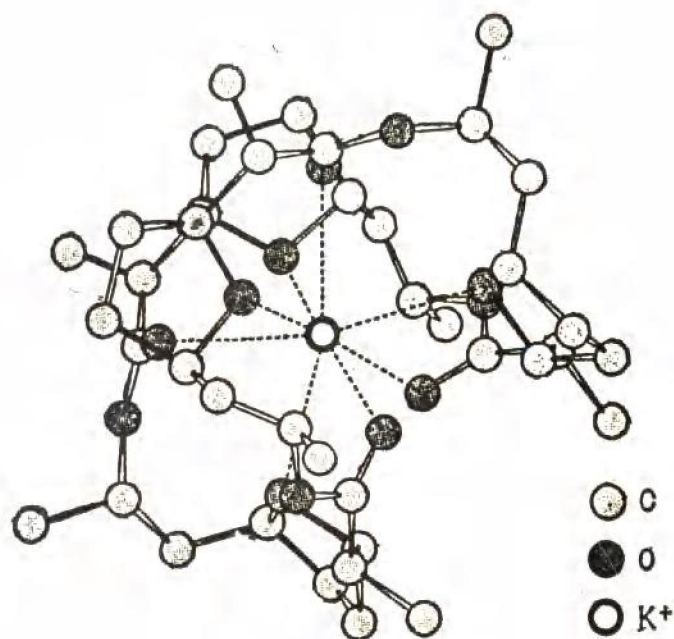


生物无机 化学入门

中原昭次 山内脩 著
吴炳辅 吴炳昌 译
南开大学出版社



内 容 提 要

生物无机化学是生物学和无机化学之间的新兴边缘学科，生命科学的重要组成部分。作为入门书，重点介绍生物大分子蛋白质和核酸的结构以及与金属离子的关系；金属离子与金属蛋白质的结构和功能的关系；通过各种酶的模型化合物这一生物无机化学手段研究生命组成。

生 物 无 机 化 学 入 门

〔日〕中原昭次 山内脩 著
吴炳辅 吴炳昌 译

南开大学出版社出版
(天津八里台南开大学校内)
新华书店天津发行所发行
河北新华印刷一厂印刷

1988年12月第1版 1988年12月第1次印刷
开本：850×1168 1/32 印张：6 插页 2
字数：15万 印数：1—3200
ISBN 7-310-00127-3/Q·4 定价：1.55元

序

在本世纪中叶，分子生物学得到迅速的发展。这就意味着人们在分子水平上探索生命现象具备了可能性和必要性。以前学者们认为物质科学的各个领域和生命现象的研究毫无关系，而现在，他们对于生命的组成全都表示出高度的关心。其原因之一就是生物体作为人类探求知识的对象，它的巧妙的构造和组成非常神秘，因而最令人关注。另一个原因是，科学家们认识到，在解决现代社会产生的环境、资源和能源危机时，生物完全合理和高效率、无浪费的能源利用，是一个最佳的样本。在这样的背景下，大约 10 年前，诞生了生物学（或者说是生物化学）与无机化学的边缘学科——生物无机化学 (Bioinorganic Chemistry)。有关金属离子参与的生物体体系以及模型化合物的结构与功能的研究，现今在世界各国都很活跃，这个领域的专门著作的陆续出版，就是这种情形的反映。但是，生物无机化学包括的范围实在是太广泛了，而且需要各种专业知识，所以初学者渴望有一部适用的入门书。为此，我们应化学同人出版社之约，不揣才薄学浅，决定写出这本化学专论丛书之一的《生物无机化学入门》。

但是，和所有新的领域一样，在这类入门书中，对内容的取舍选择以及编排顺序，极少先例。这使作者在编写过程中煞费苦心。我们首先设想，本书的读者大多数是攻读从大学高年级到硕士研究生课程的学生，他们在化学的各个领域已经具备了一定的基础。如果他们希望理解生物无机化学领域中更高水平的研究进

展, 这本书可以作为这方面的入门书。

本书分为三章。在第一章绪论里, 论述生物大分子, 特别是在生物无机化学领域里十分重要的蛋白质、核酸的结构, 以及它们与金属离子相结合等这样一些基础问题。此外, 对什么是生物无机化学也勾划出一个轮廓, 这是本章的目的。在第二章里, 对于各种金属酶, 更为广泛地说是金属蛋白质的结构和功能做了详细的阐述, 以充分阐明了的具体事例加以论述, 同时, 以金属离子在生物体内的存在形态、运输、贮藏, 以及膜通透等作为重点内容。在某种意义上讲, 生物无机化学入门, 就是以金属离子所起的主要作用为讨论目标的。第三章就是打算从无机化学和络合物化学入手, 说明生命的组成, 也就是从生物无机化学特有的方法论出发, 介绍各种酶的模式, 并注意提供实例, 以加深对生命组成的理解。

