

癌细胞的糖异生代谢分析

樊嘉¹ 樊代明¹ 马建军²

1 上海中山医院 2 沧州市财政局

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18559

[摘要] 癌细胞的糖代谢本质是Warburg等许多生命科学家付出毕生精力没有解决的世界性难题。作者汲取多学科研究成果,运用能斯特和米曼方程原理、路易斯酸碱理论等科学理论,通过对糖异生在呼吸、RTG、SLP和有氧酵解四个方面的初步分析,揭示了糖异生过程中基因自发突变的生物学环境和背景。通过对基因自发突变的深入分析,揭示了癌细胞和生命现象中最普遍、最简单和最关键的科学规律:人体线粒体蛋白H₂O电子云能量的流失,是引起癌症发生和生命衰老的最根本原因。

[关键词] 癌细胞; 糖异生; 有氧酵解; Nernst方程; 路易斯酸碱; 偏酸微环境

中图分类号: Q279 文献标识码: A

Analysis of gluconeogenesis in cancer cells

Jia Fan¹ Daiming Fan¹ Jianjun Ma²

1 Shanghai Zhongshan Hospital 2 Cangzhou Municipal Finance Bureau

[Abstract] The nature of cancer cell glucose metabolism remains a global scientific challenge that has eluded researchers like Warburg for decades. By synthesizing multidisciplinary studies and applying principles from the Nernst-Mikmann equation and Lewis acid-base theory, this research reveals the biological context of spontaneous gene mutations during gluconeogenesis through comprehensive analysis of four key pathways: respiration, RTG, SLP, and aerobic glycolysis. Through in-depth investigation of these mutations, the study identifies a fundamental biological principle: the loss of energy in the mitochondrial protein H₂O electron cloud constitutes the primary driver of both cancer development and cellular aging.

[Key words] cancer cells; gluconeogenesis; aerobic glycolysis; Nernst equation; Lewis acid-base; acidic microenvironment

引言

本文基于FAD⁺呼吸链、RTG底物水平磷酸化、有氧酵解呼吸代谢的糖异生代谢特征,并运用案例、实验数据和图表,从整体上介绍了糖异生的内容,纠正了对糖酵解的错误认知。

从根本上确立了人体有两套代谢系统:非应激碱性有氧代谢系统和应激有氧酵解的糖异生代谢系统。

1 糖异生使用FAD⁺呼吸链

生物化学及运动生理学知识表明:氨基酸、脂肪等非糖物质,在转化为糖的过程中,还同时进行ATP供能,这样一个完整的过程被称为糖异生。其特征是磷酸戊糖途径代谢增强,使用FAD⁺呼吸链,通过底物水平磷酸化(SLP)方式合成ATP的有氧酵解代谢。血浆及胞液的还原当量是NADH(B)和NADpH。

1.1 NAD⁺耦合ATP(GTP合成)表达碱性代谢

NAD⁺与NADH是路易斯酸碱对。NADH(A)的吡啶环C₄位可释放和接收两个电子,通过耦合氧化还原方式(即氧化磷酸化)合成ATP,

每个NADH可产生3个ATP。ATP合成的伴随产物是H₂O。由于ATP的PKa12.67和H₂O的PKa15.7两者均为碱性,所以,NAD⁺呼吸链的TCA表达人体碱性代谢。这个状态下线粒体结构和功能是:基质和膜间膜由功能完整的内膜通道隔离,SDH的-SH基处于还原状,产生较高的质子梯度差,pH分别为8.0和7.0。F₀F₁-ATP酶顺向运行催化ADP合成ATP,基质苹果酸脱氢酶促进还原当量NADH的生成,以进行氧化磷酸化反应,线粒体ATP碱性状态的稳定性和完整性是由pH7.35-7.45血液碳酸氢钠酸碱缓冲体系维护,通过肺部吸入充分的氧,使NAD⁺呼吸链保持在1140mV高电位上,P/O比值保持在2.5。魏文汉在《病理生理学》第193页中指出,碳酸氢盐调节体系仅占全身酸碱调节(缓冲)系统的约1/5。调节的靶标是pH7.35-7.45的血液。肺呼吸的氧通过波尔定律原理,对氧分压和血液pH进行短而快的碱性调节,它们的次级靶标是骨骼肌。占骨骼肌总量约50%的有氧I型红肌纤维的pH在7.0-7.04之间,保持其pH的稳定性和锁水能力,防止线粒体GTP(蛋白)水解是生命科学中

最简单和最关键的科学原理和规律。临床中, 住院治疗的静卧输氧、输葡萄糖, 就是为了保持NAD⁺呼吸时TCA的高电势和偏碱性状态的重要措施。



图1 NAD⁺耦合(GTP合成)ATP分解ADP表达碱性代谢简图

1.2 FAD⁺耦合AMP(GTP分解)表达酸性代谢

FAD⁺与FADH₂也是路易斯酸碱对。FADH₂的异咯嗪结构没有多余电子的释放和接收, 只能通过耦合氢化还原方式合成ATP(即SLP), 每个FADH₂仅产生2个ATP。这导致线粒体FAD⁺呼吸链, 通过GTP(ATP)水解耦合AMP, 表达酸性代谢。

FAD⁺耦合AMP的原理分析: 肌收缩时, 启动ATP-CP系统和嘌呤核苷酸循环。肌激酶通过ADP浓度上升, 使ATP与ADP的比值由3.11:1转变为2.07:1(王尔东, 2011)。激活膜间隙腺苷酸激酶。该酶催化路易斯碱AMP转化为路易斯酸ATP, 形成2ADP ↔ ATP⁺ AMP的循环反应, 产生的AMP耦合FAD⁺。肌嘌呤核苷酸循环中, 通过延胡索酸还原琥珀酸, 与延胡索同时产生的AMP耦合FAD⁺。此状态下的线粒体结构和功能变化: 内膜蛋白巯基由于H₂O₂氧化产生-S-S的2Å电子通道, 内膜通道开放, 基质与膜间隙之间的质子和电位差消失, pH由8.0降为7.0-7.2, 电势由1140mV降为880mV(樊嘉, 2024.6)。F₁F₀-ATP酶反向运行, 催化ATP和AMP为2ADP。由于FAD⁺耦合的GTP以底物水平磷酸化(SLP)方式在胞浆经PEP和ADP合成丙酮酸和ATP。ATP的伴随产物是AMP(PKa4.00)。丙酮酸(pH4-5)酸性物质, 所以, FAD⁺呼吸链表达酸性代谢。酸性代谢状态的调节, 主要由pH5.8-7.8范围的磷酸盐酸碱缓冲体系和氨基酸酸碱调节体系(尤其是pH6.0左右的Gln和Ala)完成。其调节酸碱能力约占人体总水平的4/5。调节的靶标为骨骼肌, pH范围为7.04-6.43, 调节遵循的规律是米曼方程。调节的特征是反应时间慢和长, 容易被人忽略。米曼方程调节的主要促致癌物是H₂O和NO₂, 它们的半衰期分别为9.20-460h和3-31h, 诱癌阈值分别为25 μM和20 μM。其中, H₂O₂通过减少CaM, 增加游离钙, 促进非整倍体(熊正英, 《运动自由基医学》)。Bemiller在《淀粉化学与技术》中指出, 癌细胞的嗜糖性与胞液AMP、CAMP和肠道大肠杆菌糖原合成酶活性增强有关。临床血液透析主要是消除NH₃(NO₂)AMP、LPS等酸性代谢物, 保持血液的碱性状态。

