

第 1 章 生物无机化学概要

- 1.1 什么是生物无机化学
- 1.2 金属蛋白中的金属功能
- 1.3 金属酶的功能
- 1.4 生物体中金属的信息传递作用
- 1.5 金属离子和核酸的相互作用
- 1.6 金属离子的运输和储存
- 1.7 医药中的金属
- 1.8 本书的内容安排

1.1 什么是生物无机化学

生物无机化学是经典无机化学和生物学的交叉学科。虽然生物学通常和有机化学联系在一起，但无机元素在生命过程中也很重要。表 1.1 列出了一些必需的无机元素和某些已知的生物效应。生物无机化学家研究的正是这些无机物种，特别着重研究它们在生物体内的功能。

表 1.1 重要金属离子的生物功能

| 金 属 | 功 能 |
|-----|---------------------|
| 钠 | 电荷载体, 渗透压平衡 |
| 钾 | 电荷载体, 渗透压平衡 |
| 镁 | 结构 水解酶 异构酶 |
| 钙 | 结构 触发剂 电荷携带 |
| 钒 | 固氮 氧化酶 |
| 铬 | 未知, 可能和葡萄糖耐受性有关 |
| 钼 | 固氮 氧化酶 氧传递 |
| 钨 | 脱氢酶 |
| 锰 | 光合作用 氧化酶 结构 |
| 铁 | 氧化酶 双氧运输和储存 电子转移 固氮 |
| 钴 | 氧化酶, 羟基转移 |
| 镍 | 加氢酶, 水解酶 |
| 铜 | 氧化酶, 双氧运输, 电子转移 |
| 锌 | 结构, 水解酶 |

无机元素已被作为结构和功能的探针，人为地引入到生物体系中。汞和铂等重金属被 X 射线晶体学家和电子显微镜专家用来帮助剖析大分子结构。顺磁金属离子在磁共振应用中也很价值。金属化合物已不仅用于生物探针，而且也用作诊断和治疗的药物。铂抗癌药、金抗关节炎药以及钨辐射药剂的作用机理，是当前生物无机化学研究的热门课题。图 1.1 中给出了生物无机化学家最感兴趣的元素。

生物无机化学包括两个主要部分：一是研究生物中天然存在的无机元素，二是把金属引入

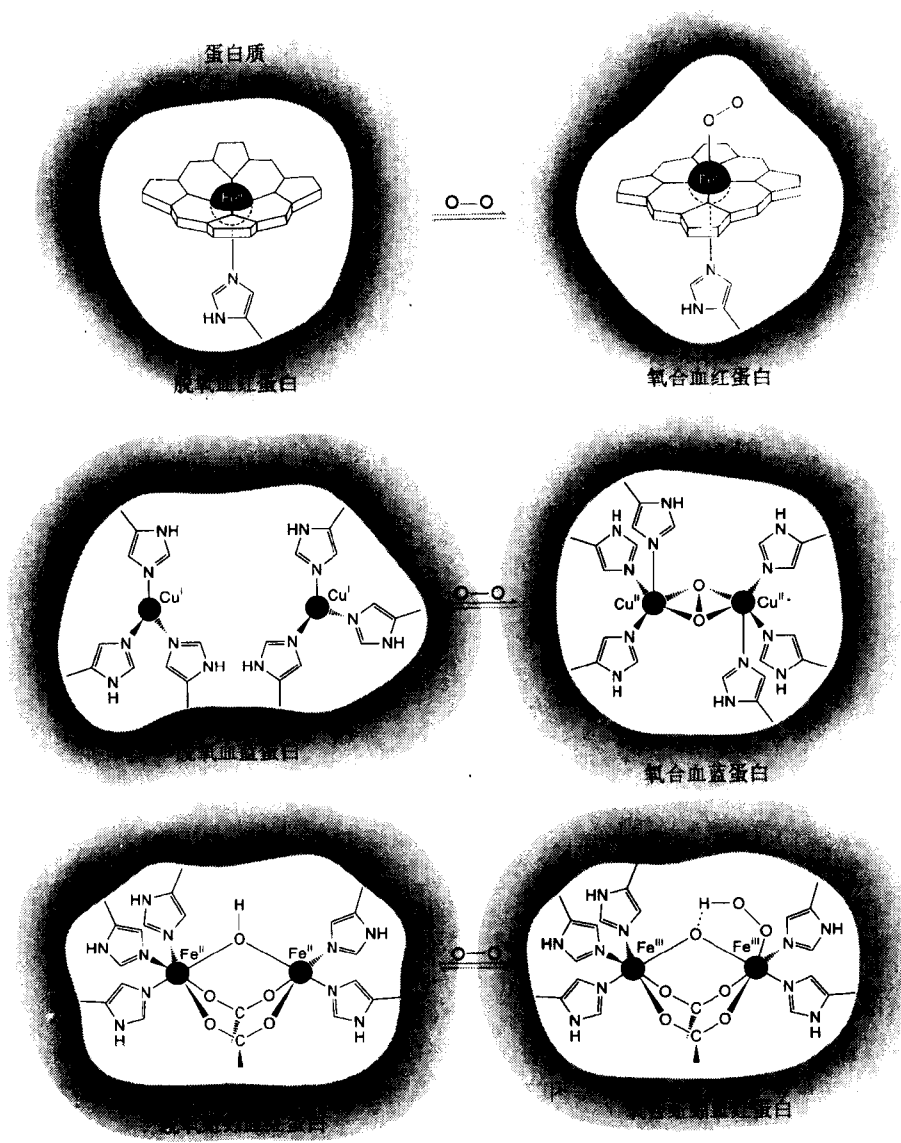
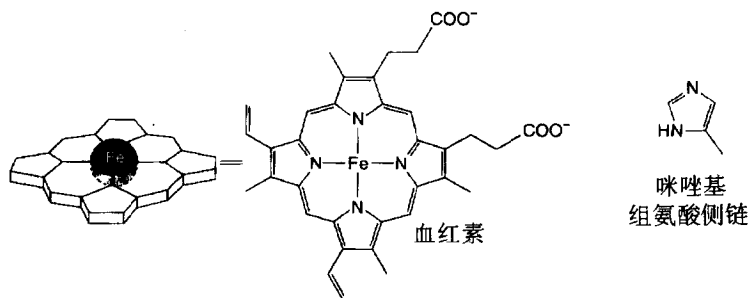


