

生物化學基礎

細胞與分子 → 胺基酸
蛋白質 → 酵素

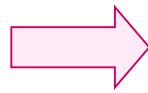
1

核酸

2

生物技術

構造



性質

研究
技術

生化 第一部份範圍包括 [1] 各種基本分子，以及 [2] 應用這些基礎的酵素部份。我們將由生命起源開始，探討最早的分子如何產生，接著如何演變成生命形式。這可能是令人驚嘆的旅程。細胞與分子一節，可以說是整個生物化學的鳥瞰，對瞭解我們的前世今生，以及探討生命是什麼，有極大的催化作用。上課每一個部份都是先解析構造，再由構造理解其性質，二者可說是一體之兩面，修習生化請勿忘記此點。

上課方式是以投影片為主，依照講義的進度講解，不一定與課本一致，但會儘量提出課堂投影片與課本的關連，課後請隨時閱讀課本內容，以便有更完整概念。回家後請立刻找出課本相關部份閱讀，同時回想上課投影片內容，儘快寫下自己的心得，這樣的學習才能實在。課本的習題要每題都親自做過，是考試出題的重要參考來源。有興趣更深入的同學，可以再看另一本課本，建議看 Stryer 的 *Biochemistry* (4th ed)。

我把所有的上課投影片公佈在網站，每張都列有出處，可找出原來的文字閱讀；每張投影片都寫有詳細說明文字 (印有備忘稿文字為格式 B)。雖然如此，每堂課一定要準時來上課聽講，因為上課是一種整體觀念的發揮與放送，所得到的觀念與你自己看書完全不一樣；可以說是在短短兩個小時內，馬上增加數成生化功力，非常有效。前一天最好早點睡覺，早一點來學校，課前喝一杯咖啡，甚或懸樑刺股，任何有助上課效果的方法都可一試。上課前千萬不要喝牛奶，原因在上胺基酸時會講。另外，請常上本課程網站，可快速找到更多的相關內容，其中含有大量連結，大大開展我們的眼界；並且有許多分子立體構造的教學網站，更令人歎為觀止。

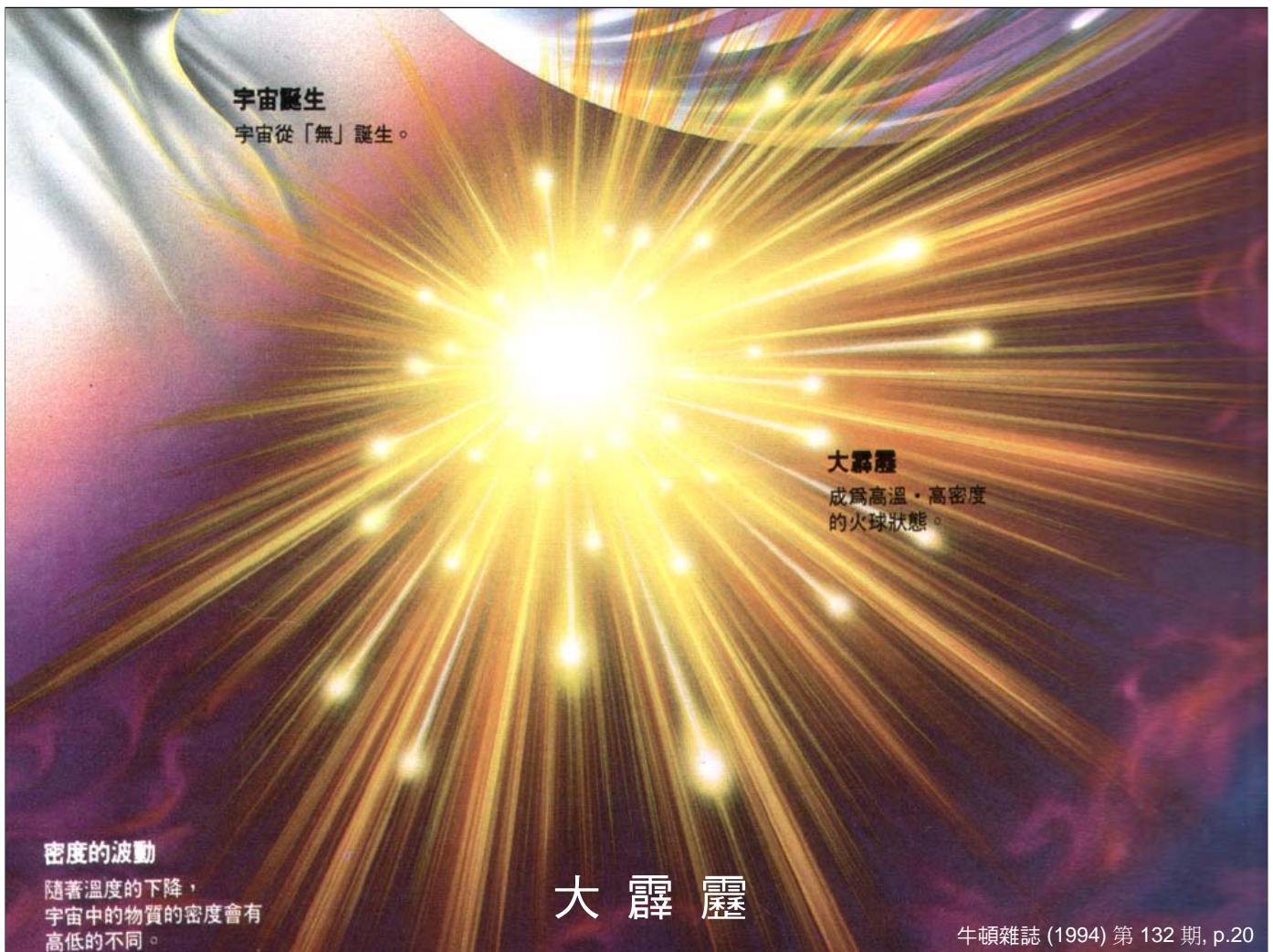
- ➔ ● 1 生命源起
- 2 細胞的生物化學：
 - 2.1 原核細胞
 - 2.2 古生菌
 - 2.3 真核細胞
- 3 細胞分子：
 - 3.1 水與 pH
 - 3.2 細胞的組成分子
 - 3.3 分子間的作用力：二級鍵

這是 生化第一章的三個主題，都是非常基本的生物現象。首先以分子角度說明生命如何開始，產生最原始的細胞；接著跳到今日的細胞形式，但並不詳細說明；最後看到細胞內的主要成份 – 水，水分子與酸鹼度的關係，以及影響生化現象最重要的『二級鍵』。

生命的源起一節，由大爆炸開始，描述所釋出的基本粒子聚集成原子，原子再組成小分子，小分子自行組合成大分子，這些巨分子居然會複製自己，開始攝取環境的物質來繁衍，進而獨霸環境。最早的巨分子可能是 RNA，它以簡單的複製機制，形成地球最原始生命的開端(但還不是生命形式)。幾種分子聚成最早形式的簡單細胞，經過漫長(?)的演化，細胞越來越複雜，有了細胞核等胞器，功能更為強大，並且組合幾種細胞變成多細胞生物，開始有了具體形象。這整個細胞的演化過程，我們只大略帶過，但從生物化學的觀點，重點說明三種巨分子在生命演化上的角色。

最後要說明水在這個生物化學世界上的巨大影響，水無所不在地參與所有生化反應，決定溶液的酸鹼度，組成細胞的大部分。同時各種分子之間的結合，是以一類非常細膩的微弱力量來達成，這些力量都很小，但卻是構成生命活動的最主要根本。

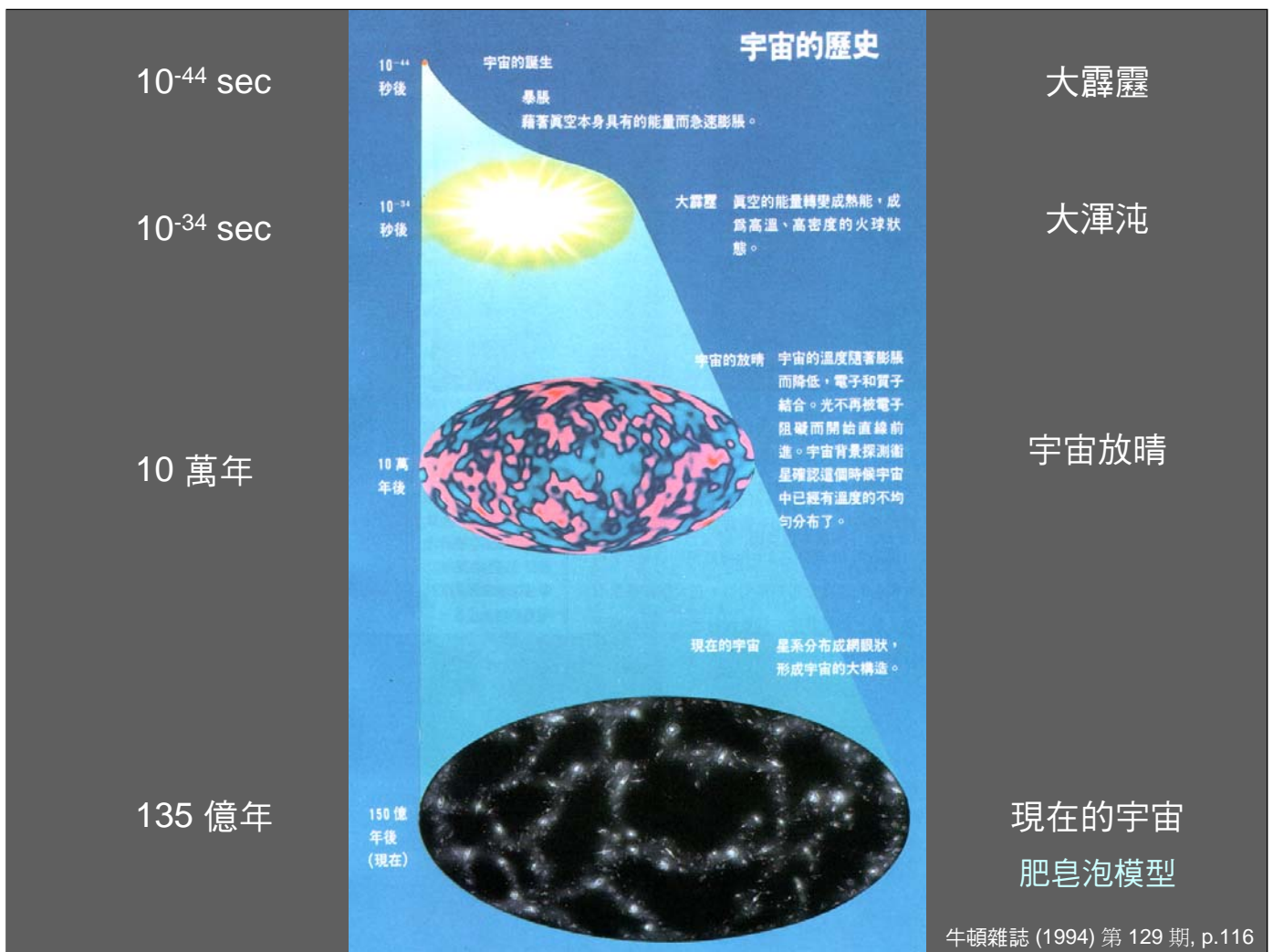
上課內容的第一及第二節大約是 Lehninger 生化課本 (2005) 的第一章，第三節是課本的第二章。有關酸鹼度的原理及計算法，在分析化學應該已學過，在下一章胺基酸會再提到。課本及講義的習題，請儘量做過並與同學討論；建議三五好友組成生化讀書小組，一起研究上課的內容及問題解答，另外可與 TA 約定討論時間。



據說 整個宇宙在最早的時候，空無一物；只有一顆小球體，質量密度之高，不可思議。在宇宙開始的那一剎那，這個小球體爆炸開來，釋出其中所含的物質，就是無數的基本粒子，是我們目前所知的最小粒子。此一爆炸使得整個宇宙充滿各種基本粒子，渾沌不堪；然而，基本粒子很快開始進行組合，幾種不同基本粒子分別組成質子、中子等，後者再組成原子、分子，一路進行著『組合』的工作。這就是生物化學開講的故事主軸，也是生物化學的終極源起。

組 合

C1-3

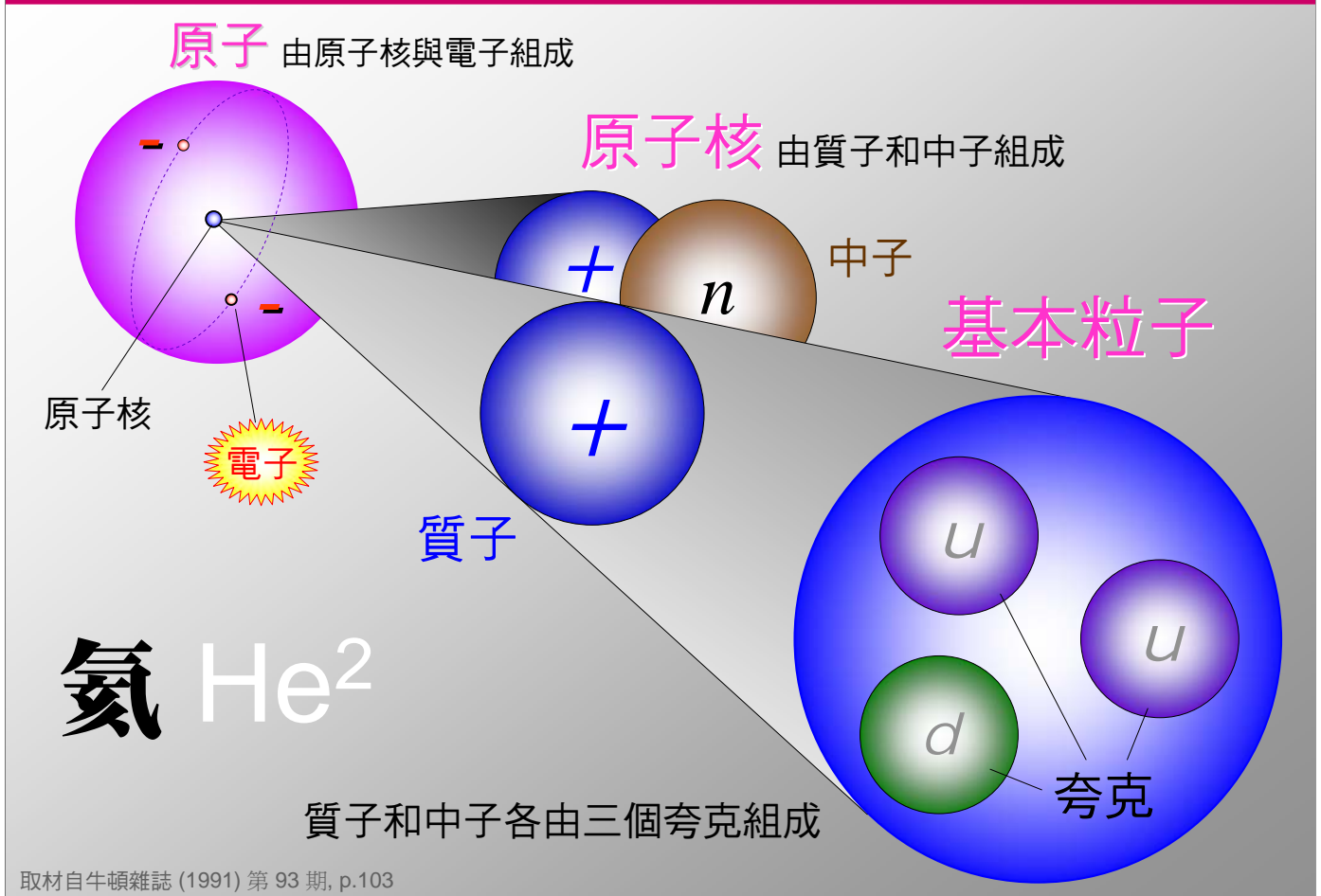


大霹靂 放出基本粒子，整個宇宙成為渾沌狀態，開始『組合』的過程。

基本粒子先聚合成質子、中子，後者再組合成最簡單的幾種原子，進而聚合反應成較重的原子，整個宇宙漸漸放晴，並且開始形成星系、星體。再過約一百多億年，宇宙逐漸形呈目前的狀態，星球銀河等是以類似肥皂泡的樣子，不均匀地散佈在宇宙空間。

你將會發現，這種『組合』的主題一直延續下去，由原子、簡單分子到巨分子，然後一起組合成生命形式，並且複雜化而達成有如今日地球上的多樣性世界。

由基本粒子到原子



大爆炸 所放出的無數基本粒子組成質子與中子，後者開始組合與堆疊，並加上電子成為原子。最簡單的原子是由一個質子（帶正電）與一個電子（負電）所組成，就是最小的氫原子，是唯一沒有中子的原子。

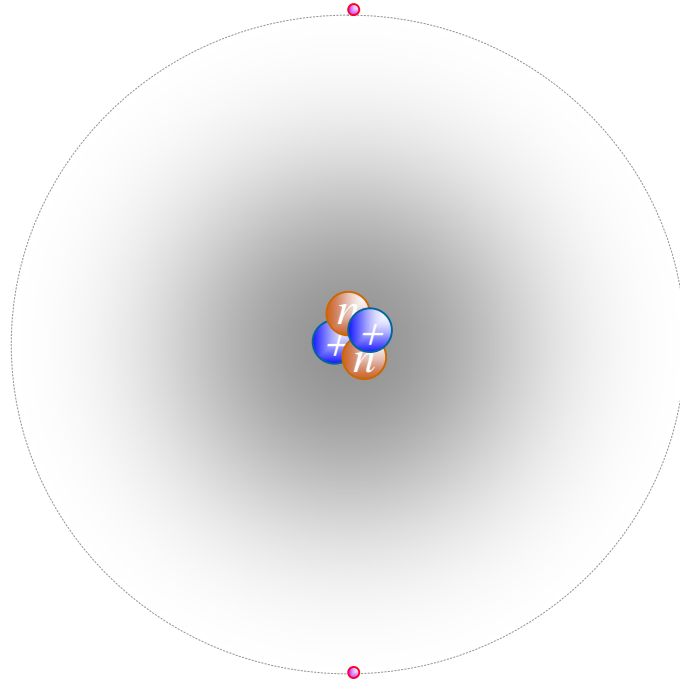
各種基本粒子中，若由生物化學或有機化學的觀點看來，電子的特性最為奇妙，是一種到處遊走的基本例子。它是繞在原子外頭的帶負電粒子，而兩個原子間的鍵結要靠電子組成配對；因為原子或分子的最外層電子都要有一定的數目，以便維持穩定的狀態。許多具有高能量的分子，其能量是貯藏在某些電子上。

念有機化學或生物化學一定要掌握住電子，電子幾乎是所有有機或生化反應的唯一主導因素。在一個原子中，只有電子能夠自由出入，或者遊走在不同原子之間。物質的化學變化，完全決定於電子的操作。

組合

C1-5

氦 He^2



氫 H^1

Juang RH (2007) BCbasics

氫原子 模型很清楚看到中央的質子，以及繞在外圍軌道上的電子。

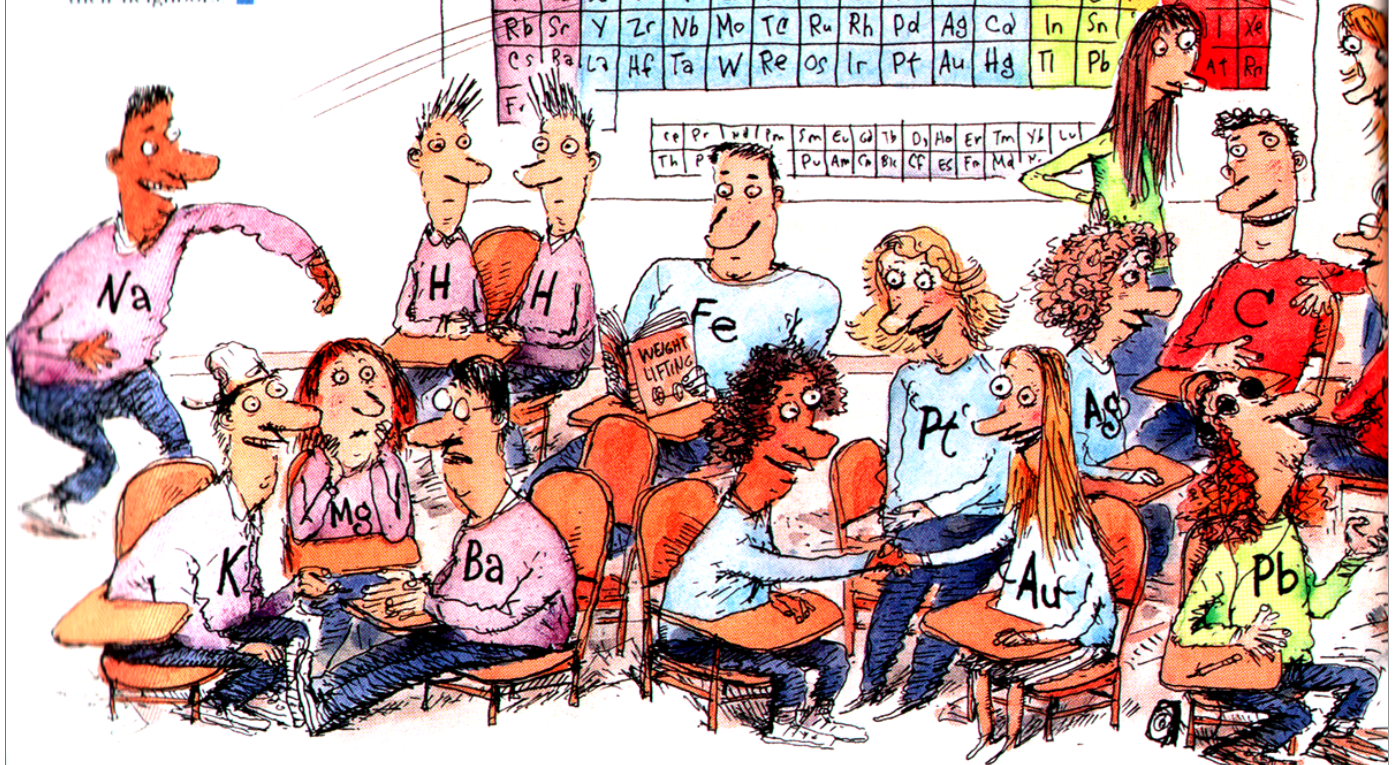
若兩個氫原子融合起來，則有兩個質子與電子，就成為氦原子。然而兩個帶正電的質子會互相排斥，因此氦原子核必須加上兩個中子。如此氫原子之核融合就產生大量熱能，也就是目前太陽最主要的活動。原子如此融合下去，原子核因此越來越大，造就了整張週期表上面的百餘元素。

more likely it is to shed or grab electrons – and the more reactive it is. Those with complete shells, such as helium atoms, almost never interact with their neighbors. ■