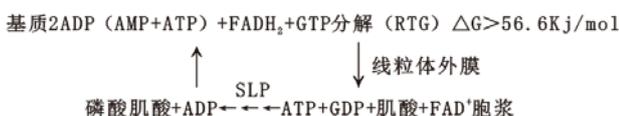


图2 FAD⁺耦合(GTP分解)ADP分解AMP表达酸性代谢简图

1.3糖异生使用FAD⁺呼吸链

在G⁻菌LPS引起的呼吸爆发时, 占肠黏膜组分约60%的Gln, 通过GABA途径转化为琥珀酸。苯丙氨酸通过延胡索还原, 也同时转化为琥珀酸, 启动琥珀酸耦合的FAD⁺呼吸链。因此, FAD⁺呼吸链是氨基酸糖异生呼吸链。实验证实, HaLe细胞能量的约40%来自Gln。肠粘膜Gln的水解, 造成肠隐窝构造紊乱发生率85%(这与上皮细胞癌的发生率一致)。这对隐窝干细胞Lgr5⁺的恶性转化产生影响。FAD⁺呼吸链的特征是线粒体琥珀酸浓度升高。中国台湾国家卫生研究院的郭呈钦博士研究发现, 正常状态下, PKa4.19的琥珀酸浓度约0.07mM, 而A_{549-cm}等5种癌细胞的琥珀酸浓度为0.41 ± 0.16mM。

FAO⁺呼吸链耦合Ras反转录癌基因。R. A. Weinberg指出, Ras通过对线粒体GTP的合成与分解的开关控制, 调控着细胞有丝分裂信号, 使其处于复杂级联信号的中心位置, 调控着激酶、PI3K通路和Ral三条途径。RalGEF-Ral通路是K-Ras驱动Lgr5⁺肿瘤肠隐窝干细胞扩增和肿瘤形成所必需的。Ras、Ral和Lgr5⁺三者的关系。类似于总司令、参谋长和战斗部队的关系。研究证实, Lgr5⁺在肠癌中的阳性率为95.6%, 胃癌87%, 肺腺癌81.8%。

1.4肿瘤临床中, FAD⁺呼吸链涉及2个路易斯酸碱对

(1) 890-840mV的NO₂⁻/NO₃⁻酸碱对。NO₂⁻可通过NH₃氧化和NO₃⁻脱氧而来。(Hb)NO₃⁻+2H⁺+2e⁻→(Hb)NO₂⁻+H₂O。它是氮自由基中半衰期最长的氮自由基, 半衰期3-31h。其衍生的亚硝酸胺是人体唯一内源性强致癌剂。NO₂⁻在肿瘤临床有两个突出而典型的表现: 一是引起肿瘤发生率第一位的肺癌高发。患者普遍的胸闷、乏力、咳嗽、痰中带血等, 正是NO₂⁻表现的典型特征。二是NO₂⁻可衍生为各种亚硝酸胺。不同的亚硝酸胺与不同的组织器官具有不同的亲和性, 形成肿瘤的多样性和广泛性。

(2) 771mV的Fe₂⁺/Fe₃⁺酸碱对。路易斯酸Fe₃⁺由路易斯碱Fe₂⁺氧化而来, Fe₃⁺与NO₃⁻正相关。(Hb)Fe₂⁺+NO+O₂→(Hb)Fe₃⁺+NO₃⁻。这是一个归中反应, 与2H₂O+O₂=2H₂O₂反应属于同一类型, 这种反应在人体内普遍存在。孤对电子在这个反应中发生了电子(量子)隧穿效应。

Fe₃⁺是构成肿瘤“铁死亡”、高铁血红蛋白症及癌性贫血的主要物质。肿瘤临床中, 缺氧贫血的发生率为60%-80%, 具有普遍性。罗沙司他、达普司他等是临床常用的抗贫血药。

1.5 NAD⁺呼吸链的碱性代谢系统和FAD⁺呼吸链的酸性代谢系统的科学原理主要由能斯特(Nernst)方程、米曼方程和路易斯酸碱理论为依据

Nernst的方程式为: E=E[⊖]-RT/nF/nQ, (限于篇幅详情省略)。其基本要素有三个: 电势、温度和电子转移数。其中, 电位的电子转移数与温度、pH密切关联, 即电势下降会引起温度上升和pH下降, 温度与pH负相关。例如, 水在25℃时, pH7.0; 在50℃时, pH6.63。这是路易斯碱H₂O中孤对电子流失造成的, 这种现象

在FAD⁺耦合的GTP(蛋白质)水解引起的细胞结合水减少的晚期癌症患者中是一种普遍现象,即恶液质。根据Nernst方程原理、路易斯碱理论和米曼方程,结合《运动生理学》提供的数据,归纳出表1。

表1 NAD⁺与FAD⁺酸碱代谢系统主要特征表

| 呼吸链复合体 | 电势E(mV) | 温度T(°C) | pH(骨骼肌) | 血浆H ₂ O ₂ (μM) |
|------------------|---------|----------|---------|--------------------------------------|
| NAD ⁺ | 1140 | 36.8±0.4 | 7.0 | 8.56 |
| FAD ⁺ | 880 | 38.0±0.5 | 6.6 | 25.56 |

