

以亮氨酸合成为例刍议代谢中的生物化学相似性规律

蒋振雄¹, 王鹏², 马新雨³, 田杰¹, 张军⁵, 姜汉杰⁴, 石瑾慧⁶, 王志鹏^{1,3,4,*}

¹ Department of Biology, Texas A&M University, College Station, TX 77840, USA

² 中山大学附属第一医院烧伤外科, 广州 510080

³ Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, TX 77840, USA

⁴ Division of Genetics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

⁵ 北京师范大学教师教育研究中心, 北京 100875

⁶ 中国农业大学水利与土木工程学院, 北京 100083

摘要: 生物体内纷繁多样的代谢过程存在诸多规律可循。本文以亮氨酸代谢为例提供一种教学的新模式。结合其他学科知识从基础代谢角度归纳总结生物代谢中化学原理的内在规律; 同时, 通过对比不同代谢路径中类似酶在进化上的相似性, 发现自然界选择这种代谢方式的规律和原因。这种对比不同代谢路径异同的教学模式, 可以帮助学生总结生物代谢不同路径之间的内在规律, 加深对相关代谢过程的理解, 同时也避免生物化学代谢过程杂乱无章、无迹可寻的错误印象, 并增加学习过程的趣味性和思辨性。作为对基础生物化学和生物工程等相关课程中代谢过程教学的改革探索, 希望对培养 21 世纪高素质人才有助。

关键词: 亮氨酸; 三羧酸循环; 合成代谢

中图分类号: G64; O6

Discussion on the Biochemical Similarity in Metabolic Principles Based on Leucine Biosynthesis Pathway

JIANG Zhenxiong¹, WANG Peng², MA Xinyu³, TIAN Jie¹, ZHANG Jun⁵, JIANG Hanjie⁴, SHI Jinhui⁶, WANG Zhipeng A.^{1,3,4,*}

¹ Department of Biology, Texas A&M University, College Station, TX 77840, USA.

² Department of Burn Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, P. R. China.

³ Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, TX 77840, USA.

⁴ Division of Genetics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

⁵ Center for Teacher Education Research, Beijing Normal University, Beijing 100875, P. R. China.

⁶ College of Water Resources & Civil Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, P. R. China.

Abstract: A deep insight into the diverse metabolic pathways gives us the possibility to find the similarities among those processes. This manuscript provides a new paradigm for chemical education using leucine metabolism as the example. Referring concepts from other disciplines, we generalized and summarized the chemical principles involved in the biological metabolisms. Further, patterns and causation behind the predominance of specific metabolic processes were explored through the comparison among homologous enzymes in different pathways to ascertain their

收稿: 2018-08-02; 录用: 2019-01-02; 网络发表: 2019-01-11

*通讯作者, Email: wzpchem1991@gmail.com

evolutionary similarity. This comparison and contrast are intended to help students in summarizing general principles between distinct metabolic pathways, deepening their understanding towards involved metabolic pathways, and preventing the misconception over so-called “chaotic” biochemical metabolic processes. As an attempt of reform in basic biochemistry and bioengineering curricula upon the topic of metabolism, we hope the manuscript can promote students’ sense of intrigue, wonder, and curiosity.

Key Words: Leucine; Tricarboxylic acid cycle; Anabolism

1 引言

生物体内包含的代谢产物多种多样, 其合成与分解的代谢过程就更加纷繁复杂, 而这些代谢路径却具备很多内在的规律^[1]。这些规律不仅仅体现在有机化学原理的一致性上, 更是具有代谢酶在进化上的相似性。然而, 这样的内在相似性在国内外高校本科生物化学教学与相关教材中却鲜有提及。究其原因, 人们常常按照代谢物质进行分类, 归纳合并研究其代谢过程, 殊不知很多同类物质的代谢路径却可能相距甚远^[2]。以氨基酸代谢为例, 虽然同属于天然氨基酸, 然而由于侧链官能团的多样性, 不同的氨基酸具有迥异的代谢过程。这样的教学模式既不利于学生深入认识并理解相关知识, 同时让学生产生生物化学杂乱无章等错误的认知和印象, 久而久之对生物化学的学习失去兴趣, 这对于培养 21 世纪新型跨学科人才是不利的。

以氨基酸为代表的初级代谢产物对生物具有普遍的重要性, 其合成与分解代谢也是生物化学和化学生物学课程的重点讲授内容^[3]。在长期的经验和探索中, 笔者分析解决这一问题需要从教学内容和方式等方面进行改进。一方面, 在基础代谢教学中结合分子生物学、生源合成学、酶学、有机化学、生物物理学等其他学科的知识 and 观点进行归纳总结, 发现其中内在的规律。另一方面, 通过与其他代谢路径的对比与综合, 我们可以发现更多自然选择的规律, 及自然界采取这样代谢过程的内在原因。这样反而会有意想不到的效果^[4]。

