34, 451 (1956).
[9] Никитин, Селектор, Богомолов, Зомбковский, Изв. АН СССР (серия физ.) **19**, 561 (1955).
[10] Ramsey, Proceedings of the 1954 Glosgow Conference on Nuclear and Meson Physics, p. 23 (1955).
[11] De Pangher, Phys. Rev., **99**, 1447 (1955).
[12] 关于極化理論，參看 Проблемы Современной Физики, 第6期 (1955).
[13] 关于高能核子極化实驗，參看 Проблемы Современной Физики, 第7期 (1956).
[14] Chamberlain, Donaldson, Segrè, Tripp, Wiegand, Ypsilantis, Phys. Rev., **95**, 850 (1954).
[15] Fischer, Ba'dwin, Phys. Rev., **100**, 1445 (1955).
[16] 同 [14].
[17] Hillman, Stafford, Nuovo Cimento, **3**, 633 (1956).
[18] Christian, Noyes, Phys. Rev., **79**, 85 (1950).
[19] Ландау, Смородинский, "Лекции по Теории Атомного Ядра" 第二講 (1955).
[20] Goldford, Feldman, Phys. Rev., **88**, 1099 (1952).
[21] Jastrow, Phys. Rev., **81**. 165 (1951).
[22] Feshbach, Lomon, Phys. Rev., **102**. 891 (1956).
[23] Whalin, Phys. Rev., **95**, 1362 (1954).
[24] Hsieh, Nuovo Cimento, **4**, 138 (1956).
[25] 胡济民，徐躬耦, Prog. Roy. Soc., A **204**, 476(1951).
[26] Pease, Feshbach, Phys. Rev., **88**, 945 (1952).
[27] Kikuta, Morita, Yamada, Prog. Theor. Phys., **15**, 222 (1956).
[28] Massey, Progress in Nuclear Physics, III, 235 (1953). 附有較詳細的參考文献。
[29] Brueckner, Phys. Rev., **89**, 834 (1953).
[30] Джелепов, Казаринов, Голсвин, Флягин, Изв. АН СССР (Серия физ.) **19**, 573 (1955).
[31] Burcham, Progress in Nuclear Physics, IV, 171 (1955).
[32] Левинтов, ЖЭТФ, **30**, 987 (1956).
[33] Blin-stoyle, Phil. Mag., **96**, 977 (1955).
[34] 參看 [19] 第九講及第十講.
[35] 可參看 Proceedings of the 1954 Glasgow Conference on Nuclear and Meson Physics 第五部分关于 π 介子的文章。

核酸的生物合成

王德宝

(中国科学院生理生化研究所)

一 引 言

自从 Friedrich Miescher 于 1869 年發現核酸，到現在已有八十多年，可是它的分子形状、化学結构、生理功能等等，一直还不很清楚。关于核酸的生物合成，就是說，龐大复杂的核酸分子在生物体里是由那些东西用怎样的方式組合成功的問題，也同样有很多地方不了解。但由于过去十多年来——特别从第二次世界大战以后各国学者悉心鑽研的結果，这样复杂的問題，已經不再被認为是神秘不可捉摸的，它的最后解决也已經为期不远。最近的發展所以这样快，主要原因是新方法的不断創造和使用，特别应該指出来的有下列几种方法：(一) 酶化学的进展，使有可能利用純酶进行体外研究，(二) 同位素 (稳定的和放射性的)的广泛应用，(三) 新的分析方法的建立，如紫外光吸收光譜法、柱層析法 (特别是使用离子交換剂的)、紙層析法、紙电泳法等等。

二 核酸的組成成分

核酸可以分为核糖核酸和脫羟核糖核酸两类。它們都含有嘌呤鹼、嘧啶鹼、糖和磷酸(如表一)。

表一 核酸的組成成分

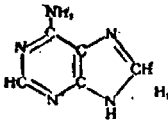
組成成分	核 糖 核 酸	脫羟核糖核酸
嘌呤鹼	腺嘌呤，鳥嘌呤	腺嘌呤，鳥嘌呤*
嘧啶鹼	尿嘧啶，胞嘧啶	胸腺嘧啶，胞嘧啶 和少量的 5-甲基胞嘧啶**
糖	核糖	脫羟核糖***
磷 酸	磷酸	磷酸

* 有人报告某几种变种大腸桿菌的脫羟核糖核酸含有少量的 6-甲氨基嘌呤。

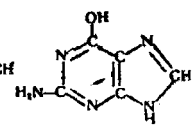
** 高等动植物的脫羟核糖核酸含有这三种嘧啶，一般細菌只含有胸腺嘧啶和胞嘧啶而不含 5-甲基胞嘧啶，大腸桿菌噬菌体 T_2，T_4 和 T_6 的脫羟核糖核酸不含胞嘧啶，而含有5-羟甲基胞嘧啶和胸腺嘧啶。

*** 大腸桿菌噬菌体 T_2，T_4 和 T_6 的脫羟核糖核酸除脫羟核糖外还含有葡萄糖，它和 5-羟甲基胞嘧啶的羟甲基連着。

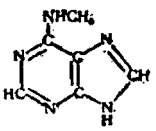
这些化合物的化学构造式如下：



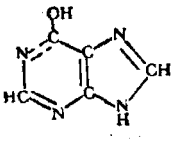
腺嘌呤



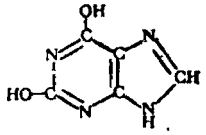
鳥嘌呤



6-甲氨基嘌呤

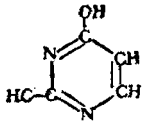


次黃嘌呤

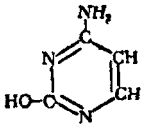


黃嘌呤

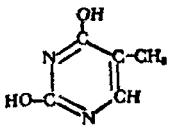
（核酸里面不含有次黃嘌呤和黃嘌呤，因为以后会提到它們，所以把它們的化学构造也順便写出来。）