备注：血浆H₂O₂是水的衍生物,遵循米曼方程原理。

1.5.1 体温升高简析

FAD⁺的癌性发热,在物理学上,遵循粒子(离子)运动产生的麦克斯韦-玻尔兹曼分布规律。在生物化学上,LPS是内源性致热源,标志物是HSP90a。主要表现在含Cu₂⁺、Fe₃⁺离子的金属酶氧化反应和路易斯酸碱反应增强,临床主要表现为“铜死亡”、“铁死亡”及“钙(染色体)紊乱”。例如,正常人肝铜离子浓度为15.7-20.4±1.57 μM,急性白血病37.1±12.4 μM。患者胸部等皮肤可见由LPS诱发的针尖般红点。四硫钼酸铵、曲恩汀等排铜药,在肿瘤治疗中作为辅助药具有一定的积极作用。

1.5.2 pH下降简析

人体pH下降主要表现在骨骼肌中AMP、乳酸等酸性代谢物的增加。据统计,一个体重60KG的人,一天水解ATP约40kg,体现了磷酸盐和氨基酸酸碱缓冲体系约4/5的比例。应激时,ATP/AMP比值增大。AMP(Pka4.00)、丙酮酸(pH4-5)、乳酸(PKa3.87)等酸性代谢物增加,其中,AMP、CAMP是糖异生代谢标志物。正常状态时,AMP的浓度为24.2±12.2 μM(Donald S. Young,分析前因素对临床检验结果影响)。应激时,AMP增加2.8倍,丙酮酸增加3.5倍。根据吴真列的研究数据(王瑞元,《运动生理学》第526页),骨骼肌(尤其是有氧酵解IIa型红肌纤维)的有氧酵解乳酸区期为1.8-3.2mM。这使患者骨骼肌pH在6.9-6.5之间,pH(PI)5.65的谷氨酰胺代谢增加(包括其衍生的PI3.22的谷氨酸)促进了人体酸化。每升液体中H₂O的数量在7.59*10¹⁶个至1.90*10¹⁷个之间,数量相差2.5倍,形成肿瘤偏微环境和多药耐药。临床中,患者癌前普遍发生的便秘现象,主要由结直肠pH下降至6.5-2.9状态时,产生的丁酸和铜氨配合物抑制肠蠕虫形成的。碱性的二甲双胍作为一种广泛应用的降糖药,使用准确治疗剂量并加以碳酸氢钠排酸,在肿瘤辅助治疗领域,表现了巨大的应用潜力。

小结：水是最简单、最普遍和最重要的物质。水的孤对电子通过路易斯酸碱反应、化学键变化、酶促反应等,在线粒体ATP(GTP)磷酸盐酸碱代谢系统和骨骼肌酸碱代谢系统的耦合作用下,特别是ATP(GTP)的水合与水解作用,与血液红细胞碳酸氢盐系统一起,为人体提供了酸性动态和碱性静态两套生命

代谢系统。

酸性动态代谢系统是能斯特方程和米曼方程联合形成的有氧酵解环境(DNDC)的产物。线粒体ATP(GTP)水解(H₂O中孤对电子流失)代谢产生的偏酸微环境(骨骼肌pH约6.6),不仅是解开基因自发突变和癌症发生的一把钥匙,而且有可能为解开人类衰老的奥秘发挥意想不到的积极作用。

2 糖异生时线粒体以RTG方式运行

2.1 RTG的概念及内容

RTG又称反向TCA,是线粒体和细胞蛋白应激代谢模式,主要表现为兰德尔循环,NADH与FADH₂的比值,由TCA时的3:1降为1:1,线粒体的GTP(微管蛋白,染色体蛋白等)由合成转为分解。RTG通过GTP(耦合微管蛋白)水解,以SLP方式合成ATP,连接苹果酸-柠檬酸穿梭。TCA产生的NADH与PPP途径产生的NADpH交替提供能量电子。这种结构及运行方式,被美国纪念斯隆凯特癌肿中心Lydia Finley实验室在2022年3月9日《Nature》发表的研究报告所证实。

2.2 RTG状态时的能量输出方式

TCA状态时,线粒体以GTP(SLP)合成和ATP分解的方式输出能量。线粒体内膜保障了ATP与ADP之间氧化磷酸化的循环。水解反应是驱动力： $H_2+1/2O_2+ADP+Pi \rightarrow ATP+H_2O$, ΔG 为-56.6ki/mol,主要还原当量是NADH。

RTG状态时,由于ATP水解增加, ΔG 值超过了-56.6ki/mol,ATP水解由ADP延伸到AMP,激活膜间隙腺苷酸激酶,催化ATP+AMP \leftrightarrow 2ADP的路易斯酸碱反应, ΔG 接近于零。线粒体内膜两侧电位差消失,NAD⁺的电子经甘油-3-磷酸穿梭至FAD⁺,启动GTP分解(用于SLP)和ADP分解(AMP)的能量输出方式,主要还原当量是NADpH。NADpH的还原当量在转氢酶的催化下,以NADH的方式表现,呼吸链是FAD⁺。RTG时输出的ADP表现了路易斯酸碱反应的位点特异性和前线轨道理论的内容。

NAD⁺/TCA: GTP合成+ATP输出 \leftrightarrow GTP分解+ADP输出: FAD⁺/RTG。

由于FADH₂/FAD⁺耦合AMP属于糖异生代谢,所以,RTG运行时,包含有ATP/ADP循环的磷酸原供能系统和乳酸糖异生系统,通过有氧酵解的IIa型红肌纤维(占总量约30%),在骨骼肌产生-219-428ki/mol(Trace E. Rittman, 2023.6)的能量,相当于7-14个ATP,用于机械动力输出,如走路、跑步等。所以,RTG状态类似于汽车行驶。TCA状态类似于汽车在加油站加油和怠速。

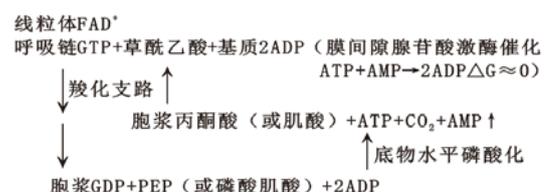


图3 RTG时的能量输出简图

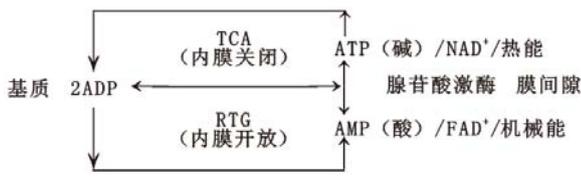


图4 RTG与TCA能量输出比较图

表2 RTG的主要酶类

| 酶类 | 糖激酶 | 蛋白激酶 | 氧化酶 | 脱氢酶 |
|----|---------|------------------|----------------------------|------------------|
| 举例 | PEPCK | MAPK | XO | CD |
| 效应 | 底物水平磷酸化 | 调节基因表达, 细胞分化, 凋亡 | 产生H ₂ O, 尿酸酸性物质 | 合成氨基甲酰磷酸, 基因自发突变 |

