

第十二章 代谢调节

在自然界中，包括动物、植物和微生物，都是由糖类、脂类、蛋白质、核酸四大类基本物质和有限的其它小分子物质构成的。虽然这些物质化学性质不同，功能各异，但它们在生物体内的代谢过程并不是彼此孤立、互不影响的，而是互相联系、互相制约、彼此交织在一起的。在正常的生物体内，不管是单细胞还是多细胞生物，也不管是原核生物还是真核生物，这些错综复杂的代谢过程均能按其生长发育及适应外界环境的需要而有条不紊相互协调地进行，生成的产物既足以满足生物的需要，又不会过多而造成浪费，表现出生物机体对其代谢具有调节控制的机能，这说明生物在其进化过程中逐渐形成了一整套高效、灵敏、经济、合理的调控系统。

第一节 代谢途径的相互联系

生物体内各类物质代谢途径，相互影响，相互转化。糖、脂类和蛋白质之间可以互相转化，当糖代谢失调时会立即影响到蛋白质代谢和脂类代谢。现将生物体内四类主要有机物质：糖、脂类、蛋白质和核酸，代谢途径相互关系分别叙述如下：

一、糖代谢与脂类代谢的相互联系

糖类和脂类都是以碳氢元素为主的化合物，它们在代谢关系上十分密切。一般来说，在糖供给充足时，糖可大量转变为脂肪贮存起来，导致发胖。糖变为脂肪的大致步骤为：糖经酵解产生磷酸二羟丙酮，磷酸二羟丙酮可以还原为甘油；磷酸二羟丙酮也能继续通过糖酵解途径形成丙酮酸，丙酮酸氧化脱羧后转变成乙酰辅酶 A，乙酰辅酶 A 可用来合成脂肪酸，最后由甘油和脂肪酸合成脂肪。可见甘油三酯的每个碳原子都可以从糖转变而来。如果用含糖类很多的饲料喂养家畜，就可以获得肥畜的效果；另外许多微生物可在含糖的培养基中生长，在细胞内合成各种脂类物质，如某些酵母合成的脂肪可达干重的 40%。

脂肪转化成糖的过程首先是脂肪分解成甘油和脂肪酸，然后两者分别按不同途径向糖转化。甘油经磷酸化生成 磷酸甘油，再转变为磷酸二羟丙酮，后者经糖异生作用转化成糖。脂肪酸经 氧化作用，生成乙酰辅酶 A。在植物或微生物体内形成的乙酰辅酶 A 经乙醛酸循环生成琥珀酸，琥珀酸再经三羧酸循环形成草酰乙酸，草酰乙酸可脱羧形成丙酮酸，然后通过糖异生作用即可形成糖。但在人和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 CO_2 和 H_2O ，而不能转化成糖。因此对动物而言，只是脂肪中的甘油部分可转化为糖，而甘油占脂肪的量相对很少，所以生成的糖量相对也很少。但脂肪酸的氧化利用可以减少对糖的需求，这样，在糖供应不足时，脂肪可以代替糖提供能量，使血糖浓度不至于下降过多。可见，糖和脂肪不仅可以相互转化，在相互替代供能上关系也是非常密切的。

二、糖代谢与蛋白质代谢的相互联系

糖是生物机体的重要碳源和能源。糖经酵解途径产生的磷酸烯醇式丙酮酸和丙酮酸，以及丙酮酸脱羧后经三羧酸循环形成的 α -酮戊二酸、草酰乙酸，它们都可以作为氨基酸的碳架。通过氨基化或转氨基作用形成相应的氨基酸，进而合成蛋白质。此外，由糖分解产生的能量，也可供氨基酸和蛋白质合成之用。

蛋白质可以降解形成氨基酸，氨基酸在体内可以转变为糖。许多氨基酸经脱氨后形成丙酮酸、草酰乙酸、 α -酮戊二酸等，这些酮酸可通过三羧酸循环经由草酰乙酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸，然后再经糖的异生作用生成糖。

三、脂类代谢与蛋白质代谢的相互联系

生物体中的脂类除构成生物膜外，大多以脂肪的形式储存起来。脂肪分解产生甘油和脂肪酸，甘油可转变为丙酮酸，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，可产生 α -酮戊二酸和草酰乙酸，进而通过转氨作用生成相应的谷氨酸和天冬氨酸，从而与氨基酸代谢相联系。

但是这种由脂肪酸合成氨基酸碳架结构的可能性是受一定限制的。实际上，当乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环，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，反应将不能进行下去。在植物和微生物中存在乙醛酸循环，可以由两分子乙酰辅酶 A 合成一分子琥珀酸，用于回补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，动物细胞不易利用脂肪酸合成氨基酸。

蛋白质转变为脂肪，在动物体内也能进行。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，再经丙二酰途径合成脂肪酸。至于生酮氨基酸如亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸等，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，最后合成脂肪。另外，丝氨酸在脱去羧基后形成胆胺，胆胺在接受甲硫氨酸给出的甲基后，即形成胆碱，胆碱是合成磷脂的成分。

四、核酸代谢与糖、脂类和蛋白质代谢的相互联系

核酸是遗传物质，在机体的遗传和变异及蛋白质合成中，起着决定性的作用。一般来说，核酸不是重要的碳源、氮源和能源，但许多游离核苷酸在代谢中起着重要的作用。例如 ATP 是能量的载体和提供磷酸基团的重要物质，UTP 参与多糖的合成，CTP 参与卵磷脂的合成，GTP 供给蛋白质肽链合成时所需要部分能量。此外，许多重要辅酶，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

以作为合成组氨酸的原料。

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影响。例如，甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺是核苷酸合成的原料，参与嘌呤和嘧啶环的合成；核苷酸合成需要酶和多种蛋白因子的参与等等。但酶和蛋白因子的合成本身又是由基因所控制的。可见核酸起着决定性的作用。

总的来说，糖、脂肪、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。糖代谢是各类物质代谢网络的“总枢纽”，通过它将各类物质代谢相互沟通，紧密联系在一起，而磷酸己糖、丙酮酸、乙酰辅酶 A 在代谢网络中是各类物质转化的重要中间产物。糖代谢中产生的 ATP、GTP 和 NADPH 等可直接用于其它代谢途径。脂类是生物能量的主要储存形式，脂类的氧化分解最终进入三羧酸循环，并为机体提供更多的能量。磷脂和鞘脂是构成生物膜的成分，而且它们的某些中间代谢物具有信息传递的作用。蛋白质是机体中所有原生质结构的基础，而且作为酶的主要组成成分，决定着各种物质代谢反应的速度、方向及相互关系。如糖代谢中的磷酸果糖激酶、柠檬酸合酶，脂代谢中的乙酰 CoA 羧化酶等都是代谢中的限速酶。各类物质的主要代谢关系如图 12-1。

