

## 六、酶和辅酶

### (一) 酶和辅酶的发现

酶也像维生素和激素一样，在生物的生命过程中起关键性的作用。所以酶的化学性质成了近百年来许多研究工作的对象。这方面的研究已经取得了很大的进展。早期在活化酒精发酵的氧化还原酶族上得到的研究结果尤其有价值。

贝采利乌斯曾认为糖变成酒精和二氧化碳的发酵反应是受某种物质催化而进行的，正像是过氧化氢受细铂粉末催化而分解那样。但是，在 19 世纪中期，巴斯德 (Pasteur) 证明了发酵作用是微生物引起的，并且把这种活力论的看法总结成一个定律叫“一切发酵过程中必需有活力才能进行”。李比希又提出了第三种解释。他认为糖所以能够分解是受了某种发酵物质影响的缘故，这种物质叫酵素。他还认为这种酵素十分激烈的运动，并且会把这种运动传递给糖分子。在 20 世纪前夕，德国化学家 E·毕希纳 (E. Buchner, 1860—1917) 证明了贝采利乌斯所提出的发酵作用是由于酶催化而进行的说法正确无误。酶是活的生物产生的，但发酵作用不一定要有生物存在即可进行。

毕希纳把新鲜酵母、细砂、矽藻土三者一同研磨，使细胞膜破碎，细胞内含物流出来。然后把研碎的物质放入油压机中在高压下挤出几乎是透明的黄色或棕色液体，其中含有大量蛋白质。把这种液体与糖的溶液混合，就会出现激烈的发酵作用。用的糖不管是蔗糖、葡萄糖、果糖、或者是麦芽糖，都可以。发酵过程中同时生成二氧化碳和酒精，而且经过仔细研究证明，所放出的二氧化碳与酒精数量的比例，与用酵母菌使糖发酵时完全一样。毕希纳这项研究证明了酒精的发酵是个酶催化的过程，没有细胞存在下也可以进行。

为了反驳认为挤出的液体中可能仍然含有活着的残余物质或活着的酵母细胞碎片的说法，毕希纳和他的同事又进行了一系列研究，最后证明了发酵作用的进行不依靠活的有机物。许多毒物，肯定可以杀死细胞，但很少影响挤出来液体的发酵作用。这种发酵用的酶，可以用乙醇从挤出的液体中沉淀出来。这种沉淀操作至少重复了两次都没有使酶的发酵活性消失，但是酵母细胞经过这种沉淀操作后，就会死亡。毕希纳还用别的方法证明，酒精发酵是一种酶催化过程，在细胞死亡之后这一过程还可继续进行。

毕希纳发现的重要意义在于他认识到了酵母发酵（发酵过程的最初原型）属于一种酶反应，它对动物和植物生命过程极端重要。因而他对这一领域中真正的化学研究开辟了一条途径。“由于他的生物化学研究和他发现了无细胞发酵”而于 1907 年获得了诺贝尔奖金。

毕希纳曾经考虑到醇酶可能不是均一物质，而是由至少两种组份组成，但是他未能提出任何令人信服的证据。这一问题便留待英国的 A·哈登 (A. Harden, 1865—1940) 来阐明。

哈登曾研究如何防止毕希纳的压榨酵母汁的所谓自溶作用（自裂解或腐解），并发现向糖溶液中添加过滤了的和沸腾过的酵母汁会对发酵有明显的加速作用。更加仔细地研究证明，这种增加发酵作用是归因于煮沸过的酵母汁中两种重要成分，即磷酸酯和酶组分（所谓的辅酶），为了进行发酵必需

存在辅酶和磷酸酯。

哈登和扬 (Young) 一起曾经进行了一系列的实验, 更仔细地研究了磷酸的功能。他们成功地分离了某些糖和磷酸的化合物, 其中有一种己糖二磷酸酯, 即所谓的发酵磷酸酯。已证明发酵的产率与所加入的磷酸酯量有一定的关系, 从而确定了磷酸酯在发酵过程中的根本重要意义。为了更仔细地研究辅酶在发酵过程中所起的作用, 哈登和扬进行了如下重要实验: 在高压下挤压通过多孔性瓷滤器的压榨酵母汁饱含着明胶。通过这种超滤的办法, 酵母汁便分裂成两种组分, 它们单独都不具有任何发酵作用; 但再将它们混合在一起, 酵母汁又有了原来的发酵性能。单独添加磷酸酯并不能增加它们任何一个的发酵作用。由此哈登得出结论, 发酵是同时存在一种用超滤法能够分离的较大分子所组成的酶 (这可以认为是实际的醇酶) 和一种相当小的分子物质, 即所谓的辅酶。