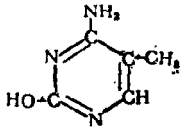
尿嘧啶



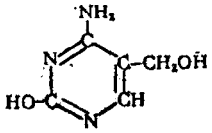
胞嘧啶



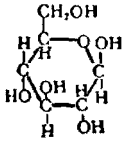
胸腺嘧啶



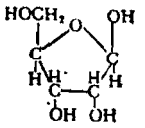
5-甲基胞嘧啶



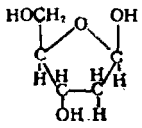
5-羥甲基胞嘧啶



D-葡萄糖

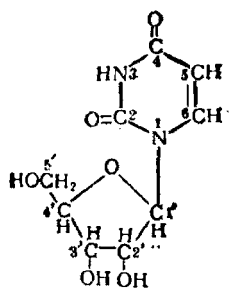


D-核糖

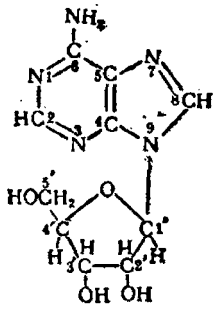


D-2-脫羥核糖

鹼和糖結合起来成核苷，由于鹼有嘌呤和嘧啶两种，糖又有核糖和脫羥核糖之分。所以核苷可有四种，就是嘧啶核苷、嘧啶脫羥核苷、嘌呤核苷和嘌呤脫羥核苷。無論那种核苷都是所謂氮苷，就是說，都是由糖基的第一个碳原子和鹼基上面的一个氮原子相結合。苷的結合构型是β型，糖基的构造是呋喃环式，在嘌呤核苷里是嘌呤的第九个氮原子和糖基相連，在嘧啶核苷里是嘧啶的第一个氮原子和糖基連接。



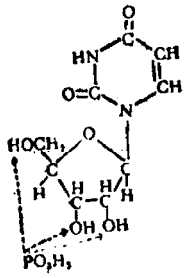
尿嘧啶核苷



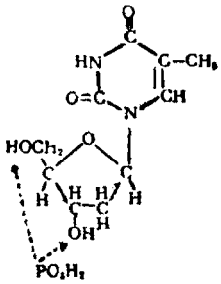
腺嘌呤核苷

这里举的例子都是核糖核苷，把核糖第二个碳原子上面的羥基改为氫原子就成脫羥核苷。（这里写的尿嘧啶是酮式，而前面写的尿嘧啶是烯醇式，为了区别起見，鹼环上原子的位次以1,2,3……标出，糖基上碳原子的位次以1′,2′,3′,……标明。）

核苷加上磷酸就成为核磷酸，磷酸不和嘌呤或嘧啶連接而和糖的羥基相連成磷酸酯，在含核糖的核苷酸里糖基上面的第二，第三和第五个碳原子所帶的羥基都可以和磷酸結合，因此每一种嘌呤或嘧啶鹼的核糖核苷酸有三种异构体，含脫羥核糖的核苷酸，糖基第二个碳原子不帶羥基，所以只能有两种核苷酸异构体。



2′(或3′或5′)-尿嘧啶核苷酸



3′或(5′)-胸腺嘧啶脫羥核苷酸

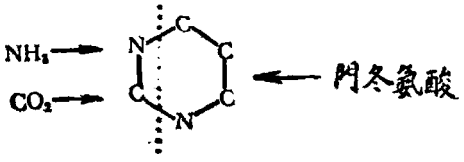
核苷酸和核苷酸經磷酸相連成多核苷酸或核酸。磷酸一方面和一个核苷酸糖基的第三羥基連接，一方面和另一个核苷酸糖基的第五羥基相連，所以核酸是含有許多磷酸二酯的复杂化合物。現在一般的看法是核糖核酸可以有側鏈，脫羥核糖核酸則沒有。

三　核酸的生物合成

要想了解核酸在生物体內的合成，必先了解它的这些組成成分的合成。磷酸是生物体从体外环境吸取来的，它沒有所謂生物合成的問題，所以略而不談。

甲　嘧啶的生物合成

大多数的生物体（某些微生物是例外）都能合成它們自己的核酸嘧啶和嘌呤，不需要由食物供給，所以一般的維生素里面不包括这两类化合物。早在1944年，Schoenheimer 和他的共同工作者用含 N^{15} 的尿嘧啶和胸腺嘧啶給大白鼠，就發現白鼠核酸里面的嘧啶鹼不含有 N^{15}；以后 Brown 和他的同事們用含 N^{15} 的胞嘧啶和2,4-二氨基嘧啶給大白鼠，也得到同样的結果。換句話說，核酸的嘧啶并不是由外面加进来的嘧啶参入进去的，而是由白鼠自身从一些小化合物合成的。現在知道嘧啶环是由二氧化碳、氨和門冬氨酸变来的。



我們目前对嘧啶的生物合成所以有比較清楚的概念，主要应归功于下面几个重要工作。

1，1949年 Arvidson 等用含 N^{15} 的尿嘧啶-6-甲酸給大白鼠，發現白鼠核酸嘧啶环带有 N^{15}；以后 Wilson 等用含 C^{14} 的尿嘧啶-6-甲酸做同样的实驗，

也發現白鼠核酸嘧啶含C^{14}。所以尿嘧啶-6-甲酸和尿嘧啶、胞嘧啶、胸腺嘧啶等不同，它可以参入到核酸里面去。

2, 1951 年 Wright 等發現脲基琥珀酸可以代替尿嘧啶-6-甲酸，促进一种乳酸菌 *Lactobacillus bulgaricus* 09 的生长。如果在培养基內加有含 C^{14} 的脲基琥珀酸，菌种核酸的嘧啶环也含有比活力很高的 C^{14}。

3, 1953—1955 年，Kornberg 等用純养手尿嘧啶-6-甲酸的方法，从土壤分离得到一种厌气菌 *Zymobacterium oroticum*.。他們从这个菌种制得無細胞酶制剂，發現这个制剂內含有二氫尿嘧啶-6-甲酸酶 (dihydroorotase) 和二氫尿嘧啶-6-甲酸脫氫酶 (dihydroorotic dehydrogenase)，分别促进下列二作用：

二氫尿嘧啶-6-甲酸酶
脲基琥珀酸←——→
二氫尿嘧啶-6-甲酸＋水 (1)

二氫尿嘧啶-6-甲酸脫氫酶
二氫尿嘧啶-6-甲酸＋輔酶-I←——→
尿嘧啶-6-甲酸＋还原輔酶-I＋氫$^+$ (2)

由于这两个酶的發現，上面所說的 Wright 等用脲基琥珀酸代替尿嘧啶-6-甲酸促进乳酸菌生长的事实，就有了合理的解釋。因为乳酸菌也能把脲基琥珀酸經过这两个酶的作用轉变为尿嘧啶-6-甲酸。1954—1955 年，Kornberg 等又从酵母提取到下列两种酶：(甲) 尿嘧啶-6-甲酸核苷-5′-磷酸焦磷酸化酶 (orotidine-5′- phosphate pyrophosphorylase)，促进反应 (3)。

