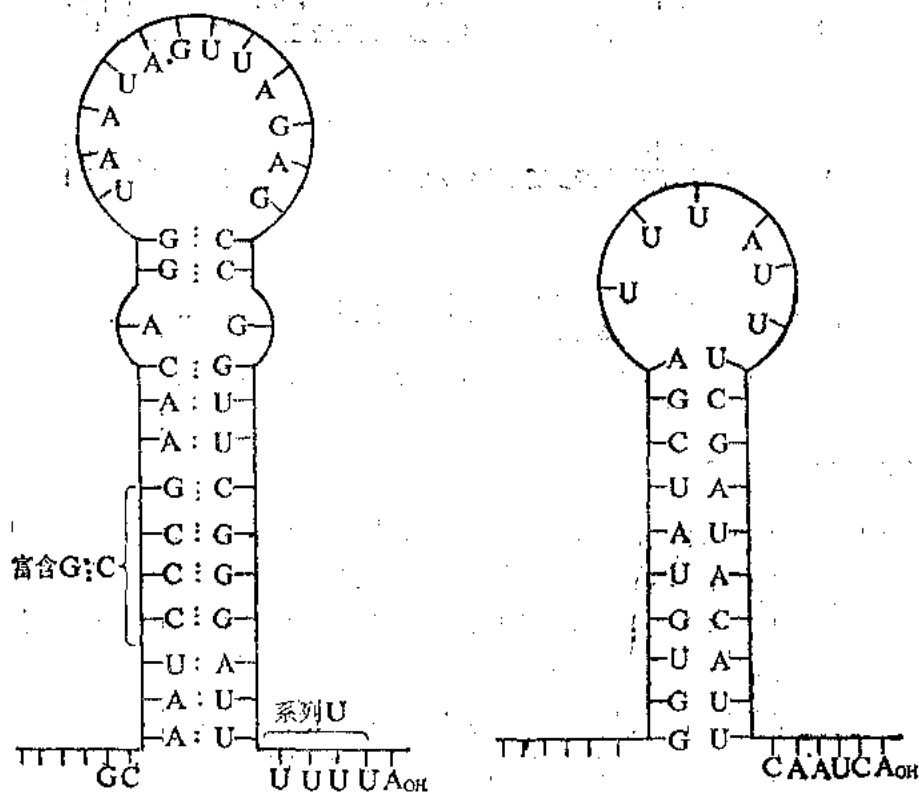
DNA 的终止转录信号可被 RNA 聚合酶本身或其辅助因子所识别。在转录过程中, RNA 聚合酶沿着模板链向前移动,它只能感受正在转录的序列,而不能感受尚未转录的序列,即终止信号应位于亦已转录的序列中。所有原核生物的终止子在终止点之前均有一个回文结构,其产生的 RNA 可形成由茎环构成的发夹结构。该结构可使聚合酶减慢移动或暂停 RNA 的合成。然而, RNA 产生具有发夹型的二级结构远比终止信号为多,如果酶所遇到的不是终止序列,它将继续移动并进行转录。

大肠杆菌 *E. coli* 存在两类终止子,一类称为不依赖于 rho(ρ) 的终止子,或简单的终止子;另一类称为依赖于 rho(ρ) 的终止子。简单终止子除能形成发夹结构外,在终点前还有一系列 U 核苷酸(约有 6 个)。回文对称区通常有一段富含 G-C 的序列。寡聚 U 序列可能提供信号使 RNA 聚合酶脱离模板。由 rU-dA 组成的 RNA-DNA 杂交分子具有特别弱的碱基配对结构。当聚合酶暂停时, RNA-DNA 杂交分子即在 rU-dA 弱键结合的末端区解开。

依赖于 rho 的终止子必需在 rho(ρ) 因子存在时才发生终止作用。依赖于 rho 的终止子其回文结构不含富含 G-C 区,回文结构之后也无寡聚 U。两者结构见图 20-6。

Rho 因子是一种分子量约为 55 000 的蛋白质,在有 RNA 存在时它能水解三磷酸核苷,即具有依赖于 RNA 的 NTPase 活力。由此推测, Rho 结合在新产生的 RNA 链上,借助水解 NTP 获得的能量推动其沿着 RNA 链移动。RNA 聚合酶遇到终止子时发生暂停,使 Rho 得以追上酶。Rho 与酶相互作用,造成释放 RNA,并使 RNA 聚合酶与该因子一起从 DNA 上脱落下来。最近发现 Rho 具有 RNA-DNA 解螺旋酶(helicase)活力,进一步说明了该因子的作用机制。

抗终止作用主要见于某些噬菌体的时序控制。早期基因与其后基因之间以终止子相隔开,通过抗终止可以打开其后基因的表达。因此,新的基因表达是由于 RNA 链的延长所致。



不依赖于 Rho 的终止子

依赖于 Rho 的终止子

图 20-6 两类终止子的回文结构

λ 噬菌体前早期 (immediate early) 基因的产物 N 蛋白即是一种抗终止因子。它与 RNA 聚合酶作用使其在左右两个终止子处发生通读, 从而表达晚早期 (delayed early) 基因。晚早期基因的产物 Q 蛋白也是一种抗终止因子, 它能使晚期基因得以表达。

正如 RNA 聚合酶识别启动子需要有 σ 因子一样, 识别终止子也需要一些特殊的辅助因子。已知 nus 位点与终止功能有关, 至少有三个位点: nusA、nusB 和 nusE (nus 是 N utilization substance 的缩写), 其中仅 nusA 基因产物的性质研究得比较清楚。

Nus A 的功能与 N 蛋白有关; 当 N 发生突变时可克服由于 Nus A 突变造成的抗终止障碍。Nus A 蛋白与 N 蛋白在体外能相结合, 进而说明 N 蛋白的作用需由 Nus A 蛋白介导。N 是一条分子量为 13 000 的碱性多肽链。Nus A 则是分子量为 69 000 的酸性多肽。

Nus A 可与 RNA 聚合酶的核心酶结合, 形成 $\alpha_2\beta\beta'$ Nus A 复合物。当 σ 因子存在时, 它可取代 Nus A, 形成 $\alpha_2\beta\beta'\sigma$ 。全酶 ($\alpha_2\beta\beta'\sigma$) 可识别并结合到启动子上。 σ 因子完成起始功能后即脱落下来, 由核心酶 ($\alpha_2\beta\beta'$) 合成 RNA。然后 Nus A 结合到核心酶上, 由 Nus A 识别终止子序列。转录终止后, RNA 聚合酶脱离核酸, Nus A 又被 σ 所取代, 由此形成 RNA 聚合酶起始复合物和终止复合物两种形式的循环。

有关真核生物转录的终止信号和终止过程了解甚少。实验表明, RNA 聚合酶 II 的转录产物是在 3' 末端切断, 然后腺苷酸化, 而并无终止作用。但在病毒 SV40 的 DNA 中仍可检测

到类似细菌不依赖于 rho 的 λ 位点,在发夹结构后有一段 U 序列。

RNA 聚合酶 I 转录出一个大的前体分子,它包括主要的 rRNA 序列,其末端有一段连续的 U,

RNA 聚合酶 III 转录产物末端常有连续的 U,但是很不均一,有的为 2 个 U,有的 3 个甚至 4 个 U。

很显然,仅仅连续 U 的本身不足以成为终止信号。在终止子中为 U_n 而不是 U_{n+1},而真核生物通常仅转录 2 个 U。很可能 U 序列附近富含 G-C 对的区域在终止反应中起重要作用。

四、转录过程的调节控制

细胞基因的表达,即由 DNA 转录成 RNA 再翻译成蛋白质的过程,是受到严格的调节控制的。在细胞的生长、发育和分化过程中,遗传信息的表达可按一定时间程序发生变化,而且随着细胞内外环境条件的改变而加以调整,这就是时序调控(temporal regulation)和适应调控(adaptive regulation)。在这里,转录水平的调控是关键的一环,因为遗传信息的表达首先涉及到的是转录过程。尤其是原核生物,转录和翻译几乎同时进行,转录水平的调控就显得更为重要。转录调控主要发生在起始和终止阶段。

启动子是转录起始的控制部位。通常,转录调节因子的结合位点存在于启动子内部或启动子附近。当调节因子(RNA 或蛋白质)与 DNA 结合后对转录或是起促进作用(正调控),或是起抑制作用(负调控)。

法国分子生物学家 Monod 和 Jacob 对大肠杆菌酶产生的诱导和阻遏现象进行深入研究后提出了操纵子结构模型(operon structural model)。所谓操纵子即是指细菌基因表达和调控的单位,它包括结构基因、调节基因(regulatory gene)和由调节基因产物所识别的控制序列。通常在功能上彼此有关的编码基因串联在一起,有共同的启动子并受操纵基因(operator)的控制。当调节基因的产物阻遏蛋白(repressor protein)与操纵基因结合后即可阻止其邻近启动子起始转录。阻遏蛋白的作用属于负调控。但调节基因的产物可以是负调节因子(例如阻遏蛋白);也可以是正调节因子。有关操纵子的调控机制详见细胞代谢和基因表达调控一章。

环腺苷酸(cAMP)对原核生物许多可诱导(或阻遏)酶的合成,具有普遍的促进作用。体外实验表明,这类以 cAMP 为信号分子的调节系统是通过一种正调节蛋白作用于某些操纵子的启动子。该正调节蛋白称为环腺苷酸受体蛋白(cyclic AMP receptor protein, CRP)。经 cAMP 活化,它可结合于受其调节的启动子上,使 RNA 聚合酶易于和启动子结合。CRP 由两个相同亚基所组成,分子量为 45 000, cAMP 能改变它的构象,提高它对 DNA 启动子的亲和力,促进转录的进行。所谓葡萄糖效应,即培养基中葡萄糖含量较高时,细菌首先利用葡萄糖,而阻遏利用其他底物酶类的合成。其原因是由于葡萄糖分解代谢的降解物(catabolite)可以抑制细胞内腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)的活力,并且激活磷酸二酯酶,因而降低 cAMP 水平,造成 cAMP-CRP 浓度不够,使许多酶的基因不能进行转录。CRP 又称为代谢降解物基因激活蛋白(catabolite gene activator protein, CAP)。受 cAMP-CRP 系统调节的

操纵子,即代谢降解物敏感的(catabolitesensitive)操纵子,包括许多负责糖分解代谢的可诱导操纵子,如乳糖(lac)、半乳糖(gal)和阿拉伯糖(ara)操纵子等;以及负责氨基酸合成代谢的可阻遏操纵子,如异亮氨酸-缬氨酸(ilv)操纵子。

受一种调节蛋白所控制的几个操纵子系统称为调节子(regulon)。一个调节子中的不同操纵子通常都属于同一代谢途径或与同一种功能有关。例如,阿拉伯糖操纵子和阿拉伯糖运输系统操纵子都受调节基因O的产物所调节。如果一种调节蛋白控制几个不同代谢途径的操纵子,构成一个复杂的调节网络,这样的调控系统称为综合性调控(global regulation)。上述cAMP-CRP对各种分解代谢和合成代谢的调控系统即属于一个综合性调节子。又如,细菌在氨基酸饥饿时,通过严紧控制因子(stringent factor, SF)产生 $(p)_{ppGpp}$,不但关闭rRNA的合成,同时延缓RNA聚合酶的转录过程,将代谢活性降至最低,对多种操纵子产生影响,藉以渡过艰难时期。SOS反应也属于综合性的调控,对此上一章已有介绍,这里不再讨论。

除对启动子的调控外,原核生物对终止子也存在调控作用。此外,在某些负责氨基酸合成的操纵子中还有一类称作衰减子(attenuator)的特殊序列,它既是一个终止信号,又是一个调节信号。合成色氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、苏氨酸、亮氨酸和异亮氨酸-缬氨酸的操纵子,其衰减子位于前导序列上。无论在氨基酸丰富或贫乏的条件下,转录在衰减子处终止,也就是说结构基因均不表达。但是如果有余种类的氨基酸而仅缺乏上述一种氨基酸时,负责合成该氨基酸的操纵子即可通过衰减子而转录出全部有关的结构基因。因为此时合成该种氨基酸才有意义。

真核生物中编码蛋白质的结构基因并不像原核生物那样组成操纵子。有些在功能上彼此有关的结构基因分布在染色体的不同部位,甚至不同的染色体上。即使彼此相邻并且协同表达,各个结构基因也都有其自身的启动子,各自转录,并不形成类似原核生物的多顺反子mRNA(poly cistronic mRNA)。然而真核生物的启动子也存在正调节和负调节因子的结合位点。通过序列分析发现,某些不连锁的相关基因上游存在短的重序列,它们的保守性较强,如果这种共有序列缺失,基因便不能表达。因此推测它们在基因的协同调控中起重要作用。

多细胞的高等生物较少受到周围环境的直接影响,它们的基因调控信号常来自体内的激素。甾醇类激素在进入细胞后首先与相应的受体结合,然后进入核内,并在染色质的某些非组蛋白协助下,结合到DNA的特定序列上,从而促进该基因的转录。现已将这类甾醇激素与受体复合物结合的DNA序列分离出来,并测定了其一级结构。发现存在某些保守序列。

在真核生物和病毒的基因组内,发现有一段DNA序列对转录起增强作用,有时甚至是必不可少的。该序列称为增强子(enhancer)。增强子可以在离基因相当远处发生作用,而且与方向无关。它具有长距效应,但只作用于同一条DNA的启动子;它可位于基因的上游区、下游区或基因的内含子中。通过DNA重组技术还发现增强子可以促进异源基因的转录,但具有相对的种属特异性。

总之,基因转录的调节与启动子、增强子和调节因子之间的相互作用有关。当正的或负调节因子与启动子和增强子的结合位点作用时,可改变DNA的构象,在局部形成Z-DNA,影响基因的表达水平。

第二节 RNA 的转录后加工

在细胞内,由 RNA 聚合酶合成的原初转录物(primary transcript)往往需要经过一系列的变化,包括链的裂解、5' 端与 3' 端的切除和特殊结构的形成、碱基修饰和糖苷键的改变、以及拼接(splicing)等过程,始能转变为成熟的 RNA 分子。此过程总称之为 RNA 的成熟,或称为转录后加工(post-transcriptional processing)。

原核生物的 mRNA 一经转录通常立即进行翻译,除少数例外,一般不进行转录后加工。但稳定的 RNA (tRNA 和 rRNA)都要经过一系列加工才能成为有活性的分子。真核生物由于存在细胞核结构,转录与翻译在时间上和空间上都被分隔开来,其 mRNA 前体的加工极为复杂。而且真核生物的大多数基因都被居间序列(intervening sequence)即内含子(intron)所分隔而成为断裂基因(interrupted gene),在转录后需通过拼接使编码区成为连续序列。在真核生物中还能通过不同的加工方式,表达出不同的信息(alternative gene)。因此,对于真核生物来讲,RNA 的加工尤为重要。

一、原核生物中 RNA 的加工

在原核生物中,rRNA 基因与某些 tRNA 基因组成混合操纵子。其余 tRNA 基因也成簇存在,并与编码蛋白质的基因组成操纵子。它们在形成多顺反子转录物后,经断链成为 rRNA 和 tRNA 的前体,然后进一步加工成熟。

(一)原核生物 rRNA 前体的加工

大肠杆菌共有 7 个 rRNA 的转录单位,它们分散在基因组的各处。每个转录单位由 16S rRNA、23S rRNA、5S rRNA 以及一个或几个 tRNA 基因所组成。16S rRNA 与 23S rRNA 基因之间常插入 1 个或 2 个 tRNA 基因,有时在 3' 端 5S rRNA 基因之后还有 1 个或 2 个 tRNA 基因。rRNA 基因原初转录物的沉降常数为 30S,分子量为 2.1×10^6 , 约含 6300 个核苷酸,5' 末端为 rrrA。由于在原核生物中 rRNA 的加工往往与转录同时进行,因此不易得到完整的前体。从 RNA_{ase} III 缺陷型大肠杆菌中分离到 30S rRNA 前体(P30)。RNA_{ase} III 是一种负责 RNA 加工的核酸内切酶,它的识别部位为特定的 RNA 双螺旋区。

rRNA 基因的 30S 转录物在 RNA_{ase} III 的作用下裂解产生 16S 和 23S rRNA 的前体 P16 和 P23。P16 和 P23 的两个末端序列互补,它们能形成双螺旋区而被 RNA_{ase} III 所识别。P16 和 P23 比相应的成熟 rRNA 分子略长,5' 和 3' 末端,各有附加的序列,需进一步加工切除。负责切除两端序列的酶可能是成熟酶 RNA_{ase} M16 和 RNA_{ase} M23。5S rRNA 的前体 P5 是在 RNA_{ase} E 作用下产生的,它可识别 P5 两端形成的双螺旋区。P5 的 5' 端附加序列则在 RNA_{ase} M5 的作用下被切除(见图 20-7)。不同细菌 rRNA 前体的裂解加工过程不完全一样,但基本过程类似。

原核生物 rRNA 前体在加工过程中尚需进行甲基化,以产生甲基化修饰成分,特别是 α -甲基核糖。16S rRNA 含有约 10 个甲基,23S rRNA 约 20 个甲基,其中 N⁶-2-O-二甲基

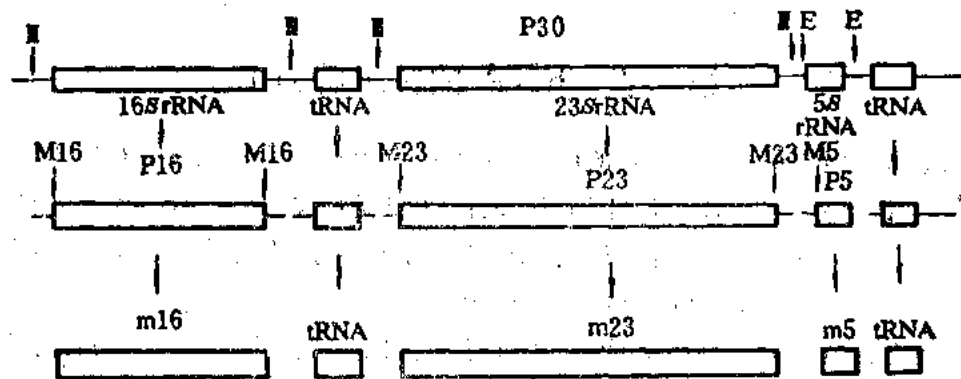


图 20-7 大肠杆菌 rRNA 前体的加工过程

P30 代表 30S rRNA 前体, III 代表 $RNA_{ase III}$, E 代表 $RNA_{ase E}$, M5 代表 5S rRNA 成熟酶, M16 代表 16S rRNA 成熟酶, M23 代表 23S rRNA 成熟酶。

胞苷(m^4Cm)是 16S rRNA 特有的成分。一般 5S rRNA 中无修饰成分, 不进行甲基化反应。

(二) 原核生物 tRNA 前体的加工

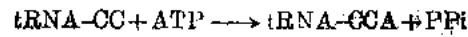
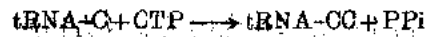
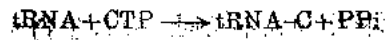
大肠杆菌染色体基因组共有 tRNA 基因约 60 个。这个数字远大于按变偶假说所要求的反密码子数, 也就是说, 某些反密码子可以不只一个 tRNA 分子, 或某些 tRNA 基因不只一个拷贝。tRNA 基因大多成簇存在, 或与 tRNA 基因, 或与编码蛋白质的基因组成混合转录单位。tRNA 前体的加工包括: (1) 由核酸内切酶在 tRNA 两端切断(outting); (2) 由核酸外切酶从 3' 端逐个切去附加的顺序, 进行修剪(trimming); (3) 在 tRNA 3' 端加上胞苷酸-胞苷酸-腺苷酸($-CCA_{OH}$); (4) 核苷的修饰。

与 DNA 限制性内切酶不同, RNA 核酸内切酶不能识别特异的序列, 它所识别的是加工部位的空间结构。大肠杆菌 $RNA_{ase P}$ 是一类切断 tRNA 5' 端的加工酶, 属于核酸内切酶性质。差不多所有大肠杆菌及其噬菌体 tRNA 前体都是在该酶作用下切出成熟的 tRNA 5' 端。因此, 这个 5'-核酸内切酶是 tRNA 的 5' 成熟酶。 $RNA_{ase P}$ 是一个很特殊的酶, 它含有蛋白质和 RNA 两部分。RNA 链由 375 个核苷酸组成(分子量约 130 000), 蛋白质多肽链的分子量仅 $\sim 20 000$ 。在某些条件下(提高 Mg^{2+} 浓度或加入多胺类物质), $RNA_{ase P}$ 中的 RNA 单独也能切断 tRNA 前体的 5' 端序列。 $RNA_{ase P}$ 中的 RNA 称为 M_1 RNA。有关 RNA 的催化功能, 在 RNA 的自我拼接(self-splicing)部分还将进一步讨论。

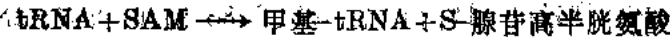
加工 tRNA 前体 3' 端的序列还需要另外的核酸内切酶, 例如 $RNA_{ase F}$, 它从靠近 3' 端处切断前体分子。为了得到成熟的 3' 端, 需要有核酸外切酶进一步进行修剪, 从前体 3' 端逐个切去附加的序列, 直至 tRNA 的 3' 端。负责修剪的核酸外切酶可能主要为 $RNA_{ase D}$ 。这个酶由分子量为 38 000 的单一多肽链所组成, 具有严格的选择活性。实验表明它识别的是整个 tRNA 结构, 而不是 3' 末端的特异序列。由此可见, $RNA_{ase D}$ 是 tRNA 的 3' 端成熟酶。

所有成熟 tRNA 分子的 3' 端都有 CCA_{OH} 结构, 它对于接受氨酰基的活性是必要的。细菌的 tRNA 前体存在两类不同的 3' 端序列, 一类其自身具有 CCA 三核苷酸, 位于成熟 tRNA 序列与 3' 端附加序列之间, 当附加序列被切除后即显露出该末端结构。另一类其自身并无

CCA 序列。当前体切除 3' 端附加序列后, 必须外加 CCA。添加 CCA 是在 tRNA 核苷酰转移酶(nucleotidyl transferase)催化下进行的, 由 CTP 和 ATP 供胞苷酸和腺苷酸, 反应式如下:



成熟的 tRNA 分子中存在众多的修饰成分, 其中包括各种甲基化碱基和假尿嘧啶核苷。tRNA 修饰酶具有高度特异性, 每一种修饰核苷都有催化其生成的修饰酶。tRNA 甲基化酶对碱基及 tRNA 序列均有严格要求, 甲基供体一般为 S-腺苷蛋氨酸(SAM), 反应如下:



tRNA 假尿嘧啶核苷合成酶催化尿苷的糖苷键发生移位反应, 由尿嘧啶的 N₁ 变为 C₅。

细菌 tRNA 前体的加工如图 20-8 所示。

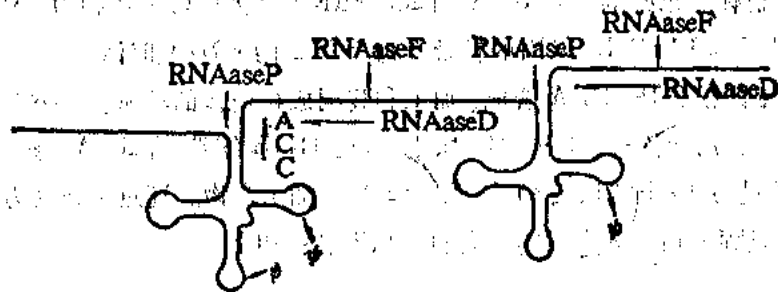


图 20-8 tRNA 前体分子的加工

↓ 表示核酸内切酶的作用; ← 核酸外切酶的作用
↑ 核苷酰转移酶的作用; ↘ 异构化酶的作用

(三) 原核生物 mRNA 前体的加工

细菌中用于指导蛋白质合成的 mRNA 大多不需要加工, 一经转录即可直接进行翻译。但也有少数多顺反子 mRNA 须通过核酸内切酶切成较小的单位, 然后再进行翻译。例如, 核糖体大亚基蛋白 L10 和 L7/L12 与 RNA 聚合酶 β 和 β' 亚基的基因组成混合操纵子, 它在转录出多顺反子 mRNA 后需通过 RNAase III 将核糖体蛋白质与聚合酶亚基的 mRNA 切开, 然后再各自进行翻译。该加工过程的意义在于可对 mRNA 的翻译进行调控。核糖体蛋白质的合成必须对应于 rRNA 的合成水平, 并且与细胞的生长速度相适应。细胞内 RNA 聚合酶的合成水平则要低得多。将两者的 mRNA 切开, 有利于各自的翻译调控。

类似的加工过程也可以在某些噬菌体的多顺反子 mRNA 中见到。例如, 大肠杆菌噬菌体 T7 的早期基因转录出一条长的多顺反子 mRNA, 经 RNAase III 切割成五个单独的 mRNA 和一段 5' 端前导序列。mRNA 的切割对其中某些早期蛋白质的合成是必要的。推测可能是由于较长的 mRNA 产生二级结构, 会阻止有关编码序列的翻译。这种 RNA 二级结构(可能还有三级结构)与其功能的调控关系在多种情况下均可看到, 并不仅限于翻译起始的调控。通过 RNA 链的裂解, 改变了 RNA 的二级结构, 从而影响它的功能。

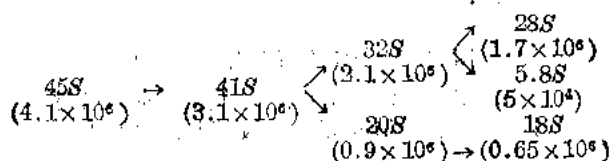
二、真核生物中 rRNA 的一般加工

真核生物 rRNA 和 tRNA 前体的加工过程与原核生物有些相似；然而其 mRNA 前体必须经复杂的加工过程，这与原核生物大不相同。真核生物大多数基因含有居间序列，需在转录后的加工过程中予以切除。由于这方面研究的进展极为迅速，故留在后面单独进行讨论。

(一) 真核生物 rRNA 前体的加工

真核生物的核糖体比原核生物的核糖体更大，结构也更复杂。真核生物核糖体的小亚基含有一条 16S rRNA；大亚基除 26S rRNA 和 5S rRNA 外还含有一条 5.8S rRNA，该 5.8S rRNA 在原核生物中是没有的。真核生物 rRNA 基因拷贝数较多，通常在几十至几千之间。rRNA 基因成簇排列在一起，由 16S、5.8S 和 26S rRNA 基因组成一个转录单位，彼此被间隔区分开，由 RNA 聚合酶 I 转录产生一个长的 rRNA 前体。不同生物的 rRNA 前体大小不同。哺乳类动物的 18S、5.8S 和 28S rRNA 基因构成一个转录单位；转录产生 45S rRNA 前体。果蝇的 18S、5.8S 和 28S rRNA 基因的转录产物为 38S rRNA 前体。酵母的 17S、5.8S 和 26S rRNA 基因的转录产物为 37S 的 rRNA 前体。

真核生物细胞的核仁是 rRNA 合成、加工和装配成核糖体的场所。rRNA 的成熟需经过多步骤的加工过程。用同位素 ^3H -或 ^{14}C -尿苷标记 HeLa 细胞的 RNA，则可分离到 45S rRNA 前体(分子量为 4×10^6)以及 41S、32S、20S 等加工产物。通过标记动力学实验证明它们是 rRNA 生成过程的前体和中间物。它们的加工过程如下：



不同真核生物 rRNA 前体的加工过程可略有不同。RNAase III 以及其他核酸内切酶在 rRNA 前体的加工中起重要作用。

在真核生物中 5S rRNA 基因也是成簇排列的，中间隔以不被转录的区域。它由 RNA 聚合酶 III 转录，经过适当加工即与 28S rRNA 和 5.8S rRNA 以及有关蛋白质一起组成核糖体的大亚基。18S rRNA 与有关蛋白质则组成小亚基。然后它们通过核孔再转移到细胞质中参与核糖体循环。

rRNA 在成熟过程中可被甲基化，主要的甲基化位置也在核糖 2'-羟基上。真核生物 rRNA 的甲基化程度比原核生物 rRNA 的甲基化程度高。例如，哺乳类细胞的 18S 和 28S rRNA 分别含甲基 43 和 74 个，大约 2% 的核苷酸被甲基化，相当于细菌 rRNA 甲基化程度的 3 倍。

多数真核生物的 rRNA 基因不存在内含子。有些 rRNA 基因含有内含子但并不转录。例如，果蝇的 285 个 rRNA 基因组中有约三分之一含有内含子，它们均不转录。四膜虫 (Tetrahymena) 的核 rRNA 基因和酵母线粒体 rRNA 基因含有内含子，它们的转录产物可自动切去内含子序列。

线粒体和叶绿体 rRNA 基因的排列方式和转录后加工过程一般都与原核生物的 rRNA 基因类似。

(二) 真核生物 tRNA 前体的加工

真核生物 tRNA 基因的数目比原核生物 tRNA 基因的数目要大得多。例如, 大肠杆菌基因组约有 60 个 tRNA 基因, 啤酒酵母有 250 个, 果蝇 850 个, 爪蟾 1150 个, 而人体细胞则有 1300 个。真核生物的 tRNA 基因也成簇排列, 并且被间隔区所分开。tRNA 基因由 RNA 聚合酶 III 转录, 转录产物为 4.5S 或稍大的 tRNA 前体, 相当于 100 个左右的核苷酸。成熟的 tRNA 分子为 4S, 约 70—80 个核苷酸。前体分子在 tRNA 的 5' 端和 3' 端都有附加的序列, 需由核酸内切酶和外切酶加以切除。

真核生物 tRNA 前体的 3' 端不含 CCA 序列, 成熟 tRNA 3' 端的 CCA 是后加上去的, 催化该反应的酶是核苷酰转移酶, 胞苷酰和腺苷酰基分别由 CTP 和 ATP 供给。tRNA 的修饰成分由特异的修饰酶所催化。真核生物的 tRNA 除含有修饰碱基外, 还有 2'-O-甲基核糖, 其含量约为核苷酸的百分之一。具有居间序列的 tRNA 前体还须将这部分序列切掉。

(三) 真核生物 mRNA 前体的一般加工

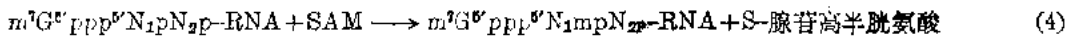
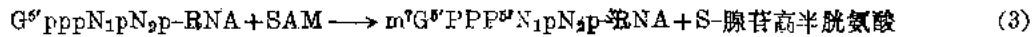
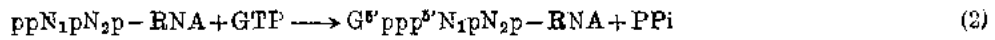
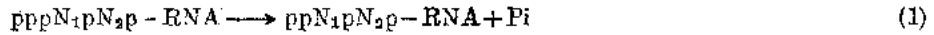
真核生物编码蛋白质的基因以单个基因作为转录单位, 不象原核生物那样组成操纵子, 其转录产物为单顺反子 mRNA, 而不是多顺反子 mRNA。大多数蛋白质基因存在居间序列, 它与编码序列一起被转录, 需要在转录后加工过程中切除掉。由于细胞核结构将转录和翻译过程分隔开, 合成蛋白质的模板(mRNA)在核中产生后须经过一系列复杂的加工过程并转移到细胞质中才能表现出翻译功能, 因此它的调控序列变得更为复杂, 半寿期也 longer。mRNA 的原初转录物是分子量极大的前体, 在核内加工过程中形成分子大小不等的中间物, 它们被称为核内不均一 RNA (heterogeneous nuclear RNA, 缩写为 hn RNA), 其中至少有一部分可转变成细胞质的成熟 mRNA。

hn RNA 的碱基组成与总的 DNA 组成类似, 因此又称为类似 DNA 的 RNA (D-RNA)。它们在核内迅速合成和降解, 其半寿期很短, 比细胞质 mRNA 更不稳定。不同细胞类型的 hn RNA 半寿期不同, 一般在几分钟至 1 小时左右; 而细胞质 mRNA 的半寿期一般在 1 至 10 小时, 神经细胞 mRNA 最长半寿期可达数年。

hn RNA 的分子量分布极不均一, 其沉降系数在 10S 以上, 主要在 30—40S 区域, 少部分可高达 70—100S。哺乳类动物 hn RNA 平均链长在 8 000 到 10 000 个核苷酸之间, 而细胞质 mRNA 平均链长为 1 800—2 000 核苷酸, hn RNA 链长大约是 mRNA 的 4—5 倍。由于 hn RNA 代谢转换率极高, 而稳定性 RNA 则较低, 用同位素脉冲标记技术, 即短期加入同位素标记前体核苷酸随即除去并用非标记前体取代, 可追踪 hn RNA 的去向。用这样的方法测定 hn RNA 转变成 mRNA 所占的物质比例, 对哺乳类细胞来说大约为 5%。考虑到 hn RNA 分子大小为 mRNA 的 5 倍, 粗略计算有 25% 的 hn RNA 经加工转变成 mRNA。

由 hn RNA 转变成 mRNA 的加工过程包括: (1) 5' 端形成特殊的帽子结构 ($m^7G^5'ppp^5'NmpNp$); (2) 在链的 3' 端切断并加上多聚腺苷酸 (poly A) 尾巴; (3) 通过拼接除去由内含子转录来的序列; (4) 链内部核苷被甲基化。

1. 5' 端加帽 真核生物的 mRNA 都有 5' 端帽子结构。该特殊结构亦存在于 hn RNA 中,它可能在转录的早期阶段或转录终止前就已形成。从某些病毒和动物组织 mRNA 前体加帽过程的研究表明,原初转录的巨大 hn RNA 分子 5' 端为三磷酸嘌呤核苷(PPP_{5'}Pu),转录开始后不久从 5' 端三磷酸脱去一个磷酸,然后与 GTP 反应生成 5', 5' 三磷酸相连的键,并释放出焦磷酸,最后以 S-腺苷蛋氨酸(SAM)进行甲基化产生所谓的帽子结构,反应如下:



催化反应(1)的酶为 RNA 三磷酸酶,催化反应(2)的酶为 mRNA 鸟苷酰转移酶,催化反应(3)的酶为 mRNA(鸟嘌呤-7)甲基转移酶,催化反应(4)的酶为 mRNA(核苷-2')甲基转移酶。不同生物体内,由于甲基化程度的不同,可以形成几种不同形式的帽子。有些帽子结构仅形成 7-甲基鸟苷三磷酸 m^7Gppp , 被称为 Cap 0 型;有些在 m^7Gppp 之后的 N_1 核苷甚至 N_2 核苷的核糖 2'-OH 基上也被甲基化,分别称为 Cap I 型和 Cap II 型。

5' 端帽子的确切功能还不十分清楚,推测它能在翻译过程中起识别作用以及对 mRNA 起稳定作用。用化学方法除去 m^7G 的珠蛋白 mRNA 在麦胚无细胞系统中不能有效地翻译,表明帽子结构对翻译功能是很重要的。帽子结构还可以保护 mRNA,避免 5' 端受核酸外切酶的降解。帽子结构上的鸟嘌呤如果不带甲基时($\text{G}_5'/\text{pppNpNp}$ -),翻译效果也较差,但稳定性不变。5'-脱氧-5'-异丁酰基腺苷是腺苷高半胱氨酸的类似物,它能强烈抑制劳氏肉瘤的生长,实验分析表明,这是因为该抑制剂可抑制 mRNA(鸟嘌呤-7)甲基转移酶活力,从而阻止了帽子上鸟嘌呤的甲基化。

2. 3' 末端的产生和多聚腺苷酸化 真核生物 mRNA 的 3' 端通常都有 20—200 个腺苷酸残基,构成多聚腺苷酸的尾部结构。但也有例外,如组蛋白、呼肠孤病毒和不少植物病毒的 mRNA 并没有多聚腺苷酸。核内 hn RNA 的 3' 端也有多聚腺苷酸,表明加尾过程早在核内已完成。hn RNA 中的多聚腺苷酸比 mRNA 的略长,平均长度为 150—200 个核苷酸。

实验表明, RNA 聚合酶 II 的转录产物是在 3' 端切断,然后多聚腺苷酸化(polyadenylation)。高等真核生物(酵母除外)的细胞和病毒 mRNA 在靠近 3' 端区都有一段非常保守的序列 AAUAAA,这一序列离多聚腺苷酸加入位点的距离不一,大致在 11 至 30 个核苷酸范围内。将病毒转录单位的该段序列删除后,原来位置上就不再发生切断和多聚腺苷酸化。一般认为,这一序列为链的切断和多聚腺苷酸化提供了某种信号。

hn RNA 链的切断可能是由 RNAase III 完成的。多聚腺苷酸化则由多聚腺苷酸聚合酶(poly(A)polymerase)所催化,该酶以带 3'-OH 基的 RNA 为受体,ATP 作供体,需 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 。

多聚腺苷酸化可被类似物 3'-脱氧腺苷,即冬虫夏草素(cordycepin)所阻止。这是一种多聚腺苷酸化的特异抑制剂,它并不影响 hn RNA 的转录,但在加入该抑制剂时,即可阻止细胞质中出现新的 mRNA。这表明多聚腺苷酸化对 mRNA 的成熟是必要的。另一方面,珠蛋

白 mRNA 上的多聚腺苷酸尾巴被除去后, 仍然能在麦胚无细胞系统中翻译, 显示该尾部结构与翻译功能无关。然而除去多聚腺苷酸尾巴的 mRNA 稳定性较差, 可被体内有关酶所降解。当 mRNA 由细胞核转移到细胞质中时, 其多聚腺苷酸尾部常有不同程度的缩短。由此可见, 多聚腺苷酸尾巴至少可以起某种缓冲作用, 防止核酸外切酶对 mRNA 信息序列的降解作用。

3. mRNA 的内部甲基化 真核生物 mRNA 分子内部往往有甲基化的碱基, 主要是 N⁶-甲基腺嘌呤(m⁶A)。这类修饰成分在 hn RNA 中已经存在。不过也有一些真核生物细胞和病毒 mRNA 中并不存在 N⁶-甲基腺嘌呤, 似乎这个修饰成分对翻译功能不是必要的。据推测, 它可能对 mRNA 前体的加工起识别作用。

三、RNA 的拼接和催化作用

大多数真核基因都是断裂基因, 但也有少数编码蛋白质的基因以及一些 tRNA 和 rRNA 基因是连续的。断裂基因的转录产物需通过拼接, 去除插入部分(即内含子, intron), 使编码区(外显子, exon)成为连续序列。这是基因表达调控的一个重要环节。内含子具有多种多样的结构, 拼接机制也是多种多样的。有些内含子可以催化自身拼接(self-splicing), 有些内含子需在有关酶和辅助因子下才能拼接。

(一) tRNA 前体的拼接

酵母 tRNA 前体的拼接机制研究得比较清楚。酵母基因组共有约 400 个 tRNA 基因, 含有内含子的基因仅占十分之一。内含子的长度从 14 到 46 碱基对不等, 它们之间并无保守序列。推测切除内含子的酶识别的仅是共同的二级结构, 而不是共同的序列。

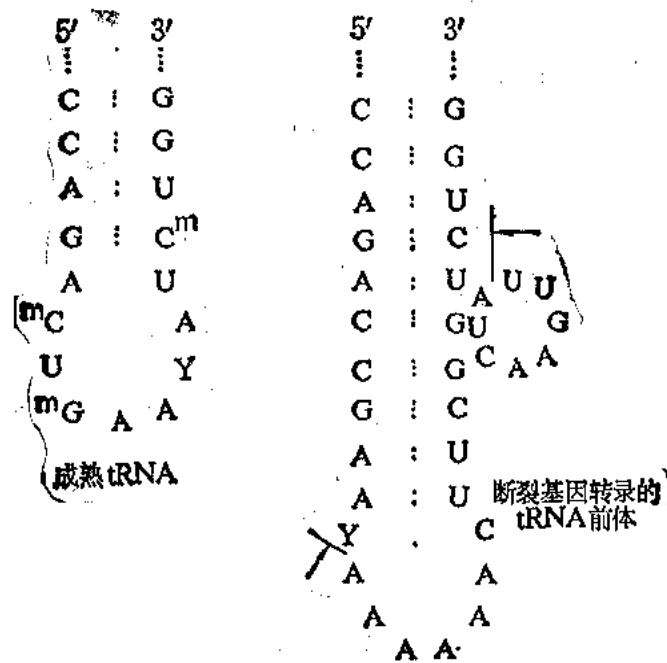


图 20-9 酵母 tRNA^{Phe} 的内含子与反密码子碱基配对改变了反密码子区的结构
GAA 为密码子; ← → 内含子

通常内含子插入到靠近反密码子处，与反密码子碱基配对，反密码子环不再存在，代之以插入的内含子构成的环(见图 20-9)。

研究 tRNA 前体在无细胞提取液中的拼接过程表明，反应分两步进行，分别由不同的酶所催化。第一步是由一个特殊核酸内切酶断裂磷酸二酯键，切去插入序列，反应不需要 ATP。第二步需要 ATP，由 RNA 连接酶催化使切开的 tRNA 两部分共价连接。

核酸内切酶断裂 tRNA 前体，产生 tRNA 的两个半分子和一个线状内含子分子。它们的 5' 端均为羟基；3' 端为 2', 3'-环状磷酸基。两个半分子 tRNA 通过碱基对仍然维系在一起。在有激酶和 ATP 存在时，5'-羟基可转变成 5'-磷酸基。2', 3'-环状磷酸基在环磷酸二酯酶催化下被打开，形成 2'-磷酸基和 3'-羟基。

连接反应(ligation reaction)首先由 ATP 活化连接酶，形成腺苷酸化蛋白质。AMP 的磷酸基以共价键连接在酶蛋白质的氨基上。然后 AMP 被转移到 tRNA 半分子的 5'-磷酸基上，形成 5'-5' 磷酸一磷酸连接。在 tRNA 另一半分子 3'-羟基攻击下 AMP 被取代，产生 5', 3'-磷酸二酯键。此时多余的 2'-磷酸基被磷酸酯酶所除去。整个拼接过程如图 20-10 所示。

植物和哺乳动物 tRNA 前体被核酸内切酶断裂时也产生 2', 3'-环磷酸。植物的拼接过

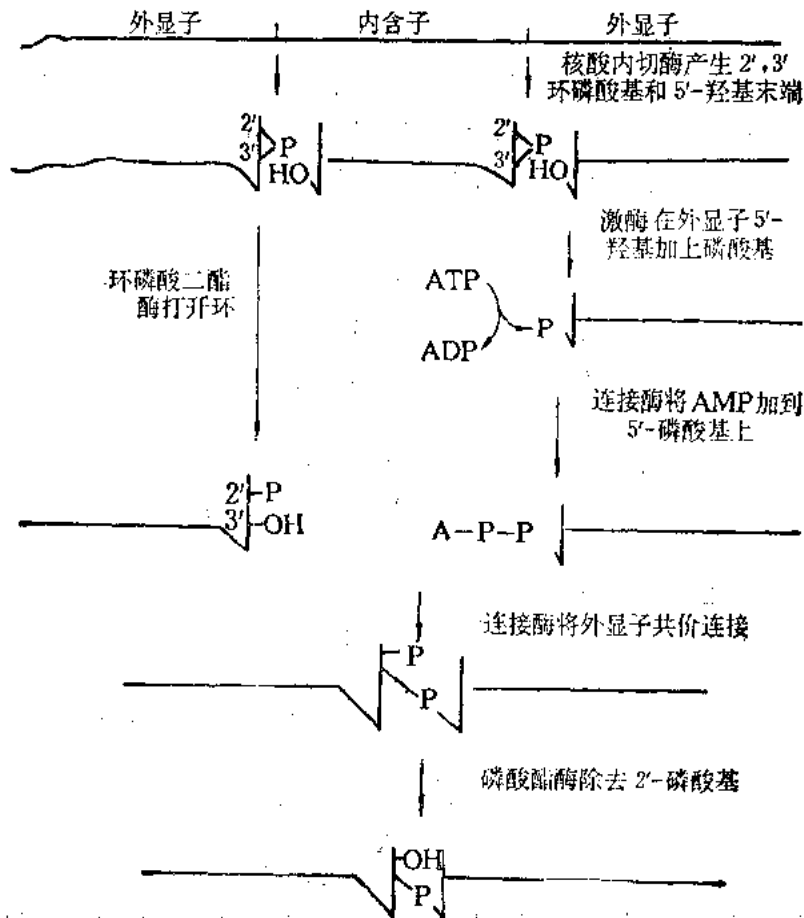


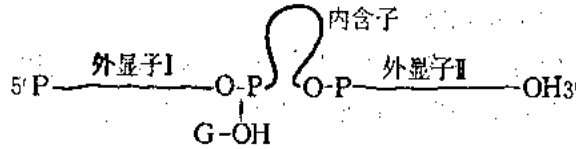
图 20-10 酵母和植物 tRNA 前体的拼接过程

程与酵母类似。哺乳动物的反应则有些差别。HeLa(人)细胞的连接酶可将 RNA 的 2', 3'-环磷酸基直接与 5'-羟基末端连接。因此, 当 tRNA 前体被核酸内切酶除去内含子后, 两个 tRNA 半分子可直接由 RNA 连接酶催化连接, 无需末端基的转变。

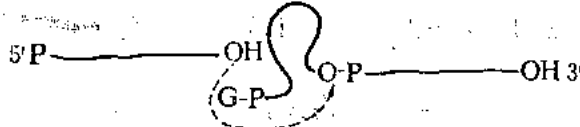
(二) 四膜虫 rRNA 的拼接

四膜虫(*Tetrahymena thermophila*)的大核含有大量经扩增的 rRNA 基因(rDNA), 这些 rDNA 以回文二聚体的形式构成染色体外线状分子。每一个回文二聚体由两个同样的转录单位所组成, 其转录产物为 rRNA 前体 35S rRNA。35S rRNA 经加工生成 17S、5.8S 和 26S rRNA。某些品系的四膜虫在其 26S rRNA 基因中有一个内含子。35S rRNA 前体需经过拼接以切除内含子序列。此拼接过程只需要一价和二价阳离子以及鸟苷酸(或鸟苷)存在即能自发进行, 无需供给能量和酶催化。拼接实际上是磷酸酯的转移反应, 如图 20-11 所示。

A. 第一次转移反应, G 的 3'-OH 攻击内含子的 5' 末端



B. 第二次转移反应, 外显子 I 的 3'-OH 攻击外显子 II 的 5' 末端



C. 第三次转移反应, 内含子 3'-OH 攻击 5' 末端附近的键

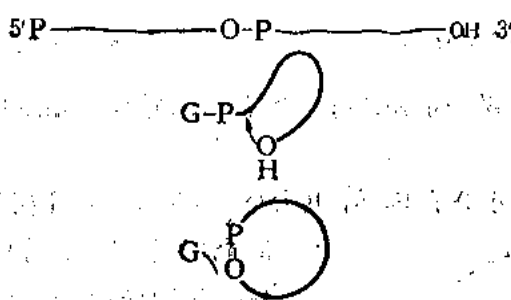


图 20-11 四膜虫 rRNA 的拼接过程

鸟苷酸(或鸟苷)在此起着辅助因子的作用, 它提供了游离的 3'-羟基, 从而使内含子的 5'-磷酸基转移其上。紧接着发生第二次类似的转移反应, 由第一个外显子产生的 3'-羟基攻击第二个外显子。因为在磷酸酯的转移过程中并不发生水解作用, 磷酸酯键的能量被贮存起来, 由此可以解释为什么反应不需要供给能量。在两次转移反应中产生的线状内含子片段可以发生环化。这是由于内含子分子的 3'-羟基攻击 5'-末端第 15 个核苷酸处的磷酸基, 引起第三次磷酸基转移反应所致, 结果形成一个环状分子和一小段 15 聚核苷酸。

(三) RNA 的催化功能

按照生物化学的传统观念, 只有蛋白质才具有酶的活性。1981 年美国科罗拉多大学 Cech 的研究组证明四膜虫 rRNA 前体(约 6400 个核苷酸)能自动切除 413 个核苷酸的内含子。这一过程完全没有蛋白质参加, 称之为自我拼接。Cech 首次提出了 ribozyme(类酶 RNA)这一

名词,用以指具有催化功能的 RNA。1984 年美国 Apirion 等报导,噬菌体 T₄ 的 RNA 也可在没有蛋白质参与下自我断裂(self-cleavage),由 215 核苷酸链切下 76 核苷酸。同年,美国 Altman 和 Pace 证明,细菌加工 tRNA 的酶 RNAase P 中的 RNA 单独也能切断 tRNA 前体的 5'-末端,只需提高 Mg²⁺ 浓度或加入多胺类物质。RNAase P 中的 RNA 称为 M₁ RNA,为 375 核苷酸。

近年来已陆续发现不少 RNA 具有催化功能。第一类内含子,包括四膜虫 rRNA 内含子、几种酵母线粒体的内含子,噬菌体 T₄ 胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase)的内含子等,它们有较大的同源性,可自我拼接。除细菌加工 tRNA 的酶 RNAase P 中的 M₁ RNA 已证明具有催化功能外,1,4- α -葡聚糖分支酶中的 RNA,只有 31 个核苷酸(其中有 8 种 10 个修饰核苷酸),也单独具有分支酶活力。此外,某些类病毒、卫星病毒 RNA 也能自我加工产生有感染力的 RNA。

(四) mRNA 前体的拼接机制

真核生物所有编码蛋白质的核结构基因,其内含子的左端(供体, donor)均为 GT,右端(受体, acceptor)均为 AG,此称为 GT-AG 规律。此规律不适合于线粒体和叶绿体的内含子,也不适合于 tRNA 和某些编码 rRNA 的核结构基因。进一步分析核结构基因的内含子——外显子交接处的结构表明。它们有如下的保守序列(数字表示出现频率):



酵母核基因的内含子在靠近 3' 一端处还有一个保守序列,与 5' 端序列互补,称为 TACTAAC box,估计亦与拼接有关。

细胞内存在许多种类的小分子 RNA,其大小在 100 至 300 个核苷酸。有些由 RNA 聚合酶 III 所转录,有些由 RNA 聚合酶 II 所转录。

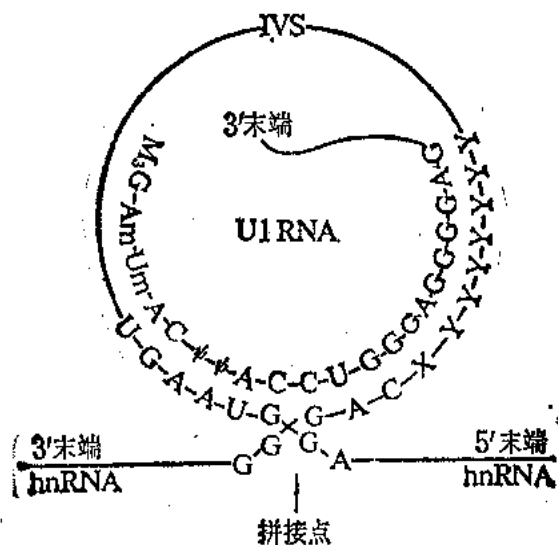


图 20-12 U1snRNA 与 hnRNA 在拼接点附近碱基配对的模式

核内小 RNA (small nuclear RNA, snRNA) 主要存在于核内;细胞质小 RNA (small cytoplasmic RNA, scRNA) 主要存在于细胞质内。U 系列 snRNA 的尿嘧啶含量较高,因而得名。这些小 RNA 通常都与多肽或蛋白质相结合而形成核糖核蛋白颗粒(RNP)。U1snRNA 的 5'-端序列与内含子拼接处的序列相互补,推测其核糖核蛋白颗粒参与拼接过程(见图 20-12)。

在核的提取液中加入抗 U-snrNP 的抗体,或利用抗体除去 U-snrNP 均使提取液失去拼接活性。加入 U-snrNP 可恢复拼接活

性。从而证明 U-snRNP 确实参与了拼接过程。U3 与 rRNA 前体的加工有关。U2、U4、U5 和 U6 可能都与 hnRNA 的加工有关。

真核生物编码蛋白质的核基因的内含子属于第二类内含子。体外拼接实验表明,首先在内含子的左端切开,所产生的 5' 末端与 3' 端上游 30 核苷酸附近的 5'GTGAG 序列中的 A 形成 5', 2'-磷酸二酯键,由此构成套索结构(lariat structure)。此 5'GTGAG 序列相当于酵母核基因内含子的 TACTAAC box 最后五个核苷酸。接着内含子的右端切开,两外显子连在一起。套索状内含子去分支而成线状分子。整个拼接过程如图 20-13 所示。

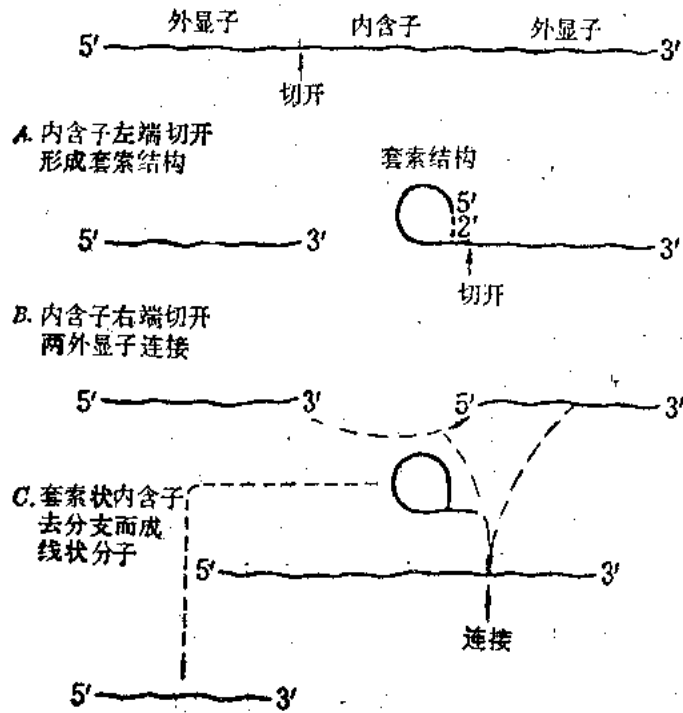


图 20-13 hnRNA 的拼接过程

通过不同的拼接方式,同一转录单位可以产生不同的蛋白质合成模板 mRNA。详细内容见第二十二章基因表达的调控。

第三节 RNA 的复制

核糖核酸(RNA)在传递 DNA 遗传信息和控制蛋白质生物合成中的重要作用已如上述。在有些生物中,核糖核酸还可以是遗传信息的基本携带者,并能通过复制而合成出与其自身相同的分子。例如,某些 RNA 病毒,当它侵入寄主细胞后即可借助于复制酶(replicase)(RNA 指导的 RNA 聚合酶)而进行病毒 RNA 的复制。

从感染 RNA 病毒的细胞中可以分离出 RNA 复制酶,这种酶以病毒 RNA 作模板,在有四种核苷三磷酸和镁离子存在时合成出与模板性质相同的 RNA。用复制产物去感染细胞,能产生正常的 RNA 病毒。可见,病毒的全部遗传信息,包括合成病毒外壳蛋白质(coat protein)

和各种有关酶的信息均贮存在被复制的 RNA 之中。

一、噬菌体 Q β RNA 的复制

复制酶的模板特异性很高,它只识别病毒自身的 RNA,而对宿主细胞和其他与病毒无关的 RNA 均无反应。例如,噬菌体 Q β 的复制酶只能以噬菌体 Q β RNA 作模板,而与其类似的噬菌体 MS $_2$ 、R $_{17}$ 和 ϕ_2 RNA 或其它 RNA 都不行。

大量关于 RNA 复制机理的研究工作是以感染各种 RNA 噬菌体(例如噬菌体 Q β)的大肠杆菌为材料进行的。噬菌体 Q β 是一种直径为 20 nm 的正二十面体小噬菌体,含 30% 的 RNA,其余为蛋白质。RNA 为分子量 1.5×10^6 左右的单链分子,约由 4500 个核苷酸组成,含有编码 3—4 个蛋白质分子的基因。其有关蛋白质为:成熟蛋白(A 或 A $_2$ 蛋白)、外壳蛋白和复制酶 β 亚基。Q β 还含有另一个特异的蛋白质称之为 A $_1$,它是完整病毒的次要组分。氨基酸顺序分析表明,A $_1$ 蛋白 N 端氨基酸顺序与外壳蛋白一致。推测编码 A $_1$ 蛋白的 RNA 顺序具有两个终止位点,在第一个位点终止时仅产生外壳蛋白,但如通读过去直到第二个终止位点,这样就产生 A $_1$ 蛋白。Q β 的基因次序是:

5' 末端-成熟蛋白-外壳蛋白(或 A $_1$ 蛋白)-复制酶 β 亚基-3' 末端

Q β 复制酶有 4 个亚基,噬菌体 RNA 只编码其中的 β 亚基,另外三个亚基(α 、 γ 和 δ)则来自宿主细胞。现已证明, α 是核糖体的蛋白质 S $_1$ 。 γ 和 δ 是宿主细胞蛋白质合成系统中的肽链延长因子 EF-Tu 和 EF-Ts。它们的性质和功能总结于表 20-4。

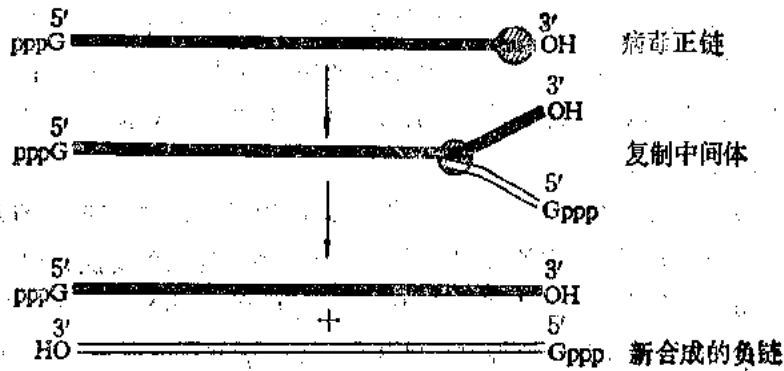
表 20-4 Q β 复制酶亚基的性质和功能

亚基名称	分子量	来源	功能
I(α)	65,000	宿主细胞核糖体的蛋白质 S $_1$	与噬菌体 Q β RNA 结合
II(β)	65,000	噬菌体感染后合成	聚合反应中磷酸二酯键形成的活性中心
III(γ)	45,000	宿主细胞的 EF-Tu 因子	与底物结合,识别模板并选择底物
IV(δ)	35,000	宿主细胞的 EF-Ts 因子	稳定 α 、 γ 亚基结构

当噬菌体 Q β 的 RNA 侵入大肠杆菌细胞后,其 RNA 本身即为 mRNA,可以直接进行与病毒繁殖有关的蛋白质的合成。通常将具有 mRNA 功能的链称为正链,而它的互补链为负链,故噬菌体 Q β RNA 为正链。在噬菌体特异的复制酶装配好后不久,酶就吸附到正链 RNA 的 3' 末端,以正链为模板合成出负链 RNA,直至合成进程结束,负链从模板上释放。同样的酶又吸附到负链 RNA 的 3' 末端,并以负链为模板合成正链(图 20-13)。所以两条链都是由 5' \rightarrow 3' 方向延长。在最适宜条件下,无论正链或负链的合成速度均为每秒 35 个核苷酸。

噬菌体 RNA 通过回折形成大量短的双螺旋区,在此二级结构基础上还可形成紧密的三级结构。噬菌体 RNA 的高级结构参与了翻译的调节控制。当噬菌体 RNA 处于天然高级结构状态时,成熟蛋白基因的起始区处于折叠结构之中,无法与核糖体结合,成熟蛋白基因因而被关闭。只有刚复制的噬菌体 RNA,成熟蛋白基因的起始区才能接受核糖体,进行成熟蛋白的翻译。同样,RNA 复制酶亚基的合成起始区与外壳蛋白基因部分序列碱基配对,核糖体能直接起动外壳蛋白合成,但不能直接起动 RNA 复制酶亚基的合成。只有当外壳蛋白合成过程中

A. 负链的合成:



B. 正链的合成:

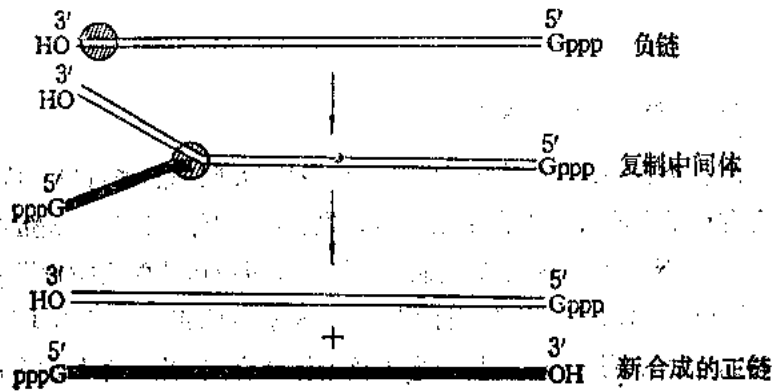


图 20-14 噬菌体 Q β RNA 的合成

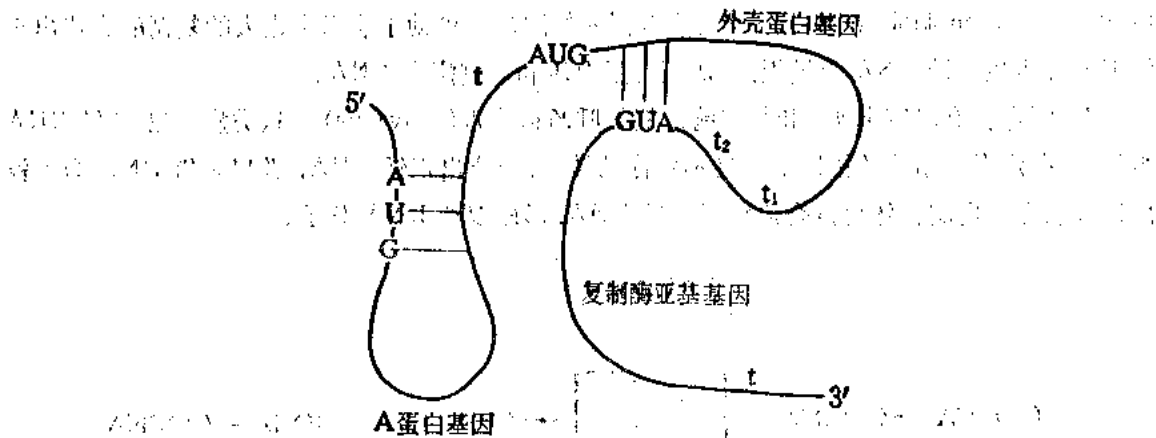


图 20-15 Q β RNA 翻译和复制的自我调节

A 蛋白基因和复制酶亚基基因的起始区可通过碱基配对形成双螺旋, AUG 是起始密码子; t 是终止位点。外壳蛋白基因有两个终止位点, t₁ 和 t₂。刚复制的 Q β RNA 可启动 A 蛋白的合成, 复制酶亚基的合成有赖于外壳蛋白的合成。

核糖体使双链结构打开, RNA 复制酶亚基的起始区才能接受核糖体, 并开始复制酶亚基的合成(图 20-15)。通过这种方式可以控制各种蛋白质合成的时间和合成的量。

当以正链为模板合成负链时, 除需要复制酶外, 还需要两个来自宿主细胞的蛋白质因子, 称为 HFI 和 HFII。但是, 由负链为模板合成正链时并不需要这两个因子。在感染后期, 噬菌体 RNA 大量合成, 这时正链 RNA 的合成远超过负链 RNA 的合成, 其原因就是宿主的蛋白质因子起了调节作用。

进化的压力使病毒具有极高的复制效率, 精确的识别和控制机理, 并且尽量依赖宿主的条件。病毒的一个显著特点是, 它的各组成成分常具有多种复杂的功能。例如, Q β 复制酶不仅能将噬菌体正链和负链 RNA 与大量存在于宿主细胞的所有 RNA 区别开来, 特异地催化噬菌体 RNA 的复制; 而且还能强力地抑制核糖体结合到 Q β 的 RNA 上, 起蛋白质合成阻遏物的作用, 这在病毒复制的早期起重要作用。再如, 作为病毒颗粒结构组分的外壳蛋白, 同时又是复制酶合成的调节蛋白, 因此感染后期当外壳蛋白的需要达到高潮时, 复制酶的合成即大大降低。

二、病毒 RNA 复制的主要方式

RNA 病毒的种类很多, 其复制方式也是多种多样的, 归纳起来可以分成以下几类:

1. 病毒含有正链 RNA, 进入宿主细胞后首先合成复制酶(以及有关蛋白质), 然后在复制酶作用下进行病毒 RNA 的复制, 最后由病毒 RNA 和蛋白质装配成病毒颗粒。噬菌体 Q β 和灰质炎病毒(poliiovirus)即是这种类型的代表。灰质炎病毒是一种小 RNA 病毒(picorna virus)。它感染细胞后, 病毒 RNA 即与宿主核糖体结合, 产生一条长的多肽链, 在宿主蛋白酶的作用下水解成六个蛋白质, 其中包括 1 个复制酶, 4 个外壳蛋白和 1 个功能还不清楚的蛋白质。在形成复制酶后病毒 RNA 才开始复制。

2 病毒含有负链 RNA 和复制酶, 例如狂犬病病毒(rabies virus)和马水疱性口炎病毒(vesicular-stomatitis virus)。这类病毒侵入细胞后, 借助于病毒带进去的复制酶合成出正链 RNA, 再以正链 RNA 为模板, 合成病毒蛋白质和复制病毒 RNA。

3. 病毒含有双链 RNA 和复制酶, 例如呼肠孤病毒(reovirus)。这类病毒以双链 RNA 为模板, 在病毒复制酶的作用下通过不对称的转录, 合成出正链 RNA, 并以正链 RNA 为模板翻译成病毒蛋白质。然后再合成病毒负链 RNA, 形成双链 RNA 分子。

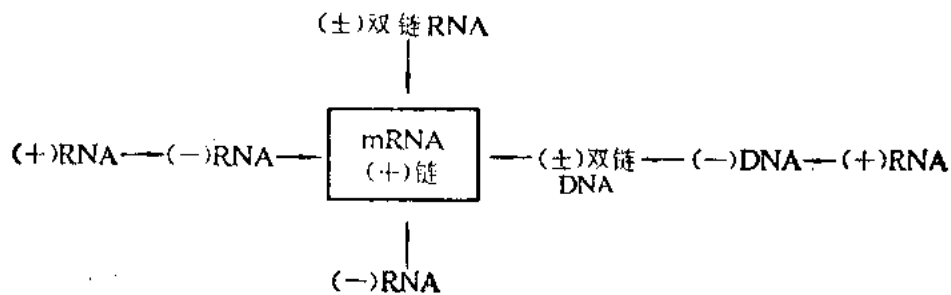


图 20-16 RNA 病毒合成 mRNA 的不同途径

4. 致癌RNA病毒, 主要包括白血病病毒(leukemia virus)和肉瘤病毒(sarcoma virus), 它们的复制需经过DNA前病毒阶段, 由逆转录酶所催化。这类病毒的复制过程, 前面已有详细介绍。

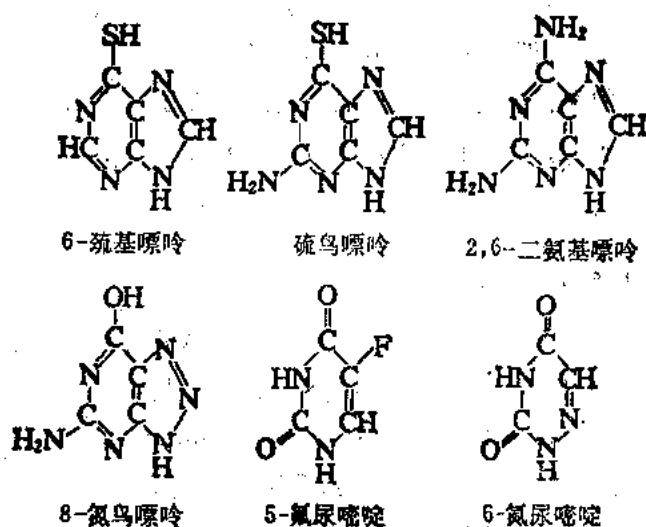
不同类型的RNA病毒产生mRNA的机制大致可分为4类(见图20-16)。由病毒mRNA合成各种病毒蛋白质, 再进行病毒基因组的复制和病毒装配。因此病毒mRNA的合成在病毒复制过程中处于核心地位。

第四节 RNA生物合成的抑制剂

某些核酸代谢的拮抗物和抗生素能抑制核苷酸或核酸的生物合成, 因而被用作治疗疾病, 特别是抗病毒和抗肿瘤的药剂; 而在临床上得到广泛应用。在实验室中研究核酸的代谢也常要用到这些抑制剂。按照作用性质的不同, RNA生物合成的抑制剂可分为三类: 一类是嘌呤和嘧啶类似物, 它们可作为核苷酸代谢拮抗物而抑制核酸前体的合成; 第二类是通过与DNA结合而改变模板的功能; 第三类则是与RNA聚合酶结合而影响其活力。现分别举例说明如下:

一、嘌呤和嘧啶类似物

有些人工合成的碱基类似物(analogue)能够抑制和干扰核酸的合成。其中重要的如: 6-巯基嘌呤(6-mercaptapurine)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、2, 6-二氨基嘌呤(2, 6-diaminopurine), 8-氮鸟嘌呤(8-azaguanine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)以及氮尿嘧啶(azauracil)等。



这些碱基类似物在体内至少有两方面的作用: 它们或者作为代谢拮抗物(antimetabolite), 直接抑制核苷酸生物合成有关的酶类; 或者通过掺入到核酸分子中去, 形成异常的DNA或RNA, 从而影响核酸的功能并导致突变。

例如, 6-巯基嘌呤进入体内后, 在酶催化下与 5-磷酸核糖焦磷酸反应, 或经其他途径, 转变成巯基嘌呤核苷酸, 然后在核苷酸的水平上阻断体内嘌呤核苷酸的生物合成。具体的作用部位可能有两个: 一是抑制次黄嘌呤核苷酸转变为腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸; 另一是通过反馈抑制阻止 5-磷酸核糖焦磷酸与谷氨酰胺反应生成 5-磷酸核糖胺。6-巯基嘌呤是重要的抗癌药物, 临床上用于治疗急性白血病和绒毛膜上皮癌等。

一般认为, 碱基类似物进入体内后需要转变成相应的核苷酸, 才表现出抑制作用。8-氮鸟嘌呤在形成核苷酸后, 除能抑制嘌呤核苷酸的生物合成外, 尚能显著地掺入到 RNA 中去, 有时也有少量掺入 DNA。8-氮鸟嘌呤对蛋白质合成的抑制作用, 可能与它构成不正常的 RNA 有关。

6-氮尿嘧啶在体内可以先转变成核苷, 然后再转变成核苷酸; 后者对乳清苷酸脱羧酶有明显的抑制作用。氮尿嘧啶核苷二磷酸能够抑制多核苷酸磷酸化酶; 而其核苷三磷酸则能抑制 DNA 指导的 RNA 聚合酶。通常氮尿嘧啶并不掺入 RNA 中去。

嘧啶的卤素化合物常能掺入到核酸中去, 造成不正常的核酸分子。5-氟尿嘧啶能掺入 RNA, 但不能掺入 DNA。5-氯、5-溴、5-碘尿嘧啶均能取代胸腺嘧啶, 掺入到 DNA 中去。这是因为氟的范德华半径为 0.135 nm, 与氢的范德华半径 0.12 nm 相近似, 故氟尿嘧啶类似于尿嘧啶; 另一方面, 胸腺嘧啶中甲基的范德华半径为 0.202 nm, 而氯为 0.180 nm, 溴为 0.195 nm, 碘为 0.215 nm, 尿嘧啶的氯、溴、碘取代物均类似于胸腺嘧啶。但三者间也有差别, 以溴的范德华半径与甲基最为相近。因而溴尿嘧啶最易掺入 DNA。溴尿嘧啶掺入 DNA 中能与腺嘌呤配对, 但它通过互变异构而形成较罕见的烯醇式时, 却能和鸟嘌呤配对, 因此, 在掺入或复制时造成碱基配对的错误, 结果使 A-T 碱基对转变成 G-C 对, 或反之。

某些卤素取代的嘧啶类似物质也是常见的抗癌药物, 其中以 5-氟尿嘧啶较为重要, 它可用于治疗直肠及结肠癌、胃癌等等。5-氟尿嘧啶进入体内后能先转变成它的核糖核苷酸 (F-UMP), 再转变成脱氧核糖核苷酸 (F-dUMP), 后者能抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶, 使细胞缺乏 DNA 合成必需的胸腺嘧啶核苷酸而显示出抗癌效力。在正常细胞内, 5-氟尿嘧啶能被分解为 α -氟- β -氨基丙酸, 但在癌细胞内则否。这可能是 5-氟尿嘧啶具有选择性抑制癌细胞生长的原因之一。

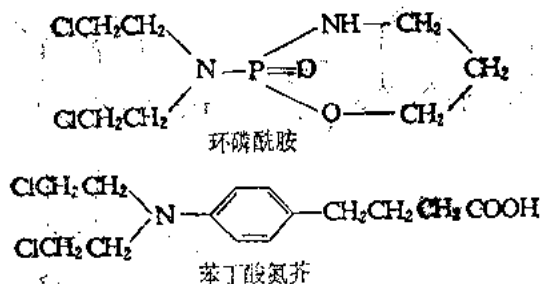
二、DNA 模板功能的抑制物

有一些化合物由于能够与 DNA 结合, 使 DNA 失去模板功能, 从而抑制其复制和转录。某些重要的抗癌药和抗病毒药即属于这一类抑制物。现举一些例子说明其作用原理。

1. 烷化剂 (alkylating agent) 如氮芥 [nitrogen mustard, 为二(氯乙基)胺的衍生物]、磺酸酯 (sulfonate) 以及氮丙啶 (aziridine) 或乙撑亚胺 (ethylenimine) 类的衍生物等。它们带有一个或多个活性烷基, 能使 DNA 烷基化。烷基化位置主要发生在鸟嘌呤碱基的 N_7 上, 腺嘌呤的 N_2 、 N_3 和 N_7 以及胞嘧啶的 N_1 也有少量被烷基化。鸟嘌呤烷基化后不稳定, 易被水解脱落下来; 留下的空隙可能干扰 DNA 复制或引起错误碱基的掺入。带有双功能基团的烷化剂 (即有二个活性烷基的烷化剂) 能同时与 DNA 的两条链作用, 使双链间发生交联 (cross-link),

从而抑制其模板功能。磷酸基也可以被烷基化，这样形成的磷酸三酯是不稳定的，可以导致 DNA 链断裂。

通常烷化剂都具有较大毒性，并能引起细胞突变和致癌作用。有些烷化剂因能比较有选择性地杀死肿瘤细胞而在临床上用于治疗恶性肿瘤。例如，环磷酰胺(cyclophosphamide)在体外几乎无毒性，但进入肿瘤细胞后受磷酰胺酶作用水解成活性氮芥，因而可用于治疗多种癌症。再如，苯丁酸氮芥(chlorambucil)因含有酸性基团，不易进入正常细胞；而癌细胞酵解作用旺盛，大量积累乳酸，pH 值较低，故容易进入癌细胞。环磷酰胺与苯丁酸氮芥的结构式如下：



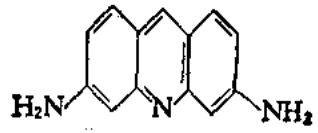
2. 放线菌素 放线菌素有抗菌和抗癌作用，临床上应用很广泛。放线菌素D(actinomycin D)的结构式见“抗菌素”一章。

放线菌素 D 含有一个吩噻嗪酮稠环(phenoxazone)和两个五肽环(L-N-甲基缬氨酸、肌氨酸(sarcosine)、L-脯氨酸、D-缬氨酸-L-苏氨酸)。它可与 DNA 形成非共价的复合物，因而抑制 DNA 的模板功能。低浓度(1 mmol/L)的放线菌素 D 即可有效地抑制 DNA 指导的 RNA 的合成，也就是说阻止 DNA 分子上遗传信息的转录；但对 DNA 的复制，则必须在较高浓度(10 mmol/L)下才有抑制作用。在实验室中，常用它来研究核酸的生物合成。

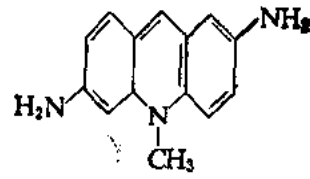
研究表明，放线菌素的这种抑制作用和它与 DNA 的鸟嘌呤之间形成特殊的氢键结合有关。根据放线菌素与脱氧鸟嘌呤核苷复合物的结晶所作的 X-射线分析以及其他资料，推测放线菌素-DNA 复合物的可能结构为：放线菌素的吩噻嗪酮稠环部分插入 DNA 的邻近两 G-C 碱基对之间，鸟嘌呤恰位于 DNA 相反的两条链上，二个鸟嘌呤的 2-氨基分别与环肽的 L-苏氨酸残基的羰基氧形成氢键，两个环肽则位于 DNA 双螺旋的“浅沟”(minor groove)上。放线菌素与 DNA 的特异结合，使其多肽部分在 DNA 的“浅沟”上如同阻遏蛋白一样，抑制 DNA 的转录功能。

与此相类似的，色霉素 A₃(chromomycin A₃)、橄榄霉素(olivomycin)和光神霉素(mithramycin)等抗癌抗菌素亦能和 DNA 形成非共价的复合物，从而抑制 DNA 的模板功能。

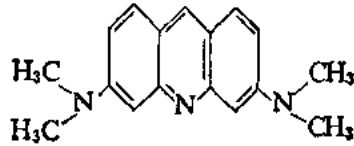
3. 嵌入染料 某些具有扁平芳香族发色团的染料，可插入双链 DNA 相邻碱基对之间，因而称为嵌入染料(intercalative dye)。嵌入剂通常含有吖啶(acridine)或菲啉(phenanthridine)环，它们与碱基对差不多大小，插入后使 DNA 在复制中缺失或增添一个核苷酸，从而导致移码突变。吖啶类染料有原黄素(proflavine)、吖啶黄(acriflavine yellow)吖啶橙(acridine orange)等，它们也能抑制 RNA 链的起始以及质粒复制。溴乙锭(ethidium bromide)常用于检测 DNA 和 RNA，是一种高灵敏的荧光试剂，与 DNA 结合后抑制 DNA 的复制和转录。这类化合物的结构式如下：



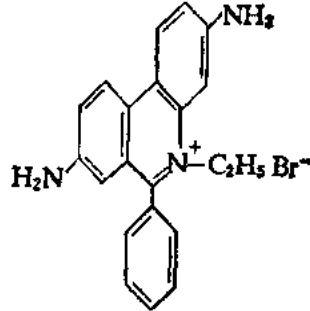
原黄素



吡啶黄



吡啶橙



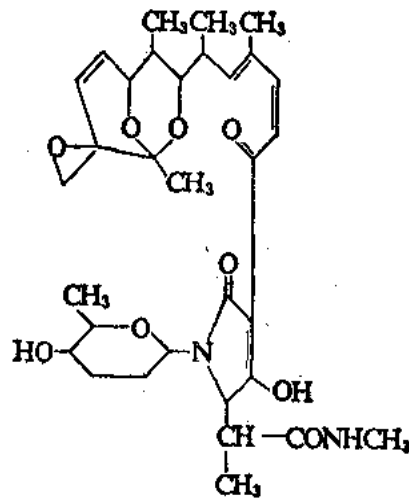
溴乙锭

三、RNA 聚合酶的抑制物

有些抗菌素或化学药物,由于能够抑制 RNA 聚合酶,因而抑制 RNA 的合成。

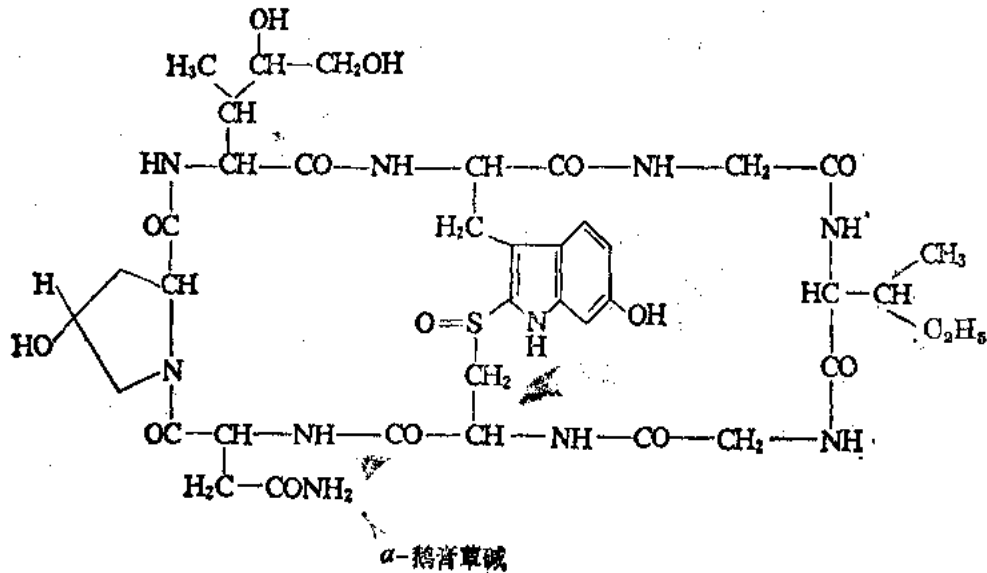
1. 利福霉素 利福霉素(rifamycin)是1957年分离得到的一族抗菌素,它能强烈抑制革兰氏阳性菌和结核杆菌,对革兰氏阴性菌的抑制作用较弱。随后进行了对利福霉素结构改造工作。1962年获得半合成的利福霉素B衍生物利福平(rifampicin),它可供口服,且具有广谱的抗菌作用,对结核杆菌有高效,并能杀死麻疯杆菌,在体外有抗病毒作用。许多实验说明,利福霉素及其同类化合物的作用机理与前类抗菌素不同,它们不作用于DNA,而主要是特异地抑制细菌RNA聚合酶的活性,因而抑制细菌RNA的合成。它们的结构式见本书“抗菌素”一章。

2. 利链菌素 利链菌素(streptolydigin)与细菌的RNA聚合酶β亚基结合,抑制转录过程中链的延长反应。利链菌素的结构式如下:



利链菌素

3. α -鹅膏蕈碱 α -鹅膏蕈碱是从毒蕈(鬼笔鹅膏 *Amanita phalloides*)中分离出来的一种八肽化合物。它抑制真核生物 RNA 聚合酶,但对细菌 RNA 聚合酶的抑制作用极为微弱。 α -鹅膏蕈碱的结构式如下:



提 要

遗传信息通过转录而由 DNA 传递给 RNA。原核生物的转录单位通常由多个基因组成;真核生物的转录单位通常为单个基因。转录是由 DNA 指导的 RNA 聚合酶催化的。该酶需要以四种核苷三磷酸作为底物,并需要适当的 DNA 作为模板, Mg^{2+} 能促进聚合反应。RNA 链的合成方向为 $5' \rightarrow 3'$, 反应是可逆的,但焦磷酸的分解可推动反应趋向聚合。与 DNA 聚合酶不同, RNA 聚合酶无需引物,它能直接在模板上合成 RNA 链。

通常细胞内 DNA 分子的两条链中只有一条链被转录,即所谓不对称转录。RNA 的转录过程可分为三个步骤:第一步为转录的起始,即聚合酶对 DNA 模板启动子部位的识别、结合和开始转录;第二步为 RNA 链的延长;第三步为转录的终止。

细菌 RNA 聚合酶全酶由五个亚基($\alpha_2\beta\beta'\sigma$)组成,没有 σ 亚基的酶($\alpha_2\beta\beta'$)称核心酶。核心酶只能使已开始合成的 RNA 链延长,但不具有起始转录的能力。起始转录需要有 σ 亚基存在,它能促使聚合酶迅速与 DNA 的启动子相结合。转录开始后 σ 亚基便从全酶中解离出来,然后 Nus A 亚基结合到核心酶上,由 Nus A 识别终止序列。转录终止后,聚合酶与新合成的 RNA 脱离模板, Nus A 又被 σ 所取代。由此形成 RNA 聚合酶起始复合酶和终止复合物两种形式的循环。

真核生物的 RNA 聚合酶有三类: RNA 聚合酶 I 负责转录 rRNA, RNA 聚合酶 II 负责转录 mRNA, RNA 聚合酶 III 负责转录小 RNA。它们对 α -鹅膏蕈碱抑制的敏感性不同,可以此相区别。

启动子是指 RNA 聚合酶识别、结合和开始转录的有关 DNA 序列，转录由启动子所控制。原核生物和真核生物的启动子均存在某些保守序列，它们是聚合酶和转录辅助因子的识别位点和转录的起始位点。除真核生物 RNA 聚合酶 III 的启动子在基因内部外，一般启动子均位于基因的 5' 端上游。

提供转录停止信号的 DNA 序列称为终止子，协助 RNA 聚合酶识别停止信号的辅助因子称为终止因子。原核生物的终止子有两类：一类是不依赖于 rho(ρ) 的终止子；另一类是依赖于 rho(ρ) 的终止子。所有原核生物的终止子在终止点之前均有一回文结构；不依赖于 rho(ρ) 的终止子回文对称区通常还有一段富含 GC 的序列，并在终止点前有一段寡聚尿苷酸序列。抗终止因子可阻止 RNA 聚合酶识别终止子，因而发生连续。真核生物转录的终止过程较复杂，通常新合成的 RNA 链在 3' 端被特异的核酸内切酶切断，因此无法确定实际的终止作用。

操纵子是原核生物基因表达的调控单位，也是转录单位。原核生物中，在功能上彼此有关的编码基因常排列在一起，有共同的控制序列(启动子和操纵基因)，受调节基因的产物(阻遏蛋白)所调控。受一种调节蛋白控制的几个操纵子系统称为调节子。调节蛋白的作用可以是负调控，也可以是正调控。阻遏蛋白的作用属于负调控；环腺苷酸受体蛋白(CRP)的作用属于正调控。环腺苷酸受体蛋白可促使许多种分解代谢有关酶的形成，从而构成综合性调节子体系。真核生物编码蛋白质的基因并不构成操纵子，其调控机制更为复杂。

RNA 在转录后需要经过一系列加工过程才能成为成熟分子。稳定性 RNA (rRNA 和 tRNA) 的加工包括由核酸内切酶在特定部位切断，3' 端修剪，tRNA 3' 端形成 CCA 序列，内部碱基或核苷的修饰。原核生物 mRNA 转录产物一般不需加工，少数情况下需将多顺反子 mRNA 切断成单个 mRNA 才能翻译。真核生物 mRNA 的前体为核内不均一 RNA (hnRNA)，其加工过程包括 5' 端加帽，3' 端加多聚腺苷酸尾 (poly A)，通过拼接除去内含子序列，以及内部甲基化。哺乳类动物的 hnRNA 大约只有 5% 的部分转变成细胞质 mRNA。

真核生物 RNA 的拼接方式随内含子类型的不同而异。内含子的 tRNA 的拼接分两步进行：首先由特异的 RNA 内切酶将内含子序列切除；末端基经适当转变后，由 RNA 连接酶将 tRNA 两部分连接。四膜虫 rRNA 的拼接可自我催化完成，其机制为转磷酸酯反应，第一步反应的磷酸基受体为鸟苷酸(或鸟苷)。mRNA 的拼接也是通过转磷酸酯反应进行的，但第一步反应磷酸基的受体为内含子靠近 3' 端的腺苷酸，产生 2', 5'-磷酸二酯键，从而形成套索结构。snRNA 在拼接过程中起重要作用。通过不同的拼接方式可以形成不同的 mRNA。实验表明，某些 RNA 具有催化功能，这类 RNA 称为类酶 RNA。

在某些生物中，RNA 也可以是遗传信息的基本携带者。病毒 RNA 可以自我复制，致癌病毒 RNA 还可以通过逆转录将遗传信息传递给 DNA。含有正链 RNA 的病毒侵袭细胞时，其 RNA 即可用以合成复制酶和其他病毒蛋白质，然后进行病毒 RNA 的复制，并装配成病毒颗粒。含有负链或双链 RNA 的病毒在侵入细胞后，需先在病毒颗粒带进去的 RNA 复制酶作用下合成出正链 RNA，然后再以正链 RNA 为模板合成病毒蛋白质和负链 RNA，最后形成病毒颗粒。致癌 RNA 病毒含有逆转录酶，它能以病毒 RNA 为模板合成前病毒 DNA，此 DNA 可整合到宿主细胞染色体 DNA 中去，并可通过转录而合成病毒 RNA，由正链 RNA 合

成病毒蛋白质。逆转录酶的发现更深刻揭示了 DNA 和 RNA 的相互关系。

核酸合成的抑制物是研究核酸代谢的有力工具, 其中有些可作为抗病原体 and 抗肿瘤药物而在临床上得到广泛应用。嘌呤和嘧啶类似物在体内至少有两个方面的作用: 抑制核酸代谢有关的酶类; 或者掺入到核酸分子中去, 干扰核酸的正常功能。某些能以共价键或非共价键与 DNA 结合的化学物质(如烷化剂和放线菌素等), 可以抑制 DNA 的模板功能。另一些化学物质则能抑制 RNA 合成酶的活力, 如利福霉素抑制细菌 RNA 聚合酶, 鹅膏蕈碱抑制真核生物 RNA 聚合酶等。

习 题

1. 比较原核生物和真核生物 RNA 聚合酶性质和作用的异同。
2. 何谓启动子? 原核生物和真核生物启动子的结构有何异同?
3. 何谓终止子? 细菌终止子的结构有何特点?
4. 生物机体如何根据内外环境条件的改变而在转录水平上调节其遗传信息的表达?
5. 比较原核生物和真核生物 RNA 加工过程的异同。
6. RNA 的拼接有哪些主要的方式? 试述其基本过程。
7. 何谓类酶 RNA? 它的发现有何重大意义?
8. 试述 RNA 病毒的复制过程。
9. 目前有哪些重要的 RNA 合成抑制剂已被用作抗癌药物? 其作用机制是什么?

主要参考书

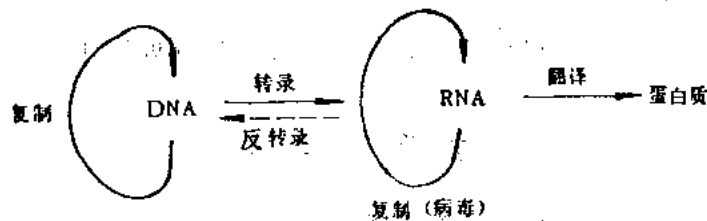
1. J. N. 达维生著 (1976) 核酸的生物化学, 第八版, 中译本 1983, 科学出版社出版。
2. 王德宝, 祁国荣主编核酸——结构与功能与合成, 科学出版社出版, 1987。
3. Lehninger, L. (1982) Principles of Biochemistry, Worth Publishers, Inc., New York.
4. Mainwaring, W. I. P., Parish, J. H., Pickering, J. D., and Mann, N. H. (1982) Nucleic Acid Biochemistry and Molecular Biology, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
5. Hawn, J. D. (1983) Biochemis, Harper and Row, Publishers, New York.
6. Lewin, B. (1985) Genes, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York.
7. Watson, J., Hopkins, N., Roberts, J., and Steitz, J. (1987) Molecular Biology of the gene, 4th ed., The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., California.
8. Stryer, L. (1988) Biochemistry, 3rd ed., W. H. Freeman and Company, New York.

