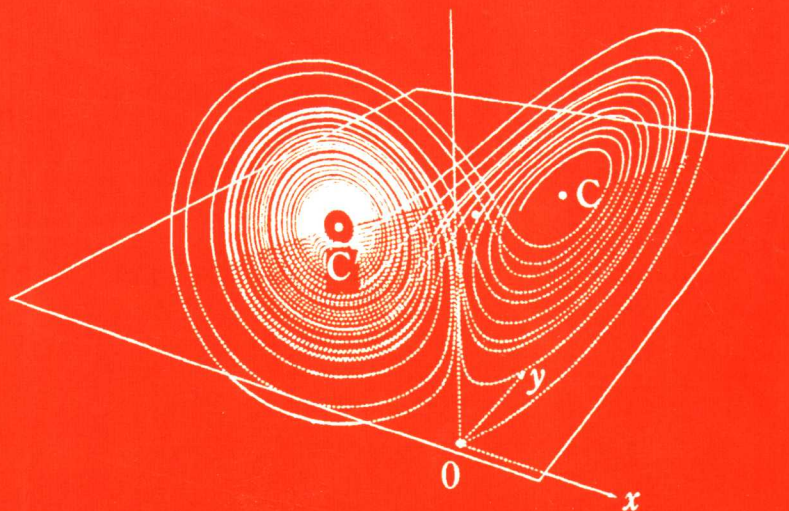


现代化学前沿译丛

# 生物体内的振荡反应

〔日〕秀岛武敏 著 刘 纯 石莉萍 王丽君 译  
宫敬茹 董德文 校



 科学出版社  
[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

图字:01-2007-2216 号

## 内 容 简 介

本书论述了“生物体内的振荡反应”的基础理论、研究方法 & 研究前景。第 1 章是对该领域进行比较全面的概述;第 2~5 章对该领域所涉及的一些基础理论进行了探讨;第 6 章介绍了著名的变构酶和过氧化物酶的振荡反应;第 7、8 章是根据原著者及其研究室近 20 年的研究成果及心得写成的其他振荡反应与展望。全书内容新颖、观点独到、研究实例丰富,颇具学术价值。

本书可作为物理化学、生物化学、生物物理专业的研究生及高年级本科生选择专攻方向的引导性书目,对于从事物理化学、生物化学、生物物理、生理学研究工作的相关人员也具有较高的参考价值,另外也可供物理学、医学、生物专业的研究生及本科生参考。

Hi-Heikoukei no Kagaku VI

© Hideshima Taketoshi 2002

All rights reserved.

Original Japanese edition published by KODANSHA LTD. Publication rights for Simplified Chinese character edition arranged with KODANSHA LTD. through KODANSHA BEIJING CULTURE LTD. Beijing, China.

### 图书在版编目(CIP)数据

生物体内的振荡反应/(日)秀岛武敏著;刘纯,石莉萍,王丽君译. —北京:科学出版社,2007

(现代化学前沿译丛)

ISBN 978-7-03-018960-8

I. 生… II. ①秀…②刘…③石…④王… III. 生物化学 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 067188 号

责任编辑:杨 震 袁 琦 吴伶伶 王国华 / 责任校对:桂伟利

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2007 年 5 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2007 年 5 月第一次印刷 印张:11 3/4

印数:1—3 000

字数:222 000

定价:50.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

## 译者的话

秀岛武敏先生，日本化学会、生物物理学会会员，1975 年于日本九州大学获得博士学位，现在日本千葉大学理学部从事研究生教育及物质情报研究工作。

人们对化学振荡并不陌生，生物酶的振荡反应也多见报道，但专论生物体内反应振荡现象的专著却少见。原著者根据大量的实验事实提出：在生物膜介入、确定的条件下，不仅是特殊的酶，一般的酶甚至脂类和糖类等生命物质参与的反应也发生振荡，这在生物体内随处可见。将振荡现象推及一般，是在大量的科学实验的基础上的一种理性的归纳，诚如书中所言，生物体是一个非平衡、非线性的耗散结构，其体内的化学过程由于有生物膜的存在而变得与纯化学过程有着显著的不同，由此预见生物体内振荡反应的研究将是探索生命现象的一条新的途径，同时其研究成果也会在临床检查、疾病诊断、食品分析等各个领域获得广泛应用，所带来的社会效益、经济效益将难以估量。以生物体内反应振荡现象作为切入点且将其作为生命现象加以研究，这是原著者的独到之处。

