

国外分子生物学的动态

中国科学院生物物理研究所 邹承鲁

〔内部资料〕

厦门大学生物学系生物化学教研组整理

1973年8月

目 录

(一)、有关酶催化原理	1
一、 酶的性质与特点	1
二、 影响酶催化效率的因素	5
1、 酸碱催化	6
2、 邻近定向与诱导契合	10
3、 共价中间物	20
4、 张力效应与底物形变	21
5、 微 环 境	25
三、 蛋白质的作用	29
四、 一些模拟酶的试探	34
(二)、有关生物高分子的国外动态	38
一、生物高分子的化学结构及其与功能的关系	38
二、生物高分子的空间结构及其与功能的关系	49
三、生物高分子的变构现象及其生物学意义	51
四、生物高分子的人工合成	57

(一) 有关酶催化原理

为什么用原理这两个字呢？因为感觉到机理、机制这两个字虽然在科研工作中还是用得比较多，但是一般同志听起来不很习惯，并且机理也好，机制也好，听起来多少有点机械唯物论的味道，至少我这样感觉吧！所以我大胆地用了原理这两个字，我想做为最后目标还是可以这样说的，所以出了这样一个题目，叫做“有关酶催化原理”。

我总分这样四个部分，第一部分简单介绍一下酶的性质与特点。第二部分可以说是主要的部分吧！就是影响酶催化效率的因素。下面再分五个部分，这五个部分第一是酸碱催化；第二是邻近、定向与诱导契合；第三是共价中间物；第四是张力效应与底物形变；第五是微环境。在这五个部分里头，准备是第二和第四多花一些时间，因为邻近、定向与诱导契合，看来是比较重要的，而张力效应与底物形变是一些比较新的发展，过去对这方面认识的很少。第三部分比较简单，就是蛋白质的作用，酶都是蛋白质，蛋白质究竟起什么样的作用，这对模拟的同志也许很关心，因为模拟总是从小分子开始模拟，蛋白质是个大分子，大分子究竟起了什么样的作用？这方面国外工作也不多，有许多是属于猜测性的，所以也不可能讲得很多。第四部分预备简单地汇报一些过去做过的模拟酶的试探工作，介绍一些表面上看起来还是比较成功的，一些不那么成功的就不予备谈了。大概是分这样四个部分。

记得1966年曾经有机会到厦大来做过一些有关酶作用机制的汇报（那个时候还叫机制），到现在是隔了七年了，厦大的同志那时听我汇报过了，也可以看到七年以来这方面进展可以说还是比较大的。现在介绍的东西，有一部分虽然跟过去还是相似的，但是可以说大部分内容已经发生很大的变化了。

一、酶的性质与特点

酶是由生物体所产生，现在知道的酶已有一千三百多种，这一千三百多种都是蛋白质，到目前为止还没有发现

例外的，在这一千多种酶里头它所催化的反应，大体上可以分成六大类，这六大类反应就包括了在生物体里边所进行的几乎是全部的化学反应。生物体内的化学反应除了极少数极个别的例外，都是在酶的催化之下进行的。没有酶的催化，生命的活动是一时一刻也不能进行的。大体上是这样六大类：

1、氧化还原反应：像固氮酶也可以归入这一类；2、转换反应：举个例子，大家最熟悉的，比如说到医院去检查转氨酶，这就是一个转换反应，是一个氨基酸和一个酮酸之间氨基的转换；3、水解酶：是最古老的，很早就知道了，汇报到第二部分时所举的例子绝大部分是从水解酶来的，因为水解酶是知道得最多，研究得最透彻的；4、裂解酶：裂解与水解不同，一个分子一分为二，当中并不加水。例如，羧酸羧基的脱除。裂解所相对应的就有所谓合成酶；5、合成酶：两个小分子合成一个大分子，这里通常需要一些能量的供应，需要ATP；6、异构酶：催化异构反应。现在知道的酶都可以归到这六大类里去，现在知道的在生物体里所进行的化学反应也都可以归入到这六大类里。

刚才说了，现在知道的酶是一千三百多种，自然界里所存在的酶的种类可能远远不止这个数目。到目前为止，研究过的酶多半是属于动物、植物、微生物都有共同之处的那些酶。动物可能研究的多些；有些特殊的，特别是植物，有些植物碱它的代谢是很特殊的，这些酶现在知道的还很少。可以说现在知道的酶一千三百多种可能是总的自然界所存在的酶的种类里头一小部分，究竟总数有多少，这也很难估计，看以后的发展。