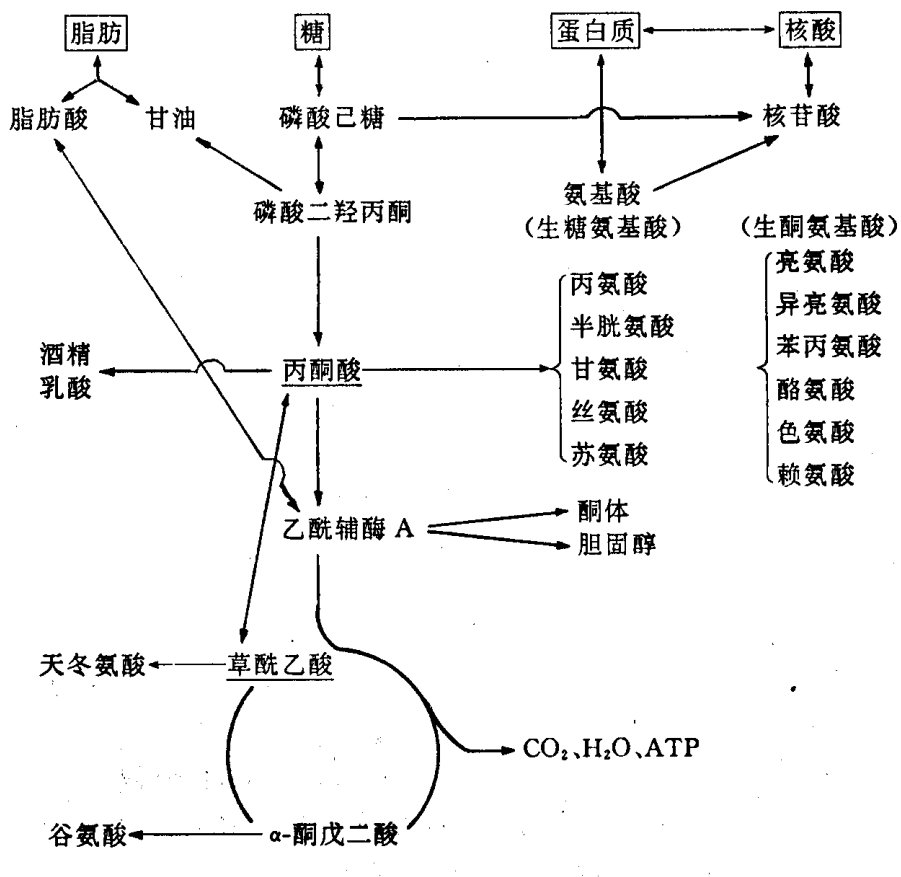


图 12-1 糖、脂类、蛋白质和核酸的代谢关系

第二节 代谢的调节

代谢调节 (metabolic regulation), 是生物在长期进化过程中, 为适应环境需要而形成的一种生理机能。进化程度愈高的生物, 其调节系统就愈复杂。在单细胞的微生物中只能通过细胞内代谢物浓度的改变来调节某些酶促反应速度, 称为细胞水平的代谢调节, 这是最原始的调节方式; 随着低等的单细胞生物进化到多细胞生物时出现了激素调节 (细胞间调节), 激素可以改变细胞内代谢物质的浓度和某些酶的催化能力或含量, 从而影响代谢反应的速度; 而高等生物和人类则有了功能更复杂的神经系统, 在神经系统的控制下, 通过神经递质直接发生作用, 或者改变某些激素的分泌, 再通过各种激素相互协调, 对整体代谢进行综合调节。总之, 就整个生物界来说, 代谢的调节是在酶、细胞、激素和神经这四个不同水平上进行的。

各类调节作用点均在生物活动的最基本单位细胞中。所以细胞内的调节虽然是原始的, 但却是最基本的调节方式, 是高级水平的神经和激素调节方式的基础。而且在细胞内的各类代谢反应都是在酶的催化下进行的, 代谢反应性质、方式、速度, 均决定于酶的性质。细胞内的代谢除受酶的调节外, 还包括细胞区域化及能荷的调节。

一、酶水平的调节

代谢反应是由酶催化进行的, 酶水平的调节是最灵敏和最有效的调节。酶水平的调节也是目前研究得比较多、了解得比较详细的代谢调节方式。酶水平的调节主要从酶的数量和酶的活性两个方面影响细胞代谢。

(一) 酶数量的调节

酶是生物反应的催化剂, 酶的相对数量决定代谢反应的进程和方向。因此, 酶本身也必然受代谢调节的控制。通过酶的合成和降解, 细胞内的酶含量和组分便发生变化, 因而对代谢过程起调节作用。生物细胞的这种通过改变酶的合成和降解而调节酶的数量, 被称为“粗调”。通过粗调, 细胞可以开动或完全关闭某种酶的合成, 或适当调整某种酶的合成和降解速度, 以适应对这种酶的需要。

1. 酶合成的调节

酶是蛋白质, 而蛋白质合成是由 mRNA 编码的, DNA 经转录产生 mRNA, 再翻译成蛋白质。可见酶合成首先在转录水平上进行调节。

生物体每个细胞都含有该生物整个生长发育过程所必需的遗传信息, 但这些遗传信息不是一下子全部表达出来, 而是按其生长发育的需要或受外界条件的影响只表达出一部分遗传信息, 合成相应的蛋白质 -- 酶。特别是当某种酶的底物存在时, 便会发生诱导作用, 导致作用于该底物酶的合成。这个底物称为诱导物 (inducer), 由诱导物促进而合成的酶称为诱导酶 (induced enzyme)。例如, 大肠杆菌培养基中加入乳糖作为唯一的碳源时, 大肠杆菌细胞即生成利用乳糖的酶类。但当培养基中加葡萄糖为唯一碳源时, 则它只含有很少的半乳糖苷酶 (一种大肠杆菌利用乳糖的关键性酶)。

