

科学版研究生教学丛书

生物无机化学

郭子建 孙为银 主编



科学出版社

www.sciencep.com

科学版研究生教学丛书

生物无机化学

郭子建 孙为银 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

生物无机化学近年来取得了令人瞩目的进展。本书系统地介绍了生物无机化学的形成、发展以及最新的研究成果。在介绍生物大分子的结构、性能和研究生物大分子的物理化学方法的基础上,着重介绍了含铁、锌、铜、钼、镍等金属酶、金属蛋白体系及其模拟研究。此外,还对含钴辅因子的结构及功能、神经生物体系中的碱金属、碱土金属离子、无机药物化学及生物矿化等进行了简要介绍。编写中注重了内容的基础性、实用性和启发性。

本书可作为高校化学专业高年级本科生和研究生“生物无机化学”课程的教材,也可供相关学科的师生及科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物无机化学 / 郭子建, 孙为银主编. —北京: 科学出版社, 2006

科学版研究生教学丛书

ISBN 7-03-016502-0

I. 生… II. ①郭…②孙… III. 生物化学-无机化学-研究生-教材
IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 139327 号

责任编辑: 胡华强 钟 谊 杨向萍 吴伶伶 / 责任校对: 陈丽珠
责任印制: 张克忠 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年2月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2006年2月第一次印刷 印张: 15 插页 1

印数: 1—3 500

字数: 291 000

定价: 24.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈路通〉)

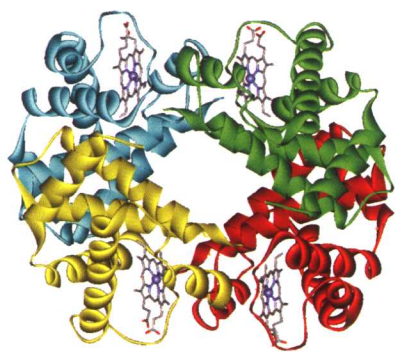


图 2.3 血红蛋白分子的晶体结构示意图

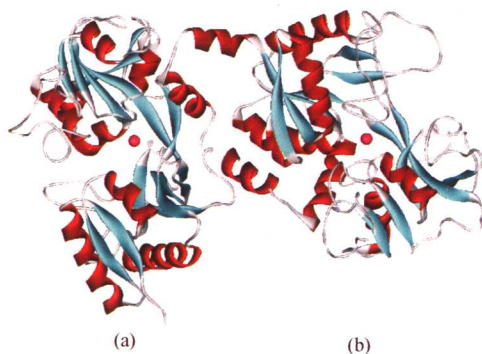
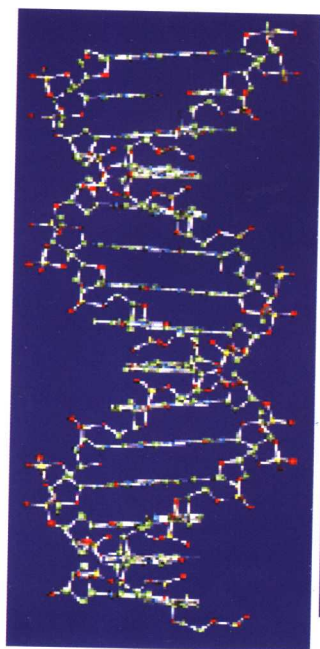
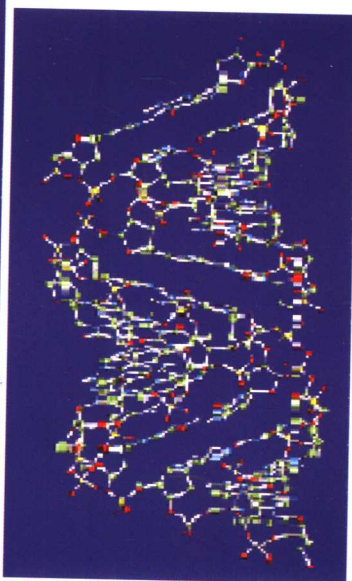


