



生命科学中的化学问题

王 夔 主编

北京大学出版社

内 容 简 介

为了动员更多的化学工作者参与生命科学的研究，中国化学会举行了首届“生命科学中的化学问题讨论会”，讨论了化学研究在生命科学中的地位，研究了应如何充分发挥化学家的作用，并由此推动化学学科的发展。根据与会专家们的报告，选编了这本文集，供化学、生物以及对生命科学研究有兴趣的各界人士参考。

生命科学中的化学问题

王 夔 主编

责任编辑：李宝屏

*

北京大学出版社出版

(北京大学校内)

北京大学印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

787×1092毫米 32开本 3.125印张 71千字

1990年2月第一版 1990年2月第一次印刷

印数：0001—3,000册

ISBN 7-301-01030-3/Q·029

定价： 1.70元

序

生命科学研究与其应用的迅速发展主要是因为近年来从分子水平研究生命现象的结果，而这一层次的研究又是应用化学理论、观点和方法的结果。另外，这些研究不断提出新信息，不断提出新问题，形成了对传统化学的挑战。可以估计到在解决生命科学中的化学问题时，必将引起化学领域中的新的突破。考虑到这些趋势，考虑到越来越多的化学工作者将进入生命科学研究领域的状况，中国化学会于1987年11月举行了“生命科学中的化学问题研讨会”，讨论了化学研究在生命科学中的地位，研究了我们应该如何充分发挥作用并且推动化学学科的发展。会上我们邀请了一些同志从不同角度做了报告。根据化学界同人的要求，我们选编了这一文集，收录了部分报告，供大家参考。

这些报告以及整个会议都充分说明：

1. 化学的理论、观点和方法在整个生命科学中起着不可缺少的作用。在生命科学中有宽广的、崭新的领域急待我们去开发。
2. 近年来应用生物科学(特别是生物技术)形成热点，但应用生物科学能否实际应用必须依靠化学。
3. 化学与生命科学的结合可以产生新理论、新技术与新学科。它们将冲破原有化学的和生物科学的框架，形成自然科学和应用科学发展的新高潮。

在会议过程中，讨论了当前的形势，一致认为必须动员

更多的化学工作者参与生命科学研究，必须抓住这一高潮初起的时机，结合我国实际情况选择研究方向，及早组织力量开展工作。与会代表还提出培养能在化学和生命科学交界处进行工作的人才是非常重要的，希望能对如何培养这种交叉学科人才进行研究并及早采取措施。我们希望这一文集能够使读者认识到及早组织这方面研究以及及早安排这方面人才培养的必要性。

如果说21世纪将是生命科学光辉灿烂的时代的话，我们可以说化学科学通过与生命科学的结合，在下一个世纪里同样是光辉灿烂的。

编 者

1988年2月

目 次

- 一、生物体内信息传递的分子基础.....刘寅曾 (1)
- 二、生物膜研究的几个“热点”杨福愉 (13)
- 三、化学在生物工程领域面临的挑战
.....计亮年 莫庭焕 (19)
- 四、医药领域中的核酸化学.....张礼和 (30)
- 五、生命科学中的化学与国防科学的发展.....陈冀胜 (44)
- 六、环境与生物无机化学.....彭 安 (55)
- 七、现代生命科学向化学提出的问题.....王 夔 (64)
- 八、蛋白质立体结构和分子设计
.....徐筱杰 李根培 唐有祺 (75)

一、生物体内信息传递 的分子基础

刘寅曾

(中国科学院有机化学研究所)

生物体的各种功能能有条不紊地进行，对变化了的外界环境能及时调节和适应，这是由于生物体内存在着信息传递系统。信息传递是生物体的主要功能之一。

生物体内的信息传递发生在细胞间及细胞内。细胞间的信息传递是通过激素系统及神经系统进行的。在激素系统中，有三种方式传递信息（图1.1）：1. 自分泌方式，细胞所分泌的激素作用于自身细胞膜上的受体；2. 旁分泌方式，细胞所分泌的激素作用于邻近细胞膜上的受体；3. 内分泌方式，内分泌细胞分泌的激素流入血液，然后再作用于靶细胞上的受体。激素系统传递信息较慢，有时可达几小时。神经系统中（图1.2），信息传递是通过神经元在突触前释放神经递质，然后作用于突触后的靶细胞上的受体；有的神经元释放递质于血液中，再作用于靶细胞。神经系统传递信息较快，只有几个微秒。作用于靶细胞上受体的激素或神经递质称为第一信使。