主译者于 2004 年 5 月作为访问学者在日本千葉大学参与秀岛武敏先生的研究工作时，有幸拜读了秀岛先生的这本专著，被其研究领域广阔的前景所深深地吸引，随后在得到秀岛先生的首肯后将其译成中文，并完成了基本的文字录入工作。回国后，在北华大学石莉萍副教授、王丽君副教授的协助下完成了全部的翻译及校对工作。北华大学日语教授宫敬茹女士、东北师范大学博士生导师董德文教授在百忙中为本书做了审校工作，使该译本能够更准确地反映原著者的思想。

本书能够顺利地出版，首先应该感谢中国科学院科学出版基金委员会及科学出版社的大力支持，其次是北华大学的张伟森教授、原著者秀岛武敏先生以及讲谈社所给予的帮助！在本书的翻译过程中，还得到了东北师范大学博士生导师刘群教授、中国科学院长春应用化学研究所博士生导师安立佳研究员和姜伟研究员、吉林大学博士生导师宋天佑教授和甄开吉教授、江苏科技大学韩光范教授以及北华大学罗速教授、陈建光教授和孟庆繁教授的指点，科学出版社的杨震先

生、袁琦先生以及相关人员严谨的工作使得译本的出版质量得到了保障，这里一并表示感谢！

由于译者的水平所限，疏漏在所难免，望读者给予批评指正！

刘 纯

## 序

作为“非平衡系统的科学”系列丛书的第Ⅵ卷，本书专述了以酶为中心的生命物质的非线性振荡反应。本书是著者根据数年来在研究生教学中使用的讲义材料整理出来的。

生物体不断地与外界进行能量及物质的交换，属非平衡、开放系统。我们已知道了许多有关生物节律及混沌现象等的存在，然而在分子理论方面的解释还有待于进一步的研究。

著者初次接触非线性现象是大约 20 年前的事。完全偶然地在酶反应中发现生成物的量有波动现象，进一步又得知基质慢慢渗透进入酶溶液内可引起振荡反应这一事实，从那以后便一直从事振荡反应的研究。

本书首先在第 1 章进行全面的叙述，从第 2 章开始对平衡热力学进行讲解，第 3、4 章是非平衡热力学，进一步对非线性现象进行讲解。平衡热力学及非平衡热力学的章节的设置是为了让物理化学知识较差的读者能够一步步地看懂后面的内容，对这些知识已经了解的读者可从第 1 章后直接跳到第 5 章进行阅读。

第 5 章讲述了生命物质以外的一般的非线性现象，关于这一领域已有很多的成书。第 6 章给出著名的由变构酶引起的振荡反应和由过氧化物酶引起的振荡反应。很明确，生物体内引起振荡的主要原因是变构效应和自催化机制。解糖系统的酶和氧化酶反应分别是其各自的典型实例。

第 7、8 章讲述了著者及其所在研究室近 20 年的研究成果。伴随基质的膜透过的振荡反应是由与前述不同的原因引起的，不仅特殊的酶，一般的酶在确定的条件下也发生振荡反应。进一步研究得知：不仅是酶反应，脂类和糖类参与的反应也发生振荡。很明显，许多生命物质置于这样的非线性条件下都表现出振荡现象，因此认为振荡反应在各个地方均可发生，这并非不可思议。这样的振荡现象与实际的生理现象究竟有什么关系，还有待于今后进一步阐明。