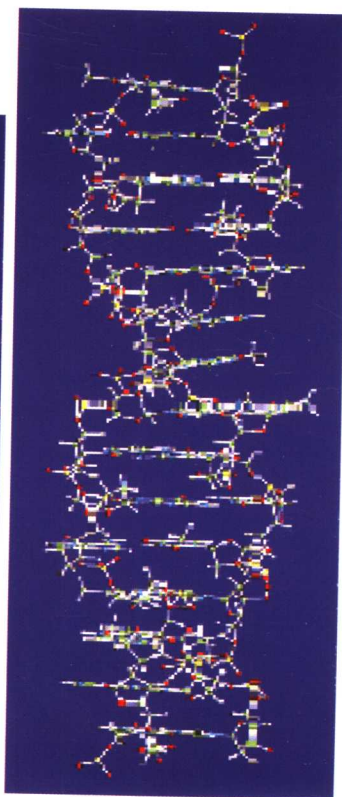
图 7.3 人乳铁蛋白分子的三维结构图
(a) N 叶片; (b) C 叶片 (PDBID: 1FCK)



(a)



(b)



(c)

图 2.5 三种 DNA 的主要构型
(a) B-DNA; (b) A-DNA; (c) Z-DNA

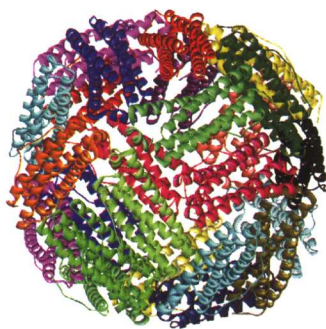


图 7.7 储铁蛋白的晶体结构图

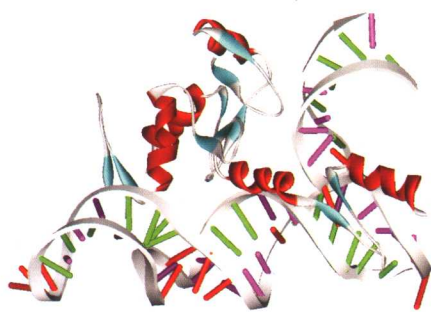


图 8.15 锌指蛋白 Transcription Factor IIIa (TFIIIa) 与 RNA 的晶体结构

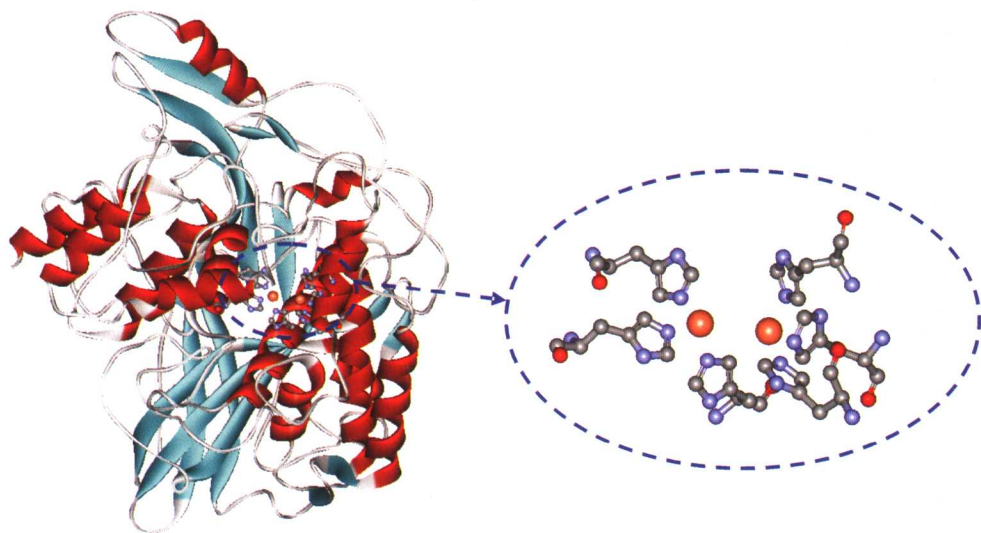


图 9.6 还原型血蓝蛋白及其活性中心的结构

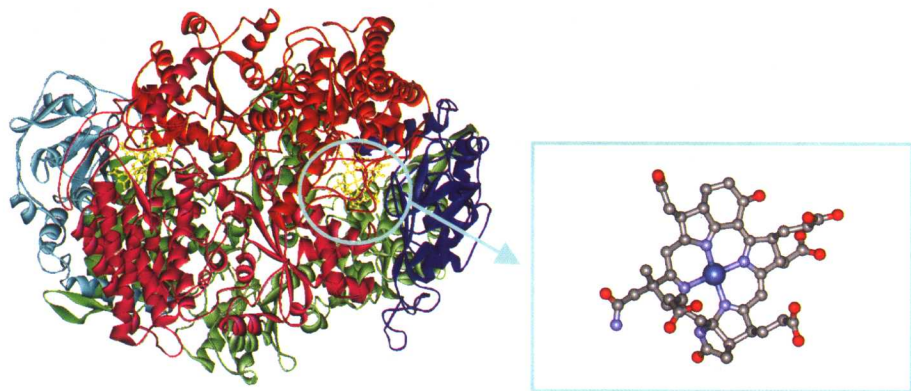


图 11.9 甲基辅酶 M 还原酶及辅因子 F_{430} 的结构

其中亚基 α 和 α' 为红色和橘黄色、亚基 β 和 β' 为深绿色和浅绿色、亚基 γ 和 γ' 为深蓝色和浅蓝色，两个 F_{430} 辅酶活性中心用黄色表示

前 言

生物无机化学是由无机化学与生物学、医学等学科交叉所形成的一门独立的、系统的新兴学科。近年来,生物无机化学取得了许多突破性进展,人们对无机物,尤其是对金属离子在生命过程中的作用有了更加深入的了解。生物无机化学家除了在长期关注的金属酶、金属蛋白等体系取得重大进展外,对金属离子在大脑和神经系统中的功能研究方面也取得了突破。编写本书的目的就是使读者在了解生物无机化学基本范畴的基础上对该领域的最新进展情况有所了解。

