

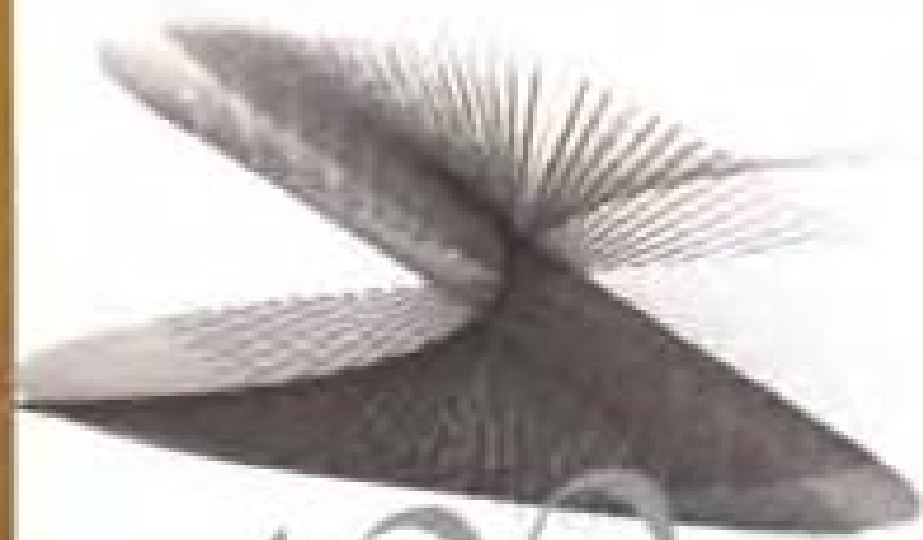


诺贝尔奖 百年鉴

生命的化学基础

■ 生 物 分 子 结 构 ■

夏宗梦 / 著



100
Nobel Prize

上海科技教育出版社

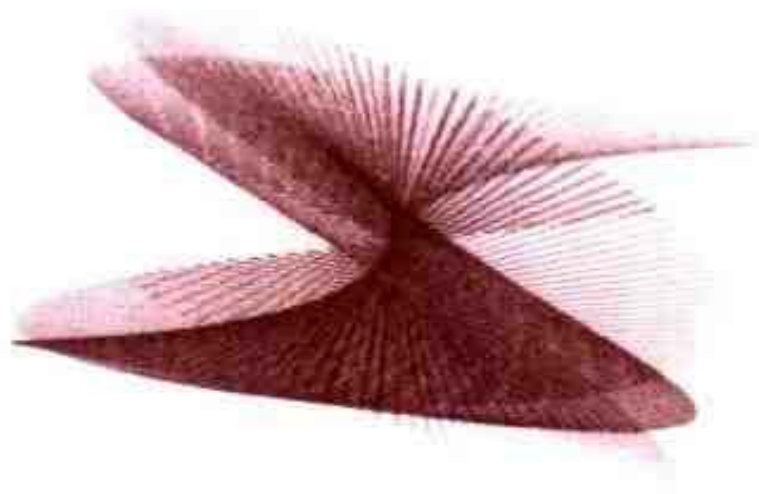


夏宗芾 / 著

诺贝尔奖百年鉴

■ 生 物 分 子 结 构 ■

生命的化学基础



上海科技教育出版社

诺贝尔奖百年鉴

生物分子结构 生命的化学基础

夏宗芴 著
丛书策划 卞毓麟 匡志强
责任编辑 洪星范
装帧设计 桑吉芳

出版 上海科技教育出版社
上海冠生园路 393 号
邮政编码 200235
发行 上海科技教育出版社
经销 各地新华书店
印刷 常熟市印刷八厂
开本 787×960 1/32
印张 4.75
字数 80 000
版次 2001 年 12 月第 1 版
印次 2001 年 12 月第 1 次印刷
印数 1—5 000
书号 ISBN 7-5428-2691-3/N·434
定价 8.00 元

策 划 语

从 1901 年开始颁发的诺贝尔奖,可以说是 20 世纪物理学、化学和生命科学发展的缩影。它记录了百年来这三大学科的几乎所有重大成就,对世界科学事业的发展起了很大的促进作用,被公认为科学界的最高荣誉。人们崇敬诺贝尔奖,赞叹诺贝尔奖得主们的科学贡献,并已出版了许多相关书籍。

那么,我们为什么还要策划出版这套《诺贝尔奖百年鉴》丛书呢?