生物无机化学是多种学科间的边缘领域, 涉及很多有关学科的知识, 若是划分得过细, 就只能掌握狭窄的一小部分, 而很难做到全面理解, 这样往往会使人困难而退。对于研究者, 特别是对年轻有为的学生们, 本书若能有助于正确理解生物无机化学的本质, 实为作者之幸。在阅读本书时, 如果读者对于基础知识稍感不足, 建议可先看一些有关生物化学和络合物化学的书籍以资补充。此外, 需要略加说明之处, 尽可能在正文中或是注解中加以简略的说明。

本书不是迅速发展中的生物无机化学的最新研究成果汇编, 而是自始至终以入门解说为目标的。本书内容的选择和编排的顺序也未必正确。由于作者的学识水平所限, 可能遗漏最新的重要文献。凡此种种, 都希望读者不吝指正, 以便将来在适当的时候订正修改。

再者, 本书尽可能采用 SI 单位 (国际单位制单位), 但并不绝对, 原因之一就是要使读者有本乡本土的亲切感。

本书出版，承化学同人出版社诸君，特别是西口守、山本真希两位先生大力协助，特此致谢。

中原昭次

山内 脩

1978.12.

目 录

1. 绪论	(1)
1.1 维持生命的基本分子	(2)
1.2 蛋白质和金属离子	(4)
蛋白质的一级结构	(5)
蛋白质的二级结构	(6)
蛋白质的三级结构	(8)
蛋白质的四级结构	(8)
蛋白质的变性	(9)
蛋白质和金属离子的相互作用	(10)
1.3 核酸及其有关化合物和金属离子	(14)
核酸及其有关化合物的结构	(14)
碱基、核苷、核苷酸的金属络合物	(17)
DNA 和各种金属离子的相互作用	(20)
1.4 哪些元素是生物所必需的	(24)
2. 生物体系的结构和机能	(28)
2.1 金属离子在血浆中的存在形式和动态	(28)
在配位体间金属离子的接收	(31)
络合物在水溶液中的平衡	(33)
用电子计算机模拟血浆中的平衡	(34)
金属离子在生物体中的运输和贮存形态	(36)
2.2 锌酶的结构和功能	(40)
羧肽酶 A 与羧肽酶 B	(41)

嗜热菌蛋白酶	(46)
碳酸酐酶	(48)
非共价键作用在生物反应中的重要性与酶的活 性、选择性之间的关系	(53)
2.3 各种载氧体的结构和功能	(56)
血红蛋白和肌红蛋白的结构	(58)
血红蛋白和肌红蛋白的氧平衡机能	(60)
与氧结合导致的血红素结构变化及其影响	(62)
血红素铁与氧的结合	(63)
血蓝蛋白	(64)
蚯蚓血红蛋白	(67)
血钼蛋白	(69)
2.4 铁蛋白与铜蛋白的结构和功能	(70)
生物体的能量代谢	(70)
细胞色素	(74)
过氧化氢酶	(81)
红氧还蛋白和铁氧还蛋白	(82)
质体蓝素	(89)
超氧化物歧化酶	(93)
2.5 金属离子的膜通透	(98)
膜内外离子的分布和膜的结构	(98)
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵	(101)
离子载体	(103)
3. 生物无机化学关于生命组成的研究	(110)
3.1 生物无机化学的研究方法	(110)
利用模型化合物的研究方法	(111)
处理生物物质的着眼点	(112)
3.2 血红蛋白和肌红蛋白的模型化合物	(114)

金属络合物与 O ₂ 的相互作用	(114)
Wang 血红蛋白模型	(118)
围栅卟啉	(122)
血蓝蛋白的模型化合物	(126)
3.3 固氮酶及其模型化合物	(130)
固氮酶	(130)
以氮分子配位的金属络合物	(133)
Schrauzer 的固氮酶模型化合物	(135)
3.4 维生素 B ₁₂ 辅酶及其模型化合物	(138)
维生素 B ₁₂ 辅酶	(139)
维生素 B ₁₂ 辅酶模型化合物	(142)
3.5 铜蓝蛋白的模型化合物	(145)
由铜蓝蛋白的性质推断结构	(146)
模型络合物的研究	(148)
3.6 生物化学中引人注目的络合物及其反应	(152)
肽的选择性断裂	(152)
非酶性氨基转移反应	(159)
利用金属络合物使 ATP 水解	(162)
氨基酸金属络合物的立体选择性	(167)
Cu(II)-肽络合物	(174)
参考书目	(179)
译者补充参考书目	(181)