哈登和扬曾想浓缩辅酶, 以便能够测定其化学性质, 但成效不大。这尚待在斯德哥尔摩的 H·欧勒·切尔平 (H.Von Euler-Chelpin, 1873—1964) 和他的同事来解决。

欧勒继续进行哈登的关于发酵过程中磷酸和辅酶的功能的研究, 详细研究了与此过程有关的一些反应。他证明辅酶对形成哈登的己糖二磷酸酯起着重要作用, 既有直接作用, 又有像欧勒的同事 R·尼尔森 (R.Nilsson) 所设想的那种间接作用, 即通过哈登和罗比森于 1914 年所发现的一磷酸酯的转变而起作用。而且实验证明, 辅酶还促进醛转变成醇和酸。它对碳水化合物和醛类的作用应当相同 (在发酵和生命过程中), 故详细研究辅酶的反应性能的深远意义是显而易见的。

欧勒和 K·迈尔贝克 (K.Myrbäck) 通过一系列的纯化操作, 成功地制得了辅酶溶液, 其活性比原来的酵母汁高五百至八百倍。由于制得了这样大的浓度, 故有可能研究其化学性质。它的分子量固定在大约 490, 它的表现很像某种核苷酸, 因为在一种酶 (所谓的核苷酶) 的影响下它会损失活性, 这种酶能够分解辅酶物质。它的碱基可以认为是腺嘌呤, 其碳水化合物 (至少大部分碳水化合物) 为戊糖, 这是因为当它用酸蒸馏时会产生戊糖。

由于同他的发酵过程的研究有联系, 故欧勒也研究了生存于活细胞中并影响着生物呼吸过程一系列中间化合物, 他发现一些酶类只有在辅酶存在下才有活性。这是极端重要的结果, 因为这解释了为什么辅酶很频繁地出现于植物和动物的组织中。它是一切生命过程中具有根本重要性的物质。

欧勒的研究清楚地指出了哈登这位先驱者研究发酵过程的重大价值, 他们二人共同获得并均分了 1929 年的诺贝尔奖金, 这是“由于他们对糖发酵和发酵酶的研究”。

酶类的奇特性质在于, 它们能够转变比自己体重大几百万倍的被作用物质。在活的生物体中, 极小量的酶也有活性。因为酶类的存在量很少, 它们很敏感以及容易转变或消灭, 故已证明酶类难于制备成纯粹形式。

因此, 当美国的 J·B·萨姆纳 (J.B.Sumner, 1887—1955) 曾于 1926 年报导, 他已设计了一种惊人的简单方法用来制备能够分解尿素的尿素酶时, 曾引起了一场很大的轰动。他开始是使用一种酶活性很高的物质 (其酶活性超过以往所有尿素酶产源), 亦即为一种植物豆制粉, 这种植物非常富含美国人叫做“杰克豆” (Jack bean) 的一种酶 *Canavalia ensiformis*。将这种含酶粉研碎用稀丙酮液溶解, 滤去悬浮物并冷却。将滤液在冰箱中保

持 24 小时，这时便出现晶体，再用离心法使晶体与溶液分离。这样分离出的物质，活性比原来的 *Canavalia* 酶粉的活性高出约 700 倍。它能够再结晶而不损失其活性。已证明它是一种蛋白质，在斯维德贝格型超离心机上作分级试验时发现是均一物质，分子量不低于 483,000。

萨姆纳谈到他用简单方法成功地分离出了酶，在开始时遇到了某些怀疑论。例如杰出的化学家维尔施泰特 (Willstätter) 曾在分解蔗糖的转化酶的纯化方面做了许多工作，但是并未得到有活性的转化酶，甚至是高度浓缩形式。他怀疑酶是否为蛋白质。