图 1.2 三类双氧结合蛋白中存在的功能单元
其中原卟啉 IX 被描述为血红素



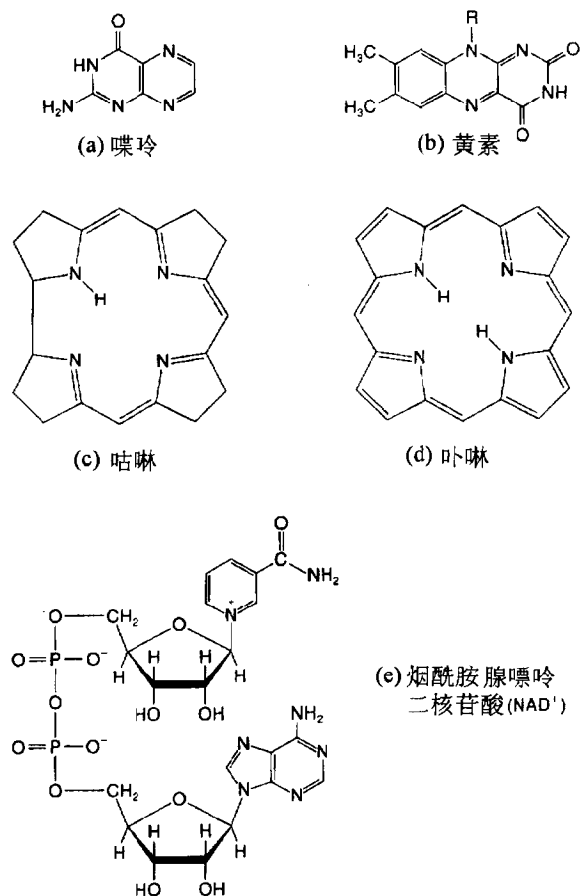


图 1.3 重要有机配体和辅因子

蚓血红蛋白 (hemerythrin Hr) 中 O_2 分子配位于 Fe_2 单元的端梢位置。在这两种结合方式中, O_2 结合反应都包括对双金属中心还原 (或脱氧) 形的氧化加成, 产生氧化形的过氧化物或氢过氧化物衍生物。在生物无机化学中, Hc 和 Hr 是两个典型例子, 其中一对金属离子表现出的功能 (可逆结合氧) 与不同类型的蛋白 Hb 或 Mb 中金属卟啉单元所表现出的作用是相同的。而且, 在这三类反应中应用的化学策略也非常相似。自然界就是这样用不同的过渡金属, 在不同的有机体中, 执行着相同的功能。类似的这些认识, 构成了生物无机化学原理的基础, 这是本书的核心。

1.2.b 电子转移

血红蛋白中的双氧结合金属中心, 表明了生物无机化学如何应用酸碱反应这一化学反应的主要类型。 O_2 作为 Lewis 碱 能够可逆地结合 Lewis 酸, 即与卟啉环键合的铁。另一类包括净电子转移的主要化学反应存在于蛋白质中, 蛋白质发生氧化还原转型, 但并未催化底物分子整体发生化学变化。这样的生物无机载体通常把电子传递给酶, 或从酶得到电子, 这类酶要具有氧化还原化学反应性, 才能执行诸如固氮作用这样的特殊功能。有时, 氧化还原活性中心直接结合在金属酶中。在生物无机化学中, 两电子转移中心经常能在铁硫簇合物和细胞色素中

1.2.c 金属离子的结构作用

近来发现调节基因表达的一些蛋白质家族中含有 Zn^{2+} 离子。第一例被发现的这类金属蛋白是转录因子 TF II A (TF II A)，它存在于非洲的爪哇卵母细胞 (*Xenopus*) 中是一种精确转录 5S 核糖体 RNA 基因所必需的蛋白。在这些蛋白质中，金属离子起结构作用，形成小核酸结合域的中心核 被称为“锌指”。在以 TF II A 为代表的一类蛋白质中，金属结合域表现出和 DNA 的直接相互作用。与基因调节有关的其他类含锌蛋白质已经发现，其中的金属稳定域可能还有其他作用。例如 Zn^{2+} 离子存在于大部分 DNA 和 RNA 的聚合酶中，金属离子在这些重要酶中的作用有待详细阐述。最后，几种与基因表达的金属调节作用有关的蛋白质现已得到表征。在这样的金属调节体系中，蛋白质的活性取决于是否存在结合金属离子。细菌 MerR 蛋白就是一例 它能在从 DNA 转录到 RNA 的层次上调节汞解毒系统的表达，也能调节哺乳动物中铁的应答系统。铁的应答系统在 RNA 翻译为蛋白质的层次上控制着铁蛋白、铁储存蛋白和铁运输蛋白的表达。