最后，对为本书的出版提供大力支持的前讲谈社的明恒次郎先生和现讲谈社的小岛先生以及帮助完成插图制作等工作的研究室的各位学生表示衷心的感谢！

秀岛武敏

# 目 录

译者的话

序

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 1 绪论——生物膜与生物体内反应 .....       | 1  |
| 1.1 生物节律 .....               | 1  |
| 1.2 化学振荡 .....               | 1  |
| 1.3 由变构酶引起的振荡反应 .....        | 5  |
| 1.4 生物膜的机能与结构 .....          | 7  |
| 1.5 解释生命现象的新途径 .....         | 9  |
| 参考文献 .....                   | 12 |
| 2 平衡热力学 .....                | 13 |
| 2.1 热力学第一定律 .....            | 13 |
| 2.2 热力学第二定律 .....            | 16 |
| 2.3 自由能 .....                | 20 |
| 2.4 化学势与平衡条件 .....           | 21 |
| 2.5 生物能量论 .....              | 25 |
| 2.6 氧化还原反应 .....             | 29 |
| 2.7 热力学稳定性 .....             | 31 |
| 参考文献 .....                   | 32 |
| 3 非平衡热力学 .....               | 33 |
| 3.1 质量及动量的守恒 .....           | 33 |
| 3.2 熵守恒式 .....               | 36 |
| 3.3 局域平衡原理 .....             | 37 |
| 3.4 散逸系数 .....               | 37 |
| 3.5 唯象关系式 .....              | 40 |
| 3.6 细致平衡原理与倒易关系定理的关系详述 ..... | 42 |

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| 3.7 定态                   | 46         |
| 参考文献                     | 48         |
| <b>4 非平衡热力学的应用</b>       | <b>49</b>  |
| 4.1 热量的流动                | 49         |
| 4.2 扩散                   | 50         |
| 4.3 电解质溶液的不可逆过程          | 52         |
| 4.4 黏性流体                 | 55         |
| 4.5 生物膜的物质透过             | 57         |
| 4.6 Nernst-Planck 方程     | 59         |
| 4.7 Gold-Hogdkin-Katz 方程 | 60         |
| 4.8 输运过程与化学反应的联结         | 62         |
| 4.9 氧化磷酸化反应              | 63         |
| 4.10 能动输运                | 68         |
| 参考文献                     | 69         |
| <b>5 非线性现象</b>           | <b>70</b>  |
| 5.1 对流                   | 70         |
| 5.2 非线性热力学               | 71         |
| 5.3 线性稳定性分析              | 74         |
| 5.4 Lotka-Volterra 的反应系统 | 79         |
| 5.5 离散系统和连续系统            | 81         |
| 参考文献                     | 97         |
| <b>6 变构酶和过氧化物酶的振荡反应</b>  | <b>98</b>  |
| 6.1 变构酶                  | 98         |
| 6.2 连续的变构酶反应             | 105        |
| 6.3 cAMP 的周期合成           | 107        |
| 6.4 西洋山榆菜(辣根)的过氧化物酶的振荡反应 | 109        |
| 参考文献                     | 115        |
| <b>7 膜介入的酶振荡反应</b>       | <b>116</b> |
| 7.1 酶反应的种类               | 116        |