亮氨酸(Leu)作为 20 种天然氨基酸之一, 具有疏水性的烷基侧链。其代谢过程除了最后一步的转氨过程与其他氨基酸相似, 其他步骤几乎完全独立。这些步骤具备复杂的反应机理, 涉及多种酶和辅酶^[5], 甚至与包含其同分异构体异亮氨酸在内的其他几种非极性氨基酸也毫不相同。令人大跌眼镜的是, 这样一个看似“与众不同”的氨基酸代谢过程却每一步都能在其他代谢路径中找到类似的身影, 例如在三羧酸循环中的初始几步就能发现类似步骤。无独有偶, 类似的机理和路径还出现在真菌的赖氨酸合成路径中。

本文将亮氨酸代谢过程为例, 讨论其每一步的过程, 并分析其与其他含顺乌头酸酶超家族酶促反应代谢过程的相似性。通过这一对比教学的案例, 展示生物体内不同代谢路径之间的内在关联与相似性。本部分内容在国内外生物化学或生物工程的基础代谢教科书中均不存在, 且氨基酸代谢也鲜有系统性涉及。作为一种模式的探索, 相关的教学内容不仅可以让学生理清相关代谢过程, 学习基本的化学和酶学原理, 还能深刻地展现一些内在规律^[6], 使得看似杂乱的知识变得井井有条。在符合教学规律的情况下, 这一相似性原理将为我们探索自然选择的规律打开一扇新的大门^[7]。这样的学习过程充满了趣味性和思辨性, 可以吸引学生并激发其探索的热情。同时, 亮氨酸的代谢过程对前沿科研也极为重要^[8]。希望本文对相关专业的教学有助。

2 亮氨酸合成代谢总论

天然氨基酸合成的最后步骤一般是对应 α -酮酸经过生物转氨反应加上 α -氨基, 所以不同氨基酸合成代谢的差异性主要表现为侧链基团(R)的合成。亮氨酸(R 为异丁基)与甘氨酸(R 为氢)、丙氨酸(R 为甲基)、缬氨酸(R 为异丙基)和异亮氨酸(R 为仲丁基, 二级丁基)同属带有非极性烷基侧链的氨基酸, 然而其合成代谢路径较其他带有极性氨基酸者更为复杂。亮氨酸的合成在基于缬氨酸合成步骤形成 α -羰基异戊酸(α -ketoisovalerate)后, 再进行三步酶促反应形成前体 α -羰

基异己酸(α -ketoisocaproate), 并最终在转氨反应后形成产物。

具体来说, α -羰基异戊酸(图 1 1)在 α -异丙基苹果酸合成酶(α -isopropylmalate synthase, 酶 a)的作用下与乙酰辅酶 A 缩合形成 α -异丙基苹果酸(图 1 2), 进而在异丙基苹果酸异构酶(isopropylmalate isomerase, IPMI, 酶 b)的作用下发生异构化反应形成 β -异丙基苹果酸(图 1 3)。所得产物在 β -异丙基苹果酸脱氢酶(β -isopropylmalate dehydrogenase, IPMDH, 酶 c)催化下发生氧化脱羧过程, 形成 α -羰基异己酸(图 1 4)。最后在亮氨酸氨基转移酶(leucine aminotransferase, 酶 d)的催化下发生所有氨基酸合成的标准步骤——基于谷氨酸的转氨反应后形成产物亮氨酸。