1.3 金属酶的功能

金属酶是金属蛋白中执行特殊催化功能的一个亚族。金属酶对底物分子起特定化学转化作用。表 1.3 归纳了某些金属酶的催化反应，并按其功能分类。同时列出了一些显著的转化作

表 1.3 重要金属酶及功能

| 功 能 | 例 子 | |
|---------|---------|---|
| | 酶 | 反 应 |
| 水解酶类 | 羧肽酶 | 从蛋白质移走端氨基酸 |
| | 碳酸酐酶 | $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ |
| | 碱性磷酸盐酶 | 磷酸酯水解 |
| 保护性金属酶 | 超氧化物歧化酶 | $2O_2^- + 2H^+ \rightleftharpoons H_2O_2 + O_2$ |
| | 过氧化氢酶 | $2H_2O_2 \rightleftharpoons 2H_2O + O_2$ |
| 脱氢酶 | 肝乙醇脱氢酶 | $CH_3CH_2OH + NAD^+ \rightleftharpoons CH_3CHO + NADH + H^+$ |
| 金属核苷酸化学 | 核苷酸还原酶 | |
| 异构化 | 葡糖异构化酶 | |
| 固氮 | 固氮酶 | $N_2 + 8e^- + 8H^+ \longrightarrow 2NH_3 + H_2$ |
| 光合作用 | 光系统 II | $2H_2O \longrightarrow O_2 + 4H^+ + 4e^-$ |

用, 这些转化作用和小分子化学中的转化无简单的类比性。表中包括了由 N_2 到 NH_3 的催化还原(固氮作用)水氧化为 O_2 以及偕二醇(gem-diols)还原为单醇 核苷酸的还原 蒽反应。如表所示, 金属酶可按功能分类。在每一类酶中, 通常都有几类金属中心能够催化所要求的化学转化作用, 类似的情况已经在呼吸蛋白中碰到。这种多样性的原因掩盖在生物进化史中, 但很有可能是金属酶初始发展时, 在岩石圈和生物圈的交界处, 存在着某特定元素的生物利用率(bioavailability), 因而被迫开辟多种生物化学途径, 来确保严格的细胞功能的生命力。

1.3.a 水解酶类

这类蛋白质能够催化加成, 或者消除底物分子中水的成分。著名的例子是碳酸酐酶, 它可促进 CO_2 的水解; 肽酶和酯酶可催化羰基化合物的水解; 磷酸酯酶能催化磷酸酯的分解。许多水解酶的活性部位都含有 Zn^{2+} 离子。这样的选择有利于金属降低含氧配体 pK_a 值的能力。例如对上述底物, 因为二价锌离子不易形成其他氧化态, 因此有可能避免不需要的电子转移反应。在水解酶类中碰到的其他金属离子 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 也能进一步增强避免氧化还原活性物质产生的倾向性。

1.3.b 双电子氧化还原酶

许多金属酶催化的反应包含底物的氧化或还原。与 1.2.b 节讨论的电子转移化学不同, 本节讨论的反应一般是两电子氧化还原过程, 而且常涉及原子或基团的转移。在这类最重要和最普遍的反应中, 氧原子被加到底物上。例如, 细胞色素 P-450(P来自“pigment” 酶的铁卟啉中心可催化烃氧化到醇的反应; 含有双核铜活性部位的酪氨酸酶可催化酚基底物的邻羟基化作用; 亚硫酸盐氧化酶中存在与蝶呤环活性部位结合的钼原子, 可催化亚硫酸盐氧化为硫酸盐。这些酶存在两方面的差异, 即加在底物上的氧的来源和所含金属离子的特性。对细胞色素 P-450 而言, 氧来源于双氧中的一个原子。对 1 mol 被氧化的底物 P-450 要求 1 mol 的还原剂 $NAD(P)H$ 。对于酪氨酸酶, 氧仍来源于双氧, 但不要求额外的辅因子。对于亚硫酸盐氧化酶, 氧原子来源于水, 每生成一个硫酸盐离子, 就有两分子的细胞色素 *c* 被还原。

其他金属酶能从底物中消除氧原子。核苷酸还原酶(nucleotide reductase, RR 是一种承担当生物合成 DNA 第一步的酶。构成 DNA 基石的脱氧核苷酸在细胞中含量很低。为了促其复制, 核苷酸首先被 RR 还原成脱氧核苷酸。RR 的一个亚单元包含一稳定的酪氨酸自由基(图 1.5) 和一个双核铁中心。后者的作用尚不很清楚, 但有可能产生初始自由基, 如果自由基被偶然还原掉, 还可使其重新生成。在此可看出, 蛋白质活性部位的无机和有机功能中心之间密切相关。另一个例子是硝酸盐还原酶, 它能催化 NO_3^- 还原为 NO_2^- 的反应, 这是绿色植物同化硝酸盐的关键步骤。硝酸盐还原酶中还含有一个钼中心, 这与存于在亚硫酸盐氧化酶活性部位的钼类似。

脱氢作用是另一类双电子氧化还原过程。从底物中消除 2 个电子和 2 个质子, 与失去一分子的双氢是等价的。肝乙醇脱氢酶的活性部位含有 $Zn(II)$ 离子, 它能催化乙醇生成乙醛的反应。从释放出的两个氢原子中的一个加到有机辅因子 NAD (图 1.3)上 生成 $NADH$ 。实际上, 有些酶本身可产生双氢或消耗双氢。这些加氢酶是

