

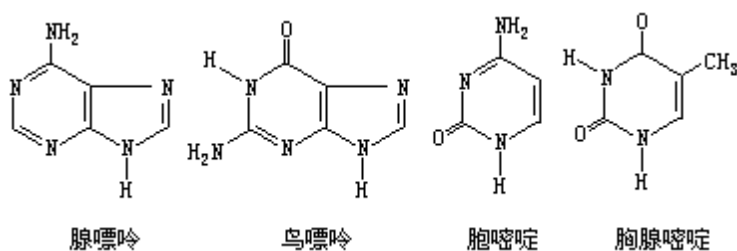
### 三、核酸化学的兴起

核酸是另一种重要的生命物质，它的发现比蛋白质约晚 30 年。

米歇尔 (Miescher, Johann Friedrich, 1844—1895), 瑞士生物化学家。出生于一个卓越的科学家家庭。他的父亲约翰·弗里德里希 (Johann Friedrich) 和伯父威廉·希斯 (Wilhelm His) 都是巴塞尔大学解剖学教授。米歇尔起初在巴塞尔学习医学, 但感到他的轻度耳聋症对于一个内科医生来说可能是一种障碍。遂转向攻读生理化学。因此, 从 1868 年到 1870 年他在蒂宾根的菲利克斯·霍珀—赛勒 (Felix Hoppe-seyler) 指导下学习有机化学并在莱比锡的卡尔·路德维希 (Carl Ludwig) 实验室学习生理学。1871 年他被任命为巴塞尔的生理学教授。

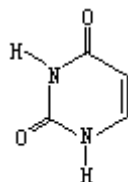
正是 1869 年在蒂宾根研究脓细胞的时候, 米歇尔获得了十分重要的发现。当时人们认为这样的细胞主要是由蛋白质构成, 但是米歇尔注意到某种不属于迄今已知的任何蛋白质物质的存在。事实上他能证明这种物质完全不是蛋白质并且不受消化蛋白酶——胃蛋白酶的影响。他还证明了这种新的物质仅仅来自细胞核, 因此叫它“核质” (nuclein)。米歇尔不久就证明可以从许多其他细胞获得核质, 它除了含有通常的有机分子成分——碳、氧、氮和氢外, 还含有磷, 这是不寻常的。直到 1871 年, 被霍珀—赛勒 (他想证实这些结果) 推迟了的米歇尔论文才得以发表。在这篇论文中, 他宣布在大量细胞核中存在着非蛋白质的含磷分子。

1889 年理查德·奥尔特曼 (Richard Altmann) 给它重新命名为核酸。直到 1953 年詹姆斯·沃森 (James Watson) 和弗朗西斯·克里克 (Francis Crick) 宣布它的结构之前, 人们才清楚了该分子在细胞中的准确作用。米歇尔在自己的短暂生命结束前, 继续研究从莱茵河大麻哈鱼 (Rhine Salmon) 的精液中提取的核质。他花了许多时间苦思受精化学, 甚至在 1874 年推测“如果谁想假定一种简单的物质……是受精作用的特定原因, 无疑他首先想到的是核质”。不幸的是米歇尔没有在这个基础上继续做下去, 他宁可去探索受精作用的物理模型。然而别的有机化学家积极地继续了他的研究工作。1893 年, 奥尔布雷克特·科塞尔 (Albrecht Kossel) 成功地识别了 4 种核酸碱基。



德国生物化学家科塞尔 (1853—1927), 先后任马尔堡和海德堡大学生理学教授 (1895—1923)。他最初学医, 后来在菲利克斯·霍珀—赛勒影响下转向生物化学。在斯特拉斯堡 (1877—1881), 科塞尔是霍珀—赛勒的助手, 继续了关于称为核质的细胞物质的研究, 已证明核质含有蛋白质和非蛋白质部分 (嘌呤物和嘧啶物) 以及碳水化合物。科塞尔还研究过精子中的蛋白质, 他是第一个分离出组氨酸的人。由于他在细胞和蛋白质方面的成就, 他被授予 1910 年诺贝尔生理学或医学奖。

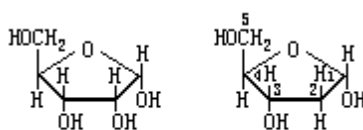
据知，核酸以两种形式存在，一种在动物的胸腺中，另一种在酵母中。科塞尔证明胸腺核酸含有四种氮的化合物：腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶，而酵母核酸的不同之处在于含有尿嘧啶而不是胸腺嘧啶。尿嘧啶的结构式如下：酵母核酸中，同时还存在着碳水化合物和磷，然而并不知道它的结构和功能。莱文的工作对这些问题得出某些结论。