本书共分以下 15 章。①生物无机化学概论;②生物大分子的结构及性质;③生物无机化学中的物理化学方法;④天然含铁氧载体及其模拟物;⑤血红素蛋白及催化体系;⑥铁-硫蛋白和其他非血红素铁蛋白;⑦铁的吸收、转运及储备;⑧含锌酶和含锌蛋白;⑨含铜蛋白及含铜酶;⑩钼酶及含钼蛋白;⑪镍酶;⑫辅酶 B₁₂ 及其相关化学;⑬神经生物无机化学;⑭医药中的金属:药物与疾病;⑮生物体系的矿化与自组装。这些章节的划分主要考虑了传统生物无机化学内容的系统性,同时结合了生物无机化学的基本原理和最新进展。

参加本书编写工作的以下人员均为国内的青年学者:

郭子建	南京大学(南京)(第一~三、十三、十四章)
孙为银	南京大学(南京)(第四、五、九、十二章)
郎建平	苏州大学(苏州)(第六章)
杨斌盛	山西大学(太原)(第七章)
毛宗万	中山大学(广州)(第八章)
陈忠宁	中国科学院福建物质结构研究所(福州)(第十章)
程鹏	南开大学(天津)(第十一章)
刘长林	华中科技大学(武汉)(第十三、十四章)
欧阳健明	暨南大学(广州)(第十五章)

他们都有多年从事生物无机化学教学和科研工作的经历,对国内外生物无机化学的发展有较深刻的认识。

本书从着手编写至今已有两年多的时间,这期间作者多次参加国内外生物无机化学方面的研讨和交流,获得许多宝贵的资料,并得到老一辈科学家的悉心指导和同行们的大力帮助,对此表示衷心感谢。此外,还要感谢国家自然科学基金委员会和教育部多年来对我们科研工作的支持和鼓励。