尿嘧啶-6-甲酸＋5-磷酸核糖焦磷酸←→
尿嘧啶-6-甲酸核苷-5′-磷酸＋焦磷酸 (3)

(乙) 尿嘧啶-6-甲酸核苷-5′-磷酸脫羧酶 (orotidine-5′- phosphate decarboxylase)，促进反应 (4)。

尿嘧啶-6-甲酸核苷-5′-磷酸←→
5′-尿嘧啶核苷酸＋二氧化碳 (4)

反应 (1)—(3) 都是可逆的，只有反应 (4) 是不可逆的。所以从脲基琥珀酸这个非环状化合物起，經过四个酶的作用，和适当的化合物結合，就可变为 5′-尿嘧啶核苷酸。

在这里应該談一下5-磷酸核糖焦磷酸这个化合物。它的發現也是近两三年的事，也是由 Kornberg 和它的同事們發現的。他們把核糖-5-磷酸和腺三磷 (ATP) 同鴿肝制剂一起保温，制得了这个化合物。

核糖-5-磷酸＋腺三磷←→
5-磷酸核糖焦磷酸＋腺一磷* (5)

* 这里的腺一磷(AMP)是5′-腺嘌呤核苷酸。

5-磷酸核糖焦磷酸在核苷酸的生物合成上占很重要的位置，下面談嘌呤的生物合成时还要提到它。

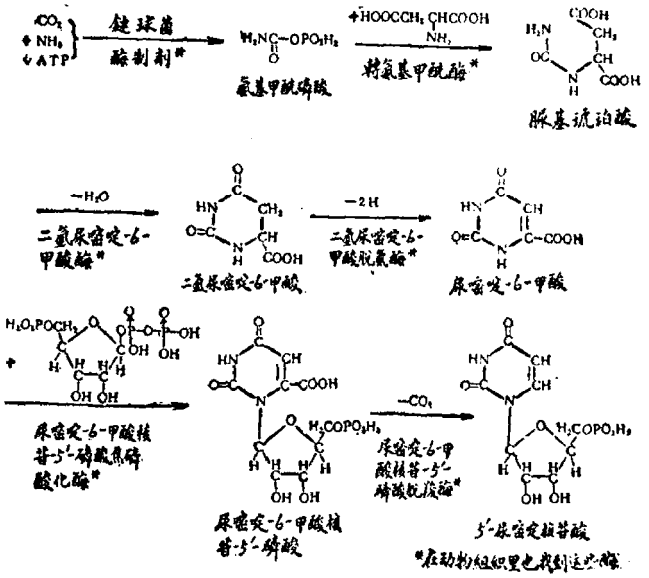
4. 1955 年 Lipmann 和共同工作者用簡单的化学方法合成氨基甲酰磷酸，發現它可以經鏈球菌 *Streptococcus faecalis* 的無細胞酶制剂的作用，和門冬氨酸化合而成脲基琥珀酸，促进这个作用的酶叫做轉氨基甲酰酶 (transcarbamylase)。

氨基甲酰磷酸＋門冬氨酸←→
脲基琥珀酸＋磷酸 (6)

同年 Cohen 等又报告在上述的鏈球菌酶制剂里含有使氨、二氧化碳和腺三磷作用而成氨基甲酰磷酸的酶。

二氧化碳＋氨＋腺三磷←→
氨基甲酰磷酸＋腺二磷 (ADP) (7)

反应 (5)—(7) 都是可逆的。从此由二氧化碳、氨和門冬氨酸合成嘧啶环的过程都大体清楚了。嘧啶的生物合成可以总結如下：



前面說过常見的同时也是含量比較多的核酸嘧啶除尿嘧啶外，还有胞嘧啶和胸腺嘧啶，它們是怎样合成的呢？我們知道胞嘧啶和尿嘧啶的区别，仅仅在于第四个碳原子所带基团的不同，一个带着羰基 (尿嘧啶)，一个带着氨基 (胞嘧啶)，所以要把尿嘧啶或它的衍生物变为胞啶嘧或它的衍生物，只要把尿嘧啶第四个碳原子的羰基变为氨基就成了。1955年Lieberman在 Kornberg 的实驗室發現大腸杆菌的無細胞酶制剂，能促进尿三磷 (UTP 或尿嘧啶核苷三磷酸) 加氨变为胞三磷 (CTP 或胞嘧啶核苷三磷酸)。

尿三磷＋氨＋腺三磷←→
胞三磷＋腺二磷＋無机磷 (8)

加氨作用是一个吸能反应，腺三磷在这里的作用就是供給进行这作用所需要的能。Lieberman 用 $N^{15}H_3$ 为反应物，發現胞三磷的氨基含有显著数量的 N^{15}。他又發現大腸杆菌这个酶的专一性相当强。

它对尿嘧啶、尿嘧啶核苷和尿嘧啶核苷酸都沒有作用。前面談嘧啶的生物合成时，生成物是5'-尿嘧啶核苷酸，因此要把它先变成尿三磷，然后才能加氨。Kornberg, Lieberman 等从酵母和哺乳动物的組織里找到类似肌激酶 (myokinase 或 adenylate kinase) 的制剂，促进下列反应：

尿嘧啶核苷酸(或尿一磷 UMP)＋腺三磷
←→腺二磷＋尿二磷 (UDP) (9)

2 尿二磷←→尿三磷＋尿一磷 (10)

經过这两个反应，尿一磷（或尿嘧啶核苷酸）就变成尿三磷，加氨則变成胞三磷（反应(8)）。这三个反应可以总結如下：

$$2\,UMP+2\,ATP\longleftrightarrow 2\,UDP+2\,ADP$$

$$2\,UDP\longleftrightarrow UTP+UMP$$

$$UTP+NH_3+ATP\longrightarrow CTP+ADP+Pi^*$$

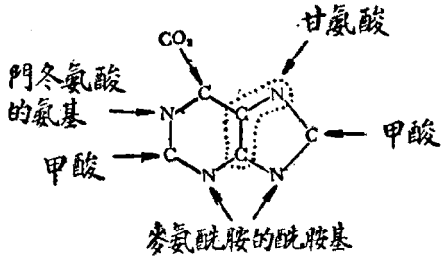
$$UMP+NH_3+3ATP\longrightarrow CTP+3ADP+Pi$$

(* Pi 代表無机磷)