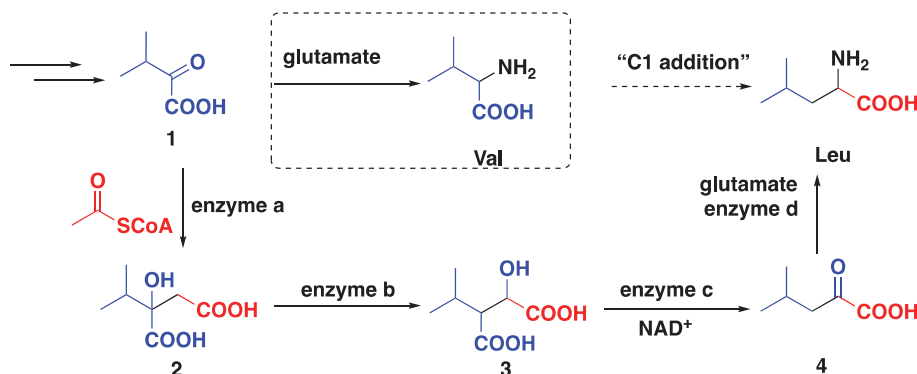


图 1 亮氨酸合成代谢路径

图中 Val 代指缬氨酸, Leu 代指亮氨酸, 其余化合物如文中所述

可以看出, 这三步关键性反应的唯一目的是将缬氨酸的侧链延长一个亚甲基。虽然二十种天然氨基酸的合成一般都起始于代谢中间体, 但是如亮氨酸这样几乎完全建立在其他氨基酸合成过程上的仅此一例。例如丙氨酸和甘氨酸、天冬氨酸和谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺等也具有一个亚甲基的差距, 但并未出现相互依存的关系。考虑到碳-碳单键的稳定性, 化学反应难以形成或断裂烷基链, 进而这些氨基酸侧链的构建一直是一个有机化学上的难题。虽然在氨基酸合成代谢中没有类似的例子, 在其他代谢过程中增加“一碳单位”的过程却是有迹可循。

3 亮氨酸合成代谢分步讨论

除去最后一步转氨反应是所有天然氨基酸合成的必经之路外, 亮氨酸的合成还有三步。在探究各自酶的结构与特点之前, 我们先来简要看看基因簇情况。亮氨酸合成的酶类主要由四个基因控制^[9], 分别为 *leuA*、*leuB*、*leuC* 和 *leuD*, 这四个基因受到同一个亮氨酸操纵子的调控。其中, *leuA* 基因表达产物为 α -异丙基苹果酸合成酶(酶 a), 催化相对较为简单的第一步反应, 即利用酰基 α -碳负离子进攻。而其他两步均较为复杂, 并涉及多步骤的酶促反应, *leuB* 基因表达产物为 β -异丙基苹果酸脱氢酶(酶 c)。 *leuC* 和 *leuD* 基因却分别表达出异丙基苹果酸异构酶(酶 b)的大、小亚基, 因而也常被联合记为 *leuCD*。为了深入认知分析亮氨酸合成的过程与逻辑, 我们需要逐一比较讨论这两个步骤的规律, 以理清自然界对氨基酸合成步骤的设计思路与逻辑。

3.1 异丙基苹果酸异构酶

我们先着眼于第二步异构化反应, 即异丙基苹果酸异构酶催化下 α -异丙基苹果酸转化为 β -异丙基苹果酸的过程, 此过程长期以来都是研究的热点。对于反应物和产物的命名, 较早的文献仍然按照异戊酸为母体分别称为“ β -羧基- β -羟基异戊酸”和“ α -羟基- β -羧基异戊酸”^[10], 但由系统命名法显然应该以二酸苹果酸作为母体。从化学角度看, 该反应过程需要实现羟基的迁移, 并与氢原子对换。由于羟基一般不会以阳离子形式存在, 只可能以阴离子或是质子化后的水的形式迁移。因此,

反应有很大可能性是经历脱水消除和加成反应两个步骤。有趣的是,真细菌与古细菌的异丙基苹果酸异构酶正好含有大小两个亚基,分别由 *leuC* 和 *leuD* 基因控制。两个亚基相互合作,以铁硫簇作为辅因子共同催化这两步过程。可是,目前人们只能分别得到二者同源二聚体的结晶,而对大小亚基是如何结合在一起的并不清楚。我们也只能综合性地进行概观讨论。其中,异丙基苹果酸异构酶小亚基分子量 15–20 kDa, 包含 163 个氨基酸,其中包含保守的 GSSR 序列是与底物结合关系密切的序列,改变这些氨基酸序列会抑制酶对底物的结合;大亚基分子量 50 kDa, 包含 473 个氨基酸。其序列中包含保守的 3 个半胱氨酸被认为是铁硫簇的一部分,因而大亚基被推测是具有核心催化作用的亚基^[11]。

从化学上可以推测, α -异丙基苹果酸首先发生脱水反应,生成 2-异丙基马来酸(图 2 5)。此过程作为典型的消除反应可以在酸碱催化的作用下进行。脱水产物异丙基马来酸发生重新水合,形成最终的产物 β -异丙基苹果酸,也可由经典的酸碱催化水合来理解。这两步反应在不考虑区域选择性的条件下可以视为互逆反应,所经历的反应历程也完全互逆。因而可以大胆推测,这两步反应很可能都是在酶的同一个活性中心完成的。而对于 2-异丙基马来酸而言,其生成后并没有离开酶的活性中心,再次水合既可以发生在 3-位,生成产物 β -异丙基苹果酸,也可以发生在 2-位重新变回 α -异丙基苹果酸。因而该酶催化的反应一定是可逆的,需要依靠细胞调节 α -异丙基苹果酸和 β -异丙基苹果酸的浓度来调节反应进行。