尿嘧啶

俄国—美国生物化学家莱文 (Levene, Phoebus Aaron Theodor, 1869—1940)，莱文 1891 年从圣彼得堡获医学博士学位后，随他的家庭移居美国并在纽约哥伦比亚大学攻读化学课程。后来在德国在埃米尔·费歇尔 (Emil Fischer) 和阿尔布雷希特·科塞尔 (Albrecht Kossel) 指导下学习化学，他们引导他研究核酸。1905 年他到新组建的洛克菲勒医学研究所工作并在那里度过他的后半生。

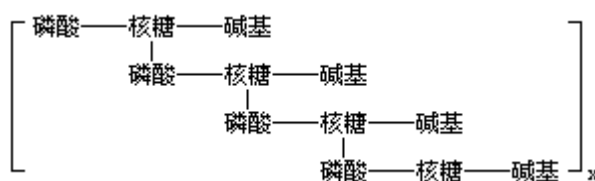
1909 年莱文发现存在于酵母核酸中的碳水化合物是戊糖核糖；然而直到 1929 年才成功地鉴定了胸腺核酸中的碳水化合物。它也是一个戊糖，但是缺少核糖的一个氧原子，因此叫做脱氧核糖。



核糖

脱氧核糖

这是首次发现脱氧核糖核酸，因此核酸也就有脱氧核糖核酸 (DNA) 和核糖核酸 (RNA) 之分。他们还证明它是由更简单的核苷酸组成，而核苷酸则是依碱基、核糖、磷酸的顺序连接而成。由于当时分析不够精确，得到了核酸中四种碱基含量相等的错误结果，从而推导出错误的“四核苷酸假说”。这个假说提出由四个含不同碱基的核苷酸相连接成为一个基本单位，再聚合成核酸大分子。如图：



莱文在确定核酸为与蛋白质无关而存在的真正的分子方面取得了成功，但是他为这种阐明所付出的代价是给它们强加一个不合理地简单而重复的结构。因此，当探索达到分子水平的生物个性时，更复杂和多变的蛋白质结构比核酸“单调的”形式更受优待，并且一代生物化学家曾错误地在氨基酸的无穷潜力中寻找基因的结构。

当莱文去世前不久听到关于奥斯瓦尔德·艾弗里 (Oswald Avery) 证明脱氧核糖核酸起决定性作用的第一流研究工作时，他是怀疑的。过了 13 年，詹姆斯·沃森 (James Watson) 和弗朗西斯·克里克 (Francis Crick) 提出了他们的著名的双螺旋结构并完成了莱文和其他生物化学家在 20 世纪初开

始的革命。

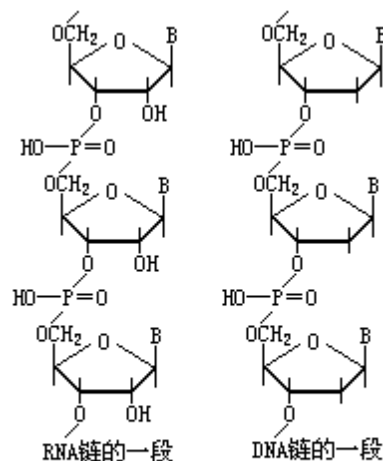
其间，英国化学家托德 (Todd, Alexander Robertus, 1907—, 中国科学院院士、有机化学家张滂的老师) 在核苷、核苷酸和辅酶化学研究中作出了决定性的贡献。为此，他获得了 1957 年诺贝尔化学奖。

当时已知的事实是，DNA 对碱相当稳定，而 RNA 则容易发生碱水解，生成核苷酸。1949 年 W·科恩 (Cohn) 用离子交换树脂从酵母核糖核酸碱水解液中分离到了 4 对异构的核苷酸。托德用合成的样品证明这 4 对核苷酸分别是 4 种核苷的 2'-磷酸酯和 3'-磷酸酯。在这个十分关键但又颇费思索的事实面前，A·福诺 (Fono) 早些时候发表的但没引起注意的关于甘油磷酸酯水解的工作使托德茅塞顿开，所有 RNA 在碱水解中令人迷惑不解的事情，以及 RNA 和 DNA 在碱水解中的不同行为都得到了合理的解释。RNA 的水解可分为两步：第一步生成核苷的 2',3'-环磷酸酯，第二步 2',3'-环磷酸酯水解产生 2'-核苷酸和 3'-核苷酸。而 DNA 分子中由于不存在 2'-OH，上述反应不能反生，因而在碱性溶液中是稳定的。托德进一步用合成的 4 种 2',3'-环核苷酸的水解和酶解证实了上述推断。