週期表

1	H																	2	
3	Li	Be											4	B	C	N	O	F	Ne
	Na	Mg											5	Al	Si	P	S	Cl	Ar
	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
	Fr																		

ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb Lu
 Th Pa U Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No

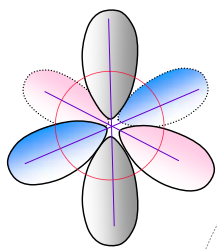


Everyday Science Explained (1996) p.130

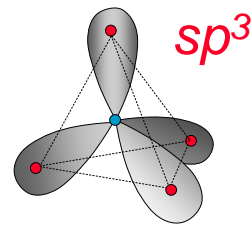
原子 以核融合反應產生更大的原子，如此衍生了整個宇宙各種大大小小的原子家族，全都可排到週期表上。週期表除了把各種化性相似的原子排隊之外，還可以預測將會有什麼樣的重原子會出現。週期表的『偉大』之處，就是這張表適用於全宇宙，整個宇宙都是由週期表上的各種原子所組成。

各種原子因為所含電子的數目不同，因而有相異的化學性質；原子或分子的行為，完全決定於所含最外圍電子數目，具有相同外圍電子數的不同原子，會有相似的化學性質。至於外圍電子數目如何影響化性，在普通化學或有機化學已經非常精彩地交代過；整個有機化學可說是某原子攻擊 (或被攻擊) 另一原子的故事，而武器就是電子。

第二層軌道 $2s 2p^{x,y,z} (4e^-)$

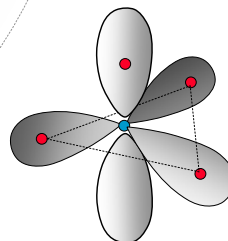


第一層軌道 $1s (2e^-)$



混成軌道

$sp^2 + p$



Juang RH (2007) BCbasics

Wikipedia



碳 C^6

碳 的質子數目有 6 個，則其外圍的電子也有 6 個。第一層電子軌道最小，只能容納兩個電子，碳因此多出了 4 個電子 ($6 - 2 = 4$)，必須移到第二層軌道。

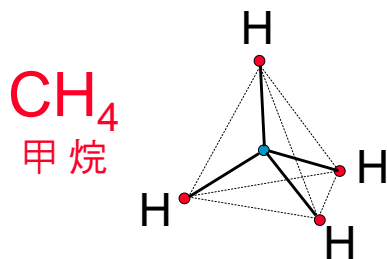
第一層軌道很單純，就是一個球形軌道，稱為 $1s$ (spherical)。第二層軌道比較大，因此除了有一個稍大的球形軌道 $2s$ 外，還有三個位於 x, y, z 軸線上的 p 軌道，總共有四個。量子力學觀察告訴我們，每個軌道最好能有兩個電子，這樣有最安定的能量狀態。因此，碳原子的第二層軌道理論上要有 8 個電子，但實際上只有 4 個。

到週期表去看，第二層真正佔滿 8 個電子的是氖 (Ne)，氖總共有 10 個電子，扣除 $1s$ 佔掉兩個電子，剛好剩下 8 個電子在第二層，分別佔住 $2s$ 及三個 p 軌道，每個軌道有兩個電子，非常安定，因此氖不太會進行化學反應，是『鈍氣』的一員。

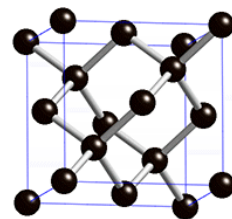
同一層軌道上的各電子，會混合起來再平均形成新軌道，稱為混成軌道。

混成軌道 (4 個外層電子)

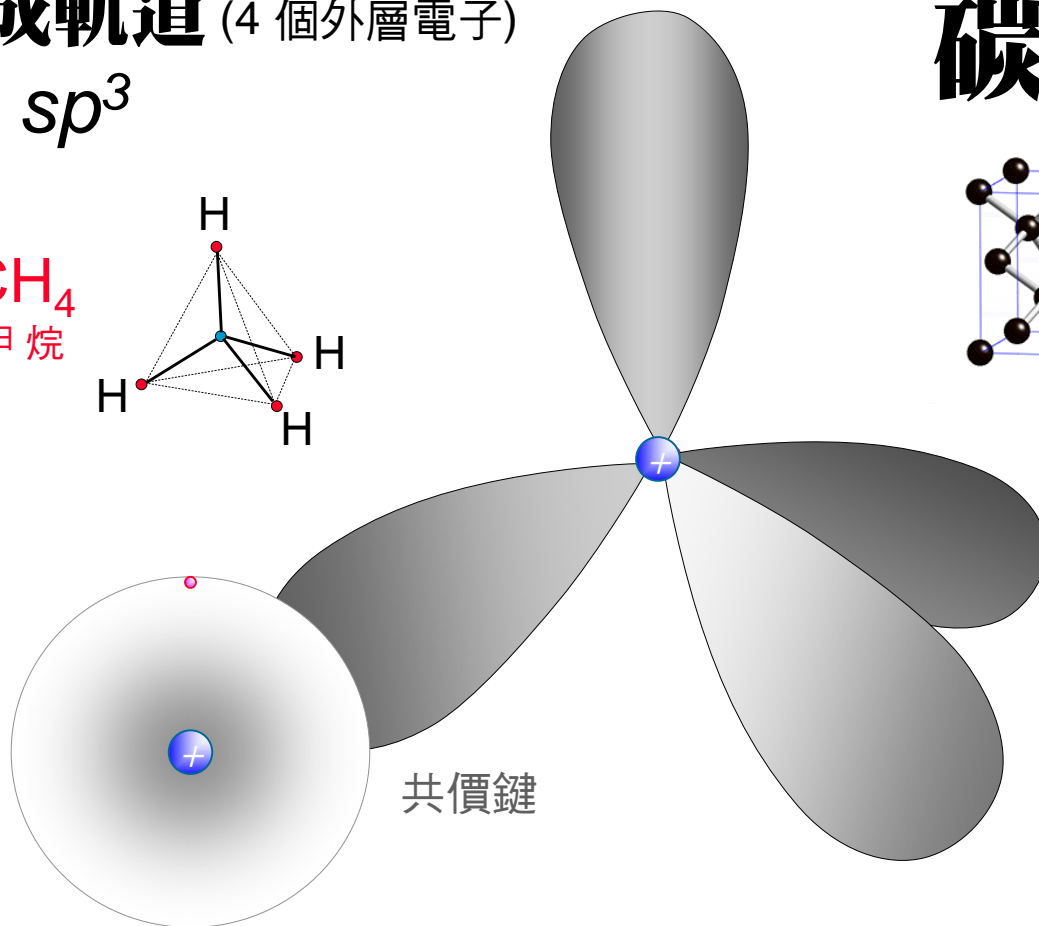
sp^3



碳 C⁶



Wikipedia



Juang RH (2007) BCbasics

碳 原子外層的 2s 及三個 p 軌道有另一種排列方式，稱為『混成軌道』。

混成軌道就是把上述的 s 及 p 軌道混合，重新組成四個形狀相似，且平分在空間四個角落的 sp^3 軌道；以能量來說，這樣的安排可能最有利。而碳原子外圍的 4 個電子，分別安置在每一個 sp^3 軌道，都還是『單身』，非常渴望接受另一個電子，來滿足兩個電子的最安定狀態。

這時，宇宙間最多的氫原子，因為只有一個電子，很容易對碳提供一個電子，兩者一起共用這兩個電子，就形成了 C-H 共價鍵。而碳有 4 個 sp^3 軌道，可與 4 個氫原子鍵結，形成 CH₄ 的分子形式，就是甲烷。碳原子也可與另外 4 個碳結合，如此由純碳所構成的原子晶體，其構造非常堅固完美，就是鑽石；由鑽石所表現出來的物理、化學特性，應該可以理解碳原子 sp^3 的理想立體鍵結能力，這也會在蛋白質的構造上，發揮其重大影響。

除了碳之外，很多較輕的原子，也喜歡以 sp^3 的混成方式存在。

問題：請依照此例，畫出氮 (7) 與氧 (8) 的外層軌道與電子分布，並且指出它們如何與氫結合成分子。

碳的 sp^3 混成軌道為四面體，是把所有四個軌道全部混合，但碳也可以只混合 2s 及兩個 p 軌道，就是前面一頁的 sp^2 ；因為只有三個軌道混合，因此是平面的三角形。那剩下的一個 p 軌道跑去那裡？它還是原樣存在，但通常都要與其他原子的 p 電子鍵結，才能穩定。

地球早期演進的重要關鍵

地球只有薄薄一層地殼是冷的

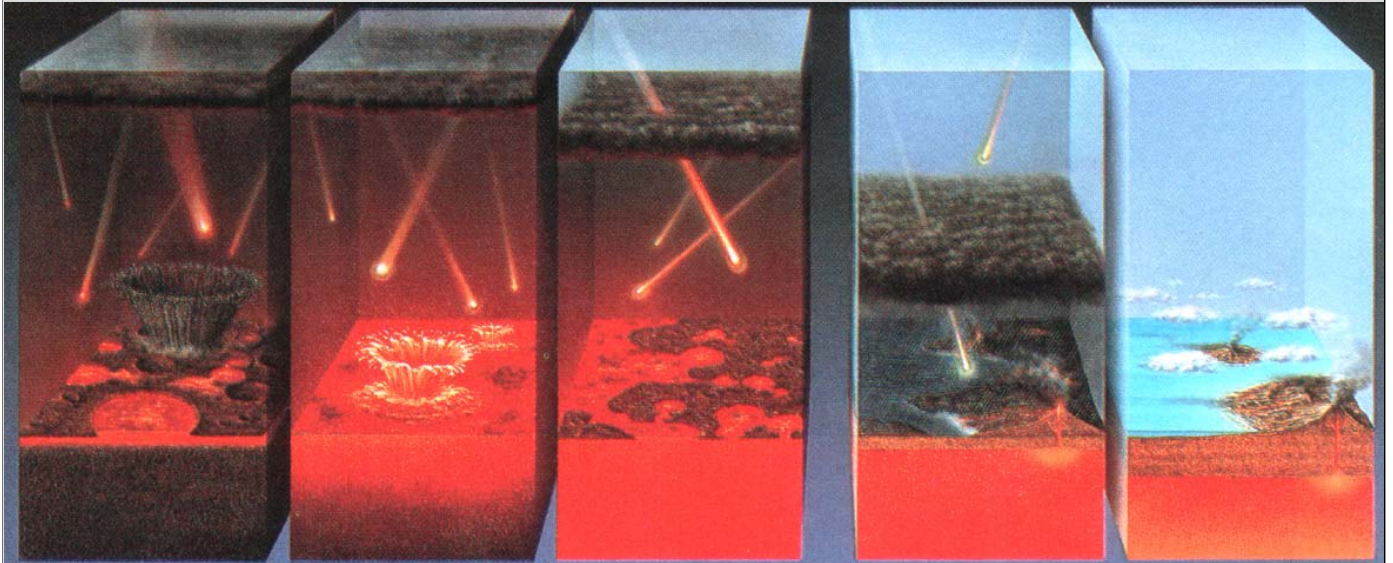
小行星碰撞

岩漿海

地殼形成

第一場大雨

天空放晴



46 億年前

地球上的水分是由殞石帶來的

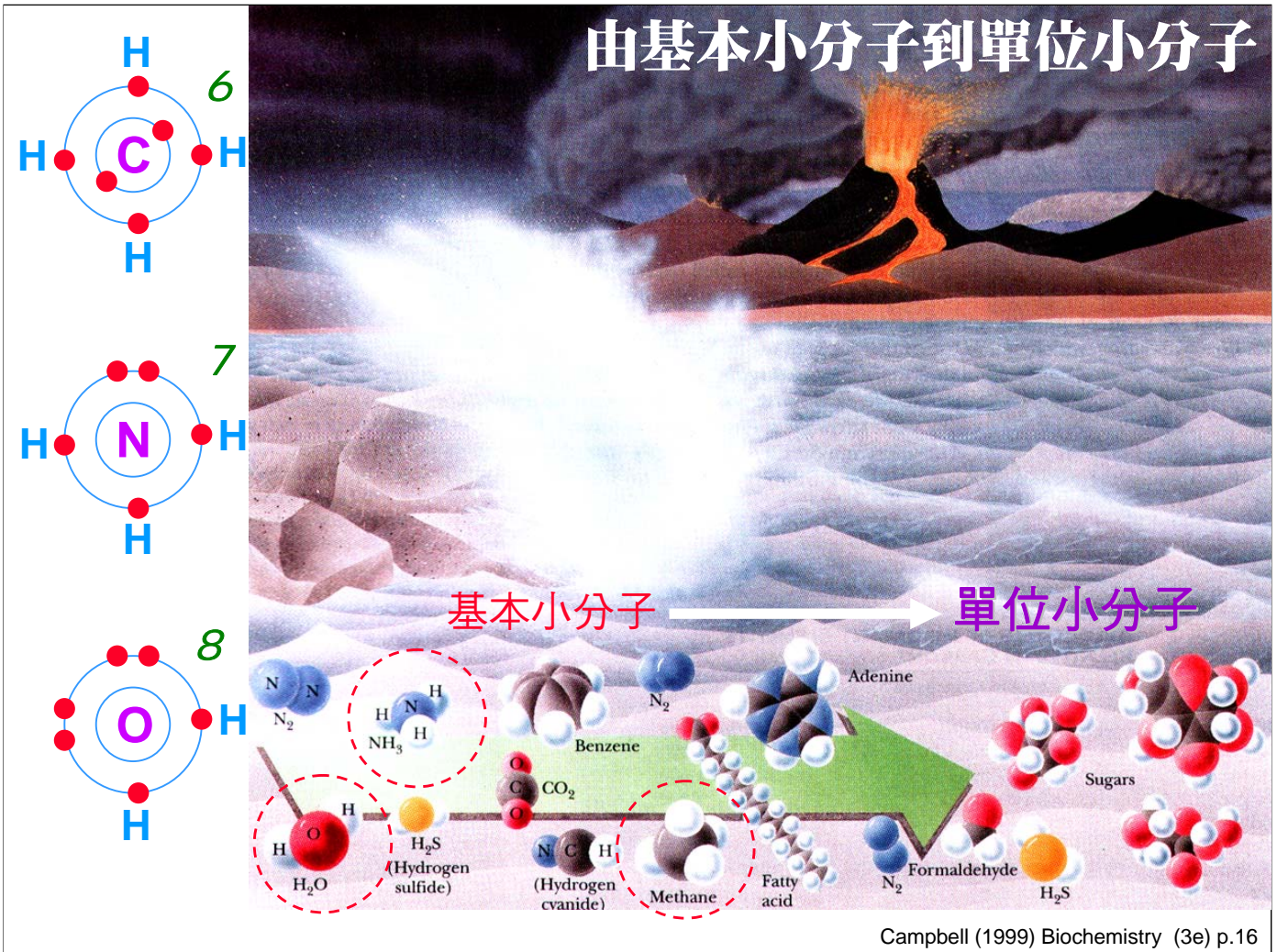
38 億年前

牛頓雜誌 (1994) 第 132 期, p.37

回到 宇宙形成，焦點在地球。

約五十億年前，在太陽系形成過程中，一些如地球的行星，漸漸由塵埃聚合成星體。當星體越來越大，自轉所產生的重力也越來越大，吸引了更多的小行星飛到地球來，而每次的撞擊都產生了巨大的能量，長久的撞擊使地球漸漸溶解。撞擊地球的大量小行星，攜有很大比例的水分，水分因高熱而蒸發，散到地表。但因水蒸氣無法逃離地心引力，在地表形成蒸氣雲，越堆越厚，終於凝聚成雨，開始下起地球上的第一場大雨。大雨除了使地殼表面冷卻，造成巨大的海洋，同時也使天空放晴。在原始的大海中，沒有任何生物，極高的溫度中溶解有各種樣式的大小分子，被科學家想像成原始的『濃湯』，開始了演化並孕育生命形式。

由基本小分子到單位小分子



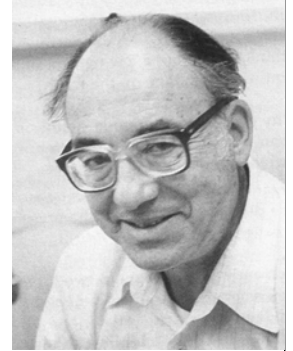
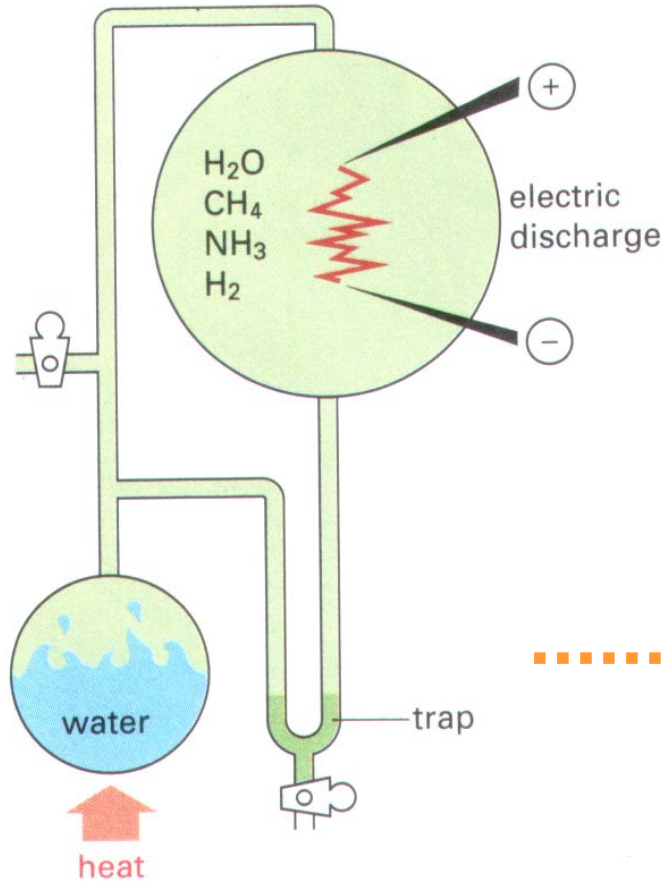
地球 原始濃湯裡，可以想像充滿了一些『基本小分子』，例如甲烷、氨、水分子等；而這三種分子剛好是碳、氮、氧三種原子，分別以氫原子填滿其外層軌道所得。連同其它的常見小分子，在高溫、高能量下反應，很容易產生生物常見的有機分子，例如單醣、胺基酸、核苷酸等『單位小分子』。這個可能性，可在試管中再現，就是 Miller 有名的實驗。

組合

C1-11

可以在試管中模擬地球初始狀態

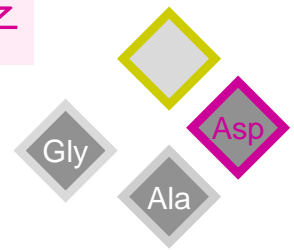
Alberts et al (1994) Molecular Biology of the Cell (3e) p.4



S Miller

單位小分子

胺基酸



核酸鹼基



Campbell (1990) Biology p.17

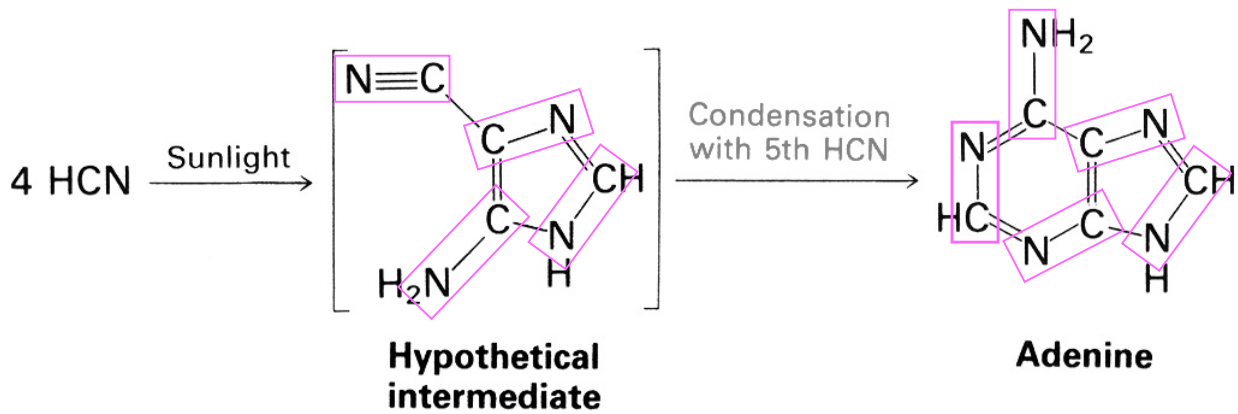
Miller 把一些簡單的小分子，如甲烷、氨、氫氣等，密封在一真空玻璃球中，並模擬地球早期的高溫、溼熱狀態，同時也以電擊、放電供應能量。數日後，原本透明的玻璃球，開始出現不透明的深色物質，收集分析其成份後，發現有很多胺基酸，以及核酸的鹼基，這些都是組成蛋白質與核酸的單位小分子。

這個實驗的意義是，在早期的地球上，一些簡單的基本小分子，可能直接反應成為單位小分子，後者則可組成生命所需要的巨分子，如蛋白質與核酸。

基本小分子 → 單位小分子 → 巨分子

C1-12

鹼基可能由數個 HCN 組成



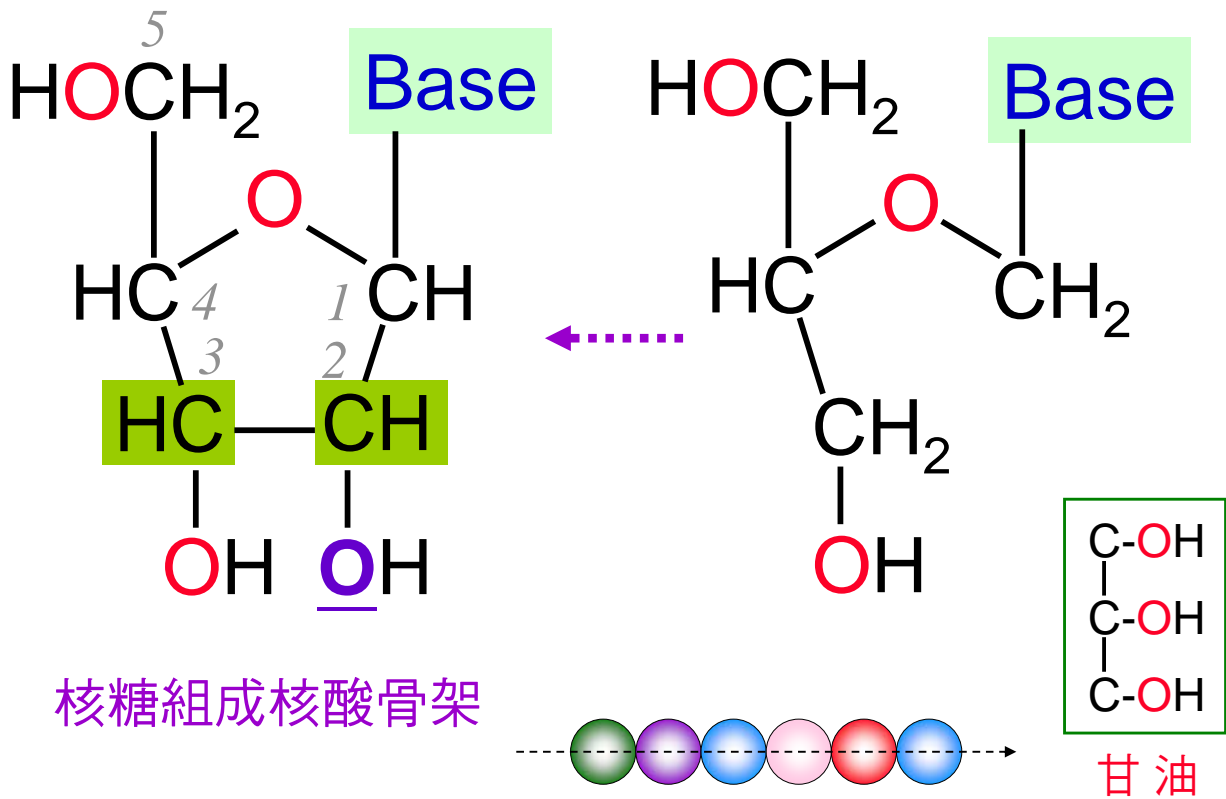
▲ **Figure 26-4** Adenine can be formed from hydrogen cyanide (HCN) in sunlight, although the route of synthesis has not been completely worked out. When heated, HCN and ammonia yield adenine. [See S. L. Miller and L. E. Orgel, 1973, *The Origins of Life on Earth*, Prentice-Hall, p. 105.]