第一信使作用于靶细胞上的受体，结果在细胞膜上及膜内发生一系列的反应，这就是信息在细胞内的传递过程。外部信号（即第一信使）与细胞膜上的受体结合（图1.3），引

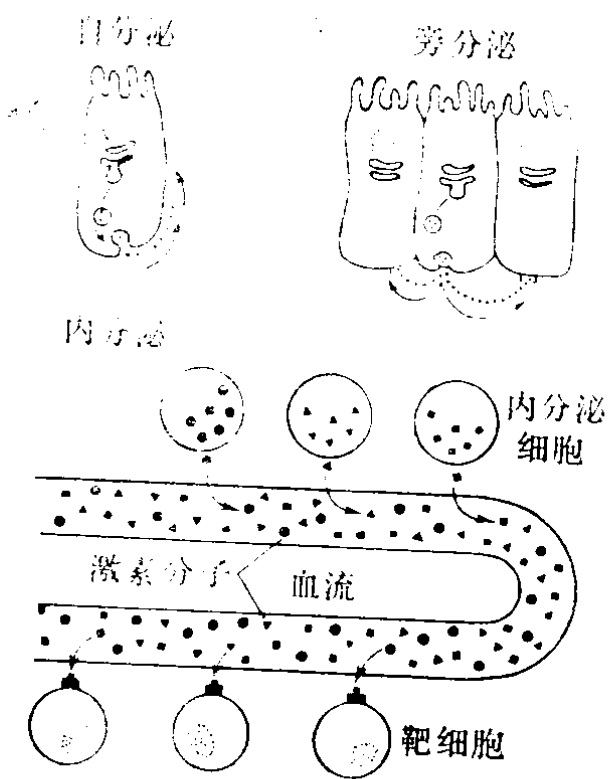


图1.1 激素系统的信息传递