路易斯酸碱反应是绝大多数酶促反应的表现方式。蛋白激酶催化的丝氨酸磷酸化是蛋白质糖异生最普遍、最主要、最典型的例子。

与葡萄糖供能的TCA相比, RTG近似于古老的自养代谢方式, 与植物C₄代谢途径相似, 其碳固定形成日常生活中的肥胖现象。Rarmakrishnan课题组通过研究与人类肠道同源的斑马鱼模型, 发现脂多糖通过TNF α /H₂O₂诱导线粒体RTG。RTG是一种经典染色体外观遗传控制系统, 它能上调并驱动Ras、Myc、P₅₃、HIF α 、AKT等主要有氧酵解基因的表达。在生物化学上, 由于苹果酸-柠檬酸穿梭与精氨酸代谢相连, 由NH₃转变的NO继续氧化就转变为致癌性的NO₂。化学式: 2NO+O₂→2NO₂, K=3.4*10⁵mol⁻¹·S⁻¹, 诱癌阈值约20 μM(赵宝路, 一氧化氮自由基第15页) 因此, Navd S. Chandel团队明确指出, 糖异生代谢是原发癌和转移癌所必需的代谢环境。

2.3 GTP的关键作用

胞质线粒体产生的GTP为细胞核染色体基因的表达和功能提供能量。没有GTP及微管蛋白提供动力, 染色体上的遗传信息就无法有效转化为蛋白质。因为染色体上的基因表达、DNA转录、RNA翻译是一个高度需氧耗能过程, 需要大量GTP(ATP)提供动力。如果线粒体缺氧造成GTP持续水解, 染色体将出现异常。

微管蛋白通过“GTP帽”连接线粒体。微管“GTP帽”存在时, 微管聚合; 微管“GTP帽”丢失时(GTP水解), 微管解聚。微管蛋白通过纺锤体与染色体的动粒连接, 实现染色体动粒—微管纺锤体—线粒体GTP三级连接, 形成微管纺锤体组装和染色体分离的线粒体GTP依赖机制。

线粒体GTP对染色体的直接作用: 通过微管蛋白的GTP水解, 驱动纺锤体动态性, 实现染色体捕获、排列与分离。当线粒体GTP持续水解(氨基酸糖异生、基因自发突变等同步)时, Ras等G蛋白被激活, 微管蛋白解聚增加, 染色体就会出现错误分配, 如非整

倍体, 从而诱发癌变。

小结: RTG的能量输出是生物化学中的空白。其FAD⁺呼吸链SLP产能方式为I型和IIa型红肌纤维收缩提供动力, 磷酸戊糖途径产生的NADPH是重要的还原力, 用于人们的日常生活劳动。RTG为染色体异常和基因自发突变提供了重要的理论基础。

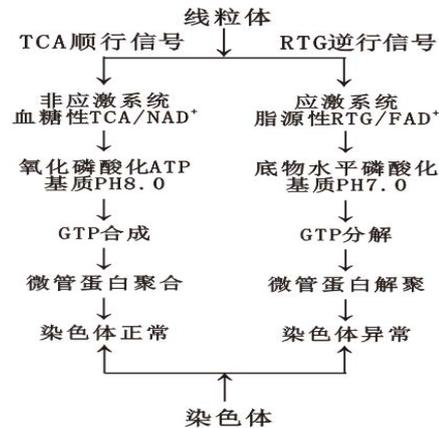


图5 线粒体与染色体的关系

3 糖异生以底物水平磷酸化方式合成ATP

人体ATP有3种产生方式: 氧化磷酸化、底物水平磷酸化(SLP)和无氧糖酵解。其分别对应骨骼肌的肌舒张静息能量代谢、肌收缩运动能量代谢和极限运动无氧代谢。肌乳酸浓度逐渐升高。

2023年10月14日, 《分子细胞》刊登蔡昕博士的研究发现: 肌乳酸作为信号分子, 能直接进入线粒体呼吸链, 抑制巴斯德效应的TCA代谢, 促进Warburg效应的糖异生代谢, 实现NAD⁺有氧呼吸与FAD⁺有氧酵解呼吸的交替或转换。具体讲, 当线粒体内的NADH(A)在肌酸乳浓度超过约1.8mM的阈值时, 呼吸方式由有氧呼吸转为有氧酵解呼吸; 当胞浆内的NADH(B)在肌乳酸浓度超过约3.2mM的阈值时, 呼吸方式由有氧酵解呼吸转为无氧酵解。

3.1 SLP的概念

是以线粒体FAD⁺呼吸链为基础, 在磷酸原系统和乳酸(3.2m<)循环参与下, 以来自RTG产生的GTP和TCA产生的ATP为能量产生的高能磷酸化合物与ADP结合产生(二次)ATP的过程。ATP用于红肌I型和IIa型纤维肌收缩供机械运动和日常活动。SLP产生ATP的还原当量是胞浆中的NADPH, 其中, 约60%来自线粒体NADH的转化, 约40%来自PPP途径。

3.2 SLP的具体过程

骨骼肌运动时, Gln等来源的FAD⁺呼吸链, 通过琥珀酸耦合的GTP(底物)水解GDP, 为草酰乙酸向PEP的转化提供磷酸基团。高能磷酸化合物PEP(底物)与ADP(来自线粒体RTG的输出)结合, 产生丙酮酸和ATP, 这就是SLP方式产生的ATP。这个过程是糖异生

丙酮酸羧化支路(红细胞CO₂输出)与线粒体苹果酸——柠檬酸穿梭的连动过程。

3.3生理条件下的SLP

有氧酵解与无氧酵解的共同点是：它们都包含有ATP/ADP循环(磷酸化/去磷酸化)、磷酸原供能系统和丙酮酸—乳酸耦合反应,所以,很多人就把有氧酵解糖异生GNG的SLP产能方式错当为无氧糖酵解产能方式。忽略了肌乳酸浓度和FAD⁺呼吸链这两个关键因素,引起的ATP合成方式的本质区别：胞浆有氧氧化耦合和无氧氢化还原耦合。