胸腺嘧啶和尿嘧啶的分別，是尿嘧啶的第五个碳原子带着一个氫原子，而胸腺嘧啶的第五个碳原子則带着一个甲基。苏联 Дебов 于1954年报告用6—12天大小的鷄胚制成匀浆，和尿嘧啶及甲硫氨酸在37°保温，就可以得到胸腺嘧啶，用大白鼠的再生肝做同样的試驗，也得到相同的結果。換句話說，甲硫氨酸可以把甲基給尿嘧啶使变为胸腺嘧啶。同年印度 Rege 和 Sreenivasan 發現不在生长中的枯草杆菌使尿嘧啶变为胸腺嘧啶，甘氨酸、絲氨酸、苏氨酸等可使胸腺嘧啶的产量增加。1955—1956年，美国 Friedkin 和 Roberts 用鷄胚、兎骨髓或鷄骨髓做試驗，把含 C^{14} 的尿嘧啶和尿嘧啶脫羥核苷同这些組織在38°保温，發現游离的尿嘧啶不能参入到脫羥核糖核酸里面去，但尿嘧啶脫羥核苷却可使脫羥核糖核酸的胸腺嘧啶脫羥核苷部分带有 C^{14}。他們認为在鷄胚里游离的尿嘧啶不是甲基的受体，尿嘧啶脫羥核苷或核苷酸才可能接受甲基变成相当的胸腺嘧啶化合物。脫羥核糖核酸不含尿嘧啶，所以尿嘧啶脫羥核苷不是脫羥核糖核酸的直接分解产物。本文作者曾从大腸杆菌制得一种脫氨酶，能使胞嘧啶核苷和胞嘧啶脫羥核苷分别脫氨而成尿嘧啶核苷和尿嘧啶脫羥核苷。1956年 Cohen 和共同工作者又报告大腸杆菌的脫氨酶能把5-甲基胞嘧啶脫羥核苷去氨直接变为胸腺嘧啶脫羥核苷。总上所述，可以看出胸腺嘧啶或它的衍生物的生物合成途徑不止一条。

乙 嘌呤的生物合成

核酸嘌呤和核酸嘧啶一样，也是由許多非环状化合物組成的。1943—1944年，Schoenheimer 等証明尿素和嘧啶化合物在动物体內不能轉变为嘌呤。稍后，Tesar 和 Rittenberg 报告組氨酸的异吡唑环不能变为嘌呤化合物的异吡唑环，Block 报告精氨酸的胍基也不能組成嘌呤环。1946年（部分結果到1956年才完成發表）Buchanan 和他的同事們利用鳥类氮素代謝的最后产物是尿酸的事实，用鴿做实驗动物，把含有 C^{13} 和 N^{15} 的化合物給鴿子，然后从它們的排泄物里面分离得尿酸，用化学降解方法測定 C^{13} 和 N^{15} 分布的情形，来推測嘌呤环各个組成元素是由那些化合物轉变得来的。用这样的方法，他們得到以下的結果：



根据这个結果，Greenberg 和他的共同工作者从1948年起，就用鴿肝做材料，研究次黃嘌呤的生物合成。鴿肝和其他动物的肝脏不同，它沒有黃嘌呤氧化酶的活力，所以在这个組織里生成的次黃嘌呤不再被氧化而聚积起来；Buchanan 和他的同事們，除了用整体动物做研究外，也用鴿肝酶制剂做实驗，研究嘌呤的生物合成。八九年来 Greenberg 和 Buchanan 两个实驗室对嘌呤的生物合成，曾做了一系列很出色的工作，但由于这問題的复杂性，直到現在还不完全清楚。下面介紹的結果，就是从他們两个实驗室的报告摘取出来的。

1948—1951年，Greenberg 报告用鴿肝匀浆和含有 C^{14} 的甘氨酸、甲酸、碳酸氫盐以及腺三磷、麦氨酰胺等一同保温，匀浆混合物內有带 C^{14} 的次黃嘌呤生成。他發現：(一) 如果在作用混合物內加入核糖-5-磷酸，次黃嘌呤所含 C^{14} 的比活力增加。(二) 除了游离的次黃嘌呤外，次黃嘌呤的核苷和核苷酸也含有 C^{14}，而且三个化合物 C^{14} 的比活力，以核苷酸最高，核苷次之，次黃嘌呤最低。从这两个观察，Greenberg 提出嘌呤核苷酸的生成先于游离的嘌呤。(三) 反应混合物內如加入5-氨基-4-甲酰胺异吡唑，对次黃嘌呤的 C^{14} 活力并無任何影响，所以5-氨基-4-甲酰胺异吡唑本身不是合成嘌呤的中間化合物。1951-1953年，Buchanan 等發現：(一) 甲酸加入到嘌呤里面去的作用，需要叶酸衍生物做輔基。(二) 証实 Greenberg 的結果，5-氨基-4-甲酰胺异吡唑本身不是嘌呤合成的中間化合物，但証明5-氨基-4-甲酰胺异吡唑的核苷酸是嘌呤合成的中間产物。他們因此也認为鴿肝最初合成的嘌呤不是游离的次黃嘌呤，而是它的核苷酸。

1954—1956年，Greenberg 和 Buchanan 两实驗室差不多同时發表甘氨酰胺核糖-5′-磷酸是最初的生成物。Greenberg 和他的同事們更提出証据，說明这个化合物的生成是按照下列的反应：

麦氨酰胺＋5-磷酸核糖焦磷酸⟶

5-磷酸核糖胺＋麦氨酸＋焦磷酸　(11)

5-磷酸核糖胺＋甘氨酸⟶

甘氨酰胺核糖-5′-磷酸　(12)

反应 (12) 需要腺三磷才能进行，腺三磷在这里究竟起什么作用还不了解。Greenberg 等又指出在有甲酸和叶酸衍生物存在时，甘氨酰胺核糖-5′-磷酸更可加入一个甲酰基，如反应 (13) 所示：

甘氨酰胺核糖-5′-磷酸＋甲酸 $\xrightarrow[\text{腺三磷}]{\text{叶酸衍生物}}$

甲酰甘氨酰胺核糖-5′-磷酸　(13)

但他們把甲酰基放在甘氨酰胺的酰胺氮原子上，Buchanan 实驗室証明上述化合物的甲酰基不在酰胺氮上，而是和甘氨酰胺的氨基相連。Buchanan 等又报告甲酰甘氨酰胺核糖-5′-磷酸和麦氨酰胺及腺三磷作用，則生成 5-氨基异吡唑核糖-5′-磷酸，用比較提純的酶制剂，他們發現这个作用包括下列两反应：

