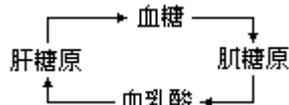


#### 四、糖原的生物合成

20 世纪 40 年代前后霍沃思等的研究表明，糖原是葡萄糖连接成高度支链的大分子，分子量在 30 万到 80 万之间。由于过去化学分析的结果都证明葡萄糖是糖原水解的产物，因此不少人认为糖原肯定是由葡萄糖失水缩合而成的。随着代谢研究的深入，逐渐了解糖原的生物合成并非如此简单。

到 1910 年，已知肝糖原的直接前体是葡萄糖，糖原转变为葡萄糖的酶促反应是可逆的。但是也知道合成糖原需要大量的氧，所以这又不是简单的可逆反应。

美国生物化学家科里夫妇（C.F. Cori, 1896—1984，生于奥匈帝国；G.T. Gori, 1896—1957，德国血统，女；两人约于 1922 年同时去美国）从 1925 年起进行了一系列引人注目的实验。他们研究了大白鼠体内乳酸、葡萄糖和糖原之间的代谢关系。1929 年他们得到的结果表明：肌糖原是血糖在肌肉中合成的，而血糖则来自肝糖原；肌肉收缩产生的乳酸进入血液后，转入肝脏，合成肝糖原，贮存备用。示意如下：



这一过程通常被称为科里循环。大量的研究证明有许多激素调节控制着这一循环。

但是，在试管中用动物淀粉酶处理肝糖原得到的产物都是各种长度的糊精，只有经过长时间的保温，才有一定量的葡萄糖产生。而糖原在肝脏中分解时，唯一的产物却是葡萄糖。于是科里夫妇继续研究糖原在各种组织中（如肝、肌肉、心脏等）降解的最初产物。1936 年，他们分析出最初产物是葡萄糖-1-磷酸，这一反应的催化剂不是淀粉酶而是一种磷酸化酶。所得到的葡萄糖-1-磷酸经葡萄糖磷酸变位酶的作用变为葡萄糖-6-磷酸而进入糖酵解途径。1939 年，他们进一步证明葡萄糖-1-磷酸在纯的肝磷酸化酶的作用下，能够合成肝糖原。也就是说，当肝磷酸化酶存在时，肝糖原同葡萄糖-1-磷酸之间的反应是可逆的。1943 年 G·科里等取得磷酸化酶的结晶，更肯定了酶的作用。

这一系列的工作所以受到人们的关注，是由于它是生物大分子生物合成研究的先导。它使人清楚地认识到催化降解的酶同时也能催化缩合反应；大分子的生物合成是葡萄糖分子一个个地接到一个已存在的糖原支链上；大分子的降解也是葡萄糖分子一个个地脱落。虽然糖酵解和糖原合成的实际途径要复杂得多。但科里夫妇工作的价值是无可争辩的。特别是他们指出了在细胞能量的供应中，磷酸酯酶起着决定性的途径。为此，柯里夫妇与贝尔纳多·奥赛（Bernardo Houssay）分享 1947 年诺贝尔生理学或医学奖。柯里夫妇实验室曾是当时世界上糖代谢研究中心。培养了一大批著名生物化学家，中国生物化学家王德宝曾于 1948—1949 年在他的实验室学习，沐坐春风。

关于糖原在体内的实际合成过程最终是由阿根廷生物化学家莱洛尔（Luis Frederico Leloir, 1906—1987）解决的。莱洛尔就读于布宜诺斯艾利斯大学，1932 年曾在那里获医学博士学位。他曾在英格兰剑桥大学 G·霍普金斯指导下学习一年，然后回到阿根廷，在生理研究所工作直到 1944 年，当时他和副总统胡安·庇隆（Juan Peron）发生了冲突离乡背井到了美国。

1947年莱洛尔回到阿根廷，自筹资金建立了自己的生物化学研究所。

尽管他在远离生物化学研究中心的地方工作并且使用着那些较为现代化的实验室废弃的仪器，但莱洛尔和他的同事们竟能在第二次世界大战后几年内作出一项重要发现使生物化学界为之瞠目。30年代科里夫妇证明了糖原的合成和分解过程。这是假定既然在体外存在既能够分解糖原成乳酸又能使整个过程颠倒过来的酶，那么在体内也是发生着同样的过程所做到的。

因此，当1967年莱洛尔及其同事宣布发现了糖原合成的另一种机理时，这成为一件令人吃惊的事情。他发现了一种新的辅酶——尿苷三磷酸(UTP)，类似于三磷酸腺苷(ATP)，它与葡萄糖-1-磷酸生成一种新的核苷酸——尿苷二磷酸葡萄糖(UDPG)，在存在一种特殊的酶和一种引物时，尿苷二磷酸葡萄糖会产生尿苷二磷酸(UDP)并把葡萄糖转移到增长的糖原链上。在存在三磷酸腺苷(ATP)时，尿苷二磷酸转变成尿苷三磷酸(UTP)并且反应能继续进行。

不久人们就弄清楚了这是发生在体内的糖原合成的实际过程；反之，科里过程主要涉及糖原的降解。由于此项成就，莱洛尔获得了1970年诺贝尔化学奖，他是第一个获此殊荣的阿根廷人。