与酶合成诱导情形相反的是酶的阻遏 (repression), 即由于某些代谢产物的存在而阻止细胞内某种酶的合成。例如, 将大肠杆菌培养在只含有无机铵盐 (NH_4^+) 及单一碳源 (如葡萄糖) 中时, 大肠杆菌能合成所有的含氮物质, 包括合成蛋白质所需要的 20 种氨基酸。但如果在培养基中加入某种氨基酸 (如色氨酸), 则利用 NH_4^+ 和碳源合成色氨酸的酶系便迅速消失。这种现象就是酶合成的阻遏作用。阻遏酶生成的物质 (色氨酸) 称为辅阻遏物 (corepressor)。

1961 年, F. Jacob 和 J. Monod 根据酶合成的诱导和阻遏现象, 提出了操纵子学说, 用来说明酶合成的调节。

所谓操纵子 (operon) 是指染色体上控制蛋白质 (酶) 合成的功能单位, 它是由一个或多个功能相关的结构基因和控制基因组成的。这些基因串连排列在染色体上参与转录过程 (图 12-2)。结构基因是作为转录成 mRNA 的模板, 以后由 mRNA 翻译成相应的酶蛋白; 控制基因是由操纵基因和启动基因组成的, 操纵基因在结构基因旁边, 是被激活阻遏物的结合位点, 由它来开动和关闭合成相应酶的结构基因, 启动基因在操纵基因旁边, 是 RNA 聚合酶结合的位点。在操纵子的前边是产生阻遏蛋白的调节基因。当操纵基因“开动”时, 它管辖的结构基因能通过转录和翻译而合成某种酶蛋白; 当操纵基因“关闭”时, 结构基因不能合成这种酶蛋白。而操纵基因的“开”与“关”受调节基因产生的阻遏蛋白的控制, 阻遏蛋白可以感受来自外界环境的变化, 即受一些小分子诱导物或辅阻遏物的控制。通常酶合成的诱导物就是酶作用的底物, 而辅阻遏物是酶作用的最终产物。这些小分子能以某种方式与阻遏蛋白分子结合, 使阻遏蛋白产生构象变化, 从而决定它是否处于活性状态。

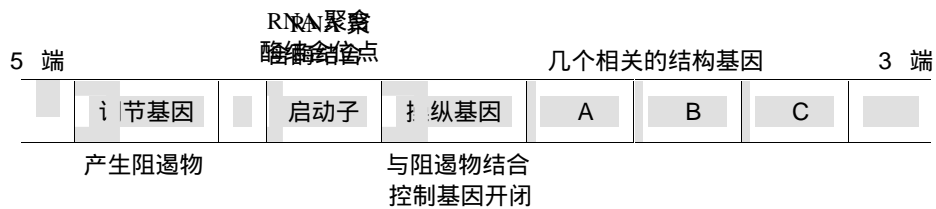


图 12-2 原核生物操纵子结构模型

(1) 酶合成的诱导 乳糖操纵子 大肠杆菌能够利用乳糖作为它的唯一碳源, 这就要求乳糖进入大肠杆菌细胞内, 并将乳糖水解为半乳糖和葡萄糖。大肠杆菌 DNA 上乳糖操纵子有三个结构基因, 分别决定一种与乳糖降解相关的酶: Z 为半乳糖苷酶, 水解乳糖为半乳糖和葡萄糖; Y 为 β -半乳糖苷透性酶, 使培养基中的 β -半乳糖苷 (乳糖) 能透过 *E. coli* 细胞壁和原生质膜而进入细胞内; 这两种酶在乳糖利用中是必需的。A 为硫代半乳糖苷转乙酰酶, 把乙酰 CoA 上的乙酰基转到 β -半乳糖苷上, 形成乙酰半乳糖, 在乳糖的利用中并非必需。

研究乳糖操纵子突变体已了解到操纵子的一些工作细节。在没有乳糖时, 调节基因通过转录、翻译而形成阻遏蛋白, 这种有活性的阻遏蛋白与操纵基因结合, 则操纵基因便“关闭”, 三个分解乳糖的结构基因就不能进行转录, 更谈不上翻译合成相应的酶 (图 12-3a)。