刚才说了，酶都是蛋白质，酶这个蛋白质究竟有多大？这有一个范围，现在知道的最小的酶它的分子量是九十多接近一万，最大的单个酶，现在知道的分子量大约是一百万，固氮酶分子量是22万，是属于中间偏大的一类，多数的酶是在十万左右。在酶分子中除了蛋白质以外，常常还有一些其它的小分子的物质，叫辅基，辅助基团的意思。辅基种类很多，凡酶分子中非蛋白性的物质都可以统称为辅基，简单地说，从金属离子开始一直到比较复杂的有机分子，包括一些维生素、血红素这样一些东西。有一部分酶除蛋白以外还有其它高分子的组份，

最常见的是多肽，多肽在酶反应过程中究竟起些什么作用，目前还不是很清楚；有的酶含有脂类物质，脂肪类物质在酶作用过程中起一些什么作用，目前也不是很清楚。目前知道的比较多的是蛋白质部分和小分子辅基部分，像金属离子、维生素、血红素这样一些东西，在酶作用过程中起些什么作用，目前知道的比较多一些。

再下来大家也许比较关心的一个问题，就是我们通常说酶的催化效率很高，但究竟高到什么程度？这个问题不同的工作者有不同的看法，为什么？因为做一个直接的比较有时候是很困难的，酶催化的反应从动力学上来讲是比较特殊的，当底物浓度存在比较高，酶反应能够比较顺利进行的时候，它是个零级反应，也就是说它的反应速度和底物浓度没有关系。像这样的反应，在非催化的或其它催化剂、一般无机的或且我们说非生命界的催化剂所催化的反应中，这样的反应是很少的。多数反应是一级反应，一级反应速度常数的单位是 秒^{-1} ，二级反应速度常数是克分子浓度 秒^{-1} 。零级反应和一级反应、二级反应的反应速度常数不同，因此就很难进行一个直接的比较，这是一个困难。当然可以做一些假定，然后再进行比较。第二个困难，就是有一些酶催化的反应，它在常温下就进行了，而非催化的反应或其它催化剂所催化的反应，它要在比较高的温度之下才能够进行，这两个又不好比较，因为它不是同一个温度，当然可以根据活化能来换算。活化能通常在温度比较窄的范围之内，它是个常数，温度变化如果比较大了，它常常不是常数，所以如果要差个几十度有时候几百度然后来进行换算，就很难换算了。大家所熟悉的像氨的固定反应，酶是在常温下进行的，而工业上催化剂它是在五百度左右温度下进行，这当中换算也比较困难，究竟怎么样换算，所以不同工作者所估计出来的酶催化效率和非催化的反应或者是非生命界催化剂所催化的反应，催化效率之比或者反应速度之比有一个很大的范围。再有，不同的酶催化效率也不同，有的催化效率高一些，有的催化效率低一些，这样又造成一个很大的范围。大体上说，酶催化反应和非生命界所催化的反应，它的催化效率之比，如果以克分子为单位来进行比较，不是以重量为单位（以克分子为单位酶恐

怕占了便宜的，它的分子量大，同样的重量代表的分子数量少。从催化原理上来讲，以克分子为单位还是比较合理的，它表明一个分子它能够催化多少个分子进行反应（通常所用的一个速度是 10^7-10^{13} ）。举一个比较熟悉的例子，比如像过氧化氢分解成为水和氧气这样一个反应，在生物体内是由过氧化氢酶所催化的，但这样一个反应同样也可以用铁离子来催化，过氧化氢酶催化的反应就比铁离子催化的反应大一千万倍，就是 10^7 ，可以说是刚才那个范围的下限，个别的酶在这个下限以下的还有，不过那是极少数，超过上限的也有一些个别的酶，计算出来可以到 10^{18} ，这也是比较个别的，可以说多数大概是在这样一个范围内，即 10^7-10^{13} ，用通俗的话说，就是一千万倍到十万亿倍，所以说它的催化效率是相当高的。