Darnell et al (1990) *Molecular Cell Biology* (2e) p.1053

Miller 後來也提出一個想法，發現五個單位的 HCN 分子 (基本小分子)，加以能量催化反應，可能形成核酸中鹼基之一的腺嘌呤 (單位小分子)。相當有趣的是，HCN 對生物細胞是劇毒，沒想到可能是孕育生命分子的重要源頭。

(其實也沒有什麼大不了的事，已發現屬於劇毒的 NO, CO 等小分子，都在動物細胞的神經傳導上，扮演傳導物質的重要角色。)

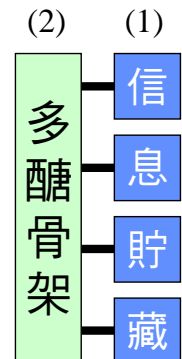
甘油可能形成最早的核酸骨架



Adapted from Darnell et al (1990) Molecular Cell Biology (2e) p.1054

核酸 除了鹼基之外，還要有一個五碳醣的骨架，以便把一個個鹼基連接成長串。五碳醣在早期的濃湯中也許還不易找到，但是以較為簡單的甘油可以方便的替代之，甘油因此可能就是形成早期核酸骨架的分子。

如此，核酸為了有效貯藏信息，其長鏈分子可大略分成兩部份：(1) 以鹼基的序列來記錄信息、(2) 以多醣骨架連結這些鹼基。



巨分子的自我複製機制

A U C G

連結

Trick
1



Juang RH (2007) BCbasics

這時 有些分子『發明』一些聰明的把戲，蒐羅各種單位分子，並依幾個簡單的規則，結果是可以大量複製自己，漸漸在原始濃湯中壯大。複製分子的第一個把戲，就是把單位小分子一個一個連結成長串。這並不難，很多分子都可以經由 **脫水反應**，兩兩連結起來；例如，胺基酸、單醣類、核苷酸等，都是經由脫水產生蛋白質、多醣類、核酸等巨分子，在後面的課程中，一定要注意其脫水反應是如何進行的。

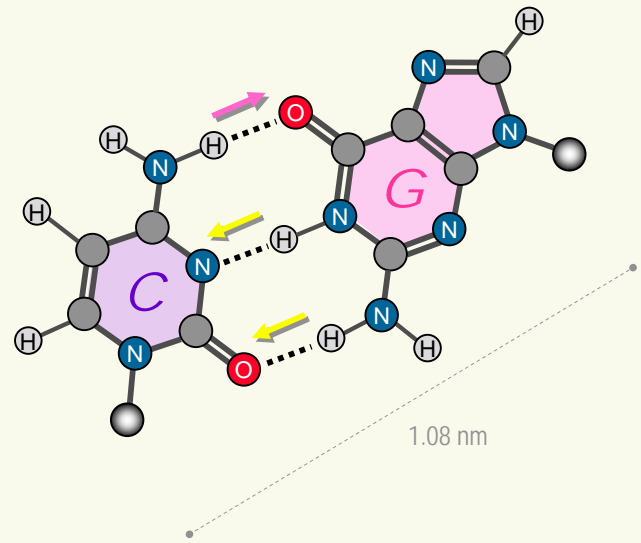
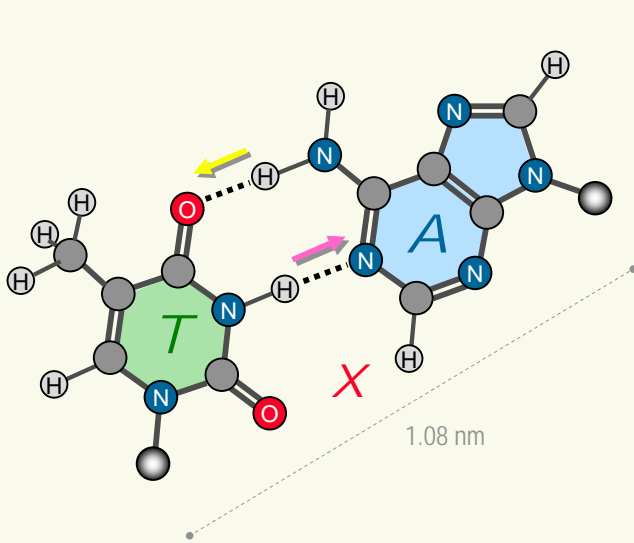
Trick

2



配對

DNA



RNA



Juang RH (2007) BCbasics

第二個 把戲是兩個單元分子間的專一性配對，以核苷酸最擅長此一技巧。若當時的原始濃湯中已經有豐富的 A, U, C, G 四種核苷酸，則 A 與 U 或 C 與 G 之間，可以因為化學鍵的吸引，產生了專一性的配對。

上圖兩對鹼基之間是以氫鍵結合，而氫鍵有方向性。由氫鍵數目以及其方向性的不同，A 只能與 U 配對，而 C 只能配 G。

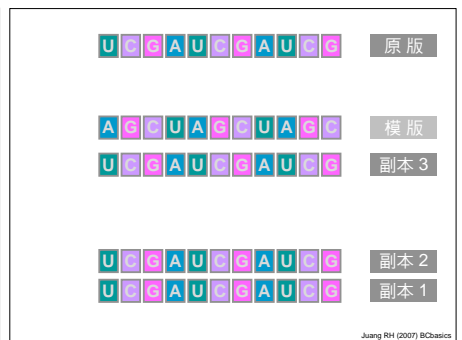
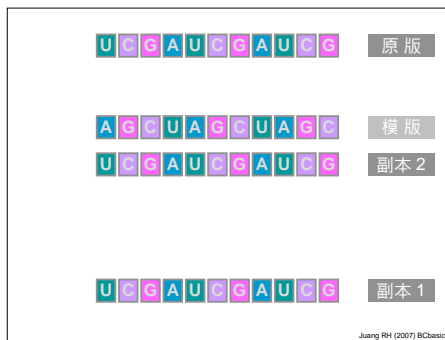
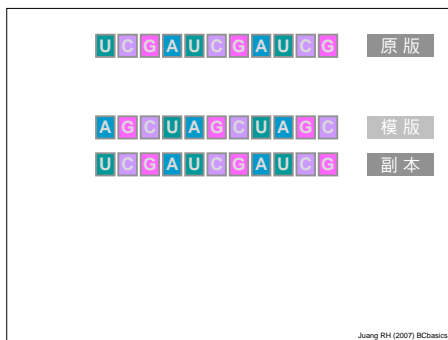
不論 DNA 或 RNA 中的核苷酸，都可以遵循如此的規則；而 RNA 中的 U，等於是 DNA 的 T。一般相信，在地球初始濃湯中，應該是只有 RNA，而 DNA 是演化後來的產物，這段故事將在後面敘述。

Trick



原版

配對



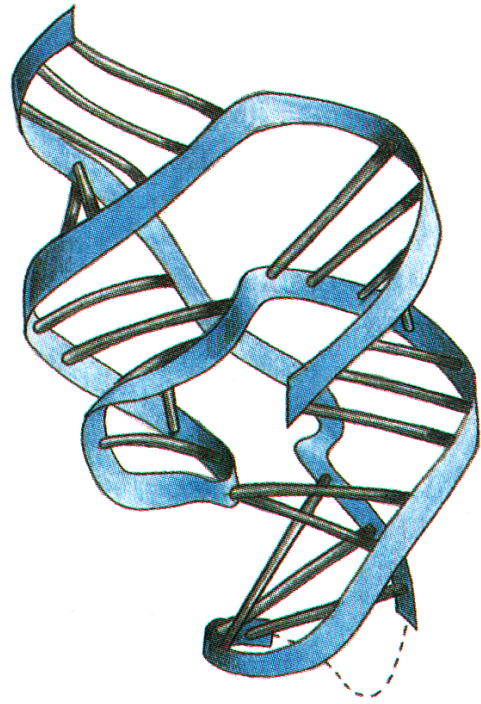
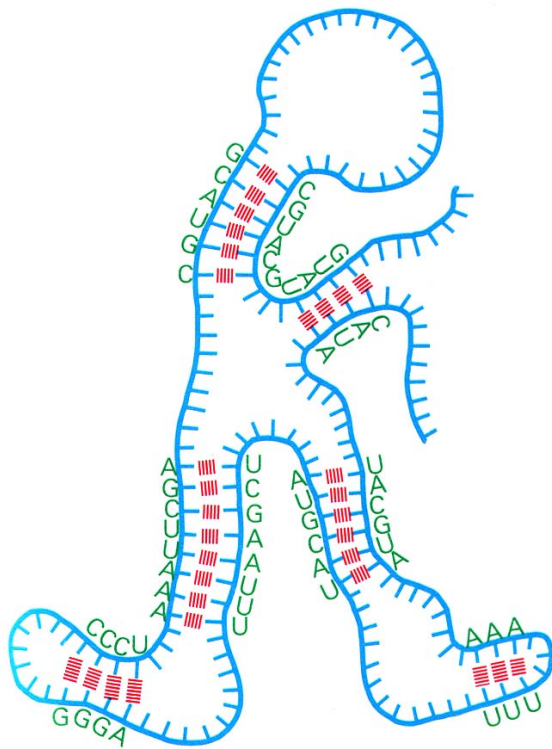
Juang RH (2007) BCbasics

利用 上述兩個把戲，核酸分子就可以用來複製自己。首先是各種核苷酸（單元分子），依照第一個把戲把自己連結成一長串巨分子，然後用第二個技巧開始由濃湯中找尋配對，並且一一連結起來，則所配對出來新的巨分子序列，剛好與原來的分子序列互補（模版）。

接著以這條互補分子為模版，同樣依照第二個把戲開始配對、連結，則所生產的巨分子序列，將會與第一條分子一模一樣，可說是其副本。若移除此一副本，同法以上述模版再度配對與連結，將可產生第二、第三、第四副本，就是大量複製原來的分子。

■ 本圖在網頁上有動畫。

同時具有遺傳訊息及構形的 RNA 分子



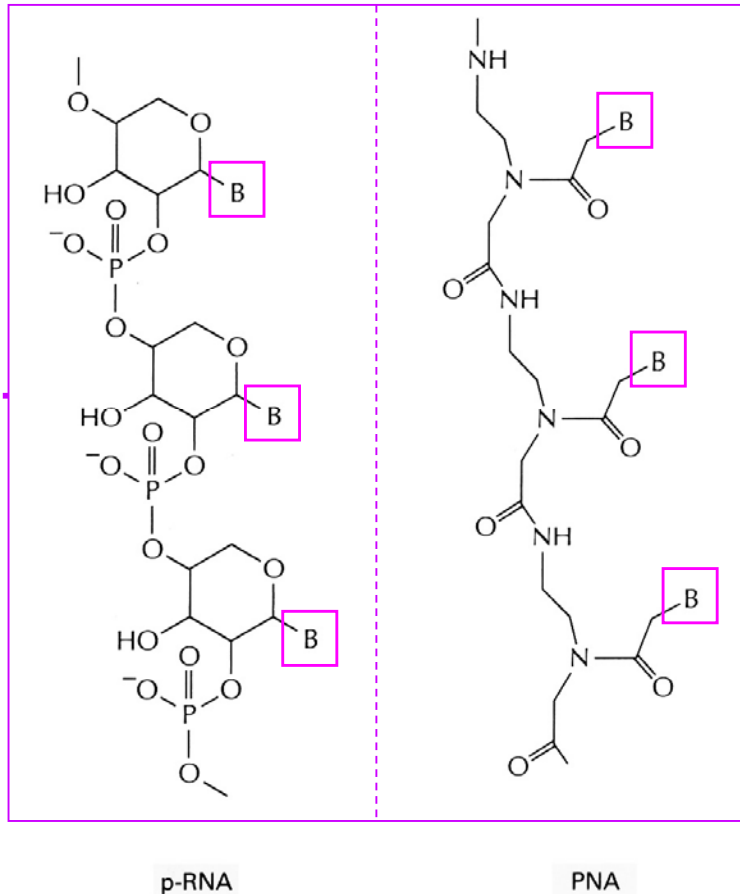
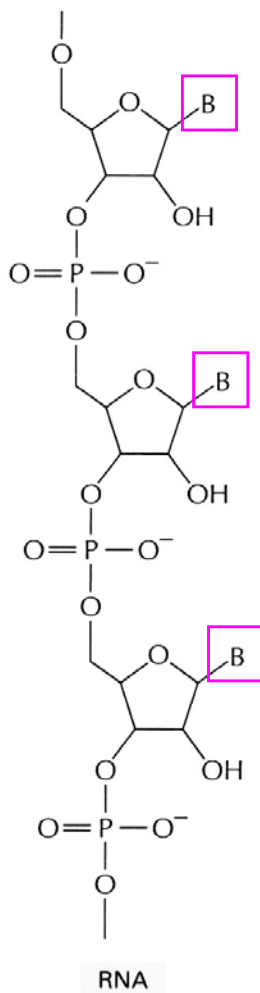
Hepatitis delta RNA

Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.7

RNA 以上述的兩個把戲複製自己，並且開始分子自身的演化；演化是因為改變了分子上的核苷酸序列，而此序列可能會影響該分子的構形，構形會決定分子的功能，擁有適當而強大的功能性，將有利生存機率。例如，若有一分子具有催化能力，可增加分子複製效率，則將大大增加其生存優勢。

RNA 分子不但有複製的機制，也因為可形成適當的構形（為什麼？），因此地球上最早出現的巨分子很可能就是 **RNA**，這個理論稱為 **RNA World**。

以六環糖或胜肽為骨架的遺傳分子

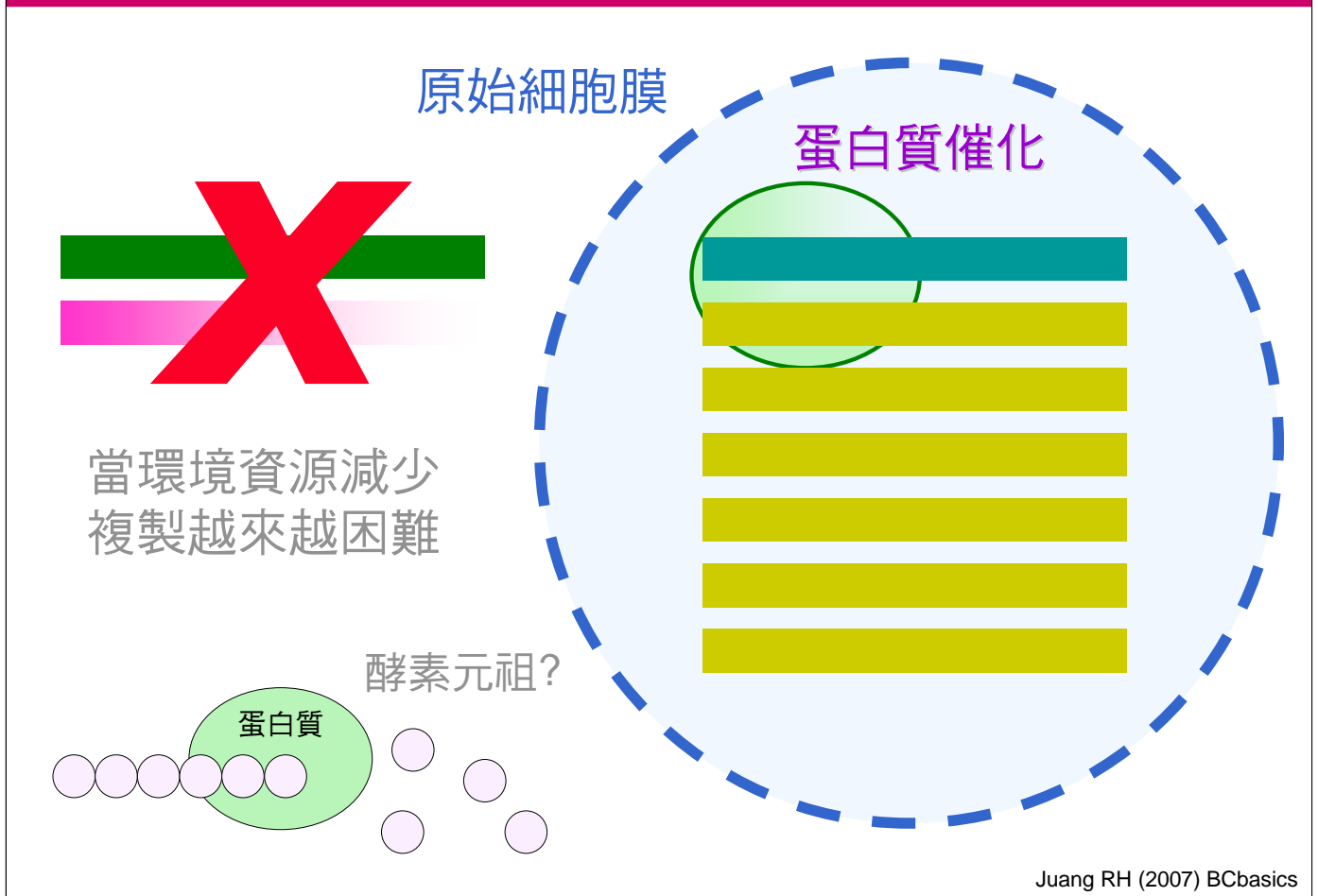


Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.367

最早 的核酸，可能還沒有目前 DNA 或 RNA 的成熟形式，也許可用簡單的胜肽鍵把各個鹼基連結起來 (PNA)，或者使用六碳糖為骨架 (p-RNA)，而非五碳糖。但無論使用何種骨架，其目的都是把鹼基一個一個串連起來，可以進行複製。前述的甘油骨架，也很有可能被最早的核酸所使用。

問題：你能否以甘油為骨架，畫出可能的核酸構造？

催化性蛋白質及細胞膜的出現



若 上述的巨分子一直不斷複製，則不同序列的同類巨分子之間，就會發生競爭現象，互相搶奪複製的原料 (鹼基)。此時，若有某巨分子演化出優勢策略，就可能優先生存下來。例如，可納入蛋白質分子，此蛋白質可以加速分子複製，執行最原始的催化作用 (最早的酵素?)。若進一步再發展出簡單的細胞膜，把巨分子及蛋白質的優良複製系統，包圍在一原始細胞膜中，有效而安全地複製該巨分子，可能就是最原始細胞的起源。

再來，此一原始細胞可能發展出一種蛋白質合成系統，可以自行有效地在細胞內把胺基酸一一連結起來，並且利用核酸上面的鹼基序列為密碼，來指導胺基酸的序列，合成出正確的蛋白質種類。

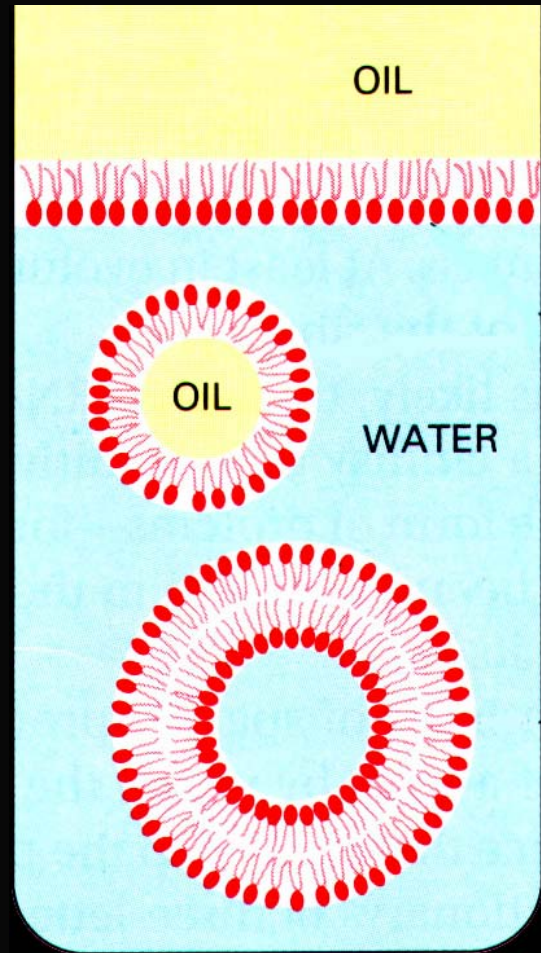
蛋白質的引入，使細胞的功能大大提升。例如在核酸複製中，當一個個鹼基 (核苷酸) 連結起來時，若在三度空間的細胞中自由進行，其效率將不會太好，因為各種材料要碰撞在一起才能有效連結。假若能有一個類似桌面的分子，抓住已經合成好的長鏈，再一一接上核苷酸，則效率將會大增。這種桌面，以蛋白質最為適任，因為蛋白質可以組成特定的構形，甚至發展出催化連結的反應。