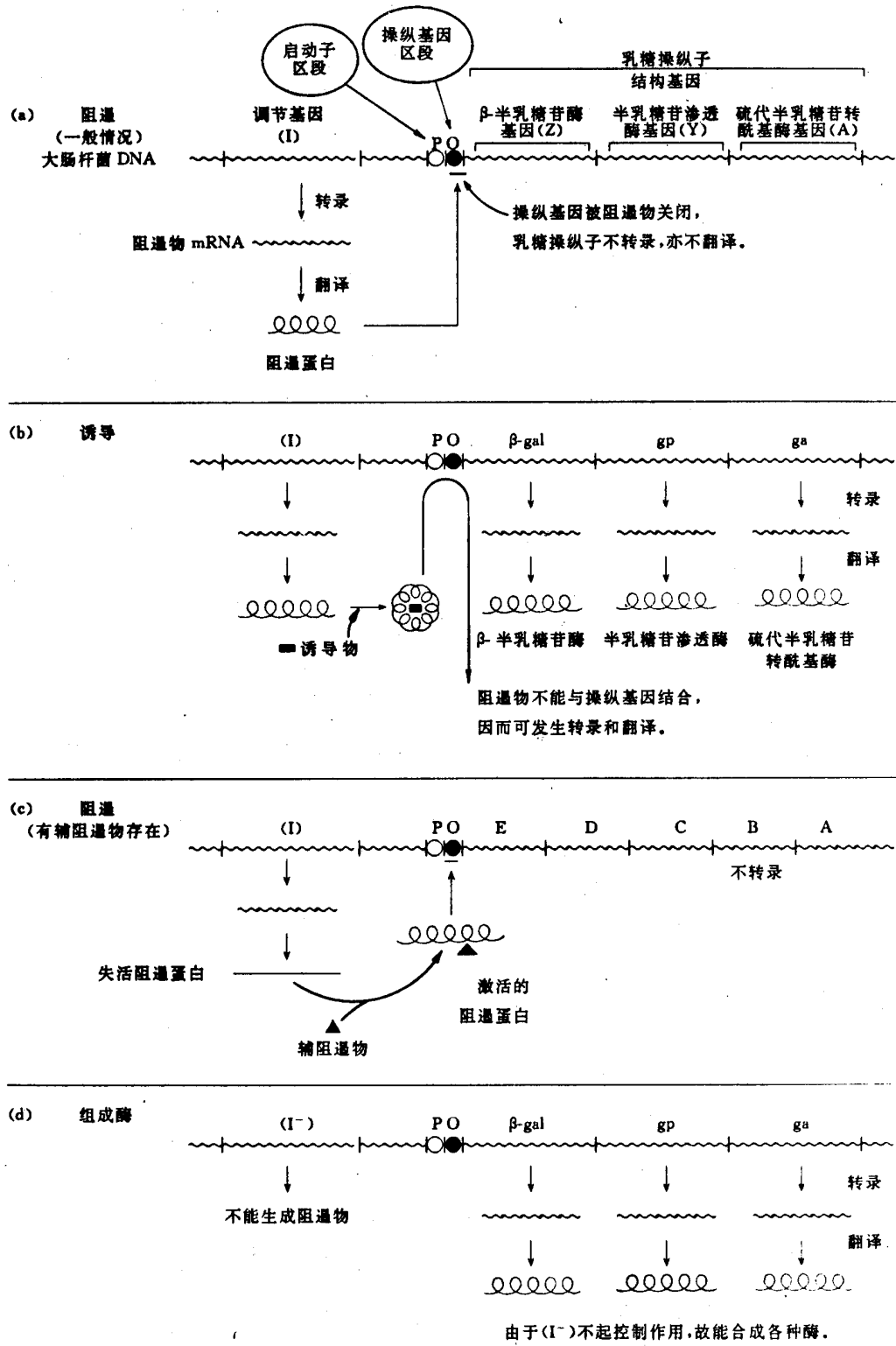


图 12-3 酶合成的阻遏、诱导及组成酶的合成模型

I: 野生型, I⁻: 调节基因突变体

但是，当大肠杆菌培养基中有乳糖时，乳糖就成为诱导物与阻遏蛋白结合，使其空间结构改变，阻遏蛋白处于失活的构象，不能与操纵基因结合，于是操纵基因便“开放”了，这样结合在启动基因上的 RNA 聚合酶就可以向前滑动，对三个乳糖结构基因进行转录，并翻译出三种相应的酶蛋白分子（图 12-3b）。

（2）酶合成的阻遏 色氨酸操纵子 这是调节色氨酸合成的一个操纵子。色氨酸合成分五步完成，每一步需要一种酶，这五种酶分别是由五个结构基因 E、D、C、B、A 编码的，这五个基因彼此相邻，可被转录在一条多顺反子 mRNA 上，当此多顺反子 mRNA 被翻译时，这五种酶依次协调地以等摩尔的量进行合成。翻译在转录完成前即开始。当大肠杆菌培养基中不含有色氨酸时，色氨酸操纵子前面的调节基因经过转录、翻译而形成没有活性的阻遏蛋白，不能与操纵基因结合，因而操纵基因便“开放”，这样就可以转录，并翻译出色氨酸操纵子上的五个结构基因，生成色氨酸合成所需要的五种酶。但是，当大肠杆菌培养基中有色氨酸时，色氨酸作为辅阻遏物与阻遏蛋白结合，使阻遏蛋白由没有活性的构象变成有活性的构象，能与操纵基因结合，操纵基因便“关闭”，这样就阻碍了 RNA 聚合酶与启动基因结合（这里的启动基因与操纵基因有部分重叠），结果不能转录出 mRNA，酶的生成也就停止了（图 12-3c）。

酶合成的诱导和阻遏与基因关系的学说，即操纵子学说已为许多实验证实，并被普遍接受。概括来讲，阻遏物与操纵基因结合导致结构基因不转录。阻遏物又有两种状态：激活态和失活态。激活态的阻遏物与诱导物结合后失活，导致酶的诱导合成；失活态的阻遏物与辅阻遏物结合后被激活，导致酶合成的阻遏。这种调节是负调节作用。

（3）组成酶 当调节基因发生突变时形成的阻遏蛋白失去与操纵基因结合的功能，结果是不管需要与否，都合成相应的酶（图 12-3d），这种酶称为组成酶。这种突变体称为组成突变体。与此相对的，如果调节基因发生突变产生的阻遏物失去与诱导物结合的能力，那么即使有诱导物存在，也不发生诱导作用，这种突变体称为超阻遏突变体。

（4）分解代谢阻遏作用 当用含有葡萄糖和乳糖的培养基作为碳源培养大肠杆菌时，在葡萄糖没有被利用完之前，菌体内 β -半乳糖苷酶的合成便受阻遏，这是因为葡萄糖的降解物（catabolite）通过降低胞内环腺苷酸（cAMP）的含量，阻遏了这三种酶的诱导合成，这种阻遏称为分解代谢阻遏作用。现已知道，环腺苷酸在酶合成调节中起重要作用。在这里调节基因的产物为 cAMP 受体蛋白（cAMP receptor protein, CRP），也称降解物基因活化蛋白（catabolite gene activator protein, CAP）。与前述负调节方式不同，CAP 起的是正调节作用。当它与 cAMP 结合并被激活，CAP-cAMP 复合物结合到启动子上，并帮助 RNA 聚合酶有效地与启动子结合，促进转录进行（图 12-4）。

（5）衰减作用 除了调节基因产物对转录的正、负调控（如 CAP 蛋白和阻遏蛋白）之外，还有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。在基因上这种调节的作用部位称为衰减子（attenuator），衰减子是一种位于结构基因上游前导区的终止序列，该机制首先是从色氨酸操纵子的研究中弄清楚的。目前已知除色氨酸外，其它许多与氨基酸代谢相关的操纵子的有关基因中都存在衰减子的调节位点。

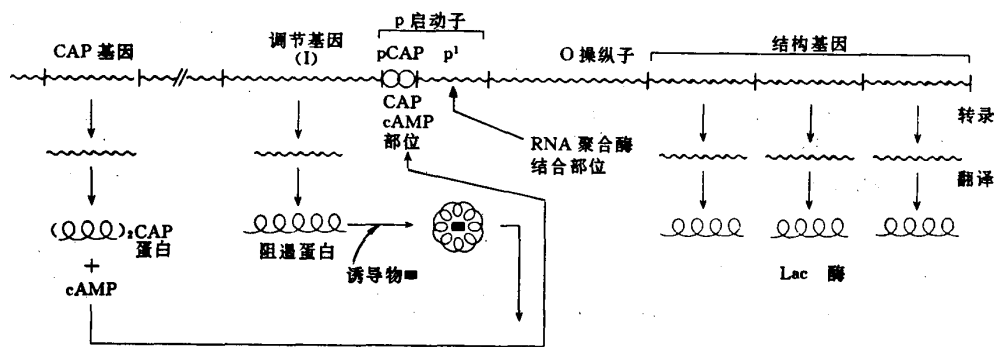


图12-4 降解物基因活化蛋白 (CAP) 在酶合成中的正调控

除转录水平能调节酶的数量外,在转录产物的加工和运输及翻译水平上同样可以调节酶的数量。如真核生物 mRNA 转录后的加工, mRNA 由细胞核向细胞质的运输, mRNA 在细胞中的定位和组装等过程是基因表达重要的调节步骤;翻译水平上 mRNA 通过本身核苷酸组成和排列(如 SD 序列),反义 RNA 的活性, mRNA 的稳定性等进行调节。