还有一个特点就是酶的选择性是比较强的，用生化术语来说，就是说专一性比较强，也有人叫做特异性比较强。一个非生命界的催化剂，它通常可以催化多种反应，甚至有时候不只一类的反应，都可以用同一个催化剂来催化。比如说氢离子，可以说是一种万能催化剂，好多反应都可以用氢离子来催化。但对酶来讲，一般情况之下，一个酶只催化一类反应，或者一类反应中的很小一部分，甚至特异性比较强的一些酶，只催化一种底物进行反应。我们如果再举一个比较常见的例子，比如说脲酶，脲酶只催化尿素水解成为 CO_2 和氨，把尿素分子做一些细微的改变，它就不再被脲酶催化水解了。当然最近有人发现，脲酶也可以催化双缩脲的反应，可以说专一性不是那么绝对的，但是毕竟还是非常非常有限的一两个分子。再比如说一个比较常见的例子，碳酸酐酶，这是一个很特别的酶，它的催化反应是 CO_2 加上水生成碳酸，这是一个无机反应，在体外它进行的也不很慢，但是在生物体内，对动物来说，要把组织里面所发生的 CO_2 迅速输送到肺部，然后在肺部要它迅速分解，放出气体让它跑掉，这血液通过肺部的时间是非常短的，通过各个组织的时间也是很短的，如果要把碳酸迅速分解为 CO_2 和水，原来的反应速度远远不能满足这个需要，人身体里，动物身体里存在的碳酸酐酶，它能够迅速地把碳酸分解成为 CO_2 和水，让 CO_2 可以跑掉。像这样的酶目前还没有发现它可以催

催化任何另一个其它的反应。多数的酶专一性不像刚才所说的那么绝对，它通常是催化一类的化合物，比如说大家所熟悉的固氮酶，它不是完全专一于氮的分子，像乙炔，迭氮化合物、腈化物，异腈化物等，它也可以催化，这是比较常见的例子。

最后还再谈一谈，酶和非生命界催化剂相比，催化效率是比较高的。但在酶中它也有不同，有的催化效率比较高些，有的比较低些，做酶工作的人常用的办法就是所谓转换率。转换率就是说一个酶分子在一分钟内它所能催化的底物变化的分子数，或者说一克分子的酶在一分钟内所能催化底物变化的克分子数，叫做转换率。过去：转换率都是以分为单位，最近国际上有所谓统一单位，时间单位用秒为基本单位，不用分，现在越来越得到广泛的采用，我们也赶一下时髦把转换率换标成为秒，如果这样换标一下，不同酶的转换率它的范围有多少？大约是在 10^4 次/秒到 10^6 次/秒；也可以说，在这两头的又是少数， 10^4 次的是少数，一百万次/秒也是少数，多数是在1000到10000这个范围左右。在这个意义上讲，固氮酶在酶中是一个转换率比较低的，昨天大家已经看到转换率以分为单位是300，粗略的说，以秒为单位是在10这样一个数量级左右，是比较低的。高的呢，举刚才说的碳酸酐酶做例子，碳酸酐酶的转换率是每秒一百万次，是属于高的一个极端。

二、影响酶催化效率的因素

在谈这一部分之前，不妨做一个简短的历史回顾，这个历史不是很长，只有十几年的历史。1960年有个美国人叫Koshland写一篇文章，讨论酶催化效率为什么那么高的一些因素，他讨论了一些因素之后，最后得出一个结论说：现在虽然对于个别酶的作用原理还不清楚，为什么造成酶催化效率高的原因，已经大体上知道了，已经可以回答这个问题了。我上次来厦大汇报酶的情况还是基本上根据他这样一个说法，也做了乐观的估计。可是这个人到1968年在《生物化学年鉴》上又写了一篇文章，又是讨论酶催化效率，他列举了九个因素，其实他这些因素，有些是相关的，有些可以说是重复的。他列举这些因素之后，最后得出一个悲观结论，从1960年的立场倒退了，他说虽然进行

了这么多研究，找出这么多因素，但是这些因素总加起来还不能够说明酶为什么有这么高的催化效率。他做这么一个悲观的估计，后来就明白了，看来是做一些舆论准备，因为没有过多久他发表一篇文章，就是所谓“分子轨道定向学说”，他认为过去不能了解酶催化效率为什么那么高，有了分子轨道定向学说之后，就完全可以了解了。实际上，这个问题现在看起来，意义不是很大，因为等一下介绍的这五个因素，可以说是Koshland曾经描写的那些因素都可以归到前头四个，第五个是后来提出的。这些因素对不同的酶起的作用不一样，有的酶是这个因素可能起的作用大些，有的酶是那个因素起的作用大些，你如果都取它的下限把它综合起来，提高的倍数也许不大；都取它的上限，提高的倍数就很大。而不同的酶催化效率又不一样，又有一个很宽的变化范围；拿酶来讲，它本身的催化效率就有一个 10^5 这样范围，拿它同非酶催化来比，又有一个 10^6 这样的范围，这还不包括所有的，有的还在这个范围之外，这样说来，你把每一个因素给它一个定量估计，比如说五个因素，头一个因素是 10^2 ，第二个因素也许是 10^3 ，然后把它综合起来，它一共提高了十的几次方这么多倍。要概括所有的酶做这样的估计，意义是不大的，就因为不同的因素在不同酶中起的作用是不一样的，酶本身催化效率又有一个很大的变化范围，所以我们就不预备做这样的估计，我们仅仅对每一步每个因素它大概能够起什么样的影响，可以做些估计。