細胞膜的形成並不困難

單層脂肪膜

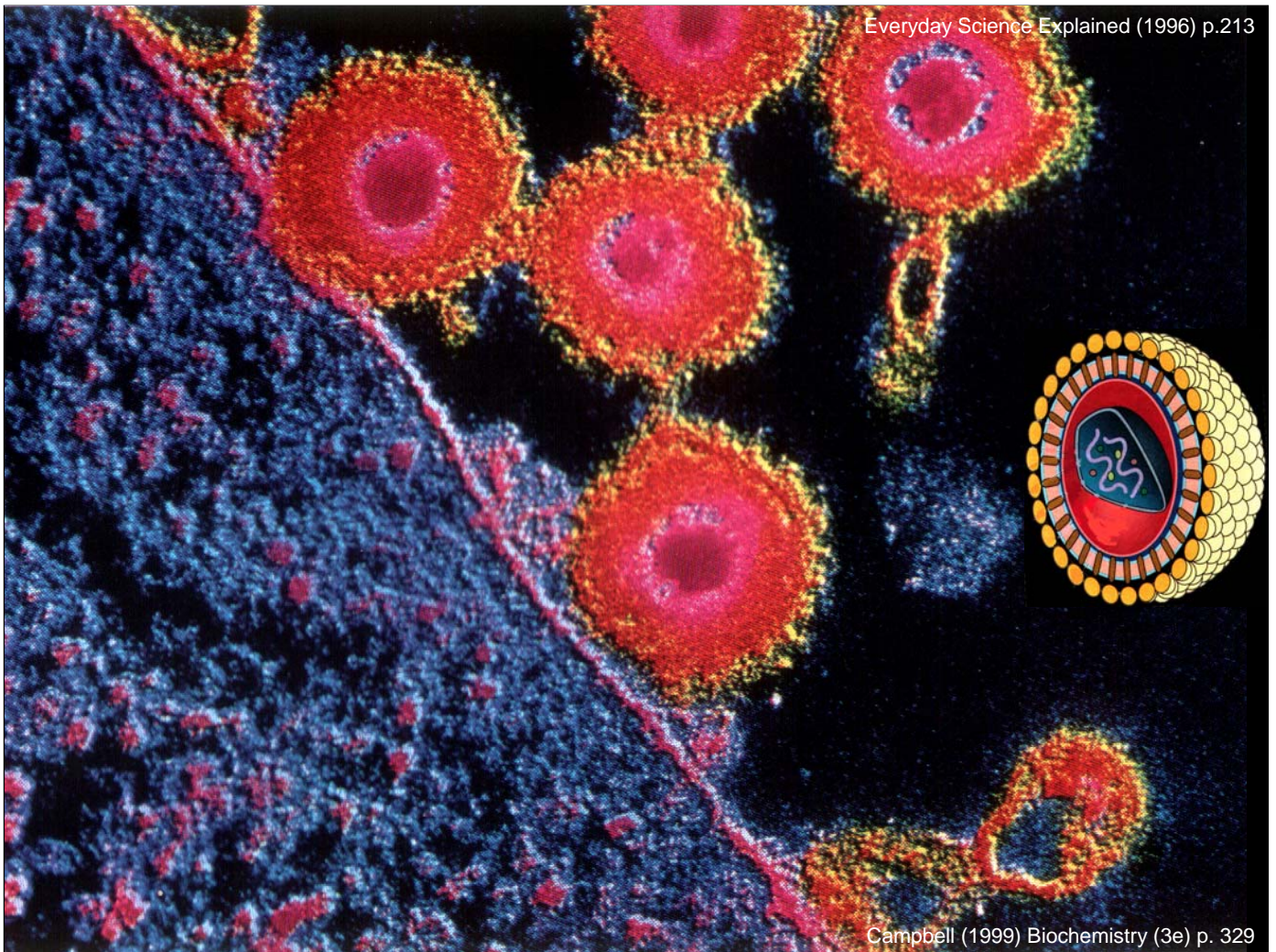
單層脂肪球

雙層脂肪球
(liposome)



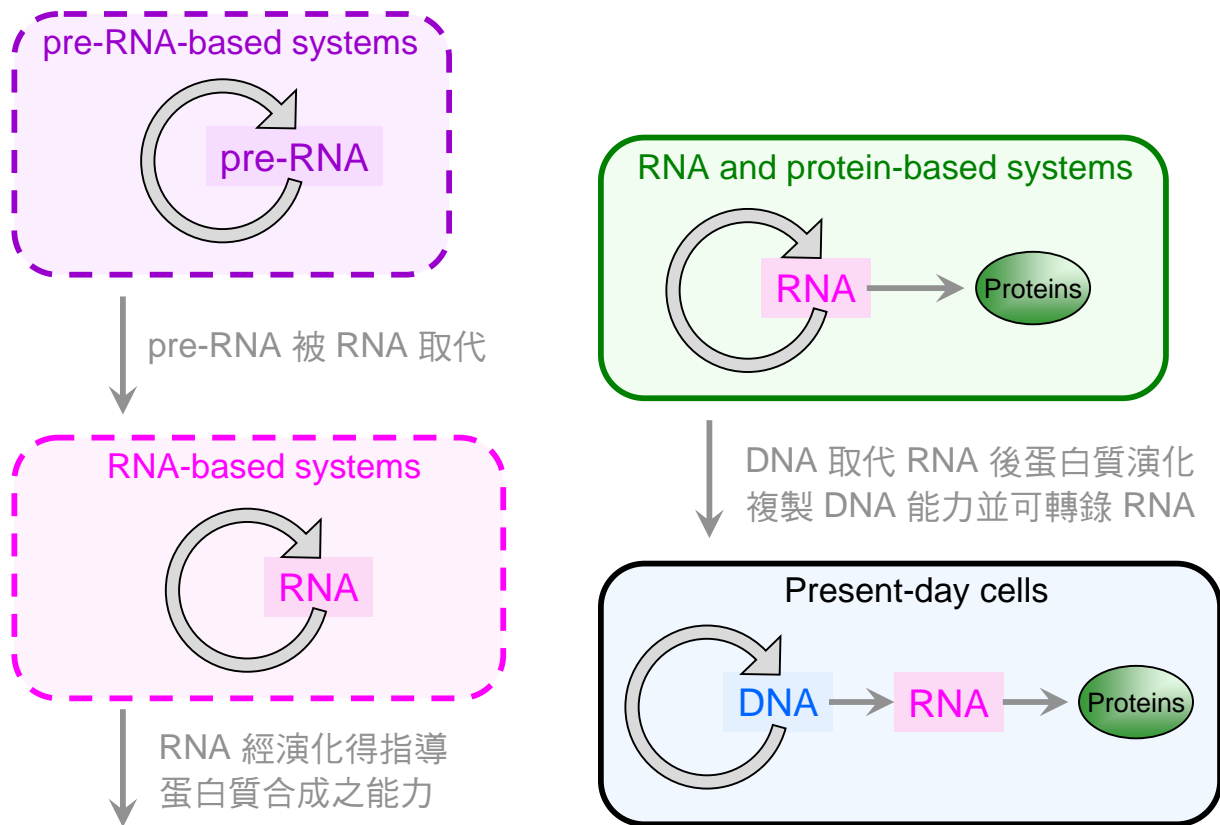
Alberts et al (1994) Molecular Biology of the Cell (3e) p.10

像 上述原始細胞的形成，要先有一簡單的細胞膜，並且形成空心球體，這並不難達成。在實驗室中可以很容易製作：在一水溶液中，加入一些具有雙極性的脂質分子，後者可能在水溶液表面形成一層脂質薄膜；若加以能量攪拌，則此薄膜可形成小油滴；若把能量加大，以超音波震盪，則脂質分子可能兩兩以非極性的尾巴接觸，極性頭部向外，形成一個中空球體，非常類似早期的細胞膜。這種中空球體可以裝入各種物質，目前在醫藥或研究上使用相當多，稱為 liposome (微脂體)。



早期 細胞的形成，簡單來說，就是把核酸裝入一個細胞膜的球體中，或許連帶裝有若干蛋白質。其實，現今所存在著的某些病毒，與這種早期細胞的可能形態，非常類似。

Central Dogma 的演化進程

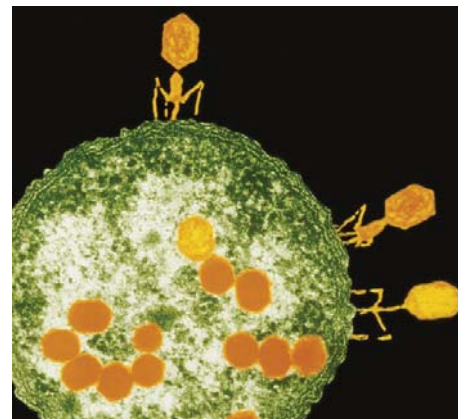


Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.372

大體來看 細胞的演化過程，可能是先有可進行自我複製的 RNA 為遺傳物質，然後加入蛋白質作為其複製的催化幫手，最後 RNA 把它的遺傳信息轉由 DNA 來攜帶並貯藏，而由 RNA 專責蛋白質的合成工作。

到底是何種原因、何種機制，使得原來以 RNA 為主體的複製系統，變成以 DNA 為主？目前沒有人確實知道原因。但法國科學家 Patrick Forterre 提出，可能是某類 RNA 病毒，在其演化過程中，開始採用 DNA 作為貯藏遺傳信息的工具，比較能夠穩定而忠實地傳遞遺傳密碼，因而造成如此巨大的改變。

■ 請參閱 Nature (2006) 439: 130 有關病毒可能創造 DNA 的假想。



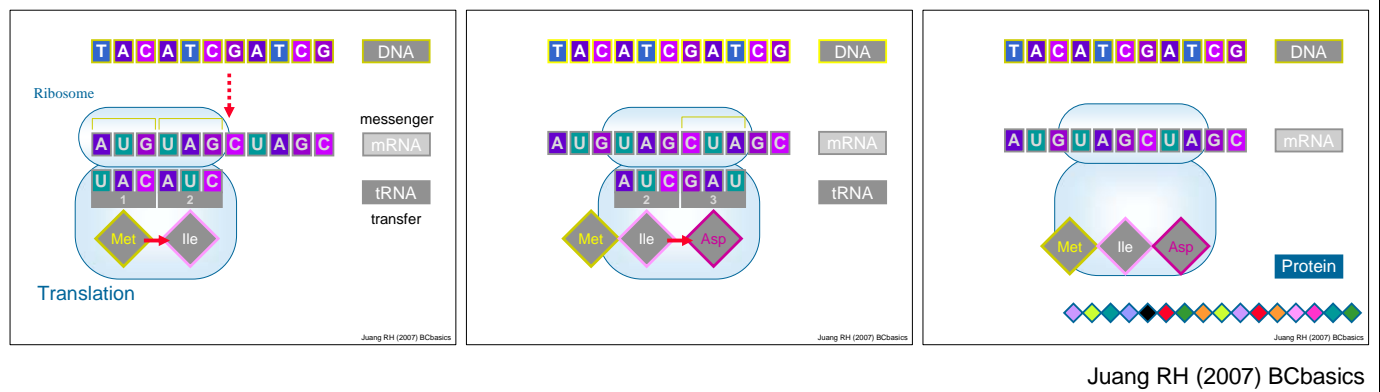
T A C A T C G A T C G

DNA

A U G U A G C U A G C

RNA

Transcription



DNA 先經轉錄把信息傳給 **RNA**，然而 **RNA** 要如何轉成蛋白質？

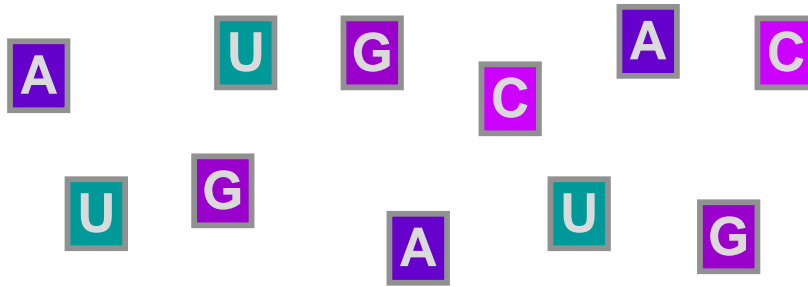
RNA 的序列是轉譯成蛋白質的訊息 (**mRNA**)，每三個小單位成為一個密碼 (例如上面的第一個密碼 **AUG**)。另外，需要一種專門用來運輸胺基酸的 **tRNA**，每種胺基酸都有其特定的 **tRNA**，這群 **tRNA** 的一端接著其特定胺基酸 (如 **Met**)，另一邊則是反密碼 (如 **UAG**)，會與 **mRNA** 上面的密碼互補接合；如此就可按照 **mRNA** 上面的密碼，利用 **tRNA** 把對應的胺基酸一個一個接上去。當兩個胺基酸被帶到一起時，核糖體上面的 **rRNA** 就會把這兩個胺基酸連接在一起 (向右箭頭)。

可以說核糖體是把 **mRNA** 翻譯成蛋白質的翻譯機，而 **tRNA** 是翻譯時的最重要界面，直接把 **mRNA** 密碼轉換成胺基酸。胺基酸一個一個接上去，**tRNA** 任務完成後就獨自離開，漸漸形成蛋白質的長鏈。蛋白質的長鏈形成，最後脫離製造蛋白質的核糖體。

■ 本圖在網頁上有動畫。

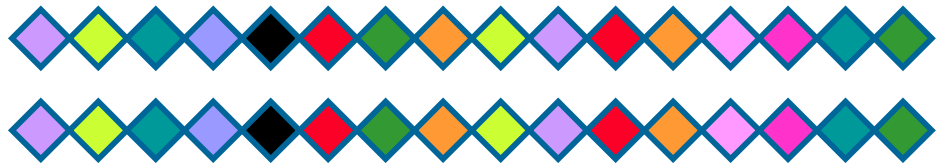
T A C A T C G A T C G

DNA



mRNA

Destroyed

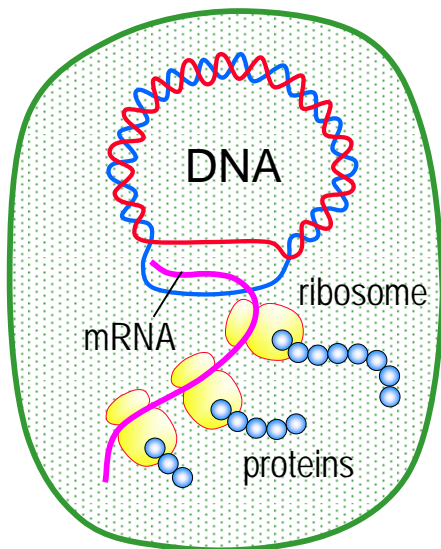


Juang RH (2007) BCbasics

當合成 足夠的蛋白質後，通常這條帶有重要遺傳信息的 mRNA 就很快被銷毀。在真核細胞內，對 RNA 的存在是非常敏感的，尤其是『雙股』的 RNA，可能因為太像 DNA 了，而且還帶有遺傳信息，因此細胞會啟動很複雜的機制，以便徹底消滅這種雙股 RNA，稱為 RNAi (RNA interference)，到核酸時會再說明。

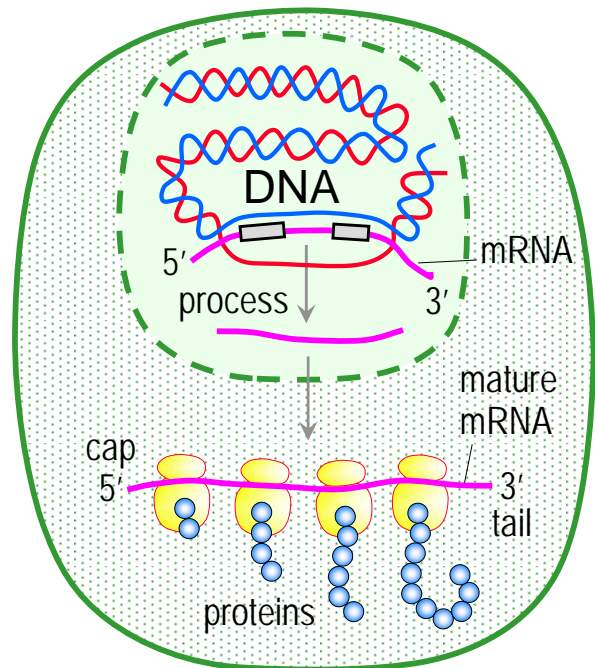
最後形成目前的細胞模式

DNA 取代 RNA 成為遺傳物質
RNA 專司蛋白質的合成



原核細胞

單身宿舍



真核細胞

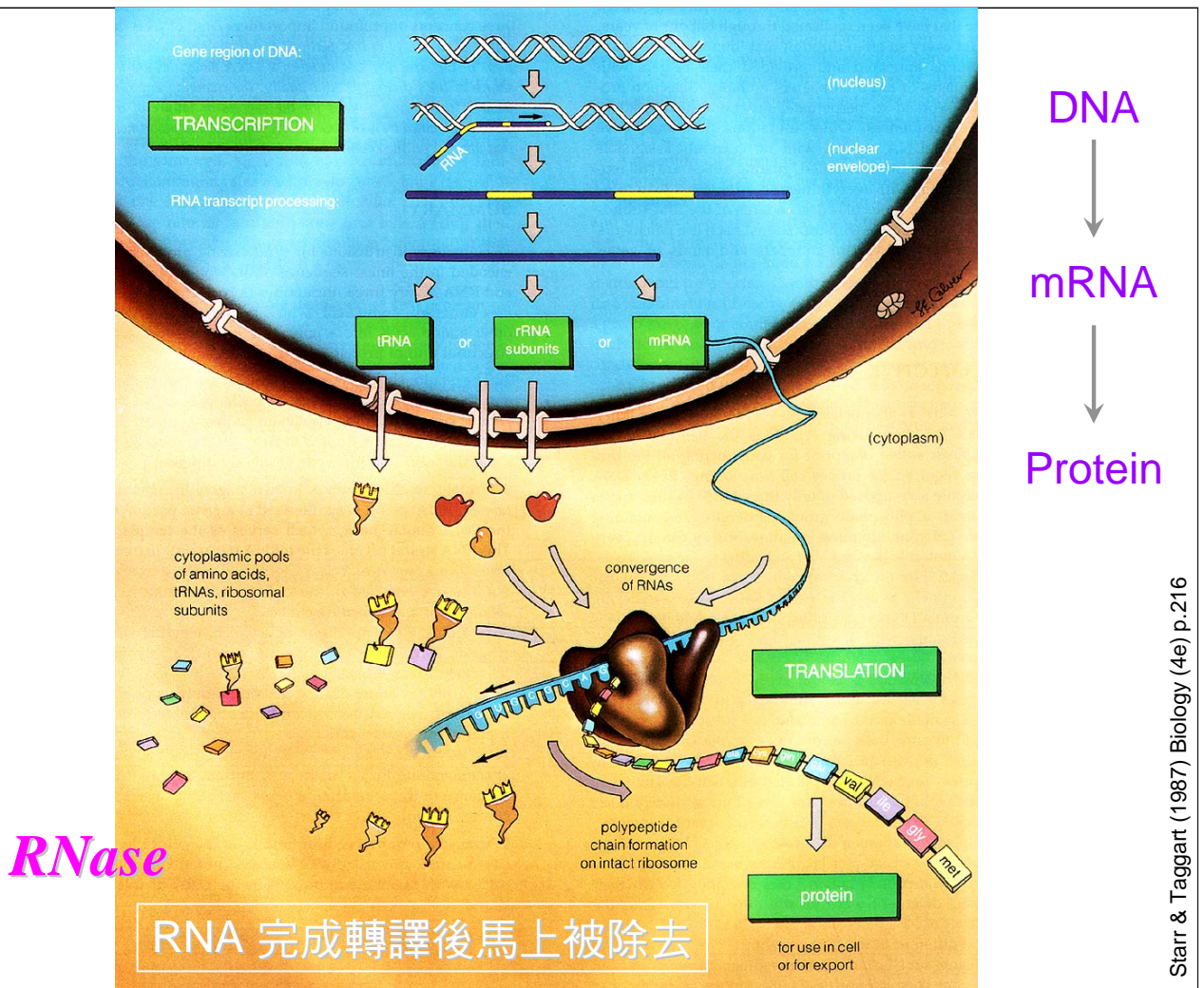
三房兩廳

Juang RH (2007) BCbasics

Central Dogma 發生在原核及真核細胞中，可說是所有生物細胞必定遵循的基本生命法則。只是真核細胞的整個流程，比原核細胞稍微複雜；而兩者的主要差異，在於細胞核的有無，也因此在各個的基因表現上，有不同程度的調節控制手法。

原核細胞好像單身宿舍，吃飯睡覺全在一間小房間中進行，一切快速、經濟、有效，也沒有複雜的規矩；而真核細胞好像住三房兩廳的房子，有隔離的臥室（細胞核）、客廳（細胞質）、廚房（粒線體）、浴廁（溶酶體）、走道及樓梯（內質網）、玄關（高爾基體）等，住起來較舒服，但是打掃運作較繁複，而且規矩可能很多。

細胞內基因表現的故事

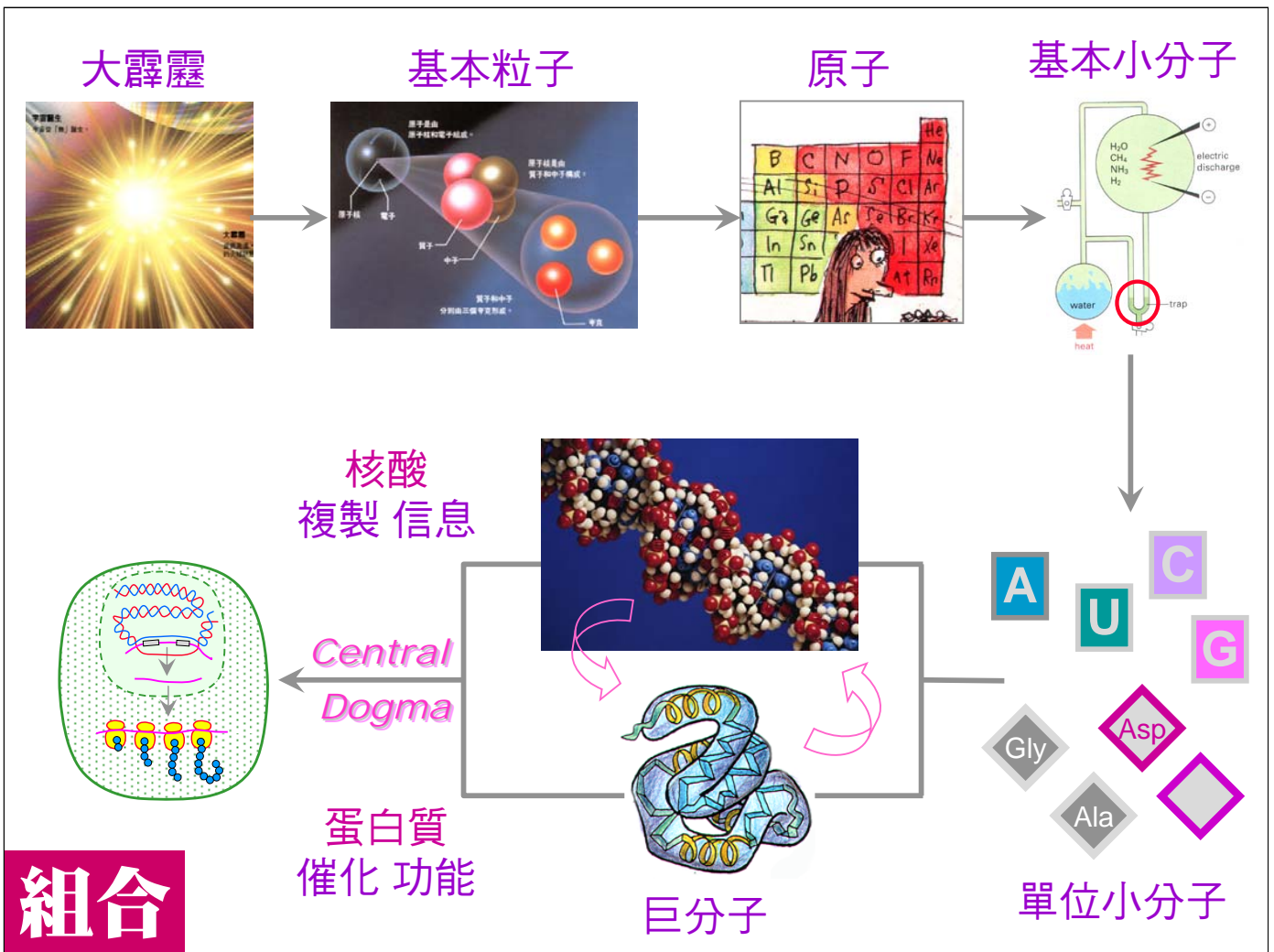


Central Dogma 看來十分完美，細胞內的各種大小分子依此法則，從此過著幸福快樂的日子。然而，事實並非如此，反倒較像是上演一場宮廷鬥爭好戲。

負責遺傳信息的 DNA 把基因密碼原原本本地傳給了一群 RNA，這些 RNA 分子可分成三大類，其中的 mRNA 把 DNA 密碼忠實抄錄下來，在 rRNA 上面依照密碼序列，由 tRNA 一個一個把胺基酸連接起來成為蛋白質。所合成出來的蛋白質，就是細胞內的高效率工作機器，負責細胞所有生理現象的營運。