2. 酶降解的调节

酶合成的诱导和阻遏作用可以调节酶的数量,相反酶的降解速度也能调节细胞内酶的含量。酶的降解是由特异的蛋白质水解酶催化的。在细胞内常含有各种水解酶,其水解蛋白质的种类和速度随细胞的生长状态和环境条件而不断变化。如大肠杆菌在指数生长期,蛋白酶的总活性较低,但当大肠杆菌由于营养缺乏而处于静止期时,便诱导合成蛋白水解酶,分解细胞内不需要的蛋白质;植物种子在萌发时蛋白酶的合成速度也明显增加,用于分解种子中的贮藏蛋白质供幼苗生长之用。

细胞内酶的数量决定于其合成速度与降解速度的比值,是多种因素综合作用的结果。酶数量的多少受基因转录和翻译的控制,是比较缓慢的过程,需数小时才能完成,所以称为“粗调”。细胞内还有更直接更迅速的调节方式,即酶活性的调节。

(二) 酶活性的调节

酶活性的调节包括酶原激活、酶的共价修饰、反馈抑制及前馈激活等方面。

1. 酶原激活

在细胞内首先合成无活性酶的前体(酶原),再通过蛋白酶的作用释放出一些氨基酸或小肽,转变成有活性的酶蛋白,这一过程称为酶原激活(activation of zymogen)。酶原激活是不可逆的过程。例如,胰凝乳蛋白酶原是由245个氨基酸残基组成的单链酶蛋白,链内有五对二硫键,这条肽链不具有酶活性。当酶原经胰蛋白酶作用,切断Arg₁₅和Ile₁₆之间的肽键,就转变成有活性的 α -胰凝乳蛋白酶,再通过 α -胰凝乳蛋白酶的自身作用,切去一段二肽(Ser₁₄和Arg₁₅),生成 β -胰凝乳蛋白酶,进而切去一段二肽(Thr₁₄₇和Asn₁₄₈)后转变成更加稳定且具有活性的 γ -胰凝乳蛋白酶,肽链本身也从单链转变成三链结构。

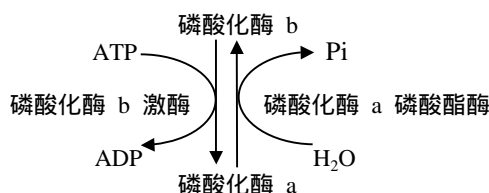
2. 酶的化学修饰

在酶的化学修饰中共价修饰占有重要地位。共价修饰 (covalent modification) 是指在专一酶的催化下, 某种小分子基团可以共价结合到被修饰酶的特定氨基酸残基上, 而改变酶的活性。共价修饰是可逆过程, 小分子基团可在酶的催化下水解去除, 发生逆转。表12-1列出了一些可被化学修饰调节的酶。

表 12-1 一些可被化学修饰调节的酶

| 酶名称 | 修饰机理 | 变化 |
|---------|--------------|---------|
| 糖原磷酸化酶 | 磷酸化 / 脱磷酸化 | 增加 / 降低 |
| 磷酸化酶b激酶 | 磷酸化 / 脱磷酸化 | 增加 / 降低 |
| 糖原合成酶 | 磷酸化 / 脱磷酸化 | 降低 / 增加 |
| 丙酮酸脱氢酶 | 磷酸化 / 脱磷酸化 | 增加 / 降低 |
| 谷氨酰胺合成酶 | 腺苷酰化 / 脱腺苷酰化 | 降低 / 增加 |

糖原磷酸化酶是酶促化学修饰的典型例子。糖原作为贮藏性碳水化合物, 广泛存在于人和动物体内。糖原在糖原磷酸化酶作用下发生磷酸解产生1-磷酸葡萄糖。此酶有两种形式: 即有活性的磷酸化酶 a 和无活性的磷酸化酶 b, 二者可以互相转变。磷酸化酶 b 在磷酸化酶 b 激酶催化下, 接受ATP上的磷酸基团转变为磷酸化酶a而活化; 磷酸化酶 a 也可在磷酸化酶 a 磷酸(酯)酶催化下转变为磷酸化酶 b 而失活。酶被修饰的基团是丝氨酸的羟基。



酶促化学修饰反应往往是多个反应配合进行的。在生物体内, 有些反应是连锁进行的。在这些连锁反应中, 一个酶被修饰后, 连续地发生其他酶被激活, 导致原始调节因素的效率逐级放大, 这样的连锁代谢反应系统叫级联放大反应或级联系统 (cascade system)。如肾上腺素或胰高血糖素对磷酸化酶 b 激酶的激活就属这种类型。激素把改变细胞生理活动的信息传递给细胞膜上的受体, 激素与受体结合后使腺苷酸环化酶活化, 由腺苷酸环化酶催化ATP生成cAMP; 再把这一信息传递给细胞内的某些蛋白质或酶系统, 在这里是依赖于cAMP的蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)。因此将激素称为第一信使, 而将cAMP称为第二信使。活化的蛋白激酶A使磷酸化酶 b 激酶激活; 磷酸化酶 b 激酶又使磷酸化酶 b 转变为激活态磷酸化酶 a; 磷酸化酶 a 使糖原分解为1-磷酸葡萄糖。这样, 由激素的作用开始, 最后导致糖原的分解。上述一系列变化便构成一个“级联系统”, 可用图12-5表示。