(朱圣庚)

第二十一章 蛋白质的生物合成

蛋白质生物合成(protein biosynthesis)在细胞代谢中占有十分重要的地位。以大肠杆菌为例,蛋白质占细胞干重50%左右。每个细胞约有3000种不同的蛋白质分子,每种蛋白质又有无数分子。而大肠杆菌细胞的分裂周期不过20分钟,可见蛋白质生物合成的速度之快。

目前已经完全清楚,贮存遗传信息的DNA并不是蛋白质合成的直接模板(template),DNA上的遗传信息需要通过转录传递给mRNA。mRNA才是蛋白质合成的直接模板。mRNA是由4种核苷酸构成的多核苷酸,而蛋白质是由20种左右的氨基酸构成的多肽,它们之间遗传信息的传递并不像转录那样简单。从多核苷酸(mRNA)上所携带的遗传信息,到多肽链上所携带的遗传信息的传递,好像从一种语言翻译成另一种语言时的情形相似。所以人们称以mRNA为模板的蛋白质合成过程为翻译或转译(translation)。可以将生物遗传信息的传递归纳为以下图解:



翻译的过程十分复杂,几乎涉及到细胞内所有种类的RNA和几十种蛋白质因子。蛋白质合成的场所是在核糖体内,所以把核糖体称作蛋白质合成的工厂。蛋白质合成的原料是氨基酸,反应所需能量由ATP和GTP提供。

蛋白质合成的早期研究工作都是用大肠杆菌的无细胞体系(cell-free system)进行的。所以对大肠杆菌的蛋白质合成机理了解最多。真核细胞蛋白质合成的机理与大肠杆菌的有许多相似之处。

第一节 信使 RNA

一、信使 RNA 概念的提出

如前面所说,多肽合成的模板是信使RNA(messenger RNA, mRNA)。mRNA的发现分子生物学的发展中是一重大事件。由于mRNA在细胞总RNA中所占比例很小,因此,在过去还没有建立合适的分离技术时,很难把它分离出来。mRNA的概念首先是从理论上提出来的,然后再用实验得到证实。当然,现在应用现代技术,从细胞中提取mRNA已不是什么问题了。

F. Jacob 和 J. Monod 早在 1961 年就已提出 mRNA 的概念。他们认为, 既然蛋白质是在胞质中合成的, 而编码蛋白质的信息载体 DNA 却在胞核内。所以必定有一种中间物质用来传递 DNA 上的信息。他们在研究大肠杆菌中与乳糖代谢有关酶类的生物合成时发现, 诱导物(如异丙基硫代半乳糖苷 (β -isopropylthiogalactoside) 的加入, 可以立刻使酶蛋白的合成速度增加上千倍。而诱导物一旦消失, 又可使酶蛋白的合成立刻停止。这个实验结果给人的启示是: 蛋白质合成的模板是一种不稳定的物质, 其半寿期很短。他们对这种信使物质的性质作了如下的预言:

1. 信使是一种多核苷酸;
2. 信使的碱基组成应与相应的 DNA 的碱基组成相一致;
3. 信使的长度应是不同的, 因为由它们所编码的多肽链的长度是不同的;
4. 在多肽合成时信使应与核糖体作短暂的结合;
5. 信使的半寿期很短, 所以信使的合成速度应该是很快的。

所以, 这样的信使可能是一种 RNA。但是当时已发现的两种 RNA 都不具备这些特性。各种生物的核糖体 RNA 的大小差异不大, 碱基组成的变化也不大。tRNA 除了有与 rRNA 相同的问题以外, 它们的分子也太小。所以这两种 RNA 都不能胜任信使的功能。可喜的是当时已有人提出过, 认为细胞中有可能存在第三种 RNA。被噬菌体 T_2 感染后的大肠杆菌中, 有人发现有一种新的 RNA, 它的代谢速度极快, 分子的大小也参差不齐, 碱基组成又与 T_2 DNA 相一致。这些特性都符合信使分子的要求。

二、信使 RNA 的实验证明

信使 RNA 的概念提出后, 还必须要用实验来证明这种概念是否正确。S. Brenner, F. Jacob 和 M. Monod 等人设计了一组实验。用噬菌体 T_2 感染大肠杆菌后, 发现几乎所有在细胞内合成的蛋白质都不再是细胞本身的蛋白质, 而是噬菌体所编码的蛋白质; 这些蛋白质的合成速度与细胞总 RNA 的合成速度无关; T_2 感染后不久, 细胞中出现了少量半寿期很短的 RNA, 它们的碱基组成与 DNA 是一致的。上述这些特性都与他们预言的信使分子特性十分符合。

那么噬菌体的感染又是怎样将细胞内蛋白质合成的方向改变了呢? 当时曾提出了两种假设。一种认为 T_2 的感染引起了一类新的核糖体的合成, 不同的核糖体控制不同的蛋白质的合成; 另一种假设认为核糖体并不具有这种特异性, 它的功能只不过是从 mRNA 接受遗传信息而已。Brenner, Jacob, Meselson 等人支持后一种看法。于是他们又设计了一组实验来解决这个问题。

他们将大肠杆菌接种在含有重标记(^{15}N 和 ^{13}O)的培养基上, 再用 T_2 感染。感染后立刻将细菌转移到含有轻同位素(^{14}N 和 ^{16}O)的培养基上。再将 T_2 感染前与感染后的细菌破碎, 分离出核糖体, 用密度梯度超离心技术将带有重同位素的核糖体与带有轻同位素的核糖体分开。他们还用 ^{32}P 或用 ^{14}C -尿苷去标记 RNA, 并用 ^{35}S -蛋氨酸去标记新合成的蛋白质。这些实验结果(图 21-1)表明:

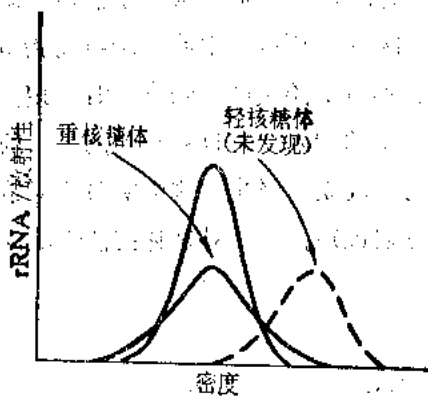


图 21-1 正常的与经噬菌体 T_2 感染后的大肠杆菌核糖体的密度梯度超离心图

1. T_2 感染后并无轻标记核糖体出现, 说明在 T_2 感染后并未引起新核糖体的合成。

2. T_2 感染后, 诱发了新的 RNA 的合成。大多数放射性标记的 RNA 出现在重标记核糖体中。这种新合成的 RNA 代谢速度极快。

3. ^{35}S 标记的蛋白质只暂时出现在重标记核糖体中, 说明新合成的蛋白质是在早就存在的核糖体中合成的。

以后, S. Spiegelman 又用分子杂交技术证明了经 T_2 感染后的新合成的 RNA 可以与 T_2 DNA 相杂交, 但细胞内的其他 RNA 则不能与 T_2 DNA 杂交。

从而证明新合成的 RNA 是由 T_2 噬菌体 DNA 编码的。

第二节 遗传密码

任何一种天然多肽都有其特定的严格的氨基酸序列。

有机界拥有 10^{20} — 10^{21} 种不同的蛋白质, 构成数目这么庞大的不同的多肽的单体却只有 20 种氨基酸。氨基酸在多肽中的不同排列次序是蛋白质多样性的基础。目前已经清楚, 多肽上氨基酸的排列次序最终是由 DNA 上核苷酸的排列次序决定的, 而直接决定多肽上氨基酸次序的却是信使 RNA (mRNA)。不论是 DNA 或 mRNA, 基本上都由 4 种核苷酸构成。这 4 种核苷酸如何编制成遗传密码, 遗传密码又如何被翻译成 20 种氨基酸组成的多肽, 这就是蛋白质生物合成中的遗传密码的翻译问题。

一、密码单位

用数学方法推算, 如果 DNA 分子中每两个相邻的碱基决定一个氨基酸在肽链中的位置, 那么 $4^2=16$, 即 4 种碱基组成的核酸只能编制出 16 组密码, 不足以应付 20 种氨基酸的编码问题。如果采用每三个相邻碱基为一个氨基酸编码, 则 $4^3=64$, 可以满足 20 种编码的需要。所以这种编码方式的可能性最大。应用生物化学和遗传学研究技术, 已经证明是三个碱基编码一个氨基酸, 所以称它为三联体密码 (triplet code) 或密码子 (codon)。

首先介绍一下生物化学方面的证明。1961 年 Nirenberg 等用大肠杆菌无细胞体系, 外加 20 种标记氨基酸混合物及 polyU, 经保温反应后, 发现在酸不溶性部分中 (即多肽中) 只有苯丙氨酸的多聚体。显然 polyU 起了信使 RNA 的作用。所以 UUU 是编码丙氨酸的密码子。

进一步, Nirenberg 和 Ochoa 等用 polyUG, poly AG 重复上述类似实验, 发现标记氨基酸掺入新合成的肽链的频率与按统计学方法推算出的多核苷酸中三联体密码出现的频率相符合 (表 21-1)。应用这种方法, 很快确定了为 20 种氨基酸编码的全部密码子。

表 21-1 无序 Poly UG 对氨基酸的编码(U:G=5:1)

可能的密码子	按计算可能出现的频率*	氨基酸掺入的相对量
UUU	100	Phe(100)
UUG } UGU } GUU }	20	Cys(20) Val(20)
UGG } GUG } GGU }	4	Gly(4) Trp(5)
GGG	0.8	—

* 以 UUU 的出现频率为 100 计。

进一步要解决的问题是密码子中三个碱基的排列次序问题。1964 年 Nirenberg 等应用大肠杆菌核糖体与人工合成的多聚核苷酸, Mg^{2+} 及一种与人工模板上的密码子相对应的氨酰-tRNA(只缺 GTP)一起保温。由于反应体系中无 GTP, 掺入的氨基酸不可能形成多肽。应用这种方法, 发现具有密码子功能的最短链为三核苷酸, 最有效的是 3'-OH 和 5'-磷酸基的三核苷酸。3'-磷酸基为末端的三核苷酸无模板功能。所以密码子的读法是有方向的。如 pGpUpU 对缬氨酸专一, 而 UpUpGp 却对亮氨酸专一。

与此同时, Khorana 应用合成的具有重复序列的多核苷酸如 CUCUCUCU……进行体外蛋白质人工合成, 发现产物为亮氨酸与丝氨酸交迭出现的多肽: Leu-Ser-Leu-Ser……。

当应用合成的三核苷酸重复序列作模板时, 得到很有意义的结果。如以 polyUUC 作模板时, 得到的产物是三种不同的多肽: 多聚苯丙氨酸、多聚丝氨酸和多聚亮氨酸。这是因为从不同的碱基开始阅读密码所引起的:

UUC-UUC-UUC-UUC-UUC——编码苯丙氨酸

UCU-UCU-UCU-UCU-UCU——编码丝氨酸

CUU-CUU-CUU-CUU-CUU——编码亮氨酸

表 21-2 列出了应用带有重复序列的人工合成的多核苷酸模板与掺入的氨基酸之间的关系

表 21-2 带重复系列的人工多核苷酸模板与掺入的氨基酸之间的关系

重复序列	多核苷酸中的密码子	掺入的氨基酸
UC	UCU, CUU	Ser, Leu
AG	AGA, GAG	Arg, Glu
UG	UGU, GUG	Cys, Val
AC	ACA, CAC	Thr, His
UUC	UUC, UCU, CUU	Phe, Ser, Leu
AAU	AAG, AUA, GAA	Lys, Arg, Glu
GAU	GAU, AUG, UGA	Asp, Met
UAC	UAC, ACU, CUA	Tyr, Thr, Leu
GUA	GUA, UAG, AGU	Val, Ser
UAUC	UAU, CUA, UCU, AUC	Tyr, Leu, Ser, Ile
UUAC	UUA, CUU, ACU, UAC	Leu, Thr, Tyr

系的材料。

应用以上所述方法，仅用了四年时间，于1965年完全确定了编码20种天然氨基酸的60多组密码子，编出了遗传密码字典(表21-3)。

表 21-3 遗传密码字典*

5'-磷酸末端的碱基	中间的碱基				3'-OH基末端的碱基
	U	C	A	G	
U	苯丙氨酸 苯丙氨酸 亮氨酸 亮氨酸	丝氨酸 丝氨酸 丝氨酸 丝氨酸	酪氨酸 酪氨酸 终止信号 终止信号	半胱氨酸 半胱氨酸 终止信号 色氨酸	U C A G
G	亮氨酸 亮氨酸 亮氨酸 亮氨酸	脯氨酸 脯氨酸 脯氨酸 脯氨酸	组氨酸 组氨酸 谷氨酰胺 谷氨酰胺	精氨酸 精氨酸 精氨酸 精氨酸	U C A G
A	异亮氨酸 异亮氨酸 异亮氨酸 甲硫氨酸和甲酰甲硫氨酸	苏氨酸 苏氨酸 苏氨酸 苏氨酸	天冬酰胺 天冬酰胺 赖氨酸 赖氨酸	丝氨酸 丝氨酸 精氨酸 精氨酸	U C A G
G	缬氨酸 缬氨酸 缬氨酸 缬氨酸	丙氨酸 丙氨酸 丙氨酸 丙氨酸	天冬氨酸 天冬氨酸 谷氨酸 谷氨酸	甘氨酸 甘氨酸 甘氨酸 甘氨酸	U C A G

* 密码子的阅读方向5'→3'，如UFA→₂U₁U₂A₃→亮氨酸，AUG为起始密码子。

以上谈的都是应用无细胞体系所获得的资料。那么生物体内的情况是否也是如此呢？回答是肯定的。

烟草坏死卫星病毒(tobacco necrosis satellite virus)的基因组中有一RNA，约由1200个核苷酸所组成，外壳蛋白的亚基由此RNA分子编码。经分析，每个蛋白亚基约由400个氨基酸组成，所以用于编码一个氨基酸的数目恰好为 $1200/400=3$ 。

用遗传学方法也证明了遗传信息是三联体密码。用某些叫(读音yā)噬染料可以引起T₂噬菌体DNA插入或删除1、2或3个碱基。实验的原理可用假设的噬菌体DNA加以说明。

删除碱基的数目：

```

0      CAT CAT CAT CAT CAT CAT CAT
1      CAT CTC ATC ATC ATC ATC ATC
        ↓
        A
2      CAT CTC ACA TCA TCA TCA TCA
        ↓   ↓
        A   T
3      CAT CTC ACA TAT CAT CAT CAT
        ↓   ↓   ↓
        A   T   C
    
```

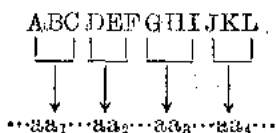
当删去一个碱基A时，从这一点以后的密码就发生了差错。删去两个碱基时，情形也如此。但

是删去三个碱基时,情况就不同了。最先也形成几组错误的密码子,但以后又恢复正常。前面两类突变往往使基因产物全部失去活力,而第三种突变类型使基因产物仍具有一定活力。这只能用遗传密码是三联体这个事实来加以解释。

二、遗传密码的基本特性

1. 密码是无标点符号的 即两个密码子之间没有任何起标点符号作用的密码子加以隔开。因此要正确阅读密码必须按一定的读码框架(reading frame)从一个正确的起点开始,一个不漏地挨着读下去,直至碰到终止信号为止。若插入(insertion)或删去(deletion)一个碱基,就会使这以后的读码发生错误,这称移码(frame-shift)。由于移码引起的突变称移码突变(frame-shift mutation)。

2. 一般情形下遗传密码是不重叠(non-overlapping)的。假设 mRNA 上的核苷酸序列为 ABCDEFGHIJKL.....,按不重叠规则读码时应读为 ABC, DEF, GHI, JKL.....等,每三个碱基编码一个氨基酸,碱基的使用不发生重复:



如果按完全重叠规则读码时,则应该是 ABC 编码 aa₁, BCD——aa₂, CDE——aa₃.....。

目前已经证明,在绝大多数生物中读码规则是不重叠的。但是在少数大肠杆菌噬菌体(如 ϕ₁₇, ϕ₈ 等)的 RNA 基因组中,部分基因的遗传密码却是重叠的。

3. 密码的简并性(degeneracy) 大多数氨基酸都可以具有几组不同的密码子。如 VVA, UUG, CUU, CUC, CUA 及 CUG 6 组密码子都编码亮氨酸。这一现象称密码的简并。可以编码相同氨基酸的密码子称同义密码子(synonymcodon)。只有色氨酸及甲硫氨酸只有一个密码子(表 21-4)。

表 21-4 氨基酸密码子的简并

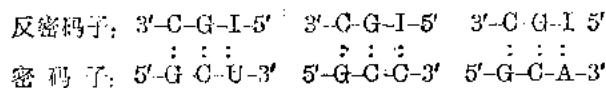
氨基酸	密码子数目	氨基酸	密码子数目
丙氨酸	4	亮氨酸	6
精氨酸	6	赖氨酸	2
天冬酰胺	2	甲硫氨酸	1
天冬氨酸	2	苯丙氨酸	2
半胱氨酸	2	脯氨酸	4
谷酰胺	2	丝氨酸	6
谷氨酸	2	苏氨酸	4
甘氨酸	4	色氨酸	1
组氨酸	2	酪氨酸	2
异亮氨酸	3	缬氨酸	4

密码的简并性具有重要的生物学意义。它可以减少有害的突变。试想一下,如果每个氨基酸只有一个密码子,20 组密码子就足可应付 20 种氨基酸的编码了,那么剩下的 44 组密码子都将会导致肽链合成的终止。由于突变而引起的肽链合成终止的频率也会大大提高。这

样合成出来的残缺不全的多肽往往不具有生物活力。

密码简并也可使 DNA 上碱基组成有较大的变化余地, 而仍保持多肽上氨基酸序列不变。细菌 DNA 中 G+C 之含量变动很大(自 30% 至 70%), 富含 GC 的 DNA 熔点较高。某些生长在温泉中的菌类, 其 DNA 有较高的 GC 含量。但是 GC 含量很不相同的细菌, 却可以编码出相同的多肽, 所以密码简并性在物种的稳定上起一定作用。

4. 密码子中第三位碱基具有较小的专一性 密码的简并性往往只涉及第三位碱基。如丙氨酸有 4 组密码子: GCU, GCC, GCA, GCG, 头两位碱基都相同, 均为 GC, 而第三位就不相同了。已经证明, 密码子的专一性主要由头两位碱基决定, 第三位碱基的重要性不大。Crick 对第三位碱基的这一特性给予一个专门的术语, 称“摆动性”(wobble)。当第三位碱基发生突变时, 仍能翻译出正确的氨基酸来, 从而使合成的多肽仍具有生物学活力。特别应该指出的是: 在 tRNA 的反密码子中, 除 A, U, G, C 4 种碱基外, 还经常出现次黄嘌呤(I)。次黄嘌呤的特点是它与 U、A、C 三者之间都可形成配对, 这就使得凡带有 I 碱基的反密码子都具有阅读 mRNA 上密码子的非凡能力, 从而减低了由于遗传密码突变而引起的误差。这一点已经得到实验证明。酵母 tRNA^{Phe} 的反密码子为 IGC, 可阅读 GCU, GCC, GCA 几组密码子:



tRNA 反密码子上的 G、U 可分别与密码子上的 U、C 和 G、A 配对(表 21-5)。

表 21-5 密码子与反密码子之间的碱基对

反 密 码 子	密 码 子
A	U
C	G
G	{ U C
I	{ U C A
U	{ G A

5. 64 组密码子中, 有三组不编码任何氨基酸, 而是多肽合成终止密码子 (termination codon): UAG, UAA, UGA。此三组密码子不能被 tRNA 阅读, 只能被肽链释放因子识别。另外一组密码子 AUG 既是甲硫氨酸的密码子, 又是肽链合成起始密码子 (initiation codon)。

6. 密码是近于完全通用的 所谓密码的通用性是指各种高等和低等的生物(包括病毒、细菌及真核生物等)在多大程度上可共用同一套密码。较早时, 曾认为密码是完全通用的。将兔网织红细胞核糖体与大肠杆菌的氨酰-tRNA 及其他蛋白质合成因子一起进行反应时, 合成的是血红蛋白, 说明大肠杆菌 tRNA 上的反密码子可以正确阅读血红蛋白 mRNA 上的信息。这样的交叉试验也在豚鼠和南非爪哇等其他生物中进行过, 都证明了密码的通用性。

但是最近的一些发现对密码的通用性提出了挑战。线粒体 DNA 中的编码情形显然违背了遗传密码的通用性。如人线粒体中 UGA 不再是终止密码子，而编码色氨酸。表 21-6 列出了人线粒体基因组编码的特性。

表 21-6 人线粒体 DNA 中密码编制特点

密码子	通常情况下可编码的	线粒体 DNA 所编码的
UGA	终止信号	色氨酸
UGG	色氨酸	色氨酸
AUA	异亮氨酸	甲硫氨酸
AUG	甲硫氨酸	甲硫氨酸
AGA	精氨酸	终止信号
AGG	精氨酸	终止信号

酵母线粒体也有类似情形。原生动物的纤毛虫也有类似情形。AGA, AGG 不再是终止信号而编码精氨酸。

所以结论应该是：遗传密码并非是绝对通用的，而是近于完全通用的。

第三节 核糖体

一、核糖体是蛋白质合成的工厂

早在 1950 年就有人将放射性同位素标记的氨基酸注射到小鼠体内，经短时间后，取出肝脏，制成匀浆，离心，分成核、线粒体、微粒体及上清等组分。发现微粒体中的放射性强度最高。再用去污剂（如脱氧胆酸）处理微粒体，将核糖体从内质网中分离出来，发现核糖体的放射强度比微粒体的要高 7 倍。这就说明核糖体是合成蛋白质的部位。

二、核糖体的结构

核糖体是一个巨大的核糖核蛋白体。在原核细胞中，它可以游离形式存在，也可以与 mRNA 结合形成串状的多核糖体。平均每个细胞约有 2000 个核糖体。真核细胞中的核糖体既可游离存在，也可以与细胞内织网相结合，形成粗糙内质网。每个真核细胞所含核糖体的数目要多得多，为 10^6 — 10^7 个。线粒体、叶绿体及胞核内也有自己的核糖体。表 21-7 中总结了不同生物核糖体的一些特性。

表 21-7 核糖体的某些特性

核糖体种类	亚基	rRNA (分子量)	蛋白质分子数目
原核细胞核糖体 (以大肠杆菌为例)	80S	16S (5.5×10^5)	21
	70S	5S (0.4×10^6)	34
		23S (110×10^3)	
真核细胞核糖体	80S	18S ($\sim 70 \times 10^5$)	~ 30
	60S	5S (0.4×10^6)	~ 50
		28-29S ($140-180 \times 10^6$)	

核糖体由两个亚基构成,一个较大,一个较小。当镁离子浓度为 10 mmol/L 时,大、小亚基聚合,镁离子浓度下降至 0.1 mmol/L 时,又解聚。原核细胞核糖体的 30S 亚基含有21种蛋白质,还含有一分子 16S rRNA 。 50S 亚基中含 34 种蛋白及 5S 、 23S rRNA 各一分子。真核细胞核糖体的 40S 亚基中有 30 多种蛋白质及一分子 18S rRNA 。 60S 亚基中有 50 多种蛋白质及 5S rRNA 、 28S rRNA 各一分子。哺乳类核糖体的 60S 大亚基中还有一分子 5.8S rRNA 。

1. 核糖体 RNA(rRNA) 核糖体内的所有 rRNA 在形成核糖体的结构和功能上都起重要作用。rRNA 中有很多双螺旋区。图 21-2 为 16S rRNA 的二级结构。

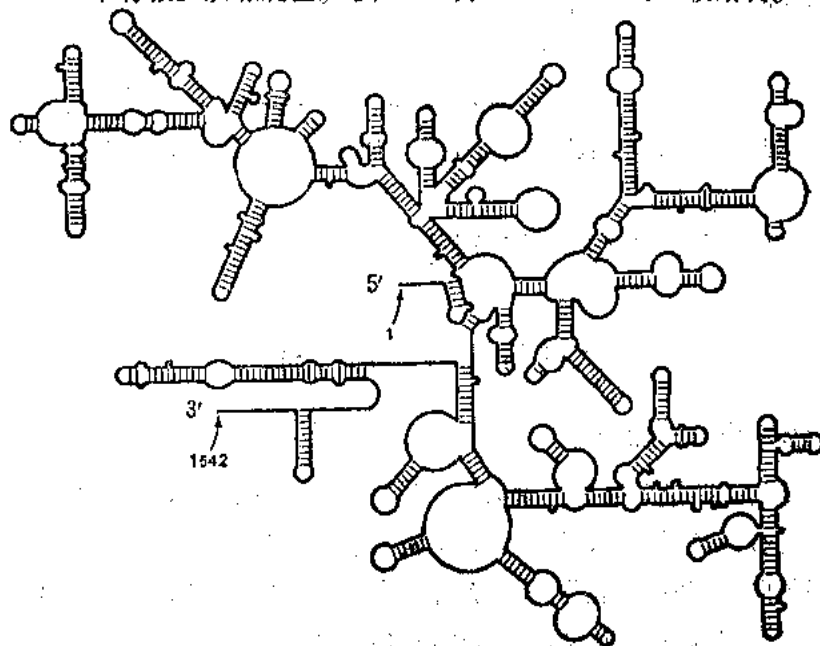


图 21-2 16S rRNA 的结构

16S rRNA 在识别 mRNA 上的多肽合成起始位点中起重要作用。但对 rRNA 的其他生物学功能还缺少了解。

5S 、 16S 、 23S 三种 rRNA 的基因是相连在一起的。所以,最初的 30S 转录产物即 rRNA

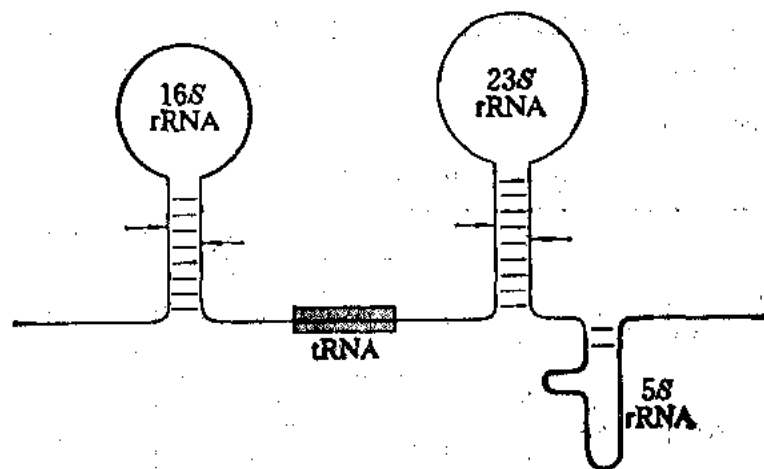


图 21-3 rRNA 的前体

的前体中含有这三种 rRNA。在 16S 与 23S rRNA 之间的位置上有一分子或两分子 tRNA 存在(图 21-3)。30S rRNA 前体经过 RNase III 的切割形成 16S 前体 rRNA 及 23S 前体 rRNA。这些 rRNA 前体的进一步加工是在与核糖体蛋白相结合后进行的。

2. 核糖体蛋白 应用双向聚丙烯酰胺凝胶电泳等技术,已成功地将大肠杆菌的核糖体蛋白质进行了分离。有关资料列于表 21-8 中。大多数蛋白呈纤维状,只有极少数是呈球形的。

表 21-8 核糖体蛋白质

30S 亚基核糖体蛋白							
名称	分子量	名称	分子量	名称	分子量	名称	分子量
S1	65 000	S7	26 000	S13	14 000	S19	14 000
S2	27 000	S8	16 000	S14	15 000	S20	13 000
S3	28 000	S9	17 500	S15	13 000	S21	13 000
S4	25 000	S10	17 000	S16	13 000	共计	405 000
S5	21 500	S11		S17	10 000		
S6	17 000	S12	17 000	S18	12 000		

50S 亚基核糖体蛋白							
名称	分子量	名称	分子量	名称	分子量	名称	分子量
L1	22 000	L10	21 000	L19	17 500	L28	15 000
L2	28 000	L11	19 000	L20	16 000	L29	12 000
L3	23 000	L12	15 500	L21	14 000	L30	10 000
L4	28 500	L13	2 000	L22	17 000	L31	
L5	17 500	L14	18 500	L23	12 500	L32	
L6	21 000	L15	17 000	L24	14 500	L33	9 000
L7	15 500	L16	22 000	L25	12 500	L34	
L8	19 000	L17	15 000	L26	12 500	共计	549 000
L9		L18	17 000	L27	12 000		

3. 核糖体的结构模型 应用电镜及其他物理学方法,已经提出了大肠杆菌 30S, 50S 及 70S 核糖体的结构模型(图 21-4)。70S 核糖体为一椭圆形球体(13.5×20.0×40.0 μm), 30S 亚基之外形好像一个动物的胚胎样子,长轴上有一凹下去的颈部,将 30S 亚基分成头部与躯干两部分。50S 亚基之外形很特别,好像一把特殊的椅子,三边带有突起,中间凹下去的部位有一个很大的空穴。当 30S 与 50S 亚基互相结合成 70S 核糖体时,30S 亚基水平地与 50S 亚基相结合,腰面与 50S 亚基之空穴相抱,它的头部与 50S 亚基中含蛋白质较多的一侧相结合。两亚基接合面上留有相当大的空隙,蛋白质生物合成可能就在这空隙中进行。

核糖体的大小亚基与 mRNA 有不同的结合特性。大肠杆菌的 30S 亚基能单独与 mRNA 结合形成 30S 核糖体-mRNA 复合体,后者又可与 tRNA 专一地结合,50S 亚基不能单独地

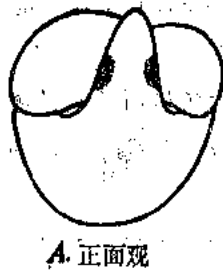


图 21-4 70S 核糖体的模型

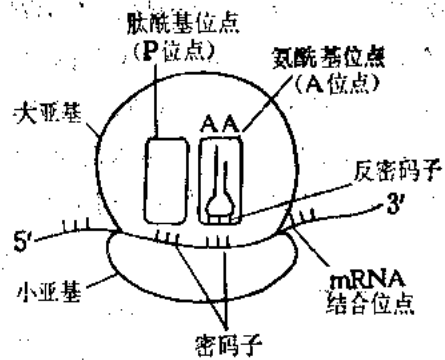


图 21-5 大肠杆菌 70S 核糖体图解

与 mRNA 结合,但可非专一地与 tRNA 相结合,50S 亚基上有两个 tRNA 位点: 氨酰基位点(A 位点)与肽酰基位点(P 位点)。这两个位点的位置可能是在 50S 亚基与 30S 亚基相结合的表面上。50S 亚基上还有一个在肽酰-tRNA 移位过程中使 GTP 水解的位点。在 50S 与 30S 亚基的接触面上有一个结合 mRNA 的位点(图 21-5)。此外,核糖体上还有许多与起始因子,延伸因子,释放因子及与各种酶相结合的位点。至此,不难看出核糖体是一个多么复杂的结构,它真配得上称为蛋白质合成的工厂。

三、多核糖体

采用温和的条件小心地从细胞中分离核糖体时,可以得到 3-4 个成串的甚至上百个成串的核糖体,称为多核糖体(polyribosome)。多核糖体是由一个 mRNA 分子与一定数目的单

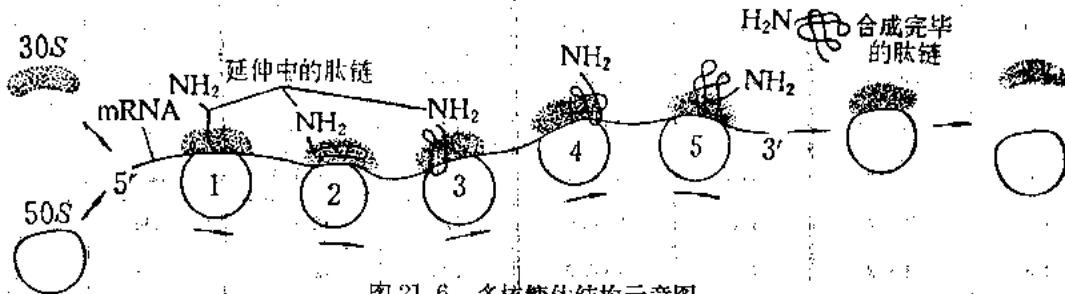


图 21-6 多核糖体结构示意图

个核糖体结合而成的,形成念珠状。两个核糖体之间,有一段裸露的 mRNA。每个核糖体可以独立完成一条肽链的合成,所以在多核糖体上可以同时进行好多条多肽链的合成(图 21-6)。这就提高了翻译的效率。

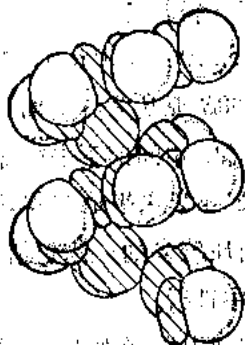


图 21-7 多核糖体的螺旋状结构

血红蛋白的多肽链由 150 个氨基酸组成,相应地它的 mRNA 的编码区应有 450 个碱基组成的多核苷酸,长约 150 nm。网织红细胞核糖体的直径为 22 nm,所以每条 mRNA 链足以容纳好几个核糖体。现已证明,网织红细胞多核糖体由 5-6 个核糖体组成,两个核糖体之间的间隔应为 3 nm。

电镜观察到的多核糖体具有三度空间结构。6 个以上的核糖体组成的多核糖体具有稳定的结构(图 21-7)。

第四节 蛋白质合成的机理

一、肽链延伸的方向及速度

肽链合成是向氨基端(N-端)还是向羧基端(C-端)延伸的呢?应用放射性同位素技术回答了这个问题。Dintzis等人用 ^3H -亮氨酸作标记分析了兔网织红细胞无细胞体系中血红蛋白生物合成的过程。血红蛋白中含有较多亮氨酸。其氨基酸序列为已知。合成反应在较低温度(15°C)中进行,以降低合成速度。在反应开始后的4—60分钟内,每隔一定时间取样分析。将带有标记的蛋白质分离出来,拆开 α 、 β 两条链,同胰蛋白酶水解肽链,用纸层析分离水解碎片并测定所含的放射性强度。实验结果如图21-8所示。从图中可以看出,反应4分钟后,只有羧基端含有 ^3H -亮氨酸。随着反应时间的延长,带有标记的肽段自羧基端向N-端延伸,到60分钟时,几乎整个肽段都布满了标记物。这个实验说明多肽链的合成是从N-端向C-端进行的。

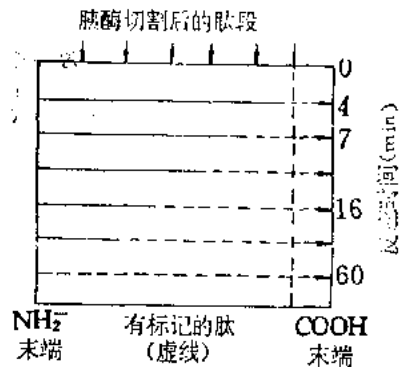


图21-8 标记亮氨酸掺入血红蛋白 α -链羧基末端的图解(虚线表示带有标记的肽段)

肽链延长的速度极快。兔网织红细胞的一个核糖体合成一条完整的血红蛋白 α 链(146个氨基酸残基)在 37°C 时约需3分钟。大肠杆菌具有更高的速度,一个核糖体每秒钟可延伸20个氨基酸。

二、mRNA上翻译的方向

已经证明,mRNA上信息的阅读(翻译)是从mRNA的5'-端向3'-端进行的。这方面的实验很多,只举一例。当用下列人工合成的多核苷酸作模板,在无细胞体系

中进行翻译时,其多肽产物为:



而且,天冬酰胺是以羧基为末端,所以它的密码子AAC是最后才被翻译的。这就证明了翻译的方向为 $5' \rightarrow 3'$ 。由于mRNA从DNA模板的转录作用也是由 $5' \rightarrow 3'$ 进行的,所以在细胞内,当mRNA的转录还没有完成时,翻译工作就可以开始了。

三、氨基酸的活化(氨酰-tRNA的合成)

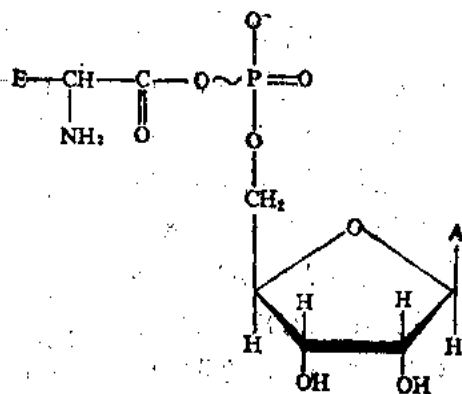
氨基酸在掺入肽链以前必须活化(activation)以获得额外的能量。活化反应是在氨酰-tRNA合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase)催化下进行的。活化了的氨基酸与tRNA形成氨酰-tRNA。这一反应在可溶性细胞质内完成。

活化反应分两步进行:

1. 氨基酸-AMP-酶复合物的形成

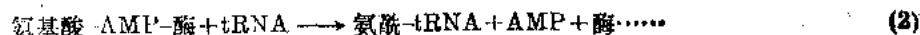


这反应需要 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 。ATP 水解后释放出无机焦磷酸(PPi)。氨酰腺苷酸(aminoacyl adenylate)复合物中,氨基酸的羧基通过酸酐键与 AMP 上的 5'-磷酸基相连接,形成高能酸酐键,从而使氨基酸的羧基得到活化。氨酰腺苷酸本身是很不稳定的,但是与酶结合后变得较为稳定。

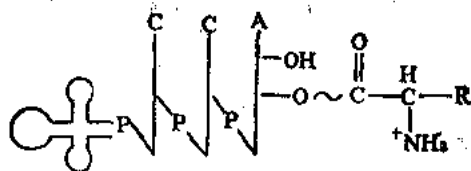


式中: A 代表腺嘌呤, E 代表酶

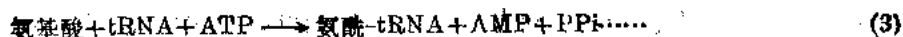
2. 氨基酸从氨基酸-AMP-酶复合物转移到相应的 tRNA 上:



氨基酸是连接在 tRNA 的 3'-末端的 AMP 上:



反应(1)与(2)加成后的总反应为:



氨酰-tRNA 合成酶具有很高的专一性。这类酶已从很多生物组织中提纯。酶的分子量从 2.27×10^4 到 2.7×10^5 不等(表 21-9)。

表 21-9 某些氨酰-tRNA 合成酶的性质

来源	氨基酸专一性	分子量	亚基数目
大肠杆菌	组氨酸	8.5×10^4	$2\alpha_2$
大肠杆菌	异亮氨酸	11.4×10^4	单肽链
大肠杆菌	赖氨酸	10.4×10^4	$2\alpha_2$
大肠杆菌	甘氨酸	22.7×10^4	$4\alpha_2\beta_2$
酵母	赖氨酸	13.8×10^4	$2\alpha_2$
酵母	苯丙氨酸	27×10^4	$4\alpha_2\beta_2$
牛胰	酪氨酸	10.8×10^4	$2\alpha_2$

这类酶的专一性表现在两方面：一是对氨基酸有极高的专一性，每种氨基酸都有一个专一的酶；二是只作用于L-氨基酸，不作用于D-氨基酸。有的酶对氨基酸的专一性并不很高，但对tRNA仍具有极高的专一性。如L-异亮氨酸-tRNA合成酶也能活化缬氨酸，形成缬氨酸-AMP-酶复合物，但仍不能把所带的氨基酸转移到tRNA^{Ile}上。氨酰-tRNA合成酶的这种极严格的专一性大大减少了多肽合成中的差错。

总反应(3)的平衡常数近于1，自由能降低极少。这说明tRNA与氨基酸之间的键是高能酯键，高能键的能量来自ATP的水解。这个键水解时的标准自由能变化为-30.51千焦耳(-7.3千卡)。由于反应中形成的PP_i水解成正磷酸，对每个氨基酸的活化来说，净消耗的是两个高能磷酸键。因此，此反应是不可逆的。

四、tRNA在识别密码子上的作用

(一)tRNA的接头作用

tRNA分子上与多肽合成有关的位点至少有4个：

1. 3'端-CCA上的氨基酸接受位点；
2. 识别氨酰-tRNA合成酶的位点；
3. 核糖体识别位点；
4. 反密码子位点。

tRNA在识别mRNA分子上的密码子时，具有接头(adaptor)的作用。氨基酸一旦与tRNA形成氨酰-tRNA后，进一步的去向就由tRNA来决定了。tRNA凭借自身的反密码子与mRNA分子上的密码子相识别(图21-9)而把所带的氨基酸送到肽链的一定位置上。

Chapeville及Lipmann(1962)做了一个巧妙的实验来证明这一点。将放射性同位素标记的半胱氨酸在半胱氨酰-tRNA合成酶催化下与tRNA^{Cys}形成半胱氨酰-tRNA^{Cys}。然后，用活性镍作催化剂，使半胱氨酸转变成丙氨酸，形成丙氨酰-tRNA^{Cys}。然后将它放到网织红细胞无细胞体系中进行蛋白质合成。分析后，发现丙氨酸插入了本应由半胱氨酸所占的位置。

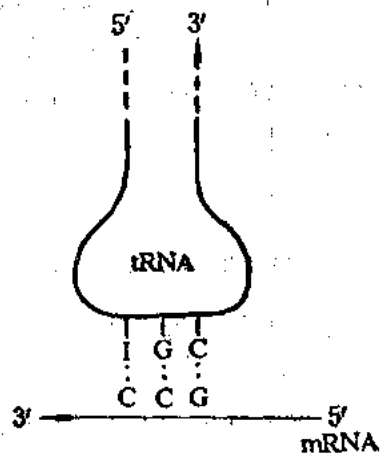
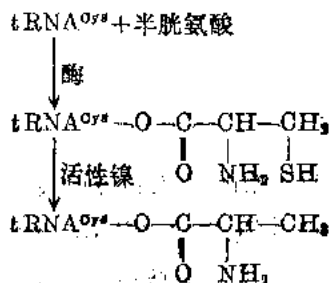


图 21-9 密码子与反密码子之间的识别

(二)tRNA分子的突变与校正基因

前面在讨论遗传密码的性质时曾提到过密码的简并性问题。这里将进一步讨论与此有关的tRNA分子突变与校正基因(Suppressor gene)的问题。

遗传学家早就发现了回复突变(reverse mutation)现象。回复突变的原因很多。其中有一种回复突变是由于其在基因上发生的一个突变引起的,这称为基因间校正突变(intergenic suppressor mutation)。长期以来人们很难解释基因间校正突变。但是现在由于对 tRNA 的结构功能有了较深入的了解,基因间校正突变的本质已经被揭露了。大多数校正突变是发生在 tRNA 基因的突变上,从而使 tRNA 的反密码子在阅读 mRNA 的信息时发生了变化。下面举一个例子加以说明(图 21-10)。

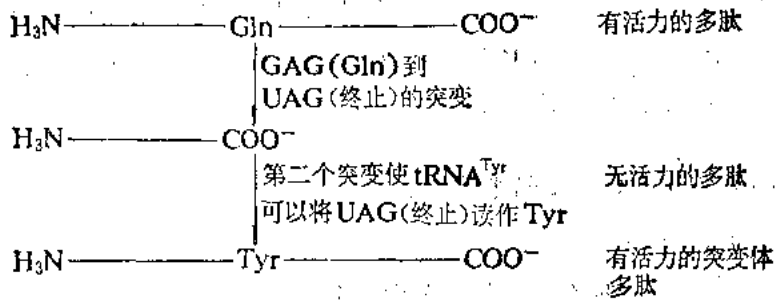
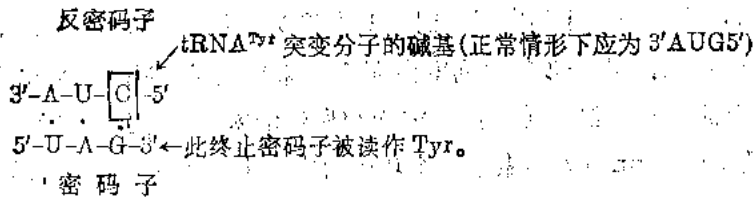


图 21-10 基因间校正突变图解

从上图可以看出,某基因中部发生点突变而出现了个额外的终止密码子 UAG,于是多肽的合成在中途终止,产物失去生物活性,所以这种突变称无意义突变(nonsense mutation),因为基因产物变得没有什么生物学意义了。对酪氨酸专一的 tRNA^{Tyr} 上的反密码子应为



3'-AUG-5', 但如果此 tRNA 的基因发生突变,使反密码子变成 3'-AUC-5', 它就可以将 mRNA 上的终止信号 UAG 读成酪氨酸了,从而使多肽的合成得以继续。所合成的多肽中只有在酪氨酸处发生突变,这样的多肽突变体常具有部分或全部活力。通常,当有某种 tRNA 突变分子出现时,也必定有可以识别正常氨基酸的 tRNA 存在。例如, tRNA^{Tyr} 的突变分子可识别终止信号,但同时也必定有可以正常识别 UAG, UAU 酪氨酸密码子的 tRNA^{Tyr} 分子存在。这样就可使转译维持正常。

五、大肠杆菌中肽链合成的起始

(一) 起始密码子(起始信号)

细菌中多肽的合成并不是从 mRNA 5'-端的第一个核苷酸开始的。被转译的头一个密码子往往位于 5'-端的第 25 个核苷酸以后,同时应该指出,许多原核生物的 mRNA 分子往往是多顺反子 mRNA (polyoistronic mRNA), 在同一 mRNA 分子上可以编码好几种多肽链。如大肠杆菌中一个 7 000 核苷酸长的 mRNA 可以编码 5 种与色氨酸合成有关的酶类。在转译时,各种酶蛋白都有自己的起始与终止密码子分别控制其合成的起始与终止。

mRNA 上的起始密码子常为 AUG, 少数情形下也为 GUG。对起始密码子附近的核苷酸序

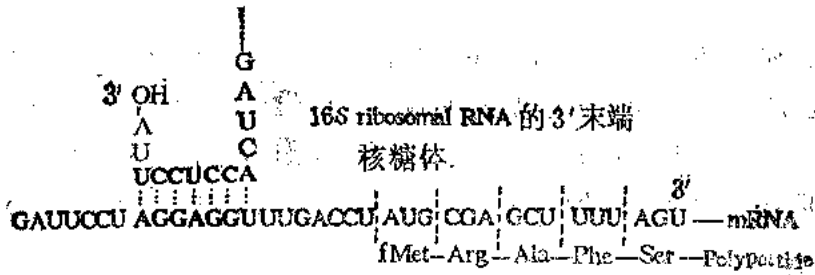


图 21-11 mRNA 上起始区的富嘌呤区与 16S rRNA 3'-末端之间的互补区域

列进行分析后发现, 在距起始密码子上游约 10 个核苷酸的地方往往有一段富含嘌呤的序列(称为 Shine-Dalgarno 序列), 它与 16S rRNA 3'-端的核苷酸序列形成互补(见图 21-11)。

图 21-12 则为某些原核生物 mRNA 分子上 5'-端蛋白质合成起始区域的序列。

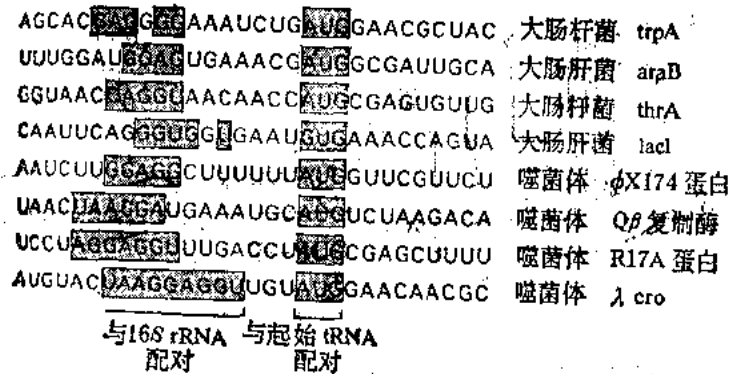
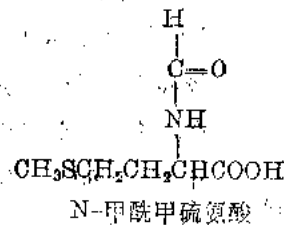
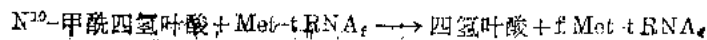


图 21-12 某些原核生物 mRNA 中蛋白质合成起始区的序列

(二) 70S 起始复合物的形成

1. 起始氨基酸及起始 tRNA 现已清楚, 原核细胞中多肽的合成自甲硫氨酸开始, 但并不是以甲硫氨酰-tRNA 作起始物, 而是以 N-甲酰甲硫氨酰-tRNA (缩写成 fMet-tRNA_f) 的形式起始。细胞内有一种甲酰化酶可以催化 N-甲酰甲硫氨酸-tRNA 的形成, 甲硫氨酸的 α -NH₂ 被甲基化。这个酶只能催化 Met-tRNA_f, 而不能催化游离的甲硫氨酸或 Met-tRNA_m 的甲酰化。所以细胞内有两种携带甲硫氨酸的 tRNA: tRNA_f, 用来与 fMet 相结合, 参与肽链合成的起始作用; tRNA_m, 携带正常的甲硫氨酸掺入肽链。



2. 70S 起始复合物的形成 fMet-tRNA_f 和 mRNA 是如何与核糖体相结合并启动蛋白质合成的呢? 在大肠杆菌中, mRNA 首先与核糖体的 30S 亚基相结合, 此反应必须有起始因子 3(IF₃, 分子量 21 000 的蛋白质)参加, 先形成 mRNA-30S-IF₃ 复合物(比例为 1:1:1), 然后在 IF₁(分子量为 8 000 的蛋白质)参与下, mRNA-30S-IF₃ 进一步与 fMet-tRNA_f、GTP

相结合,并释放出 IF_3 ,这样就形成一个 30S 起始复合物: 30S 核糖体-mRNA-fMet-tRNA_f。30S 起始复合物再与 50S 亚基相结合,形成一个有生物学功能的 70S 起始复合物,同时 GTP 水解成 GDP 和 P_i, IF_1 、 IF_2 被释出。这时, f-Met-tRNA_f 占据了核糖体上的肽酰位点(P 位点),空着的氨酰-tRNA 位点(A 位点)准备接受另一个氨酰 tRNA,为肽链延伸作好了准备(图 21-13)。

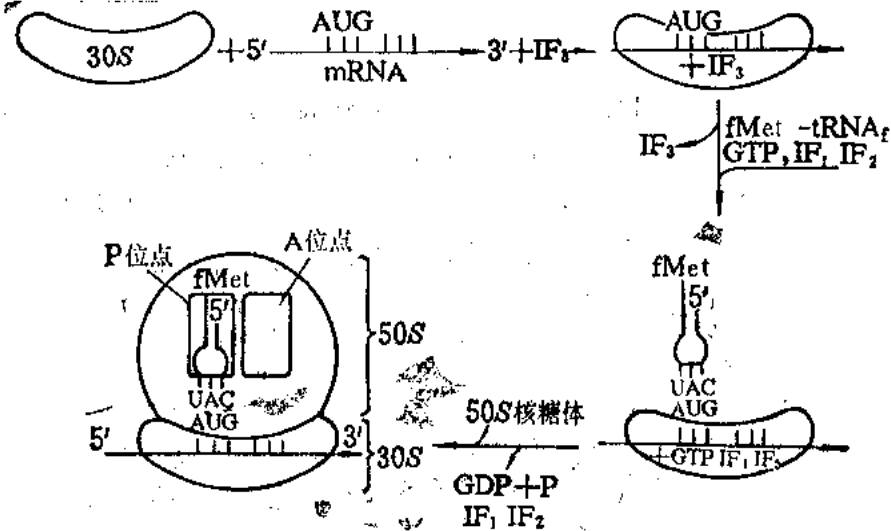


图 21-13 大肠杆菌 70S 起始复合物的形成

50S 亚基上的蛋白质 L_7 、 L_{12} 参与 GTP 之水解。

在 70S 起始复合物中, tRNA_f 上的反密码子一定要与 mRNA 上的起始密码子 AUG (GUG) 配对,以保证读码准确无误。

六、大肠杆菌中肽链的延伸

肽链延伸(elongation)分三步进行:

1. 一个新进入的氨酰-tRNA 结合到 70S 核糖体的 A 位点上 新进入的氨酰-tRNA 上

的反密码子必须与在 A 位点的 mRNA 上的密码子相互补。这一反应需要 GTP 及两类蛋白质因子参加: 延伸因子 EFT₀(分子量为 19 000), 延伸因子 EFT₁(分子量为 40 000), EFT₀ 很不稳定, EFT₁ 则较稳定。EFT₀ 先与 GTP 结合,再与氨酰-tRNA 结合,形成一个复合物,再与 70S 起始复合物相结合,并释出 EFT₀-GDP。EFT₀-GDP 再与 EFT₁ 及 GTP 反应,重新形成 EFT₀-GTP,并参与下一轮反应(图 21-14)。

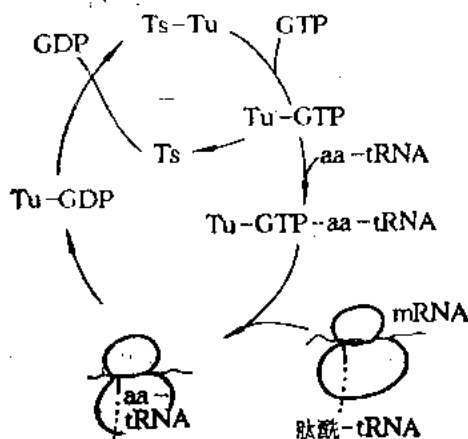


图 21-14 EFT₀ 及 EFT₁ 在肽链延伸中的作用

除了 fMet-tRNA_f 外,所有氨酰-tRNA 必须与 EFT₀、GTP 结合后才能进入 70S 核糖体的 A 位点。

2. 肽链的形成 肽酰基从 P 位点转移到 A 位点, 同时形成一个新的肽键, 即进入 A 位点的氨酰-tRNA 上的氨基与 P 位点上的肽酰-tRNA 上的羧基之间形成一个新的肽键。这一步需要有 50S 核糖体上的蛋白因子即肽酰转移酶 (peptidyltransferase) 参加。同时 P 位点上的 tRNA 卸下肽链而成为无负载的 tRNA, 而 A 位点上的 tRNA 这时所携带的不再是一个氨基酸而是一个二肽(图 21-15)。这一步反应还需要有较高浓度的 K^+ 参加。

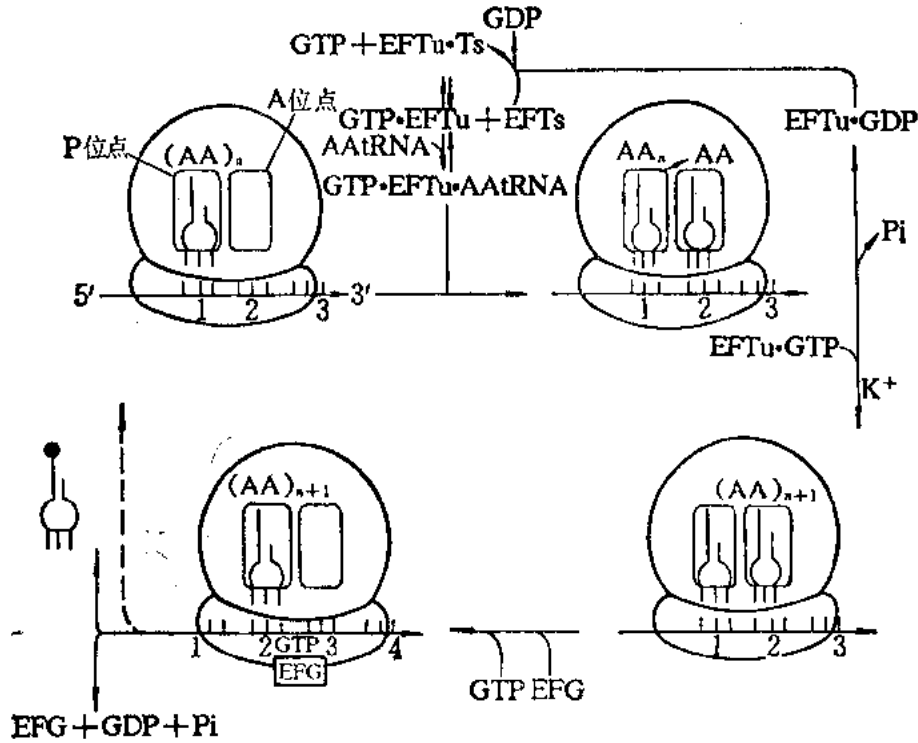


图 21-15 肽链的延伸过程

嘌呤霉素对蛋白质合成的抑制作用就发生在这一步上。嘌呤霉素的结构与氨酰-tRNA 3'-末端上的 AMP 残基的结构十分相似。肽酰转移酶也能促使氨基酸与嘌呤霉素结合, 形成肽酰嘌呤霉素, 但其连键不是酯键, 而是酰胺键。肽酰-嘌呤霉素复合物很易从核糖体上脱落, 从而使蛋白质合成过程中断(图 21-16)。这一点不仅证明了嘌呤霉素的作用机理, 也说明了活化氨基酸是添加在延伸肽链的羧基上的。

3. 移位 移位(translocation)是指核糖体沿 mRNA(5'→3')作相对移动。每次移动的距离为一个密码子的距离。移位的结果使原来在 A 位点上的肽酰-tRNA, 又回到了 P 位点上, 原来在 P 位点上的无负载的 tRNA 离开核糖体。移位反应需要一个蛋白质因子参加, 它称延伸因子 G, 缩写成 EFG, 也称移位酶(translocase), 还需要 GTP。但 GTP 的具体作用尚不清楚。过去认为 GTP 水解成 GDP 时释出的能量直接用于肽键的合成, 而目前却认为这部分能量是用于使 IF_2 , EFT_u 及 EFG 等因子从核糖体上释出, 使它们投入另一轮延伸反应中去。

移位的机理至今仍不十分清楚。但延伸与移位是两个分离的独立过程, 并不像原先所想象的是由于肽链的延伸作用推动移位, 移位只不过是被动的反应而已。

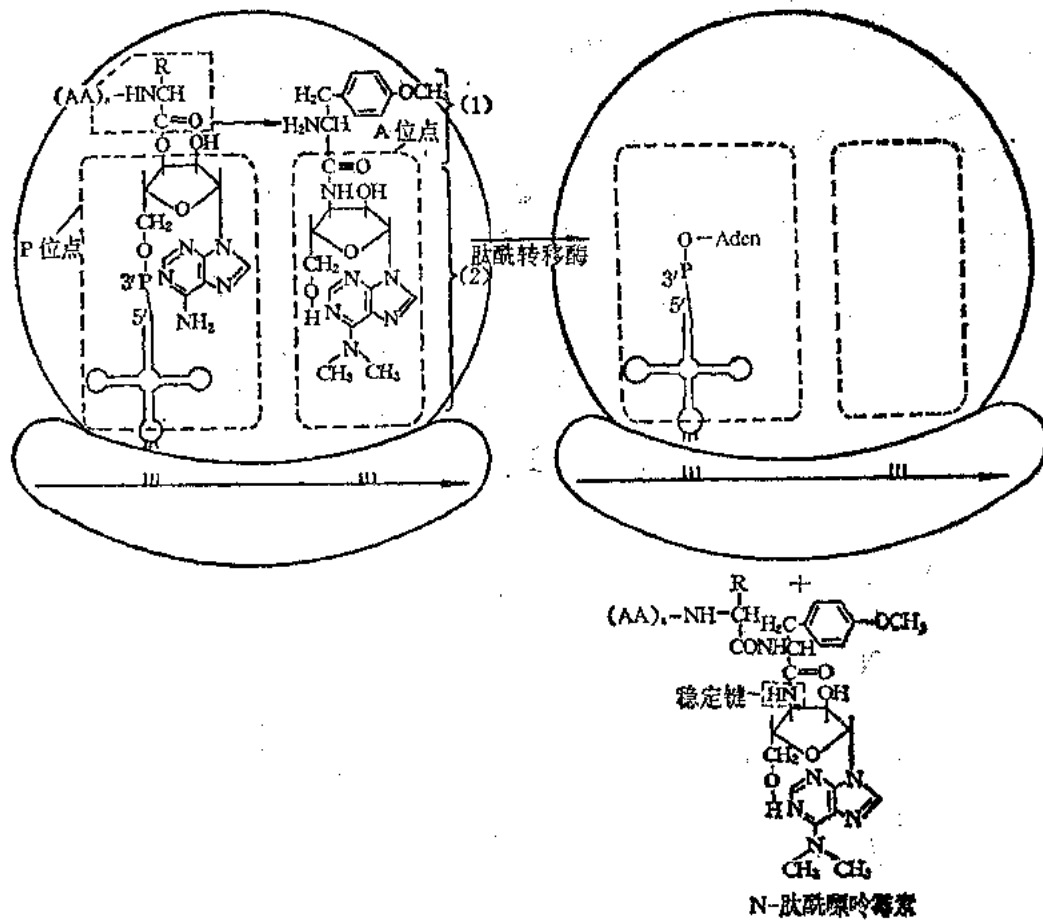


图 21-16 嘌呤霉素对蛋白质合成的抑制

肽链延伸过程每重复一次，肽链就伸长一个氨基酸的长度。很多抗菌素及激素对多肽合成的抑制及刺激作用都发生在这一步上。

七、大肠杆菌中肽链合成的终止与释放

肽链合成的终止(termination)包括两步(图 21-17): 1. 对 mRNA 上终止信号的识别; 2. 完工的肽酰-tRNA 酯键的水解, 以便使新合成的肽键释放出来。mRNA 上肽链合成终止密码子为: UAA, UAG, UGA。三种蛋白因子(RF₁, RF₂, RF₃)参与这一步。RF₁(分子量为 5 000)用以识别密码子 UAA, UAG。RF₂(分子量为 5 000)帮助识别 UAA, UAG。RF₃ 不识别任何终止密码子, 但能协助肽链释放。RF₁ 或 RF₂ 可能还可以使 P 位点上的肽酰转移酶活力转变成成为水解活力, 从而使肽酰-tRNA 不再转移到氨酰-tRNA 上, 而转入水相中。一旦 tRNA 从 70S 核糖体上脱落, 该核糖体就立即离开 mRNA, 解离成 50S 与 30S 亚基, 重又投入新一轮反应中去。2F₃ 与 30S 亚基结合后, 可防止 50S 亚基与 30S 亚基的聚合。

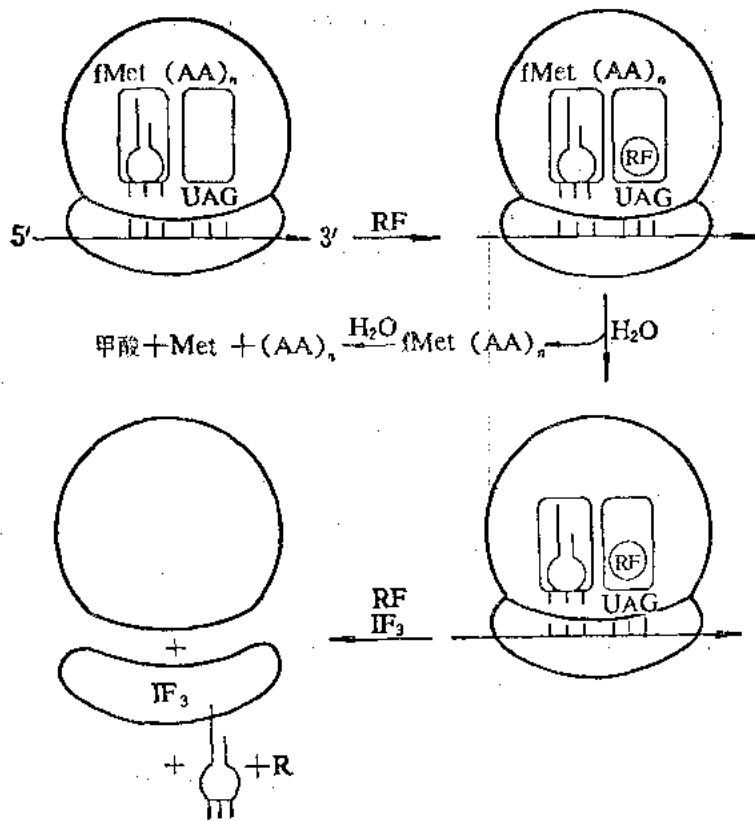


图 21-17 肽链合成的终止 (RF-释放因子)

八、真核细胞蛋白质生物合成

真核细胞蛋白质合成的机理与原核细胞十分相似,但是某些步骤更为复杂,涉及到的蛋白因子也更多。

1. 核糖体更大 真核细胞核糖体为 80S,可解离成 60S 与 40S 两个亚基。真核细胞核糖体的质量为 4 200 000 而原核细胞的只有 2 700 000。40S 亚基含有 18S rRNA, 60S 亚基含有 5S, 5.8S 及 28S rRNA。

2. 起始 tRNA 真核细胞多肽合成的起始氨基酸为甲硫氨酸;而不是 N-乙酰甲硫氨酸。起始 tRNA 为 Met-tRNA^{Met}, 此 tRNA 分子不含 T_ψC 序列,这在 tRNA 家族中是十分特殊的。

3. 起始密码子 为 AUG, 它的上游 5'-端也不含富嘌呤的序列。通常,在 mRNA 5'-末端的 AUG 密码子所在的部位也就是多肽合成的起点。40S 核糖体与 m-RNA 5'-端的帽子相结合后,向 3'-方向移动,以便寻找 AUG 密码子。这过程要消耗 ATP。Met-tRNA^{Met} 上的反密码子与 40S 亚基相结合,并与 mRNA 上的 AUG 形成互补碱基对。真核细胞 mRNA 通常只有一个 AUG 密码子,每种 mRNA 只转译出一种多肽。

4. 80S 起始复合物 真核细胞转译中涉及的蛋白因子较多,从兔网织红细胞中已分离出多种蛋白因子。用 eIF 来表示真核细胞转译中的起始蛋白因子。表 21-10 为兔网织红细胞中的 eIF 的一些特性。

表 21-10 真核细胞肽链合成起始因子

种类	分子量		功能
	亚基	天然态	
eIF-1	15 000	15 000	40S 起始复合物形成
eIF-2	{ 55 000 50 000 35 000	125 000	met-tRNA ^{Met} 及 GTP 的结合
eIF-3	很多亚基	≥500 000	mRNA 的结合, 80S 核糖体的解离
eIF-4A	50 000	50 000	天然 mRNA 与 40S 亚基结合
eIF-4B	(80 000)?	(80 000)	与 mRNA 的“帽子”识别
eIF-4C	19 000	17 000	稳定 30S 起始复合物
eIF-4D	17 000	15 000	亚基的结合, 肽链延伸作用
eIF-5	150 000	125 000	80S 核糖体的形成, GTPase
eIF-3A	65 000	65 000	tRNA 与 40S 核糖体结合

真核细胞多肽合成的起始复合物较大, 为 80S, 其形成过程如下: 首先形成 40S 起始复合物。这个过程涉及许多起始因子。eIF₂-GTP (eIF₂ 的分子量为 1 000 000) 使 Met-tRNA^{Met} 与 40S 亚基相结合。5' 帽子结合蛋白 (cap-binding protein (CBP)) 与 mRNA 5'-帽子相结合, eIF₃ 与 mRNA 5'-端的 AUG 相识别。eIF₄ 则促使 ATP 水解成 ADP, 提供反应的能量。eIF₅ 诱导 eIF₂ 和 eIF₃ 与 Met-tRNA^{Met} 与 AUG 识别后的释放。eIF₅ 促使 eIF₂-GTP 中 GTP 的

水解。最后, 60S 亚基参与起始复合物的形成, 生成 80S 起始复合物。

5. 肽链延伸因子与终止因子 真核细胞中的肽链延伸因子为 eIF1 α 和 eIF1 β (相当于原核细胞中的 EFT₁ 和 EFT₂)。真核细胞中的多肽合成终止因子称信号释放因子 (signal release factor) 写成 eRF。

6. 蛋白质激酶参与真核细胞蛋白质合成的调节 在真核细胞中, 蛋白质激酶 (protein kinase) 可以催化起始因子 eIF₂ 磷酸化。eIF₂ 的作用是将 Met-tRNA^{Met} 送至 40S 核糖体亚基上, eIF₂ 被磷酸化后就难以再投入下一轮的起始作用, 所以蛋白质合成受到抑制。可用内织网细胞中血红蛋白亚基合成中的调节作用为例加以说明 (图 21-18)。

当细胞内缺乏血红素时, 蛋白激酶被激活, 并使 eIF₂ 的 α -亚基发生磷酸化。eIF₂ 的功能是促使 Met-tRNA^{Met} 转移到 40S 亚基核糖体上。当 eIF₂ 刚从 40S 亚基释放出来时, eIF₂ 是

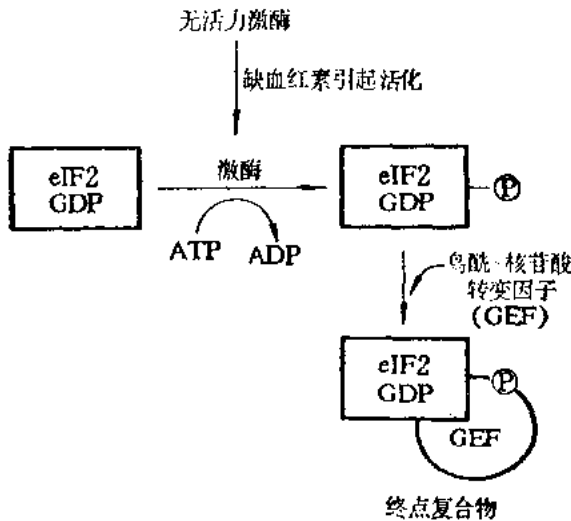


图 21-18 eIF₂ 磷酸化后可抑制真核细胞的多肽合成起始作用

与GDP相结合着的。 eIF_2 -GDP这种结构不能促使Met-tRNA^{Met}转移到40S亚基上去,只有 eIF_2 -GTP才有这种功能。鸟酰核苷酸交换因子(guanyl nucleotide exchange factor, GEF)可以使 eIF_2 -GDP变成 eIF_2 -GTP,但是当 eIF_2 -GDP被磷酸化以后,GEF就无能为力了。因为磷酸化了的 eIF_2 -GDP与GEF具有极大的亲和力,一旦结合以后,就难以解离,所以, eIF_2 就不能再投入新的起始作用。磷酸化了的 eIF_2 只有当脱磷酸化后才能重新获得其功能。有一种专一的磷酸酶可以催化这个反应。 eIF_2 磷酸化作用具有重要生理意义。当血红素含量降低时,血红蛋白的合成停止,以防止无血红素的血红蛋白(apohemoglobin)的合成,因为它很易变性。细胞是不会做这种徒劳的工作的。

九、蛋白质合成的抑制剂

除了上面提到的嘌呤霉素外,还有许多抗菌素及毒素可抑制蛋白质合成。氯霉素、四环素、链霉素只抑制原核细胞的转译,但不作用于真核细胞。氯霉素只结合70S核糖体,不与80S核糖体结合。氯霉素对人的毒性可能与线粒体蛋白质合成受到抑制有关。链霉素、新霉素、卡那霉素与原核细胞30S核糖体相结合,可引起密码错读。

亚胺环己酮(cycloheximide)只作用于80S核糖体,所以,只抑制真核细胞的转译。

由白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)所产生的白喉毒素(diphtheria toxin)也是一种蛋白质。这种毒素是由寄生于某些白喉杆菌内的溶原性噬菌体的基因组所编码的。几微克毒素足以致人于死命,因为这种毒素可抑制蛋白质合成。白喉毒素可以与 EIF_2 结合,可以抑制肽链的移位作用。

第五节 多肽在合成后的定向输送与转译后加工

在核糖体上新合成的多肽被送往细胞的各个部分,以行使各自的生物功能。大肠杆菌新合成的多肽,一部分仍停留在胞浆之中,一部分则被送到质膜,外膜、或质膜与外膜之间的空隙。有的也可分泌到胞外。真核细胞中新合成的多肽被送往溶酶体、线粒体、叶绿体、胞核等细胞器。所以新合成的多肽的输送是有目的地定向地进行的。那么,这种定向的输送是如何实现的呢?从现有资料看,原核细胞与真核细胞有极相似的输送机理。这里让我们先分析一下在真核细胞中发生的情形。

一、信号肽及信号肽的识别

在真核细胞中,当某一种多肽的N-端刚开始合成不久,这种多肽合成后的去向就已被决定。一部分核糖体以游离状态停留在胞浆中,它们只合成供装配线粒体及叶绿体膜的蛋白质。另一部分核糖体,受新合成的多肽的N-端上的信号肽(signal sequence)所控制而进入内质网,使原来表面平滑的内质网(smooth ER)变成有局部凸起的粗糙内质网(rough ER)。与内质网相结合的核糖体可合成三类主要的蛋白质:溶酶体蛋白,分泌到胞外的蛋白和构成质膜骨架的蛋白。信号肽的概念首先是由D. Salatini和G. Blobel所提出的。以后,G. Milstein

和 G. Brownlee 在体外合成的免疫球蛋白肽链的 N-端找到了这种信号肽。信号肽的长度在 20 氨基酸残基左右。当时,只是在体外合成的未经转译后加工的免疫球蛋白上找到了信号肽,但不能在体内合成的经过转译后加工的成熟免疫球蛋白上找到它。因为在体内合成时,在转译后加工时,信号肽被信号肽酶(signal peptidase)切掉了。以后在很多真核细胞的分泌蛋白中都发现有信号肽。

信号肽具有一些共同的特征:肽链长度为 13—26 个氨基酸残基;氨基端至少含有一个带正电荷的氨基酸,在中部有一段长度为 10—15 氨基酸残基的由高度疏水性的氨基酸组成的肽链,常见的为丙氨酸、亮氨酸、缬氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸。这个疏水区很重要,其中某一个氨基酸被非极性氨基酸置换时,信号肽即失去其功能;在信号肽的 C-端有一个可被信号肽酶识别的位点,此位点上游常有一段疏水区较强的 5 肽,信号肽酶切点上游的第一个(-1)及第三个(-3)氨基酸常为具有一个小侧链的氨基酸(如丙氨酸)。图 21-19 为一些真核细胞的信号肽结构。

		切点
人生长激素	MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA	FPT
人胰岛素原	MALWMRLLPALLALLALWGPDPAAA	FVN
牛血清蛋白原	MRWVTFISLLLESSAYS	RGV
小鼠抗体 H 链	MKVLSELLYLLTAPHIMS	DVQ
刀菌菌酶	MRSLLTIVLCCFLPKLAALG	KVF
蜂毒蛋白(promellitin)	MKPLVNVALVEMVVI SYIYA	APE
果蝇唾液蛋白(glyc protein)	MILLVVAVFA CNLIGFA DPASG	CKD
玉米蛋白 19	MAAKLECLIMLLGLSASAATA	SIF
酵母转化酶	MLLOARLFLLAGFAAKI SA	SMT
人流感病毒 A	MKAALLVLLYAFVAG	DQI

图 21-19 一些真核细胞多肽上氨基端的信号肽的结构

疏水键以加重线表示,碱性氨基酸(带网纹的字母)常处于疏水核以前。

信号肽的位置也不一定在新生肽的 N-端。有些蛋白质(如卵清蛋白)的信号肽位于多肽链的中部,但其功能则相同。

那么,信号肽又是由什么蛋白质加以识别的呢? Blobel 等已证明,识别信号肽的是一种核蛋白体,称为信号识别体(signal recognition particle, SRP)。SRP 的质量为 325 000,由一分子 7SL RNA(长 300 核苷酸)和 6 个不同的多肽分子组成。7SL RNA 上有两段核苷酸序列,称为 A₁u 序列。A₁u 序列在哺乳类 DNA 中颇为常见。SRP 有两个功能域(domain),一个用以识别信号肽,另一个用以干扰进入的氨酰-tRNA 和肽酰移位酶的反应,以终止多肽链的延伸作用,信号肽与 SRP 之结合发生在蛋白质合成刚开始时,即 N-端的新生肽链刚一出现时,一旦 SRP 与带有新生肽链的核糖体相结合,肽链的延伸作用暂时终止,或延伸速度大大减低。SRP-核糖体复合物就移动到内质网上并与那里的 SRP 受体停泊蛋白(docking protein)相结合。一旦与此受体相结合后,蛋白质合成的延伸作用又重新开始,SRP 受体是一个二聚体蛋白,由 69 000 的 α 亚基与 30 000 的 β 亚基组成。然后,带有新生肽链的核糖体被送入多肽移位装置(translocation machinery),同时,SRP 又被释放到胞浆中,新生肽链又继续延长。移位装置含有两个膜本体蛋白(integral membrane protein): ribophorin I 和 II (ribophorin)。

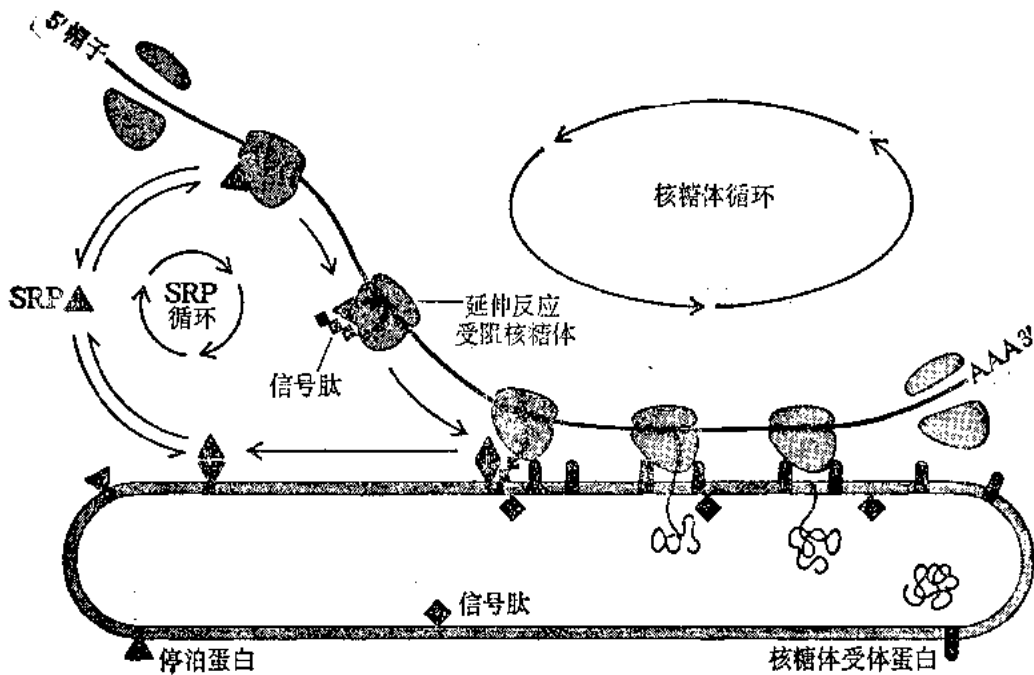


图 21-20 信号肽的识别过程

上述整个过程总结于图 21-20 中。

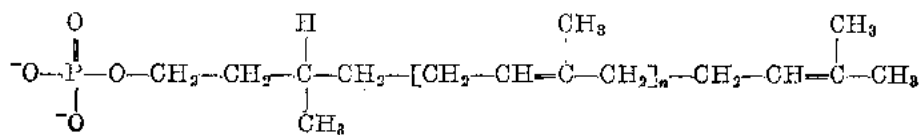
肽链延伸与肽链合成的终止之间的关系并不像早先所说那样，是靠肽链的延伸作用来推动肽链的移位，使合成中的肽链穿过核糖体大小亚基之间的坠道。实际上，这是两个并不一定在同一时间发生的步骤。肽链移位作用需要新生肽上一段称终止转移肽 (stop-transfer sequence) 或膜固定肽 (membrane anchor sequence) 的多肽序列参加。

二、内质网上多肽的糖基化修饰

多肽经移位后，在内质网的小腔 (lumen) 中被修饰。这些修饰作用包括：N-端信号肽的切除；二硫键形成，使线形多肽呈现一定空间结构及糖基化作用。

糖基化作用使多肽链转变成糖蛋白。许多膜本体蛋白及抗原蛋白都是糖蛋白。糖蛋白中的糖苷键有两类：一类是肽链上天冬酰胺侧链上的 N 原子与寡聚糖核之间构成的 N-糖苷键。另一类是肽链上丝氨酸、苏氨酸侧链上的氧原子与寡聚糖核之间构成的 O-糖苷键。通常在糖蛋白上发现的寡聚糖核 (oligosaccharide core) 是五聚糖。其成分为三分子甘露糖及二分子 N-乙酰胺基葡萄糖 (N-acetylglucosamine)。但是在糖蛋白形成过程中，寡聚糖核的形成过程较为复杂。

寡聚糖核是如何被带到蛋白质上的呢？已证明携带的载体是长萜醇的磷酸酯 (dolichol phosphate)。它是一条具有很长的烃链的磷酸酯。末端的磷酸基可与核糖结合。



长萜醇磷酸酯 (n=15-19)

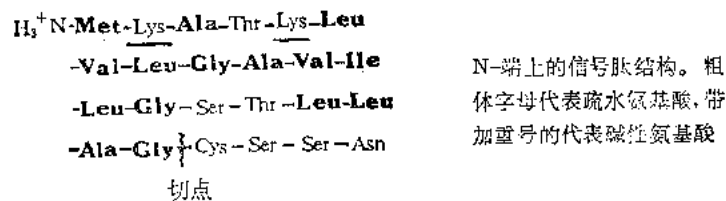
三、高尔基体中多肽的糖基化修饰及多肽的分类

高尔基体主要有两方面功能：一是对糖蛋白上的寡聚糖核作进一步修饰与调整；二是将各种多肽进行分类并送往溶酶体、分泌粒(granule)和质膜等目的地。但是何种蛋白质应送往何处，是由蛋白质本身的空间结构决定的。

高尔基体是由许多层袋状的膜结构组成的。糖蛋白的进一步糖基化修饰就是在这种膜结构中完成的。以溶酶体中的酶类的输送为例，由于这些酶类自身构象的变化可与6-磷酸甘露糖酯相结合。后者可被高尔基体膜上的受体识别，最终使这些酶——糖蛋白进入溶酶体。所以，6-磷酸甘露糖酯是一种导向标志，指挥糖蛋白的运输方向。但6-磷酸甘露糖酯对分泌蛋白与质膜蛋白并不起导向标志的作用。

四、细菌中新合成多肽的定向输送

细菌中新合成多肽的定向输送的情形与真核细胞中的十分相似。大肠杆菌中，新生多肽链上N-端也有一段信号肽结构，有时也称引导肽(leader sequence)(图21-21)。这段信号肽也可被信号肽酶切除。



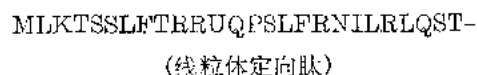
N-端上的信号肽结构。粗体字母代表疏水氨基酸，带加重号的代表碱性氨基酸

图 21-21 大肠杆菌脂蛋白原(prolipoprotein)

五、线粒体和叶绿体蛋白质的来源

线粒体DNA基因组可编码全部线粒体RNA，但只编码一小部分线粒体蛋白。叶绿体的情形也相似。大部分线粒体和叶绿体的蛋白质是由细胞核基因组DNA编码的，并在胞浆内由游离核糖体合成这些蛋白质，再送到这些细胞器中去。

由核基因组编码的线粒体外膜蛋白(outer membrane protein)的N-端上也有一段肽链，称线粒体定向肽(mitochondrial entry sequence)，起信号肽的作用。它可以与外膜上的相应位点相识别。线粒体定向肽富含带正电荷的氨基酸和丝氨酸、苏氨酸。



线粒体中新合成多肽进入内膜，膜间空隙和基质(matrix)的问题更为复杂。

叶绿体新生多肽被输送到外膜、内膜，膜间空隙、基质(stroma)、类囊体膜(thylakoid membrane)和类囊体沟(thylakoid lumen)等处。叶绿体新生多肽的定向输送也是由N-端上的一段肽链决定的，称叶绿体转移肽(transit sequence)。

提 要

蛋白质生物合成(翻译,转译)的机理,对于原核生物与真核生物来说,是大同小异的。

mRNA 是蛋白质生物合成的模板, mRNA 上的遗传信息来自 DNA。所以蛋白质合成的遗传信息归根结蒂是由 DNA 提供的。mRNA 的概念是由 Jacob 与 Monod 提出的,并得到了实验的证实。肽链上各个氨基酸的排列顺序是由 mRNA 上的核苷酸排列顺序决定的。每三个核苷酸决定一个氨基酸的位置,称为三联体密码或密码子。密码字典中一共有 64 组密码子,61 组用来编码氨基酸。UAA, UAG, UGA 为终止信号。AUG 为起始信号并编码甲硫氨酸。遗传密码是无标点符号的,简并的,而且是接近于完全通用的。tRNA 在阅读密码时起重要作用,它们的反密码子用来识别 mRNA 上的密码子。在识别过程中,密码子上头两位碱基较为重要,而第三位则不太重要。这种密码的摆动性或 tRNA 在阅读密码上的灵活性,减低了由遗传密码的突变而引起的基因产物中的错误。

核糖体是蛋白质生物合成的工厂。原核细胞核糖体为 70S,由 50S 与 30S 两个亚基组成,真核细胞核糖体为 80S 由 40S 与 60S 两个亚基组成。若干个核糖体与 mRNA 分子同时结合,形成多核糖体。rRNA 在核糖体中既具有结构上的功能,又参与转译过程的起始等反应。同样,核糖体蛋白也是既具有结构上的功能,许多核糖体蛋白又是转译过程中必不可少的因子。关于核糖体中 rRNA 及蛋白的功能还有待深入研究。

原核细胞蛋白质合成与真核细胞中的情形十分相似,对大肠杆菌蛋白质合成的机理了解最为详细。

肽链合成时延伸的方向是从 N-端到 C-端。合成速度极快。

mRNA 上信号被转译的方向是从 5'-端向 3'-端。

氨基酸必须经活化才能掺入多肽。这是多肽合成前的准备工作。氨酰-tRNA 合成酶催化这一反应。形成氨酰-tRNA。这类酶具有较高的专一性。既对氨基酸又对 tRNA 具有高度的选择性,以防止错误的氨基酸掺入多肽。一旦形成氨酰-tRNA 后,氨基酸的去向就由 tRNA 决定,所以 tRNA 具有接头的作用。tRNA 基因的突变可以校正结构基因上的某些突变,使基因产物仍具有功能,这称基因校正突变。

大肠杆菌中多肽合成的第一步是 70S 起始复合物的形成。mRNA 上的起始密码子 AUG, 16S rRNA 的 3'-端序列, 30S 及 50S 核糖体亚基,起始氨基酸及起始 tRNA 等成分都参与这一复杂的过程。

第二步是肽链的延伸,分三步进行,一个新进入的氨酰-tRNA 结合到 70S 核糖体的 A 位点上后,肽酰基从 P 位点转到 A 位点上,并形成肽键,核糖体沿 mRNA 移位, mRNA 上的下一个密码子又进入 A 位点,氨酰-tRNA 从 A 位点上移位到 P 位点,开始新一轮肽链延伸反应。

第三步为肽链合成的终止及释放。当碰到 mRNA 的终止信号时,释放因子可完成终止信号的识别并使肽链释放到介质中。

真核细胞中的情形略有不同。起始复合物的大小为 80S, 起始 tRNA 为甲硫氨酸(而不是原核细胞所用的 N-甲酰甲硫氨酸), 起始 tRNA 也不同, 起始密码子为 AUG。涉及到的蛋白因子也较多。肽链延伸与终止过程中的延伸因子与信号释放因子也不同。

许多抗菌素和毒素是多肽合成的抑制剂。

多肽合成后的定向输送的机理较为复杂。定向输送是由 N-端一段肽段, 称信号肽控制的, 所以一旦信号肽出现在新生肽链上, 此肽链合成后的去向也就决定了。信号肽结构有一些特征, 它可被信号识别体识别。信号识别体又与内质网上的特定受体相识别。

在内质网上, 多肽可遭到糖基化修饰, 形成糖蛋白。其他的修饰包括切去信号肽, 形成二硫键等等。

多肽的进一步修饰是在高尔基体中实现的。在高尔基体中还将多肽分类并输送到各处去。

习 题

1. mRNA 的概念是如何形成的? 如何证实的?
2. 遗传密码有哪些特点? 如何证明是三联体密码?
3. 核糖体的基本结构与功能有哪些?
4. 何谓密码子的摆动性? 何谓基因间校正突变?
5. 假定以下列 mRNA 上的片段为模板, 合成的多肽有何氨基酸序列:

5'GGUUFUCAUGGACGAAUAGUGAUAAUAU3'

6. 按下列 DNA 单链

5', TCGTCGACGATGATCATCGGCTACTCG3'

试写出:

- ① DNA 复制时, 另一单链的序列;
 - ② 转录成的 mRNA 的序列;
 - ③ 合成的多肽的序列。
7. 试设想一下, 在转译过程中, 在哪些环节上保证了所合成的多肽的正确无误?
 8. 氨酰-tRNA 合成酶有何功能?
 9. tRNA 有何功能?
 10. 嘌呤霉素如何抑制蛋白质合成?
 11. 在蛋白质定向输送时, 多肽本身有何作用?
 12. 蛋白质的糖基化如何完成?
 13. 高尔基体的功能是什么?

主要参考书

1. Lehninger, L. (1977) Biochemistry (2nd ed). Worth Publishers, Inc. New York.
2. Lehninger, L. (1982) Principle of Biochemistry. Worth Publishers, Inc. New York.
3. Corn, E., and Stumpt, R. (1976) Outline of Biochemistry (4th ed), Wiley, New York.
4. Stryer, L. (1988) Biochemistry (3rd ed) W. H. Freeman and Co. New York.
5. Watson, J., Hopkins, N., Roberts, J. and Steitz, J. (1987) Molecular Biology of the Gene (4th ed). The Benjamin/Cumming Co. Inc. California.

(赵邦悌)

第二十二章 细胞代谢和基因表达的调节控制

细胞是生物机体的结构和功能单位。细胞代谢是一切生命活动的基础。细胞代谢包括物质代谢、能量代谢和信息代谢三个方面。任何物质变化总有能量变化,而能量变化又总是伴随着它们组成成分相对无序和有序结构的变更。组织结构的这种变化可以通过称为“熵”的热力学函数进行测量。熵越大,系统越混乱;反之熵越小,系统的有组织程度就越高。信息也可以作为系统组织程度的量度,获得信息便意味着混乱程度或者不确定程度的减少,也就是说它的组织程度提高。因以可以说信息就是负熵。活细胞不断与环境交换物质,摄取能量,输入负熵,从而得以构建和维持其复杂的组织结构;一旦这种关系破坏,死亡便到来,细胞就解体了(参看第十章生物能学)。

前面我们分别叙述了糖、脂类、蛋白质和核酸等物质的代谢过程,以及在这些物质代谢过程中能量和信息的变化。实际上,生物机体的新陈代谢是一个完整统一的过程,并且存在复杂的调节机制。生物体内的代谢调节在三种不同的水平上进行,即(1)分子水平调节;(2)细胞水平调节;(3)多细胞整体水平调节。所有这些调节机制都是在基因产物蛋白质(可能还有 RNA)的作用下进行的,也就是说与基因表达调控有关。

在这一章里,我们将着重介绍生物体内各种代谢途径间的相互联系,酶促反应的反馈抑制和激活,细胞结构对代谢的控制,神经和激素的调节作用,以及原核和真核生物基因表达的调控机制。

第一节 代谢途径的相互联系

生物界,包括人类、动物、植物和微生物,其结构特征和生活方式多种多样,千变万化。然而,它们的新陈代谢有着共同的规律。这也表明地球上的生物有统一的起源。

所有细胞都是由四类生物大分子(多糖、脂类复合物、蛋白质和核酸)、为数有限的生物小分子、无机盐和水所组成。生物大分子的分子量在数千道尔顿以上。多糖、蛋白质和核酸都是高聚物,它们由较小的基本结构单位所组成。多糖是由同一种单糖聚合而成,有些多糖也含有几种单糖或单糖衍生物,聚合链分支或不分支。蛋白质或组成蛋白质亚基的多肽链是由 20 种氨基酸组成的长链聚合物。RNA 由 4 种核糖核苷酸所组成;DNA 由 4 种脱氧核糖核苷酸所组成,它们也都是不分支的长链分子。脂类分子仍属于生物小分子,然而它们可以聚集成超分子结构,因此将脂类复合物也归之为生物大分子。生物大分子具有高度特异性;生物之间的差别是由它们的生物大分子决定的。多糖和脂类复合物的结构特异性由合成它们的酶所决定,此外也受到先存结构(preexisting structure)的影响。蛋白质和核酸的合成除需要底物、能量和酶外,还需要模板;它们的结构信息来自 DNA 和 RNA 模板。因此核酸被称为信息分子。

细胞从环境中取得物质和能量,用以构建自身的组成结构,同时分解已有的成分,加以再利用,并将不被利用的代谢产物排出胞外。细胞是如何经济有效地转化各类物质的?这里就细胞代谢总的原则和方略作一概述。

一、代谢途径交叉形成网络

细胞内有数百种小分子在代谢中起着关键的作用,由它们构成了成千上万种生物大分子。如果这些分子各自单独进行代谢而互不相关,那末代谢反应将变得无比庞杂,以至细胞无法容纳。细胞代谢的原则和方略是,将各类物质分别纳入各自的共同代谢途径,以少数种类的反应,例如氧化还原、基团转移、水解合成、基团脱加、异构反应等,转化种类繁多的分子。不同的代谢途径可通过交叉点上关键的中间代谢物而相互作用和相互转化。这些共同的中间代谢物使各代谢途径得以沟通,形成经济有效、运转良好的代谢网络。其中三个最关键的中间代谢物是:6-磷酸葡萄糖、丙酮酸和乙酰辅酶A。

现将细胞内4类主要有机物质:糖、脂类、蛋白质和核酸,相互转变关系,分别叙述如下:

(一)糖代谢与蛋白质代谢的相互关系

糖是生物机体重要的碳源和能源,可用于合成各种氨基酸的碳链结构,经氨基化或转氨后,即生成相应的氨基酸。例如,糖在分解代谢过程中可产生丙酮酸,丙酮酸经三羧酸循环,转变成 α -酮戊二酸和草酰乙酸。这三种酮酸均可加氨基或经氨基移换作用,分别形成丙氨酸、谷氨酸和天冬氨酸。此外,在糖分解过程中产生的能量,尚可供氨基酸和蛋白质合成之用。

蛋白质可以分解为氨基酸,在体内转变为糖。许多种氨基酸在脱氨后转变为丙酮酸,再经糖原异生作用可生成糖,这类氨基酸称为生糖氨基酸。例如,甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、组氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、精氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸等,都是生糖氨基酸。此外,苯丙氨酸、酪氨酸、异亮氨酸和色氨酸也能产生糖。

(二)脂类代谢与蛋白质代谢的相互联系

细胞膜由类脂和蛋白质组成。脂类在分解过程中能释放出较多的能量,因以可作为体内贮藏能量的物质。脂类与蛋白质之间可以互相转变。

脂类分子中的甘油可先转变为丙酮酸,再转变为草酰乙酸及 α -酮戊二酸,然后接受氨基而转变为丙氨酸,天冬氨酸及谷氨酸。脂肪酸可以通过 β -氧化生成乙酰辅酶A,乙酰辅酶A与草酰乙酸缩合进入三羧酸循环,从而跟天冬氨酸及谷氨酸相联系。

但是这种由脂肪酸合成氨基酸碳链结构的可能性是受限制的。实际上,当由乙酰辅酶A进入三羧酸循环,从而形成氨基酸时,需要消耗三羧酸循环中的有机酸,如无其他来源补充,反应便将不能进行。在植物和微生物中存在乙醛酸(CH_2O_2)循环。可以由二分子乙酰辅酶A合成一分子琥珀酸,用以增加三羧酸循环中的有机酸,从而促进脂肪酸合成氨基酸。例如,含有大量油脂的植物种子,在萌发时,由脂肪酸和铵盐形成氨基酸的过程,进行得极为强烈。微生物利用醋酸或石油烃类物质发酵生产氨基酸;可能也是通过这条途径。但在动物体内不存在乙醛酸循环。一般来说,动物组织不易利用脂肪酸合成氨基酸。

蛋白质转变成脂肪,则在动物体内也能进行。生酮氨基酸有亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、

酪氨酸、色氨酸等,这些生酮氨基酸在代谢过程中能生成乙酰乙酸。由乙酰乙酸再缩合成脂肪酸。至于生糖氨基酸,通过丙酮酸,可以转变为甘油,也可以在氧化脱羧后转变为乙酰辅酶 A,再经丙二酸单酰途径合成脂肪酸。

此外磷脂分子中的胆胺或胆碱,主要是由丝氨酸转变而成。丝氨酸在脱去羧基后形成胆胺。胆胺是脑磷脂的组成成分。胆胺在接受甲硫氨酸(亦称蛋氨酸)给出的甲基后,即形成胆碱。胆碱是卵磷脂的组成成分。

(三)糖代谢与脂类代谢的相互联系

糖与脂类物质也能互相转变。糖转变为脂类的大致步骤为:糖先经酵解过程,生成磷酸二羟丙酮及丙酮酸。磷酸二羟丙酮可还原为甘油。丙酮酸经氧化脱羧后转变为乙酰辅酶 A,然后再缩合生成脂肪酸。脂类分解产生的甘油可以经过磷酸化生成 α -甘油磷酸,再转变为磷酸二羟丙酮。后者沿酵解过程逆行即可生成糖。至于脂肪酸转变为糖的过程,则有一定的限度。脂肪酸通过 β -氧化,生成乙酰辅酶 A。在植物或微生物体内,乙酰辅酶 A 可缩合成三羧酸循环中的有机酸,如经乙醛酸循环生成琥珀酸,琥珀酸再参加三羧酸循环,转变成草酰乙酸,由草酰乙酸脱羧生成丙酮酸,丙酮酸即可转变成糖。但在动物体内,不存在乙醛酸循环,通常情况下,乙酰辅酶 A 都是经三羧酸循环而氧化成二氧化碳和水,生成糖的机会很少。虽然同位素实验表明,脂肪酸在动物体内也可以转变成糖,但在这种情况下,需要有其他来源补充三羧酸循环中的有机酸。

在某些病理状态下,也可以观察到糖代谢与脂类代谢之间的密切关系。例如,糖尿病患者的糖代谢发生了障碍,同时也常伴有不同程度的脂类代谢紊乱。由于糖的利用受阻,体内必须依靠脂类物质的氧化来供给能量,因此,大量动用体内贮存的脂肪,运到肝脏组织内进行氧化,结果产生大量酮体,必须经血液运到其他组织,如肌肉组织,再被氧化。酮体本身多为酸性物质,血液中酮体增高时,常有发生酸中毒的危险。当饥饿时,体内无糖可供利用,也会产生与糖尿病相类似的情况,大量动用脂肪,并造成酮体过多。

(四)核酸代谢与糖、脂肪及蛋白质代谢的相互联系

核酸是细胞中重要的遗传物质,它通过控制蛋白质的合成,影响细胞的组成成分和代谢类型。一般来说,核酸不是重要的碳源、氮源和能源,虽然生物机体也能利用其中的碳、氮和能量。

许多核苷酸在代谢中起着重要的作用。例如 ATP 是能量和磷酸基团转移的重要物质。UTP 参与单糖的转变和多糖的合成。CTP 参与卵磷脂的合成。GTP 供给合成蛋白质肽链时所需要的能量。此外,许多重要的辅酶,例如,辅酶 A、烟酰胺核苷酸和异咯嗪核苷酸等,都是腺嘌呤核苷酸的衍生物。腺嘌呤核苷酸还可以转变为组氨酸。

另一方面,核酸本身的合成,又受到其他物质特别是蛋白质的作用和控制。例如,甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺参加嘌呤和嘧啶环的合成。核酸的合成除需要酶催化外,还需要多种蛋白质因子参与作用。

综合以上所述,可以看出,糖、脂类、蛋白质和核酸等物质在代谢过程中都是彼此影响,相互转化和密切相关的。三羧酸循环不仅是各类物质共同的代谢途径,而且也是它们之间相互

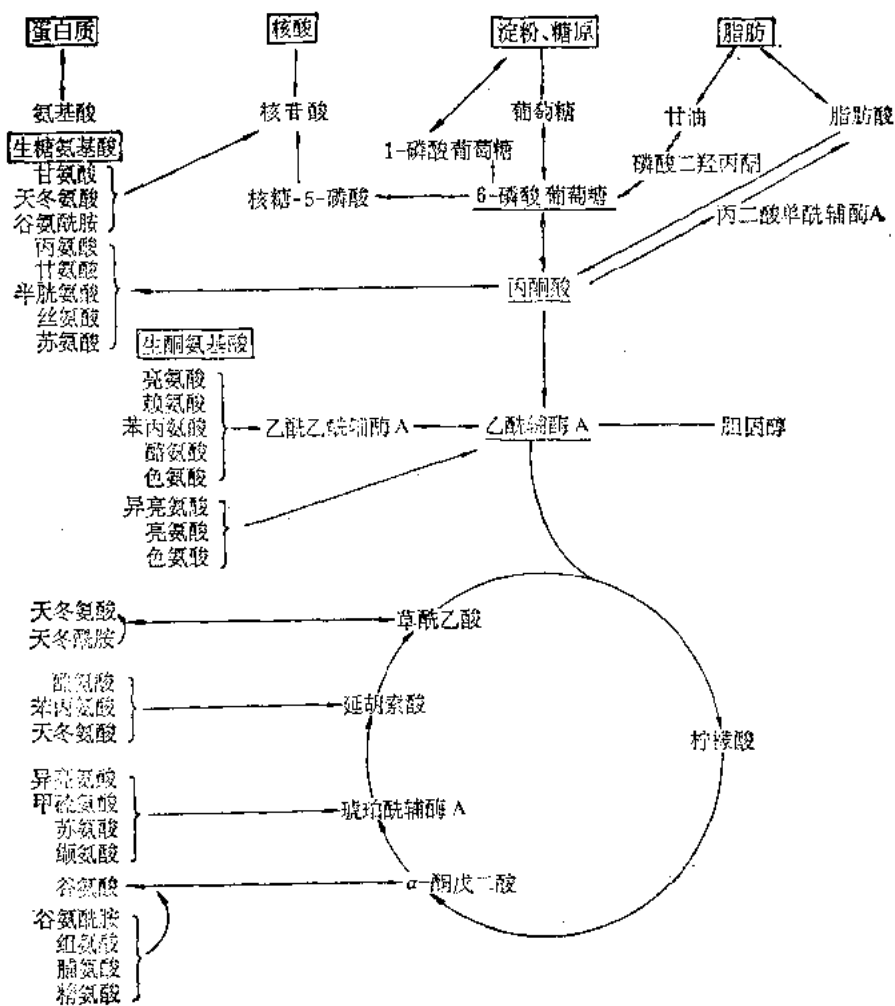


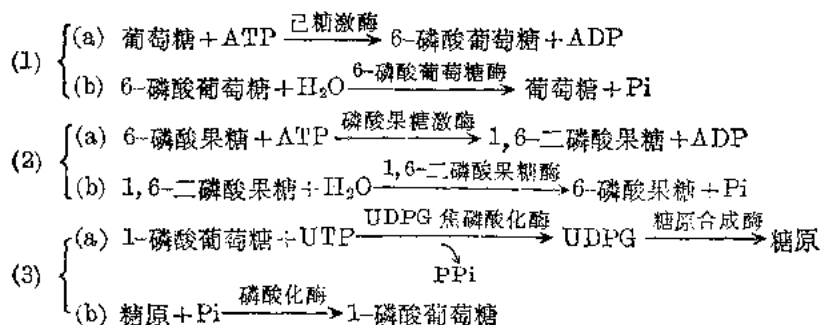
图 22-1 糖、脂类、蛋白质及核酸代谢的相互关系示意图

联系的渠道。现将四类物质的主要代谢关系总结如图 22-1。

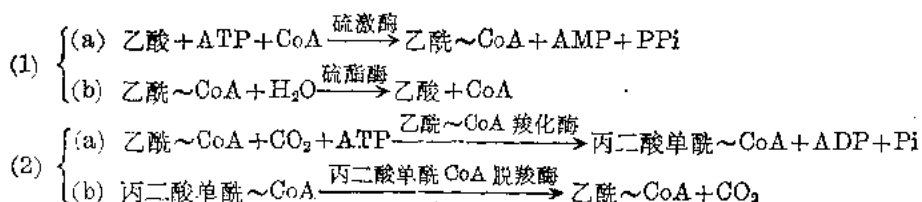
二、分解代谢和合成代谢的单向性

生物体内的代谢反应都是由酶催化的。任何催化剂,包括酶在内,仅能改变化学反应的速度,并不能改变化学反应的平衡点。因此,它对正反应和逆反应起着同样的促进作用。代谢途径中大量生化反应都能可逆进行。然而,实际上整个代谢过程是单向的,分解代谢和合成代谢各有其自身的途径。在一条代谢途径中,某些关键部位的正反应和逆反应往往是由两种不同的酶所催化,一种酶催化正向反应,另一种酶催化逆向反应。因此,这些反应被称为相对立的单向反应 (opposing unidirectional reaction)。这种分开机制可使生物合成和降解途径或者正向反应和逆向反应分别处于热力学的有利状态。生物合成是一个吸能反应 (endergonic reaction),它通过与一定数目 ATP 的水解相偶联而得以进行。降解则是放能反应 (exergonic reaction)。这些吸能反应和放能反应均远离平衡点,从而保证了反应的单向进行。现举例加以说明。

在糖代谢中,有几个部位的正向反应和逆向反应是分开进行的:



脂肪酸代谢也有类似的情况:



在上述诸反应中,正向反应(a)与三磷酸核苷的水解反应相偶联;逆向反应(b)往往是水解反应,或其他分解反应,基本上都是不可逆的。如果(a)反应和(b)反应处于非控制状态,那么将导致水解高能磷酸键的空转。实际上由于(a)反应和(b)反应同时受到细胞的控制,因而这一部位便成为代谢调节的关键步骤或限速步骤。

生物合成和分解代谢各自有不同的途径。例如,脂肪酸的合成沿丙二酸单酰辅酶A途径;脂肪酸降解沿 β -氧化途径进行。又如,糖原的合成和降解也分别由不同反应进行。这对代谢控制极为重要。

三、ATP 是通用的能量载体

绿色植物和光合细菌能够利用太阳能;一般生物只能利用分解代谢所产生的化学能。复杂的有机物如葡萄糖由于其高度的有序结构而含有较高的势能。当葡萄糖被氧化降解成简单的终产物 CO_2 和 H_2O 时,有较多可被利用的自由能释放。如果这些释放的自由能不被捕捉或贮存起来,就将以热能的形式散发到周围环境中去。在活细胞的分解代谢中,由葡萄糖和其他有机物释放的自由能通过三磷酸腺苷(ATP)高能磷酸键的合成相偶联而被贮存。然后由ATP将能量传递给需能的过程,随着能量的转移,它的末端磷酸基即被脱落下来。由此可见,ATP是细胞主要的能量传递者(见图22-2)(参看第十章生物能学)。

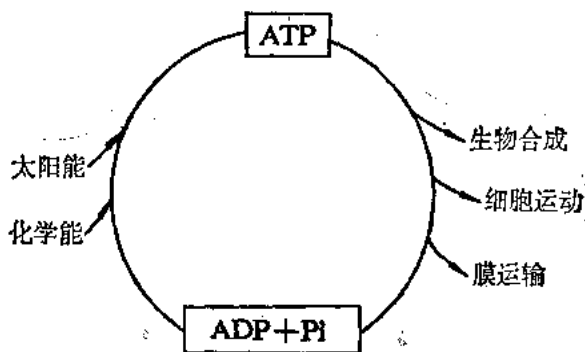


图 22-2 ATP 携带能量由能源传递给细胞的需能过程

四、NADPH 以还原力形式携带能量

将分解代谢释放的自由能传递给生物合成的需能反应，第二种方式是先形成氢原子或电子的还原力。在光合作用中由二氧化碳合成葡萄糖，或是由乙酸合成长链脂肪酸，均需要氢原子或电子

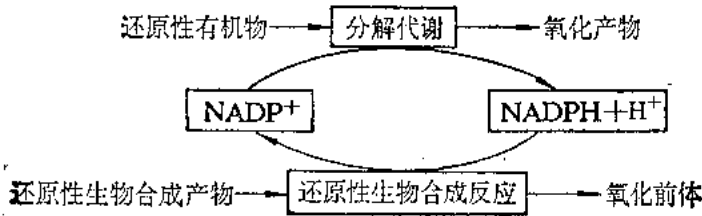


图 22-3 通过 NADPH 循环将还原力由分解代谢转移给生物合成反应

形式的还原力将酮基 ($\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}$) 还原为亚甲基 ($\text{--OH}_2\text{--}$)。一般来说，细胞的有机成分比代谢终产物的还原程度高，生物合成是一个还原性的反应过程。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 是还原性生物合成的氢和电子供体。它的氧化型是 NADP^+ 。NADPH 与 NADH 的差别仅在于腺苷部位的 2'-羟基与磷酸形成酯，它们携带氢和电子的方式相似。NADH 和 FADH_2 是生物氧化过程中氢和电子携带者，其主要功能是通过呼吸链产生 ATP。NADPH 则专一用于还原性生物合成。NADPH 的作用如图 22-3 所示。

NADH 和 NADPH 的产生途径和生化功能都不相同，在 NADPH 上额外的磷酸基可作为标记，以使有关酶能区别这两类辅酶。这在细胞代谢调节和控制上是有重要意义的。

五、代谢的基本要略在于形成 ATP、还原力和构造单元以用于生物合成

细胞代谢包括分解代谢和合成代谢，或者说异化作用和同化作用，其基本要略在于形成 ATP、还原力和构造单元 (building block)，以用于生物合成。底物水平的磷酸化可以产生有