表3 生理性骨骼肌能量代谢区别表

| ATP产生方式 | 氧化磷酸化 | 底物水平磷酸化 | 氢化还原 |
|--------------|----------|---------------|-------------|
| 糖代谢 | TCA | GNG | EMP |
| 肌乳酸浓度(mM) | 1.8< | >1.8-3.2< | >3.2 |
| 肌纤维类型 | 有氧 I 型红肌 | 有氧酵解 I Ia 型红肌 | 无氧 I Ib 型白肌 |
| 最大ΔG(Kj/mol) | -219 | -428 | -732 |
| ATP 数量 | 2-7 | 7-14 | 14-24 |
| 日常表现 | 静息至轻度活动 | 中等体力活动 | 极限运动 |

SLP状态时的电子(云)及H⁺的流向：

SLP状态时,线粒体内的H⁺由内向外经转氢酶催化和NADH/NADpH的转换,被转移到胞浆和组织液,引起骨骼肌pH降约6.6。线粒体内NAD⁺的电子(云)由外向内经苹果酸——丙酮酸——胞浆乳酸——甘油-3-磷酸穿梭,将NAD⁺的电子(云)转换为线粒体FAD⁺的电子。电子(云)释放的热量引起(肿瘤患者)体温升高,表达了Nernst方程原理和路易斯酸碱理论内容。特别值得一提的关键点是：路易斯酸碱理论与传统酸碱理论的最大区别是：它把电子(云)移动带来的变化,引入到酸碱理论。从生物电池视角结合路易斯酸碱位点特异性进行生物化学反应。通过Nernst——米曼方程原理,揭示SLP过程中,电势下降(1140mV/880mV)与癌细胞偏酸微环境形成和癌性发热的内在逻辑规律。

我们知道,线粒体NAD⁺耦合ATP,能量输出小,70%ATP用于热能。FAD⁺耦合AMP(线粒体膜间隙腺苷酸激酶和骨骼肌嘌呤核苷酸循环等催化该过程)能量输出大,产生的ATP主要转化为机械能。所以,耦合AMP的FAD⁺呼吸链通过有氧代谢在骨骼肌线粒体可以产生219Kj/mol能量,最大G值为428Kj/mol,相当于14个ATP,为静息状态的10倍以上(Bruce E. Rittman. 环境生物技术：原理与应用)。为日常生活中的走路、跑步、劳动等运动状态提供动力。硝酸甘油是冠心病患者的随身药,其药理就是在糖酵解无氧呼吸的紧急状态下,通过NO₃⁻转变为NO而扩张血管,促进无氧呼

吸向有氧呼吸转化。

3.4病理条件下的SLP

病理性的SLP是一种危险相关分子模式(PAMPs)。著名的丝氨酸磷酸化产生的化学背景就是SLP。而SLP生成的氨基甲酰磷酸(ΔG-51.4Kj/mol)更是促进了基因的自发突变,即cmp+H₂O→ump+NH₃。因为ump是氨基甲酰磷酸的重要组成部分之一,正常人ump为3.03±0.73 μM,(肺)肿瘤为5.58±2.91 μM。

自发基因突变是SLP过程中的一个普通化学反应。Cmp+H₂O→ump+NH₃的反应同AMP+H₂O→IMP+NH₃的反应属于同一类型,它们都是SLP过程中,ATP(CTP)向AMP(cmp)并进一步向尿酸和H₂O₂转化过程中的一个化学反应。ΔG值约-121.6Kj/mol,相当4个ATP。这种能量产生的化学反应与肾上腺素分泌时蛋氨酸的甲基循环及DNA甲基化关联。

3.5基因自发突变的初步分析

3.5.1胞嘧啶水解氧化脱氨与Gln水解氧化脱氨都是路易斯酸碱反应。过程如下：

(1)亲核试剂的活化与进攻。H₂O的氧原子上孤对电子具有亲核性,为路易斯碱。H₂O上的氧原子会攻击胞嘧啶第4位碳(C₄)原子。C₄因为与C₃和C₅以及第4位羧基氧(O₄)相连,电子云密度较低带有部分正电荷(+0.624),成为一个良好的亲电中心。

(2)形成SP₃杂化的四面中间体。当H₂O的氧原子成功攻击胞嘧啶C₄亲电中心后,会形成一个不稳定的、SP₃杂化的四面中间体。此时,C₄原子上同时连接着：-OH²⁺(来自攻击的水分子)、-NH₂(原来的4-位氨基)、-H(在C₅位)、-N₃(在环上)。原来的C₄=O₄双键在这个过程中,变成了C₄-O₄单键(O₄上带有一个负电荷)。

(3)氨基的离去与酮基的恢复。四面体中间体很不稳定,会迅速发生电子重组,最稳定的离去基团是NH₃。C₄-NH₂键发生断裂,氮原子带走一对电子,以NH₃的形式离去。同时,羰基氧(O₄)上的电子对回到碳氧之间,重新形成稳定的C₄=O₄双键。

(4)脱质子化形成最终产物u。此时,攻击的H₂O分子失去了一个质子(H⁺),留在C₄位置上的是一个羟基(-OH)。这个结构是不稳定的烯醇式结构,它会迅速发生酮式——烯醇式互变异构(酮烯互变是有氧代谢与糖异生有氧酵解代谢转换的典型标志)。通过质子转移,将羟基上的氢转移到N₃上,并将C₅-C₆双键转移到C₄-C₅之间。最终生成一个稳定的尿嘧啶(u)分子。

3.5.2胞嘧啶与尿嘧啶的偶极矩比较

电子云(波函数概率密度)是生命科学和量子力学的核心,所有化学反应和化学键的变化都是电子云移动和跃迁的结果。电子云移动的方向遵循热力学第二定律和吉布斯自由能的变化规律,在电势大小和酸碱度变化方面,表现了Nernst——米曼方程和路易斯酸碱理论的内容。

偶极矩是量子力学中的一个重要概念,它是衡量一个分子中,电荷分离程度的一个物理量。偶极矩(μ)的大小等于电荷(q)与

正负电荷中心距离(d)的乘积： $\mu=q*d$, 单位：库仑·米(C·m)。偶极矩决定了分子的反应位点和方向。就胞嘧啶与尿嘧啶而言，前者的偶极矩大于后者，电子云会从前者流向后者，成为自发突变的量子力学因素。