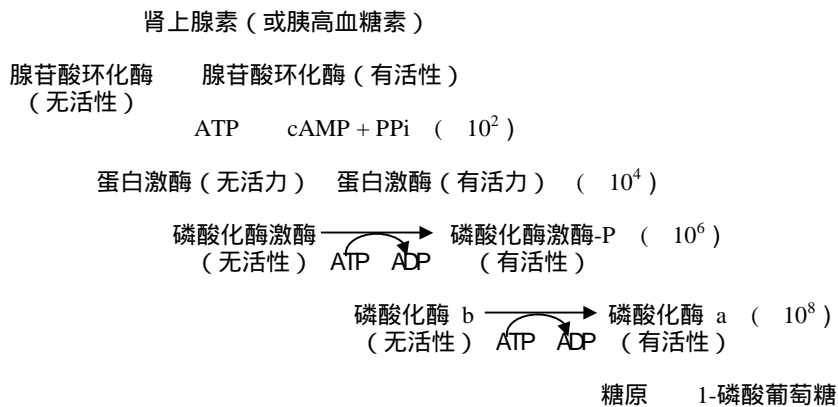


图12-5 磷酸化酶激活的级联放大反应

在这些连锁的酶促反应过程中,前一反应的产物是后一反应的催化剂,每进行一次共价修饰反应,就产生一次放大,如果假设每一级反应放大100倍,即1个酶分子引起100个分子发生反应(实际上,酶的转换数比这大得多),那么从激素促进cAMP生成的反应开始,到磷酸化酶 a 生成为止,经过四次放大后,调节效应就放大了 10^8 倍了。由此可见,极微量的激素对酶活性控制是十分灵敏的。

3. 反馈抑制

反馈现象是普遍存在的。简单来说,一种运动的效果对这种运动的影响就是反馈,通常区分为“正反馈”和“负反馈”,凡是一种运动的效果对于这种原始运动的影响是促进性的称为正反馈;反之,所发生抑制性的影响称为负反馈。

在细胞内当一个酶促反应产物积累过多时,由于质量作用定律的关系,能抑制其本身的合成,这种抑制属简单的抑制,它不牵涉到酶结构的改变。如 淀粉酶催化淀粉水解成麦芽糖,过多的麦芽糖能够抑制 淀粉酶的活性,使淀粉水解的速度下降。又如己糖激酶催化葡萄糖转变为 6-磷酸葡萄糖的反应中,当后者积累过多时,反应便减慢。但是在多个酶促系列反应中,终产物可对反应序列前头的酶发生抑制作用,这称为反馈抑制(feedback inhibition)这种反馈抑制作用是改变酶蛋白构象的结果。通常受控制的酶是反应系列开头的酶,是一种调节酶或变构酶,有时也叫“标兵酶”(pacemaker enzyme),因为整个反应序列是受这个酶调节的。如糖酵解中的磷酸果糖激酶是控制糖酵解的标兵酶。又如,在大肠杆菌中,由于天冬氨酸和氨基甲酰磷酸合成胞苷三磷酸(CTP)的反应,是受 CTP 反馈调节的(图 12-6)。当 CTP 的代谢利用较低时,CTP 便在细胞内积累,这时 CTP 便对这个反应序列的开头的酶即天冬氨酸转氨基甲酰酶起反馈抑制作用,结果抑制 CTP 本身的生成;反之,如果 CTP 被高度利用,这时 CTP 在细胞内不积累,也就不起反馈抑制调节,反应继续进行以生成所需要的 CTP。

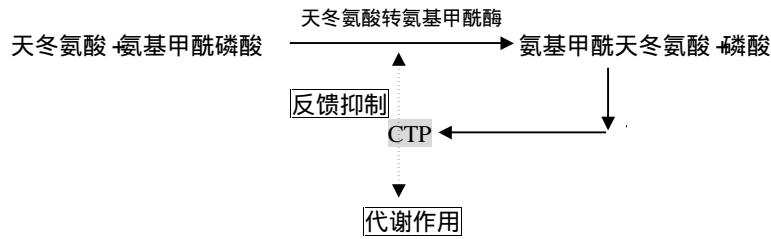


图 12-6 胞苷三磷酸生物合成的反馈调节

又如在葡萄糖的磷酸化反应中，当 6-磷酸葡萄糖累积过多时，己糖激酶就会受到磷酸葡萄糖的反馈抑制作用，使反应慢下来。这里除质量作用效应外，还存在酶的变构调节作用。这种反馈抑制调节，在代谢调节中有重要意义，它可按生物代谢的需要而保证代谢物的供应，又不致发生代谢物积累过多而造成浪费，是很经济的调控方式。

在上述不发生分支的代谢反应中，只有一个终产物对线性反应序列开头的酶起反馈抑制作用，属于一价反馈抑制 (monovalent feedback inhibition)，又称单价反馈抑制。如果反应发生分支，就会产生两种或两种以上的终产物，而其中某一种终产物过多都会对序列反应前面的变构调节酶起反馈抑制作用，即二价反馈抑制 (divalent feedback inhibition)，其调节方式如下：

(1) 同工酶的反馈抑制 同工酶是指催化同一生化反应，但酶蛋白结构及组成有所不同的一组酶。如果在一个分支代谢过程中，在分支点之前的一个反应由一组同工酶所催化，分支代谢的几个最终产物往往分别对这几个同工酶发生抑制作用，并且最终产物对各自分支单独有抑制，这种调节方式称为同工酶的反馈抑制 (isoenzyme feedback inhibition)，其调节机理如图 12-7：

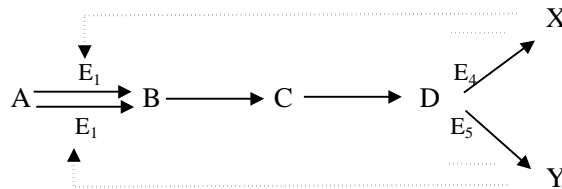


图 12-7 同工酶的反馈调节

催化开头反应的酶有两个同工酶： E_1 和 E_1 ，其中 E_1 只受 X 反馈抑制， E_1 只受到 Y 抑制，同时由 X 抑制 E_4 ，由 Y 抑制 E_5 。这样当 Y 过量抑制了 E_1 时，由于 E_1 仍可催化发生由 A → B → C → D 的反应，然后再由 E_4 催化由 D → X 的反应，即分支终产物 Y 的过量，不影响另外分支终产物 X 的生成，从而保证 X 和 Y 分别引起反馈抑制而不会互相干扰。

(2) 协同反馈抑制 在分支代谢中，只有当几个最终产物同时过多才能对共同途径的第一个酶发生抑制作用，称为协同反馈抑制 (concerted feedback inhibition)。而当终产