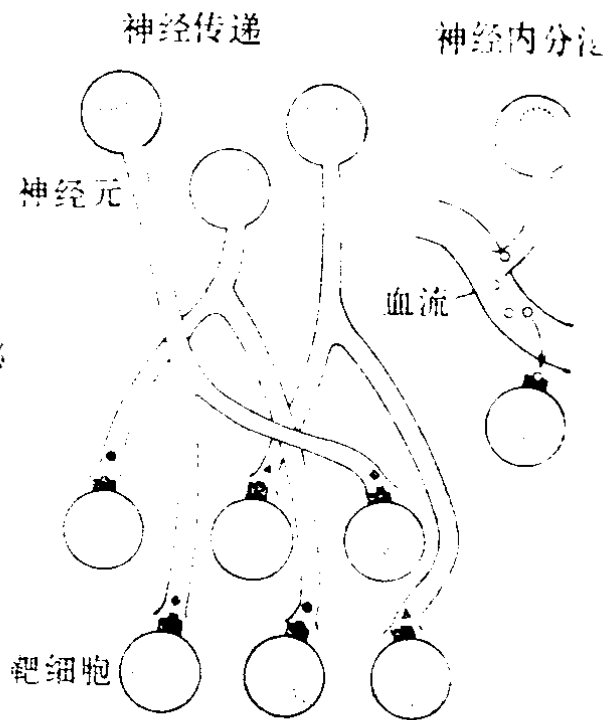


图1.2 神经系统的信息传递

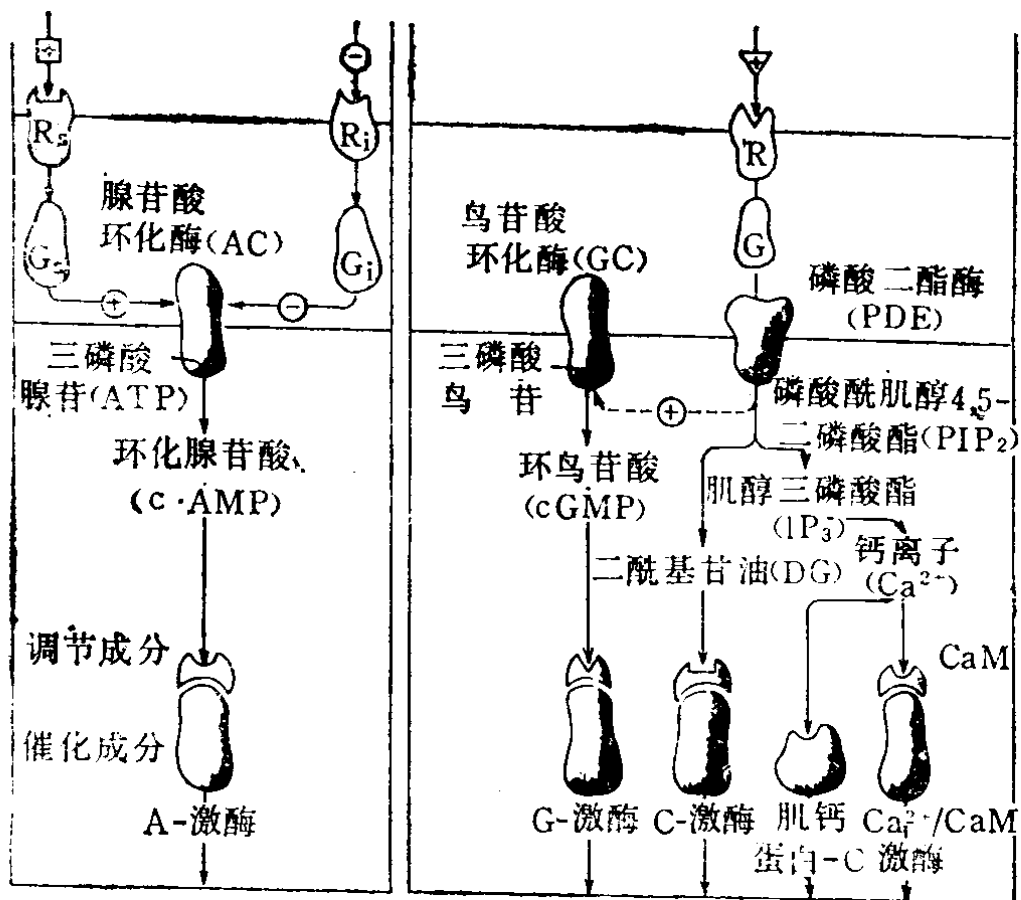
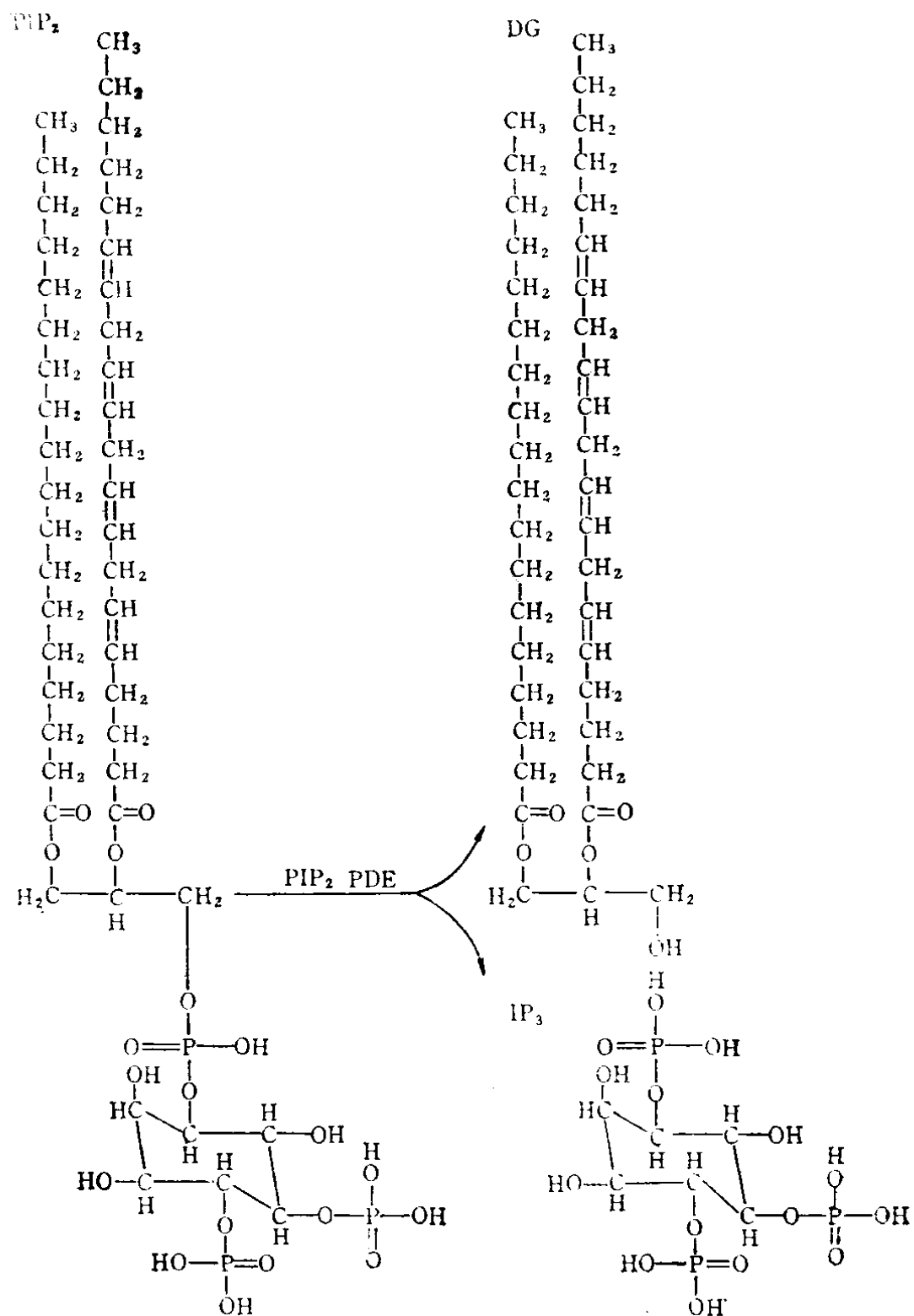