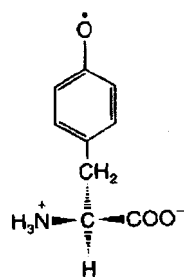


图 1.5 RR 亚单元包含的酪氨酸自由基(注:原文无图题,该图题为译者补加)

包含铁-硫簇的复杂体系，其中经常含镍。

1.3.c 多电子对氧化还原酶

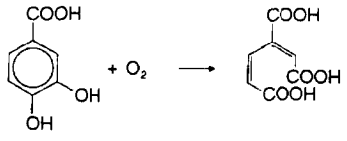
在 1.3.b 讨论的反应中，底物的氧化态由两个电子（或一个电子对）所改变。此外，金属酶也能参加到多电子对的转移反应中，其中的部分例子列于表 1.4。这些反应在很多基本生物化学路径中，具有相当大的重要性。而且这些路径一般不能被非酶的化学反应复制。氧代谢的两个关键过程涉及两分子水和一个氧分子之间的四电子转移。细胞色素 *c* 氧化酶是高度复杂的酶，它含有 2 个铜原子和 2 个血红素铁中心，能催化双氧到水的还原。细胞色素 *c* 氧化酶嵌入在细胞膜内，释放的能量能以跨膜质子电化学梯度（proton electrochemical gradient across cell membrane）的形式储存，并能转化为化学能，以促进 ADP 到 ATP 的磷酸化作用。氧化水到分子氧的可逆反应也能被金属酶催化。此类金属酶即为光系统 II 中的光合释氧配合物（oxygen-evolving complex, OEC）某些已知结构原子簇或目前未知结构的原子簇中，OEC 的活性部位包含 4 个锰原子。OEC 吸收光能来推动 2 个水分子偶合形成 O₂ 的热力学耗能过程。

其他包含双氧的多电子对过程也和金属酶有关。例如含铁儿茶酚双加氧酶，能打断儿茶酚（即 1,2-二羟基苯）的芳香环。多电子对过程在氮的新陈代谢中也起重要作用。有些绿色植物能从它们的根瘤菌中得到氮的有用形式，根瘤菌有惊人的能力把空气中的氮分子还原成氨。有显著的六电子转移作用、被称为固氮酶的酶体系包含两种蛋白质，一种是所谓的铁钼蛋白，其中含一独特的铁钼辅因子 FeMoco，它由钼、铁和硫原子簇及三羧酸均柠檬酸盐组成。铁钼蛋白是氮分子结合与还原的部位。它也包含其他一些涉及电子转移的铁硫簇。钼在 FeMoco 中的位置，与其他在 1.3.b 节讨论过的含钼酶不同。在固氮酶体系中的第二种蛋白能以 ATP 相关的方式把电子转移到铁钼蛋白，它还含有单一的 Fe₄S₄ 原子簇。另一种和氮循环有关的酶是亚硝酸盐还原酶，它催化亚硝酸盐 NO₂⁻ 六电子还原到氨。此酶在其活性部位包含一个称为 siroheme 的还原铁-卟啉配合物。另一个类似的酶能催化亚硫酸盐六电子还原到硫化氢。

1.3.d 重排

许多生物转换作用不涉及底物氧化态的任何净改变。催化 1,2 碳变位的酶经常要求维生素 B₁₂ 或其衍生物（图 1.6）作辅因子。这一辅因子是取代咕啉环的烷基钴（III）配合物（图 1.3），这是在生物学中研究得最清楚的有机金属单元。这里的有机金属化合物，是指任何一种有直接相连的金属—碳化学键的物质。许多用 B₁₂ 作辅酶的化学反应是通过金属—自由基的途径引发的，或被 Co—C 键均裂催化。B₁₂ 作辅酶的化学反应与前面提及的过渡金属产生的有机自由基间的联系由以下事实说明：B₁₂ 以及和酪氨酸自由基相关的核苷酸还原酶（见 1.3.b），二者催化从同一个核苷酸到脱氧核苷酸之间的转化。

表 1.4 若干多电子对氧化还原反应

| 两电子对反应 | |
|--|-------------------------------------|
| $O_2 + 4H^+ + 4e^-$ | $\longrightarrow 2H_2O$ |
| $2H_2O$ | $\longrightarrow O_2 + 4H^+ + 4e^-$ |
|  | |
| 三电子对反应 | |
| $N_2 + 6H^+ + 6e^-$ | $\longrightarrow 2NH_3$ |
| $SO_3^{2-} + 8H^+ + 6e^-$ | $\longrightarrow H_2S + 3H_2O$ |
| $NO_2^- + 8H^+ + 6e^-$ | $\longrightarrow NH_4^+ + 2H_2O$ |

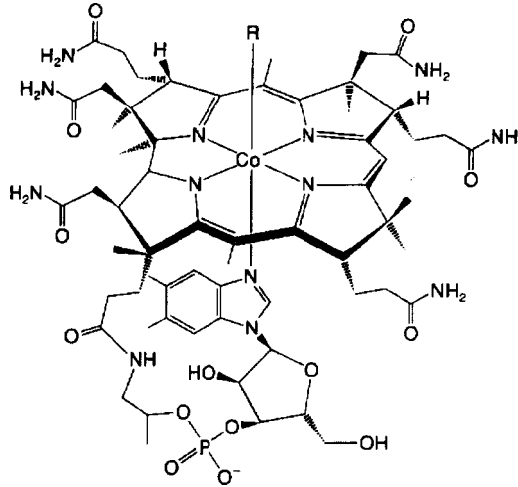


图 1.6 钴胺素结构

另一个重要的重排，是柠檬酸盐在乌头酸酶催化的 Krebs 循环（即三羧酸循环）中转化为异柠檬酸盐。乌头酸酶可加入铁和还原剂而活化，而且最近的工作表明，这样的活化要求在蛋白质活性部位的一个 Fe_3S_4 原子簇转化为一个 Fe_4S_4 原子簇。有趣的是，虽然这样的簇合物具有与电子转移过程关联的蛋白质特征，但在柠檬酸盐和异柠檬酸盐的相互转化机制中，却没有发现任何氧化还原过程的证据。