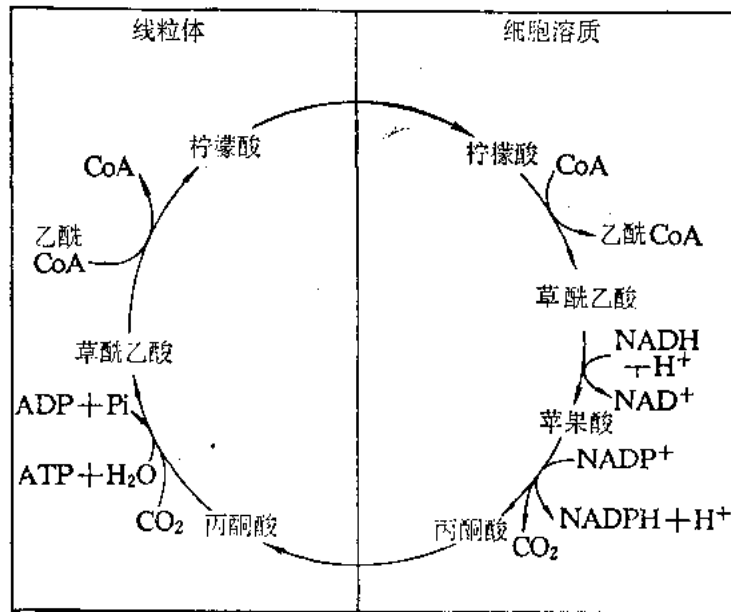


图 22-4 乙酰辅酶 A 由线粒体转移到细胞溶质伴随有 NADH 的氧化和 NADP^+ 的还原

限量的 ATP，绿色植物和光合细菌的光合磷酸化以及呼吸链的氧化磷酸化是 ATP 的主要来源。绿色植物经光照引起的电子传递还可用于还原 NADP^+ ；光合细菌则不能，它的 NADPH 只能由分解代谢供给。 NADPH 主要来自戊糖磷酸途径。此外，当乙酰辅酶 A 由线粒体转移到细胞溶质时伴随有 NADH 的氧化和 NADP^+ 的还原，所产生的 NADPH 可用于脂肪酸合成(见图 22-4)。

分解营养成分以产生能量和构造材料,大致可分为三个步骤。第一步,将大分子降解成小分子单位。蛋白质被水解成 20 种氨基酸,多糖水解成葡萄糖和其他简单的糖,脂肪水解成脂肪酸和甘油。这一步释放的能量不能被利用。第二步将各种构造单元分子进一步分解并转变成共同的降解产物乙酰辅酶 A,在这一阶段可产生还原力 NADPH 和少量 ATP。第三步,乙酰辅酶 A 通过三羧酸循环被完全氧化成 CO_2 , 每个二碳单位给出 4 对电子, 经氧化磷酸化产生大量 ATP(见图 22-5)。

由 ATP、 NADPH 和构造单元分子合成各类物质已在代谢各章作过介绍, 这里不再重复。

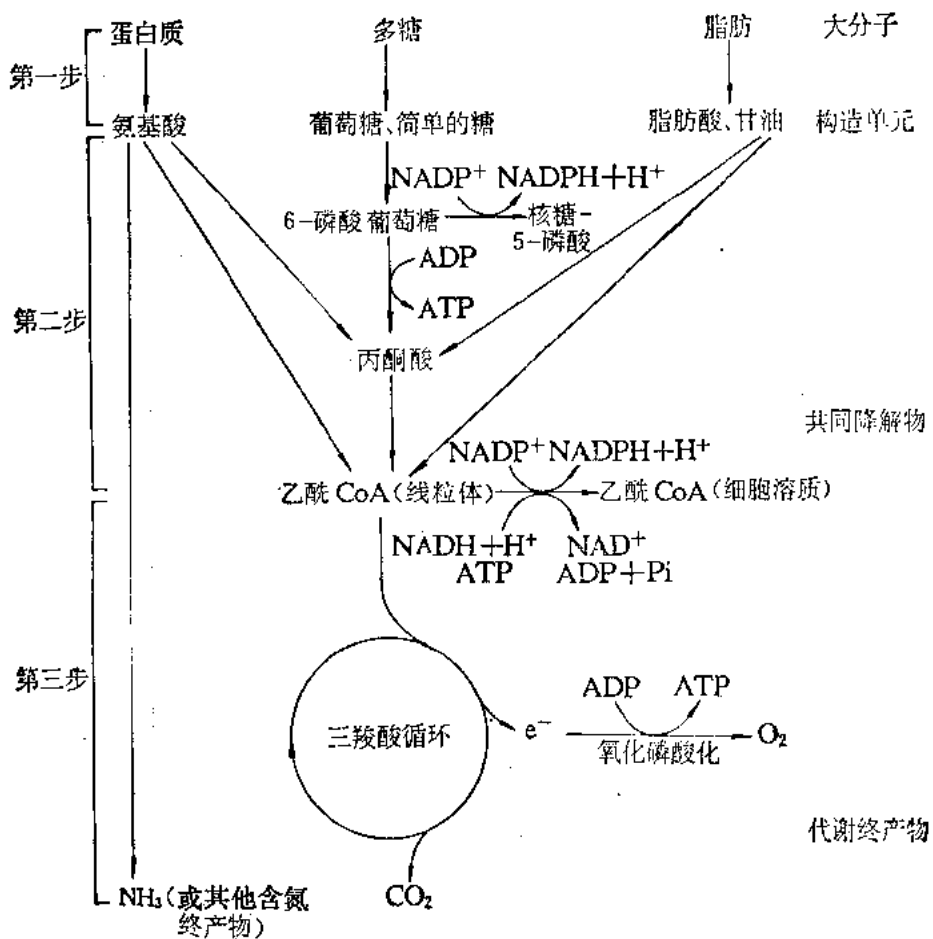


图 22-5 主要产能营养物分解代谢的三个步骤

第二节 酶活性的调节

以上叙述了生物机体内存在着相互联系,而又错综复杂的代谢过程。不难想象,如果这些过程是杂乱无章的,生物也就不能生存。这里就存在着代谢过程的调节控制问题。生物机体的代谢是和机体的内外环境分不开的,生物具有适应环境的能力,当内外条件改变时,生物机体能调整和改变其体内的代谢过程,建立新的代谢平衡,以适应变化了的环境,因而能生存和发展,因此代谢平衡是动态的,相对的,平衡是通过调整和变动达到的,机体不断地在进行代谢过程的调节和控制,生物机体也正是在这种不断地运动中才能得到发展,得到生存。显然,生物机体对代谢过程的调节控制是生物长期进化过程中通过自然选择而逐步建立的。

生物体内的各种代谢变化都是由酶驱动的。酶有两种功能:其一,催化各种生化反应,是生物催化剂;其二,调节和控制代谢的速度、方向和途径,是新陈代谢的调节元件。酶对细胞代谢的调节主要有两种方式:一种是通过激活或抑制以改变细胞内已有酶分子的催化活性;另一种是通过影响酶分子的合成或降解以改变酶分子的含量。这种“酶水平”的调节机制,是代谢的最本质的调节。代谢底物和代谢产物都对代谢反应有影响。质量作用定律表明,反应速度与反应物的摩尔浓度乘积成正比。因此,增加代谢底物的浓度,将促进正向反应;反之,增加代谢产物的浓度,将促进逆向反应。代谢物的浓度在一定范围内对代谢反应起着调节作用。然而,代谢物的这种调节作用是有限的,细胞代谢主要受到酶的调节。不同细胞对代谢物的反应有显著差别,这是由细胞内不同酶系统所决定的。

生物体内的代谢调节机制随着生物的进化而发展。细胞结构的进一步分化加强了细胞对代谢的调节和控制。多细胞生物必须协调组成细胞的代谢活动,因而发展了细胞之间进行信息传递的机制。在高等动物中,细胞间的信息联系主要由两个系统进行:一个是神经系统;一个是内分泌系统。内分泌系统通过其特化的细胞产生活性有机物质——激素,从而对生物机体起调节作用。它们或是改变细胞内酶的活性,或是改变细胞膜的通透性,影响细胞的代谢。比神经调节原始的代谢调节是激素的调节。而最原始也是最基本的代谢调节,则是酶活性和酶含量的调节。

酶活性的调节包括酶的变构效应和共价修饰两种方式。而酶的合成则属于基因表达调控,放在后面再作介绍。本节侧重介绍酶促反应的前馈和反馈,能荷的调节,连锁代谢反应中酶的连续激活。

一、酶促反应的前馈和反馈

前馈(feedforward)和反馈(feedback)这两个术语来自电子工程学。前者意思是“输入对输出的影响”;后者意思是“输出对输入的影响”。这里分别借用来说明代谢底物和代谢产物对代谢过程的作用。前馈或反馈又可分为正作用和负作用两种。凡反应物能使代谢过程速度加快者,称为正作用;反之,则称为负作用。下面图解表明前馈和反馈, S 代表底物,有 S_0, S_1, \dots, S_n 等先后出现的各种底物; E 代表酶,有 E_0, E_1, E_n 等先后出现的不同的酶,“+”表示正作用,

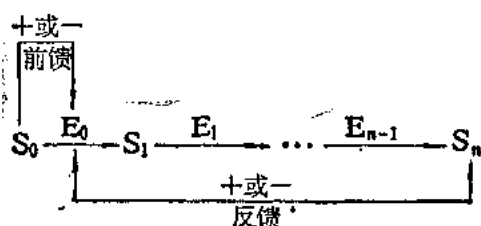


图 22-6 酶促反应的前馈和反馈

“-”表示负作用。

通常，代谢物对代谢反应具有促进作用。在代谢途径中前面的底物对其后某一催化反应的调节酶起激活作用，称为正前馈作用。正前馈的例子很多。例如，在糖原合成中，6-磷酸葡萄糖是糖原合成酶的变构激活剂，因此可促进糖原的合成(图 22-7)。二磷酸果糖对磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶的激活作用也是正前馈作用。

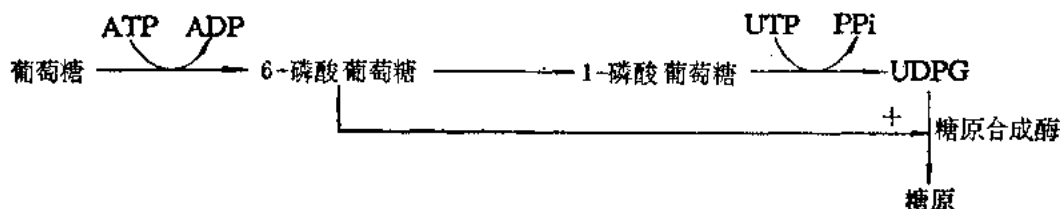
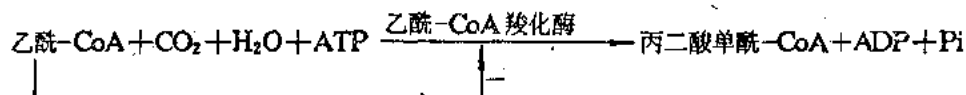


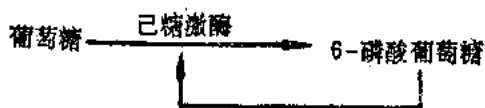
图 22-7 6-磷酸葡萄糖对糖原合成的正前馈作用

在某些特殊的情况下，为避免代谢途径的过分拥挤，当代谢底物过量存在时，对代谢过程亦可呈负前馈作用。此时过量的代谢底物还可以转向另外的途径。例如，高浓度的乙酰辅酶 A 是乙酰辅酶 A 羧化酶的变构抑制剂，因而避免丙二酸单酰辅酶 A 过多合成。反应式如下：



代谢反应产物使代谢过程速度加快者称为正反馈；反之为负反馈。下面举一些例子来说明代谢过程中的反馈：

例一，葡萄糖的磷酸化：



当6-磷酸葡萄糖累积太多时，反应就慢下来，这不仅与质量作用效应有关，还存酶的变构调节作用。

例二，大肠杆菌中胞苷三磷酸(CTP)浓度的反馈作用如图 22-8 所示：

上例图解中，如果胞苷三磷酸的利用率低，而胞苷三磷酸的浓度高时，即出现反馈抑制。如果胞苷三磷酸的利用率高，而胞苷三磷酸的浓度低时，即不出现反馈抑制。

例三，氨基酸生物合成的反馈控制：

一价或单价反馈抑制 (monovalent feedback inhibition) 是指一个单一代谢途径的末端

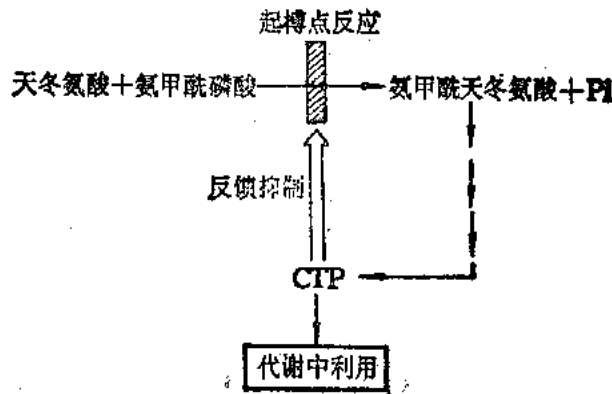


图 22-8 大肠杆菌胞苷三磷酸浓度的反馈抑制

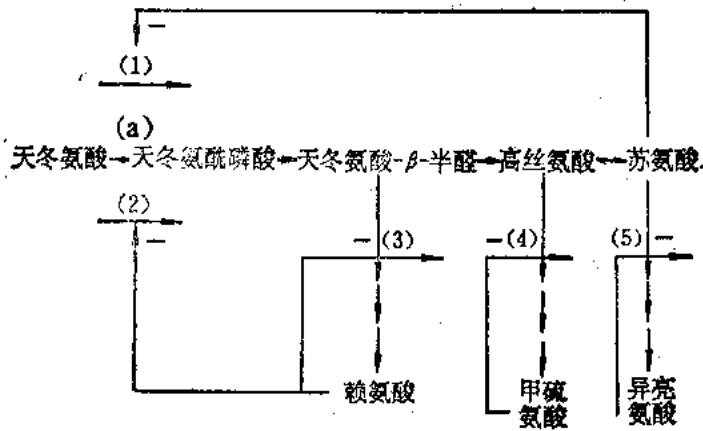


图 22-9 氨基酸合成的反馈抑制

(1) (2) (a) 为天冬氨酸同工激酶。(1) 苏氨酸单价的反馈抑制；(2) 赖氨酸单价的反馈抑制；
(3) (4) (5) 赖氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸对相应的酶的反馈抑制

产物对催化关键步骤的酶活性，通常是第一步反应酶活性的抑制作用。在分支生物合成中，有时催化共同途径第一步反应的酶活性可被二个或二个以上的末端产物所抑制，则称为二价或多价反馈抑制 (divalent or multivalent feedback inhibition)。另有一种情况是，关键步骤的反应由二个或二个以上的酶所催化，这些酶称为同工酶 (isoenzyme)，它们可被各自分支途径的产物所抑制。

例四，谷氨酰胺合成酶接受多条代谢途径的末端产物的反馈抑制，这些代谢途径的末端产物有甘氨酸，丙氨酸等等 (图 22-10)。

例五，磷酸烯醇式丙酮酸的羧化反应如下图所示 (图 22-11)。

代谢物对酶活性的调节，不仅表现为反馈抑制，也可以表现为对酶的激活。在鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 中，磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶活性的调节，就存在这种代谢物的激活作用。磷酸烯醇式丙酮酸通过羧化反应，形成草酰乙酸。这是复杂分支代谢的共同第一步。由草酰乙酸可以转变成各种氨基酸和核苷酸。另一方面，草酰乙酸还可以促使乙酰辅酶 A，通过三羧酸循环而被氧化。

草酰乙酸作为合成氨基酸和核苷酸的前体物质，能被产物连续地进行反馈抑制。即当噻

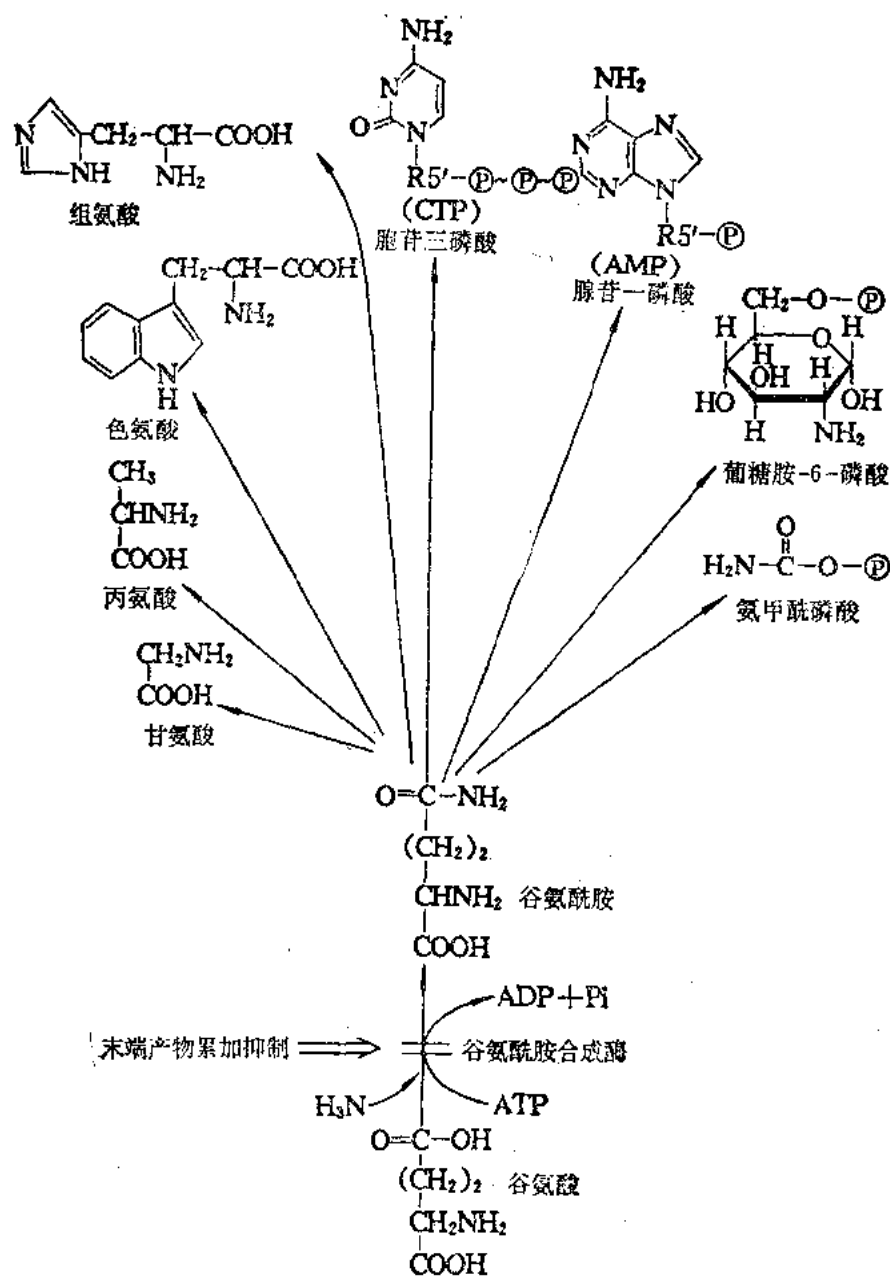


图 22-10 谷氨酰胺的合成和代谢途径, 其多种代谢产物累加的反馈抑制

5

嘧啶核苷酸积累时, 其合成途径第一步反应的酶, 受到抑制, 这就导致天冬氨酸的积累, 进而对磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶的活性产生反馈抑制。然而, 对于三羧酸循环中柠檬酸的合成, 又必须有草酰乙酸参加。从而产生了三种正调节, 对磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶进行激活, 即(1)嘧啶核苷酸的反馈激活; (2)乙酰辅酶 A 的反馈激活; (3)前体二磷酸果糖的前馈激活。

此外, 乙酰辅酶 A 还能增加磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶对嘧啶核苷酸的亲和力, 从而促进了它们的效应。这样, 通过错综复杂的调节系统, 就能使磷酸烯醇式丙酮酸羧化反应处于最适当的水平。

二、产能反应与需能反应的调节

细胞内许多代谢反应受到能量状态的调节。ATP 是通用的能量载体；ADP 是形成 ATP

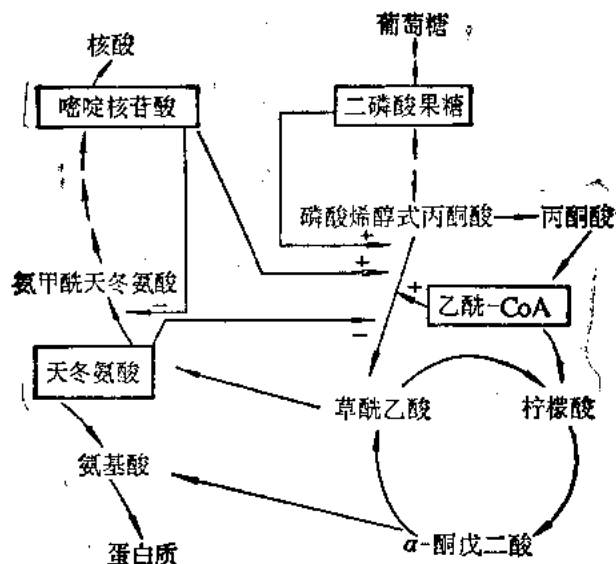


图 22-11 磷酸烯醇式丙酮酸羧化反应的调节控制

细胞活动突然增加时，ATP 迅速分解成 ADP 和磷酸盐，从而降低 $[ATP]/[ADP][P_i]$ 比值。ADP 浓度的增加即能自动增加电子传递和氧化磷酸化的速度，从而加速由 ADP 合成 ATP 的反应。该过程一直持续到 $[ATP]/[ADP][P_i]$ 比值返回正常的高水平，于是氧化磷酸化的速度再次降低。正常情况时，细胞有机物氧化速度的调节极其灵敏和精确，以至多数组织即使对能量要求有较大变动时 $[ATP]/[ADP][P_i]$ 比值仍然仅有略微波动。ATP 通常仅在细胞需能活动时迅速合成。

ATP、ADP 和磷酸盐不仅参与产能和需能的反应，通过质量作用效应而调节能量代谢，而且还是许多重要调节酶的变构效应物。例如，在糖酵解、三羧酸循环和氧化磷酸化途径中，ATP 是抑制效应物，ADP 和磷酸盐是激活效应物。因此， $[ATP]/[ADP][P_i]$ 的质量作用比值发生任何变化都将迅速引起相应调节酶活性的改变。而且 AMP 也是上述途径某些调节酶的激活效应物。它们对调节酶的作用见图 22-12。

Atkinson 建议以能荷来表示细胞的能量状态。能荷的定义为在总的腺苷酸系统中（即 ATP、ADP 和 AMP 之和）所负荷的高能磷酸基数量：

$$\text{能荷} = \frac{[ATP] + 1/2[ADP]}{[ATP] + [ADP] + [AMP]}$$

当所有腺苷酸充分磷酸化为 ATP 时，能荷值为 1.0；如所有腺苷酸“卸空”成为 AMP 时，能荷则等于零。正常情况下细胞的能荷大约为 0.9，变动范围从 0.85 到 0.95。能荷是腺苷酸总池中 ATP 或其当量的摩尔分数；由于 AMP 激酶催化二分子 ADP 转化成一分子 ATP 和一分子 AMP，故 ADP 只相当于 $1/2$ ATP。在某些条件下，能荷值可作为细胞产能和需能代谢过程间变构调节的信号。

的磷酸受体。ATP、ADP 和无机磷酸盐广泛参与细胞的各种能量代谢。通常产能反应与 ADP 的磷酸化相偶联；需能反应则与 ATP 高能磷酸键的水解相偶联。因此 ATP 与 ADP 和 P_i 的摩尔浓度比值 $[ATP]/[ADP][P_i]$ ，成为细胞能量状态的一种指标，被称作 ATP 系统的质量作用比 (mass-action ratio)。在正常状态下，该比值是很高的，因而 ATP-ADP 系统总是充分被磷酸化。这使 ADP 的浓度变得非常低，远不足以使氧化磷酸化达到最大速度。此时 ATP 的合成速度足够用来维持细胞的一般需要。但当某些需要 ATP 的

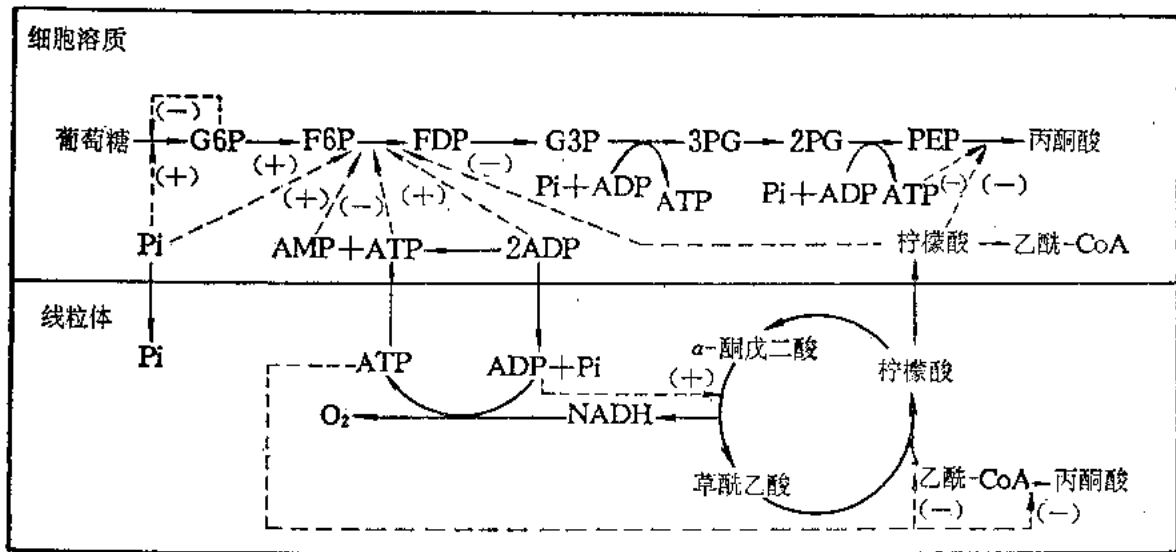


图 22-12 糖酵解与三羧酸循环途径的调节

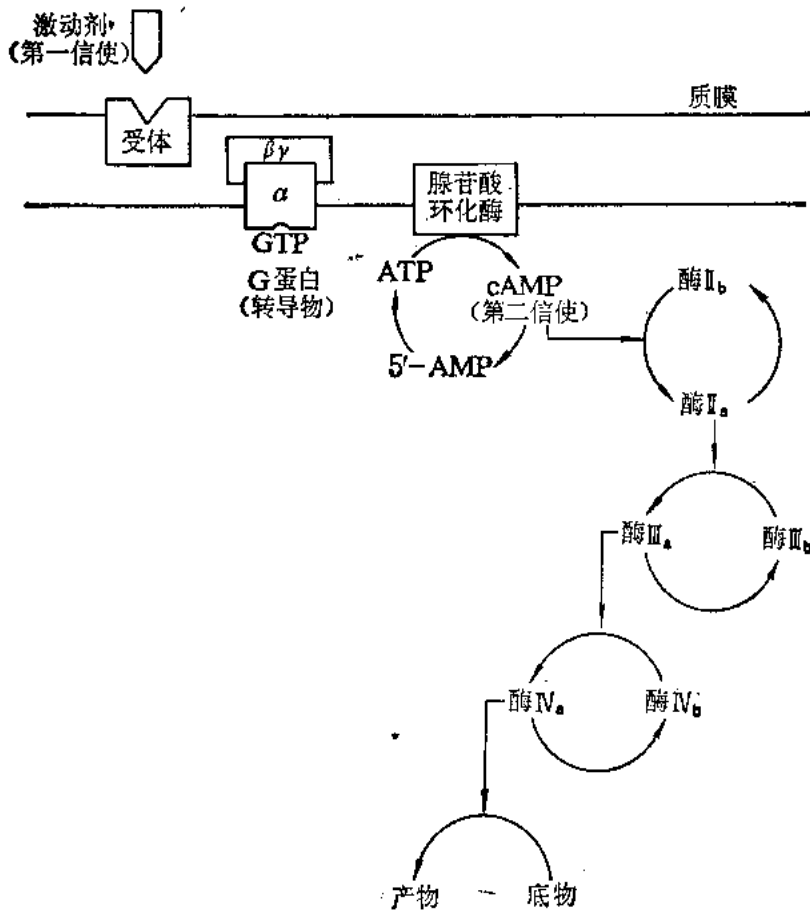


图 22-13 级联系统的一般性图解

三、酶的连续激活和共价修饰

连锁代谢反应中一个酶被激活后,连续地发生其他酶被激活,导致原始信号的放大。这样的连锁代谢反应系统称为级联系统(cascade system)。激素或神经递质作用于细胞质膜的受体,从而使细胞内产生第二信使,这是一级放大作用。第二信使活化一些特异的酶系,又进行二级、三级或数级的放大。这类级联系统的一般性图解见图 22-13。

在此过程中,腺苷酸环化酶作为第一个酶被第一信使激素所激活。被激活的腺苷酸环化酶存在于细胞质膜的内侧,催化细胞质中靠近质膜内侧的腺苷三磷酸(ATP)形成第二信使环腺苷酸(cAMP)。cAMP 又使无活性的酶 IIb 转变成有活性的酶 IIa。然后依次激活酶 III 和酶 IV。最后,被激活的酶 Va 催化底物转化为产物。这一信号放大过程,可以用肾上腺素或胰高血糖素作用于肝细胞受体导致糖原分解为例,来加以说明(图 22-14)。

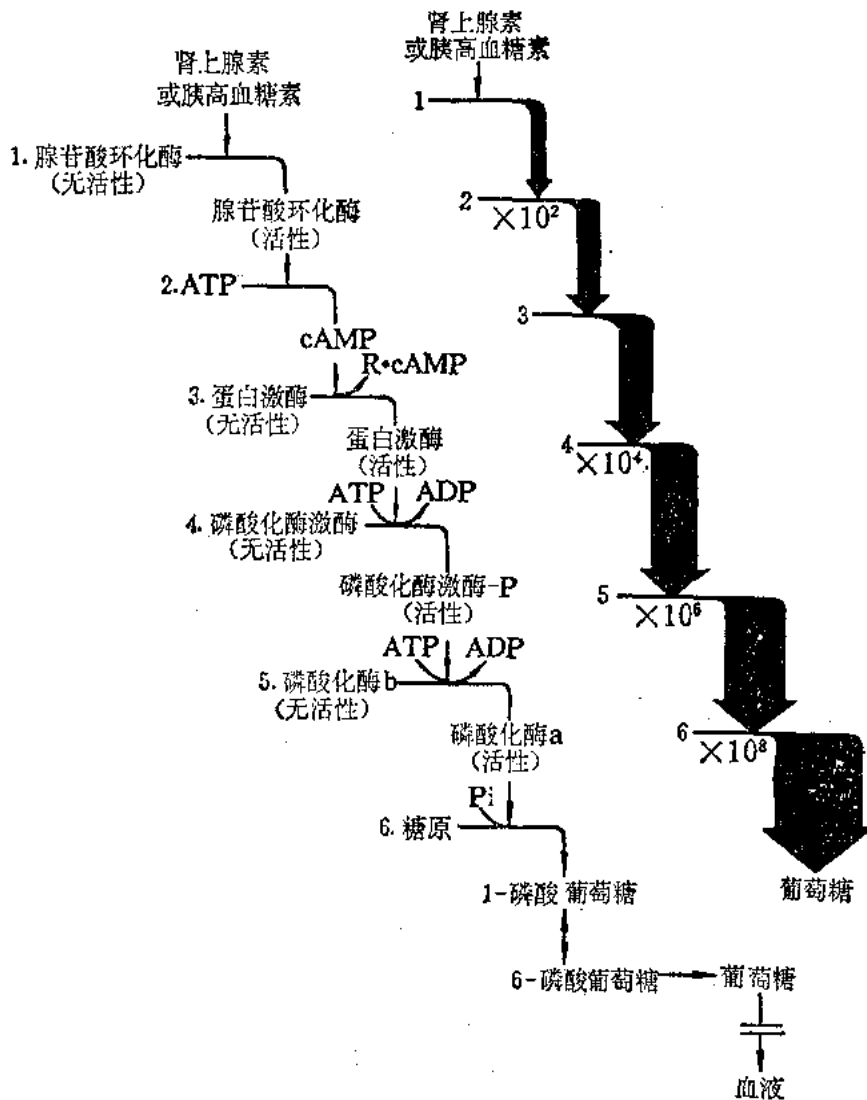


图 22-14 肾上腺素和胰高血糖素激活肝糖原分解的连锁反应

肾上腺素(或胰高血糖素)作用于其靶细胞的特异受体,经级联放大作用,使微弱的原始信号(肾上腺素浓度为 10^{-8} — 10^{-10} mol/L)引起强烈的效应(产生的葡萄糖达5mmol/L),整个过程大约放大8个数量级。在这里,原始信号分子是激素,受体是信号检测器(signal detector),激素与受体结合后引起效应器(effector)的活化。腺苷酸环化酶是一种重要的效应器,它的活化产生第二信使cAMP。cAMP作为变构效应物活化蛋白激酶,从而使一系列酶发生磷酸化并被激活。磷酸化反应由ATP供给磷酸基和能量。cAMP可被环磷酸二酯酶水解产生5'-AMP。在信息的跨膜传递过程中,由信号转导体(signal transducer)使受体与效应器相联系。现在知道这种信号转导体是GTP结合蛋白(G蛋白),亦称为核苷酸调节蛋白(N蛋白)。不同的受体和效应器与不同的G蛋白偶联。

由cAMP活化的蛋白激酶称为依赖cAMP的蛋白激酶,即蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)。蛋白激酶A由4个亚基组成,两个相同的调节亚基(R)和两个相同的催化亚基(C)。4聚体全酶(R_2C_2)无活性。当4分子cAMP结合到两个调节亚基的结合部位时,无活性的4聚体解离产生具有酶活性的游离催化亚基以及调节亚基与cAMP的复合物(R_2-cAMP_4),反应是可逆的。cAMP通过与调节亚基结合而解除了蛋白激酶活性的抑制(见图22-15)。

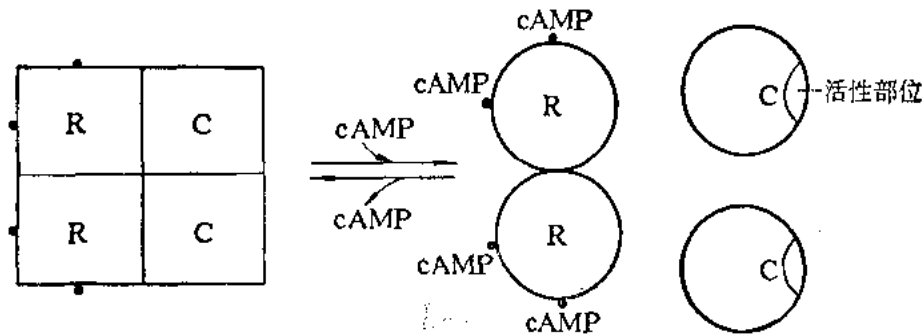


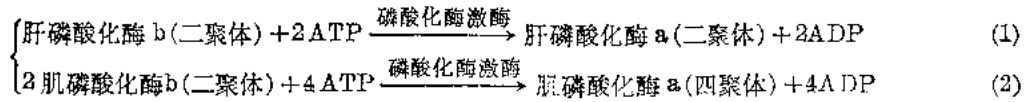
图 22-15 无活性的蛋白激酶被 cAMP 所激活

无活性的蛋白激酶由 2 个调节亚基(R)和两个催化亚基(C)所组成。
当 cAMP 与调节亚基相结合时,游离出有活性的催化亚基

活化的蛋白激酶 A 可使多种蛋白质丝氨酸或苏氨酸羟基磷酸化,它的底物包括膜蛋白、胞浆蛋白和核内蛋白,因此可引起一系列生化效应。蛋白激酶 A 有两种同工酶形式, I 型和 II 型。它们的催化亚基相同而调节亚基不同。两种同工酶的调节亚基(RI 和 RII)有显著的序列同源性。它们至少可分成 4 个功能域:两个 cAMP 结合区域,一个二聚化区域和一个与 C 亚基作用区域。RII 可被酶自身磷酸化(autophosphorylation),这种自身磷酸化作用也是大部分蛋白激酶的共性。调节亚基 Ser-95 自身磷酸化后即与催化亚基解离(解除抑制),并可与 cAMP 形成复合物。该种磷酸化的调节亚基不易与催化亚基再结合,也不进入核内影响基因转录。在特异的磷蛋白磷酸酯酶作用下,磷酸化的调节亚基脱磷酸,使调节亚基又能与催化亚基结合;另一方面,脱磷酸的调节亚基与 cAMP 的复合物还能进入核内,改变 RNA 聚合酶结合位点,调节基因的表达。

磷酸化酶激酶是一种依赖 Ca^{2+} 的蛋白激酶,它在细胞内的主要底物是磷酸化酶 b。低活

肝脏中有磷酸化酶,肌肉中也有磷酸化酶,它们的功能都是催化糖原的分解。但是,肌磷酸化酶在构象改变的同时还发生聚合或解聚作用,而肝磷酸化酶不发生聚合作用。现将两者的差别用下列反应式表示:



磷酸化酶的单体分子量为 92 000,二聚体为 185 000,四聚体为 370 000。磷酸化酶 a 为激活的酶;磷酸化酶 b 为未激活的酶。肌磷酸化酶 a 在一些因素的影响下发生变构和聚合-解聚作用,可以表示如图 22-17。

肌磷酸化酶 a 四聚体可以在一定条件下,如离子强度的变化下,在无活性的紧张态(tense, T)和活性的松弛态(relex, R)之间进行可逆的构象转化。并且,这两种状态四聚体在有糖原作为底物时可以形成活性二聚体 a(R);而在有葡萄糖存在时或处于 5'-AMP 和 1-磷酸葡萄糖作为别构配位体的影响之下即形成无活性二聚体 a(T)。

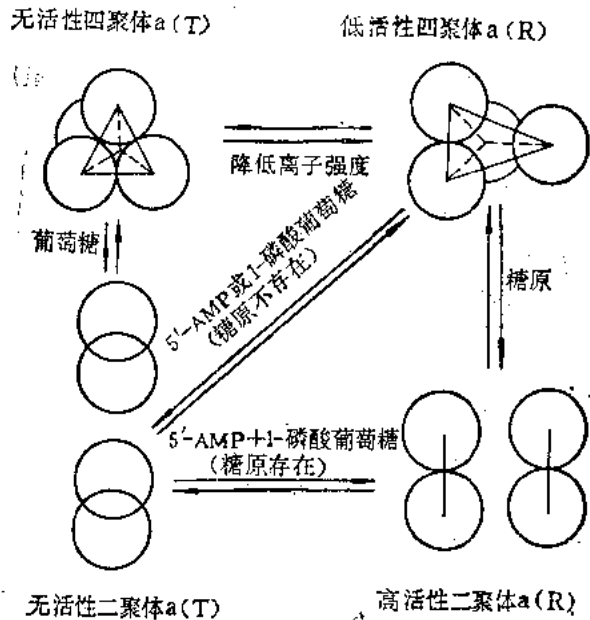


图 22-17 肌磷酸化酶 a 构象转换示意图

肌磷酸化酶 b 也具有相似的构象转换。

由于磷酸化作用和脱磷酸作用深刻影响着糖原磷酸化酶的别构性质,看来,酶的化学改变是酶活性调节的一个主要机理。下面我们介绍肌磷酸化酶激活的级联反应(见图 22-18)。

图解中肌磷酸化酶等有关的酶,都是从兔肌肉中分离出来的。级联反应中第一个酶的全

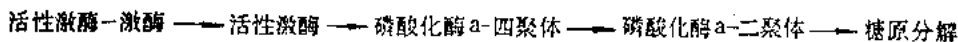
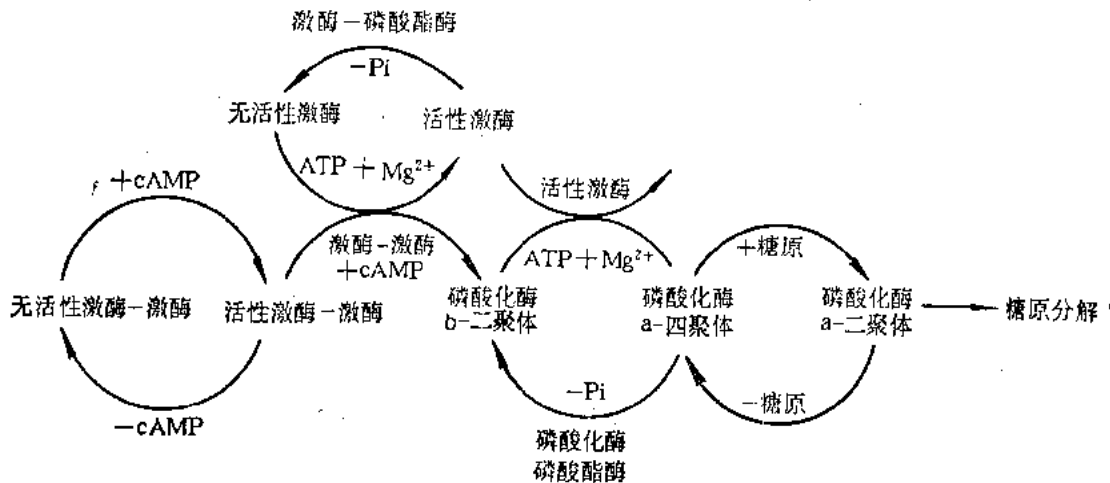


图 22-18 肌磷酸化酶激活的级联反应及简化的连锁反应图解

称应为肌糖原磷酸化酶-激酶的激酶(是一种蛋白激酶),这个酶的激活,需要 10^{-7} mol/L 的环腺苷酸。第二个酶的全称应为肌糖原磷酸化酶激酶。这个激酶催化磷酸化酶 b 的磷酸化,即前述反应(2): 两分子肌磷酸化酶 b 二聚体 + 4ATP → 肌磷酸化酶 a 四聚体 + 4ADP。肌磷酸化酶 a 四聚体在糖原的存在下,转化为肌磷酸化酶 a 二聚体。肌磷酸化酶 a 二聚体催化糖原的分解,生成 1-磷酸葡萄糖。

通过蛋白激酶和磷酸酯酶催化蛋白质的磷酸化和脱磷酸从而调节代谢反应,这是细胞代谢调节的一种重要机制。50 年代在研究糖原代谢中就已发现了这种调节机制。其后的研究表明,磷酸化和脱磷酸的调节作用广泛存在于细胞的各类代谢反应中。细胞具有自我控制并对内外信号和环境变动作出应答反应的能力,而磷酸化和脱磷酸调节作用是细胞调节的一种主要过程。现在知道,细胞癌变往往是由在此信号传递链中某些关键蛋白质的编码基因发生突变或异常表达而引起的。因此这一调节机制受到人们极大重视。

酶的磷酸化和脱磷酸作用,主要在高等动物细胞中进行;而腺苷酰化和脱腺苷酰作用(adenylation and deadenylation)则是细菌中共价修饰调节酶活性的一种重要方式,其中以大肠杆菌谷氨酰胺合成酶(GS)研究得比较清楚。谷氨酰胺合成酶催化谷氨酸、 NH_4^+ 和 ATP 合成谷氨酰胺。它由 12 个完全相同的亚基(亚基分子量为 50 000),有规则地排列成两层六角环的结构,每个亚基含有与底物反应的催化部位和结合效应物的别构部位。此外各个亚基的酪氨酸残基上还能进行可逆的腺苷酰化,完全腺苷酰化可结合 12 个 AMP,完全和部分腺苷酰化的酶是低活性的,只有全部脱腺苷酰的酶才是高活性的。该酶在中间代谢中起着关键的作用,通过调节氮代谢而影响细胞的许多反应。谷氨酰胺的酰胺基是合成 AMP、GTP、色氨酸、组氨酸、氨甲酰磷酸、葡萄糖胺 6-磷酸等化合物氮的来源,它的氨基可为转氨反应中

形成的甘氨酸和丙氨酸提供氮源。谷氨酰胺合成酶活性受到上述 8 种终产物的积累反馈抑制,并且在腺苷酰化后提高了对这些反馈抑制剂的敏感性,致使酶分子具有对多种信号敏感反应的调节特性。

腺苷酰化酶的 AMP 单位来自 ATP;共价结合的 AMP 单位可通过磷酸解而脱去,并产生 ADP。这两个反应都是由腺苷酰转移酶(adenyl transferase)催化完成的(见图 22-19)。腺苷酰转移酶的特性是由调节蛋白 P 所控制,该调节蛋白以两种形式存在,分别称为 P_A 和 P_D 。 P_A 与腺苷酰转移酶的复合物催化谷氨酰胺合成酶的腺苷酰化反应; P_D 与腺苷酰转移酶的复合物则催化脱腺苷酰反应。而调节蛋白 P 本身又受到尿苷酰化和脱尿苷酰的可逆共价修饰。 P_A 通过尿苷酰化而转变成 P_D ,催化该反应的

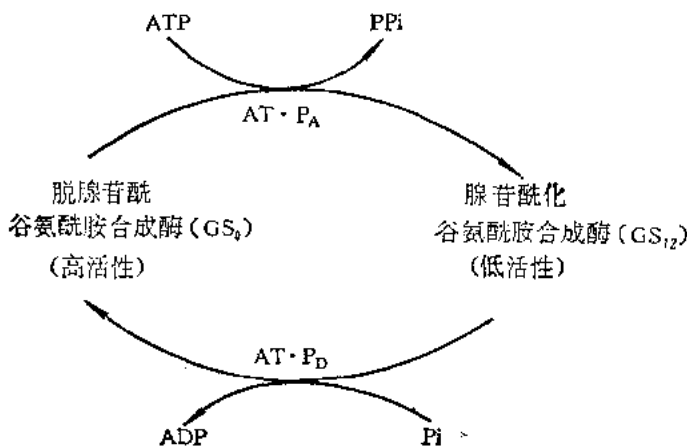
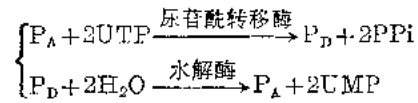


图 22-19 谷氨酰胺合成酶的活性通过可逆共价修饰进行调节
AT·P_A 腺苷酰转移酶与调节蛋白 P_A 的复合物; AT·P_D 腺苷酰转移酶与调节蛋白 P_D 的复合物; GS_H 完全脱腺苷酰的谷氨酰胺合成酶; GS_L 12 个亚基全部腺苷酰化的谷氨酰胺合成酶

调节蛋白以两种形式存在,分别称为 P_A 和 P_D 。 P_A 与腺苷酰转移酶的复合物催化谷氨酰胺合成酶的腺苷酰化反应; P_D 与腺苷酰转移酶的复合物则催化脱腺苷酰反应。而调节蛋白 P 本身又受到尿苷酰化和脱尿苷酰的可逆共价修饰。 P_A 通过尿苷酰化而转变成 P_D ,催化该反应的

酶为尿苷酰转移酶(uridyl transferase), 酶活性受 ATP 和 α -酮戊二酸激活, 并受谷氨酰胺抑制。P_D 的尿苷酰基可被酶水解下来。

调节蛋白 P 通过尿苷酰化和脱尿苷酰反应而改变其调节作用的特异性:



在此调节级联反应中, 谷氨酰胺合成酶活性不仅受终产物的反馈调节, 还要受到体内 α -酮戊二酸、谷氨酰胺、UTP、ATP 和无机磷等代谢物的控制。例如 ATP 和 α -酮戊二酸使尿苷酰转移酶发生正变构, 导致脱腺苷酰高活性谷氨酰胺合成酶的增加; 当谷氨酰胺浓度上升时, 对尿苷酰转移酶起负调控作用, 此时谷氨酰胺合成酶处于腺苷酰化低活性状态。所以谷氨酰胺与 α -酮戊二酸的比值(Gln/ α -Kg)对谷氨酰胺合成酶的活性起调节作用。细胞内代谢反应对氮源是十分敏感, 而 Gln/ α -Kg 可看作是 NH₄⁺ 浓度的灵敏指标。当 NH₄⁺ 过量时, α -酮戊二酸被消耗用于合成谷氨酰胺, Gln/ α -Kg 比值增大, 谷氨酰胺朝向 8 种不同的终产物代谢, 在这些终产物达到一定浓度后分别对谷氨酰胺合成酶进行反馈抑制, 直至完全的积累抑制, 此时谷氨酰胺合成酶完全腺苷酰化并对终产物反馈抑制极度敏感。当 NH₄⁺ 浓度不足时, 谷氨酰胺合成减少, Gln/ α -Kg 比值下降, 随之 8 种终产物的浓度也下降, 终产物的负反馈变构抑制因而被解除, 此时在 α -酮戊二酸与 UTP 共同作用下导致谷氨酰胺合成酶脱腺苷酰, 使酶活性迅速呈指数地增高, 以补充缺乏的谷氨酰胺。

总括起来, 这种级联反应的意义在于: 第一, 它能使信号放大; 第二, 它提供了更多的调控位点, 使代谢过程能对细胞内外多种因素的变动作出调整; 第三, 它使关键的调节酶能够更灵敏和更灵活地控制代谢反应, 即在不同情况下对各种代谢物和终产物有不同的应答反应。除上述磷酸化、腺苷酰化和尿苷酰化等共价修饰外, 还有其他种类的化学改变和级联反应, 这里不再一一赘述。

第三节 细胞结构对代谢途径的分隔控制

细胞具有精细的结构, 真核生物的细胞还具有由膜包围的各种细胞器, 如核、内质网、线粒体、高尔基体和溶酶体等。组成细胞结构的基本生物大分子是核酸、蛋白质、脂类和多糖。生物大分子彼此特异地结合而成超分子复合物, 再由这些复合物装配成细胞本身的结构和细胞器。生物大分子装配所需的信息可能完全包含在大分子内, 例如多聚体酶(multimeric enzyme)、多酶复合物、核糖体、拼接体(spliceosome)和简单的病毒颗粒等, 所有这些结构都是由大分子相互作用所能达到的最小自由能状态所决定。但也有一些细胞结构装配所需信息除大分子携带外, 还必须由先存结构(preexisting structure)提供, 例如染色体、细胞壁和膜等。这种装配是在原有结构的基础上加入新的成分, 原有结构对装配起着指导作用。蛋白质在合成后立即定位于细胞的特定部位, 各类酶也同样在细胞中有各自的空间分布, 或是与细胞的某些结构(膜、颗粒或纤维)相结合, 或是存在于胞液内。因此, 酶催化的代谢反应得以有条不紊、

各不相扰地进行,而且相互协调和制约,受到精确的调节。

一、细胞结构和酶的空间分布

细胞有原核细胞和真核细胞之分。细菌和蓝藻都属于原核细胞,这类细胞的膜结构比较原始。真核细胞是指一般动植物细胞,例如酵母细胞等,具有核结构的细胞。真核细胞的膜结构比较复杂。现在以动物的肝细胞为例,按照肝细胞的电镜切面图,作出肝细胞的简明图解如图 12-20(A)。

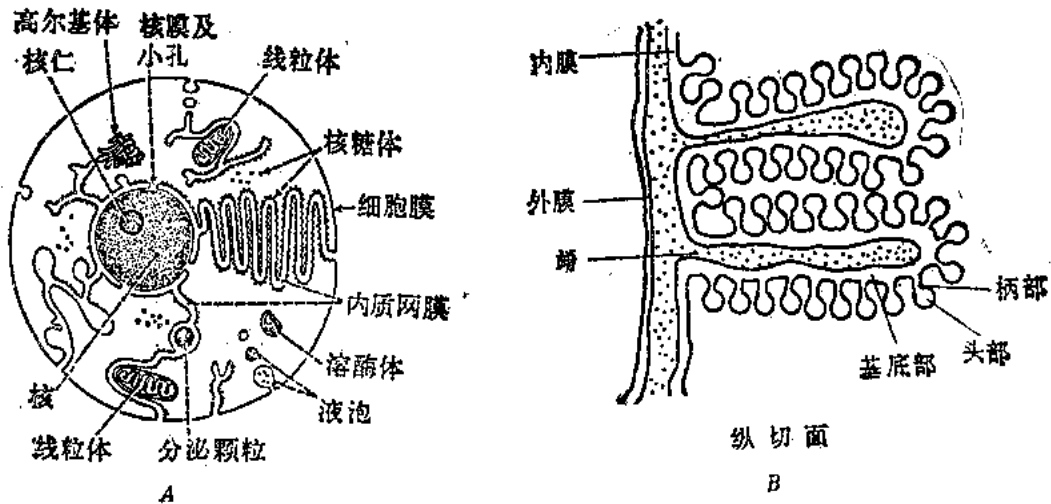


图 22-20 动物细胞图解(A)和线粒体两层膜图解(B)

细胞膜或称质膜(cytolemma),是细胞与外界环境的屏障,它控制着细胞与环境之间的物质、能量和信息交换。细胞膜的主要功能为:(1)离子和中性化合物的选择性运输。动物细胞膜还具有内吞(endocytosis)和外吐作用(exocytosis)。(2)不同形式能量间的转换,例如光能转化为化学能,化学能转化为电能等。(3)通过膜受体将信号由胞外转导至胞内。

细胞内部由双层核膜将原生质分成细胞核和细胞质两大结构与功能区域。细胞核是遗传信息的贮存场所,在这里进行基因复制和转录,从而控制着细胞的代谢活动。细胞核的主要结构有核膜、核仁、染色质及核液等。核膜上富有大量酶类,其中除与糖、脂、蛋白质代谢及核膜运输有关的酶外,还存在与 DNA 复制、RNA 合成、加工与修饰等的酶。核膜可能直接参与 DNA 复制的起始过程。这些酶多以膜蛋白形式镶嵌在核膜上,或结合在膜的表面,从而有利于各种生化反应的定向进行。染色质是指间期细胞 DNA 和蛋白质等组成的复杂结构, DNA 盘绕组蛋白八聚体形成核小体,念珠状核小体链又进一步盘绕与折叠成螺旋化程度不同的异染色质和常染色质。常染色质折叠疏松,能进行复制与转录;异染色质折叠紧密,不进行转录,复制较晚才发生。核仁是由 RNA、DNA 和蛋白质组成的丝状和颗粒状结构,在其中合成 rRNA,并与蛋白质装配成核糖体亚基。在核内合成的 RNA 分子经适当加工后通过核膜上的核孔进入细胞质中。

在细胞质内以膜的分化为基础形成很多重要的细胞器。胞液(cytosol)是指细胞质的连续

水相部分,约占细胞总体积的55%,细胞器即悬浮其中。大部分中间代谢都在胞液中进行,其中包括糖酵解、糖原异生的许多反应、磷酸葡萄糖酸途径、以及糖、脂肪酸、氨基酸和核苷酸的生物合成。此外,它还含有多多种细胞骨架蛋白,以维持细胞外形,造成附着其上的细胞质运动,并且提供了一种框架以便于组织胞液中的许多酶促反应。胞液重量的20%为蛋白质,因此,它更像是一种高度组织的胶状物质,而不是简单的酶溶液。如糖酵解的酶类被认为附着在质膜内侧的部位。不难设想,脂肪酸生物合成的酶类和酰基载体蛋白(ACP)等,在胞液中也占有一定的位置。在胞液中还分散着许多脂肪小滴(droplet),在脂肪细胞中这种小滴几乎充满了整个胞液。另有许多糖原颗粒存在,与糖原代谢有关的酶类结合在颗粒的表面。脂肪和糖原都是作为供能物质而被贮备的。在胞液中分布的大量核糖体是蛋白质合成的主要场所,它合成的蛋白质除提供胞液需要外,还可转移到其他细胞结构中去。

内质网由膜和膜围成的腔组成,内质网的膜可占细胞总膜的一半以上。内质网是细胞合成蛋白质、糖和脂类的场所。按基本功能和结构,内质网分为两大类型:(1)粗糙型内质网(rough endoplasmic reticulum, RER)或称颗粒内质网(granular endoplasmic reticulum, GER)。其外表面附着大量核糖体,是分泌性蛋白质(如酶原、抗体、激素等)和跨膜蛋白合成的重要场所。通常认为粗糙型内质网上合成的分泌性蛋白质首先进入内质网的腔内,经管道和小泡输送到高尔基体进行“加工”和浓缩,再分泌到细胞之外。跨膜蛋白则在插入膜后停留在膜上。(2)光滑型内质网(smooth endoplasmic reticulum SER),其上不附着任何核糖体。它与糖类及脂类的合成关系密切。除少数线粒体的磷脂外,细胞的磷脂、糖脂和胆固醇几乎都是由内质网膜上的酶类所合成。磷脂转移蛋白可将内质网合成的磷脂携带到线粒体上。蛋白质的糖基化通常发生在内质网膜的腔内面上。研究表明内质网可通过隘裂形成运输泡(transport vesicle),它是由内质网的膜包含腔内可溶性蛋白质所组成。当运输泡与特定靶部位的膜(质膜或细胞器的膜)相融合时,小泡的膜即成为靶部位膜的一部分,而泡内的可溶性蛋白质则释放到靶细胞器的腔内(如果靶部位是质膜,可溶性蛋白质也就分泌到细胞外)。由此可将内质网合成的大分子运输到其他部位,促使细胞各类膜的生长,并且保持着膜结构的不对称性。这就可以说明为什么质膜糖蛋白的糖基总是位于细胞的外侧,因为蛋白质的糖基化发生在内质网膜的腔内面,经运输泡与质膜融合后即相当于细胞的外侧。

高尔基体也是真核细胞普遍存在的一种细胞器,它主要由光滑膜形成的一些排列整齐的扁囊(sacculo)和周围膨大的小泡(vesicle)所组成。高尔基体具有对细胞合成物或吸收物加工、浓缩、包装和运输的功能,它参与细胞的分泌和吸收过程。如上所述,内质网产生的运输泡内充满分泌性蛋白质,当小泡运行达到高尔基体生成面时,将泡内物质释放进高尔基体扁囊,小泡本身亦与扁囊融合。在高尔基体膜的腔内面上分布着加工寡聚糖的酶类,由内质网膜合成的糖基化蛋白质在这里进行糖结构的修剪。成熟的糖蛋白被包装到分泌泡中并随后排出细胞外。高尔基体还与细胞的胞饮(pinocytosis)和吞噬作用(phagocytosis)有关。当胞饮泡和吞噬泡进入细胞质后通常移向高尔基体,并和高尔基体形成的初级溶酶体结合。

溶酶体的膜形成囊泡状结构,其内含有水解酶类。不同溶酶体所含水解酶的比例及数量各不相同。溶酶体的主要功能为消化、吸收、防御以及吞噬作用和细胞自溶作用。

线粒体具有极为复杂的膜结构,有外膜和内膜之分。外膜含有形成大通道的蛋白,因此分子量在 10 000 以下的一般分子均能通过。内膜折皱形成嵴,其上分布大量结构蛋白与酶类,主要为与呼吸链有关的细胞色素和氧化还原酶、ATP 合成酶以及调节代谢物进出的运输蛋白。内膜包围的内腔充满基质,其中含有数百种不同的酶类,包括丙酮酸氧化脱羧、脂肪酸 β -氧化、三羧酸循环以及氨基酸分解代谢有关的酶类。进行这许多代谢过程的酶体系都有一定的空间分布,它们如何排列,如何形成和代谢,能量如何转化,以及线粒体如何分裂等等,都有待深入研究。

现在把糖、脂类、蛋白质及核酸代谢的相互关系(图 22-1),和动物细胞的膜结构(图 22-20B),结合起来,作成另一个图解,表明动物细胞膜结构和物质代谢的联系(图 22-21)。在这个图解中,表明了细胞质膜内侧和细胞质膜外侧的物质交换,用“来回箭头”表示;细胞质近质膜处进行酵解和脂肪酸的生物合成;在颗粒型内质网膜上进行蛋白质的生物合成;细胞核、

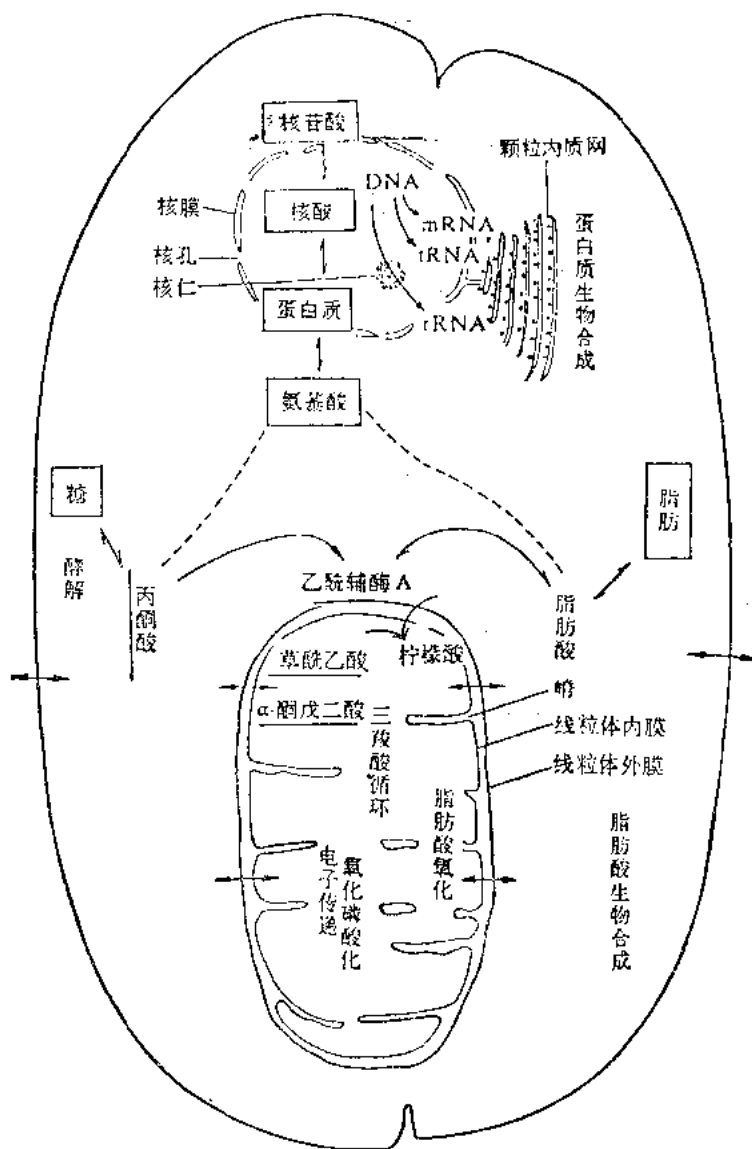


图 22-21 动物细胞膜结构和物质代谢的联系图解(质膜、核及核仁、内质网、线粒体)

核仁和孔的核膜的附近,表示出 DNA 和各种 RNA;线粒体内进行三羧酸循环,电子传递和氧化磷酸化,以及脂肪酸的 β -氧化;线粒体膜内侧和细胞质之间也有物质交换,也用“来回箭头”表示。

二、细胞膜结构对代谢的调节和控制作用

膜结构既是细胞结构的基本形式,也是生命活动的主要结构基础。在真核细胞中膜结构占细胞干重的70—80%左右,除质膜外还有广泛的内膜系统,将细胞分隔成许多特殊区域,形成各种细胞器。原核细胞缺乏内膜系统,但某些细胞的质膜内陷形成中体或质膜体(mesosome)。各种膜结构对代谢的调节和控制作用有以下几种形式:

(一)控制跨膜离子浓度梯度和电位梯度

由于生物膜的选择透性,造成膜两侧的离子浓度梯度和电位梯度,因此当离子逆浓度梯度转移时,需要消耗自由能,而离子沿浓度梯度转移时,则释放自由能。膜的三种最基本功能:物质运输、能量转换和信息传递无不与离子和电位梯度的产生和控制机制有关。细菌质膜和线粒体内膜可利用质子浓度梯度的势能合成 ATP 和吸收磷酸根等物质。在动物细胞以及某些植物、真菌和细菌的细胞中, Na^+ 离子流可驱动氨基酸和糖的主动运输。神经肌肉的兴奋传导则与跨膜离子流产生的膜电位有关。此外, Ca^{2+} 是重要的胞内信使,通过控制质膜、内质网膜和线粒体内膜的 Ca^{2+} 通道蛋白,可以调节细胞不同区域的代谢功能。例如,在静息的骨骼肌中,肌浆 Ca^{2+} 浓度为 10^{-7} — 10^{-8} mol/L,大量的 Ca^{2+} 被贮存在肌浆网中(浓度达 10^{-3} mol/L)。当肌膜兴奋时,它的去极化作用传导到肌浆网,使其中 Ca^{2+} 迅速释放,肌浆 Ca^{2+} 浓度上升到 10^{-5} mol/L,从而触发肌肉收缩。收缩过后,肌浆中的 Ca^{2+} 又被肌浆网的钙泵利用水解 ATP 释放的能量主动吸收进入肌浆网中,恢复并维持该两区域的 Ca^{2+} 浓度。

(二)控制细胞和细胞器的物质运输

细胞膜由于具有高度的选择透性,使细胞不断从外界环境中吸收有用的营养成分,并排出代谢废物,维持了细胞恒定的内环境,细胞代谢得以顺利进行。细胞器同样需要吸收代谢底物,转移出代谢产物。细胞膜和细胞器膜中的运输系统担负着与周围环境的物质交换。通过运输系统可以控制底物进入细胞或细胞器,从而调节细胞内该物质的代谢。实验证明,葡萄糖进入肌肉和脂肪细胞的运输是它们利用葡萄糖的限速过程。胰岛素可以促进肌肉及脂肪细胞对葡萄糖的主动运输,这也是它能降低血糖,促进肌肉和脂肪细胞中糖的利用、糖原合成和糖转变为脂肪的重要因素。某些载体在代谢底物运入细胞器中起着关键作用。

(三)内膜系统对代谢途径的分隔作用

内膜系统将细胞分成许多功能特异的分隔区,各自以封闭的选择透性膜为界。这些分隔区成为分开的亚细胞反应器,其内包含有一套浓集的酶类和辅助因子,因而有利于酶促反应的进行。而且,细胞内的分隔可防止互不相容或竞争性的酶促反应彼此间的干扰。例如,一般的蛋白质是在胞液和内质网膜表面的核糖体上合成,然而不需要的蛋白质是在溶酶体中水解。脂肪酸代谢中乙酰辅酶 A 的分解代谢和以乙酰辅酶 A 为原料的脂肪酸合成分别在线粒体和胞液内进行。过氧(化)物酶体(peroxisome)是说明分隔意义的极好例子。这是一种由膜包围的

胞浆小体,它含有各种氧化酶类和过氧化氢酶,当氧化产生对细胞有毒害的过氧化氢时,即被小泡内的过氧化氢酶所分解,从而避免对细胞的损害。显然,细胞分隔还有利于对不同分隔区代谢途径的调节。

(四)膜与酶的可逆结合

有些酶能可逆地与膜结合,并以其膜结合型和可溶型的互变来影响酶的性质和调节酶活性。这类酶称为双关酶(ambiguous enzyme),以区别于膜上固有的组成酶。双关酶对代谢状态变动的应答迅速,调节灵敏,是细胞代谢调节的一种重要方式。就目前所知这类酶大多是代谢途径中关键的酶或调节酶。例如,糖酵解途径中的己糖激酶、磷酸果糖激酶、醛缩酶、3-磷酸甘油醛脱氢酶;氨基酸代谢的谷氨酸脱氢酶、酪氨酸氧化酶;以及一些参与共价修饰的蛋白激酶、磷蛋白磷酸酯酶等。

双关酶与膜结合和溶解状态的构象不同,其理化性质和动力学参数也都有差异。如己糖激酶的两种类型对ATP的 K_m 值不同,可溶性酶的 K_m 为0.035 mmol/L,与线粒体外膜结合的酶 K_m 为0.1 mmol/L,当ATP浓度较低时,选择性地显示可溶性酶的活性;当ATP浓度较高时,则选择性地显示膜结合酶的活性。细胞内ATP浓度的变化还可通过酶的双关性而调节糖的代谢。糖的有氧分解代谢开始时,由于ATP浓度的升高,直至0.1 mmol/L,有利于己糖激酶结合于膜上,故此膜结合酶/可溶性酶的比值逐渐增大,而膜结合酶是高活性的,这就使糖的有氧分解继续进行,并且逐渐旺盛。但当ATP浓度升高到0.1 mmol/L以上,酶便从膜上解脱下来成为可溶性酶,而可溶性酶是低活性的,因而限制了糖进入代谢。经细胞内需能反应消耗掉许多ATP后,其浓度降低到 <0.1 mmol/L— >0.035 mmol/L之间时,可溶性酶又结合于膜上,有利于糖的有氧分解代谢的进行,如此周而复始循环变化。由此可见,细胞内ATP浓度的变化,可通过这种双关酶膜结合型/可溶型比值的改变来调节糖代谢流量和去向。此外,己糖激酶的产物6-磷酸葡萄糖又是酶的反馈抑制物,其两种类型的 K_i 值也不同。结合于线粒体外膜的己糖激酶其对6-磷酸葡萄糖的 K_i 为0.035 mmol/L;可溶性酶的 K_i 为0.007 mmol/L,因此该酶的不同状态受到不同水平的反馈抑制。

双关酶很易受一些因素的影响,离子、代谢物或调节物的存在都会影响酶与膜的结合。激素能够调节这些具双关性的酶的行为,改变两种类型酶的比例。实验表明,己糖激酶与线粒体的结合需要胰岛素;而肾上腺素则有相反效应。

三、蛋白质的定位控制

蛋白质是细胞结构的主要组成物质,它参与并控制所有代谢过程。在细胞中蛋白质主要是在细胞质核糖体上合成。数以千计的蛋白质合成以后分送到细胞各部分进行补充和更新。由于细胞各部分结构都有特定的蛋白组分,因此,合成的蛋白质必须定向地并准确无误地进行运送才能保证细胞活动的正常运行。由于细胞或亚细胞结构和细胞器都被膜所包围,分泌蛋白和膜蛋白需经跨膜运送才能到达各自特定部位。分泌蛋白和膜蛋白大都含有一部分甚至很大一部分亲水性氨基酸残基,它们是如何克服能量上的障碍,而穿过疏水的脂双层膜的?各类蛋白质又是依靠什么信息来进行识别,从而“各就各位”发挥其正常功能的?这是十分令人关注

的问题。在蛋白质定位控制的模型中, Blobel 和 Dobberstein 于 1975 年提出的“信号假说”(signal hypothesis)最有说服力。近年来的研究, 包括蛋白质序列分析、信号肽酶的发现、信号识别体与其受体的纯化等, 均为这一假说提供了实验证据, 并使这一学说趋于完善。

(一) 信号肽假说

真核细胞中至少有三类蛋白质必须首先进入内质网, 然后再转运到发挥其功能的部位。它们分别是分泌蛋白、溶酶体蛋白和某些膜蛋白。Milstein 等首先发现分泌型免疫球蛋白(IgG)轻链在合成时是以前体形式存在, 它的 N-末端比成熟的轻链多出一段肽, 约由 20 个氨基酸组成。他们猜测, 这段肽具有信号作用, 使 IgG 轻链得以通过内质网并继而分泌到细胞之外。Blobel 等进而证明, 信号肽插入膜并随后被切除是与翻译过程同时发生的, 即以共翻译插入的方式进行(cotranslational insertion)。在上述实验结果的基础上, Blobel 等提出了“信号假说”, 认为编码分泌蛋白的 mRNA 在翻译时首先合成的是 N-末端带有疏水氨基酸残基的信号肽(signal peptide), 它被内质网膜上的受体识别并与之相结合。信号肽经由膜中蛋白质形成的孔道到达内质网内腔, 随即被位于腔表面的信号肽酶水解, 但是由于它的引导, 新生的多肽链就能够通过内质网膜进入腔内, 最终被分泌到胞外。翻译结束后, 核糖体亚基解聚, 孔道消失, 内质网膜又恢复原先的脂双层结构。该假说不仅能解释分泌蛋白如何通过内质网膜, 也适用于膜蛋白嵌入内质网膜以及原核细胞蛋白质的跨膜运送。

随着对“信号假说”研究的深入, 又陆续发现与蛋白质跨膜运送有关的重要成分: 信号识别体(signal recognition particle, SRP)、停靠蛋白(docking protein)和核糖体受体(ribosome receptor)。信号识别体是一种核糖核酸和蛋白质构成的颗粒, 它的沉降系数为 11S, 含有 7S RNA 和六条分子量分别为 72K、68K、54K、19K、14K 以及 9K 的多肽。SRP 能专一地识别带有信号肽段的核糖体, 它与这类核糖体的信号肽结合后, 多肽合成暂时中止。由于信号肽都含有一个疏水核, 推测 SRP 的疏水区很可能即是与信号肽的这一疏水部分相结合。随后, SRP 将带有信号肽的核糖体引向内质网膜表面以与分布其上的停靠蛋白(又称信号识别体受体)相结合。停靠蛋白通过与 SRP 作用使被暂时抑制的翻译过程恢复进行, 它还可引起内质网膜上核糖体受体蛋白的聚集, 这种受体具有形成孔道的功能, 可以使翻译出来的肽链直接进入内质网腔内。进入内质网的蛋白质在信号肽切除之后即进入折叠、糖基化及二硫键形成等加工过程。

几乎所有分泌蛋白和分泌途径的膜蛋白在 N-末端都含有一段信号肽, 其长度一般为 15—35 个氨基酸残基。已知各种信号肽的长度不同, 序列也各异, 但它们一般都含有一个疏水氨基酸构成的中心区域(长约十多个氨基酸残基), 很多信号肽在疏水肽段之前还有碱性氨基酸残基。这些特点并不是绝对的, 有些分泌蛋白和膜蛋白起信号肽作用的疏水肽段并不在 N-末端, 而是在内部, 甚至可以含有一个以上的内部信号肽(internal signal peptide), 它们在穿膜后并不被切除。例如卵清蛋白, 在距 N 端 24—45 个氨基酸残基之间的疏水区域具有信号肽的作用。

分泌蛋白质与膜蛋白的跨膜运送过程不完全相同, 前者多肽链完全通过内质网膜, 后者肽链的 C 端部分则被固定在膜中。Blobel 在信号肽模型的基础上提出膜蛋白中另有一种终

止转移信号(stop transfer signal),可对此作出合理的解释。膜蛋白肽链的C端一般有11—25个疏水氨基酸残基,紧接着这些疏水氨基酸残基的是一些碱性氨基酸残基,它们的作用恰好与信号肽相反,引起膜上核糖体受体及孔道的解聚,使后续肽段不能进入内质网膜,从而使转移终止。

细菌质膜的运送机制与真核细胞内质网膜的运送机制类似。例如大肠杆菌有两种转化酶,一种能分泌至胞外,另一种只存在于细胞质中,两者的mRNA由同一基因所产生,唯一的区别仅在于分泌型蛋白mRNA的5'端有一段编码信号肽的序列。信号肽似乎没有严格的专一性,用基因工程技术将大鼠胰岛素原接上真核细胞或原核细胞的信号肽就能通过大肠杆菌质膜而分泌至胞外。

(二)线粒体蛋白质的跨膜运送

“信号假说”在对分泌蛋白和分泌途径膜蛋白跨越内质网膜的研究中取得巨大成功,一段时间内曾用来解释细胞内其他膜系统的蛋白质跨膜运送过程。“信号假说”的主要特点是认为蛋白质合成与信号肽插入脂双层膜是同时发生的。但是进一步的研究发现,真核细胞内大部分线粒体蛋白、叶绿体蛋白、过氧化物酶体蛋白、可能还有细胞核蛋白和一部分内质网膜蛋白,它们是在合成并释放后再进行跨膜运送的,这称为翻译后插入(posttranslational insertion)。在这些过程中,导肽或前导序列、前序列(leader sequence; targeting sequence; prosequence)起着导向的作用。有关的研究大部分是以线粒体膜为材料进行的。

线粒体蛋白质中90%以上是由细胞核DNA编码的,线粒体DNA只编码其中极少数蛋白质或蛋白质亚基。线粒体蛋白质在细胞质的多核糖体上合成后大多数以前体形式存在,它的导向信息通常位于N-末端的一段导肽内,但是ADP-ATP载体的导向信息却位于C端三分之二的肽段。导肽一般长度在20—80个氨基酸残基,富含碱性氨基酸,不含酸性氨基酸,羟基氨基酸含量较高,有形成两性(既有亲水性又有疏水性)的 α -螺旋结构倾向。带正电荷的碱性氨基酸在导肽中具有比较重要的作用,它可以和酸性膜脂相结合。然后它被位于外膜上的特异受体识别,形成两性 α -螺旋结构,其亲水和疏水残基分别分布于螺旋内外,从而有利于穿越脂双层。导肽牵引蛋白质穿越线粒体膜是一个需能过程,线粒体内膜的跨膜电位($\Delta\psi$)为运送过程提供能量。由于蛋白质前体的N端肽段带较多的正电荷,而膜电位是外正内负,因此在电荷吸引下使前体进入内膜。就被牵引的蛋白质分子来说,在跨膜运送过程中应呈解折叠状态(unfolding state),待运送完成后,解折叠状态转变为折叠的成熟蛋白。线粒体外膜表面有需ATP的解折叠酶,它能使蛋白质前体的构象松散,线粒体有内外两层膜,它们之间有接触点,大多蛋白质前体的运送可通过接触点一步直接穿越内外膜。外膜上的孔道蛋白则可使被运送的蛋白质转移到外膜。

线粒体蛋白质可在导肽引导下运送至线粒体的四种部位:外膜、膜间间隙、内膜、基质。导肽中不同肽段含有不同的导向信息。凡牵引蛋白质跨膜运送至线粒体内基质的导肽,一般均含有导向基质肽段和水解部位,如醇脱氢酶III,它经线粒体内外膜接触点进入基质后导肽即被肽酶切除,因而使酶停留在基质内。一些定位于膜间间隙或内膜上的蛋白质,在进入基质后还要重新跨越或嵌入内膜。例如,细胞色素 c_1 (定位于内膜外表面)、细胞色素 b_2 与细胞色素过

氧(化)物酶(定位于膜间间隙)。它们的导肽实际上由二个部分组成,第一部分含有导向基质肽段和水解部位,它被基质中的肽酶切除,此时暴露出新的 N 端与导向有关的肽段,它引导整个蛋白质重新穿越内膜,而在内膜外表面,第二部分肽段又被另一肽酶水解,生成成熟蛋白质。细胞色素 b_2 因而成为膜间间隙的可溶蛋白质,而细胞色素 c_1 则通过成熟蛋白的疏水部分固着于内膜。定位于线粒体外膜的蛋白质在运送插入时并非以前体形式存在,也就是说,这种蛋白质本身 N 端的氨基酸序列具有导肽的功能,它在插入外膜后由终止转移序列而滞留于外膜。

线粒体蛋白质跨膜运送的研究也促进了对其他细胞器特别是叶绿体蛋白质运送过程的了解。一些特点如需要 ATP 使蛋白质前体解折叠,有受体与接触点的存在,跨膜过程中的能量因素等,有类似之处。对于线粒体蛋白质跨膜运送的深入研究,将有助于对蛋白质的定位控制、构象改变机制以及蛋白质与膜的相互作用的了解,因而有深刻意义。

(三)蛋白质寿命的控制

蛋白质的寿命各不相同,有些蛋白质的半寿期比细胞寿命还长;有些则只有几分钟乃至几秒钟。而且蛋白质的寿命,正如 RNA 的寿命,可随细胞内外环境的变动而改变。当细胞分化、衰老、饥饿或病态情况下,细胞内一部分结构和线粒体、内质网等细胞器陷入膜内形成自噬泡(自体吞噬作用),这些自噬泡可与初级溶酶体结合,而将内含物消化降解,然后吸收作为营养物质。即使正常生长的细胞,蛋白质的周转率也是很高的;显而易见,只有保持高周转率,蛋白质合成的调节才有意义。随着细胞代谢状况的变动,往往需要改变蛋白质的组分,合成一些蛋

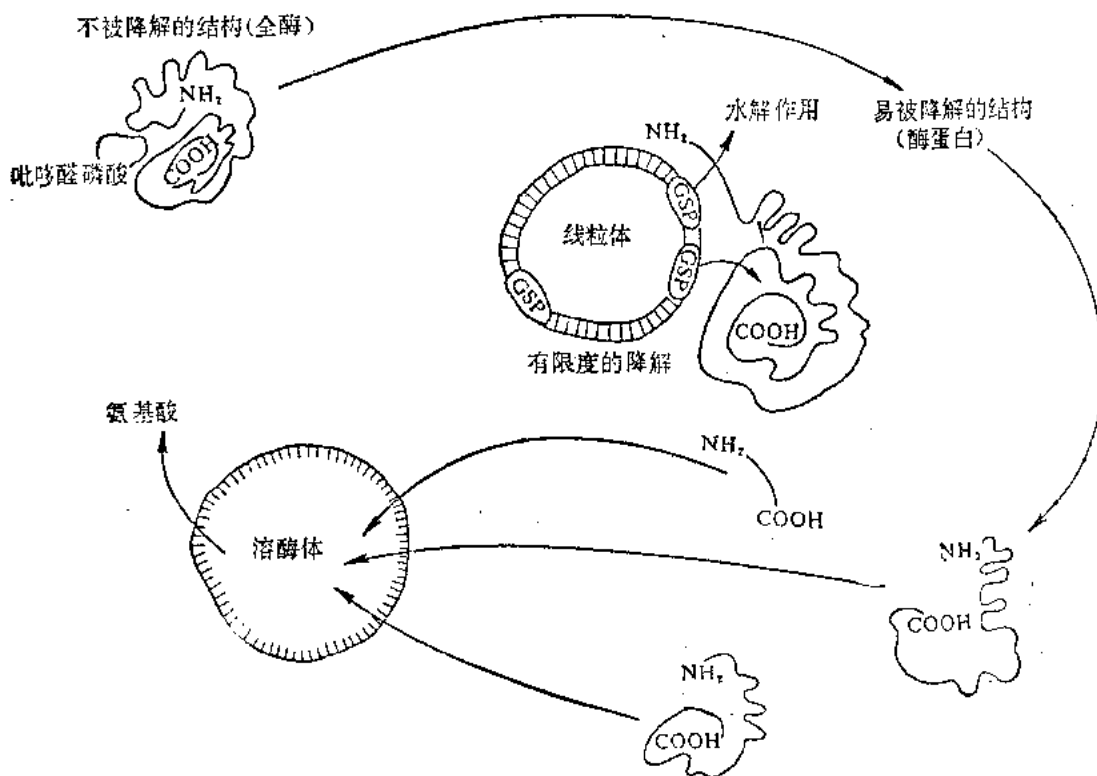


图 22-22 细胞内酶-吡啶酶的降解过程图解
(Gsp—特异的水解酶类)

白质,降解另一些蛋白质。另外,细胞还能识别那些损坏的、变性的、错误合成或错误定位的蛋白质,将它们迅速从细胞内清除掉。

近年的研究表明,蛋白质的寿命与其成熟蛋白质 N-末端的氨基酸有关,当 N-末端为甲硫氨酸(M)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)和甘氨酸(G)时,成为稳定的长寿命蛋白质;而 N-末端为其余氨基酸时,则不稳定,甚而半寿期极短。修饰 N-末端氨基酸可明显改变其半寿期。

选择性降解蛋白质的系统需要 ATP 供给能量,这种能量主要用来控制降解的特异性。细胞内存在一种特殊的蛋白质,称为泛肽(ubiquitin),因其广泛分布于各类细胞。实验证明,在哺乳类动物细胞中,可用来标记需要降解掉的蛋白质,一旦泛肽与蛋白质结合,蛋白水解酶即能识别并攻击该底物蛋白质。泛肽一般是由 76 个氨基酸组成的一条多肽链,其序列从酵母到人类几乎很少变化,可能是已知蛋白质中最保守的一种。在有 ATP 时,它被泛肽活化酶激活,并转移到底物蛋白质的赖氨酸残基上,泛肽的甘氨酸与底物赖氨酸残基的 ϵ -氨基形成异肽键,通常一个蛋白质可结合几个泛肽分子。泛肽化的蛋白质即迅速被降解,释放的泛肽还可被再利用。

细胞内酶从不被降解的结构,转化为易被降解的结构,通过一些特异的水解酶类,将易被降解的酶分解为一些产物,再进一步分解为氨基酸;也可通过溶酶体而分解为氨基酸。现将细胞内吡哆醛酶的降解过程,归纳如图 22-22 所表示。

第四节 神经和激素对细胞代谢的调控

前面三节分别介绍了底物水平、酶水平和细胞结构水平的代谢调节。随着生物的进化,代谢调节机制也跟着得到发展。多细胞生物增强了细胞间的信息交流,发展了化学信号分子对各类细胞代谢的调节。动物机体的神经系统和神经调节也随着不断发展而完善起来。激素调节是比神经调节较为原始的一种调节方式,但两者都体现了机体水平的代谢调节。无论是激素调节或是神经调节,都作用于细胞,并且往往是通过“酶水平”的调节而发挥作用。实际上从分子水平来看,激素和神经递质并无本质的区别,调节肽即是神经组织及内分泌组织均可产生和释放并起着同样作用的化学信号分子。有关激素的作用已有专门章节作介绍,这里不再重复。本节主要介绍门控离子通道和神经兴奋的传导以及化学信号的转导系统。

一、门控离子通道和神经信号的传导

神经细胞,或称为神经元(neuron),可以接受、处理和传导信号。有关的信号通过电兴奋传播波作为动作电位(action potential)或神经脉冲(nerve impulse)而沿着神经元的质膜迅速传播。神经元的电信号依赖于离子通过膜通道引起的膜电位变化。 Na^+ - K^+ 泵由分解 ATP 获得的能量不断排出 Na^+ 和吸收 K^+ ,因而使细胞内 Na^+ 浓度远低于细胞外,而 K^+ 浓度则远高于细胞外,从而贮存大量能量以驱使离子运动。在静息神经元中,膜的 K^+ 选择渗漏通道使 K^+ 的透性远大于其他离子,因而静息电位,即静止条件下的膜电位接近于 K^+ 的平衡电位,约

为 -70mV 。动作电位是由电位门控离子通道(voltage-gated ion channel), 主要是 Na^+ 通道的暂时打开而产生的。具有许多 Na^+ 通道的膜由于瞬间刺激而局部去极化, 某些通道迅即被打开, 使 Na^+ 离子得以进入细胞。带正电荷的离子流进一步使膜去极化, 因此打开更多通道, 允许更多 Na^+ 离子流进细胞。该过程以自我扩增的方式继续下去, 直到膜电位由静息值达到 Na^+ 的平衡电位, 即约 $+50\text{mV}$ 。此时 Na^+ 流的净电化学驱动力为零, 细胞处于一种新的休止状态。随后由于 Na^+ 通道的自动失活而逐渐关闭, 直到膜电位恢复原先的静息值。整个循环过程, 从最初刺激到恢复原来的静息状态, 发生在几毫秒或更短的时间内。动作电位可沿神经纤维传播。

许多类型的神经元(并非全部, 哺乳类有髓鞘的轴突即是例外)由于质膜存在门控 K^+ 通道而加速恢复。与 Na^+ 通道相似, K^+ 通道可因膜的去极化而打开, 但其反应相对较慢。当 Na^+ 通道因失活而关闭时, 增加膜对 K^+ 的透性, 将有助于膜迅速回到 K^+ 平衡电位, 因而恢复静息状态。膜的重新极化, 使 K^+ 通道再次关闭, 并使 Na^+ 通道从失活状态下恢复。这就使细胞膜能在少于 1 毫秒时间内准备好对第二次去极化刺激的反应。

门控离子通道有两类: 一类是电位门控通道; 另一类是配体门控通道(ligand-gated channel)。电位门控通道, 如 Na^+ 通道、 K^+ 通道和 Ca^{2+} 通道, 它们由一条肽链组成, 但分成多个主结构域和亚结构域, 跨膜部分形成 α -螺旋, 中央部分为离子通道。配体门控通道即由化学信号激活而开放的离子通道, 如乙酰胆碱受体通道、氨基酸受体通道、单胺类受体通道和 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道等等, 主要是神经递质(neurotransmitter)控制的通道, Ca^{2+} 作为胞内信使亦能激活通道受体。它们通常由多个亚基所组成, 除受体亚基外即是通道的本身。两种类型门控通道的作用方式见图 22-23。

神经元之间或神经元与靶细胞(如肌肉细胞)之间的接触部位称为突触(synapse)。现在知道, 某些神经元之间的突触可以直接传递电信号, 称为电突触; 但大多数突触以神经递质来传递化学信号, 称为化学突触。神经递质贮存于轴突末梢的突触泡(synaptic vesicle)内。当神经脉冲到达末梢时, 膜电位降低(去极化)造成暂时打开前突触膜(presynaptic membrane)的电位门控 Ca^{2+} 通道。由于细胞外的 Ca^{2+} 浓度远大于细胞内游离的 Ca^{2+} 浓度, Ca^{2+} 大量流入神经末梢, 刺激突触泡与前突触膜融合, 神经递质

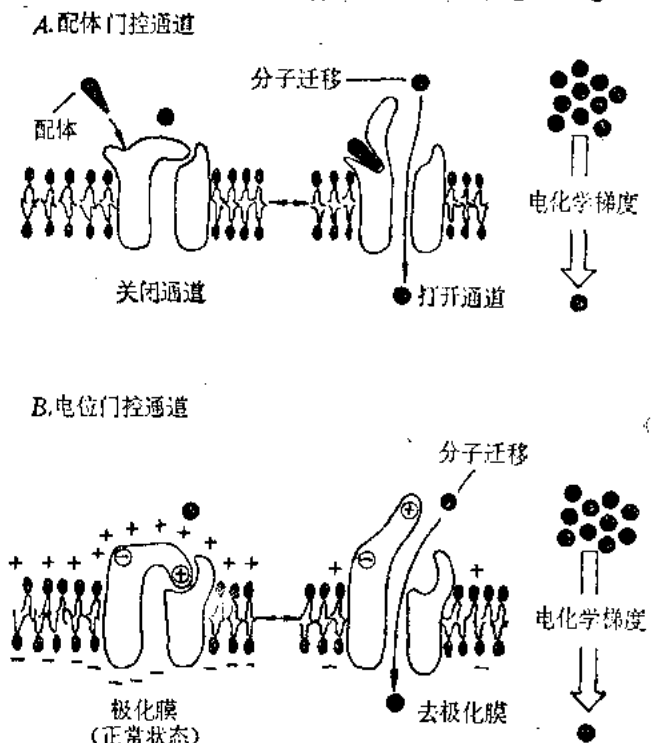


图 22-23 两种类型门控离子通道示意图

- A. 配体门控通道在与胞外配体结合时打开。
- B. 电位门控通道在膜去极化时打开

被释放到突触裂隙(cleft)内。游离 Ca^{2+} 浓度的升高是短暂的, 因为 Ca^{2+} 结合蛋白、隔离 Ca^{2+} 小泡和线粒体能迅速摄取进入轴突末梢的 Ca^{2+} 。神经递质经扩散到达突触后细胞(postsynaptic cell), 并与其膜受体相结合。神经递质的受体有两类: 一类是配体门控离子通道, 它将化学信号又重新转变为电信号; 另一类受体通过胞内信使调节细胞代谢, 最后引起各种生理效应。存在于突触裂隙的神经递质迅即被酶分解, 或被分泌它的前突触膜重吸收。

神经递质的种类很多, 除乙酰胆碱外还有各种单胺类和氨基酸和肽类等, 其中有些是兴奋性的, 有些是抑制性的。例如, 骨骼肌细胞膜的乙酰胆碱受体是一种单价阳离子通道, 对 Na^+ 和 K^+ 有较小的选择性, 当乙酰胆碱与其结合后即被打开, 在细胞膜去极化达到阈值时, 触发动作电位, 因而属于兴奋性作用。而 γ -氨基丁酸(GABA)受体则介导抑制性作用, 它打开时允许小的负离子(主要是 Cl^-)通过, 而正离子是不可通过的。 Cl^- 的浓度在细胞外大于细胞内,

相应于 Cl^- 的平衡电位接近于正常静息电位或更负一些。当 Cl^- 通道打开时, 膜电位即保持在非常负的甚至超极化的值上, 使膜难于去极化, 因此难于使细胞兴奋。

不仅对于不同神经递质有不同类型的受体, 而且同一神经递质也可能有不同类型的受体。例如, 乙酰胆碱作用于骨骼肌细胞和心肌细胞引起截然相反的效应, 前者是兴奋性的, 后者是抑制性的, 因为两者的受体不同。乙酰胆碱作用于骨骼肌细胞膜受体, 打开阳离子(Na^+)通道, 从而引起动作电位传播和肌肉细胞收缩如图 22-24 所示。

中枢神经系统的兴奋和抑制信号可通过不同方式传导给各种靶细胞。在突触部位, 神经末梢通过释放神经递质而将信号专一地传给突触后细胞。然而, 在某些情况下, 神经末梢释放的化学介质可以局部作用于邻近许多细胞膜受体, 这种信号介质称为神经调质(neuroregulator), 神经肽有调节靶细胞的生理状态和代谢活动的作用。此外, 神经末梢释放的活性物质还可以进入血液而作用于其他组织, 如促进肾上腺髓质和下丘脑肽能神经元的分泌等。这类作用方式称为神经内分泌(neuroendocrine)或神经-体液性(neuro-humoral)分泌。总之, 神经组织对靶细胞膜透性和细胞代谢的调节可通过神经递质、局部调质和循环激素三种作用方式进行。

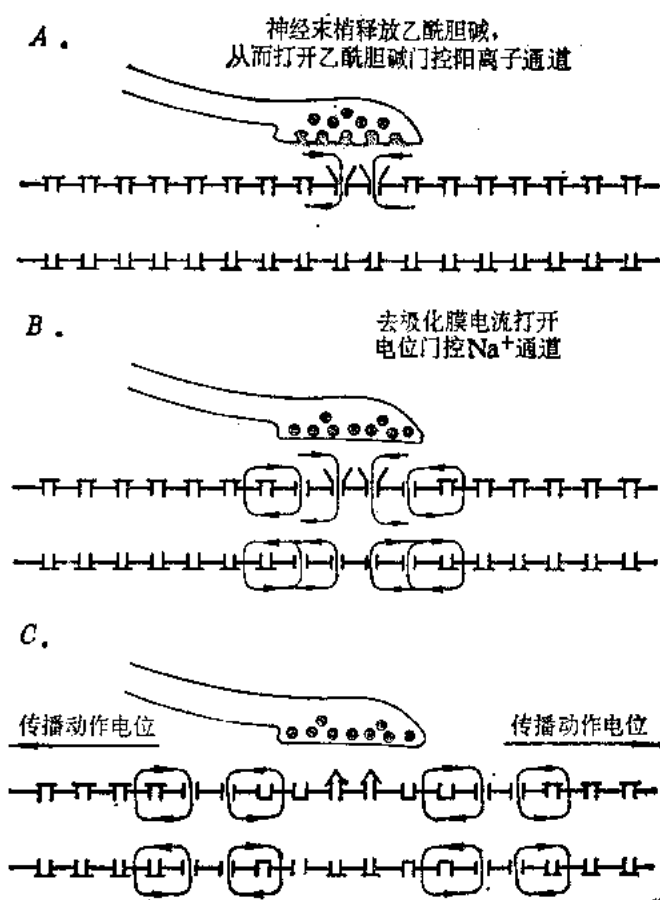


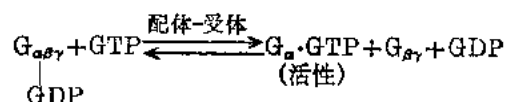
图 22-24 图解表示在神经肌肉接头处由乙酰胆碱打开离子通道, 引起动作电位沿肌肉细胞膜传播, 并造成肌肉细胞收缩

二、激素和递质受体的信号转导系统

细胞产生的信号分子(即内源配体),包括激素,神经递质和调节肽等,在释放后可以三种方式作用于膜受体,即自分泌(autoocrine)、旁分泌(paracrine)和内分泌(endocrine)。自分泌的信号分子作用于分泌细胞自身,如神经末梢分泌的递质可作用于前突触膜的递质受体,以进行反馈调节。旁分泌的产物或经细胞外液或经细胞间隙接头(gap junction)局部作用于邻近细胞,如神经组织和内脏器官分泌的调节肽。内分泌的产物则在释放后经血液流到特定器官作用于靶细胞受体。跨膜信号传递(transmembrane signalling)过程中,信号分子仅作用于质膜受体,经受体介导将信号传给胞内,一般信号分子本身并未进入细胞。

细胞质膜受体可分为三大类:第一类受体是依赖于神经递质的离子通道(neurotransmitter-dependence channel),或称为配体门控离子通道。它与电位门控通道不同,前者多为数个亚基组成的寡聚体蛋白质,并含有受体亚基;后者仅一条多肽链,可感受电场变化而控制通道的开关。属于这一类的受体有:烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)、 γ -氨基丁酸(GABA)受体和甘氨酸受体(Gly R)等。第二类受体与信号转导蛋白(G蛋白或N蛋白)相偶联,例如肾上腺素能 α -受体、肾上腺素能 β -受体和毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)等。它们多为单链多肽,当与激素或神经递质结合后,经G蛋白将信息转给效应器,产生第二信使,才能激活细胞内有关的酶系统。第三类则包括一些生长因子的受体,例如表皮生长因子(EGF)受体、血小板衍生的生长因子(PDGF)受体以及胰岛素受体等。它们的主要特点是具有酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性,当它们与各自相应的生长因子结合后,该酶活性即被激活,从而构成信号转导的重要环节。

现在已经分离出多种G蛋白,它们分别介导不同的信号转导系统(见表22-1)。对腺苷酸环化酶起调节作用的G蛋白有两种: G_s 和 G_i ,分别偶联刺激性(stimulatory)受体(例如肾上腺素能 β -受体)和抑制性(inhibitory)受体(例如肾上腺素能 α -受体和毒蕈碱型乙酰胆碱受体)与环化酶。前者促进cAMP生成;后者抑制cAMP生成。作用于磷酸肌醇系统的G蛋白称为 G_p 。刺激视网膜cGMP磷酸二酯酶的转导蛋白称为 G_t 。还有一些其他的G蛋白称为 G_o 。所有这些G蛋白都是由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成,差别仅存在于 α -亚基, β 、 γ -亚基彼此可以互换。不同种类G蛋白的 α -亚基都有鸟苷酸结合区,可与GDP结合。当受体与其相应配体结合后,诱导 α -亚基构象变化,促进GDP与GTP交换,此步骤需要 Mg^{2+} 。GTP的结合导致 α -亚基与 β 、 γ -亚基分开, α -亚基激活并作用于效应器,产生胞内信使,引起各种细胞反应。 α -亚基有GTP酶活性,在 Mg^{2+} 存在下水解GTP,产生的 α -亚基与GDP复合物重新与 β 、 γ -亚基结合,使G蛋白失活。该过程可简单用反应式表示如下:



G蛋白的 α -亚基可被共价修饰而改变活性。某些细菌毒素催化其依赖NAD的腺二磷核糖基化(ADP-ribosylated),如霍乱毒素(cholera)催化NAD的腺二磷核糖基转移到 $G_{\alpha s}$ 的

表 22-1 几种 G 蛋白的基本特征

G 蛋白	分子量(kD)	细菌毒素的作用	主要功能
G _s { G _{s1} G _{s2}	α_{s1} 46	霍乱毒素(激活 G _s)	激活腺苷酸环化酶
	α_{s2} 44.5	同上	
G _i { G _{i1} G _{i2} (即 G _p)	α_i 40.5	百日咳毒素(抑制 G _i)	抑制腺苷酸环化酶
	同下		
G _p { G _{p1} G _{p2} (即 G _i)	—	对毒素不敏感	介导肌醇磷酸的代谢
	—	百日咳毒素(抑制 G _p)	同上
G _t { G _{t1} G _{t2}	α_{t1} 40	百日咳毒素和霍乱毒素	激活 cGMP 磷酸二酯酶, 在视杆细胞内
	α_{t2} 40.5	同上	同上, 在视锥细胞内
G ₀	α_0 39	百日咳毒素(抑制 G ₀)	抑制 Ca ²⁺ 流
G _k	α_k 40	—	刺激 K ⁺ 通道的开放
G _{Ca}	—	—	介导内质网的 Ca ²⁺ 释放

精氨酸残基上, 结果抑制 GTP 酶活性, 加强 GTP 对 G 蛋白的活化, 从而导致腺苷酸环化酶持久活化, 肠表皮细胞内 cAMP 水平持续性升高, 引起大量 Na⁺ 和水外流到肠腔造成严重腹泻。相反, 百日咳毒素(pertussis)催化 G_{ia} 的半胱氨酸腺二磷核糖基化, 阻断 GTP 和激素对 G_i 的活化, 使之丧失抑制功能。