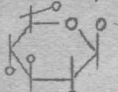
1. 酸碱催化：

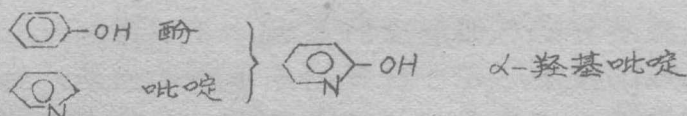
所有蛋白质都是由二十种氨基酸所组成，只有一些个别蛋白质在二十种氨基酸的侧链上做过一些化学修饰，（这是日本人的翻译，叫做化学修饰，我们也学他这个名词，比较生动，我们过去用化学改变，比较生硬）这二十种氨基酸大体上分成两大类：一大类侧链是非极性的，像丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸，侧链基团基本上就是碳氢链，是非极性的；另一大类是极性的，极性的又可分几小类，酸性的、中性的、碱性的。在酸性氨基酸中侧链是羧基 $-CO_2H$ ，有谷氨酸、门冬氨酸；碱性的有精氨酸，侧链是胍基 $-C(NH_2)(NH_2)-NH_2$ ，赖氨酸侧链是氨基 $-NH_2$ ，组氨酸侧链是咪唑基 ；中性的有苏氨酸、丝氨酸的羟基

-OH, 门冬酰胺、谷氨酰胺的酰胺基-CONH₂。酪氨酸的羟基, —OH , 本来应该归入非极性侧链基团里, 极性很弱, 不过它也有一定的功能。在蛋白质中氨基酸的极性侧链基团就是这样一些。再有, 本来不应该属于非极性的, 但有起一些作用, 即甲硫氨酸的甲硫基, —S—CH_3 。这样一些侧链基团在酶催化中究竟起些什么作用? 现在看起来, 一些含有辅酶、辅基、金属离子的酶虽然辅酶、辅基、金属离子起很重要作用, 但主要起催化作用还是要依靠这些侧链基团, 脱离了这些侧链基团, 还是不行。当然, 还有一些酶, 根本不含有金属离子辅酶、辅基这种东西, 它的催化作用就完全依靠侧链基团。这些侧链基团, 现在知道的在酶催化中起比较重要作用的, 我们可以一个一个地介绍。

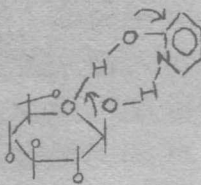
从羧基开始, 羧基在许多酶中是起催化作用的, 羧基可以是谷氨酸的羧基, 也可以是门冬氨酸的羧基, 这两个都有。赖氨酸的氨基, 也是在酶催化作用中一个很重要的基团。还有, 多数的酶中组氨酸的咪唑基常常是跑不掉的, 它总是要参与一些作用。再有是羟基, 很奇怪, 到目前为止, 就我所知道, 也可能看得不全, 用到羟基时总是用丝氨酸的羟基, 而不用苏氨酸的羟基, 差一个碳苏氨酸就是在丝氨酸头上加一个甲基。现在已经知道, 羧基、氨基、咪唑基、羟基, 这些是在催化中起比较重要的作用。其它一些侧链基团, 如酪氨酸的羟基, 甲硫氨酸(或叫蛋氨酸)的甲硫基, 精氨酸的胍基, 门冬酰胺、谷氨酰胺的酰胺基这四个基团, 到目前为止在直接起催化作用上来说, 好像不像刚才那四个基团那么样重要, 但是在底物的结合上, 它还是很重要的。在底物结合上, 除这些东西之外, 那些非极性侧链也是起作用的, 下面还会再提到。在酶分子中起催化作用的, 就是上述这些基团, 这样一些基团可以全部归入到酸碱催化范畴里去。金属离子广义的说, 也可以认为是一种酸碱催化, 所以酶分子当中不管是氨基酸侧链也好, 或是金属离子辅酶、辅基也好, 它没有任何非生命界里所没有的结构, 这些结构都是可以用现代化学的方法、人工的手段合成出来, 当然蛋白质也可以人工合成, 所以说酶催化效率之所以高, 没有什么神秘的东西, 都是可以用现代化学基础知识来说明的。