1.4 生物体中金属的信息传递作用

金属离子在生物体内可作为磁性罗盘，作为特殊细胞功能的触发剂，也能调节基因表达。研究这些细胞的信息传递作用是生物无机化学中一个活跃的前沿领域。嗜磁细菌（magneto-tactic bacteria）能用磁铁矿（ Fe_3O_4 ）作为体内的导航罗盘。这些微生物向北游动的同时，同时沿着地球磁力线的方向，朝向下水深处游，以避免含高浓度氧的表层水对它们的毒性。它们只有在地球的这一磁极才有方向性，当转移到相反的半球上时，它们的方向性发生了混乱，变为朝上向水表层游！人们相信，有些蜜蜂、信鸽，甚至人类，也能利用他们大脑中的磁性物质达到控制方向的目的。碱金属和碱土金属离子，特别是 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} ，能在生物体内触发细胞响应。神经元可被快速跨膜的钠离子流启动，钙结合蛋白（比如钙调蛋白）能调控细胞内的功能，这是信息传递现象的两个典型例子。实际上， Ca^{2+} 离子被认为是“第二信使”。例如，激素结合到细胞表面的基本信号，可转变为细胞内 Ca^{2+} 离子浓度的变化信息。锌是生物学中最新发现的金属离子族，它存在于许多蛋白中，可调节转录作用（见 1.2.c 节），我们目前尚不知道锌是否在蛋白中不仅起结构作用，或者说锌的浓度是否能以某种方式调节基因表达。

1.5 金属离子和核酸的相互作用

金属离子也能直接与 DNA 和 RNA 相互作用。有些相互作用并非是特定的，例如， Na^+ 和 Mg^{2+} 离子通过静电相互作用来稳定核酸的结构，这种静电作用使带电荷的磷酸基团之间能够互相屏蔽。最近已发现了金属离子对核酸特定的键合作用。因此， Mg^{2+} 和其他的二价金属离子可作为辅因子，活化有催化作用的 RNA 分子；而 K^+ 这样的一价阳离子则可稳定端粒（telo-

meres 的结构 端粒是能在染色体末端中断 DNA 的双螺旋离子的单元。端粒的结构 (图 1.7) 特征是非 Watson-Crick 碱基对的相互作用, 以及 8 个鸟嘌呤碱基簇围绕着中心的一价金属离子。这种结构的相对稳定性由细胞中 Na^+ 、 K^+ 离子的浓度控制。另外, 有些以无机元素为基础的药物, 例如顺铂, 可直接和 DNA 配位 (见 1.7 节), 金属配合物已经用作剪切剂 (cleaving agents) 来探测核酸的三级结构。