图1.3 细胞内的信息传递



起受体的构象变化，此种变化跨膜传至所谓G蛋白，使G蛋白与来自细胞内的三磷酸鸟苷(GTP)结合，它使前者形成一种能使腺苷酸环化酶(AC)活化的构象，活化的腺苷酸环化酶在细胞内使三磷酸腺苷(ATP)转化成环化腺苷酸(cAMP)。至此外部信号经过跨膜作用转化成内部信号即cAMP，此称为第二信使。G蛋白有两种，激发的G蛋白 G_s 及抑制的 G_i ，与之相应的有两种受体 R_s 及 R_i 。在号一方式中，G蛋白活化磷酸二酯酶(PDE)，使磷酸酰肌醇-4,5-二磷酸酯(PIP_2)转化成二酰基甘油(DG)及肌醇三磷酸酯(IP_3)，一对第二信使， IP_3 能使钙离子释放，而DG可活化蛋白激酶C(C-kinase)，第二信使在细胞内发生一系列生理生化变化，以至表现多种生物功能。

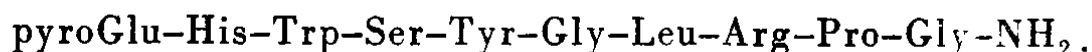
第一信使和第二信使都是特殊结构的有机化合物。因此生物体内的信息传递实质上也是化学物质的传递。作为第一信使的信使物质有甾体、多肽、氨基酸、儿茶酚胺类等。

甾体和多肽为两大类激素。前者具有17个碳原子构成的甾族骨架，后者是氨基酸以一定程序联接起来的链状物。甾族骨架上相连不同基团以及氨基酸的组成及顺序不同将导致这类激素具有不同的功能。

生殖系统的激素研究得比较清楚。在月经初期，丘脑(hypothalamus)，在脑区的影响下，分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone，有时也称LHRH)，经血流至垂体(pituitary)，与垂体细胞膜上的受体结合而释放促黄体激素(LH)及促卵泡激素(FSH)，从而刺激卵巢中滤泡的生长。滤泡将胆固醇转化成雌二醇(cotradiol)流入血液。雌二醇促进子宫生长发育。几天后垂体释放一定量的促黄体激素，它能使卵巢滤泡转化成黄体(corpus luteum)，黄体分