这是因为,有许多热爱科学的读者,很希望有这样一套书,它以具体的科学内容为基础,使社会公众也能对科学家们的成就有一定的感性认识;它以学科发展的传承性为主线,让读者领略科学进步的永无止境;它还是简明扼要、通俗易懂的,令读者能轻松阅读,愉快受益。

基于这种考虑,本丛书将百年来三大学科的全部诺贝尔奖按具体获奖内容分为 26 个领域,每个领域写成一卷 8 万字左右的小书,以该领域的进展为脉络,以相关的诺贝尔奖获奖项目为重点,读者将不但能了解这些诺贝尔奖成果的科学内容,更能知道这个领域的发展历

程。丛书的分卷不局限于一级学科的分类,以体现现代科学之间的交融。此外,丛书还另设了3卷综述,便于读者对这三大学科的全貌有一个宏观认识。丛书29卷内容如下:

20世纪物理学革命	现代有机化学
20世纪化学纵览	无机物与胶体
20世纪生命科学进展	材料物理与化学
X射线与显微术	现代分析技术
核物理与放射化学	生物分子结构
量子物理学	量子与理论化学
基本粒子探测	蛋白质核酸与酶
场论与粒子物理	遗传与基因
粒子磁矩与固体磁性	细胞生物学
超导超流与相变	生理现象及机制
测量技术与精密计量	内分泌与免疫
天体物理学	临床医学与药物
物理学与技术	传染病与病毒
热力学与反应动力学	神经与脑科学
物质代谢与光合作用	

在丛书策划基本成形后,我们曾到上海、北京、南京等地的许多著名高校及中国科学院、中国医学科学院等科研院所征求专家们的意见,得到了他们的大力支持。许多学者不顾事务繁忙,慨然为丛书撰稿。我们谨向他们表达由衷的感谢和深深的敬意。

2000年12月10日

W. J. 20103

作者简介

夏宗芾,女,1942年生,1964年毕业于复旦大学化学系。中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室研究员、博士生导师。1985~1987年曾在美国华盛顿大学细胞生物学和生理学系任访问学者。

图书在版编目(CIP)数据

生命的化学基础：生物分子结构/夏宗芾著. —上海：
上海科技教育出版社，2001.12

(诺贝尔奖百年鉴)

ISBN 7 - 5428 - 2691 - 3

I. 生…

II. 夏…

III. 生物结构；分子结构-研究-进展 普及读物

IV. Q617 - 49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 075090 号

目录

- 1 引言/1**
- 2 胆酸和胆固醇的启示/7**
 - 胆酸、胆固醇与结构分析/7
 - 胆酸分子结构的推测/10
 - 胆固醇结构的研究/13
 - 曲折与反复/17
 - 重要的线索/20
 - 有益的启示/24
- 3 维持生命必需的化合物/29**
 - 脚气病与诺贝尔奖/29
 - 两种重要的维生素/33
 - “迟到”的荣誉/40
- 4 胰岛素的化学/49**
 - 蛋白质及其一级结构/49
 - 桑格法测定氨基末端/53

肽链的分离/56

“填字谜”游戏/58

二硫桥的测定/62

蛋白质结构研究的重大突破/64

5

结构分析的新纪元/69

X 射线衍射分析法/69

杰出的女晶体学家/72

青霉素结构的测定/74

X 射线分析技术的伟大胜利/80

6

蛋白质的三维结构/87

蛋白质三维结构的测定/87

一对合作伙伴/89

同晶置换法/92

穿着“厚厚外衣”的肌红蛋白分子/94

精益求精/98

蛋白质晶体学的新纪元/103

7

显微影象三维重构技术/107

传统方法的局限/107

克卢格的突破/109

烟草花叶病毒结构的测定/112

染色质模型/116

继承与创新/119

8

第一个膜蛋白结构/121

“最不可能”完成的工作/121

新的结晶策略/125

结构测定/128

“庐山真面目”/132

崇高的荣誉/138

迎接新时代/140

本卷大事记/141

1

引言

你可知道,世界上成千上万种不同的物质为什么会具有各不相同的性质和功能?这是由于构成它们的分子都具有各自独特的化学结构,而且那些分子中的原子在三维空间也按各自独特的方式排布,从而形成独特的三维结构。无机化合物分子如此,具有重要生物学意义的有机化合物分子和生物大分子更是如此,其结构真可谓变化万千、奥妙无穷。