表4 胞嘧啶与尿嘧啶的偶极矩比较

| 内容 | 胞嘧啶 | 尿嘧啶 |
|-------------|----------|---------|
| 6+HMD π | 7.2 97 | 3.6 39 |
| 6+PPP π | 7.1 110 | 3.3 35 |
| EHMO | 17.3 106 | 12.2 41 |
| IEHMO | 12.9 125 | 7.6 36 |
| CNDO | 7.6 102 | 4.6 36 |

表中各名词为共轭 π 电子体系的休克尔分子轨道理论及其升级版。总结结果：C为 π 电子给予体，u为 π 电子接受体，电子由C流向u。

H₂O与NH₃的化学键比较

H₂O占人体约65%，其代谢变化对人体健康有决定性影响，其结构及化学键的变化会产生熵增焓降，加速衰老产生疾病。H₂O分子中，氧原子(价电子2S²2P⁴)用2个SP₃轨道与H成键，2个2SP³轨道被孤对电子占据，成为路易斯碱供体。Vianken在《化学生物学》中指出：元素的P轨道成分越多，孤对电子就越多，PKa值就越大，布朗斯特碱性就越强。因此，水与氨比较，水属于碱(PKa15.7)，氨属于酸(PKa9.25)。这一结论有悖于人们的传统认知和观念，甚至颠覆教科书内容。正是这个关键因素，促进了基因自发突变的发生。

NH₃是蛋白质和核酸中的关键成分，是氨基生命代谢重编程的核心物质。NH₃的流失不仅是引起衰老是主要原因，也是引起NO₂亚硝胺强致癌物的源头物质。NH₃分子上的氮原子(价电子2S²2P³)用3个SP³轨道与H成键，1个SP³轨道被孤对电子占据，与H₂O比较，NH₃属于路易斯酸。在基因自发突变(C+H₂O→u+NH₃)的过程，作为路易斯碱的H₂O不仅取代路易斯酸的NH₃，而且H₂O与NH₃(以及O-H和N-H)的微观化学结构和性能，也都决定了H₂O被NH₃取代的必然性。

由于上述原因，1升水可容纳700升NH₃。H₂O向NH₃的转化是人体酸化(H₂O₂、NO₂等)的关键转折点之一。

3.5.3基因自发突变和糖异生氨基酸水解的临床表现

胞嘧啶和谷氨酰胺等水解反应导致人体细胞内结合水流失，细胞外游离水增加。石汉平研究的数据表明，65.6kg健康者的细胞结合水为19.1kg，而肿瘤为12.9kg，两者相差32.4%。DNA分子中，水量低于30%时，其双螺旋结构即解体。健康者细胞外的

游离水为15.1kg，而肿瘤者为17.5kg，两者相差15.9%。这导致肿瘤患者除了消瘦、腹水外，最普遍而典型的特征就是恶液质。人体衰老的基本规律也是由H₂O和NH₃在结构、功能、数量的变化引起的。

人体NH₃的增加是肿瘤代谢重编程的核心内容，NH₃是尿毒症血液透析明确的主要毒性物质。临床表现之一就是肿瘤标志物精胺增加。正常值3.1±0.56毫克/24h，肿瘤值20.3±2.8毫克/24h。人体增加的NH₃经精氨酸反应生成NO₂。2NO+O₂→2NO₂ K=3.4*10⁵mol⁻¹·S⁻¹。NO₂的诱癌阈值约20 μm(赵宝路，一氧化碳自由基第15页)。NO₂是引起肺癌高发的主要致癌物，其典型症状就是胸闷、咳嗽、痰中带血等。此外，NO₂通过对血红蛋白中的Fe²⁺氧化为Fe³⁺，产生癌性贫血，发生率为60%-80%。最后，NO₂产生的各种亚硝胺是诱发各种癌症的明确的唯一内源性强致癌剂，由此导致癌的普遍性和易感性。

SLP小结：SLP是线粒体FAD⁻呼吸链环境下，在腺苷酸激酶催化下，由ATP和AMP输出ADP的产能过程，表现了路易斯酸碱反应位点特异性和前线轨道原理。在这个过程中，GTP(蛋白质微管)水解形成染色体分配异常；ATP水解产生AMP(cmp)向IMP(ump)的转化，产生基因自发突变。高能磷酸化合物是SLP的典型标志物，氨基甲酰磷酸促基因自发突变。自发突变的深层次因素是电子云移动或隧穿产生的量子效应引起的H₂O和NH₃化学键的变化，它们分别形成的H₂O₂和NO₂是引起癌症的关键物质。

4 糖异生以有氧酵解方式呼吸代谢

4.1什么是有氧酵解？

由能斯特方程和米曼方程共轭计算的地球缺氧环境(DNDC)电位在800mv左右(李长生，生物地球化第355页)，人体呼吸VO₂max25%-65%范围内，由线粒体NADH(A)和胞浆NADpH(磷酸戊糖途径)交替提供还原当量产生ATP的呼吸代谢。

根据盖斯(Hess. s)定律，从葡萄糖到丙酮酸的化学过程是克里布屈利(Crbtree)效应，这个过程是有氧(发)酵解代谢。化学式：C₆H₁₂O₆+O₂(有氧发酵)→2C₃H₄O₃+2H₂O+2ATP。从葡萄糖经丙酮酸到乙醇的化学过程(即酿酒)是无氧糖酵解(EMP)效应，这个过程是无氧发酵代谢。化学式：2C₃H₄O₃(无氧)→2C₂H₆O+2CO₂。

为什么从葡萄糖到丙酮酸的过程不是糖酵解？因为10步化学反应都是在有氧环境下，即电子呼吸链NAD⁺/FAD⁻与O₂传递电子的过程中进行的。如第6步3-磷酸甘油醛耦合NAD⁺，第9步PEP耦合FAD⁻。我们把葡萄糖到丙酮酸的代谢过程比喻为氧气瓶(或氧气通道)，如果瓶(道)内有氧气，那么，通过开关(NAD⁺/NADH切换)，可以进行充足氧(TCA)与缺氧(RTG)或无氧(EMP)之间的调节切换。如果瓶内无氧(EMP)，那么，开关毫无意义，那种认为SLP是无氧EMP产物的观点，其错误之处就是忽视了丙酮酸是有氧酵解产物这个关键问题。