但是萨姆纳的同乡 J·H·诺斯洛普 (J.H.Northrop, 1891—1987) 曾进行了大规模的酶的纯化，他浓缩诸如尿素酶等以高稳定性为特征的酶类。在 1930 年他曾报导，已制得了胃蛋白酶 (它存在于胃液中和能分解蛋白质) 晶体。此后不久他又成功地分离出了存在于胰腺中的两种蛋白酶，他将它们叫做胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶。他还制得了结晶形状的胃蛋白酶原，为没有活性的胃蛋白酶的酶原。在随后的若干年，诺斯洛普及其助手成功地得到了其它几种酶而载入史册。他还详细地研究了所分离出的一些物质的均一性和纯度，并带有结论性地确定了这些酶类的蛋白质性质。诺斯洛普及其同工作者为制备纯酶所设计的方法，对后来的研究是有重大价值的。

萨姆纳和诺斯洛普的开创性工作，使后来的人有可能详细研究酶类化学性质，化学家们今天利用明确分类的酶制品已能比过去远远更加系统地和有远远更多成功机会地研究这些物质所发生的变化。

酶类纯化的成功，对其它研究工作有刺激作用。美国的 W·M·斯坦利 (W.M.Stanley, 1904—1971) 曾经想证明病毒传播体是某些蛋白质，他的作法是使这些病毒遭受某些蛋白质分解酶 (蛋白酶) 的作用；但是在 1934 年他却按照萨姆纳和诺斯洛普所使用的成功方法改进了自己的研究方法。第二年 he 已从受到所谓花叶病侵袭的许多烟草中分离出了一种结晶物质，证明具有某种蛋白质的所有性能，同时是高度传染性的。这是很明显的传染剂。后来证明这种结晶物质含有核酸为其重要组分。

## (二) 维生素的发现及其合成

维生素的概念是 1912 年由波兰生物化学家 C·芬克 (Funk, 生于 1884 年) 提出的，当时他正在伦敦的李斯特研究所工作。那时 he 已熟知脚气病，他的一些同事认为该病是由缺少一种氨基酸引起的。芬克在柏林作艾米尔·费歇尔实验室阿伯德哈尔登的助手时，就进行过氨基酸的实验。他分离了大米和米糠中的蛋白质，但不久就清楚了，这种病不是由缺少一种氨基酸引起的。他先对米糠后来又对同样可治愈该病的酵母进行了研究，分馏出了非氨基酸类含氮化合物，得到了一种疗效很高似乎属于嘧啶类的化合物，以及一种证明是烟酸的晶体。因为这两种物质都是有机碱，并都存在于生命过程中，所以芬克提议将这种微量营养素起名为 *vitamine* (维生素)；若缺少它就会引起脚气病、坏血病、糙皮病以及可能为软骨病等类似一些营养缺乏症。尽管对这个名称有过一些反对意见，但它还是被普遍采用了，而当后来知道不是所有的这类物质都是胺时，该名就被简化为 *vita-min* (维生素)。

### 维生素 A 和胡萝卜素

在对老鼠进行实验时，麦科勒姆 (Elmer V.McCollum, 1879 - 1967) 和

M·戴维斯了解到，在食物中加进奶油脂和蛋黄脂，会促进老鼠的成长发育；而当用猪油或橄榄油作合成食物中的热源时，却不能促进老鼠的成长发育。麦科勒姆和戴维斯偶然给老鼠吃了混有乳清的乳糖，并不清除老鼠的粪便，这样却意外地促进了老鼠的成长发育，而若不这样做，老鼠的食物就仍旧缺乏营养，他们还证实，称为“脂溶性 A”（后来称为维生素 A）的这种生长素，与脂肪中的非甘油脂部分有关，并同样存在于肝和肾的腺组织中以及植物的花中，但不存在于动物的脂肪组织中及植物油中。

以后 20 年里，有关食物中蛋白质含量的研究非常活跃，但由于不纯食物、种类变异和各种不良因素的存在而使结果常常变得混淆不清。

1919 年，斯廷博克（Steenbock）认为，维生素 A 的活性与含有胡萝卜素的黄色食物有关。但其他研究者证实，肝和鱼肝油等不含胡萝卜素的物质也有这种活性。最后有人提出，胡萝卜素能转变成维生素 A，从而可防止维生素 A 的不足。帕尔默、维尔施台德、库恩、崔希斯特和卡勒尔四个实验室对类胡萝卜素色素进行了广泛研究，从而分离出了与之密切相关的胡萝卜素、叶黄质和番茄红素，并研究了这些物质的性质。卡勒尔观察到，这些化合物中有的含有 一紫罗酮环，并接着确定了 一胡萝卜素和有关色素的结构。人们发现维生素 A 的结构相当于半个分子的 一胡萝卜素，其侧链的一端带有一个醇基。后来在伊利诺伊州的 R·E·福森实验室和海德堡的库恩实验室完成了维生素 A 的合成。

