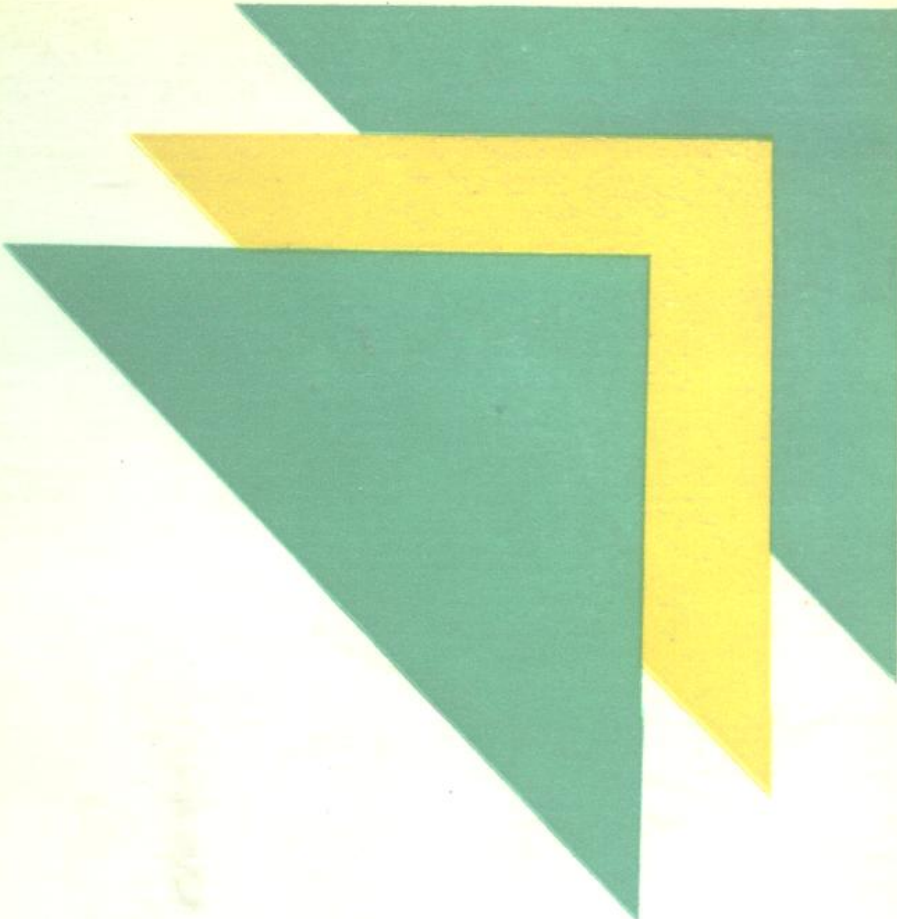




● 化学进展丛书

化学与生命科学

惠永正 陈耀全 主编

化学工业出版社

Q5-53/001

068515

化学进展丛书

化学与生命科学



200355882

惠永正 陈耀全 主编



化学工业出版社

(京) 新登字 039 号

化学进展丛书

化学与生命科学

惠永正 陈耀全 主编

责任编辑: 何曙霓

封面设计: 顾天晔

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里3号)

化学工业出版社印刷厂印刷

东升装订厂

新华书店北京发行所经销

*

开本 $850 \times 1168 \frac{1}{32}$ 印张 $17\frac{1}{8}$ 插页 2 字数 496 千字

1992 年 12 月第 1 版 1992 年 12 月北京第 1 次印刷

印 数 1—2,200

ISBN 7-5025-1019-2/TQ · 594

定 价 15.90 元

内 容 简 介

本书系《化学进展丛书》之三。全书由 12 篇综述性文章构成，内容包括了生物系统中的无机化学反应，由磷脂代谢产生的化学信息分子、生物大分子（蛋白质、糖及糖蛋白和核酸）的化学，生物催化体系的模拟和作为生物膜模型的脂质体的化学等领域近年来国际、国内的主要进展。本书从化学的角度，试图说明化学科学在现代生物学的创立和发展中所起的作用，以及化学与生物学互相渗透与促进的关系。

本书可供从事生物无机化学、生物有机化学及生命科学的教学和科研人员、科研管理人员阅读参考，也可供对生命科学有兴趣的化学工作者，高等院校化学系、生物系、生物工程系的大学高年级学生、研究生作选修课的教学参考书用。