物单独过量时，只能抑制相应的支路的酶，不影响其他产物合成（图 12-8）。

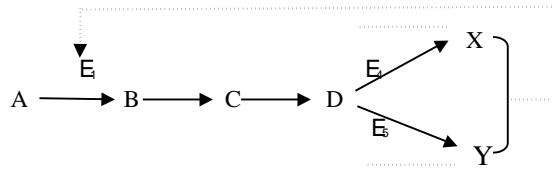


图 12-8 协同反馈调节

X 和 Y 除分别对 E_4 和 E_5 起反馈抑制外，二者还协同抑制 E_1 ，但单独 X 或 Y 对 E_1 不抑制。

(3) 顺序反馈抑制 在一个分支代谢途径中，终产物积累引起反馈抑制使分支处的中间产物积累，再反馈抑制反应途径中第一个酶活性，从而达到调节的目的。因为这种调节是按照顺序进行的，所以称顺序反馈抑制 (sequential feedback inhibition)，又称逐步反馈抑制。这个调节机理如图 12-9 所示：

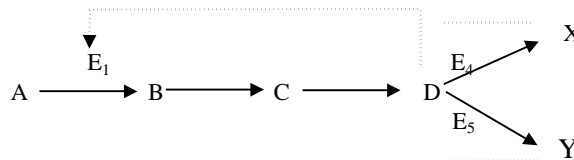


图 12-9 顺序反馈调节

X 和 Y 分别对 E_4 和 E_5 起反馈抑制，而 D 又对 E_1 起反馈抑制。当 X 或 Y 积累过多时，只分别抑制催化合成其本身的前身物的酶 E_4 或 E_5 ，而互不干扰。当 E_4 和 E_5 同时受到抑制时，D 便积累，D 又可以对 E_1 起反馈抑制，这便可使整个过程停止进行。例如在细菌内的芳香族氨基酸的合成，就是通过上述方式调节的。色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸分别抑制其合成途径中发生分支反应处的酶，当三者均存在时，它们的共同前体分支酸和预苯酸便积累，这两种酸又对前面催化磷酸烯醇式丙酮酸与 4-磷酸赤藓糖缩合的酶以及催化莽草酸磷酸化生成 3-磷酸莽草酸的酶起反馈抑制作用（图 12-10）

(4) 累积反馈抑制 在一个分支代谢中，几个最终产物中的任何一个产物过多时都能对某一酶发生部分抑制作用，但要达到最大效果，则必须几个最终产物同时过多，这样的反馈抑制称为累积反馈抑制 (cumulative feedback inhibition)。例如，饱和浓度的 X 对 E_1 抑制 30%，余下 70% 的活性；饱和浓度的 Y 则对 E_1 抑制 40%，余下 60% 活性，如果 X 和 Y 均以饱和浓度存在时，则余下 $70\% \times 60\% = 42\%$ 活性，或总抑制为 58%。一个典型的例子是谷氨酰胺合成酶的反馈抑制。谷氨酰胺是由谷氨酸和 NH_4^+ 在 ATP 参与下合成的。谷氨酰胺在氮代谢中起重要作用，谷氨酰胺代谢的终产物有甘氨酸、丙氨酸、色氨酸、组氨酸、氨基甲酰磷酸、6-磷酸氨基葡萄糖 CTP 及 AMP 等化合物。这些终产物对谷氨酰胺合成酶起累积反馈抑制作用。有证据认为，在谷氨酰胺合成酶分子中有分别对上述各种

终产物专一的结合部位，当所有这些产物均与酶分子结合时，其活性便几乎完全丧失。

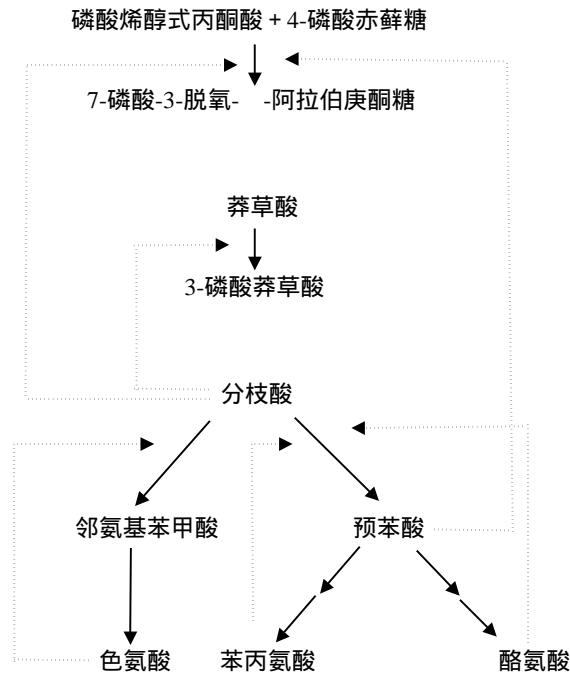


图 12-10 芳香族氨基酸合成的顺序反馈调节

终产物的反馈抑制是准确经济的调控方式。这是因为起调节作用的是产物本身，所以，在产物少时，关键酶的活性增高，整个途径的运行速度加快，产物增多；而当产物过多时，则产生反馈抑制，使合成速度减慢，产物减少。而且在这种调节中受控的酶是初始酶，而不是其他催化后续反应的酶，所以能避免反应的中间产物积累，有利于原料的合理利用和节约机体的能量。反馈抑制在系列的合成代谢的调节中起重要作用。

3. 前馈激活

在一反应序列中，前身物可对后面的酶起激活作用，促使反应向前进行，这叫做前馈激活（feed forward activation）。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 12-11）。

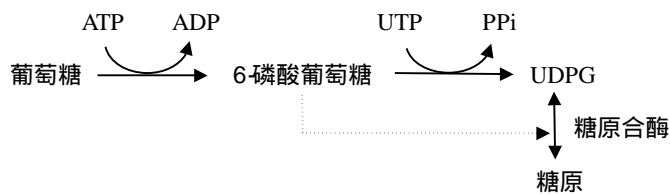


图 12-11 6-磷酸葡萄糖的前馈激活作用

前馈激活作用能使代谢速度加快，所以是一种正前馈。在某些特殊的情况下，为避免代谢途径过分拥挤，当代谢底物过量时，对代谢过程亦可呈负前馈作用。此时，过量的代谢底物可以转向其它代谢途径。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，从而避免丙二酸单酰辅酶 A 过多合成。反应式如下：



二、细胞区域化的调节

我们知道，细胞内的物质代谢是错综复杂的，然而各种代谢途径都能互相协调、互相制约，有条不紊地进行着。其原因就是细胞内存在由膜系统分开的区域，使各类反应在细胞中有各自的空间分布，也称区域化（compartmentation），保证不同代谢过程在同一细胞内的不同部分进行而不致互相干扰。例如在细菌的质膜与细胞壁之间有一个薄的周质空间，由质膜将之与细胞质分开。有一些酶分布在这个周质空间，它们与细胞内的酶是不混合在一起的。在质膜上也分布有多种酶。已知道在细菌细胞中，能量代谢和多种合成代谢是在膜上进行的。