#### 维生素 D

曾有人一度把软骨病的预防和治疗同脂溶性 A 联系起来，但到了 1919 年，E·梅兰比（Mellanby）证实，给狗吃含丰富维生素 A 的食物，它们仍会得软骨病。1922 年，麦科勒姆用氧化的方法破坏了鱼肝油中的维生素 A，并发现老鼠会因缺乏维生素 A 而患眼疼，但不会因缺乏维生素 A 而得佝偻病。他给抗佝偻病素起名为维生素 D。

美国哥伦比亚的 H·L·谢尔曼（Sherman，1875—1955）所研制的食物揭示了钙和磷对这种疾病的作用。J·霍普金斯（Hopkins）的麦科勒姆小组研究了各种食物对动物骨骼的钙化作用。

对软骨病与缺少阳光之间的关系多年来一直模糊不清。20 年代初，有几篇报告曾指出，将吃了会引起佝偻病的食物的老鼠，放在阳光下或紫外线下或甚至用紫外线去照射老鼠窝和窝中老鼠不呆的地方，对老鼠的健康都是很有益的。在这方面，斯廷博克和 A·布拉克曾报告说，用光照射会引起软骨病的食物，能预防这种病。美国哥伦比亚的 A·F·赫斯和 M·温斯托克也报告过类似的发现。威斯康星大学的一批校友获取了斯廷博克发明的专利权，他们准许食物和药品制造商们能用来增加酵母、牛奶和其它产品的营养价值，而把收益用来支付该大学的研究费用。

斯廷博克和赫斯都曾寻找维生素元的来源，并很快就把它与脂肪中的固醇蛋白质联系起来。维生素 D 的化学结构问题是在 30 年代，由格廷根的温道斯（Windaus）和英国国家卫生研究所的 F·A·艾斯丘（Askew）等人最终解决的。温道斯所作的固醇结构的研究工作实际上对解决这一问题起了重要的作用，因为麦角醇（人工固醇）经辐射转变为维生素 D<sub>2</sub>。还有另外一个活性化合物，即 D<sub>3</sub> 证明是来自 7—脱氢胆固醇。

#### 抗坏血症维生素

有关维生素 C 的研究工作进展很慢，尽管 1907 年，曾证实豚鼠易受这种

维生素不足的影响。但由于这种维生素的不稳定性及设计另外一种适当食物方面的困难,使得研究工作一直拖延到 20 年代。1928 年 A·圣—捷尔吉(Szent-Györgi, 生于 1893 年)在霍普金斯实验室进行生物氧化研究时,从肾上腺、桔汁及甘蓝中分离出一种叫作己糖醛酸的强还原性物质。1931 年,匹兹堡的查尔斯·G·金(King)分离了一种结晶物质,这种物质能预防豚鼠得坏血病,假若给豚鼠每天喂 0.5 毫克的话。J·斯维尔比利和圣—捷尔吉证实,查尔斯·G·金所得的结晶与己糖醛酸是同一种物质,并随后用匈牙利红胡椒制备了大量这种物质。

接着,赫斯特、霍沃思和卡勒尔三个实验室继续研究了该物质的结构。赫斯特证实,该物质与 D—古罗糖有关系,并在随后不久就作出了它的结构证明。巴塞尔的 T·赖希斯坦(Taddeus Reichstein)实验室在该物结构被证明之前,就已完成了它的合成。1933 年,圣—捷尔吉和霍沃思给该物命名为抗坏血酸。不久,工业上就合成出了这种维生素,并使它成为一种相当便宜的药品。

### 维生素 B 复合物

1915 年,当麦科勒姆提出水溶性 B 一词时,他并不相信这个词除了包括能治脚气病的一种营养素(被称为维生素 B<sub>1</sub>)外,最终还会包括其它六种营养素。然而,对不同的原始物(米糠、酵母、肝)、不同的基本食谱和不同的物种所进行的研究工作逐渐揭示出,水溶性 B 一词包括一组维生素。