CHEMISTRY AND LIFE SCIENCES

Edited by
Hui Yongzheng and Chen Yaoquan

*Shanghai Institute of Organic Chemistry,
Chinese Academy of Sciences*

5747/20



Chemical Industry Press, Beijing, China

1991

本书撰稿人

(按姓氏笔划排列)

王 夔	北京医科大学药学院	北京100083
叶蕴华	北京大学化学系	北京100871
刘寅曾	中国科学院上海有机化学研究所	上海200032
刘望夷	中国科学院上海生物化学研究所	上海200031
吴毓林	中国科学院上海有机化学研究所	上海200032
陆德培	中国科学院生态环境研究中心	北京100083
陈耀全	中国科学院上海有机化学研究所	上海 200032
金由辛	中国科学院上海生物化学研究所	上海 200031
施蕴渝	中国科学技术大学生物系	合肥 230026
夏宗芾	中国科学院上海有机化学研究所	上海 200032
钱瑞卿	中国科学院上海有机化学研究所	上海 200032
梁康宁	中国科学院上海有机化学研究所	上海 200032
惠永正	中国科学院上海有机化学研究所	上海 200032
褚季瑜	华东化工学院精细化工系	上海 200237

编 者 的 话

在各位作者的努力下,《化学与生命科学——生物无机化学与生物有机化学进展》出版了。

化学与生命科学的交叉和互相渗透,是化学科学发展的大趋势。从历史上看,化学科学的成就为生命科学的发展提供了思想的和物质的(包括方法学的、技术的和材料的)基础。化学向生命科学学习,模拟生命体系中的化学反应,使化学反应实现温和、快速、定向、高选择性,正是化学家世代的追求。本书的编写是一次尝试,希望能引起更多的化学界同仁关心化学和生命科学的结合。

我们感谢为本书的出版作出贡献的所有人员,特别感谢计亮年教授、陆仁荣教授、王绮文教授、徐筱杰教授、刘望夷教授阅读了本书的部分章节并提出宝贵的意见,感谢化学工业出版社的编辑为本书的出版所付出的辛勤劳动。

我们诚恳地欢迎读者对本书提出批评。

编者

1990 年 12 月

于上海

目 录

编者的话

1. 绪论	惠永正	(1)
2. 生物系统中的无机化学反应	王 夔	(5)
3. 生物活性肽研究进展	刘寅曾 褚季瑜	(38)
4. 蛋白质一级结构的测定	钱瑞卿	(83)
5. 糖蛋白及寡糖化学	陆德培	(128)
6. 核酸一级结构测定方法的发展	金由辛 刘望夷	(184)
7. 多核苷酸的化学合成及应用	陈耀全	(224)
8. 生物催化体系的模拟	叶蕴华 褚季瑜 刘寅曾	(274)
9. 磷脂代谢与化学信息分子	吴毓林	(327)
10. 微泡体和脂质体的化学	惠永正 梁康宁	(378)
11. 二维核磁共振波谱研究蛋白质和核酸的溶液构象	施蕴渝	(437)
12. 生物大分子的三维结构	夏宗芴	(491)
常用略语表		(535)

CONTENTS

Foreward

1. Introduction

Hui, Yongzheng

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

2. Inorganic chemical reactions in bio-systems

Wang, Kui

School of Pharmacy, Beijing Medical University

3. Progress in the studies of biologically active peptides

Liu, Yinzeng

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

Chu, Jiyu

Department of Applied Chemistry, East China College of Chemical Engineering,
Shanghai