在 1951 年的第七十五届美国化学年会上，他提出了 RNA 和 DNA 这两类核酸的骨架结构是 3',5' 连接的线状多核苷酸的报告，并于次年 1 月在化学会志上发表。

托德提出的核酸结构通式，为稍后的沃森-克里克 DNA 双螺旋结构模型的诞生奠定了基础。根据 J·D·沃森 (Watson) 的回忆，当他和 F·H·C·克里克 (Crick) 构筑了 DNA 模型后，他们的领导人 W·L·布拉格 (Bragg) 爵士坚持要请托德来看。直到托德对他们的模型表示赞同，他才放心。

一旦了解清楚了核酸的结构，人们就有可能合成它。中国生物化学家王德宝 (1918—) 在 1968—1981 年间在上海生物化学研究所参加并领导了世界上首次人工全合成酵母丙氨酸转移核糖核酸取得了成功，为我国核酸研究打下基础。



B=嘌呤或嘧啶

图14-2 核酸的结构通式

到目前为止，我们对核酸已取得如下认识：

像多糖和多肽一样，核酸也是聚物质，其分子量高达几百万。核酸存在于除哺乳动物红细胞以外的所有活细胞内。核酸有着几乎多到无限的可能结构，使得信息能以密码的形式记录在分子结构中，这种方式就像使用少数几种语言符号就能表达这本书中许多概念的情况有些类似。这些被贮存的

信息据信能控制下一代的遗传特征以及有机体的许多不断发展的生命过程。

核酸可以分为两类，一类含有脱氧核糖，另一类含有核糖。前者叫脱氧核糖核酸（DNA），后者叫核糖核酸（RNA）。DNA 主要存在于细胞核中，而 RNA 主要存在于核外细胞质中。

核苷酸是 DNA 或 RNA 的重复单元。这类物质含有一个单糖单位、一个含氮的碱和一或两个单位的磷酸。下图是说明核苷酸结构的一个实例。

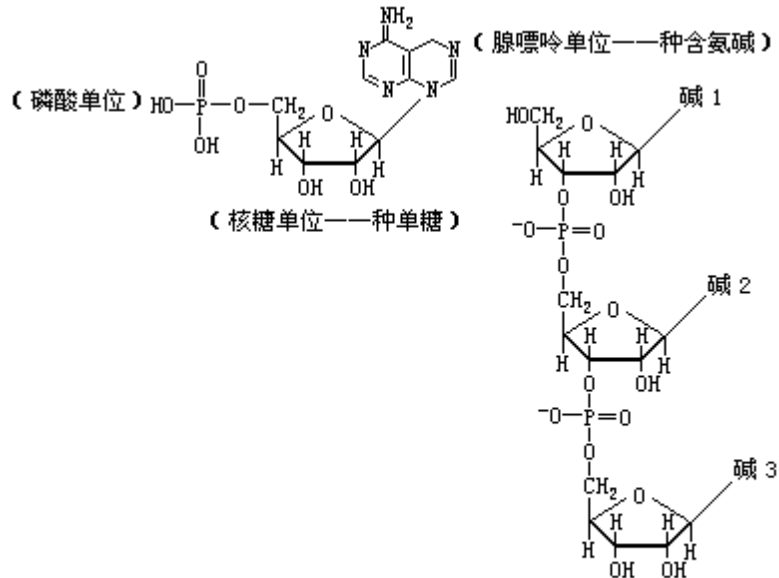


图14-3 一种三核苷酸的成键结构。碱1、2、3代表DNA和RNA水解时所得到的任意一种含氮碱。DNA和RNA的一级结构都是这种结构的延伸，使分子量高达数百万原子质量单位。

DNA 及 RNA 是多核苷酸。这些分子的分子量高达几百万原子质量单位。它们的可能结构的数目似乎是无限的。因为 DNA 是细胞核中染色体的主要部分，可以合理地设想，生物有机体的特征被编码于 DNA 中。据估计，现有二百多万种以上不同的生物体。即使每种个体只要求一种不同的 DNA 结构，以便使每一个个体都具有独特的特征，那也将要有相当数量的核苷酸组合。目前认为，某些类型的 RNA 可将 DNA 结构中的密码信息转移至细胞中的细胞质区域，在那里它们将控制数以千计正在进行的反应。