绪 论

从高等的动植物到微生物，它们的化学组成以及代谢途径基本相同。以这种共同性为研究对象的生物化学称为普通生物化学。生物无机化学，则是以无机化学的知识为基础，用无机化学的方法来研究生物化学的一门科学。从前人们一直相信只有生物体才能形成有机化合物，认为只有有机化学与生命现象之间才存在着深刻的关系。但是在现代，则认为这种观点根本不恰当。构成生物体的主要成分是水 and 有机化合物，但是，各种无机成分，特别是金属离子的作用，对生命活动具有不可缺少的重要作用。以金属离子为中心，进而考察它与周围环境的相互作用，本质上仍是络合物化学。因此，简单地说，生物无机化学就是与生物体有关的无机化学。

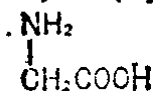
从事物质科学研究的化学工作者，对于生物体可能很不熟悉。因此，这里必须提供一些预备知识，有必要对最基本的重要物质作一些介绍。在绪论里，将具有生物活性的蛋白质以及核酸等生物高分子物质的结构，以及它们和各种金属离子的相互作用，进行一般性的讨论。首先，简单介绍一下生物高分子物质的一些基本构成。

1.1 维持生命的基本分子

与生物体有关的化合物，种类繁多。但是，曾有人从极小的

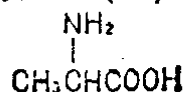
甘氨酸

Glycine (Gly)



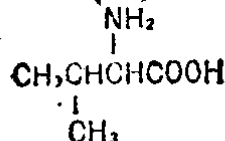
丙氨酸

Alanine (Ala)



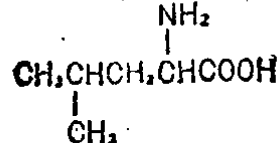
缬氨酸

Valine (Val)



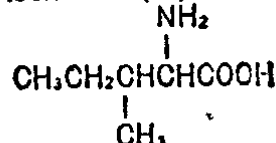
亮氨酸

Leucine (Leu)



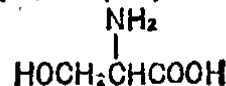
异亮氨酸

Isoleucine (Ile)



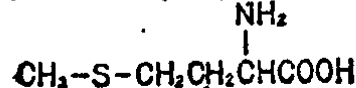
丝氨酸

Serine (Ser)



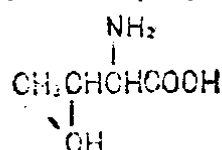
蛋氨酸 (甲硫氨酸)

Methionine (Met)



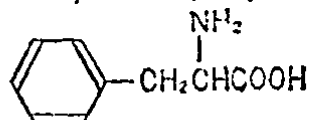
苏氨酸

Threonine (Thr)



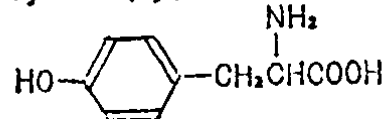
苯丙氨酸

Phenylalanine (Phe)



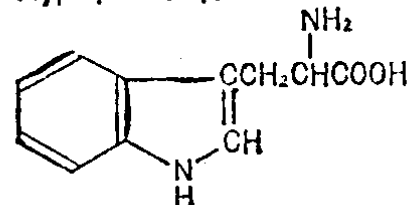
酪氨酸

Tyrosine (Tyr)



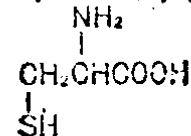
色氨酸

Tryptophan (Trp)



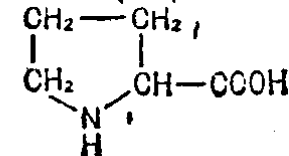
半胱氨酸

Cysteine (Cys)



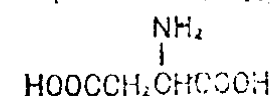
脯氨酸

Proline (Pro)



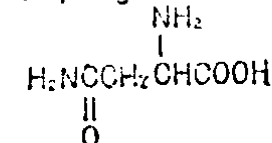
天冬氨酸

Aspartic acid (Asp)