磷酸肌醇系统是不经过腺苷酸环化酶的另一信使系统。当毒蕈碱型乙酰胆碱受体、肾上腺素能 α -受体、组胺受体、5-羟色胺受体、多肽激素受体以及生长因子受体与其激素或递质结合时, 能通过 G 蛋白活化效应器磷脂酶 C, 引起特异磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)的水解, 产生三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DG)。由这两种物质作为第二信使, 导致胞内游离 Ca²⁺ 浓度瞬间增加, 蛋白激酶 C 活化, 以及鸟苷酸环化酶活化等一系列级联反应。

Ca²⁺ 是一种广泛存在的胞内信使, 对细胞反应起着重要的调节作用。通常动物细胞溶质中游离 Ca²⁺ 的浓度很低($<10^{-7}$ mol/L), 与细胞外的浓度($\geq 10^{-3}$ mol/L)相差一千倍以上。这是由于质膜上存在的 Ca²⁺ 泵由 ATP 供给能量将 Ca²⁺ 排出细胞外; 内质网膜和线粒体内膜结合的 Ca²⁺-ATP 酶能够摄取大量的 Ca²⁺。此外, 某些小分子(如磷酸盐)和大分子(如钙调蛋白)亦能结合游离的 Ca²⁺。上述受体的活化, 都将导致胞内游离 Ca²⁺ 增加, 或是从胞外跨膜流入胞内, 或是从胞内 Ca²⁺ 储库释放到胞液。对神经细胞, 似乎主要是前者; 而对肝、胰、血小板、平滑肌、腺细胞等, 受体活化首先引起质膜磷脂酰肌醇的水解, 生成的三磷酸肌醇扩散到胞质, 诱发 Ca²⁺ 从胞内储库(主要是内质网)释放, 这过程称为 Ca²⁺ 动员(Ca²⁺-mobilization)。Ca²⁺ 浓度的瞬间增加是由三磷酸肌醇诱发的, 因此 Ca²⁺ 可以看作是第三信使。

信使 Ca²⁺ 在胞内的调节机制与一系列钙结合蛋白有关。Ca²⁺ 与钙调蛋白(CaM)结合, 使 CaM 转变成活性构象, 大大提高了与靶酶的亲和力。已知依赖 Ca²⁺/CaM 的酶有十余种, 其中包括几种蛋白激酶、磷酸酯酶、核苷酸环化酶、离子通道蛋白和肌肉收缩蛋白等, 通过影响这些酶的活性, 从而控制细胞反应。蛋白激酶 C(PKC)是一种依赖 Ca²⁺ 的蛋白激酶。正常条件下, 蛋白激酶 C 以无活性形式存在于胞液中, 对 Ca²⁺ 不敏感。当细胞受刺激后, 磷脂酰肌醇二磷酸水解, 质膜上有瞬时甘油二酯积累, 同时胞内 Ca²⁺ 浓度增加, 促使蛋白激酶 C 由胞质转移

到含磷脂的质膜内表面。在甘油二酯和磷脂(主要是磷脂酰丝氨酸, PS)的共同作用下,大大提高了酶对 Ca^{2+} 的敏感性,因而使蛋白激酶 C 活化。蛋白激酶 C 由一条多肽链组成。它可以引起许多底物蛋白丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化,其中包括各种受体、膜蛋白、收缩蛋白、细胞骨架蛋白、核蛋白和酶类等,从而影响细胞代谢、生长和分化。

甘油二酯在 α -脂肪酸水解酶或磷脂酰肌醇二磷酸在磷脂酶 A_2 作用下产生花生四烯酸,后者经脂加氧酶形成两个重要的前列腺素过氧化物 PGG_2 、 PGH_2 。它们均能激活鸟苷酸环化酶(GO),使 cGMP 浓度升高。cGMP 通过激活多种酶及依赖于 cGMP 的蛋白激酶而发挥生理效应。依赖于 cGMP 的蛋白激酶即蛋白激酶 G(PKG),它由两条相同的肽链组成,与 cGMP 结合后被活化,但二聚体并不解离。蛋白激酶 G 对底物蛋白质的磷酸化方式与蛋白激酶 A 类似,只是对磷酸化丝氨酸或苏氨酸残基周围碱性氨基酸比例要求高些。但两者的激活剂和抑制剂以及活性调节作用不一样,推测它们的天然底物也不会相同。

上述蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 和蛋白激酶 G 都属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,酪氨酸蛋白激酶(TPK)则发现较晚。目前已知的酪氨酸蛋白激酶有三类:第一类是生长因子受体;第二类是某些癌基因产物;第三类是从正常细胞中分离到的某些蛋白质成分。在正常细胞中酪氨酸蛋白激酶的活性很低,但在癌细胞中却非常高,许多事实表明,蛋白质酪氨酸的磷酸化是动物细胞增殖的信号,并与细胞癌变有关。因此这类酶的研究始终受到人们的极大关注。

表皮生长因子(EGF)受体为单条肽链,可分成三个结构域:质膜外侧 N-端肽段含糖基化部位,组成了与 EGF 的结合区;中间为疏水性的跨膜区;质膜内侧 C-端肽段具有酪氨酸蛋白激酶活性。EGF 与受体结合后激活蛋白激酶活性,使受体自身和其他底物蛋白酪氨酸残基磷酸化,从而发挥其促进细胞生长和分化的效应。同时 EGF-受体复合物还通过与 G 蛋白作用,激活蛋白激酶 C 系统,而对细胞代谢施加影响。值得指出的是,鸟类成红细胞增多症病毒(Avian Erythroblastosis Virus, AEV)癌基因编码的蛋白 $\text{P}_{85}^{\text{erb-B}}$ 与 EGF 受体有高度同源性,看起来该病毒的转化蛋白很像是 EGF 受体掐头去尾后截短的蛋白质分子, N-端失去 EGF 结合区, C-端失去自身酪氨酸磷酸化部位。由此推测,EGF 受体基因丢失了受体酪氨酸蛋白激酶的活性调节区,因而转变为一种癌基因。

胰岛素受体是一种跨膜糖蛋白,由 4 条多肽链组成,即 $\alpha_2\beta_2$ 。 α -亚基位于质膜外侧,含有胰岛素结合部位; β -亚基的 N-端肽段在质膜外侧,与 α -亚基结合,经一跨膜区段,其含酪氨酸蛋白激酶的 C-端肽段位于质膜内侧。受体与胰岛素结合后,立即激活酪氨酸激酶,导致 β -亚基自身以及底物蛋白酪氨酸的磷酸化。胰岛素与受体复合物除促进细胞生长的长期效应外,还能作用于 G 蛋白,导致 G_i 的释放并活化磷脂酶 C。此外,它还具有蛋白水解酶活性,通过水解膜蛋白而释放化学介质,直接调节细胞内控制糖代谢和脂肪代谢主要酶类的生物活性。胰岛素的调节机制十分复杂,它可促进葡萄糖、其他糖类和氨基酸进入肌肉和脂肪细胞;促进肌肉、肝脏和脂肪组织的合成代谢,抑制分解代谢;特别是增加糖原、脂肪酸和蛋白质的合成速度,增强糖酵解作用,引起多种效应。通过对胰岛素受体介导的信号转导作用的研究,这些复杂的调节机制正在逐步被揭露。

第五节 基因表达的调节

蛋白质参与并控制细胞的一切代谢活动,而决定蛋白质结构和合成时序的信息编码在核酸分子中,表现为特定的核苷酸序列。所谓基因是指一段编码蛋白质多肽链的 DNA(某些病毒基因为 RNA),基因表达即是遗传信息的转录和翻译过程。生物在生长发育过程中,遗传信息的展现可按一定时间程序发生改变,而且随着内外环境条件的变化而加以调整,这就是时序调节(temporal regulation)和适应调节(adaptive regulation)。

基因表达的调节可以在不同水平上进行,在转录的水平(包括转录前、转录和转录后),或在翻译的水平(包括翻译和翻译后)。原核生物的基因组和染色体结构都比真核生物简单,转录和翻译可在同一时间和位置上发生,基因调节主要是在转录水平上进行的。真核生物由于存在细胞核结构的分化,转录和翻译过程在时间上和空间上都被分隔开,且在转录和翻译后都有复杂的信息加工过程,故其基因表达在不同水平上都需要进行调节。

一、原核生物基因表达的调节

Jacob 和 Monod 等对大肠杆菌乳糖发酵过程酶的适应合成以及一系列有关突变型进行广泛深入的研究,终于在 1960—1961 年提出了乳糖操纵子模型(lac operon model)开创了基因表达调节机制研究的新领域。操纵子模型可以很好说明原核生物基因表达的调节机制。其后的大量研究工作证明并发展了这一模型,同时也发现了一些其他的调节机制。

(一)操纵子模型

所谓操纵子即基因表达的协调单位(coordination unit),它们有共同的控制区(control region)和调节系统(regulation system)。操纵子包括在功能上彼此有关的结构基因和控制部位,后者由启动子(promoter, P)和操纵基因(operator, O)所组成。一个操纵子的全部基因都排列在一起,其中虽然包括若干个结构基因,可是通过转录形成的却是单个多顺反子 mRNA(polycistronic mRNA)。操纵子中的控制部位可接受调节基因产物的调节。

Jacob 和 Monod 提出的操纵子模型说明,酶的诱导和阻遏是在调节基因产物阻遏蛋白的作用下,通过操纵基因控制结构基因或基因组的转录而发生的。由于经济的原则,细菌通常并不合成那些在代谢上无用的酶,因此一些分解代谢的酶类只在有关的底物或底物类似物存在时才被诱导合成;而一些合成代谢的酶类在产物或产物类似物足够量存在时,其合成被阻遏(repression)。在酶诱导时,阻遏蛋白与诱导物相结合,因而失去封闭操纵基因的能力。在酶阻遏时,原来无活性的阻遏蛋白与辅阻遏物(corepressor),即各种生物合成途径的终产物(或产物类似物)相结合而被活化,从而封闭了操纵基因。酶生成的诱导和阻遏的操纵子模型可用下列图解来说明(图 22-25)。

现以大肠杆菌乳糖操纵子来具体说明操纵子的作用机制。大肠杆菌能够利用乳糖作为它唯一的碳源,这就要求合成代谢乳糖的有关酶类,使乳糖能进入大肠杆菌细胞,并将乳糖水解

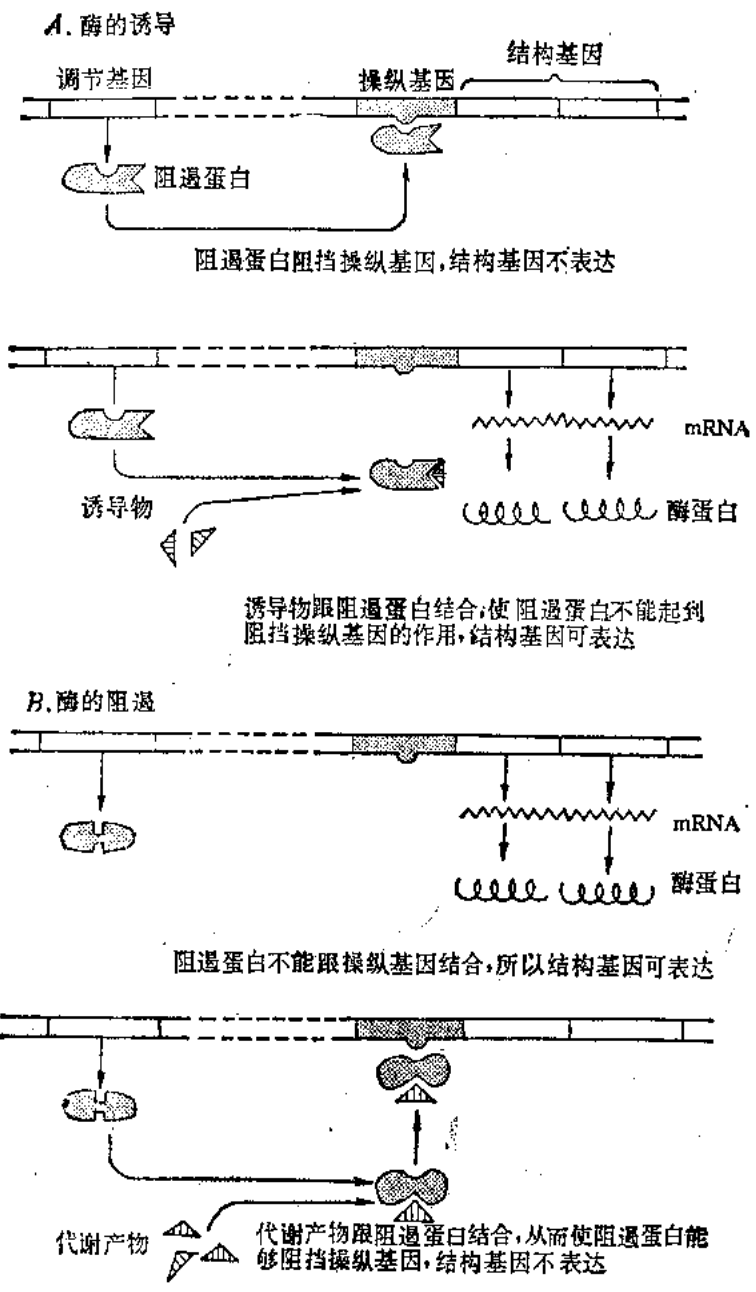
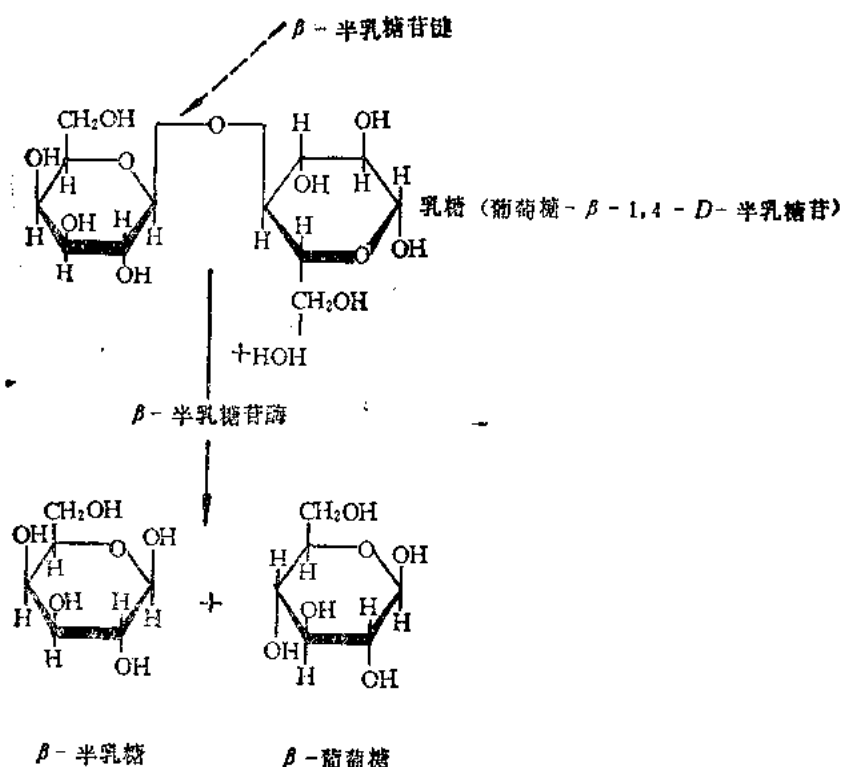


图 22-25 酶诱导和阻遏的操纵子模型



为半乳糖和葡萄糖。

水解乳糖的酶为 β -半乳糖苷酶，催化乳糖透过大肠杆菌质膜的酶为半乳糖苷透性酶。此外，还有一个酶称为 β -半乳糖苷转乙酰酶。这三个酶都是由于乳糖作为大肠杆菌培养基中唯一碳源，而诱导生成的诱导酶。这三个诱导酶蛋白是大肠杆菌 DNA 上乳糖操纵子的三个结构基因，经过转录和翻译而生成的。

大肠杆菌乳糖操纵子是第一个被发现的操纵子，它包括依次排列着的启动子、操纵基因和三个结构基因。结构基因 *lacZ* 编码分解乳糖的 β -半乳糖苷酶 (β -galactosidase)，*lacY* 编码吸收乳糖的 β -半乳糖苷透性酶 (β -galactoside permease)，*lacA* 编码 β -半乳糖苷乙酰基转移酶 (β -galactoside acetylase)。乳糖操纵子的操纵基因 *lacO* 不编码任何蛋白质，它是另一位点上调节基因 *lacI* 所编码的阻遏蛋白的结合部位。阻遏蛋白是一种变构蛋白，当细胞中有乳糖或其它诱导物 (inducer) 的情况下阻遏蛋白便和它们相结合，结果使阻遏蛋白的构象发生改变而不能结合到 *lacO* 上，于是转录便得以进行，从而使吸收和分解乳糖的酶被诱导产生 (见图 22-26)。如果细胞中没有乳糖或其他诱导物则阻遏蛋白就结合在 *lacO* 上，阻止了结合在旁边启动子 P 上的 RNA 聚合酶向前移动，使转录不能进行。

在上述过程中，无论是酶的诱导或阻遏，阻遏蛋白所起的是负调节作用，当它作用于操纵基因时阻止转录的进行。但是在操纵子模型提出后不久即发现，并非所有产物都对操纵子起负调节作用，事实上有些调节基因产物对操纵子起着正调节作用。

(二) 降解物阻遏

对代谢降解物敏感的操纵子 (catabolite-sensitive operon) 受到降解物的阻遏。有关的

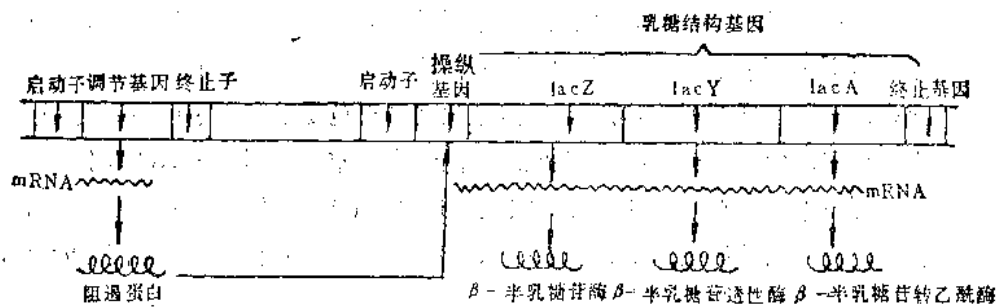


图 22-26 大肠杆菌乳糖操纵子模型

调节蛋白起的是正调节作用。当细菌在含有葡萄糖和乳糖的培养基中生长时，通常优先利用葡萄糖，而不利用乳糖。只有当葡萄糖耗尽后，细菌经过一段停滞期，不久在乳糖诱导下 β 半乳糖苷酶开始合成，细菌才能充分利用乳糖。这种现象过去称为葡萄糖效应。后来了解到这是由于葡萄糖降解物引起的，因此又称为降解物阻遏 (catabolite repression)。受到降解物阻遏的酶类包括代谢乳糖、半乳糖、阿拉伯糖、麦芽糖等的操纵子。分解葡萄糖的酶是组成酶 (constitutive enzyme)，在有葡萄糖时不需分解其他糖的酶类。在这里调节基因的产物为环腺苷酸受体蛋白 (cyclic AMP receptor protein, CRP) 或降解物基因活化蛋白 (catabolite gene activation protein, CAP)。当它与环腺苷酸 (cAMP) 结合后即被活化，并可作用于分解代谢酶类操纵子的启动子的一定部位，促进转录的进行。葡萄糖分解代谢的降解物能抑制腺苷酸环化酶活性并活化磷酸二酯酶，因而降低 cAMP 浓度，使许多分解代谢酶的基因不能转录。

受一种调节蛋白控制的几个操纵子构成的调节系统称为调节子 (regulon)。cAMP 与 CRP 复合物对各种不同糖分解代谢的调节即属于一种调节子。

(三) 合成途径操纵子的衰减作用

生物合成途径的操纵子通常借助阻遏作用来调节有关酶类的合成。例如，色氨酸操纵子的调节基因 (*trpR*) 产物阻遏物蛋白 (aporepressor)，在有过量色氨酸存在时与之结合，成为有活性的阻遏物，它作用于操纵基因可阻止转录的进行。进一步研究发现，除了阻遏物-操纵基因的调节外，还存在另一种在转录水平上调节基因表达的衰减作用 (attenuation)，用以终止和减弱转录。这种调节的作用部位称为衰减子 (attenuator)，是一种位于结构基因上游前导区的终止子。前导区编码 mRNA 的前导序列 (leader sequence)，该序列可合成一段小肽 (前导肽)，它在翻译水平上控制前导区转录的终止。阻遏和衰减机制虽然都是在转录水平上进行调节，但是它们的作用机制完全不同，前者控制转录的起始，后者控制转录起始后是否继续下去。衰减作用比之阻遏作用是更为精细的调节。衰减机制首先是从色氨酸操纵子的研究中弄清楚的。

色氨酸 mRNA 的 5' 端有 162 个核苷酸的前导序列，当 RNA 的合成启动后除非缺乏色氨酸，否则大部分 mRNA 仅合成 140 个核苷酸即终止。前导序列能编码一小段 14 肽，其终止区具有潜在的茎环构象和成串的 U，表现出一般终止位点的特征。前导 RNA 链有 4 个区域彼此互补，可形成奇特的二级结构。推测由于 RNA 的特殊空间结构控制着转录的进行。

目前认为,当氨基酸缺乏时,前导肽不能形成,前导 RNA 链以图 22-27A 式结构存在,转录在终止信号处(RNA 形成的特殊茎环构象和寡聚 U 处)停止。如果环境中缺乏色氨酸但还有其他氨基酸存在,则 Trp-tRNA^{Trp} 不能形成,前导肽翻译至色氨酸密码子(UGG)处停止,核糖体占据区域 1 的位置,区域 2 与 3 配对,终止信号不能形成,转录继续进行,RNA 链以图 22-27B 式结构存在。环境中存在足够量氨基酸存在或生成过量,前导 14 肽被正常合成,这时核糖体占据 1 和 2 位置,终止信号形成,故转录也终止,如图 22-27C 所示。衰减子模型能够较好地说明某些氨基酸生物合成的调节机制。

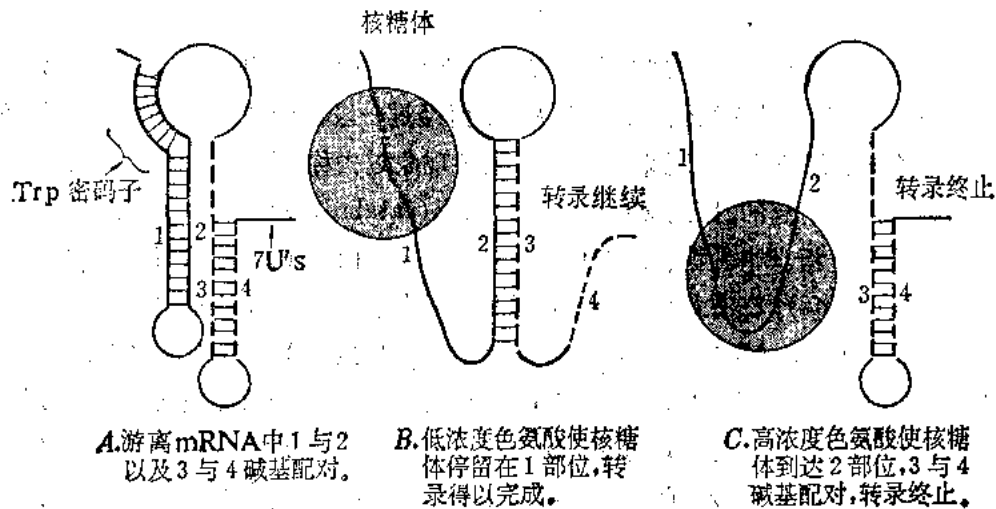


图 22-27 大肠杆菌色氨酸操纵子衰减的可能机制

除色氨酸外,苯丙氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸-缬氨酸和组氨酸的有关基因组中都存在衰减子的调节位点,其 mRNA 前端有一段前导 RNA,可编码一小肽能在翻译水平上抑制相应基因的转录,对遗传信息的表达起着阻止或衰减的作用。为了提高控制效率,前导 RNA 链中往往存在重复的调节密码子,这种现象在苯丙氨酸和组氨酸的前导序列中尤为明显;前者有 7 个苯丙氨酸密码子,后者有 7 个组氨酸密码子。有关几种氨基酸合成途径操纵子前导肽的序列和调节的氨基酸列于表 22-2。

表 22-2 氨基酸合成操纵子前导肽序列和调节的氨基酸

操纵子	前 导 肽 序 列	调节的氨基酸
trp	Met-Lys-Ala-Ile-Phe-Val-Leu-Iys-Gly-Trp-Trp-Arg-Thr-Ser	Trp
his	Met-Thr-Arg-Val-Gln-Phe-Lys-His-His-His-His-His-His-His-Pro-Asp	His
phe A	Met-Lys-His-Ile-Pro-Phe-Phe-Phe-Ala-Phe-Phe-Phe-Thr-Phe-Pro	Phe
leu	Met-Ser-His-Ile-Val-Arg-Phe-Thr-Gly-Leu-Leu-Leu-Leu-Asu-Ala-Phe-Ile-Val-Arg-Gly-Arg-Pro-Val-Gly-Gly-Ile-Gln-His	Leu
thr	Met-Lys-Arg-Ile-Ser-Thr-Thr-Ile-Thr-Thr-Thr-Ile-Thr-Ile-Thr-Thr-Gly-Asn-Gly-Ala-Gly	Thr, Ile
ilv	Met-Thr-Ala-Leu-Leu-Arg-Val-Ile-Ser-Leu-Val-Val-Ile-Ser-Val-Val-Val-Ile-Ile-Ile-Pro-Pro-Gly-Gly-Ala-Ala-Leu-Gly-Arg-Gly-Lys-Ala	Leu, Val, Ile

嘧啶核苷酸的生物合成由 6 个酶催化完成, 编码这些酶的基因分散在大肠杆菌染色体 DNA 上, 受控于一个调节基因, 因此是一个调节子。最近的研究发现, 嘧啶调节子也有前导区, 它编码的前导 RNA 能形成典型终止信号的茎环结构, 随后紧接一串 U, 并能翻译出前导肽。因此推测嘧啶调节子的转录也受衰减作用的调节。在低浓度 UTP 条件下, RNA 聚合酶转录到一串 U 的部位, 移动受到阻滞, 挡住了正在进行翻译的核糖体, 从而阻止终止信号结构的形成, 由此 RNA 聚合酶继续向前转录, 基因得以表达。在高浓度 UTP 条件下, 核糖体不被 RNA 聚合酶阻挡, 此时 RNA 聚合酶的结合部位形成终止信号茎环结构, 因此转录停止。看来衰减子并非仅限于氨基酸合成操纵子; 其他合成途径酶类的基因表达也受到它的调节。

(四) 生长速度的调节

细菌在不同的生长培养基中表现出不同的生长速度。在葡萄糖作为碳源的基本培养基中, 大肠杆菌在 37°C 大约每 45 分钟分裂一次; 然而在以脯氨酸为唯一碳源的培养基中, 倍增时间增加至 500 分钟。在含有葡萄糖、氨基酸、核酸碱基、各种维生素和脂肪酸的丰富培养基中, 生长极为迅速, 世代时间短达 18 分钟, 不同的生长速度是通过调节蛋白质分子的合成能力而实现的。多肽链的生长速度实际上是由每个细胞的核糖体数目所决定。在迅速生长的细胞中, 中隔的形成落后于 DNA 的合成, 因此每个细胞可含有不止一个 DNA 分子。表 22-3 列出不同生长速度下大肠杆菌的 DNA 分子数和相对于 DNA 分子的核糖体数。

表 22-3 大肠杆菌在不同生长速度时的某些特征

倍增时间(分)	每个细胞的 DNA 分子数	每个 DNA 分子的核糖体数
25	4.5	15 500
50	2.4	6 800
100	1.7	4 300
300	1.4	1 450

细菌的核糖体由 30S 和 50S 两个亚单位所组成。30S 亚单位含有一个 16S RNA 以及大约 21 种蛋白质; 50S 亚单位含有 5S 和 23S RNA 以及大约 34 种蛋白质。所有核糖体蛋白质 (r-蛋白质) 以及与蛋白质合成有关的附属蛋白质, 此外还有 RNA 聚合酶亚基及有关因子, 它们的基因互相混杂, 组成几个操纵子。这些基因协同表达, 以适应于细胞的生长速度需要。通过 r-蛋白质的翻译阻遏, 即游离的核糖体蛋白质可抑制其自身 mRNA 的翻译, 从而使各种 r-蛋白质水平相应于细胞的生长条件。其他有关蛋白质亦可通过类似的基因自身调节机制维持在适当的水平上。因此细胞可通过控制 rRNA 和 tRNA 的合成来调整生长速度。

当细菌处于贫瘠的生长环境, 缺乏氨基酸供给蛋白质合成, 它们即关闭大部分的代谢活性。这种现象称为严紧控制 (stringent control), 即细菌为节省其贮存物将代谢活性降至最低, 借以渡过艰难时期, 等待培养条件的改善。

严紧控制造成稳定 RNA (rRNA 和 tRNA) 的合成显著下降 (10 至 20 倍), 这将使 RNA 合成的总量仅为先前水平的 5—10%。mRNA 合成的降低程度较小 (约 3 倍), 而且只是某些种类的 mRNA 合成才有降低现象。

任何一种氨基酸的缺乏, 或突变导致任何一种氨基酰-tRNA 合成酶的失活都将引起严紧

控制生长代谢的反应。此时细胞内出现两种不寻常的核苷酸,电泳呈现两个特殊斑点,称之为魔点(magic spots)I和II。现已鉴定此两斑点为 ppG_{PP} (鸟苷四磷酸,即5'和3'位置各连两个磷酸)和 $pppG_{PP}$ (鸟苷五磷酸,5'位置连以三个磷酸基,3'位置连两个磷酸)。大肠杆菌的严紧反应主要积累 ppG_{PP} ;不同细菌的情况不同。

氨基酸饥饿可引起 $(p)ppG_{PP}$ 迅速积累,而rRNA和tRNA以及细菌的生长被强烈抑制。通过消除此种严紧反应的松弛突变(relaxed mutation)表明,编码此严紧控制因子(stringent factor, SF)的基因为relA。该基因产生的蛋白质(SF)位于核糖体上,它催化由ATP转移焦磷酸基给GDP或GTP而分别形成 ppG_{PP} 及 $pppG_{PP}$ 。反应式如下:



它们的合成需要有mRNA和相应的未负载tRNA(idling tRNA)的存在。用人工合成的 $T_{\psi}C_3G_3$ 可以代替未负载的tRNA,说明tRNA的 $T_{\psi}C$ 环参与此反应。当未负载的tRNA进入核糖体的A位点时,可能触发了核糖体构象的某种改变,引起 $(p)ppG_{PP}$ 的合成。未负载tRNA进入核糖体,反映了氨基酸饥饿的环境条件,它可作为合成该两种核苷酸的信号,通过调节稳定RNA的合成,从而影响蛋白质的合成和细胞的生长。

ppG_{PP} 是控制多种反应的效应分子。其中有两个突出的效应,一是抑制rRNA操纵子启动子的转录起始作用;另一是增加RNA聚合酶在转录过程中的暂停,因而放慢延长相。但是 ppG_{PP} 对不同操纵子的效应有很大差异。

(五)基因表达的时序控制

生物的生长发育过程中,如细胞分裂、分化、芽孢形成、噬菌体的成熟等,基因表达按一定的时间程序而展现,此即时序控制。时序控制也是一种适应调控,是在历史进化过程中形成的。有关时序控制以 λ 噬菌体的形成过程研究得比较清楚。 λ 噬菌体约含有50个基因,组成4个操纵子,即阻遏蛋白操纵子,左右两个早期操纵子和晚期操纵子,它们分别位于DNA的两条链上。左向转录的链称为L链;右向转录的链称为R链, λ 噬菌体的溶原(Lysogenic)和裂解(lytic)两个生活史周期的发育过程是在cI、cro、N、Q、cII/cIII等6个调节基因的控制下进行的,如图22-28所示。

当 λ 噬菌体DNA侵入宿主细胞后,溶原和裂解途径的最初过程是相同的,两者均要求前早期(immediate early)和后早期(delayed early)基因的表达。然后发生歧化,晚期基因的表达使噬菌体进入裂解循环;而阻遏蛋白合成的建立则进入溶原状态。前早期基因只有两个,即右早期操纵子的调节基因cro和左早期操纵子的调节基因N。cro的功能为抑制溶原性阻遏蛋白cI的合成,从而使噬菌体得以进入裂解循环。N基因的产物为抗终止因子;它可使前早期基因的转录越过终止信号而进入后早期基因,为溶原和裂解途径的歧化作好准备。

后早期基因包括右早期操纵子的2个复制基因(为裂解所需),左早期操纵子的7个重组

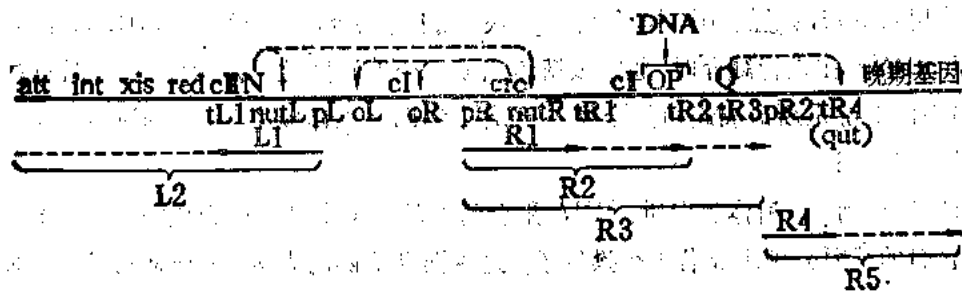


图 22-28 λ 噬菌体的调节基因和转录产物

cII, cro, N, Q 以及 cII 和 cIII 为调节基因。pL 和 pR 为左右启动子；oL 和 oR 为左右操纵基因。nutL 和 nutR 为 N 蛋白结合位点；qut 为 Q 蛋白结合位点。tL₁, tR₁, tL₂, tR₂, tL₃, tR₃ 为左右终止子。L₁, L₂, L₃, R₁, R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 分别为左右操纵子的转录产物。

基因(某些与裂解有关,另一些与溶原整合有关),以及分别位于左右早期操纵子的 3 个调节基因(cII, cIII 和 Q)。cII/cIII 调节基因与建立溶原性阻遏蛋白的合成有关。Q 调节基因的产物亦为抗终止因子,它使晚期操纵子基因得以表达。晚期操纵子占据整个噬菌体基因组的一半,包括裂解基因以及噬菌体头部和尾部蛋白质的基因。

λ 噬菌体对两个生活史周期的选择取决于 cI 蛋白和 cro 蛋白两者相拮抗的结果。感染早期,寄主的 RNA 聚合酶从 λ 基因组左右启动子 P_L 和 P_R 起始转录。N 基因的表达使 cII 和 cIII 基因转录,该两基因的产物相结合形成 cII/cIII 调节蛋白复合物,它促使转录并合成 cI 阻遏蛋白。这时 cI 和 cro 两种起阻遏作用的蛋白质均积累起来。cI 蛋白抑制除自身外所有基因的转录,如果 cI 蛋白占优势,溶原状态就得到建立和维持。cro 蛋白则抑制 cI 基因的转录,因此是一种抗阻遏物(antirepressor),如果 cro 蛋白占优势,cI 蛋白不能合成,噬菌体即进入营养繁殖周期。另外,在裂解途径的较晚阶段,已不再需要早期基因表达,这时由于 cro 蛋白的积累而将之关闭。因此,两种途径的选择决定于最初 20 分钟两种阻遏蛋白的合成速度,而它们的合成速度又受到许多因素的影响。

溶原状态一经建立就由 cI 基因自身产物维持这一状态,但在紫外线照射或温度升至 42°C 以及其他因素作用下 cI 蛋白被钝化,原噬菌体又被切割下来,进入裂解循环,称之为诱导。

由此可见,噬菌体的发育阶段是由几个调节蛋白质分别作用于不同启动子和终止子而调节控制的,早期基因的表达可以打开后期基因,在后期又可关闭早期基因,使噬菌体遗传信息按一定时序展现。 λ 噬菌体基因表达的时序控制可作为有关研究的原型,对它的了解必将有助于对更复杂生物发育过程中时序控制的研究。

(六) 翻译水平的调节和反义 RNA

原核生物基因表达除了转录水平上的调节外,还存在翻译水平的调节,已知表现有:(1)不同 mRNA 翻译能力的差异;(2)翻译阻遏作用;(3)反义 RNA 的作用。

mRNA 的翻译能力主要受控于 5' 端的核糖体结合部位(SD 序列),强的控制部位造成翻译起始频率高,反之则翻译频率低。此外,mRNA 采用的密码系统也会影响其翻译速度。大多数氨基酸由于密码子的简并性而具有不只一种密码子,它们对应 tRNA 的丰度可以差别很

大,因此采用常见密码子的 mRNA 翻译速度快,而稀有密码子比例高的 mRNA 翻译速度慢。多顺反子 mRNA 在进行翻译时,通常核糖体完成一个编码区的翻译后即脱落和解离,然后在下一个编码区上游重新形成起始复合物。当各个编码区翻译频率和速度不同时,它们合成的蛋白质质量也就不同。

前面曾经提到,核糖体蛋白质、RNA 聚合酶亚基、氨酰 tRNA 合成酶及蛋白质合成的各种因子,它们的基因分别组成若干个操纵子,这些操纵子协同表达,因而使有关蛋白质合成的数量与生长速度相适应。绝大部分核糖体蛋白质以等摩尔的数量存在,并且与 rRNA 的分子数量相当。唯一的例外是 L7/L12。两者由同一基因编码,L7 与 L12 的差别仅在于其 N-末端被乙酰基化。每个核糖体含两个拷贝的 L7/L12 二聚体,这就是说,L7/L12 的合成数量比其余核糖体蛋白质大 4 倍。此外,蛋白质合成的延长因子 EF-Tu 与氨酰 tRNA 合成酶则比核糖体数量大 10 倍。由于需要额外合成延长因子,因而存在两个编码该因子的基因 *tufA* 和 *tufB*。另一种特殊情况是,某些蛋白质的数量远比核糖体为少,例如 RNA 聚合酶。因此,多顺反子 mRNA 的翻译需要增加 L7/L12、EF-Tu、和氨酰 tRNA 合成酶的合成,并且降低 RNA 聚合酶亚基的合成。显然这种调节是在翻译水平上进行的。

组成核糖体的蛋白质共有 50 多种,它们的合成严格保持与 rRNA 相应的水平。当有过量核糖体游离蛋白质存在时即引起它自身以及有关蛋白质合成的阻遏。这种在翻译水平上的阻遏作用称为翻译阻遏(translational repression)。对核糖体蛋白质起翻译阻遏作用的调节蛋白质均为能直接和 rRNA 相结合的核糖体蛋白质,它们由于能和自身的 mRNA 起始控制部位相结合而影响翻译。例如,在 L11 操纵子中,起调节作用的为第二个蛋白质 L1,它与多顺反子 mRNA 第一个编码区(L11)起始密码子邻近的部位结合,从而阻止核糖体起始翻译。

利用这种机制可使核糖体蛋白质的合成与 rRNA 的合成直接相关联。我们可以设想,自身调节的核糖体蛋白质与 rRNA 的结合能力大于和 mRNA 的结合能力。因此,凡有核糖体蛋白质合成出来必定首先与 rRNA 结合以组装核糖体。但是,一旦 rRNA 的合成变慢或停止,游离的核糖体蛋白质便会积累。于是它们就与其自身的 mRNA 结合,从而阻遏进一步的翻译。该过程促进核糖体蛋白质维持在与 rRNA 相应的水平上,然而操纵子中的另外的蛋白质则可按其自身需要的速度合成,而不受核糖体蛋白质翻译的束缚。RNA 聚合酶的亚基受到其自身的调节。EF-Tu 和 L7/L12 则具有更强的翻译效率。这就使得同一操纵子中的不同蛋白质以不同的水平相应于细胞的生长速度。

在上述翻译阻遏作用中的调节分子是自身的蛋白质。近年来发现反义 RNA(antisense RNA)亦可调节 mRNA 的翻译功能。所谓反义 RNA 即是指具有互补序列的 RNA。

1983 年 Mizuno 等以及 Simons 和 Kleckner 同时发现反义 RNA 的调节作用,从而揭示了一种新的基因表达调节机制。反义 RNA 可以通过互补序列与特定的 mRNA 相结合,结合位置包括 mRNA 结合核糖体的序列(SD 序列)和起始密码子 AUG,从而抑制 mRNA 的翻译。因此,他们称这类 RNA 为干扰 mRNA 的互补 RNA(mRNA interfering complementary RNA, micRNA)。

Mizuno 等研究了渗透压变化对大肠杆菌外膜蛋白质基因表达的调节,发现有两种外膜蛋

白, Omp C 和 Omp F, 它们的合成受渗透压调节。在高渗的条件下, Omp C 的合成增加, 而 Omp F 的合成受抑制; 反之, 低渗使 Omp C 合成抑制, 而优先合成 Omp F。两种蛋白质随渗透压的变化而改变, 但两种蛋白质的总量保持不变。他们从 Omp C 基因的启动子前分到一段 DNA 序列, 称之为 OX28 区域。当 Omp C 基因进行转录时, 该区域以相反方向转录出一种 6S RNA (174 个核苷酸), 称为 mic F。在这个小 RNA 中有很一部分序列与 Omp F 的 mRNA 5'-末端互补, 两者可结合而使 mRNA 失去翻译活性。这就解释了为什么高渗时, 随着 Omp C 蛋白合成的增加 Omp F 蛋白的合成受到抑制 (见图 22-29)。

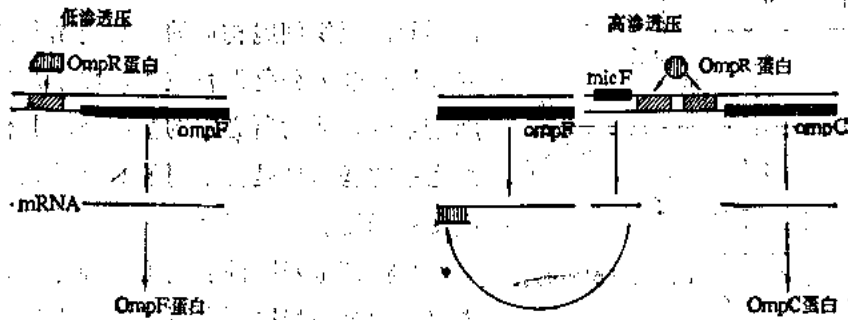


图 22-29 渗透压调节中 micRNA 的调节机制模型

Simons 和 Kleckner 在分析 Tn10 转座子的调节机制时发现一种类似的互补小分子 RNA。该转座子的两端各有一个插入序列 IS10。转位酶是由这一序列编码的。转位活性主要存在于右侧插入序列。转位酶的启动部位有两个启动子, 其一转录转位酶 mRNA, 另一反方向转录 micRNA, 两者 5'-末端重叠 40 个碱基, 因此可以形成碱基配对 (见图 22-30)。micRNA 与转位酶的 mRNA 结合后, 即可抑制转位酶的合成, 从而控制转位活性。

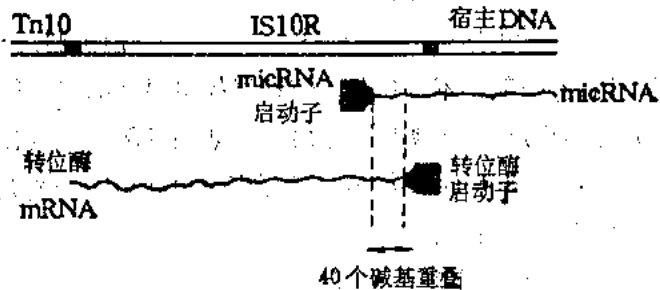


图 22-30 转位酶 mRNA 和 micRNA 转录的模式

反义 RNA 对基因表达调节机制的发现不仅具有重大的理论意义, 而且也为人控制生物的实践提供了新的途径。不少科学家正在试图将 micRNA 基因引入家畜和农作物以获得抗病毒的新品种, 或是利用反义 RNA 抑制有害基因 (如癌基因) 的表达。在这方面亦已取得令人鼓舞的成果。

二、真核生物基因表达的调节

当前分子生物学的研究重点已从原核生物转向真核生物。真核生物基因表达的调节和控制已成为最引人注目的研究课题之一。通过对真核生物基因表达调节机制的认识将使我们更有效地控制真核生物的生长发育。真核生物的基因工程实际上也有赖于对真核基因调节机制的了解才能得到进一步的发展。

原核生物与真核生物不仅在复杂程度上有很大差别, 而且它们沿着两条不同的演化途径

发展,前者结构小巧,表达高效;后者结构复杂,功能分化,调节精确。真核生物细胞内 DNA 含量远大于原核生物,其中很大一部分是用于贮存调控信息。核内 DNA 和蛋白质以及 RNA 构成以核小体为基本单位的染色质,其中 DNA 以很高的压缩比被组装。转录和翻译分别发生

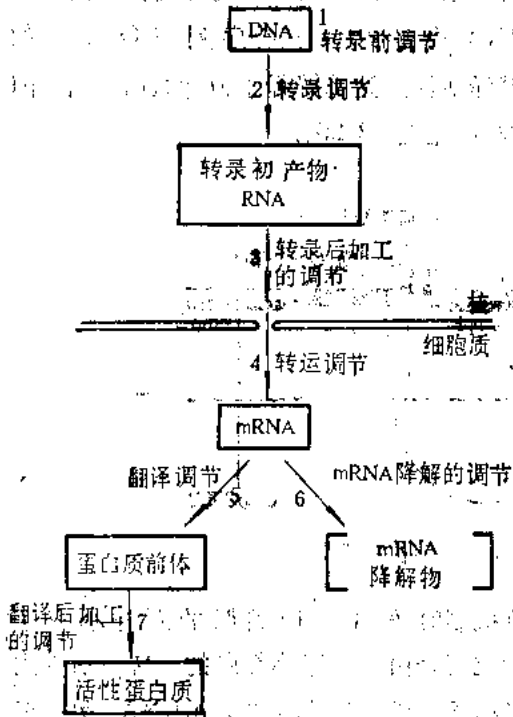


图 22-31 真核生物基因表达在不同水平上进行调节

在细胞核和细胞质中,而且在转录和翻译后均存在复杂的信息加工过程。真核生物基因一般不组成操纵子,即使某些基因连在一起并受共同调节基因产物的调节,但也不形成多顺反子 mRNA,其 mRNA 的半寿期比较长。多细胞真核生物是由不同的组织细胞构成的,从受精卵到完整个体要经过复杂的分化发育过程,除了那些为维持细胞基本生命活动所必需的基因外,其他不同组织细胞中的基因总是在不同的时空关系中受到活化或受到遏阻。

真核细胞基因的表达可随细胞内外环境条件的改变和时间程序而在不同表达水平上加以精确调节。细胞间的信息传递对调节起重要作用。这种在不同水平上进行调节的机制称为多级调节系统(multistage regulation system),如图 22-31 所示。

真核细胞基因表达存在两种类型的调节和控制机制,一种称为短期或可逆的调控;另一种称为长期调控,一般是不可逆的。短期调控主要是细胞对环境变动,特别是对代谢作用物或激素水平升降作出反应,表现出细胞内酶或某些特殊蛋白质合成的变化,长期调控则涉及发育过程中细胞的决定(determination)和分化(differentiation)。细菌基因调控属于短期调控,长期调控仅发生于真核细胞。

(一) 转录前水平的调节

从一个受精卵发育成完整的个体要经过许多特定程序的步骤,在此过程中分化的细胞经分裂后仍然维持其分化状态,表现出细胞具有某种“记忆”。在 DNA 和染色质水平上所发生的一些永久性变化,例如染色体 DNA 的断裂(breakage)、某些序列的删除(elimination)、扩增(amplification)、重排(rearrangement)和修饰(modification)以及异染色质化(heterochromatinization)等。改变基因组和染色质的结构,使胚原型(germ line)的基因组转变为分化的,具有表达活性的基因组。所有这些通过改变 DNA 序列和染色质结构从而影响基因表达的过程均属于转录前水平的调节。

然而,现在知道高等生物的细胞具有全能性(totipotency)。植物的体细胞和生长尖细胞可以离体培养成完整植株,花药细胞可以培养成单倍体株。高等动物的体细胞虽然不能离体培养成完整个体,但通过核移植实验也证明了它们细胞核的全能性。例如,从非洲爪蟾

(*Xenopus laevis*) 成体的表皮细胞分离出细胞核, 然后注射到去核的受精卵中。少数存活的细胞可发育成正常的蝌蚪。由此可见, 成体蟾蜍表皮细胞核必定携带了为早期胚胎发育所需的全部 DNA。而细胞质中存在决定分化状态的某些控制因子。

一般来说, 低等动物发育过程中细胞的决定和分化常通过基因组水平的加工改造来实现; 高等动物对于分化后不再需要的基因则采取异染色质化的方式来永久性地加以关闭。但在高等生物中依然可以看到基因组序列的某种重排现象, 例如产生抗体的淋巴细胞在发育过程中有明显的基因重排。转位因子能引起基因组序列和表达的改变, 而转位频率又受到发育阶段和组织分化的影响, 可能转位因子在发育过程中起着某种作用。此外, 当基因组发生重排时, 可能引起严重的后果, 例如细胞癌变与原癌基因(proto-oncogene)的突变和异常表达有关。因此转录前水平的调控, 特别是基因重排, 引起人们的极大关注。

1. 染色质的丢失 某些低等真核生物, 如蛔虫和甲壳类的剑水蚤(*Cyclops*), 在其发育早期卵裂阶段, 所有分裂细胞除一个之外, 均将异染色质部分删除掉, 从而使染色质减少约一半。而保持完整基因组的细胞则成为下一代的生殖细胞。推测所删除的 DNA 仅对生殖细胞是必需的。在此加工过程中 DNA 必定发生切除并重新连接。

原生动动物四膜虫(*Tetrahymena*)含有一个大核和一个小核, 大核由小核发育而来。大核为营养核, 可进行转录; 小核为生殖核, 无转录活性。在核发育过程中有多处染色质断裂, 并删除约 10% 的基因组 DNA, 有些部位 DNA 切除后两端又重新连接。在删除这些序列之前基因并不表现转录活性, 删除之后即成为表达型的基因, 因此推测这些被删除序列的存在可能抑制了基因正常功能的表达。

最突出的例子是哺乳类的红细胞, 它在成熟过程中整个核都丢失了。

2. 基因扩增 另一种基因调控方式为基因扩增, 即通过改变基因数量而调节基因表达产物的水平。基因扩增是细胞短期内大量产生出某一基因拷贝从而适应特殊需要的一种手段。某些脊椎动物和昆虫的卵母细胞(oocyte), 为贮备大量核糖体以供卵细胞受精后发育的需要, 通常都要专一性地增加编码核糖体 RNA 的基因(rDNA)。例如非洲爪蟾在核仁周围大量积累 rDNA, 其后可形成 1 000 个以上的核仁。这些 rDNA 可通过滚动环方式进行复制, 拷贝数由 1 500 剧增至 2 000 000, 其总量可达细胞 DNA 的 75%, 当胚胎期开始后, 这些 rDNA 失去需要而逐渐消失。原生动动物纤毛虫的大核在发育过程中也要扩增 rDNA, 这些 rDNA 以微染色体(mini-chromosome)的形式大量存在于大核内。昆虫在需要大量合成和分泌卵壳蛋白(chorion)时, 其基因也先行专一的扩增。此外, 在癌细胞中常可检查出有癌基因的扩增。

3. 染色体 DNA 序列的重排 高等动物和人体淋巴细胞在其成熟过程中抗体基因的重排是有关基因重排研究中一个最重要的实例。按照 F. M. Burnet 的克隆选择学说, 每一个浆细胞只能产生一种或几种抗体, 无数由淋巴细胞分化而来的浆细胞就能产生无数种类的抗体分子。抗体分子由两条轻链(L 链)和两条重链(H 链)所组成, 它们分别由三个独立的基因族(gene family)所编码, 其中两个编码轻链(κ 和 λ), 一个编码重链。小鼠的 κ 、 λ 和重链分别位于第 6、16 和 12 号染色体上。决定轻链的基因族上分别有 L、V、J、C 四类基因片段。L 代表前导片段(leader segment), V 代表可变片段(variable segment), J 代表连接片段(joining

sagment), C 代表恒定片段(constant segment)。决定重链的基因族上共有 L、V、D、J、C 五类基因片段, 其中 D 代表多样性片段(diversity segment)。在 J 和 C 片段之间还有增强子(enhancer)。

小鼠的重链和 κ 链基因族各有 V 片段约 200 个; λ 的 V 片段有 5 个。J 片段和 D 片段各有 5 个和 12 个。人的抗体基因族结构大体相似, 但分布在不同的染色体上。当淋巴细胞受到抗原的刺激而分化为浆细胞时, 首先发生重链基因族的重排, 即由一个 V 片段与一个 D 片段连接, 然后与一个 J 片段连接, 形成 V-D-J 可变区, 当可变区经重排连接到恒定区增强子附近时即可开始表达。恒定区存在 μ 、 δ 、 γ_3 、 γ_1 、 γ_2b 、 γ_2a 、 ϵ 和 α 八个片段。最初转录的是 μ 链, 经过恒定区基因重排, 依次可以转录其后的各个片段。 κ 轻链需经过 V-J 连接才能表达。如果 κ 链重排不成功, 则由 λ 链进行 V-J 连接而顶替 κ 链。这种重排是通过拼接机制而实现的, 现已分离出被切除形成环状的 DNA。

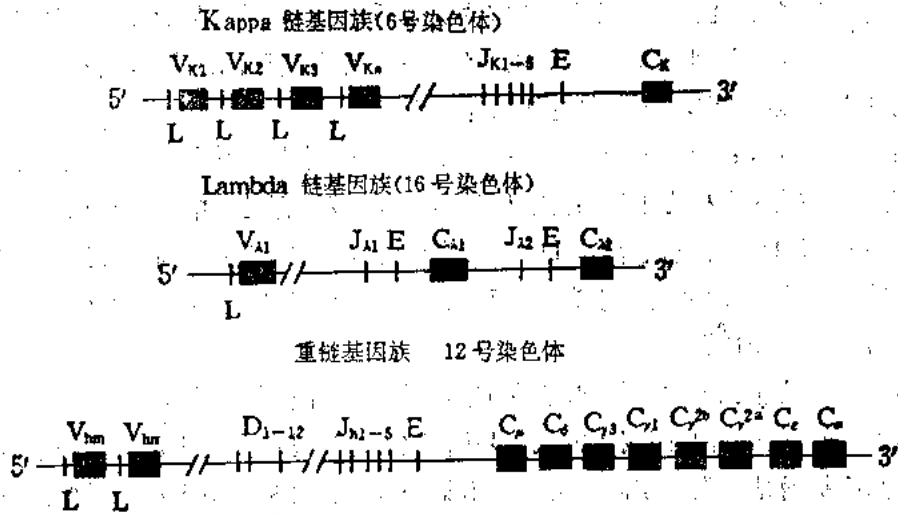


图 22-32 小鼠胚原型抗体基因片段的排列

L 代表前导片段; V 代表可变片段; J 代表连接片段; E 代表恒定片段; 田 代表增强子。

4. 染色体 DNA 的修饰和异染色质化 DNA 的碱基可被甲基化, 主要形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC)和少量 6-甲基腺嘌呤(6-mA)。甲基化的胞苷通常与鸟苷的 5-磷酸基相联。生物体内有两类甲基化的酶: 一类为保持性(maintenance)的甲基转移酶, 可在甲基化的母链(模板链)指导下使对应部位发生甲基化; 另一类为从头合成(de novo)的甲基转移酶, 它不需要母链的指导。

凝缩状态的染色质称为异染色质, 为非活性转录区。真核生物可以通过异染色质化而关闭某些基因的表达。例如, 雌性哺乳动物细胞有两个 X 染色体, 其中一个高度异染色质化而永久性失去活性。通常染色质的活性转录区无或很少甲基化; 非活性区则甲基化程度高。而且, 生物机体不同发育阶段和不同组织 DNA 甲基化的方式也不同。将克隆的 DNA 微量注射到爪蟾卵母细胞或培养的哺乳动物细胞核内, 甲基化的基因不被表达, 而未甲基化的基因则可以表达。

近年来, 对 DNA 甲基化作为基因表达调节的控制环节这一概念已得到愈来愈多实验的

支持。在生物发育和分化过程中，DNA 甲基化能关闭某些基因的活性，去甲基化能诱导基因的重新活化。研究表明，DNA 甲基化作用能引起染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性以及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变，从而控制着基因的表达。

(二) 转录活性的调节

真核生物的基因调节主要表现在对基因转录活性的控制上。基因的转录活性与基因组 DNA 和染色质的空间结构状态有关。DNA 与染色质蛋白质和少量 RNA 结合，产生超螺旋化和折叠，并被高度凝缩。例如，人细胞含有 5.74×10^9 碱基对，总长约 2 米，压缩在 46 个配对的染色体中，总长只有 200 微米，压缩比达 10^4 。在比较疏松的区域，即所谓常染色质上，能活跃进行转录；而高度凝缩的异染色质上则很少出现 RNA 的合成。因此真核细胞的活化可分为两个步骤：首先由某些调节分子识别基因的特异部位并改变染色质结构，使其疏松化；然后才能由激活蛋白和阻遏蛋白或其他调节物进一步影响基因活性，而第二步调节则类似于原核细胞（见图 22-33）。

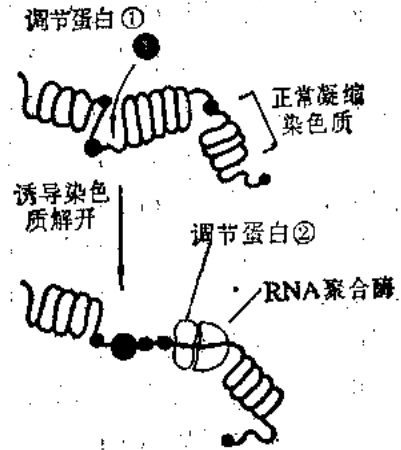


图22-33 真核生物基因活化机制的图解
可能存在两类调节蛋白：调节蛋白①与染色质特异部位结合，改变其结构，使之疏松化；调节蛋白②才得以与基因的控制序列结合，并调节其转录活性

1. 染色质的活化 在活化的染色质中，核小体可能被解开，或无核小体结构，使 RNA 聚合酶能够转录染色质的 DNA。研究表明，凡有基因表达活性的染色质 DNA 对核酸酶或 DNA 酶的降解作用比没有转录活性的染色质要敏感得多。用特殊探针比较个别基因对 DNA 酶的敏感性发现，正在转录或具有潜在转录活性而不在转录的基因同样敏感，而且整个基因环化区均呈疏松状态。这意味着染色质的疏松化仅是基因活化的前提，而进行转录还需要其它因子的调节和控制。

非组蛋白的染色质蛋白质可造成这种对酶的敏感性，其中高迁移组分 (high-mobility group) 蛋白质，特别是 HMG14 和 HMG17 有明显的作用，它们可取代组蛋白 H₁ 而使染色质疏松化。这类蛋白质具有组织特异性。

2. 激素和基因转录的诱导 多细胞的高等生物较少受到周围环境的直接影响，它的基因调控信号常来自体内的激素。在摇蚊 (Chironomus) 和果蝇 (Drosophila) 等双翅目 (Diptera) 昆虫的唾液腺中的巨大多线染色体上可以看到一条条各有明显特征的横纹。在幼虫和蛹各个发育时期中，这些横纹可按一定的时间进程而变膨大，形成疏松区，并进行转录，然后又消失。用蜕皮激素 (ecdysone) 可刺激幼虫或离体的唾液腺细胞，诱发特定基因的表达，使相应横纹成为疏松区。

固醇类激素作用机制通常认为它们进入细胞后首先与细胞质内相应的受体结合，再进入核内，并在染色体上某些非组蛋白的协助下，结合到染色质 DNA 的特定序列上，从而促进该基因的转录。现已将这些固醇类激素与受体复合物结合的 DNA 序列分离出来并测定了其结构。孕酮-受体复合物可结合到卵清蛋白、伴清蛋白、卵粘蛋白及溶菌酶等基因启动子上流的

调节区,该区存在一个19bp的保守序列。

3. 增强子对转录的促进作用 除了组成启动子本身的序列外,还有一些序列对转录有显著的影响。其中最引人注意的是增强子(enhancer)。增强子最早发现于DNA肿瘤病毒SV40,其转录单位起点上游200bp处存在两个相同成串的72bp序列,删除这两个序列将会显著降低体内的转录活性。其后实验表明,SV40的增强子不仅促进其自身启动子的转录,而且能促进几乎任何通过重组技术与它相连的其他启动子,包括哺乳类和鸟类的基因以及其他病毒的基因。增强子有两个显著的特点:一是它与启动子的相对位置无关。增强子无论在启动子的上游或是下游,甚至相隔几千个碱基对,只要存在于同一DNA分子上都能对其作用。如果邻近有几个启动子,增强子总是优先作用于最近者。二是它无方向性。根据这两个特点很容易将增强子与启动子序列相区别。

增强子具有组织特异性,它往往优先或只能在某种类型的细胞中表现功能。这可以部分解释动物病毒要求一定宿主范围的原因。与此类似,组织特异的增强子为发育过程或成熟机体不同组织中基因表达的差别提供了基础。

从上述增强子的性质可以设想,细胞内必定存在一些特异的蛋白质可与其作用,从而影响DNA的结构,这种影响可以远距离(达几千bp)和无方向性地传递给相对最近的启动子,促使启动子易于结合RNA聚合酶或转录辅助因子。实际上,增强子通常存在于DNA酶的超敏感部位。曾提出不少模型试图来说明增强子的作用机制。由于在增强子内部通常都有一段嘌呤与嘧啶碱基交替排列的序列,这类序列在一定条件下可形成Z-DNA,因此认为增强子可能通过形成一段Z-DNA而起作用。然而目前依然不能解释Z-DNA是如何影响局部转录的。另一种较有说服力的模型认为,一种与旋转酶(gyrase)相类似的酶可与其结合并引入超螺旋,从而使局部区域DNA易于进行转录。有关机制还有待进一步研究解决。

(三) 转录后水平的调节

真核生物的mRNA前体加工过程主要包括三个步骤:(1)在新生的mRNA前体5'-端上加一个甲基化的鸟嘌呤核苷酸,称之为帽子(cap)即m⁷GpppN,这一过程通常发生在mRNA转录完成之前;(2)当RNA聚合酶转录至基因的终止信号处即有特异的核酸内切酶将新合成的RNA链切下,然后在3'-端加上一段多聚腺苷酸(polyA)尾巴;(3)将mRNA前体的内含子(intron)部分切去,并使两个外显子(exon)重新连接,这一过程称之为拼接(splicing)。此外,mRNA的内部还可发生甲基化,主要生成6-甲基腺嘌呤(m⁶A)。在某些特殊情况下发现mRNA能进行重新编排(editing);例如插入或删除U, C脱氨转变成U等。成熟的mRNA被转移到细胞质进行翻译。在此过程中存在复杂的调控机制。

mRNA前体通过不同的拼接途径可以产生不同的mRNA。例如,抗体基因也是一种断裂基因,其重链转录产物经过不同的拼接方式可以经翻译形成两种抗体分子:一种为分泌型抗体,它的羧基端为亲水肽段;另一种为膜结合的抗体,它的羧基端为疏水肽段。抗体基因有两个转录的终止信号和两个翻译的终止密码子。第一个终止密码子位于一段编码亲水性肽段区的末端,接着是第一个转录终止信号,这段区域含有给体(前一个外显子)和受体(后一个外显子)拼接点,可通过拼接除去。第二个终止密码子在编码疏水肽段区的末端,其后为第二个转录终

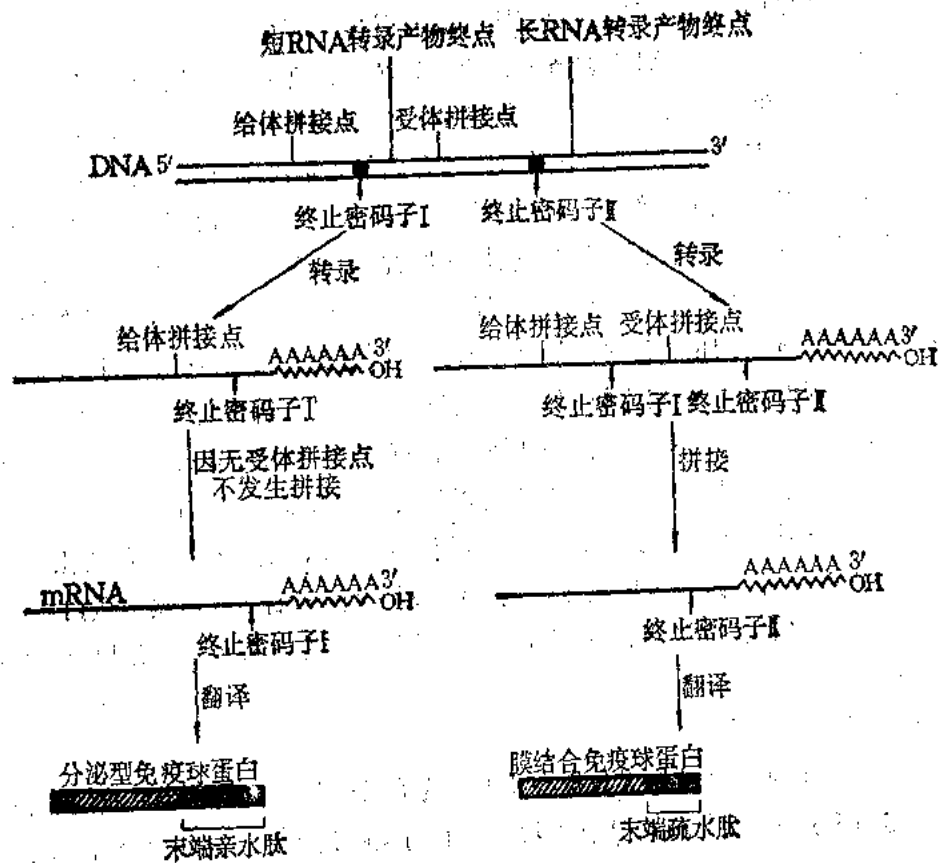


图 22-34 分泌型和膜结合免疫球蛋白的形成

止信号。当转录产物在第一个终止信号处停止时，由于只含有给体拼接点，而不含受体拼接点，因此不发生拼接，亲水肽段被保留下来形成分泌型免疫球蛋白。而当转录产物在第二个终止信号处停止时，通过拼接除去亲水的肽段，形成疏水末端的膜结合免疫球蛋白（见图 22-34）。

从上述例子中可以看到，同一基因由于 3'-端部位和拼接部位的不同都会使最终形成不同的表达产物。迄今为止已有许多动物病毒（如腺病毒、SV40 病毒、多瘤病毒和逆转录病毒等）蛋白、免疫球蛋白、 α -晶体蛋白、 α -淀粉酶、 β -珠蛋白及胶原蛋白等的 mRNA 前体加工过程发现存在有这种形式调控作用。

(四) 翻译水平的调节

真核生物在翻译水平进行基因表达调节主要是控制 mRNA 的稳定性和有选择的进行翻译。

mRNA 5'-端的加帽作用以及 3'-端的多聚 A 加尾作用都有利于 mRNA 分子的稳定。mRNA 通常总是与一些蛋白质结合成核蛋白颗粒。所谓信息体 (informosome) 即是信使 RNA 与蛋白质的复合物，其作用主要是保护 mRNA 免受核酸酶的作用和控制 mRNA 的翻译功能。其中成分复杂，除三种主要的和几种少量的蛋白质外，还有起始因子以及翻译控制 RNA (tsRNA)。翻译控制 RNA 为 20—30 核苷酸长的寡聚核苷酸，可抑制翻译作用。它具有寡聚尿苷酸，可与 mRNA 形成双链。另有双链 RNA 溶解因子 (melting factor) 可使之解链。

因为网织红细胞没有细胞核,其蛋白质合成与RNA的转录,转录后加工以及向细胞质转移等的调节作用无关,故这是研究翻译过程的理想材料。兔网织红细胞的研究表明,葡萄糖饥饿、缺氧和氧化磷酸化受抑制等所有导致缺乏ATP的因素均能诱导细胞产生翻译抑制物;血红素的缺乏亦有类似情况。在细胞中蛋白质的合成与能量代谢有关,而血红素由于在细胞色素和细胞色素氧化酶合成中的作用,可作为能量代谢水平的指标而调节mRNA的翻译功能。

血红素对蛋白质合成的控制作用是通过一种称为血红素控制的翻译抑制物(heme-controlled translational inhibitor)来实现的,其本质是eIF-2激酶,它能选择性地使蛋白质合成起始因子eIF-2磷酸化。这种起始因子磷酸化后便失去起始活性。eIF-2激酶本身也有磷酸化和脱磷酸两种形式,磷酸化的eIF-2激酶具有活性,脱磷酸后失去活性。eIF-2激酶的磷酸化是由依赖于cAMP的蛋白激酶A所催化,它的活性受控于血红素。如果有血红素存在时,蛋白激酶A不被cAMP活化,eIF-2激酶以无活性的脱磷酸形式存在,eIF-2具有起始活性。当血红素缺乏时,蛋白激酶A被cAMP活化,eIF-2激酶以磷酸化的活化形式存在,使eIF-2被磷酸化而失活。这一级联反应通过控制eIF-2的起始活性而调节蛋白质的合成。

翻译水平存在多种调节机制。有关mRNA的翻译能力和翻译阻遏作用等与原核生物相似,这里不再重复。

(五)翻译后水平的调节

多肽链合成后通常需经过加工与折叠才能成为有活性的蛋白质。蛋白质的折叠构象主要决定于它的氨基酸序列,而其最后具有生物活性的构象则是在加工或共价修饰过程中形成的。翻译后的加工过程包括:(1)除去起始的甲硫氨酸残基或随后几个残基;(2)切除分泌蛋白或膜蛋白N-末端的信号序列;(3)形成分子内的二硫键,以固定折叠构象;(4)肽链断裂或切除部分肽段;(5)末端或内部某些氨基酸的修饰,如甲基化,乙酰化、磷酸化等;(6)加上糖基(糖蛋白)、脂类分子(脂蛋白)或配基(复杂蛋白)。这种后加工过程在基因表达的调控上起重要作用。

细胞内蛋白质转变成易被降解的形式,并被水解成氨基酸,这也是控制蛋白质活性的一种方式。

某些翻译产物经不同加工过程可形成不同活性产物。例如,前阿黑皮素原(POMO)分子至少可加工成7个活性肽,每一活性肽的两端各有一对碱性氨基酸残基划分出界线,一般为赖氨酸和精氨酸。界线处的氨基酸对是蛋白质裂解酶(protein-splitting enzymes)识别和切割部位,经酶切割即释放出活性调节肽。

以上扼要介绍了真核生物基因表达的多级调节系统,由此构成的调控网络控制着机体的代谢过程和生理功能。

提 要

细胞代谢包括物质代谢、能量代谢和信息代谢三个方面。活细胞不断与环境交换物质,摄取能量,输入负荷,从而得以构建和维持其复杂的组织结构,进行各种生命活动。生命物质主要有蛋白质、核酸、糖、脂类以及为数有限的有机小分子,在这些物质代谢过程中同时进行着能量

和信息代谢。生物机体的新陈代谢是一个完整统一的过程,存在复杂的调节机制。生物体内的代谢调节在三种不同的水平上进行:(1)分子水平的调节,包括底物的调节和酶的调节;(2)细胞水平的调节,主要表现在代谢途径的分隔控制、膜的选择透性、膜与酶的结合等方面;(3)多细胞生物整体水平的调节,如神经调节和激素调节等。细胞代谢反应是酶促反应,因此酶的调节是最基本的代谢调节。所有这些调节机制都是在基因产物的作用下进行的,也就是说与基因表达调节有关。

多糖、蛋白质和核酸都是高聚物,它们分别由少数种类的单糖、氨基酸和核苷酸所组成。脂类分子也能聚集成超分子结构。这些物质的代谢途径是相互联系的。细胞代谢的原则是将各类物质分别纳入各自的共同代谢途径,不同途径间可通过交叉点上的中间代谢物而相互作用和相互转化。最关键的中间代谢物是:6-磷酸葡萄糖、丙酮酸和乙酰辅酶A。代谢途径具有单向性,即分解代谢和合成代谢各有其自身的途径,因而有利于代谢调节控制。在共用的途径中,某些关键部位的正反应和逆反应也是由两种不同的酶所催化,称为相对立的单向反应。这种分开机制可使生物合成和降解反应分别处于热力学的有利状态。ATP是生物体内通用的能量载体。NADPH是以还原力形式携带的能量。代谢的基本要略在于形成ATP、还原力和构造单元,用于生物合成。分解代谢大致可分为三步:(1)将大分子降解成小分子构造单元;(2)将各种构造单元进一步分解和转变成共同降解产物乙酰辅酶A,并产生还原力NADPH和少量ATP;(3)乙酰辅酶A通过三羧酸循环被完全氧化,生成大量ATP。所有生物合成过程都需要有底物、能量和酶;而蛋白质和核酸的合成除需要这三个条件外,还需要模板,用以指导其信息结构。

生物体内的代谢反应都是由酶所催化和调节的。酶的调节包括酶活性的调节和酶含量的调节,前者又分为变构效应和共价修饰两种方式,后者则受合成和降解两方面的影响。代谢底物和代谢产物对代谢过程调节酶(变构酶)活性的调节作用分别称为前馈和反馈,这种作用或是激活(正作用),或是抑制(负作用)。ATP、ADP和磷酸盐广泛参与各种产能和需能反应,它们不仅通过质量作用效应而调节能量代谢,而且还是许多重要调节酶的变构效应物。能荷的定义为在总的腺苷酸系统中(ATP、ADP和AMP之和)所负荷的高能磷酸基数量(ATP加 $1/2$ ADP)。能荷值可作为细胞产能和需能代谢过程间变构调节的信号。在连锁代谢反应中,酶受到连续的共价修饰所激活,导致原始信号的放大。这样的连锁代谢反应系统称为级联系统。激素或神经递质作用于膜受体,经信号转导产生第二信使,并连续引起酶的磷酸化,从而调节细胞代谢。腺苷酰化和脱腺苷酰作用是细菌中共价修饰调节酶的一种重要方式。

细胞具有精细的结构。各类酶在细胞中有各自的空间分布,因而使不同代谢途径分别在细胞的不同部位进行。细胞膜结构对代谢的调控作用主要有:(1)控制跨膜离子浓度梯度和电位梯度;(2)控制物质运输;(3)对代谢途径的分隔作用;(4)与酶的可逆结合影响酶的性质和活性。蛋白质在合成后被分送到细胞的不同部位,以执行各自的功能。在蛋白质的定位机制中信号肽和导肽起着导向的作用。蛋白质的寿命与N-末端氨基酸有关。泛素与蛋白质结合可作为降解的标记。

在整体水平上的神经调节和激素调节是在进化过程中发展和完善起来的调节机制,它们

仍然需通过酶的调节而起作用。神经元传导电信号依赖于离子通过膜通道引起的膜电位变化。有两类门控离子通道:电位门控离子通道和配体门控离子通道。前者在膜去极化时打开,因而产生动作电位;后者由神经递质所打开,使化学信号又转变为电信号。激素、递质和调节肽作用于膜受体,经信号转导蛋白(G蛋白)而引起效应器的反应,或是改变膜透性,或是产生胞内信使导致酶的连续激活。生长因子的受体自身具有酪氨酸蛋白激酶活性,成为信号转导的重要环节。

基因表达即是指遗传信息的转录和翻译过程,它受到不同水平的调节。原核生物基因组成操纵子作为表达的协同单位,它包括在功能上彼此有关的结构基因和控制部位(启动子和操纵基因),可接受调节基因产物(阻遏蛋白)的作用。对降解物敏感的分解途径操纵子可被cAMP与其受体蛋白复合物所活化。某些合成途径操纵子受衰减子的调节。细菌的严紧控制与 $(p)_{PF}G_{PF}$ 的调节功能有关。早期基因的产物可以活化晚期基因,而晚期基因产物又抑制早期基因表达,从而表现出一定的时序控制。翻译水平上的调节主要有:不同mRNA翻译起始频率和速度的差异;翻译阻遏作用;反义RNA的作用等。

真核生物基因不组成操纵子,不形成多顺反子mRNA。真核生物的基因表达受到多级调控系统的调节。转录前水平的调节主要指染色体DNA的断裂、删除、扩增、重排、修饰和异染色质化等改变基因结构和活性的过程。转录水平的调节包括染色质的活化和基因的活化。增强子通过改变染色质DNA的结构而促进转录。转录后水平的调节包括转录产物的加工和转运的调节;通过不同方式的拼接可产生不同的mRNA。翻译水平的调节主要是控制mRNA的稳定性和有选择的进行翻译。当血红蛋白缺乏时,通过级联反应使eIF-2磷酸化,从而抑制翻译的起始。翻译后水平的调节主要控制多肽链的加工和折叠;通过不同方式的加工可产生不同的活性多肽。

习 题

1. 构成生命活动基础的物质代谢、能量代谢和信息代谢三者之间有何关系?
2. 哪些化合物可以认为是联系糖、脂类、蛋白质和核酸代谢的重要环节?为什么?
3. 细胞代谢的基本要略是什么?
4. 什么叫前馈?什么叫反馈?举例说明代谢的前馈调节和反馈调节。
5. 细胞膜结构在代谢调节中起何作用?
6. 根据所学的知识分析线粒体内代谢途径的调节机制。
7. 门控离子通道有哪几种?它们在神经电兴奋的传导中各起何作用?
8. 举例说明激素与细胞代谢调节的关系。
9. 何谓信号转导系统?它如何将膜受体接收到的化学信号传递胞内?
10. 何谓操纵子?根据操纵子模型说明酶的诱导和阻遏。
11. 为什么说在酶诱导中的调节蛋白起负调节作用,而在降解物阻遏中的调节蛋白起正调节作用?
12. 何谓衰减子?说明它的作用机制和生物学意义。
13. 将细菌从贫瘠培养基中转移到丰富培养基中其代谢会发生什么变化?
14. 何谓反义RNA?它的发现有何理论意义和实践意义?

15. 说明真核生物基因表达调节机制的主要特点。
16. 真核生物转录前水平的基因调节主要有哪些方式?
17. 比较真核生物和原核生物转录水平与翻译水平调节的异同点。
18. 真核生物转录后和翻译后均存在复杂的信息加工,试分析其生物学意义。

主要参考书

1. 盛祖嘉、沈仁权,《分子遗传学》,复旦大学出版社,(1988)。
2. 王鄂生,《代谢调控》,高等教育出版社,(1990)。
3. Lehninger, L. (1982) Principles of Biochemistry, Worth Publishers, Inc., New York.
4. Stryer, L. (1988) Biochemistry, 3rd ed., W. H. Freeman and Company, New York.
5. Watson, J. D., Hopkins, N. H., Roberts, J. W., Steitz, J. A., and Weiner, A. M. (1987) Molecular Biology of the Gene, 4th ed., The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., California.

(朱圣庚)

第二十三章 DNA 重组与基因工程

1970年开创的DNA重组技术是分子生物学发展中的一项极其重大的成果。它的意义可以与50年代初期Watson-Crick建立DNA双螺旋结构模型的意义相提并论。DNA重组技术是指将不同的DNA片段(如基因等)按人们的设计方案定向地连接起来,并在特定的受体细胞中,与载体一起得到复制与表达,使受体细胞获得新的遗传特性。从某种意义上来说,DNA重组技术也可理解为基因工程。严格说,基因工程的涵义更为广泛,还可以包括除DNA重组技术以外的一些其他可使生物基因组结构得到改造的技术。

DNA重组技术的诞生是对核酸、蛋白质、酶等生物大分子的分子生物学、微生物学和遗传学等学科长期深入研究的结果。限制性内切酶与DNA连接酶的发现与应用是DNA重组技术得以建立的关键。

DNA重组技术有极广泛的用途。目前最主要的用途有三个方面。一是利用DNA重组技术大量生产一些在正常细胞代谢中产量很低的多肽物质。如多肽激素、多肽抗生素、酶类、抗体及各种其他多肽类物质。可以提高产量,降低成本,使许多有价值的多肽物质能够广泛应用。二是定向地改造生物基因组结构,使它某些具有经济价值的功能得以成百倍地提高。如有一种超级细菌,能快速分解石油,可用于清除被石油污染的海域。这种超级菌中含有能分解各种石油组分的质粒。这些不同的质粒就是用DNA重组技术得到的。三是将DNA重组技术应用于基础研究。如在基因组结构的研究中,在基因组功能调节的研究中都离不开这项技术。可以说,现在的DNA重组技术,好象当代的显微镜、纸层析等技术一样,在许多实验室中已成了一项常规技术。对DNA重组技术可能带来的危险性似乎也有把握控制,从而消除了人们的恐惧心理。现在已经有许多专著介绍DNA重组技术的具体操作,读者可以参考,本书不拟详细叙述。本章只对DNA重组技术的原理作概括的介绍。

第一节 载 体

外源DNA片段要进入细胞(受体细胞),并在其中进行复制与表达,必须有一个适当的运载工具将其带入细胞内并载着外源DNA一起进行复制与表达。这种运载工具称为载体(vector)。载体必须具备下列条件:

1. 在受体细胞中,载体可以独立地进行复制。所以,载体本身必须是一个复制单位,称复制子(replicon),具有复制起点。而且插入外源DNA后不会影响载体本身复制的能力。
2. 易于鉴定、筛选。也就是说,容易将带有外源DNA的重组体与不带外源DNA的载体区别开来。
3. 易于引入受体细胞。

目前常用的载体有以下几类：细菌和酵母的质粒(Plasmid)、噬菌体(常用的如 λ 噬菌体, M_{13})和病毒。

一、质粒

质粒是一种在细菌染色体以外的遗传单元，一般由环形双链 DNA 构成，其大小从 1—200 kb 不等。根据染色体对质粒复制的控制程度是否严格，可以将质粒分成两类。一类称松弛型控制(relaxed control)质粒。这类质粒的复制并不严格地受宿主细胞染色体复制过程的控制。这类质粒可以独立进行复制，所以它的拷贝数也较多，每个细胞可含 10—200 个拷贝。当加入蛋白质合成阻抑物(如氯霉素)时，拷贝数可以大大增大，每个细胞可含数千个拷贝。所以，这种质粒可以用作载体。相反，另一类称为严紧型控制(stringent control)的质粒。由于它的复制受细菌染色体复制的严格控制，只有染色体本身复制时，这类质粒也才能复制。所以它的拷贝数很低，不宜用作载体。在作为载体的质粒 DNA 上，还必须有某种限制性内切酶的单一切点，以供外源 DNA 的插入，并且插入后不致影响质粒自身的复制能力。

最常用的质粒是大肠杆菌质粒 pBR322(图 23-1)及其衍生质粒。

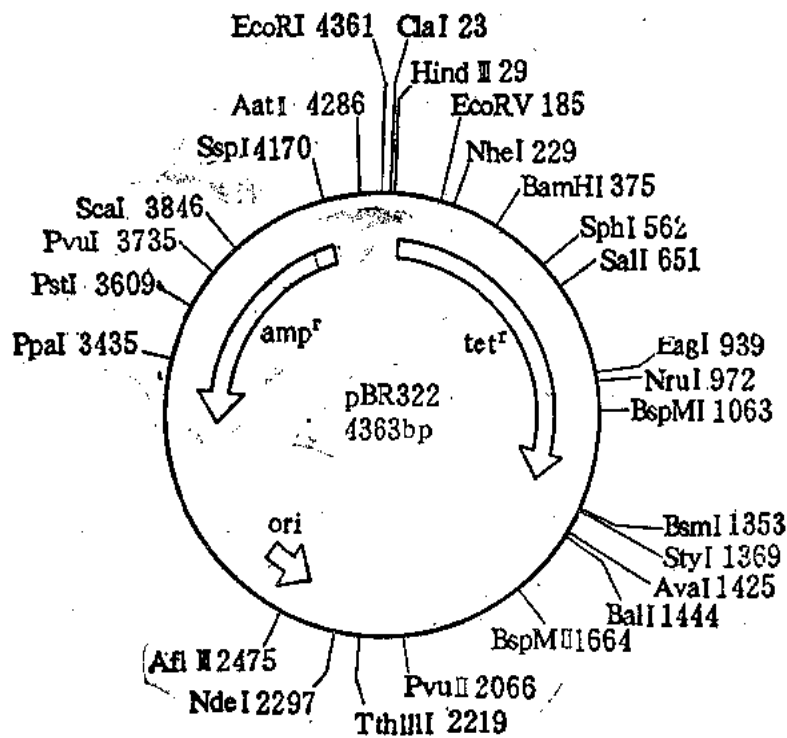


图 23-1 质粒 pBR322

pBR322 质粒是环形双链 DNA，由 4 363bp 组成。具有一个复制起点(ori)和一个抗氨苄青霉素基因(amp^r)及一个抗四环素基因(tet^r)，所以非常便于筛选。EcoRI、PstI、HindIII、BamHI、SalI 等限制酶在 pBR322 上都只有一个切点，而且，BamHI、HindIII 和 SalI 的切点位于抗四环素基因上，PstI 切点位于抗氨苄青霉素基因上。在这些位点上如插入外源 DNA 片段后，相应的抗抗菌素的基因被破坏，宿主细胞就失去相应的抗药性，致使在含有该种

抗菌素的培养基上不能生长,这一现象称插入抑制(insertional inactivation)。利用插入抑制,很易将带有外源 DNA 的重组体筛选出来。例如,在 PstI 位点插入外源 DNA 后,宿主细胞因失去对氨苄青霉素的抗性,不能在含有氨苄青霉素的培养基上生长,但仍能在含有四环素的培养基上生长。而不带外源 DNA 的野生型质粒的宿主细胞可以在含有两种药物的培养基上生长。这样,利用含有不同抗菌素的培养基可以很容易地将含有重组质粒(即带有外源 DNA 的质粒)的细菌筛选出来。pBR322 属于松弛型控制的质粒,拷贝数较多,加入氯霉素抑制细菌的蛋白质合成后,每个细胞的拷贝数可高达几千个。但拷贝数的多少还与所带的外源 DNA 的分子大小有关,外源 DNA 越长,拷贝数越少。一般说,像 pBR322 这样的质粒能够容纳的外源 DNA 的分子大小为 5kb 左右。外源 DNA 的大小若超过 10kb 时,质粒在复制时变得很不稳定,容易引起突变。pBR322 的序列早已测定完毕,所以在改造这个质粒,或设计构建重组 DNA 时都十分方便。在 pBR322 基础上又创建了许多衍生质粒用作载体,如 pAT153, pXf3。pAT153 的分子较小,所以具有较多的拷贝数。pXf3 更小,并缺少 BalI 和 Aval 两个切点。为了便于应用,可在 pBR322 中插入一段人工合成的接头(linker)。这种接头上有许多新的单一切点。如质粒 plink322。

除了大肠杆菌质粒外,枯草杆菌也有质粒可用作以枯草杆菌为受体菌的 DNA 重组工作。

酵母中也有质粒,常见的是 2 μ 环形 DNA(称为 2 μ DNA)。长 6 300bp,存在于酵母细胞的核原生质(nucleoplasm)中,每个双倍体细胞含有 30 拷贝。2 μ DNA 包装在核小体(nucleosome)中。2 μ DNA 也有一个复制起点(ori),并能编码两种 Rep 蛋白,其功能是,当 2 μ DNA 的拷贝数降低时,促进 2 μ DNA 复制。所以 2 μ DNA 自身较为稳定。2 μ DNA 可用作真核细胞外源基因表达的载体。

为了便于基因工程工作,人们还设计了一种既可在酵母中又可在大肠杆菌中复制的质粒,称为穿梭质粒(shuttle vector)。这种质粒中含有两个复制起点:一个可在大肠杆菌中推动此质粒的复制,另一个可在酵母中推动此质粒的复制。

二、噬菌体

1. λ 噬菌体 λ 噬菌体是大肠杆菌中的一种噬菌体,是双链 DNA,大小在 50 kb 左右。DNA 两端有粘末端,由 12 个核苷酸组成。一旦进入宿主细胞后, λ DNA 的两端的粘末端结合,形成环形。 λ DNA 可以从两条不同的途径增殖。一条称为裂解途径(lytic pathway)。环形 DNA 经过多次复制后,才合成出病毒蛋白,装配出许多子代病毒粒,最终导致宿主细胞裂解,释放出许多病毒粒。另一条途径称为溶原途径(lysogenic pathway)。 λ 噬菌体 DNA 插入到细菌染色体 DNA 中,随染色体 DNA 的复制而复制。这时噬菌体并不具感染性。但某些因子可诱导细菌裂解,如图 23-2。

在整个 λ 噬菌体基因组中,有很大一部分 DNA 序列对于噬菌体的感染性来说并不是必需的。因此可以用外源 DNA 取代这部分 DNA。此时, λ 噬菌体携带外源 DNA 一起增殖,起到载体的作用。

已经设计出许多可用于 DNA 重组技术的 λ 噬菌体突变种,其中用得较多的是 λ gt λ B,

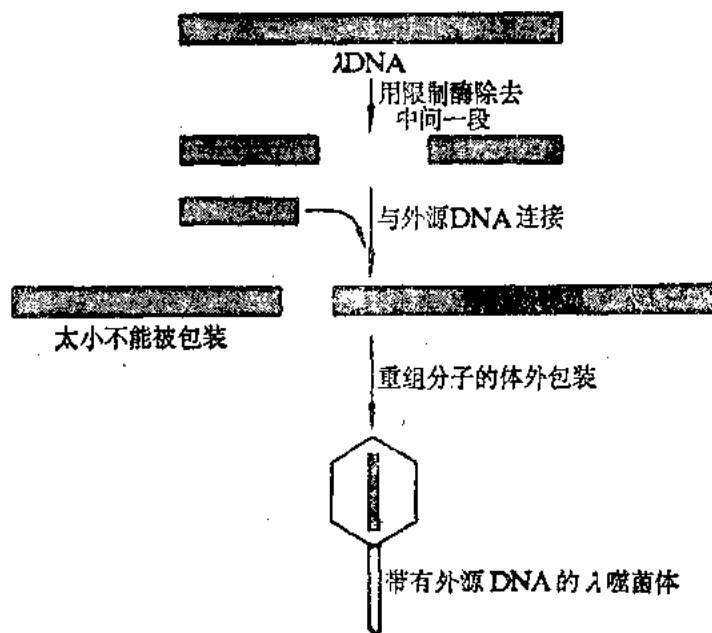


图 23-2 以 λ 噬菌体为载体进行 DNA 克隆

它只有两个 EcoRI 切点, 此两切点之间的 DNA 序列长度在 15kb 左右。其余的 λ DNA 序列只占总长度的 72%。所以, 当切除 EcoRI 片段后, 留下的 λ DNA 的长度不足以装配成病毒粒。因为可装配成病毒粒的最短 λ DNA 长度为总长的 75%。但是, 当插入一个长度合适的外源 DNA 后, 就可以包装成病毒粒。用 λ 噬菌体 DNA 作载体进行 DNA 克隆的另一个优点是易于使细胞感染, 易于使外源 DNA 导入宿主细胞。图 23-2 为以 λ 噬菌体克隆 DNA 的图解。

2. 装配型质粒(cosmid) cosmid 一词的来源为 cos-site-carrying plasmid。意思是带有 cos 位点的质粒。cos 位点位于 λ -DNA 粘性末端区。在 λ -噬菌体的生活周期中, 几百个拷贝的 DNA 可形成一个很长的链或连环 (concatamer), 每一 λ -DNA 彼此以 cos 位点相连接。 λ 噬菌体装配酶可以在 cos 位点处将长链或连环切断, 形成 λ DNA 单体, 然后将它们装备到 λ 噬菌体头部。所以只要 DNA 中有 cos 位点, 即可进行蛋白装配。现已将 cos 位点接入 pBR322 质粒的抗氨苄青霉素基因上, 形成了装配型质粒。这种质粒可以容纳大至 35—40kb 的外源 DNA (而 λ -噬菌体 DNA 只能容纳 15kb)。所以适用于克隆真核细胞大片段基因。装配型质粒也带有复制起点与抗四环素基因 (图 23-3)。

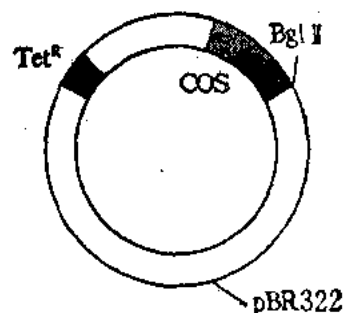


图 23-3 装配型质粒

3. 噬菌体 M13 另一个很有用的噬菌体是 M13。M13 是一种含有单链 DNA 的噬菌体。DNA 被包裹在一条纤维状的蛋白质外壳中。当含有正链 (“+” 链) DNA 的噬菌体感染大肠杆菌时, 此单链 DNA 经复制而形成双链 (+/-) 中间物, 这种双链 DNA 称为复制形 (replication form, 简写成 RF) DNA。RF 型 DNA 中的正链, 经包装上蛋白外壳后便形成子代 DNA。RF 型 DNA 可用作 DNA 克隆的载体。M13 DNA 很小, 只有 7200bp。当外源双链

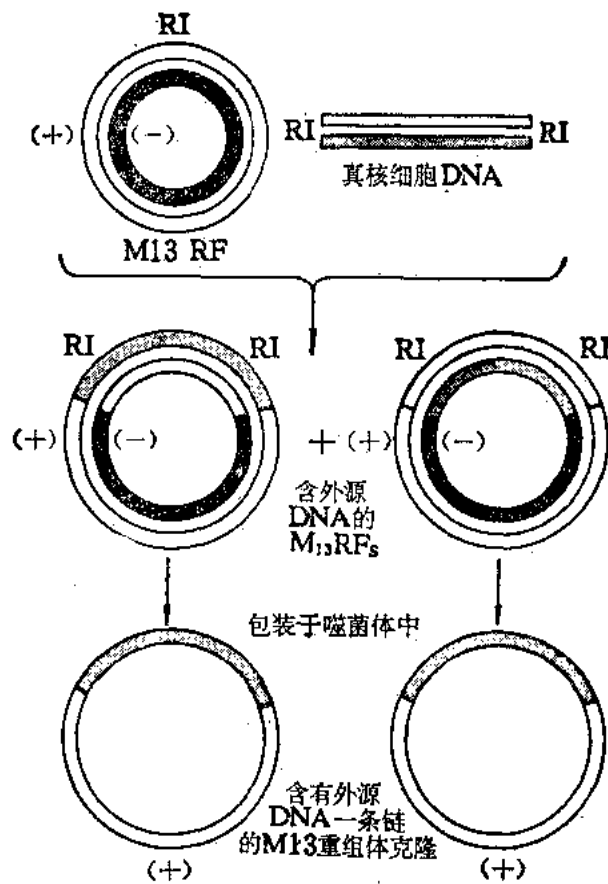


图 23-4 用 M13 进行 DNA 克隆

DNA 插入 RF 型 M13 DNA 载体后, 只有其中一条链被包装成病毒粒。所以, 如果外源 DNA 插入时具有不同的方向(图 23-4), 则每条链都可以在包装后的病毒粒中找到。M13 广泛用于 Sanger 法测定 DNA 序列的工作中。

第二节 DNA 重组的步骤

DNA 重组的步骤包括:

1. 外源 DNA 与载体的连接, 形成重组 DNA;
2. 通过转化(或感染)将重组 DNA 引入受体细胞;
3. 筛选出含有重组体的克隆。

可以用图解表达这些过程(图 23-5)。

一、重组体 DNA 的连接

外源 DNA 与载体 DNA 之间可以通过多种方式相连接。

1. 粘性末端连接 许多限制性内切酶切割 DNA 后可形成粘性末端。当用同一种酶切割外源 DNA, 并将拟插入的那个片段用凝胶电泳将其分离出来。再用同一种酶去切割载体

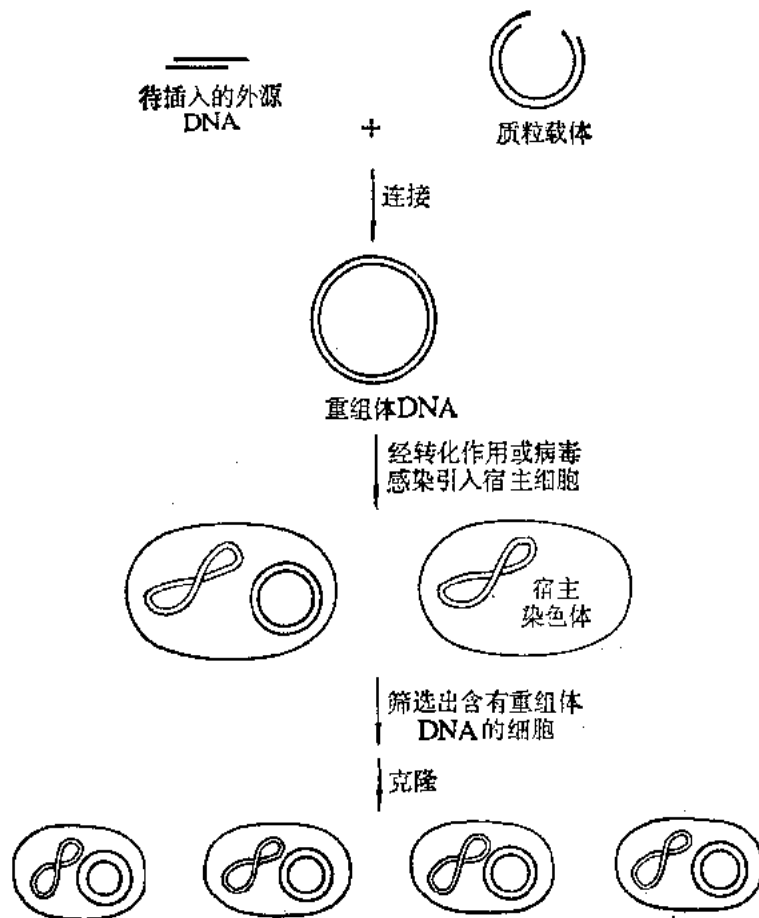


图 23-5 DNA 重组体的构建与克隆

DNA(当然应是切在单一切点上)。这样,外源 DNA 与载体 DNA 之间就可以通过粘性末端彼此相连接起来。催化双链 DNA 之间连接反应的酶是 DNA 连接酶(DNA ligase),实验室中常用的是噬菌体 T4DNA 连接酶(T4DNA ligase)(图 23-6)。

2. 平头末端连接 有些限制性内切酶切割 DNA 后形成平头末端。T4DNA 连接酶也能将两条具有平头末端的 DNA 片段连接起来,但效率较低。所以,在反应体系中必须大大提高酶的浓度(图 23-7)。

3. 在 DNA 片段末端加上均聚寡核苷酸后连接 末端核苷酸转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase)能催化 DNA 末端的 3'-OH 上添加单核苷酸的反应,形成寡聚核苷酸链。链的长短可通过反应条件加以控制。如果在 DNA 片段的 3'-OH 末端上添加寡聚 T,那么在另一 DNA 片段的 3'-OH 末端上一定要添加与 T 相互补的寡聚 A。这样,这两个 DNA 片段便可彼此连接起来。这种连接方式比较复杂。当两条 DNA 片段的末端因互补而彼此“粘合”后,得用 DNA 聚合酶 I(DNA polymerase I, 缩写成 polI)填满双链 DNA 上的缺口,最后留下的缺刻被 T4DNA 连接酶连接上。由于末端核苷酸转移酶要求底物 DNA 上必须带有凸出的 3'-OH,所以,得先用 5'-外切酶处理 DNA 底物。全部过程可见图 23-8。