已经鉴定出三种主要的 RNA。它们是信使 RNA (mRNA)、转移 RNA (tRNA) 和核糖体 RNA (rRNA)。每种都有其特征的分子量和碱基组成。信使 RNA 通常是最大的，分子量在 25,000 至 100 万原子质量单位之间，它们包含有 75 至 3000 个单核苷酸单位。转移 RNA 的分子量在 23,000 至 30,000 原子质量单位之间，包含有 75 至 90 个单核苷酸单位。核糖体 RNA 的分子量在 mRNA 和 tRNA 之间，并且构成细胞中 RNA 总量百分之八十。

#### 四、糖类的研究

糖类又称碳水化合物，其中含糖、淀粉、糊精、纤维素等。在生理上，其中尤其在营养生理上和科学技术上是极其重要的物质。在自然界再也没有其它有机物的量能比得上纤维素那么多了。碳水化合物也是其它种种天然产物的重要成分。在这些产物中，碳水化合物与各种醇、酚、酸等化合生成糖苷和丹宁的形式存在，因此，化学家当然应该尽力把碳水化合物的结构研究清楚。

在 19 世纪，E·费歇尔已经在碳水化合物的组成和结构方面做了开创性的工作，此处无庸赘述。虽然 E·费歇尔的直链结构式可以大体上表示出这些碳水化合物的性质，但是却无法解释为什么碳水化合物在溶解后有阻碍分子重排的现象。显然，碳水化合物的分子除 E·费歇尔结构式所表示的形式以外，可以采取其他形式。后来，科学家们逐渐知道了糖分子的骨架结构不是 E·费歇尔所想象的那种链式结构，而是环状结构。

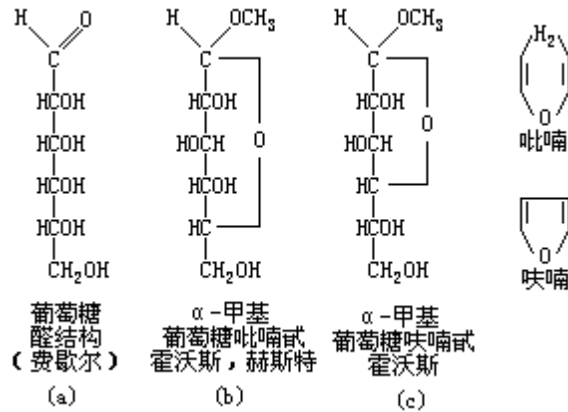
尽管 E·费歇尔为两个甲基葡萄糖式指定了环结构，从而正确地解释了这两个化合物的存在；但他却未把这种环结构扩大到葡萄糖本身，因为他感到这种扩大是不适宜的。他并没有认识到这个问题与 1846 年迪布伦弗特 (A.P.Dubrunfaut) 发现的变旋现象有关，迪布伦弗特发现新制葡萄糖溶液旋光不稳定，逐渐减小到比旋光达到  $+52.5^\circ$  为止。1895 年 C·坦莱特 (Charles Tanret) 报导了两个葡萄糖异构体的制备，一个比旋光为  $+113^\circ$ ，另一个比旋光为  $+19^\circ$ 。将这两个异构体溶于水后，它们的比旋光改变到  $+52.5^\circ$ 。

1903 年，爱德华·F·阿姆斯特朗 (1878—1945) 证实  $\alpha$ -葡萄糖式用苦杏仁酶水解得高旋光构型的葡萄糖 ( )，而用麦芽酶来乳化  $\beta$ -葡萄糖式得到低旋光构型的葡萄糖 ( )，这样就揭示了 E·费歇尔的甲基葡萄糖式存在两种构型的葡萄糖。在以后的 30 年里，由于对含氧环性质的特别注意，人们进行了有关糖分子结构的研究。

今天，我们知道的碳水化合物分子的环状结构，就是根据 W·霍沃思 (Haworth, Sir Walter Norman, 1883—1950) 的研究结果而来的。

霍沃思为英国生物化学家，1920 年到达勒姆大学任有机化学教授，几年以后任化学系主任。1925 年被伯明翰大学化学系聘为教授和系主任。1937 年，因“在碳水化合物和维生素方面的研究成果”和瑞士 P·卡勒 (P.Karrer, 1899—1971) 共享诺贝尔化学奖。