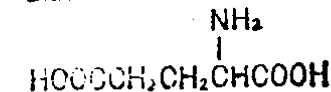
天冬酰胺 (Asn)

Asparagine



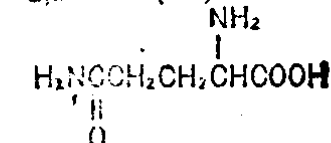
谷氨酸

Glutamic acid (Glu)



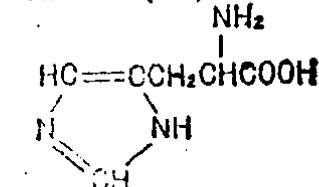
谷氨酰胺

Glutamine (Gln)



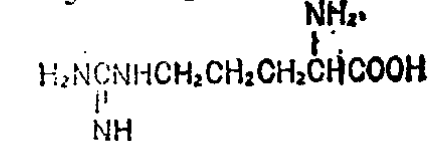
组氨酸

Histidine (His)



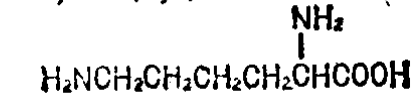
精氨酸

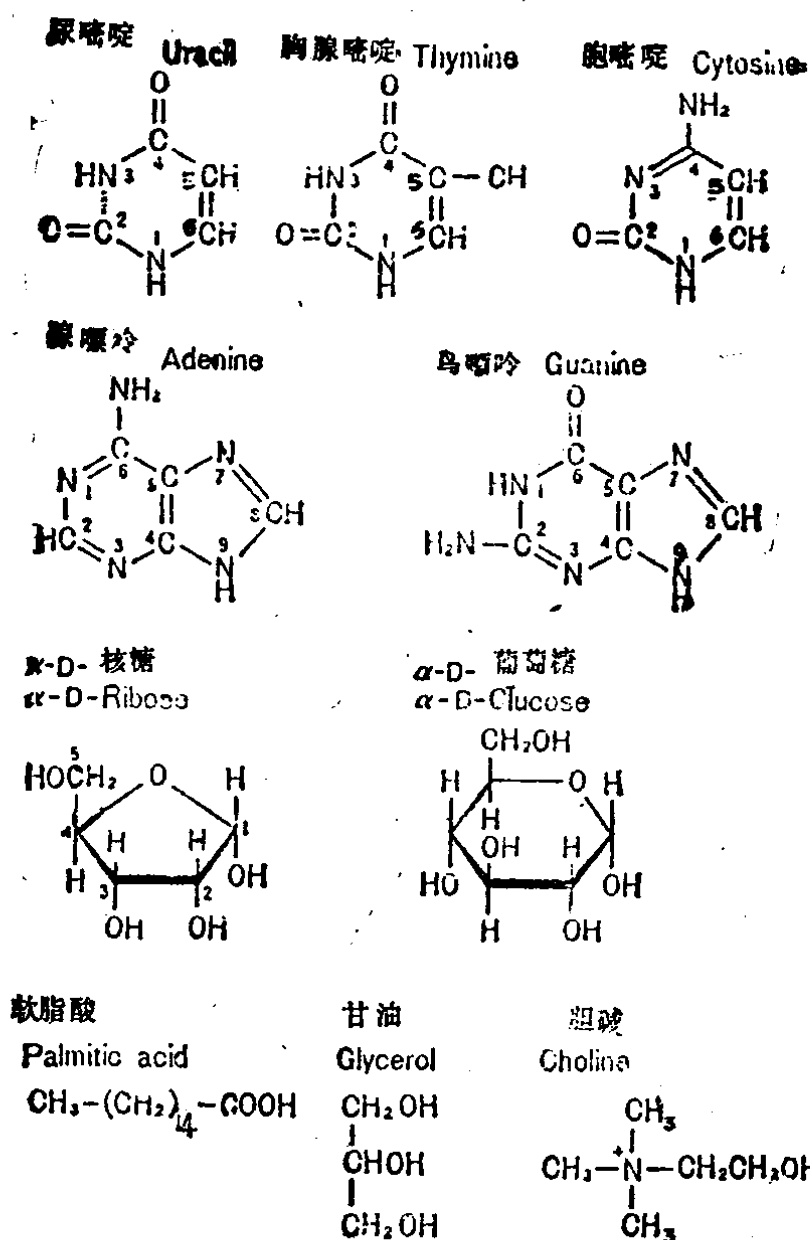
Arginine (Arg)



赖氨酸

Lysine (Lys)