甲酰甘氨酰胺核糖-5′-磷酸＋麦氨酰胺

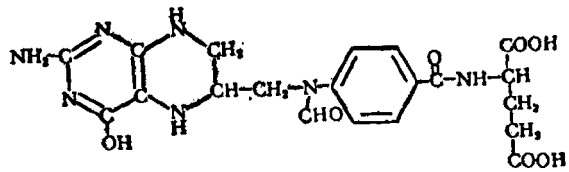
$\xrightarrow{\text{腺三磷}}$甲酰甘氨咪核糖-5′-磷酸　(14)

甲酰甘氨咪核糖-5′-磷酸 $\xrightarrow{\text{腺三磷}}$

5-氨基异吡唑核糖-5′-磷酸　(15)

偶氮乙酰絲氨酸 (azaserine，一种抗生素) 抑制反应 (15) 而使甲酰甘氨咪核糖-5′-磷酸聚积，所以这个抗生素对嘌呤的生物合成有抑制作用。Buchanan 等又举出証据說，5-氨基异吡唑核糖-5′-磷酸和二氧化碳、門冬氨酸及腺三磷作用則生成 5-氨基-4-甲酰胺异吡唑核糖-5′-磷酸，但这个作用的詳細过程現在还不清楚。5-氨基-4-甲酰胺异吡唑核糖-5′-磷酸在有叶酸衍生物和腺三磷存在的时候，加入甲酸就成为 5′-次黃嘌呤核苷酸。

关于叶酸衍生物究竟是怎样的化合物，也是他們两实驗室注意的焦点。1955年 Greenberg 实驗室提出証据。認为这个衍生物是 N^{10}-甲酰四氫叶酸或和它非常接近的一个化合物。它的构造式如下：



这个化合物和 5-氨基-4-甲酰胺异吡唑核糖-5′-磷酸作用，把甲酰基給予后者，使它变为 5′-次黃嘌呤核苷酸，而自身变为四氫叶酸(反应 16)，然后再經鴿肝里面四氫叶酸甲酰化酶 (tetrahydrofolic formylase) 的作用，和甲酸作用再变为 N^{10}-甲酰四氫叶酸。这个作用需要腺三磷，如反应 (17)：

5-氨基-4-甲酰胺异吡唑核糖-5′-磷酸

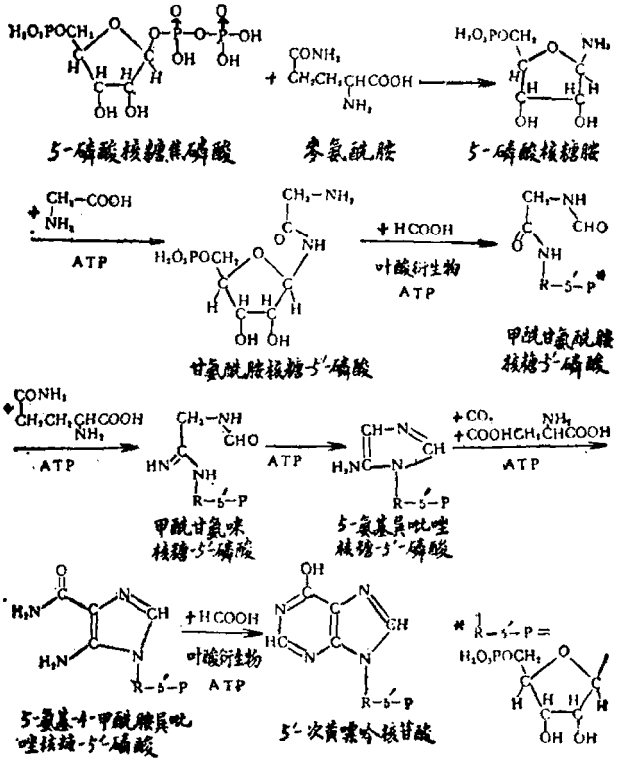
＋N^{10}-甲酰四氫叶酸⟶

5′-次黃嘌呤核苷酸＋四氫叶酸　(16)

四氫叶酸＋甲酸 $\xrightarrow{\text{腺三磷}}$

N^{10}-甲酰四氫叶酸　(17)

已知的嘌呤生物合成的經过可以总結如下：



在这里所有参加作用的酶都沒有写出来，原因是这些酶还沒有被提純，而 Greenberg 和 Buchanan 两实驗室忙于鑒定中間产物，也沒有給这些酶定名，所以这里也略而不写；在此应再申明一下，这些酶都是从鴿肝里找到的。还有一点值得注意的，就是嘌呤和嘧啶一样，第一个生成物不是游离的鹼，而是它們的核苷酸。

前面說过核酸嘌呤鹼里面沒有次黃嘌呤，它或它的衍生物在生物体內必須变成腺嘌呤、鳥嘌呤或它們的衍生物。1955年有好几个工作，报道这个轉变，其中以 Abrams 和 Bentley 的結果最清楚。他們用兎骨髓做实驗材料，發現它含有 5′-次黃嘌呤核苷酸脫氫酶 (5′-inosinic dehydrogenase)，促进 5′-次黃嘌呤核苷酸氧化变成 5′-黃嘌呤核苷酸 (如反应 18)：

5′-次黃嘌呤核苷酸＋水＋輔酶 I⟷

5′-黃嘌呤核苷酶＋还原輔酶 I＋氫$^+$　(18)

我們知道次黃嘌呤和腺嘌呤的区別在于第六个碳原子所带的基团，腺嘌呤含有氨基而次黃嘌呤带着羟基；同样的，黃嘌呤和鳥嘌呤的区別也是一个带着羟

基，一个带着氨基。所以次黄嘌呤或黄嘌呤化合物加氨就可变为腺嘌呤或鳥嘌呤化合物。Abrams 以及 Bentley 也从兎骨髓找到促进这两种作用的酶。他們發現門冬氨酸是 5′-次黄嘌呤核苷酸的氨基供体，而麦氨酰胺是 5′-黄嘌呤核苷酸的氨基供体。这两个作用都是吸能反应，需要有高能磷酸化合物存在时才能进行：

