

生物学研究概说

细胞的降解过程

R. J. 迪安 著



科学出版社

· 生物学研究概说 ·

细胞的降解过程

R. J. 迪安 著

施秉仪 译

科学出版社

1981

内 容 简 介

本书主要论述细胞的降解过程,重点阐述生物大分子的降解;溶酶体在细胞降解过程中的作用以及活细胞中降解作用的特性等。

可供细胞学、生物化学、医学和分子生物学工作者及大专院校师生参考。

R. J. Dean

Outline Studies in Biology

CELLULAR DEGRADATIVE PROCESSES

Chapman and Hall 1978

· 生物学研究概说 ·

细胞的降解过程

R. J. 迪安 著

施秉仪 译

责任编辑 吴浩源

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981 年 7 月第 一 版	开本: 787×1092 1/32
1981 年 7 月第一次印刷	印张: 3
印数: 0001—6,580	字数: 66,000

统一书号: 13031·1613

本社书号: 2213·13—10

定 价: 0.50 元

前 言

本书试图对细胞的降解过程作一简要的概念性的论述。它包括了大部分真核细胞中一种专职降解的细胞器——溶酶体，讨论了分解反应在溶酶体内外之间的相互关系。还包括了着重于大分子分解的有限降解反应（如在核酸和蛋白质过程中）。探讨了多细胞生物体中细胞外大分子的转换，也考虑了生物谱系的另一端，细菌的降解作用。正如在具有许多其他重要的生物学过程的情况中那样，在原核细胞（例如细菌）和真核细胞（例如人）中，大分子的分解，似乎是以很相似的方式发生的。因此，本书强调了降解反应的基本相似性，以及它们在所有细胞机构内的主要功能。

R. J. 迪安

1977 年于伦敦

目 录

前言	iii
第一章 降解过程的性质和意义	1
1.1 引言	1
1.2 降解过程的功能和意义	1
参考文献	11
第二章 转换研究中的方法和问题；一个极简短的历史	
回顾	12
第三章 生物大分子的化学性及其降解作用	15
3.1 核酸的结构	16
3.2 核酸酶	18
3.3 蛋白质	19
3.4 蛋白酶	20
3.5 糖类和糖-共轭物：结构	20
3.6 糖苷酶	23
3.7 脂类	27
3.8 脂酶	28
参考文献	30
第四章 溶酶体——真核细胞中一种专职降解的细胞器	
.....	31
4.1 溶酶体的特性	31
4.2 溶酶体系统的动力学	42
4.3 溶酶体的降解作用	49
参考文献	58

第五章 活细胞中降解作用的特性	60
5.1 蛋白质的降解.....	60
5.2 蛋白质的有限裂解.....	63
5.3 其他大分子在体内的降解.....	66
5.4 除蛋白质外的大分子的有限降解.....	69
5.5 细胞器和细胞的转换.....	71
5.5.1 质膜	71
5.5.2 胞液	73
5.5.3 内质网	73
5.5.4 线粒体	73
5.5.5 溶酶体	74
5.5.6 过氧化物酶体	74
5.5.7 分泌小泡	75
5.5.8 核蛋白体	75
5.5.9 红细胞成熟期间的胞内降解作用	75
5.5.10 细胞对器官的正常维持和在发育过程中的降解作用	75
参考文献.....	76
第六章 细胞降解作用的机制和控制	78
6.1 选择性降解作用的机制.....	78
6.2 对转换的控制.....	83
参考文献.....	90

第一章 降解过程的性质和意义

1.1 引言

本书主要内容是有关细胞内的降解反应，这是为大多数生物分子所经历的。而本书注重在描述大分子(如多聚糖类、核酸和蛋白质)的分解。大多数较小的生物分子也经受几种这样的反应(例如氧化作用、脱氨作用等)，有关这些组分的典型代谢途径，在这里将不作任何详细的讨论。但是，由细胞的复杂的大分子分解而释放的小分子则将是要考虑的。纵然，对多细胞生物体专门消化食物的器官(例如人的消化道)作了简述，但是本书的中心议题仍是为内源性生成的分子的降解作用。