在本书的编写过程中,作者参考了一些国内外的教材和专著,并从中得到了启

发和教益。

本书中所有的蛋白质结构均取自于蛋白质数据库(the protein data bank, PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>), 利用 ViewerLite 程序绘制。

限于作者的水平和经验, 书中不妥之处在所难免, 恳切期望专家和同行以及使用本书的老师和同学们批评指正。我们衷心地希望本书能够成为读者了解国际生物无机化学的内涵和发展趋势的重要媒介和载体。

作 者

2005 年 12 月

目 录

前言

第一章 生物无机化学概论	(1)
第一节 生物无机化学的历史沿革和现状	(1)
第二节 生命必需元素及其动态平衡	(2)
第三节 金属中心的结构与功能:金属生物大分子的分类	(7)
第四节 21 世纪的生物无机化学问题	(7)
参考文献	(9)
第二章 生物大分子的结构及性质	(10)
第一节 蛋白质及其组成与结构	(10)
第二节 核酸	(14)
第三节 其他生物分子	(17)
参考文献	(22)
第三章 生物无机化学中的物理化学方法	(23)
第一节 X 射线单晶衍射法	(23)
第二节 X 射线吸收光谱	(26)
第三节 核磁共振谱	(27)
第四节 电子顺磁共振光谱	(29)
第五节 其他物理化学方法简介	(30)
参考文献	(33)
第四章 天然含铁氧载体及其模拟物	(35)
第一节 血红蛋白和肌红蛋白	(36)
第二节 蚯蚓血红蛋白	(42)
第三节 重要模型化合物——合成氧载体	(46)
参考文献	(50)
第五章 血红素蛋白及催化体系	(51)
第一节 细胞色素:电子传递	(51)
第二节 细胞色素 P-450	(58)
第三节 甲烷单加氧酶、双加氧酶	(63)
第四节 过氧化物酶及过氧化氢酶	(67)
参考文献	(69)

第六章 铁-硫蛋白和其他非血红素铁蛋白	(70)
第一节 铁-硫蛋白	(70)
第二节 铁-硫蛋白模拟物	(77)
第三节 含铁核苷酸还原酶及其他	(82)
参考文献	(83)
第七章 铁的吸收、转运及储备	(85)
第一节 铁载体	(85)
第二节 运铁蛋白	(87)
第三节 运铁蛋白受体	(93)
第四节 储铁蛋白	(95)
第五节 铁的生物学调控	(99)
参考文献	(101)
第八章 含锌酶和含锌蛋白	(103)
第一节 概述	(103)
第二节 锌肽酶	(105)
第三节 碳酸酐酶	(108)
第四节 核酸酶	(111)
第五节 锌指蛋白	(114)
第六节 金属硫蛋白	(119)
参考文献	(122)
第九章 含铜蛋白及含铜酶	(123)
第一节 含铜电子传递蛋白——I型铜蛋白	(124)
第二节 铜锌超氧化物歧化酶——II型铜蛋白	(126)
第三节 含铜氧载体——III型铜蛋白	(129)
第四节 多铜蛋白	(131)
第五节 重要模型化合物	(133)
参考文献	(139)
第十章 钼酶及含钼蛋白	(140)
第一节 固氮酶	(140)
第二节 双氮的配位化学	(150)
第三节 固氮酶模拟	(152)
第四节 钼转氧酶及其模拟	(154)
参考文献	(155)
第十一章 镍酶	(157)
第一节 尿素酶及其模拟	(157)