4.2真实的糖酵解

表5 H₂O和NH₃化学键稳定性比较表

| 内容 | 键能(KJ/mol) | 键角(°) | 键长(Å) | 电负性 | 取向力(KJ/mol) | PKa | 偶极矩(D) | SP杂化数量 |
|------------------|------------|-----------------------------------|-------|-------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| H ₂ O | 463 | 104.5 | 0.96 | 1.24 | 10-40 | 15.7 | 18.5 | 2 |
| NH ₃ | 391 | 107 | 1.01 | 0.84 | 5-25 | 9.25 | 14.7 | 1 |
| 稳定性比较 | NH>OH | NH ₃ >H ₂ O | NH>OH | NH>OH | NH>OH | NH ₃ >H ₂ O | NH ₃ >H ₂ O | NH ₃ >H ₂ O |

4.2.1糖酵解的三个特征

(1) 没有血红蛋白(Hb)提供的外源性氧气。化学反应仅限于丙酮酸的NADH(B)与乳酸的NAD⁺之间的氢还原反应。NADH(B)的电子不能通过NAD⁺进入呼吸链,接受Hb提供的外源性氧(菲利普,生物物理学第429页)。Mb内源性IIB型白肌纤维等贮氧240-500ml仅可供时2-4min(王瑞元,运动生理学)。

(2) 血浆乳酸浓度超过3.2mM(吴真列,2018.8)伴大量ATP产生。克里布屈利效应产生的高浓度丙酮酸和SLP是促进血乳酸浓度升高的主要因素。临床标志酶是LDH₅升高。

(3) 糖酵解与磷酸原供能系统紧密相连,在IIB型白肌酵解型纤维中表达量最高(Margareta Nordin,2008.11)。生理性的用于短时极限运动,如举重、百米竞赛等。ΔG在428-732KJ/mol,相当于14-24个ATP的能量。化学式:丙酮酸C₃H₄O₃+O₂(肌贮氧)+NADH(B)+ADP+磷酸肌酸→乳酸C₃H₆O₃+NAD⁺+ATP+肌酸。病理性的糖酵解由细菌感染、交感神经兴奋增强、应激激素升高、高原海拔升高(超过5500m)引起的氧分压下降等引起,日常表现为冠心病发作、高原反应中的肺水肿等。

4.2.2丙酮酸是糖代谢的交通枢纽

丙酮酸在糖代谢中的核心位置,就像国际机场中的航班飞机。不同的乘客、不同的目的地、不同的路线。如果飞机(丙酮酸)携带O₂、NAD⁺和巴斯德教授,就会24小时不间断地飞向TCA方向;如果飞机携带Hb提供的O₂、CO₂及ATP,乘坐克里布屈利教授,大多在白天飞向兰德(landle)方向;如果飞机携带NADH、三种肌纤维240-500ml的贮氧及磷酸肌酸,就只能进行极短时的高强度临时起降。

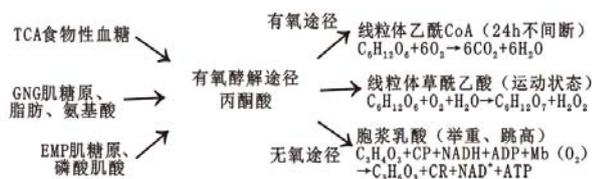


图6 丙酮酸在糖代谢中的枢纽作用

根据勒夏特列(LeChatelierAL)原理,肌舒张时,血糖到丙酮酸的过程为巴斯德(Pasteur)效应;肌收缩时,肌糖原到丙酮酸的化学过程为克里布屈利(Crabtree)效应。巴斯德效应(非应激)产生的ATP约70%以热能方式保持体温,克里布屈利效应(应激)产生的ATP大部分以机械方式供人们活动。

胞浆中的丙酮酸浓度为什么会升高?目前已知有:肌糖原——克里布屈利效应;肌乳酸——葡萄糖循环;丝氨酸等5种氨基酸和甘油的糖异生、兰德循环对丙酮酸羧化酶的激活、磷酸戊糖途径和SLP过程中产生的丙酮酸等。临床中,丙酮酸以ALT、心肌酶等应激性指标的方式出现。

4.3有氧酵解的能量特征分析

有氧酵解是人体内最为复杂的产能代谢方式。其主要能源除血糖以外的脂肪、肌糖原、肌乳酸(浓度范围1.8-3.2mM)和氨基酸。实验数据表明,氨基酸的糖异生速率为91微克分子/100克肝/24小时,乳酸为51,甘油为18。

脂肪供能主要有脂肪酸β-氧化和甘油糖异生。甘油糖异生会启动磷脂酰肌醇循环,该循环激活PI3K/AKT途径和基因自发突变(C+H₂O→u+NH₃)。脂肪酸β-氧化在胞浆的产物是乙酰CoA和NADpH,该反应启动了磷酸戊糖代谢途径,形成了兰德循环。在VO₂max25%-65%状态时,能量的75%-50%来自脂肪。美国斯隆凯特癌症中心等科学家发现,有氧酵解的Warburg状态时,TCA与磷酸戊糖途径交替供能(Nature,2022年3月9日)。正是兰德循环的基本特征和内容。

表6 生理性有氧酵解代谢特征表

| H ₂ O增加 | 肌酸下降 | 乳酸浓度(mM) | 肌 pH 下降 | 肌糖原消耗 |
|--------------------|------|----------|---------|-------|
| 约3倍 | 约65% | 1.8-3.2 | 6.6 | 约50% |

氨基酸供能十分复杂。其中,谷氨酰胺和酪氨酸可通过不同途径转化为线粒体的琥珀酸,启动FAD⁺呼吸链和线粒体的RTG。据此,肿瘤临床就出现了伊马替尼、索拉非尼等酪氨酸酶抑制剂。

表7 Warburg 有氧酵解代谢特征表

| 促致癌因子 | CRH(ng/L) | E. coli(ml/个) | LPS(μg/ml) | TNFα(ng/ml) | Ump(μm) | H ₂ O ₂ (μm) | NQ(μm) | NF-kB(ng/L) |
|-------|-------------|---------------------------|------------|-------------|-----------|------------------------------------|--------|-------------|
| 正常值 | 51.34±13.24 | 1.68-6.15*10 ⁷ | 0.05 | 4.3±2.8 | 3.03±0.73 | 8.56 | 6.75 | 0.52±0.07 |
| 肿瘤值 | 104.5±17.15 | 1.68-6.15*10 ⁹ | 1.5 | 8.50±2.91 | 5.98±2.91 | 25.68 | 20.25 | 0.93±0.11 |

注：LPS种类繁多,个体差异性很大。

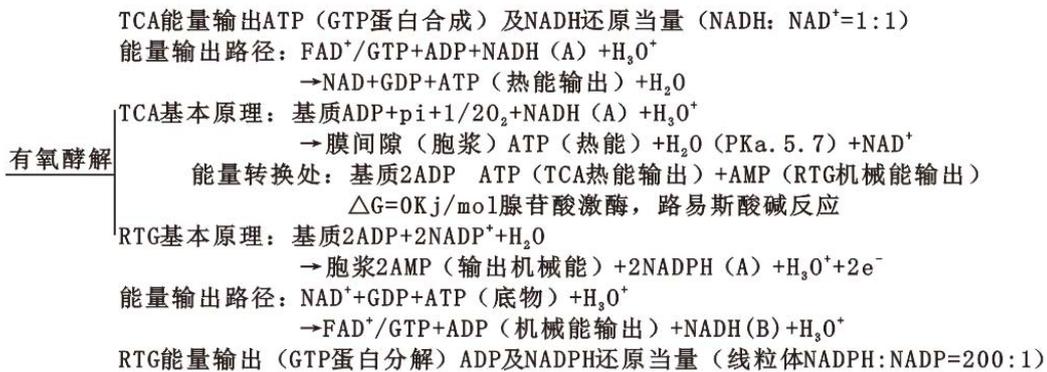


图7 有氧酵解NADH(TCA)与NADpH(RTG)还原当量交替供能路线图

更重要的是氨基酸水解脱下的NH₃, 为人体唯一内源性强致癌物亚硝胺的产生提供了条件, 它是肿瘤代谢重编程最严重的后果之一。支链氨基酸的糖异生是形成肿瘤恶液质的主要因素。氨基酸的糖异生(酸碱替换)是蛋白质一级结构破坏和遗传密码改变的直接驱动力。如pI3.22的谷氨酸被pI5.96的缬氨酸替代后产生镰刀型贫血病。pI5.74的蛋氨酸被pI5.98的亮氨酸替代后产生的缺氧。

4.4生理性有氧酵解代谢特征

脂肪是人体主要的储备能量, 其供能时长最长可达2个月。有氧酵解时, 启动脂肪供能。16碳脂肪酸产生的106分子ATP, 是葡萄糖30分子ATP的3.5倍, 以适应剧烈运动时局部血流量和氧利用量的3倍增加值(王瑞元. 运动生理学)。

有氧酵解代谢作为一种不完全燃烧的代谢方式, 其突出特征是在产生ATP的同时, 伴有大量酸性代谢物。

4.5病理性有氧酵解代谢特征

病理性的有氧酵解代谢就是肿瘤学中著名的Warburg效应。其成因是肠道G-菌丝裂原脂多糖诱导下, 经NF-kB、NLRP₃无症状炎性刺激, 经呼吸爆发产生的病理性的改变。这些酸性代谢物是

CSC产生和MDR的主要诱因。

NADH与NADpH交替提供还原当量的特征是: 线粒体内的H₃O⁺质子转氢酶, 由NADH传递到胞浆NADpH。胞浆内的电子云e⁻, 经甘油-3-磷酸穿梭, 由NAD⁺传递给线粒体FAD⁺。H₃O⁺质子传到胞浆引起骨骼肌pH下降, 电子云传到线粒体引起体温上升, 这表达了Nernst方程原理。

小结: 将有氧酵解当作无氧酵解, 使人们无法解答肿瘤研究中遇到的许多重大问题。例如, 为什么CSC产生在偏酸微环境内? 基因为什么会自发突变? 肺癌为什么高发? 贫血和晚期恶液质现象为什么普遍? 丝氨酸为什么容易发生磷酸化反应? 等等。而有氧酵解的糖异生代谢, 则完美地解开了问题的谜底。

5 结束语

本文以电子云是生物能量代谢的核心为线索, 通过能斯特方程和路易斯酸碱理论, 结合量子力学原子轨道和化学键特征, 通过对基因自发突变(C+H₂O→U+NH₃)的具体分析, 证明了癌细胞糖异生代谢是人体细胞酸化的主要生化环境和背景, 是CSC产生和MDR的根本原因。从而证明了人体酸化不仅与H⁺增加有关, 而且更与电子云流失有关。证明了人体电子云流失产生的生

物效应符合热力学第二定律的熵增焓降原理。圆满回答并科学解开了长期以来悬而未决又饱受争议的人体酸碱属性问题的奥秘。

[参考文献]

- [1]赵伟康.生物化学[M].北京:中国中医药出版社,1994.
- [2]魏文汉.病理生理学[M].上海:上海科学技术出版社,1984.
- [3]R.A.Weinberg.癌生物学[M].北京:科学出版社,2009.4.
- [4]Thomas N. Seyfried.癌症是一种代谢病[M].北京:科学出版社,2008.
- [5]石汉平.肿瘤恶液质[M].北京:人民卫生出版社,2015.3.
- [6]Margareta Nordin.肌肉骨骼系统基础生物力学[M].北京:人民卫生出版社,2008.11.
- [7]赵宝路.一氧化氮自由基[M].北京:科学出版社,2008.4.
- [8]Bruce E. Rittman.环境生物技术原理与应用[M].北京:清华大学出版社,2023.6.
- [9]刘次全.量子生物学及其应用[M].北京:高等教育出版

社,1990.12.

- [10]王瑞元.运动生理学[M].北京:人民体育出版社,2018.8.
- [11]蒋春雷.应激医学[M].上海:上海科学技术出版社,2024.8.
- [12]Linus Pauling.化学键的本质[M].上海:上海科学技术出版社,1981.5.
- [13]Donald S. Young.分析前因素对临床检验结果影响[M].北京:人民军医出版社,2009.
- [14]李长生.生物地球化学科学基础与模型方法[M].北京:清华大学出版社,2016.3.
- [15]马建军,樊嘉.线粒体缺氧促癌机制综述[J].基础理论研究,2024,6(04):224-226.
- [16]王尔东.肺癌患者血浆腺苷酸含量变化[J].江苏医药,2011,37(09):1067-1069.

作者简介:

樊嘉(1958—),男,汉族,中国江苏江都人,博士,肝肿瘤外科专家,中国科学院院士,上海中山医院院长、教授、博士生导师。