5′-次黄嘌呤核苷酸＋門冬氨酸

$$\xrightarrow{\text{磷酸甘油醛}} \text{5′-腺嘌呤核苷酸} + \text{延胡索酸} \qquad (19)$$

5′-黄嘌呤核苷酸＋麦氨酰胺

$$\xrightarrow{\text{腺三磷}} \text{5′-鳥嘌呤核苷酸} + \text{麦氨酸} \qquad (20)$$

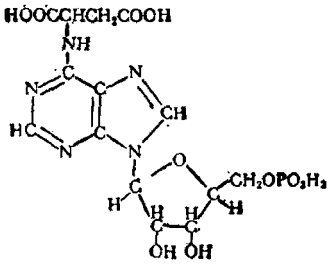
1956 年 Bentley 和 Abrams 用 N^{15} 为示踪原子，报告反应 (20) 中麦氨酰胺不能以麦氨酸代替。同年 Lieberman 从大腸杆菌制得促进 5′-次黄嘌呤核苷酸氨化的酶，但需要鳥三磷 (GTP) 作为能的供体：

5′-次黄嘌呤核苷酸＋門冬氨酸＋鳥三磷

$$\longrightarrow \text{5′-腺嘌呤核苷酸琥珀酸} + \text{鳥二磷(GDP)} + \text{無机磷} \qquad (21)$$

$$\text{5′-腺嘌呤核苷酸琥珀酸} \longleftrightarrow \text{5′-腺嘌呤核苷酸} + \text{延胡索酸} \qquad (22)$$

5′-腺嘌呤核苷酸琥珀酸是 1955 年 Carter 和 Cohen 最先發現的。他們把 5′-腺嘌呤核苷酸、延胡索酸和酵母在溶液中共同保温，制成了这个化合物。



5′-腺嘌呤核苷酸琥珀酸

丙　糖的生物合成

(一)　核糖

核糖可由葡萄糖变来，这个工作最初由 Warburg 从 1932—1935 年开始，以后經 Lipmann, Dickens 等繼續研究，到 1950—1952 年最后由 Horecker, Cohen 等把它弄清楚。这个过程可以簡单地表示如下：

$$\text{葡萄糖} \xrightarrow[\text{腺三磷}]{\text{己糖磷酸激酶}} \text{葡萄糖-6-磷酸}$$

$$\xrightarrow[\text{輔酶II}]{\text{6-磷酸葡萄糖脫羟酶}} \text{6-磷酸葡萄糖酸丁內酯} \xrightarrow{\text{水}} \text{6-磷酸葡萄糖酸} \xrightarrow[\text{輔酶II}]{\text{6-磷酸葡萄糖酸脫羟酶}}$$

$$[\text{3-酮基-6-磷酸葡萄糖酸}] \xrightarrow{\text{去二氧化碳}}$$

$$\text{核酮糖-5-磷酸} \xrightarrow{\text{磷酸戊糖异构酶}} \text{核糖-5-磷酸}$$

核糖-5-磷酸可以和腺三磷經鷄肝酶的促进作用生成 5-磷酸核糖焦磷酸（反应 5），然后參加到核苷酸的合成里去。核糖的生物合成除了这个途徑外，Bernstein 用小鷄做試驗，提出証据認为核糖也可由一二碳化合物和一三碳化合物聚合而成。

(二)　脫羟核糖

1951 年 Racker 从大腸杆菌制得脫羟核糖-5-磷酸醛縮酶，(deoxyribose-5-phosphate aldolase)，促进乙醛和磷酸甘油醛縮合而成脫羟核糖-5-磷酸；1952 年 McGeown 和 Malpress 用豚鼠肝做試驗，也發現这个作用；但最近 (1955 年) Lanning 和 Cohen 指出这个作用不是脫羟核糖的唯一来源。

1950 年 Hammarsten 等用含 N^{15} 的胞嘧啶核苷給大白鼠，發現白鼠內脏脫羟核糖核酸的胞嘧啶含有 N^{15}；1951 年 Brown 等用含 N^{15} 的胞嘧啶核苷和核苷酸給大白鼠，也得到同样的結果。因为游离的胞嘧啶不能參入到白鼠核酸里面去，胞嘧啶核苷的进入核酸，必須是完整的，就是說胞嘧啶和核糖在联着的时候，同时进入到脫羟核糖核酸里面去，这意味着核糖可以轉变为脫羟核糖。1953 年 Rose 和 Schweigert 用糖和鹼两部分都含有 C^{14} 的胞嘧啶核苷給大白鼠，把动物杀死，提出脫羟核糖核酸，再从它制得脫羟胞嘧啶核苷酸，發現鹼和糖都含有 C^{14}，而且两者所含 C^{14} 的比活力也相同。这个結果进一步指出胞嘧啶核苷的苷鍵不先分开，整个的进入脫羟核糖核酸，換句話說，脫羟核酸可由核糖变来。1956 年 Roll 等在 Brown 的实驗室里用均勻标志着 C^{14} 的胞嘧啶核苷酸（鹼和糖的碳原子都帶着相同活力的 C^{14}）給大白鼠，从白鼠內脏分离得脫羟核糖核酸，發現脫羟胞嘧啶核苷酸的鹼和脫羟核糖也帶着几乎相同活力的 C^{14}。这些工作都指出脫羟核糖可由核糖轉变而成。但轉变过程究竟是怎样的呢？由于上述結果都是从整体动物試驗得来的，到現在还不清楚，要解决这个有兴趣的問題，必須从体外实驗着手。

丁　核酸或多核苷酸的生物合成

(一)　核糖核酸

1955—1956 年，Ochoa 和共同工作者發表了一系列异常重要的工作，把極其繁复的核酸生物合成問題用簡单而清晰的方法，向前推进了一大步。他們从固氮細菌 *Azotobacter vinelandii* 制得無細胞酶制剂，能促进核苷二磷酸聚合而成多核苷酸和無机磷，如下所示：

$$n\text{X-R-P-P} \rightleftarrows (\text{X-R-P})_n + n\text{P}_i \qquad (23)$$

X 代表嘌呤或嘧啶鹼，R 代表核糖，P 代表磷酸基，P_i 代表無机磷。这个反应是可逆的，大約在 60% 的核苷二磷酸消失时，反应到达平衡点。因为这个作用和多糖的磷酸化作用有些相像，他們把促进这作用的