請注意 mRNA 分子上帶有 DNA 基因的正确密碼，是非常寶貴的資訊。因此 DNA 當然對所有 mRNA 懷有極高度警戒，萬一帶有多重要基因密碼的 RNA 漏出細胞外，並為另一競爭細胞所擄獲，則此對手可以馬上擁有此基因，很快取得相同優勢。因此，在細胞內外，充滿了一類酵素 (RNase) 負責水解 RNA，特別是 mRNA 在使用完畢之後，馬上會被 RNase 降解清除。若是原為單股的 RNA，膽敢變成像 DNA 的雙股形式，更會引發一系列的消滅行動，啟動整個 RNA 干擾機制，徹底把這種雙股 RNA 消滅乾淨。

DNA 如此多疑地警戒 RNA，並不是沒有道理。因為，在很早期的細胞中，負責攜帶遺傳信息的分子，可能就是 RNA。也就是說，RNA 可能是早期細胞的主宰分子，在演化過程中『讓位』給 DNA，因而變成由 DNA 來負責遺傳信息的傳遞，並且指導 RNA 以及蛋白質的合成，控制整個細胞。RNA 也可能是被 DNA 『篡位』，變成努力生產蛋白質的中間奴隸，做完蛋白質後馬上被處死，以免把重要的遺傳信息漏出去。



本圖 由最開始的大爆炸，經過原子、分子的形成，到巨分子的產生，以及原始細胞的出現，做一個全面的整理。巨分子的出現，是一件重要的事，而核酸及蛋白質分別負擔兩種不同的任務，核酸是信息的傳遞，以便能夠正確地繁衍下去；蛋白質則依核酸上面的信息製造出來，可以執行有利於核酸繁衍的種種生物功能。此二者的共同合作，加上一個由脂質所組成的細胞膜，造就了最原始形態的細胞。

到目前沒有任何直接證據可以完全支持以上的說法，通常都是以後來觀察到的現象，去回推地球生命的開端；因此有關生命的起源一直是個很大的爭議，也無法重複生命誕生的實驗。可能的辦法就是時光倒流，回到數十億年前去看早期地球，不過這純屬想像。另一較為可能的方法是，去外星世界找一個類似地球的初生行星，觀察它如何產生生命，如何演化，可是這目前也是無法做到。

組合

細胞與分子

● 1 生命源起

➔ ● 2 細胞的生物化學：

2.1 原核細胞

2.2 古生菌

2.3 真核細胞

● 3 細胞分子：

3.1 水與 pH

3.2 細胞的組成分子

3.3 分子間的作用力：二級鍵

巨分子的序列

同學們 大多學習過細胞的構造，生化也離不開細胞，因此課本不得不再討論一次細胞的各種胞器與功能；但不同的是，這次請完全以 **分子的角度** 來觀察一個細胞，可以說是細胞的生物化學觀點。事實上，整本生化課本，也是在討論細胞中各種大小分子的構造與行為而已。

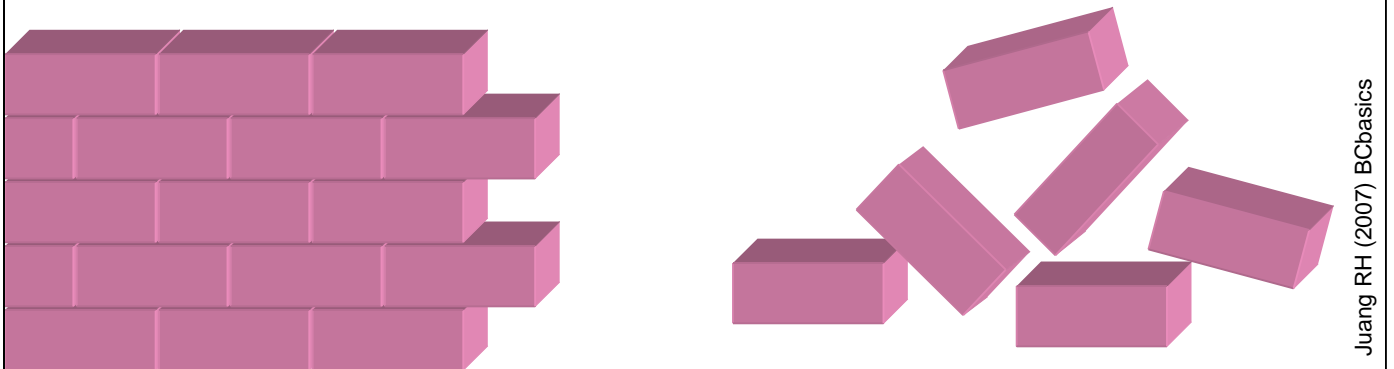
以如此角度，可以討論的課題很多，但目前只能集中在最後一個主題：生物的巨分子，是由基本的小分子單位所連接而成的。細胞內的三大巨分子，均是如此；而其組成並非凌亂地接成長串即可，而是有一定的序列，此序列即造就了生命的基本運作機制。以下將討論這種序列的重要性。

有規則的序列

一堆凌亂**磚塊** 不能組成一間**房屋** (建築)

一堆散亂**字母** 無法組成有意義的**文章** (文法)

串起一堆**胺基酸** 不能成為一個有用的**蛋白質**



自然界 雖然物質是趨向最大亂度，但生命卻是以消耗能量來保持其秩序性。就像人類的文字有其排列意義，一棟房屋有其建築藍圖，生命的巨分子也有其排列法則；這種有規則的序列，是生命的最基本條件。事實上，這個序列也是基因所傳遞信息 (meme) 的根本。

從大爆炸開始，一直都在進行著組合的遊戲：基本粒子組成質子、中子，後者組成各種形形色色的原子，原子組成小分子，小分子再組成巨分子。巨分子因為能夠複製，開始有了繁衍自己的能力；但並非所有的巨分子都能有效地複製自己，複製能力差的就要被淘汰。因此，好的序列可以有好的複製能力，也就會成為優勝者。演化的巨大力量，在早期地球的分子世界已經殘酷地開始運作。

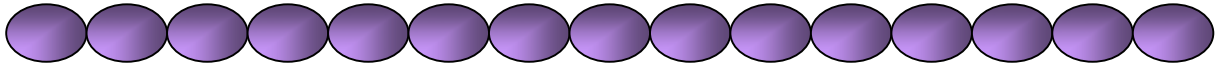
若你能瞭解上圖的意義，知道細胞的運作以及巨分子的次序，都是如此井井有條，那為何我們的生活環境卻是亂七八糟？

細胞內的三種巨分子

核 酸

遺傳信息傳遞
蛋白質合成

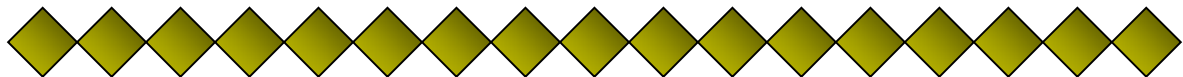
DNA
RNA



蛋白質

細胞構造
生理功能

肌肉
酵素



醣 類

細胞構造
能量

細胞壁
葡聚糖



Juang RH (2007) BCbasics

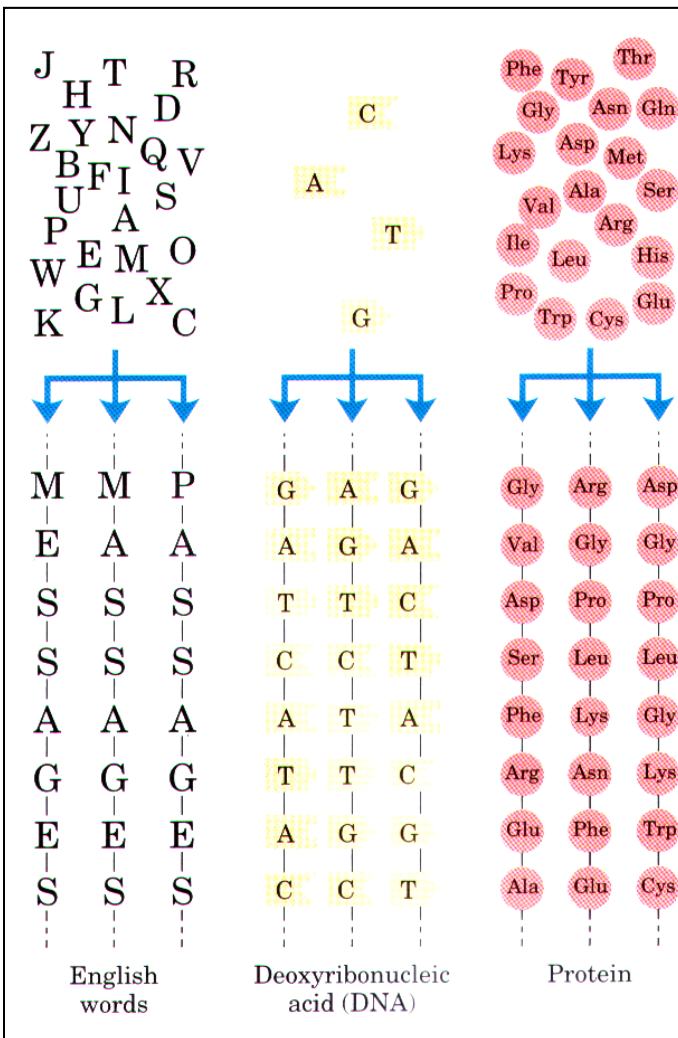
細胞內 有三大類巨分子，都是由特定的單位小分子所組成，回想自大爆炸開始，整個宇宙都在做組合的遊戲。巨分子核酸由核苷酸單位組成，蛋白質由胺基酸，多醣類由單糖組成；有關它們的詳細構造及性質，會在以後的課程中介紹，在此則說明三者的差異。

另外，這些小分子之間，都是以『脫水反應』連接起來的。反之，若要把巨分子分解，是以加入水分子來進行『水解反應』的。

組 合

細胞內巨分子的特性

- (1) 巨分子由單位小分子聚合成
- (2) 單位小分子的序列有其意義
- (3) 每一層次組合都有新的機能
- (4) 越後來的組合其複雜性越高



—A—C—T—C—G—A—C—G—A—
(DNA)



Glc — Glc — Glc — Glc — Glc —
(cellulose)



Nelson & Cox (2000)

Lehninger Principles of Biochemistry (3e) p.5, 70

核酸 及蛋白質分子中，其序列的變異性都很大，而多醣則較單調；因此前兩種分子，不是帶有信息，就是賦有生物功能，而多醣則主要只作為能量的貯存之用，或是生物體的構造型建材。

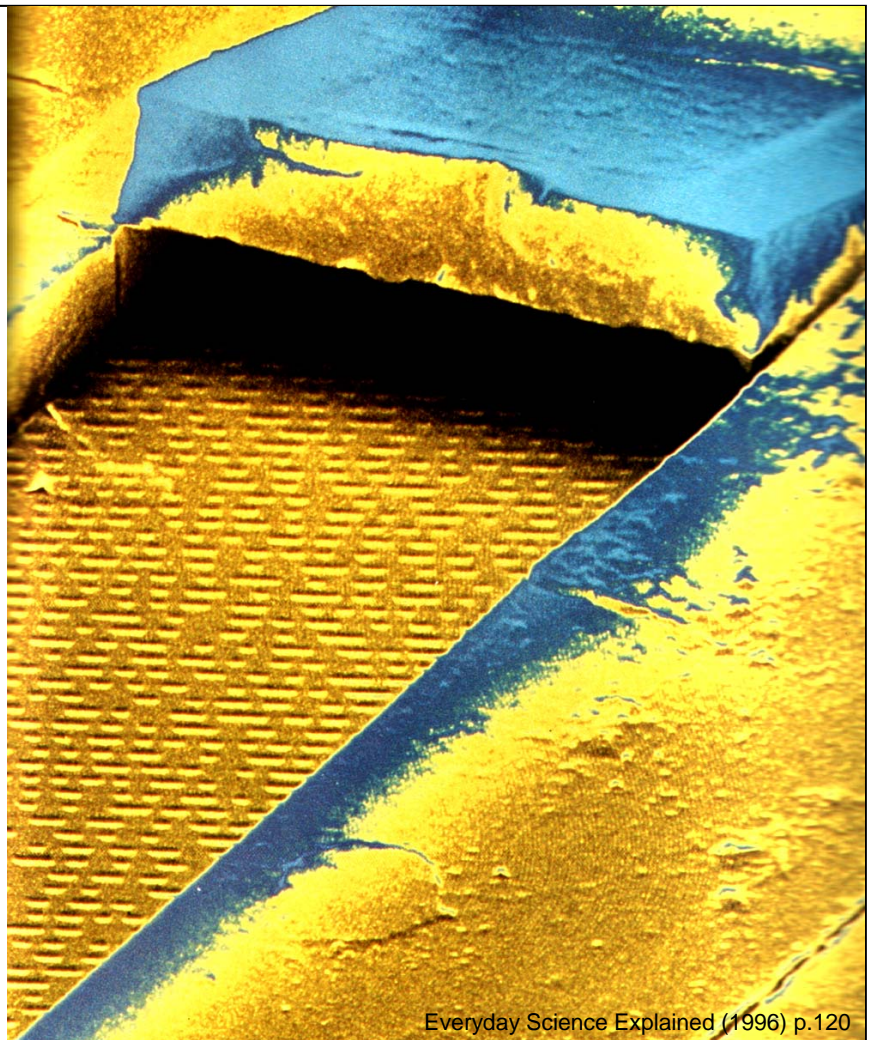
請注意，這些組合有很多層次，而且越來越複雜，並且衍生出一定的規則。例如字母組成單字，單字再組成片語，片語加單字組成句子，許多句子組成文章。每形成一個更複雜的層次，就會產生新的機能性，例如質子與中子組成原子，各種原子的性質都不一樣；胺基酸的長鏈組成的蛋白質，後者會有不同於原來胺基酸的功能。

我覺得英文的片語很有趣，有類似前述那種層次的特質。例如，put, up 及 with 三個單字的意思大家都能理解，然而把三個字變成片語 put up with，就變成『忍受』的意思，與原來的字義毫不相干。

以遺傳信息而言，核酸最為神奇，因為它不只可以貯藏，而且還可以複製其所含的遺傳密碼。而核酸所用的基本字母，居然只有四個，然後任取三個字母為一組單字，可以轉譯為胺基酸，進而連接成蛋白質。這就是生命運轉最重要的一條大道，F. Crick 稱之為 Central Dogma (生命的中心教條)。



Nature 阿拉伯芥基因體紀念光碟

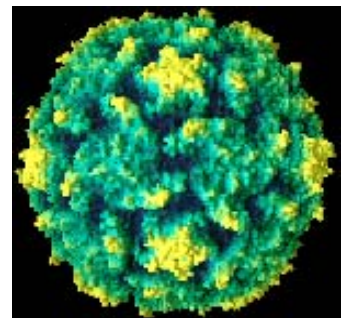


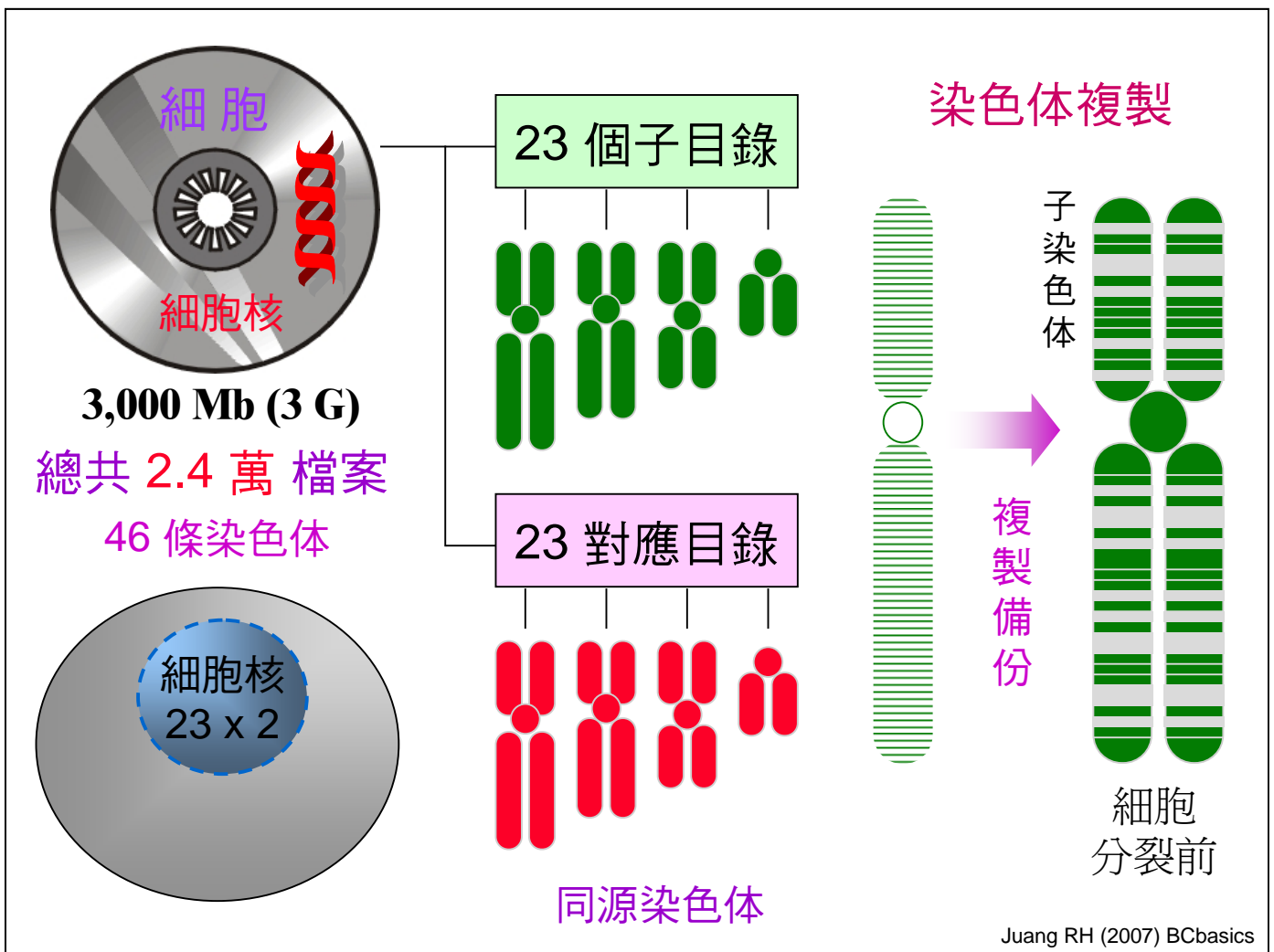
Everyday Science Explained (1996) p.120

核酸序列 可說蘊藏著生命的祕密，因為所有生命都是由其所含基因的核酸序列，決定將表達出何種蛋白質，然後蛋白質藉著其功能性質，表現細胞的種種生命特質。因此過去十年來，科學家開始對各種生物的基因，進行其核酸序列的解碼工作，人類的基因在 1999 年初步解碼，以 ATCG 為字母，全部共達 30 億個密碼，可寫滿一張 DVD 光碟。植物方面，阿拉伯芥是實驗室最常見的研究對象，也被歐美日的研究團體合作解碼 (2000 年)。

刺激人類基因解碼的科學家 C. Venter 後來又自創 J. Craig Venter Institute，挑戰人造生命形式，嘗試轉殖整個微生物的染色體，並在 2007 年六月的國際會議發表初步成果。早先在 2002 年紐約州立大學 SUNY 科學家 E. Wimmer，由網路下載病毒基因序列，經郵購得到合成的基因，再依照一般程序把病毒組合起來，注入病毒的小鼠立刻麻痺後死亡。

■ 請參考新聞 Science (2002) 297: 174；原始論文 Science (2002) 297: 1016。





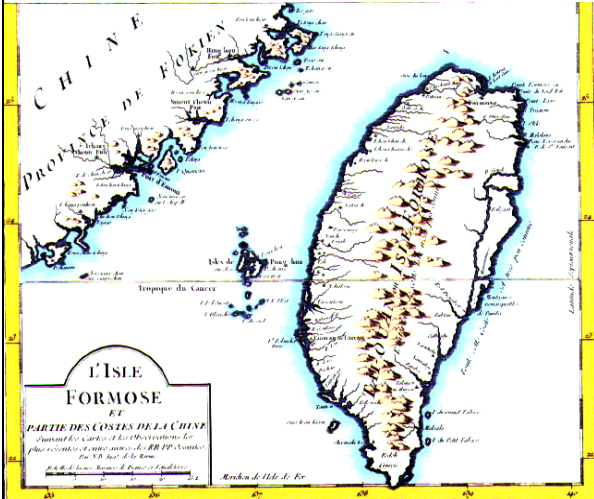
人類 的染色體總共約有兩萬四基因，存放在 23 對染色體，每一對分別由精子與卵子而來。因此每一條都有一條對應染色體，含有對應基因，互稱同源染色體，故一般人體細胞核內共有 46 條染色體。染色體平時是一長條核酸，散佈開在細胞核中運作；當細胞準備分裂時，此長條染色體先複製成為兩條，並捲繞成為我們所熟知的染色體模樣 (X 型)。