---

|      |                                                        |     |
|------|--------------------------------------------------------|-----|
| 7.2  | 线性稳定性分析 .....                                          | 120 |
| 7.3  | Michaelis-Menten 型酶的振荡反应 .....                         | 122 |
| 7.4  | 过氧化氢酶的振荡反应 .....                                       | 129 |
| 7.5  | 符合序列有序机制的振荡反应 .....                                    | 134 |
| 7.6  | 符合 Theorell-Chance 机制的振荡反应 .....                       | 136 |
| 7.7  | 符合序列随机机制的振荡反应 .....                                    | 139 |
| 7.8  | 抑制剂对酶振荡反应的影响 .....                                     | 145 |
| 7.9  | 酶振子间的相互作用 .....                                        | 146 |
| 7.10 | 多酶系统.....                                              | 148 |
|      | 参考文献.....                                              | 153 |
| 8    | 其他振荡反应与展望 .....                                        | 154 |
| 8.1  | 细胞色素 c 的振荡反应 .....                                     | 154 |
| 8.2  | 在生物体内 $\text{Ca}^{2+}$ 的作用和 $\text{Ca}^{2+}$ 的振荡 ..... | 157 |
| 8.3  | 伴随磷脂相间移动 $\text{Ca}^{2+}$ 的振荡 .....                    | 159 |
| 8.4  | 未来展望与研究课题 .....                                        | 164 |
|      | 参考文献.....                                              | 172 |
|      | 索引.....                                                | 173 |

# 1 绪 论

## ——生物膜与生物体内反应

### 1.1 生物节律

节律是生物具有的最重要的性质之一，是从单细胞到多细胞生物组织各个层面均能看到的现象。例如，我们人类心脏的跳动、呼吸功能及1日周期（24h的节律）的睡眠和非睡眠状态等所有的周期性质，都起到维持生命延续的重要作用。

生物处于远离平衡态的状态，因此出现生物节律、空间有序结构（自组织）。现在我们知道，这个如同耗散结构的外部，破碎的状态及初见好像不规则的状态，却是建立在规律性基础上的混沌现象。表1.1列出生物体内可观察到的重要的节律。

表 1.1 重要的生物节律

| 节 律        | 周 期             |
|------------|-----------------|
| 神经节律       | 0.01~10s        |
| 心脏跳动       | 1s              |
| 钙振荡        | 1s至数分钟          |
| 生物化学振荡     | 1~20min         |
| 细胞分裂周期     | 10min~24h（甚至更长） |
| 激素的节律      | 10min至数小时       |
| 24h的节律     | 24h             |
| 排卵周期       | 28d             |
| 年节律        | 1a              |
| 免疫学与生态学的振荡 | 数年              |

### 1.2 化学振荡

除因生命运动产生的节律、特征曲线之外，即使是纯化学的反应也出现节律

和特性曲线。最著名的化学振荡是 Belousov-Zhabotinskii (BZ) 反应, 随着反应的进行, 在原本均一的溶液中, 出现节律和规则的空间特征曲线。这个反应在催化下进行, 因  $\text{Ce}^{3+}$  和  $\text{Ce}^{4+}$  的浓度比周期性增减变化, 溶液的颜色在红色与蓝色之间周期性地变化。

这个反应所需的试剂有金属试剂、氧化剂、还原剂(基质、底物)、酸。

标准的组成:  $\text{Ce}^{4+}$ 、溴酸钠(钾)、丙二酸及硫酸。如果适当地选择各成分浓度, 其浓度会发生有规律的振荡。例如, 丙二酸  $0.32\text{mol/L}$ , 溴酸钾  $0.063\text{mol/L}$ , 硝酸铈(IV)  $0.001\text{mol/L}$ , 硫酸  $0.8\text{mol/L}$ , 溴化钾  $1.5 \times 10^{-3}\text{mol/L}$ 。一边把这些溶液混合在一起一边观察, 可见在数分钟的时间内, 溶液的颜色在黄色和无色间变化。将作为指示剂二氮杂菲合铁加入其中, 便可看到颜色变成在红色与蓝色之间周期性变化。

Field 和 Noyes 对 BZ 反应的机理进行了详实的研究(图 1.1)。他们对同一溶液中的振荡从三个重要的物质开始进行解释:

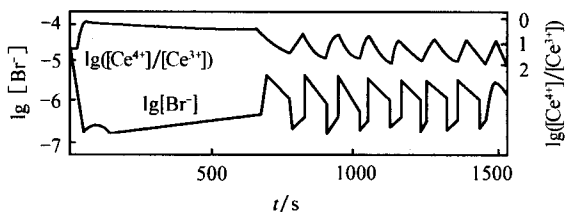


图 1.1 在 BZ 反应中的各种浓度振荡

[ R. J. Field, E. Koros and R. M. Noyes, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8650 (1972)]

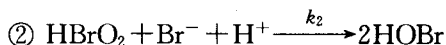
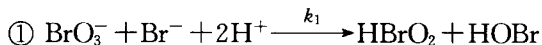
(1) 起到开关作用的中间体  $\text{HBrO}_2$ ;

(2) 控制物质  $\text{Br}^-$ ;

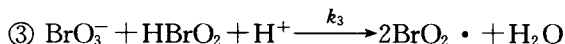
(3) 再生成的中间体  $\text{Ce}^{4+}$ 。

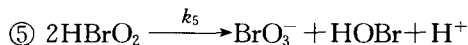
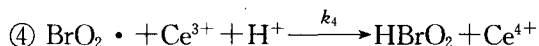
$\text{Ce}^{4+}$  随着系统转换反应的触发而快速生成, 并促进控制物质  $\text{Br}^-$  的生成。 $\text{Br}^-$  量的多少支配着反应的进行。

$\text{Br}^-$  多时:

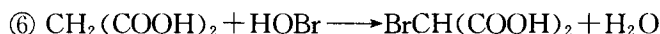


$\text{Br}^-$  少时:





第一种情况, 进程①限定反应速率, HOBr 随着与丙二酸的结合而急速消失。



由①和②, 当  $\text{HBrO}_2$  的浓度满足式 (1.1) 时, 反应达准定态。

$$[\text{HBrO}_2] \approx \frac{k_1}{k_2} [\text{BrO}_3^-][\text{H}^+] \quad (1.1)$$

其中

$$k_1/k_2 \approx 10^{-9}$$

第二种情况, 进程③限定反应速率, ③和④为产生  $\text{HBrO}_2$  的自催化反应, 当满足下列条件时, 反应达新的准定态。

$$[\text{HBrO}_2] \approx \frac{k_3}{2k_5} [\text{BrO}_3^-][\text{H}^+] \quad (1.2)$$

其中

$$k_3/k_5 \approx 10^{-4}, k = 10^4 \text{ L}^2/(\text{mol}^2 \cdot \text{s})$$

由②和③看,  $\text{Br}^-$  和  $\text{BrO}_3^-$  对  $\text{HBrO}_2$  有拮抗作用, 当

$$k_2[\text{Br}^-] > k_3[\text{BrO}_3^-] \quad (1.3)$$

时,  $\text{HBrO}_2$  自催化反应不可能发生。因此临界浓度为

$$[\text{Br}^-]_c = \frac{k_3}{k_2} [\text{BrO}_3^-] \approx 5 \times 10^{-6} [\text{BrO}_3^-] \quad (1.4)$$

如果比这个值小, 反应从①、②切换到③~⑤。

随着  $\text{HBrO}_2$  浓度增大, 在进程②中  $\text{Br}^-$  消耗,  $[\text{Br}^-]$  低于临界值以下; 另外  $\text{Ce}^{4+}$  按下列方程进行反应, 在反应系统中再度生成  $\text{Br}^-$ :



这样的结果, 使  $[\text{Br}^-]$  超过阈值,  $[\text{HBrO}_2]$  返回到式 (1.2) 的水平上, 由此对振荡可给予如下定性说明。

反应①、②开始进行时,  $\text{Br}^-$  和  $\text{BrO}_3^-$  反应而消耗变成式 (1.4) 所示的临界值, 反应③~⑤开始进行。③~⑤为生成  $\text{HBrO}_2$  的自催化反应, 与此同时伴随着  $\text{Ce}^{3+}$  向  $\text{Ce}^{4+}$  转化的氧化反应。伴随⑦的  $\text{Br}^-$  的再生,  $\text{Ce}^{4+}$  返回到  $\text{Ce}^{3+}$  状态,  $\text{Br}^-$  浓度高于临界值以上, 反应返回到①、②进程 (图 1.2)。