4. Determination of primary structure of proteins

Qian, Ruqing

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

5. The Chemistry of glycoproteins and oligosaccharides

Lu, Depei

Research Center for Eco-Environmental Sciences, Academia Sinica

6. Development of methodology for the determination of primary structure of nucleic acids

Jin, Youxin and Liu, Wangyi

Shanghai Institute of Biochemistry, Chinese Academy of Sciences

7. Polynucleotides: their chemical synthesis and applications

Chen, Yaoquan

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of sciences

8. Simulation to biological catalytic systems

Ye, Yunhua

Department of Chemistry, Beijing University

Chai, Jiyu and Liu, Yinzeng

9. Phospholipid metabolism and chemical messengers

Wu, Yulin

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

10. Chemistry of micell and liposomes

Hui, Yongzheng and Liang, Kangmin

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

11. Investigations of solution conformation of proteins and nucleic acids by two-dimensional NMR

Shi, Yunyu

Department of Biology University of Science and Technology of China, Hefei

12. Three-dimensional structure of biological macromolecules

Xia, Zongxiang

Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

Glossary of Abbreviations

绪 论

惠永正

化学作为一门古老的科学对人类文明和社会进步贡献良多，在绵长的发展过程中，它始终充满活力，近年来的进展更是引人注目。

当代化学的一个特点就是化学研究越来越与生命现象挂钩。从广义上讲，天然产物和生物高分子的研究都应属于这一范畴，前者曾是近代化学特别是有机化学发展的初始。但是现在我们所讲的与生命现象的联系，已经不只是停留在从前的研究天然产物或代谢物的结构解析和全合成的水平上了，而是与体内和体外发生的化学过程相关连或者是对它们的模型体系的研究。历史上化学家从分子水平研究了重要生命物质如蛋白质和核酸的结构，这些构成了当今最活跃的学科——分子生物学的基础。如今化学家又在更深的层次上即分子和分子集合体水平上了解和认识更为复杂的生命现象，这就是现阶段生命过程化学研究的目标。可以相信，随着今后人们对生命现象本质认识的提高和深化，一定会将化学带入一个新天地，从而给人类社会的进步以深刻影响。基于这一认识，当化学家在预测或规划未来化学发展的方向时，都将把与生命现象关连的化学放到十分重要的地位。近年来，Pimentel 等组成的委员会受美国科学基金会的委托，对今后的化学提出的主要优先发展方向内，有很多都渗入了对生命现象的研究。国外的一些著名科学家在预测今后 5 年或 20 年化学在基础和应用方面的进展时，也一致认为与生命过程有关的领域会占相当大的份额。

化学是在分子水平研究物质运动的科学。生命运动的基础是生物

体内物质分子的化学运动。因而，揭示生命运动的规律必以认识生物体内的物质分子及其运动为前提。再者，生物体内的化学反应有温和、定向、高选择性、高产率的特点。这正是化学家所企望的。对生物体内化学反应的认识与模拟，也必为化学科学的发展提供新的可能性。化学家参与生命科学研究的主要武器在理论上是分子的微观结构概念和键力、非键力相互作用，化学反应动力学与机理等，在实验上是分离、成分与分子结构分析，合成与模拟，反应速度与过程的测定等。化学对于生物物质的研究对象已由常量、稳定的物质发展到微量、不稳定的物质，由单一分子发展到分子集合体，由静态的研究发展到动态的研究，对生命化学过程的研究已深入到飞秒级的快速过程。这就要求化学家在研究生命过程的化学问题的同时，进一步发展化学的概念和手段。

从化学的角度来研究生命过程，显然与从生物学和医学出发要有所不同，大致可以认为主要应从以下两方面出发和归宿：用纯化学手段在分子水平上了解生命现象的本质；借助于有机合成和分子集约化手段创造出不同程度上再现生命现象的纯化学体系。基于这一认识，可就当前开展比较活跃的一些领域为例作些讨论。

由于重组 DNA 技术可用来合成任何选定的氨基酸顺序的多肽或蛋白质，因此可提出这样一个令人感兴趣的问题：可否创造出新的酶来表现出特定的催化活性？对于酶活性除了活性中心以外，关键在于保持一定的三级结构，因此从一个已有的酶出发，改造设计一个合成酶，似应通过以下步骤来进行：研究受物结构特性和反应机理并找出活性中心；通过序列和 X 衍射分析解出已有酶的一级和三级结构；计算机模型化并结合分子力学和构象统计计算受物-酶相互作用及结构效应；分解二级结构单元。用简单的肽段替代组成 α -螺旋和 β -折叠等的肽段；根据选定的新的受物结构特点设计肽键中结合部位的有关氨基酸残基；再通过计算机模型化来看经改造的蛋白质是否可维持所需的三级结构；合成经改造的酶类衍生物并测试活性；最后用重组 DNA 技术大量复制。综上所述，在进行人工酶的研究中要从结构分析、构象研究和分子模型化、多肽合成、重组 DNA 各个方面互相配合来进