1.2 降解过程的功能和意义

人们最熟悉的一套降解反应是消化，在这个过程中，细胞外的物质(食物)被转成能为生物体的营养可利用的小分子。对于某些原始的生物体(例如象阿米巴和草履虫等原生动物)，它们的消化作用大部分是在细胞内进行的，物质是通过细胞后才吸收的(通过细胞内吞作用的机理，将在第5章中讨论)。在具有多细胞组织的高级生物体中，细胞的功能有很大的差别，虽然是在生物体内，但是食物的消化，大部分却是在细胞外进行的。人的消化道就是细胞外消化部位的一种例子。由细胞吸入的消化产物用于生物合成。

某些生物体，不仅依赖于它们细胞的外部消化，甚至还依赖于它们组织外部的消化。例如细菌和真菌经常分泌消化酶

进入它们周围的环境(祈望有一顿丰盛的可消化的食物!)并利用由此产生的外部消化的产物。真菌也可能是利用这样的方法入侵其他生物体(例如树木),而癌细胞在高等生物体组织内的扩散,可能同样地,也依赖于降解酶的分泌,因为癌细胞的转移,很明显的一条途径是通过组织。消化作用的一种中间形式是由迷惑人的食虫植物进行的:它们用特殊的“陷阱”,使进入的昆虫不能动弹。一旦捕获,昆虫就遭到裹着它的那些由植物分泌到细胞外体液中的酶的逐步消化。其后,植物从“陷阱”的体液中吸收这些少量的消化产物并加以利用。

除细胞外部的消化系统外,高等生物体的细胞还有一个细胞内的降解系统,如溶酶体(见第4章),它相似于原生动物的降解系统。较高级的细胞,不仅利用溶酶体系统大量处理细胞内的物质,而且也处理由细胞从外部摄取的物质,特别是对那些内吞作用活跃的细胞(第4章)。已发现多细胞动物的胞内系统与单细胞原生动物的非常相似,对于它们的这两种系统均叫做溶酶体系统;虽然对这个问题已争论了相当长的时间,但现在已清楚了。即植物细胞内有一个溶酶体器官,唯有细菌和病毒缺乏溶酶体。由此,对这个细胞器本质的重要意义就很显然了。细菌的降解过程极相似于那些真核生物,但它缺乏溶酶体,没有内吞作用,因此,它必须依赖于胞外的消化食物,除非它们能进行光合作用而不需要其他食物。

食物的消化产物以及细胞内物质的消化产物,均作为合成大分子的“构件”(building block)。因此,用于蛋白质合成的氨基酸是由蛋白质类的分解所提供的,核酸的前体是由核酸的降解所提供的等等。当然,低分子量产物的自身也经受着代谢的转化,使碳骨架可从糖掺入脂肪,从氨基酸进入糖等。对于某一族化合物合成的前体是由另一族化合物降解产物所

提供的,这一特别引人注目的例子,最近也已为众人所知。

在肉碱的合成中,能把酰基带入到许多细胞的线粒体膜中。这一点在对线粒体的脂肪酸氧化作用的底物供应上是很重要的。产生肉碱的代谢途径表示于后,它包括了蛋白质赖氨酸残基的甲基化;这些可以是单-、双-、三-甲基化,但只有当它降解成为肉碱合成的前体时,后者从蛋白质中释放出来后才行(图 1.1)。

在不能合成它们自己前体分子(氨基酸等)的生物机体中,消化作用的必要性是显然的:外部的食物来源必须提供这些分子。这种营养作用的方式被叫做“异养”的,与之相反,某些生物体是被称做“自养的”(由它们自己提供代谢物)。光合作用的植物,以及其他一些细胞,主要是自养的;它们利用日光中的能量,直接地和非直接地推动所有它们细胞中有机分子的合成,对于无机营养物的供给,仅依赖于外加的环境。因此,对于它们食物的供给,最终乃是异养依赖自养。

尽管降解的底物是由细胞合成的,但是,即使是自养生物的降解过程仍相似于那些异养的生物。我们既不能立即搞清楚,为什么这些细胞需要去降解它们的大分子;也不能搞清楚,为什么异养生物还需要去分解它们自己合成的产物(与它们所需的食物不同,分解它们显然是必需的)。