4. 用接头(adapter)连接 这个方法适用于粘性末端 DNA 与平头末端 DNA 之间的连

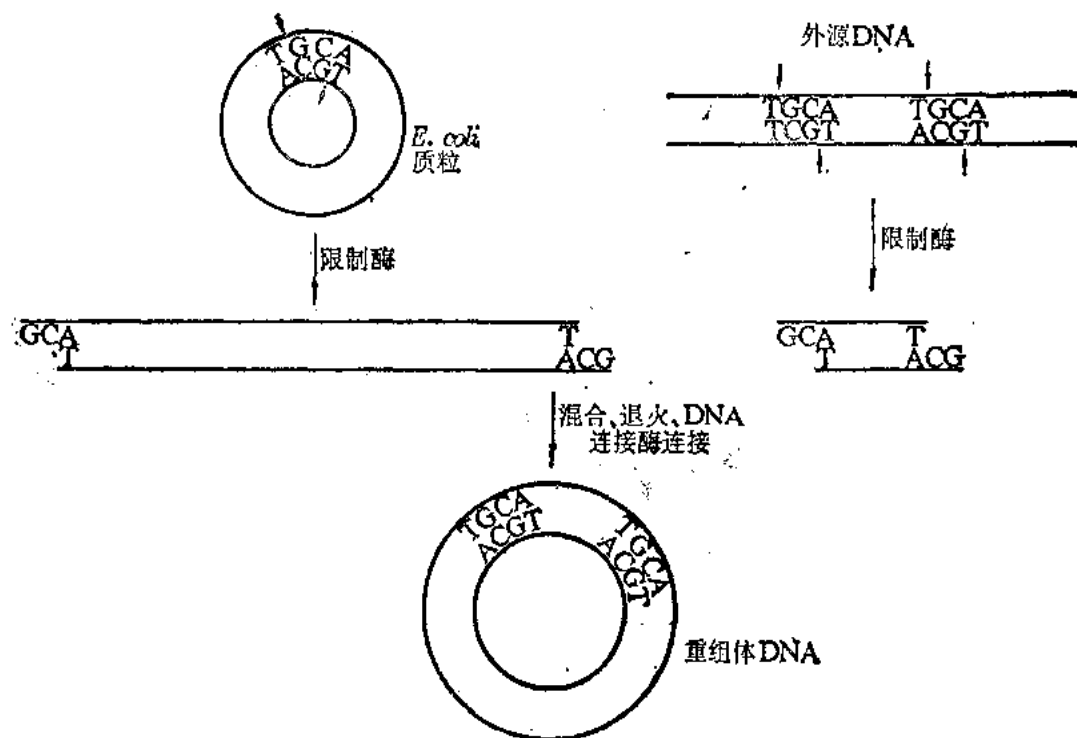


图 23-6 粘性末端连接

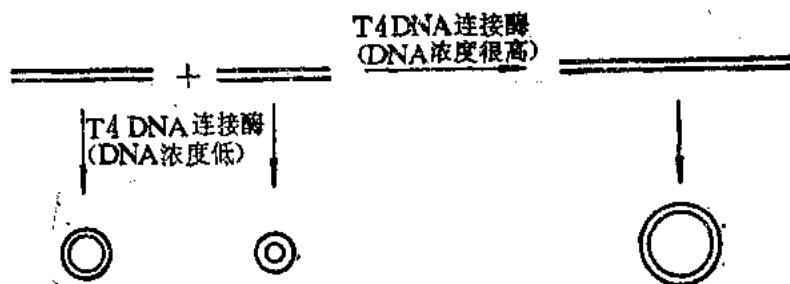


图 23-7 平头连接

接。设计出一个合适的接头 DNA 序列后,可以用 DNA 合成仪合成(图 23-9)。

DNA 片断在连接之前必须先 80—100°C 加热 2—3 分钟,使粘性末端之间的氢键断裂,然后骤然冷却,并在 0—12°C 保持数小时,使其互补末端之间慢慢粘合,最后用 T4DNA 连接酶连接。连接反应是否成功,可用凝胶电泳检查。

二、将重组 DNA 引入受体细胞

许多细菌细胞和真核细胞都可从环境中吸入 DNA 分子,但吸入的频率极低,约为 $1/10^8$ 。但是,现在已经知道可以用一定浓度的 Ca^{2+} 处理细胞,使细胞变得易于吸收外源 DNA。外源 DNA 进入受体细胞并使它获得新遗传特性的过程称转化。所以转化作用是将外源 DNA 引入细胞的过程。最常用的大肠杆菌受体菌如 HB101。

λ 噬菌体很易感染宿主细胞,所以携带有外源 DNA 的 λ -噬菌体可以通过感染而将外源

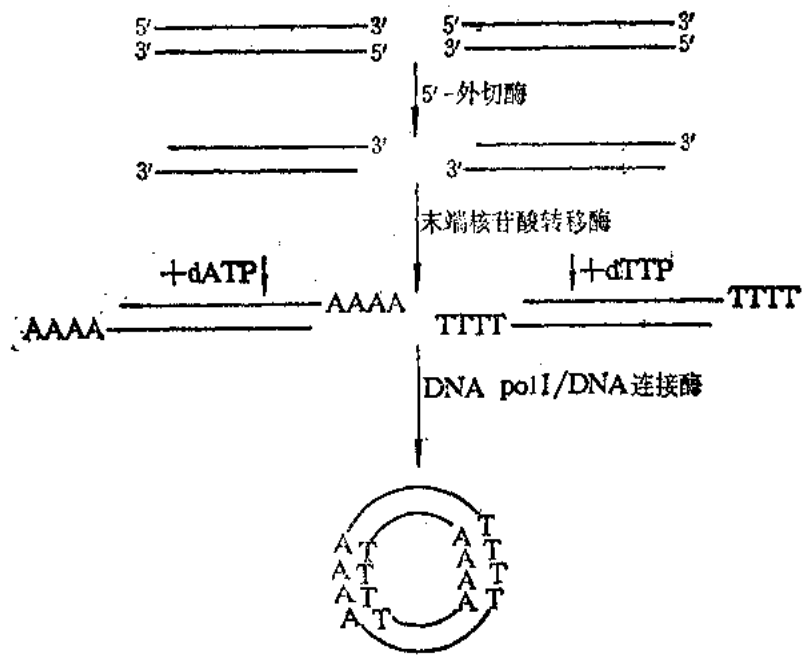


图 23-8 互补均聚寡核苷酸末端之间的连接

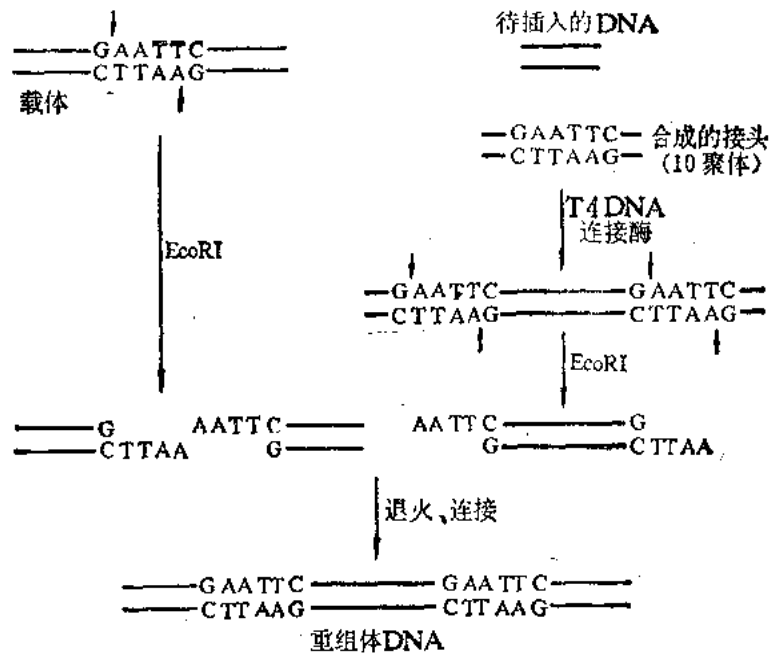


图 23-9 用接头连接

DNA 带入受体菌。

也可以用微量注射器将重组 DNA 注射到培养细胞的核内。所用注射器针头的直径很小，为 0.1—0.5 μm。一个熟练的人，每小时可以注射 500—1000 个细胞，成功率为 50% 左右。

在植物细胞的基因工程中，外源 DNA 可以用高频电流处理细胞，使细胞膜出现瞬时的裂口，以使外源 DNA 乘机进入。现在已有现成的装置出售。

三、重组体的筛选

由于细胞转化的频率较低, 所以从大量的宿主细胞中筛选出带有重组体的细胞来, 不是很容易的。当前, 在实验室中, 常用的筛选手段有以下几种:

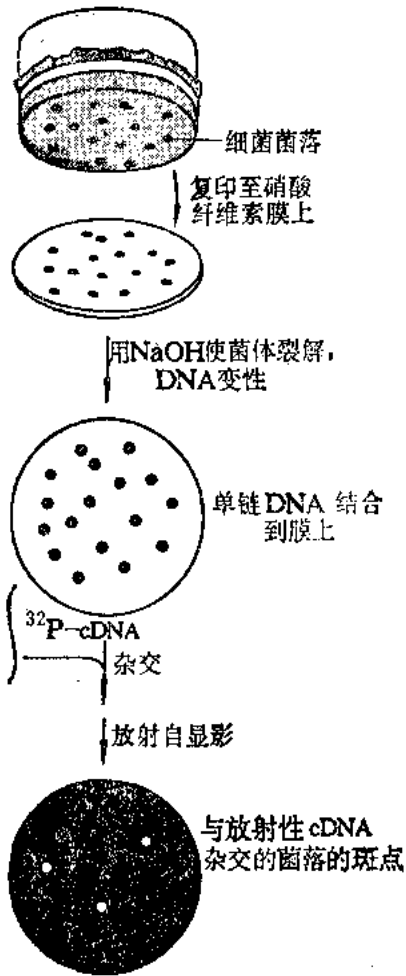


图 23-10 原位杂交法筛选 DNA 重组体图解

1. 插入失活 (insertional inactivation) 这种方法, 在前面介绍载体时已经谈到了, 这里不再重复。利用这种方法, 可以轻易地将大量不带有插入 DNA 的细菌筛选掉。所以是用质粒作为载体的 DNA 重组工作必定要采用的第一步筛选。

2. 菌落原位杂交 (in situ hybridization) 这是一种十分灵敏, 而且快速的方法。其大致步骤如下。将生长在平碟上的菌落转移到硝酸纤维素滤膜 (nitrocellulose filter) 上, 然后用 NaOH 处理膜上的菌落, 使菌落裂解, 使 DNA 变性并释放到纤维素膜上。将膜在 80°C 烘干 4 - 5 小时, 使 DNA 牢固地吸附在膜上。将纤维素膜与放射性同位素标记的探针在封闭的塑料袋内进行杂交。杂交液中一个极重要的因素是盐的浓度。探针可以是一小段与所要筛选的 DNA 互补的 DNA 或 RNA。杂交一般要维持一个晚上, 然后用一定离子强度的溶液将非专一结合的, 仅仅是吸附在膜上的放射性物质除去, 再烘干纤维素膜, 进行放射自显影。从显影后的底片上, 可以显示出曝光的黑点, 即代表杂交上的菌落。全部过程如图 23-10 所示。再按底片上菌落的位置找出培养基上相应的菌落, 将它扩大培养后, 制备出质粒 DNA, 作进一步分析。这些分析包括: 插入 DNA 的长度, 限制酶图谱, 甚至 DNA 序列等等。

噬菌体在平碟培养基上所产生的噬斑也可以用上述类似的方法进行原位杂交加以筛选。

3. 免疫学方法 如果插入的外源 DNA 经表达后产生蛋白质, 亦可以用免疫学的方法加以筛选。固体培养基上由菌落所产生的蛋白质, 可以转移到硝酸纤维素膜上。然后用相应的放射性标记的抗体 (一般用 ^{125}I 标记) 进行反应。洗去非特异性吸附的放射性后, 用放射自显影显示结果。

第三节 真核细胞基因表达系统

应用原核细胞来表达真核细胞基因会碰到困难:

1. 真核细胞的启动子 (promoter) 不能被细菌 RNA 聚合酶识别;
2. 真核细胞的 mRNA 上没有 Shine-Dalgarno 序列 (见蛋白质生物合成一章), 所以不

能与细菌核糖体结合;

3. 真核细胞的 mRNA 上往往含有内含子(intron), 必须将它们切除后再加以拼接, 而原核细胞缺乏有关的酶类;

4. 真核细胞基因的基因产物, 必须经过转译后加工处理, 原核细胞缺乏有关加工处理的酶类;

5. 真核细胞的蛋白酶往往被细菌蛋白酶视为异己蛋白而切断。

对于上述问题, 已有种种办法加以解决, 但是都不及用真核细胞基因表达体系表达真核细胞基因的效果来得好。有时, 如果仍企图选用原核细胞表达真核细胞基因, 上述问题可采取以下对策:

对于第 1、2 两个问题, 可将真核细胞基因与乳糖操纵子或 λ 噬菌体的启动子相连接。这些启动子都可以与细菌的 RNA 聚合酶相识别, 有很强的启动转录能力。

对于第 3 个问题, 可以先将真核细胞的 mRNA 反转录成 cDNA, 然后再进行克隆、表达, 或者干脆用化学法合成一个基因(如果基因不太大的话)。

对于第 4 个问题, 可以将真核细胞基因在原核细胞中表达后, 将基因产物在体外加工。

对于第 5 个问题, 可以设法筛选一种其蛋白酶发生突变的原核细胞受体。

下面着重介绍用真核细胞表达真核细胞基因的问题。

外源 DNA 引入真核细胞的途径很多:

1. 用适当浓度的钙离子处理动物培养细胞, 使细胞膜的透性发生改变, 使外源 DNA 比较容易进入细胞, 并与染色体基因组整合(插入染色体基因组中)。但用这种方法获得重组细胞的频率较低。

2. 用显微注射器将外源 DNA 注射到动物细胞中(如动物的卵细胞等)。

3. 用动物病毒作载体, 将重组 DNA 带入细胞内或整合到染色体中, 或仍停留在胞质中。

4. 用 Ti 质粒作载体, 将 DNA 带入植物细胞。

5. 用高频电流处理植物细胞, 使外源 DNA 进入。

这里, 拟重点讨论病毒载体, Ti 质粒载体及高频电流法。

一、病毒表达系统

由于动物细胞病毒的分子生物学及分子遗传学的进展, 对许多动物病毒的基因组结构功能已有较清楚的了解, 所以用动物病毒作基因表达的系统日益增多。比较常用的如牛痘病毒(vaccinia virus)、昆虫多角体病毒(baculovirus)和逆转录病毒(retrovirus), 腺病毒(adenovirus)等等。

这里以牛痘病毒为例, 加以说明。

牛痘病毒是双链 DNA 病毒, 它的基因组十分庞大, 由 187 000bp 组成, 由 240 多个基因组成。双链 DNA 的两端有一段很长的(约 1 000bp)倒转末端重复序列, 使 DNA 形成环状结构。牛痘病毒基因组 DNA 中的很大一部分 DNA 序列对于维持病毒的正常生长并非是必需的。这部分 DNA 序列可以被外源 DNA 置换, 而仍使病毒的生长正常。这就是牛痘病毒可用

作基因表达系统的基础。

牛痘病毒表达系统具有如下优点:

牛痘病毒的宿主范围很广;

可以插入很大的外源 DNA 片段,而仍能逼真地表达;

病毒的滴度很高,可达 10^{10} pfU/ml 以上;

比较安全;

牛痘病毒 DNA 本身并不具备感染性,病毒基因组又十分庞大,难以在病毒基因组 DNA 的某一特定切点上插入外源 DNA。所以需要构建一个质粒载体(也称插入载体),外源 DNA 插入此质粒载体并受牛痘病毒启动基因之控制。插入质粒载体的外源 DNA 通过病毒 DNA 与质粒载体上的牛痘病毒 DNA 片段之间的同源重组而插入到病毒基因组中。

用于牛痘病毒表达系统的质粒载体(plasmid vector)或称插入载体(insertion vector)的基本要求是:它应包括一个牛痘病毒的启动基因,在紧接 RNA 合成起点的下游应该有几个不同的限制酶的单切点,以供外源 DNA 插入;被质粒 DNA 分隔开的 TK 基因(thymidine kinase gene),供同源重组(homologous recombination)之用,还需一个抗药性基因,供筛选之用。下面介绍一种新近构建的插入载体,称 PSOL1。它除了具有上述基本特点之外,还带有一个牛痘病毒 P11 启动基因及受此启动基因控制的 β -半乳糖苷酶(β -galactosidase, 缩写成 β -gal 或 Lac Z)基因。启动基因 P7.5 用来控制外源基因的表达。启动基因 P11 所控制的 β -半乳糖苷酶基因表达提供了另一种十分灵敏的选择标志。当细胞培养基中含有 5-溴-4-氯-3-吲哚- β -D 半乳糖苷(5-brom-4-chloro-3-indolyl- β -D-galactoside, 简称 x-gal)存在时,重组牛痘病毒会形成蓝色噬斑,这样很容易地可将病毒的重组体挑选出来。

为了实现插入载体与牛痘病毒 DNA 之间的同源重组,将带有外源 DNA 的插入载体与一定量的野生型牛痘病毒 DNA(TK⁺)一起用磷酸钙沉淀(形成晶体状沉淀),然后与被野生型牛痘病毒(TK⁺)感染后的培养细胞(常用 OV-1 细胞)一起处理,使后者获得转染(transfection)。野生型牛痘病毒 DNA 上的 TK 基因区域由于插入了质粒载体 DNA,使 TK⁺ 变成 TK⁻,而野生型本身仍为 TK⁺。如在培养基中加入 5-溴脱氧尿苷(BUdR),TK⁻ 病毒可以生存,而 TK⁺ 病毒不能存活,这样就很容易将重组病毒与野生型区分开来。再加上前面所述的蓝斑筛选法,使筛选的效率大大提高。

为什么 TK⁻ 的病毒能在 BUdR 培养基上存活而 TK⁺ 病毒则不能?请复习 DNA 生物合成一章。胸苷激酶(thymidine kinase)在嘧啶合成的补救途径(salvage pathway)中,可由 DNA 的降解产物胸苷磷酸化而形成 dTMP。后者进一步磷酸化转变成 dTTP,成为 DNA 合成之前体,直接掺入 DNA。而在 dTTP 的正常合成途径中,dTTP 由 dODP 转变而来,当培养基中含有 BUdR 时,BUdR 只能掺入由 TK 介导而合成的 DNA 中,所以 TK⁺ 的细胞不能存活,而 TK⁻ 的细胞仍能照样生长。

应用牛痘病毒表达系统已成功地表达了不少动物病毒的基因。下面为登革病毒(dengue virus)的结构基因与非结构基因 NS₁ 和 NS₂ 在牛痘病毒中表达的例子(图 23-11)。登革病毒是传染登革热疾病的病原体。这种病在世界上广为流行。目前还未研制出有效的预防疫

苗。所以，应用 DNA 重组技术研制第二代疫苗成了人们追求的目标。登革病毒是 RNA 病毒，结构基因分布在基因组的 5' 端。图中 cDNA 的结构基因包括衣壳蛋白基因(C)，膜蛋白基因(M 或 PM)及被膜蛋白基因(E)，和非结构基因 NS₁ 及 NS_{2a}。已知 E 及 NS₁ 都具有保护抗原作用。长度约为 4kb 的 cDNA，用 BglII 酶从登革病毒基因组 cDNA 上切下后，插入质粒载体 pSC11 的最接近 P7.5 启动基因的下游处。通过同源重组使重组质粒 pDVSN₁ 整合到牛痘病毒中去(插入 TK 基因位点)。经转染，筛选两次噬斑纯化后，将重组病毒扩增。再用免疫学及 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳等技术作进一步鉴定。应用小鼠作为动物模型所作的试验中已经证明上述登革病毒-牛痘病毒重组体具有特异免疫作用，可以有效地保护小鼠，免受登革病毒侵袭而引起的死亡。这就为研制抗登革病毒基因工程疫苗迈出了重要的一步。

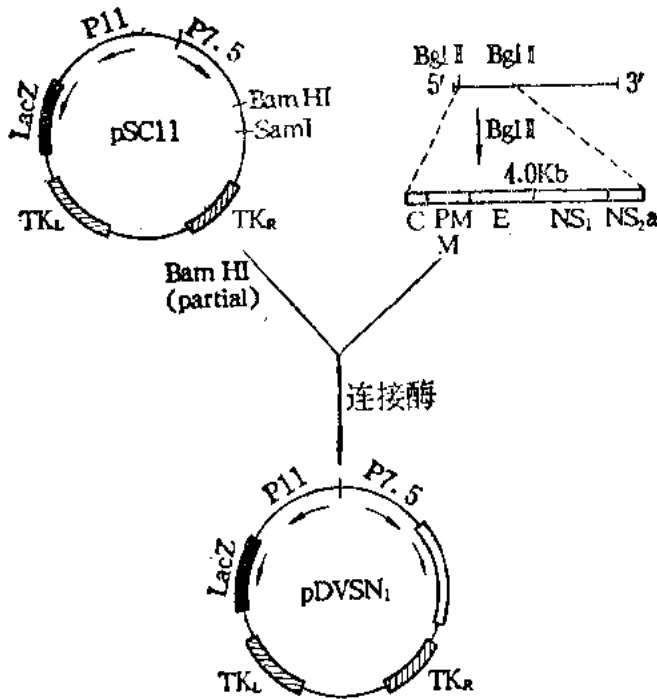


图 23-11 登革病毒-牛痘病毒重组质粒之构建

TK_L, TK_R 为胸苷激酶基因，被质粒 DNA 断开。LacZ 为细菌半乳糖苷酶基因。P11, P7.5 均为牛痘病毒启动基因。

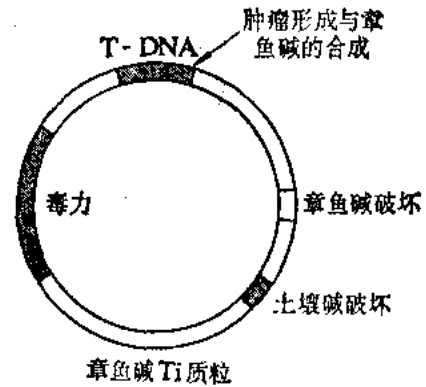


图 23-12 Ti 质粒

二、Ti 质粒(tumor-inducing plasmid)

土壤细菌——根癌病土壤杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*) 感染植物时，可以将外源基因带入植物细胞。在感染部位往往长出一个肿块组织称冠瘿(crown gall)。冠瘿合成的冠瘿碱(opine)是一种氨基酸衍生物，是土壤杆菌的代谢产物。由于受感染后的植物组织新陈代谢发生紊乱，造成了外源 DNA 易于进入的机会。

冠瘿碱的合成与正常植物组织的癌化是由土壤杆菌的 Ti 质粒引起的。Ti 质粒的结构如图 23-12 所示。Ti 质粒的分子量为 1.2×10^8 。由于 Ti 质粒太大不便于操作，所以往往将 T-DNA 用限制性酶从 Ti 质粒中切下，将它插入到一个细菌质粒(如 pBR322)中，进行扩增。再

将外源植物 DNA 插入 T-DNA 中, 并在大肠中进行扩增, 然后将此重组 DNA 引入含有完整 Ti 质粒的土壤杆菌中, 通过 Ti 质粒上的 T-DNA 与带有外源基因的 T-DNA 之间的同源重组 (homologous recombination), 将后者引入到 Ti 质粒中, 最后用经过转化的土壤杆菌去感染植物。带有冠瘿的植物即发生转化。全部过程可图解如下 (图 23-13)。

也可以用 Ti 质粒直接使植物细胞原生质体发生转化, 但转化的频率要低得多。

Ti 质粒只适用于双子叶植物和少数几种单子叶植物, 还不能用于具有经济价值的谷类作物的基因工程工作。

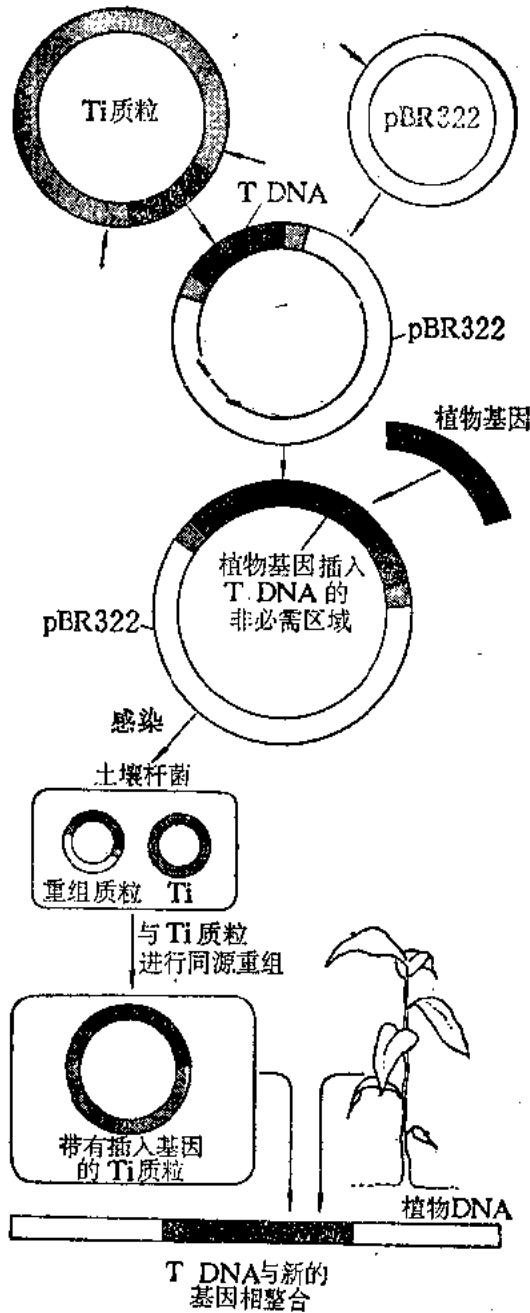


图 23-13 用 Ti 质粒为载体进行植物基因工程图解

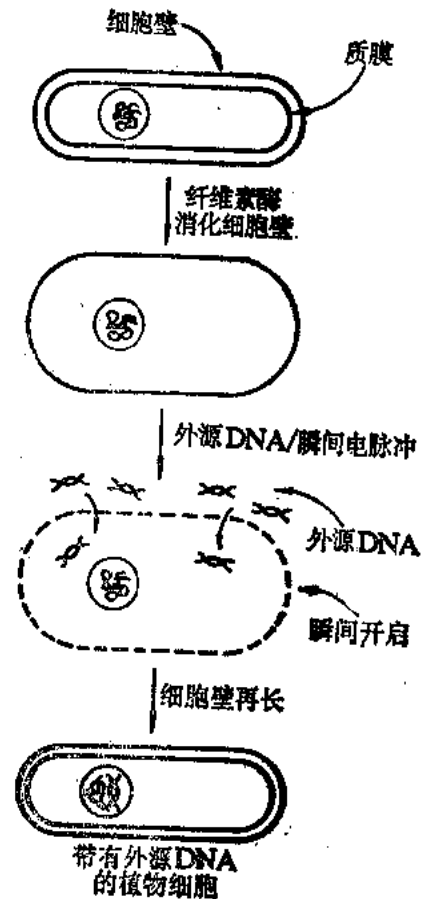


图 23-14 用电穿孔法引入外源 DNA

三、电穿孔法(electroporation)

近来已成功地应用强电场使外源 DNA 进入植物细胞,这种方法叫电穿孔法(图 23-14)。

首先用纤维素酶除去植物细胞的细胞壁,形成原生质体,然后将原生质体与外源 DNA 混合并通以瞬间高压脉冲电流,使质膜变形,让 DNA 乘机进入。最后使细胞壁复原,进行组织培养。应用这种方法已成功地获得了玉米与胡萝卜的转化细胞。

第四节 基因文库与 cDNA 文库的建立

应用 DNA 重组技术,可以很容易地将各种生物体从比较简单的生物,如病毒、细菌到十分复杂的真核生物的全部基因组的遗传信息,贮存在可以长期保存的稳定的重组体中,以备需要时应用。这好象将文献资料贮存于图书馆一样,所以称基因文库(genomic library)。

可以直接将基因组 DNA 建成基因文库。但是,有的情况下,必须建立 cDNA 文库。RNA 病毒的基因组是 RNA,所以必须把 RNA 先反转录成 cDNA(complemental DNA),再建立 cDNA 文库(cDNA library)。对于真核细胞基因组来说,由于大多数结构基因是不连续的,所以需要分离出 mRNA,并反转录成 cDNA,建立 cDNA 文库。

基因文库中必须包括该生物基因组的全部遗传信息。高等生物基因组结构十分复杂,有的基因有极多的拷贝,但有的基因只有一个拷贝。例如,哺乳动物单倍体细胞基因组是由 3×10^9 bp 构成,一个长为 3kb 的单拷贝基因只占整个基因组的 $\frac{1}{10^6}$ 。另外,一个单拷贝基因的 mRNA 也只占带有 3'-polyA 的 mRNA 总数的 $\frac{1}{10^5-10^6}$ 。所以,为了要保证在所建立的基因文库中包括全部基因,就必须建立极大数量的重组体。究竟这个数量需要多大?有一个公式可以计算:

$$N = \ln(1 - P) / \ln[1 - (I/G)]$$

N ——为了筛选出某一单拷贝基因(机率为 P 时)所必须筛选的克隆数目。

P ——筛选出一个单拷贝基因的机率;

I ——所克隆的 DNA 片段的平均大小(bp);

G ——基因库的基因组大小(bp)。

如果,从一个用 λ 噬菌体为载体所建立的哺乳动物细胞基因组中,分离一个特定的基因(其大小为 2×10^4 bp)分离出的机率是 99% 时,所必须筛选的重组体数目为:

$$N = \ln(1 - 0.99) / \ln[1 - (2 \times 10^4 / 3 \times 10^9)] = 6.9 \times 10^5$$

在建立基因文库之前,按上式进行计算,可以预估一下即将进行的工作量有多大。

一、基因文库的建立步骤

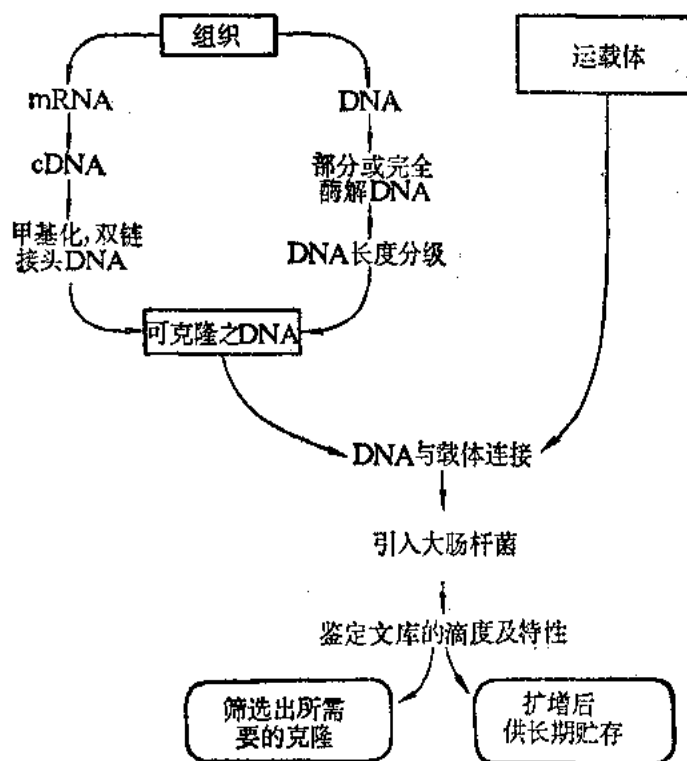
1. DNA 片段的制备 从生物组织中分离并纯化基因组 DNA 后,将 DNA 用限制酶进行部分降解或完全降解,将降解物(DNA 片段)进行分级分离,除去太大及太小的片段,收集大

小合适的片段并与载体连接。

进行部分降解时，必须先摸索降解条件。将少量大分子基因组 DNA 与少量的某一种限制酶一起保温，在不同时间(如 0、1、2、4、8、16、32 分钟)取出一分样品，同琼脂糖凝胶电泳测定，寻找出最适合的保温时间。再扩大规模，进行制备量的部分降解。有时，为了易于控制条件，可以将反应温度降低(如 15°C, 20°C 或其他较低的温度)。

完全降解常用于建立次级基因文库(subgenomic library)。次级基因文库的建立是这样的：用一种限制酶将基因组 DNA 完全降解后，分离出大小合适的那部分 DNA 片段，再进行克隆(收集哪一部分 DNA 取决于所希望克隆的那个基因的长度，如基因长在 3 000bp，则收集 3 000bp 及其附近的那一部分 DNA 片段)。

DNA 片段分级分离的方法很多。常用的有蔗糖梯度分级分离及制备凝胶电泳法。蔗糖



梯度法较快，但制备凝胶电泳法则有更多优点：容量大，可用于大小范围较广的 DNA 片段，分辨力更佳。

2. DNA 片段与载体的连接

常用 λ 噬菌体 DNA 作为建立基因文库的载体，因为它既有较高的克隆效率，又可以容纳较大的外源 DNA 片段。装备型载体 (cosmid) 也是常用的载体。建立次级基因文库时只要用像 pBR322 等那样的一般质粒作载体就可满足需要。DNA 片段与载体用 T4 DNA 连接酶连接。

3. 将重组体引入细菌细胞

体外包装 λ 噬菌体后，进行感染。或用转化使质粒 DNA 进入细胞。

4. 筛选鉴定基因组

用分子杂交，凝胶电泳，DNA 序列测定等方法加以筛选及鉴定。这里不再重述。

全部过程可归纳为图 23-15。

二、cDNA 文库的建立步骤

cDNA 文库的建立步骤有很多与建立基因组文库相似。不同的是必须先将 mRNA 反转录成 cDNA。所以这里只叙述如何从 mRNA 反转录成 cDNA，不再重复其他步骤。

1. 第一条 cDNA 链的合成 一般的 mRNA 都带有 3'-poly A 所以可用 oligo(dT) 作为引子开始第一条 cDNA 链的合成。如果 mRNA 不带 3'-poly A (有的真核细胞 mRNA 不带 3'-poly A, 有的病毒 RNA 也不带 3'-poly A), 则必须先用大肠杆菌 polyA 聚合酶，在 mRNA

的 3' 末端加上 3'-poly A。第一条 cDNA 链的合成用鸡成骨髓细胞瘤病毒反转录酶 (avian myeloblastosis virus reverse transcriptase) 催化。

2. 第二条 cDNA 链的合成 先用碱将 mRNA 链除去, 然后以第一条 cDNA 链为模板合成第二条 cDNA 链。由于第一条 cDNA 链 3'-端往往形成一个钩子, 所以, 可以从这一点开始合成第二条 cDNA 链。此反应由大肠杆菌 DNA 聚合酶 I 催化。

3. 用核酸酶 S₁ (S₁ nuclease) 切去发夹形结构 S₁ 酶专门切除单链 DNA。切除发夹形结构后, 双链 cDNA 的分子大小需用变性琼脂糖凝胶电泳进行测定。

在建立实验条件时, 往往在单链及双链 cDNA 合成反应液中加入一种放射性标记的 dNTP, 以便于用凝胶电泳分析反应产物的分子大小, 探索最佳反应条件。

从 mRNA 反转录成 cDNA 的过程概括如图 23-16。

三、基因组游动

基因文库中各重组体 DNA 的大小一般在 20kb 左右。如何才能弄清这些 DNA 片段之间的连接顺序呢? 只有弄清它们之间的连接顺序, 才能推导出更长的 DNA 的信息。由于基因文库中 DNA 片段之间必然会有重叠的部分, 利用这一特点, 现在已设计出一种称基因组游动 (genome walking) 的方法可以解决上面提出的问题。

这个方法的原理如图 23-17 所示。假定在片段 I 中含有 A 区, 它可以与探针 A' (也是 DNA) 杂交。同时在片段 I 中也有 B 区 (B 区应在片段 I 的

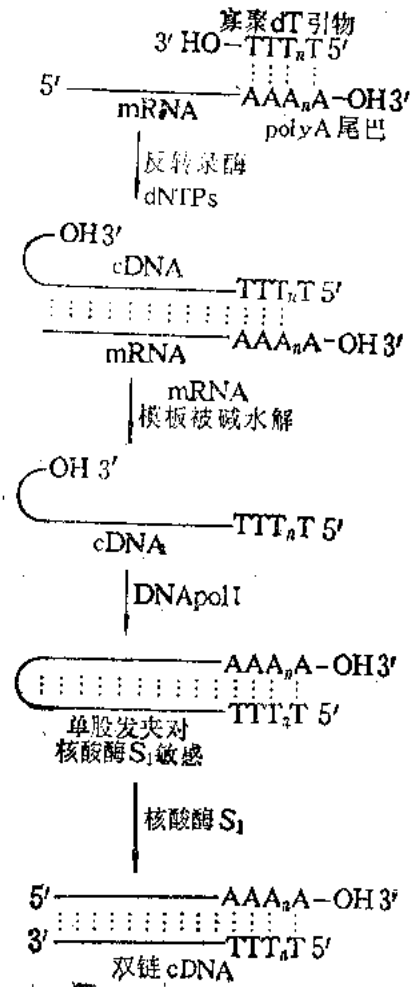


图 23-16 cDNA 的合成

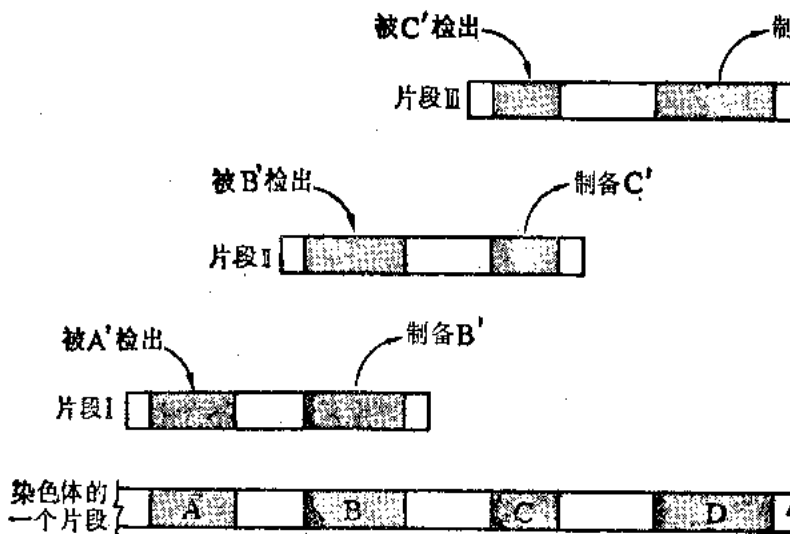


图 23-17 基因组游动法示意图

另一端, A 与 B 之间的距离越长越好), 可以利用限制酶切割, 制备出 B 区那段 DNA, 加以放射性标记, 用作探针, 再从基因文库中筛选出带有 B 区的克隆来, 假定片段 II 含有 B 区, 而且又有一个距 B 区相当远的 C 区, 再制备 C 区作为探针, 作进一步筛选。如此反复重复以上步骤, 即可逐步地将整个基因组推导出来。

第五节 DNA 序列的测定

DNA 体外重组工作中往往需要有关 DNA 的序列的信息作参考, 以便于设计载体及重组体。DNA 重组技术, 可使任何 DNA 片段进行克隆, 制备出较大量的高纯度的 DNA 片段, 以供进一步研究之用(包括进行序列测定)。

目前通用的两种 DNA 序列测定法——Maxam 和 Gilbert 的化学法和 Sanger 的双脱氧法(酶法)都是建立在分辨力极高的变性聚丙烯酰胺凝胶电泳的基础上的。这种电泳可将相差仅为一个核苷酸的单链 DNA 区分开来。化学法发明较早, 这个方法可以提供比较清晰的结果, 但比较费事。Sanger 提出的酶法十分快速, 省事, 也不需要比强很高的 ^{32}P -dNTP, 但有时会出现一些不够清晰的实验结果。目前实用中, 往往以 Sanger 法为主, 结合使用化学法。

获得的 DNA 序列信息, 需要用计算机的程序加以处理, 以建立限制酶图谱, 确定蛋白质序列, 找出 DNA 重复序列, 以及提出可能的二级结构等。

一、化学法

化学法(chemical method)由 Maxam 和 Gilbert(1977)发明, 化学法的原理是用特异的化学试剂修饰 DNA 分子中的不同碱基, 然后用哌啶切断多核苷酸链。所以, 用四组不同的特异反应, 就可以将末端(3'-或 5'-端)用放射性标记的 DNA 分子形成不同长度的寡核苷酸。这些寡核苷酸的长度相当于从特异反应引起的切点到标记末端之间的长度。用凝胶电泳将这些不同长度的寡核苷酸分离开来, 即可读出所测定的 DNA 的序列。

这四组特异反应如下:

1. G 反应 用硫酸二甲脂(dimethyl sulfat, 简称 DMS)使鸟嘌呤上的 N_7 原子甲基化。甲基化的鸟嘌呤与脱氧戊糖之间的糖苷键在中性环境中加热而断裂, 鸟嘌呤碱基脱落, 多核苷酸骨架在鸟嘌呤处发生断裂(图 23-18)。

2. G+A 反应 用甲酸使 A 和 G 嘌呤环上的 N 原子质子化, 从而使其糖苷键变得不稳定, 再用哌啶使嘌呤脱落。

3. T+C 反应 用肼(hydrazine)使 T 和 C 的嘧啶环断裂, 再用哌啶除去碱基。

4. C 反应 当有 NaCl 存在时, 只有 C 与肼发生反应, T 不发生反应。断裂的 C 可用哌啶除去。

哌啶也可使脱去碱基处的磷酸二酯键断裂。

上述四组反应中, 都只有很小一部分碱基被修饰。但用哌啶切断链的反应必须是定量的。

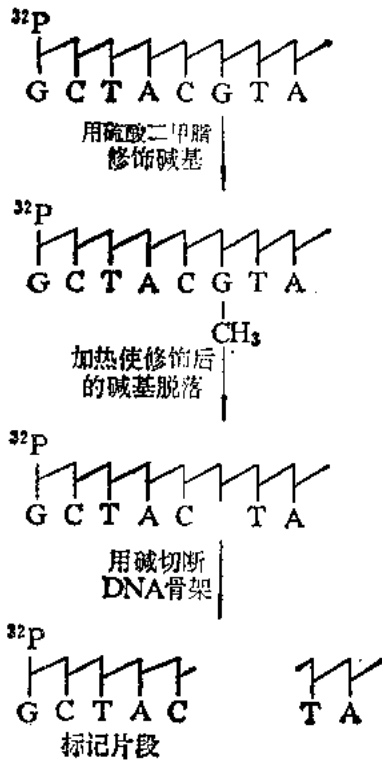


图 23-18 化学法测定 DNA 序列时的 G 反应

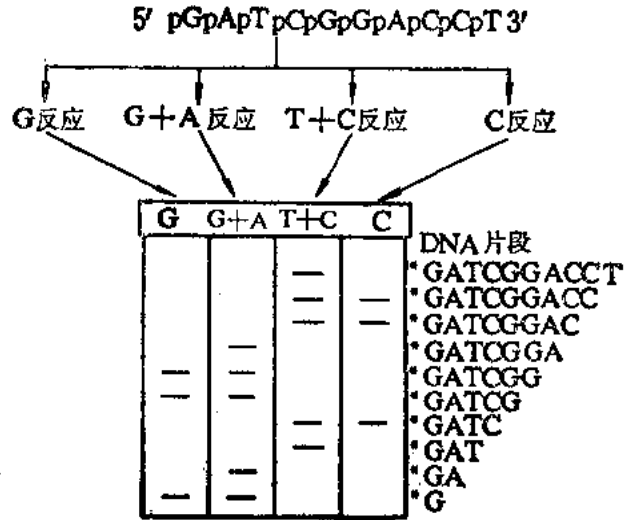


图 23-19 化学法测定 DNA 序列图解

反应完毕后，一般用尿素聚丙烯酰胺凝胶电泳（一般用 7 mol/L 脲素，8% 胶）进行分析。电泳时电压在 4 000 V 左右，电泳时凝胶的温度应保持在 65°C 左右，以保证 DNA 在变性状态下进行电泳。电泳完毕后，将胶抽干，放射自显影。从照片上即可读出 DNA 序列。图 23-19 为化学法测 DNA 序列的图解。

二、双脱氧法(酶法)

双脱氧法(dideoxy method), 也称酶法(enzyme method), 是由 Sanger 于 1977 年建立的。其原理是利用 2', 3'-双脱氧三磷酸核苷酸(2', 3'-dNTP) 来终止 DNA 的复制反应。大肠杆菌 DNA 聚合酶(或 Klenow 片段)在 DNA 复制过程中催化多核苷酸链的延伸, 单核苷酸是接在延伸链的 3'-OH 上。所以, 如果掺入的底物中有 2', 3'-dNTP, 延伸反应即告终止。这样设计四组反应, 每组反应中都含有正常的四种脱氧核苷酸 dNTP (其中一种为 ³²P-标记的); 单链 DNA 模板(即待测的 DNA)和引物(primer), 各组反应中还加入一种 2', 3'-dNTP。当然反应液中还应有 DNA 聚合酶 I。反应结果, 在加入 2', 3'-dATP 的反应中, 凡碰到需要 dATP 的时候, 如果掺入的不是 dATP, 而是 2', 3'-dATP 时, 链延伸反应即告终止。用凝胶电泳分析这四组反应的产物, 即可从放射自显影上读出 DNA 的序列。图 23-20 为双脱氧法的图解。目前, 都应用 ³⁵S 标记的 dNTP 来代替 ³²P-dNTP。所得的电泳图谱比较清晰, 分辨力较高。每次实验可以读出更多的碱基序列。

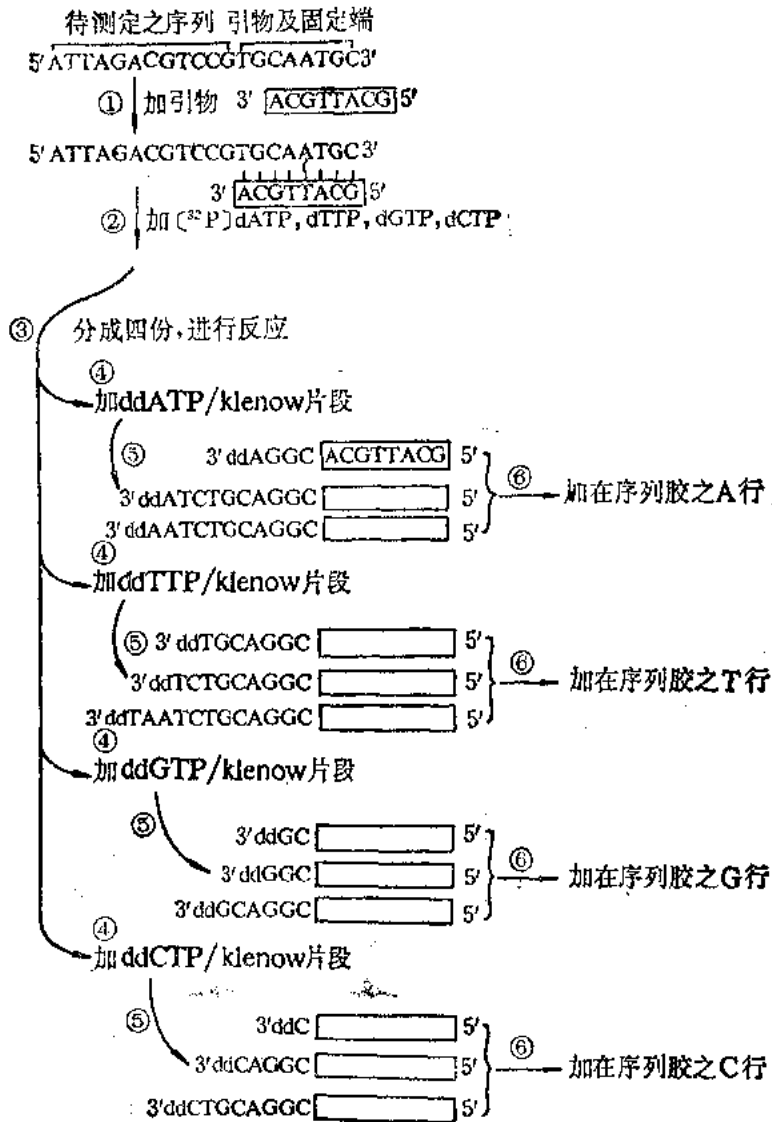


图 23-20 双脱氧法测定 DNA 序列图解

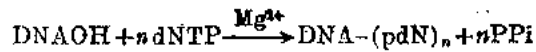
第六节 DNA 体外重组中常用的酶

1. 限制性酶 前面已有详细介绍, 不重复。

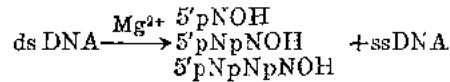
2. T4DNA 连接酶(T4DNA ligase) 从噬菌体 T4 感染过的大肠杆菌中分离。此酶由一条肽链组成, 分子量 6 800, 催化 DNA 上的 3'-OH 与 5'-P 末端之间的磷酸二酯键的形成。既可催化粘性末端间的也可催化平头末端间的连接。需 ATP, Mg^{2+} 。

3. 大肠杆菌 DNA 聚合酶 I(DNA polymerase I) 由一条肽链构成, 分子量 10 900, 具有三种活力。

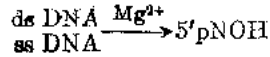
(1) $5' \rightarrow 3'$ 聚合酶活力, 以单链 DNA 为模板, 引物需带有 3'-OH, 合成 DNA。



(2) 5'→3' 外切酶活力, 从 5'-端降解双链 DNA



(3) 3'→5' 外切酶活力, 从 3'-OH 端降解双链或单链 DNA,



此酶可用于合成第二条 cDNA 链, 或用缺刻转移法(nick translation), 标记 DNA。

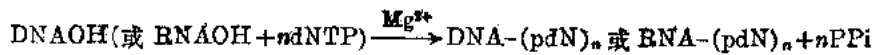
4. 大肠杆菌 DNA 聚合酶的大片段 (Klenow 片段) 将大肠杆菌 DNA 聚合酶用枯草杆菌素(Subtilisin)降解, 形成的产物中有一个分子量为 7.6 000 的多肽即为此酶。它失去了 5'→3' 外切酶活力, 但仍保留 3'→5' 外切酶及 5'→3' 聚合酶的活力。它的用途较广。

5. T4DNA 聚合酶 从 T4 噬菌体感染过的大肠杆菌中分离, 其活力与 Klenow 片段的相似, 即具有 5'→3' 聚合酶和 3'→5' 外切酶活力。但 5'→3' 聚合酶活力比大肠杆菌 DNA 聚合酶活力要高 200 倍。

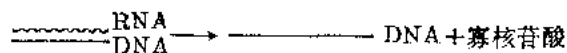
6. T4 多核苷酸激酶(T4 polynucleotide kinase) 从 T4 感染过的大肠杆菌中分离。它可以催化 ATP 上的 γ-P 转移到 DNA 或 RNA 的 5'-OH 上。所以, 如反应中加入 [α-³²P] ATP, 就可用来标记 DNA 或 RNA。但事先必须用碱性磷酸酯酶切去 DNA 或 RNA 上的 5'-P。

7. 反转录酶(reverse transcriptase) 从鸡成骨髓细胞瘤病毒中提取。此酶由二个亚基组成, 其中有一个亚基具有 5'→3' 聚合酶活力及专一于 DNA-RNA 杂交分子的 5' 和 3' 核糖核酸外切酶活力:

(1) 5'→3' NDA 聚合酶活力:



(2) 5'→3' 及 3'→5' 核糖核酸外切酶活力:



用于合成 cDNA 的第一条链。

8. 细菌碱性磷酸酯酶(bacterial alkaline phosphatase) 从细菌中分离, 此酶十分耐热, 可将 DNA 或 RNA 的 5'-P 除去。反应常在 60°C 以上温度进行, 以抑制反应中其他内切酶活力。

9. 核酸酶 S₁(S₁ nuclease) 从米曲霉(*Aspergillus oryzae*)中分离得到。此酶催化单链 DNA 的降解, 产生以 5'-P 结尾的单核苷酸或寡核苷酸。用以切除双链 cDNA 上的发夹形结构上的单链凸环。也可用于制作 S₁ 核酸酶图谱, 以探测双链 DNA 上的单链区的分布。

10. 脱氧核糖核酸酶 I(deoxyribonuclease I, DNase I) 是一种内切酶, 降解双链或单链 DNA, 产生以 5'-P 结尾的单核苷酸及寡核苷酸的混合物。

11. poly A 聚合酶(poly A polymerase)。从大肠杆菌分离。催化将 AMP 加到 RNA 的

3'-OH 末端, 形成 3'-polyA 的反应。用于不带 3'-polyA 的 RNA 的反转录, 加上 3'-polyA 后, 可以与引物 oligo(dT)相结合, 使 cDNA 的合成成为可能。

提 要

DNA 重组是指将不同的 DNA 序列(基因等)按人们的设计定向地连接起来, 在受体细胞中与载体一起复制与表达, 使受体细胞获得新的遗传特性。DNA 重组是基因工程的主要内容。DNA 重组技术的发展是建立在一系列基础学科的研究之上的。DNA 重组技术无论在应用上与生命科学的基础研究上都有巨大的价值。

外源 DNA 或基因要在受体细胞中得到表达, 必须要有一个运载此 DNA 的运载体。运载体必须是一个独立的复制单位。运载体 DNA 上需要有合适的供外源 DNA 插入的位点。此外, 运载体还需要具备便于鉴别与筛选的条件。常用的运载体有细菌及酵母的质粒、噬菌体、病毒。

细菌的质粒是染色体外的遗传单元, 为环形双链 DNA。抗药性质粒的抗药性往往用来作为筛选的标志。最常用的细菌质粒为大肠杆菌质粒 pBR322。

最常用的噬菌体载体为大肠杆菌的 λ 噬菌体。 λ 噬菌体为双链 DNA 噬菌体, 大小在 50kb 左右。 λ DNA 的中部, 有一长段 DNA 对噬菌体的感染性并不是必须的。所以这部分 DNA 可以被外源 DNA 置换。这就是 λ 噬菌体可作为载体之前题。

若将 λ DNA 上的 *cos* 位点接入 pBR322 质粒的抗氨苄青霉素基因上, 便形成一种新的载体, 称为装配型质粒。它的优点在于可以容纳极大的(35—40kb)外源 DNA。而一般 λ 噬菌体载体只能容纳 15kb 的外源 DNA。至于一般细菌质粒的容量则更小, 只能容纳 5kb 外源 DNA。

若要进行单链 DNA 克隆, 噬菌体 M13 是合适的载体。M13 在 Sanger 法测定 DNA 序列中应用颇广。

DNA 重组的步骤包括外源 DNA 与载体之连接, 重组 DNA 通过转化作用或感染引入受体细胞, 筛选出所需要的重组子, 并进行一系列鉴定。

真核细胞基因组的结构与基因表达的调控系统与原核细胞有许多重要不同之处。所以真核细胞基因的表达难以在原核细胞表达系统中完成。动物病毒是最常用的真核细胞基因表达系统。常用的有牛痘病毒、昆虫多角体病毒及腺病毒等系统。

Ti 质粒是植物细胞基因工程常用的载体。也可以用电穿孔法, 将外源 DNA 引入植物细胞。

DNA 重组技术的建立使建立某种生物的基因文库成为十分容易的事情。基因文库的建立是深入研究或进一步用基因工程办法改造基因组的最基础的工作。由于真核细胞基因的不连续特性, 基因被内含子所隔断, 所以只有从它的 mRNA 出发, 建立 cDNA 文库, 才可以得到完整的基因。

DNA 重组技术使 DNA 序列的测定成为十分容易。常用的 DNA 序列测定技术有二: 化

学法及双脱氧法或酶法。两种方法各有千秋,但酶法更为快速,简单,而成本也更低。

习 题

1. DNA 重组技术包括哪些步骤? 有哪些应用价值?
2. 载体必备的条件是哪些?
3. 大肠杆菌质粒 pBR322 的基本特点有哪些?
4. 以 λ 噬菌体为载体进行 DNA 克隆有哪些步骤?
5. 何谓装配型质粒?
6. 如何进行单链 DNA 的克隆?
7. 有哪些方法可使外源 DNA 与载体 DNA 相连接? 比较它们的优缺点?
8. 将重组 DNA 引入细胞内有哪些方法?
9. 对重组体进行筛选有哪些方法?
10. 何谓插入失活?
11. 菌落原位杂交的原理是什么?
12. 为什么真核细胞基因不能(或不宜)在原核细胞中进行表达?
13. 外源基因为何可以用牛痘病毒为载体进行表达?
14. 如何将外源基因引入植物细胞?
15. 基因文库与 cDNA 文库有何不同? 为什么要建立 cDNA 文库?
16. 如何从一个完整的基因文库中,将分散在各个克隆中的 DNA 片段接成完整的基因组?
17. 比较两种 DNA 序列测定方法,包括方法的原理及优缺点。

主要参考书

1. Maniatis, T., Eritsch, E. F., and Sambrook, J. (1982) *Molecular Cloning—A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory.
2. Ausubel, F. M. et al (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*. John Wiley & Sons, Inc.
3. Mackett, M., and Smith, G. L. (1986) Vaccinia virus Expression vectors. *J. Gen. Viral.* 67: 2067–82.
4. Stryer, L. *Biochemistry* (3rd ed.), W. H. Freeman and Co. New York, 1988.

(赵邦悌)

生物化学方面的主要期刊

中文:

中国科学
科学通报
生物化学杂志
生物化学与生物物理学报
生物化学与生物物理进展

日文:

科学
自然

英文:

Nature (London)
Science (Washington)
Analytical Biochemistry (New York)
Archives of Biochemistry and Biophysics (New York)
Biochemical Journal (London)
Biochemical and Biophysical Research Communications (New York)
Biochimica et Biophysica Acta (Amsterdam)
Biochemistry (USA)
Biorganic Chemistry (London)
Biopolymers (New York)
Biotechnology and Bioengineering (New York)
Canadian Journal of Biochemistry (Canada)
Cancer Research (USA)
Chromosoma (Berlin)
Comparative Biochemistry and Physiology (Oxford)
Current Advances in Genetics and Molecular Biology (U. K.)
European Journal of Biochemistry (Heidelberg)
Enzyme (Basel)
Experimental Cell Research (New York)
Federation Proceedings (New York)
General Cytochemical Methods (New York)

微生物学报
遗传学报
实验生物学报
生物科学动态
生命的化学

生化学
蛋白质、核酸、酵素

Immunology (Oxford)
Indian Journal of Biochemistry (Indian)
International Journal of Biochemistry (Oxford)
International Journal of Peptide and Protein Research (Copenhagen)
Journal of the American Chemical Society (Washington)
Journal of Bacteriology (USA)
Journal of Biochemistry (Tokyo)
Journal of Biological Chemistry (USA)
Journal of Cell Biology (New York)
Journal of Chromatography (USA)
Journal of Electron Microscopy (Tokyo)
Journal of Experimental Biology (London)
Journal of General Microbiology (London)
Journal of General Virology (London)
Journal of Histochemistry and Cytochemistry (USA)
Journal of Immunology (USA)
Journal of Lipid Research (New York)
Journal of Membrane Biology (New York)
Journal of Molecular Biology (London)
Journal of Neurochemistry (London)
Journal of Theoretical Biology (London)
Journal of the Chemistry Society I. Organic

and Bioorganic Chemistry (London)	Plant Physiology (USA)
Journal of Virology (Washington)	Peptides (USA)
Letters of the Federation of European Biochemical Societies	Preparative Biochemistry (USA)
Metabolism, Clinical and Experimental (USA)	Proceeding of the National Academy of Sciences (Washington)
Molecular and Cellular Biochemistry (Hague)	Proceedings of the Royal Society of London, Series B (London)
Molecular and General Genetics (Berlin)	Protoplasma (Vienna)
Molecular immunology (Canada)	Steroids (San Fransisco)
Molecular Pharmacology (New York)	TBS (USA)
Methods of Biochemical Analysis (New York)	Virology (New York)
Nucleic Acids Research (USA)	
法文:	
Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de	L'Academie des Sciences (Paris)
德文:	
Die Naturwissenschaften (Berlin)	Zeitschrift fur Naturforschung
Biochemische Zeitschrift (Berlin)	
俄文:	
Природа	Доклада Академии наук СССР
Биохимия	Генетика
Молекулярная Биология	Успехи Современной Биологии.

生物化学和分子生物学大事年表

- 1757 Joseph Black 发现 CO_2
- 1771—1774 Joseph Priestly 和 Carl Wilhelm Scheele 分别发现 O_2 。
- 1776—1778 Carl Wilhelm Scheele 从天然产物中分离出甘油、柠檬酸、苹果酸、乳酸、尿酸。
- 1779—1796 Ingen-Housz 证明绿色植物生成 O_2 时需要光。他也证明植物可利用 CO_2 。
- 1780—1789 Antoine-Laurent Lavoisier 证明动物需要 O_2 ，证明呼吸就是氧化作用。首次测定了人的耗氧量。证明酒精发酵本质上是一系列化学过程。
- 1783 Abbate Lazaro Spallanzani 证明蛋白质在胃中的消化作用是化学反应而不是机械过程。
- 1804 John Dalton 发表了原子学说。
- 1804 de Saussure 首次指出了光合作用气体交换在化学计量是收支平衡的。
- 1806 Vauquelin 和 Robiquet 首次分离出第一个氨基酸：天冬酰胺。
- 1810 Gay-Lussac 推导出了酒精发酵的反应式。
- 1815 Biot 发现了旋光性。
- 1828 Friedrich Wöhler 从无机化合物氨及氰酸铅合成了第一个有机化合物：尿。
- 1830—1840 Justus von Liebig 发展了定量分析技术，并将它用于生物体系。
- 1833 Payen 和 Persoz 提纯了麦芽淀粉糖化酶（淀粉酶），并证明它是热不稳定的。认为酶在生物化学中具有极其重要的作用。
- 1837 Jöns Jacob Berzelius 提出了发酵的催化性质的假设。以后他证明乳酸是肌肉活动的产物。
- 1838 Schleiden 和 Schwann 发表了细胞学说。
- 1838 Gerardus Johannes Mulder 对蛋白质进行了初步的系统研究。
- 1842 Julius Robert Mayer 发表了热力学第一定律及其在生物机体中的作用。
- 1850—1855 Claude Bernard 从肝脏分离出糖原并证明它被转变为血糖。发表了糖原异生作用的过程。
- 1854—1864 Louis Pasteur 证明发酵作用是由微生物引起的，推翻了自生论。
- 1857 Kölliker 发现肌肉线粒体。
- 1859 Charles Darwin 出版了“物种起源”。
- 1862 Julius von Sachs 证明淀粉是光合作用的产物。
- 1864 Ernst Felix Hoppe-Seyler 第一次结晶出一个蛋白质：血红蛋白。
- 1866 Gregor Johann Mendel 发表了豌豆杂交实验，并由此实验得出了基因的分离及独立分配原理。
- 1869 Friedrich Miescher 发现 DNA。
- 1872 Eduard F. W. Pfüger 证明不仅是血液与肺消耗 O_2 ，而是所有的动物组织都消耗 O_2 。
- 1877 Willy Kühne 提出使用“enzyme”这个词。并将“酶”和“细菌”两者区别开来。
- 1886 C. A. MacMunn 发现细胞色素。
- 1890 Richard Altmann 叙述了线粒体的染色法，研究了线粒体的分布，提出了线粒体具有代谢上及遗传上的自主性的假设。
- 1893 Wilhelm Ostwald 证明了酶是催化剂。
- 1894 Emil Fischer 证明了酶的专一性，酶和底物之间的关系是锁和钥匙之间的关系。
- 1897 Gabriel Bertrand 提出了 coenzyme 这个词。
- 1897 Hans Buchner 发现在酵母无细胞提取液中可以发生酒精发酵。

- 1897—1906 C. Eijkman 证明脚气病是一种营养缺乏症,可用稻米的水可溶成分医治。
- 1901—1904 John Jacob Abel, 以及 Jokichi Takamine 和 Aldrich 第一次分离出激素: 肾上腺素。Stoltz 合成了这个激素。
- 1902 Emil Fischer 及 Hofmeister 证明了蛋白质是多肽。
- 1903 Neuberg 首先用“生物化学”这个词。
- 1905 Harden 和 Young 证明酒精发酵需要磷酸盐。第一次浓缩了第一个辅酶。以后证明这个辅酶是 NAD。
- 1905 Knoop 指出脂肪酸的 β -氧化作用。
- 1907 Fletcher 和 Hopkins 证明缺氧条件下肌肉收缩时定量地将葡萄糖转变成乳酸。
- 1909 Sørensen 证明 pH 对酶作用的影响。
- 1911 Funk 分离出具有维生素 B 活性的结晶,并提出了 Vitamin 这个词。
- 1912 Neuberg 提出了发酵的化学途径。
- 1912 Batali 和 Stern 发现脱氢酶。
- 1912 Warburg 假设氧的活化需要的呼吸酶。发现它可能被氰化物所抑制。证明呼吸时需要铁。
- 1912—1922 Wieland 证明脱氢作用时氢的活化作用。
- 1913 Michaelis 和 Menten 发展了酶作用的动力学理论。
- 1913 Wilstatter 和 Stoll 分离并研究了叶绿素。
- 1914 Kendall 分离出甲状腺素。
- 1917 McCollum 证明小鼠干眼病是由于缺乏维生素 A 所引起的。
- 1922 Ruzicka 证明异戊二烯是许多天然产物的结构单位。
- 1922 McCollum 证明缺乏维生素 D 会引起软骨病。
- 1922 Warburg 和 Negelein 首次测量了光合作用的量子效率。
- 1923 Keilin 重新发现细胞色素,并证明在呼吸时它可变为氧化态。
- 1925 Briggs 和 Haldane 在酶的动力学理论方面作了重要修正。
- 1925—1930 Levene 弄清了单核苷酸的结构并证明单核苷酸是核酸的结构单位。
- 1925—1930 Svedberg 用离心机测定蛋白质的沉降系数。
- 1926 Sumner 第一次结晶出脲酶,并证明它是一种蛋白质。
- 1926 Jansen 和 Donath 从米糠分离出维生素 B₁(硫胺素)。
- 1927 Muller, 及 Stadler 证明 X-射线引起的基因突变。
- 1927 Windaus 证明麦角甾醇是维生素 D 的前体。
- 1928 Eggleston 在肌肉中发现磷酸肌酸。
- 1928 Euler 分离出胡萝卜素,证明它具有维生素 A 的活性。
- 1928—1932 Szent-Györgyi, 后来还有 Waugh 和 King 分离出抗坏血酸(维生素 C)。
- 1928—1933 Warburg 指出呼吸酶中铁卟啉的性质。
- 1929 Fiske 和 Subbarow 从肌肉提取液分离出 ATP 及磷酸肌酸。
- 1930 Landsgaard 证明肌肉可以在不形成乳酸条件下进行收缩。
- 1930—1933 Northrop 分离出结晶胃蛋白酶,并证明它是蛋白质。
- 1930—1935 Edsall 和 von Murralt 从肌肉分离出肌球蛋白。
- 1931 Engelhardt 发现磷酸化作用与呼吸作用的偶联。
- 1932 Lohmann 发现 ATP-磷酸肌酸反应。
- 1932 Warburg 和 Christian 发现“黄酶”是一种黄素蛋白。
- 1933 Keilin 分离出细胞色素 C,并在特殊的心肌制剂中重建了电子传递系统。
- 1933 Krebs 和 Henselen 发现尿素循环。

- 1933 Embden 和 Meyerhof 证明糖酵解及发酵的化学历程中的关键性中间物。
- 1935 Danielli 和 Davson 提出了一个细胞膜结构模型。
- 1935 Stanley 第一次结晶了 TMV 病毒。
- 1935 Williams 等人推导出维生素 B₁ 的结构。
- 1935 Rose 发现了苏氨酸。
- 1935 Kuhn 发现了核黄素(维生素 B₂)是黄酶组成成分。
- 1935 Schoonheimer 和 Rittenberg 首次将同位素示踪用于碳水化合物及类脂物质的中间代谢的研究中。
- 1935 Szent-Györgyi 证明二羧酸对呼吸作用的催化效应。
- 1935-1936 Warburg 和 Euler 分离并测定了吡啶核苷酸类的结构与功能。
- 1937 Krebs 提出了三羧酸循环的假说。
- 1937 Lohmann 和 Schuster 证明硫胺素是丙酮酸羧化酶的辅基的组成成分。
- 1937-1938 Warburg 证明 ATP 的形成是与 3'-磷酸甘油醛的脱氢作用相偶联的。
- 1937-1941 Kallcker 及 Belitser 各自对氧化磷酸化作用作了首次定量研究。
- 1937 C. Cori 和 G. Cori 证明糖原磷酸化酶的可逆反应。
- 1939-1941 Lipmann 提出了 ATP 在能量传递循环中具有中心作用的假说。
- 1939-1942 Engelhart 和 Lyubimova 发现肌球蛋白的 ATP 酶活性。
- 1939-1946 Szent-Györgyi 发现肌动蛋白及肌动球蛋白
- 1940 Beadle 和 Tatum 得出一个基因—一个酶的关系。
- 1940-1943 Claude 分离并研究了肝脏的线粒体组分。
- 1941-1944 Martin 和 Synge 发展了分配层析, 并将它应用于氨基酸分析。
- 1942 Bloch 和 Rittenberg 发现乙酸盐是胆固醇的前体。
- 1943 A. Green 和 G. Cori 结晶出肌肉磷酸化酶。
- 1943 Chance 首次将灵敏的分光光度法用于酶-底物反应相互关系的研究。
- 1943 Ochoa 证明了三羧酸循环中氧化磷酸的 P:O 比为 3:1
- 1943-1947 Leloir 和 Munoz 证明脂肪酸在肝脏无细胞体系中的氧化作用。Lehninger 证明脂肪酸氧化需要 ATP, 并且对此作了定量测定。
- 1944 Avery, Macleod 和 McCarty 证明是 DNA 引起细菌的转化作用。
- 1944 E. Schrödinger《生命是什么》一书出版。
- 1945 W. Astbury 使用了“分子生物学”这个术语。(1938 Warren Waever 在他对洛氏基金董事会的年度报告中用了“分子生物学”这个术语。1938 W. T. Asbury 和 F. O. Bell 对胸腺核酸进行 X-射线研究; J. D. Bernal, I. Frankuchen 和 M. Perutz 对糜蛋白酶及血红蛋白进行 X-射线研究。)
- 1945 Brand 报导了用化学法及微生物法首次对 β-乳球蛋白的全部氨基酸组成作了分析。
- 1946 J. Lederberg 和 E. L. Tatum 发现了大肠杆菌的遗传重组现象。
- 1947-1950 Lipmann 和 Kaplan 分离并鉴定了 CoA。
- 1948 Leloir 等人发现了尿苷酸在碳水化合物中的作用。
- 1948 Hoagland, Schneider 和 Palade 将差速离心法应用于细胞的分级分离。
- 1948 Calvin 和 Benson 发现磷酸甘油酸是光合作用 CO₂ 固定的最初中间产物。
- 1948 A. Boivin, R. Vendrely 和 C. Vendrely 分析二倍体细胞及单倍体细胞的 DNA 含量, 表明前者为后者的二倍。
- 1948-1950 Kennedy 和 Lehninger 发现在线粒体中进行着三羧酸循环、脂肪酸氧化及氧化磷酸化作用。
- 1949 Stein 和 Moore 报告了用淀粉柱区带层析测定 β 乳球蛋白的全部氨基酸组成。

- 1949 L. Pauling, H. Itano, S. J. Singer 和 I. C. Wells 表明镰刀形细胞病是一种分子疾病。
- 1949--1950 Sanger 发展了 2, 4-二硝基氟苯法, Edman 发展了异硫氰酸苯胺法鉴定肽键的 N-末端。
- 1950 Pauling 和 Corey 提出了 α -角蛋白的 α -螺旋结构学说。
- 1950 E. Chargaff 研究了核酸的化学特性和酶促降解的机理; 测定了各类 DNA 的核苷酸组成。
- 1951 Lehninger 证明从 NADH 到氧的电子传递是氧化磷酸化作用的直接能量来源。
- 1951 Lynen 提出 CoA 在脂肪酸氧化中的作用。稍后, Lynen 实验室中 Green 和 Ochoa 分离出脂肪酸氧化酶。
- 1951 B. McClintock 首次报导了在玉米研究中发现的互换因素(transposable elements)。
- 1952 N. D. Zinder 和 J. Lederberg 在研究鼠伤寒沙门氏菌的重组时发现转导现象。
- 1952--1953 Palade, Porter 和 Sjostrand 完成了观察细胞内部结构的电镜超薄切片及固定法。
- 1952--1954 Zamenik 等发现了核蛋白粒, 以后称为核糖体, 是蛋白质合成的部位。
- 1953 Sanger 和 Thompson 完成了胰岛素 A 链及 B 链氨基酸序列的测定。二年后, Sanger 等人报导了胰岛素分子中二硫键的位置。
- 1953 du Vigneaud 首次在实验室合成了多肽激素: 催产素及加压素。
- 1953 Horecker, Dichens 和 Racker 的工作, 阐明了糖代谢中的 6-磷酸葡萄糖支路。
- 1953 Watson 和 Crick 提出 DNA 结构的双螺旋结构模型。
- 1954 Arnon 等发现光合磷酸化作用。
- 1954 Chance 和 Williams 用氧电极及差光谱法研究线粒体中电子传递的动力学。
- 1954--1958 Kennedy 报导了甘油三酯及磷脂合成的途径及胞苷酸的作用。
- 1955 Benzer 完成了基因精细结构图谱, 并肯定一个基因是具有许多突变位点的。
- 1955 Ochoa 和 Grunberg-Manago 发现多核苷酸磷酸化酶。
- 1955 M. B. Hoagland 建立了蛋白质生物合成的无细胞体系。
- 1956 A. Kornberg 发现 DNA 聚合酶。
- 1956 Ubarger 报导了从苏氨酸合成异亮氨酸时, 终产物异亮氨酸能抑制合成链中的第一个酶。Yates 和 Pardee 报导了胞苷酸引起的天冬氨酸转氨甲酰酶的反馈抑制。
- 1956--1958 Anfinsen 和 White 肯定蛋白质的三维空间构象是其氨基酸序列所决定的。
- 1957 Vogel, Magasanik 等提出酶合成中的遗传阻遏。
- 1957 Sutherland 发现 cAMP。
- 1957 Hogland, Zamecnik 和 Stephenson 分离出 tRNA 并对它们的功能提出了假设。
- 1957 Skou 发现由 Na^+K^+ 刺激的 ATP_{Na} , 并对它在 Na^+ , K^+ 在透过细胞膜转运中的作用提出了假设。
- 1958--1959 S. B. Weiss, Hurwitz 等发现 DNA-指导的 RNA 聚合酶。
- 1958 Crick 提出分子遗传的中心法则。
- 1958 Meselson 和 Stahl 为 DNA 半保留复制模型提出了实验证明。
- 1958 Stem, Moore 和 Spackman 设计出氨基酸自动分析仪, 加快了蛋白质的分析工作。
- 1958 V. Ingram 证明正常的与镰刀型细胞血红蛋白之间, 在有一条链上有一个氨基酸不同。
- 1959 K. L. Sinsheimer 发现 ϕX174 噬菌体是由单链 DNA 构成的。
- 1961--1968 Racker 等从线粒体分离出 $\text{F}_1\text{ATP}_{\text{Na}}$, 以后在亚线粒体泡中重建了氧化磷酸化作用。
- 1950--1965 在这期间阐明了氨基酸、嘌呤、嘧啶、脂肪酸、类固醇化合物等物质的生物合成与降解的酶促途径。许多研究人员在这领域中作出了贡献, 其中包括: Ames, Baddiley, Bloch, Buchanau, Cantoni, Coon, B. D. Davis, D. E. Green, G. R. Greenberg, Gunsalus, Gurin, Handler, Hayaishi, Horecker, Kalckar, Kennedy, A. Kornberg, Lynen, Magasanik, Meister, Neuberger, Racker, Shemin, Sprinson, Strominger, Weinhouse.

- 1960 Hirs, Moore 和 Stein 测定了 RNase 的氨基酸序列。Anfinsen 在这方面也独立地作出了重要贡献。
- 1960 Kendrew 报导了抹香鲸血红蛋白结构的高分辨 X-射线分析。
- 1961 Jacob, Monod 和 Changeux 提出了别构酶的功能与作用的假说。
- 1961 Mitchell 给氧化磷酸化与光合磷酸化的机理提出了化学渗透假说。
- 1961 Jacob 和 Monod 提出了操纵子学说,并假设了 mRNA 的功能。
- 1961 Weiss 和 Hurwitz 从 *E. Coli* 发现 DNA 指导的 RNA 聚合酶。
- 1961 M. Nirenberg 和 H. Matthaei 利用大肠杆菌无细胞蛋白质合成体系及多聚尿苷酸,发现了苯丙氨酸的遗传密码。
- 1961 B. D. Hall 和 S. Spiegelman 建立 DNA-RNA 分子杂交法。
- 1965 中国生物化学家人工全合成了牛胰岛素。
- 1965 Holley 测定了酵母丙氨酸 tRNA 的一级结构。
- 1965 Monod 提出了蛋白质的别构学说。
- 1965—1966 Borst 等发现线粒体 DNA
- 1967 Edman 和 Begg 建成多肽氨基酸序列分析仪。
- 1967 Weiss 发现 T4 噬菌体 DNA 连接酶。
- 1967 Robert Yuan 发现 *E. Coli* 中的第 I 类限制性内切酶。
- 1968 Okazaki 提出 DNA 不连续复制的学说。
- 1968 Sanger 测定了 5S RNA 的一级结构。
- 1968—1972 Anfinsen 建立了亲和层析技术。
- 1969 Gutt 和 Merrifield 人工合成了具有活力的牛胰 RNase。
- 1969 Weber 应用 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳技术测定蛋白质分子量。
- 1970 Temin 和 Baltimore 同时从鸡肉瘤病毒的病毒粒中发现反向转录酶。
- 1970 Smith 和 Wilcox 在 *E. Coli* 中发现第 II 类限制性内切酶。
- 1970—1972 Khorana 人工合成了酵母丙氨酸 tRNA 的基因。
- 1972 Berg 将 SV-40 DNA 与噬菌体 P22 DNA 体外重组成功。
- 1972 Singer 提出了生物膜结构的液态镶嵌模型。
- 1973 Cohen 将 *E. Coli* 抗四环素质体与 *E. Coli* 抗卡那霉素质体体外重组后再转化到 *E. Coli* 受体菌中,建立了分子无性系。
- 1973 Kim 用 0.4nm X-射线分析法测定了酵母丙氨酸 tRNA 的三级结构。
- 1973 中国科学家用 0.18nm X-射线分析法测定了猪胰岛素的空间结构。
- 1973 Moore 和 Stein 设计出氨基酸序列自动测定仪,大大加快了对多肽一级结构的测定。
- 1974 Oines 用电镜技术, R. D. Kornberg 用 X-射线分析及生物化学方法各自提出了核小体的结构模型。
- 1975 Hughes 从猪脑中分离出具有类吗啡作用的五肽,称为脑啡肽。
- 1975 Sanger 建立了快速测定 DNA 序列的加减法。
- 1975 Rich 用 0.25nm X-射线分析法测定了酵母苯丙氨酸 tRNA 的三级结构。
- 1976 Maxam 和 Gilbert 建立了快速测定 DNA 序列的化学法。
- 1977 Sanger 等测定了 ϕ X174 DNA 的全部一级结构(5375 个核苷酸)。
- 1977 Sanger 提出了应用链终止抑制剂法测定 DNA 序列。
- 1977 Boyer 等将人工合成的生长激素释放抑制因子(14 肽)基因在 *E. Coli* 中表达成功。
- 1977 D. A. Sharp 发现哺乳动物细胞内基因在 DNA 链上的排列是不连续的。
- 1978 Fiers 等测定了 SV-40 DNA 的一级结构由 5224 碱基对组成。

- 1978 Itakura (坂仓) 等将人生长激素 (191 肽) 基因在 *E. Coli* 质体上表达成功。
- 1978—1979 美国基因技术公司与洛杉矶 Hope 市医学中心用人工合成的人胰岛素基因在 *E. Coli* 中表达成功。
- 1979 M. Goldberg 和 D. S. Hogness 发现真核生物的 DNA 启动子的 TATA 构造, 后称 TATA 盒。
- 1979 E. Strobel 等发现某些基因改变它们在染色体上位置。
- 1979 G. Macino 等发现在线粒体内存在有变异的遗传密码。
- 1979 A. Rich 和 A. H. J. Wang 发现左手螺旋的 DNA, 命名为 Z-DNA。
- 1980 W. F. Anderson 和 D. B. McKay 利用 X-射线分析法测定了和 DNA 结合的蛋白质: Oro 抑制物及 Cap 的结构。
- 1980 美国亚利桑那州与加拿大多伦多市二家公司宣布能用 DNA 合成仪制造基因。
- 1980—1981 T. Taniguchi 用基因克隆技术制造出人类成纤维细胞干扰素。
- 1981 中国科学家完成了酵母丙氨酸 tRNA 的全合成。
- 1981 T. R. Cech 等发现了一种具有酶功能的 RNA 分子, 这种分子能把基因内插入顺序剪切后再重新拼接在一起。
- 1982 C. J. Tabin 等及 E. P. Reddy 等分别发现人类癌基因的突变, 导致一个氨基酸的变异, 就能发生癌变, 如 T₂₄ 人膀胱癌基因的转变性能。
- 1983 L. Herrera-Estrella 等利用 Ti 质粒作载体转化植物细胞。
- 1983 S. L. C. Woo 和 J. H. Robson 建立了检测苯丙酸尿症的基因诊断方法。
- 1984 M. M. Davis 等将 T 细胞抗原受体基因克隆成功。
- 1984 W. J. Gehring 发现相似基因群 (Homo-box) 的存在。
- 1985 P. Chambon, G. L. Greene 等通过克隆雌性激素受体, 阐明了此受体的一级结构。
- 1985 A. J. Jeffreys 等报导了一种通过 DNA 识别每个人的“指纹”法。
- 1986 Fumtani 报导人的白细胞介素 I- α 基因分离成功。
- 1987 Burke, D. T., Carle, G. F. 和 Olson, M. V., 用人造酵母染色体 (YACS) 作为载体, 将大片段外源 DNA 克隆引入酵母细胞。
- 1988 C. de. duve 提出了第二套遗传密码的假设。
- 1988 P. Whyte, K. J. Buchkovich, J. M. Horowitz 等发现癌基因的活化, 或一种抗癌基因的钝化是肿瘤产生的前提。
- 1989 J. E. Johnson 等用 0.30 nm X-射线分析法测定了一种二十面体病毒中蛋白质-RNA 的相互作用。
- 1989 J. A. Latham 和 T. C. Cech 研究了四膜虫催化 RNA 分子的结构, 具有内部和外部。

常用生化名词缩写

缩写	英文名称	中文名称
A	adenine adenosine alanine	腺嘌呤, 腺嘌呤核苷, 丙氨酸
Ach	acetylcholine	乙酰胆碱
ACP	acid phosphatase	酸性磷酸酶
ACP	acyl carrier protein	酰基载体蛋白
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	促肾上腺皮质激素
Ad	adrenaline	肾上腺素
ADH	alcohol dehydrogenase	乙醇脱氢酶
ADP	adenosine diphosphate	腺嘌呤核苷二磷酸(腺二磷)
A ^{FP}	α -fetoprotein	甲种胎儿蛋白(甲胎蛋白)
AKP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ALA	δ -amino-levulinic acid	δ -氨基- γ -酮戊酸
Ala	alanine	丙氨酸(α -氨基丙酸)
Ala-tRNA ^{ala}	alanyl-tRNA ^{ala}	丙氨酰-丙氨酸 tRNA
AMP	adenosine monophosphate	腺嘌呤核苷一磷酸(腺一磷)
6-APA	6-amino penicillanic acid	6-氨基青霉烷酸
Arg	arginine	精氨酸(δ -胍基- α -氨基戊酸)
Asn*	asparagine	天冬酰胺
Asp	aspartic acid	天冬氨酸(α -氨基丁二酸)
ATCase	aspartate carbamyl transferase	天冬氨酸转氨甲酰酶
ATP	adenosine triphosphate	腺嘌呤核苷三磷酸(腺三磷)
ATPase	adenosine triphosphatase	三磷酸腺苷酸酶
B	(Asx) asparagine or aspartic acid	天冬酰胺或天冬氨酸
BC	biotin carboxylase	生物素羧化酶
BCCP	biotin carboxyl-carrier protein	生物素羧基载体蛋白
BMR	basal metabolic rate	基础代谢率
BSP	bromosulfophthalein	四溴酚肽磺酸钠
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素氮
C	cysteine cytidine cytosine	半胱氨酸胞嘧啶核苷(胞核苷)
cAMP	cyclic adenylic acid	环化腺苷酸(环腺一磷)
cDNA	complementary DNA	互补 DNA
CDP	cytidine diphosphate	胞嘧啶核苷二磷酸(胞二磷)
CEA	carcino-embryonic antigen	癌胚抗原

* 天冬酰胺(asparagine)的缩写也可用 Asp-NH₂.

缩写	英文名称	中文名称
CG	chorionic gonadotropin	绒毛膜促性腺激素
cGMP	cyclic guanylic acid	环化鸟苷酸(环鸟一磷)
Cit	citrulline	瓜氨酸
CMP	cytidine monophosphate	5'-胞嘧啶核苷一磷酸(胞苷酸、胞一磷)
CoI	coenzyme I	辅酶 I
CoII	coenzyme II	辅酶 II
CoA*	coenzyme A	辅酶 A
CoA-S-Ac	acetyl coenzyme A	乙酰辅酶 A
CoQ	coenzyme Q	辅酶 Q
CPK	creatine phosphokinase	肌酸磷酸激酶
CTP	cytidine triphosphate	胞嘧啶核苷三磷酸(胞三磷)
Cys	cystine	胱氨酸(二β-硫-α-氨基丙酸)
CysII	cysteine	半胱氨酸(β-硫氢基-α-氨基丙酸)
Cyt	cytosine	胞嘧啶
Cyt b	cytochrome b	细胞色素 b
Cyt c	cytochrome c	细胞色素 c
Cyt p	cytochrome p	细胞色素 p
D	aspartic acid	天冬氨酸
dA	5'-deoxy-ribosyladenosine	5'-脱氧核糖腺核苷(脱氧腺核苷)
dADP	deoxyadenosine diphosphate	腺嘌呤脱氧核糖核苷二磷酸
dAMP	deoxyadenosine monophosphate	腺嘌呤脱氧核糖核苷一磷酸(脱氧腺苷酸)
dATP	deoxyadenosine triphosphate	腺嘌呤脱氧核糖核苷三磷酸
dC	5'-deoxy-ribosylcytidine	5'-脱氧核糖胞核苷(脱氧胞核苷)
DCCI	N, N'-dicyclohexylcarbodiimide	N, N'-二环己基碳二亚胺
dCMP	deoxycytidine monophosphate	胞嘧啶脱氧核糖核苷一磷酸
DIPF	diisopropylphosphofluoride	二异丙基磷酸氟化物
dIMP	deoxyinosine-5'-monophosphate	脱氧次黄苷酸, 脱氧肌苷酸
dITP	deoxyinosine triphosphate	脱氧次黄苷三磷酸
dG	5'-deoxy-ribosylguanosine	5'-脱氧核糖鸟核苷(脱氧鸟核苷)
dGMP	deoxyguanosine monophosphate	鸟嘌呤脱氧核糖核苷一磷酸(脱氧鸟苷酸)
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DNase	deoxyribonuclease	脱氧核糖核酸酶
DNFB	2, 4-dinitrofluorobenzene	2, 4-二硝基氟苯
2, 3-DPG	2, 3-diphosphoglyceric acid	2, 3-二磷酸甘油酸
DPN	diphosphopyridine	二磷酸吡啶核苷酸
DPP	dimethylallyl pyrophosphate	二甲基丙烯焦磷酸酯
dT	thymidine	脱氧胸腺核苷(胸核苷)
dTMP	deoxythymidine monophosphate	胸腺嘧啶脱氧核糖核苷一磷酸
dUMP	deoxyuridine monophosphate	尿嘧啶脱氧核糖核苷一磷酸

* 辅酶 A (coenzyme A) 的缩写也可用 CoASH。

缩写	英文名称	中文名称
E	glutamic acid	谷氨酸
EDTA	ethylene diaminetetracetic acid	乙二胺四乙酸
F	phenylalanine	苯丙氨酸
FAD	flavin-adenine dinucleotide	黄素腺嘌呤二核苷酸
FADH ₂	flavin adenine dinucleotide reduced	还原型黄素腺嘌呤二核苷酸
FDP	fructose 1, 6-diphosphate	1, 6-二磷酸果糖
FDP	fibrin degradation product	纤维蛋白降解产物
FDNB	1-fluoro-2, 4-dinitrobenzene	1-氟-2, 4-二硝基苯
FH ₂	dihydrofolic acid	二氢叶酸
FH ₄	tetrahydrofolic acid	四氢叶酸
Fld	flavodoxin	黄素氧还蛋白
FMN	flavin mononucleotide	黄素单核苷酸
FMNH ₂	flavin adenine dinucleotide reduced	还原型黄素腺嘌呤单核苷酸
FP	flavin protein	黄素蛋白
F-6-P	fructose-6-phosphate	6-磷酸果糖
5-FU	5-fluorouracil	5-氟尿嘧啶
G	glycine	甘氨酸
GA	guanosine	鸟嘌呤核苷(鸟核苷)
GABA	glucuronic acid	葡萄糖醛酸
Gal	γ -amino-butyrlic acid	γ -氨基丁酸
Gal-1-P	galactose	半乳糖
GDP	galactose-1-phosphate	1-磷酸半乳糖
GH	guanosine diphosphate	鸟嘌呤核苷二磷酸(鸟二磷)
GLI	growth hormone	生长素
Gln,*	glucagon-like immunoreactivity	高血糖素样免疫反应性
Glu	glutamine	谷氨酰胺
Gly	glutamic acid	谷氨酸(α -氨基戊二酸)
GMP	glycine	甘氨酸(α -氨基乙酸)
GOT	guanosine monophosphate	鸟嘌呤核苷一磷酸(鸟苷酸, 鸟一磷)
G-1-P	glutamate-oxaloacetate transaminase	谷草转氨酶
G-6-P	glucose-1-phosphate	1-磷酸葡萄糖
GPT	glucose-6-phosphate	6-磷酸葡萄糖
GSH,	glutamate-pyruvate transaminase	谷丙转氨酶
GSSG	glutathione	还原型谷胱甘肽
γ -GT	glutathione	氧化型谷胱甘肽
GTP	γ -Glutamyl transpeptidase	γ -谷氨酰转肽酶
Gua	guanosine triphosphate	鸟嘌呤核苷三磷酸(鸟三磷)
H	guanine	鸟嘌呤
Hb	histidine	组氨酸
	hemoglobin	血红蛋白

* 谷氨酰胺(glutamine)的缩写也可用 Glu-NH₂。

缩写	英文名称	中文名称
HbCO ₂	carboxyhemoglobin	一氧化碳血红蛋白
HbCO ₂	carbaminohemoglobin	氨基甲酸血红蛋白
HbO ₂	oxyhemoglobin	氧合血红蛋白
HCG	human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
HDL	high density lipoprotein	高密度脂蛋白
His,	histidine	组氨酸(β -咪唑- α -氨基丙酸)
HMC	hydroxymethylcytosine	羟甲基胞嘧啶
HMG-CoA	β -hydroxy- β -methyl-glutaryl-CoA	β -羟- β -甲戊二酰辅酶 A
HMM	hexamethylmelamine	六羟甲基三聚氰胺
H-RNA	heterogeneous-RNA	不均一核糖核酸
HnRNA	nuclear heterogenous RNA	核内不均一核糖核酸
Hp	haptoglobin	触珠蛋白
5HT	5-hydroxytryptamine	5-羟色胺
HVA	homovanillic acid	高香草酸
Hyp	hydroxyproline	羟脯氨酸
I	inosine, isoleucine	次黄嘌呤核苷(次黄苷), 异亮氨酸
IAA	indole-3-acetic acid	吲哚-3-乙酸
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
ILLDL	intermediate low density lipoprotein	中间低密度脂蛋白
Ile	isoleucine	异亮氨酸(β -甲基- α -氨基戊酸 β -甲基-乙基丙氨酸)
IMP	inosine monophosphate	次黄嘌呤核苷一磷酸(肌苷酸)
IPP	isopentenyl pyrophosphate	异戊烯醇焦磷酸酯
IRI	immunoreactive insulin	免疫反应性胰岛素
ITP	inosine triphosphate	次黄苷三磷酸
IU	international unit	国际单位
K	lysine	赖氨酸
17-KS	17-ketosteroid	17-酮类甾醇
L	leucine	亮氨酸
LATS	long-acting thyroid stimulator	长效甲状腺刺激素
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
LDL	low density lipoprotein	低密度脂蛋白
Lcu	leucine	亮氨酸(α -氨基异己酸)
Lys	lysine	赖氨酸(α, δ -二氨基己酸)
M	methionine	甲硫氨酸
mA	methyladenosine	甲基腺苷
m ² A	N ⁶ -dimethyladenosine	N ⁶ -二甲基腺苷
MAO	monoamine oxidase	单胺氧化酶

缩写	英文名称	中文名称
Mb	myoglobin	肌红蛋白
m ⁶ C	5-methylcytidine	5-甲基胞苷
MDH	malate dehydrogenase	苹果酸脱氢酶
ME	malate enzyme	苹果酸酶
Met	methionine	蛋氨酸(γ -甲硫基- α -氨基丁酸), 甲硫氨酸
MHb	methemoglobin	高铁血红蛋白
m ¹ G	1-methylguanosine	1-甲基鸟苷
m ² G	N ² -methylguanosine	N ² -甲基鸟苷
m ³ G	N ² -dimethylguanosine	N ² -二甲基鸟苷
m ¹ I	1-methylinosine	1-甲基次黄嘌呤核苷
5-MOT	5-methoxy tryptamine	5-甲氧色胺
6-MP	6-mercaptopurine	6-巯基嘌呤
mRNA	messenger ribonucleic acid	信使核糖核酸
MSH	melanocyte stimulating hormone	促黑素细胞激素
MVA	mevalonic acid	二羟甲基戊酸
N	asparagine	天冬酰胺
NA	noradrenaline	去甲肾上腺素
NAD ⁺ , NADH	nicotinamide adenine dinucleotide	尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶 I) (氧化型及还原型)
NADP ⁺ , NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(辅酶 II) (氧化型及还原型)
5-NDP	5'-nucleoside diphosphate	5'-二磷酸核苷酸
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁共振
5'-NTP	5'-nucleoside triphosphate	5'-三磷酸核苷酸
nRNA	nuclear ribonucleic acid	核内核糖核酸
Orn	ornithine	鸟氨酸(α - δ -二氨基戊酸)
P	proline	脯氨酸
P 或 Pi	inorganic phosphate	无机磷酸
PABA	para-aminobenzoic acid	对氨基苯甲酸
PAH	para-aminohippuric acid	对氨基马尿酸
Pcc ₂	carbon dioxide tension	二氧化碳分压
PEP	phosphoenolpyruvic acid	磷酸烯醇式丙酮酸
Phe	phenylalanine	苯丙氨酸(β -苯基- α -氨基丙酸)
PG	prostaglandin	前列腺素
3-PG	3-phosphoglyceric acid	3-磷酸甘油酸
PGA	pteroylglutamic acid	蝶酰谷氨酸
PHA	phytohemagglutinin	植物血凝素
pI	isoelectric point	等电点
Pi	inorganic orthophosphate	无机正磷酸

缩写	英文名称	中文名称
Po ₂	oxygen tension	氧分压
PolyA	polyadenylate	多聚腺苷酸
Poly(N) 或(N) _n	nucleotide polymer	多聚核苷酸
poly(dN) 或(dN) _n	deoxynucleotide polymer	多聚脱氧核苷酸
Poly(N-N') 或(rN-rN') _n	N-N' copolymer, regular sequence	共聚(N-N')核苷酸, 规则的
Poly d(N-N') 或(dN-dN') _n	dN-dN' copolymer, regular sequence	共聚(dN-dN')脱氧核苷酸, 规则的
Poly(N, N') 或(N, N') _n	N,	共聚(N, N')核苷酸, 不规则的
PPi	inorganic pyrophosphate	无机焦磷酸
ppGpp	guanosine 5'-diphosphate 3'-diphosphate, 简称 guanosine tetraphosphate	鸟苷 5'-二磷酸 3'-二磷酸(鸟苷四磷酸)
pppGpp	guanosine 5'-triphosphate 3'-diphosphate 简称 guanosine pentaphosphate	鸟苷 5'-三磷酸 3'-二磷酸(鸟苷五磷酸)
PQ	plastoquinene	质体醌
Pro	proline	脯氨酸(β-吡咯烷-α-羧酸 或四氢吡咯烷-α-羧酸)
PSP	phenolsulphonphthalein	酚磺酞(酚红)
PTH	parathormone	甲状旁腺激素
Q	glutamine	谷氨酰胺
R	arginine	精氨酸
rDNA	ribosomal DNA	核糖体 DNA, 编码 rRNA 的 DNA
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
RNase	ribonuclease	核糖核酸酶
RQ	respiratory quotient	呼吸商
rRNA	ribosomal ribonucleic acid	核糖体核糖核酸
S	serine, sedimentation constant	沉降系数, 丝氨酸
SCP	steroid carrier protein	类固醇载体蛋白
Ser	serine	丝氨酸(β-羟基-α-氨基丙酸)
Sf	flotation constant	漂浮常数
sRNA	soluble ribonucleic acid	可溶性核糖核酸
T	ribothymidine, Threonine	核糖胸核苷, 苏氨酸
TDP	thymidine diphosphate	胸腺嘧啶核苷二磷酸(胸二磷)
TFT	thymol flocculation test	麝香草酚絮状试验
TG	triglyceride	甘油三酯

缩写	英文名称	中文名称
THAM (Tris)	trihydroxymethylaminomethane	三羟甲基氨基甲烷
Thr	threonine	苏氨酸(β -羟基- α -氨基丁酸)
Thy	thymine	胸腺嘧啶
TMP	thymidine monophosphate	胸腺嘧啶核苷一磷酸(胸苷酸、胸一磷)
TPP	thiamine pyrophosphate	焦磷酸硫胺素酯
TPN	triphosphopyridine nucleotide	三磷酸吡啶核苷酸
tRNA	Transfer ribonucleic acid	转运核糖核酸
tRNA ^{ala}	alanine transfer RNA	丙氨酸 tRNA
Try	tryptophan	色氨酸(β -吲哚- α -氨基丙酸)
TTP	thymidine triphosphate	胸腺嘧啶核苷三磷酸(胸三磷)
TUT	thymol turbidity test	麝香草酚浊度试验
Tyr	tyrosine	酪氨酸(β -对羟基- α -氨基丙酸)
U	uracil	尿嘧啶
UDP	uridine diphosphate	尿嘧啶核苷二磷酸(尿二磷)
UDPG	uridine diphosphoglucose	尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖(尿二磷葡萄糖)
UDPGA	uridine diphosphoglucuronic acid	尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖醛酸(尿二磷葡萄糖醛酸)
Um	5'-omethyluridine	5'- α -甲基尿核苷
UMP	uridine monophosphate	尿嘧啶核苷一磷酸(尿苷酸、尿一磷)
UTP	uridine triphosphate	三磷酸尿(嘧啶核)苷
V	valine	缬氨酸
Val	valine	缬氨酸(α -氨基异戊酸)
VDB	van den Bergh test	凡登白试验
VLDL	very low density lipoprotein	极低密度脂蛋白
W	Tryptophane	色氨酸
X, Xao	xanthosine	黄(嘌呤核)苷
Xan	xanthine	黄嘌呤
XMP	xanthylie acid	黄嘌呤核苷一磷酸
Y	Tyrosine	酪氨酸
Z	(Glx) glutamine or glutamic acid	谷氨酰胺或谷氨酸
ψ	pseudouridine	假尿核苷

生化名词英汉对照

A

abequose 3-脱氧岩藻糖
 abetalipoproteinemia 无 β -脂蛋白血
 abiologic process 非生物过程
 abnormal hemoglobin 异常血红蛋白
 abnormal metabolism 异常代谢
 abrin 红豆碱
 abscisic acid 脱落酸
 abscisin 脱落素
 absolute configuration 绝对构型
 absolute specificity 绝对特异性
 absorbance 吸光率
 absorbent 吸收剂
 absorption 吸收
 absorption coefficient 吸收系数
 absorption spectrum 吸收光谱
 absorptive lipemia 吸收性脂血
 accelerator globulin (proaccelerin) 促凝血球蛋白
 accelerin 活化促凝血球蛋白
 acceptor 受体
 acetal 缩醛
 acetaldehyde 乙醛
 2-acetamidoglucal 2-乙酰氨基葡萄糖
 acetic acid 乙酸
 acetoacetate 乙酰乙酸(盐)
 acetoacetate decarboxylase 乙酰乙酸脱羧酶
 acetoacetic acid 乙酰乙酸
 acetoacetyl-acyl carrier protein 乙酰乙酰-酰基载体蛋白
 acetoacetyl coenzyme A 乙酰乙酰辅酶 A
 α aceto- α -hydroxybutyric acid α -乙酰- α -羟丁酸
 acetoin 3-羟丁酮
 acetolactate mutase 乙酰乳酸变位酶
 α -acetolactate synthetase α -乙酰乳酸合成酶
 N-acetylglutamic acid N-乙酰谷氨酸
 N-acetylglutamic γ -semialdehyde N-乙酰谷氨