真核细胞的结构比原核细胞复杂得多，细胞呈更高度的区域化。由膜包围的多种细胞器分布在细胞质内，如细胞核、叶绿体、线粒体、溶酶体、高尔基体等。各细胞器均包含有一整套酶系统，执行着特定的代谢功能。例如糖酵解、磷酸戊糖途径和脂肪酸合成的酶系存在于细胞质中；三羧酸循环、脂肪酸氧化和氧化磷酸化的酶系存在于线粒体中；核酸合成的酶系大部分在细胞核中；蛋白质合成酶系在微粒体中，水解酶系在溶酶体中。即使在同一细胞器内，酶分布也有一定的区域。例如在线粒体内，在外膜、内膜、膜间空间以及内部衬质的酶是不同的：细胞色素和氧化磷酸化的酶分布在内膜上，而三羧酸循环的酶则主要是在衬质中。细胞的区域化使得在同一代谢途径中的酶互相联系、密切配合，同时将酶、辅酶和底物高度浓缩，结果在局部范围内，代谢过程以快得多的速度进行。另一方面，细胞的区域化使得不同代谢途径隔离分布，各自行使不同功能，互不干扰，使整个细胞的代谢得以正常进行。

三、能荷对代谢的调节

前面已讨论过能荷及其在合成代谢和分解代谢中的调节作用。细胞中 ATP、ADP、AMP 的相对含量能对某些酶的活性进行变构调节。

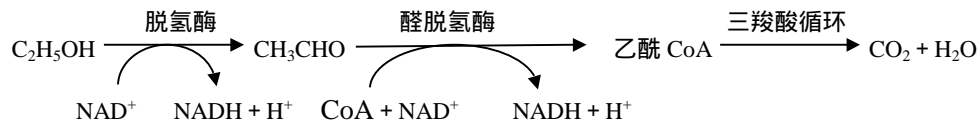
在糖酵解中，催化 6-磷酸果糖转化为 1,6-二磷酸果糖的磷酸果糖激酶受 ATP 强烈的抑制，但可被 AMP 和 ADP 促进。反之，1,6-二磷酸果糖磷酸酯酶则可被 ATP 促进而被 AMP 抑制。此外，糖酵解中的丙酮酸激酶也受能荷调节，即被 ATP 抑制而被 AMP 激活。可见高能荷抑制糖酵解过程。

三羧酸循环中，柠檬酸合酶可被 ATP 抑制；此外，高浓度的 ATP 或低浓度的 AMP 亦能降低异柠檬酸脱氢酶的活性，ADP 则能提高其活性。这样，高能荷控制三羧酸循环的进行。

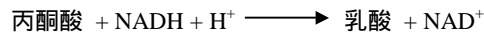
在电子进入呼吸链传递的同时，伴随着磷酸化作用，即在氧化 NADH 的过程中，也要求 ADP 和 H_3PO_4 的参与，通过磷酸化生成 ATP。ADP 在细胞内的含量水平便控制着氧化磷酸化的速度。当细胞的合成、生长或盐的吸收旺盛进行，消耗了大量 ATP 时，生成的 ADP 增多，氧化磷酸化也加速进行；反之，当 ATP 积累时，氧化磷酸化也减慢。解偶联剂如 2,4-二硝基苯酚可使氧化与磷酸化之间的偶联破坏，这时只发生氧化而不发生磷酸化，氧化反应便失去控制，这时可发现有大量二氧化碳放出。

从上述可以看出，细胞内的能荷水平，可以同时糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化进行调节控制。其总的效果是：当细胞内的能荷高（ATP 含量高）时，便抑制了上述三个过程的进行，以降低其能荷，即降低 ATP 的生成速度，这样可以避免浪费；反之，当 ATP 需要量大，细胞内的能荷低时，则促进 ATP 生成，从而保证细胞获得必需的 ATP 供应。这是细胞内的一种十分灵巧的代谢调节机制。

NADH 主要在糖酵解和三羧酸循环中生成，细胞内的 NADH 和 NAD^+ 常以一定的比例存在。据研究，细胞内的 NADH 对磷酸果糖激酶和要求 NAD^+ 的异柠檬酸脱氢酶均有抑制作用，这样，NADH 通过对糖酵解及三羧酸循环中酶的抑制而调节其本身的生成。又比如， NAD^+ 对动物体内酒精代谢的调节。在动物肝脏内发生下列反应：



如果同时进行丙酮酸还原代谢，则酒精代谢加快进行。因为在肝脏进行乙醇氧化（脱氢）时， NAD^+ 转变为 NADH， NAD^+ 含量减低，这便会限制乙醇代谢反应进行；如果供给丙酮酸，则可发生下列反应：



生成的 NAD^+ 又可以参与乙醇的氧化，加速乙醇代谢向前进行。

主要参考文献

- [1] 唐咏主编．基础生物化学．吉林：吉林科学技术出版社，1995
- [2] 吴显荣主编．基础生物化学．北京：中国农业出版社，1999
- [3] 吴赛玉主编．简明生物化学．合肥：中国科学技术大学出版社，1999
- [4] 于自然主编．现代生物化学．北京：化学工业出版社，2001
- [5] Trudy Mckee．生物化学导论．北京：科学出版社，2001
- [6] 沈同．王镜岩主编．生物化学（下）．北京：高等教育出版社，1991
- [7] Lehninger, A. L., Nelson, D. L. and Cox, M. M. Principles of Biochemistry, second edition. Worth Publishers, Inc. 1993

任大明

| | |
|-----------------------------|-----|
| 第十二章 代谢调节 | 354 |
| 第一节 代谢途径的相互联系 | 354 |
| 一、糖代谢与脂类代谢的相互联系..... | 354 |
| 二、糖代谢与蛋白质代谢的相互联系..... | 355 |
| 三、脂类代谢与蛋白质代谢的相互联系..... | 355 |
| 四、核酸代谢与糖、脂类和蛋白质代谢的相互联系..... | 355 |
| 第二节 代谢的调节 | 357 |
| 一、酶水平的调节 | 357 |
| 二、细胞区域化的调节 | 367 |
| 三、能荷对代谢的调节 | 367 |