若把人體細胞核比擬成電腦硬碟，則所含共 24,000 個檔案，分別存放在 23 個子目錄中。然而這 23 個子目錄，每一個都有一對應子目錄，兩者所含的檔案類似，檔名也相同，但內容可能有點不一樣，有時只會使用其中的一個檔案 (顯性基因)。而這兩套子目錄，是分別由兩個不同的來源 (精子及卵子) 所得到的。

體細胞分裂前，46 個子目錄先複製所含的檔案 (上圖右側 X 形染色體)，每個 X 形染色體由中心粒分裂成兩半，其中的一半移到另一磁片；因此新的磁片也將含有 46 個子目錄，與原先的磁片沒什麼不同。

但是產生精子或卵子時，當所有檔案複製後，相對應的同源染色體之間，先互換其檔案或內容；然後每一對同源染色體，只選取其中之一，因此新磁片中的染色體只有 23 條。精子與卵子的染色體數目，只有一般細胞的一半，稱為減數分裂。

大多生物基因體的解碼只完成草圖



台灣古代地圖



台灣空照地圖



功能地圖

核酸序列 必須加以定義註解 (annotation) 才能得到有用的資訊
生物資訊學 (bioinformatics) 就是對這些資訊的解讀與應用

Juang RH (2007) BCbasics

人體 基因序列解碼是一浩大工程，共有三十億個鹼基序列，在 2001 年已完成初稿，是一部蘊藏著人類生命奧祕的『有字天書』，也開啟了『基因體學 genomics』及『生物資訊學 bioinformatics』的時代。

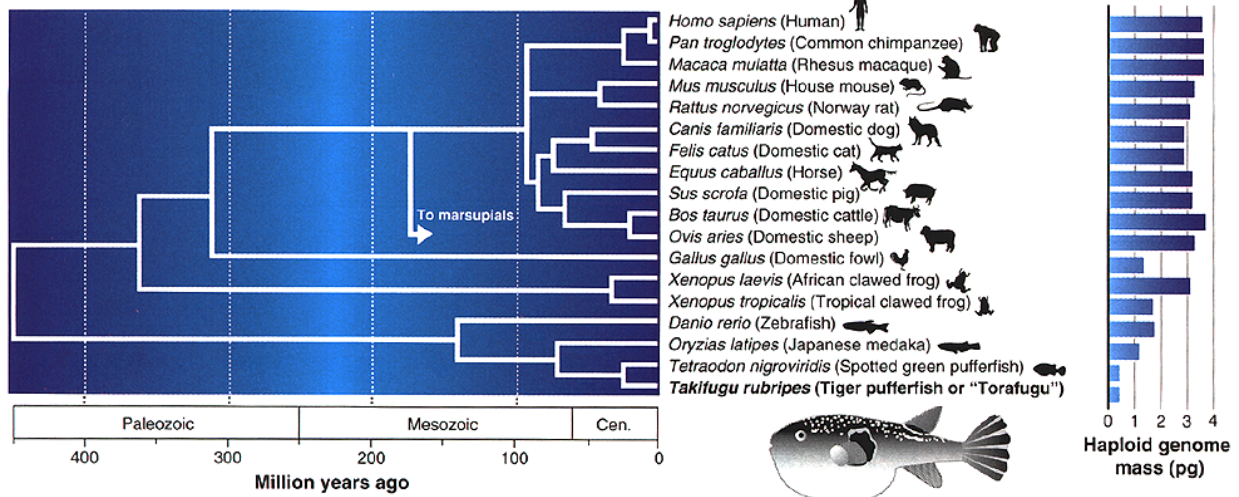
除了紅血球沒有細胞核，以及精子或卵子細胞只含有一半染色體，我們身體上每個細胞，都攜帶有上述的完整遺傳資訊，理論上都可以重新建構一個新的個體。但只有遺傳訊息，還不能啟動發育，以形成完整的生物體。染色體上的基因，要有種種之調控系統，以協調並組織生物體的正常發育。

這有點像你擁有一片光碟，裡面有 46 首音樂，但必須放在光碟機中播放，才會產生音樂；光碟機可以啟動光碟，並有解讀資訊以轉換成聲波的功能。只有一張光碟，你是聽不到任何音樂的。

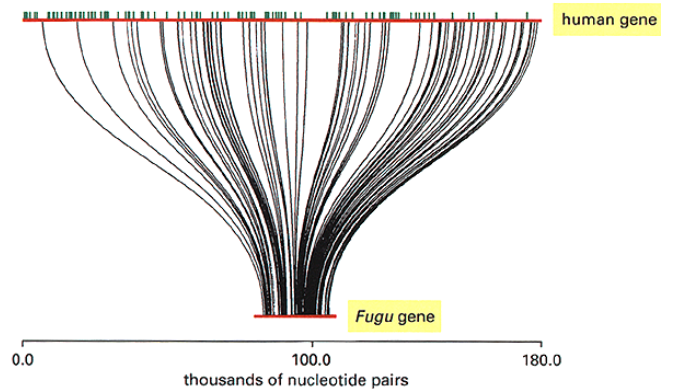
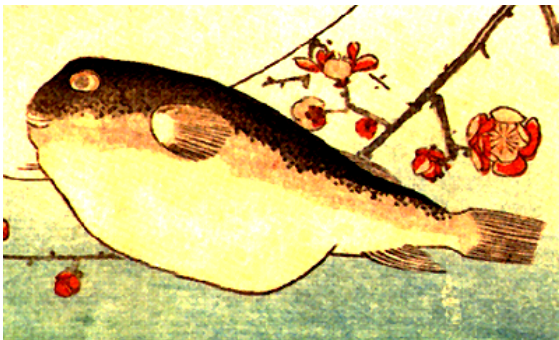
基因序列剛解碼時，所得到的序列都只是初步的草圖，並且有許多地方無法定出。除了要仔細比對確認序列，並且耐心檢查核酸序列的意義。例如找出每個基因的首尾，確定其 intron/exon 位置。如此經過定義註解後的序列資料，對科學家才有進一步的用處，可以開始使用電腦進行種種序列上的運算與比對，這就是生物資訊學的範疇。

不同生物的基因體大小相差很大

Hedges & Kumar (2002) Science (297) p. 1284



把基因擠到十分之一大小之內



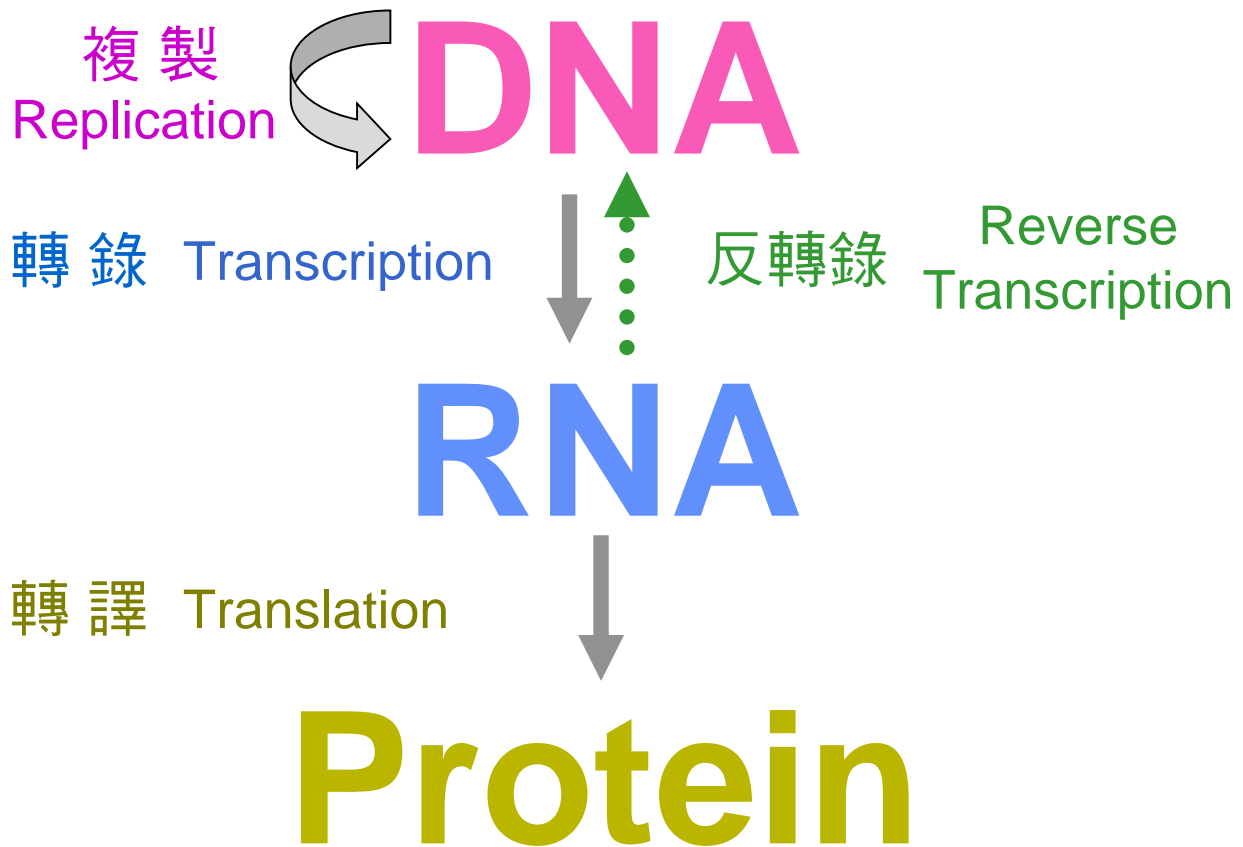
Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.33, 459

比對 一些不同動物的基因後，發現基因的大小有很大差異，但卻都能行使完整的生物功能，顯然那些染色體過大的動物細胞中，含有許多『不必要』的核酸。河豚的基因令科學家極感興趣，因為它的染色體大小約只有人類的十分之一，但是卻含有相似數目的功能基因。初步瞭解是河豚的基因比較不會任意『複製副本』，也就不會做出一大堆功能相似的基因，或者無用的假基因，佔據著染色體。

染色體所有密碼中，最後只有 1% 是會表達出蛋白質的基因，而人類與黑猩猩的基因中有 99% 是相同的，只有 1% 差異 (但 2007 年研究認為可能差異更高，也許相差到 6.4%)。

■ 請參考新聞 Science (2007) 316: 1836。

Central Dogma



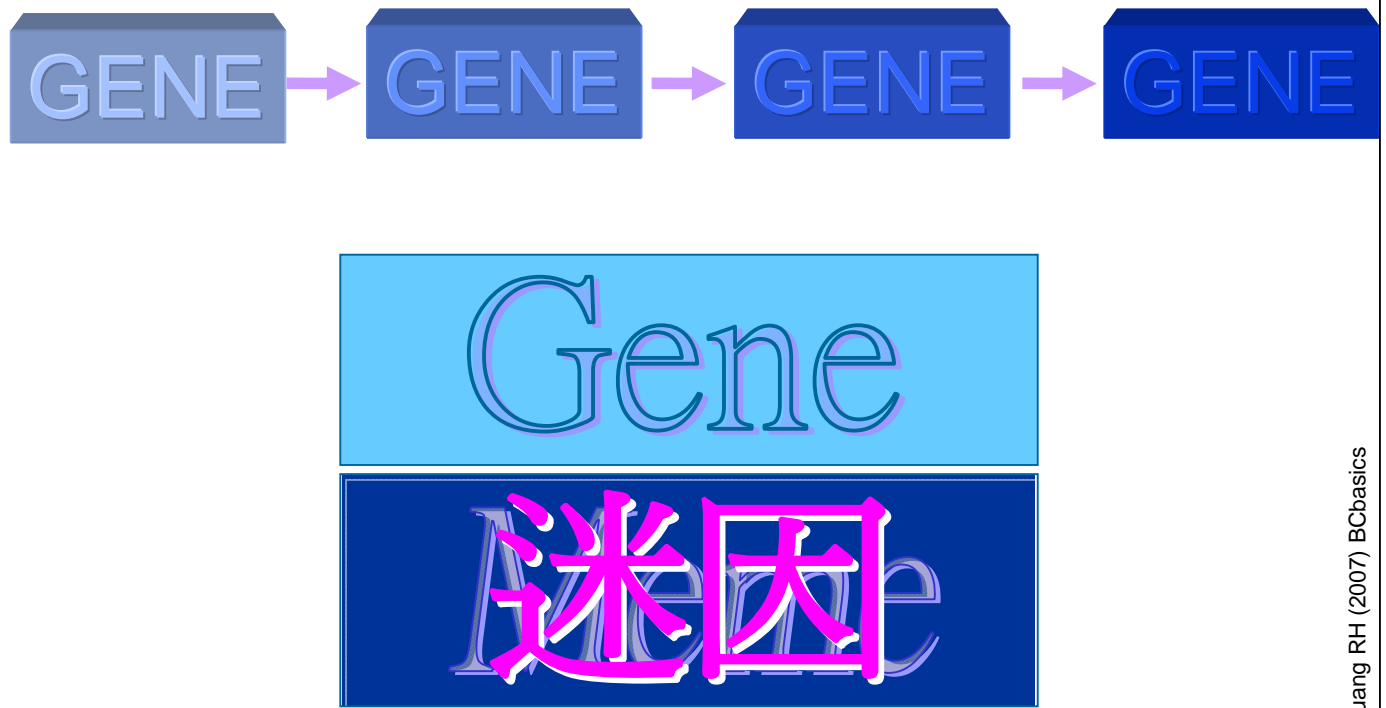
Juang RH (2007) BCbasics

地球上 的生物，小至病毒、細菌，大至人類、鯨魚、杉木，所有生物的基本運作，都基於 Central Dogma。因此當動物吃了植物，把植物的核酸、蛋白質、糖類等巨分子分解成小分子，就可被動物吸收利用；而當動物死後，也會被細菌等微細生物分解吸收；事實上在這個大循環裡，誰都沒有佔到太大便宜。

巨分子之間，會有互相指引的關係，例如 DNA 指引 RNA 的產生，RNA 再引導蛋白質合成，蛋白質的功能也會調節 DNA 或 RNA 的表現。三者間互有分工機制，如此應用各種巨分子的不同特性。

另外引發了一個問題，假如真有外星生命，則構成此外星生命的分子形式將如何？也就是說，他們是否也是以 Central Dogma 來進行生命機制？是否也使用 A, T, C, G 四種鹼基？也是利用我們所用的二十種胺基酸？這些問題目前無法明確回答。但是推論外星人可能使用相同或類似的原子，相信是較為確定，因為整個宇宙都由週期表上的原子所構成；但它們所使用原子的種類與組成，則可能與人類有差異，因為不同的星球可能有不同比例的蘊藏元素。

自私 Selfish Gene 基因



Juang RH (2007) BCbasics

Richard Dawkins 的巨著 *The Selfish Gene* 引起了相當的震撼，因為他明白地指出，人類或萬物不過是基因利用來繁衍基因自身的一種工具而已；以生物或演化的角度看來，事實上確是如此。基因的所有行為及目的，都是以其自身的傳遞為第一優先。這個概念使得人類對自己存在的意義，產生極大的懷疑與恐慌。

更令人驚訝的是，本以為基因繁衍的是 DNA 這種分子，我們出生、成長、及結婚生子、死亡等過程，全在傳遞我們細胞核中的那長條 DNA 分子。但在發現地球上最早的分子可能是 RNA 而非 DNA 後，大家又對所要傳遞的東西是否真的是 DNA，開始感到懷疑。因為假如 RNA 真的是最早的傳遞分子，為何會被 DNA 篡位？

因此，生物所要傳遞的，也許不是物質層面的 DNA 或 RNA 分子，而是其上面的分子序列；也就是說，是 DNA 或 RNA 都不重要，重要的是上面所攜帶的信息。若物質的 DNA 是以一種叫基因 *gene* 的單位來傳遞，那麼上述這種信息傳遞，也好像可有一種單位，**Dawkins** 創造了一個新名詞叫做 *meme* (迷因)。*Meme* 寄生在基因中，以基因為『肉身』把自己一直傳遞下去，而此肉身可以是早期的 RNA，也可以是現在的 DNA，甚至是電腦光碟。*Meme* 的概念事實上無所不在，例如我們到處散佈教條、傳播觀念，我們都要別人聽自己的想法，否定別人的想法，這是微觀的 *meme* 的鉅觀表現。

■ 若有興趣，天下有本書的翻譯本『自私的基因』可以一讀。

A T C G

包括動物、植物、微生物之所有生物，以及病毒等，都是使用這四種遺傳密碼單位；這是天地萬物合一，以及眾生皆平等的最佳說明。

胺基酸也是一樣

A C D E F G H I K L M N P Q R S T V W Y

Juang RH (2007) BCbasics

從 另一觀點看，不管是病毒或鯨魚或是人類，都是使用相同的四種核苷酸、二十種胺基酸、若干種主要單醣類。各種生命形式間，都是可以互通的；因此各生物間只有複雜與簡單之分，而無所謂高低善惡，因為能夠歷練演化過程而存活至今者，都是相當奇妙。

而生物間的相互殘食，可看成是一種互相依賴的關係，不見得只是無意義的消滅對方；就整個地球看來，並不會因某一物種的壯大或消滅，而有所增減。甚至表面上敵對的雙方，真正卻可能互相有所依賴。例如病毒一向寄生並危害人類，但若人類把所有的病毒一舉消滅，則人類可能在短期內也漸漸滅亡。因為某些病毒可能刺激人類的免疫系統，幫助誘發人類對環境的抵抗力。

你的人身，也是各種奇妙生命活動的組合，其中蘊藏著所有生物學大發現的根本。雖然一般人並不確知細胞如何運作，但他身上所有的細胞，卻是孜孜不倦地工作著；該呼吸的呼吸，該心跳的心跳，二十四小時維護你的舒適生活，毫無怨言。因此，我們應該好好感謝身上所有的細胞，並且努力且有意義地活著。

我常常覺得，我們身上細胞本能地努力工作（有彼良能），而我們卻不知道它們的存在與貢獻（無此良知）。

- 1 生命源起

- 2 細胞的生物化學：

 - 2.1 原核細胞

 - 2.2 古生菌

 - 2.3 真核細胞

- ➔ ● 3 細胞分子：

 - 3.1 水與 pH

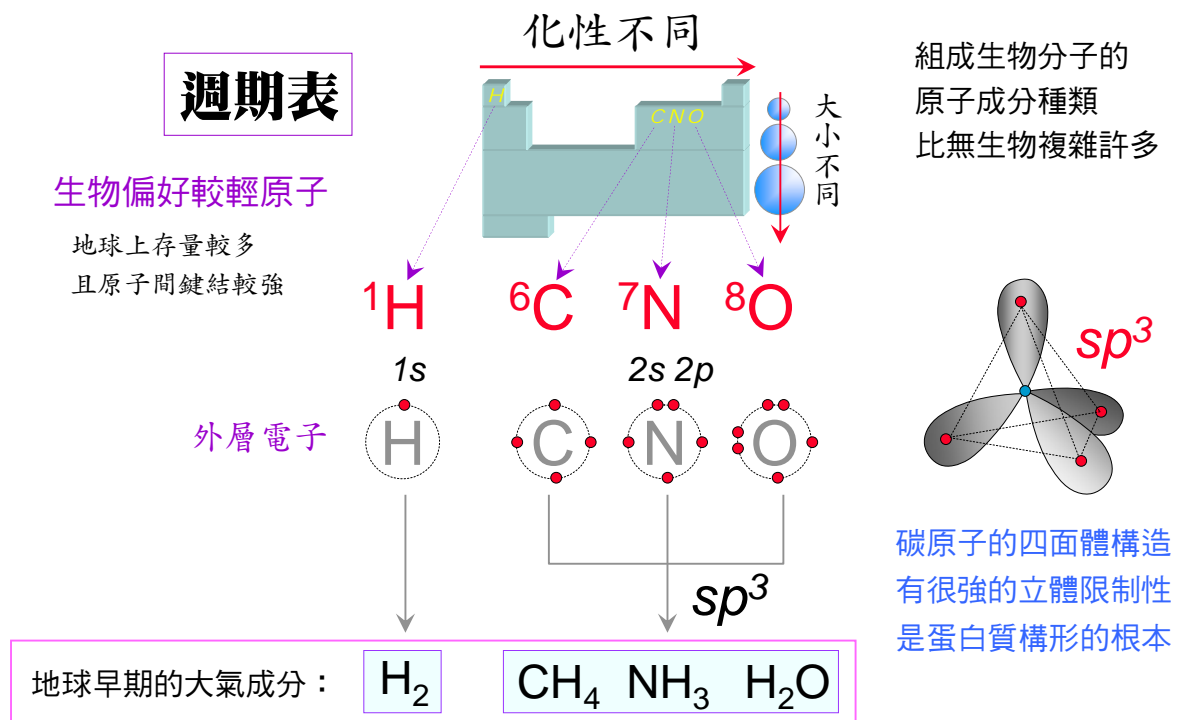
 - 3.2 細胞的組成分子

 - 3.3 分子間的作用力：二級鍵

第三節 討論細胞內的分子，其中最大量的就是水分子；水分子是化學酸鹼度的根本，因為水分子會解離成 H^+ 及 OH^- 兩種離子，而 H^+ 的濃度即為 pH 的定義。我們將重新看水分子的構造，可能會與你以前所知道的水分子，不太一樣。

中間一節 3.2 雖然標明是『細胞的組成分子』，但只是在做一文字整理，並不詳細說明，重要的是要引出第三小節 3.3；各種生物分子之間的聯繫或作用力，都是以次於共價鍵力量的『二級鍵』所引導；請一定要明瞭這些力量的生成原因，及其作用的方式與功能。

由原子到生物分子



Juang RH (2007) BCbasics

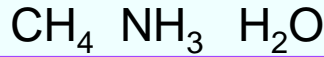
在 週期表上，可挑出地球上最豐富的幾種原子 – 碳、氫、氧、氮。因為它們的原子量都不大，容易在宇宙生成，因此方便取得應用。另外，兩個較小原子之間的鍵結，原子核的間距較短，會有較強的鍵能，所生成的化合物比較穩固。因此很自然地，地球上的生物便採取了這種以碳氫氧氮為主的組合系統，也是有機化學的主要探討對象。