酶既然是一个普通的东西，为什么它的催化效率比较高？下面介绍第一个因素，即它常常是酸碱共同催化，而不是单一一个酸催化或碱催化。我们先举一些有机化学上的例子，然后看看酶里有那些共同之处。

 这是 β -葡萄糖。 β -葡萄糖在溶液中有所谓异构化作用，可以转换成 α -葡萄糖，最后达到一个平衡，得到一个 α -葡萄糖、 β -葡萄糖的混合物，这个反应可以在非催化条件下进行，但在生物体里是由一个酶来催化的，属于异构酶，它使 α -葡萄糖 β -葡萄糖互变的速度大大的提高了。这样一个反应，在水溶液中，可以酸催化，也可以碱催化；非酶反应，可以酸催化，也可以碱催化。比如说，它既可以受酚的催化，也可以受吡啶的催化。



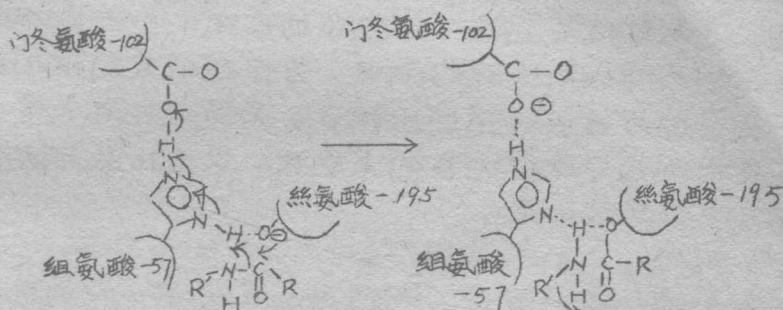
但是我们如果把酚的分子、吡啶的分子的特点集中到一个分子上，如果合成 α -羟基吡啶这样一个分子，它的催化效率就比单独的酚催化，或者单独的吡啶催化提高了很多，所以酸碱共同催化在有机催化中是一个有效的手段。为什么 α -羟基吡啶催化效率比较高？也有一些解释，可以简单地说一下。

 如果拿环代表电子转移的历程，这样转移后，环就打开了，在打开之后，再转一次的话，它又重新关上了。因为环经过一个打开和关上这样一个过程，环打开了，一号碳位置上羟基的方向就失掉意义了，它在关环的时候就可以是 α 也可以是 β ，这样就达到异构化的目的。

酸碱共同催化在有机化学上是行之有效的一个催化手段。那么，在酶上面怎么样？在酶上我们也举一个例子，举胰凝乳蛋白酶做例子。（见图一）刚才说过，组氨酸的咪唑基和丝氨酸的羟基在酶催化过程中起很重要的作用，对于很多酶来讲丝氨酸和组氨酸起共同催化作用还是比较常见的一种情况。胰凝乳蛋白酶所水解的是一个肽键，在这里丝氨酸做为亲核的一个基团它的羟基的氧原子和肽链上羰基的碳进行反应；组氨酸的咪唑基就起

了一个质子受体，起了一个碱的作用，在它们两个共同催化之下，肽链首先就从这里断掉了，但是氨基酸的酰基部分并不是单个掉下来，而是首先连到丝氨酸的氧原子上去，形成这样一个共价中间物，这是第一步。第二步是氨基酸的酰基部分的羰基再在咪唑基催化之下，和水进行反应，氨基酸成为游离酸水解下来，这样子两部分。

a) 酰化作用



b) 脱酰化作用

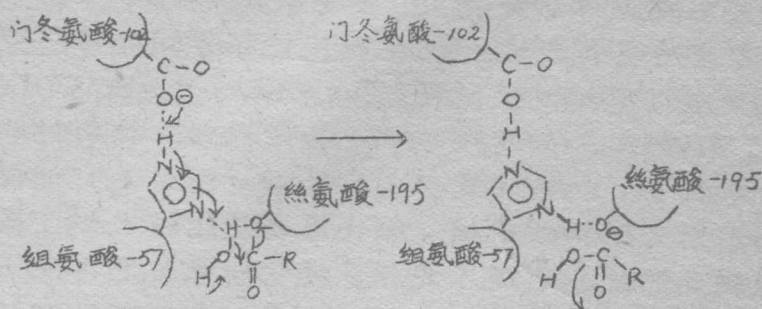


图 一 .

