

核 酸 与 蛋 白 质 合 成

沈 同 著

高等教育出版社

核酸与蛋白質合成

沈 同

(生物学系生物化学教研室)

一、引言

二、氨基酸与核酸間的酶促反应

三、关于核酸在蛋白質合成中的“訊息傳遞”作用

四、結束語

一、引 言

恩格斯^[1]在哲学上概括了 19 世紀自然科学的成就。他从自然界是物質发展的历史过程这观点出发,指明了自然界中的一切都是辯証地进行的,因而認識自然界的唯一正确的方法便是唯物辯証法。大約在 80 年以前恩格斯就預言了人工合成蛋白質和人造生命的可能性。

近 20 多年来,由于生物化学中实验方法的极大改进,例如蛋白質分子中氨基酸排列的末端测定法、蛋白質的电泳和色层分析、X 射綫的结构分析、电子显微鏡和同位素的应用等等,使我們現在对于蛋白質的了解远比 19 世紀的自然科学家要多。核蛋白和核酸在生物界中的重要性和复杂性也随着实验方法的改进而不断地被揭露出来。几种多肽已經人工合成了。远較单纯蛋白質为复杂的核酸——它們的结构和性質也逐漸被我們所了解了。因此,核酸与蛋白質合成的关系問題就成为当前生物化学中最吸引人們注意的几个問題中的一个。核酸作为蛋白質合成的样板或模子这个科学假設也在生物科学界中引起了极大的兴趣。今年三月二十日苏联化学年会上恩格尔哈特院士做了关于苏联在核酸研究工作方面的报告。报告的题目就标明为“生物化学中的基本問題”。可惜目前还未能获得这个报告的文献資料^[2]。今天我只試图就(一)氨基酸与核酸間的酶促反应、(二)关于核酸在蛋白質合成中的“訊息傳遞”作用,作一些簡要的近期文献介紹。錯誤和不足的地方請指正和补充。

二、氨基酸与核酸間的酶促反应

一般研究氨基酸与核酸間的酶促反应都是把活細胞分碎后取得含酶悬液或匀浆,然后設法控制酶促反应的条件,进行酶促反应的研究。我們可以按照所用活細胞的类别来区分細菌的酶促反应和动物臟器匀浆的酶促反应两大类进行科学研究。E. F. Gale 和他的共同工作者^{[3], [4]}就細菌同化氨基酸的問題进行了一系列的研究。他們曾利用超声波

把葡萄球菌分碎,并利用离心分离法取得下沉的部分,研究 ^{14}C 标记的氨基酸被同化的过程;并研究核糖核酸(RNA)及其衍生物被加入到细菌酶体系中去时,对于几种酶("glucosylase", catalase, β -galactosidase)活性的影响;从而阐明了细菌细胞中酶的形成和RNA间的一些依赖关系。他们也发现细菌缺乏氨基酸时,不但妨碍了蛋白质合成,并且也妨碍了RNA的合成。

另外一类研究是F. Lipmann 等和M. B. Hoagland 等利用动物肝或胰的匀浆来进行的蛋白质生物合成的研究。他们已经在蛋白质生物合成的早期,即氨基酸活化过程方面

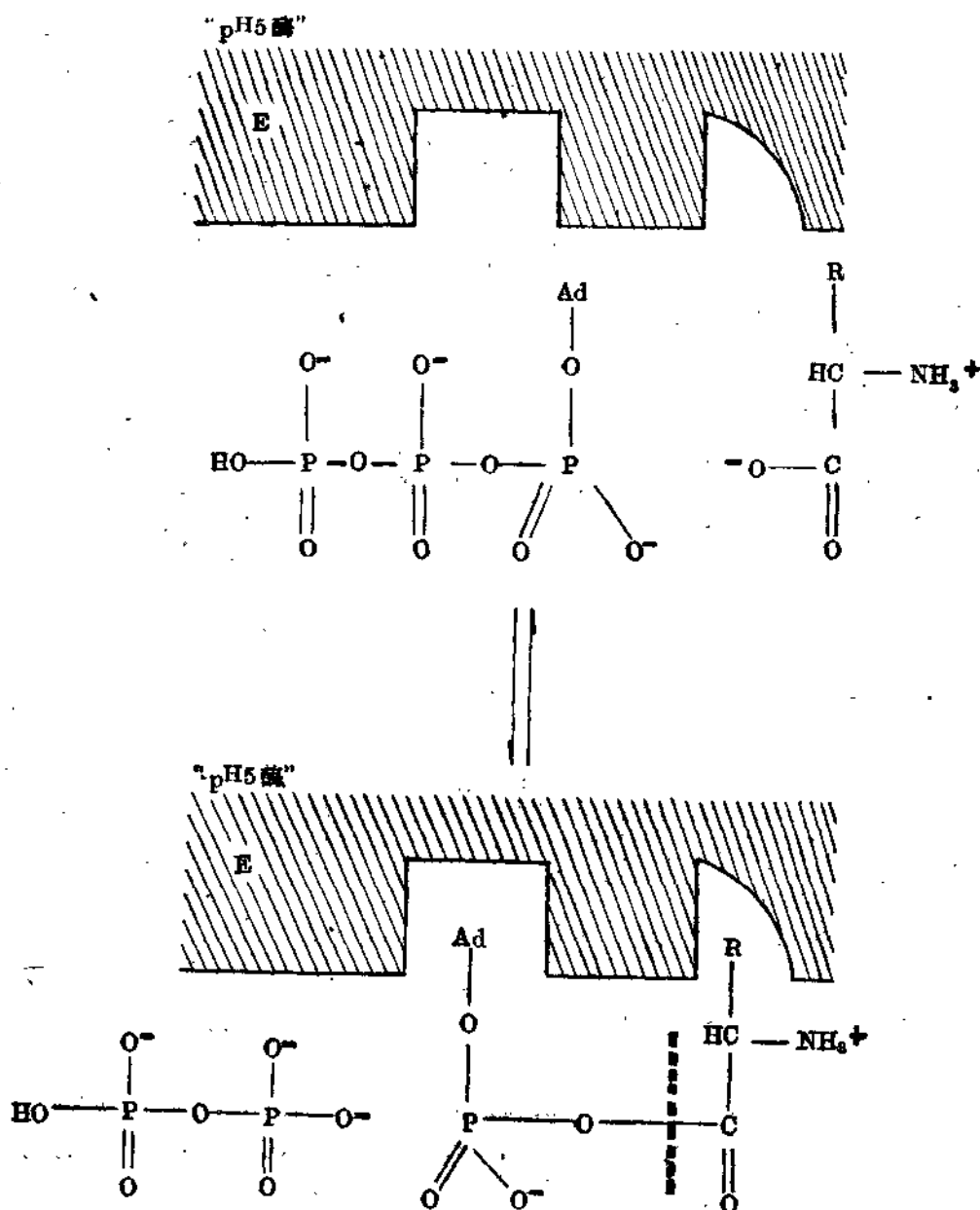


图1. 氨基酸活化。

获得許多实验性資料，并进行了理論性的探索。(1957年11月举行了关于氨基酸活化的討論会^[5]，1958年9月在維也納举行的第四届国际生物化学会上也进行了专题討論^[6])。

氨基酸的活化需要可溶性酶类和三磷酸腺苷(ATP)及 Mg^{++} 作为輔酶。可溶性酶类一般称为 pH5 酶类，其中实际上不仅包含氨基酸活化酶类，还有其他可溶性酶类。各种氨基酸可能需要不同的活化酶。氨基酸活化的酶促反应見图解(图 1)。

氨基酸的活化是蛋白質合成过程的第一个步骤。ATP 供应能量。在这反应中产生活化了的氨基酸(AMP—aa)和酶相联結的中間产物。这个反应是可逆的(图 2)。

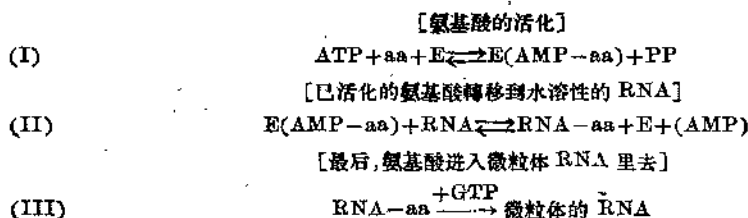
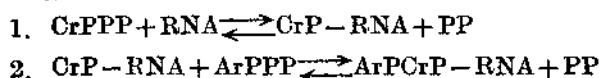


图 2. 氨基酸与核糖核酸間的酶促反应，蛋白質合成的中間过程。

蛋白質合成的第二个步骤是已活化了的氨基酸被轉移到水溶性的 RNA 上去。这个 RNA 是分子量較低的多核苷酸。这个反应也是可逆的。在这个反应里，水溶性 RNA 的性质須要深入地研究。这个水溶性 RNA 分子在接受活化氨基酸前需要先后跟三磷酸胞核嘧啶核苷(CTP 或作 CrPPP)和三磷酸腺苷(ATP 或作 ArPPP)联合。这些过程可以用下列反应来表示：



在以上这些反应中似乎需要氨基酸活化酶以外的一些可溶性酶。这些酶的性质尚待深入研究。

蛋白質合成的第三个步骤是活化了的氨基酸由可溶性 RNA 分子上轉移到微粒体的 RNA 分子上去，进入到微粒体的结构里去。这个过程更不清楚了。我們現在只知道这个过程的进行需用三磷酸鳥嘌呤核苷(GTP)。至于 GTP 如何跟微粒体和带有氨基酸的可溶性 RNA 相联系是一个待研究的问题。

蛋白質合成的酶促反应尚有下列问题需要探索：(1)带有氨基酸的可溶性 RNA(RNA—aa)是不是具有蛋白質合成的样板作用？(2)微粒体 RNA 的空间排列的情形是怎样的？最后合成的蛋白質又怎样从微粒体的 RNA 上脱落并释放出来？(3)氨基酸的一系列活化过程，最后进入微粒体——这些蛋白質合成过程又如何跟 RNA 的合成过程相联系？(4)氨基酸活化酶和可溶性 RNA 和微粒体是不是都具有物种的特异性？它們的物种与物种之間的代替可能性有多大？(5)細胞核在蛋白質合成中又起什么作用？

J. L. Simkin(1958)^[7]获得了微粒体蛋白質和胞浆蛋白質間联系的一些实验資料(图 8)。Simkin 把豚鼠肝細胞的微粒体、胞浆、ATP、 Mg^{++} 和用 ^{14}C 标记的蛋白質水解物一起保温 10 分鐘。其次，把这些已經具有标记的微粒体再加上 ATP、 Mg^{++} 和沒有标记并且未經保温的胞浆在一起保温。保温后每隔 10—20 分鐘，測定标记微粒体的放射活性和原无标记的胞浆的放射活性。測定結果表明微粒体的放射活性逐漸下降，而胞浆的放

射活性相应地逐渐上升。

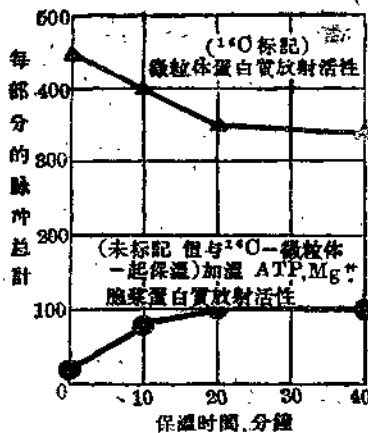


图 3. 豚鼠肝中微粒体蛋白质(有 ^{14}C 标记)与胞浆蛋白质(原先无标记)的放射活性的变化。

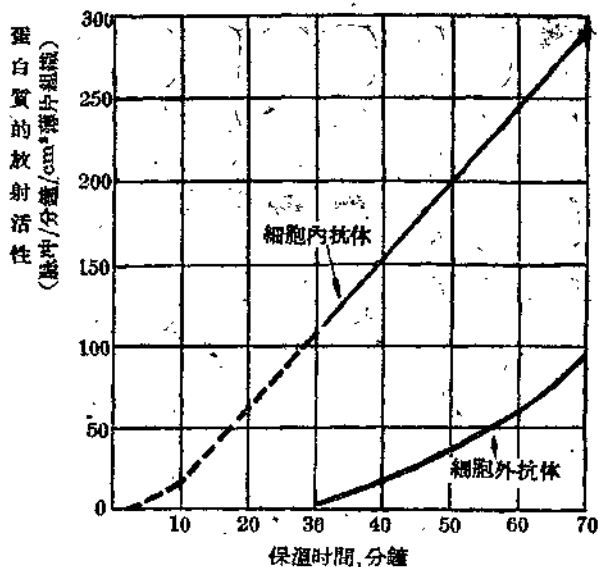


图 4. ^{14}C 甘氨酸进入抗体的速率。

B. A. Askonas 和 J. H. Humphrey (1958)^[8] 研究完整的活细胞中蛋白质的合成 (图 4)。他们在经过免疫处理过的兔身上取得脾脏和淋巴腺薄片, 再和 ^{14}C 标记的甘氨酸一起保温。结果表明抗体蛋白质的合成只需要几分钟的时间; 细胞内抗体的放射活性高于细胞外抗体的活性。

以上介绍了一些近期的文献资料, 说明蛋白质的生物合成是一个复杂的问题。目前只是找到了一些进行探索的途径罢了。

三、关于核酸在蛋白质合成中的“信息传递”作用

英国的物理学家 F. H. C. Crick (1958)^[9] 从理论上探讨了蛋白质的生物合成问题。他提到蛋白质合成中的一个难题。那难题就是: 几乎一切生化反应, 包括生物合成反应在内, 都是酶促反应。这样, 酶在生物体内的合成也是酶促反应。甲种酶的合成需要乙种酶; 乙种酶的合成需要丙种酶等等。表面上看来这是一个无底的重复, 是一个难题。但是从事物的发展的观点来看, 这个难题是不存在的。Crick 则认为生物体内蛋白质的合成一定跟多糖、脂肪、辅酶等的合成迥然不同。Crick 认为蛋白质的生物合成一定是相对地简单些; 并且在某种程度上在各种生物体内都是相一致的。Crick 又认为蛋白质的生物合成一定是极富特异性, 而在合成各种蛋白质时又很少搞错; 生物体内的蛋白质合成受到体内遗传物质的制约, 并且很可能这种制约并不要经过太多的程序。Crick 在讨论蛋白质生物合成的理论性问题时, 他提到蛋白质合成的三个供应问题: (1) 原料的供应, (2) 能量的

供应和(3)情报的供应。这里所说的蛋白质合成的情报是指氨基酸在蛋白质分子内一定的排列次序。蛋白质结构自然不仅是氨基酸的顺序问题，还有这条肽链如何折叠问题。Crick 认为可以提出这样的假设，即蛋白质的结构主要决定于肽链中氨基酸的一定排列方法。可以设想：当新形成的肽链刚从样板上脱落下来时，由于一定的氨基酸排列，这条肽链就按照这个一定的排列折叠起来。因此 Crick 认为蛋白质合成中情报的供应是一个突出重要的问题。这里应该补提一下，Crick 和 J. D. Watson 在 1953 年共同提出了一个脱氧核糖核酸(DNA)盐分子结构模式的假设。这个假设提供了分子分裂为二的可能机制，因而引起了学术界广泛的兴趣。

另一位物理学家 G. Gamov 和他的共同工作者(1956)^[10]就核酸在蛋白质合成中的情报作用，也就是“讯息传递”作用进行了较详尽的讨论。他们指出蛋白质是由 20 种主要氨基酸按一定顺序排列的多肽结构。他们又指出核酸是多核苷酸，含有四个主要碱的成分(嘌呤和嘧啶)。因此，现在的的问题是：核酸分子中所蕴藏着的“化学情报”体现在四个密码

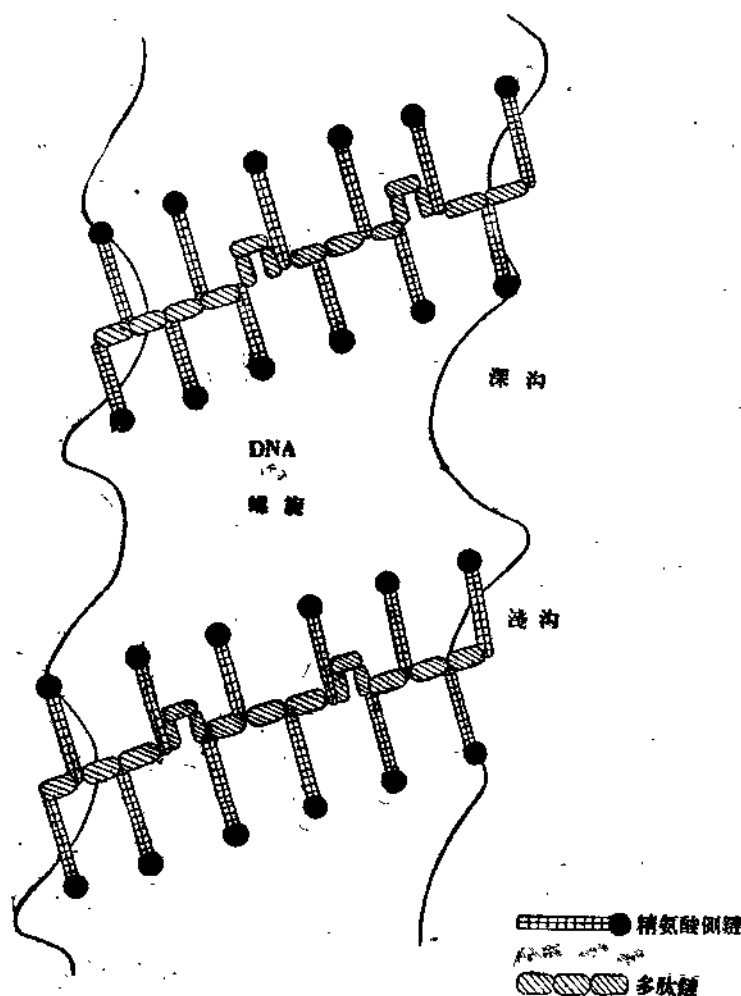


图 5. 鱼精蛋白联结在 DNA 上的图解。

(嘌呤、嘧啶)上;这些暗碼如何“翻譯”成为蛋白質分子中有一定順序的 20 个“字母”(氨基酸)上去? 按照数学推算,可能的排列方法和暗碼翻譯方法是十分巨大的。这表明核酸分子中可能含有的蛋白質合成的“化学情报”也几乎是无限丰富的。Gamov 等又提出了几种“翻譯”暗碼的方法——联系 DNA 分子結構和蛋白質結構而提出的方法。这些“翻譯”方法和电子计算机相似,是一种訊息傳遞的模式。他們根据推算的結果,指出实验資料还是远远不够的;尤其需要就病毒的核酸与蛋白質的相对含量进行詳尽的研究。他們也指出核酸分子上两个嘌呤或嘧啶之間至少需要安装三个以上的氨基酸。这就表明核酸作为蛋白質合成样板并不能百分之百严格地規定氨基酸的順序。

另一位物理学家 M. H. F. Wilkins(1957)^[11]和他的同工作者提出了一个 DNA 的分子模式。Wilkins 引用了他和 Feughelman 等在 1955 年研究魚精蛋白联結在 DNA 上的結構图解(图 5),說明魚精蛋白的肽鏈完全舒張开来,并且紧貼在 DNA 螺旋的淺沟里。

生化的实验資料多数指明那是 RNA 而非 DNA,与蛋白質合成更直接联系起来。RNA 的分子結構模式还不清楚。目前还没有实验証据来反对 RNA 的分子結構和 DNA 的相似的这种看法。那末 RNA 分子中的嘌呤、嘧啶的排列又如何起样板的作用,从而决定蛋白質中氨基酸的順序呢? 这里就需要充足的实验資料。关于蛋白質的氨基酸排列次序的論据日漸丰富起来。研究蛋白質氨基酸順序的規律,可以檢驗样板学說,提出修正和补充。Gamov 等(1956)比較研究了不同种动物的同性質的蛋白質(例如牛、猪、羊的胰島素)和同一种动物的相类蛋白質(例如催产素和加血压素)的氨基酸排列的規律。这方面的研究是极有价值的。D. Shwartz(1958)^[12]研究已知的蛋白質肽鏈中氨基酸順序的材料,提出假設。Shwartz 設想含有 6 碳圓的芳香族氨基酸(例如酪氨酸)可能在核酸样板上占据两个嘧啶之間的空間;而含有 5 碳圓的氨基酸(例如組氨酸和色氨酸)可能占据两个嘌呤間的空間(图 6)。这些当然只是假設,但說明了这类研究可以提供檢驗样板学說的許多途徑。总之,核酸被假設为蛋白質生物合成的样板,到現在为止,只是一个很吸引人注意的科学假設。它需要科学实践的檢驗,和理論上的深入探索。

胰島素:	—酪·甘·亮·谷·門冬·酪—
	—組·亮·胱·甘·絲·組—
	—組·亮·纈·谷·丙·亮·酪—
Corticotropin	—酪·絲·蛋·谷·組—
	—色·甘·賴·脯·纈·甘·賴·賴·精·精·脯·纈·賴·纈·酪
促黑色素激素	—色·賴·蛋·谷·組—
Glucagon	—色·絲·賴·色—
Hypertensin	—酪·纈·組—
核糖腺	—酪·脯·門冬·丙·胱·酪—
	—酪·賴·蘇·蘇·門冬·谷·丙·賴·組—
	—酪·谷·絲·酪—
絲蛋白:	—酪·脯·絲·酪—

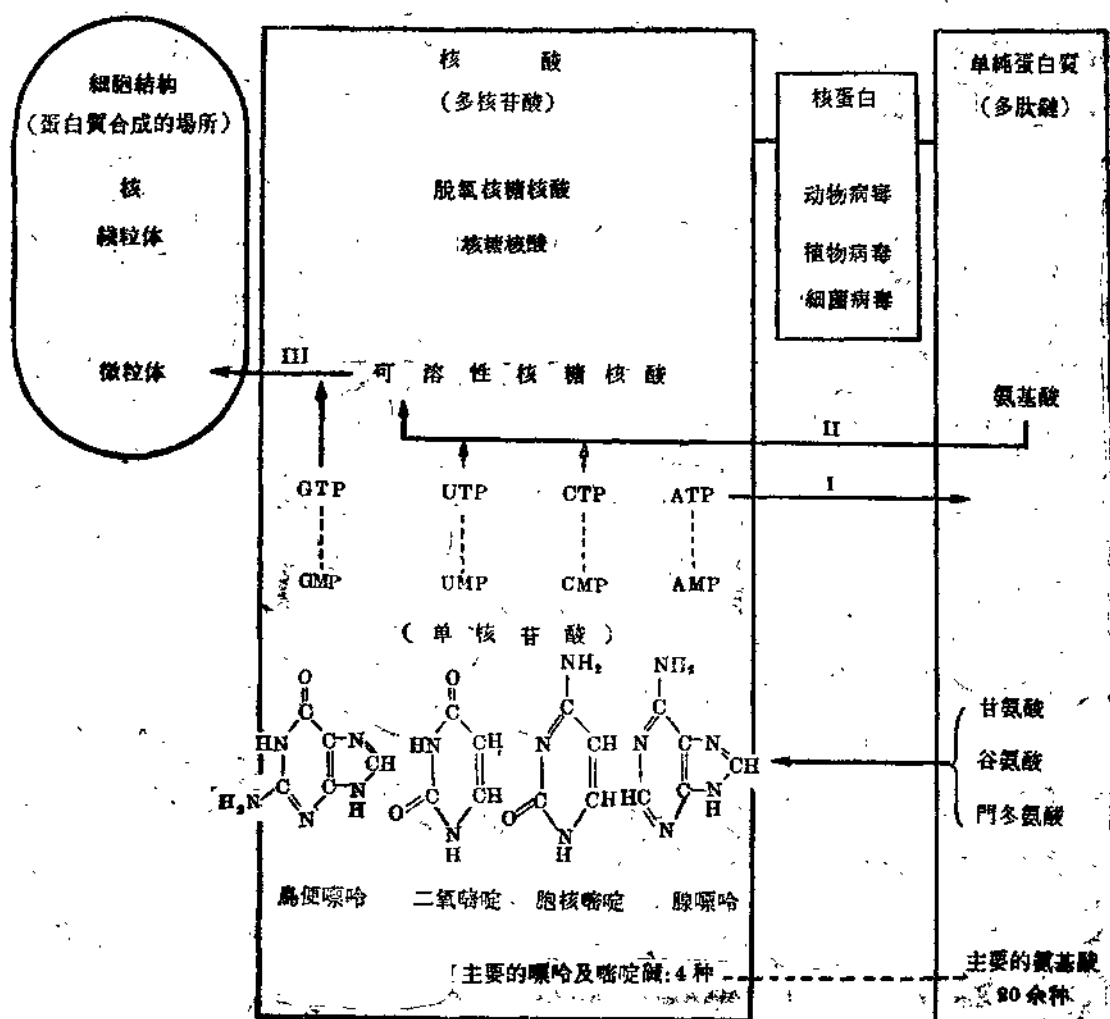
图 6. 蛋白質的肽鏈中氨基酸次序。

四、結束語

上面所談到的可以總結在一個圖解里。在這個圖解里還放入一些必要的補充。

蛋白質合成的場所是細胞的各種結構。微粒體作為這類場所的生化資料最多。並顯微結構的研究也提供了證據。生化實驗的一些結果也表明細胞核和線粒體也是蛋白質合成的場所。

圖解里列出了生物體內兩類最為重要的有機物質：(1)蛋白質——氨基酸，和(2)核



圖解 7. 核酸與蛋白質合成的(關於蛋白質生物合成的三個已知的步驟):