碳、氮、氧扣除內層的兩個電子後，其外層電子依序是 4, 5, 6，分布在一個 2s 軌道與三個 p 軌道上繞行，依據量子力學的計算，這四個軌道可以平均起來，重新分配成四個相同的混成軌道，稱為 sp^3 ；基本上碳氮氧都可以看作是這種混成軌道，把上述的 4, 5, 6 個外層電子依序放到四個軌道中，因此碳原子每個軌道都含單一電子，氮有一個軌道含有飽和的兩個電子，氧原子則有兩個飽和。若把上面含單一電子的軌道以氫原子填滿，碳可接四個氫，便是 CH_4 ，氮接三個氫成為 NH_3 ，氧接兩個成為 H_2O ，這些物質可能是早期地球上最豐富的物質。

上面的 sp^3 混成軌道並非特例，許多較大的原子也會產生類似的混成，例如比碳大的同行原子矽，也是以 sp^3 的混成方式組成氧化矽晶體，並可用電子顯微鏡觀察到，請見本小節的最後一張圖片 (C3-16)。

陰電性對化學性質有重大影響

地球早期的大氣成分：



有機化合物

陰電性

O 3.5

N 3.0

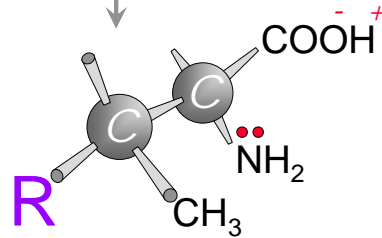
C 2.5

H 2.1



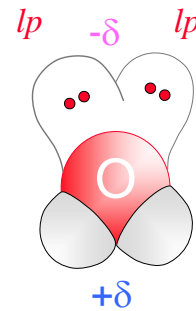
C-C

重新看水分子構造



官能基

由各種原子所組合成的官能基，因為原子間陰電性的不同，造成官能基的極性大小不同，反應性也有所差異。



永久的偶極性

- 水分子的極性
- 水的介電常數
- 水分子間的氫鍵
- 水與 pH 的關係

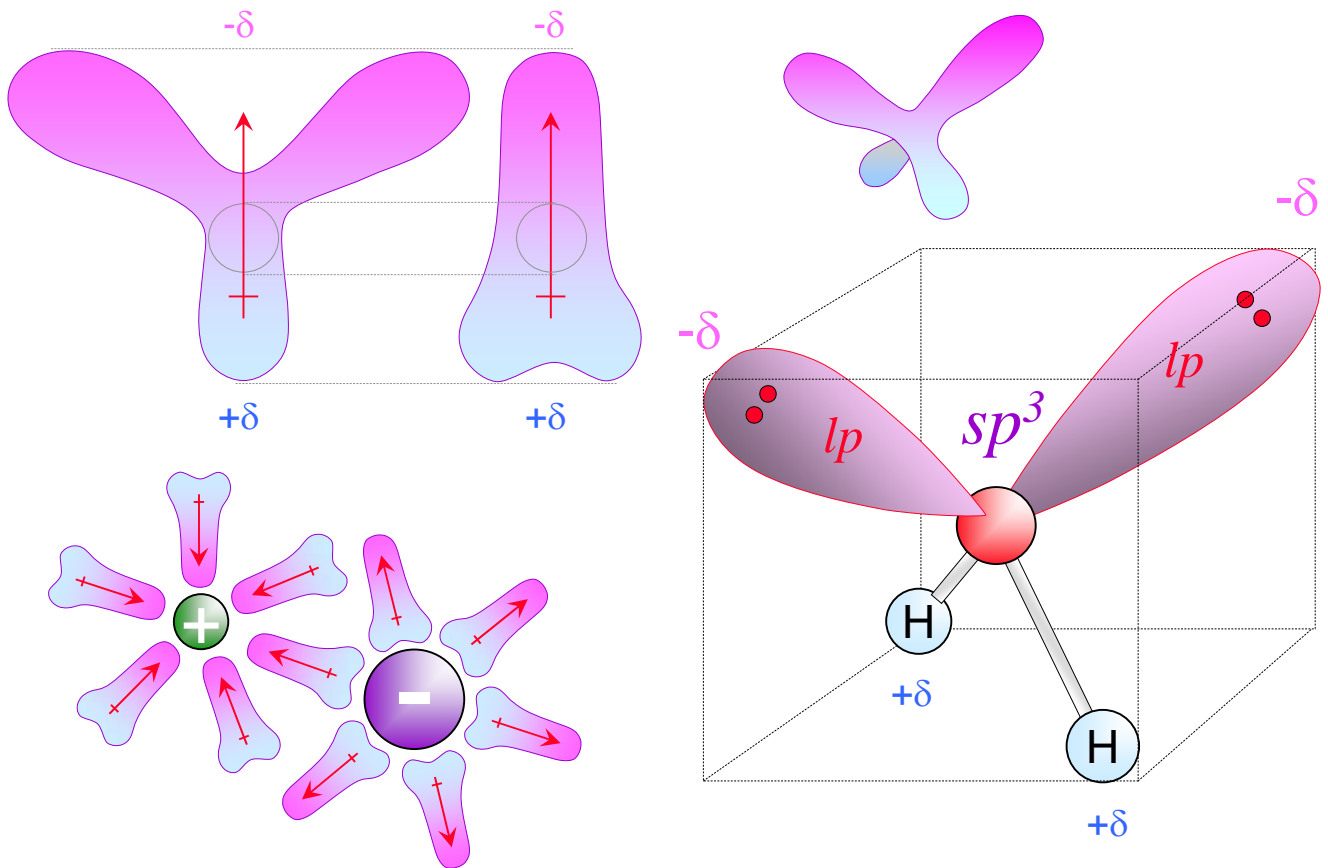
Juang RH (2007) BCbasics

除了 與氫原子結合外，碳也可以與其他原子結合，其中若與其他碳原子結合，在所形成的碳長鏈上，再接上其他原子，便可組成多采多姿的各種有機化合物。碳的這種組合特性極為驚人，是因為碳有四個含有單一電子的『半空』 sp^3 軌道，每個軌道都可以接上另一個原子，如此四個方向連綿不斷，可長可短，可簡單可複雜。有機化學便是研究以碳為主角的各種化合物，以及其種種反應。

除了碳之外，氮與氧的角色也很重要。當氮或氧原子接到碳的長鏈上去，配合以氫去填滿原子軌道，便可以組成種種官能基。例如，在兩個碳的分子鏈上 (C-C)，加上一個氧原子 (C-C-O-)，這個氧原子必須再接一個氫 (因為氧有兩個單原子的空軌道)，成為 C-C-OH 便得醇基，寫成 CH_3-CH_2-OH 就是乙醇。如此，若接上氮原子形成 $-NH_2$ 的胺基，或者較複雜的 $-COOH$ 酸基。有一類分子也是以碳原子為中心，碳的四個鍵結分別接上胺基、酸基、氫以及一個任意基團，因為同時含有胺基及酸基，因此稱為胺基酸，可說是建構生物體的基本磚塊。

當兩個原子接在一起時，雙方各出一個電子，形成共用兩個電子的共價鍵。但是，兩個原子核對這兩個共用電子的吸引力並不相同，使得電子在分子上的分佈不很均勻，經常偏向某個原子，就是分子具有『極性』的原因。原子之間，對電子為何有不同的吸引力？這是因為它們的原子核中，帶正電的質子數目不同所致；例如氧原子在週期表的右側，含有八個質子，因此它比只含有六個質子的碳原子，更能吸引電子(陰電性很高)。

誇張但較正確的水分子模型

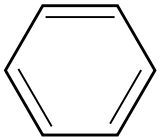
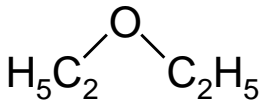
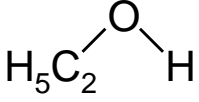
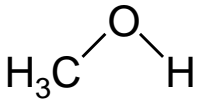
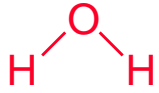


Adapted from Zubay (1988) Biochemistry (2e) p.57

一直談碳原子的重要性，對氧原子有點不公平，因為氧原子與兩個氫組成的水分子，可說是無所不在、無處不入的重要生命分子。大家不要再以簡單的 H_2O 來看水分子，因為水分子的性質，不只是表面的這三個英文及數字而已；而其立體構形，也不只是長得像米老鼠頭型的三個連環泡泡。

不要忘記氧原子也是用 sp^3 混成軌道，其外層電子數為 6，因此有兩個軌道是飽和的，電子分配為 2-2-1-1，後面兩個單電子軌道則分別接一氫原子，成為氧化二氫 (H_2O)。這兩個已經飽和的軌道稱為 lone pair electrons (lp)，經常被忽視，忘記了它們在水分子性質上的重大影響與貢獻。這兩對 lp 佔據了水分子相當大的體積，約有一半都被 lp 電子所佔據，形成帶有極強負電的一端。

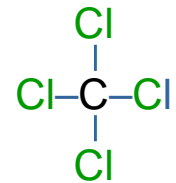
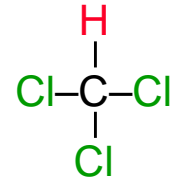
另一方面，氧與氫的陰電性相差甚大，其共價電子幾乎都被氧原子搶去，兩個氫原子幾乎是以質子裸露在外，因此形成帶有正電的一端。如此的兩個正負極端，使水分子具有很強的極性。可把水分子看成具有四隻腳的模型：兩隻較大，帶負電；兩隻較小，帶正電；兩兩則互相垂直。這樣的分子形態，使得水分子具有極強的『介電常數』，很容易介入一對正負離子之間，並分隔這一對離子，就是『水合作用』的基礎。



各種分子的介電常數

Water	80.4
Methanol	33.6
Ethanol	24.3
Ammonia	17.3
Acetic acid	6.15
Chloroform	4.81
Ethyl ether	4.43
Benzene	2.28
Carbon tetrachloride	2.24

DMSO



越對稱的分子極性越小

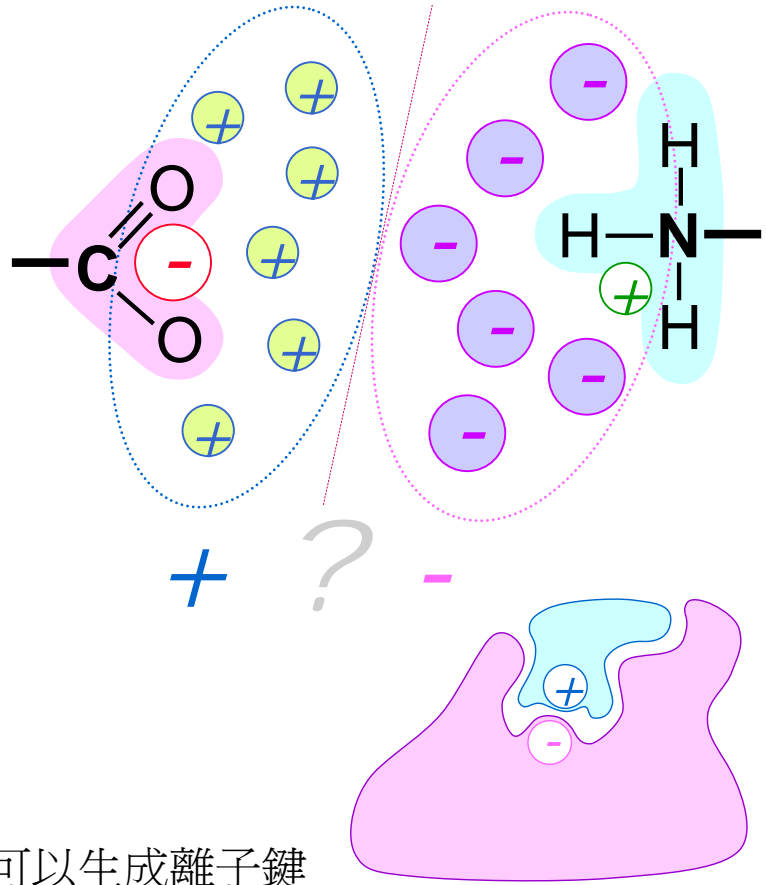
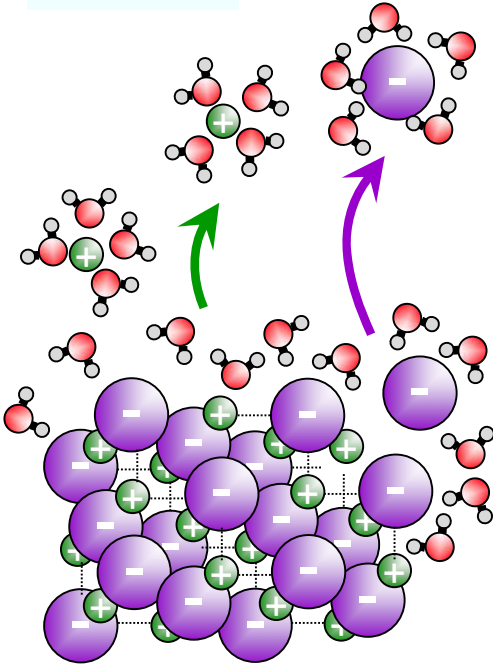
Adapted from Bohinski (1987) Modern Concepts in Biochemistry (5e) p.37

水分子 因為其電子的不均勻分配，具有很強的極性，因此也有很強的介電常數，幾乎是自然界中，介電常數最大的生物分子。比較許多有機分子，可發現越是對稱的分子，或者比較飽和的分子，其介電常數越小，都可以用電子分佈的均勻程度來說明。

離子鍵在鹽溶液中不易形成

Adapted from Nelson & Cox (2004) Lehninger Principles of Biochemistry (4e) p.51

水合作用



Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.115

● 水中的酵素與基質還是可以生成離子鍵

因此，在水溶液中，因為水分子的強大介電能力，使得兩個正負基團之間，無法順利形成離子鍵。若此水溶液中含有鹽類，例如 NaCl ，則加劇此一現象：鹽類離子被水合作用溶離出來，所溶出的離子被上述正負基團所吸引，更加阻礙其離子鍵的形成。

右上圖提出一個陷阱：既然鹽類離子 (Na^+ , Cl^-) 會大量被吸附到上述的兩個相對正負基團 ($-\text{COO}^-$, $-\text{NH}_3^+$)，則這些離子可聚集成更大的正負聚落，因此可以產生更強的吸引力。答案當然是錯，但問題在哪裡？

在細胞的水溶液環境中，蛋白質分子間經常要進行專一性的辨認，很多情況都要靠離子鍵的形成，但是如何去避免水分子的干擾？主要是因蛋白質可以形成固定的構形，此構形使得兩分子間的正負電結合，是處在一個凹陷的口袋中進行；在此種分子形狀的限定下，水分子或離子無法自由進入，穩定的離子鍵便得以形成。

共價鍵或非共價鍵的鍵能

	鍵長	真空中	水溶液
共價鍵	0.15 nm	90	90
離子鍵	0.25 nm	80	3
氫鍵	0.30 nm	4	1
凡得瓦爾力	0.35 nm	0.1	0.1

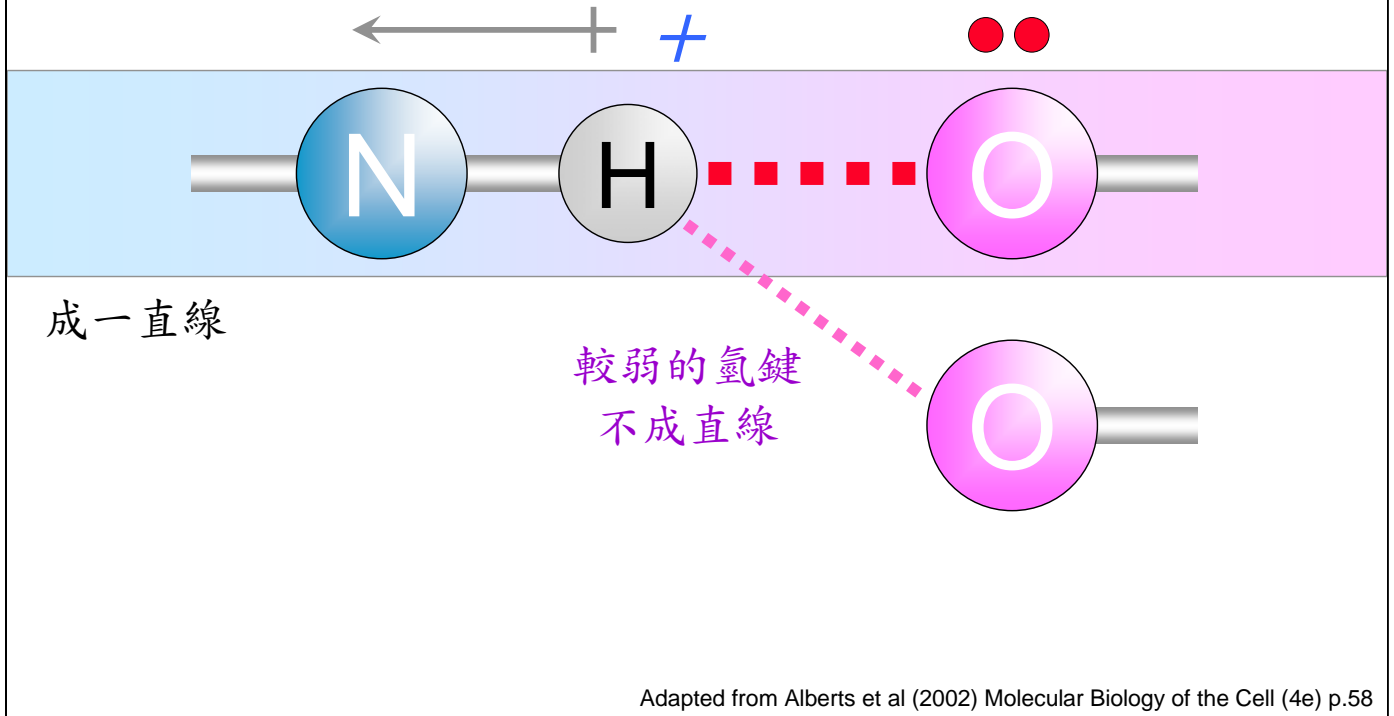
kcal/mole

Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.57

但是 高中課本常說，離子鍵的能量大約與共價鍵差不多。這是在真空中的測量結果，若在水溶液中，離子鍵只有 3 kcal/mole 鍵能。另一個受到水分子影響的是氫鍵（見下圖），因為氫鍵是利用氫質子與負電基團間產生的吸引力，水分子很容易介入。

凡得瓦爾力幾乎不受水分子影響，是因為凡得瓦爾力是非極性分子之間，所誘導的短暫微弱吸引力所形成，既然是非極性分子間的把戲，那就不會受到極性分子的影響。

氫鍵 Hydrogen Bond

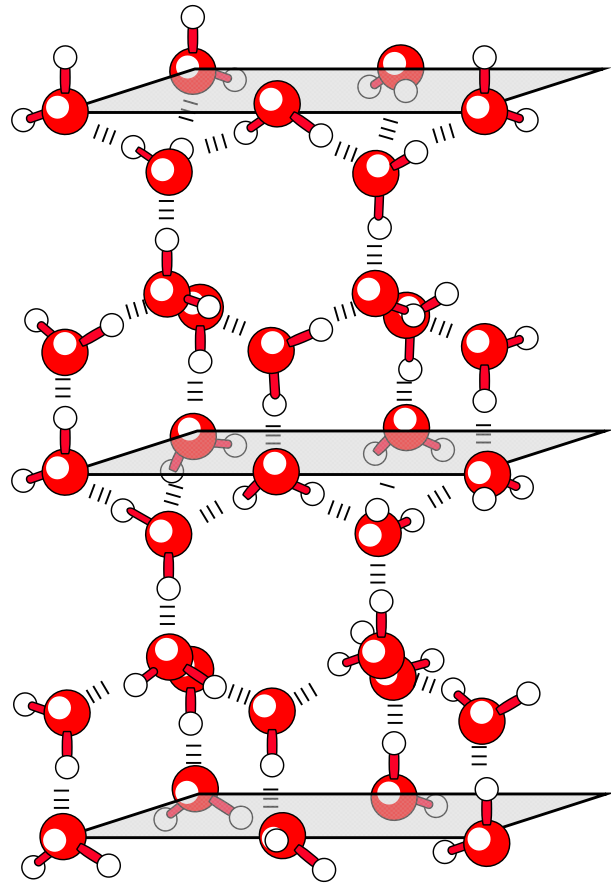
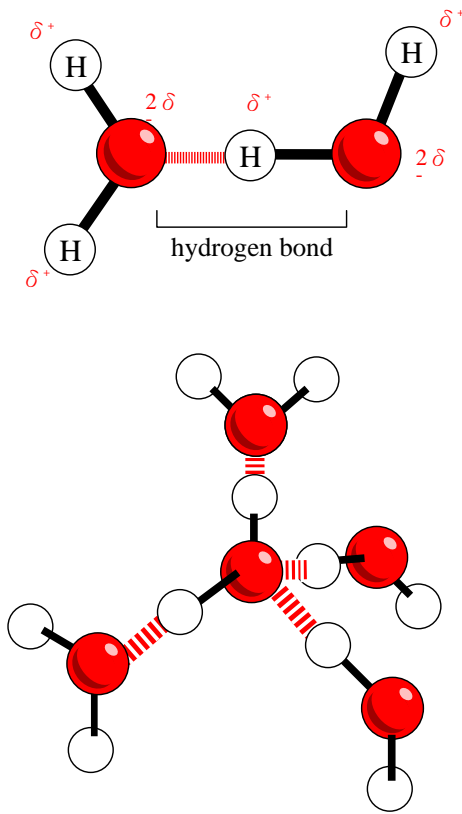


既然 名為氫鍵，當然一定有氫原子涉入。當氫原子與高陰電性的原子（例如 N）組成基團時（-N-H），氫的電子會被搶走，露出質子的正電荷；若附近有另一個帶有較強負電性的原子（:O=），則正負電荷之間會形成類似離子鍵的鍵結（-N-H...O=），就稱為氫鍵。如此說來，氫鍵也是離子鍵的一種？那倒也沒錯，只是一定要以氫原子當作正電荷的來源，而且比真正的離子鍵弱。

上述 -N-H...O= 氫鍵的連線中，若這幾個原子在同一直線，則所形成的氫鍵將是最強的；若因為立體構造的限制，使得三者連線有轉折點，則氫鍵鍵能減弱。這些強強弱弱的氫鍵，在生物的分子構造中，扮演非常重要的角色，以後我們將會提到。其重要性，可能超過你的想像，它決定了生命的複製，組成了活性分子的主要運作力量，甚至是生命泉源的水分子中的主要成份（下圖）。