当停止对这个 BZ 反应进行搅拌, 使其静止下来时, 便会形成空间条纹花样 (图 1.3)。

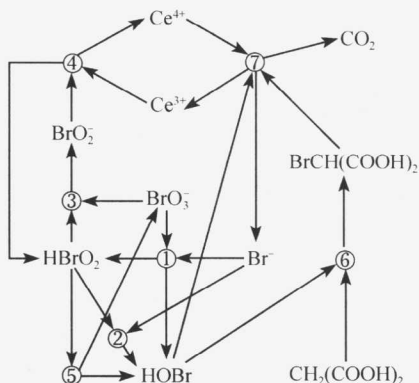


图 1.2 BZ 反应网

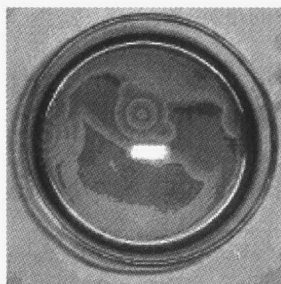
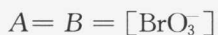


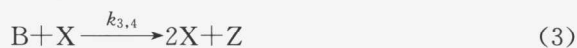
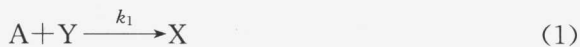
图 1.3 BZ 反应的空间振荡

目前发现的化学振荡的最小系统就是这个微振子。自催化机制是引发这一反应的重要因素。Field 和 Noyes 就 BZ 反应的反应机理的说明,可进一步归纳如下:



$P, Q =$  废物浓度

于是有





( $f$  是相应的计量系数)

其中, 进程 (3) 具有自催化机制, 成为引发振荡反应的主要因素。

### 1.3 由变构酶引起的振荡反应

生物体内, 众所周知的振荡反应是解糖作用的酶的振荡反应。从生物能量的角度来说, 解糖现象是非常重要的过程 (详见第 2 章), 该过程由一个葡萄糖分子最终产生 2 分子的 ATP。解糖系统图中酶的催化反应链如图 1.4 所示。整个系统的总反应如下:

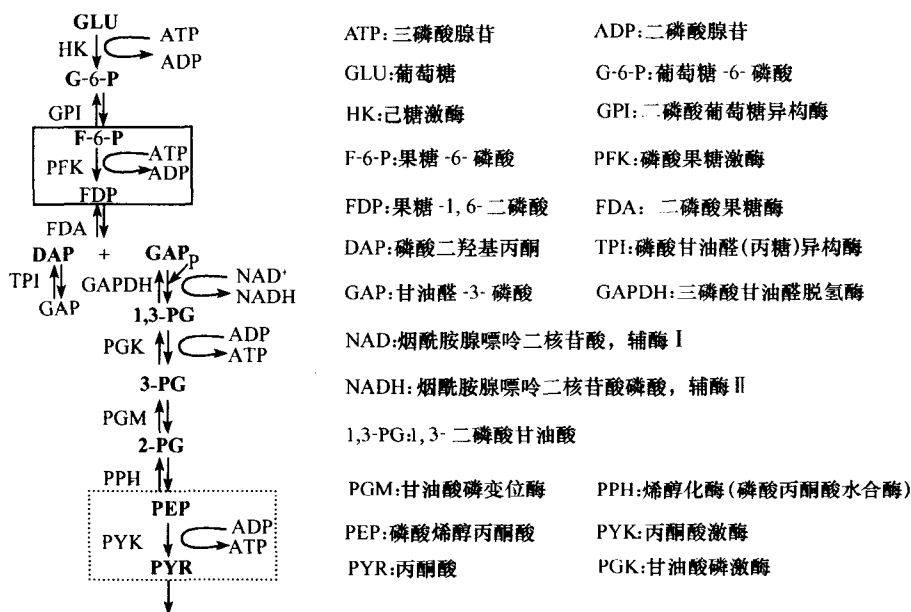
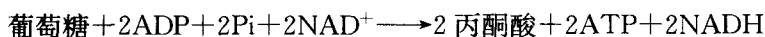