酸半醛

acetylglutamate kinase 乙酰谷氨酸激酶
 α -N-acetylglutamyl phosphate α -N-乙酰谷氨酰磷酸
 N-acetyl- γ glutamyl phosphate 氨基磷酸
 N-acetyl- γ -glutamyl phosphate reductase N-乙酰- γ -谷氨酰磷酸还原酶
 N-acetyl-glycine N-乙酰甘氨酸
 N-acetylheparin monosulfate N-乙酰肝素-硫酸
 N-acetylhexosamine N-乙酰氨基己糖
 N-acetyl- β -hexosaminidase N-乙酰- β -氨基己糖苷酶
 N-acetylhistamine N-乙酰组胺
 N-acetylhomoserine N-乙酰同型丝氨酸
 N-acetyl-5-hydroxytryptamine N-乙酰-5-羟色胺
 N-acetyllysine N-乙酰赖氨酸
 N-acetylmannosamine N-乙酰氨基甘露糖
 N-acetylmannosamine-6-phosphate N-乙酰氨基甘露糖-6-磷酸
 N-acetylmuramic acid N-乙酰胞壁酸
 N-acetylneuraminic acid N-乙酰神经氨酸
 N-acetylneuraminic acid-1-cytidine monophosphate N-乙酰神经氨酸-1-胞苷酸
 acetyl number 乙酰值
 N- α -acetylornithine N- α -乙酰鸟氨酸
 N-acetylornithine cycle N-乙酰鸟氨酸循环
 acetylornithine transaminase 乙酰鸟氨酸转氨酶
 acetylornithine deacetylase 乙酰鸟氨酸脱乙酰基酶
 acetylphosphate 乙酰磷酸
 acetyl-s-coenzyme A 乙酰-s-辅酶 A
 O-acetylserineulf hydrylose O-乙酰丝氨酸硫化氢解酶
 N-acetylserotonin N-乙酰5-羟色胺

acetyl thioester 乙酰硫酯
acetyl transacylase 乙酰转酰基酶
acetyl-L-tyrosinamide 乙酰-L-酪氨酸胺
acetyl-L-tyrosine ethyl ester 乙酰-L-酪氨酸乙醇酸
acid 酸
acid dissociation 酸解离
acid amide 酰胺
acid anhydride 酸酐
acid azide 酰基叠氮
acid-base balance 酸碱平衡
acid chloride 酰基氯
acidic amino acid 酸性氨基酸
acid lipase 酸性脂肪酶
acidity 酸度
acid mucopolysaccharide 酸性粘多糖
acid phosphatase 酸性磷酸酶
acid seromucoid 酸性血清粘蛋白
acidification 酸化(作用)
Ac-globulin 促凝血球蛋白
acidosis 酸中毒
aconitase 顺乌头酸酶
cis-aconitic acid 顺乌头酸
acrolein 丙烯醛
acrylyl coenzyme A 丙烯酰辅酶 A
ACTH 促肾上腺皮质激素
actin 肌动蛋白
actinomycin D 放线菌素 D
activation 活化, 激活(作用)
activation energy 活化能
activating enzyme 活化酶
activators of enzymes 酶的激活物
active acetaldehyde 活性乙醛
active glycolaldehyde 活性羟乙醛
active site 活性部位
active transport 主动运输
activity 活性, 活力
actomyosin 肌动球蛋白
acyl-acyl carrier protein 酰-酰载体蛋白
 α -acetolactic acid α -乙酰乳酸
acetone 丙酮
acetone bodies 酮体
acetyl adenosine 5'-monophosphate (acetyl
AMP) 乙酰腺苷酸

acetyl adenylate 乙酰腺苷酸
N-acetylalanine N-乙酰丙氨酸
N-acetyl amino acids N-乙酰氨基酸
N-acetyl amino sugars N-乙酰氨基糖
acetylase 乙酰化酶
N-acetylaspartic acid N-乙酰天冬氨酸
N-acetylated protein N-乙酰蛋白质
acetylation 乙酰化作用
acetylcarnite 乙酰肉碱
acetyl chloride 氯化乙酰
acetyl choline 乙酰胆碱
acetylcholine esterase 乙酰胆碱酯酶
acetyl CoA (acetyl coenzyme A) 乙酰辅酶 A
acetyl CoA acyltransferase 乙酰辅酶 A 转乙酰酶
acetyl coenzyme A carboxylase
乙酰辅酶 A 羧化酶
acetyl coenzyme A carnitine acetyl transferase
乙酰辅酶 A 肉碱乙酰基转移酶
acetyl coenzyme A decarboxylase
乙酰辅酶 A 脱羧酶
acetyl coenzyme A synthetase 乙酰辅酶 A 合成酶
 β -N-acetylgalactosamidase
 β -N-乙酰氨基半乳糖苷酶
N-acetylgalactosamine N-乙酰氨基半乳糖
N-acetyl-D-galactosamine-4-sulfate
N-乙酰氨基半乳糖-4-硫酸
N-acetylgalactosaminyl transferase
N-乙酰氨基半乳糖转移酶
N-acetylglucosamine N-乙酰氨基葡萄糖
N-acetyl-D-glucosamine-1-phosphate
N-乙酰 D-氨基葡萄糖-1-磷酸
N-acetyl- α -D-glucosaminidase
N-乙酰- α -D-氨基葡萄糖苷酶
acquired immune deficiency syndrome AIDS, 艾
滋病
acyl-acyl carrier protein dehydrase
酰-酰载体蛋白脱水酶
acyl adenylate 酰基腺苷酸
N-acyl- α -amino acids N-酰基- α -氨基酸
acyl carnitine 酰基肉碱
acyl carrier protein (ACP) 酰基载体蛋白
acyl carrier protein acyltransferase
酰基载体蛋白酰基转移酶

acyl carrier protein malonyl transferase
酰基载体蛋白丙二酰转移酶
acyl carrier protein holoprotein synthetase
酰基载体蛋白全蛋白合成酶
acyl coenzyme A 酰基辅酶 A
acyl-CoA dehydrogenase 酰基辅酶 A 脱氢酶
acyl-CoA synthetases 酰基辅酶 A 合成酶
acyl-enzyme (带) 酰基酶
acylglycerol palmitoyl transferase
酰基甘油转软脂酰酶
acylphenylalanine amide 酰基苯丙氨酰胺
acylphenylalanine ester 酰基苯丙氨酸酯
acyl phosphate 酰基磷酸
adaptive enzyme 适应酶
adaptive regulation 适应调节
adaptor 接合器, 连接物
adaptor RNA 连接 RNA
adenine (6-aminopurine) 腺嘌呤(6-氨基嘌呤)
adenine deaminase 腺嘌呤脱氨基酶
adenine deoxyribonucleoside 腺嘌呤脱氧核苷
adenine-guanine ratio 腺嘌呤-鸟嘌呤比例
adenine phosphoribosyltransferase
腺嘌呤磷酸核糖转移酶
adeninyl 腺嘌呤基
adenosine 腺苷
adenosine deaminase 腺苷脱氨基酶
adenosine diphosphate (ADP) 二磷酸腺苷
adenosine diphosphate glucose 二磷酸腺苷葡萄糖
adenosine diphosphate glucose pyrophospho-
rylase 二磷酸腺苷葡萄糖焦磷酸化酶
adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate
3', 5'-环化腺苷酸
adenosin deaminase 腺苷脱氨基酶
adenosine kinase 腺苷激酶
adenosine 3'-monophosphate (3'-adenylic acid,
3'-AMP) 3'-腺苷一磷酸
adenosine 5'-monophosphate deaminase
腺苷酸脱氨基酶
adenosine triphosphate 腺苷三磷酸
adenosine triphosphate phosphorylase
腺苷三磷酸磷酸化酶
adenylate deaminase 腺嘌呤核苷酸脱氨基酶
adenylosuccinate 腺苷酸琥珀酸盐

adenylosuccinate lyase 腺苷酸琥珀酸裂解酶
adenylosuccinate synthetase 腺苷酸琥珀酸合成酶
adenylosuccinic acid 腺苷酸琥珀酸
adenylation 腺苷酸化(作用)
adenosine triphosphate sulfurylase
三磷酸腺苷硫酸化酶
adenosylhomocysteinase 腺苷同型半胱氨酸酶
S-adenosylhomocysteine S-腺苷同型半胱氨酸
S-adenosylmethionine S-腺苷甲硫氨酸
adenylate cyclase (adenyl cyclase) 腺苷酸环化酶
adenylate deaminase 腺苷酸脱氨基酶
adenylate kinase 腺苷酸激酶
adenyl-citrulline 腺苷酸瓜氨酸
adenylic acid (adenosine 5'-monophosphate)
腺苷酸
adenylic acid deaminase 腺苷酸脱氨基酶
adenylic acid kinase 腺苷酸激酶
adenylosuccinate 腺苷酸琥珀酸
adenylosuccinate lyase 腺苷酸琥珀酸裂解酶
adenosine 5'-phosphosulfate 5'-腺苷酸硫酸酯
adenosine triphosphatase (ATPase) 腺苷三磷酸酶
adenosine triphosphate (ATP) 腺苷三磷酸
adenosine triphosphate-citrate lyase
腺苷三磷酸-柠檬酸裂合酶
adipokinetic hormone 脂肪酸释放激素
adrenal cortical hormone 肾上腺皮质激素
adrenal cortical steroid 肾上腺皮质类固醇
adrenal steroids 肾上腺类固醇
adrenocorticoids 肾上腺类固醇
adrenocorticotropic hormone (ACTH)
促肾上腺皮质激素
adrenocorticotropic hormone-regulatory factors
(CRFS) 促肾上腺皮质激素调节因子
adrenocorticotropin (adrenocorticotropin hormo-
ne) 促肾上腺皮质激素
adrenodoxin 肾上腺皮质铁氧还蛋白
adrenosterone 肾上腺雄酮
Aerobacter aerogenes 产气气杆菌
aerobic oxidase 需氧氧化酶
aerobic oxidation 有氧氧化
affinity chromatography 亲和层析
afibrinogenemia 无纤维蛋白原血
agammaglobulinemia 无 γ -球蛋白血

aglycon 糖苷配基
 agmatine 鯢精胺
 agmatine ureohydrolase 鯢精胺水解酶
 alanine 丙氨酸
 alanine aminotransferase 丙氨酸转氨酶
 alanyl-丙氨酰基
 D-alanyl-D-alanine D-丙氨酰丙氨酸
 alanylglycine 丙氨酰甘氨酸
 alanylglycyltyrosylglutamic acid
 丙氨酰甘氨酸酪氨酸谷氨酸
 β -alanyl-L-histidine β -丙氨酰-L-组氨酸
 β -alanyl-N-methyl-L-histidine (anserine)
 β -丙氨酰-N'-甲基-L-组氨酸(鹅肌肽)
 alanyl-transfer ribonucleic acid 丙氨酰-tRNA
 albumin 清蛋白
 alcohol 乙醇
 alcohol dehydrogenase 乙醇脱氢酶
 alcoholic fermentation 生醇发酵
 aldaric acid 醛糖二酸
 aldehyde 醛
 aldehyde dehydrogenase 醛脱氢酶(胱酰)
 aldehyde oxidase 醛氧化酶
 aldehyde reaction 醛反应
 aldehyde reductase 醛还原酶
 aldehydrol 水合醛
 aldimine 醛亚胺
 aldobiouronic acid 醛糖二糖酸
 aldohexose 己醛糖
 aldolase 醛缩酶
 aldol 醇醛
 aldonic acid 醛糖糖酸
 aldopentose 戊醛糖
 aldose 醛糖
 aldose reductase 醛糖还原酶
 aldosterone 醛固酮
 aldosteronism primary 原发性醛固酮增多症
 aldtriose 丙醛糖
 alga 藻类
 algalpigments 藻类色素
 alginic acid 藻酸
 aliesterase 脂族酯酶
 aliphatic amino acid 脂肪族氨基酸
 alkali 碱

alkaline phosphatase 碱性磷酸(酯)酶
 alkaline reserve 碱储备
 alkalinity 碱度,碱性
 alkaloid 生物碱
 alkaptonuria 尿黑酸症
 alkylating agent 烷化剂
 allantoin 尿囊素
 allantoinase 尿囊素酶
 allantoic acid 尿囊酸
 allele 等位基因
 alloconfiguration 别位构型
 allocortol 别皮甾五醇
 allocortolone 别皮甾酮四醇
 allose 别异亮氨酸
 D-alloisomer D-别位异构体
 allophycocyanin 别藻蓝蛋白
 allopregnane 别孕烷
 allopurinol(4-hydroxypyrazolo-3,4-d pyrimidinone) 别嘌呤醇(4-羟吡唑嘧啶)
 D-allose D-阿洛糖
 allosteric control 别构调节
 allosteric effect 别构效应
 allosteric effector (allosteric modulator)
 别构效应物
 allosteric inhibition 别构抑制
 allosteric modulator (allosteric effector)
 别构效应物
 allosteric site 别构部位
 allosterism 别构性
 allosteric transition 别构转变
 allothreonine 别苏氨酸
 alloxan 四氧嘧啶
 alloxan diabetes 四氧嘧啶性糖尿病
 all-trans-retinal 全反视黄醛
 allysine β -醛基赖氨酸
Amanita bhalloides 鬼笔鹅膏蕈
 α -amanitin α -鹅膏蕈碱
 amber triplet 琥珀型三联体
 ambiguous codon 双关密码子
 ambiguous enzyme 双关酶
 anethopterin 氨基蝶呤
 amidase 酰胺酶
 amide 酰胺

amide linkage 酰胺键
amide transaminase 酰胺转氨酶
amido-ligase 酰胺连接酶
amines 胺类
amine oxidase 胺氧化酶
aminoacetic acid 氨基乙酸
aminoacetone 氨基丙酮
amino acid 氨基酸
amino acid acetyltransferase 氨基酸转乙酰基酶
amino acid analyzer 氨基酸分析仪
amino acid composition 氨基酸组成
amino acid decarboxylase 氨基酸脱羧酶
amino acid hydrazide 氨基酸酰肼
amino acid oxidase 氨基酸氧化酶
D-amino acid oxidase D-氨基酸氧化酶
L-amino acid oxidase L-氨基酸氧化酶
amino acid residues 氨基酸残基
amino acid sequence 氨基酸(排列)顺序
aminoaciduria 氨基酸尿症
aminoacyl adenylate 氨酰基腺苷酸
aminoacyl-AMP-enzyme 氨酰腺苷酸酶
amino acyl ester 氨酰基酯
aminoacyl-tRNA 氨酰基-tRNA
aminoacyl synthetase 氨酰基合成酶
aminoacyl-tRNA synthetase 氨酰基-tRNA 合成酶
 δ -aminolevulinic acid δ -氨基- γ -酮戊酸
aminotransferase 转氨酶
 α -aminoadipic acid α -氨基己二酸
 α -aminoadipic acid semialdehyde
 α -氨基己二酸半醛
 α -aminoadipic acid semialdehyde dehydrogenase
氨基己二酸半缩醛脱氢酶
 α -aminoadipic semialdehyde-glutamate reductase
 α -氨基己二酸半醛-谷氨酸还原酶
 α -aminoadipic acid transaminase
 α -氨基己二酸转氨酶
p-aminobenzoic acid (PABA) 对氨基苯甲酸
 α -aminobutyric acid α -氨基丁酸
 γ -aminobutyric acid (GABA) γ -氨基丁酸
2-amino-4-butyrolactone 2-氨基-4-丁酰内酯
 γ -amino-butyrylhistidine (homocarnosine)
 γ -氨基-丁酰组氨酸(高肌肽)

α -amino- δ -carbamidovaleric acid (citrulline)
 α -氨基- δ -脲基戊酸(瓜氨酸)
2-amino-3-carboxymuconic acid semialdehyde
2-氨基-3-羧基粘康酸半醛
amino carboxymuconic acid semialdehyde decarboxylase
氨基羧基粘康酸半醛脱羧酶
2-aminomuconic acid 2-氨基粘康酸
2-aminomuconic acid semialdehyde dehydrogenase
2-氨基粘康酸半醛脱氢酶
aminoethyleysteine 氨乙基半胱氨酸
 α -aminoglutaric acid (glutamic acid)
 α -氨基戊二酸(谷氨酸)
amino group 氨基
aminoguanidine 氨基胍
 α -amino- δ -guanidovaleric acid (arginine)
 α -氨基- δ -胍戊酸(精氨酸)
amino hexose 氨基己糖
p-aminohippurate (PAH) 对氨基马尿酸
aminohippuric acid clearance test
对氨基马尿酸清除率试验
 α -amino- β -hydroxy-n-butyric acid (threonine)
 α -氨基- β -羟基正丁酸(苏氨酸)
2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethyl-dihydropteridine
2-氨基-4-羟-6-羟甲基二氢蝶啶
4-amino-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidine
4-氨基-5-羟甲基-2-甲基嘧啶
2-amino-4-hydroxy-6-methylpteridine
2-氨基-4-羟-6-甲基蝶啶
 α -amino- β -(p-hydroxyphenyl) propionic acid
(tyrosine) α -氨基- β -(对羟基苯基)-丙酸(酪氨酸)
 α -amino- β hydroxypropionic acid (serine)
 α -氨基- β -羟丙酸(丝氨酸)
 α -amino- β -imidazolepropionic acid (histidine)
 α -氨基- β -异吡唑基丙酸(组氨酸)
5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide
5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸
5-aminoimidazole-4-carboxylate ribotide
5-氨基咪唑-4-羧酸核苷酸
aminoimidazole-4-carboxamide ribotide
transformylase 氨基咪唑甲酰胺核苷酸转甲酰基酶
aminoimidazole ribotide carboxylase
氨基咪唑核苷酸羧化酶

5-aminoimidazole-4-(N-succino)-carboxamide
 ribotide 5-氨基咪唑-4-(N-琥珀基)甲酰胺核苷
 酸
 5-aminoimidazole-4-(N-succino)-carboxamide
 ribotide synthetase 5-氨基咪唑-4-(N-琥珀基)
 甲酰胺核苷酸合成酶
 5-aminoimidazole ribotide 氨基咪唑核苷酸
 α -amino- β -indole propionic acid (tryptophan)
 α -氨基- β -吲哚基丙酸(色氨酸)
 β -aminoisobutyric acid β -氨基异丁酸
 α -aminoisocaproic acid (leucine)
 α -氨基异己酸(亮氨酸)
 α -aminoisovaleric acid (valine)
 α -氨基异戊酸(缬氨酸)
 α -amino- β -ketoadipic acid α -氨基- β -酮己二酸
 α -amino- ϵ -ketopimelic acid α -氨基- ϵ -酮庚二酸
 δ -aminolevulinic acid synthetase
 δ -氨基乙酰丙酸合成酶
 δ -aminolevulinic acid
 δ -氨基乙酰丙酸(δ -氨基酮戊酸)
 δ -aminolevulinic acid dehydrase
 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶
 α -amino- β -mercaptopropionic acid (cysteine)
 α -氨基- β -巯基丙酸(半胱氨酸)
 α -amino- γ -methylthio- n -butyric acid
 (methionine) α -氨基- γ -甲硫基正丁酸(蛋氨酸)
 α -amino- β -methylvaleric acid (isoleucine)
 α -氨基- β -甲基戊酸(异亮氨酸)
 α -aminomuconic acid α -氨基己二烯二酸
 α -aminomuconic- δ -semialdehyde
 α -氨基己二烯二酸- δ -半醛
 aminomutase 氨基变位酶
 amino nitrogen 氨基氮
 2-amino-6-oxypurine 2-氨基-6-氧嘌呤
 aminopeptidase 氨基肽酶
 0-aminophenol 邻-氨基苯酚
 α -amino- β -phenylpropionic acid(phenylalanine)
 α -氨基- β -苯丙酸(苯丙氨酸)
 aminophorase (aminotransferase) 转氨酶
 α -aminopropionic acid (alanine)
 α -氨基丙酸(丙氨酸)
 β -aminopropionitrile β -氨基丙腈
 aminopterin 氨基蝶呤

4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin)
 4-氨基蝶酰谷氨酸(氨基蝶呤)
 6-aminopurine (adenine) 6-氨基嘌呤(腺嘌呤)
 aminosuccinic acid (aspartic acid)
 氨基琥珀酸(天冬氨酸)
 amino sugar 氨基糖
 amino-terminal 氨基末端
 aminotransferase (transaminase) 转氨酶
 β -amino-1, 2, 4-triazole 3-氨基-1, 2, 4-三唑
 δ -amino-valeramide δ -氨基戊酰胺
 δ -aminovaleic acid δ -氨基戊酸
 ammonia 氨
 ammonium ion 铵离子
 ammonotelic 排氨动物
 amphetamine 苯异丙胺
 ampholyte 两性电解质
 amygdalin 苦杏仁苷
 amylase 淀粉酶
 amyloextrin 淀粉糊精
 amylo- α -1, 4-glucosidase 淀粉- α -1, 4-葡萄糖苷
 酶
 amyloamylase 淀粉麦芽糖酶
 amylopectin 支链淀粉
 amylopsin 胰淀粉酶
 amylose 直链淀粉
 amylose synthetase 直链淀粉合成酶
 amylosucrase 淀粉蔗糖酶
 amylo(1, 4-1, 6)-transglucosylase
 淀粉转葡萄糖苷酶
 amytal 安密妥((5-乙基-5异戊基巴比妥酸)
 anabolic effect 合成作用
 anabolism 合成代谢
 anaerobic glycolysis 无氧酵解
 analogue 类似物
 anaplerosis (糖) 回补
 androgen 雄激素
 androstane 雄固烷
 androstane-3 α -ol-17-one (aldosterone)
 3 α -羟-17-酮雄甾烷(醛甾酸)
 5 α -androstane-17 β -ol-3one (dihydrotestosterone)
 17 β -羟-3-酮-5 α -雄甾烷
 androstenedione 雄固烯二酮
 5 α -androsterone 5 α -雄甾酮

annealing of DNA DNA 的退火
angiotensin 血管紧张肽
angiotensinase 血管紧张肽酶
angiotensinogen 血管紧张肽原
anhydrase, carbonic 碳酸酐酶
animal starch 动物淀粉
anneal 退火
anserine 鵝肌肽
antagonist 拮抗物
anthranilate phosphoribosyl transferase
 氨基苯甲酸转磷酸核糖酶
anthranilate synthetase 氨基苯甲酸合成酶
anthranilic acid 氨基苯甲酸
anthrone reagent 蒽酮试剂
antiandrogen 抗雄激素
antibiotic 抗菌素, 抗菌的
antibody 抗体
antibody protein 抗体蛋白质
anticoagulant 抗凝(血)剂
anticodon 反密码子
antidiuretic hormone 抗利尿激素
antienzyme 抗酶
antigen 抗原
antigenicity 抗原性
antihemophilic factor (AHF) 抗血友病因子
antihemophilic factor B (christmas factor)
 抗血友病因子 B
antihemophilic globulin (AHG) 抗血友病球蛋白
antihemorrhagic factor (vitamin K)
 抗出血因子(维生素 K)
antihormone 抗激素
antiketogenesis 抗生酮作用
antiketogenic substance 抗生酮物质
antilipotropic substance 抗脂肪肝物质
antimetabolite 代谢拮抗物
antimutator 抗突变因子
antimycin A 抗霉素 A
antiparallel β -structure 反向平行的 β 结构
antipode 对映体
antipod, optical (optical antipod) 旋光对映体
antirepressor 抗阻遏物
antisense strand 反意义链
antithrombin 抗凝血酶

antithyroid agent 抗甲状腺物质
 α -antitrypsin α -抗胰蛋白酶
anthranilic acid 邻-氨基苯甲酸
aphidicolin 杀蚜虫毒素
apurinic 无嘌呤的
apyrimidinic 无嘧啶的
apocoboxylase 羧化酶蛋白
apoenzyme 脱辅酶蛋白
apoferritin 脱铁蛋白
apopressor 阻遏物蛋白
apurinic acid 无嘌呤(核)酸
L-arabanan L-阿拉伯糖胶
 α -L-arabinofuranose α -L-阿拉伯呋喃糖
arabinose 阿拉伯糖
arabinose isomerase 阿拉伯糖异构酶
arachidic acid 二十烷酸, 花生酸
arachidonic acid 花生四烯酸, 二十碳四烯酸
arginase 精氨酸酶
arginine 精氨酸
arginine decarboxylase 精氨酸脱羧酶
arginine vasopresin 精氨酸抗利尿素
arginine vasotocin 精氨酸催产素
argininosuccinase 精氨酸琥珀酸裂解酶
argininosuccinate synthetase 精氨酸琥珀酸合成酶
argininosuccinate lyase 精氨酸琥珀酸裂解酶
argininosuccinic acid 精氨酸琥珀酸
argininosuccinic aciduria 精氨酸琥珀酸尿(症)
argininosuccinuria 精氨酸琥珀酸尿(症)
aromatic amino acid 芳香族氨基酸
aromatic amino acid decarboxylase
 芳香族氨基酸脱羧酶
aromatic α -keto acid reductase
 芳香族 α -酮酸还原酶
arylsulfatase A (sulfatidate sulfatase)
 芳香基硫酸酯酶 A(硫酸脑苷脂硫酸酯酶)
ascorbic acid 抗坏血酸(维生素 C)
ascorbic acid oxidase 抗坏血酸氧化酶
asparaginase 天冬酰胺酶
asparagine 天冬酰胺
asparaginylyl group 天冬酰胺基
aspartate 天冬氨酸(盐)
aspartate amino transferase 天冬氨酸氨基移换酶
aspartate transaminase 天冬氨酸转氨酶

aspartate carbamyl transferase
 天冬氨酸转氨甲酰酶
 aspartic acid 天冬氨酸
 aspartic acid β -decarboxylase 天冬氨酸 β -脱羧酶
 aspartic β -semialdehyde
 天冬氨酸 β -半醛(丁氨醛酸)
 aspartic semialdehyde dehydrogenase
 天冬氨酸半醛脱氢酶
 aspartokinase 天冬氨酸激酶
 aspartyl glycosaminuria 天冬氨酰氨基葡萄糖尿(症)
 aspartyl group 天冬氨酰基
 β -aspartyl phosphate β -天冬氨酰磷酸
 aspartyl transcarbamylase 天冬氨酰转氨基甲酰酶
 asymmetric carbon 不对称碳原子
 asymmetric center 不对称中心
 asymmetric compound 不对称化合物
 ATPase activity ATP 酶活力
 ATP phosphoribosyl transferase
 ATP 转磷酸核糖基酶
 atractyloside 苍术苷
 atransferritinemia 无铁运铁蛋白血
 aureomyein 金霉素
 aureoverdin 抗菌素
 autocrine 自分泌
 autoimmunity disease 自身免疫病
 autoradiography 放射自显影
 autoxidation 自身氧化
 autoregulation of gene expression
 基因自体调节系统
 auxin 植物生长素
 avidin 抗生物素蛋白
 avitaminosis 维生素缺乏症
 axial bond 垂直键(轴键)
 axial hydroxyl group 轴位羟基
 axial ratio 轴比
 axoplasmic flow 轴浆流动
 8-azaguanine 8-氮鸟嘌呤
 azaserine (O-diazoacetyl-L-serine)
 氮丝氨酸(O-重氮乙酰丝氨酸)
 azauracil 氮尿嘧啶

azelaic acid 壬二酸
 azelaoyl coenzyme A 壬二酰辅酶 A
 azide 叠氮化合物
 aziridine 氮丙啶
 azoferridoxin 偶氮铁氧化还原蛋白
Asotabacter 固氮菌属

B

backbone 主链(大分子)
 bacillin 杆菌素
Bacillus cereus 蜡状芽孢杆菌
Bacillus subtilis 枯草杆菌
 bactoprenol 细菌萜醇
 balance study 平衡研究
 basal metabolic rate 基础代谢率
 basal metabolism 基础代谢
 base 碱, 碱基
 base complementary 碱基互补
 base composition 碱基组成
 base ferriporphyrin 碱性高铁卟啉
 base ferroporphyrin 碱性亚铁卟啉
 base analogs 碱基类似物
 base pair 碱基对
 base pairing mistake 碱基配对错误
 base sequence 碱基顺序(序列)
 base stacking 碱基堆积
 base substitution 碱基替换
 base transversion 碱基颠换
 basic amino acids 碱性氨基酸
 basic groups 碱性基
 batyl alcohol 鲨肝醇
 beeswax 蜂蜡
 behenic acid 二十二烷酸
 benemid (probenecid) 对二丙磺酰胺苯甲酸
 benzaldehyde 苯甲醛
 benzoic acid 苯甲酸
 benzylation 苯甲酰化作用
 α -benzoyl-L-argininamide α -苯甲酰 L-精氨酰胺
 benzoyl coenzyme A 苯甲酰辅酶 A
 N-benzoylglycine (hippuric acid)
 N-苯甲酰甘氨酸(马尿酸)
 benzoylglycylglycine 苯甲酰甘氨酸甘氨酸
 α -benzoyl-L-homocargininamide

α -benzoyl-L-lysine α -苯甲酰-L-赖氨酸
 α -benzoyl-L-ornithinamide α -苯甲酰-L-鸟氨酸
 benzphetamine 甲基苯异丙基苯胺
 benzyl alcohol 苯甲醇
 benzyl group 苯甲基(苄基)
 benzyloxycarbonyl chloride 苄氧基碳酰氯
 benzyloxycarbonylglycine 苄氧基碳酰甘氨酸
 benzyloxycarbonylphenylalanine
 苄氧基碳酰苯丙氨酸
 betaine 甜菜碱
 betaine aldehyde 甜菜醛
 betaine hydrochloride hydrazine
 (Ginard' reagent) 甜菜碱盐酸胍
 β -oxidation of fatty acids 脂肪酸的 β -氧化作用
 bicarbonate 碳酸氢盐
 bicarbonate-carbonic acid buffer 碳酸缓冲体系
 bidirectional 双向的
 biplanides 双缩脲类
 bile 胆汁
 bile acid 胆汁酸
 bile pigment 胆色素
 bile salts 胆汁酸盐
 biochemical energetics 生物化学能力学
 biochemical transformation 生物化学转化作用
 biochemistry 生物化学
 biocytin 生物胞素
 biocytinase 生物胞素酶
 bioflavonoids 生物类黄酮
 biologic oxidation 生物氧化
 biological oxidation 生物氧化
 biologic substrate 生物作用物
 biosphere 生物界
 biosynthesis 生物合成
 bilirubin 胆红素
 bilirubin-UDP glucuronyl transferase
 胆红素-UDP 葡萄糖醛酸转移酶
 bilicubinuria 胆红素尿(症)
 biliverdin 胆绿素
 binding site 结合部位
 binding, cooperative (cooperative binding)
 配位结合

biotin 生物素
 biotin-carbon dioxide enzyme complex
 生物素-二氧化碳酶复合体
 biotin carboxylase 生物素羧化酶
 biotin carboxyl-carrier protein
 生物素羧基载体蛋白
 binding site 结合位点
 bishomo- γ -linoleic acid
 二十碳三烯酸(双高- γ -亚麻酸)
 bishydroxycoumarin (dicoumarol) 双香豆素
 biuret 双缩脲
 biuret test 双缩脲试验
 blood plasma 血浆
 blood sugar 血糖
 blood urea clearance test 血尿素清除试验
 blunt 平头
 BMR (basal metabolic rate) 基础代谢率
 boat conformation 船式构象
 bond 键
 borohydride 氢硼化物
 bound water 结合水
 bradykinin 舒缓激肽
 branched-chain amino acid transaminase
 分枝氨基酸转氨酶
 branching enzyme 分枝酶
 breakage 断裂
 bromide 溴化物
 bromelin 菠萝蛋白酶
 bromoacetate 溴乙酸(盐)
 bromoacetyl-N-methylalanine
 溴乙酰-N-甲基丙氨酸
 S-bromophenylcysteine S-溴苯基半胱氨酸
 P-bromophenyl mercapturic acid
 对溴苯基硫醚氨酸
 N-bromosuccinimide N-溴代琥珀酰亚胺
 bromosulfalein 四溴酚酞磺酸
 bromosulfophthalein (bromosulfalein)
 四溴酚酞磺酸钠
 Brownian movement 布朗运动
 L-brucine-d-tartrate L-二甲氧基马钱子碱-d-酒
 石酸盐
 buffer 缓冲液
 bufotenin N-二甲基-5-羟色胺

butanol 丁醇
2-butanone 2-丁酮
tri-butyl ester group 三丁基酯基
n butyric acid 正丁酸
γ-butyrobetaine γ-丁酰甜菜碱
butyryl-acyl carrier protein 丁酰-脂酰载体蛋白
butyryl coenzyme A 丁酰辅酶 A
butyryl coenzyme A dehydrogenase
丁酰辅酶 A 脱氢酶

C

Ca-binding protein 钙结合蛋白
cadaverine 1, 5-戊二胺
caerulin 雨蛙肽
calciferol 钙化醇(维生素 D₂)
calcitonin 降血钙素
calcium caseinate 酪蛋白钙
calmodulin (CaM) 钙调蛋白
caloric intake 热量摄入
caloric requirement 热量需要
caloric value of foods 食物卡价
caloric 卡(热量)
calsequestrin 隐钙糖蛋白
cAMP 环化腺苷酸
cAMP receptor protein 环腺苷酸受体蛋白
d-camphoric acid d-樟脑酸
canaline 副刀豆氨酸
canavanine 刀豆氨酸
capillary exchange 毛细交换
capric acid 癸酸(十碳酸)
caproic acid 己酸
caprylic acid 辛酸
capsular polysaccharide 荚膜多糖
carbamino-hemoglobin 氨基酰血红蛋白
carbamoylaspartic acid 氨基酰天冬氨酸
carbamoyl phosphate (carbamyl phosphate)
氨基酰磷酸
carbamoyl phosphate synthetase
氨基酰磷酸合成酶
carbobenzoyloxy chloride 苄氧(苯甲氧)甲酰氯
carbohydrase 糖酶
carbohydrate 碳水化合物, 糖类
carbonic anhydrase 碳酸酐酶

carbon monoxide 一氧化碳
carbon monoxide hemoglobin (carboxyhemoglobin) 二氧化碳血红蛋白
carboxybiotin 羧化生物素
carboxy-N, N-diisopropylsulfonamide
羧化-N, N-二异丙基磺酰胺
carboxylated polystyrene resin 羧化聚苯乙烯树脂
carboxylation 羧化作用
carboxyl group 羧基
carboxylic acid 羧酸
carboxyl terminal 羧基末端
carboxyl-terminal residue 羧基末端残基
carboxymethyl cellulose 羧甲基纤维素
carboxypeptidase A 羧基肽酶 A
6-carboxyuracil 6-羧基尿嘧啶
carcinogen 致癌物
cardiac glycosides 强心苷
cardiolipin (cardiolipid) 二磷脂酰甘油(心磷脂)
cardiovascular disease 心血管疾病
Ca²⁺-mobilization 钙离子动员
carnitine 肉碱
carnitine acyl-CoA transferase
肉碱脂酰辅酶 A 转移酶
carnitine acyl transferase 肉碱酰基转移酶
carnosinase 肌肽酶
carnosine 肌肽
carosinemia 肌肽血
carotene 胡萝卜素
carotenoid 类胡萝卜素
carrier 载体
cascade system 级联系统
casein 酪蛋白
castor oil 蓖麻油
catabolic enzyme 分解代谢酶
catabolism 分解代谢
catalase 过氧化氢酶
catalysis 催化作用
catalyst 催化剂
catalytic cycle 催化性循环
catalytic site 催化部位
catechol 邻苯二酚
catechol-O-methyl transferase
邻苯二酚-O-转甲基酶

catecholamines 邻苯二酚胺
 cathepsin 组织蛋白酶
 cellobiose 纤维二糖
 cell free system 无细胞体系
 cell-receptor protein 细胞受体蛋白
 cellulase 纤维素酶
 cellulose 纤维素
 cellular metabolism 细胞代谢
 cellular oxidation 细胞氧化
 cellular respiration 细胞呼吸
 centrifugation 离心作用
 central dogma 中心法则
 cephaloth(e)c(in) 头孢菌素
 ceramide 神经酰胺
 ceramide cilateine 神经酰胺氨乙基磷酸
 ceramide disaccharide 神经酰胺二糖
 ceramide galactosylglucose (cytolipin H)
 神经酰胺乳糖苷
 cerebropuprein 脑铜蛋白
 cerebronic acid α -羟廿四烷酸
 cerebroside 脑苷脂
 cerebrospinal fluid 脑脊髓液
 cerotic acid 廿六烷酸
 ceruloplasmin 血浆铜兰蛋白
 cesium chloride 氯化铯
 cetyl alcohol 十六烷醇
 cetyl palmitate 十六烷醇软脂酸
 chain elongation 链延伸
 chain folding 链折叠
 chain-initiating codon 链起始密码
 chain initiation 链起始作用
 chain-terminating codon 链终止密码子
 chain termination 链终止作用
 chalone 抑素
 chelate 螯合物
 chemical mutagen 化学诱变剂
 chemiosmotic mechanism 化学渗透机制(理)
 chenodeoxycholic acid 鹅胆酸
 chickenpox virus 水痘病毒
 chelating agent 螯合剂
 chelate ring 螯合环
 chimyl alcohol 鲛肝醇
 chitin 壳多糖

chloral hydrate 水合三氯乙醚
 chlorambucil 苯丁酸氮芥
 chloramphenicol 氯霉素
 chloride shift 氯(离子)转移
 chloroacetyl DL-phenylalanine 氯乙酰苯丙氨酸
 chlorocruorins 血氯蛋白
 chloroform 氯仿
 chloroiridate 氯铁酸盐
 chlorophyll 叶绿素
 chlorophyllase 叶绿素酶
 chloroplast 叶绿体
 cholecalciferase 胆钙化醇酶
 cholecalciferol 胆钙化醇
 cholecystokinin 肠促胰酶肽
 choleglobin 胆绿蛋白
 choleic acid 络胆酸
 cholestanol 二氢胆固醇
 cholestanone 二氢胆固醇
 cholestenone 胆固醇酮
 cholesterol 胆固醇
 cholesterol ester deficiency 胆固醇酯缺乏
 cholesterol oxidase 胆固醇氧化酶
 cholic acid 胆酸
 choline 胆碱
 choline acetylase 胆碱乙酰化酶
 choline acetyl transferase 胆碱转乙酰酶
 choline chloride 氯化胆碱
 choline esterase 胆碱脂酶
 choline oxidase 胆碱氧化酶
 cholinium ion 胆碱离子
 cholyglycine 甘氨酸胆酸
 chemical-coupling hypothesis 化学偶联假说
 chemiosmotic-coupling hypothesis
 化学渗透偶联假说
 chondroitin 软骨素
 chondroitin sulfate 硫酸软骨素
 chorionic gonadotropin 绒毛膜促性腺激素
 chorionic somatomammotropin 绒毛膜生长激素
 chorismate mutase 分枝酸变位酶
 chorismic acid 分枝酸
 chorismic acid synthetase 分枝酸合成酶
Chromatium 色素菌属
 chromatogram 色谱、层析谱

chromatography 色谱法、层析法
chromatophoric hormone(melanocyte-stimulating hormone) 色素细胞激素(促黑激素)
chromomycin A₂ 色霉素 A₂
chylomicra 乳糜微粒
chymotrypsin 糜蛋白酶
chymotrypsinogen 糜蛋白酶原
circular DNA 环形 DNA
cis-isomer 顺式异构体
cistron 顺反子
cis-vaccenic acid 顺-十八碳烯-11-酸
citrate lyase 柠檬酸裂解酶
citral 柠檬醛
citric acid 柠檬酸
citric acid cycle 柠檬酸循环
citric acid lyase 柠檬酸裂解酶
citroyl coenzyme A 柠檬酰辅酶 A
citroyl phosphate 柠檬酰磷酸
citroyl synthetase 柠檬酸合成酶
citrulline 瓜氨酸
citrullinemia 瓜氨酸血症
citrullinuria 瓜氨酸尿症
citryl-CoA 柠檬酰辅酶 A
clearance test 清除率试验
clearing factor 清除因子
clone 无性繁殖系, 克隆
coaggregation of colloid 胶体凝聚
coat protein 外壳蛋白
cobalamine 钴胺素(维生素 B₁₂)
cobalt 钴
cobamide 钴胺酰胺
cobamide coenzymes 钴胺酰胺辅酶
code 密码
code, genetic 遗传密码
code, degenerate 简并密码
codon 密码子
codon, ambiguous 双关密码子
codon, nonsense 无意义密码子(终止密码子)
coenzyme 辅酶
coenzyme A 辅酶 A
coenzyme Q 辅酶 Q(泛醌)
coenzyme I 辅酶 I(NAD)
coenzyme II 辅酶 II (NADP)

coenzyme nucleotide 辅酶核苷酸
cofactor 辅助因子
cohesive end 粘性末端
colchicine 秋水仙素
colipase 共脂肪酶
collagen 胶原
collagenase 胶原酶
collection 集合作用
colloidal gold test 胶体金试验
colloidal state 胶体状态
colloid 胶体
colomnic acid 多聚乙酰神经氨酸
committed step 关键反应(枢纽反应)
competitive inhibition 竞争性抑制
complement system 补体系统
complementary DNA (cDNA) 互补 DNA
compound F (cortisol) 化合物 F(皮质醇)
conalbumin 伴清蛋白
 α -conarachin 伴花生球蛋白
coneanavalin 伴刀豆球蛋白
concerted feedback inhibition 联合性反馈抑制
concatemer 连环
concatenate 连环
concerted inhibition 协同抑制作用
condensation 缩合作用
condensing enzyme 缩合酶
configuration 构型
conformation 构象
conformational coupling hypothesis 构象变化偶联假说
conformational hypothesis 构象假说
conformational representation 构象表示
conjugation, detoxication 结合解毒
conjugation (mating) 接合作用
conjugated double bond 共轭双键
conjugated protein 结合蛋白
conservative mode 全保留的方式
constitutive enzyme 组成酶, 原有酶
contact factor (Hageman factor) 接触因子(血凝的起动因子)
continuous turnover concept 连续转换概念
control mechanism 控制机理
cooperative binding 协同结合

coordinated bond 配价键
copolymer 共聚物
copper-protein 铜蛋白
copper uroporphyrin III 铜尿卟啉 III
coproporphyrin 粪卟啉
coproporphyrinogen oxidase 粪卟啉原氧化酶
coprostanol 粪甾醇
coprostanone 粪甾酮
coprosterol 粪甾醇
copy 拷贝
coreductant 辅还原剂
core enzyme 核心酶
creatine kinase 肌酸激酶
Cori's ester Cori 1-磷酸葡萄糖(可立氏酯)
corrin 咕啉
corrin ring 咕啉环(维生素 B₁₂ 所含)
cortex 皮质
corticosterone 皮质酮
corticotropin 促皮质激素
corticotropin-regulatory factors 促皮质素调节因子
子
corticotropin-releasing factor 促皮质素释放因子
cortisol 皮质醇(氢化可的松)
cortisone 可的松
cortol 皮甾五醇
cortolone 皮甾酮四醇
coumermycin 香豆霉素
countercurrent distribution 逆流分溶
coupling agent 偶联剂
covalent backbone 共价主链
covalent bond 共价键
covalent linkage 共价键
covalent modification 共价修饰
cozymase 辅酶
creatine 肌酸
creatine kinase 肌酸激酶
creatinine 肌酸酐
creatinine coefficient 肌酸酐系数
cross-link 交联
crotonase (enoyl coenzyme A hydratase)
巴豆酸酶(烯酰辅酶 A 水合酶)
crotonyl coenzyme A 巴豆酰-CoA(丁烯酰辅酶 A)
eryoglobulin 冷球蛋白

crystallin 眼晶体蛋白
crystal 结晶
c-terminal (c-terminal residue) 羧基末端
CTP (cytidine triphosphate) 三磷酸胞苷
CTP synthetase 三磷酸胞苷合成酶
cumulative inhibition 累积抑制作用
cyanate 氰酸盐
cyanide ferroporphyrin 氰化亚铁血红素
cyanide 氰化物
cyanide ferroporphyrin 氰化亚铁卟啉
cyanide sensitive factor 氰化物敏感因子
cyanocobalamin (vitamin B₁₂) 氰钴胺(维生素 B₁₂)
cyanogen bromide 溴化氰
cyclase in inositol formation 肌醇形成环化酶
3', 5'-cyclic adenylic acid (cAMP)
3', 5'-环化腺苷酸
cyclic AMP receptor protein 环 AMP 受体蛋白质
cyclic AMP synthetase (adenylate cyclase)
环 AMP 合成酶(腺苷酸环化酶)
cyclic coil (andom coil) 环状卷曲(无规卷曲)
cyclic diesters 环状二脂
cyclic fatty acid 环状脂肪酸
cyclic GMP 环状鸟苷酸
cyclic phosphorylation 循环磷酸化
cyclobutadipyridine 环丁二嘧啶
cyclodeaminase 环化脱氨酶
cyclonhexane 环己烷
cycloheximide 亚胺环己酮
cyclohydrolase 环水解酶
cyclohexanol 环己六醇, 肌醇
cycloheximide 亚胺环己酮, 放线菌酮
cyclopentanoperhydrophenanthrene ring
环戊烷多氢菲环
cyclophosphamide 环磷酰胺
cycloserine 环丝氨酸
cystathionase 胱硫醚酶
cystathionine- γ -lyase 胱硫醚- γ -裂合酶
cystathionine- β -synthase 胱硫醚- β -合酶
cystathionuria 胱硫醚尿症
cysteamine 半胱胺
cysteamine oxygenase 半胱胺加氧酶
cysteic acid 磺基丙氨酸
cysteine 半胱氨酸

cysteine desulfhydrase 半胱氨酸脱硫酶
 cysteine sulfenic acid 半胱次磺酸
 cysteine sulfinic acid 半胱亚磺酸
 cysteinyl-tRNA 半胱氨酰-tRNA
 cystine 胱氨酸
 cystine reductase 胱氨酸还原酶
 cystinuria 胱氨酸尿(症)
 cytidine 胞嘧啶核苷
 cytidine-2', 3'-cyclic monophosphate
 2', 3'-环化-一磷
 cytidine diphosphate (GDP) 胞二磷
 cytidine diphosphate choline (cytidine diphospho-
 choline) CDP-胆碱
 cytidine diphosphate diacylglycerol
 胞嘧啶二磷酸二酰基甘油
 cytidine diphosphoethanolamine
 胞嘧啶核苷二磷酸乙醇胺
 cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic
 acid CMP-N-乙酰神经氨酸
 cytidine triphosphate (CTP) 胞三磷
 cytidylic acid (cytidine 5'-monophosphate)
 胞苷酸(5'-胞苷酸)
 cytochrome aa₃ 细胞色素 aa₃
 cytochrome 细胞色素
 cytochrome c 细胞色素 c
 cytochrome oxidase 细胞色素氧化酶
 cytochrome P₄₅₀ 细胞色素 P₄₅₀
 cytochrome reductase 细胞色素还原酶
 cytochromoid c 类细胞色素 c
 cytogenetics 细胞遗传学
 cytokinin 细胞分裂素类
 cytolemma 质膜
 cytolysin 溶细胞素
 cytolipin H 细胞糖苷脂 H
 cytosine 胞嘧啶
 cytosine arabinoside 胞嘧啶阿拉伯糖苷
 cytosine deoxyribonucleoside (deoxycytidine)
 脱氧胞苷
 cytosol 胞液

D

dactinomycin 放线菌素 D
 dalton 道尔顿(分子量单位)

damage 损伤
 dark repair 暗修复
 D-configuration D-构型
 deacylase 脱酰酶
 DEAE cellulose (diethylaminoethyl cellulose)
 二乙胺乙基纤维素
 deamidase 脱酰胺酶
 deamidation 脱酰胺基作用
 deaminase 脱氨基酶
 deamination 脱氨基作用
 debranching enzyme 脱枝酶, 去分枝酶
 decanoic acid 癸酸
 decarboxylase 脱羧基酶
 decarboxylation 脱羧基作用
 β , γ -decanoyl-acyl carrier protein
 β , γ 癸酰酰-酰基载体蛋白
 docosahexenoic acid 二十二碳六烯酸
 dedifferentiation 反(去)分化作用
 deformylase 去甲酰化酶
 degeneracy 密码的简并性
 degenerate code 简并密码
 degeneration 变性, 退化
 degradation 降解作用
 dehydrase 脱水酶
 dehydration 脱水作用
 dehydroalanine 脱氢丙氨酸
 dehydroascorbic acid 脱氢抗坏血酸
 7-dehydrocholesterol 7-脱氢胆固醇
 11-dehydrocorticosterone 11-脱氢皮质酮
 dehydroepiandrosterone 脱氢表雄酮
 dehydrogenase 脱氢酶
 dehydrogenation 脱氢作用
 11-dehydro-17 α -hydroxycorticosterone
 (cortisone) 11-脱氢-17 α 羟皮质酮(可的松)
 dehydrolysine/norleucine 脱氢赖氨酸/正亮氨酸
 5-dehydroquinic acid 5-脱氢奎尼酸
 dehydroquinic acid synthetase 脱氢奎尼酸合成酶
 3-dehydroshikimic acid 3-脱氢莽草酸
 dehydroshikimic acid reductase
 脱氢莽草酸还原酶
 3-dehydrosphinganine 3-脱氢二氢鞘氨醇
 dehydrosphingosine 脱氢神经鞘氨醇
 delayed early mRNA 晚早期 mRNA

deletion 删去、缺失
 denaturation 变性作用
 de novo synthesis 从头合成
 density gradient centrifugation 密度梯度离心
 deoxyadenosine 脱氧腺苷
 deoxyadenosine diphosphate (dADP)
 二磷酸脱氧腺苷
 deoxyadenosine 3'-monophosphate (3' dAMP)
 3'-脱氧腺苷酸
 deoxyadenosine triphosphate (dATP)
 三磷酸脱氧腺苷
 deoxyadenylic acid 脱氧腺苷酸
 6-deoxyaldohexose 6-脱氧己醛糖
 3-deoxy- α -arabinoheptulosonic acid-7-
 phosphoric acid 3-脱氧- α -阿拉伯庚酮糖酸-7-
 磷酸
 deoxycholic acid 脱氧胆酸
 deoxycorticosterone 脱氧皮质酮
 11-deoxycortisol 11-脱氧皮质醇
 deoxycytidine 脱氧胞苷
 deoxycytidine 5'-monophosphate deaminase
 5'-脱氧胞苷酸脱氨酶
 deoxycytidinediphosphate deaminase
 胞嘧啶脱氧核糖核苷酸脱氨酶
 deoxycytidylic acid (deoxycytidine 5'-monophos-
 phate) 脱氧胞苷酸
 deoxycytidylic acid aminohydrolase
 脱氧胞苷酸氨基水化酶
 6-deoxy-L-galactose 6-脱氧-L-半乳糖
 deoxyglucose 脱氧葡萄糖
 1-deoxyglucose 1-脱氧葡萄糖
 2-deoxyglucose 6-phosphate 6-磷酸-2-脱氧葡萄
 糖
 deoxyguanosine 3'-monophosphate (deoxy-3'-
 guanylic, 3'-dGMP) 3'-脱氧鸟苷酸
 deoxyguanylic acid (deoxyguanosine
 5'-monophosphate) 5'-脱氧鸟苷酸
 deoxyhemoglobin 去氧血红蛋白
 deoxyhexose 脱氧己糖
 deoxyheptulosonic-7-phosphate
 脱氧庚糖酸-7-磷酸
 11-deoxy-17 α -hydroxycorticosterone (11-deoxy-
 cortisol) 11-脱氧-17 α -羟皮质酮 (11-脱氧化皮质

醇)
 deoxy-5'-inosinic acid (deoxyinosine 5'-mono-
 phosphate) 5'-脱氧次黄苷酸
 6-deoxy-L-mannose 6-脱氧-L-甘露糖
 deoxymyoglobin 去氧肌红蛋白
 deoxypentose 脱氧戊糖
 decypyridoxine 脱氧吡哆醇
 α -D-2'-deoxyribofuranose (D-2-deoxyribose)
 α -D-2' 脱氧呋喃核糖 (D- α -脱氧核糖)
 1- β -D-2'-deoxyribofuranoside
 1- β -D-2'-脱氧呋喃核糖苷
 deoxyribonuclease (DNase) 脱氧核糖核酸酶
 deoxyribonucleic acid (DNA) 脱氧核糖核酸
 deoxyribonucleic acid ligase DNA 连接酶
 deoxyribonucleic acid polymerase (DNA polyme-
 rase) 脱氧核糖核酸聚合酶 (DNA 聚合酶)
 deoxyribonucleic acid repair endonuclease
 修复 DNA 的内切核酸酶
 deoxyribonucleoprotein 脱氧核糖核蛋白
 deoxyribonucleoside 脱氧核糖核苷
 deoxyribonucleotide 脱氧核糖核苷酸
 deoxyribonucleoside polyphosphate
 多磷酸脱氧核苷酸
 deoxyribose 脱氧核糖
 D-2-deoxyribose D-2-脱氧核糖
 deoxyribose 5-phosphate 5-磷酸脱氧核糖
 deoxyribosylthymine (deoxythymidine) 脱氧胸苷
 deoxysugar 脱氧糖
 deoxythymidine kinase 脱氧胸苷激酶
 deoxyuridine 5'-phosphate 5'-磷酸脱氧尿苷
 deoxy-5'-uridylic acid 5'-脱氧尿苷酸
 deparin 肝素
 diphosphocoenzyme A 脱磷酸辅酶 A
 diphosphocoenzyme A kinase 脱磷酸辅酶 A 激酶
 diphospho-CoA (pyrophosphorylase)
 脱磷酸辅酶 A 焦磷酸化酶
 depot lipid (fat) 贮存脂肪
 derivative 衍生物
 dermatan sulfate 硫酸皮肤素
 (chondroitin sulfate B) (硫酸软骨素 B)
 desamido-NAD 脱酰胺辅酶 I
 desaturase 去饱和酶, 脱氢酶
 desmoenzyme 固定酶, 不溶性酶

desmolase 碳链裂解酶
 desmosine 锁链素
 desmosterol 甾甾醇
 desthiobiotin 脱硫生物素
 desulfinase 脱亚磺酸酶
 detergent 去垢性
 detergent 去垢剂
 detoxification 解毒作用
 deuterium 氘
 deuteroporphyrin 次叶啉
 dextran 葡聚糖
 dextransucrase 葡聚糖蔗糖酶
 dextrin 糊精
 dextrose 右旋糖
 DFP 二异丙基氟磷酸
 diabetes mellitus 糖尿(病)
 diacylglycerol 二脂酰甘油, 甘油二脂
 dialysis 透析
 diamine oxidase 二胺氧化酶
 4, 4'-diaminobenzil 4, 4'-二氨基联苯酰
 1, 4-diaminobutane 1, 4-二氨基丁烷
 2, 4-diaminobutyric acid 2, 4-二氨基丁酸
 α - ϵ -diaminocaproic acid (lysine)
 α - ϵ -二氨基己酸(赖氨酸)
 7, 8-diaminopelargonic acid 7, 8-二氨基壬酸
 1, 5-diaminopentane 1, 5-二氨基戊烷
 diaminopimelic acid 二氨基庚二酸
 L, L- α , ϵ -diaminopimelic acid
 L, L- α , ϵ -二氨基庚二酸
 diaminopimelic acid decarboxylase
 二氨基庚二酸脱羧酶
 diaminopimelate epimerase
 二氨基庚二酸差向异构酶
 1, 3-diaminopropane 1, 3-二氨基丙烷
 1, 6-diaminopurine 1, 6-二氨基嘌呤
 diastase 淀粉酶制剂
 diastereoisomers 非对映体异构物
 6-diazoacetyl-L-serine (azaserine)
 6-重氮乙酰丝氨酸(重氮丝氨酸)
 6-diazo-5-oxo-L-norleucine
 6-重氮-5-氧-正亮氨酸
 N², N⁶-dibenzoylornithine (ornithuric acid)
 N², N⁶-二苯甲酰鸟氨酸(鸟尿酸)

dicarboxylic acid 二羧酸
 dicarboxylic amino acid 二羧氨基酸
 dichlorophenyl dimethyl urea 二氯苯二甲基脲
 dicumarol 双香豆素
 dielectric constant 介电常数
 diesterase 二酯酶
 diester linkage 二酯键
 diethylaminoethyl cellulose (DEAE-cellulose)
 二乙氨基乙纤维素
 diethylidithio-carbamate 二乙基二硫氨基甲酸酯
 diethylstilbestrol 乙烯雌酚
 diffraction of X-ray X-线衍射
 diffusion constant 扩散常数
 digalactosylglycerol 二半乳糖甘油
 digitalis glycosides 毛地黄糖苷
 digitonin 毛地黄皂苷
 digitoxigenin 毛地黄毒苷配基
 diglyceride (diacylglycerol) 二酰甘油(甘油二酯)
 diglyceride transacylase 二酰甘油转酰基酶
 dihydrobiopterin 二氢生物蝶呤
 dihydrobiopterin reductase 二氢生物蝶呤还原酶
 1, 25-dihydrocholestecalciferol 1, 25-二氢胆钙化醇
 dihydrocholesterol (β -cholestanol) 二氢胆固醇
 20 α -dihydrocorticosterone 20 α -二氢皮质酮
 2, 3-dihydrodipicolinic acid 2, 3-二氢吡啶二羧酸
 dihydrodipicolinate synthase
 二氢吡啶二羧酸合酶
 dihydrofolic acid 二氢叶酸
 dihydrofolate reductase 二氢叶酸还原酶
 dihydrolipoamide 二氢硫辛酰胺
 dihydrolipoyl dehydrogenase 二氢硫辛酸脱氢酶
 dihydrolipoyl transacetylase 二氢硫辛酸转乙酰酶
 dihydroneopterin 二氢新蝶呤
 dihydroorotase 二氢乳清酸酶
 dihydroorotate dehydrogenase 二氢乳清酸脱氢酶
 dihydroorotic acid 二氢乳清酸
 dihydropterotic acid 二氢蝶酸
 dihydrosphingosine 二氢神经鞘氨醇
 dihydrotestosterone 二氢睾酮
 dihydrothymine 二氢胸腺嘧啶
 dihydroubiquinone 二氢辅酶 Q

dihydrouracil 二氢尿嘧啶
 dihydrouracil dehydrogenase 二氢尿嘧啶脱氢酶
 dihydrouracil hydrase 二氢尿嘧啶水化酶
 dihydroxyacetone 二羟丙酮
 dihydroxyacetone phosphate 磷酸二羟丙酮
 dihydroxyacid dehydratase 二羟酸脱水酶
 dihydroxybenzene 二羟基苯
 1, 25-dihydroxycholecalciferol 1, 25-二羟胆钙化醇
 20 α -22-dihydroxycholesterol 20 α -22-二羟胆固醇
 3, 5-dihydroxy-3-methylvaleric acid (mevalonic acid) 3, 5-二羟-3-甲基戊酸
 α , β -dihydroxy- β -methylvaleric acid
 α , β -二羟- β -甲基戊酸
 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid 3, 4-二羟苯乙酸
 L-dihydroxyphenylalanine L-二羟苯丙氨酸
 L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa)
 L-3, 4-二羟苯丙氨酸
 3, 4-dihydroxyphenylethanol 3, 4-二羟苯乙醇
 5, 6-dihydroxyindole 5, 6-二羟吲哚
 α , β -dihydroxyisovaleric acid α , β -二羟异戊酸
 3, 4-dihydroxymandelic acid 3, 4-二羟苯乙醇酸, 二羟扁桃酸
 α , β -dihydroxy- β -methylvaleric acid
 α , β -二羟- β -甲基戊酸
 3, 4-dihydroxyphenylethylamine 3, 4-二羟苯乙胺
 3, 4-dihydroxyphenylethylamine β -hydroxylase
 3, 4-二羟苯乙胺- β -羟化酶
 9, 10-dihydroxystearic acid 9, 10-二羟硬脂酸
 3, 3'-diiodothyronine 3, 3'-二碘甲状腺原氨酸
 3, 5-diiodotyrosine 3, 5-二碘酪氨酸
 diisopropyl fluorophosphate 二异丙基氟磷酸
 L-diketogulonic acid L-二酮古洛糖酸
 dimer 二聚体
 N, N-dimethylacetamide N, N-二甲基乙酰胺
 N⁶, N⁶-dimethyladenosine N⁶, N⁶-二甲基腺苷
 3, 3-dimethylallyl pyrophosphate
 3, 3-二甲基烯基焦磷酸酯
 dimethylaminoazobenzene 二甲氨基偶氮苯
 6, 6-dimethylaminopurine (N⁶, N⁶-dimethyladenine) 6, 6-二甲氨基嘌呤 (N⁶, N⁶-二甲基腺嘌呤)

呤)

dimethylglycine 二甲基甘氨酸
 N², N²-dimethylguanine N², N²-二甲基鸟嘌呤
 dimethylthetin 二甲基噻亭
 dimethylphosphate 二甲基磷酸
 7, 8-dimethyl-10-(1'-D-ribityl) isooxaloxazine (riboflavin) 7, 8-二甲基-10-(1'-D-核醇) 异咯嗪(核黄素)
 3, 7-dimethylxanthine (theobromine)
 3, 7-二甲基黄嘌呤(可可碱)
 DLMP deoxyinosine 5'-monophosphate
 5'-脱氧次黄苷酸
 dinicotinylornithine 二烟酰鸟氨酸
 dinitrofluorobenzene 二硝基氟化苯
 2, 4-dinitrophenol (DNP) 2, 4-二硝基苯酚
 dinitrophenyl amino acids 二硝基苯氨基酸
 dinucleotide 二核苷酸
 dinucleotide frequency 二核苷酸频率
 dioxygenase 二氧化酶
 2, 6-dioxypurine (xanthine) 2, 6-二氧嘌呤(黄嘌呤)
 2, 4-dioxypyrimidine (uracil)
 2, 4-二氧嘧啶(尿嘧啶)
 dipeptidase 二肽酶
 dipeptide 二肽
 N², N⁶-diphenylacetylornithine
 N², N⁶-二苯乙酰鸟氨酸
 diphenylamine 二苯胺
 diphosphatidylglycerol 二磷脂酰甘油; 心磷脂
 diphosphofructose phosphatase
 二磷酸果糖磷酸酶
 1, 3-diphosphoglycerate 1, 3-二磷酸甘油酸
 2, 3-diphosphoglycerate 2, 3-二磷酸甘油酸
 diphosphoglycerate mutase 二磷酸甘油酸变位酶
 diphosphoglycerate phosphatase
 二磷酸甘油酸磷酸酶
 diphosphoglyceric acid 二磷酸甘油酸
 diphosphoinositide 二磷酸肌醇磷脂
 diploidy 二倍体
 dipolar ion 偶极离子
 α , α' -dipyridyl α , α' -二吡啶(基)
 disaccharidase 二糖酶
 disaccharide 二糖

disaccharide intolerance 二糖不耐量
diisopropylphosphofluoride 二异丙基磷酸氟化物
dissociation curve 解离曲线
distribution coefficient 分配系数
disulfides 二硫化物
disulfide bond 二硫键
disulfide linkage 二硫键
disulfide group 二硫基
dithionite 连二亚硫酸
dityrosine 二酪氨酸
divalent feedback inhibition 二价反馈抑制
DNA central dogma DNA 中心法则
DNA-directed RNA polymerase
DNA 指导的 RNA 聚合酶
DNA-RNA hybrid DNA-RNA 杂交体
DNA polymerase (deoxyribonucleic acid polymerase) DNA 聚合酶
DNase (deoxyribonuclease) 脱氧核糖核酸酶
docosahexenoic acid 二十二碳六烯酸
n-docosanoic acid (behenic acid) 正二十二烷酸
n-dodecanoic acid (lauric acid) 正十二烷酸
dodecanoyl coenzyme A synthetase
十二酰辅酶 A 合成酶
dodecyl sodium sulfate 十二烷基硫酸钠
docking protein SRP 受体停泊蛋白
dolichol phosphate 磷酸多萜醇
dominance 显性
Donnan equilibrium 道南平衡
Dopa (3, 4-dihydroxyphenylalanine)
多巴 (3, 4-二羟苯丙氨酸)
Dopa decarboxylase 多巴脱羧酶
dopamine 多巴胺
dopamine hydroxylase 多巴胺羟化酶
double bond 双键
double helical double helix 双螺旋形的双螺旋
double helix 双螺旋
DNA polymerase DNA 聚合酶
DPN (nicotinamide adenine dinucleotide)
尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸
DPNase (nicotinamide adenine dinucleotidase)
DPN 酶
DPNH (nicotinamide adenine dinucleotide-reduced)
还原型 DNP

D-sphinganine D-二氢神经精氨酸
dulcitol 半乳糖醇
duplex DNA 双链 DNA
dynamic action of food 食物的动力作用
dynamic equilibrium 动态平衡
dynorphin 力啡肽

E

early mRNA 早期 mRNA
ecdysone 蜕化激素, 蜕皮激素
edestin 麻仁球蛋白
Edman's reagent Edman 氏试剂 (测肽链 N-末端)
effector 效应物
egg albumin (ovalbumin) 卵清蛋白
egg white protein 卵清蛋白
eicosadienoic acid 二十碳二烯酸
eicosatrienoic acid 二十碳三烯-5, 8, 11 酸
n-eicosanoic acid (arachidonic acid) 花生酸
elaiidic acid 反油酸
elastase 弹性蛋白酶
elastin 弹性蛋白
electric double layer 双电层
electrode potential 电极势
electrolyte 电解质
electrolyte pump 电解质泵
electromotive force 电动势
electron 电子
electron acceptor 电子受体
electron carrier 电子载体
electron carrier protein 电子传递蛋白
electron donor 电子给体
electron spin resonance signals 顺磁共振现象
electron transfer 电子传递
electron-transferring flavoprotein
电子传递黄素蛋白
electron transport 电子传递
electron transport chain 电子传递链 (呼吸链)
electron transport system 电子传递系统
electrophilic group 亲电子基团
electrophoresis 电泳
electrostatic forces 静电力
eleostearic acid 十八碳三烯酸
 β -elimination reaction β -消去反应

elongation factor 延伸因子
 eluant 洗脱液
 eluate 洗脱物
 eluent 洗脱液
 elution 洗脱
 emetine 吐根碱
 emulsifier 乳化剂
 emulsin 苦杏仁酶
 emulsion 乳胶, 乳剂
 enamel protein 釉质蛋白
 enantiomorph 对映体
 endergonic process 吸能过程
 endergonic reactions 吸能反应
 end group 末端基团
 end group analysis 末端分析
 endocrine 内分泌
 endocytosis 内吞作用
 endogenous 内源的
 endonuclease 内切核酸酶
 endopeptidase 内肽酶, 肽链内切酶
 endoplasmic reticulum membrane 内质网膜
 endorphin 内啡肽
 endotoxin 内毒素
 energy 能量
 energy metabolism 能量代谢
 energy-rich compounds 高能化合物
 energy-rich bond 高能键
 energy-rich phosphate 高能磷酸化合物
 energy transformations 能量转变
 energy-yielding reactions 产能反应
 enhancer 增强子
 enkephalin 脑啡肽
 enol-1-0-carboxyphenylamino-1-deoxyribose
 phosphate 烯酸-1-0-羧苯氨基-1-脱氧核糖磷酸
 5-enolpyruvyl shikimic acid-3-phosphoric acid
 5-烯醇丙酮酰莽草酸-3-磷酸
 enols 烯醇
 enolase 烯醇化酶
 enoyl-ACP reductase 脂烯酰-ACP 还原酶
 enoyl-acyl carrier protein reductase
 烯酰基-酰基载体蛋白还原酶
 enoyl coenzyme A hydratase (crotonase)
 烯酰辅酶 A 水酶, 巴豆酸酶

enoyl reductase 烯酰还原酶
 entatic state 拉紧态
 enterocrimin 促肠液激素
 enterogastrone 肠抑胃素
 enterokinase 肠激酶, 肠肽酶
 enthalpy 热焓
 entropy 熵
 enzyme 酶
 enzymology 酶学
 epinephrine 肾上腺素
 epinine 麻黄宁, N-甲基-二羟苯乙胺
 episome 附加体
 epoxide 环氧化物
 equilibrium constant 平衡常数
 equivalent 当量, 当量的, 相当的
 equilin 马烯雌酮
 ergocalciferol 麦角钙化甾醇, 维生素 D₂
 ergosterol 麦角甾醇
 error free repair 避免差错的修复
 error prone repair 倾向差错的修复
 erythrocytine 无脊椎动物血红蛋白
 erythrocytine 血球铜蛋白, 超氧化物歧化酶
 erythrocyte 红细胞, 红血球
 erythropoiesis 红细胞生成
 erythropoietin 促红细胞生成素
 D-erythrose D-赤藓糖
 erythrose-4-phosphate 赤藓糖-4-磷酸
 D-erythrulose D-赤藓酮糖
 essential amino acids 必需氨基酸
 essential fatty acids 必需脂肪酸
 esters 酯
 esterase 酯酶
 ester bond 酯键
 esterification 酯化作用
 estradiol 雌二醇
 estrane 雌烷
 estriol 雌三醇
 estrogens 雌激素
 estrone 雌酮
 ethanolamine 乙醇胺, 胆胺
 ethanolamine kinase 乙醇胺激酶
 ethanol dehydrogenase 乙醇脱氢酶
 ethyl acetate 乙酸乙酯

ethyl alcohol 乙醇
 ethyl butyrate 丁酸乙酯
 ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA)
 乙二胺四乙酸
 ethylenimine 乙撑亚胺
 ethylglycinate 甘氨酸乙酯
 etioporphyrin 本卟啉
 eucaryote 真核细胞
 euchromatin 常染色质
 evolution 进化
 exchange reactions 交换反应
 excision repair 切除修复
 exclusion-chromatography 排阻层析
 exergonic process 放能过程
 exergonic reaction 放能反应
 exocytosis 外吐作用
 exogenous 外源的
 exonuclease 外切核酸酶
 exopeptidase 外肽酶(肽链外切酶)
 extensin 伸展蛋白
 extinction 消化
 extracellular fluid 细胞外液
 extract 提取, 提取液
 exon 外显子

F

facultative 兼性的
 FAD phosphophorylase FAD 焦磷酸化酶
 f_0 (molar frictional coefficient) 克分子摩擦系数
 f/f_0 (frictional ratio) 摩擦比
 facilitated transport 易化转运
 FAD pyrophosphorylase FAD 焦磷酸化酶
 familial high-density lipoprotein deficiency
 家族性高密度脂蛋白缺乏
 farnesyl pyrophosphate 焦磷酸法呢醇
 fat factor of food 食物脂肪因子
 fat soluble vitamin 脂溶性维生素
 fatty acid 脂肪酸
 fatty-acid synthetase system
 脂肪酸合成酶复合体系
 fattyacyl-acyl carrier protein 脂肪酰基载体蛋白
 fatty acyl coenzyme A 脂肪酰辅酶 A

fatty acyl coenzyme A dehydrogenase
 脂肪酰辅酶 A 脱氢酶
 fatty acyl-CoA oxidation enzymes
 脂酰-CoA 氧化酶类
 fatty aldehyde 脂肪醛
 fatty liver 脂肪肝
 fecal fat 粪便脂肪
 feedback inhibition 反馈抑制
 feedforward 前馈
 feedback regulation 反馈调节
 female sex hormone 雌性激素
 fermentation 发酵
 ferment 酵素, 酶
 ferredoxin 铁氧(化)还(原)蛋白
 ferredoxin-reducing substance
 铁氧还蛋白还原基质
 ferricyanide 高铁氰化物
 ferricytochrome c 高铁细胞色素 c
 ferricytochrome oxidase 高铁细胞色素氧化酶
 ferridoxin 铁氧还蛋白
 ferrihemoglobin (methemoglobin) 高铁血红蛋白
 ferric hydroxide 氢氧化高铁
 ferriprotoporphyrin (Hemin) 高铁原卟啉
 ferriprotoporphyrin hydroxide (Hematin)
 羟高铁血红素
 ferritin 铁蛋白
 ferrochelatae 亚铁螯合酶
 ferrocyanide 亚铁氰化物
 ferrocytochrome 亚铁细胞色素
 ferrocytochrome c 亚铁细胞色素 c
 ferrocytochrome oxidase 亚铁细胞色素氧化酶
 ferrocytochrome c-oxidoreductase
 亚铁细胞色素氧化还原酶
 ferrohmatoporphyrin 亚铁血卟啉
 ferroheme (亚铁) 血红素
 ferroheme-imidazole (亚铁) 血红素-异吡唑
 ferroporphyrin 铁卟啉
 ferroprotoporphyrin (Heme) 亚铁原卟啉(血红素)
 fetuin 胎球蛋白
 fertility factor (sex factor) (F factor)
 致育因子(性因子)(F 因子)
 fibril 原纤维
 fibrin (血)纤维蛋白(单体)

fibrinase (血)纤维形成酶
fibrinogen (血)纤维蛋白原
fibrinopeptide (血)纤维蛋白肽
fibrin stabilizing factor (FSF) (血)纤维稳定因子
fibrous DNA 纤维状 DNA
fibrous protein 纤维状蛋白质
ficin 无花果蛋白酶
first order reaction 一级反应
flavanone 黄烷酮
flavin 黄素
flavin adenine dinucleotide (FAD)
 黄素腺嘌呤二核苷酸
flavin adenine dinucleotide reduced (FADH₂)
 还原型黄素腺嘌呤二核苷酸
flavin dehydrogenases 黄素脱氢酶类
flavin enzyme 黄素酶
flavin mononucleotide (FMN) 黄素单核苷酸
flavin mononucleotide reduced (FMNH₂)
 还原型黄素单核苷酸
flavin nucleotide 黄素核苷酸
flavin nucleotide pyrophosphorylase
 黄素核苷酸焦磷酸化酶
flavodoxin 黄素氧(化)还(原)蛋白
flavokinase 黄素激酶
flavones 黄酮
flavonol 黄酮醇
flavoprotein 黄素蛋白
flavoprotein dehydrogenase 黄素蛋白脱氢酶
flocculation of protein 蛋白质结絮(作用)
flotation constants 漂浮常数
'flower' model 花状模型
flouxuridine 5-氟脱氧尿苷
fluid 液体
fluorescence polarization 荧光偏振
fluorescence spectra 荧光光谱
fluorocitrate 氟代柠檬酸盐
9 α -fluorocortisol 9 α -氟皮质醇
9 α -fluoro- Δ^1 -cortisol 9 α -氟- Δ^1 皮质醇
5-fluorodeoxyuridine 5-氟脱氧尿苷
1-fluoro-2, 4-dinitrobenzene (FDNB)
 1-氟-2, 4-二硝基苯
5-fluorouracil 5-氟尿嘧啶
folacin 叶酸

folding 折叠
folic acid (pteroylglutamic acid) 叶酸
folinic acid 亚叶酸
follicle stimulating hormone (FSA) 促卵泡激素
follicle-stimulating hormone releasing factor
(FRF) 促卵泡激素释放因子
formaldehyde 甲醛
formaldehyde-activating enzyme 甲醛活化酶
formamidase 甲酰胺酶
formamide 甲酰胺
5-formamidoimidazole-4-carboxamide
 ribonucleotide 5-甲酰氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸
formic acid 甲酸
formimino-亚氨基
formiminoglutamate formiminotransferase
 亚胺甲基谷氨酸亚胺甲基转移酶
formiminoglutamate hydratase
 亚胺甲基谷氨酸水化酶
formiminoglutamic acid 甲胺亚基谷氨酸
N-formiminoglutamic acid N-甲亚氨基谷氨酸
5-formimino-FH₄ 5-甲亚氨基-FH₄
formiminoglycine 亚胺甲基甘氨酸
formiminoglycine formimino transferase
 亚胺甲基甘氨酸亚胺甲基转移酶
formimino group 亚胺甲基
N⁵-formiminotetrahydrofolate cyclodeaminase
 N⁵-亚胺甲基四氢叶酸环化脱胺酶
N⁶-formiminotetrahydrofolic acid
 N⁶-亚胺甲基四氢叶酸
formiminotransferase 亚胺甲基转移酶
formyl-甲酰(基)
formylglutamate formyl transferase
 甲酰谷氨酸甲酰基转移酶
N-formyl-L-glutamate iminohydrolase
 N-甲酰基-L-谷氨酸亚氨基水解酶
formylglutamic acid 甲酰谷氨酸
formylglycinamide ribonucleotide
 甲酰甘氨酸酰胺核苷酸
formylglycinamide ribotide 甲酰甘氨酸酰胺核苷酸
formylglycinamide ribotide synthetase
 甲酰甘氨酸核苷酸合成酶
N¹⁰-formyl-tetrahydrofolate N¹⁰-甲酰四氢叶酸

α -N-formylglycinamide rib nucleotide
 α -N-甲酰甘氨酸核苷酸
N-formylkynurenine N-酰基犬尿氨酸
N-formylmethionine N-甲酰蛋氨酸
N-formylmethionyl-tRNA N-甲酰蛋氨酸-tRNA
N-formyltetrahydrofolate deacylase
 N-甲酰四氢叶酸脱酰基酶
N⁵-formyltetrahydrofolate isomerase
 (cyclodehydrase) N⁵-甲酰四氢叶酸异构酶(环化脱水酶)
formyltetrahydrofolate synthetase
 甲酰四氢叶酸合成酶
N⁵-formyltetrahydrofolic acid N⁵-甲酰四氢叶酸
N¹⁰-formyltetrahydrofolic acid N¹⁰-甲酰四氢叶酸
frameshift mutation (phase-shift mutation)
 移码突变(相移突变)
fragment 碎片, 片段
free energy 自由能
free fatty acid 游离脂肪酸
free radical 游离基
friction ratio (f/f_0) 摩擦比
 α -D-fructofuranose (α -D-fructose)
 α -D-呋喃果糖
 β -D-fructofuranose β -D-呋喃果糖
fructokinase 果糖激酶
D-fructose D-果糖
 α -D-fructose α -D-果糖
fructose diphosphate 二磷酸果糖
fructose 1, 6-diphosphate (FDP)
 1, 6-二磷酸果糖
fructose diphosphate aldolase 二磷酸果糖醛缩酶
fructose 1, 6-diphosphate phosphatase
 1, 6-二磷酸果糖磷酸酶
fructose phenylosazone 果糖苯脲
fructose 1-phosphate 1-磷酸果糖
fructose 1-phosphate aldolase 1-磷酸果糖醛缩酶
FSH (follicle stimulating hormone) 促卵泡激素
fucose 岩藻糖
fucosidase 岩藻糖苷酶
fumarase 延胡索酸酶
fumarate 延胡索酸盐
fumaric acid 延胡索酸
4-fumarylacetoacetic acid 4-延胡索酰乙酰乙酸

fumarylacetoacetase 延胡索酰乙酰乙酸酶
furan 呋喃
furanose 呋喃糖
furfural 糠醛
futile cycle (耗能性) 无效循环(反应)

G

gadoleic acid 廿碳-9 烯酸
D-galactans D-半乳糖
galactocerebrosidase 半乳糖脑苷脂酶
galactocerebroside sulfokinase
 半乳糖脑苷脂硫激酶
galactokinase 半乳糖激酶
galactolipids 半乳糖脂
 α -D-galactopyranose 吡喃型半乳糖
4-O- β -D-galactopyranosyl-D-glucopyranose (β -lactose) β -乳糖
galactosamine 半乳糖胺
D-galactose D-半乳糖
galactose oxidase 半乳糖氧化酶
galactose permease 半乳糖透性酶
galactose-1-phosphate 1-磷酸半乳糖
galactose 1-phosphate uridylyl transferase
 半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶
galactosemia 半乳糖血症
 α -galactosidase α -半乳糖苷酶
 β -galactoside β -半乳糖苷
galactosphingolipid 半乳糖神经鞘脂
galactosuria 半乳糖尿症
galactosylation 半乳糖苷化
galactosyl ceramide 半乳糖苷神经酰胺
galactosyl ceramide- β -galactosylhydrolase
 半乳糖苷神经酰胺- β -半乳糖苷水解酶
galactosylglucose (lactose) 乳糖
galactosylglyceride 半乳糖苷甘油
 β -galactosyl hydrolase β -半乳糖苷水解酶
galactosylsphingene 半乳糖苷鞘氨醇
galactosylsphingene transferase
 半乳糖苷鞘氨醇转移酶
galacturonic acid 半乳糖醛酸
D-galacturonic acid D-半乳糖醛酸
gamma globulin 丙种球蛋白
ganglioside 神经节苷脂

gangliosidosis 神经节苷脂沉积症
 gap 缺口
 gas constant 气体常数
 gas liquid chromatography 气液色谱法
 gastric lipase 胃脂肪酶
 gastricsin 胃亚蛋白酶
 gastrins 促胃液素
 gelatin 白明胶
 gel filtration 凝胶过滤
 gene 基因
 gene expression 基因表达
 gene family 基因族
 gene mutation 基因突变
 gene order 基因序列
 genetic code 遗传密码
 genetic information 遗传信息
 genetic map 遗传图
 genetic repair mechanism 遗传修复机制
 genetic transcription 基因转录
 genetics 遗传学
 genetic engineering 遗传工程
 genome 基因组
 genotype 基因型
 gentiobiose 龙胆二糖
 geraniol 牻牛儿醇
 geranyl pyrophosphate 焦磷酸牻牛儿脂
 geranyl pyrophosphate synthetase
 牻牛儿(基)焦磷酸合成酶
 germ line 胚原型
 G factor (translocase) G 因子
 giant RNA 巨型 RNA
 Girard's reagent Girard 氏试剂(用于提取酮类固
 醇的试剂)
 gliadin 麦醇溶蛋白
 globin 珠蛋白
 globin ferroporphyrin 珠蛋白铁卟啉
 globoside 红细胞糖苷脂
 globular DNA 球状 DNA
 globular protein 球状蛋白质
 globulin 球蛋白
 α -globulin α -球蛋白
 glomerular filtration 肾小球滤过作用
 glomerular membrane 肾小球膜

glomerulus 肾小球
 glucagon 胰高血糖素
 glucan 葡聚糖
 α -1, 4-glucan-4-glucanohydrolase
 α -1, 4-葡聚糖-4-葡聚糖水解酶
 α -1, 4-glucan maltohydrolase (β -amylase)
 β -淀粉酶
 α -1, 4 \rightarrow α -1, 4-glucantransferase
 α -1, 4 \rightarrow α -1, 4 葡聚糖转移酶
 glucocerebrosidase 葡萄糖脑苷脂酶
 glucocerebroside 葡萄糖脑苷脂
 glucogenesis 葡萄糖生成作用(生糖作用), 糖再生
 glucokinase 葡萄糖激酶
 gluconeogenesis 糖原异生作用
 D-gluconic acid D-葡萄糖酸
 δ -gluconolactone δ -葡萄糖酸内酯
 glucopyranose 吡喃型葡萄糖
 α -D-glucopyranose α -D-吡喃型葡萄糖
 α -D-glucopyranosyl- β -D-fructofuranoside
 (sucrose) 蔗糖
 4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranose
 (β -maltose) β -麦芽糖
 glucosamine 氨基葡萄糖
 glucosamine 6-phosphate 6-磷酸氨基葡萄糖
 α -D-glucose α -D-葡萄糖
 glucose tolerance test 葡萄糖耐量试验
 glucose 1, 6-diphosphate 1, 6-二磷酸葡萄糖
 glucose:nitrogen ratio 葡萄糖:氮比例
 glucose oxidase 葡萄糖氧化酶
 D-glucose phenyllosazone D-葡萄糖苯脎
 glucose-6-phosphatase 葡萄糖-6-磷酸酶
 glucose 1-phosphate 1-磷酸葡萄糖
 glucose 6-phosphate 6-磷酸葡萄糖
 glucose 6-phosphate dehydrogenase
 6-磷酸葡萄糖脱氢酶
 glucose phosphate isomerase 磷酸葡萄糖异构酶
 glucose-sorboside 葡萄糖-山梨糖苷
 glucose tolerance 葡萄糖耐量
 glucosidase 葡萄糖苷酶
 glucoside 葡萄糖苷
 glucosidic bond 葡萄糖苷键
 D-glucoside-L-arabinoside
 D-葡萄糖基-L-阿拉伯糖苷

D-glucoside-L-sorboside D-葡萄糖基-L-山梨糖苷
 3-glucosiduronate 3-葡萄糖苷醛酸
 glucosiduronic acid 葡萄糖苷醛酸
 glucosiduronide 葡萄糖苷醛酸
 glucosphingolipid 葡萄糖鞘脂类
 glucosylceramide 葡萄糖苷神经酰胺
 glucosyl diacylglycerol 葡萄糖二酰基甘油
 β -glucosyl enzyme β -葡萄糖苷酶
 glucosylglucose (maltose) 麦芽糖
 β -glucosyl transferase β -转葡萄糖苷酶
 glucuronic acid 葡萄糖醛酸
 glucuronic acid cycle 糖醛酸途径
 D-glucuronic acid D-葡萄糖醛酸
 L-glucuronic acid L-葡萄糖醛酸
 β -glucuronidase β -葡萄糖苷醛酶
 glucuronyl transferase 转葡萄糖醛酸酶
 glumitocin 谷催产素
 glutaconyl coenzyme A 戊烯二酰(基)辅酶 A
 glutamate 谷氨酸盐
 glutamate-aspartate aminotransferase
 谷氨酸-天冬氨酸转氨酶
 glutamate decarboxylase 谷氨酸脱羧酶
 glutamate dehydrogenase (glutamic acid
 dehydrogenase) 谷氨酸脱氢酶
 glutamic acid 谷氨酸
 glutamic acid semialdehyde 谷氨酸半醛
 glutamic acid formimino transferase
 谷氨酸转甲亚氨酶
 glutamic-aspartic aminotransferase
 谷氨酸天冬氨酸转氨酶
 glutamic-lysine 谷氨酸-赖氨酸
 glutamic-oxaloacetic aminotransferase
 (glutamic-aspartic aminotransferase) 谷草转
 氨酶(谷氨酸-天冬氨酸转氨酶)
 glutamic- γ -semialdehyde 谷氨酸- γ -半醛
 glutamic- γ -semialdehyde dehydrogenase
 谷氨酸半醛脱氢酶
 glutaminase 谷氨酰胺酶
 glutamine 谷氨酰胺
 glutamine synthetase 谷氨酰胺合成酶
 glutaminyl 谷氨酰(基)
 γ -glutamylalanine γ -谷氨酰丙氨酸

γ -glutamylamino acids γ -谷氨酰氨基酸
 γ -glutamyl-amino-butyrlic acid γ -谷氨酰- α -氨
 基丁酸
 γ -glutamyl cycle γ -谷氨酰循环
 γ -glutamyl cyclotransferase γ -谷氨酰环化转
 移酶
 γ -glutamyl cysteine γ -谷氨酰半胱氨酸
 α -glutamylcysteine synthetase
 α -谷氨酰半胱氨酸合成酶
 γ -glutamylcysteine synthetase
 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶
 γ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine (glutathione)
 谷胱甘肽
 γ -glutamyl phosphate γ -谷氨酰磷酸
 γ -glutamyl transpeptidase γ -谷氨酰转肽酶
 glutaryl semialdehyde 戊二酰半醛
 glutaryl-CoA
 glutaric acid 戊二酸
 glutaryl coenzyme A 戊二酰辅酶 A
 glutaryl-CoA dehydrogenase 戊二酰辅酶 A 脱氢
 酶
 glutathione 谷胱甘肽
 glutathione-insulin transhydrogenase 谷胱甘肽-
 胰岛素转氢酶
 glutathione peroxidase 谷胱甘肽过氧化物酶
 glutathione reductase 谷胱甘肽还原酶
 glutathione synthetase 谷胱甘肽合成酶
 D-glyceraldehyde D-甘油醛
 L-glyceraldehyde L-甘油醛
 glyceraldehyde 3-phosphate 3-磷酸甘油醛
 glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
 3-磷酸甘油醛脱氢酶
 D-glycerate dehydrogenase D-甘油酸脱氢酶
 glyceric acid 甘油酸
 glycerin 甘油
 glycerokinase 甘油激酶
 glycerol 甘油
 glycerol phosphate 磷酸甘油
 glycerol 3-phosphate 3-磷酸甘油
 L-glycerol 3-phosphate 3-磷酸-L-甘油
 glycerol 3-phosphate dehydrogenase
 3-磷酸甘油脱氢酶
 glycerol 3-phosphate phosphatase

3-磷酸甘油磷酸酶
 glucerophosphate transacylase
 磷酸甘油转酰基酶
 glycerophosphatidate 甘油磷脂
 glyceryl ester 甘油酯
 glycidol 缩水甘油
 glycitol phosphate 磷酸缩水甘油
 glycineamide ribonucleotide 甘氨酸酰胺核苷酸
 glycineamide ribonucleotide transformylase
 甘氨酸酰胺核苷酸转甲酰基酶
 glycineamide ribotide 甘氨酸酰胺核苷酸
 glycineamide ribotide synthetase
 甘氨酸酰胺核苷酸合成酶
 glycineamide ribotide transformylase
 甘氨酸酰胺核苷酸转甲酰基酶
 glycine 甘氨酸
 glycine amidine transferase 甘氨酸咪基酸移换酶
 glycine oxidase 甘氨酸氧化酶
 glycocholic acid 甘氨酸胆酸
 glycoamine (guanidinoacetic acid) 胍基乙酸
 glycogen 糖原
 glycogenesis 糖原生成作用
 glycogenolysis 糖原分解作用
 glycogenic amino acid 生糖氨基酸
 glycogenesis (glycogen storage disease)
 糖原积累症
 glycogen phosphorylase 糖原磷酸化酶
 glycogen (storage) disease 糖原病
 glycogen synthetase 糖原合成酶
 glycogen synthetase D 糖原合成酶 D
 glycogen synthetase kinase 糖原合成酶激酶
 glycogen synthetase phosphatase
 糖原合成酶磷酸酶
 glycolipid 糖脂
 glycolipid galactose transferase
 糖脂半乳糖转移酶
 N-glycolylneuraminic acid
 N-羟乙酰神经氨(糖)酸
 glycolysis 酵解
 glycoporphin 血型糖蛋白
 glycoprotein 糖蛋白
 glycoprotein- α_1 -globulin 糖蛋白- α_1 -球蛋白

glycoside 糖苷
 glycosidic bond 糖苷键
 glycosidic linkage 糖苷键
 glycosphingolipid 糖鞘脂类
 glycosuria 糖尿
 glycosyl-糖基
 glycosylation 糖苷化作用
 glycosyl bond 糖苷键
 glycosylglycerol 甘油葡萄糖苷
 glycosyltransferase 转葡萄糖苷酶
 glycyL-甘氨酸
 glycyLglycine dipeptidase 甘氨酸甘氨酸二肽酶
 glycyLglycyLglycine 甘氨酸甘氨酸甘氨酸
 glycyL-L-proline 甘氨酸-L-脯氨酸
 glyoxalase 乙二醛酶
 glyoxylate aminotransferase 乙醛酸转氨酶
 glyoxylate carboligase 乙醛酸碳连接酶
 glyoxylate reductase 乙醛酸还原酶
 glyoxylic acid 乙醛酸
 GMP (guanosine 5'-monophosphate) 鸟苷一磷酸
 golgi apparatus 高尔基体
 gonadotropic hormone 促性腺激素
 gonadotropins 促性腺激素
 gramicidin S 短杆菌肽 S
 gromule 分泌沟
 grape sugar 葡萄糖
 griseofulvin 灰黄霉素
 group displacement in enzyme reactions
 酶反应中基团置换
 group exchange in enzyme reactions
 酶反应中基团交换
 growing point 生长点
 growth hormone (somatotropin) 生长激素
 growth hormone regulatory factors
 生长激素调节因子
 growth hormone releasing factor (GRF)
 生长激素释放因子
 GTP (guanosine triphosphate) 三磷酸鸟苷
 quadridentate "四爪"状
 guanidine 胍
 guanidinium group 胍基
 guanidino acetate methyltransferase
 胍乙酸转甲基酶

guanidinoacetic acid 胍基乙酸
 γ -guanidino butyric acid γ -胍丁酸
 guanidino ethylserylphosphate
 胍乙基丝氨酸磷酸
 guanine (2-aminohypoxanthine)
 鸟嘌呤(2-氨基次黄嘌呤)
 guanine deaminase 鸟嘌呤脱氨酶
 guanine deoxyribonucleoside 鸟嘌呤脱氧核苷
 guanosine 鸟苷
 guanosine deaminase 鸟苷脱氨基酶
 guanosine diphosphate (GDP) 鸟嘌呤核苷二磷酸
 guanosine diphosphate colitose 二磷酸鸟苷可立糖
 guanosine diphosphate fucose 二磷酸鸟苷岩藻糖
 guanosine diphosphate galactose
 二磷酸鸟苷半乳糖
 guanosine diphosphate glucose 二磷酸鸟苷葡萄糖
 guanosine diphosphate mannose
 二磷酸鸟苷甘露糖
 guanosine diphosphate phosphorylase
 二磷酸鸟苷磷酸化酶
 guanosine diphosphate rhamnose
 二磷酸鸟苷鼠李糖
 guanosine diphosphate sugars 二磷酸鸟苷糖类
 guanosine 5'-monophosphate (guanylic acid,
 GMP) 磷酸鸟苷(鸟苷酸)
 guanosine triphosphate (GTP) 三磷酸鸟苷
 guanyl nucleotide exchange factor
 鸟酰核苷酸交换因子
 guanylate synthetase 鸟嘌呤核苷酸合成酶
 guanylic acid (guanosine 5'-monophosphate)
 鸟苷酸(磷酸鸟苷)
 5'-guanylic acid (guanosine 5'-monophosphate)
 5' 鸟苷酸
 L-gulonic acid L-古洛糖酸
 L-gulonolactone 古洛糖酸内脂
 D-gulose D-古洛糖
 gyrase 旋转酶

H

hadacidin 羽田杀菌素
 haem (heme) 血红素
 haemagglutination 血凝集作用
 Hageman factor Hageman

因子(一种血凝起动因子)
 halfcystine (cysteine) 半胱氨酸
 halflife 半寿期
 halftime 半寿期
 halogen 卤素
 hapten 半抗原
 haptoglobin 结合珠蛋白, 触珠蛋白
 Harden-Young ester 哈杨二氏酯(1, 6-二磷酸果糖)
 Hartnup's disease 色氨酸加氧酶缺乏病
 Hb 血红蛋白
 HbCO (carbon monoxidehemoglobin)
 一氧化碳血红蛋白
 heat combustion 燃烧热
 heavy chain, immunoglobulin 免疫球蛋白重链
 helical conformation 螺旋构型
 helical content 螺旋含量
 helical structure 螺旋结构
 helical structure of protein 蛋白质螺旋结构
 helical turn 螺旋圈数
 helicase 解螺旋酶
 α -helix α -螺旋
 helix-coil transition 螺旋-线圈转变
 helix destabilizing protein 螺旋去稳定蛋白
 hematoporphyrin 血卟啉
 heme 血红素
 heme A 血红素 A
 heme proteins 血红素蛋白
 heme synthetase 血红素合成酶
 hemiacetal 半缩醛
 hemiacetal bond 半缩醛键
 hemiacetal carbon atom 半缩醛碳原子
 hemicellulose 半纤维素
 hemiketal 半酮缩醇
 hemin 氯高铁血红素
 hemin test 氯高铁血红素试验
 hemochrome 血色原
 hemochromogen 血色原
 haemocypin 血铜蛋白
 haemocyanin 血蓝蛋白
 hemoflavoproteins 血黄素蛋白
 hemoglobin (Hb) 血红蛋白
 hemoglobinopathies 血红蛋白病

hemopexin 血液结合素
hemoprotein 血红素蛋白
hemosiderin 含血铁黄素
hepadnavirus 嗜肝 DNA 病毒
heparan sulfate (heparitin sulfate)
硫酸乙酰肝素
heparan sulfate sulfatase 硫酸乙酰肝素硫酸酯酶
heparin 肝素
 β -heparin (dermantan sulfate)
 β -肝素(硫酸皮肤素)
heparinase 肝素酶
heparitin 类肝素
heparitin sulfate 硫酸类肝素
hepatic fructokinase 肝果糖激酶
hepatic phosphorylase kinase 肝磷酸化酶激酶
hepatic phosphorylase kinase deficiency disease
肝磷酸化酶激酶缺乏病
hepatitis B virus 乙型肝炎病毒
hepatocerinin 促肝泌素
hepatocuprein 肝铜蛋白
hepatophosphorylase-deficiency glycogenesis
肝磷酸化酶缺乏性糖原积聚病
heptose 庚糖
heptulose 庚铜糖
D-galacto-heptulose D-半乳-庚铜糖
D-gulo-heptulose D-古洛-庚铜糖
D-ido-heptulose D-艾杜-庚铜糖
D-manno-heptulose D-甘露-庚铜糖
D-talo-heptulose D-塔罗-庚铜糖
hereditary disease 遗传病
herpesvirus 疱疹病毒
heterochromatin (dense chromatin)
异染色质(稠密染色质)
heterochromatinization 异染色质化
heterochromosome 异染色体
heteroduplex 异源双链, 杂交双链
heterogeneous nuclear RNA 核内不均一核糖核酸
heterogalactosidase 异半乳糖苷酶
heteroglycan 杂聚糖
heterokaryon 异核体, 杂核体
heterooligosaccharide 杂寡糖
heteropolysaccharide 杂多糖
n-hexacosanoic acid (cerotic acid)

正-二十六(烷)酸, 蜡酸
n-hexacosanoic acid (palmitic acid)
正-十六(烷)酸, 软脂酸
hexadecanoyl coenzyme A dehydrogenase
软脂酰辅酶 A 脱氢酶
9-hexadecenoic acid (palmitoleic acid)
棕榈油酸, 9-十六碳烯酸
hexahydroxycyclohexane (inositol)
肌醇, 环己六醇
hexan 己烷
n-hexanoic acid (caproic acid) 正-己酸
hexasecharide 己糖类
hexitol 己糖醇
hexokinase 己糖激酶
hexonic acid 己糖酸
hexosamines 己糖胺, 氨基乙糖
hexosamidase A 己糖酰胺酶 A
hexose 己糖
hexose diphosphate 二磷酸己糖
hexoseisomerase 己糖异构酶
hexose phosphate 磷酸己糖
hexose phosphate isomerase 磷酸己糖异构酶
hexose phosphate shunt 磷酸己糖旁路
hexulose 己酮糖
hexuronic acid 己糖醛酸
high energy bond 高能键
high energy phosphate 高能磷酸键
hippuric acid 马尿酸
histamine 组胺
histidase 组氨酸酶
L-histidine L-多氨酸
histidine ammonia-lyase 组氨酸 NH₂ 裂合酶
histidine decarboxylase 组氨酸脱羧酶
histidine ferroprotoporphyrin 组氨酸亚铁原卟啉
histidinemia 组氨酸血症
histidinal 组氨醛
histidinol 组氨醇
histidinol dehydrogenase 组氨醇脱氢酶
histidinol phosphate 组氨醇磷酸
L-histidinol phosphate L-组氨醇磷酸
histidinol phosphatase 组氨醇磷酸酶
L-histidinol phosphate-glutamate aminotransferase L-磷酸组氨醇-谷氨酸氨基转移酶

histidinol phosphate phosphatase
磷酸组氨酸磷酸酶

histidinol phosphate trasaminase
组氨酸醇磷酸转氨酶

histidyl-seryl peptides 组氨酰-丝氨酰肽类

histone 组蛋白

histone repression 组蛋白阻遏作用

holocarboxylase 羧化酶全酶

holocarboxylase synthetase 羧化酶全酶合成酶

holoenzyme 全酶

cis-homocaconitase 高顺乌头酸酶

cis-homocaconitic acid 高顺乌头酸

homocaconitate hydratase 高乌头酸水合酶

homocarginine 高精氨酸

homoserine 高丝氨酸

homocitrate synthase 高柠檬酸合酶

homocitric acid 高柠檬酸

homoisocitric acid 高异柠檬酸

homocysteine 高半胱氨酸

homocysteine methyltransferase
高半胱氨酸甲基转移酶

homocystine 高胱氨酸

homogentisate oxidase 尿黑酸氧化酶

homogentisic acid 尿黑酸

homogentisic acid 1, 2-dioxygenase
尿黑酸 1, 2-二加氧酶

homogentisic acid oxygenase 尿黑酸加氧酶

homogentisicase (homogentisate oxidase)
尿黑酸氧化酶

homologous protein 同源蛋白质

homopolymer 同聚物, 均聚体

homopolysaccharide 同聚多糖

homoserine phosphate 高丝氨酸磷酸

homoserine dehydrogenase 高丝氨酸脱氢酶

homoserine kinase 高丝氨酸激酶

homoserine succinylase 高丝氨酸琥珀酰酶

homoserine transacetylase 高丝氨酸转乙酰基酶

hormone 激素

human chorionic gonadotropin (chorionic
gonado-tropin) 人绒毛膜促性腺激素

human chorionic somatotropin (HCS)
人绒毛膜生长激素

human immunodeficiency virus (HIV)