第二节 氢化酶及其模拟	(159)
第三节 一氧化碳脱氢酶和乙酰辅酶 A 合成酶	(161)
第四节 超氧化歧化酶	(163)
参考文献	(165)
第十二章 辅酶 B₁₂ 及其相关化学	(166)
第一节 钴-碳键的形成与断裂	(168)
第二节 氧化-还原反应	(172)
第三节 重排反应	(174)
第四节 甲基转移反应	(176)
参考文献	(178)
第十三章 神经生物无机化学	(179)
第一节 钠、钾、钙的生物无机化学和调控	(180)
第二节 离子通道	(182)
第三节 离子泵	(187)
第四节 神经系统中的过渡金属离子	(190)
参考文献	(191)
第十四章 医药中的金属: 药物与疾病	(192)
第一节 概述	(192)
第二节 治疗药物	(193)
第三节 诊断药物	(196)
第四节 金属离子与神经退行性疾病	(199)
参考文献	(201)
第十五章 生物体系的矿化与自组装	(202)
第一节 生物矿化概论	(202)
第二节 主要的生物矿物	(204)
第三节 生物矿化的机理	(211)
第四节 生物矿化的体外模拟	(215)
第五节 展望	(217)
参考文献	(218)
附录	(219)

第一章 生物无机化学概论

第一节 生物无机化学的历史沿革和现状

生物无机化学(bioinorganic chemistry, inorganic biochemistry)是无机化学和生物学等多个生命学科交叉所形成的一门新兴学科。

传统的无机化学是研究碳化合物以外的各种元素及其化合物的组成、结构及性质的一门科学,一般认为与生物学或生命科学关系疏远。英国权威的词典 *Collins English Dictionary* 新千年版对“无机”的解释是:“not having a structure or characteristics of living organisms;... not having a system, structure, or ordered relation of parts;... not resulting from or produced by growth; artificial...”(没有生物组织的结构与特征;没有系统和结构;组成之间没有有序的关联;不是由生长产生的;人工的……)由此可见,即使现在,人们对“无机”的认识仍具有相当的局限性甚至偏见。实际上,从 20 世纪 50 年代开始,随着现代分析测试技术的发展,可以很容易地测定出百万分之一甚至十亿分之一数量级含量的元素。通过这些灵敏的检测方法,人们发现许多生命过程均有微量或痕量无机(金属)元素的参与,并涉及元素周期表中的许多元素,尤其是第一过渡系元素。

我们现在知道,生物体系中具有发达的、令人惊叹的无机化学系统,这一系统将许多无机元素通过特定的、近乎最优化的方式有机地结合在一起。现代生物无机化学可以概括为“将无机化学的原理和方法用于研究生物体系中无机元素,尤其是金属元素及其化合物的结构及生理功能的一门交叉学科”,其研究范围包括从分子水平上理解生命体系中无机元素的循环,环境、药物及营养体系中的无机元素的正、负作用,生物体系中金属酶、金属蛋白的结构及功能,金属与生物配体间的相互作用(生物配位化学),等等。

生命体系无机化学的发展与完善经历了几十年的过程。以下一些关键的、代表性的发现为 20 世纪 60 年代生物无机化学成为一门独立的学科起到了举足轻重的作用:①生物配体对金属离子的热力学选择性。例如,对于后过渡金属离子来说,通常是含硫或含氮的配体与之配位;对于锰,则通常是含氧或含氮的配体;到钙离子,只有氧与之配位。这些发现与著名的 Irving-Williams 序列及软硬酸碱理论相吻合。②镁离子通常与带高电荷的阴离子(如 ATP^{4-})结合,而钙离子则与带低电荷的配体如 EGTA 或钙调蛋白(calmodulin)结合。这一现象可以用离子大小对稳定常数的影响理论加以解释。③有毒金属离子通常与硫化学紧密联系在一起。

例如,镉、汞与金属硫蛋白的相互作用。④氧化-还原电位及自旋态的调控形成了如肌红蛋白生物功能原理的基础,并使蓝铜蛋白及细胞色素的本质性问题得到了深入地研究。⑤人们发现,电子可以在 $15\text{\AA}$ 这样的长距离内进行转移,并由此引发了生物导线的研究。⑥特定的立体化学既控制反应的速度,也影响其热力学性质,这一概念得到了清晰的阐述,并在许多金属酶体系中得到广泛应用。