水分子間藏有龐大的氫鍵系統

Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.112

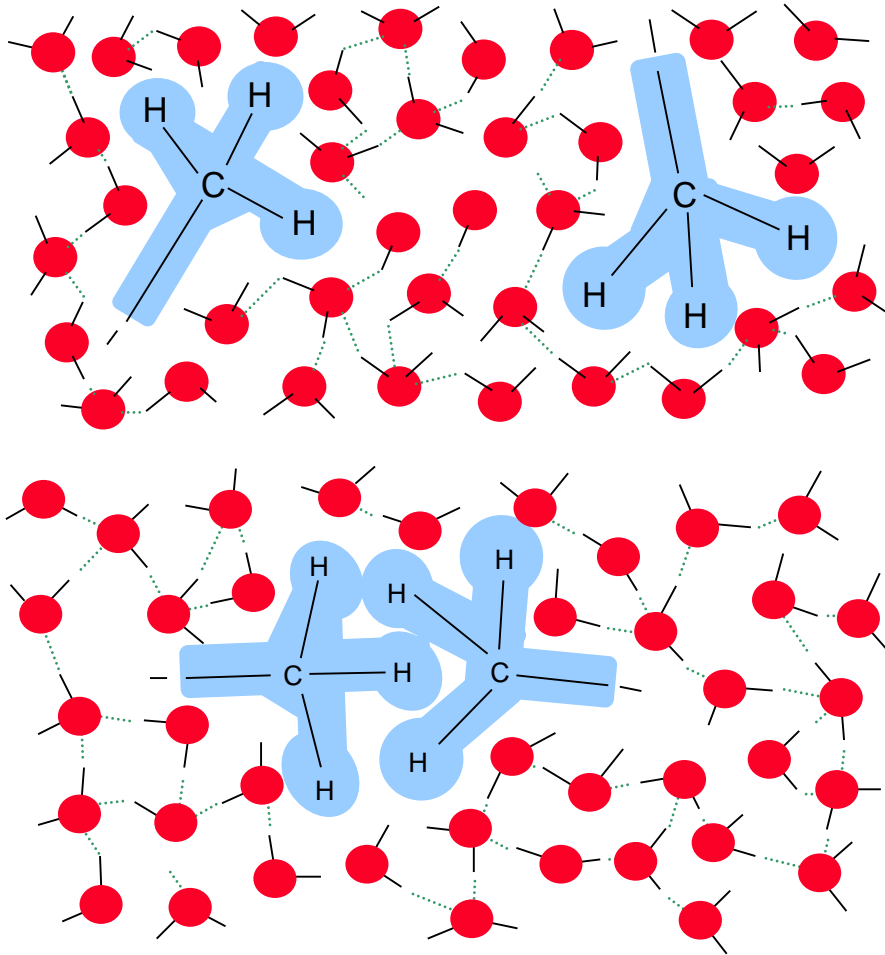


Adapted from Nelson & Cox (2000) Lehninger Principles of Biochemistry (3e) p.84

一杯 水中的億萬個水分子，其實都互相以氫鍵連結著，只是這種鍵結非常弱，隨時在斷裂，但也隨時在形成著，只要一般室溫的能量，就可以打斷 (因此在室溫下，水是可流動的液體)。但是，當室溫漸漸下降並接近零度，此時外來能量無法再破壞氫鍵，水分子便以氫鍵搭成一個晶格狀構造，就是凝結成冰的現象。

因此，當我們喝下一杯水，可以想像喝入億萬個氫鍵，會不會覺得活力十足？

疏水鍵的形成



水分子與氫鍵
強迫非極性
分子之間
產生吸引力
即為疏水鍵

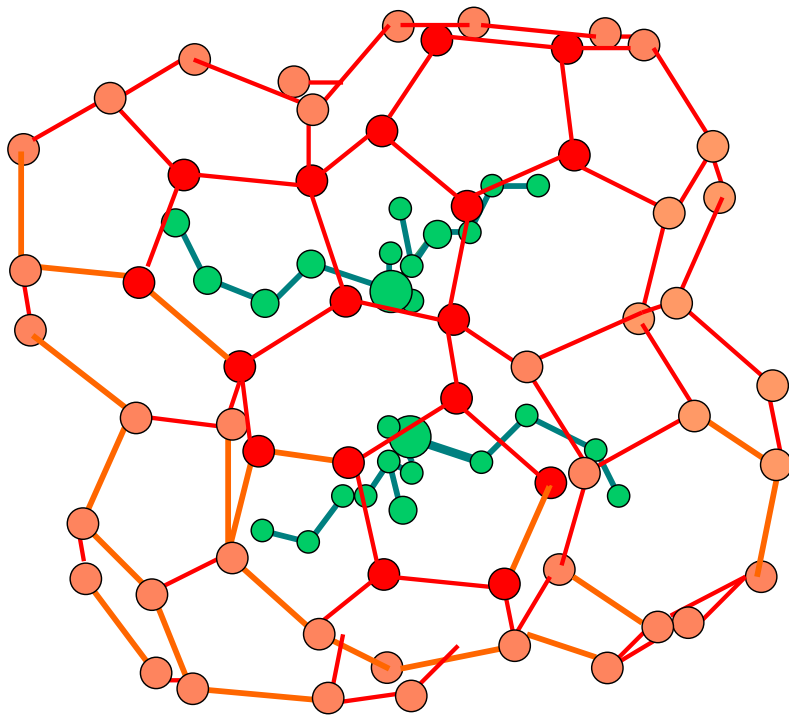
疏水鍵多為
凡得瓦爾力
所貢獻

Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.115

水分子 所形成的動態晶格構造，雖然不是固定的，但也有相當的排它性，通常若不能與水產生氫鍵的分子，都會被排斥 (例如非極性的一些飽和碳氫化合物)。若硬是把非極性分子溶入水中，這些非極性分子便會互相聚集在一起，產生另一類吸引力量，稱為疏水鍵。雖然疏水鍵可說是被水排斥所產生的，但也有積極的吸引力量，因為非極性分子之間，也可以凡得瓦爾力互相吸引。

疏水鍵在生物的水溶性環境中，也扮演很重要的角色。例如細胞膜就是利用脂質的非極性尾巴，兩兩相吸聚合成薄膜。水溶性蛋白質的中央部份，是一個堅實的疏水性核心，使得蛋白質的正確立體構形得以維持。核酸的鹼基對之間，是以疏水性引力，維持 DNA 的雙螺旋構造，以維護遺傳密碼的安全貯藏，不致外露在水溶性環境中，遭受破壞。

非極性物質間的親和力：疏水性引力



水籠 Clathrate

● 水分子會包圍在非極性分子四周，形成類似竹籠的構造，隔離非極性分子，水分子本身的流動性因此降低。

Adapted from Alberts et al (1994) Molecular Biology of the Cell (3e) p.49

水分子間的晶格，是一種動態的氫鍵結構，氫鍵可以說是在各水分子間『流動』著，因此一般室溫下的水是液態的。但是若水溶液中有非極性的分子溶在其中，則一部份水分子會『凝結』在這些非極性分子的外圍，連結成類似籠子的構造(水籠)，把疏水性分子隔離在裡面。

極性相近者互相吸引

*Like
Dissolves
Like*

- 極性相似的兩分子間，其親和力較強。

極性 → 極性
非極性 → 非極性

Juang RH (2007) BCbasics

若要 分類自然界中的所有分子，可以大略分成極性及非極性兩大類。

極性分子上的電子分佈不均勻，導致分子上某些部份的電子密度較大，因而產生偶極性，偶極會有暫時性的微弱正負電荷產生；因此兩個極性分子相遇，可利用其偶極性的微弱正負電荷互相吸引，會產生微弱的親和力。

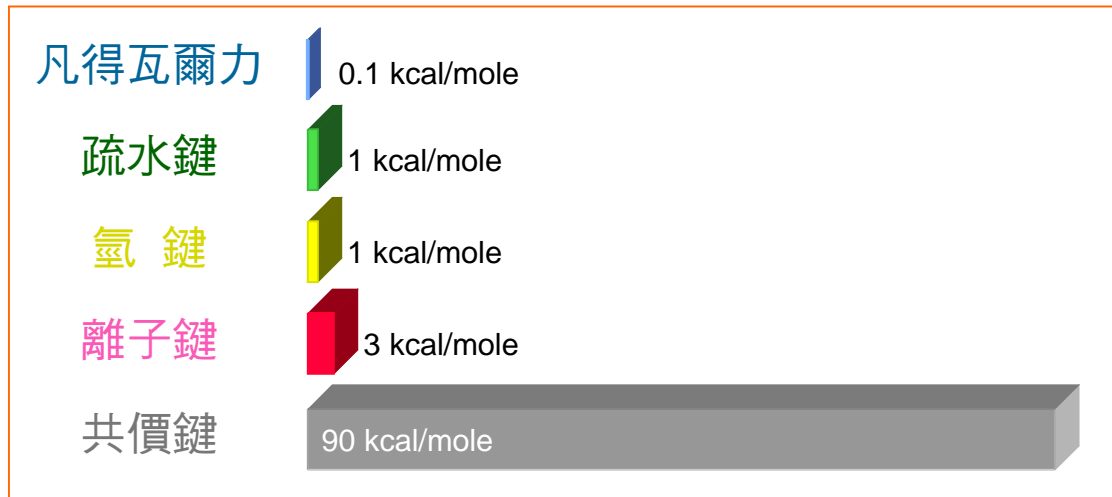
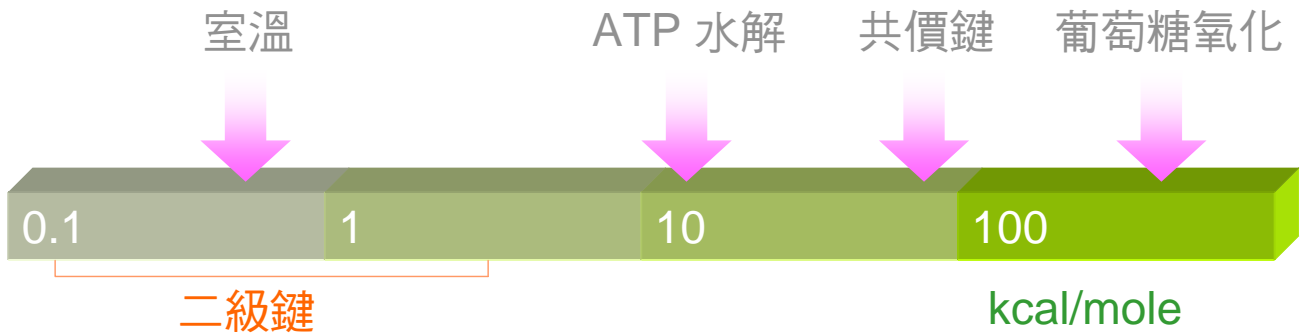
反之，非極性的分子上，其電子密度分佈較為均勻，因此不容易有偶極產生，事實上非極性分子上不會帶有明顯電荷。非極性的分子，比較喜歡與非極性的分子接近，除了形成凡得瓦爾力之外，也可看作因為無法與極性分子形成氫鍵，被極性分子排斥所造成的。

為何極性分子上的電子密度分佈會較不均勻？若分子內的任何兩個原子之間，其間的陰電性相差太大，例如 氫 (陰電性 2.1) 與氧 (3.5)，則氫原子上的電子會被氧原子所吸引，使得氫氧附近的電子分佈不均勻 (因此 $-\text{OH}$ 是個極性基團)。反之，碳 (2.5) 與氫 (2.1) 之間的陰電性相差較小，因此飽和碳氫化合物都是屬於極性較小的非極性分子 (如 $-\text{CH}_3$)。

陰電性是描述一個原子搶電子的能力，陰電性大者容易搶奪其相鄰原子的電子。這與其原子構造有關，在週期表右方的原子，因為其原子核內的質子數相對上越來越多，正電荷較大，因此吸引電子的能力也較大。

細胞內各種鍵結能量大小

Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.53

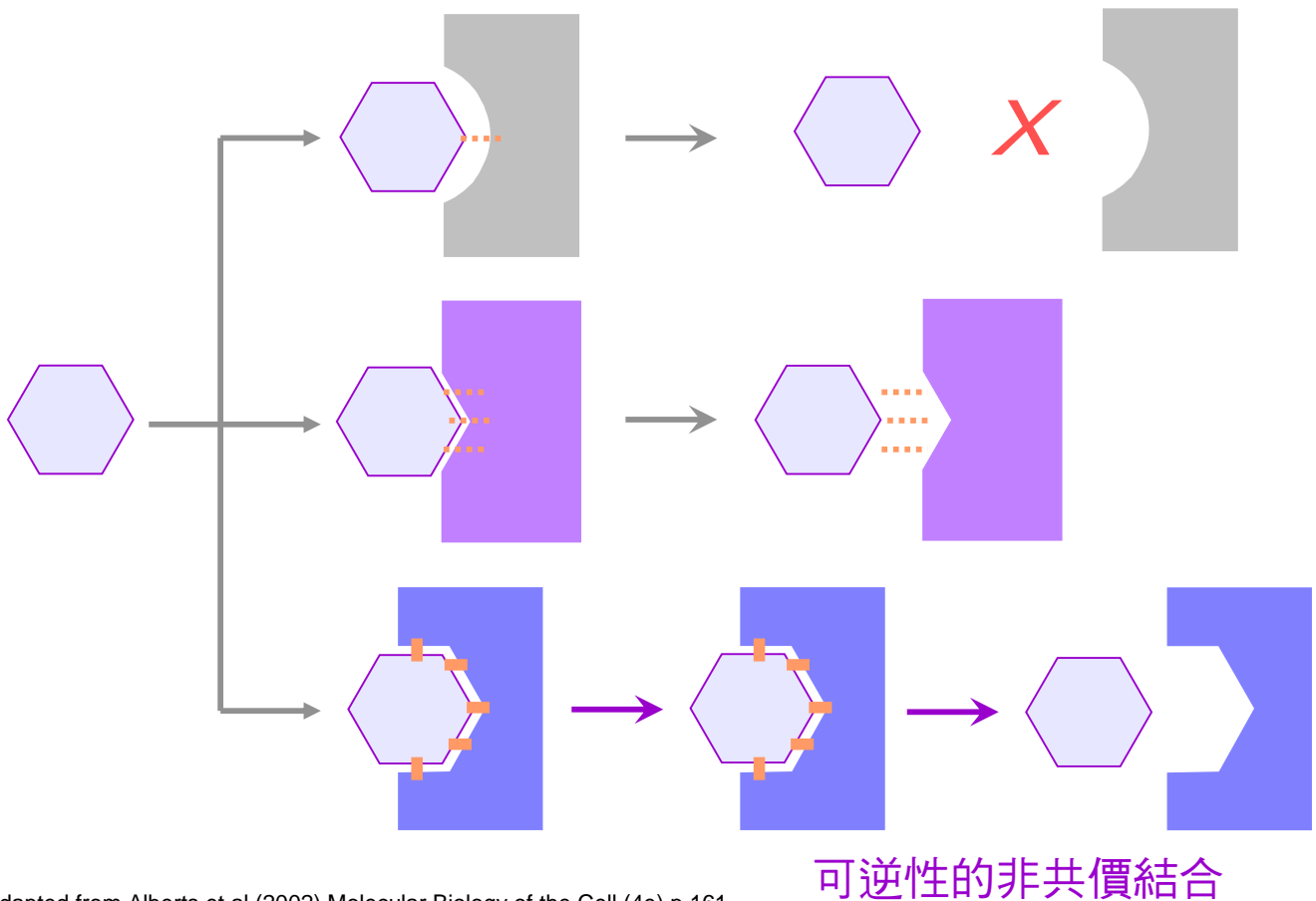


Juang RH (2007) BCbasics

同一分子內的原子之間是以共價鍵連接，而蛋白質分子之間，很多是靠一些次於共價鍵的微弱二級鍵，作為聯繫兩個分子的力量。二級鍵的形成，事實上都與電子有關。離子鍵是正電基團與負電基團間的吸引力；氫鍵是氫的電子被奪而露出質子，與附近原子上的電子產生吸引力；凡得瓦爾力是兩原子間，瞬間電子分佈不均所形成的微弱引力。

二級鍵的能量都很弱，約只有共價鍵的百分之一到千分之一；因此，兩分子間若要以二級鍵形成有效的鍵結，就要增加其總鍵數。二級鍵的好處是，不用費太大的能量就可打斷，因此適合可逆性的分子間作用模式。

二級鍵是巨分子間的專一性結合力量



Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.161

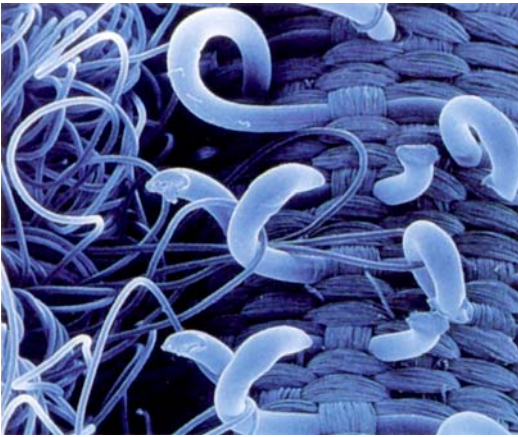
二級鍵 這種微弱的吸引力，對生物分子間的專一性辨識反應，佔有極重要角色。但是因為二級鍵實在太弱了，因此要靠數量來達成足夠的吸引力，才能有生理意義。

若兩個蛋白質分子之間，要靠二級鍵進行專一性的吸引與結合，則此二分子的結合面之間，其構形要有互補的關係，有點像兩個互補的積木一樣契合。因此兩個結合面間，必須形成無數二級鍵之結合點，以便共同組成足夠份量的吸引力。

為何要以二級鍵作為分子間的結合力量？主要是因為由二級鍵所造成的吸引力，是一種可逆的過程，也就是說兩個分子在結合之後，可以在某調控條件下，隨時把兩者分開，因而終止因結合所誘導的生理現象。(結合 → on, 分開 → off)

想像一個柔軟又可自由運動的人體，若全身都是由共價鍵所組成，則此人體每次動作，一定要先打斷一大堆共價鍵，然後在動作完成後，再形成另一堆共價鍵。這種過程勢必耗費極大能量，不切實際。是故細胞內許多大小分子之間的結合，多不是以共價鍵為之，而是使用較弱但數目較多的二級鍵；但是，要形成有效的鍵結，二級鍵必須以量取勝。

魔鬼氈也是由微弱作用力所組合

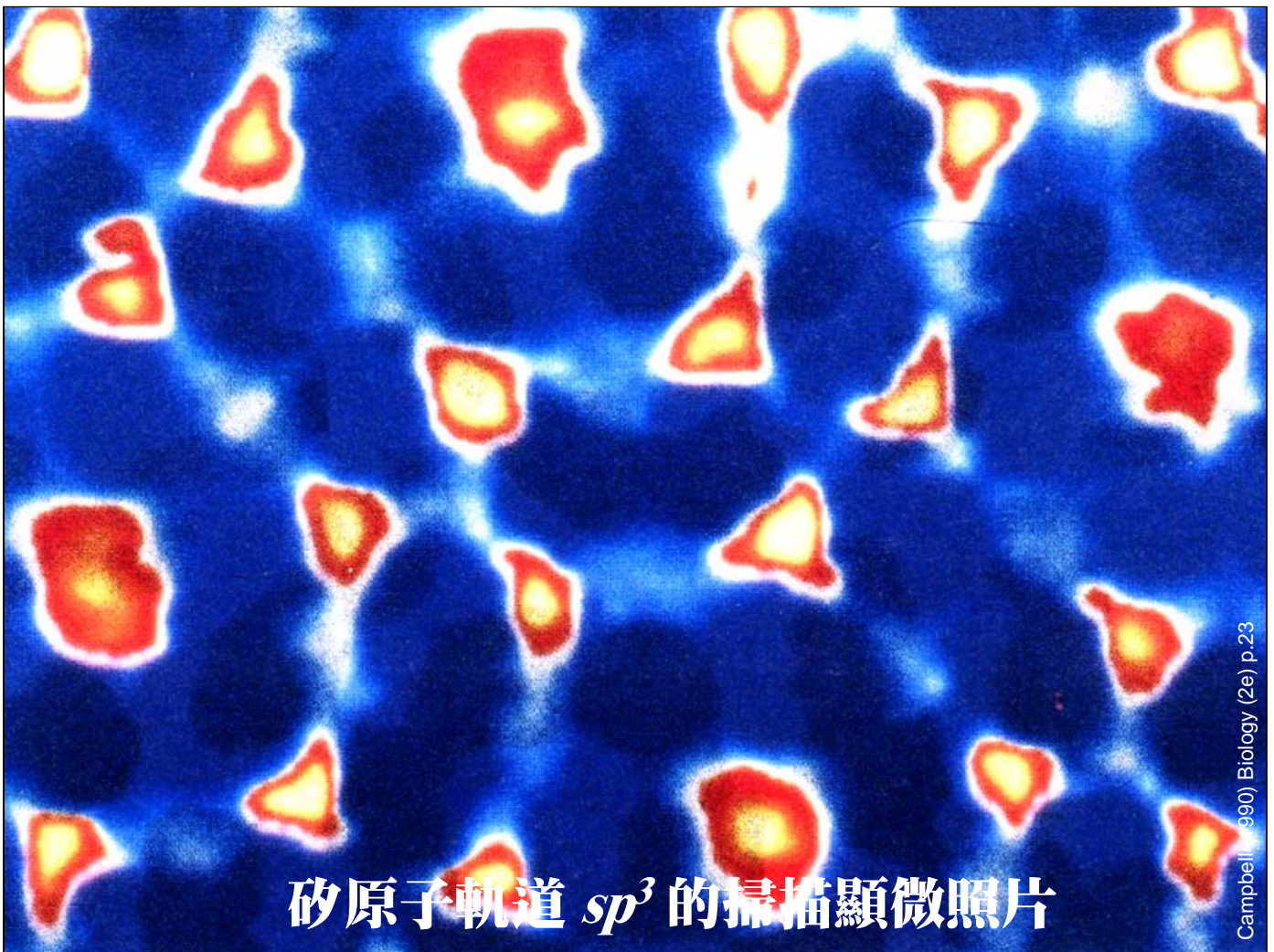


Everyday Science Explained (1996) p.41

魔鬼氈 可說明兩分子間，以二級鍵作為結合力量的最好例子。

魔鬼氈由兩種不同的表面所構成，其一佈滿小鉤鉤，另一佈滿很多小圈圈；小鉤鉤隨意地去鉤小圈圈，若能鉤上，就形成一個連結點。單一連結點的力量非常小，但若能夠有整面的小鉤與小圈，則其所形成的力量，就足夠讓小朋友穿鞋子不用綁鞋帶。

聽說魔鬼氈的想法是師法植物的種子，有些種子會產生許多小鉤，當人類或者動物經過這些植物的聚落時，就會被種子鉤上，帶到其他地方，然後被拍打後掉下來發芽。



非常 令人驚訝的照片，居然把 sp^3 軌道照了出來，雖然不是碳原子，而是較大一些的砷原子氧化物。當然不可能非常清楚，但是氧化砷的四面體構造可以辨認。原子的電子軌域，是以方程式計算出來的理論，以前的量子化學科學家從沒看過 s 或 p 軌道，乃至混成的 sp^3 。

1999 年又有人以 X-ray 繞射法，解出 Cu_2O 晶體中，銅原子的 d 軌道，的確如以前所計算的，有一個大啞鈴，中間加上幾個小啞鈴軌道。

■ 請參考 Nature 401:49-52 (1999)。