胰凝乳蛋白酶这样的反应方式，在已研究过的多数蛋白水解酶，这里包括胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和细菌里的枯草杆菌蛋白酶（这四种酶虽然蛋白结构是各不相同的，前三种动物的比较接近，后头枯草杆菌蛋白酶结构很不一样），它们虽然结构是各不相同的，但催化过程，起作用的基团，都

是非常相似的。对于一些含巯基的酶，比如木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶，植物的这些蛋白酶，它只是一个半胱氨酸的巯基代替丝氨酸的羟基，它的催化方式也是很相像的，也是一个酸碱共同催化的过程。其它例子还很多，比如说像核糖核酸酶，它催化核酸的降解，核酸首先是一个环化，然后水解。环化反应就是由两个组氨酸的两个咪唑基——两个咪唑基——一个是起酸的作用，一个是起碱的作用，共同催化使它进行环化。再比如我们等一下要比较多地介绍的溶菌酶，它是水解细菌细胞壁的酶，有两个羧基，这两个羧基也是一个起酸的作用，一个起碱的作用，也是起一个共同催化这样的作用。关于酸碱共同催化就简单地谈这一点，因为过去知道的比较多，最近这几年大量的实验事实，还是充分肯定这个因素的重要性，没有什么很大的新的发展，就简单谈这么一点。

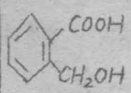
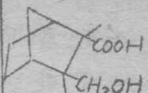
2. 邻近、定向与诱导契合：

预备多花一些时间谈。我们也还是先举一些有机化学的例子（见表一），一个是酯化作用的例子，这里是一个乙醇和一个醋酸进行酯化反应，在有机化学中这个反应是很慢的，它的二级反应速度常数是 10^{-3} 。如果把这样子一个双分子的反应变成一个单分子的反应，也就是说把分子间的反应变成一个分子内的反应，它的反应速度就大大地加快了。比如说，这个化合物（指表一I）当中由三个碳连起来，一头是羧基，一头是羟基，这样的反应速度就大大地加快了，加快了多少？如果刚才那个是1的话，这个是79。由于它是饱和碳氢链，自由度还是比较大的，虽然是分子内，但碰到的机会也还不是很多的。如果把它再变一变，变成这样一个化合物（指表一II），就是一个苯环，邻位上有一个羧基和一个羟甲基，也就还是模拟刚才那个一个羧基一个羟基的反应，这个当然有其它一些因素，等下还需要进行一些校正，这个反应的速度就比刚才醋酸和乙醇的反应大305倍。这个化合物（指表一III）是一个两个环的骈环，

骈环

的邻位上有一个羧基，有一个羟甲基，这样的化合物它的反应速度就比原来的那个醋酸和乙醇大6600倍，小数就不算了，也用不着说那么准确，实际上也不可能那么准确。如果把羟基和

表一、酯化反应的相对速率

A		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ + CH_3COOH				
			I	II	III	IV
未校正的速率	实测速率.*	$1.09 \times 10^{-3\dagger}$	8.60×10^{-2}	3.32×10^{-2}	7.23	1.12×10^3
	未校正的相对速率	1	79	305	6630	1,027,000
B	校正因子	邻近效应: 55‡	扭转张力: 64‡ 构象异构体: 4.5‡†	构象异构体: 3‡	扭转张力: 44‡ 构象异构体: 3‡	
	校正的速率	6.0×10^{-2}	2.48×10^{-1}	9.96×10^{-1}	9.95×10^{-1}	1.12×10^3
	校正的相对速率	1	413	17	1660	18,700

* 全部反应在 25°C 、10% 乙醇的条件下完成， $M = 1.0$

† 二级反应速度常数， $\text{M}^{-1}\text{分}^{-1}$

‡ 4.5 这个因子 是由于其中两个构象中的 OH 与 C=O 基团叠置所致。

羧基的位置变一变，并且不是羟甲基，直接是一个羟基（指表-IV）还是刚才那样一个环，位置不同了，羟甲基变成羟基了，它的反应速度就比原来那个醋酸、乙醇大了大约一百万倍，就到 10^6 ，反应速度这里差这么多。