必须承认,我们并不了解,为什么降解速率是按它们所要求的;但是我们能够提出降解作用普遍需要的几个因素。在这几个因素之中,最首要的一个因素是大分子的有限化学稳定性。由于折叠成非常复杂的三维结构的蛋白质多肽链,只有当它们在所谓的天然状态(或构象型)时,才有能力履行它们作为受体、酶或诸如此类的功能。大分子构象不断地有轻微的变动;甚至在理想的生理条件下,还存在着一种有限的变化频率,使它们受到干扰(变性),因而它们回复成天然状态的

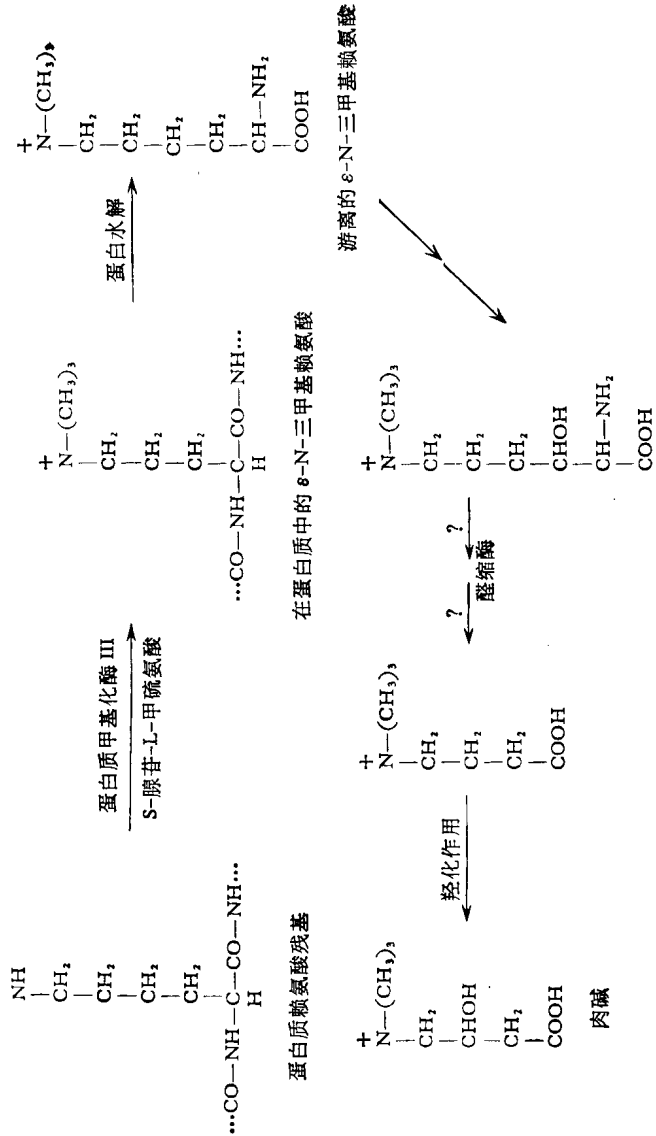


图 1.1 肉碱在蛋白质-结合的三甲基赖氨酸中的形成。

机会很小。这样的变性分子对细胞是无用的，如果细胞不增大，就无法容纳它们。而细胞增大得过多，将会妨碍氧或营养物质对细胞的充分供应，这将是极为有害的。因此，这些分子倾向于降解是可以理解的，而它们降解的成分又可用于代谢。虽然变性现象大部分是与蛋白质有关，但有些也与其他的大分子有关（纵然在有些情况中，例如结缔组织成分的确切构象对于它们的功能，与蛋白质相比可能是不太重要的）。正如人们所期望的，储存遗传信息的核酸比蛋白质具有更大的稳定性。

大分子也可能受到化学反应，例如氧化或过氧化作用，或自由基过程的损伤。这些反应的起源可能是酶促的（是由于其他的生物功能引起的），或简单地由周围环境中外来分子的催化（金属、颗粒、药物、致癌物等）。这些反应经常能使大分子失去功能，也常致使其变性而导致了相同的结果。在核酸中，已知有某些修复反应（见第5章），因而损伤部位可以切除或替换，但这些反应对蛋白质和糖代谢似乎并不重要。