人类免疫缺陷病毒

hyaluronic acid 透明质酸

hyaluronidase 透明质酸酶

hybridization technique 杂交技术

hydantoin 5-propionic acid 乙内酰脲 5-丙酸

hydrase 水化酶

hydride ion 氢阴离子, 带一对电子的质子

hydrindatin 还原茛菪酮

hydrocarbons 烃类, 碳氢化合物

hydrocortisone (cortisol) 氢化考的松(皮质醇)

hydrodynamic pressure 流体压

hydrogen acceptor 受氢体

hydrogen activation 氢激活

hydrogenase 氢化酶

hydrogen bond 氢键

hydrogen carrier 氢载体

hydrogen cyanide 氰化氢

hydrogen ion concentration 氢离子浓度

hydrogen peroxide 过氧化氢

hydrogen sulfide 硫化氢

hydrogen transfer 转氢

D- α -hydroperoxyfatty acid D- α -氢过氧脂肪酸

hydrolase 水解酶

hydrolysis 水解

hydroperoxidase 氢过氧化物酶

hydrophilic group 亲水基

hydrophobic bond 疏水键

hydrophobic group 疏水基

hydropyrimidine hydrase 氢嘧啶水化酶

hydroquinone 氢醌

hydrostatic pressure 静水压

α -hydroxy- ϵ -acetamidocaproic acid
 α -羟- ϵ -乙酰氨基己酸

β -hydroxy acid dehydrogenase β -羟酸脱氢酶

β -hydroxy acid oxidative decarboxylase
 β -羟酸氧化脱羧酶

β -hydroxyacyl-ACP dehydrase
 β -羟酰-ACP 脱水酶

β -hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase
 β -羟酰辅酶 A 脱氢酶

3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase
3-羟酰辅酶 A 脱氢酶

β -hydroxyacyl-CoA epimerase

β -羟脂酰 CoA 差向酶
 β -hydroxyacyl dehydrase β -羟酰脱水酶
 β -hydroxyacyl dehydrogenase β -羟酰脱氢酶
 hydroxyallysine 6-羟基赖氨酸
 3-hydroxy-4-aminobutyrate 2-羟-4-氨基丁酸
 α -hydroxy- ϵ -aminocaproic acid
 α -羟- ϵ -氨基己酸
 11- β -hydroxyandrost-4-ene-3, 17-dione
 11- β -羟雄(同)4-烯-3, 17-二酮
 3-hydroxyanthranilate oxygenase
 3-羟基-2-氨基苯甲酸加氧酶
 3-hydroxyanthranilic acid
 3-羟基邻氨基苯甲酸
 3-hydroxyanthranilic acid oxidase
 3-羟基-3-氨基苯甲酸氧化酶
 3-hydroxyanthranilic acid 3, 4-dioxygenase
 3-羟邻氨基苯甲酸 3, 4-二加氧酶
 hydroxyapatite 羟磷化石
 D- β -hydroxybutyrate dehydrogenase
 D- β -羟丁酸脱氢酶
 D- β -hydroxybutyric acid D- β -羟丁酸
 γ -hydroxybutyric acid γ -羟丁酸
 D- β -hydroxybutyryl-acyl carrier protein
 D β -羟丁酰-酰基载体蛋白
 L- β -hydroxybutyryl coenzyme A
 L- β -羟丁酰辅酶 A
 α -hydroxy- γ -carboxylpropyl thiamine
 pyrophosphate α -羟- γ -羧丙基焦磷酸硫胺素
 25-hydroxycholecalciferol 25-羟胆钙化醇; 25-羟
 维生素 D₃
 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase
 25 羟维生素 D₃-1-羟化酶
 7 α -hydroxycholesterol 7 α -羟胆固醇
 17-hydroxycorticosterone (cortisol)
 17-羟皮质酮, 氢化考的松, 皮质醇
 β -hydroxydecanoylthioester dehydrase
 β -羟癸酰硫酯脱水酶
 2-(β -hydroxyethyl)-4-methylthiazole
 2-(β -羟乙基)-4-甲基噻唑
 α -hydroxyethyl thiamine pyrophosphate
 α -羟乙基焦磷酸硫胺素
 hydroxy fatty acids 羟脂肪酸
 γ -hydroxyglutamic acid δ -semialdehyde

γ -羟谷氨酸- δ -半醛
 hydroxy group 羟基
 hydroxyhemin (hematin) 羟高铁血红素
 6-hydroxyindole 6-羟吲哚
 5-hydroxyindole acetic acid 5-羟吲哚乙酸
 5-hydroxyindolepyruvic acid 5-羟吲哚丙酮酸
 hydroxyindole-O-methyltransferase
 羟基吲哚-氧-甲基转移酶
 β -hydroxyisobutyric acid β -羟异丁酸
 β -hydroxyisobutyryl coenzyme A
 β -羟异丁酸辅酶 A
 β -hydroxy-isobutyric acid dehydrogenase
 β -羟异丁酸脱氢酶
 β -hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase
 β -羟异丁酰 CoA 水解酶
 β -hydroxyisovaleric aciduria β -羟异戊酸尿
 hydroxy keto acids 羟酮酸
 α -hydroxy- β -ketoadipic acid α -羟- β -酮己二
 酸
 3-hydroxykynurenine 3-羟犬尿氨酸
 hydroxylamine 羟胺
 hydroxylamine reductase 羟胺还原酶
 hydroxylase 羟化酶
 18-hydroxylase 18-羟化酶
 hydroxylation 羟化作用
 2-hydroxylignoceric acid (cerebronic acid)
 2-羟(基)二十四(烷)酸
 hydroxyl ion 羟离子
 hydroxyl radical 羟基
 hydroxyllysine 羟赖氨酸
 hydroxymethyl-羟甲基
 5-hydroxymethylcytosine (HMC)
 5-羟甲基胞嘧啶
 5-hydroxymethylcytosine α -glucoside
 5-羟甲基胞嘧啶- α -葡萄糖苷
 5-hydroxymethyldeoxyuridyate
 5-羟甲基脱氧尿苷酸
 5-hydroxymethyl-1, 2, 4, dioxypyrimidine
 (5-hydroxymethyluracil) 5-羟甲基-2, 4, 二
 氧嘧啶(5-羟甲基尿嘧啶)
 5-hydroxymethylfurfural 5-羟甲基糠醛
 β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme A
 β -羟- β -甲基戊二酰辅酶 A

hydroxy methylglutaryl coenzyme A lyase
 羟甲基戊二酰辅酶 A 裂合酶
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶
5-hydroxymethyl-2-oxy-4-aminopyrimidine (5-hydroxymethylcytosine) 5-羟甲基-2-氧-4-氨基嘧啶 (5-羟甲基胞嘧啶)
hydroxymethylpyrimidine kinase
 羟甲基嘧啶激酶
hydroxymethylpyrimidine phosphokinase
 羟甲基嘧啶磷酸激酶
5-hydroxymethyluracil 5-羟甲基尿嘧啶
 β -hydroxymyristic acid β -羟基豆蔻酸
12-hydroxyoleic acid (ricinoleic acid)
 12-羟油酸, 蓖麻酸
o-hydroxyphenylacetic acid 邻-羟苯乙酸
p-hydroxyphenyllactic acid 对-羟苯乳酸
p-hydroxyphenylpyruvate oxidase
 对-羟苯丙酮酸氧化酶
p-hydroxyphenylpyruvate 对-羟苯丙酮酸
4-hydroxyphenylpyruvic acid 4-羟苯丙酮酸
4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase
 4-羟苯丙酮酸二加氧酶
17- α -hydroxypregnenolone 17- α -羟孕烯醇酮
17-hydroxyprogesterone 17-羟黄体酮
hydroxyproline 羟脯氨酸
hydroxyprolinaemia 羟脯氨酸血症
hydroxyproline oxidase 羟脯氨酸氧化酶
3-hydroxypropionate 3-羟丙酸
3-hydroxypropionate dehydrogenase
 3-羟丙酸脱氢酶
 β -hydroxypropionyl coenzyme A
 β -羟丙酰辅酶 A
4-hydroxypyrazol (3, 4-d) pyrimidine (allopurinol) 别嘌呤酸
4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (hydroxyproline) 羟脯氨酸
8-hydroxyquinaldic acid 8-羟喹啉-2-羧酸
10-hydroxystearic acid 10-羟硬脂酸
3 α -hydroxysteroid dehydrogenase
 3 α -羟类固醇脱氢酶
16-hydroxytestosterone 16-羟睾酮
3'-hydroxythyronine 3'-羟甲状腺原氨酸

5-hydroxytryptamine (serotonin) 5-羟色胺
-hydroxytryptophan 5-羟色氨酸
5-hydroxytryptophan decarboxylase
 5-羟色氨酸脱羧酶
5-hydroxytryptophol 5-羟色醇, 5-羟- β -吲哚乙醇
o-hydroxytyramine (3, 4-dihydroxyphenylethylamine) 邻-羟酪胺 (3, 4-二羟苯乙酸)
hypercholesterolemia 高胆固醇血症
hyperchromic effect 增色效应
hyperchromicity 增色性
hyperglycemia 高血糖症
hyperglycemic-glycogenolytic factor (glucagon)
 胰高血糖素
hyperglycinemia 高甘氨酸血症
hyperinsulinism 胰岛素过多症
hyperlipoproteinemia 高脂蛋白血症
hyperlysineamia 赖氨酸血症
hyperosmotic effect 高渗效应
hyperoxaluria 高草酸尿症
hyperpotassemia 高血钾症
hyperprolinemia I 高脯氨酸血症 I
hypersensitivity 过敏性
hypertonic contraction 高渗性收缩
hypertonic solution 高渗溶液
hypertonicity 高渗性
hypoalbuminemia 低清蛋白血症
hypochromic effect 减色效应
hypochromicity 减色性
hypofibrinogenemia 低纤维蛋白血症
hypoglycemia 低血糖(症)
hypoglycemic coma 低血糖昏迷
hypoglycemic factor (insulin)
 低血糖因子(胰岛素)
hypotaurine 亚牛黄酸, 氨基亚磺酸
hypotension 低渗, 低张
hypotonic contraction 低渗性收缩
hypotonic expansion 低渗性膨胀
hypotonic solutions 低渗性溶解
hypoxanthine 次黄嘌呤
hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase 次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶
hypoxanthine ribonucleotide (inosine 5' monophosphate) 次黄嘌呤核苷酸

hypoxanthine ribotide (inosine 5'-monophosphate)
次黄嘌呤核苷酸

I

ibotenic acid 鹅膏蕈氨酸
ichthulin 鱼卵磷蛋白
D-idose D-艾杜糖
 α -L-iduronase α -L-艾杜糖醛酸酶
iduronic acid 艾杜糖醛酸
imbacillitase phenylpyruvica (phenylketonuria)
苯丙酮酸尿性智力发育不全, 苯酮尿症
imidazole 咪唑, 异吡唑
imidazoleacetic acid 咪唑乙酸
imidazole acetal phosphate 咪唑缩醛磷酸
imidazole acetal phosphatide 咪唑缩醛磷脂
 β -imidazolealanine (histidine)
 β -咪唑丙氨酸(组氨酸)
imidazoleglycerol phosphate 咪唑甘油磷酸
imidazoleglycerol phosphate dehydrogenase
咪唑甘油磷酸脱氢酶
imidazoleglycerol phosphate dehydratase
咪唑甘油磷酸脱水酶
imidazole group 咪唑基
imidazolepyruvic acid 咪唑丙酮酸
imidazole ring 咪唑环
imidazolone propionase 咪唑酮丙酸酶
4-imidazolone-5-propionic acid 4-咪唑酮-5-丙酸
imino acid 亚氨基酸
immobilized enzyme 固相酶
immune response 免疫反应
immunoelectrophoresis 免疫电泳
immunoglobulin (Ig) 免疫球蛋白
immunological activity 免疫活性
IMP cyclohydrolyase 次黄嘌呤核苷酸环水解酶
incision 切开
incompatibility 不相容性
incorporation 掺入作用
incretion 内分泌
indole 吲哚
indoleacetic acid 吲哚乙酸
 β -indole alanine (tryptophan) 色氨酸
indolglycerol phosphate 吲哚甘油磷酸酯
indole-3-glycerolphosphate synthase

吲哚-3-甘油磷酸
indolepyruvic acid 吲哚丙酮酸
indole-5, 6-quinone 吲哚-5, 6-醌
indoxyI 吲哚酚
indoxylsulfate 吲哚硫酸酯
induce 诱导
inducer 诱导物
induced enzymes 诱导酶
induced-fit conformation “诱导适合”构象
induction 诱导作用
induction repair 诱导修复
informational macromolecule 信息大分子
informational RNA (messenger RNA)
信使 RNA
informofar 信息子
informosome 信息体
infraredspectroscopy 红外分光镜
inheritance 遗传
inhibition 抑制作用
inhibitor 抑制剂
inhibitory modulator 抑制调节物
initial velocity 初速度
initiation 起始
initiation codon 起始密码子
initiation factor 起始因子
inner membrane 内膜
inner membrane sphere 内膜球体
inoculation 接种
inorganic composition 无机成分
inosine 次黄(嘌呤核)苷, 肌苷
inosine diphosphate 二磷酸次黄(嘌呤核)苷
inosine-5'-phosphate dehydrogenase
次黄嘌呤核苷酸脱氢酶
inosine triphosphate 三磷酸次黄(嘌呤核)苷
inosinic acid (inosine monophosphate)
次黄嘌呤核苷酸(次黄苷酸)
inosinase 次黄(嘌呤核)苷酸酶
inositides 次黄(嘌呤核)苷酸, 肌苷酸
inositol 肌醇
instruction 指令
insulinase 胰岛素酶
insuline clearance test 胰岛素清除率试验
integration 整合

interferon 干扰素
internal compensation 内部补偿
intermediary metabolism 中间代谢
internucleotide linkage 核苷酸间键
interstitial cell stimulating hormone (Luteinizing hormone), ICSH 促黑激素
interstitial cell-stimulating hormone 促间质细胞激素
intertwining number 互绕数
inositol hexaphosphate 六磷酸肌醇酯
inositol oxygenase 肌醇加氧酶
insecticide 杀虫剂
insertase 插入酶
insertion 插入
insertase 插入酶
insulin 胰岛素
intervening 插入序列
intramolecular migration 分子内重排
intrinsic factor 内(源)因素
intron 内含子
invariant residue 不变残基
invert sugar 转化糖
invertase 转化酶, 蔗糖酶
inverted repeat 反向重复
in vitro 体外(活体外), 试管内
in vivo 体内, 活体内
iodide 碘化物
iodination 碘化作用
iodine number 碘价, 碘值
iodoacetamide 碘乙酰胺
iodoacetate 碘乙酸(盐)
iodogorgoic acid (3, 5-diiodotyrosine) 3, 5-二碘酪氨酸
iodopsin 视青紫质
iodopyracet clearance test 碘吡拉舍清除率试验
iodothyronine 碘化甲状腺氨酸
iodothyronine deiodinase 碘化甲状腺氨酸脱碘酶
iodotyrosin 碘化酪氨酸
5-iodonridine-2 (3')-phosphata 5-碘尿苷-2'(3')-磷酸
ionic strength 离子强度
ionization constant 解离常数
 β -ionone β -茴香酮

ionophoresis 电泳
ion permeability 离子通透性
iron 铁
iron-flavoprotein 含铁黄素蛋白
iron- α -ketoglutarate hydroxylase 含铁- α -酮戊二酸羟化酶
iron-porphyrin 铁卟啉类
iron-porphyrin protein 铁卟啉蛋白质
iron-protoporphyrin 铁原卟啉
iron-sulfur protein 铁硫蛋白
isoacceptor 同功受体
isalloxazine 异咯嗪
isobutyl chlorocarbonate 氯甲酸异丁酯
isobutyl chloroformate 氯甲酸异丁酯
isobutyl coenzyme 异丁基辅酶
isocaproic aldehyde 异己醛
isocitrate (isocitrate lyase) 异柠檬酸(裂解)酶
isocitrate 异柠檬酸(盐)
isocitrate dehydrogenase 异柠檬酸脱氢酶
isodesmosine 异锁链(赖氨)素
isoelectric point 等电点
isoelectric precipitation 等电沉淀
isoelectric state 等电状态
isoenzymes 同功酶
isoferritin 异铁蛋白
D-isoglutamine D-异谷氨酰胺
isohydric shift 等氢离子转移
isotonic point 等离子点
isoleucine 异亮氨酸
isoleucyl-tRNA synthetase 异亮氨酰-tRNA合成酶
isomaltase 异麦芽糖酶
 α -isomaltose α -异麦芽糖
isomer 异构体
isomerase 异构酶
isomerism (cis-trans) 顺-反异构
isomerization 同分异构化反应
isomorphous replacement 同晶替换
isouiazide (isonicotinylhydrazide) 异烟肼
N⁶-2-isopentenyladenosine N⁶-2-异戊烯腺苷
isopentenyl pyrophosphate 异戊烯焦磷酸酯
isopentenyl pyrophosphate isomerase 异戊烯焦磷酸异构酶

isophane insulin 鱼精蛋白锌胰岛素
 isoprene 异戊二烯
 isoprenol 异戊二烯醇
 isoprenoid side chain 异戊二烯侧链
 isopropylmalate dehydratase
 异丙基苹果酸脱水酶
 isopropylmalate dehydragenase
 异丙基苹果酸脱氢酶
 isopropylmalate isomerase 异丙基苹果酸异构酶
 isopropylmalate synthetase 异丙基苹果酸合成酶
 isopropylmalic acid 异丙基苹果酸
 isopycnic density gradient centrifugation
 等密度密度梯度离心
 isosmotic 等渗的
 isosuccinyl coenzyme A (methylmalonyl coenzyme A) 异琥珀酰辅酶 A
 isothiocyanate 异硫氰酸盐
 isothiurea 异硫基尿素
 isotocin 鱼神经叶激素
 isotonic contraction 等张收缩
 isotonic expansion 等张扩张
 isotonic solutions 等渗溶液
 isotope 同位素
 isotope dilution analysis 同位素稀释分析法
 isovaleric acidemia 异戊酸血症
 isovaleryl coenzyme A 异戊酰辅酶 A
 isovaleryl coenzyme A dehydrogenase
 异戊酰辅酶 A 脱氢酶
 isozyme 同工酶

J

jalapinic acid 11-羟(基)十六(烷)酸
 jecoric acid 十八(碳)三烯酸
 jecorin 肝糖磷脂
 joining enzyme 连接酶
 joule 焦耳(能量单位)

K

kaibic acid 高粱酸
 kallidin 赖氨酰舒缓激肽, 胰激肽
 kallidinogen 胰激肽原
 kallikreins 激肽释放酶
 keratan sulfate 硫酸角质

keratin 角蛋白
 keratin sulfate 硫酸角质蛋白
 ketal 酮缩醇, 缩酮
 ketimine 酮亚胺
 α -keto- ϵ -acetamidocaproic acid
 α -酮- ϵ -乙酰氨基乙酸
 keto acid 酮酸
 keto acid decarboxylase 酮酸脱羧酶
 keto acid dehydragenase 酮酸脱氢酶
 β -ketoacyl coenzyme A β -酮脂酰辅酶 A
 β -ketoacyl-CoA thiolase β -酮脂酰辅酶 A 硫解酶
 β -ketoacyl-ACP reductase β -酮酰基-ACP 还原酶
 β -ketoacyl-ACP synthase β -酮酰基-ACP 合成酶
 α -ketoadipic acid α -酮己二酸
 α -keto- ϵ -amino caproic acid α -酮- ϵ -氨基己酸
 7-keto- δ -aminopelargonic acid 7-酮- δ -氨基壬酸
 α -ketobutyric acid α -酮丁酸
 α -keto- β -carboxyisocaproic acid
 α -酮- β -羧基异己酸
 4-keto-6-deoxy nucleoside diphosphate
 二磷酸 4-酮-6-脱氧核苷
 4-ketodeoxy sugar 4-酮脱氧糖
 α -ketofatty acid α -酮脂肪酸
 ketogenesis 生酮作用
 ketogenic amino acid 生酮氨基酸, 成酮氨基酸
 3-keto L-gulonolactone 3-酮 L-古洛糖酸内酯
 α -ketoglutaric acid α -酮谷酰胺酸
 α -ketoglutarate α -酮戊二酸盐
 α -ketoglutarate dehydrogenase
 α -酮戊二酸脱氢酶
 α -ketoglutarate-glyoxylate carboligase
 α -酮戊二酸-乙醛酸, 醛连接酶
 α -ketoglutaric acid α -酮戊二酸
 ketohexose 己酮糖
 α -keto- γ -hydroxyglutaric acid
 α -酮- γ -羟戊二酸
 ketoisocaproic 酮异丙酸
 α -ketoisocaproate acid α -酮异己酸
 α -ketoisovaleric acid dehydrogenase
 α -酮异戊酸脱氢酶
 α -ketoisovaleric acid α -酮异戊酸

α -keto- β -methylvaleric acid α -酮- β -甲基戊酸
ketones 酮类
ketone bodies 酮体
ketonemia 酮血症
ketonuria 酮尿症
ketooctulosonic acid 酮辛酮糖酸
ketopantoic acid 酮泛解酸
3-keto-6-phospho-gluconic acid
3-酮-6-磷酸葡萄糖酸
2-ketopropanol 2-酮丙醇
ketose 酮糖
ketose reductase 酮糖还原酶
ketosis 酮症
ketosteroids 酮类甾醇类
 β -ketothiolase β -酮硫解酶
ketotriose 酮丙糖
kilocalorie 千卡
kinase 激酶
kinetics 动力学
kinetic equilibrium 动态平衡
kenetin 激动素
kininogen 激肽原
kinin 激肽
Krebs cycle (Krebs citric acid cycle) 三羧酸循环
kynurenic acid 犬尿酸
kynureninase 犬尿酸酶
kynurenine 犬尿酸
kynurenine formylase 犬尿酸甲酰化酶
kynurenine-3-hydroxylase 犬尿酸-3-羟化酶
kynurenine-3-monooxygenase
犬尿酸-3-单加氧酶

L

labeled atom 标记原子
labile factor (proaccelerin) 不稳定因素, (促凝血
球蛋白原)
laccase 漆酶, 对苯二酚氧化酶
lactam lactim tautomerism (purines)
环酰胺-环酰亚胺互变异构现象(嘌呤的酮式-烯
醇式互变现象)
lactase 乳糖酶
lactate 乳酸(盐)
lactate acidosis 乳酸酸中毒

lactate dehydrogenase 乳酸脱氢酶
lactate-malate-transhydrogenase
乳酸-苹果酸转氢酶
lactic acid 乳酸
lactic acid dehydrogenase (lactate dehydrogen-
ase) 乳酸脱氢酶
lactic acid monooxygenase 乳糖加单氧酶
 α -lactalbumin 乳清蛋白
lactogenic hormone (prolactin) 生乳激素
 β -lactoglobulin β -乳球蛋白
lactonase 内酯酶
lactone 内酯
lactoperoxidase 乳过氧化物酶
lactose 乳糖
lactose synthetase 乳糖合成酶
lactosuria 乳糖尿症
lactosyl ceramide galactosylhydrolase
乳糖苷神经酰胺半乳糖苷水解酶
lactosyl ceramidosis 乳糖苷神经酰胺症
lactylglutathione 乳酰谷胱甘肽
lagging strand 滞后链
Laki-Lorand factor (fibrinase) 血纤维形成酶
laminarin 昆布多糖
Lange's colloidal gold test Lange 氏胶体金试验
lanosterol 羊毛脂甾醇
LATS (long-acting thyroid stimulator)
长作用甲状腺刺激剂
lauric acid 月桂酸
law of mass action 质量作用定律
L-configuration L-构型
leader sequence 前导序列
leading strand 前导链
lecithins (phosphatidylcholine)
卵磷脂(磷脂酰胆碱)
L-leucine L-亮氨酸
leucine aminopeptidase 亮氨酸氨基肽酶
leucine transaminase 亮氨酸转氨酶
L-leucylglycine L-亮氨酸甘氨酸
leucylglycylglycylglycine
亮氨酸甘氨酸甘氨酸甘氨酸
leukemia virus 白血病病毒
levan 果聚糖
levansucrase 蔗糖 6-果糖基转移酶

levo-左旋
 levorotatory designation 左旋标示
 levalinic acid 乙酰丙酸
 levulose (D-fructose) 果糖
 LH (luteinizing hormone) 黄体生成素
 ligase 连接酶
 ligand 配基, 配位体
 light chain (immunoglobulin) 轻链(免疫球蛋白)
 light quantum 光子
 light scattering 光散射
 lignoceric acid 二十四烷酸
 limit dextrins 极限糊精
 linkage 键
 linoleic acid 亚油酸, 十八碳二烯酸
 linolenic acid 亚麻酸, 十八碳三烯酸
 α -linolenic acid α -亚麻酸
 lipase 脂肪酶
 lipemia 脂血
 lipid 脂类
 lipid bilayer, 脂双分子层
 lipoamide 硫辛酰胺
 lipoamide dehydrogenase 硫辛酰胺脱氢酶
 lipoamide disulfide 硫辛酰胺二硫化物
 lipoamino acid 脂氨基酸
 lipote acetyltransferase (dihydrolipoyl
 transacetylase) 二硫辛酸乙酰酶
 lipogenesis 脂肪形成
 lipoglobulin 脂球蛋白
 lipoic acid 硫辛酸
 lipolysis 脂解作用
 lipophilic 亲脂性的
 lipopolysaccharide 脂多糖
 lipoprotein 脂蛋白
 lipoprotein lipase 脂蛋白脂肪酶
 lipotropic hormones (adipokinetic hormones)
 脂肪酸释放激素
 lipotropic substances 抗脂肪肝物质
 β -lipotropin β -脂肪酸释放激素
 lipotropins 脂肪酸释放激素类
 lipoygenase 脂氧合酶
 lipoyl dehydrogenase 硫辛酰胺脱氢酶
 lipoylsyl 硫辛酰胺赖氨酸
 lipuria 脂尿

liquid scintillation counter 液体闪烁计数器
 lithocholic acid 石胆酸
 lock-and-key theory 锁钥学说
 locus 位点
 long-acting thyroid stimulator
 长作用甲状腺刺激剂
 long terminal repeat, LTR 长末端重复
 loop 环
 Lowry method for protein determination Lowry
 氏法测定蛋白质
 LSD (lysergic acid diethylamide)
 二乙酰胺麦角酸
 lumichrome 光色素, 二甲基异咯嗪
 lumiflavin 光黄素, 三甲基异咯嗪
 lumirhodopsin 光视紫红质
 luteinizing hormone (LH, ICSH) 促黄体生成素
 luteinizing hormone releasing factor (LRF)
 促黄体生成激素释放因子
 luteotropin (prolactin) 催乳激素
 lyase 裂合酶
 lycopen 番茄红素
 lyophilic colloids 亲水胶体
 lyophobic colloids 疏水胶体
 lysin 细胞溶素
 L-lysine L-赖氨酸
 lysine decarboxylase 赖氨酸脱羧酶
 lysine dihydrochloride 赖氨酸二盐酸盐
 lysine-ketoglutarate reductase
 赖氨酸-酮戊二酸还原酶
 lysine-mono-hydrochloride 赖氨酸单盐酸盐
 lysine oxygenase 赖氨酸加氧酶
 lysine vasopressin 赖氨酸后叶加压素
 lysogeny 溶源性
 lysolecithin 溶血卵磷脂, 溶血磷脂酰胆碱
 lysophosphatidic acid 溶血磷脂酸
 lysophosphatidyl choline 溶血磷脂酰胆碱
 lysophosphatidyl ethanolamine
 溶血磷脂酰乙醇胺
 lysophospholipase
 溶血磷脂甘油酯酶(溶血磷脂酶)
 lysophosphoglyceride 溶血磷脂甘油酯
 lysosomal acid phosphatase 溶酶体的酸性磷酸酶
 lysosome 溶酶体

lysozyme 溶菌酶
lysyl-bradykinin 赖氨酸舒缓激肽
lytic agents 溶解剂
D-lyxose D-来苏糖

M

maodougallin 甲基胆甾烯二醇
macro-大
 α_2 -macroglobulin α_2 -巨球蛋白
macroglobulinemia 巨球蛋白血症
macromolecule 大分子
magnesium fluorophosphate 氟磷酸镁
magnetic molecule 磁性分子
magnetic moment 磁矩
magnetic susceptibility 磁体感受性
malabsorption of lipid 脂类吸收障碍
malate 苹果酸盐
malate dehydrogenase 苹果酸脱氢酶
malate-isocitrate cycle 苹果酸-异柠檬酸循环
malate synthetase 苹果酸合成酶
malic enzyme 苹果酸酶
male sex hormone 雄性激素
maleic acid 顺丁烯二酸
4-maleoylacetoacetic acid 4-顺丁烯二酰乙酰乙酸
maleoylacetoacetic acid isomerase
顺丁烯二酰乙酰乙酸异构酶
malic acid 苹果酸
malic enzyme 苹果酸酶
malonate 丙二酸盐
malonic acid 丙二酸
malonic semialdehyde 丙二酸半醛
malonyl coenzyme A 丙二酸单酰辅酶 A
malonyl semialdehyde CoA 丙二酰半醛辅酶 A
malonyl transacylase 丙二酰转酰基酶
malt sugar 麦芽糖
maltase 麦芽糖酶
maltose 麦芽糖
 β -maltose β -麦芽糖
maltotetraose 麦芽血糖
mammary gland 乳腺
mannans 甘露聚糖
D-mannitol D-甘露醇
D-mannoheptulose D-甘露(型)庚酮糖

α -D-mannopyranose α -D-吡喃甘露糖
D-mannosamine D-氨基甘露糖
mannose 甘露糖
mannose-1, 6-diphosphate 1, 6-二磷酸甘露糖
mannose phenylhydrazone 甘露糖苯肼
mannose-1-phosphate 1-磷酸甘露糖
 α -mannosidase α -甘露糖苷酶
mannosidosis 甘露糖苷过多症
D-mannuronic acid D-甘露糖醛酸
manometric technique 测压技术
maple sugar 槭糖
maple syrup urine disease 槭糖尿病
mass action law 质量作用定律
mass spectrometer 质谱仪
mast cells 柱细胞
matrix 基质
maturation factor 成熟因子
mature mRNA 成熟 mRNA
melanin 黑素
melanocyte inhibitory factor 黑素细胞抑制因子
melanocyte regulatory factors 黑素细胞调节因子
melanocyte-stimulating hormone 促黑素细胞激素
melanophore-stimulating hormone (melanocyte
stimulating hormone) 促黑素细胞激素
melatonin 褪黑激素
melting factor 熔解因子
melting temperature 熔解温度
melting curve of DNA DNA 熔解曲线
membrane 膜
membrane anchor sequence 膜固定肽
membrane fluidity 膜流体力性
membrane fusion 膜融合
membrane potential 膜电位
membrane protein 膜蛋白质
menadione α -甲基萘醌, 维生素 K₃
menadione sodium bisulfite 甲萘醌亚硫酸氢钠
menadione sodium diphosphate 甲萘醌二磷酸钠
monoacylglycerol 单酰甘油
mercaptoethanol 巯基乙醇
mercaptoethanolamine 巯基乙醇胺
mercaptoethylamine 巯基乙醇胺
6-mercaptopurine 巯基嘌呤
 β -mercaptopyruvic acid 巯基丙酮酸

mercapturic acid 巯基尿酸
 H-meromyosin H-酶解肌球蛋白
 meso acid 内消旋酸
 meso atom 内消旋原子
 meso carbon atom 内消旋碳原子
 mesoform 内消旋型
 meso- α -diamino pimelic acid
 内消旋- α -二氨基庚二酸
 mesoporphyrin 中卟啉
 mesosome 中间体
 mesosymmetry 内消旋对称
 mesotocin 中催产素
 messenger ribonucleic acid (mRNA) 信使 RNA
 metabolic acidosis 代谢性酸中毒
 metabolic alkalosis 代谢性碱中毒
 metabolic antagonism 代谢拮抗作用
 metabolic antagonist 代谢拮抗物
 metabolic block 代谢障碍
 metabolic cooperation 代谢配合
 metabolic pathway 代谢途径
 metabolic reaction 代谢反应
 metabolic sequence 代谢顺序
 metabolism 代谢
 metabolite 代谢物
 metal-binding proteins 金属结合蛋白
 metal enzyme 含金属酶
 metalloflavoproteins 金属黄素蛋白
 metalloprotein 金属蛋白质
 metamorphosis hormone 变态激素
 metanephrine 变肾上腺素
 metapyrocatechase 变儿茶酚酶
 metarhodopsin 变视紫红质
 metastable state 亚稳状态
 metathetical reaction 置换反应
 methemoglobin 高铁血红蛋白
 methemoglobin reductase 高铁血红蛋白还原酶
 methemoglobinemia 高铁血红蛋白血症(症)
 methenyl 甲川基, 次甲基
 N⁵, N¹⁰-methenyltetrahydrofolate
 N⁵, N¹⁰-甲川四氢叶酸
 L-methionine L-甲硫氨酸, L-蛋氨酸
 methionine aminopeptidase 甲硫氨酸氨基肽酶
 methionine adenosyltransferase

蛋氨酸腺苷转移酶
 methionine tRNA 蛋氨酸转运 RNA
 methionine synthetase (homocysteine methyltransferase) 蛋氨酸合成酶(同型半胱氨酸甲基转移酶)
 methotrexate (amethopterin) 氨甲蝶呤
 3-methoxyepinephrine (metaepinephrine)
 3-甲氧基去甲肾上腺素
 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid
 3-甲氧基-4-羟扁桃酸
 3-methoxy-4-hydroxymandelic aldehyde
 3-甲氧基-4-羟扁桃醛
 3-methoxy-4-hydroxyphenylethanol
 3-甲氧基-4-羟苯乙醇
 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
 3-甲氧基-4-羟苯乙二醇
 methoxy group 甲氧基
 5-methoxyindoleacetic acid 5-甲氧基吲哚乙酸
 3-methoxynorepinephrine 3-甲氧基去甲肾上腺素
 5-methoxytryptophol 5-甲氧基色氨酸
 methyl acetate 乙酸甲酯
 α -methylacetoacetyl coenzyme A
 α -甲基乙酰乙酰辅酶 A
 methylacrylyl coenzyme A 甲基丙烯酸辅酶 A
 1-methyladenosine 1-甲基腺苷
 2'-o-methyl adenosyl transferase
 2'-o-甲基腺苷基转移酶
 methylacrylyl-CoA 甲基丙烯酸-CoA
 N-methyl arginine N-甲基精氨酸
 β -methylaspartic acid β -甲基天冬氨酸
 methylation 甲基化作用
 2-methylbutadiene (isoprene)
 2-甲基丁二烯[1, 2] (异戊二烯)
 α -methylbutyryl coenzyme A α -甲基丁酰辅酶 A
 α -methyl- β -hydroxybutyryl-CoA
 α -甲基- β -羟基丁酰-CoA
 methylcholanthrene 甲基胆蒽
 methylcitrate 柠檬酸甲酯
 methylcobalamin 甲基钴胺素
 2-methylcortisol 2-甲基皮质醇
 6 α -methyl- Δ^1 -cortisol 6 α -甲基- Δ^1 -皮质醇
 β -methylcrotonyl coenzyme A
 β -甲基巴豆酰辅酶 A

β -methylcrotonyl coenzyme A carboxylase
 β -甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶
 β -methylcrotonylglycinuria
 β -甲基巴豆酰甘氨酸尿
methylcyclohexane 甲基环己烷
S-methylcysteine S-甲基半胱氨酸
2'-O-methylcytidine 2'-O-甲基胞苷
methylcytosine 甲基胞嘧啶
5-methyldeoxycytidylate 5-甲基脱氧胞苷酸
 α -methyl-dihydroxyphenylalanine
 α -甲基二羟苯丙氨酸
5-methyl-2, 4-dioxypyrimidine (thymine)
 5-甲基-2, 4-二氧嘧啶(胸腺嘧啶)
methyl elaidate 甲基反油酸
methylene 亚甲基
3, 3'-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)
 3,3'-亚甲双-4-羟香豆素
methylene blue 亚甲基蓝, 美蓝
N⁵-N¹⁰-methylene tetrahydrofolate dehydrogenase N⁵, N¹⁰-甲叉四氢叶酸脱氢酶
N⁵, N¹⁰-methylene tetrahydrofolate reductase
 N⁵, N¹⁰-甲叉四氢叶酸还原酶
N⁵, N¹⁰-methylene tetrahydrofolic acid
 N⁵, N¹⁰-甲叉四氢叶酸
3-O-methylepinephrine (metasephrine)
 3-O-甲基肾上腺素
methylorase 转甲基酶
2-methyl-9 α -fluorocortisol 2-甲基-9 α -氟氏皮质醇
16-methyl-9 α -fluoro- Δ^1 -cortisol
 16 α -甲基-9 α -氟代- Δ^1 -皮质醇
methyl galacturonate 甲基半乳糖酸
methyl- α -D-glucopyranoside
 甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷
3-O-methylglucose 3-O-甲基葡萄糖
 β -methylglucoside β -甲基葡萄糖苷
methyl α -D-glucoside 甲基 α -D-葡萄糖苷
4-O-methylglucuronic acid 4-O-甲基葡萄糖醛酸
 β -methylglutaconyl coenzyme A
 β -甲基戊烯二酰辅酶 A
methylglutaconyl-CoA hydratase
 甲基戊烯二酰-CoA 水合酶
N-methylglycine (sarcosine)

N-甲基甘氨酸(肌氨酸)
methylglyoxal 甲基乙二醛
methylglyoxal synthetase 甲基乙二醛合成酶
1-methylguanosine 1-甲基鸟苷
2'-O-methylguanosine 2'-O-甲基鸟苷
7-methylguanosine 7-甲基鸟苷
2-methyl-3-hexaprenyl-1, 4-naphthoquinone
 (vitamin K₂) 2-甲基-3-六异戊基-1, 4-萘醌(维生素 K₂)
N-methylhistamine N-甲基组胺
methylhistidine 甲基组氨酸
N'-methylhistidine N'-甲基组氨酸
N³-methylhistidine N³-甲基组氨酸
 α -methyl- β -hydroxybutyryl coenzyme A
 α -甲基- β -羟丁酰辅酶 A
N⁵, N¹⁰-methylidynel tetrahydrofolate cyclodehydrogenase N⁵, N¹⁰-甲川四氢叶酸环水化酶
N⁵, -N¹⁰-methylidynel tetrahydrofolic acid
 N⁵, N¹⁰-甲川四氢叶酸
1-methylinosine 1-甲基次黄嘌呤(1-甲基肌苷)
N-methyllysine N-甲基赖氨酸
s-N-methyllysine s-N-甲基赖氨酸
methylmalonate semialdehyde 甲基丙二酸半醛
methylmalonic acidemia 甲基丙二酸血(症)
methylmalonic acid 甲基丙二酸
methylmalonic acid semialdehyde dehydrogenase
 甲基丙二酸半醛脱氢酶
methylmalonyl coenzyme A 甲基丙二酰辅酶 A
D₈-methylmalonyl coenzyme A
 D₈-甲基丙二酰辅酶 A
L₈-methylmalonyl coenzyme A
 L₈-甲基丙二酰辅酶 A
methylmalonyl-coenzyme A carboxymutase
 甲基丙二酸单酰辅酶 A 羧基变位酶
methylmalonyl coenzyme A mutase
 甲基丙二酸单酰辅酶 A 变位酶
methylmalonyl coenzyme A racemase
 甲基丙二酰辅酶 A 消旋酶
2-methyl-1, 4-naphthoquinone (menadiolone)
 2-甲基-1, 4-萘醌(维生素 K₃)
N'-methylnicotinamide N'-甲基烟酰胺
methylol derivative of amino acids

氨基酸的氢甲基衍生物
 methylmalonyl-oxaloacetic acid transcarboxylase 甲基丙二酰草酰乙酸转羧基酶
 methyloxaloacetic acid 草酰乙酸甲脂
 5-methyl-2-oxy-4-aminopyrimidine (methylcytosine) 5-甲基胞嘧啶
 α -methyl oxygenase α -甲基加氧酶
 methyl pentose 甲基戊糖
 methylperase (methyltransferase) 转甲基酶
 2-methyl-3-phytyl-1, 4-naphthoquinone (vitamin K₁) 2-甲基-3-植基-1, 4-萘醌 (维生素 K₁)
 2'-O-methyl pseudouridine 2'-O-甲基假尿苷
 N'-methyl-6-pyridone-3-carboxamide N'-甲基-6-吡啶酮-3-羧酰胺
 N'-methylserotonin N'-甲基-5-羟色胺
 10-methylstearic acid 10-甲基硬脂酸
 methyltestosterone 甲基睾酮
 N⁶-methyltetrahydrofolic acid N⁶-甲基四氢叶酸
 methyltetrose 1-phosphate 1-磷酸甲基四糖
 5'-methylthioadenosine 5'-甲硫腺苷
 5'-methylthioadenosine phosphorylase 5'-甲硫腺苷磷酸化酶
 5-methylthioribose-1-phosphate 5'-甲硫基-1-磷酸核糖
 methyltransferase 转甲基酶
 methylxanthine 甲基黄嘌呤
 metmyoglobin 高铁肌红蛋白
 mevalonate kinase 甲羟戊酸激酶
 mevalonic acid 二羟甲基戊酸(3-甲(基)-3, 5-二羟(基)戊酸)
 micelle 微束
 Michaelis constant (Michaelis-Menten constant) 米氏常数(米-曼氏常数)
 Michaelis-Menten complex 米-曼氏复合体
 Michaelis-Menten kinetics 米-曼氏动力学
 microsomes 微粒体
 microbiological method 微生物学方法
 mic RNA c = mRNA interfering complementary RNA 干扰 mRNA 的互补 RNA
 midpoint potential 电极电位中点
 milk sugar 乳糖
 millipore filter 微孔滤膜

Millon reaction 米隆氏反应(测酪氨酸)
 minced tissue 组织糜
 mineral 无机盐
 mineralization 无机化作用
 mineralized tissue 无机化组织
 mineral nutrient 无机营养素
 mineralocorticoids 盐皮质激素
 minor groove 浅沟
 minus strand 负链
 mirror image 镜像
 mitochondria 线粒体
 mitochondria entry sequence 线粒体入场肽
 mithramycin 光神霉素
 mitomycin c 丝裂霉素 c
 MhV 鼠白血病病毒
 mobile promoter 启动子
 model (模)型
 modification 修饰
 modification enzyme 修饰酶
 modifier 调节物, 修饰因子
 modulator 调节剂
 molar frictional coefficient 克分子摩擦系数
 molar gas constant (R) 克分子气体常数
 mold 模(型), 霉菌
 molecular asymmetry 分子不对称性
 molecule 分子
 molting 蜕皮
 molybdoferredoxin 固氮铁钼蛋白
 molybdoflavoprotein 黄素钼蛋白(钼黄素蛋白)
 monoacylglycerol 单酰基甘油
 monoamine oxidase 单胺氧化酶
 monochromatic light 单色光
 monoenoic acid 烯脂酸
 monoesterase 单酯酶
 monoglyceride 甘油酯
 3-moniodotyrosine 3-碘酪氨酸
 monomer 单体
 N-monomethylglycine (sarcosine) N-甲基甘氨酸(肌氨酸)
 mononucleotide 单核苷酸
 monooxygenase 单氧酶
 monophosphatidylglycerol 单磷脂酰甘油
 monosaccharides 单糖类

monosialoganglioside 单唾液酰神经节苷脂
 monovalent feedback inhibition 单价反馈抑制
 montanic acid 褐煤酸, 二十九烷酸
 morphine 吗啡
 mRNA (messenger ribonucleic acid)
 信使核糖核酸
 MSG (monosodium glutamate) 谷氨酸单钠盐
 MSH (melanocyte-stimulating hormone)
 黑色素细胞刺激素
 mucin clot 粘蛋白凝块
 mucoid 类粘蛋白
 mucopolysaccharide 粘多糖
 mucoprotein 粘蛋白
 multienzyme system 多酶体系
 multimeric enzyme 多聚体酶
 multivalent feedback inhibition 多价反馈抑制
 multireplicon 多复制子
 muramic acid 胞壁酸
 murein 胞壁质
 muscle 肌肉
 muscle phosphofructokinase deficiency
 肌肉磷酸果糖激酶缺乏
 muscular work 肌肉活动
 mutagenesis 突变发生
 mutagenic radicle 突变基
 mutant RNA 突变 RNA
 mutarotase 变旋酶
 mutarotation 变旋(作用)
 mutase 变位酶
 mutation 突变
 mutator 促突变因子, 增变因子
 muton 突变子
Mycobacterium 分枝杆菌属
Mycobacterium phlei 草分枝杆菌
Mycobacterium tuberculosis 结核分枝杆菌
 myelin 髓磷脂
 myeloperoxidase 髓过氧化物酶
 myocardium 心肌
 myofibril 肌原纤维
 myoglobin 肌红蛋白
 myoinositol 肌醇
 myokinase 肌激酶
 myosin 肌球蛋白, 肌凝蛋白

myricyl palmitate 十六酸蜂花酯
 myristic acid 豆蔻酸(十四酸)

N

NAD-adenyl transferase NAD-腺苷酸转移酶
 NAD or NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶 I)
 NAD-dehydrogenase (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase) 烟酰胺腺嘌呤(二核苷酸)脱氢酶
 NAD-kinase NAD-激酶
 NAD-synthetase NAD-合成酶
 NADH dehydrogenase NADH 脱氢酶
 NADH-ferridoxin reductase NADH-铁氧还蛋白还原酶
 NADP (or NADP⁺) (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(辅酶 II)
 NADP dehydrogenase (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dehydrogenase) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸脱氢酶
 naja nigricolis 眼镜蛇
 nalidixic acid 萘啶酮酸
 α -naphthol α -萘酚
 1,4-naphthoquinone 1,4-萘醌
 naphthoresorcinol reagent 萘-间苯二酚试剂
 natriuretic hormone 钠尿激素
 nearest neighbour frequency 最近邻频率
 nearest neighbour sequency analysis
 最近邻位顺序分析
 nebularine 水粉蕈素
 negative control 负控制
 neochymotrypsinogen 新糜蛋白酶原
 neomycin 新霉素
 nervonic acid 神经酸, 二十四碳烯酸
 neuraminic acid 神经氨酸
 neuraminidase 神经氨酸苷酶
 neurohormones 神经激素
 neurotransmitter substances 神经传递物质
 neurohypophyseal hormone 垂体后叶激素
 neurohypophysis 垂体神经叶
 neurophysin 垂体后叶激素运载蛋白
Neurospora crassa 粗糙链孢霉, 粗糙脉孢菌

neurotransmitter substances 神经传递物质
neutral amino acid 中性氨基酸
neutral fat 中性脂肪
NGF (nerve growth factor) 神经生长因子
nicacin (nicotinic acid) 烟酸, 尼克酸
niacinamide (nicotinamide) 烟酰胺, 尼克酰胺
nick 缺刻, 切口
nicotinamidase 烟酰胺酶
nicotinamide (niacinamide) 烟酰胺, 尼克酰胺
nicotinamide adenine dinucleotidase (NAD-ase)
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸酶
nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶 I)
nicotinamide adenine dinucleotide-reduced
(NADH) 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶
nicotinamide mononucleotide (NMN)
烟酰胺单核苷酸
nicotinate mononucleotide pyrophosphorylase
烟酰胺单核苷酸焦磷酸化酶
nicotinic acid 烟酸
nicotinic acid amide (nicotinamide)
烟酰胺, 尼克酰胺
nicotine ferroprotoporphyrin 烟碱血红素, 烟碱
亚铁原卟啉
nicotinoylglycin (nicotinuric acid)
烟酰甘氨酸(烟尿酸)
ninhydrin reaction 茚三酮反应
ninhydrin reagent (水合) 茚三酮试剂
nitrate 硝酸盐, 硝酸酯
nitrate reductase 硝酸盐(酯)还原酶
nitric oxide 氧化氮
nitrite 亚硝酸盐, 亚硝酸酯
nitrite-indole reagent 亚硝酸盐吲哚试剂
nitrite reductase 亚硝酸盐(酯)还原酶
nitrogenase 固氮酶
nitrogen balance 氮平衡
nitrogen fixation 固氮(作用)
nitrogen mustara 氮芥
P-nitrophenyl ester 对硝基苯酯
nitroprusside test 硝普盐试验
nitrosylhemoglobin 亚硝酰血红蛋白

nonactin 无活菌素
n-nonanoic acid (pelargonic acid) 正壬酸
noncompetitive inhibition 非竞争性抑制
noncovalent bond 非共价键
nonessential amino acids 非必需氨基酸
non-heme iron 非正铁血红素铁蛋白
nonhistone chromosomal protein 非组蛋白染色体
蛋白质
non-nitrogenous organic compounds
不含氮有机物
non-protein nitrogen 非蛋白氮
nonsense codon 无意义密码子
nonsaponifiable fraction 不皂化部分
nonspherocytic hemolytic anemia
非球形细胞溶血性贫血
nor-dihydroguaiaretic acid 正二氢愈创酸
norepinephrine 去甲肾上腺素
normal 标准的, 正常的, 当量的
normal hydrogen electrode 标准氢电极
normetanephrine (3-methoxynorepinephrin)
去甲变肾上腺素 (3-甲氧基去甲肾上腺素)
norsteroids 去甲类固醇
19-nortestosterone 19-去甲睾酮; 诺龙
novobiocin 新生霉素
NPH insulin (insulin, isophane) 鱼精蛋白锌胰岛素
素
nuclear magnetic resonance 核磁共振
nuclease 核酸酶
nucleic acid 核酸
nucleohistone chromatin 染色质核组蛋白
nucleolus 核仁
nucleon 核子
nucleophilic group 亲核基
nucleoprotein 核蛋白
nucleosidase 核苷酶
nucleoside 核苷
nucleoside diphosphate (NDP) 二磷酸核苷
nucleoside diphosphate hexose NDP-己糖
nucleoside diphosphate kinase 核苷二磷酸激酶
nucleoside diphosphate sugar NDP-糖
nucleoside diphosphokinase 核苷二磷酸激酶
nucleoside hydrolase 核苷水解酶
nucleoside monophosphate kinase

核苷·磷酸激酶
 nucleoside phosphorylase 核苷磷酸化酶
 nucleoside pyrophosphorylase 核苷酸焦磷酸化酶
 nucleoside triphosphate 三磷酸核苷
 nucleosome 核小体
 nucleotidase 核苷酸酶
 nucleotide 核苷酸
 nucleotide copolymer 核苷酸共聚物
 nucleotide homopolymer 核苷酸同聚物
 nucleotide pyrophosphatase 核苷酸焦磷酸酶
 nucleus 核
 nutrient 营养物
 nutrition 营养
 nyctalopia (night blindness) 夜盲症

O

obesity 肥胖
 obligate anaerobe 专性厌氧微生物
 ochre triplet codon 赭石型三联体密码子(终止密码子)
 ochronosis 褐黄病
 n-octacosanoic acid (montanic acid)
 正二十八酸, 褐煤酸
 n-octadecanoic acid (stearic acid)
 正十八碳酸, 硬脂酸
 6, 9, 12-octadecatrienoic acid (γ -linolenic acid)
 6, 9, 12-十八碳三烯酸(γ -亚麻酸)
 9, 11, 13-octadecatrienoic acid (oleo-stearic acid)
 9, 11, 13-十八碳三烯酸(桐酸)
 9-octadecenoic acid 9-十八碳烯酸
 11-octadecenoic acid (vaccenic acid)
 11-十八碳烯酸(异油酸)
 octadecyl alcohol 十八醇
 octane diacid 辛二酸
 n-octanoic acid (caprylic acid) 正辛酸(辛酸)
 octanol 辛醇
 octanoyl acy-carrier protein
 辛酸脂酰载体蛋白质
 octanoyl coenzyme A dehydrogenase
 辛酰辅酶 A 脱氢酶
 octanoyl coenzyme A 辛酰辅酶 A
 octopamine 章鱼胺, 对羟苯 β -羟乙胺
 octulosonic acid 辛酮糖酸

Okazaki fragment 冈崎碎片; 冈崎片段
 oleic acid 油酸
 oleyl alcohol 油醇
 oleyl coenzyme A 油酰辅酶 A
 oligomerie 寡聚
 oligomer 寡聚体
 oligomycin 寡霉素
 oligomycin-sensitivity-conferring factor
 寡霉素敏感性授予因素
 oligonucleotide 寡核苷酸
 oligopeptide 寡肽
 oligomeric protein 寡聚蛋白质
 oligosaccharidase 寡糖酶
 oligosaccharide cere 寡聚糖核
 oligosaccharide 寡糖
 olivomycin 橄榄霉素
 oncogene theory 致癌基因学说
 one-carbon compounds 一碳化合物
 one gene one enzyme hypothesis
 一个基因一个酶假说
 oocyte 卵母细胞
 open-circular DNA 开环 DNA
 operator 操纵基因
 operator gene 操纵基因
 operator site 操纵基因部位
 operon 操纵子
 operon theory 操纵子学说
 opsin 视蛋白
 optical activity 旋光度, 旋光性
 optical antipodes 旋光对映体
 optical density 光密度
 optical isomers (optic isomers)
 旋光异构体(旋光异构体)
 optical recording system 光学记录系统
 optical rotation 旋光
 optical rotatory power 旋光强度
 optimum pH 最适 pH
 optimum temperature 最适温度
 orcinol 5-甲基苯二酚-(1, 3)
 organism 生物有机体地衣酚
 organelle 细胞器
 organic acid 有机酸
 organization 编制, 组织

oligo U 寡聚尿核苷酸
orientation 定位, 定向
origin 起源
ornithine 鸟氨酸
ornithine cycle 鸟氨酸循环(尿素循环)
ornithine decarboxylase 鸟氨酸脱羧酶
ornithine-glutamate transacetylase
鸟氨酸-谷氨酸转乙酰酶
ornithine transaminase 鸟氨酸转氨酶
ornithine carbamoyl transferase
鸟氨酸转氨甲酰酶
ornithuric acid 鸟尿酸
ornithyl-鸟氨酸(基)
orosomucoid 血清类粘蛋白, α -酸性糖蛋白
orotate phosphoribosyl transferase
乳清酸磷酸核糖基转移酶
orotic acid 乳清酸
orotic aciduria 乳清酸尿
orotidine 5'-phosphate (orotidylic acid)
5'-磷酸乳清酸核苷
orotidine 5'-phosphate decarboxylase
5'-磷酸乳清酸核苷脱羧酶
orotidylate pyrophosphorylase
乳清酸核苷酸焦磷酸化酶
orotidylic acid 乳清苷酸
orotidylic decarboxylase 乳清苷酸脱羧酶
orotidylic pyrophosphorylase 乳清苷酸焦磷酸化酶
orthophosphate 正磷酸(盐)
orthophosphoric acid 正磷酸
orthoquinone 邻醌
osazone 脘
osmometer 渗透压计
osmosis 渗透
osmotic pressure 渗透压
osmotic shock 渗透性休克
ostemalacia 骨软化
osteoporosis 骨质疏松
ouabain 毒毛旋花苷
outer membrane 外膜
ovalbumin 卵清蛋白
ovarian cycle 卵巢周期
ovarian hormone 卵巢激素
ovary 卵巢

overlap 重叠, 交错
ovomucoid 卵巢粘蛋白
ovulation 排卵
ovum 卵, 卵细胞
oxaloacetic acid 草酰乙酸
oxaloglutaric acid 草酰戊二酸
oxalosuccinic acid 草酰琥珀酸
oxaluria 草酸尿
oxamate 草氨酸盐
oxidant 氧化剂
oxidase 氧化酶
oxidation 氧化作用
oxidation-reduction potential 氧化-还原电势
oxidation-reduction-reaction 氧化-还原反应
oxidative deamination 氧化脱氨基作用
oxidative pathway 氧化途径
oxidative phosphorylation 氧化磷酸化作用
oxido-reductase 氧化还原酶
oxilinic acid 奥淋酸
oxitocin 催产素
5-oxoprolinase 5-羟脯氨酸酶
5-oxoprolin (pyroglutamic acid)
5-羟脯氨酸(焦谷氨酸)
19-oxotestosterone 19-氧睾酮
2-oxy-4-aminopyrimidine 2-氧-4-氨基嘧啶
oxybiotin 氧化生物素
oxygen 氧
oxygen activation 氧激活作用
oxygenase 加氧酶
oxygen debt 氧债
oxygen electrode 氧电极
oxygen tension 氧张力
oxyhemoglobin 氧合血红蛋白
11-oxy-17-ketosteroid 11-氧-17-酮类固醇
oxymyoglobin 氧合肌红蛋白
oxypressin 催产加压素
6-oxypurine (hypoxanthine)
6-氧嘌呤(次黄嘌呤)
oxytetracycline 羟四环素, 土霉素
oxythiamine 羟基硫胺素
oxytocic hormone 催产素
oxytocin 催产素
ozone 臭氧

ozonide 臭氧化物

P

palindrome structure 回文结构

palmitate synthesizing system

软脂酸盐(棕榈酸盐)合成系统

palmitic acid 软脂酸, 棕榈酸, 十六(烷)酸

palmitoleic acid 棕榈油酸, 十六(碳)烯-9-酸

palmitoleostearin 棕油硬酸甘油三脂

palmitoleoylacy carrier protein 软脂酰载体蛋白

palmitoyl carnitine 软脂酰肉碱

palmitoyl coenzyme A 软脂酰辅酶 A

palmitoyl coenzyme A carnitine

软脂酰辅酶 A-肉碱

palmitoyl transferase 软脂酰转移酶

palmitoyl deacylase 软脂酰脱酰酶

pancreas 胰脏

pancreatic ribonuclease 胰核糖核酸酶

pancreozymim 促胰酶素

pantetheine 泛酰巯基乙胺, 遍多酰氨基乙硫醇

pantoic acid 泛解酸

pantothenic acid 遍多酸, 泛酸

pantoyl- β -alanine (pantothenic acid)

泛介酰- β -丙氨酸(遍多酸)

papain 木瓜蛋白酶

paper chromatography 纸层析法, 纸色谱法

para-aminobenzoic acid 对氨基苯甲酸

para-aminohippuric acid 对氨基苯甲酸

paracasein 衍酪蛋白, 副酪蛋白

paracine 旁分泌

parahydroxyphenylpyruvate oxidase

对羟基苯丙酮酸氧化酶

paramagnetism 顺磁性

paramyosin 肌球蛋白, 副肌凝蛋白

parathormone 甲状旁腺(激)素

parotin 唾液腺素

partial pressure 分压力

partial reaction 局部反应

partial specific volume 微分比容, 定液比溶

partition chromatography

分配层析法, 分配色层法

partition coefficient 分配系数

passive absorption 被动吸收

passive transport 非主动运输, 被动运输

pasteur effect 巴斯德效应

Pauly reaction Pauly 氏反应(组氨酸颜色反应)

pectin 果胶

pelargonic acid 壬酸

pellagra 癞皮病, 糙皮病

pellagra-preventive factor 抗糙皮病因子, 抗癞皮病维生素

penicillamine 青霉胺

penicillin 青霉素

penicillinase 青霉素酶

penicillium notatum 青霉菌

pentachlorophenol 五氯苯酚

pentaglutamic acid 五谷氨酸

pentaglycine 五甘氨酸

pentobarbital 戊巴比妥(二乙基丙二酰脲)

pentosan 戊聚糖

pentose 戊糖

pentose epimerase 戊糖差向(异构)酶

pentose phosphate cycle 磷酸戊糖循环

pentose phosphate pathway 磷酸戊糖途径

pentosuria 戊糖尿(症)

pepsin 胃蛋白酶

pepsinogen 胃蛋白酶原

pepsinogen B 胃蛋白酶原 B

peptidase 肽酶

peptide 肽

peptide bond 肽键

peptide chain 肽链

peptide fragment 肽段

peptide linkage 肽键

peptide synthetase 肽合成酶

peptidoglycan (murein) 肽多糖(胞壁质)

peptidyl transfer 肽基转移

peptidyl transferase 肽基转移酶

peptone 胨

perchlorate 高氯酸

perchloric acid 高氯酸

performic acid 过甲酸

perfusion 灌注, 灌注法

perhydrocyclopentanophenanthrene

环戊烷多氢菲

periodate oxidation 高碘酸盐氧化作用

periodic acid 高碘酸
peristalsis (肠壁的)蠕动
permeability 渗透过,透过性
permease 透(性)酶,半乳糖苷转运酶
permissive cell 受纳细胞,允许细胞
peroxidase 过氧化物酶
peroxidatic reaction 过氧化反应
peroxide 过氧化物
peroxide radicle 过氧化物基团
peroxisome 过氧化物酶体
petroleum ether 石油醚
PGA = folic acid 叶酸
phage 噬菌体
phagocyte 吞噬细胞
phase microscopy 相差显微镜
phase rule 相律
phase shift mutation 移码突变
phenaceturic acid 苯乙尿酸
phenanthrene 菲
O-phenanthroline O-菲绕啉,二氮杂菲
phenobarbital 苯巴比妥
phenol red 酚红
phenolase 酚酶
phenolate 酚
phenolic group 酚基,苯酚基
phenol oxidase 酚氧化酶
phenolsulfonphthalein test 苯酚磺肽, (酚红)
phenotype 表型,表现型
phenozone 吩哪嗪酮稠环
phenylacetic acid 苯乙酸
phenylacetylglutamine 苯乙酸谷氨酰胺
DL-phenylalanine DL-苯丙氨酸
phenylalanine aminotransferase
 苯丙氨酸氨基转移酶
phenylalanine hydroxylase 苯丙氨酸羟化酶
phenylalanine 4-monooxygenase
 苯丙氨酸 4-单加氧酶
phenylethanolamine-N-methyl-transferase
 苯乙醇胺-N-甲基转移酶
phenylethylimidazole hemochromogen
 苯乙基咪唑血色原
phenylhydrazine 苯肼
phenyl isothiocyanate 苯异硫氰酸

phenylketonuria 苯丙酮酸尿(症)
phenyllactic acid 苯乳酸
phenylsazone 苯脲
phenylpropionic acid 苯丙氨酸
phenylpyruvic acid 苯丙酮酸
phenylpyruvic oligophrenia (phenylketonuria)
 苯丙酮酸性智力发育不全
phenylsulfate 硫酸苯脂
phenylthiocarbamoyl (PTC)
 苯氨基硫甲酰
phenylthiohydantoin amino acid 苯基乙内酰
pheophytin 脱镁叶绿素
phloretin 根皮素
phlorhizin 根皮素
phosgene 光气
phosphagen 磷酸原(高能磷酸化合物)
phosphamic acid 磷酰胺
phosphatase 磷酸酶
phosphate 磷酸;磷酸盐,磷酸酯
phosphate-ATP exchange 磷酸-ATP 交换反应
phosphate bond energy 磷酸键能
phosphate carrier 磷酸载体
phosphate esters 磷酸酯
phosphate-group transfer potential
 磷酸基团转移势能
phosphate ion 磷酸离子
phosphate reabsorption theory 磷酸重吸收学说
phosphate-water exchange 磷酸-水交换反应
phosphatidyl choline 缩醛磷脂酰胆碱
phosphatidyl ethanolamine 缩醛磷脂酰乙醇胺
phosphatidyl serine 缩醛磷脂酰丝氨酸
phosphatidate 磷脂酸,磷脂酸盐酯或根
phosphatidate phosphatase 磷脂酸磷酸酶
phosphatidic acid 磷脂酸
L-phosphatidic acid L-磷脂酸
L-phosphatidic acid phosphatase
 L-磷脂酸磷酸酶
phosphatidylcholinase 磷脂酰胆碱酶
phosphatidylcholine 磷脂酰胆碱(卵磷脂)
phosphatidylcholine-cholesterol acyltransferase
 磷脂酰-胆固醇酰基转移酶
phosphatidyl dimethyl ethanolamine
 磷脂酰二甲基乙醇胺

phosphatidylethanolamine 磷脂酰乙醇胺
 phosphatidylglycerol 磷脂酰甘油
 phosphatidylinositol 磷脂酰次黄嘌呤苷酸
 phosphatidyl inositol 磷脂酰肌醇
 phosphatidylinositol kinase 磷脂酰肌醇激酶
 phosphatidylmonomethylethanolamine
 磷脂酰单甲基乙醇胺
 phosphatidylserine 磷脂酰丝氨酸
 phosphatidylserine decarboxylase
 磷脂酰丝氨酸脱羧酶
 phosphaturia 磷酸盐尿
 phosphoarginine 磷酸精氨酸
 phosphocholine-ceramide transferase
 磷酸胆碱-神经酰胺转移酶
 phosphocholine cytidylyl transferase
 磷酸胆碱胞嘧啶核苷酸转移酶
 phosphocholine transferase 磷酸胆碱转移酶
 phosphocreatine 磷酸肌酸
 phosphodiester 磷酸二脂
 phosphodiester bond 磷酸二酯键
 phosphodiesterase 磷酸二酯酶
 phosphodoxin 磷酸氧还素
 phosphoethanolamine 磷酸乙醇胺
 phosphoethanolamine cytidylyl transferase
 磷酸乙醇胺胞嘧啶核苷酸转移酶
 phosphoethanolamine transferase
 磷酸乙醇胺转移酶
 phosphofructokinase 磷酸果糖激酶
 phosphogalaactouridylyl transferase
 磷酸半乳糖尿苷酰转移酶
 phosphoglucokinase 磷酸葡萄糖激酶
 phosphoglucomutase 磷酸葡萄糖变位酶
 6-phosphogluconate dehydrogenase
 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶
 6-phosphogluconic acid 6-磷酸葡萄糖酸
 6-phosphoglucono- δ -lactone
 6-磷酸葡萄糖酸- δ -内脂
 phosphoglucose isomerase 磷酸葡萄糖同分异构酶
 α -phosphoglycerol dehydrogenase
 α -磷酸甘油脱氢酶
 3-phosphoglycerinaldehyde 3-磷酸甘油醛
 3-phosphoglycerinaldehyde dehydrogenase (glyce-
 raldehyde 3-phosphate dehydrogenase)

3-磷酸甘油醛脱氢酶
 2-phosphoglycerate 2-磷酸甘油
 phosphoglycerate kinase 磷酸甘油酸激酶
 3-phosphoglyceric acid 3-磷酸甘油酸
 3-phosphoglyceric acid dehydrogenase
 3-磷酸甘油酸脱氢酶
 phosphoglyceride 磷酸甘油酸
 phosphoglycerokinase 磷酸甘油激酶
 α -phosphoglycerol dehydrogenase
 α -磷酸甘油脱氢酶
 3-phosphoglycerol-N-imidazole
 3-磷酸甘油-N-咪唑
 phosphoglyceromutase 磷酸甘油酸变位酶
 3-phosphoglycerol-1-arsenate 3-磷酸甘油-1-砷
 酸
 phosphoglycollic acid 磷酸羟基乙酸
 phosphoguanidinoacetic acid 磷酸胍基乙酸
 phosphoguanidinoethylserylphosphate
 磷酸胍基乙基丝氨酸磷酸
 phosphohexose isomerase 磷酸己糖异构酶
 0-phosphohomoserine 0-磷酸高丝氨酸
 3-phosphohydrxypyruvic acid
 3-磷酸羟基丙酮酸
 1-phosphoimidazole 1-磷酸咪唑
 phosphoinositide 磷酸次黄嘌呤苷酸
 phosphokinase 磷酸激酶
 phospholipase 磷酸甘油酯酶(磷脂酶)
 phospholipase A₂ 磷酸甘油酯酶 A₂(磷脂酶 A₂)
 phospholipid 磷酸甘油酯(磷脂)
 phosphomannose isomerase 磷酸甘露糖异构酶
 phosphomevalonatekinase 磷酸甲羟戊酸激酶
 phosphonate ester 磷酸脂
 phosphonoacetic acid 膦羧基乙酸
 4'-phosphopantetheine 4'-磷酸泛酰巯基乙胺
 4'-phosphopantothenic acid
 4'-磷酸泛酸(4'-磷酸遍多酸)
 4'-phosphopantothenoylcysteine
 4'-磷酸泛酰半胱氨酸
 phosphopantothenoylcysteine decarboxylase
 磷酸泛酰半胱氨酸脱羧酶
 phosphopantothenoylcysteine synthetase
 磷酸泛酰半胱氨酸合成酶
 phosphopentose epimerase 磷酸戊糖差向异构酶

phosphopentose isomerase 磷酸戊糖异构酶
phosphorylase 磷酸化酶
phosphoprotein 磷蛋白(类)
phosphoprotein phosphatase 磷蛋白磷酸(脂)酶
phosphoenolpyruvate 磷酸烯醇式丙酮酸
phosphoenolpyruvate carboxykinase 磷酸烯醇式
丙酮酸羧基激酶
3-phosphopyruvic acid 3-磷酸丙酮酸
phosphoenolpyruvic acid 磷酸烯醇式丙酮酸
phosphoribosylamine 磷酸核糖胺
5-phosphoribosyl-1-amine 5-磷酸核糖-1-胺
N⁵-(5'-phosphoribosyl)-AMP
N⁵-(5'-磷酸核糖)-AMP
phosphoribosyl-AMP cyclohydrolase
磷酸核糖-AMP 环化水解酶
N-5'-phosphoribosyl-ATP
N-(5'-磷酸核糖)-ATP
N-5'-phosphoribosylanthranilate
isomerase N-5'-磷酸核糖氨基苯甲酸异构酶
N-5'-phosphoribosyl anthranilic acid
N-5'-磷酸核糖氨基苯甲酸
phosphoribosyl formimino-5-aminoimidazole
carboxamide ribonucleotide 磷酸核酮糖亚胺
甲基-5-氨基咪唑甲酰胺核苷酸
phosphoribosyl formimino-5-aminoimidazole
carboxamide ribotide isomerase 磷酸核酮糖亚
胺甲基-5-氨基咪唑甲酰胺核苷酸异构酶
phosphoribosyl formimino-5-aminoimidazole
carboxamide ribonucleotide 磷酸核酮糖亚胺甲
基-5-氨基咪唑甲酰胺核苷酸
phosphoribosyl glycineamide synthetase
磷酸核糖-甘氨酸胺合成酶
9-β-5'-phospho-D-ribose(hypoxanthine(inosine
5'-monophosphate) 9-β-5'-磷酸-D-核糖次黄
嘌呤(5'-次黄嘌呤)
5-phosphoribose pyrophosphate
5-磷酸核糖焦磷酸
phosphoribose pyrophosphokinase
磷酸核糖焦磷酸激酶
phosphoribosyl pyrophosphate 磷酸核糖焦磷酸
5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate
5-磷酸核糖-1-焦磷酸
phosphoribosyl pyrophosphate transamidase

磷酸核糖焦磷酸转酰胺酶
phosphoribosyl transferase 磷酸核糖转移酶
phosphoribulokinase 磷酸核酮糖激酶
phosphoric anhydride 磷(酸)酐;五氧化二磷
phosphorelastic cleavage 磷酸裂解
phosphorolysis 磷酸解(作用)
phosphorylase 磷酸化酶
phosphorylase b kinase 磷酸化酶 b 激酶
phosphorylase kinase 磷酸化酶激酶
phosphorylase phosphatase 磷酸化酶磷酸酶
phosphorylation 磷酸化(作用)
3-phosphoserine 3-磷酸丝氨酸
phosphoserine phosphatase 磷酸丝氨酸磷酸酶
phosphotaurine 磷酸胍基牛磺酸
phosphotransacetylase 磷酸转乙酰酶
phosphotriose isomerase (triosephosphate isome-
rase) 磷酸丙糖异构酶
phosphotungstic acid 磷钨酸
photochemical reactions 光化学反应
photon 光子
photophosphorylation 光(合)磷酸化(作用)
photoreactivating enzyme 光复活酶
photoreactivation 光复活
photosynthesis 光合作用
phthaloyl group 邻苯二甲酰基
phyco bilin 藻胆色素
phyco biliprotein 藻胆蛋白
phyco bilisome 藻胆蛋白体
phyco cyanin 藻青蛋白
R-phycoerythrin R-藻红蛋白
physicochemical principle 物化原理
physostigmine 毒扁豆碱
phytanate oxidase 植烷酸 α 氧化酶
phytanic acid 植烷酸
phytase 肌醇六磷酸酶
phytate 肌醇六磷酸盐酯(或根)
phytate α-oxidase 肌醇六磷酸 α-氧化酶
phytic acid 肌醇六磷酸
phytin 肌醇六磷酸钙镁,非丁
phytoene 八氢番茄红素
phytol 植醇,叶绿醇
picorna virus 小 RNA 病毒
pigments 色素

pimeloyl coenzyme A 庚二酰辅酶 A
 pinene 蒎烯
 pine apple 菠萝
 pinocytosis 胞饮作用
 pinocytotic transport 胞饮运输
 pipecolic acid 六氢吡啶羧酸
 L-pipecolic acid L-六氢吡咯羧酸
 pipecolic acid dehydrogenase
 六氢吡啶羧酸脱氢酶
 Δ^1 -piperidine-6-carboxylic acid
 Δ^1 -烯六氢吡啶-6-羧酸
 Δ^1 -piperidine-2-carboxylic acid
 Δ^1 -烯六氢吡啶-2-羧酸
 Δ^1 -piperidine-2, 6-dicarboxylate
 Δ^1 -哌啶烯-2, 6-二羧酸
 Δ^1 -piperidine-2, 6-dicarboxylate dehydrogenase
 Δ^1 -哌啶烯-2, 6-二羧酸脱氢酶
 piperidine-2-carboxylic acid reductase
 六氢吡啶-2-羧酸还原酶
 piperidine ferroprotoporphyrin
 六氢吡啶亚铁原卟啉
 pitch 螺距
 pK value pK 值
 picric acid 苦味酸
 piericidin A 抗菌素 A (抑制呼吸链)
 pigments 色素
 pigmentation 色素形成(作用)
 Planck's constant 普朗克常数
 plane-polarized light 偏振光
 plasma 血浆, 原生质
 plasma albumin 血浆清蛋白
 plasma kinin 血浆激肽
 plasma protein 血浆蛋白
 plasma thromboplastin antecedent (PTA)
 血浆促凝血酶原激酶前体(血浆凝血酶激酶原)
 plasmogen 缩醛磷脂
 plasmid 质体
 plasmin 纤维蛋白溶酶, 胞浆素
 plasminogen 血纤维蛋白溶酶原
 plastid 质体
 plastocyanin 质体蓝素, 质体蓝素
 plastoquinone A 质体醌 A
 plastoquinones 质体醌

platelet 血小板
 platelet factor I (antihemophilic factor)
 血小板因子 I (抗血友病因子)
 platelet cofactor II (christmas factor)
 血小板辅助因子 II
 platinum black 铂黑
 platinum electrode 铂电极
 β -pleated sheet β 折叠片
 plus strand 正链
 podophyllotoxin 鬼臼素
 poliovirus 灰质炎病毒
 poisoning 中毒
 polarimeter 旋光计, 偏振计
 polarimetry 旋光测定(法), 偏振测定(法)
 polarity 极性
 polarized light 偏振光, 旋光
 poly (dA-T) 多聚脱氧腺苷酸-胸腺苷酸
 poly (dG) = poly (deoxyguanylic acid)
 多聚脱氧鸟苷酸
 poly (U) = poly (uridylic acid) 多聚尿苷酸
 polyacrylamide 聚丙烯酰胺
 poly (A) (polyadenylic acid)
 多聚腺苷酸
 polyamine 多胺
 polycistronic messenger 多顺反子信使
 polydispersity 多分散度, 分散性
 polyenoic acid 多烯酸(多不饱和酸)
 polygalacturonate 多聚半乳糖醛酸盐
 polyglucose 多聚葡萄糖
 polyglucoside 多聚葡萄糖苷
 poly-L-glutamic acid 多聚-L-谷氨酸
 polyglycerol phospholipid 多聚甘油磷脂
 polyhydroxyaldehyde 多聚醇醛
 polyhydroxyketone 多聚羟基酮
 polyisoprene 多聚异戊二烯
 polymannan 多聚甘露糖(甘露糖胶)
 polymannuronic acid 多聚甘露糖醛酸
 polymer 聚合物
 polymerase A 聚合酶 A
 polymerization 聚合作用
 polynucleotide 多核苷酸
 polyol 多元醇
 polypeptide 多肽

polypeptide chain 多肽链
 polynucleotide kinase 多核苷酸激酶
 polynucleotide ligase (polynucleotide synthetase)
 多核苷酸连接酶(多核苷酸合成酶)
 polynucleotide phosphorylase 多核苷酸磷酸化酶
 polyphenol oxidase 多酚氧化酶
 polyploidy 多倍态
 polyribosome 多核糖体
 polysaccharide 多糖
 polysaccharide phosphorylase 多糖磷酸化酶
 polysomes (polyribosomes) 多核糖体
 polystyrene 聚苯乙烯
 polyunsaturated fatty acid 多不饱和脂肪酸
 poly (uridylic acid) [poly (U)] 多聚尿苷酸
 polyxylan 多聚木糖(木糖胶)
 P/O ratio P/O 比值, 磷氧比
 pool 库池
 porphyrin 卟吩
 porphobilinogen 胆色素原
 porphobilinogen deaminase 胆色素原脱氨(基)酶
 porphyria 卟啉尿
 porphyrins 卟啉类
 porphyrin "a" 卟啉 a
 porphyrin ring 卟啉环
 porphyrinogen 卟啉原, 还原卟啉
 porphyrinuria 卟啉尿
 porphyropsin 视紫质
 positive control 正控制
 postreplication repair 复制后修复
 post-transcriptional processing 转录后加工
 potassium linoleate 亚油酸钾
 potential 电动势
 potential difference 势差, 位差, 电位差
 potentiometer 电位计
 poxvirus 痘病毒
 PPI (inorganic pyrophosphate) 无机焦磷酸盐
 prealbumin 前清蛋白
 precursor 前体
 preexisting structure 先存结构
 pregnane 孕烷
 pregnancy 妊娠
 pregnanediol 孕二醇
 preg-4-ene-3one-20-ol- 孕-4-烯-3-酮-20-醇

pre-mRNA mRNA 前体
 prephenic acid 预苯酸
 prephenic acid dehydratase 预苯酸脱水酶
 prephenic acid dehydrogenase 预苯酸脱氢酶
 preprimosome 引发前体
 primary structure 一级结构
 primase 引物合成酶
 primer 引物, 引子
 primer strand 引物链
 priming 引发
 primosome 引发体
 pristanic acid 降植烷酸
 proaccelerin 促凝血球蛋白原
 procarboxypeptidase A and B 羧肽酶原 A 和 B
 procollagen 原胶原
 procollagen peptidase 原胶原肽酶
 procarboxypeptidase 羧肽酶原
 proconvertin (血清凝血酶原) 转变加速因子前体
 product inhibition 产物抑制(作用)
 proelastase 弹性蛋白酶原
 proenzyme 酶原
 profibrinolysin (plasminogen) 血纤维蛋白溶酶原
 progesterone 黄体酮, 孕酮
 progestins 黄体制剂, 孕酮
 prohormones 激素原
 prohydrolase 水解酶原
 proinsulin 胰岛素原
 prokaryocyte 原核细胞
 prokaryote 原核生物
 prokaryotic cell 原核细胞
 prolactin (luteotropin) 催乳素
 prolactin inhibitory factor 催乳素-抑制因子
 prolactin releasing factor 催乳素释放因子
 D-proline D-脯氨酸
 proline oxidase 脯氨酸氧化酶
 prolipase 脂酶原
 prolyleucylglycinamide (melanocyte inhibitory factor) 脯氨酸亮氨酸甘氨酸酰胺(黑素细胞抑制因子)
 promoter 启动基因
 promoter site 启动子位点
 proofreading function 校对的功能
 propanediol 丙二醇

propane-1, 2-diol 丙烷-1, 2-二醇
prophage 原噬菌体
propionaldehyde 丙醛
propionate 丙酸盐, 丙酸脂
propionate carboxylase 丙酸羧化酶
propionic acid 丙酸
propionic acidemia 丙酸血
propionic aciduria 丙酸尿
propionyl coenzyme A 丙酰辅酶 A
propionyl coenzyme A carboxylase
丙酰辅酶 A 羧化酶
proto-oncogene 原癌基因
prostaglandin 前列腺素
prostaglandin dehydrogenase 前列腺素脱氢酶
prostaglandin reductase 前列腺素还原酶
prostaglandin synthetase 前列腺素合成酶
prostanic acid 前列腺烷酸
prosthetic group 辅基
protamine 鱼精蛋白
protein 蛋白质
protein biosynthesis 蛋白质生物合成
protein kinase 蛋白激酶
protein methylase II 蛋白甲基化酶 II
protein nitrogen 蛋白氮
protein polysaccharide 蛋白多糖
protease 蛋白酶类
proteinoid 类蛋白质
proteinase 蛋白酶
protein bound iodine 蛋白结合碘
proteinuria 蛋白尿
proteolipid 蛋白脂质(脂蛋白)
proteolysis 蛋白质水解(作用)
proteolytic enzymes 蛋白质(水解)酶类
protease 脲
Proteus vulgaris 普通变形杆菌
prothrombin 凝血酶原
prothrombin time 凝血酶原时间
protocatechuate oxygenase 原儿茶酸加氧酶
protocollagen 原胶原
protocollagen lysine hydroxylase
原胶原赖氨酸羟化酶
protocollagen proline hydroxylase
原胶原脯氨酸羟化酶

protoheme 原血红素
proton 质子
protoplasm 原生质
protoplast 原生质体
protoporphyrin 原卟啉
protoporphyrin III 原卟啉 III
protovirus theory 原始病毒假说
provirus 原病毒, 前病毒
provitamin A (β -carotene)
维生素 A 原(β -胡萝卜素)
pseudocholinesterase 拟胆碱酯酶
Pseudomonas 假单胞杆菌属
Pseudomonas fluorescens 荧光棒毛杆菌
pseude- 拟, 假
pseudosubstrate 假(拟)作用物
pseuduridine 假尿苷
D-psicose D-阿洛酮糖
psychosine 鞘氨醇半乳糖苷
PTC peptide (phenylthiocarbonyl peptide)
苯氨基硫甲酰肽
pteridine 蝶呤啉, 蝶啶
pteroylglutamic acid (folic acid)
蝶酰谷氨酸(叶酸)
ptyalin (α -1, 4-glucan 4-glucano-hydrolase)
唾液淀粉酶
puff 疏松, 膨大
pulse labelling 脉冲标记
purification 提纯
purine 嘌呤
purine bases 嘌呤碱基
purine nucleosidase 嘌呤核苷酸酶
purine nucleoside 嘌呤核苷
purine nucleoside phosphorylase
嘌呤核苷磷酸化酶
purine nucleotide 嘌呤核苷酸
purine nucleotide cycle 嘌呤核苷酸循环
purine-pyrimidine ratio 嘌呤-嘧啶比值
purromycin 嘌呤霉素
putrefaction 腐败(作用)
putrescence 腐败, 腐烂
putrescine 腐胺
pyran 吡喃
pyranose 吡喃糖, 六环糖

2-pyridine aldoxime methiodide
2-吡啶醛肟甲碘化物

pyridine ferroporphyrin 吡啶亚铁卟啉

pyridine ferroprotoporphyrin 吡啶亚铁原卟啉

pyridine nucleotide 吡啶核苷酸

pyridine-3-sulfonic acid 吡啶-3-磺酸

pyridoxal 吡哆醛, 维生素 B₆

pyridoxal 5-phosphate 5-磷酸吡哆醛

pyridoxamine 吡哆胺维生素 B₆

4-pyridoxic acid 4-吡哆酸

pyridoxine 吡哆醇, 维生素 B₆

pyridoxin-dependent infantile convulsions
依赖于吡哆醇婴儿惊厥

pyridoxine-responsive anemia
吡哆醇(反应)性贫血

β -pyridyl-L-alanine β -吡啶-4-氨酸

pyrimidine 嘧啶

pyrimidine bases 嘧啶碱基

pyrimidine cluster 嘧啶团

pyrimidine dimer 嘧啶二聚体

pyrimidine nucleosidase 嘧啶核苷酶

pyrimidine nucleoside 嘧啶核苷

pyrimidine nucleoside kinase 嘧啶核苷激酶

pyrimidine nucleotide 嘧啶核苷酸

pyrimidine ring 嘧啶环

pyrocatechase 邻苯二酚酶

pyrocatechol (catechol) 邻苯二酚

pyroglutamate hydrolase 焦谷氨酸羟化酶

pyroglutamic acid 焦谷氨酸

pyroglutamic acid peptidase 焦谷氨酸肽酶

pyroglutamic aciduria 焦谷氨酸尿

pyroglutamyl histidyl-prolinamide
焦谷氨酰-组氨酰-脯氨酰胺

pyrophosphatase 焦磷酸酶

pyrophosphate 焦磷酸盐(或酯)

pyrophosphomevalonate decarboxylase
焦磷酸 $\beta\delta$ -二羟 β -甲基戊酸脱羧酶

5-pyrophosphomevalonic acid
5-焦磷酸 $\beta\delta$ -二羟 β -甲基戊酸

pyrophosphorylase 焦磷酸化酶

pyrrole 吡咯

pyrrolidine 2-carboxylic acid 吡咯烷-2-羧酸

N'-pyrrolidine 5-carboxylic acid

N'-二氢吡咯 5-羧酸

pyrrolidine 5-carboxylate reductase
二氢吡咯 5-羧酸还原酶

pyrrolidine ring 吡咯烷环, 四氢化吡咯

pyrrolidone carboxylic acid (5-oxoproline)
吡咯烷酮羧酸

pyruvate aminotransferase 丙酮酸氨基转移酶

pyruvate 丙酮酸盐(或酯)

pyruvate carboxykinase 丙酮酸羧化激酶

pyruvate carboxylase 丙酮酸羧化酶

pyruvate decarboxylase 丙酮酸脱羧酶

pyruvate dehydrogenase 丙酮酸脱氢酶

pyruvate kinase 丙酮酸激酶

pyruvic acid kinase (pyruvate kinase)
丙酮酸激酶

pyruvic acid dehydrogenase
丙酮酸脱氢酶

pyruvic acid 丙酮酸

pyruvyl shikimate phosphate synthase
丙酮酰莽草酸磷酸合酶

Q

Q-enzyme 淀粉分枝酶

quadridentate 四配位体

quantasome 量子体, 光能转化体

quantum 量子

quaternary structure 四级结构

quaternary ammonium compounds 季铵化合物

quercitol 栎醇环己五醇

quinaldic acid 喹啉-2-羧酸

quinolinate transphosphorylase
喹啉酸转磷酸核

quinolinic acid 喹啉酸(吡啶-2,3-二羧酸)

quinol phosphate 磷酸对苯二酚

quinones 醌类

o-quinone 邻醌, 邻-苯醌

quinovose (6-deoxyglucose)
异鼠李糖(6-脱氧葡萄糖)

R

rabies virus 狂犬病病毒

racemase 消旋酶

racemate 消旋物

racemic acid 消旋酸
racemic compound 消旋化合物
racemic mixture 消旋混合物
radiant energy 辐射能
radioactive decay 放射衰变
radioactive isotope 放射性同位素
radioactivity 放射强度, 放射性
radioautography (autoradiography)
 放射自显影
radioimmunoassay 放射免疫测定
rancidification 腐败作用, 酸败作用
random-coil conformation 无规线团构象
rate constant 速率常数
rauwolfia 萝芙木植物, 蛇根木侵剂
reaction 反应
reaction rate 反应速度
reaction velocity constants 反应速度常数
read-through 通读
reagent 试剂
rearrangement 重排
racemization 消旋作用
receptor 受体
recognition among cells 细胞间的识别
recombinant 重组体
recombination 重组
recombination repair 重组修复
recon 重组子, 交换子
reconstitution 重建
redox potential 氧化还原电位, 氧化还原势
redox reaction 氧化还原反应
reduced hemoglobin (hemoglobin)
 还原的血红蛋白(血红蛋白)
reducing agent 还原剂
reductant 还原剂
reductase 还原酶
 Δ^4 -5 α -reductase Δ^4 -5 α -还原酶
 Δ^4 -reductase Δ^4 -还原酶
reduction 还原作用
reduction reaction 还原作用
refractive index 折光指数
regulatable enzyme 可调节的酶
regulatory enzyme 调节酶
regulator gene, regulatory gene 调节基因

regulator site, regulatory site 调节部位
regulatory inhibition 调节性抑制
regulatory mechanism 调节机制(理)
regulon 调节子
reiterative (repetitive) sequences 重复序列
relaxation 松弛, 舒张
relaxin 松弛素
relaxed circular DNA (open-circle DNA)
 松环 DNA(开环 DNA)
relaxed control 松弛控制
renin 肾素, 血管紧张肽酶
rennin 凝乳酶
reovirus 呼肠孤病毒
repair mechanism 修复机制(理)
replacement 置换
replicase 复制酶
replication 复制
replication fork 复制叉
replicator 复制基因
replicon 复制子
replisome 复制体
repression 阻遏
repressor 阻遏物
reproduction 再生作用
reproductive cycle 再生循环
reserpine 利血平
reserves 储备
resilin 节肢弹性蛋白
resin 树脂
resolution of racemic mixture 消旋混合物的分离
resonance 共振
resorcinol reaction for sugars 糖的间苯二酚反应
respiration 呼吸作用
respiratory acidosis 呼吸性酸中毒
respiratory alkalosis 呼吸性碱中毒
respiratory carrier 呼吸载体呼吸传递体
respiratory chain 呼吸链
respiratory control 呼吸调节呼吸控制
respiratory enzymes 呼吸酶类
respiratory gases 呼吸气体
respiratory quotient 呼吸商
respiratory system 呼吸系统
restitution 重建

restriction endonuclease 限制性内切酶
 retention 滞留, 滞留
 reticulin 网硬蛋白, 网柱菌素
 retinal 视黄醛;
 11-cis-retinal 11-顺-视黄醛
 retinal₂ 视黄醛;
 retinal isomerase 视黄醛异构酶
 retinal reductase 视黄醛还原酶
 retinoic acid 视黄酸
 retinol 视黄醇
 retinol₂ 视黄醇;
 retrovirus 转录病毒
 reversed electron flow 逆(反)电子流
 reverse mutation 回复突变
 reverse transcriptase 逆(反)转录酶
 reverse transcription 逆转录
 Rf 比移值
 rhamnose 鼠李糖
Rhizobium 固氮菌属
 rhodanese 硫酸酶
rhodospirillum capsulata 囊胞红硫菌
rhodospirillum spheroides 螺旋红硫菌
 rhodopsin 视紫红质
rhodospirillum rubrum 红色红硫菌
 riboflavin synthetase 核黄素合成酶
 α -D-ribofuranose α -D-呋喃核糖
 9- β -D-ribofuranosyladenine (adenosine)
 9- β -D-呋喃核糖腺嘌呤(腺苷)
 1- β -D-ribofuranosylcytosine (cytidine)
 1- β -D-呋喃核糖胞嘧啶(胞苷)
 ribonuclease 核糖核酸酶
 ribonucleic acid 核糖核酸
 ribonucleic acid bacteriophage 核糖核酸噬菌体
 ribonucleic acid polymerase 核糖核酸聚合酶
 ribonucleoprotein 核糖核酸(核)蛋白
 ribonucleoside 核糖核苷
 ribonucleic acid-dependent DNA polymerase
 依赖于RNA的DNA聚合酶
 ribonucleic acid-dependent RNA polymerase
 依赖于RNA的RNA聚合酶
 ribonucleic acid replicase 核糖核酸复制酶
 ribonucleic acid synthetase 核糖核酸合成酶
 ribonucleic acid virus 核糖核酸病毒

ribonucleoside diphosphate reductase
 二磷酸核糖核苷还原酶
 ribonucleotide 核糖核苷酸
 D-ribose D-核糖
 ribose 1-phosphate 1-磷酸核糖
 riboside 核苷
 ribosomal particle 核糖体颗粒
 ribosomal ribonucleic acid (rRNA) 核糖体 RNA
 ribosomal subunit 核糖体亚基
 ribosome 核糖体
 ribosome cycle 核糖体循环
 ribosome dissociating factor 核糖体解离因子
 ribosome releasing factor 核糖体释放因子
 ribosylthymine (thymine ribonucleoside)
 胸腺嘧啶核糖核苷
 5-ribosyluracil (pseudouridine)
 尿嘧啶 5-核苷(假尿嘧啶核苷)
 ribothymidine 胸(腺嘧啶核糖核)苷
 ribotide 核苷酸
 ribulokinase 核酮糖激酶
 ribulose 核酮糖
 ribulose 1,5-diphosphate 1,5-二磷酸核酮糖
 ribulose 1,5-diphosphate carboxylase
 磷酸核酮糖羧化酶
 ribulose 5-phosphate 5-磷酸核酮糖
 ribulose phosphate epimerase
 磷酸核酮糖差向异构酶
 5-ribulose phosphate kinase
 5-磷酸核酮糖激酶
 ricin 蓖麻蛋白
 ricinoleic acid 蓖麻酸 12-羟(基)油酸
 ricinoleyl coenzyme A 12-羟油酰辅酶 A
 rifampicin 利福平
 rifamycin 利福霉素
 RNA tumor virus 核糖核酸肿瘤病毒
 rhodopsin (visual purple) 视紫红(质)
 rolling circle 滚动环
 rolling circle model 滚动环模型
 rotenone 鱼藤酮
 R. Q. (respiratory quotient) 呼吸商
 rotation, specific 比旋
 rotational symmetry 旋转对称
 rubredoxin 铁硫蛋白

S

saccharamide 糖二酰胺
 saccharase 蔗糖酶
 saccharic acid 糖二酸
 saccharide 糖类
 saccharification 糖化作用
 saccharify 糖化
Saccharomyces cerevisiae 啤酒酵母
 saccharopine 酵母氨酸, ϵ -N-(2-戊二酸基)赖氨酸
 saccharopine dehydrogenase 酵母氨酸脱氢酶 ϵ -N-(2-戊二酰)脱氢酶
 saccharose 蔗糖
 sacculus 小囊
 Sakaguchi reaction 坂口反应(测精氨酸)
 salicylate hydroxylase 水杨酸羟化酶
 salivary α -amylase 唾液 α -淀粉酶
 salmine 鲑精蛋白
Salmonella typhimurium 鼠伤寒沙门氏菌
 salt bond 盐键
 salting in 盐溶
 salting out 盐析
 salt linkage 盐键
 salvage “补救”作用
 Sanger's reagent Sanger 氏试剂(二硝基氟化苯)
 saponenin 皂角苷配基
 saponification 皂化作用
 saponification number 皂化价
 saponins 皂角苷
 sarcine 次黄嘌呤
 sarcoma virus 肉瘤病毒
 sarcosine 肌氨酸, N-甲基甘氨酸
 sarcosine dehydrogenase 肌氨酸脱氢酶
 sarcosinemia 肌氨酸血症
 satellite DNA 卫星 DNA
 saturation 饱和作用
 Schiff's base 西佛碱(伯胺与醛或酮的缩合物)
 scotophobin 恐暗素
 screening 筛选
 scripton 转录子
 s yllitol 鲨肌醇
 second messenger 二级信使
 second-order reaction 二级反应

secondary structure 二级结构
 secretin 促胰液素
 secretion 分泌, 分泌物
 sedimentation 沉降
 sedimentation constant 沉降系数
 sedimentation equilibrium 沉降平衡
 sedimentation velocity 沉降速度
 sedoheptulose 景天庚酮糖
 selaehyl alcohol 鲨油醇
 selective permeability 选择性通透性
 self-replication 自我复制
 Seliwanoff reaction 塞氏反应(测糖)
 semen 精液
 semiconservative replication 半保留复制
 semidiscontinuous replication 半不连续复制
 semipermeable membrane 半透膜
 semiquinone 半醌
 sense strand (plus strand) 有意义链(正链)
 separation method 分离方法
 sequence nomology 顺序同源
 sericin 丝胶蛋白
 L-serine L-丝氨酸
 serine acetyltransferase 丝氨酸转乙酰基酶
 serine dehydrase 丝氨酸脱水酶
 serine hydroxymethyl transferase 丝氨酸转羟甲基酶
 serine phosphatase 丝氨酸磷酸酶
 serine phosphate 磷酸丝氨酸
 serine protease 丝氨酸蛋白酶
 serine transacetylase 丝氨酸转乙酰基酶
 serotonin 5-羟色胺
 serum 血清
 serum albumin 血清清蛋白
 serum amylase 血清淀粉酶
 serum cholesterol 血清胆固醇
 serum globulins 血清球蛋白
 serum γ -globulins 血清 γ -球蛋白
 serum protein 血清蛋白质
 serum prothrombin conversion accelerator (convertin) 血清凝血酶原转变加速素(因子 VII)
 serum transaminase 血清转氨酶
 seryl- 丝氨酸基
 sex factor (fertility factor) 性因子

sex-linkage inheritance 伴性遗传
sex hormone 性激素
shells polysaccharide 壳多糖
shikimate kinase 莽草酸激酶
shikimic acid 莽草酸
shikimic acid phosphate 莽草酸-3-磷酸
shikimic acid 5-phosphate 5-磷酸莽草酸
shock 休克, 爆破
shunt 支路
shuttle system 穿梭系统
sialic acid 唾液酸
sialidase (neuraminidase) 唾液酸酶
sialyl transferase 唾液酸转移酶
sickle-cell anemia 镰刀形红细胞贫血(症)
sickle-cell hemoglobin (hemoglobin S)
 镰刀形红细胞血红蛋白
siderophilin (transferrin) 运铁蛋白
sigma factor (σ factor) σ 因子
signal detector 信号检测器
signal transducer 信号转导体
silica gel 硅胶
silicates 硅酸盐
simian virus 40 (sv-40) 猴病毒 40
simple diffusion 单纯扩散
simple protein 简单蛋白质, 单纯蛋白质
single stranded DNA 单链 DNA
 β -sitosterol 谷甾醇
skatole 甲基吲哚
skatoxyl 羟甲基吲哚
skeletal proteins 骨骼蛋白质
snake venoms 蛇毒
sodium ammonium tartrate 酒石酸铵钠
sodium pump 钠泵
soluble ribonucleic acid (transfer ribonucleic acid) 可溶性 RNA (转运 RNA)
solubility 溶解度
somatostatin (SRIH) 生长激素释放抑制因子
somatotrophic hormone 生长激素
somatotropin 生长激素
somatotropin releasing factor (SRF)
 生长激素释放因子
sorbitol 山梨醇
 α -L-sorbo(y)ranose (L-sorbose) 山梨糖

L-sorbose-1-phosphate 1-磷酸-L-山梨糖
space between the membranes 膜间空隙
spatial configuration 空间构型
specific activity 比活力(性)
specific dynamic action of food
 食物特别动力作用
specific superhelix 比超螺旋
specificity 特异性, 专一性
specific rotation 比旋
specificity 特异性
spectrophotometry 分光光度法
spectrum 光谱
spermidine 亚精胺
spermine 精胺
spherocytosis 球形红细胞(症)
D-sphinganine 二氢(神经)鞘氨醇
sphingenine 鞘氨醇
sphingolipase 鞘脂酶
sphingolipid 鞘脂类
sphingomyelin 鞘磷脂
sphingomyelinase 鞘磷脂酶
sphingosine 鞘氨醇
spliceosome 拼接体
splicing enzyme 拼接酶
squalene 鲨烯
squalene oxide cyclase 鲨烯氧化物环化酶
squalene synthetase 鲨烯合成酶
stability of colloid 胶体稳定性
stable isotope 稳定同位素
standard free energy 标准自由能
standard redox potential 标准氧化还原电位
starch 淀粉
steapsin 胰脂酶
stearic acid 硬脂酸
stearodiolin 一硬二油酸甘油酯
stearyl coenzyme A 硬脂酰辅酶 A
stearyl coenzyme A desaturase
 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶
stercobilin 粪胆素
stercobilinogen 粪胆素原
stereochemical reaction 立体化学反应
stereochemical structure 立体结构
stereochemistry 立体化学