他的这项研究工作开始于苏格兰的圣·安德鲁斯大学。这个大学的化学教授 T·珀迪 (T.Purdie) 和他的接班人 J·欧文 (J.Irvine) 发现了一个很好的研究碳水化合物的方法，他们制备了糖的甲基醚，并对碳水化合物的化学作出了重要贡献。这时，珀迪是霍沃斯的老师，霍沃斯把这个方法大大加以改进，将这些醚非常有效地用于测定环发生闭合的位置。1926 年左右，霍沃斯和赫斯特 (Hirst) 显然了解到甲基葡萄糖式普遍以吡喃环的构型存在。后来霍沃思提出呋喃环结构也是可能的，尽管葡萄糖的平衡主要在吡喃一边。



霍沃斯的成果成了所谓碳水化合物化学上的文艺复兴或第二个黄金时代。到了1928年，他们提出了麦芽糖、纤维二糖、乳糖、蜜二糖、棉籽糖的化学组成和结构，还对淀粉、纤维素、木聚糖、菊糖等多糖的基本化学结构，以及糖的内酯及其旋光性进行了研究，为糖类化学的基础研究做出了重要贡献。

糖类是靠植物从水及大气中的二氧化碳合成的。因为合成反应是由具有光能的量子所激发，故此过程称为光合作用。这是一个吸收能量的过程，因此糖类是高能化合物。这些化合物是植物和动物的新陈代谢过程的重要能量来源。葡萄糖和其他某种单糖是细胞的快速能量来源。多糖（例如淀粉）中贮存了大量的能量。仅有多糖分解为单糖以后，其中贮存的能量才能被活细胞所利用。

某些复杂的糖类也被细胞用于结构之目的。例如木材的结构性质即部分来自纤维素。

已知单糖大约70种，其中20种是天然存在的。由于这些单糖具有许多能与水形成氢键的羟基，所以和很多有机化合物不同，它们极易溶于水。

最普通的单糖是D-葡萄糖，它存在于水果、血液和活细胞中。D-葡萄糖溶液是含有处于互相转化的动态平衡的(a)、(b)、(c)三种结构形式的混合物。以两种环状形式为主，只存在非常有限的直链式分子。

最重要寡糖是二糖：蔗糖、麦芽糖（来自淀粉）、乳糖（来自乳汁）。二糖是重要的食物。蔗糖以很高的纯度大规模生产。蔗糖最初产于印度、波斯。世界上蔗糖的生产约40%来自甜菜，60%来自甘蔗。蔗糖能提供很高的热值（1794卡/磅）。

多糖的分子量已知可以超过1,000,000。淀粉是多糖的一种。淀粉分子包含有许多连在一起葡萄糖单位。淀粉以覆盖有蛋白质的颗粒形式存在于植物中。这些颗粒受热时被破坏，其中所含的部分淀粉可溶于热水，可溶的是直链淀粉，剩余的是支链淀粉。

在结构上，直链淀粉是由-D-葡萄糖单位组成的直链聚合物。对于直链淀粉分子量的研究表明，一个链平均含有大约200个葡萄糖单位。支链淀粉是由-D-葡萄糖单位的分支链构成的。它的分子量通常大约相当于1000个葡萄糖单位。支链淀粉部分水解产生称为糊精的混合物。当然，完全水解产生葡萄糖。像淀粉在植物中一样，糖原是动物的能量贮存库。糖原与支链淀粉有基本相同的结构（葡萄糖单位的分支链），但糖原的分支更多。

纤维素是自然界中最丰富的多糖。与直链淀粉一样，它由D-葡萄糖单位组成。纤维素结构与直链淀粉结构间的差别在于D-葡萄糖单位之间连接方式

不同。在纤维素中，所有的葡萄糖单位都是 环形式的，与此相反，在直链淀粉中为 环。大约 2800 个  $\beta$ -D-葡萄糖单位通过 键合连接在一起，形成一纤维素分子。棉花（约 98% 是纤维素）的性质可以通过它的亚微观结构来解释。一小组纤维素分子（每个分子有 2000 至 9000 个 D-葡萄糖单位）由氢键几乎平行地联系在一起时，就形成了微纤维。微纤维是能看到的最小微观单位。宏观的纤维就是许多微观纤维的集合。棉花的吸水性质很容易用小的水分子由氢键固定在纤维束间的毛细管中来解释。淀粉与纤维素的不同结构是它们的可消化性有差别的原因。人及食肉动物不像许多微生物那样具有分解纤维素结构所必需的酶。