当然,这里只能列举个别具有代表性的例证,但这些里程碑性的工作为生物无机化学学科的形成奠定了重要基础。从 20 世纪 60 年代初至今,生物无机化学发生了令人瞩目的变化。特别需要提及的是,顺铂这一无机物作为抗癌药物在世界范围内的广泛使用是无机化合物在医药中应用最成功的典范。在 40 多年的历程中,一系列生物无机化学的专著、丛书及学术刊物在系统地总结和归纳生物体系中金属离子的结构及功能方面起到了非常重要的推动作用。生物无机化学已不再是早期一些实验数据的罗列和堆积,已经逐渐形成了一门独立、系统的新学科。该领域的许多热点问题正吸引着化学、生物学、医学等学科的注意力。在当今生命科学中很少有生物无机化学不涉足的范畴。21 世纪是生命科学的世纪,生物无机化学面临着前所未有的挑战和机遇。如何回答现代生命科学所提出的问题是今后几十年生物无机化学的重点。

有关生物无机化学的学术活动得到了世界各国科学家的广泛关注,每两年一次的国际生物无机化学会议均有近千名代表参加,显示了生物无机化学研究队伍的庞大和该领域的繁荣昌盛。另外,国际应用生物无机化学会议、欧洲生物无机化学会议、亚洲生物无机化学会议等的规模逐届扩大,推动了生物无机化学的全面发展。我国生物无机化学经过几代人的共同努力,研究水平不断提高,并取得了一些在国际上具有一定影响的研究成果。

第二节 生命必需元素及其动态平衡

生命是一个复杂的过程,但人们普遍认为不管是什么样的生命形式,都应满足以下 6 个必需条件或应具备以下 6 种能力:①能够从“它”周围环境的原材料中生产它自己所需的组成成分;②能够从“它”周围的环境中吸取能量并将其转化为不同形式的功,从而使自身保持生存;③催化能够维持其生命活动的各种化学反应;④为生物合成及其他生物过程提供准确的信息以保证其准确地再生;⑤使其自身保持相对地隔离状态,从而保证与外部环境的交换在严格地条件控制下进行;⑥调控其自然活动,以便在环境改变的情况下保持其动态结构。

细胞是生物形态结构和生命活动的基本单位,所以最简单的生物体系为单细胞(图 1.1)。单细胞同样应该具备以上 6 种能力。

众所周知,健康的细胞除需要适量的有机物质(蛋白质、糖、脂肪、维生素等)之

外,还需要适当的无机元素,即便它们的量可能非常微小。这些无机元素分布在细胞的内部或外部(表 1.1),每一种元素所处的位置均与其所起的生物作用直接相关。

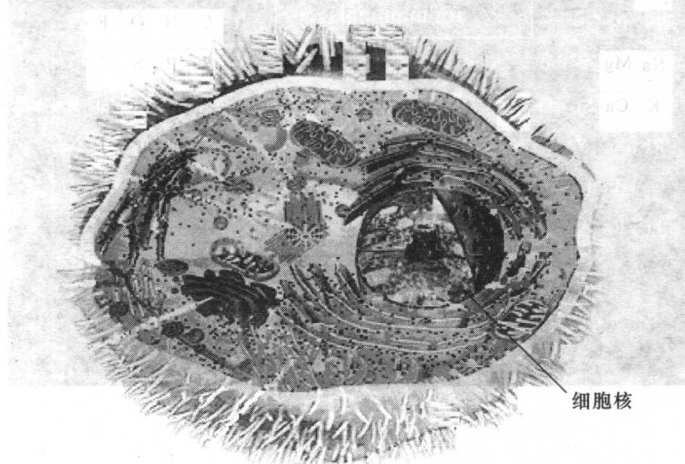


图 1.1 细胞结构的示意图

表 1.1 部分元素在细胞中的分布

细胞外	细胞器	细胞液
Na, Ca	K, Mg	K, Mg
Cu(Mo)	Fe, Co	Co
Cl, Si	Zn, Ni, Mn	Zn
Al	P (S)	P (S)
	Se	Se