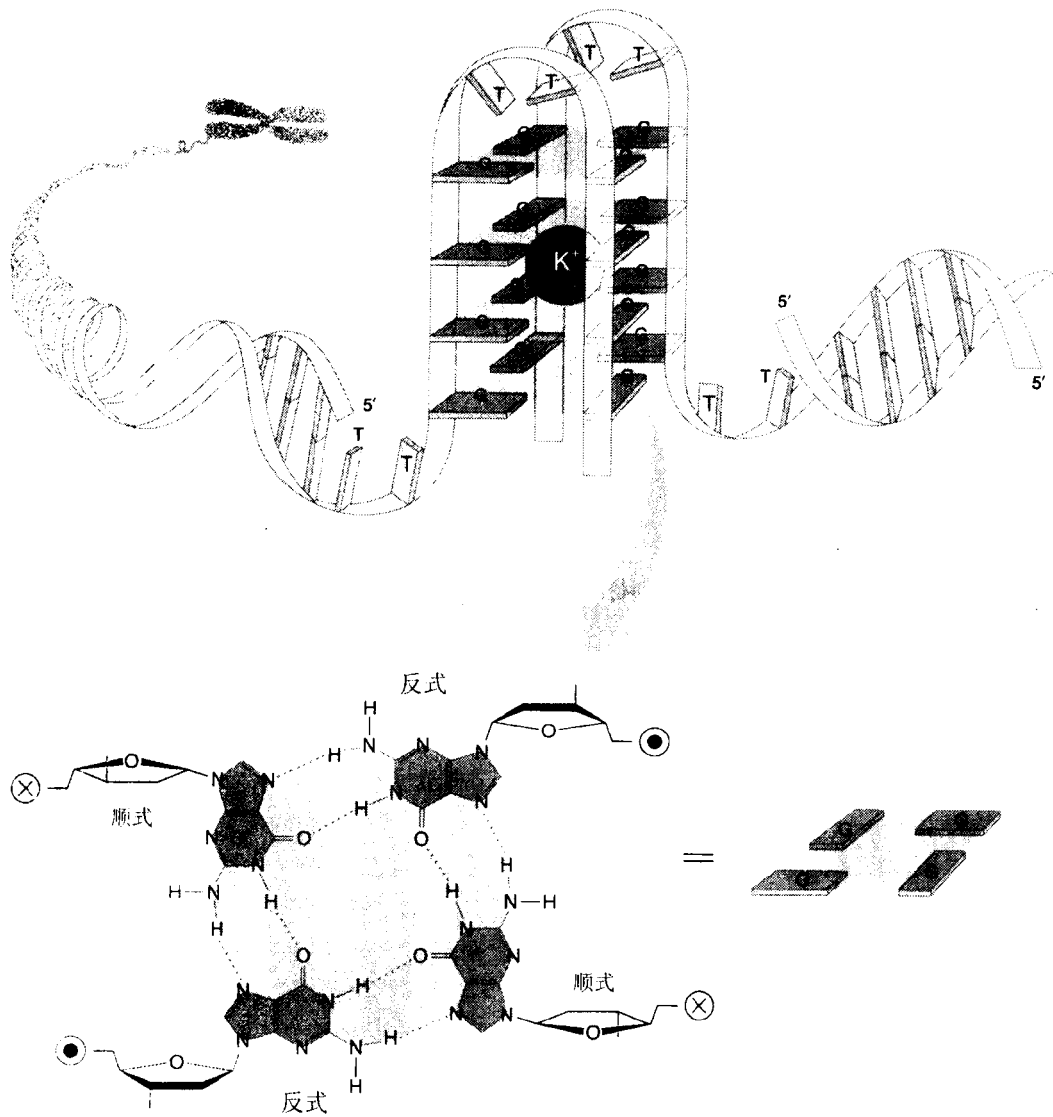


图 1.7 染色体末端端粒单元的可能结构
其中可找到由钾离子稳定的鸟嘌呤四聚体

1.6 金属离子的输运和储存

金属离子是如何进入细胞和如何被储存的？这一专题是生物无机化学研究中的一个活跃领域，尽管它不能像其他专题那样，按照金属的功能来分类。这方面研究得最清楚的金属是铁。铁进入细菌细胞后，被细菌分泌的称为载铁体（siderophores）的低分子量化合物螯合。在哺乳动物中，铁被血清蛋白中的运铁蛋白（transferrin）结合和输运，大部分再被铁蛋白（ferritin）以活体形式储存。铁蛋白有近似球形的空心层，能结合 4500 个 Fe^{3+} 离子。铁离子在这些蛋白质体系中如何移动？其细节尚不清楚，这正是目前研究的热点。铜由血清蛋白中的血浆铜蓝蛋白（ceruloplasmin）输运，另一个类似的蛋白称为白蛋白（albumin）也能结合和输运金属离子。金属硫蛋白（metallothionein）是富含半胱氨酸的蛋白，当细胞中的某些金属离子，例如具有毒性的 Cd^{2+} 和 Pb^{2+} 离子过量时，就会在细胞中出现大量的金属硫蛋白。因此，金属硫蛋白起着防护作用，也可参与控制金属的传输、储存和维持正常状态下的浓度。

1.7 医药中的金属

许多人首先从文献中知道金属在医药中的用途及金属的毒性。铁和铜的应用可通过文字记载追溯到古希腊和希伯莱。Lewis Carroll 的“疯帽人”遭受汞中毒的痛苦。在使用了几个世纪的常见金属离子中， Hg^{2+} 用来治疗梅毒， Mg^{2+} 用来治疗肠功能紊乱， Fe^{2+} 则用来治疗贫血。这些金属的早期应用是简单和初步的，并未经过精细加工。直到近来，有机化学家推出了磺胺药、青霉素及氯甲喋呤这类基于机理（mechanism-based）的抑制剂，他们的贡献促使金属药物得到更巧妙和有效的应用。然而，当今的无机化学也开始对现代医学产生了很大的影响。三种重要的无机药物示于图 1.8 中。

一个最重要的抗癌药是顺铂（cisplatin） $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ ，通过静脉注射可用来治疗睾丸、卵巢及头颈部的肿瘤。顺铂对早期诊断出的睾丸癌，治愈率超过 90%。另一个是 Auranofin $[\text{Au}(\text{PEt}_3)(\text{ttag})]$ 此处 ttag 表示 4-O-乙酰硫葡萄糖（tetra-O-acetylthioglucose），这是第一个治疗类风湿关节炎的口服药。它是抗关节炎黄金试剂中的一重要药剂，其他的黄金试剂都是注射液。第三个实例是 $\text{Tc}(\text{CNR})_6^+$ 这里钨是放射性同位素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。这类配合物可被心肌纤维选择性地吸收，已证明它对心脏造影非常有用。铂、金和钨这三个属于非必需的过渡元素已在医学中找到了自己的位置。由于无机化合物的广泛性和多样性，无机化学用于改善人类健康的可能性是无止境的。在这方面，生物无机化学尚处于婴儿期，但它必将会成为一个重要和快速发展的领域。

1.8 本书的内容安排

本章的讨论涉及目前生物无机化学研究的基本问题，为后续章节提供了概要和背景知识。讨论专题是根据金属离子在生物体内的功能划分，这一研究领域通常都按照这种方式来组织框架。但在本书中，我们采用了不同的处理方式。前三章是引论，给对无机化学、生物化学以及生物无机化学家常用的物理方法陌生的读者，提供起码的基础知识。第 2 章给出了与生物体中金属离子功能有关的配位化学要点。第 3 章包含了蛋白质、核酸和其他生物大分子的类似信息。第 4 章对物理方法作了简要讨论。这三章均未对所给专题作严格精确的论述，其内容可从很多相关的教科书中得到，经验丰富的读者可略过这三章。