微生物枝原体 (Mycoplasma) 的化学组成推断, 设想地球上最初形成的细胞仅仅是由 30 种基本分子构成的。其中, 有构成蛋白质的 20 种氨基酸, 以及构成核酸的“材料”——5 种碱基和 α -D-核糖, 还有作为多糖类“材料”的 α -D-葡萄糖及与类脂化合物有关的软脂酸、甘油、胆碱等, 共 30 种。正如 26 个字母组成无数的英语词汇, 这些词汇经过各式各样的排列组成文句一样, 上述 30 种基本分子构成各式各样的高分子, 并进行各种生物反应。这些维持生命的基本分子, 对以下的讨论非常重要, 请务必熟记其化学结构。

1.2 蛋白质和金属离子

蛋白质 (protein) 是细胞内最多的有机高分子化合物, 是由前述氨基酸通过肽键形成的多肽链。由于氨基酸的排列顺序千变万化, 就构成了无数种蛋白质。蛋白质有两类: 水解时只生成氨基酸的**简单蛋白**, 和水解后除氨基酸外还生成其他有机成分或无机成分的**结合蛋白 (conjugated protein)**, 其中非氨基酸的部分称为**辅基 (prosthetic group)**。根据辅基的不同, 结合蛋白还可以分为核蛋白(核酸与蛋白质相结合), 脂蛋白(类脂化合物与蛋白质的复合物), 磷蛋白(含有磷酸的复合蛋白质), 金属蛋白(与金属离子结合的蛋白质), 以及糖蛋白(含有糖类的蛋白质), 等等。

蛋白质是高分子物质, 分子量可达数万、数十万或更大, 但分子量较小的蛋白质也为数不少。核糖核酸酶 (RNase) 的分子量为 14000, 细胞色素 c 为 12400, 肌红蛋白为 17000。它们由大约 100~150 个氨基酸构成。从牛身上得到的胰岛素 (insulin) 更小, 分子量只有约 5700, 由 17 种共 51 个氨基酸构成。F. Sanger 确定了胰岛素的化学结构, 如图 1-1。这是最早搞清楚氨基酸排列顺序的一种蛋白质。由图 1-1 可以了解, 它由 A、B 两条肽链构成, A 链的 N 末端是甘氨酸 C 末端是天冬酰胺; B 链的 N

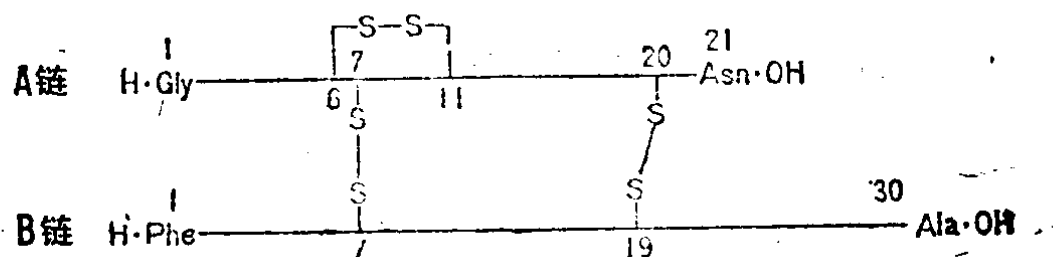


图 1-1 牛胰岛素的化学结构骨架

末端是苯丙氨酸, C 末端是丙氨酸。A、B 两条链由 S—S 键在两

处交联，在A链上还有一个链内的S—S键*。

按照蛋白质的立体形状来分类，有**纤维状蛋白** (fibrous protein) 和**球状蛋白** (globular protein) 两种。纤维状蛋白是高等动物结缔组织的基本结构单元，例如在连接筋与骨骼的肌键中所含的胶原蛋白以及毛发中的角蛋白，都是纤维状蛋白。它们不溶于水或盐的稀溶液，有强韧的力学性质。球蛋白是由多肽链致密折叠而呈球形，可溶于水，容易扩散。迄今已知约 1000 种酶，大多属于球状蛋白。具有免疫能力的抗体，以及前面提到的胰岛素等激素、血红蛋白、血清蛋白等，也都是球状蛋白。