必需元素可以这样定义:它们的缺乏会导致生物组织严重的、不可逆的损伤。严格地讲,必需元素应该满足以下几个条件:首先,这些元素在不同组织中均有一定浓度;其次,除去这些元素会造成生物组织在生理或结构上的不正常;再次,这些元素的存在能够使生物生理或结构的不正常现象消失或预防不正常现象的产生;最后,这些元素应有专门的生物功能。到目前为止,有 24 种元素被列为哺乳动物的必需元素(图 1.2)。

以这 24 种元素为主线构成了生物无机化学的主要部分,这些元素中有 14 种是金属元素。除以上元素外,另有四种元素的必需性尚待定论。

- (1) Cd。可诱发金属硫蛋白的表达(酶抑制剂)。
- (2) Pb。缺乏会影响铁的代谢和造血功能。
- (3) Sn。与核黄素作用。

H Essential elements for mammals He																	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											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	Ra	Ac															
LaCePrNdPmSmEuGdTbDyHoErTmYbLu																	
AcThPaUNpPuAmCmBkCfEsFmMdNoLr																	

图 1.2 元素周期表

(4) Li. 调控钠泵。

有益元素在生物组织中的缺乏使生物组织不能达到其最佳状态。这些元素可以大致分为三类,即宏量结构元素、宏量矿物元素和微量元素。这些元素在人体中的平均分布情况列于表 1.2 中。

表 1.2 必需元素在人体中的平均分布(成人,70kg)

元素分类	元素名称	含量/g
宏量结构元素	O	45 500
	C	12 600
	H	7000
	N	2100
宏量矿物元素	P	700
	S	175
	Ca	1050
	K	140
	Cl	105
	Na	105
	Mg	35
微量元素	Fe	4.2
	Zn	2.3
	Si	1.4

续表

元素分类	元素名称	含量/g
微量元素	F	0.8
	Cu	0.11
	I	0.03
	Mn	0.02
	V	0.02
	Se	0.02
	Ni	0.01
	Cr	0.005
	Co	0.003
	Mo	<0.005

元素周期表中有 100 余种稳定元素,为什么生命体系仅选择以上 20 余种元素呢?这就引出了化学元素的生物进化问题以及生物可用性(bioavailability)的概念。

通过比较人体、地壳和海洋中的元素分布,人们发现,人体和海洋中的元素分布更加相似,像硅、铝、钛这些在地壳中含量非常高的矿物元素,在生物圈中的分布极微,且作用不明确。其原因可能是:一般生物体系的生理 pH 在 7 左右,在这样的 pH 下,以上这些元素都以不溶性的高氧化态形式存在(氧化物或氢氧化物,如 SiO_2 、 Al_2O_3 、 TiO_2 等)。所以,它们的生物可用性很低。相反,钼在地壳中的含量非常低,但在 pH 为 7 时主要以 MoO_4^{2-} 这一可溶性形式存在,在海水中有着相当的含量,所以它成为许多组织的必需元素。

作为一个规则来说,生命必需元素在中性条件下一般都以具有较好的水溶性的离子形式存在。尽管人体和海洋的元素组成具有良好的相关性,我们也不能忽视某些组织输运和储备无机物的能力。生物组织形成了非常复杂的作用机制,并利用这些机制和能量创造和保持了生物组织中由生物膜隔离开的浓度梯度。同样,有一些复杂的生物机制富集硅酸盐、三价铁等这些在中性条件下溶解度极低的物质,使其转变为可溶的、生物可利用的成分而用于生物结构或其他功能。当然,每一种生物之间的元素组成都有差异,同一物种间不同部位的元素构成也有差异。

需要说明的是,生命过程具有动态平衡的特点(图 1.3),对于每一个单独的元素来说,它们总是在不停地被排出并不停地蓄积,但它们在生物体内的总浓度要保持动态平衡(homeostasis)。