人们可以十分清楚地给抗脚气病素下一个定义。早期的工作旨在分离和鉴定它。早在 1912 年,有人就用大米糠制出了该维生素的有效浓缩物,但进一步的纯化却难进行。直到 1936 年,荷兰工作者 B·C·P·让森(Jansen)和 W·P·道纳司(Donath)才分离出了它的活性结晶。其他工作者也制备过类似的结晶,并报告过它含有硫。R·R·威廉斯(Williams, 生于 1886 年)曾在菲律宾研究过这个问题,在他担任贝尔电话实验室的化学部主任时,曾研制了一种方法,可从一吨大米糠中分离出 5 毫克的这种维生素的结晶。他与默克公司化学家们合作,确定这种活性化合物是一个与一种噻唑衍生物键合的嘧啶核。1936 年,威廉斯开始进行该维生素的工业合成。威廉斯曾给该维生素起名为 thiamin,后被人们以 thiamine(硫胺素)的名字普遍使用。第二次世界大战期间,曾有人提议,在白面粉和其它维生素不足的谷类产品中加些合成硫胺素。

到了 1920 年,化学家们已经完全证实,有一种生长素与抗脚气病素有关。如果缺少这种生长素,老鼠也会得皮炎。随着食谱的改进,对这种生长素就开始有了需求,这种生长素曾被多次起名为 B<sub>2</sub>、G 和 P-P(P-Ilagra Preventive 预防药)。1933 年,L·E·布赫尔(Booher)证实,老鼠得的皮炎可用一种从乳清粉制备的黄色色素来治疗。在这之前不久,O·沃伯格(Warburg)和 W·克里斯琴(Christian)用酵母源制备过一种黄色氧化酶。库恩证实,沃伯格制备的酶所含的黄色色素与布赫尔的乳清色素,以及与酵母、肝、心肌、菠菜和鸡蛋中的黄色色素,在光谱上很相似。库恩与布赫尔得出结论,这种色素是维生素 B<sub>2</sub>。1935 年库恩和卡勒尔两个实验室合成了维生素 B<sub>2</sub>。当时他们了解到,叫作核黄素的维生素 B<sub>2</sub>含有一个与 D—核糖连接的异—咯嗪核。同大多数其它维生素的研究工作相比,人工合成的维生素 B<sub>2</sub>在用于研究后不久很快就显示出它的营养价值,因为没有多少实验食物是不

含这种维生素的。

西班牙、意大利和美国南部流行的地方病糙皮病，直到 20 年代才被认为是一种营养缺乏症，这主要是美国公共卫生部的 C·沃格林 (Voegtlin, 生于 1879 年) 和 J·戈尔德贝格 (Goldberger, 1874—1929) 等人所做工作的结果。他们证实，把牛奶、鸡蛋、酵母或肉类加到高玉米含量的南方型食物里，则能治好这种病。然而，对动物进行的实验研究却陷入了混乱。因为老鼠得的皮炎与人得的糙皮病不是同一种病，前者是一种核黄素缺乏症。对狗进行的实验最终证实这种病确实是一种营养缺乏症。人们认识到，狗的黑舌症与人得的糙皮病属同一病症。

1935 年，H·冯·欧拉实验室证实，作为醇发酵过程中所需的辅酵素的辅酶，经水解能产生烟酸。1936 年，有人发现烟酸是沃伯格和克里斯琴分离出来的那种辅酵素（三磷吡啶核甙酸）的水解产物。一年后，Y·苏巴罗夫 (Subbarow) 从肝里分离出了烟酸。过了不久，C·埃尔万杰姆 (Elvehjem, 1901—1962) 及他在威斯康星的同事 R·J·马登、F·斯特朗和 D·W·伍利 (Woolley) 报导烟酸和它的酰氨基化物可治疗狗的黑舌症。这在其它实验室得到了进一步证实，并被推广到治愈人糙皮病。

尽管烟酸能有效地治愈糙皮病，但仍出现过一些反常病例。1926 年，戈尔德贝格曾发现老鼠得了一种似糙皮病的营养缺乏症，这种病不能用烟酸治疗，但却能用酵母或肝治疗。另外据了解，当食物中含有丰富的玉米面时，人极易得糙皮病，而当食物中含有等比例的白面、大米、燕麦和小米时（所有这些食物中含的烟酸相当少），就不易得糙皮病。