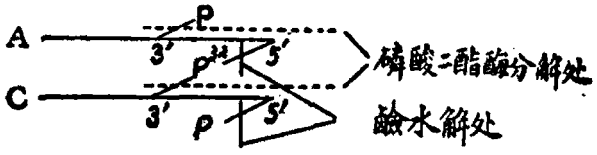
酶命名做多核苷酸磷酸化酶（(Polynucleotide phosphorylase)；腺二磷、鳥二磷、次黃二磷（IDP）、尿二磷和胞二磷（CDP）都可以被这个酶作用而生成相当的多核苷酸。除此以外，Ochoa 等并制得了含腺嘌呤和尿嘧啶两种鹼和含有腺嘌呤、鳥嘌呤、尿嘧啶和胞嘧啶四种鹼的多核苷酸。这些多核苷酸的分子量大，带强負电，不溶于乙醇和三氯乙酸，在鹼液內不稳定，可被核糖核酸酶（ribonuclease）分解，以及它們的X-綫衍射分析圖和核糖核酸相似（含有一种鹼的多核苷酸）或相等（含有四种鹼的多核苷酸）等等，都强有力地說明这些多核苷酸——特别是含有四种不同鹼的多核苷酸，和核糖核酸实在沒有什么区别。这个多核苷酸磷酸化酶广泛存在于細菌內，無論厭气菌或好气菌，革兰氏陽性菌或陰性菌，都找到含有这个酶的代表。此外在酵母和菠菜里也找到这个酶，可是 Ochoa 等在动物組織內还沒有找到这样的酶。1956 年 Heidelberger 等把鼠肝制成匀浆，用低速离心除去細胞核，制得所謂"細胞質部分"，把带 P^{32} 的 5′-腺嘌呤核苷酸和这个部分共同保温，發現整个腺嘌呤核苷酸进入到这个制剂的核糖核酸里面去，把这个核酸用蛇毒磷酸二酯酶（Snake venom phosphodiesterase）或鹼水解，再用离子交換剂把生成的单核苷酸分开，然后测定各个核苷酸所带 P^{32} 的活力，他們得到如表二的結果。

表二　核酸 P^{32} 的回收百分数

	磷酸二酯酶分解 (5′)*	鹼水解 (2′+3′)*
腺嘌呤核苷酸	92	5.4
鳥嘌呤核苷酸	0.4	1.2
尿嘧啶核苷酸	0.5	1.2
胞嘌呤核苷酸	0.6	87.4
無　机　磷	0.1	4.8

* 磷酸二酯酶分解核酸的生成物是 5′-核苷酸，鹼水解核酸的生成物是 2′-核苷酸和 3′-核苷酸的混合物。

按照这个結果，Heidelberger 等指出在这个核酸样品內胞嘧啶核苷酸和腺嘌呤核苷酸相連。



A 代表腺嘌呤，C 代表胞嘧啶，横綫代表核糖，3′ 和 5′ 分别代表核糖和磷酸連接的第三和第五两碳原子，P 代表磷酸基，P^{32} 代表带放射性磷的磷酸基。P^{32} 仍然和腺嘌呤核苷的第五个碳原子連接，所以 5′-腺嘌呤核苷酸是整个的进入到核酸里面去的。这个参入作用可以用 Ochoa 的工作来解釋，因为"細胞質部分"可以把核苷一磷酸变为核苷二磷酸（見下节），后者再經多核苷酸磷酸化酶的作用变成核酸。这样看来，动物組織里面也含有多核苷酸磷酸化酶了。

前面談到嘧啶和嘌呤的生物合成时，生成物都是 5′-核苷酸，按照 Ochoa 等的核酸合成方式，这些化合物須先变成核苷二磷酸才能有作用。現在知道类似肌激酶的酶广泛存在于生物体內，可以把 5′-核苷酸变为核苷二磷酸（如反应 9），这些酶总称为核苷一磷酸激酶（nucleoside monophosphate kinases）；生成的腺二磷在氧化磷酸化作用里接受無机磷又变成腺三磷，后者又可使 5′-核苷酸变为核苷二磷酸。如此往复不已，最后可把所有的 5′-核苷酸变为多核苷酸或核酸。这几个作用可以总結如下：

$$nXMP+nATP \longleftrightarrow nXDP+nADP$$

$$nXDP \longleftrightarrow (XMP)_n+nP_i$$

$$nADP+nP_i \longrightarrow nATP$$

$$nXMP \longrightarrow (XMP)_n$$

式中的 X 可以是嘧啶或嘌呤，XMP 代表 5′-核苷酸，$(XMP)_n$ 代表多核苷酸或核酸。

每一个生物体各有其特殊的核酸，是不是促进合成这些核酸的多核苷酸磷酸化酶也因不同的生物而有不同呢？这是 Ochoa 工作面临的最严重的考驗，現在还不能答复这个問題。

（二）　脫羥核糖核酸

关于脫羥核糖核酸的生物合成，我們知道得更少。1956 年 Kornberg 等發表了几篇短訊，报告从大腸杆菌制得了几个酶，促进脫羥胸腺嘧啶核苷的磷酸化，最后得到了类似脫羥核糖核酸的化合物。

$$\text{胸腺嘧啶脫羥核苷} \xleftarrow{\text{腺三磷}} \text{5′-胸腺嘧啶脫羥核苷酸} \xrightarrow{\text{腺三磷}} \text{胸三磷 (TTP)} \xrightarrow{\text{腺三磷}} \text{“脫羥核糖核酸”}$$

用腺嘌呤脫羥核苷、鳥嘌呤脫羥核苷、胞嘧啶脫羥核苷代替胸腺嘧啶脫羥核苷也得到相似的結果。把这几种脫羥核苷混合起来和大腸杆菌酶制剂保温，Kornberg 等得到含有两种、三种和四种不同鹼的"脫羥核糖核酸"。这个作用的机制現在还不清楚，生成物所以被認为"脫羥核糖核酸"的証据也比較少，不过是不溶于酸，在酸液里相当稳定，和可以被脫羥核糖核酸酶（deoxyribonuclease）分解而不能給核糖核酸酶作用等等。但是既然有人对这个問題給予严肃的注意，相信不久的将来会有明确的解答出来的。

参 考 文 献

嘧啶的生物合成

H. Arvidson, N. A. Eliasson, E. Hammarsten, P. Reichard, H. von Ubisch & S. Bergström, J. Biol. Chem., **179**, 169 (1949).

L. L. Weed & D. W. Wilson, Biol. Chem.,**189**,435(1951).

L. D. Wright, C. S. Miller, H. R. Skeggs, J. W. Huff, L. L. Weed, & D. W. Wilson, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1898 (1951).

I. Lieberman & A. Kornberg, Biochim. et Biophys. Acta, **12**, 233, (1953); J. Biol Chem., **207**, 911 (1954), **212**, 909 (1955).

A. Kornberg, I. Lieberman & E. S. Simms, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2077, 2844, 3308 (1954); J. Biol. Chem., **215**, 389, 403, 429 (1955).

M. E. Jones, L. Spector & F. Lipmann, Rapports, 3ème Congrès International de Biochimie, p. 67 (1955); J. Am. Chem. Soc., **77**, 819 (1955).

R. O. Marshall, L. M. Hall & P. P. Cohen, Biochim. et Biophys. Acta, **17**, 279 (1955); J. M. Lowenstein & P. P. Cohen, J. Biol. Chem., **220**, 57 (1956).

C. Cooper, R. Wu & D. W. Wilson, J. Biol. Chem., **216**, 37 (1955).

I. Lieberman, J. Am. Chem. Soc., **77**, 2661 (1955); J. Biol. Chem., **222**, 765 (1956).

С. С. Дебов, Доклады Академии Наук СССР, **99**, 589 (1954).

D. V. Rege & A. Sreenivasan, J. Biol. Chem., **208**, 471 (1954).

M. Friedkin & D. Roberts, Federation Pro., **14**, 215 (1955); J. Biol. Chem., **220**, 653 (1956).

王德宝 (T. P. Wang), H. Z. Sable & J. O. Lampen, J. Biol. Chem., **184**, 17 (1950).

S. S. Cohen, M. Green & H. D. Barner, Biochim. et Biophys. Acta, **22**, 210 (1956).

嘌呤的生物合成

J. C. Sonne, J. M. Buchanan & A. M. Delluva, J. Biol. Chem., **166**, 395, 781 (1946); **173**, 69, 81 (1948); M. P. Schulman, J. C. Sonne & J. M. Buchanan, J. Biol. Chem., **196**, 499 (1952); J. C. Sonne, I. Lin & J. M. Buchanan, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1516 (1953); J. Biol. Chem., **220**, 369 (1956); B. Levenberg, S. C. Hartman & J. M. Buchanan, J. Biol. Chem., **220**, 379 (1956).

M. P. Schulman & J. M. Buchanan, J. Biol. Chem., **196**,, 513 (1952).

S. C. Hartman, B. Levenberg & J. M. Buchanan, J. Am. Chem. Soc., **77**, 501 (1955); J. Biol. Chem., **220**, 1057 (1956).

B. Levenberg, S. C. Hartman & J. M. Buchanan, Federation Proc., **14**, 243 (1955).

J. M. Buchanan, B. Levenberg & J. N. Lukens, Abstracts, Am. Chem. Soc., 128th Meeting, 12C (1955).

G. R. Greenberg, Arch. Biochem., **19**, 337 (1948); Federation Proc., **9**, 179 (1950); **10**, 192 (1951); J. Biol. Chem., **190**, 611 (1951).

D. A. Goldthwait, R. A. Peabody &. G. R. Greenberg, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5258 (1954); Amino Acids Metabolism (W. D. McElroy & Glass eds., Johns Hopkins Press, Baltimore, Maryland) P. 765 (1955).

D. A. Goldthwait, G. R. Greenberg & R. A. Peabody. Biochim. et Biophys. Acta, **18**, 148 (1955); J. Biol. Chem., **220**, 555, 569, 1071 (1956).

D. A. Goldthwait, J. Biol. Chem., **222**, 1051 (1956).

G. R. Greenberg, L. Jaenicke & M. Silverman, Biochim. et Biophys. Acta, **17**, 589 (1955).

R. Abrams & M. Bentley, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4179 (1955); Arch. Biochem. & Biophys. **58**, 109 (1955).

M. Bentley & R. Abrams, Federation Proc., **15**, 218 (1956).

I. Lieberman, J. Am. Chem. Soc., **78**, 251 (1956).

C. E. Carter & L. H. Cohen, J. Am. Chem. Soc., **77**, 499 (1655); J. Biol. Chem. **222**, 17 (1956).

糖的生物合成

D. B. M. Scott & S. S. Cohen, Science, **111**, 543 (1950); J. Biol. Chem., **188**, 509 (1951); J. Cell. Comp. Physiol. **38**, suppl., **1**, 173 (1951).

S. S. Cohen & R. Raff, J. Biol. Chem., **188**, 501 (1951); **201**, 71 (1953).

B. L. Horecker & P. Z. Smyrniotis, Arch. Biochem., **29**, 232 (1950); J. Biol. Chem., **193**, 371 (1951).

B. L. Horecker, P. Z. Smyrniotis & J. E. Seegmiller, J. Biol. Chem., **193**, 383 (1951).

J. E. Seegmiller & B. L. Horecker, J. Biol. Chem., **194**, 261 (1952).

I. A. Bernstein, Federation Proc., **11**, 187 (1952); J. Biol. Chem., **205**, 317 (1953).

E. Racker, Nature, **167**, 408 (1951); J. Biol. Chem., **196**, 347 (1952).

M. G. McGeown & F. H. Malpress, Nature, **170**, 575 (1952).

M. L. Lanning & S. S. Cohen, J. Biol. Chem., **216**, 413 (1955).

E. Hammarsten, P. Richard & E. Saluste, J. Biol. Chem., **183**, 105 (1950).

G. B. Brown, P.M. Roll & H. Weinfeld, Phosphorus Metabolism Symposium (W. D. McElroy & B. Glass eds., Johns Hopkins Press, Balümore, Maryland), Vol. II, P. 385 (1951).

I. A. Rose & B. S. Schweigert, J. Biol. Chem., **202**, 635 (1953).

P. M. Roll, H. Weinfeld & E. Carroll, J. Biol. Chem., **220**, 455 (1956).

核酸的生物合成

M. Grunberg- Manago & S. Ochoa, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3165 (1955); M. Grunberg-Manago, P. J. Ortiz & S. Ochoa, Science, **122**, 907 (1955); Biochim. et Biophys. Acta, **20**, 269 (1956); S. Ochoa, Federation Proc., **15**, 832 (1956).

C. Heidelberger, E. Harbers, K. C. Leibman, Y. Takagi & V. R. Potter, Biochim. et Biophys. Acta, **20**, 445 (1956).

A. Kornberg, I. R. Lehman & E. S. Simms, Federation Proc., **15**, 291 (1956); A. Kornberg, I. R. Lehman, M. J. Bessman & E. S. Simms, Biochim. et Biophys. Acta, **21**, 197 (1956).