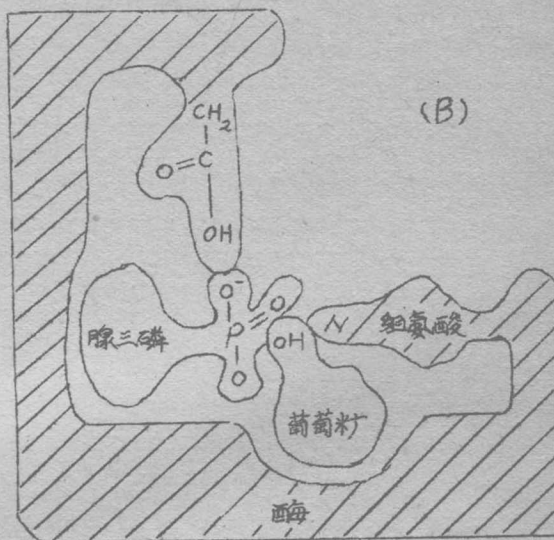
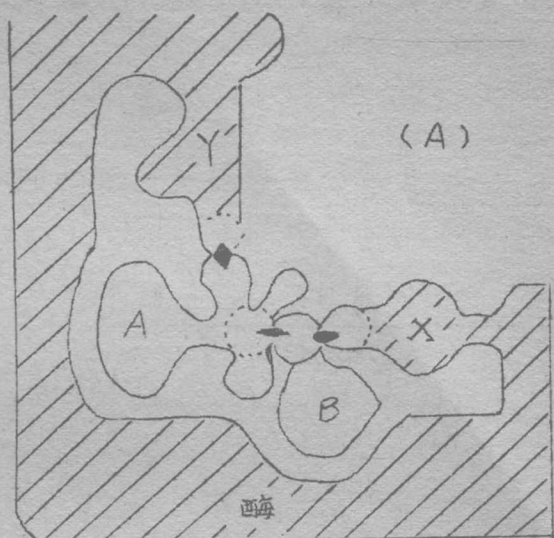
他做了一些校正，校正是什么呢？为什么反应速度会增加那么多？一个是邻近的效应，两个反应基团从分子间变成分子内，两个反应基团靠近了，但是光是靠近不能够解释这么大的反应速度差，有多少不能解释呢？如果把空间结构上、构象上的张力、邻近效应引入一个芳香团的影响等这些因素都给扣除掉，扣除掉以后，还有多少大的变化不能解释呢？如果还是以醋酸、乙醇做为1的话，第二个化合物还剩下413倍的因素，第三个化合物还剩下一个17倍的因素，第四个化合物还剩下一个1600倍的因素，第五个化合物还剩下一个18000倍的因素。这里还暂时不能解释。

这些因素之所以不能解释，就提出一些新的想法出来了，就是刚才我说过的Koshland提出一个所谓“轨道定向学说”。原文名词我也介绍一下，因为我这个翻译是杜撰的，orbital steering我译做“轨道定向学说”，steering原来的意思是开汽车、驾驶，轨道驾驶不太妥当，所以叫分子轨道定向。轨道定向学说的中心思想是什么呢？就是说，要使两个分子能够进行反应，不但需要两个反应物靠近在一起，并且两个分子彼此要进行反应的基团，它的分子轨道要交叉，而且分子轨道交叉的方向性是极强的，强到什么程度回头再说。他是用这样一个学说来解释把一个分子间的反应转化成为一个分子内的反应，反应速度为什么会提高那么多的。如果画一个图的话（见图二），它表示一个双分子的反应，A和B表示两个反应的分子，画斜线的代表酶，酶的表面不但提供两个反应分子的结合部位，A、B两个分子都结合到酶的表面上去，而且还提供了催化基团，X和Y是两个起催化作用的基团，不但需要它靠在一块，而且要一定的方向，像菱形的黑道表示分子的轨道，反应物和催化基团之间分子轨道要交叉，并且方向性是很强的。如果举一个实际例子的话，就是葡萄糖激酶，葡萄糖从ATP接受一个磷酸根生成葡萄糖-6-磷酸这样一个反应，这个反应现在知道起催化作

用的是一个组氨酸，和一个羧基，组氨酸起一个碱的作用，羧基起一个酸的作用，它也是一个酸碱共同催化。用这个图说明：不但两分子要互相靠近，有所谓邻近的效应，并且它和催化基团之间，和两分子相互反应之间，有这个分子轨道的重叠和交叉，这样便于它进行反应。