图 1.4 解糖系统图 (解糖系统详细图示见第 2 章)

以磷酸果糖激酶 (PFK) 为例, 在图 1.5 中显示这一酶作用, 活性型 ADP

结合形式显示催化作用, ATP 结合形式变为非活性型。ADP 大量存在时, 活性型的 PFK 增加, 促进反应向 ATP 增加的方向进行。随着 ATP 的量的增加, 反应终止。PFK 释放 ADP 时, 具有控制 ATP 产生的作用。

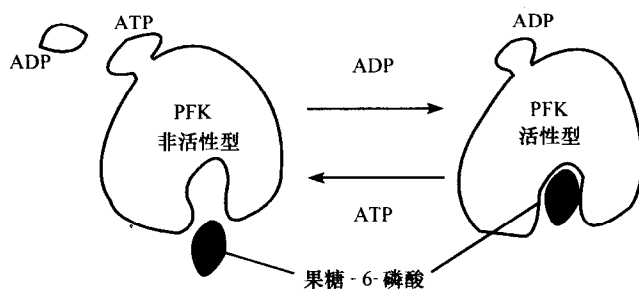


图 1.5 变构酶

Duysens 和 Ames 于 1957 年, 最初发现在解糖反应中存在振荡。他们对解糖中间体的荧光进行研究, 观测到荧光不断减弱的振荡。1964 年, Chance 等利用酵母菌的悬浊液, 观测到解糖振荡反应长时间持续的现象。Chance 等在以后继续进行的解糖振荡反应研究中, 又观测了振荡的周期性。

Hess 等利用重新组成的解糖系统进行了振荡反应的研究。振荡的特性如下 (图 1.6):

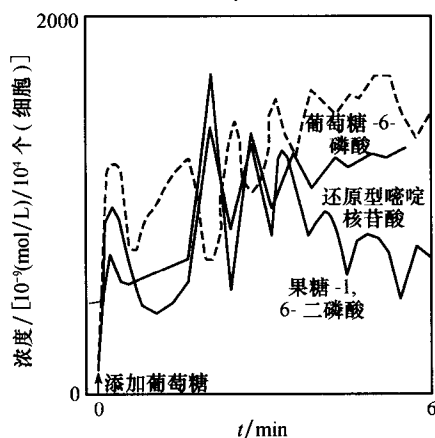


图 1.6 NADH 及解糖基质 (底物) 的振荡

(1) 当以缓慢速度注入解糖基质时, 可以看到反应过程的全部代谢物的浓度振荡。无论注入速度慢还是快, 都单调地向恒定态进行变化。

(2) 振荡周期是有顺序的, 且受温度的影响。代谢物的浓度在  $10^{-5} \sim 10^{-3}$  mol/L 之间进行周期性变化。

(3) 全部解糖系统的中间产物以同样周期振荡, 但各自的相位存在差异, 相位角  $\Delta\alpha$  随基质的注入速度增加而增大, 由于  $\Delta\alpha$  大小的不同, 两组振荡间有很大差别。化学成分同步进行振荡, 或者相互间错开  $180^\circ$  相位进行振荡。

(4) 振荡的波形、振幅及周期与注入速度有关。

在解糖的开放系统中, 可以认为是由变构效应引起的这样振荡反应, 也就是说反应达到的构象有两个构型 (R 型和 T 型), 两个构型间能可逆地进行转换。另外, 系统是开放系统, 基质的供给有一定的速度, 生成物有比例地被除去 (表 1.2)。在这样的系统中, 可以得到一定限度的周期性持续振荡。另外, cAMP 的振荡反应与两种酶存在的关系, 可以用变构模型加以说明 (参见第 6 章)。