早在 1869 年,瑞典化学家布洛姆斯特兰德(C. W. Blomstrand)在他题为《当代化学》的书中就已经指出,测定原子在空间的分布是化学家的重要任务。一个多世纪以来,众多科学家为揭开这一微观世界之谜尽心竭力,而有机化合物分子和生物大分子的结构测定也成为化学和生命科学研究的重要内容之一。

在早期,人们一般是用纯化学方法研究有机化合物中的原子是如何彼此成键的。这些方法主要是根据有机化合物的反应及其降解产物来推断化合物

1

生命的化学基础





的结构,最后通过用简单的化合物合成被测定的化合物来加以验证。

胆酸和胆固醇是人体内两种具有重要生物学功能的有机化合物,20世纪初,虽然有许多化学家对测定其化学结构感兴趣,但由于其结构相对比较复杂,被公认为是当时有机化学领域“最困难”的问题之一。德国两位著名科学家维兰德(H. Wieland)和温道斯(A. Windaus),为解决这一难题,经过二三十年的艰苦努力,主要通过氧化、降解等化学方法,测定了胆酸和胆固醇的化学结构,并对一类非常重要的化合物——甾族化合物的化学发展作出了重大贡献,他们两人也分别获得了1927年和1928年的诺贝尔化学奖。

对于维生素这一类人体必不可少的有机小分子化合物,化学家们也主要是通过化学方法研究其化学结构的。通过结构测定,可以更加深入地研究维生素的化学性质和功能,为其人工合成和广泛应用奠定坚实的基础。正因为维生素研究对人类健康具有非常重要的意义,先后有多位科学家都因此荣获了诺贝尔奖。

对于更大、更复杂的分子,特别是对于许多构成有生命的组织的一部分并参与生命过程的那些分子,经典的化学方法已不再适用,因此有必要从物理学领域中寻求帮助。此外,单纯利用化学方法得到的化合物结构,仅说明了哪些原子之间是相互成键的,而不能给出原子间的距离和键角的数值。然而,



为了了解分子结构与功能之间的关系,这些数据又是非常有用的。要想测定这些数据,也只能利用物理技术。

1912年,X射线晶体衍射效应的发现为人们研究三维微观世界打开了大门,德国物理学家劳厄(M. von Laue)也因此荣获了1914年的诺贝尔物理学奖。紧接着,英国科学家亨利·布拉格(W. H. Bragg)和劳伦斯·布拉格(L. Bragg)父子便建立了利用X射线衍射的方法测定晶体结构的理论基础和实验手段,奠定了晶体结构分析方法的基础,他们共同获得了1915年的诺贝尔物理学奖。此后,经过几十年的发展,化学家和生物学家充分应用这一物理学成果,测定了成千上万种无机化合物、有机化合物乃至蛋白质、核酸、病毒等生物大分子的三维结构,极大地推动了化学和生命科学的发展。

虽然目前有机化合物的X射线衍射晶体结构分析已成为常规分析手段,但在20世纪40年代,由于相关的分析方法和分析技术还很不成熟,要用X射线衍射法来测定晶体结构,科学家还必须具备渊博的知识、高超的智慧和丰富的想象力。英国著名晶体学家霍奇金(D. C. Hodgkin),作为一位在晶体结构分析领域非常具有开拓精神的女科学家,先后测定了许多在生物化学和医学上具有重要意义的有机化合物的结构,如青霉素和维生素 B_{12} 等。尤其值得一提的是,有多种X射线衍射晶体结构分析的方法都是由她率先在实际工作中得到应用的,从而极



大推动了 X 射线衍射分析技术的应用与发展。

随着 X 射线衍射分析技术的日益成熟,其应用范围也越来越广,并很快拓展到了一个非常重要的领域——生物大分子三维结构的测定。我们知道,生物大分子的功能是由它们的三维结构所决定的,因此测定它们的三维结构并研究其结构与功能的关系是现代生命科学最重要的内容之一,并形成了新兴的结构生物学,而 X 射线衍射法迄今仍是研究蛋白质的三维结构及其与功能关系的最主要的手段之一。

1953 年,出生于奥地利的英国生化学家佩鲁茨(M. F. Perutz)提出用同晶置换法解决蛋白质 X 射线衍射结构分析的相位问题,从而奠定了蛋白质晶体学发展的基础。到 20 世纪 50 年代末,他和肯德鲁(J. C. Kendrew)经过多年的艰苦努力,克服了原来认为不能克服的困难,终于测定了血红蛋白和肌红蛋白的三维结构,开创了蛋白质晶体学发展的新纪元,并共同荣获了 1962 年的诺贝尔化学奖。在佩鲁茨和肯德鲁之后,由于测定蛋白质晶体结构而获得诺贝尔奖的还有德国的三位科学家米歇尔(H. Michel)、戴森霍弗(J. Deisenhofer)和胡贝尔(R. Huber),他们因为测定了第一个膜蛋白——光合反应中心的三维结构而获得 1988 年的诺贝尔化学奖。