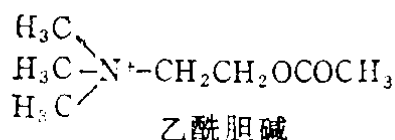
泌孕酮(progesterone)及少量雌二醇,促使子宫内膜转化并使血流增加,减缓子宫收缩。因此雌二醇及孕酮协同作用使子宫内膜接受受精卵。排卵后,如未受精,黄体退化而停止合成孕酮。在月经循环过程中,各腺体释放的激素是严格被控制的,以使血液中的某种激素达到一定的浓度,这是通过反馈过程来实现的。例如在卵巢中释放的雌二醇,不仅作用于子宫的靶细胞,而且也作用于垂体和丘脑,抑制性腺激素的释放,因此在血液中雌二醇的量也决定了另一种激素的释放量。

丘脑和垂体所释放的都是一些肽类激素。如性腺激素释放激素(LHRH)是一个含十个氨基酸的多肽:

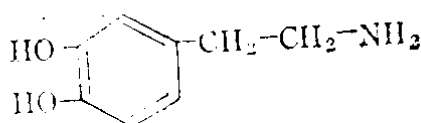


促卵泡激素及促黄体激素是分子量较大的蛋白或糖蛋白。在这里能对垂体激素起调节作用的不是垂体而是多肽激素。丘脑释放的多肽激素一般分子量较小,而垂体产生的某些激素分子量较大。现在认为丘脑-垂体-腺体三者之间互相促进和制约,形成了生物体内信息传递和调节的完整性。

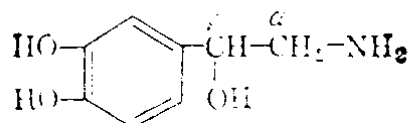
首先被发现神经递质是乙酰胆碱(acetylcholine)和儿



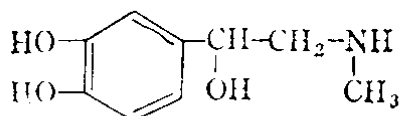
茶酚胺类(如多巴胺、去甲肾上腺素及肾上腺素)。后者可被认为是酪氨酸的衍生物。



多巴胺(DA)



去甲肾上腺素(NE)



肾上腺素(E)

60年代，人们发现某些氨基酸如γ-氨基丁酸、谷氨酸、门冬氨酸及甘氨酸也是神经递质，5-羟色胺也属这一类。70年代起，人们又发现肽类也有神经递质的功能。如脑啡肽，物质P，缩胆囊肽等。

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

蛋-脑啡肽

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

亮-脑啡肽

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

物质-P

Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Val-Ser-Met-Ile-

Lys-Asn-Leu-Gln-Ser-Leu-Asp-Pro-Ser-His-

Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-

|
SO₃H

Met-Asp-Phe-NH₂

缩胆囊肽

现已发现，内源性的脑啡肽有与吗啡类似的功能。这类肽亦可称为“神经肽”，至今已发现约有50种神经肽。在体内，脑啡肽以前体蛋白的形式存在，即前脑啡肽A及前脑啡肽B。在前脑啡肽A中，有6段蛋-脑啡肽序列及1段亮-脑啡肽序列。然而在前脑啡肽B中，只有三个亮-脑啡肽序列。并在脑啡肽序列前后，均发现有双硷性氨基酸（精氨酸及赖氨酸）。

酸)的排列,在酶的作用下,在两端的硷性氨基酸处发生酶解,释放出脑啡肽。这类神经多肽及其类似物的研究,可推动一代新药的出现。

到目前为止,所发现的第二信使物质仅寥寥数个。为什么如此众多的第一信使物质只通过少数几个第二信使分子的传递而产生各种不同的生物功能?至今,生物学家对此亦未作出很好的回答。有没有可能存在着很多尚未被发现的第二信使物质?由于这类物质的含量低、变化快、捕捉和分析鉴定都比较困难,这无疑对化学家提出了新的挑战。

信息传递的另一方即受体。现在知道受体是存在于细胞膜上的复合蛋白(糖蛋白或脂蛋白)。药物学家对受体的研究进行了很多工作。如研究得最多的乙酰胆碱受体,目前已能拿到毫克量的纯品,为含5—6%糖的糖蛋白(亦发现含有N-乙酰基D-葡萄糖胺)。不同来源的受体的分子量不同,如从电鳗中分到的乙酰胆碱受体,由二个亚基组成,分子量分别是42000及54000。电鳗的胆碱受体亚基分子量为26000—64000。各种受体的氨基酸分析表明,含有相当高的脯氨酸、芳香氨基酸及亲水性氨基酸。圆二色散光谱表明有34%的 α -螺旋及24%的 β -折迭的二级结构。