造成大分子需要降解的原因，有可能是由于在合成大分子时存在的误差引起的。含有不正确顺序的大分子，经常是没有功用的，因此也需要去除。在蛋白质合成中，误差的频率似乎是惊人的高，所有蛋白质中约有15%含有顺序上的误差。很有可能，在核酸合成中有相似的误差。

已有证据表明，由于原核和真核细胞能选择性地降解含有氨基酸类似物的蛋白质，后者以在蛋白质合成中造成误差的同样方法扰乱了蛋白质的构象，在此情况中，掺入的氨基酸并不是按mRNA编码的。为此，去除这些分子就很可能具有某些选择作用上的优点。

大分子糖类和蛋白质-糖类复合物的功能，例如糖蛋白的功能，似乎是很少由糖链中糖的正确顺序所决定的。然而，对于它和膜表面受体相互作用所暴露的末端残基，则往往是头

等重要的。这一点可能与细胞-细胞的相互作用是由表面糖蛋白所调节的观点是一致的,也可能与受体的相互作用导致特殊细胞中循环糖蛋白的胞饮作用是一致的(见第5章)。

这些选择性胞饮作用的结果之一是携带末端糖基的糖蛋白快速地循环中被去除,并受到肝细胞中溶酶体的降解。其他末端糖基可能被专一地摄入其他细胞,它们可能不需要很快地降解(例如,磷酸己糖残基在由成纤维细胞选择性地摄取胞外溶酶体糖苷酶时似乎是重要的,而这些细胞使酶保留了相当长的时间)。有很少证据表示,糖蛋白中糖基的内部顺序有许多结构效应,或对糖蛋白的降解作用上有任何效应。当然,这些侧链并不是依据某些编码信号(例如象信息 RNA)所合成的,而是由各别糖基转移酶的连续作用来延长糖链的,所以任何一个糖蛋白分子上糖类侧链的不均匀性是普遍的。的确,这些就是蛋白质以多种形式存在的最通常的原因。这些也特别适用于溶酶体酶,它们之中所有的几乎都是糖蛋白或血液中的蛋白质,而后者的大部分也都是糖蛋白。

Orgel 在他的“误差突变理论”(error catastrophe theory)中曾指出,蛋白质中误差进行性地积累,可能是老化的关键因素:他指出,是蛋白质合成的机器构成了蛋白质所含的误差,以致使其功能进行得更不准确。由于越来越多的畸形蛋白质的形成,最终使有缺陷的核酸聚合酶催化形成了有缺陷的核酸,而结果使细胞失去有组织的结构,导致细胞死亡。误差连续积累的假定,在理论上未必是正确的,而且在对含有误差的蛋白质的积累作用的观察上(通过对热异常的不稳定性,或每克分子酶蛋白异常低下的酶活力指出)它们也是不一致的。

降解作用在这些突变假设中的作用仅是在最近才被提出。在蛋白质或在核酸中,误差的连续性积累,理论上可通过上述过程,选择性地降解有缺陷的分子而避免。但是,实际上

则相反,在降解含有误差的这些大分子时不断造成的一些缺点,可能更资助于误差的突变;如果是用了含有不正确顺序氨基酸的降解酶进行合成的话,这样的缺陷是有可能发生的。但实验结果并未一致地支持这两种观点。总的来说,组成那些主要模式体系的培养的老化细胞中,降解能力似乎是被保留了。而那些含有误差的蛋白质,通常不能积累也似乎是由于它们的快速降解。因此,从那些老化细胞中观察到快速降解蛋白质的比例增加,可能说明了含有误差的蛋白质产品的增加。

过氧化物(受损伤的)脂类的积累,也已被认为是一种细胞老化的重要参数。另外,这是一种对这些分子不适当分解或生产过剩的反映。但是这些观点至今仍未得到研究。

或许,在降解含有误差的蛋白质中,最惊人的结果要算是对这些分子的快速清除。它的速率可能为清除正常蛋白质的平均速率的 10 倍。这些观察的结果对正常大分子转换的功能有了更多的启示:即存在着一种转换的体系,在正常情况下,它们是用某种基础速率进行正常功能。但是,当含有误差的分子产生时,这些体系能加速地将它们清除出去。