第 5 到第 12 章共八章是本书的核心，试图从最广泛的生物无机体系的研究文献中，提炼出基本原理。这些章节的结构框架是沿着这样的方向组织的：即从活体细胞中金属离子的利用性到生物无机化学在分子机理上的直接细节。在这八章中，我们力图把从描述生物化学中提炼出的原理，又贯穿到具体的描述性内容中去。

最后一章为生物无机化学研究领域出现的新挑战，讨论的内容到 1994 年为止。

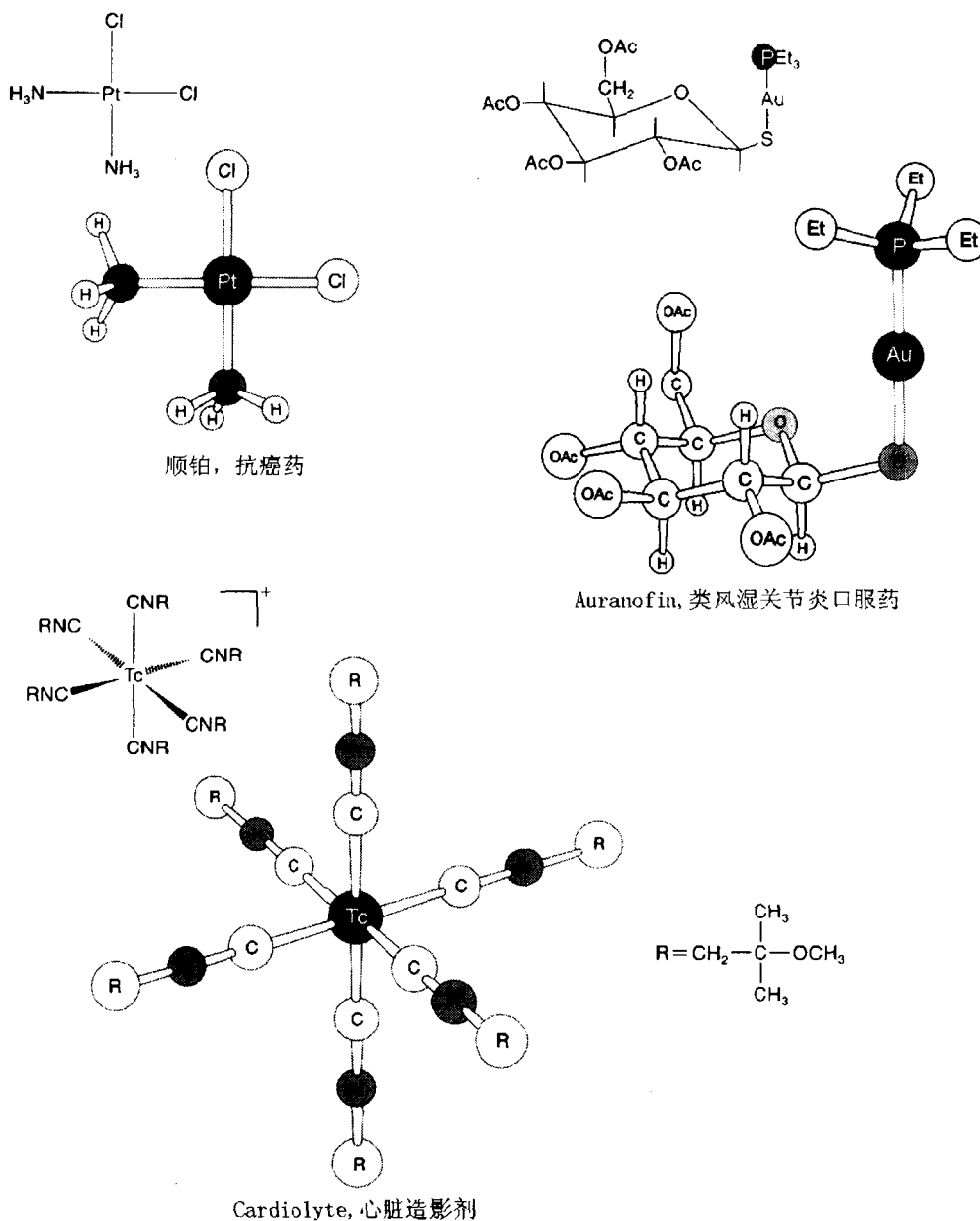


图 1.8 用于现代医学的三种无机化合物的结构

习 题

1. 生物化学史上一个重要的实验是：Sumner 证明了一种称为刀豆脲酶的酶能结晶出来。该结晶酶是一个纯蛋白 这一事实对于“所有酶都是蛋白质”的争论很重要。大约 50年后 发现了在脲酶的每个蛋白质分子中 包含 2 个 Ni^{2+} 离子。评述：如果这一发现提早 50 年，将如何影响生物化学的发展。
2. 你的宠物龙虾 pet lobster，一种节肢动物 萎靡不振 已发现它患贫血症。你认为在其食物中添加铁是否为好疗法？请另给出一种治疗方法。
3. 一种新的电子转移蛋白已经分离出来了，元素分析指出它只含锌。评述这一分析结果。
4. 当你试图在当地的化学试剂商店买一种心脏造影剂 cardiolyte 时 店员告诉你 他们没有这种试剂 因为它没有明确的有效期。请解释为什么。这一性质如何使 cardiolyte 成为优良的放射性药物？