- stereoisomer 立体异构体
 stereoisomerism 立体异构现象
 steroid 类固醇
 sticky end 粘性末端
 storage polysaccharide 贮存多糖
 storage of fat 贮存脂肪
 streptokinase 链激酶
Streptomyces griseus 链霉菌
 streptomycin 链霉素
 strong electrolytes 强电解质
 strain 菌株, 品系, 应变
 stringent control 严紧控制
 structural gene 结构基因
 structural polysaccharide 结构多糖
 β -structures (proteins) β -结构(蛋白质)
 sturine 鲟鲸蛋白
 substrate 作用物, 底物
 subtilin 枯草杆菌素
 subtilisin 枯草杆菌蛋白酶
 subunit, enzyme 亚单位, 亚基(酶)
 succinate 琥珀酸盐
 succinate dehydrogenase 琥珀酸脱氢酶
 succinate oxidase 琥珀酸氧化酶
 succinate thiokinase 琥珀酸硫激酶
 succinic acid 琥珀酸
 succinic anhydride 琥珀酸酐
 succinic semialdehyde 琥珀酸半醛
 succinyl coenzyme A 琥珀酰辅酶 A
 succinyl-CoA synthetase 琥珀酰辅酶 A 合成酶
 O-succinyl homoserine 琥珀酰同型丝氨酸
 N-succinyl-2-amino-6-keto-L-pimelic acid
 N-琥珀酰-2-氨基-6-酮-L-庚二酸
 succinyl-diamino-pimelate transferase
 琥珀酰-二氨基-庚二酸转氨酶
 N-succinyl-L, L-2, 6-diamino-pimelic acid
 N-琥珀酰-L, L-2, 6-二氨基庚二酸
 succinyl-diamino pimelate desuccinylase
 琥珀酰-二氨基庚二酸脱琥珀酸酶
 succinyl lipoyl enzyme 琥珀酰脂肪酰酶
 sucrose 蔗糖酶
 sucrose 蔗糖
 sucrose gradient sedimentation
 蔗糖梯度沉降法
 sucrose intolerance 不耐蔗糖性
 sucrose 6-phosphate synthetase
 [6]磷酸蔗糖合成酶
 sucrose phosphorylase 蔗糖磷酸化酶
 sucrose synthetase 蔗糖合成酶
 sugar 糖
 sulfatase 硫酸酯酶
 sulfate 硫酸盐
 sulfatidate 硫酸脑苷脂
 sulfhydryl group 硫氢基, 巯基
 sulfide 硫化物
 β -sulfinylpyruvic acid β -亚磺酰丙酮酸
 sulfite 亚硫酸盐
 sulfite oxidase 亚硫酸盐氧化酶
 sulfite reductase 亚硫酸盐还原酶
 sulfhemoglobin 硫血红蛋白
 S-sulfocysteine S-磺酸半胱氨酸
 S-sulfogluthathione S-磺酸谷胱甘肽
 sulfolipid 硫酸脂, 脑硫脂
 sulfonate 磺酸盐
 sulfonated polystyrene resins 磺酸化聚苯乙烯树脂
 sulfonylarea 磺酰脲
 sulfosalicylic acid 磺基水杨酸
 sulfoxides 亚砷化合物
 sulfur-containing amino acids 含硫氨基酸
 supercoil 超卷曲(超级线团)
 superhelical density 超螺旋密度
 superhelical turn 超螺旋数
 superhelix 超螺旋
 superhelix relaxation protein 超螺旋松弛蛋白
 superoxide anion 超氧化物阴离子
 superoxide dismutase 超氧化物歧化酶
 suppressor gene 抑制基因
 supramolecular complex 超分子复合物
 surface active agent 表面活性剂
 surface factor (Hageman factor) 表面因子
 surface reaction of colloid 胶体的表面作用
 surface tension 表面张力
 swivelase 转轴酶
 symmetrical compound 对称性化合物
 syndrome 症候群, 综合症
 synonymous codon 同义密码子
 synephrine 脱氧肾上腺素

synthase 合酶
synthetase 合成酶

T

tabersonine 水甘、草碱
tachysterol 速(变)甾醇(速甾醇)
D-tagatose D-塔格糖
D-talose D-塔罗糖
tars from sugars 糖类焦油
tartar 酒石酸氢钾, 酒石
tartaric acid 酒石酸
meso-tartaric acid 内消旋-酒石酸
racemic-tartaric acid 外消旋-酒石酸
target theory 靶子学说
di tartrates dl 酒石酸
taurine 牛磺酸, 氨基乙磺酸
taurocholic acid (cholytaurine) 牛磺胆酸
taurocyamine 豚基牛磺酸
tautomerism 互变(异构)现象
teichoic acid 磷壁(酸)质
teichuronic acid 糖醛酸磷壁(酸)质
template 模板
template ribonucleic acid (messenger ribonucleic acid) 模板核糖核酸(信使核糖核糖)
temporal regulation 时序调节
tension 张力
terminal repetition 末端重复
C-terminal residue C-末端残基(羧基末端残基)
N-terminal residue N-末端残基(氨基末端残基)
termination 终止
termination codon 终止密码子
termination factor 终止因子
terminator codon 终止密码子
terminus 终点
ternary complex 三元络合物
terpene 萜
terpene acids 萜酸类
terpenol phosphate 磷酸萜烯醇
terramycin (oxytetracycline) 土霉素(氧四环素)
tertiary structure 三级结构
testicular hormone 睾丸激素
testodoxin 睾丸毒蛋白
testosterone 睾丸甾酮, 睾丸激素

N-tetracosanoic acid (Lignoceric acid)
二十四(烷)酸
cis-15-tetracosenic acid (nervonic acid)
顺式-15-二十四碳烯酸(神经酸)
tetracycline 四环素
N-tetradecanoic acid (myristic acid)
正-十四(烷)酸(豆蔻酸)
tetrahedron structure 四面体结构
3 α , 5 α -tetrahydroaldosterone 3 α , 5 α -四氢醛固酮
tetrahydroallopregnane 四氢别孕烷
tetrahydrobiopterin 四氢生物喋呤
3 α , 5 α -tetrahydrocorticosterone
3 α , 5 α -四氢皮质固酮
3 α , 5 α -tetrahydrocortisol 3 α , 5 α -四氢皮质醇
tetrahydrofolate 四氢叶酸盐
tetrahydrofolic acid 四氢叶酸
5, 6, 7, 8-tetrahydrofolic acid 5, 6, 7, 8-四氢叶酸
N¹⁰-tetrahydrofolic acid N¹⁰-四氢叶酸
tetrahydropteridin 四氢喋啶
3, 5, 3', 5'-tetraiodothyronine (thyroxine)
3, 5, 3', 5'-四碘甲状腺氨酸(甲状腺素)
tetramer 四聚体
2, 3, 4, 6-tetra-O-methylglucose
2, 3, 4, 6-四-氧-甲基葡萄糖
2, 4, 5, 6-tetraoxypyrimidine (alloxan)
2, 4, 5, 6-四氧嘧啶(四氧嘧啶)
tetrapeptide 四肽
 α -thalassemia α -地中海贫血
 β -thalassemia β -地中海贫血
thencyltrifluoroacetone 噻吩甲酰三氟丙酮
thermodynamics 热力学
thermolysin 嗜热菌蛋白酶
thermolysis 散热作用, 热分散
thetin 硫代甜菜碱
thiaminase 硫胺素酶
thiamine 硫胺素
thiamine chloride 盐酸硫胺素
thiamine monophosphate 一磷酸硫胺素
thiamine phosphate pyrophosphorylase
磷酸硫胺素焦磷酸化酶
thiamine phosphoric acid 磷酸硫胺素
thiamine pyrophosphate 焦磷酸硫胺素
thin-layer chromatography 薄层层析

thiobarbituric acid reagent 硫代巴比土酸试剂
thiocarbamide (thiourea) 硫脲
thiochrome 硫色素
thiol group 硫醇基
thiolic acid (lipoic acid) 二硫辛酸
thiocyanate 硫氰酸盐
thiocyanate detoxication 硫氰酸盐解毒
thiocysteine 硫代半胱氨酸
thioethanolamine (cysteamine)
 硫代乙醇胺(半胱胺)
thioesterase 硫酯酶
thioester bond 硫酯键
thiogalactoside transacetylase
 硫代半乳糖苷转乙酰基酶
5-thio-D-glucopyranose 5-硫-D-吡喃葡萄糖
thioguanine 硫鸟嘌呤
thiolacetic acid 硫羟醋酸(乙硫酸)
thiolase 硫解酶
thioester 硫酯
thiol group 硫醇基
 β -thiolpyruvate cleavage enzyme
 β -硫醇基丙酮酸分裂酶
thiolysis 硫解作用
thiolpyruvate transsulfurase
 β 硫醇基丙酮酸转硫酶
 β -thiolpyruvic acid β -硫醇基丙酮酸
thiophorase 辅酶 A 转移酶
thioredoxin reductase 硫氧还蛋白还原酶
thioredoxin 硫氧还蛋白
thioredoxin-S₂ 二硫基硫氧还蛋白
thioredoxin-(SH)₂ 硫氨基硫氧还蛋白
thiosemicarbazide 氨基硫脲
thiosulfate 硫代硫酸盐
thiosulfate transsulfurase 硫代硫酸盐转移酶
2-thiouracil 2-硫脲嘧啶
thiourea 硫脲
third factor 第三因子
D-threonine D-苏氨酸
L-threonine L-苏氨酸
threonine aldolase 苏氨酸醛缩酶
threonine deaminase 苏氨酸脱氨酶
threonine dehydratase 苏氨酸脱水酶
threonine synthetase 苏氨酸合成酶

D threose D-苏糖
threshold 阈
thrombin 凝血酶
thrombin zymogen 凝血酶原
thrombokinas 凝血酶原激酶
thromboplastin 促凝血酶原激酶
thromboplastin antecedent 促凝血酶原激酶前身物
thrombosthenin 血栓收缩蛋白
thymidine (deoxyribosylthymine)
 脱氧胸(嘧啶核)苷
thymidine diphosphate (dTDP) 二磷酸脱氧胸苷
thymidine diphosphate N-acetylgalactosamine
 (dTDP-N-acetylgalactosamine)
 二磷酸脱氧胸苷-N-乙酰氨基半乳糖
thymidine diphosphate galactose (dTDP galac-
tose) 二磷酸脱氧胸苷-半乳糖
thymidine diphosphate glucosamine (dTDP-glu-
cosamine) 二磷酸脱氧胸苷氨基葡萄糖
thymidine diphosphate glucose (dTDP-glucose)
 二磷酸脱氧胸苷-葡萄糖
thymidine diphosphate mannose (dTDP-mannose)
 二磷酸脱氧胸苷-甘露糖
thymidine diphosphate rhamnose (dTDP-rham-
nose) 二磷酸脱氧胸苷-鼠李糖
thymidine diphosphate sugars (dTDP-sugars)
 二磷酸脱氧胸苷-糖类
thymine 胸腺嘧啶
thymine deoxyribonucleoside (thymidine)
 胸腺嘧啶脱氧核苷(脱氧胸苷)
thymine ribonucleoside 胸腺嘧啶核糖核苷
thymine ribonucleoside phosphate (TMP)
 磷酸胸苷(胸苷酸)
thymolytic steroids 抑制胸腺细胞类固醇(甾)醇
thymosin 胸腺素
thymoacetic acid 百里香乙酸
thyrocalcitonin (calcitonin) 降钙素
thyroglobulin 甲状腺球蛋白
thyroid binding globulin 甲状腺结合球蛋白
thyroid peroxidase 甲状腺过氧化物酶
thyroid-stimulating hormone (thyrotropic hor-
mone, TSH) 促甲状腺素
thyronine 甲状腺原氨酸
thyrotropic factor 促甲状腺因子

thyrotropic hormone (TSH) 促甲状腺(激)素
thyrotropic hormone regulatory factor
促甲状腺激素调节因子
thyrotropic stimulating hormone (TSH)
促甲状腺激素
thyrotropin (thyrotropic hormone) 促甲状腺素
thyrotropin-releasing hormone (TRH, TRH)
促甲状腺素释放因子
thyroxine 甲状腺素
thyroxine dehalogenase 甲状腺素脱卤素酶
tidal air 潮气(每次呼吸运动的气体量)
tiglyl coenzyme A 甲基巴豆酰辅酶 A
tissue respiration 组织呼吸
titration curve 滴定曲线
toad poisons 蟾蜍毒(素)
tobacco necrosis satellite virus 烟草坏死卫星病毒
tocopherol (vitamin E) 生育酚(维生素 E)
 α -tocopherylquinone α -生育醌
tolerance test 耐量试验
toluene 甲苯
topoisomerase 拓扑异构酶
topology 拓扑学
topological linking number 拓扑连环数
p-toluene sulfonyl group 对-甲苯磺酰基
tosyl group 甲苯磺酰基
total acidity 总酸度
total metabolism 总代谢
totipotency 全息性
toxicity 毒性
TPN (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 磷酸烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
TPNH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-reduced) 还原型磷酸烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
trace elements 微量元素
tracer 示踪物
tracers, isotopic 同位素示踪物
trans isomer 反式异构体
transacetylase 转乙酰基酶
transaldimination 转醛亚胺作用
transaldolase 转醛酶
transaldolase reaction 转醛酶反应
transamidinase 转脘基酶

transamidination 转脘基作用
transaminase (aminotransferase)
转氨酶(氨基转移酶)
transamination 转氨基作用(转氨作用)
transmittancy 透光率(度)
transcarboxylase 转羧基酶
transcortin 皮质(激)素传递蛋白
transcriptase 转录酶
transcription 转录作用
transcription factor 转录因子
transcripton (scripton) 转录子
transducer 转导体
transduction 转导作用
transesterification 转酯基作用
transfer factor 转移因子
transfer reaction 转移反应
transfer ribonucleic acid (tRNA)
转移 RNA(转运 RNA)
transferring enzyme 转移酶
transferrin 铁传递蛋白
transformation 转化作用
transformant 转化子
transforming factor 转化因子
transformylase 转甲酰基酶
transglutaminase 转谷氨酰胺酶
transglycosylase 转糖基酶
transglycosylation 转糖基作用
transhydrogenase 转氢酶
transhydrogenation 转氢作用
trans-isomer 反式异构体
transition 转换
transketolase 转酮糖酶
transaldolase 转醛糖酶
translation 翻译
translocase 移位酶
translocation 移位作用
transmembrane signalling 跨膜信号传递
transmethylation 转甲基作用
transmission of genetic information
遗传信息的传递
transpeptidation 转肽作用
transphosphatidylatation 转磷酸酯作用
transport, active 主动转运

- transport maximum 最大转运(量)
- transsulfurase 转硫酶
- transthioesterase 转硫酯酶
- transudates 渗出物
- transsulfuration 转硫醇作用
- transversion 颠换
- trehalose 海藻糖
- TR factor TR 因子
- tri-N-acetylglucosamine 三-N-乙酰氨基葡萄糖
- tri-acylglycerol 三酰甘油酯
- tributyrin 三丁酸甘油酯
- tricarboxylic acid cycle (citric acid cycle)
三羧酸循环(柠檬酸循环)
- trichloroacetic acid 三氯醋酸
- triglyceride (triaacylglycerol)
三酰甘油(甘油三脂)
- trigonelline 葫芦巴碱 N-甲基烟酸内盐
- 3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy cholan acid (cholic acid) 3 α , 7 α , 12 α -三羟基胆烷酸(胆酸)
- 3 α , 7 α , 12 α -trihydroxycoprostanic acid
3 α , 7 α , 12 α -三羟基粪烷
- 3 α , 7 α , 12 α -trihydroxycoprostanic acid
3 α , 7 α , 12 α -三羟基粪烷酸
- triiodothyronine 三碘甲状腺氨酸
- 3, 3', 5'-triiodothyronine 3, 3', 5'-三碘甲状腺氨酸
- 3, 5, 3'-triiodothyronine 3, 5, 3'-三碘甲状腺氨酸
- triketohydrindene hydrate (ninhydrin)
水合茚三酮
- trimer 三聚体
- trimethylamine oxide 氧化三甲胺
- 2, 3, 6-tri-O-methyl glucose
2, 3, 6-三氧甲基葡萄糖
- 5, 7, 8-trimethyltocol (a tocopherol)
5, 7, 8-三甲基生育酚(α -生育酚)
- 1, 3, 7-trimethylxanthine (caffeine)
1, 3, 7-三甲基黄嘌呤(咖啡因)
- trinucleotide (in nucleic acids) 三核苷酸
- triolein 三油酸甘油酯
- triose 丙糖
- triose isomerase 丙糖异构酶
- triose oxidation 丙糖氧化作用
- triose phosphate dehydrogenase 磷酸丙糖脱氢酶
- triose phosphate 磷酸丙糖
- triose phosphate isomerase 磷酸丙糖异构酶
- 2, 6, 8-trioxypurine (uric acid)
2, 6, 8-三羟基嘌呤(尿酸)
- tripalmitin 三硬脂酸甘油酯
- tripeptide 三肽
- triphenylmethylgroup 三苯甲基
- triplet code 三联体密码
- triplet hypothesis 三联体假说
- triplet state 三联体状态
- triploidy 三倍体
- trisaccharide 三糖
- tristearin 三硬脂酸甘油酯
- triterpene 三萜烯
- tritium labeling 氚标记
- tritylgroup 三苯甲基
- trityrosine 三酪氨酸(肽)
- tRNA (transfer ribonucleic acid)
转移 RNA(转运 RNA)
- tropocollagen 原胶原蛋白
- troelastin 原弹性蛋白
- tropomyosin A 原肌球蛋白 A
- troponin 肌钙蛋白, 肌原蛋白
- trypsin 胰蛋白酶
- trypsinogen 胰蛋白酶原
- tryptamine 色胺
- D-tryptophan D-色氨酸
- L-tryptophan L-色氨酸
- tryptophanase 色氨酸酶
- tryptophan 2, 3-dioxygenase 色氨酸 2, 3-加二氧酶
- tryptophan 5-monoxygenase 色氨酸 5-加单氧酶
- tryptophan synthetase 色氨酸合成酶
- tryptophanyl-tRNA synthetase
色氨酸-转移核糖核酸合成酶
- TSH (thyrotropic hormone) 促甲状腺素
- tuberculostearic acid 结核硬脂酸
(10-甲基硬脂酸)
- turacin 羽红素, 羽红铜卟啉
- turbidity of urine 尿的混浊度
- turnover number 转换数
- turnover rate 转换率
- twisting number 绕数
- two-electron donor 双电子供体

tyramine 酪胺
 tyrosinase 酪氨酸酶
 D-tyrosine D-酪氨酸
 L-tyrosine L-酪氨酸
 tyrosine aminotransferase 酪氨酸氨基移换酶
 tyrosine glutamate aminotransferase
 酪氨酸-谷氨酸氨基移换酶
 tyrosin hydroxylase 酪氨酸羟化酶
 tyrosinemia 酪氨酸血症
 tyrosyl-tRNA 酪氨酰-转移核糖核酸

U

ubiquinone (coenzyme Q) 泛醌(辅酶 Q)
 ubiquinone 9 泛醌-9
 ubiquitin 泛肽
 UDP-D-galactose UDP-D-半乳糖
 UDP-galactose-4-epimerase UDP-半乳糖 4-差
 向酶
 UDP-galactose pyrophosphorylase
 UDP-半乳糖焦磷酸化酶
 UDP-glucose pyrophosphorylase
 UDP-葡萄糖焦磷酸化酶
 UDPG-glycogen transglucosylase
 UDPG 糖原转葡萄糖基酶
 ultracentrifugation 超速离心
 ultracentrifuge 超速离心机
 ultrasonic vibration 超声波振动
 ultraviolet absorption spectra 紫外吸收光谱
 ultraviolet irradiation 紫外线照射
 ultraviolet light 紫外光(线)
 UMP (uridine 5'-monophosphate) 5'-尿苷酸
 uncoupling factors 解耦联因子
 unesterified fatty acid
 非脂化的脂肪酸, 自由脂肪酸
 ungulate acid 蹄酸
 unidirectional 单向
 unique 泛醌(辅酶 Q)
 unique sequence 单一顺序
 unit 单位
 unsaturated compounds 不饱和化合物
 unsaturated ether 不饱和醚类
 unsaturated fatty acid 不饱和脂肪酸
 unsaturated lipid 不饱和脂类

untwisting protein (topoisomerase) 解旋蛋白
 unwindase 解链酶
 unwinding protein 解链蛋白
 uptake 吸收
 uracil 尿嘧啶(2-氧嘧啶)
 uracil arabinoside 尿嘧啶阿拉伯糖苷
 urate oxidase 尿酸氧化酶
 urea 尿素, 脲
 urea cycle 尿素循环(鸟氨酸循环)
 urea nitrogen 尿素氮, 脲氮
 urease 尿酶
 β -ureidoisobutyric acid β -脲基异丁酸
 β -ureidopropionase β -脲基丙酸酶
 β -ureidopropionic acid β -脲基丙酸
 ureotelic animal 排尿素动物
 uric acid 尿酸
 uricase 尿酸酶
 uricotelic animal 排尿酸动物
 uridine 尿(嘧啶核)苷
 uridine 2', 3'-cyclic monophosphate
 2', 3'-环尿苷酸
 uridine diphosphate (UDP) 二磷酸尿苷
 uridine diphosphate arabinose
 二磷酸尿苷阿拉伯糖
 uridine diphosphate galactose 二磷酸尿苷半乳糖
 uridine diphosphate galacturonic acid
 二磷酸尿苷半乳糖醛酸
 uridine diphosphate glucosamine
 二磷酸尿苷氨基葡萄糖
 uridine diphosphate glucose (UDP-glucose)
 二磷酸尿苷葡萄糖(UDP-葡萄糖)
 uridine diphosphate glucose epimerase
 二磷酸尿苷葡萄糖表异构酶
 uridine diphosphate glucuronic acid
 二磷酸尿苷葡萄糖醛酸
 uridine diphosphate iduronic acid
 二磷酸尿苷艾杜糖醛酸
 uridine diphosphate mannosamine
 二磷酸尿苷甘露糖胺
 uridine diphosphate muramic acid
 二磷酸尿苷胞壁酸
 uridine diphosphate rhamnose 二磷酸尿苷鼠李糖
 uridine diphosphate sugar 二磷酸尿苷糖

uridine diphosphate xylose 二磷酸尿苷木糖
 uridine 5'-monophosphate (uridylic acid, UMP)
 5'-磷酸尿苷(尿苷酸)
 uridine 5-phosphate kinase 尿嘧啶核苷酸激酶
 uridine triphosphate (UTP) 三磷酸尿苷
 urinary ammonia 尿氨
 urobilin 尿胆素
 urobilinogen 尿胆素原
 urobilirubin 尿胆红素
 urocanase 尿刊酸酶
 urocanic acid 尿刊酸, 咪唑丙烯酸
 urocanic acid hydratase 尿刊酸水合酶
 urochrome 尿色素
 urocortisol 尿皮质醇
 urocortisone 尿可的松, 四氢可的松
 uroerythrin 尿赤素
 urokinase 尿激素
 uromucoid 尿类粘蛋白
 uronic acid 糖醛酸
 uroporphyrin 尿卟啉
 uroporphyrin I synthetase 尿卟啉 I 合成酶
 uroporphyrinogen 尿卟啉原
 uroporphyrinogen decarboxylase
 尿卟啉原脱羧酶
 uroscetin 尿蔷薇红素

V

vaccenic acid 11-十八(碳)烯酸
 vaccinia virus (cowpox virus) 牛痘病毒
 valeric acid 戊酸
 D-valine D-缬氨酸
 valine (aminotransferase) 缬氨酸转氨酶
 valine transaminase 缬氨酸转氨酶
 valinemia 缬氨酸血症
 valinomycin 缬氨霉素
 vanillic acid 香草酸 4-羧(基)-3-甲氧(基)苯甲酸
 vasoactive peptide 血管活性肽
 vasoconstrictor 血管收缩剂
 vasodepressor 血管减压剂
 vasodilator 血管舒张剂
 vasomotor 血管收缩剂
 vasopressin 加压素(抗利尿素)
 vasopressor 血管加压剂

vasotocin 催产素, 8-精催产素
 vaccine 菌苗, 疫苗
 vector 载体
 vegetable protein 植物蛋白
 velocity constant 速度常数
 venom 毒液
 verdohemochrome 胆绿素原
 verdeperoxidase 绿过氧化物酶, 髓过氧化物酶
 very high density lipoprotein (VHDL)
 极高密度脂蛋白
 very low density lipoprotein (VLDL)
 极低密度脂蛋白
 vesicle 泡, 中
 vibration, ultrasonic 超声波振动
 vinblastin 长春花碱
 vinylacetic acid 乙烯基醋酸
 viroid 类病毒
 viscosity 粘度
 visual pigment 视色素
 visual violet 视素质
 visual purple (rhodopsin) 视紫红质
 visual threshold 视阈
 vitalism 生机论, 活力论
 vitamin 维生素
 vitamin A 维生素 A (抗干眼醇)
 vitamin A₁ (retinol) 维生素 A₁(视黄醇)
 vitamin A₁ acid (retinoic acid)
 维生素 A₁ 酸(视黄酸)
 vitamin A₁ aldehyde (retinal)
 维生素 A₁ 醛(视黄醛)
 vitamin A₁ esters (retinyl esters)
 维生素 A₁ 酯(视黄酯)
 vitamin A₂ 维生素 A₂
 vitamin B₁ (thiamine) 维生素 B₁(硫胺素)
 vitamin B₂ (riboflavin) 维生素 B₂(核黄素)
 vitamin B₆ (pyridoxin) 维生素 B₆(吡哆醇)
 vitamin B₁₂ (cobalamin) 维生素 B₁₂(钴胺素)
 vitamin C (ascorbic acid) 维生素 C(抗坏血酸)
 vitamin D 维生素 D
 vitamin E (tocopherol) 维生素 E(生育酚)
 vitamin K 维生素 K
 vitamin PP (nicotinic acid, nicotinamide)
 维生素 PP(烟酸, 尼克酰胺)

W

walden inversion 旋光转化作用
Warburg apparatus 瓦氏呼吸器
Waring blender 韦林氏搅碎器
wasp venom, serotonin 蚂蜂毒液, 血管收缩素
water soluble vitamin 水溶性维生素
Watson-Crick model of DNA Watson-Crick
DNA 模型
wax 蜡
weak electrolyte 弱电解质
whey 乳清
wild tulle 野生型
willardin 尿嘧啶丙氨酸
Wilson's disease 血铜蓝蛋白缺乏病
winding number (DNA) 匝数
wobble 变偶性, 摆动性
wobble hypothesis 摆动假说
wound hormone 愈伤激素, 愈伤酸
writbing number 拧数

X

xanthine 黄嘌呤
xanthine nucleotide 黄苷酸
xanthine dehydrogenase 黄嘌呤脱氢酶
xanthine oxidase 黄嘌呤氧化酶
xanthine ribotide (xathylic acid) 黄嘌呤苷酸
xanthomycin 链霉素
xanthophyll 叶黄素, 胡萝卜醇
xanthopterin 黄嘌呤
xanthosine 黄(嘌呤核)苷
xanthurenic acid 黄尿酸
xanthydrol 二苯吡喃醇
xanthylic acid (XMP) 黄苷酸
xenogenetic 异种的
xenograft 异种移植
Xenopus 爪蟾, 非洲蟾蜍

xeroderma pigmentosa 着色性干皮病
X-ray analysis X-射线分析
X-ray crystal analysis X-射线结晶分析
X-ray diffraction X-射线衍射
xylan 木聚糖
xylitol 木糖醇
xyloascorbic acid (ascorbic acid)
木糖型抗坏血酸(抗坏血酸)
 α -D-xylopyranose α -D-吡喃木糖
xylose 木糖
xyloside 木糖苷
xylulose 木酮糖
xylulose dehydrogenase 木酮糖脱氢酶
xylulose 5-phosphate 木酮糖-5-磷酸

Y

yeast 酵母
yeast extract 酵母坤提物
yeast fermentation (酵母) 生醇发酵
yellow enzyme 黄酶
yolk 蛋黄, 卵黄

Z

zeatin 玉米素
zein 玉米胶蛋白
zero-order reaction 零级反应
zinc 锌
zeta-potential 电位
zonal centrifugation 区带离心
zonal electrophoresis 区带电泳
zoomaric acid 棕榈油酸; 鲨油酸
zwitterion 两性离子兼性离子
zymogen 酶原
zymogen granules 酶原小粒
zymolysis 酶解作用
zymoprotein 酶蛋白
zymosterol 酵母甾(固)醇

索 引

A			
阿森狄氏病	438*	氨基酸	217, 425
阿黑皮素原	466**	D-氨基酸	201
阿拉伯糖	19	DNP-氨基酸	117
阿拉伯糖操纵子	268	PTC-氨基酸	117
阿拉伯糖胶	31	α -氨基酸	79
阿拉伯糖运输系统	268	氨基酸-AMP-酶复合物	432
阿洛糖	19	氨基酸残基	110
阿洛酮糖	20	氨基酸的活化	401
阿单糖	19	氨基酸的平均分子量	76
癌基因	853, 449	氨基酸接受位点	403
爱因斯坦-萨德兰德方程	203	氨基酸顺序	110
艾杜糖	19	D-氨基酸氧化酶	75, 220
艾滋病	354	L-氨基酸氧化酶	239
AMP'	428	氨基酸自动分析仪	107
安密妥	63	氨基糖	28
氨化作用	292	氨基糖苷类抗生素	400
氨基保护基 Y	136	7-氨基头孢烷酸	399
氨基醇	53	氨基移换酶	223
α -氨基苄青霉素	398	三甲喋呤	314
氨基的活化	138	三甲酰胺磷酸	18, 230, 261, 306, 434
氨基喋呤	313	三甲酰胺磷酸合成酶	231, 309
γ -氨基丁酸	65, 227, 254	三甲酰胺天冬氨酸	308
氨基多糖	36	氨基酸	117, 217, 218
氨基海藻糖	409	氨酰-tRNA合成酶	401, 403
氨基化作用	280	氨酰-tRNA合成酶的位点	403
氨基环醇类抗生素	384, 388, 400	氨酰腺苷酸	18, 403
L- α -氨基己二酸半醛	239	暗反应	134, 136
氨基咪唑核苷酸合成酶	304	暗修复	346
氨基咪唑核苷酸	304	昂可基因	445
氨基咪唑核苷酸羧化酶	305	奥咪酸	339
5-氨基咪唑-4-(N-琥珀基)甲酰胺核苷酸	305	ATP的“共同中间体”作用	22
氨基咪唑琥珀酸基甲酰胺核苷酸合成酶	305	ATP系统的动态平衡	24
5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸	305	ATP的结构特性	21
氨基咪唑甲酰胺核苷酸转甲酰基酶	305	ATP的特殊作用	20
5-氨基咪唑-4-羧酸核苷酸	305	奥弗麦菌素	417
6-氨基青霉烷酸	398		
		B	
		巴豆油	449

* 白体为上册页码; ** 黑体为下册页码。

巴龙霉素	388, 401	饱和脂肪酸	47
白喉棒状杆菌	411	被动运送	27
白喉毒素	448, 411	苯氨基硫甲酰	96
白三烯	207	苯丙氨酸	81, 87, 237
白色三烯类	66	苯丙酮尿症	256
白细胞的化学趋向性	439	苯丁酸氮芥	385
白血病病毒	388	苯乙内酰硫脲	96
摆动性	396	苯异硫氰酸酯	96, 117
板块镶嵌	485	苯异硫氰酸酯(PITC)法	124
半胱氨酸	80, 100, 101, 235	Na ⁺ , K ⁺ -泵	30
半胱氨酸的生物合成	276	Ca ²⁺ 泵和Ca ²⁺ -ATP酶	32
半抗原	192	P/O比	66
半乳糖	12, 19, 475, 479	比起螺旋	338
D-半乳糖	27, 28, 63	比活性	209
半乳糖胺	28, 479	吡啶核苷酸	58
UDP-半乳糖-4-差向酶	90	吡啶核苷酸脱氢酶	59
半乳糖苷	30	吡啶啉	160
α -半乳糖苷酶	31	吡哆胺	375
β -半乳糖苷酶	248, 77	吡哆醇	375
半乳糖激酶	90	吡哆醛	375
半乳糖脑苷脂	475	吡喃型己糖	17
半乳糖醛酸	28	必需氨基酸	259
半乳糖血症	128	必需脂肪酸	47, 173
半寿期	218	避免错误的修复	350
半纤维素	28, 34	蓖麻酸	46
伴随转译的运送	40	编码区	375
胞壁肽	391	扁囊	437
胞壁质	391	变性剂	166
胞苷素	413	变性作用	168
胞嘧啶	330, 321	变旋现象	15, 29
胞嘧啶二磷酸二脂酰基甘油	184	苄氧(苯甲氧)甲酰氯	94
胞嘧啶核苷	332	遍多酸	370
胞嘧啶核苷二磷酸乙醇胺	183	标准电动势	53
胞嘧啶核糖核苷酸	343	标准电极势	53
胞嘧啶脱氧核苷	332	标准氢电极	53
胞嘧啶脱氧核糖核苷酸脱氢酶	315	标准生成自由能	16
胞吞	479	标准自由能变化	13, 17
胞液	436	表皮生长因子(EGF)	424, 443
胞饮作用	38, 437	表皮生长因子(EGF)受体	449
薄层层析	106	表现解离常数	89
保守序列	326, 363	别构部位	180
保动激素	468	别构蛋白质	180
饱和度	215	别构活化剂	

别构酶(也称变构酶)	299	操纵基因	367, 450
别构效应	180, 302	操纵子	367
别构抑制	83	操纵子模型	367
别构中心	300, 302	草酰乙酸	110
别黄嘌呤	299	DNS-Edman 测序法	125
别嘌呤醇	299	层析法	102
别-苏氨酸	86	cGMP	449
丙氨酸	80, 260	插入酶	349
β -丙氨酸	86	插入失活	478
丙氨酸的生物合成	260	插入抑制	472
丙二酸单酰辅酶 A	165	插入载体	460
丙二酸单酰辅酶 A 的形成	165	差速离心	209
ACP 丙二酸单酰转移酶	165	差向异构体	12
丙酸	378	螯毒	66
丙糖	18	肠促胰酶素	149
丙糖磷酸异构酶	170	肠促胰液素	422
丙酮	162	肠促胰液肽	149
丙酮酸	367, 412	肠促胰液肽激素	149
丙酮酸激酶	80, 115, 121	肠激酶	217
丙酮酸激酶结构域	179	肠抑胃素	422
丙酮酸磷酸激酶	235	长程相互作用	152
丙酮酸羧化激酶	111	长春花碱	381
丙酮酸羧化酶	235, 248, 253, 111	长末端重复	353
丙酮酸脱氢酶	248, 296, 367, 122, 123	长萜醇的磷酸酯	413
丙酮酸脱氢酶复合体	296	常见氨基酸	79
丙酮酸脱氢酶系	92	常染色质	463
丙酮酸脱羧酶	92	常山碱	381
丙烯醛	51	超二级结构	140, 152, 169
病毒	382	超分子结构	417
病毒表达系统	479	超过滤	210
波耳效应	187	超螺旋	152
博莱霉素	411	超螺旋 DNA	341
不饱和脂肪酸	47	超螺旋密度	338
不变残基	130, 163	超螺旋数	338
不重叠	395	超速离心机	201
不对称碳原子	79	沉降平衡法	201, 204
不均一多糖	31, 36	沉降速度法	201
不可逆的抑制作用	257	沉降系数(沉降常数)	202
不依赖于 rho(p)的终止子	365	称手性中心	79
布拉格方程式	142	成红细胞增多症病毒	449
部分水解	78	成熟蛋白	380
		成熟酶	369
		耻骨松弛激素	422, 423, 446
C			
CAMP	427, 470, 125, 127, 480		

赤霉素	466	促卵泡激素释放因子	421
赤藓糖	19	促肾上腺皮质激素	67, 421, 436, 209
赤藓糖-4-磷酸	260	促肾上腺皮质激素释放因子	421, 439
赤藓酮糖	20	促突变因子	333
滞后链	337	促胃酸激素	422
重叠肽	127	促性腺激素	423
n重(旋转)轴	178	促旋酶	342
重组基因 rec	349, 350	催产素	114, 421, 438
DNA 重组的步骤	474	催化亚基	431
DNA 重组技术	470, 481	催乳激素	421, 435
重组体的筛选	478	催乳激素释放因子	421
重组修复	346, 349	错配频率	336
初级酶工程	321		
初级溶酶体	437	D	
初速度	243	大肠杆菌 DNA 聚合酶 I	330, 487, 488
穿梭质粒	472	大肠杆菌质粒 PBR322	471
创新霉素	406	大枫子酸	46
春雷霉素	413	大骨节病	482
春日霉素	388, 414	大环内脂抗生素	389
醇溶谷蛋白	75	大四环族抗生素	390
雌二醇	66, 423	代谢拮抗物	383
雌三醇	423	代谢降解物基因激活蛋白	367
雌酮	423	代谢缺陷症	355
雌性激素	423, 200	代谢调节	417
次黄嘌呤核苷酸	303	丹磺酰氯	95, 117
次黄嘌呤核苷酸环水解酶	305	单半乳糖甘油二脂	476
次黄嘌呤核苷酸脱氢酶	307	单半乳糖基二脂酰甘油	53
次黄嘌呤:鸟嘌呤磷酸核糖转移酶	308	单纯蛋白类	68
次黄嘌呤-N-糖苷酶	348	单纯脂	44
次级基因文库	484	单活菌素	390
刺激性受体	447	单价别构酶	299
从头合成核苷酸	307	单价反馈抑制	425
从头合成途径	193	单链 DNA 的噬菌体	473
粗糙内质网	411, 437	单链结合蛋白	340
促肠液激素	422	单葡萄糖甘油二脂	476
促黑色细胞激素释放因子	421	单糖	10, 11, 19, 22, 29
促黑色素细胞激素	421, 437	单糖、寡糖和多糖旋光率	20
促黑色素细胞激素释放抑制因子	438	单体	177
促黄体生成激素(促间质细胞激素)	421, 435	单体蛋白质	177
促黄体生成激素释放因子	421, 439	单体酶	286
促甲状腺激素	421, 435	Robertson 单位膜模型	484
促甲状腺激素释放因子	421, 439	单向的(DNA 复制)	324
促卵泡激素	421, 435	单向运送	29, 30

胆胺	419	蛋白质化学修饰	99
胆钙化醇	362	蛋白质激酶	125, 410
胆固醇(胆固醇)	63, 65, 361, 473, 475, 193	蛋白质顺序仪	125
胆固醇酯	63, 65, 193	蛋白水解酶	121
胆固醇酯酶	150	蛋白质亚基	76
胆固醇酯酰转移酶	211	氮丙啶	384
胆烷醇	63	氮芥	384
胆碱	419	氮磷键型	19
胆酸	44, 198	氮鸟嘌呤	383
胆汁酸	64, 198	氮尿嘧啶	383
蛋氨酸(甲硫氨酸)	81, 100	氮循环	292
Bence-Jones 蛋白	1, 194	导肽	40, 42, 43
G 蛋白	427, 431	BNA 的成熟	469
N 蛋白	431	DNA 的复制酶	333
Q 蛋白	456, 47	DNA 的碱基组成	333
RecA 蛋白	349	B-DNA 的结构	335
recB	349	DNA 的空间结构	334
recC	349	rRNA 的前体	369, 372
ω -蛋白	330	DNA 的生物学功能	342
蛋白激酶	125, 209, 431	Sanger 的双脱氧法(酶法)	474
蛋白激酶 A	431	DNA 的限制酶图谱	354, 355
蛋白激酶 C	449	DNA 的一级结构	333
蛋白激酶 G	449	RNA 的自我拼接	375
蛋白激酶	430	登革病毒	480
蛋白聚糖	36, 38	等电点	91
蛋白酶	121	等电点沉淀	214
Arg 蛋白酶	122	等电聚焦	220
G/u 蛋白酶	122	低密度脂蛋白	69, 70, 71
蛋白质	483	低能磷酸化合物	20
分子量	75	低血糖效应	441
分离	209	低血糖症	130
提纯	200	底物常数	249
生物合成	390	底物浓度	244
DNP-蛋白质	118	底物水平磷酸化作用	63, 432
蛋白质氨基酸	79	第二信使	410
蛋白质 B ₁	312	第二信使学说	424
蛋白质 B ₂	312	第一类内含子	373
蛋白质的等电点	197	点群对称	178
蛋白质的可逆变性	163	碘值	50
蛋白质的最低分子量	198	淀粉	10, 29, 31, 32, 33
蛋白质分子的摩擦比	207	淀粉酶	29, 78
蛋白质工程	192	电穿孔法	483
蛋白质合成的抑制剂	411	电聚焦	220

电突触	445	多价别构酶	299
电位门控离子通道	445	多聚阿拉伯糖	34
电位门控通道	445	多聚半乳糖	34, 35
电压一闸门通道	47	多聚甘露糖	35
电泳	217	多聚果糖	35
电泳迁移率	206	多聚核苷酸	330
电子传递	56	多聚核糖核苷酸	343
电子传递过程	56	多聚己糖	34
电子传递链	56	多聚木糖	34, 36
电子传递体	56	多聚体酶	435
电子携带蛋白质	58	多聚萜醇	62
蝶酰谷氨酸	371	多聚萜类	62
叠氮化合物	64	多聚戊糖	34
丁糖	18	多聚腺苷酸	373
定点突变法	292	多聚腺苷酸化	374
冬虫夏草素	374	多聚腺苷酸聚合酶	374
动脉粥样硬化	39, 213	多酶体系	236, 296
动物淀粉	33	多粘菌素 B	417
动物固醇	63, 65	多粘菌素 E	389, 405
动相	102	多羟基醇	24
Ca ²⁺ 动员	448	多顺反子 mRNA	369, 404, 450
动作电位	414	DNP-多肽	117
豆固醇	64, 65	多肽的糖基化修饰	413
豆蔻酸	46, 71	PTC-多肽或蛋白质	117
杜兴氏型	482	多肽类抗生素	389, 405
短程相互作用	152	多肽链	76, 330
短杆菌肽	389, 390, 391, 405	多肽移位装置	412
断裂基因	44, 290, 369	多肽在合成后的定向输送与转译后加工	411
对称	178	多糖	10, 31
对称动作	178	多体蛋白质	177
对称元素	178	多烯大环内酯类抗生素	408
对-甲苯磺酰氯	95	多烯类抗生素	389
对角线电泳	137	多细胞整体水平调节	417
对氯汞苯甲酸	101	多效霉素	413
对映体	85	多氧菌素	415
多胺	218	多氧霉素 D	391
多巴	251, 252	多样性片段	462
多巴胺	251, 252	多元醇	21
多复制子	34		
T ₄ 多核苷酸激酶	489	E	
多核糖体	400	额外环	345
多价反馈抑制	423	鹅胆酸	193
多级调节系统	463	α -鹅膏蕈碱	115, 387
		鹅肌肽	116, 362

鹅脱氧胆酸	64	二氢硫辛酰胺脱氢酶	374
儿茶酚胺	209, 252	二氢尿嘧啶	301
2, 6-二氨基嘌呤	363	二氢尿嘧啶环	345
二碘酪氨酸	84	二氢青霉素 F	397
二甘露糖基二脂酰甘油	53	二氢乳清酸	309
N, N'-二环己基脲	138	二氢乳清酸酶	309
N, N'-二环己基碳二亚胺	137	二氢乳清酸脱氢酶	309
二级结构	76, 149, 169, 365	二氢叶酸还原酶	43
二级结构单元	152	二十八碳(烷)酸	71
N ⁶ , 2'-O-二甲基胞苷	359	二十六碳(烷)酸	71
二甲亚砜	486	二十四碳(烷)酸	71
二价反馈抑制	426	二酮吡嗪	98
二聚体	343	二酰基甘油	447
二磷酸甘油酸(DPG)	168	二硝基苯基氨基酸	95
二磷酸果糖	81	2, 4-二硝基氟苯	95, 117
二磷酸果糖醛缩酶	81	GDP-二脂酰基甘油	181
二磷酸核苷激酶	93		
二磷酸核酮糖	142	F	
二磷酸核酮糖羧化酶-合氧酶	142	发夹形结构	149, 365
二磷酸尿苷半乳糖	90	发酵	78
二磷酸尿苷葡萄糖	90	法尼醇	62
二磷脂	56	FADH ₂	368
二(或双)磷脂酰甘油	59, 474, 186	FAD	368, 369
二硫赤藓糖醇	102	翻译	320
二硫键(二硫桥)	110, 119, 167	翻译插入	441
二硫苏糖醇	102	翻译后插入	442
二硫硝基苯甲酸	101	翻译运动	480
二氯苯氧乙酸	466	翻译阻遏	457, 458
二面角	143	翻译阻遏作用	458
二面体点群对称分子	179	反竞争性抑制	265
二羟苯丙氨酸	250	反馈	424
二羟丙酮	18, 20	反馈控制	299, 425
1, 25-二羟胆钙化(甾)醇	446	反馈抑制	425
二羟基丙酮	50	反密码环	345
二羟甲基戊酸	194	反密码子位点	408
1, 25-二羟维生素 D ₃	446	反式脂肪酸	47
1, 25-二氢胆钙化醇	416	反向重复	326
二氢链霉素	400	反向运送	30
二氢硫辛酸	374	SOS 反应	349
二氢硫辛酰胺脱氢酶	297	反应速度	243
二氢硫辛酰乙酰转移酶	98	反映动作	178
二氢硫辛酰转乙酰基酶	297	反义 RNA	47
二氢硫辛酰胺	375	反义 RNA 的作用	418

反油酸	46, 48	DNA 分子的长度	337
反转录酶	489	Z-DNA 分子的结构	339
范德华半径	165	DNA 分子的可塑性	338
范德华距离	165	DNA 分子的稳定性	337
范德华力	165	分子排阻层析法	211
范德华引力	88, 483	分子筛层析	211
范霍夫公式	199	分子水平调节	417
泛醌	138	分子杂交	325, 359
泛酸	370	吩噻嗪酮稠环	385
泛酸激酶	316	类固醇	64, 65
泛肽	444	蜂花酸	71
芳香族氨基酸	274	蜂蜡	72
放能反应	420	FH ₄	372
放线菌素 D	386, 410, 351	FMNH ₂	368
放线菌素 K	386, 416	FMN	368
放线酮	412, 414	浮力因子	202
非必需氨基酸	259	α -氟- β -氨基丙酸	384
非蛋白质氨基酸	79	5-氟尿嘧啶	383
非对映体	86	5-氟脱氧尿苷	384
非键合原子之间的最小接触距离	144	辅基	74, 287
非竞争性抑制	257	辅酶	236
非血红素铁原子	60	辅酶 I	369
非氧化脱氨基作用	221	辅酶 A	370, 297
非脂双层结构	476, 477	辅酶 FMN	369
非洲蟾蜍卵母细胞	326	辅酶核苷酸生物合成	315
非啶	535	辅酶 Q	60
费克第二扩散定律	200	NADH-辅酶 Q 还原酶	60
费克(Fick)第一扩散定律	200	辅助因子	235, 364
废物利用途径	163	辅阻遏物	450
分段洗脱	220	腐胺	254
分泌蛋白	457	负超螺旋	338
分泌沟	414	负超螺旋 DNA	341, 342
分泌型抗体	464	负前馈作用	425
分配层析法	104	负熵	417
分配定律	102	负调节物	299
分配系数	102, 213	负效应物或抑制剂	180
分散介质	207	负协同效应	180
分散系统	207	附加基因	385
分散相	207	复合糖	10, 38
分相	481	复合脂	44
分枝酶	118	复性	352
分枝淀粉	29	复制	320
分枝酸	274	DNA 的复制	820

起始点	324
方向	324
复制叉结构	323
复制的终点	324
复制的半不连续性	321
复制的拓扑学	321
复制的忠实性	332
复制后修复	349
复制基因	344
复制酶	333, 379
复制起点	324, 325
复制前修复	349
复制速度	326
复制体	342
复制形	473
复制子(复制单位)	385, 324, 470
复制子模型	344

G

钙传感器	424
钙调蛋白	301, 33, 432
干扰 mRNA 的互补 RNA	458
甘氨酸	64
甘氨酸	80, 200
甘氨酸的生物合成	270
甘氨酸氧化酶	229
甘氨酸胺核苷酸	304
甘氨酸胺核苷酸合成酶	304
甘氨酸胺核苷酸转甲酰基酶	304
甘氨酸谷氨酰赖氨酸丙氨酸	113
甘露醇	28
D-甘露庚酮糖	28
甘露糖	12, 19, 27, 479
D-甘露糖	27, 28
甘油	44, 50
甘油激酶	152, 177
α -甘油磷酸	419
甘油磷酸酯	474
甘油磷酸酯酰转移酶	177
甘油磷脂	53
甘油醛	13, 18, 50
甘油醛-3-磷酸	16
甘油三酯	44

肝磷酸化酶	433
肝磷酸化酶 a	433
肝磷酸化酶 b	433
肝素	36, 37, 109
肝细胞质膜	474
杆菌肽	390, 405, 417
感染	476
橄榄霉素	385
冈崎片段	336
高尔基体	37, 437
高级酶工程	322
高密度脂蛋白	69, 70, 71
高能磷酸化合物的类型	18
高能磷酸化合物	17, 18
高迁移组分	463
高铁血红蛋白	182
高效薄层层析	124
高效液相色谱(HPLC)	109, 124
高血氨症	233
高血糖	129
高血糖素	129, 209
高脂蛋白血症分型	71
鞣质	66, 423, 459
X-gel	480
根皮苷	29
艮地霉素	402
更生霉素	410
庚糖	18, 28
共轭酸-碱对	88
共振杂化体	111
Handerson-Hasselbalch 公式	90
公主岭霉素	414
共轭双键	47
共价催化	276
共价调节	434
共价调节酶	434
共价修饰调控	434
共价主链	111
AT 共聚物	329
共生固氮	293
共有序列	363
构象(蛋白质)	16, 76, 140
β -构象(蛋白质)	148

构象变化模型	433
构象偶联假说	70
Ramachandran 构象图	144
构型(蛋白质)	11, 149
构造单元	422
古洛内酯氧化酶	367
古洛糖	19
谷氨酸	81, 254
L-谷氨酸- γ -半醛	252
谷氨酸合酶	281
谷氨酸脱氢酶	248, 58, 221
L-谷氨酸脱羧酶	229
谷氨酰胺	81, 222
谷氨酰胺合成酶	229
谷氨酰胺合酶	261
谷氨酰胺酶	228, 243
谷氨酰-5-磷酸	228
γ -谷氨酰转肽酶	263
谷-草转氨酶	265
谷蛋白	75
谷胱甘肽	115, 263
钴胺素	376
固醇类	63
固醇类激素	44
固醇载体蛋白	106
固氮酶	235, 293
固氮酶系统	413
固定相	102
固相多肽合成	139
瓜氨酸	85, 229
胍	168
胍基磷酸化物	19
寡聚蛋白	76, 177
寡聚酶	236, 317
寡聚糖核	413
寡霉素	391
寡糖	10, 20
寡糖酶	77
关键反应步骤	8'
冠醚	481
冠醚碱	461
光反应	135
光复活	346

光复活酶	346
光合链	138
光合磷酸化作用	140
光合色素	
光合作用	2, 134
光滑型内质网	437
光辉霉素	412
光神霉素	386, 412, 385
光系统	137
光学活性	85
光学异构体	85
Schlieren 光学系统	201
滚动环	326
GT-AG 规律	378
醇精蛋白	75
果糖	10, 20, 28
D-果糖	27, 28, 69
β -D-果糖	30
果糖二磷酸酶	112
果糖激酶	69
过渡态	233
过甲酸	101
过氧化氢酶	235, 248
过氧化物酶	235, 253
过氧化物酶体	439
构象偶联假说	70

H

烩	8
烩变	8
含硫蛋白酶	293
含羧基的蛋白酶	293
$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \theta$ 和 τ 种亚基	334
Watson 和 Crick 所提出的模型	335
合成酶	240
CTP 合成酶	311
NAD 合成酶	72, 315
ATP-合成酶系统	71
合霉素	403
Maxam 和 Gilbert 的化学法	486
核蛋白	75
核蛋白类	68
核苷	22, 330

mRNA(核昔-2')甲基转移酶	374	核糖体 RNA	344
核昔二磷酸激酶	310, 312	核糖体 rRNA	347
核昔磷酸化酶	298	核糖体结合部位	479
核昔酶	298	核糖核昔酸还原酶	312
核昔水解酶	298	核糖体识别位点	403
核昔酸	330, 332, 297	核糖体受体	441
代谢	297	核酮糖	20
5'-核昔酸	332	核小体	328
核昔酸的生物合成	302	核心酶(RNA聚合酶)	333, 360, 366
核昔酸反馈调节	96	褐煤酸	46, 71
核昔酸焦磷酸化酶	306	褐色脂肪	72
3'-核昔酸酶	298	恒定片段	462
5'-核昔酸酶	298	黑色素	250
核昔酸衍生物	297	红霉素	389, 404
核昔脱氨酶	299, 300	红色糊精	32
核昔脱氧核糖基转移酶	313	红细胞	474
核昔一磷酸激酶	312	红细胞膜带	29
tRNA核昔酰转移酶	371	红细胞糖昔脂	190
核黄素	368	后叶加压素	438
核内不均一 RNA	373	后早期	456
核内小 RNA	344, 378	呼肠孤病毒	374
核酸	27, 330	呼吸控制	67
核酸代谢	297	呼吸链	57
核酸的变性、复性及杂交	350	呼吸链磷酸化作用	66
核酸的沉降特性	348	β -胡萝卜素	360
核酸的拓扑结构	338	琥珀酸	266, 419
核酸的杂交	352	琥珀酸脱氢酶	75, 235, 369
核酸的紫外吸收	347	琥珀酰辅酶 A	98, 266
核酸酶	337	琥珀酰辅酶 A 合成酶	98
核酸酶 S ₁	485, 489	互补 DNA	484
核酸内切酶	347	花生四烯酸	45, 46, 47, 66, 448
核酸外切酶	347	花生酸	46
核糖	10, 19	化学法	466
D-核糖	27, 330	化学突触	445
2'-核糖核昔酸	332	Edman 化学降解法	124
3'-核糖核昔酸	332	化学偶联假说	69
核糖核酸	330, 343, 379	化学渗透假说	70
核糖核酸酶	128, 140	化学修饰法	272
核糖核酸酶 H	345, 352	化学修饰剂	99
核糖酶	296	化学诱变剂	338, 347
核糖体	397	还原力	422
核糖体蛋白质	369	还原脱氨基作用	221

缬氨酸	390, 44	N ¹⁰ -甲酰四氢叶酸	304
缬氨酸	80, 245	甲状腺激素	422, 446
缬氨酸的生物合成	270	甲状腺过氧化物	432
几丁质	28, 31, 35, 36	甲状腺素	422
己醛糖	10	甲状腺素	67, 84, 432, 209
己糖	10, 18, 27	假尿嘧啶核苷	371
己糖胺	28	tRNA 假尿嘧啶核苷合成酶	371
己糖激酶	248	假尿嘧啶核苷-胸腺嘧啶核糖核苷环	345
己糖胶	31	兼性离子	88
己酮糖	10, 27	简单蛋白质	74
加压素	114, 421, 438	简单三脂酰甘油	49
甲川基	372	简单脂类	44
N ⁵ , N ¹⁰ -甲川四氢叶酸	304	碱基	330
甲基	372, 249	碱基互变异构体	337
5-甲基胞嘧啶	330	碱基类似物	383
甲基丙二酸	378	碱基修饰	371
2-甲基核糖	369	碱水解	121
甲基化碱基	371	碱性氨基酸	81
tRNA 甲基化酶	371	碱性磷酸酶	253
N-甲基赖氨酸	84	碱性蕊香红	482
甲基萘醌	364	降钙素	422, 432, 433
2-甲基-1, 4-萘醌	364	降解物	367
7-甲基鸟苷三磷酸	374	降解物基因活化蛋白	453
β -甲基葡萄糖苷	15, 22	降解物阻遏	453
N ⁶ -甲基腺嘌呤	375	降植烷酸	160
6-甲基腺嘌呤	462	ATP/ADP 交换体	86
甲硫氨酸	81, 373, 245	交联葡聚糖	211
甲硫氨酸的生物合成	266	焦谷氨酸氨肽酶	118
甲硫氨酸-tRNA	400	焦磷酸法呢酯	195
甲壳质	391	焦磷酸化合物	19
甲壳质合成酶	391	FAD-焦磷酸化酶	816
甲醛	10	焦磷酸硫酸素	92
Soreusea 甲醛滴定法	94	焦磷酸槐牛儿酯	196
甲酸	21	焦磷酸槐牛儿酯合成酶	196
甲烯土霉素	404	焦糖	30
5-甲酰胺基咪唑-4-氮甲酰核苷酸	305	胶体系统	207
甲酰甘氨酸核苷酸	304	胶原	75, 157
甲酰甘氨酸核苷酸合成酶	304	胶原蛋白	157
甲酰甘氨酸胺核苷酸	304	胶原纤维	158
甲酰化酶	405	鲛肝醇	53
甲酰基	248	铰链区	162, 194
N-甲酰甲硫氨酸-tRNA	372, 61		

Φ (角)	143	精氨酸	81, 99
Ψ (角)	143	精氨酸-tRNA合成酶	248, 232
角蛋白	75, 154	精氨酸酶	235, 229
α-角蛋白	155	精胺	254
β-角蛋白	156	井岗霉素	416
角苷脂	68	肝	486
校对的功能	332	肝解	118
校正基因	404	肝解法	118
醇解	2, 78, 419	D-景天庚酮糖	28
酵母固醇	64, 65	净离心力	202
β-结构	148	镜象对映体	13
结构基因	403	静电力	483
结构酶	320	静相	102
结构域	169, 306	居间序列	369
结合蛋白质	74	菊粉	35
结合糖	38	菊糖	35
结合脂类	44	拘焦油酸	46
结核菌酸	46	聚苯乙烯-苯二乙烯	107
结核硬脂酸	46	聚丙烯酰胺凝胶	211
接合	385	SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳法	206
接头	403, 472	聚乙二醇	216
接头器	475	聚合酶	328
接触距离	165	DNA 聚合酶 I	330
拮抗作用	381	DNA 聚合酶 II	332
解聚作用	297	DNA 聚合酶 III	333
解链环形 DNA	341	DNA 聚合酶 α	335
DNA 解螺旋酶	340	DNA 聚合酶 β	335
解偶联剂	63	DNA 聚合酶 γ	335
解偶联试剂	70	RNA 聚合酶 A (或 I)	362
解折叠	43	RNA 聚合酶 B (或 II)	362
解折叠酶	442	RNA 聚合酶 C (或 III)	362
解折叠状态	442	Poly A 聚合酶	430
介电常数	88	DNA 聚合酶 III 的全酶	333
芥酸酸	46	RNA 聚合酶	358
金黄色葡萄球菌蛋白酶	122	RNA 聚合酶全酶	360
金霉素	403, 417	聚合作用	328, 358
金属蛋白类	75	聚蔗糖梯度	211
紧张态	433	绝对专一性	266
进化树	131	均一多糖	31
精氨酸琥珀酸合成酶	231	菌落原位杂交	478
精氨酸琥珀酸裂解酶	231	菌紫质	478

菌紫质蛋白质	478
覃毒碱的	429
K	
卡那霉素	388, 402, 417
凯氏定氮法	74
糠醛	21
抗氨苄青霉素基因	471
抗坏血酸	28, 365
抗坏血酸氧化酶	235, 365
抗菌谱	382
抗菌增效剂 TMP	261
抗利尿激素	438
抗霉素 A	391
抗生素	114, 381
抗生素的效价	383
抗生素的选择性毒力	382
抗生素作用机理	386
抗生物素蛋白	373
抗四环素基因	471
抗体	78, 192
抗体酶	293
抗突变因子	332
抗血友病因子	301
抗氧化剂	363
抗原	78, 192
抗原决定簇	193
抗终止因子	335
颗粒内质网	437
可变片段	461
可逆的抑制作用	257
可逆共价修饰调控	301
可溶性淀粉	33
可移动的启动因子	343
可用分配系数	213
克隆选择学说	461
克山病	482
孔道或通道模型	47
枯草杆菌	223, 326
苦杏仁苷	29
跨膜蛋白	478
跨膜信号传递	447
狂犬病病毒	383

CAAT 框	364
GC 框	364
Hogness 框	364
Pribnow 框 (box)	363
TATA 框	364
昆虫多角体病毒	474
扩散系数	200
L	
两态闸门-孔道机制假说	36
两性霉素	389, 408
蜡	71, 72
蜡醇	71, 72
蜡酸	46, 71
蜡状芽孢杆菌	180, 292
来苏糖	19
赖氨酸	81, 237
L-赖氨酸的生物合成	264, 266
赖氨酸羟化酶	159
赖氨酸脱氢酶	265
赖氨酸氧化酶	159
赖氨酸正亮氨酸	160
类病毒	378
类固醇	44, 61, 62
类胡萝卜素	135
类酶 RNA	377
类囊体沟	414
类囊体膜	139, 414
Ca ²⁺ 离子的运送	32
离子键	166
离子交换葡聚糖	220
离子交换葡聚糖柱层析	124
离子交换树脂	107
离子交换纤维素	124, 220
离子交换柱层析	107, 220
离子强度	214
离子泳	217
离子载体抗生素	390
离子载体抑制剂	69
理论板数	104
立体异构体	85
立体异构专一性	269
利福霉素	387, 406

利福霉素 B 二乙胺	406	磷酸甘油醛	81
利福霉素 SV	406	3-磷酸甘油醛脱氢酶	304
利福喷丁	407	磷酸甘油酸	86
利福平	387, 407, 386	磷酸甘油酸变位酶	85
利链菌素	387, 386	磷酸甘油酸激酶	171, 87
连接酶	240	3-磷酸甘油酸磷酸	85
DNA 连接酶	324, 335, 475	α -磷酸甘油脱氢酶	177
T ₄ DNA 连接酶	336, 489	磷酸甘油酯	53, 179
连接肽	135	6-磷酸果糖	79, 81, 105
联合脱氨基作用	225	磷酸果糖激酶	81, 121
镰刀形细胞贫血病	190	磷酸果糖醛缩酶	81
链霉二糖胺	400	5'-磷酸核黄素	316
链霉胍	400	5'-磷酸核糖	105
链霉素	388, 400, 412, 417	5-磷酸核糖胺	303, 304
链霉素硫酸盐	383	5-磷酸核糖焦磷酸	260, 303
链霉素糖	400	磷酸核糖焦磷酸激酶	200
亮氨酸	80, 237	磷酸核糖焦磷酸转酰胺酶	200
亮氨酸氨肽酶	118	磷酸核糖转多酶	509
亮氨酸的生物合成	270	5'-磷酸核酮糖	104
裂合酶类	239	磷酸化合物	17
裂解酶类	239	磷酸化酶	114, 115, 433
裂解途径	456, 472	磷酸化酶 a	312, 114
邻苯二甲酸酐	95	磷酸化酶 b	114, 312
林可霉素	417	磷酸化酶的磷酸酶	432, 434
磷壁酸质	391	磷酸化酶激酶	114, 125
磷蛋白	75	磷酸化酶磷酸酯酶	432
磷蛋白类	68	磷脂酰肌醇	185
磷蛋白磷酸酯酶	431	磷酸肌醇级联放大作用	447
磷霉素	390	磷酸肌醇酶	424
磷酸吡哆胺	375	磷脂酰肌酸	19, 23
磷酸吡哆醛	375	磷酸己糖异构酶	248
磷酸赤藓糖	105, 106	磷酸精氨酸	19, 23
磷酸二羟丙酮	81, 177, 419	磷酸景天酮糖	105
磷酸二酯酶	267	5-磷酸木酮糖	107
4'-磷酸泛酸	536	1-磷酸葡萄糖	15
4'-磷酸泛酰半胱氨酸	316	6-磷酸葡萄糖	15, 91, 418
4'-磷酸泛酰半胱氨酸合成酶	316	磷酸葡萄糖变位酶	91
4'-磷酸泛酰半胱氨酸脱羧酶	310	6-磷酸葡萄糖酸	104
磷酸泛酰硫基乙胺	167, 313	6-磷酸葡萄糖酸 δ 内酯酶	104
磷酸甘露糖异构酶		6-磷酸葡萄糖脱氢酶	104
磷酸甘油	55	6'-磷酸葡萄糖酸脱氢酶	104

磷酸葡萄糖异构酶	81	硫酸乙酰肝素	36, 38
磷酸水解酶	235	硫辛酸	374
磷酸戊糖差向酶	104	硫辛酸胺	374, 375
磷酸戊糖异构酶	104	硫辛酰胺	374
磷酸烯醇式丙酮酸	303, 86, 260	硫辛酰胺转乙酰酶	374
磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶	102	硫氧还蛋白	312
磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶	102, 111, 218	硫氧还蛋白还原酶	312
磷酸烯醇式丙酮酸转磷酸化酶系统(PTS系统)	35	硫酯键型	19
3'-磷酸腺苷-5' 磷酸硫酸	191	硫酯酶	171
磷酸乙醇胺胞嘧啶核苷转移酶	182	六碳糖	10
磷酸酯	21	笼形蛋白	39, 40
磷酸原	23	笼形结构	166
磷酸转移酶	235	卤化作用	50
磷氧键型	18	氯林霉素	417
磷脂	53, 473, 474, 475, 479, 179, 449	氯霉素	384, 389, 403
L- α -磷脂	56	滤纸层析	105
3-Sn 磷脂	56	卵黄蛋白	75
磷脂酶 C	424, 179	卵壳蛋白	461
磷脂酸	55, 474, 177	卵磷脂	54, 182
L- α -磷酸甘油	176, 177	卵清蛋白	75, 78
磷脂酰胆碱(卵磷脂)	54, 58, 474, 476	α -螺旋	76, 146, 478
磷脂酰甘油	59, 477	螺旋霉素	389, 417
磷脂酰肌醇	58, 474	螺旋区-泡区-螺旋区结构	424
磷脂酰肌醇二磷酸	185	螺旋去稳定蛋白	340
磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸	447	4- α -螺旋素	170
磷脂酰丝氨酸	58, 474, 475, 477, 184	螺旋旋转动作	179
磷脂酰乙醇胺	58, 474, 475, 476, 182	酪氨酸	81, 87, 99, 237, 274
流动相	102	酪氨酸酶	250
"流体镶嵌"模型	484	酪胺	227
硫胺素	367	酪氨酸氨基转移酶	218
硫胺素焦磷酸	367	酪氨酸酶	235
硫化氢	134	酪氨酸氧化酶	256
硫激酶	152	脂蛋白	75, 78
硫解酶	162		
硫磺酶	162	M	
硫氰酸酶	171	麻黄碱	426
硫链丝菌素	417	马水疱性口炎病毒	382
硫鸟嘌呤	233	麦醇溶蛋白	75, 78
硫脲	423	麦迪霉素	389
硫脲密啶	433	麦谷蛋白	75
硫酸角质素	36, 37	麦固醇	64, 65
硫酸脑苷脂	68	麦吉林	48
硫酸皮肤素	37	麦角固醇	64, 65
硫酸软骨素	169		

麦芽糖 10, 29, 32
 莽草酸 274
 毛地黄苷 29
 帽子结构 353, 373
 帽子结合蛋白 410
 酶 236
 FOF, ATP 酶 30
 Na⁺, K⁺-ATP 酶 30
 d UTP 酶 341
 Na-K-ATP 酶 476
 酶促反应的动力学 244
 酶蛋白 235
 酶的比活力 243
 酶的活力单位 243
 酶活力 242
 酶原的激活 274, 301
 美加霉素 417
 门控离子通道 445
 糜蛋白酶 79, 122
 醚磷脂 187
 米谷蛋白 75
 米氏方程 247
 密度梯度离心 210, 321
 蜜二糖 28, 31
 密码的通用性 396
 密码的简并性 395
 密码子 392
 嘧啶 390
 嘧啶的补救途径 311
 嘧啶二聚体 332, 347
 嘧啶合成的补救途径 311
 嘧啶核苷激酶 311
 嘧啶核苷酸 311
 嘧啶核苷酸生物合成的调节 311
 棉子糖 28, 31
 免疫反应 78, 192
 免疫球蛋白 78, 192
 免疫球蛋白 G (IgG) 192, 194
 免疫球蛋白 M (IgM) 192
 免疫球蛋白折叠 194
 灭瘟素 413
 灭瘟酸 413

明胶 160
 木瓜蛋白酶 171, 293
 木糖 19
 木糖胶 31, 36
 木酮糖 20
 木质素 34
 摩擦系数 207
 模板 320, 328, 330
 模板的指令 328, 358
 MWC 模型 311
 KNF 模型 311
 Watson-Crick 模型 336
 膜本体蛋白 328, 412
 膜蛋白 476, 477, 479, 481
 膜蛋白的旋转扩散 482
 膜的流动性 479, 482
 膜固定肽 413
 膜结合的抗体 465
 膜结合免疫球蛋白 465
 膜脂 479
 膜脂的不对称性分布 475
 膜脂的分相 480
 膜脂运动 480
 末端核苷酸转移酶 475
 莫能菌素 417
 M₁ RNA 378

N

NAD 369
 NADH 6, 422, 423
 萘啶酮酸 339
 β-萘氧乙酸 466
 萘乙酸 466
 耐药性的遗传结构 385
 脑蛋白脂 71
 脑啡肽 114, 440
 脑苷脂 67, 190
 脑苷脂类 190
 脑羟脂酸 46
 脑磷脂 191
 脑磷脂类 68
 脑神经节苷脂 68
 NATPH 195, 423
 内部信号肽 441

内藏式的脱活化作用的设计	428	鸟酰核苷酸交换因子	411
内啡肽	440	鸟嘌呤脱氧核苷	319
内分泌		尿苷二磷酸-N-乙酰胞嘧啶	393
内含子	369, 379, 464	尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺	393
内疗霉素	413	尿苷激酶	311
内能	7	尿苷酰化	435
内吞作用	38, 39, 433	尿苷酰转移酶	435
内消旋胱氨酸	86	尿嘧啶	339
内疗素	414	尿嘧啶-DNA-糖苷酶	337
内在蛋白质	478	尿嘧啶	332, 378
内质网	474	尿嘧啶核苷酸	310
能荷	429	尿嘧啶核苷酸激酶	310
能量载体	421	尿嘧啶核糖核苷酸	343
能量转换	479	尿嘧啶-N-糖苷酶	348
尼克酸	369	尿囊酸	300
尼克酰胺	369	尿囊酸酶	300
尼日利亚菌素	390	尿囊素	300
逆基因	355	尿囊素酶	300
逆假基因	355	尿素聚丙烯酰胺凝胶电泳	487
逆流分配(逆流分溶)	103	尿素循环	229
逆转录	310, 330, 351	尿酸	300
逆转录病毒	353	尿酸氧化酶	300
逆转录酶	351	脲	166, 168
拟球蛋白	75	脲酶	78, 248
粘蛋白	41, 75	柠檬苦	62
粘多糖	31, 36	柠檬酸合成酶	96
粘多糖-蛋白质复合物	41	柠檬酸循环	92
粘肽	391	凝胶电泳	124
粘液酸	23	凝胶等电聚焦	220
粘性末端连接	474	凝胶过滤	124, 211
鸟氨酸	85, 239	凝胶过滤层析法	205
鸟氨酸转氨甲酰酶	231	凝胶渗透层析	211
鸟苷酸环化酶	449	凝胶柱床的总体积	212
鸟氨酸脱氢酶	213	凝胶状态	479
mRNA 鸟苷酰转移酶	374	凝血●烷	66
鸟嘌呤	330, 331, 321	凝血●烷酸	205
鸟嘌呤和次黄嘌呤补救途径	308	凝血酶	133
鸟嘌呤核苷	332	凝血酶原	132, 364
鸟嘌呤核苷酸合成酶	327	凝血因子 XIIIa	134
鸟嘌呤核糖核苷酸	343	牛痘病毒	479
mRNA(鸟嘌呤-7)甲基转移酶	374	牛磺胆酸	64, 200
鸟嘌呤脱氨酶	390	牛脾磷酸二酯酶	344, 397
		牛胰核糖核酸酶(RNase)复性	163

农霉素	412
nus A	366
nus B	336
nus E	366
O	
偶极离子	88
P	
帕佛清蛋白	450
排氮动物	227
排尿酸动物	228
盘状电泳	219
旁分泌	447
配基	74, 223
配糖体	22
配体门控通道	445
配体-闸门通道	47
PGA	371
皮质酮	423
偏微比容	202
Klenow 片段	331, 436
嘌呤	330
嘌呤核苷酸代谢	296
嘌呤核苷酸的生物合成的反馈控制	308
嘌呤霉素	389, 352
漂白荧光恢复法	453
拼接	369, 464
拼接体	435
乒乓反应机理	252
平滑的内质网	411
平头末端连接	475
平移扩散	200
苹果酸	93, 163
苹果酸合成酶	163
L-苹果酸脱氢酶	99
普鲁卡因青霉素	399
葡萄糖	11, 28, 32, 34, 479
环状结构	14
UDP-葡萄糖	116, 117
D-葡萄糖	27, 28
α -D-葡萄糖	30

β -D-葡萄糖	30
葡萄糖胺	28, 479
葡萄糖胺 6-磷酸	80
葡萄糖的核苷二磷酸酯	22
1, 6-葡萄糖二酸	23
葡萄糖分子环状结构	15
1, 4 α -葡聚糖分支酶	378
β -葡萄糖苷	30
葡萄糖苷酶	77
葡萄糖激酶	80
葡萄糖焦磷酸化酶	116
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶	248
葡萄糖醛酸	28
葡萄糖效应	453
脯氨酸	82, 98, 112, 244, 262
脯氨酸羟化酶	150
Q	
漆酶	235
齐变模型(对称模型)	311
启动基因 P7, 5	480, 481
P11启动基因	480
启动子	341, 358, 362, 450
起始氨基酸	405
起始复合物	405
70S 起始化合物	405
起始阶段	405, 406
起始密码子	396
起始频率	457
起始 tRNA	405
起始因子(DNA 复制)	344
气谱-质谱	126
气相色谱	48, 107
气相色谱仪	109
气-液色谱	107
胰岛素症	256
迁移率	217
前病毒学说	351
前导片段	461
前导序列	442, 453
前后酶	121
前馈	424
前列腺素	47, 66, 461, 176, 205

前列腺素激素	448	青霉素 G	397
前列腺素类	44	青霉素 G 钠盐	383
前列腺(烷)酸	66, 461	青霉素 K	397
ACTH- β -LPH 前体	457	青霉素 V	398
前序列	442	青霉素 X	397
前胰岛素原	135, 441	青霉素酶	248
前早期	456	青霉素母核	397
前早期基因	456	清蛋白	75
嵌入染料	385	25-氢胆钙化醇	362
羟胺	123	氢键	164, 321
β -羟丁酸	102	氰钴胺素	376
β -羟基- β -甲基戊二酰辅酶 A 合成酶	162	氰化物	57
羟基 β' -甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶	163	庆大霉素	388, 402
5-羟甲基胞嘧啶	330	庆丰霉素	413
羟甲基糠醛	21	蚯蚓血红蛋白	170
β -羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶	195	球蛋白	75
5-羟赖氨酸	84	γ -球蛋白	75
羟磷灰石	157, 223	球状蛋白	75
羟脑苷脂	68	球状肌动蛋白(G-肌动蛋白)	161
17-羟-皮质酮(皮质酮, 氢化可的松)	422	6-巯基嘌呤	383
羟脯氨酸	98	巯基乙醇	102
4-羟脯氨酸	84	β 巯基乙醇	119
5-羟色胺	230	巯基乙酸	102
羟神经苷脂	68	琼胶	28
11-羟, 11-脱氢皮质酮(皮质素, 可的松)	423	琼脂	35, 211
17-羟, 11-脱氧皮质酮(脱氧皮质醇)	423	曲古霉素	407, 408
2- α -羟乙基硫酸素焦磷酸	367, 375	Hill 曲线	174, 186
β -羟脂酰辅酶 A 差向酶	158	β -曲折	153
强力霉素	404	区带电泳	218
强相互作用	152	去饱和酶	174
强心苷	66	去甲肾上腺素	422, 251, 252
鞘氨醇	53, 60, 188	全保留的方式	259
鞘氨醇磷脂	53, 59	全酶	235, 333, 360, 186
鞘磷脂	60, 474, 476, 188	全息性	450
鞘磷脂类	59	ϵ -醛基赖氨酸	150
切除修复	346	醛缩反应	82
亲和层析	223	醛缩酶	81
亲水胶体	208	蔗糖	18, 23, 24
倾向差错的修复	350	醛亚胺	376
青霉噻唑酸	398	醛甾酮	423
青霉噻唑酰基-酶复合物	396	缺刻转移	489
青霉素	381, 390, 395, 397, 417		
青霉素 F	397		
		R	
		燃烧热	9

热焓	8
热力学第一定律	8
热力学第二定律	9
人L酶	322
人类免疫缺陷病毒	354
妊娠激素	423
日光霉素	415
RNAI	346
mRNA	364
RNaseD	370
RNaseE	370
RNaseP	370
RNaseIII	560
rRNA	364
75L RNA	412, 441
5S rRNA	347, 369
5.8S rRNA	347, 372
16S rRNA	347, 369
18S rRNA	349
23S rRNA	367
28S rRNA	347
23S sRNA	347
tRNA ^f	405
tRNA ^m	340
溶解蛋白	340
溶菌酶	248, 280, 381, 398, 40, 214
溶酶体	437
溶血磷脂	476, 180
溶血磷脂酶	180
溶血磷脂酸	177
溶原途径	472
溶解因子	465
绒毛膜促性腺激素	422, 423, 446
肉碱	153, 154
肉碱脂酰转移酶 I	153
肉瘤病毒	383
乳杆菌酸	46
乳糜微粒	69, 70
乳清蛋白	75
乳清苷酸	308
乳清苷酸焦磷酸化酶	309
乳清苷酸脱羧酶	310
乳清酸	308

乳酸	10
乳酸脱氢酶	343, 319
乳酸脱氢酶结构域 1	170
乳糖	10, 28, 29, 30, 368
乳糖操纵子	450
乳糖酵母	28
软骨素 4-或 6-硫酸	36
软骨粘蛋白	41
软骨酸	28
软脂酸	45, 46, 71
弱相互作用	152

S

噻唑啉酮苯胺	124
三碘苯甲酸(TIBA)	468
三碘甲状腺原氨酸	422, 423
三级结构	76, 160
三甲基硅烷基化	109
三联体密码	330, 332
三磷酸胞苷	311
RNA 三磷酸酶	374
三磷酸鸟苷(GTP)	98
三磷酸尿苷(UTP)	98, 162
三磷酸腺苷(ATP)	162
2, 4, 5-三氯苯乙酸	466
三软脂酰甘油	49
三十碳(烷)酸	71
三羧酸循环	91, 92
三碳循环	142
三糖	31
三硬脂酰甘油	49
三油酰甘油	49
三脂酰甘油	44, 176
色氨酸	81, 87, 100, 278
色氨酸氧化酶	217
色霉素 A ₂	386, 385
色谱柱	109
杀稻瘟菌素	412, 413
杀粉蝶菌素	63
甾肝醇	53
萘烯	195
山萘酸	46
删去	395

熵	9, 417	时序调控	67, 450
熵的变化	9	识别区	363
熵值	9	适应调节	450
山梨醇	11	适应调控	367
山梨糖	20, 26	视蛋白	362, 478
D-山梨糖	27, 28	视黄醇	359, 361
上游因子	361	视黄醛	360, 361, 478
蛇毒磷酸二酯酶	297	视色素	78
神经逆质	445	视紫红质	361, 478
神经苷脂	68	噬菌体	472
神经节苷脂	67, 475, 181	λ -噬菌体	366, 472
神经脉冲	444	噬菌体 Q β	360
神经内分泌	446	λ -噬菌体的启动子	457
神经鞘氨醇	475	嗜肝 DNA 病毒	354
神经生长因子	443	嗜热菌蛋白酶	122, 147
神经酸	46	嗜盐菌膜	475
神经髓鞘	473, 474	嗜盐菌膜硫酸酯	475
神经-体液性分泌	446	嗜盐菌紫色膜	478
神经调质	446	手性	85, 170
神经酰胺	60, 188, 189	受体	430
神经元	444	受体蛋白	78
渗透压	458	受体介导的内吞作用	38
肾上腺皮质激素	423	SRP 受体停泊蛋白	412
肾上腺皮质激素样中间肽	437		
肾上腺素	67, 422, 426, 429, 429	叔丁氧甲酰氯	95
	252, 431	舒缓激肽	114, 140
β -肾上腺素特异受体	429	疏水力	483
肾上腺雄酮	423, 460	疏水相互作用	166
肾素	422	鼠白血病病毒	352
生糖氨基酸	113, 248, 256	鼠李糖	10
生酮氨基酸	248, 256	衰减子	363, 453
生物氧化	51	衰减子模型	454
生物碱试剂	208	衰减作用	453
生物膜	473, 27	双关酶	440
生物素	373	双功能酶	121
生育酚	363	双羟香豆素	364
生长点	324	双缩脲	110
生长激素	421, 435, 209	双缩脲反应	114
生长激素释放因子	426	双糖	22, 29
生长激素释放抑制因子	421, 439	双脱氧法	487
十二烷基硫酸钠(SDS)	168, 206	双向电泳	219
石胆酸	198	双电层	208
时序调节	367, 450	DNA 双链的解开	340

双向的(DNA 复制)	324
水化层	207
水化作用	208
水解酶类	239
水解脱氨基作用	231
顺丁烯二酰肼(MM. 青鲜素)	468
11-顺-视黄醛	61
Δ^3 顺 Δ^2 反烯脂酰辅酶 A 异构酶	157
顺反子	337
顺式脂肪酸	47
顺乌头酸酶	97
顺序同源	130
司徒氏因子	364
斯笃克半径	203, 205
斯笃克定律	203
斯维得贝格单位	203
斯维得贝格方程	204
丝氨酸	80, 260
丝氨酸生物合成	270
丝氨酸脱氢酶	218
丝裂霉素 C	387, 409
丝心蛋白	146, 156
丝状体	350
四环素	388, 403
四环素族抗菌素	388, 403
四级结构	177
四抗生素	416
四碳途径	143
四膜虫	372, 461
四氢叶酸	372, 234, 219
松弛态	433
松弛型控制	320, 471
苏氨酸	80, 86
苏氨酸脱氢酶	248
L-苏氨酸脱水酶	299
蔗糖	19
酸败	50

酸酐键	20
酸碱催化	277
酸碱质子理论	88
酸水解	120
酸性氨基酸	81
酸性蛋白酶	293
酸性糖胺聚糖	36
酸中毒	212
酸值	50
蒜素	381
DNA 损伤	333
缩胆囊肽激素	149
缩胆囊肽-肠促胰酶素	422
缩醛磷脂	188
缩醛磷脂胆碱	182
核链胞酸	389
核状芽孢杆菌蛋白酶	122
羧化酶	373
羧基保护基 Z	136
羧基的活化	137
γ -羧基谷氨酸	84
羧肽酶	118, 235
羧肽酶 A	119, 289
羧肽酶 B	119
羧肽酶 C	119
羧肽酶 Y	119
羧肽酶原 A	314
锁链素	84, 160
T	
塔罗糖	19
塔塔糖	20
T 态即紧张态	183
R 态即松弛态	183
C 肽	135
肽单位	143
肽段	78
肽基	143
肽键	110, 111
肽键的形成	407
肽聚糖	391
肽链合成	437
延伸	436
方向	401

速度		糖原	10, 29, 31, 33, 35
终止	408	糖原病	129
肽链内切酶	121	糖原合成酶	116
肽聚糖	201	糖原合成酶 b, a	117
肽链外切酶	117	糖原磷酸化酶	436, 127, 114
肽链延伸因子	406	糖异生作用	123
肽链终止因子	408	糖脂	10, 19, 38, 61, 473, 475, 479
肽平面	143	套索结构	379
肽酰高丝氨酸内酯	123	TCA 循环(三羧酸循环)	91
肽酰转移酶	407	TDNA	481
泰乐菌素	417	THE	372
脱枝酶	115	THFA	372
弹性蛋白	75, 160	Thpp	367
弹性蛋白酶	218	梯度洗脱	220
弹性蛋白酶原	316	天冬氨酸	81, 265
弹性蛋白原	160	天冬氨酸氧化酶	220
碳水化合物	10	天冬氨酸转氨甲酰酶	179, 300, 304, 309
碳酸酐酶	235, 248	天冬酰胺	81, 248
糖	10, 483	天冬酰胺的合成	265
糖胺	10, 19, 28	天冬酰胺酶	222, 248
糖胺多糖	36	天然橡胶	62
糖胺聚糖	36, 38, 41	甜菜碱	212
糖胺聚糖某些物理常数	38	甜度	19
糖醇	24, 28	调节部位	180
糖蛋白	10, 38, 75, 362	调节蛋白	301
糖分解代谢	479	调节蛋白酶	180
糖苷	19, 22, 29	调节基因	367
N-糖苷键	277	调节机制	
糖和非热源性增甜剂(α)相对甜度	20	调节酶	300
		调节肽	447
糖原合成酶	116	调节亚基	431
糖基化作用		调节子	368, 453
糖基脂酰甘油	53	铁蛋白	75
糖酵解	120	铁黄素蛋白	235
		铁·硫蛋白	61, 62
糖尿(病)	129	铁·硫中心	60
糖皮质激素	200	铁钼蛋白	293
糖皮质激素醇激素	423	铁卟啉	172
糖精脂类	67	铁氧还蛋白	146, 235, 139, 293
糖醛酸	28	NADH-铁氧还蛋白还原酶	
糖醛酸途径	109	蒴类	44, 61
糖酸	10, 19, 23		
糖肽转肽酶	395		

停靠蛋白	41, 44	脱磷酸辅酶 A 焦磷酸化酶	316
通道形成体	44	脱硫氢基脱氨基作用	221
同促过渡作用	308	脱羧酸	467
同分异构化反应	81		
同工酶	319, 426	7-脱氧胆固醇	63, 65, 362
同化作用	2	脱氢赖氨酸正亮氨酸	159
同位或同种效应	180	脱氢酶	57
		NADH 脱氢酶	59
		脱水剂	208
同义密码子	395	脱水脱氨基作用	221
同源重组	480, 482	脱酰胺基作用	222
同源蛋白质	130	脱腺苷酰作用	434
桐油酸	46	脱羧辅酶	367
酮尿症	211	脱羧基作用	226
酮糖	18, 24, 28	脱氧胆酸	198
酮体	211	脱氧核苷	22
α -酮戊二酸	97	脱氧核糖	10
α '-酮戊二酸脱氢酶系	98	D-2-脱氧核糖	27, 330
酮血症	211	脱氧核糖核酸	330, 333
酮亚胺	376	脱氧核糖核酸酶	343
磷脂酰辅酶 A	155	脱氧核糖核酸酶 I	489
β -酮脂酰-ACP-合成酶	168, 169	脱氧肌红蛋白	173
β 酮脂酰-ACP-还原酶	169	脱氧抗坏血酸	365
		11-脱氧皮质酮	423
头孢利素	390	5'-脱氧腺嘌呤核苷钴胺素	376, 377
头孢全素	399	5' 脱氧-5-异丁酰基腺苷	374
头孢菌素	390, 399	拓扑连环数	338
透明质酸	31, 36, 109	拓扑异构酶	342, 339
透析	210	拓扑异构酶类型 I	336
TPP	367	拓扑异构酶类型 II	342, 339
突环	344	拓扑异构体	339
突触	445	唾液酸	479, 120, 192
突触泡	445	唾液酸糖鞘脂	68
突触后细胞	446		
土霉素	403, 412, 417	外壳蛋白质	378
兔网织红细胞无细胞体系	479	外膜蛋白	414
蛻支激素	468, 463	外排	499
吞噬作用	38, 437	外排作用	37
脱氨基作用	218	外吐作用	433
脱氢酶	226	外显子	461
脱磷酸辅酶 A	316	外周蛋白质	477
脱磷酸辅酶 A 激酶	316	β -弯曲	149

W

洗脱剂	105	纤维肽 B	135
洗脱体积	212	纤维状蛋白质	154
Hill 系数	174, 186	纤维状肌动蛋白(F-肌动蛋白)	161
细胞膜 ATP 酶	235	线粒体	474, 41, 58, 64, 65
细胞融合	479	线粒体定向肽	414
细胞分裂	479	线粒体 DNA 的复制	326
细胞分裂素	467	线粒体内膜	473
细胞色素	235	线粒体的形状	65
细胞色素 a	57, 61		
细胞色素 aa ₃	58, 61	线粒体膜	41, 65
细胞色素 a ₃	57, 61	线粒体 RNA 聚合酶	362
细胞色素 b	57, 61		
		S-腺苷甲硫氨酸	20, 183, 371
NADH-细胞色素 b ₅ 还原酶	174	腺苷钴胺素	159
细胞色素 c	78, 130, 477, 61, 62	腺苷激酶	507
细胞色素 c ₁	57, 61	腺苷酸代琥珀酸	224, 225, 305
细胞色素 c 还原酶	369		
细胞色素 c 氧化酶	61	腺苷酸琥珀酸合成酶	305
		腺苷酸琥珀酸裂解酶	305
细胞色素类	58, 61	腺苷酸环化酶	125, 367
细胞色素氧化酶	235	腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)	78
细胞水平调节	417	腺三磷(ATP)	51, 335
细胞松弛素	79	腺苷高半胱氨酸	371
细胞外壳	479	腺苷酸	305
细胞质 RNA	378	腺苷酸和鸟苷酸的反馈控制	309
细菌的耐药性	382	腺苷酸化蛋白质	376
细菌对抗生素的耐药性	383	腺苷酸环化酶	126, 367
细菌碱性磷酸酯酶	489	腺苷酰化	325
细菌视紫红质	478	腺苷酰转移酶	424
辖区	169	腺嘌呤	330, 331, 321
先存结构	417, 435	腺嘌呤核苷	332
先锋霉素	399	腺嘌呤核苷酸(腺苷酸)	299
酰阻碱	56	腺嘌呤核苷酸脱氨酶	299
纤毛虫的线粒体 DNA	326	腺嘌呤核糖核苷酸	343
纤毛蛋白	78	腺嘌呤磷酸核糖转移酶	308
纤维蛋白	75, 134	腺嘌呤脱氧核苷	332
纤维蛋白溶酶	132	限速步骤	298
纤维蛋白原	133		
纤维二糖	30, 34	限速性酶	354
纤维素	10, 30, 31, 34, 35	限制性内切酶	354
纤维素糊精	34	香豆霉素	639
纤维素酶	34	相对立的单向反应	420
纤维肽 A	133	相对迁移率	206

消旋酶	291	雌激素	423
消旋物	79, 85	雄酮	423, 459
消旋作用	85	雄性性激素	200
硝酸纤维素滤膜	478	修复	332
小沟	335	修复机制	333
小泡	437	修剪	370
小 RNA 病毒	352	修饰	370
Weigle 效应	350	修饰酶	371
效应器	431	tRNA 修饰酶	371
协同调控	460	修饰作用	371
协同性	148	溴化氰	122
协同运送	34	溴化氰基糖	123
心磷脂	470, 53	溴化亚氨内酯	123
新陈代谢, 物质代谢和能量代谢	1	5'-溴-4-氯-3-吡啶- β -D-半乳糖苷	450
新霉素	401	溴乙锭	335
新霉素	388, 401	序变模型	311
新生菌素	417, 339	-10 序列	363
新生霉素	339	Alu 序列	412
新生肽的定向输送	414	-35 序列	363
信号假说	40, 441	Shine-Dalgarno 序列	475
信号检测器	431	DNA 序列的测定	483
信号识别蛋白体	41	旋光度	13
信号识别体	412, 441	旋光性	19, 85, 114
信号释放因子	410	旋光异构现象	13
信号肽	135, 411, 441	旋转动作	178
信号肽酶	135, 411	旋转酶	339, 484
信号序列	411, 441	旋转运动	480
信号转导物	431	血红蛋白	75, 126, 146, 181
信使 RNA	344, 390	CO-血红蛋白	172
信息代谢	417	血红蛋白 HbF	189
信息分子	417	血红蛋白的氧饱和度	184
信息传递	479	血红素(原血红素)	172, 237
信息大分子	328	血红素 A	61
信息体	465	血红素蛋白	75
性激素	423	血浆凝血酶激酶	364
性外激素	469	血浆脂蛋白	69
θ 形结构	324	血蓝蛋白	75, 78
胸苷激酶	480	血清类粘蛋白	75
胸苷酸合成酶	313	血清清蛋白	75
胸腺嘧啶	330, 321, 359	血糖	78
胸腺素	446	血纤维素蛋白原	75
胸腺素 I	422	血小板的生长因子	445
胸腺素 II	422		

血型糖蛋白	478
血影收缩蛋白	477, 482
Krebs 循环	92
Y	
吡丙啶	100
吡啶	385
吡啶橙	183
吡啶黄	385
蚜虫毒素	335
α -亚氨基酸	82
亚氨甲酰谷氨酸	250
亚胺环己酮	344, 411
亚胺甲基	372, 248
亚单位	177
亚德里亚霉素	386
亚麻酸	45, 47, 175
α -亚麻酸	46
γ -亚麻酸	46
亚精胺	254
亚线粒体膜泡	71
亚油酸	45, 46, 47, 175
烟草坏死卫星病毒	394
烟酸单核苷酸	315
烟酸单核苷酸焦磷酸化酶	315
烟酰胺核苷酸	297
烟酰胺核苷酸的合成	315
烟酰胺-NAD焦磷酸化酶	315
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	335
岩藻糖	479
严紧控制	320, 455
严紧控制因子	368
严紧型控制	471
延胡索酸	99
延胡索酸酶	99
延伸因子 G	437
盐键	166
盐皮质激素	200
盐皮质激素醇素	423
盐溶	214
盐析	214
盐析法	208
衍射法	141
衍生糖	10

羊毛脂	72
羊毛脂固醇	198
氧饱和度	173
氧合肌红蛋白	173
氧合曲线	185
氧化呼吸链	56
氧化-还原电势	51
氧化还原酶类	238
氧化-还原脱氨基作用	222
氧化磷酸化的解偶联和抑制	69
氧化磷酸化的偶联机理	69
氧化磷酸化抑制剂	69
氧化磷酸化作用	64, 65
氧化三甲胺	233
β -氧化途径	152
氧化脱氨基作用	218, 219
氧化血红蛋白	182
β -氧化作用(脂肪酸)	152, 153
叶黄素	185
叶绿醇	62, 160
叶绿蛋白	75
叶绿醌	364
叶绿体	135
叶绿体膜	475
叶绿体 RNA 聚合酶	362
叶绿体转移肽	414
叶绿素	135
叶酸	371
液晶态	479
SFI 因子	364
引导肽	442
引物	330
吲哚乙酸	239
硬脂酸	45
一级结构	76, 110
一碳单位	371
一氧化碳	248
依次反应机理	251
依赖于 rho(p)的终止子	365
胰蛋白酶	79, 121, 253
胰蛋白酶原	316

胰岛素	78, 127, 138, 140, 175, 177, 422, 441	乙酰乙酸	162
胰岛素受体	447	乙型肝炎病毒	354
胰岛素原	135	异丙基硫代半乳糖苷	390
胰高血糖素	67, 422, 445	异化作用	2
胰凝乳蛋白酶	248, 282	异亮氨酸	80, 245
胰凝乳蛋白酶原	313	异亮氨酸的生物合成	269
胰脏的脂肪酶	149	异咯嗪单核苷酸	336
移动界面电泳	218	异咯嗪核苷酸	316
移动性离子载体	44	异麦芽糖	29
移动性载体模型	46	异柠檬酸裂解酶	103
移换酶类	239	异柠檬酸脱氢酶	97
移码	395	异染色质	462
移码突变	395	异锁链素	160
移位	407	异头体	17
移位酶	154, 407	异位或异种效应	189
遗传密码	392	异戊二烯	61, 360
遗传密码的基本特性	395	抑制剂(酶的)	256
遗传密码字典	394	抑制剂常数	263
遗传突变株	392	抑制性受体	447
乙撑亚胺	100, 384	抑制性效应物	299
乙醇	2, 88	易化扩散系统	77
乙醇胺	56	因子 II	364
乙醇脱氢酶	75, 235	因子 VII	364
乙醛	88	因子 IX	364
乙醛酸	103	因子 X	364
乙醛酸循环	103, 418	R 因子	385
乙酸	10, 103	r 因子	385
乙烯利	468	阴离子运送	29, 34
N'-乙酰氨基葡萄糖	418	引发前体	341
N-乙酰胞壁酸	391	引发体	341
乙酰丙酸	21	引物合成酶	337
乙酰-辅酶A (CoA)	371, 375, 118, 334, 418	引物链	328
乙酰辅酶A 羧化酶	166	吲哚丙酸	466
N-乙酰谷氨酸	263	吲哚丁酸	466
乙酰化值	50	吲哚霉素	388
乙酰硫辛酰胺	375	吲哚乙酸	466
		甾三酮	97
		甾三酮反应	97
乙酸葡萄糖胺	391	发光素	482
N-乙酰葡萄糖胺-1-磷酸	393	应急反应	349
N-乙酰神经氨酸	119	硬蛋白	75

硬脂酸	46	增殖周期	105
泳动度	217	展层	43
伏球蛋白	75	折叠	148, 478
油酸	45, 46, 173, 175	β -折叠	152
油脂	44	Rossmann-折叠	76, 148
游离基因	385	β -折叠片	10, 29, 30
有机溶剂沉淀法	208	蔗糖	248
有机溶剂分级分离法(蛋白质混合物)	215	蔗糖酶	211
有效分配系数	103	蔗糖梯度	409
有效霉素	416	真核细胞蛋白质合成	410
右早期操纵子	456	真核细胞蛋白质合成的调节	334
诱导酶	320, 384	真核细胞的 DNA 聚合酶	459
诱导楔合假说	271	真核细胞 mRNA 的结构	411
诱导修复	343	争光霉素	468
诱导物	391, 452	整形素	338
鱼精蛋白	75	正超螺旋	425
鱼素	381	正前馈作用	299
鱼藤酮	63	正调节物	302
羽田杀菌素	307	正同促反应	180
玉米醇溶谷蛋白	75	正效应物或活化剂	302
原癌基因	461	正协调性	180
原初转录物	369	正协同效应	33, 35
原黄素	385	支链淀粉	75, 150
原肌球蛋白	161	脂蛋白	75
原胶原蛋白	157	β -脂蛋白	68
原体	177	脂蛋白类	212
原纤维	155	脂肪肝	45
月桂酸	46, 71	脂肪酸	205
运输泡	437	脂肪酸环加氧酶	421, 437
孕酮(黄体酮, 妊娠素酮)	66, 423, 200	脂肪酸释放激素	207
孕酮-受体	463	脂加氧酶	150, 152
甾醇类	63	脂解作用	44
		脂类	49, 50
Z		脂酶	474
载体	470	脂双层(双脂层)	483
载体脂	394	脂双层模型	476
载体蛋白	150, 171	脂双层微囊	152
皂角苷	29	脂酰辅酶 A	152
皂化	49	脂酰辅酶 A 合成酶	60, 154
皂化值	49, 50	脂酰辅酶 A 脱氢酶	44
皂化作用	50	脂酰甘油	
增强子	368, 463, 463		
增效剂	250		

脂酰基载体蛋白	168	转导	385
脂质	473, 483	转化子	325
脂质的多形性	476	转化作用	343
脂原体	470	转换散	233
直链淀粉	32, 35	β -转角	149
R_f 值	106	转录(作用)	320, 358
T_m 值	351	转录单位	363
植烷酸	160	转录后加工	369
植物固醇	64, 65	转录起点	361
植物粘质	28	转录因子	362
植物生长素	465	转醛反应	108
RNA 指导的 DNA 聚合酶	352	转醛酶	106
DNA 指导下 RNA 的合成	318	转肽作用	395
RNA 指导的 RNA 聚合酶	379	转酮反应	105, 106
致癌基因	424	转酮酶	105
致癌性的分子	445	转译	390
质粒	385, 345, 471	转译后的运送	41
质粒 ColE1	326, 345	转译后加工处理	369
Ti 质粒	481	转运离子抗生素	390
质粒的不相容性	345	转运 RNA	344
质粒载体	480	转酯反应	295
质量作用比	428	转酯酶	339
		装备型载体	484
质膜	456	装配型质粒	473
质膜体	439	状态 I	67
质体醌	188	状态 II	67
质体蓝素	139	状态 III	67
制霉菌素	389, 408	状态 IV	67
中心法则	352	状态 V	67
中性氨基酸	80	着色性干皮病	343
终止辅助因子	365	终止信号肽	443
终止密码子	396	自发过程	9
终止因子	355	自分泌	447
终止转移肽	413	自力霉素	409
终止子	358	自身催化	217
RNA 肿瘤病毒	351	自由电泳	218
重氮丝氨酸	304	自由能	10, 55
6-重氮-5-氧-正亮氨酸	304	自杀作用物	299
主动运送	27	自身磷酸化	431
贮脂	45	自噬泡	443
专一性的激促蛋白质	301	自我断裂	373
转氨基作用, 转氨酶	222, 223	自养固氮	292
转变加速因子前体	364	自由能变化的可加性	16

066160

自主复制	321	组蛋白	75, 78, 344
综合性调控	368	阻遏蛋白	78, 367, 450
棕榈油酸	46, 173, 175	LexA 阻遏物	350
组氨酸	82, 99, 327	阻遏物蛋白	458
组氨酸的生物合成	227	最大速度 V_{max}	246
组氨酸脱羧酶	227	最适温度	254
组胺	227, 253	左早期操纵子	456
组成酶	384, 458	Hill 作图法	186