他的说法出来以后，有些人对他提出了批评，主要是两点，一点是他的说法实际上不是一个新的说法。酶作用的方向性是老早就知道的，并且在有机催化中也是老早知道的一个重要因素，这是第一个批评。如果举一个例子，这是刚才见到的化合物（见表二.I）它是三个碳，一头是羧基，一头是羟基，它的反应刚才说过，比醋酸和乙醇反应提高了79倍，表二的II、III、IV都是七碳的骈环，两个都是五员环的骈环，

这边是羧基，另一边是羟甲基，刚才说过，II的反应速度比醋酸乙醇提高了六千多倍；III的反应速度比醋酸乙醇提高了一百万倍。重要的是比较IV、V、VI这三个，IV跟III是一类的，但

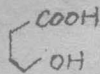
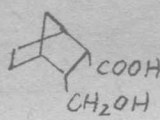
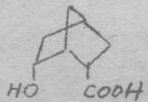
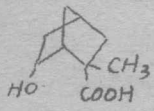
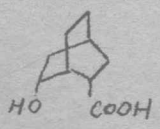
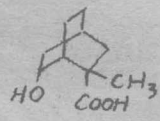


图二。

是这个羧基上加一个甲基，这样羧基在空间所占位置就受到

表 二

某些分子内酯化作用的相对速度

序号	化合物	观测速度	相对于双分子反应的速度
I		8.58×10^{-2}	79.5
II		7.23	6,620
III		1,120	1,030,000
IV		0.3	276
V		0.95	871
VI		107	98,200

限制，这么一来，这个东西的反应速度就远远比刚才那个降低了，刚才是一百万倍，这个降低到270倍，这说明方向性的重要性，有些位置不能占，占了，它的速度就大大降低了。另一些位置占了，却不一定速度就降低，所以方向性重要，主要说明这个。III和IV很相像，不过刚才的是五元环，这个是六元的环，羟基和羧基的位置和刚才五元环是相当的，这个也是旁边没

有取代基团的，它的反应速度比醋酸、乙醇提高了870倍。如果在Ⅱ这个化合物旁边同样也加上一个甲基，这时的速度不是下降了，而是增加了，并且增加得很显著，增加到98,000倍。就是说，同样加一个甲基，限制了羧基的位置，对五员环是降低它的速度，而对六员环是增加它的速度，Ⅱ限制它位置之后对羟基的取向是不利的，Ⅲ限制它位置之后使羟基互相接近的方向性是有利的，所以一个加了甲基使它速度下降，另一个加了甲基使它速度增加，在有机催化中方向性是早已知道的因素。

对于有机反应是这样，对于酶来讲也是这样，方向性的重要性也是早已知道的。如果举一个例子，细菌蛋白水解酶与胰凝乳蛋白酶一样，也有丝氨酸的羟基，丝氨酸的羟基可以通过一系列的化学反应把它变成一个巯基，在温和条件之下，这个丝氨酸反应特别活泼，使它先脱水，生成一个双键，然后双键上再加上一个巯基，丝氨酸就变成一个半胱氨酸。巯基和羟基相比，它是一个更强的亲核基团，按说催化能力是加强不是削弱的，但是换成巯基之后，它的催化能力就大大降低了，降低到几乎没有。这个过去也是用方向性来解释的，这个例子Koshland也用过了，他也用这个例子说明他的观点，不过方向性的重要性过去是若早就认识到了，不是什么新的概念，这是一个批评。

方向性的重要性还可以举这样的例子。这是一个葡萄球菌里的核酸酶（见图三），它有一个特点，它是一条链，149个氨基酸所组成，分子量大约是16,000，用蛋白水解酶轻度处理以后，它就断成两段，从氨基末端数起的话，一段是1-48，第二段是从49-149，一共是149。由于现代多肽合成化学的进展，就可以用固相合成的方法，比较快地合成不是太大（中等大小）的肽段，1-48这段实际上不需要那么多，只要6-47它就有全部活力了，于是就合成（分段合成）一些类似物，改变一些氨基酸，恰恰这一段很重要，一些重要的氨基酸都在这一段，例如门冬氨酸-21，谷氨酸-43，门冬氨酸-40，精氨酸-35，至于酪氨酸-113、酪氨酸-85和精氨酸-87，这三源值附程在另一段肽链上没有办法变了，合成不了那么大了。前面的几个