蛋白质的一级结构

如前所述，蛋白质是由许多氨基酸残基以肽键连接而形成的高分子链，它比小分子化合物复杂得多。对化学家来说，氨基酸的连接顺序是一个最重要的问题。与肽链在空间怎样延伸等问题相区别，这种氨基酸的连接顺序称为**一级结构** (primary structure)。一级结构由肽键来维系，肽键是共价键。为了确定一级结构，生物化学家们曾设计了各种方法。弄清蛋白质的一级结构对理解蛋白质的性质很重要，这方面已有许多生物化学专著论述，在此不赘述。以下主要讨论肽键的结构化学。肽键结构可参见图 1-2。据 Pauling 所述，肽键部分有 50% 是双键。现已知其 C—N 键长为 0.132nm，和 C—N 单键 (0.147nm，例如胺) 相比，更接近于双键的键长 (>C=N— 为 0.130nm，如脒)。此外，—CO—NH— 的 C 与 N 共同形成 sp^2 杂化中心，—CO—NH— 全在一个平面内。但 —CHR— 的两个键，单键成分比例很大，可以自由地旋转。

* 肽链的氨基末端、羧基末端分别简称为 N 末端、C 末端。例如 A 链的 H·Gly 为 N 末端，ASn·OH 为 C 末端。S—S 键则是两个肽链的半胱氨酸的巯基氧化成胱氨酸的形式。

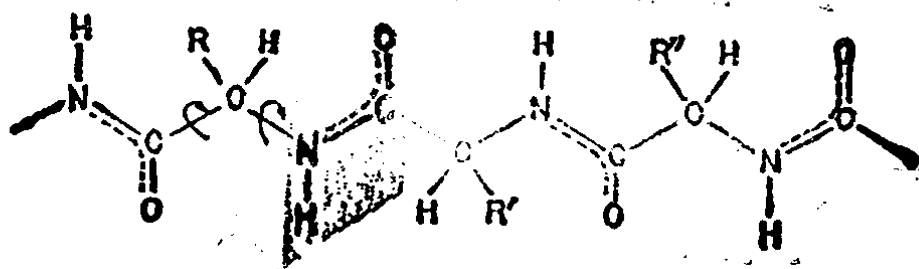


图 1-2 肽键结构示意图

蛋白质的二级结构

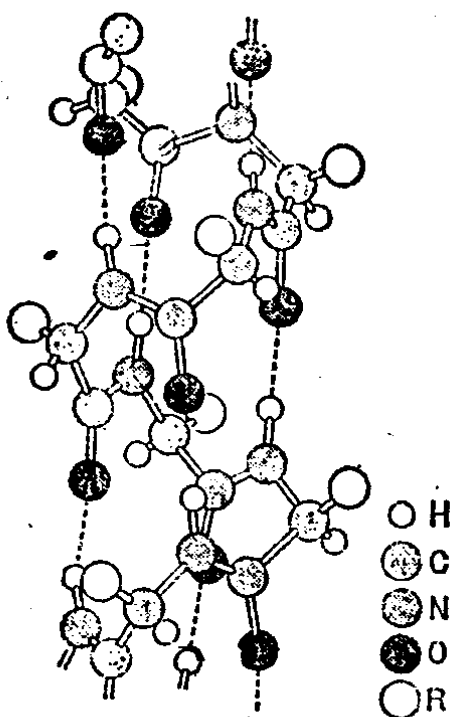


图 1-3 右旋 α -螺旋结构

以上述一级结构的特点为基础，为了加强整个分子的稳定性，多肽链的结构呈现几种形式，这就是**二级结构**(secondary structure)。图 1-3 所示是其中的一种 α -螺旋结构 (α -helix)，它是右旋的 α -螺旋，在肽链内有许多 $N-H \cdots O$ 氢键，靠这种氢键就能保持螺旋结构。

也有与右旋相反的左旋的 α -螺旋结构。Pauling 曾指出，一般以 L-氨基酸为母体的肽链，右旋的 α -螺旋比左旋的 α -螺旋

稍稳定一些。这种螺旋每圈包含 3.6 个氨基酸，并沿主轴方向伸长 0.54nm。除了 α -螺旋结构，还有 β -结构或称为 β -折叠 (β -pleated sheet) 的二级结构。在这个结构中，多肽链呈锯齿状 (zigzag)，见图 1-4a，氨基及羰基与肽链接近成直角，在相邻的肽链之间形成链间氢键 (图 1-4b)。因此，多肽链有许多个呈图 1-4c 所示的折皱状，所以叫做折叠结构 (pleated sheet)。由于肽链伸展的方向不同， β -结构又分为平行型和反平行型。平行型的