行,是一个综合的化学研究课题。虽然迄今为止所取得的进展还是初步的,但所需的科学积累和实验技术都已基本解决,可以预计今后一定会出现好的结果。

酶作为一种化学试剂正在进入精细有机合成的领域,已应用于手性合成子和一些特殊的化学品及生物医药产品。为了广泛地打开新的应用局面,还需要解决一系列问题。当然,现在可以说在酶的固定化,辅因子再生,防止酶的失活和水解等方面已取得不小的进展,但欲达到实用,还需解决实验室制备规模上使用酶和非天然受物、扩大某种特定酶的应用面、在有机共溶剂条件下使用、克服产物抑制酶活性等一系列课题,任务还是相当艰巨的。从长远来讲,可探索之处甚多:例如,利用重组 DNA 技术大量生产酶,通过部位专一性突变来改变酶的性质,从耐热和耐卤微生物中寻找可在苛刻条件下使用的酶,以及创造人工酶等等。

酶作为催化剂的基本特征是具有活性中心和结合部位,二者主要都是通过酶分子的空间构型来提供的,亦即微环境效应起了重要的作用。以往的酶功能模拟常常着重于活性中心,而对微环境效应的贡献有所忽略。如何借助于分子集约化手段,在一定程度上再现酶所提供的特定的微环境效应,是酶功能模拟的一个关键。在化学中,这是一个当今十分活跃的领域。对于胰凝乳蛋白酶、氨基转移酶、维生素 K 合成酶、脱氢酶,细胞色素 P-450 和固定酶等都在尝试进行模拟。

Banghan 在 1965 年将天然磷脂在水中分散,形成了具有多重膜结构的小球——脂质体,打开了人工细胞研究的局面。目前脂质体的研究不论在基础抑或在实际应用方面都十分活跃。约 10 年以前开始出现了由合成的带有双疏水链的表面活性剂组成的集合体——微泡体。为了增加其稳定性,近年来又开展了聚合微泡体的研究;国外和我们亦进行了具有氟碳链的微泡体和脂质体的探索。所有这些作为人工膜的体系可用于药物载体、光合成和其它反应的反应介质、输运体和细胞膜模型。下面一些功能对于人工细胞来讲是特别有吸引力的:能量交换和代谢功能的模拟;感觉和刺激响应;遗传信息储存和指令功能。应该讲,目前所得到的集合体在稳定性、选择性方面都与真细胞的差距

很大。为了增强结构，有人已开始试用表面多糖加固。当然如果能用具有特定序列结构的糖蛋白进行表面渗入，一定会使包括识别功能在内的选择性大大提高。

研究激素、药物和神经传导物质的受体结构和功能是化学的前沿。其中研究细胞表面碳水化合物更是一个兴奋点。生物科学的研究表明：碳水化合物对细胞间的相互作用和调节等一系列功能是至关重要的。但与多肽或核酸相比，寡糖是一研究得较少的领域。放在化学家面前可思考的问题是：化学有无可能像历史上对蛋白质和核酸的研究促进生命科学的发展那样，在碳水化合物的研究上再一次作出贡献。

金属酶是酶系中的一个重要组成部分。对其活性中心的研究是生物无机化学的目标之一。此外，用作药物的金属配位化合物和重要生物活性物质的金属配位作用对生物功能的影响，也都是生物无机化学研究的对象。在光解离或光致氧化还原反应的利用中，一个关键是抑制电荷复合的逆反应。用分子集合体或聚合物提供的微环境的电动或疏水效应可起到抑制作用。胶束、脂质体包含的无机胶体和微乳液等已用于这一研究。聚合物体系（如液相或固相担体金属胶体或聚合物覆盖的半导体薄膜等）如同上述分子集合体一样，用于光合作用的模拟体系。

借助于非共价键的结合是包括酶—底物，抗原—抗体、药物—受体等一系列生物作用的基本模式，因此近年来研究宿主—客体相互作用已是一个新兴的研究领域，用于酶模型、输运载体、人工受体以至有机合成中的手性配位体。

上面所举的只不过是生物无机化学和生物有机化学新进展中的极小部分，可以相信，在生命科学越来越显现其蓬勃生机的新世纪中，化学将会如同以前一样找到它自己应有的位置。化学家与生物学家、医学家将携手共进去探索生命的奥秘，为人类社会的进步和科学发展贡献力量。