参 考 文 献

一般参考文献

- A. W. Addison, W. R. Cullen, D. Dolphin, and B. R. James, eds. 1977. *Biological Aspects of Inorganic Chemistry*. Wiley-Interscience, New York.
- I. Bertini, H. B. Gray, S. J. Lippard, and J. S. Valentine. 1994. *Bioinorganic Chemistry*. University Science Books, Mill Valley, CA.
- J. J. R. Frausto da Silva and R. J. Williams. 1991. *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*. Oxford University Press, Oxford.
- R. W. Hay. 1984. *Bio-Inorganic Chemistry*. Ellis Horwood, Chichester, United Kingdom.
- M. N. Hughes. 1981. *The Inorganic Chemistry of Biological Processes*, 2nd ed. John Wiley and Sons, Chichester, United Kingdom.
- W. Kaim and B. Schwederski. 1991. *Bioanorganische Chemie*. Teubner, Stuttgart.
- E. Ochiai. 1977. *Bioinorganic Chemistry, an Introduction*. Allyn and Bacon, Boston.
- R. J. P. Williams. 1990. "Bio-Inorganic Chemistry: Its Conceptual Evolution." *Coord. Chem. Rev.* 100, 573-610.

生物无机化学丛书

- G. L. Eichhorn, ed. 1973. *Inorganic Biochemistry*, Volumes 1 and 2. Elsevier Scientific, Amsterdam.
- G. L. Eichhorn and L. G. Marzilli, eds. 1979-. Volumes in *Advances in Inorganic Biochemistry*. Elsevier Biomedical, New York.
- R. W. Hay, J. R. Dilworth, and K. B. Nolan, eds. 1991-. *Perspectives on Bioinorganic Chemistry*. JAI Press, London.
- S. J. Lippard, ed. 1973 and 1990. Volumes 18 and 38 in *Progress in Inorganic Chemistry*. Wiley-Interscience, New York.
- H. Sigel, ed. 1973-. Volumes in *Metal Ions in Biological Systems*. Marcel Dekker, New York.
- T. G. Spiro, ed. 1980-. Volumes in *Metals in Biology*. Wiley-Interscience, New York.

第 2 章 与生物无机研究有关的配位化学原理

- 2.1 热力学要点
- 2.2 动力学要点
- 2.3 生物体中金属离子的电子结构和几何结构
- 2.4 配合物中配体的反应性
- 2.5 模型配合物和自发自组装概念

本章给出了与生物体中金属离子作用有特殊关系的无机配位化学的某些内容。在生物环境中，金属离子特有的性质和那些围绕着它们的有机官能团不同。为了理解金属中心的功能，需要对这些特殊性质有起码的了解。本章提供了关于金属离子化学反应和电子结构特点的信息，有关物理性质的测量将在第 4 章另行讨论。

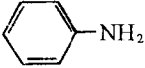

2.1 热力学要点

2.1.a 软硬酸碱概念

生物体中的金属离子对配位给体的结合倾向，经常受软硬酸碱理论的制约。表 2.1 列出了前述重要金属离子（已列于表 1.1）的软硬特性，其中的一些用作生物探针和药物。在这一分类表中，“软”意味着体积大且易被极化；而“硬”意味着体积小且不易被极化。金属离子可认为是 Lewis 酸。与中心金属离子配位的配体是 Lewis 碱，它们都按软硬酸碱规则列于表中。在生物介质中，提供这些配体的有蛋白质侧链、核酸的碱基、小细胞的细胞质成分以及有机辅因子（见图 1.3）当然还有水分子。虽然存在例外情况但在酸碱结合时的一般规律是硬酸亲硬碱 软酸亲软碱。例如，制备 X 射线结构分析物相所采用的重原子衍生物时，可把蛋白质晶体浸入到 K_2PtCl_4 的溶液中 软的 $Pt(II)$ 离子明显倾向结合暴露在外的软配体，最常见的是结合半胱氨酸的巯基或甲硫氨酸的硫醚键部位，而与暴露在外的谷氨酸或天冬氨酸中羧酸根结合的可能性则小得多。碱金属和碱土金属例如 Ca^{2+} 则最经常和羧酸上的氧原子结合， Fe^{3+} 和羧酸根或酚基上的氧配位， Cu^{2+} 则和组氨酸上的氮配位（表 2.1）。软硬酸碱规则用在生物无机化学中的最好例证是金属硫蛋白（图 2.1）。在这类小分子蛋白质中 几乎 30%~35% 的氨基酸是半胱氨酸残基，其巯基最容易结合的是软金属离子，如 Cd^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Pb^{2+} 和 Tl^+ 。金属硫蛋白的一个生物功能是保护细胞，以防止这些金属离子的毒害作用。

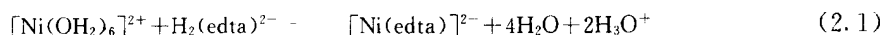
表 2.1 生物无机化学中重要配体和金属离子的软硬酸碱分类

| 金 属 | | | 配 体 | | |
|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------|----------|
| 硬 | | | | | |
| H^+ | Mn^{2+} | Cr^{3+} | H_2O | CO_3^{2-} | NH_3 |
| Na^+ | Al^{3+} | Co^{3+} | OH^- | NO_3^- | RNH_2 |
| K^+ | Ga^{3+} | Fe^{3+} | $CH_3CO_2^-$ | ROH | N_2H_4 |
| Mg^{2+} | Ca^{2+} | Tl^{3+} | PO_4^{3-} | R_2O | RO^- |
| | | | $ROPO_3^{2-}$ | $(RO)_2PO_2^-$ | Cl^- |

| 金 属 | | | 配 体 | |
|------------------|------------------|------------------|--|--|
| 交界 | | | | |
| Fe ²⁺ | Ni ²⁺ | Zn ²⁺ | NO ