

# 生物化学动力学

金家骏 俞 峰 编著

SHENGWU  
HUAXUE  
DONGLIXUE

上海交通大学出版社



登录号	096657
分类号	Q5
种次号	006

# 生物化学动力学

金家骏 著  
俞峰



S2154/30



200582789

上海交通大学出版社

## 内 容 提 要

生命科学是当代科学技术发展带中最有发展前途的前沿科学,并将成为21世纪高新科技开发的重心。《生物化学动力学》是生命科学和生物技术的重要理论基础。本书是一本比较完整的生物化学动力学专著,在国内外是少见的。

全书共10章。第1章讨论生物化学动力学的理论基础;第2章生化反应速率方程;第3章一般生化反应动力学;第4章生化反应 sigmoid 动力学;第5章生化反应扩散动力学;第6章生化反应动力学分析;第7章动力学溶剂效应;第8章动力学盐效应;第9章动力学温度、压力和外场效应;第10章生物振荡和混沌。

## 生物化学动力学

金家骏 俞峰著

上海交通大学出版社·出版

(上海市华山路1954号 邮政编码200030)

新华书店上海发行所·发行

常熟文化印刷厂·印刷

开本: 850×1168(毫米) 1/32 印张: 15.25 字数: 409000

版次: 1996年7月 第1版 印次: 1996年7月 第1次

印数: 1—2000

ISBN 7-313-01602-6/TK·046 定价: 20.00元

# 序 言

生命科学是研究和探索极其复杂的，包括人类本身在内的生命现象和生物物质的运动机制和演变规律的科学，是当代科学技术发展带中最具发展前景的重要前沿，并将成为整个21世纪高科技高技术开发的重心。从本质上讲，整个生命过程是以生物体内各种蛋白质化学反应作为主要特征的。《生物化学动力学》主要是研究蛋白质反应的反应速率和其他反应动力学性能的科学，是生命科学的重要理论基础之一。因此，也成为当今世界上发展较快的学科。

贯穿在从生物体的形成、出生、成长、衰老，一直到死亡整个生命过程中的诸多生化反应，其中特别是生物物质的代谢反应，具有一些显著区别于一般化学反应的特点：首先，生物化学反应体系通常都是高浓度非均匀体系，特别是代谢物须通过扩散穿过细胞膜进入反应区的。因此，除少数生化反应可用常微分方程组来表述它的动力学行为以外，多数反应都要用一组偏微分方程来描述；其次，生化反应的速率，一般都是浓度和温度等变量的非线性函数，其反应体系通常都是非线性动力学体系，需用到非线性动力学理论；第三，部分生化反应，特别是代谢过程起始阶段的反应速率与底物浓度的关系曲线，不是一般化学反应那样的双曲线关系，而是呈S形的Sigmoid动力学曲线；第四，在生物化学反应中，除了存在有直接参加反应的底物和酶等反应物以外，还存在有大量溶剂和一些不直接参加反应的盐和其他物质，它们有时还会大大改变反应的速率，甚至有可能改变反应的机理；第五，有些化学反应还有可能形成“生物振荡”和“生物混沌”。这种非线性动力学体系的运动对起始条件有极大的敏感性，体系初始条件的微小变化

将能使整个体系发生“差以毫厘，谬以千里”的微妙变化；第六，生化反应动力学是研究作为反应底物的蛋白质分子和试剂分子内各原子间相互作用和相对位置的变化过程。因此，需研究代表反应体系的相点在指定势能面上，从反应物区到产物区的运动轨线。简而言之，生物化学动力学实质上就是生物化学力学。当今国内国外还没有一本从这些特点出发的，比较完整的《生物化学动力学》专著。国外的几本较著名的新的酶反应动力学也都没有考虑到这些生化反应的特点<sup>[注]</sup>。因此，我们在自己以往十多年的工作基础上，结合上述这些特点，撰以专著，作为生物化学、生物物理和生物工程等专业研究生的教材，同时也可以作为从事这些方面工作的研究人员和工程技术人员的参考用书。

全书共10章。第1章是讨论生物化学反应动力学的基本原理，作为全书的理论基础部分；第2章生化反应速率微分方程、第3章一般生化反应动力学、第4章生化反应Sigmoid动力学、第5章生化反应扩散动力学和第6章生化反应动力学分析，这5章构成本书的基本部分；本书第三部分为生化反应的动力学环境效应部分，包括第7章动力学溶剂效应，第8章动力学盐效应和第9章动力学温度、压力和外场效应。这三章着重论述了作者及其同事们，陈民生、王风云、万俊华、叶静娴、凌月、张楚柏、陈六平、俞柏恒等教授的有关环境效应工作；第10章生物振荡和生物混沌，用以反映生物化学反应的非线性动力学特点。金和主治医师为第2章提供了有关数据资料，并撰写了初稿。

由于我们水平有限，书中难免会存在着这样或那样的不妥或错误之处，竭诚希望大家批评指正。

金家骏 俞峰

1995年春于南京理工大学

注：

[1] D.L.Purich, *Contemporary Enzyme Kinetics and Mechanism*, Academic Press, New York, 1983

- [ 2 ] C.J.Suckling, *Enzyme Chemistry*, 2nd, ed.Chapman, 1990
- [ 3 ] K.Hayashi, N.Sakamota, *Dynamic Analysis of Enzyme Systems*, Japan Scientific Societies, Tokyo, 1986
- [ 4 ] A. Sadana, *Biocatalysis: Fundamentals of Enzyme Deactalysis Kinetics*, Prentice Hall(1991)
- [ 5 ] *Theoretical Biochemistry and Molecular Biophysics*, Adenine(1991)
- [ 6 ] J.C.Matthews, *Fundamentals of Receptor, Enzyme and Transports Kinetics*, CRC(1993)

# 目 录

<b>1 生物化学动力学基础</b> .....	1
1.1 生命科学和生物化学动力学的基本特征 .....	1
1.2 稳态近似和平衡假定 .....	3
1.3 反应独立性原理 .....	6
1.4 广义酸碱催化原理 .....	7
1.5 线性自由焓原理.....	11
1.6 势能面.....	16
1.7 Monte Carlo经典轨线法 .....	24
1.8 过渡态理论.....	29
1.9 单分子反应理论.....	40
1.10 内禀反应坐标 .....	46
1.11 参考文献 .....	49
<b>2 生物化学反应速率方程</b> .....	52
2.1 生化反应速率常微分方程.....	52
2.2 生化反应速率偏微分方程组.....	59
2.3 生化反应速率方程的稳态近似解法.....	64
2.4 快速平衡和线性近似解法.....	72
2.5 生化常微分方程的数值解法.....	79
2.6 偏微分方程的近似解和数值解.....	87
2.7 微生物培养的自振动力学.....	95
2.8 参考文献 .....	102
<b>3 一般生化反应动力学</b> .....	104
3.1 典型 Michaelis-Menten 反应.....	104
3.2 不稳定酶的M-M 反应.....	111

5.3	阻化剂和活化剂 .....	118
3.4	双底物生化反应 .....	126
3.5	多活性位酶反应 .....	134
3.6	芳烃生物降解的共代谢反应动力学 .....	141
3.7	参考文献 .....	149
<b>4</b>	<b>生化反应 Sigmoid 动力学 .....</b>	<b>151</b>
4.1	MWC 理论的 Sigmoid 动力学 .....	151
4.2	MWC 模型的效应因子理论 .....	154
4.3	KNF 理论的 Sigmoid 动力学 .....	162
4.4	协同效应 .....	167
4.5	三磷酸腺苷的水解反应 .....	177
4.6	L-酪氨酸羟基化反应 .....	183
4.7	参考文献 .....	191
<b>5</b>	<b>生物化学反应扩散动力学 .....</b>	<b>194</b>
5.1	简单扩散控制型反应动力学 .....	194
5.2	扩散控制离子型反应动力学 .....	199
5.3	带反馈回路的生物反应扩散体系 .....	203
5.4	双相反应扩散动力学 .....	212
5.5	色谱分析中生化反应扩散动力学 .....	217
5.6	流动生化反应扩散体系的稳定性 .....	222
5.7	多中间稳态生化反应扩散体系 .....	229
5.8	参考文献 .....	236
<b>6</b>	<b>生化反应动力学分析 .....</b>	<b>239</b>
6.1	生化循环反应动力学分析 .....	239
6.2	带诱导期的生化反应动力学 .....	245
6.3	有阈值的生化反应动力学 .....	251
6.4	酸性磷酸酶活性调节动力学 .....	254
6.5	代谢过程歧化反应动力学 .....	259
6.6	水解和转肽联偶反应动力学 .....	269



6.7	参考文献	277
<b>7</b>	<b>生化动力学溶剂效应</b>	<b>280</b>
7.1	过渡态理论对生物化学反应的应用	280
7.2	动力学介质效应的模型理论	283
7.3	动力学介质效应的过渡态理论	293
7.4	溶剂化的经典理论	299
7.5	溶剂效应的动力学理论	306
7.6	介质效应模型理论的应用	312
7.7	介质效应过渡态理论的应用和计算	318
7.8	动力学溶剂效应的定标粒子理论	330
7.9	参考文献	335
<b>8</b>	<b>生物化学动力学盐效应</b>	<b>338</b>
8.1	动力学盐效应的 Brönsted 方程	338
8.2	离子的活度系数	342
8.3	液体结构的定标粒子理论	347
8.4	定标粒子理论的盐效应常数	354
8.5	离子间反应和非电解质间反应的动力学盐效应	362
8.6	ATP 和 t-BuOl 溶剂解反应的动力学盐效应	366
8.7	离子和非电解质反应的动力学盐效应	374
8.8	细胞色素鉴别和乙酸乙酯碱性水解反应的动力学盐效应	379
8.9	参考文献	386
<b>9</b>	<b>动力学温度、压力和外电场效应</b>	<b>389</b>
9.1	单底物体系的动力学温度效应	389
9.2	反应的活化熵和等动力学定则	394
9.3	多底物体系的动力学温度效应	399
9.4	内压力对反应速率的影响	402
9.5	外压力的动力学效应	406
9.6	离子反应的动力学压力效应	414

9.7	外场的动力学效应	415
9.8	参考文献	422
10	生物振荡和生物混沌	425
10.1	反应扩散方程和 Lyapounov 近似理论	425
10.2	分叉理论初步	431
10.3	反应扩散体系的分叉	437
10.4	势能面上和 OSTR 中生化反应的分叉	445
10.5	微生物培养振荡反应	450
10.6	混沌的动力学模型	453
10.7	从分叉到混沌的途径	455
10.8	糖酵解振荡和混沌	461
10.9	动物内分泌体系的混沌理论	464
10.10	辅酶 I 反应和其他生物混沌性态	470
10.11	参考文献	476

# 1 生物化学动力学基础

从出生到死亡的整个生命过程，本质上是以生物体内各种蛋白质的化学反应作为主要特征的。《生物化学动力学》就是研究这些蛋白质反应的速率和其他动力学性能的科学，即研究蛋白质分子和试剂分子内各原子间相互作用和相对位置的变化过程。因此生物化学动力学实质上是生物化学力学。本章作为全书的理论基础，将讨论某些必要而又合理的近似假定、基本原理、代表生化反应体系的相点在势能面上的运动轨线，以及有关的非线性动力学的基础理论。

## 1.1 生命科学和生物化学动力学的基本特征

### 1.1.1 生命科学的两项基本特征

生命过程的有序性和非线性性是生命科学的两个基本特征，是整个生物界之所以能在这错综纷繁的世界中不断生衍繁殖、不断进化发展的根本因素，也是冲击其他自然科学甚至社会科学不断更新发展的动力。

经典热力学的三条基本定律是研究平衡体系宏观性态的普遍理论基础<sup>[1]</sup>，其中热力学第二定律认为：自然界中一切自发过程都是熵增大的过程，而熵的增大意味着混乱度的升高。因此，从直观上看，似乎整个自然界永远只能从有序走向无序，这就完全排除了从无序走向有序的可能性。但是，为什么整个生物界却长期不停地进行着有序的运动，并保持着有序的结构呢<sup>[1]</sup>？这确实曾给经典热力学带来极大的冲击，并使人们提出并发展了以耗散结构理论为中心的“非平衡态热力学”，这一新的学科，发展了热力学，同时也

让人们加深了对生命科学有序性的理解。

生命科学的第二个特征是它的“非线性性”。它同样也对整个自然科学、社会科学的发展产生了巨大的影响。

例如：从中学到大学的物理学一直都是以牛顿力学为基础的。根据牛顿力学，如果知道一系统中所有各粒子的位置和动量的起始值，就能推知无穷远的未来和无穷远的过去的一切活动。牛顿力学这种“决定论”和严格的“因果关系”，在过去已影响到自然科学的全部思维方式，也解决了自然科学的许多重大课题，特别是在天体力学中确实取得了令人惊叹的成就。但早在本世纪初，人们就已察知并已解决了牛顿力学的两大局限性。其一是量子论，它把人类的认识引向微观世界。其次是相对论，它把我们的视线扩展到整个宇宙。但还有一个更为基本的问题，那就是在生命科学中，在宏观世界和人类长期的经验中，“时间是不可逆的，是单方向的”。一切动植物，包括人类在内都只能从出生、生长、繁殖、衰老一直到死亡。所谓“长生不老”和“返老还童”都只是神话而已。可是牛顿力学，乃至量子论和相对论，“时间却是可逆的”。这是自然科学中的一个非常深刻的矛盾。它不仅仅会影响到对牛顿力学的评估，而且对整个自然科学、对生命、对死亡、对社会活动、乃至对人类的未来都有着十分深远的影响。究其根源，主要是由于生命科学极其复杂的“非线性性”，在于生命科学的有序性。

### 1.1.2 生物化学动力学的特点

生命过程化学是生命科学最基本问题之一，生物物质的合成、生物能量的转换、生物信息的传递等无一不是依赖于特定的生物化学过程。因此，生物化学动力学同样也具有生命科学的两个基本特征，即有序性和非线性性。

此外，生物化学动力学，其中特别是生物物质的代谢反应动力学，还具有一些显著不同于一般化学动力学的特点。主要的有：首先是生物化学反应体系通常都是高浓度非均匀的体系，尤其是代

谢物质须通过扩散穿过细胞膜进入反应区的。因此，除少数生化反应可用常微分方程组来表述它的动力学行为外，多数生化反应都要用一组偏微分方程来描述。其次是部分生化反应，特别是代谢过程的起始阶段的反应速率与底物浓度的关系曲线，不是一般反应的那种双曲线关系，而是呈 S 形的 Sigmoid 动力学曲线。另外，在生物化学反应体系中，除了存在有直接参加反应的底物和酶等反应物以外，还存在有大量溶剂和一些不直接参加反应的盐和其他物质，它们有时会大大改变反应的速率，甚至有可能改变反应的机理，即所谓“动力学介质效应”。

## 1.2 稳态近似和平衡假定

判别反应机理和从而导出反应动力学方程都要用到稳态近似和平衡假定<sup>[2]</sup>。当反应达到稳定后，活泼中间生成物的生成速率等于其消耗速率，其浓度保持不变，这就是 Bodenstein 稳态近似原理<sup>[3]</sup>。平衡假定则认为反应物转变为产物，或者前一中间生成物转变为后一中间生成物都处在平衡或接近平衡的状态。

根据平衡假定和 Bodenstein 稳态近似原理，则单分子分解的 Lindemann 机理，可写为



为简化计，以  $A, B, C$  分别表示反应物  $A$ ，中间生成物  $B$  和产物  $C$  的浓度。则其动力学方程为

$$\left. \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = -k_1A + k_{-1}B \\ \frac{dB}{dt} = k_1A - k_{-1}B - k_2B \\ \frac{dC}{dt} = k_2B \end{array} \right\} \quad (1.2)$$

利用 Laplace 变换, 解式(1.2), 得无因次解:

$$A^* = \frac{1}{\lambda_1^* - \lambda_2^*} [(1 - \lambda_2^*)e^{-\lambda_1^* t^*} + (\lambda_1^* - 1)e^{-\lambda_2^* t^*}] \quad (1.3)$$

$$\begin{aligned} B^* &= \frac{(\lambda_1^* - 1)(1 - \lambda_2^*)}{k_1(\lambda_1^* - \lambda_2^*)} (e^{-\lambda_2^* t^*} - e^{-\lambda_1^* t^*}) \\ &= \frac{1}{\lambda_1^* - \lambda_2^*} (e^{-\lambda_2^* t^*} - e^{-\lambda_1^* t^*}) \end{aligned} \quad (1.4)$$

其中

$$\lambda_1^* = \frac{1}{2} [1 + k_{-1}^* + k_2^* + \sqrt{(1 + k_{-1}^* + k_2^*)^2 - 4k_2^*}] \quad (1.5)$$

$$\lambda_2^* = \frac{1}{2} [1 + k_{-1}^* + k_2^* - \sqrt{(1 + k_{-1}^* + k_2^*)^2 - 4k_2^*}] \quad (1.6)$$

$$A^* = A/A_0, B^* = B/A_0, t^* = k_1 t, k_2^* = k_2^*/k_1, k_{-1}^* = k_{-1}/k_1.$$

这里已假定  $t=0$  时,  $B=C=0$ , 在这种情况下, 平衡假定和稳态近似都可以应用。

如果对  $B$  应用稳态近似, 即  $dB=0$ , 则式(1.2)可简化为

$$B_{ss}^* = \frac{A^*}{k_{-1}^* + k_2^*} \quad (1.7)$$

从而  $dC/dt$  变为

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \frac{k_2^*}{k_{-1}^* + k_2^*} A^* \quad (1.8)$$

为了检验稳态近似应用于  $B$  的可靠性, 可用偏差因子  $D_{ss}$  表示稳态近似的偏差程度。由式(1.7)和(1.8), 可求得<sup>[3]</sup>,

$$D_{ss}(k_i^*, t^*) = (k_{-1}^* + k_2^*) \frac{B^*}{A^*} \quad (1.9)$$

当  $t^*$  趋于无穷大时, 式(1.9)变为

$$D_{ss}(k_i^*, \infty) = (1 + k_2^*/k_{-1}^*)(1 - \lambda_2^*) \quad (1.10)$$

如以  $t_s$  表示体系达到  $D_{ss}=1$  状态所需的时间, 再将稳态近似应用于式(1.4)时, 可得

$$t_s^* = \frac{\ln(\lambda_2^*/\lambda_1^*)}{\lambda_2^* - \lambda_1^*} \quad (1.11)$$

再由平衡假定, 有

$$\frac{B_{\text{eq}}}{A} = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad (1.12)$$

$$\left(\frac{dC^*}{dt^*}\right)_{\text{eq}} = \frac{k_2^*}{k_{-1}^*} A^* \quad (1.13)$$

$$D_{\text{eq}}(k_i^*, t^*) = \frac{k_{-1}^* B^*}{A^*} \quad (1.14)$$

则由式(1.10)和(1.14), 可得

$$D_{\text{eq}}(k_i^*, t^*) = \frac{k_{-1}^*}{k_{-1}^* + k_2^*} D_{\text{ss}}(k_i^*, t^*) \quad (1.15)$$

当  $t \rightarrow \infty$  时, 有

$$D_{\text{eq}}(k_i^*, \infty) = (1 - \lambda_2^*) \quad (1.16)$$

Volk<sup>[3]</sup>曾导出  $D_{\text{ss}}$  对  $t^*$  和  $D_{\text{eq}}$  对  $t^*$  的关系, 并绘得如图 1.1 和图 1.2 的关系曲线。

从图 1.1 可知: 当  $k_2^*/k_{-1}^* < 1$  时, 则  $k_2^*/k_{-1}^*$  的值越小, 稳态近似越可靠。反之, 当  $k_2^*/k_{-1}^* > 1$  时,  $k_2^*/k_{-1}^*$  的值越小, 稳态近似的可靠性越差。从图 1.2 可见: 当  $k_2^*/k_{-1}^* < 1$  时, 随着  $k_2^*/k_{-1}^*$  值的减小, 平衡假定的可靠性越高。反之, 而当  $k_2^*/k_{-1}^* > 1$  时, 就不能再假定产物和反应物, 或中间生成物之间处于平衡状态了。