1938 年，英国的 H·奇克 (Chick) 实验室和威斯康星的埃尔万杰姆实验室报告说，在老鼠吃的掺有玉米粒的高纯食物中，添加进烟酸或色氨酸，会加快老鼠的成长发育。后来的研究表明，对糙皮病敏感的物种能把色氨酸转变为烟酸。因为玉米比其它谷类所含色氨酸的量要少，所以其中不会有多少色氨酸会发生转变。

既然用作合成食物的纯维生素已可获得，人们便认识到，不是所有的营养缺乏症都能预防。如果把含有已知维生素的合成食物给老鼠、鸽子和小鸡吃，则往往会使它们发育不正常，患皮肤病和神经障碍，这样最终就会导致衰弱和死亡，除非在食物中加进肝和酵母提取物才能得救。研究细菌生长的学生还发现，维生素对细菌的生长很重要，并报告说，如果不往含营养素的食物中加些天然食物的话，那么细菌的生长就会很差。30 年代期间，曾报导过许多动物和细菌发生这种营养缺乏症的情况；这些有关营养素被分别起名为：B<sub>3</sub>、B<sub>4</sub>、B<sub>5</sub>、B<sub>6</sub>、H、W、I 和 Y 素、滤液素、抗秃顶症素。这些营养素曾陷入一片混乱，研究者们常常不能确证彼此的结果。

导致发现维生素 H 的那些动物和微生物实验有助于这种局面的澄清。维生素 H 是 1936 年由荷兰乌得勒支的 F·克格尔 (Kögl) 和 B·托尼斯 (Tönnis) 从蛋粉中分离出来的。它的结构是由康乃尔医学院的 V·杜·维尼奥确定的。卡尔·福克斯 (Folkers) 和他的默克实验室的同事们合成了该化合物。与此同时，1850 年发现了一种化合物——内消旋肌醇，经证实，对某些微生物的生长及对老鼠的成长都是必需物质。肌醇和维生素 H 证明是“酵母促生剂” (bios) 的活性组分，“酵母促生剂”是 1901 年 E·维尔第尔斯 (Wildiers) 为酵母生长所需的有机物起的名称。

作为一种酵母生长素的泛酸，是在 1933 年由 R·威廉斯首先发现的；1940

年，默克实验室进行了该酸的纯化和鉴别。瑞士巴塞尔的赖希斯坦实验室、海德堡的库恩实验室和慕尼黑的维兰德实验室完成了它的全部合成。有几个实验室曾证实，这种酸对动物具有营养价值。

在研究老鼠肢端痛时并没有发现与吡哆醇有联系，因为这种病曾一度与糙皮病发生混淆。1938年，五个不同实验室分离出了吡哆醇的结晶；S·A·哈里斯（Harris）和福克斯领导的默克实验室证实了吡哆醇的结构并实现了它的合成。

对一氨基苯甲酸（PABA）是埃尔万杰姆实验室在斑鼠的白发中首先检验到的，有人发现这种酸是促进各种细菌生成的必需物质。

蝶酸生成素能预防恶性贫血病，这是威斯康星的F·E·斯内尔（Snell）和W·H·皮特逊（Peterson）在研究细菌生成时发现的。后来，斯内尔及其同事在得克萨斯州从菠菜叶中分离了这种生长素的一种活性馏分（称作叶酸，来自拉丁文 *folium*，意为叶子）。1946年，由莱德利实验室的R·B·安吉尔（Angier）领导的一个16人小组实现了它的结构证明和合成。

复合维生素B中的最后一个生长素是钴氨素或B<sub>12</sub>，它是在1943年由默克实验室和英国格拉克梭实验室的E·L·史密斯（Smith）分离出来的。剑桥大学的A·托德和默克实验室的福克斯小组对钴氨素的结构进行了研究，本来要花很长时间才获得成功。但牛津大学的D·C·霍奇金实验室和加利福尼亚的K·N·特鲁布拉德（Trueblood）实验室用X射线却很快就证明了它的结构。该化合物具有一个复杂的卟啉结构，其中络合了一个钴原子。已证明它在治疗恶性贫血病方面是很重要的。