实例有 β -角蛋白，反平行型的例子是绢的丝蛋白。肽链的伸展

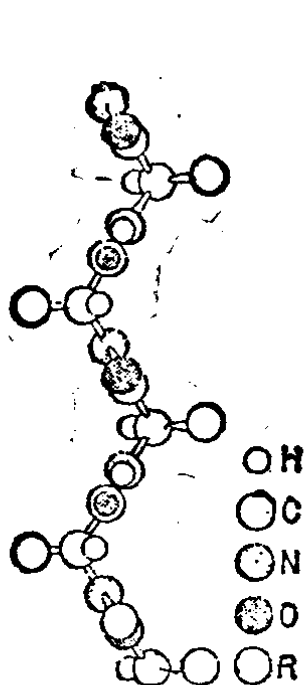


图 1-4(a) 肽链的一个 β -结构单元

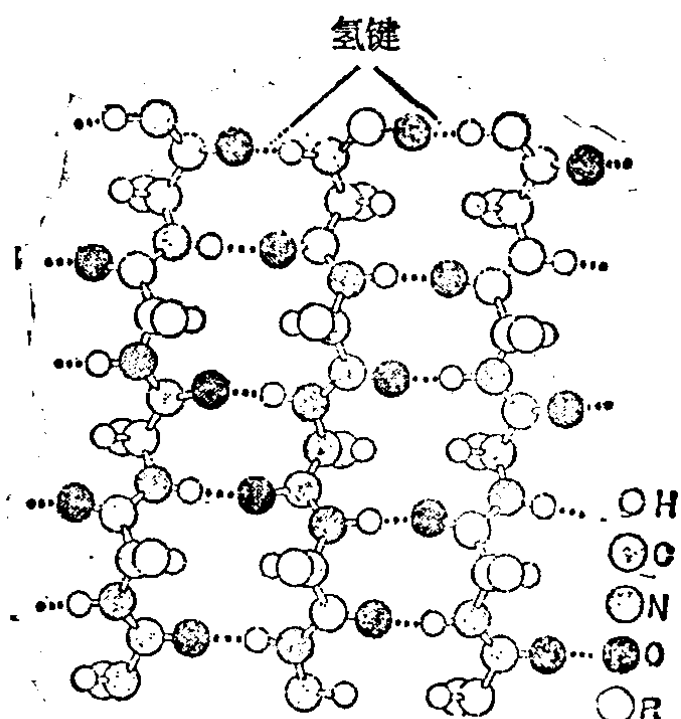


图 1-4(b) β -结构的链间氢键

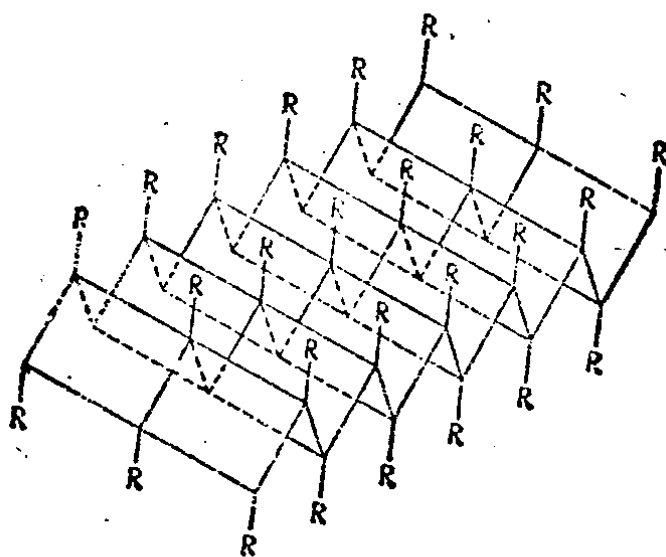


图 1-4(c) β -折叠结构

也有不按 α -形式或 β -形式，而是一种不规则的结构。图 1-5 中每个螺旋结构之间的弯曲部分，就相当于这种不规则结构，我们也称它为无规线圈 (random coil)。正确的叫法应为**不规则结构** (unordered structure)。在二级结构中，除此以外，已经弄清楚的还有其他规则的型式，但此处暂且不谈。由 α -螺旋和 β -折叠

来判断，肽链内或肽链间的氢键对维持二级结构有很大的作用。

蛋白质的三级结构

氨基酸的排列顺序（一级结构）和 α -螺旋结构（二级结构）

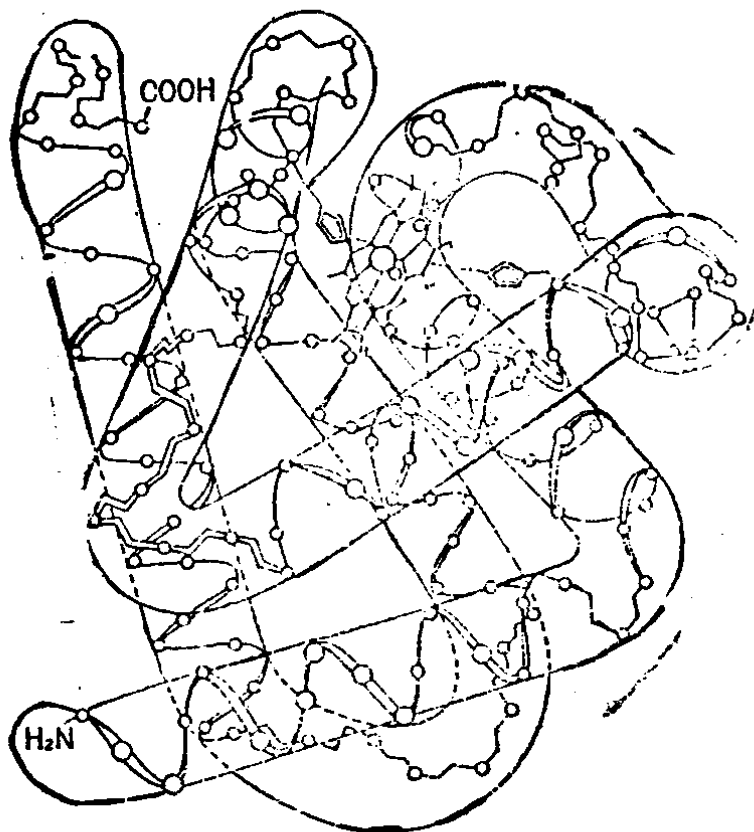


图 1-5 肌红蛋白的结构
(O表示氨基酸残基 α 碳的位置)

已如上述，现在进一步说明这种肽链怎样折叠成球状。从肌红蛋白的结构（图1-5）可见，螺旋状的部分共有8段，由此压紧折叠起来。这种折叠形式称为**三级结构** (tertiary structure)。三级结构以S-S键和氢键为主，配合着非共价性的离子键、疏水键，或是由于路易斯酸碱的引力以及 π - π 键、范德华力结合等各种强弱不等的相互作用来支撑（参看2.2）。二级结构和三级结构，都是多肽的空间构象。

蛋白质的四级结构

三级结构确定了多肽链特有的空间构型，下一步就要了解蛋

白质本身的特性，这种特性必须在其保持天然结构时才能表现出来，在后文还要详述（参见2.3）。肌红蛋白或血红蛋白都能够结合氧分子，但两者的氧解离曲线形状完全不同*。肌红蛋白是单体，而血红蛋白则是四聚体（ $\alpha_2\beta_2$ ，表示大小不同的2种单位，各有2个**，共计4个，集成四面体），在各个肽链之间形成了独特的相互关系。这样由n个分子的蛋白质靠拢、聚集，构成更大的蛋白质。这种结构称为**四级结构**（quaternary structure）。

在具有生物活性的球蛋白里，疏水性（hydrophobic）的氨基酸侧链在三级结构的内部，亲水性（hydrophilic）侧链的极性基则暴露在三级结构的表面，因而，蛋白质在水中呈可溶性，但是，偶尔在表面有较多的疏水性侧链存在时，这样的蛋白质疏水性基团就相互挨近、靠拢。此外，还有带负电荷的 $-\text{COO}^-$ 基和带正电荷的 $-\text{NH}_3^+$ 基相互作用。疏水键、静电引力和其他非共价键结合，是维持四级结构稳定的重要因素。

蛋白质的变性

蛋白质的一级结构不变，而其二级、三级或四级结构等立体结构发生了变化，由此引起功能的改变，叫做**变性**（denaturation）。蛋白质的高级结构十分微妙。由于支撑它的力在大多数情形下是微弱的，因此，温度和pH的变化，以及加入某些试剂等都会引起变性。变性就是指它的溶解度减小，酶蛋白的活性降低等。如图1-6所示，蛋白质原先的立体结构展开，随即发生了各种变化。

对于蛋白质的变性，以前都认为这是完全不可逆的变化。近些年来，发现了在试管内变性蛋白质可以恢复原状的例子。如果

* 血红蛋白的曲线呈S形，而肌红蛋白的曲线为双曲线——译注

** 即2个 α -肽链和2个 β -肽链——译注