动态平衡中元素输出与输入的速度(交换速度)和元素所组成化合物的类别、活性大小及储备的位置有关。根据我们已知的化学动力学原理,低电荷的离子交

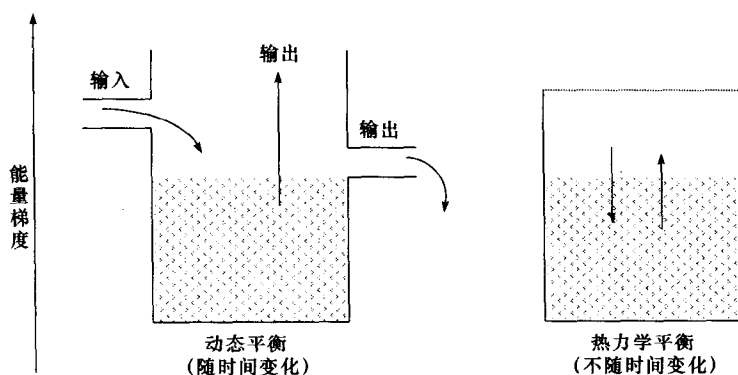


图 1.3 动态平衡与热力学平衡间的比较

生物体系总是处于动态平衡状态

换速度较快,如 K^+ 、 MnO_4^- 等,而高价离子如 Fe^{3+} 则交换速度较慢。当然交换速度也与离子所处的部位有关,如骨骼中的 Ca^{2+} 虽然为二价,但由于其所处的是固态环境其交换速度同样较慢。不管其交换速度如何,它们一定要保持动态平衡,如果该平衡一旦遭到破坏,就会引起一系列不正常的生理反应,反映在人体上即是某些疾病的出现。

表 1.3 列举了一些典型的必需元素缺乏症。当然,元素的过剩也会破坏动态平衡,同样会引起一系列疾病的产生。

表 1.3 一些典型的必需元素缺乏症

必需元素	必需元素缺乏症
Mg	抽筋、肌肉疼痛
Ca	骨骼发育不良
Cr	糖尿病
Mo	细胞生长滞后、龋(骨溃疡)
Mn	不育症、骨骼发育不良
Fe	贫血、免疫系统失调
Co	恶性贫血
Ni	生长压抑、皮炎
Cu	动脉疾病、肝脏失调
Zn	皮肤病、侏儒症
F	牙龋
I	甲状腺失调、代谢滞后
Se	心肌炎

第三节 金属中心的结构与功能:金属生物大分子的分类

自然界利用金属离子的特殊性质来完成一系列其他物质所不能替代的、具有特殊功能的生命过程(表 1.4)。如果以功能分类,这些元素可以概括为以下一些代表性的功能:结构功能、催化功能、电子转移功能、电荷载体、储备功能、基因等的调控功能等。如果按照金属生物大分子类型分类,又有金属蛋白、金属酶、离子通道蛋白、核酸酶等。它们在氧气的输运、电子转移、结构及功能调控、氧化-还原、水解、转氧、异构化、底物裂解、催化 DNA 和 RNA 的降解、离子传输等方面发挥着至关重要的作用。

表 1.4 必需金属元素的代表性生物功能

金 属	功 能
Na	电荷载体, 保持渗透压平衡, 神经信号传输
K	电荷载体, 保持渗透压平衡, 神经信号传输
Mg	结构, 水解酶, 异构酶
Ca	结构, 触发作用, 第二信使, 电荷载体
V	固氮酶, 氧化酶
Mo	固氮酶, 氧化酶, 转氧酶
W	脱氢酶
Mn	光合作用, 氧化酶, 结构
Fe	氧化酶, 氧气的输运及储备, 电子转移, 固氮酶
Co	氧化酶, 羟基转移酶
Ni	加氢酶, 水解酶
Cu	氧化酶, 氧气的输运, 电子转移
Zn	结构, 水解酶
Si	结构
Se	谷胱甘肽过氧化物酶, 脱氢酶, 脱碘酶
I	甲状腺素

本书的各章将分别对大多数金属生物大分子进行详细介绍, 这里不再赘述。

第四节 21 世纪的生物无机化学问题

有人认为 21 世纪是生命科学的世纪。在过去的几十年中, 化学及其他数理科