#### 其它脂溶性维生素

1920年左右，衣阿华州的H·A·马蒂尔（Mattill）实验室和加利福尼亚州的H·M·埃文斯（Evans）实验室分别观察到，老鼠在吃了某些实验食物后会发生一些生殖性疾病；如果把麦芽、莴苣或紫苜蓿叶加到这些食物里，这些病就可预防。1936年，有人从麦芽油的非皂化物质里分离出了一种叫作生育醇（维生素E）的活性物质。1937年，普林斯顿的E·费恩霍尔茨（Fernholz）推测了这些活性化合物的结构，卡勒尔成功地合成了这些物质。遗憾的是埃文斯没有获得诺贝尔奖。

明尼苏达州的乔治·O·伯尔和玛格丽特·M·伯尔发现，某些不饱和脂肪酸，特别是亚油酸和花生四烯酸 *arachidonic*，对增加老鼠的营养有一定作用。

1929年，哥本哈根的C·P·H·达姆（Dam）在对小鸡进行研究时，遇到了一种在血液凝固时会产生脂溶性维生素。10年后，分别由加利福尼亚的H·J·奥米奎斯特（Almquist）、华盛顿大学（圣路易斯市苏里州）的E·多伊西（Doisy）、哈佛大学的L·菲塞尔（Fieser）和瑞士苏黎士的P·卡勒尔领导的四个实验室完成了这个维生素K的分离和鉴定工作。

威斯康星的K·P·林克及其同事所进行的双香豆醇的分离工作，与维生素K的发现有点相似，双香豆醇是牛吃了变质的甜味苜蓿叶干草而患出血病的原因。双香豆醇及有关的化合物能用来防止血液凝固。

### （三）酶和辅酶的现代观点

酶是能加速化学反应的分子，是球状蛋白质中重要的一类。这些分子在

有生命体系中起催化剂的作用。像其他催化剂一样，酶能增加反应速率，而不要求增加温度。使反应开始所需要的能量是活化能，通常催化剂通过降低活化能而起作用。如果一种酶能把活化能降低到活细胞分子的平均动能足以使反应发生的程度，那么这个反应就能迅速进行。诚然，活细胞中葡萄糖的氧化需要很多酶与很多步骤，但是酶的催化作用最后产物与高温下燃烧的结果一样，即二氧化碳、水、以及每摩尔糖约释放出 688 千卡的可用能量。

酶对于一给定反应有高度的专一性，在这一方面它是很突出的。麦芽糖酶是一种只能使麦芽糖水解为两分子 D—葡萄糖的催化剂。这是麦芽糖酶已知的唯一功能。然而其他的酶却不能代替它。酶的这种专一性可用酶分子的几何构型加以解释。

酶是具有非常确定的三级结构的球蛋白。如果麦芽糖酶的球状结构在活性部位（即反应发生的位置）准确地接纳一个麦芽糖分子，那么就可以解释麦芽糖的高度专一的活性。当两者碰到一起时，在把两个单糖连接在一起的键上就产生应力。其结果是允许水进入并发生水解反应。麦芽糖酶不能使蔗糖水解，因为蔗糖与麦芽糖的几何构型不同。而蔗糖酶却有效地水解蔗糖。

酶为何能降低活化能，而对一给定的反应这样专一？酶的结构是其催化活性的关键。正像一把钥匙能够把一把锁分离为两部分而自身保持不变，随后还能打开其他相同的锁那样，酶也能使分子发生变化。但酶不能使一个非自发的化学反应发生。

酶催化反应的巨大速率不能单纯地用随机碰撞使“钥匙插入锁中”来解释。例如，一个 α—淀粉酶分子每秒钟催化断裂直链淀粉中 4000 个键。像这样高的速率就要求有某种东西把钥匙吸入锁中，例如电极性区域，部分带电的基团，或者酶及被酶作用物上离子的部位。这些区域吸引并引导被酶作用物至酶上合适的位置，因而加速反应。据信，酶的带电部分是起化学反应的活性部位。

有时酶不仅仅是一种球蛋白，在这种情况下，蛋白质本身并不是一种催化剂。除了酶的蛋白质部分以外，还存在另外一种称为辅酶的化合物。催化活性所要求的辅酶可以是一种离子（例如， $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ ，或另外一种必要的化合物），或者也可能是部分来自维生素。这种酶的蛋白质部分称为酶肱。单独的辅酶或酶肱都不具备酶的活性。要使酶具有活性，酶肱必须先和辅酶结合，正像打开银行的保管箱需要两把钥匙一样。单独使用你的钥匙或银行的钥匙都不能把保管箱打开，但两者同时使用则可以。