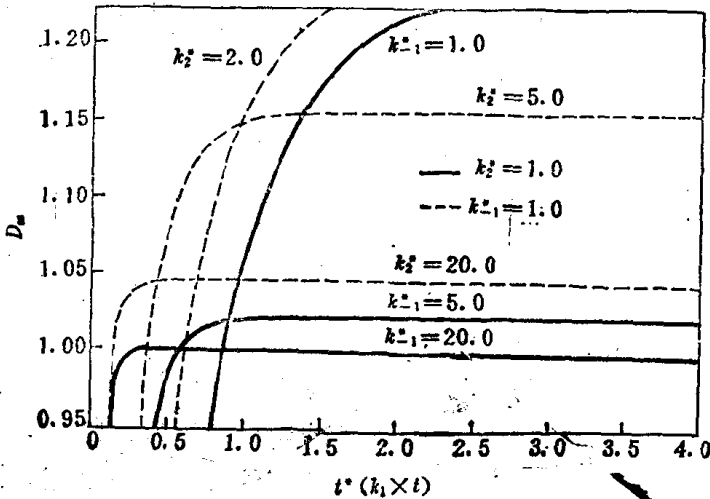


图 1.1  $D_{\text{ss}}$  对  $t^*$  的曲线

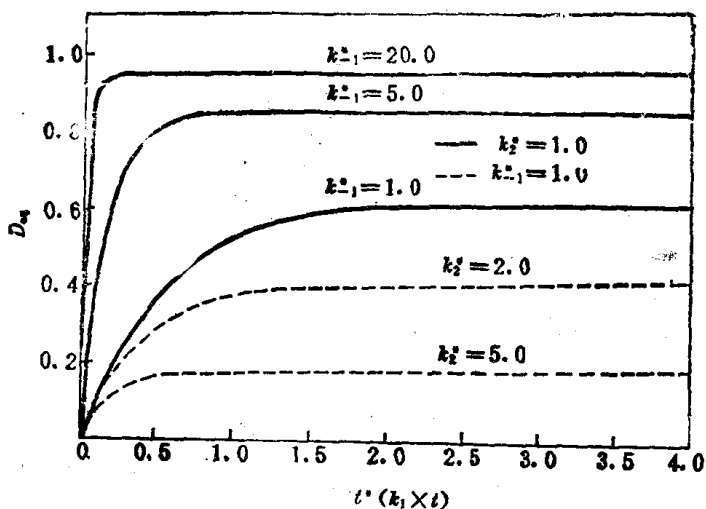
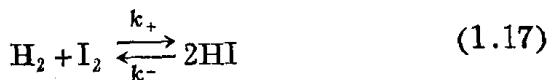


图 1.2  $D_m$  对  $t^*$  的曲线

### 1.3 反应独立性原理

根据质量作用定律，从一复杂的反应机理导出这个复杂反应的宏观反应速率时，要用到反应独立性原理。这个原理指出：任一反应的反应速率与体系中是否存在有其他反应无关。

早在上一世纪末，Bodenstein<sup>[4]</sup> 研究生成 HI 的气相反应



时，发现此反应的总反应速率  $r_{\text{HI}}$  可由下式表示

$$r_{\text{HI}} = \frac{dC_{\text{HI}}}{dt} = k_+ C_{\text{H}_2} C_{\text{I}_2} - k_- C_{\text{HI}}^2 \quad (1.18)$$

也就是说，此反应的总速率等于正逆反应速率的差。同时，Ostwood 和 Kistiakowsky<sup>[5]</sup> 在研究一些酯类在乙醇水溶液中进行水解反应时，它们的水解反应净速率也都可表示为各自服从质量作用定律的两个相互独立而相互对峙进行的反应速率的差。因此，Ostwood 学派总结出这个反应独立性原理。有了这个原理，才能



从各基元反应的质量作用定律导出总包反应的总反应速率。

对于基元反应，反应独立性原理可表述为：基元反应的反应速率和其他动力学性能都可独立地根据质量作用定律和其他动力学规律求得，而与体系中其他基元反应无关。结合 Arrhenius 方程，还可表述成：一基元反应的速率常数，指前因子和活化能都不因其他基元反应的存在与否而有所改变。

例如，有以下两个基元反应：

反应 1



反应 2



根据质量作用定律，有

$$r_1 = k_1 C_A^2 C_B \quad (1.21)$$

$$r_2 = k_2 C_A C_X \quad (1.22)$$

或

$$-\frac{dC_A}{dt} = 2r_1 + r_2 = 2k_1 C_A^2 C_B + k_2 C_A C_X \quad (1.23)$$

$$-\frac{dC_B}{dt} = r_1 - 2r_2 = k_1 C_A^2 C_B - 2k_2 C_A C_X \quad (1.24)$$

当然，严格地讲，第三组分 X 的加入，不论 X 是否会引起第二个基元反应，也都有可能引起反应 1 的速率的改变。这是属于动力学介质效应问题，将在本书第 7~9 章中讨论。

## 1.4 广义酸碱催化原理

生物化学中有许多反应是牵涉到要从与羰基或羧基相毗连的碳原子上摘取质子的反应。奇怪的是：这类反应的速率常数远比从溶液中的底物和碱的  $\Delta pK_a$  值估算的正常速率常数高出许多<sup>[6]</sup>。