受体对激素及神经递质等信息分子具有特异性的相互作用,极微量的信息分子与受体相互作用便能产生生物效应。化学家和药物学家对具有相同效应的药物分子(激动剂)及阻断这种效应的药物分子(拮抗剂)进行结构上的比较,可以发现这些分子中存在着结构上相似的部分。这部分结构可被认为是作用于受体的部分;在受体上也存在着与这部分结构紧密互补的部分,从而发生相互作用。如吗啡及其类似物的分子中,不论是激动剂或拮抗剂,都存在着酪氨酸的部分结构。

(图1.4)。又如上述的脑啡肽具有与吗啡相类似的作用。在化学上,他们属于肽类,而吗啡是一种生物硷。结构上,脑啡肽N端的第一个氨基酸是酪氨酸,与吗啡的部分结构相似(见图1.5)。而且发现所有目前已知有吗啡样作用的脑啡肽类似物中,其N端必须是酪氨酸,否则便失去活性,因此酪氨酸的部分结构是关键部位,可能与吗啡受体发生特异的结合。

在现已知的数百种甜味分子中,尽管其化学结构类型各不相同,但都可发现在这些分子中存在着双氢键的部分结构(图1.6)。在这些分子中都具有称为A—H, B的部分结构,其中在与受体结合点形成氢键配对时,A—H是质子给予体,B是质子接受体。A与B之间的距离为 $2.5-4\text{\AA}$ 。具有这样的部分结构是分子具有甜味的必要条件(但不是充分条件)。

近年来,由于分子生物学的发展,为蛋白质的一级结构测定提供了一个十分有力的工具,即cDNA方法。在这个方法中,蛋白质的氨基酸序列由与此蛋白相应的基因中DNA的顺序来推断,而不是用常规的对蛋白直接进行Edman降解法来决定其排列。由于受体是较大的蛋白,提取又十分困难,因此用cDNA的方法能十分有效地提供它们一级结构的知识。

阿朴脂蛋白(apolipoprotein)是一种可溶性的血浆蛋白。功能是输送各种脂质至各细胞。阿朴脂蛋白E是含299个氨基酸的蛋白。其受体,阿朴脂蛋白B-E受体由cDNA方法测定为含839个氨基酸的糖蛋白。用计算机辅助对其一级结构进行分析,发现从N端的322个氨基酸,可大致分为8个重复单元,每个单元含40个氨基酸,其中有很多胱氨酸及酸性氨基酸,前者的二硫键可稳定构象,后者使阿朴脂蛋白带负电性。对阿朴脂蛋白E的一级结构分析,发现其顺序中的 Arg^{142} , Arg^{145} , Arg^{146} 均带正电性,并处于 α -螺旋同一侧

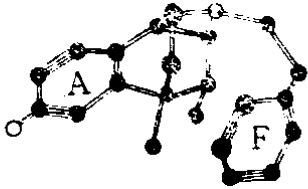
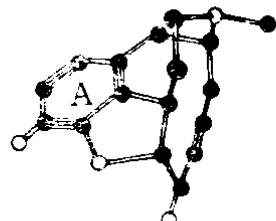
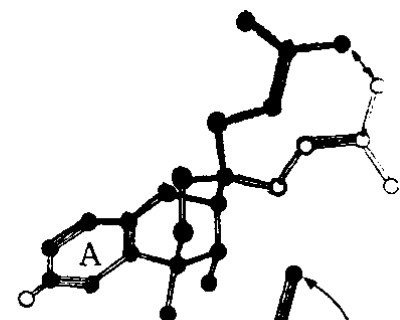
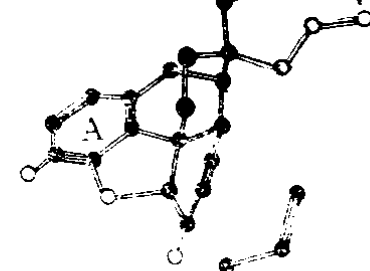
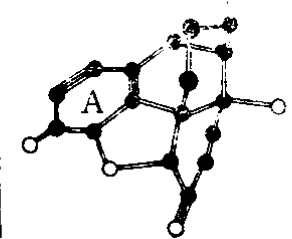
强激动剂	phenazocine	
激动剂	吗啡	
弱激动剂	美散痛	
兼有的激动剂-拮抗剂	镇痛新	
伴有一些激动剂活性的拮抗剂	丙烯吗啡	
纯拮抗剂	纳洛酮	

图1.4 吗啡及其类似物的结构比较

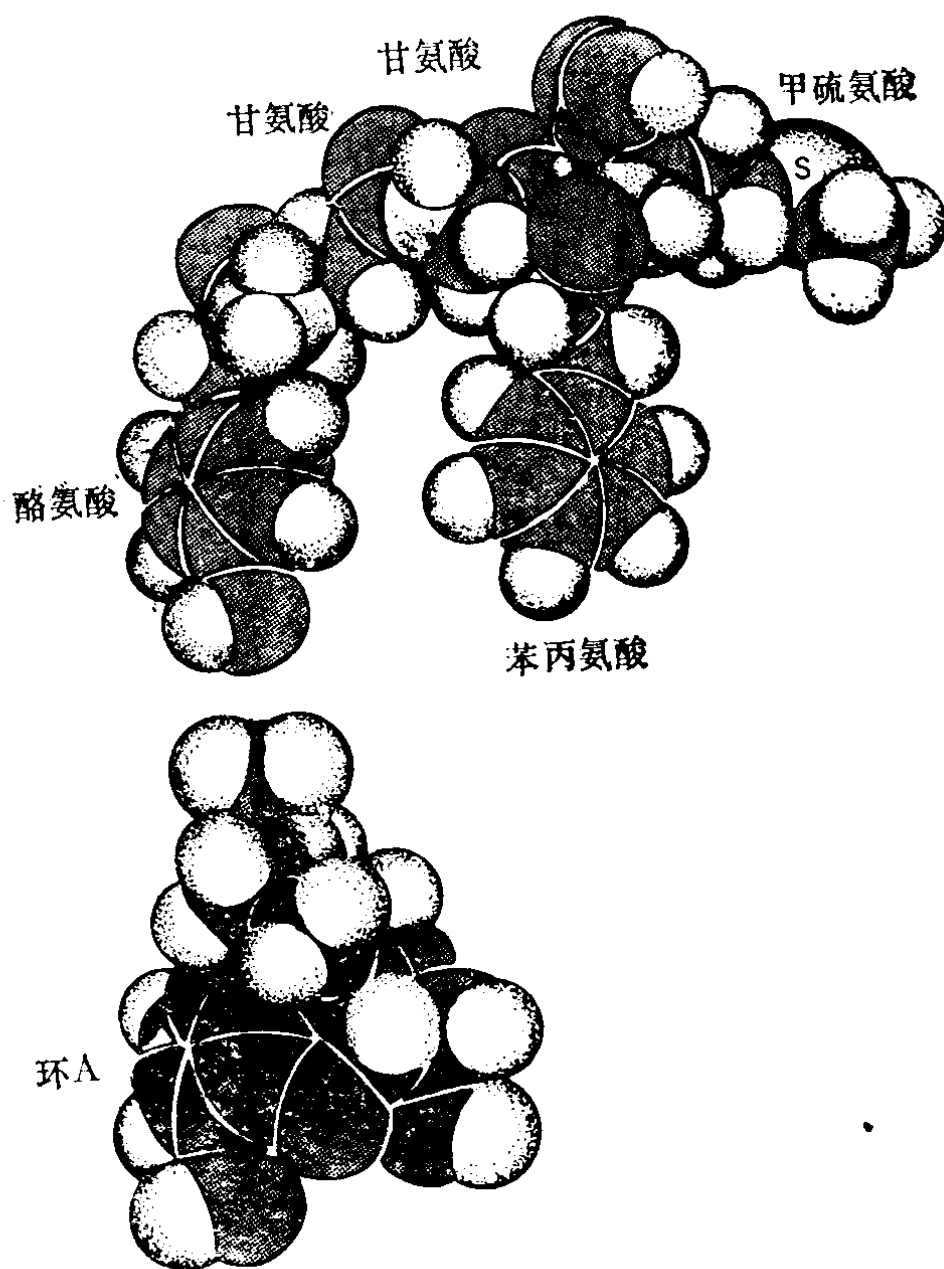


图1.5 吗啡与蛋-脑啡肽分子模型

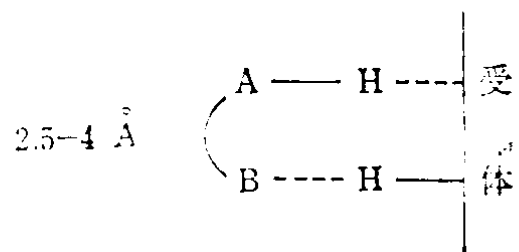


图1.6 甜味分子的双氢键模型

面，因此能通过盐键与受体中带负电性的部位发生相互作用。每个受体分子可与四个阿朴脂蛋白结合，即受体中每个带负电性的重复单元可与一个分子的阿朴脂蛋白配位。

Loof 等用 Eisenberg 的平均螺旋增长矩(μ_H)及平均增水距(H_i)的概念，对阿朴脂蛋白及其受体分子进行理论分析，得到与上述相似的结论(图1.7)。他发现阿朴脂蛋白在残基136—160及214—236的范围， $\langle H_i \rangle$ 很小，而相应的 $\langle \mu_H \rangle$ 较大，在136—160范围内含有很多硷性氨基酸，呈正电性。在阿朴脂蛋白的受体中发现，残基在26—38，70—83，108—119，148—159，196—208，238—248，279—289，330—342处的 $\langle H_i \rangle$ 很小，十分亲水。在这些顺序中含有至少4个酸性氨基酸，呈负电性，与上述的8个单元正好吻合。利用这种方法，可提供有用的关于构象和相互作用的知识。