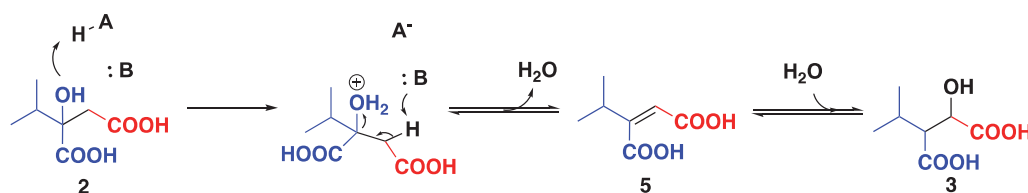


图 2 异丙基苹果酸异构酶催化下的异构化反应

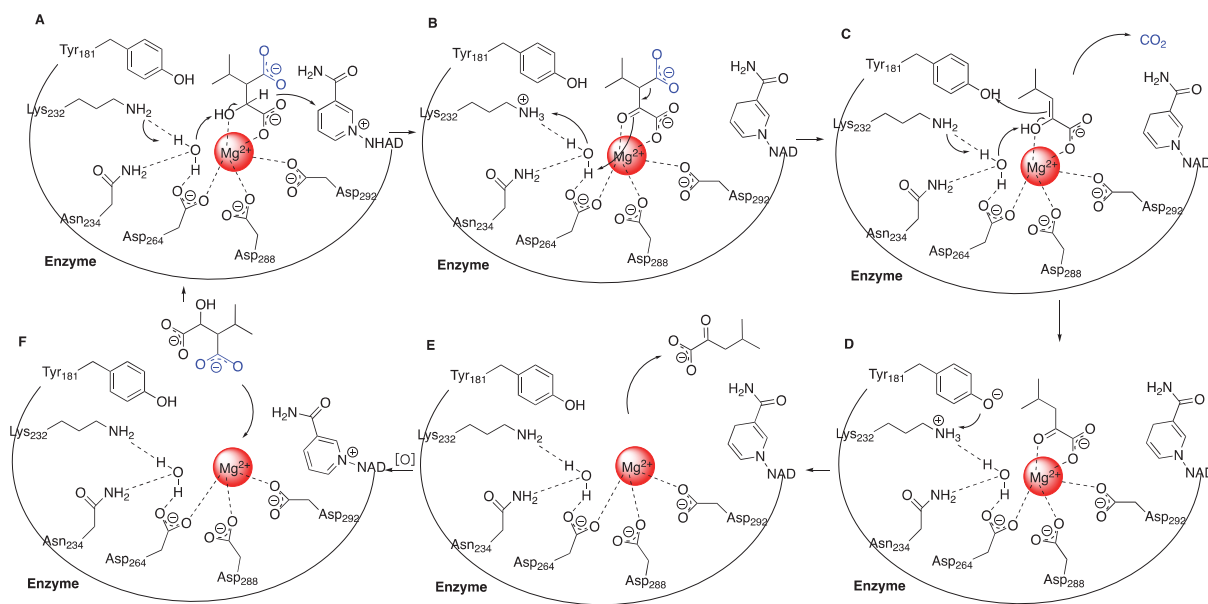
图中 B 代指酶的活性位点中具有孤对电子的路易斯碱, H-A 代指酶的活性位点中的路易斯酸, 其余化合物如文中所述

3.2 β -异丙基苹果酸脱氢酶

分析了第一步异构化反应后,我们接着分析下一步由 β -异丙基苹果酸脱氢酶催化的氧化脱羧反应。 β -异丙基苹果酸脱氢酶的结构在不同物种中非常相似。该酶一级结构 40%–60%的氨基酸序列高度保守,而高级结构均由两个单体组成,且均具有存在于两单体间缝隙中的 NAD^+ 结合位点及 Mg^{2+} 配体结合位点;两个位点均存在于酶活性中心附近,对于该催化过程具有不可替代的作用。对于这一步骤酶促反应的机制人们研究较为清楚,下面我们以南芥的 β -异丙基苹果酸脱氢酶为例介绍其反应过程^[12],该过程相对复杂,因而需要详细介绍。

在酶活性位点一个水分子通过氢键的相互作用被三个氨基酸残基(Lys-232, Asn-234, Asp-264)所固定。在底物进入酶的活性位点后,该水分子在氨基的酸碱催化下形成氢氧根离子,并接受底物 β -异丙基苹果酸羟基上的质子恢复其水分子结构(图 3A)。所形成的氧负离子推动底物上相邻的 α -H 以氢负离子形式转移至 NAD^+ 形成 NADH,底物因此形成不稳定的 β -羧基酸中间体,并在 Mg^{2+} 的协助下发生脱羧反应生成 CO_2 离去(图 3B)。迁移的电子被具有极强亲电性的羰基吸引从而形成了不稳定的羰基负离子中间体,进而进攻水分子中的另一个质子恢复 α -羟基结构,失去质子的氢氧根离子进而从 NH_3^+ 中夺取质子形成稳定的水分子(图 3C)。

具有强正电场的 Mg^{2+} 极化 α -羟基发生第三次电子迁移。底物中间体由于烯醇式结构的存在而发生酮-烯醇互变异构形成较为稳定的 α -羰基结构(图 3D);在此期间,羟基上的质子被水分子捕获,而 Lys-232 上的氨基接收水分子上的一个质子形成 NH_3^+ 阳离子。最后, NH_3^+ 基团将质子迁移至 Tyr-181 酚式羟基从而完成整个反应过程(图 3E),而 NADH 也被氧化从而使得酶的活性位点重置(图 3F)。

图3 β -异丙基苹果酸脱氢酶催化的机制

图中 enzyme 的半圆代指酶的活性位点

4 代谢过程的相似性

在前两部分中，我们详细分析了亮氨酸的合成代谢路径的两个核心步骤。这些步骤独特且相互独立，与包含其同分异构体异亮氨酸在内的其他几种非极性氨基酸的合成过程毫不相同，这对于基础教学和科研不利。但令人大跌眼镜的是，在基础教学中，我们也同样可以看到与这样一个看似“与众不同”的氨基酸代谢过程类似的身影。

4.1 三羧酸循环

我们首先着眼于基础教学的重点三羧酸循环。由乙酰辅酶A与草酰乙酸所形成的柠檬酸(图4 6)可以在顺乌头酸酶(aconitase)的催化作用下发生脱水反应形成顺-乌头酸(图4 7)，并进而在同一个酶的催化下水合形成异柠檬酸(图4 8)。这两步的效果恰好与异丙基苹果酸异构酶大小亚基实现了一样的功能。这也自然而然地解释了底物、中间体和产物类似的结构。而下一步由异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)催化发生的异柠檬酸氧化脱羧过程则直接照搬了 β -异丙基苹果酸脱氢酶的催化过程，最终形成 α -酮戊二酸(图4 9)。

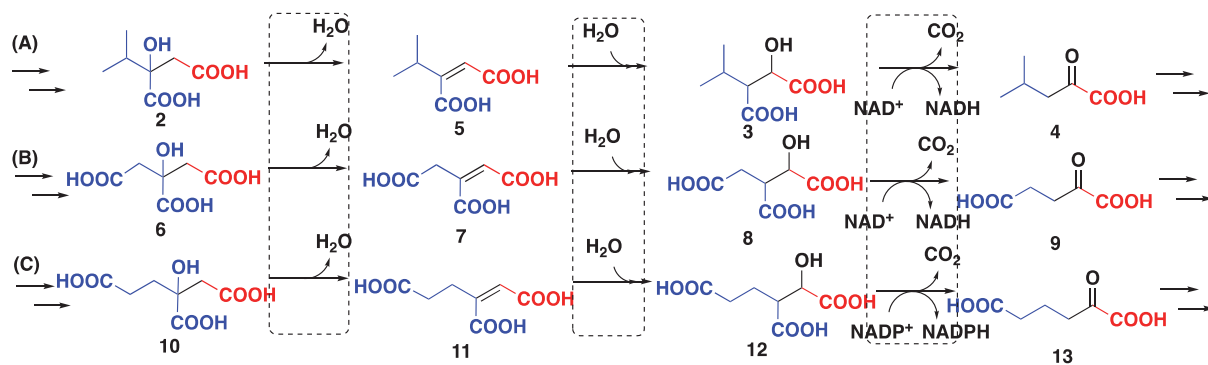


图4 其他代谢途径中与亮氨酸代谢相类似的反应过程与机理

(A) 亮氨酸代谢中关键的三步反应；(B) 三羧酸循环中类似的转化过程与代谢机制；

(C) 真菌中赖氨酸合成路径中类似的转化过程与代谢机制

因此,我们可以清晰地看出,不仅仅是每个酶的催化过程类似,而对应的底物、中间体和产物等也都是类似物。包括柠檬酸与 α -异丙基苹果酸、异柠檬酸与 β -异丙基苹果酸、顺-乌头酸与“脱水中间体”和 α -酮戊二酸与 α -羧基异己酸几对。

4.2 赖氨酸合成

除了耳熟能详的三羧酸循环,无独有偶,在赖氨酸合成“ α -氨基己二酸”(α-aminoadipate, AAA)路径中我们还可以找到类似的过程。该过程作为一个特殊的赖氨酸合成路线,在真核生物中仅有高等真菌与眼虫门裸藻纲的少数物种所具有。该过程与三羧酸循环及其类似。其中,由乙酰辅酶A与 α -酮戊二酸所形成的高柠檬酸(图4 10)可以在高顺乌头酸酶(homoaconitase)的催化作用下发生脱水反应形成顺-高乌头酸(图4 11),并进而在这个酶的催化下水合形成高异柠檬酸(图4 12)。所得产物由高异柠檬酸脱氢酶(homoisocitrate dehydrogenase, HIDH)催化发生的氧化脱羧过程,最终形成 α -酮己二酸(图4 13)。从侧链衍生化的角度看完全是三羧酸循环的翻版。

5 讨论与分析

上文详细阐述了在三种非极性氨基酸合成过程中的三个代表性酶的作用机制和催化反应历程。下面我们对其中三个问题进行简要分析。

5.1 同工酶分析

由代谢路径的对比可以直观地看出,这三个代谢路径如出一辙。其中分别催化三个过程的两个酶也正是所谓同工酶,因此也为同工酶的教学提供了极佳的模板。异丙基苹果酸异构酶、顺乌头酸酶和高顺乌头酸酶是一组同工酶,而异柠檬酸脱氢酶、高异柠檬酸脱氢酶显然和 β -异丙基苹果酸脱氢酶属于另一组同工酶。继续深入分析,异丙基苹果酸异构酶、顺乌头酸酶以及高顺乌头酸酶是同属一个家族的三种酶,三者都是以铁硫簇为辅因子,通过脱水后再水合的方式催化羟基羧酸的羟基迁移反应。其结构有着很高的相似性,例如古细菌(*methanococcus jannaschii*)的异丙基苹果酸异构酶的大亚基和其高顺乌头酸酶在氨基酸序列上就有着50%一致性^[13]。

虽然同工酶具有结构与功能的相似性,但相互间也存在差异性。还是以异丙基苹果酸异构酶、顺乌头酸酶和高顺乌头酸酶三个酶为例,在酶的活性位点,即铁硫簇的结合位置,这几种酶有着显著区别。通常顺乌头酸酶的活性位点都有铁硫簇结合;高顺乌头酸酶的活性位点即便没有铁硫簇结合,其活性位点处的半胱氨酸也处于还原态,铁硫簇可以直接结合;但是异丙基苹果酸异构酶的活性位点处的半胱氨酸则和附近的半胱氨酸形成二硫键,从而阻止了铁硫簇的结合(图5A)。而在还原环境下,二硫键被打开后,本来位于活性位点附近的半胱氨酸的构象则会发生改变,从而远离活性位点(图5B)。这可能预示异丙基苹果酸异构酶的小亚基可能能够通过改变大亚基的构象帮助大亚基结合铁硫簇,从而影响酶的活性。

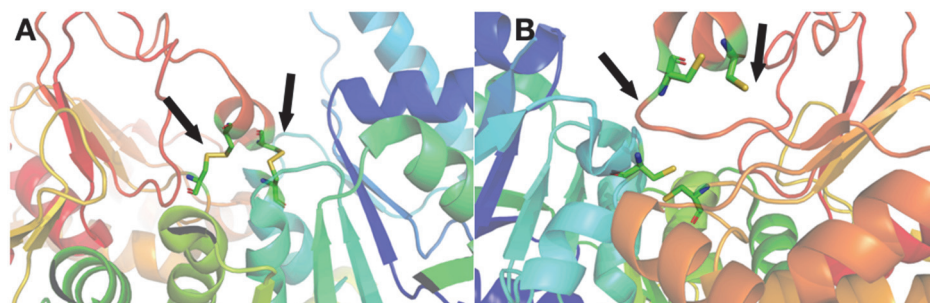


图5 异丙基苹果酸异构酶大亚基的活性中心

A) 图示为该酶的氧化状态(PDB ID: 4kp1), 其中, 蛋白质显示为二级结构, 黑色箭头所指为两对二硫键, 其中四个半胱氨酸分别为 C102, C304, C365, C368; B) 图示为该酶的还原状态(PDB ID: 4nqy), 其中, 蛋白质显示为二级结构, 黑色箭头所指为半胱氨酸游离的巯基

电子版为彩图

5.2 辅酶的协作

我们再研究另一组同工酶，即 β -异丙基苹果酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、高异柠檬酸脱氢酶。前文提到， β -异丙基苹果酸脱氢酶同时具有两类辅酶，即 NAD^+ 与 Mg^{2+} ，二者相互独立，又协同地参与酶的催化过程(图 6A、6B)。其中 Mg^{2+} 作为典型路易斯酸提供正电荷势场，催化前后不会发生结构的变化；而 NAD^+ 在催化后被还原为 NADH ，并不能直接恢复初始状态。这直接回答了一系列关于辅酶的问题，例如一种酶是否只能对应一种辅酶；辅酶在催化反应后是否也能回到初始状态；一种辅酶是否足够催化一类反应等等。

同理，在异柠檬酸脱氢酶、高异柠檬酸脱氢酶的活性位点同样具有两类辅酶，不过在获得蛋白质晶体的过程中不一定均能包含。高异柠檬酸脱氢酶的活性位点(图 6C)，而在异柠檬酸脱氢酶的活性位点，则可见同样起阳离子正电场作用的 Mn^{2+} (图 6D)。这也再次印证了尽管生命体各种代谢反应广泛多样，但如果结合有机化学和酶学，从更高的层面分析，即可便捷有效地归类总结，在看似杂乱的生物化学学习中触类旁通。

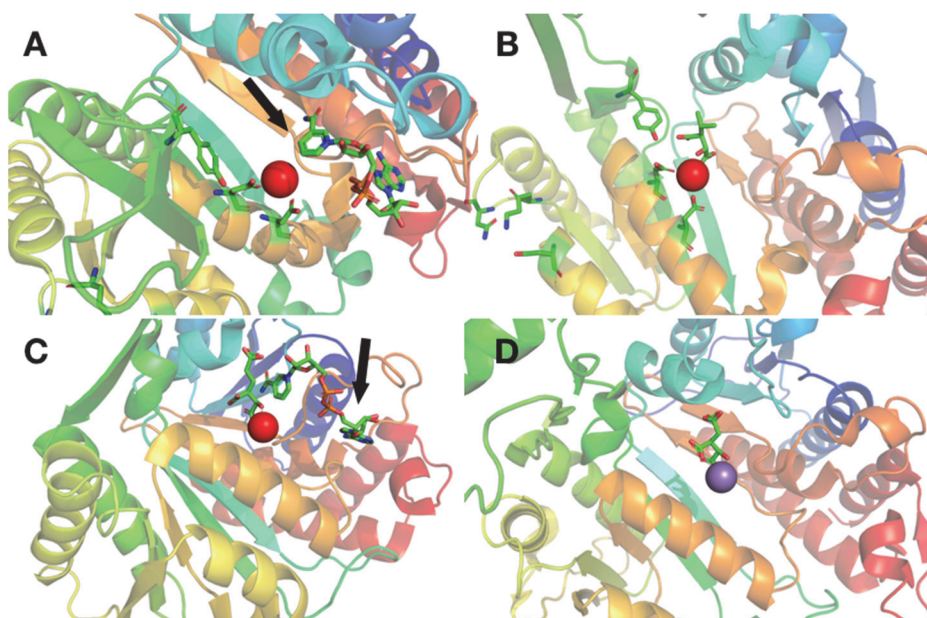


图 6 β -异丙基苹果酸脱氢酶活性位点结构示意图

A) 图示拟南芥的 β -异丙基苹果酸脱氢酶与 NAD^+ 的结合模式(PDB ID: 5J33)。其中，蛋白质显示为二级结构。黑色箭头所指为 NAD^+ ，红色球体为 Mg^{2+} ；B) 图示拟南芥 β -异丙基苹果酸脱氢酶与底物的结合模式(PDB ID: 5J32)，显示活性位点的关键氨基酸 Y181，D288，D292。红色球体为 Mg^{2+} ；C) 图示 *Thermus thermophilus* 的高异柠檬酸脱氢酶(PDB ID: 4YB4)，黑色箭头所指为 NAD^+ 类似物，红色球体为 Mg^{2+} ；D) 图示 *Escherichia coli* 的异柠檬酸脱氢酶(PDB ID: 1CW1)，紫色球体为 Mn^{2+}

电子版为彩图

6 结论与展望

本文简要剖析了亮氨酸由 *leu* 基因簇调控的合成代谢过程，及每一步骤中涉及多个酶及辅酶的复杂反应机理。除了氨基酸合成代谢中转氨反应，其相较于其他氨基酸合成过程的独立性和独特性无疑是生物化学教学中的一大亮点兼难点。本文创新性地引入了亮氨酸合成代谢过程中涉及到的酶促反应与其他含顺乌头酸酶超家族酶促反应的对比，以此展示生物体内不同同工酶间及不同代谢途径间的相似性。此外，作者利用蛋白质结构分析软件 Pymol 对涉及到的三组同工酶进行结构分析，在解析蛋白质高级结构的同时分析了同工酶之间的结构及功能差异。这对于系统性地研究和分析酶乃至其他生物大分子都极为重要^[14]。

鉴于氨基酸具有功能迥异的官能团及其代谢过程的多样性,氨基酸代谢相关内容在国内外高校本科教学中常处于盲区^[15],这对于培养 21 世纪生命科学及化学跨学科人才是极为不利的。本文通过对比方式对亮氨酸代谢途径进行深入学习的模式,不失为一种新的从内容和形式上对教学改革提供的一种具有可行性的探索模式^[16],为高校生物化学及酶学教学提供了一种新的教学途径。此外,本文中引入的以 Pymol 辅助学生探索蛋白质高级结构的方法亦可促进学生对复杂有机物的探索和研究^[17,18]。学生在深入了解酶学和生化反应原理同时,学习目前研究热点涉及到的酶类及相关代谢中间体^[19],以期对培养新型跨学科人才有所助益^[20]。

致谢: 感谢 Texas A&M University 博士生 Erol Can Vatansever 参与讨论和提出的建议。

参 考 文 献

- [1] Nelson, D. L.; Cox, M. M.; Lehninger, A. L. *Principle of Biochemistry*, 4th ed.; W. H. Freeman and Company: New York, 2005.
- [2] 王镜岩, 朱圣庚, 徐长发. 生物化学. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2002: 487.
- [3] 郑集. 普通生物化学. 第4版. 北京: 高等教育出版社, 2007.
- [4] 张洪渊. 生物化学原理. 第1版. 北京: 科学出版社, 2006: 144.
- [5] 王联结. 生物化学与分子生物学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 150.
- [6] 王志鹏, 马新雨, 颜惠娟, 田杰. 大学化学, **2019**, *34* (1), 24.
- [7] 王志鹏. 大学化学, **2017**, *32* (6), 86.
- [8] Robson, S. A.; Takeuchi, K.; Boeszoermenyi, A.; Coote, P. W.; Dubey, A.; Hyberts, S.; Wagner, G.; Arthanari, H. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 356.
- [9] Tamakoshi, M.; Yamagishi, A.; Oshima, T. *Gene* **1998**, *222* (1), 125.
- [10] Gross, S.; Burns, R.; Umbarger, H. *Biochemistry* **1963**, *2* (5), 1046.
- [11] Manikandan, K.; Geerlof, A.; Zozulya, A. V.; Svergun, D. I.; Weiss, M. S. *Proteins* **2011**, *79*, 35.
- [12] Lee, S. G.; Nwumeh, R.; Jez, J. M. *J. Biol. Chem.* **2016**, jbc-M116.
- [13] Lee, Y. H.; Lee, K.; Hwang, K. Y. *Acta Cryst. D.* **2014**, *70* (4), 922.
- [14] 王志鹏, 邱天, 袁金颖. 化学教育, **2016**, *37* (6), 1.
- [15] 马新雨, 王志鹏, 田杰, 蒋振雄, 缙允梓, 颜惠娟, 许兵. 大学化学, **2019**, *34* (3), 23.
- [16] 王志鹏. 大学化学, **2017**, *32* (6), 86.
- [17] 田杰, 王志鹏, 马新雨, 蒋振雄, 许兵. 大学化学, **2019**, *34* (2), 81.
- [18] 王志鹏, 邓耿. 生命的化学, **2015**, *35* (5), 691.
- [19] Wang, Z. A.; Kurra, Y.; Wang, X.; Zeng, Y.; Lee, Y. J.; Sharma, V.; Lin, H.; Dai, S. Y.; Liu, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (6), 1643.
- [20] Tian, J.; Tian, C.; Ding, Y.; Li, Z.; Geng, Q.; Xiahou, Z.; Wang, J.; Hou, W.; Liao, J.; Dong, M. Q. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8360.