基础转换存在的另一个理论上的好处是,能使大分子浓度得到调节;虽然,大分子浓度的快速增加,在理论上只不过是它的合成速率突然快速增加的原因,但是要使大分子浓度快速下降,就需要有一种快速的降解作用。因此,为了机动地控制大分子水平,是需要有一种降解体系的存在。在正常情况下,它较慢地降解分子,但当需要时,它可以用很大的速率降解。的确,似乎是有许多酶能调节速度——代谢途径的限速措施就是快速转换蛋白质,因此它们能应答快速变化的需要。对于这些蛋白质的 mRNA,也可能将有快速的转换,因而在它的浓度有短暂的增加后,紧接着是蛋白质的快速合成,但当 mRNA 快速降解时,则又使它回复到正常浓度。

降解过程也有防护功能；例如多细胞生物体，通过降解入侵的生物体对抗细菌和病毒的感染。许多细胞的内吞作用都是通过循环血中和胞外体液中的“专职的”吞噬细胞（见第4章）以及胞内的降解作用进行的。不同食料的外来化合物也可能会遭到相同的结局；这些分子的消化产物可能被排出，或可能按它们的性质加以利用，当对外来的分子不能起作用时，很可能是由于分子太大之故。

细胞内吞作用后的降解作用，在终止细胞膜为细胞所提供的某些信号中（通过激素、免疫刺激等）也可能是重要的。在这些情况中，细胞表面的刺激被转成为细胞的活动，它通常还包括了刺激从细胞表面被内吞作用和降解作用的解除。刺激和它们的转导作用的自身，还可能包含了大分子的降解作用（见第6章）。另外，某些激素似乎是在细胞表面被降解的，它可能是通过一种非特异性的作用机理作用于某些激素的。

在细胞外的降解中，整个细胞和大分子（和食物不同的）存在的环境也是重要的。例如发生在早期杀灭入侵生物体的情况中（它通常开始是借用于吞噬细胞表面上的酶在吞噬细胞的外部作用，或通过吞噬细胞分泌的酶，例如溶酶体水解酶的作用），以及发生在组织重建的过程中，或在组织发育的退化过程中。重建的例证之一是软骨带转成了一种较硬的结缔组织——骨。大部分降解物质是细胞外的，但是发育组织的退化经常需要消化掉整个的细胞（见第5章）。例如，在人的男性发育中，缪勒氏管（Müllerian duct）的退化；蝌蚪发育期中尾巴的退化。在这些情况中，降解作用就先于合成时相的需要。

近来，对直接应用细胞内降解作用的例子已有评论。对于许多大分子似乎是先合成具有比正常功能的分子还大的前体形式。这符合核酸的情况，在核酸中很大一部分核苷酸顺

序,显然地,并不是以功能氨基酸的顺序的信息编码的,而往往是不被转录(从 DNA 到 RNA),或转译(从 RNA 到蛋白质)。在 RNA 转移到细胞溶质之前,这些部分可能在核中从 RNA 分子上去除,在这个时期中,在细胞溶质中行使功能的是这类分子的别的一部分(这些将在第 5 章中作进一步讨论)。

同样地,许多蛋白质也先合成为有较大分子量的前体;在这种情况下,酶是无活性的,当多肽前体的氨基酸顺序用蛋白水解方法除去时,就成为有活性的。在这些阶段中,假定多肽链是产生了某些折叠的。富有讽刺意味的是,最初知道的例子竟是胰消化酶,如胰蛋白酶,它先是以无活性形式(酶原)分泌的,在它们的多肽被蛋白水解酶开裂后就成为有活性的了;在有些情况下,这些反应似乎是自身催化的,因为即使是酶原,对其自身也有一定的蛋白水解活力,由于这个原因所生成的活性形式催活了其自身,其后又催活了另一个酶原。

其次,Steiner 已证实,蛋白质激素胰岛素,也是先合成前体(“胰岛素原”),但在分泌之前转成胰岛素。已证明,先形成的原形分子经过有限的裂解后产生了天然的分子,这种方式也适用于某些其他的分泌蛋白质,例如,高等动物中主要的血液蛋白质——白蛋白。这些过程的可能性机理将在第 4.2 节中叙述。还有几种胞内蛋白质,似乎也是先合成原-形式(pro-form)的。先合成前体,后再经蛋白水解活化的已知分子的部分内容列举在表 1.1。

最近已发现分泌的“前-原”形式(pre-pro forms)分子和其他蛋白质。“前”的称呼仅是指以前体形式存在的第二顺序多肽,在分子转成功能性分子之前即被去除。已知前段片(presegments)的均匀长度(约 20 个氨基酸)与所推论的一致,它们负责转移多肽横过内质网进入管腔。这样的跨膜转移机制,对于这些大分子的分泌是必要的,因为它们是不能自由地

表 1.1 含有限蛋白水解作用的生理系统

生 理 系 统	实 例
防御反应	凝固作用 血纤维蛋白溶解作用
激素形成	补体活化作用 胰岛素原→胰岛素 血管紧张肽原→血管紧张肽 甲状旁腺激素原→甲状旁腺激素 胰高血糖原→胰高血糖素 大的促胃酸激素→促胃酸激素
集合 (assembly)	许多病毒蛋白质 原胶原→胶原(蛋白) 原白蛋白→白蛋白 血纤维蛋白原→血纤维蛋白 某些细胞内的蛋白质,例如过氧化物酶,触酶
发 育	在酵母发芽开始形成隔的过程中原壳多糖合成酶的活化 对某些蚕蛾从它们茧中钻出来时的茧酶原的活化 受精作用(精虫头粒蛋白原→精虫头粒蛋白)
组织损伤	激肽释放酶原→激肽释放酶 激肽原→激肽在激肽释放酶作用下。激肽是具有明显炎症效应的血压降低素

透过膜。

胞外蛋白水解的活化作用,包括了血中存在的三种蛋白酶级联系统:补体系统、凝集系统,以及血纤维蛋白溶解系统。第一个系统是与防护外来物质(抗原)有关,它们引起了免疫应答,虽然有些时候该系统可能被直接活化(由外来颗粒和化合物,或由细胞衍生的蛋白酶):活化后的补体组分有多种作用,它包括了膜的溶胞作用,刺激细胞的内吞作用和分泌作用。凝集系统是负责血纤维蛋白凝块的形成,它在伤口的愈合上是重要的;在凝集作用后的恢复时期,血纤维蛋白的溶解作用是需要。将在第 5.2 章中进一步讨论这些机理。

参 考 文 献

- Brooks, F. P., (1970), Control of Gastrointestinal Function, Macmillan, London. A basic review of digestion and absorption in man.
- DePierre, J. W. and L. Ernster, (1977), Enzyme topology of intracellular membranes, *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 201—262.
Covers transfer of proteins across the endoplasmic reticulum membrane, together with other aspects of topology of biosynthesis of proteins.
- Heslop-Harrison, Y., (1975), Enzyme Release in Carnivorous Plants, In *Lysosomes in Biology and Pathology*, Vol. 4, (Eds.) J. T. Dingle and R. T. Dean, pp. 525—578, North Holland, Amsterdam.
A clear review with some beautiful photographs.
- Hughes, R. C., (1977), Recognition of lysosomal enzymes, *Nature* (London), 269—270.
A short review of specific receptors for terminal sugars on glycoproteins.
- Matile, H., (1975), *The Lytic Compartment of Plant Cells*, Springer, Vienna Includes a discussion of secretion enzymes by fungi, together with the generalities of plant lysosomes.
- Orgel, L. E. (1963), *Proc. natn. Acad. Sci., U. S. A.*, **49**, 517—521.
- Orgel, L. E. (1973), *Nature* (London), **243**, 441—445.
On the “Error catastrophe” Hypothesis.
- Paik, W. K., Nachunson, S., and Kim, S., (1977), Carnitine biosynthesis via protein methylation, *Trends in Biochemistry Science*, **2**, 159—161.
- Rothman, J. E. and Lodish, H. F., (1977), *Nature* (London), **269**, 775—780.
Role of pre (signal) sequences in proteins.
- Steiner, D. F., Kemmler, W., Tager, H. S., Rubenstein, A. H., Lernmark, A. and Zuhlke, H., (1975), Proterolytic mechanisms in the biosynthesis of polypeptide hormones, in proteases and Biological Control, (Eds) E. Reich, D. B. Rifkin and E. Shaw, pp. 531—549, Cold Spring Harbour.
Good review.