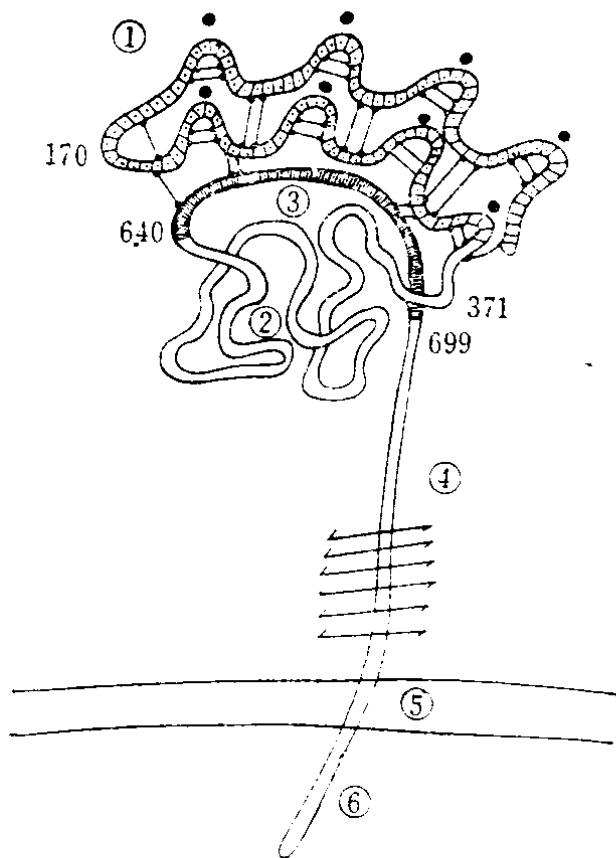


图1.7 阿朴脂蛋白受体图示模型，带黑点的部分为8个重复单元

除了由于受体的含量极少、分离又困难之外，当将受体从膜上溶解下来后，随着膜完整性的消失，受体蛋白分子的构象也发生了变化，很难保持其本来的面目，增加了研究的困难性。这一综合性的课题涉及生化、有机化学、药理学及化学动力学等学科，需要共同努力才能有所进展。

受体及信息分子（主要是具柔性的多肽激素）本身除了有一级结构外，还有二级结构及高级结构，维持这种结构的本质，实质上是分子间的非共价键相互作用（二硫键是共价键，能维持特定构象），即盐键、增水键、氢键等的相互作用。受体与信息分子的相互作用以致产生生物效应的本质，也是这些键的相互作用的结果。生命现象的其他方面，如免疫系统中抗原和抗体相互作用，酶和底物的相互作用等在本质上也是这种非共价键的相互作用的结果。这些相互作用的概念虽然在很早以前就已提出来了，但对它们的深入了解、科学分析及定量描述，却远远不如我们对共价键、离子键及配位键的了解。

生命运动是一种更为高级的运动。它提出的问题和我们要进行探讨的问题，都不是能用我们过去的概念、方法所能解决的。生命科学向化学家提出了一个广阔的研究天地，需要化学家用新的概念、新的理论和新的方法来迎接新的挑战。