

生物学研究概说

生物化学中的金属

〔英〕 P. M. 哈里森 R. J. 霍尔 著

12



科学出版社

· 生物学研究概说 ·

生物化学中的金属

[英] P. M. 哈里森 R. J. 霍尔 著

赵清正 译

李申德 校

科学出版社

1986

内 容 简 介

本书为《生物研究概说》丛书之一。主要内容是概述生物所必需
的金属及其进化,金属离子的非氧化还原作用,金属在电子传递和氧
化还原反应中的作用,金属对氧的处理,金属的代谢等等。可供生物
化学、生理学研究工作者,大专院校有关专业的教师、高年级学生参
考。

P. M. Harrison and R. J. Hoare

Outline Studies in Biology

METALS IN BIOCHEMISTRY

Chapman and Hall, 1980

·生物研究概说·

生物化学中的金属

[英] P. M. 哈里森 R. J. 霍尔 著

赵清正 译

李申德 校

责任编辑 赵甘泉

科学出版社 出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂 印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1986 年 6 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1986 年 6 月 第一次印刷 印张: 3¹/₂

印数: 0,001—3,200 字数: 76,000

统一书号: 13031·3184

本社书号: 4846·13—10

定价: 0.85 元

前 言

在本书中，我们主要从生物化学的角度评述生命中的金属及其功能。我们希望它能引起化学工作者，生物化学工作者及生物化学工作者的兴趣。无机生物化学是一个迅速发展变化的领域。关于钙的生物化学活性及铁-硫蛋白方面知识的新发展，就是这方面的两个例子，同时人们对于非金属也给予了越来越多的关注。

由于篇幅所限，我们仅讨论金属的正常生物活性。一方面，我们不得不省略了金属缺乏或金属毒性所起的明显生理学作用这一部分；另一方面，我们也不得不省略了由于生物学系统中的金属的特殊性质所引起的许多模型研究。模型金属化合物的合成通常不是早于、而是晚于新的生物学构型的发现，但是这些研究工作却为我们了解这些生物学系统提供了一个坚实的基础，使我们能回答那些用其他方法所不能处理的问题（例如，一个铁-硫簇上的净电荷是多少？）。这样，我们就可以在化学水平上对生命中的金属给予新的有益的解释。

我们非常感谢 P.Banks 教授和 D.Fenton 博士所给予的帮助，他们审阅了全文并给予善意的批评意见，但书中存在的任何错误或不确切的概念仍由我们负责。P.Elliot 先生为本书绘制了图 5.2，在此一并致谢。

作者

1979年于谢菲尔德

本书缩写惯例

本书用如下惯用的缩写表示蛋白质链中的氨基酸残基，或作为金属离子配体的氨基酸侧链：

HIS(任一个环中的 N)	THR } (羟基氧)
	SER }
Glu } (羧酸阴离子)	LYS(氨基N)
Asp }	
ASN (酰胺羰基氧)	CyS (硫醇阴离子)
MET (S)	

细胞内及细胞外离子的浓度分别用附加的 i 及 e 表示，如 $[Na^+]_e$ 表示细胞外液中 Na^+ 的浓度， $[N^+]_i$ 表示细胞内 Na^+ 的浓度。

目 录

前言.....	v
第一章 必需的金属及其进化.....	1
1.1 常量金属.....	3
1.2 微量金属.....	5
1.3 金属及早期生物化学进化.....	6
第二章 金属离子的非氧化还原作用.....	11
2.1 非氧化还原金属的活性部位.....	13
2.1.1 金属的活性、专一性和选择性.....	13
2.1.2 碱金属.....	17
2.1.3 镁.....	18
2.1.4 钙.....	20
2.1.5 锌及其他金属.....	23
2.2 金属离子的调节和触发作用.....	25
2.2.1 金属离子和调节酶类.....	25
2.2.2 钙的触发作用.....	28
2.2.3 由细胞质颗粒中的分泌.....	30
2.2.4 肌肉收缩的激活.....	30
第三章 电子传递和氧化还原反应.....	34
3.1 作为氧化还原催化剂的金属.....	34
3.2 电子载体蛋白质.....	37
3.2.1 细胞色素.....	40
3.2.2 蓝铜部位.....	42
3.2.3 铁硫蛋白.....	43
3.3 某些含有钼、钴和铁的酶.....	46

3.3.1	钼	47
3.3.2	钴	49
3.3.3	核糖核苷酸还原酶	51
3.4	呼吸及光合作用中的电子传递	52
第四章	对氧的处理	57
4.1	氧的活化及毒性	58
4.2	氧载体	60
4.2.1	肌红蛋白和血红蛋白	62
4.2.2	血蓝蛋白	64
4.2.3	蚯蚓血红蛋白	65
4.3	超氧化物歧化酶	66
4.4	氧化酶类	67
4.4.1	细胞色素氧化酶	68
4.4.2	蓝色氧化酶	69
4.5	加氧酶类	70
4.5.1	加单氧酶类	72
4.5.2	加双氧酶类	74
4.6	氢过氧化物酶类	76
4.7	某些激活氧的基团	79
第五章	金属代谢	80
5.1	微生物离子载体	85
5.1.1	离子载体	85
5.1.2	铁载体	87
5.2	常量金属	88
5.2.1	跨膜转位	88
5.2.2	动物的内液环境	90
5.3	微量金属	91
5.3.1	铁	92
5.3.2	锌	97
5.3.3	铜	97

5.3.4 其他金属.....99

建议进一步阅读的参考文献 100

前言

在本书中，我们主要从生物化学的角度来考虑生命系统中的金属离子问题。我们并不是要引用在化学工作者、生物化学工作者或生物化学工作者的书籍。生物化学离子是一个越来越国际化的领域。关于生物无机化学的进展及这一新领域方面知识的增长，就是在这两个例子中，何谓人们对于非金属化离子了越来越多的关注。

由于篇幅所限，我们只讨论金属离子的正常生理活性。一方面，我们不得不省略了金属缺乏或金属过量所引起的那些生物学事件中的一部分；另一方面，我们也不得不省略了由于生物系统中的金属离子浓度所引起的那些重要研究。然而生物无机化学的进步通常不是由于，而是由于新的生物无机化学家，但是这些研究工作却为我们了解这些生物学系统提供了坚实的基础。使我们能回答那些用其他方法所不能解答的问题(例如，一个铁-辅基蛋白的净电荷是多少?)。这样，本书就可以说是从水平上对生命系统中的金属离子新的有益的研究。

我们感谢唐娜·丹尼(Donna)教授和D. Fenton博士给予的帮助。他们审阅了全文并给予了宝贵的批评意见。但书中存在的任何错误或不清楚的地方均由我们负责。D. Fenton先生为本书提供了插图。作者：1973年于普林斯顿。

第一章 必需的金属及其进化

生物对于金属有许多不同的需要。对于那些仅与有机体特殊的部位相结合的金属的需要量就很小，而对另一些在溶液中的浓度以毫摩尔水平或高于此水平而存在的金属的需要量就很大。在本章中，我们首先观察有机体对金属的这些需要情况，然后再考虑它们如何反映了早期生物化学进化的过程。

金属的主要作用有两个方面：维持渗透压平衡及提供一个普通的阳离子环境。虽然一些细胞（如植物细胞）借助于其坚硬的、不可扩张的细胞壁在低渗环境中能防止它们本身的膨胀及裂解，但却不能防止高渗溶液的损害。细胞内的渗透压至少应该与细胞外的相平衡。由于细胞内的有机分子主要是阴离子，所以对于渗透压及电荷平衡二者来说，阳离子就显得更加重要。同时，它们还执行着维持和复原跨膜电位的功能。我们可以把与这些功能有关的金属（即周期表中 I A 组和 II A 组的金属）称为常量金属。它们也是海水中的主要阳离子（见表 1.1）。

表 1.1 生命所必需的元素及其在海洋中的浓度

常量元素	浓度(m mol/L)
C, H, N, O*	
Cl	536
Na	456
Mg*	56

续表

常量元素	浓度(m mol/L)
S*(SO ₄ ²⁻)	28
Ca	10
K*	9.7
P*(HPO ₄ ²⁻)	0.001
微量元素	
B	0.426
Si	0.107†
Fe	0.068
Cr	0.00096
I	0.00047
Al	0.00037
Fe*	0.00018†
Zn*	0.00016
Mo	0.000104
Se	0.000051
Cu*	0.000047
V	0.000039
Mn*	0.000036
Ni*	0.000036
Sn	0.000025
Co*	0.000008
Pb(?)	0.0000001

* 普遍需要的元素^[21], † 不同水质之间含量可相差千倍。

另一方面,已经知道,有机体为了特殊的生理功能至少需要 27 种元素(表 1.2),其中包括常量金属(钾、镁、钠、钙),六种普通需要的微量金属(锰、铁、钴、铜、锌、钼)及其他五种至少为某些生物所需的痕量金属(钒、铬、锡、镍、铝)。毫无疑问,随着实验技术的不断发展,表中的内容将不断得到充实。我们最终的目的是用生物化学的术语来阐述金属的活性。

关于有机体对金属需要的专一性，我们究竟能在什么样的程度上给以解释呢？一种回答是：在对有机体有益的金属中，其中一些由于具有独特的化学性质，因而能发挥独特的作用。本书中，我们对钙和钼给以特别的注意，因为这两种金属具有高度特殊的生理功能。另一种回答是：由于在生物中存在着对金属特异的结合位点，特别是那些亲和性很高的结合位点，只适合于同一种特殊的金属结合，别的则不行（在以后的章节里我们将会接触到有关这两方面的内容）。具有氧化还原功能的金属蛋白对金属的性质更有着特殊的要求。但仍然很难解释为什么不同的金属结合在不同的蛋白质上而就不能执行同样的生化功能。就化学水平而言，虽然铜蛋白几乎在各种各样的功能上都能模仿铁蛋白（见第三章及第四章），但当我们观察光合作用和氧化磷酸化作用的氧化还原体系时，发现它们几乎都依赖于铁。对此现象的解释可能部分地是由于历史上的原因，不仅涉及某种金属的适合性和有效性，而且还涉及到蛋白质同它结合，并同其他所需的分子相互作用的进化过程，还涉及到把它传递到适合的结合位点的代谢过程。

可以设想，当这些分子充裕的时候，对于无机物及有机物二者有关的许多生物化学功能得以演化。如果它们缺少了，细胞将会产生相应的机理，通过浓缩或生物合成加以积聚。因此，过去在环境中大量的存在，很可能是现在有机体对金属离子专一性的一个决定因素。利用化学、化石及地质学等方面研究的资料，很可能有助于阐明金属生理学的进化问题。

1.1 常量金属

在所有的活细胞中，我们都可以发现对钾和镁的大量需

要。这些常量金属 (The major metals) 是可作为各种生物大分子的对应离子 (counter-ions), 并且还能稳定这些大分子的结构。钾离子是维持与外界介质渗透压平衡的主要阳离子, 它的积累伴随着钠离子的排出(表 1.2)。在动物中, 这种

表 1.2 生命系统中常量离子浓度mmol/L

	K ⁺	Mg ²⁺	Na ⁺	Ca ²⁺
报喜盐细菌				
盐制品盐杆菌*	4570		1370	
需要的培养基	>2	>150	4600	
海洋生物				
鱿鱼轴浆	344	10	65	0.05
巨大藻类: 液泡	625		44	
胞质	434		40	
海水	10	56	456	10
植物, 淡水生物, 各种混杂生物				
巨大藻类: 液泡	80		26	
胞质	125		5	
需要的培养基	0.1		0.2	
大肠杆菌*	250	20	50	5
裸藻*	103	5	5	0.3
酵母(干)*	111	13	10	1
人类血液				
红细胞	155	2.7	21	<10 ⁻⁴
血浆	4.1	1.1	141	2.4

注: 这些资料用来说明, 在活细胞中所发现的成分在很大范围内的变化; 除了*表示 m mol kg^{-1} 外, 浓度都为 m mol 。

Na^+/K^+ 的分隔可以使可逆的跨膜电位得以演化, 而这正是神经和肌肉活动所必需的。对于不同动物的肌肉细胞, 其 $[\text{K}^+]_i$ 的最量为 $160\text{mmol/L} \pm 40\text{mmol/L}$ 。即使是海洋动物, 虽然其内液与海水的渗透压相接近, 但其最适 $[\text{K}^+]_i$ 也不会超过此值, 这可能与分化的肌肉蛋白质稳定化区域相一致。另一方面, 在神经系统中, 增加 $[\text{K}^+]_i$ 就会增加电位及内部的

离子传导,这里 $[K^+]_i$ 受总渗透压的限制($[K^+]_i \leq [Na^+]_e$,因为钠是主要的外部阳离子),在鱿鱼轴浆 $[K^+]_i$ 超过300mmol/L。

与钾相比,镁的积累较少,但仍是机体所必需的,特别是在对于细胞内磷酸盐类的稳定或激活作用中更是如此。这些化合物包括核酸和一些小分子及生物膜中的磷脂。另外,镁还能保持核糖体及微管结构的稳定。

虽然钠和钙在许多生物的细胞内外也具有很多特殊的功能,但只有高等动物对钠才有普遍的需要,作为其体液的主要阳离子。与 Ca^{2+} 和 K^+ 一起, Na^+ 是可兴奋组织中传递动作电位的一种离子。

在动物界之外,一般在植物和藻类,有时也在真菌及细菌中,也需要痕量的钙。与在动物中一样,钙常被用于细胞外表的矿物质化作用,如在某些藻类的表面即是如此。钠和钙在微生物中的存在可能仅仅表明,它们的生长是受某些因子制约的,在生长中这些金属被排出,而钾和镁则积累起来。

1.2 微量金属

在微量金属(The minor metals)中,铁、铜、锰、钴、锌和钼等六种是大多数生物普遍需要的,它们可被确定为酶的辅助因子。维生素 B_{12} 中的钴是微生物和动物普遍需要的,而高等植物还需要游离钴。在体外,锰能激活许多酶,但由于它与很多酶的结合不很牢固,所以它在体内的许多特殊的生化功能难以证实。初步的实验证明,一般对镍也是需要的。它与细菌对二氧化碳的固定有关,能激活一种植物脲酶,对鸡的发育是必需的。它在哺乳动物血浆中由一种特殊的蛋白

质输送的。

尚不明白其余的微量元素是否为普遍所需要。某些可能仅为较高等的生命形式所需。钒为绿藻，酵母及（象锡和铬一样）大鼠——所有的真核生物所需。在肉类、谷类和某些酵母中所发现的一种分子量为3—500含铬的“葡萄糖耐受因子”，与动物中胰岛素对糖代谢的控制有关。铝为玉米所需。有证据说明大鼠类需要铅。由于生物能够从非常稀的溶液中，甚至是从化学药品的杂质，空气中的灰尘或由容器壁的溶解物中积累痕量元素，因此在确定某些痕量元素是否需要时，往往给实验工作造成一些困难。

然而，仅仅根据在生物体内积累甚至代谢，仍然不能说明某种金属是生理所需。某些植物能够吸收镍至其灰分重量的25%。已知一些海洋生物富含钛、钒、铬、铌及铯。但令人很难相信这能代表生物学上的需要。哺乳动物对镉的代谢看来是一种解毒机理，著名的细菌能使汞甲基化作用，可能也同样是一种解毒作用。

1.3 金属及早期生物化学进化

生命的起源是生物学中最有趣的问题之一。地球的历史距今约为四万五千亿年，在已确定为二万六千亿年及可能为三万三千亿年前的化石中，已经鉴定当时的微生物形式酷似蓝绿藻。同样，“化学化石”（可能为生物学起源的）诸如正烷烃类化合物、类异戊二烯、卟啉及可能为氨基酸的化合物也已得到鉴定。尽管生命在系统发育上是很原始的；但从生物化学上看，已是相当发展了。

进一步探究生物化学进化的过程，是一个推论的问题。根据以下两种方法：首先是研究现存物种。尽管自古以来可

能会有一些变化，但仍然可以通过比较蛋白质的类型和氨基酸排列顺序及测定种间 DNA 的亲缘关系，来对这类“原始的”生物进行研究。例如，曾经推测，光合细菌和化学自养菌是由那些对空气中的氧气不适应的早期生命形式的幸存者演化而来的。对铁氧化还原蛋白、红素氧还蛋白及黄素氧还蛋白顺序的综合研究将会得出细菌的进化体系，这种体系与细胞色素 C 和血红蛋白所揭示的高等生命形式的进化体系相类似。

第二种方法是推测地球的原始环境，从理论到实践进行与此有关的化学方面的研究，其中包括对某些有关的金属离子的考虑。虽然关于从地球内部发射出来的早期大气的本质是有争论的^[24]，但是一般认为它在化学上处于还原状态，而且不含氧气。很可能类似现代的火山气体（含 N_2 , CO_2 , 少量的 H_2 及其他痕量气体），或是一个更为还原的混合物，包含大量甲烷和氨。自然界的放能过程（紫外辐射、火山、光照、放射性等）以及同有活性或催化性矿物质的接触，导致了有机化合物的形成，并从中产生了异养型的生命。根据这样的设想模仿“前生物”条件的实验，已经能获得诸如氨基酸、含氮碱基和卟啉等化合物。有证据说明，在陨石所带的有机化合物中存在着类似于卟啉的有机碱。卟啉和铁可自发地形成血红素。

很有可能，最初由水的大气光解作用所产生的氢由于重力关系散失于太空中，以及还原态的含碳化合物不断地沉积于海底，地球的表面便越来越处于氧化状态。随着营光合作用的生物开始释放氧气，还原态的化合物在海洋及空气中大量消失，大致经历了七万亿年（从二万五千万年前到一万八千万年前），大气由缺氧状态转变为有氧状态。这一变化的两个深远后果是：首先，活细胞必须发展嗜氧的生物化学过

程，或寻找残存的无氧的小生物环境。其次，大气外层出现了臭氧层，能够防御太阳的紫外线辐射，使生命逐渐移向浅水地带，直到逐渐占领地球表面。

另外，由于某些元素的不断氧化，地球的矿物质环境也会受到影响。按此推算^[2]，可以得到金属离子在溶解性和可利用性方面的顺序。过渡金属的广泛的类型如下：开始（即最低的氧化还原电位， -325mV ），绝大部分的铁可能是以 Fe_3O_4 的形式存在，海洋中可能含有高达 0.2mmol/L 的 Fe^{2+} ，硫很可能以硫化亚铁，黄铁矿（ FeS_2 ）或磁黄铁矿（ $\text{Fe}_{0.86}\text{S}$ ）的形式存在于铁沉积物中。锰可能曾大量地存在，可能高达 50mmol/L 。钼可能形成硫化物，与铁混合，或以 MoS_2 的形式存在。铜可能以高度难溶的硫化亚铜的形式存在，只有在被氧化后铜才可能从中释放出来。钴和锌的情况很可能也是如此。此后，硫醇和胺的亚铜复合物，最后 Cu^{2+} 可出现于溶液中。随着进一步的氧化， Fe^{2+} 和 Mn^{2+} 可能变成氧化态的，并以 FeOOH 和 MnO_2 的形式沉积下来，它们在海洋中的浓度则降至目前的低水平。（大约三万七千亿年前沉积在铁矿石中的 Fe^{3+} 提供了关于铁沉积的早期资料，但不能证明其生物学活性。）所有这些变化都可能先于氧在空气中的出现。

碱和碱土金属仅间接地受环境中变化着的氧化水平的影响。它们的浓度受石英和硅酸铝平衡的影响，因而可能变化不大。

我们应如何把环境中可溶金属的这些变化类型与生命的起源和进化联系起来呢？从我们现有的关于配价配体反应性的知识出发，不用怀疑，前生物的化学反应是借助于金属离子的催化并且很可能是由此而定型的。吡咯围绕着一个二价金属离子形成还原型的卟啉就是一个例子。海洋中的碳水化合物浓度对于早期的生物化学的发展来说可能是太稀了，很

可能只在某些特殊的地点如海潮退后残留的小量积水中（具有矿物质的表层）比较有利于前生物化学的发展。由于 Mg^{2+} 的大量存在而且具有高的电荷/半径比率，所以可能起很重要的作用。今天镁离子仍支持着许多基本的细胞代谢过程。

游离二价铁离子和硫化亚铁二者对早期的生命也是有用的。利用这些物质，氧化还原蛋白，铁氧还蛋白和红氧还蛋白可以自然地由它们的脱辅基蛋白装配起来。基于上述以及其他的原因，细菌的铁氧还蛋白可能是最早的结合蛋白质之一。铁氧还蛋白具有与发酵、光合作用及氢代谢有关的功能。卟啉和血红素的非生物合成已如上所述。因此，细胞色素类化合物也可能是相当早发生的，与锰及一种含镁的卟啉（叶绿素）一起，为光合作用提供了催化剂。

我们可以推测生命早期进化的过程就是化学转折的连续过程。早期的细胞对前生物化合物的发酵作用导致可代谢底物的减少，并释放出二氧化碳、氢或还原型含碳化合物。光合作用提供了一个逆转此过程的途径，但还原型化合物因沉积而逐渐减少，意味着必须开拓具有还原能力的无机化合物的来源。最后，氮和硫化物将转变成硝酸盐、偶氮和硫酸盐，为了合成作用的目的，还必须能从氧化型化合物中重新获得氮和硫。我们可以设想，在这一方面，钼已在化学上表现了其特别的作用，因为今天钼对于硝酸盐，偶氮和亚硫酸盐的酶促还原是唯一必需的。

随着光合作用所需的还原能力的其他来源的消失，蓝藻或它们的祖先开始从水中捕获电子，这样就产生了新的转折。导致氧气的出现。氧，特别是它的副产物超氧化物和过氧化物对活组织是有害的，当它开始积累时，大多数的厌氧生物都被消灭了。那些幸存的生物变成了好氧的，而且发展了具有血红素辅基的过氧化氢酶和过氧化物酶，能破坏过氧化