以上我们扼要介绍了有机化合物分子和生物大分子结构研究的发展过程。由于这两类分子均具有重要的生物学意义,所以我们将本卷定名为“生物分

子结构”。在本卷中,我们将集中介绍这一领域的诺贝尔奖获得者所从事的研究工作和科学成就。这些卓越科学家所从事的研究工作,实际上代表了整个领域的发展状况。我们也希望通过这些介绍,不但能让读者获得一些知识,而且能引起他们的反思与共鸣,从这些科学家身上获得一些有益的启示,以便更好地投入到各自的学习与工作中去。



2

胆酸和胆固醇的启示

胆酸、胆固醇与结构分析

如今,人们对于胆固醇的大名已经是“耳熟能详”,许多身体肥胖的人更是将其视为“人敌”。实际上,它是一种广泛存在于动物组织内的有机化合物,人们是于 200 多年前在胆结石中首先发现这种固体状醇的,所以将其称为胆固醇,也称为胆甾醇,它同时还存在于脑、脊椎、神经、血液等几乎所有组织的细胞中。人体中胆固醇的总量(包括游离态胆固醇和胆固醇酯)约占总体重的 0.2%,而在血液中,每 100 毫升的血液约含胆固醇 200 毫克。胆固醇在体内可转变为多种类固醇物质,如维生素 D、胆酸、甾体激素等,是人体中不可缺少的一种物质。但是,如果人体内胆固醇代谢发生障碍,或从食物中吸收的胆固醇太多,血液中胆固醇的含量就会增高,从而从血液中沉积出来,影响血管收缩,使血液流动量减少,会造成高血压,并成为诱发动脉粥样硬化的病因





之一。此外,胆固醇会在胆汁中沉淀而形成胆结石,从而影响胆汁的流动,并有可能引起黄疸。现在我们用 X 射线衍射法测得的胆固醇的化学结构如图 1 所示。

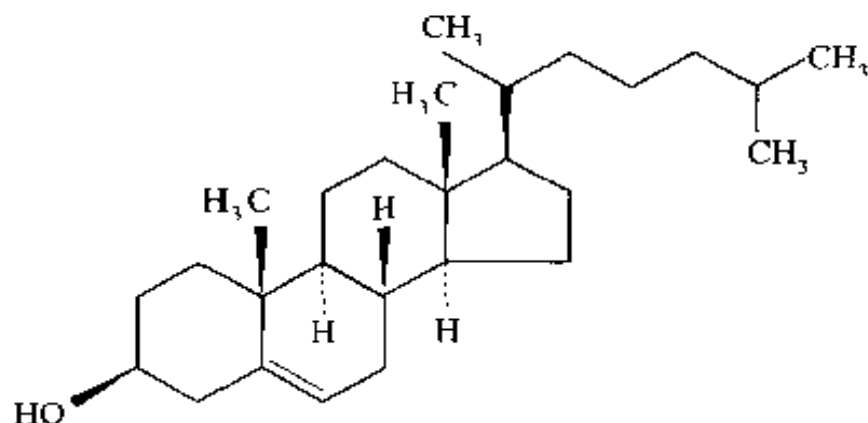


图 1 胆固醇的化学结构和绝对构型

图 1 不仅表示出了胆固醇的分子结构,而且还表明了其绝对构型,即分子中各种基团在空间的分布情况。图中的粗实线代表与环系连接的原子或基团伸向环平面的前方,虚线则代表原子或基团伸向环平面的后方。羟基与角甲基在环平面同侧的为 β -构型;羟基与角甲基在环平面异侧的为 α -构型。在胆固醇的分子结构中,羟基和两个角甲基位于环平面的同侧,所以是 β -构型。

我们知道,人和动物的胆汁对消化具有重要作用,其中含有一系列化学结构类似的羧酸,可用水解方式分离出来,被称为胆汁酸。胆汁中含量最多的胆汁酸是胆酸,其次是脱氧胆酸。胆汁酸通常与甘氨酸($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$)或牛磺酸($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$)的氨基形成酰胺键,而甘氨酸的羧基和