- I. 氨基酸的活化;
- II. 氨基酸和可溶性核糖核酸相聯結;
- III. 微粒體核蛋白上形成了肽鏈。

酸——核苷酸。图解里的箭头表明了这两类物质之间的相互关系。粗一些箭头和罗马数字表示蛋白质合成的三个步骤。

图解也表明了某几种氨基酸是合成嘌呤、嘧啶的原料。那些和单核苷酸有联系的ATP、CTP、GTP等都是蛋白质合成过程中的辅酶。ATP、CTP、GTP、UTP又都是嘌呤、嘧啶合成中的辅酶。这些辅酶在合成反应中供应能量。应该指出：这些核苷酸性质的辅酶必须跟那些蛋白质性质的酶同时存在，才能发挥作用。

核酸和蛋白质间的相互关系中须再加上核蛋白这类结合蛋白质。它体现了核酸和蛋白质的化学结合。

作为蛋白质的基本要素的是20种主要氨基酸，作为核苷酸的基本要素的是4种主要的嘌呤和嘧啶。这20和4两组数字，可以有几乎无限的排列组合。这些无限的排列组合和核酸的分子结构、蛋白质的分子结构联系起来，就产生了蛋白质合成过程中核酸作为样板的科学假设。这个假设虽然还需要生物化学和生物物理学方面的实验资料加以丰富和修正，但是样板的假设无疑是极有价值的。

假如我们从事物发展的观点来考查这个科学假设，那末蛋白质和核酸在自然界中的起源和发展是有一段过程的；必然也是从无到有，从无机物到有机物，从简单到复杂。这很可能，核酸和蛋白质在发展过程的初期更是紧密地混杂在一起的。在生命起源的过程中，很可能没有核酸和蛋白质的分别，而只有含氮的简单化合物。

讲到核酸作为蛋白质合成的样板时，我们也可以设想这种样板是从简单到复杂，样板的作用是从不很严格到严格。

作为蛋白质的酶——生物催化剂，我们也可以设想它有一个发展过程。在生命起源过程中，作为化学反应的催化剂的，不会是蛋白质性质的酶，而会是一些无机催化剂，和一些其他较简单的有机催化剂。现在生物体内的蛋白质的酶常需用金属离子如 Mg^{++} ，和磷酸化了的核苷酸和乙族维生素作为辅酶。有些蛋白质的酶分子里边含有金属或乙族维生素等。这些情况都很可能是酶在生命发展过程中的遗迹。我提出这些设想，要求我们象达尔文一样，在比较生物化学和生物物理学的领域里搜集资料，用事物发展的观点进行研究，揭露核酸与蛋白质合成关系中的辩证法。工作是艰巨的。但是我们在辩证唯物主义的指导下，理论联系实际，依靠集体、分工协作，我们能很快赶上国际水平。在核酸问题上，毛主席的教导，在战略上藐视困难，在战术上重视困难，也是合用的。

参 考 文 献

- [1] 恩格斯：自然辩证法，人民出版社，1957年，北京，第4页及第256—257页。
- [2] 与中国科学院化学研究所柳大纲教授的通讯，1959年4月。
- [3] Annual Review of Biochemistry 第27卷1958年第40—56页。
- [4] Gale, E. F., Folkes, J. P. Biochem. J. 59 (1955), 661, 675.
- [5] Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.) 44 (1958), 67.
- [6] Hoagland, M. B. (1958): Enzymatic reactions between amino acids and ribonucleic acids as intermediate steps in Protein Synthesis.
- 第四届国际生化学会文献
- [7] Simkin, J. L (1958).

第四届国际生化学会文献

- [8] Askonas, B. A. 及 Humphrey, J. H. (1958).

第四届国际生化学会文献

- [9] Orlick, F. H. C. (1958).

Symposia of the society for experimental biology № XII. The Biological Replication of macromolecules. Cambridge Univ. Press. 1958.

- [10] Gamov, G 等 (1956).

The Problem of Information Transfer from the Nucleic acids to Proteins.
Advances in Biological & medical Physics.
第四卷第23頁.

- [11] Wilkins, M. H. F (1957).

Physical Studies of the molecular Structure of Deoxyribose Nucleic acid & Nucleoprotein
Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. 21, 75.

- [12] Schwartz, D (1958).

Coding Problem in Protein, Nature 181, 769.