表 1.2 在酵母抽出物中引起解糖振荡的基质的注入速度范围

| 注入速度/<br>[mmol/(L·h)] | 波 形          | NADH 的振幅/<br>(mmol/L) | 周期/min |
|-----------------------|--------------|-----------------------|--------|
| <20                   |              | 高振幅的恒定态               | —      |
| 20                    | 二重周期性, 非正弦波形 | $0.3 \pm 0.1$         | 8.6    |
| 40                    | 介于非正弦与正弦波之间  | 0.6                   | 6.5    |
| 60~80                 | 正弦波型         | 0.3                   | 5.0    |
| 120                   | 正弦波型         | 0.2                   | 3.5    |
| >160                  |              | 低振幅的恒定态               | —      |

## 1.4 生物膜的机能与结构

### 1.4.1 生物膜的机能

到目前为止, 我们所发现的化学振荡和生物化学振荡, 自身催化和变构效应起着重要的作用。然而, 我们需要考虑一下生物体内除此以外是否还有其他能引起振荡的因素。

生物不断地从外界摄入物质并向外界排泄废物，因而，生命现象远离平衡态，是非平衡、非线性现象。作为构成生物体的物质成分，蛋白质、核酸、糖类等也具有非线性结构。另外，生物内细胞及其中心的小的组织全部被膜包裹着，因而，生物体内，膜介入的反应随处发生。这里的生物膜，对诱发非线性反应起着重要的作用。膜的种类有形成细胞的细胞膜及高尔基体、线粒体内外膜、溶酶体膜、核的内外膜等细胞内膜（图 1.7）。

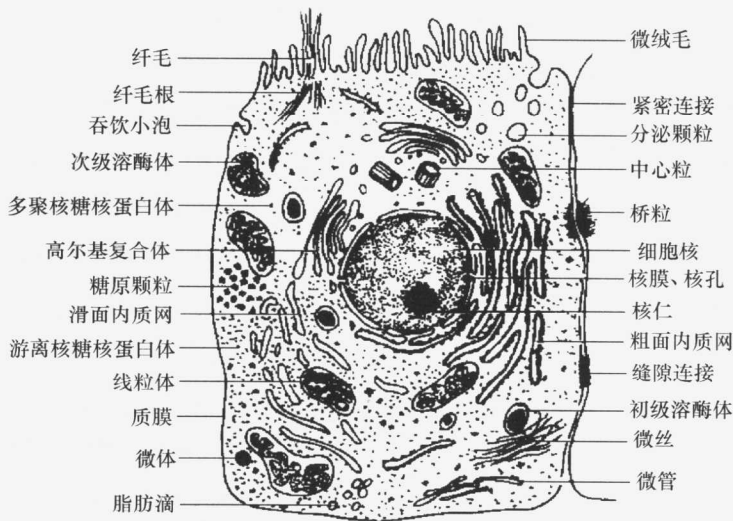


图 1.7 电子显微镜下的细胞构造图

膜的首要机能是把细胞或者组织与外界分隔开。在细胞内被各种膜所包裹的各部分独立于外界环境，保持着各部结构的独立性，使其得以持续性活动。

第二机能是其物质的透过性，细胞和组织通过膜从外界摄入必要的物质，排出无用的废物。通过膜时，物质受到有选择地出入的调节（选择性透过）。膜的通透性表现在沿着浓度减小方向进行的物质透过（被动运输、单纯扩散）和沿着浓度增大方向的物质透过（主动运输），主动运输需要一定的能量。

第三机能当然是在膜内引起化学反应的作用。

#### 1.4.2 生物膜的结构

目前，用流动镶嵌模型来说明膜的结构。如图 1.8 所示，双层磷脂分子层上有游离的蛋白质。生物膜中存在的主要磷脂如下所示：