2

生物系统中的无机化学反应

王 夔

2.1	生物无机化学反应的研究——生物无机化学的新发展	6
2.2	生物无机化学的基本反应	8
2.2.1	生物大分子配体参与的配位反应	9
2.2.1.1	生物大分子配体的特点	9
2.2.1.2	生物大分子与金属离子的结合	12
2.2.1.3	生物大分子参与的配体竞争反应	15
2.2.2	生物活性配合物参与的电子传递反应	18
2.2.3	生物矿化	19
2.2.3.1	基质中的矿化	20
2.2.3.2	细胞效应	21
2.3	生物系统中的无机化学反应	22
2.3.1	反应的组合	23
2.3.2	定向和定位	25
2.3.3	组织化的反应物参与的化学反应	27
2.3.4	生物介质效应	31
2.3.5	生物大分子和生物材料的结构与超分子组装	35
	参考文献	37

2.1 生物无机化学反应的研究——生物无机化学的新发展

生物无机化学的主要研究目的是阐明含无机元素的生物活性化合物（主要是金属配合物）在生命过程中所起的作用。自 60 年代以来，采用晶体结构分析和配位化学方法研究了一些金属蛋白和金属酶的结构，配合生物活性研究推测了它们的作用机理。这些成果构成了生物无机化学的主要内容；这种研究也构成了目前生物无机化学的主要研究方面。但是无论从生物无机化学理论和应用来说，还是从生物科学发展的现状与需要来说，这种研究还有不足之处。

最重要的缺欠是对生物无机化学反应和反应系统的研究很不够。生物科学家对生物活性物质所作的分子水平研究以认识结构与功能的关系为主要目的。实际上，结构决定性质，性质决定生物活性。而且在性质中主要是化学反应性能（Chemical Reactivity）。因此，化学家研究生物过程以阐明结构—性质—生物活性（功能）关系为目的。事实上，化学研究百年历史经验表明尽管结构研究是认识物质的基础，但是只靠对作用物和生成物的结构的了解还不足以认识反应性能，特别是反应过程。纯化学反应尚且如此，生物体内的化学反应更是如此。

怎样才能按照生物系统的特点去研究化学反应？这是一个重要问题。

首先，过去也曾做了许多结构—性质—活性关系研究，但它们主要依赖对离析出的个别生物活性物质所作的“干”的结构研究结果。这种“干”的结构信息是静止的，而生物大分子以及它的配合物具有“刚柔相济、动静结合”的特征。这种特征在溶液中表现得更加强烈。这些年来，有人意识到这一问题，加上溶液中大分子构象研究的理论和实验方法迅速发展，所以“干”的和“湿”的研究结果配合，取得了一些比较接近实际情况的看法。但是怎样把它们与化学反应研究结合起来，还有待探索。有些科学家用分子力学（Molecular Dynamics）方法研究动态结构，有了很有意义的成果^[1]，但是他们只是设想分子中

每个原子都在晶体分析推定的平均位置上按 Newton 运动方程作微运动。因此，所得结果仍是在固体结构的基础上作动态预测的。要想认识生物系统中生物分子的结构与性质，必须把溶液的影响考虑进去。

按照生物系统的特点去研究化学反应，另一要考虑的是结构的第二层次。即除去分子结构之外，必须考虑超分子结构。我们对单一分子结构进行研究，并根据结果做出其理化性质的解释和预测，但是这些看法不能充分表现其自组织 (Self-organized) 状态的理化性质。以磷脂为例，磷脂类化合物为构成生物膜这样一种自组织状态的双亲物质 (Amphiphile)，它有一个亲水端基和一个疏水端基，二者协同在水中定向组织成单层或双层组装。对单一分子来说，它的结构特征决定它的性质 (如不饱和性、脂溶性、结合阳离子和阴离子等)；但是对组装起来的脂双层膜来说，结构 (包括超分子结构) 与性质的关系就有了新的内容 (表 1)^[2]，使其具有特殊的功能。

表 1 生物类脂膜的结构与性质关系

结构特征	有关的性质	结构特征	有关的性质
多不饱和性	双键性质, 硬性 (rigidity), 有序组装, 熔点	多糖链	识别, 充填空间
侧链	硬性, 组装等	阴离子基团	结合阳离子
链长	组装, 溶解度, 聚集	阳离子基团	结合阴离子
醚键	水合性低	结合的蛋白质	膜功能 (调节浓度和电荷梯度, 识别, 使化学反应定位)

这种超分子结构也反映在介质效应上。如前所述，研究生物系统的无机化学反应，应当把它放在“生物溶液”中去研究。但“生物溶液”不是简单溶液。例如胆汁中的胆红素阴离子与 Ca^{2+} 离子的反应热力学和动力学以及反应产物的状态，都受到胆汁中的胆汁酸盐 (表面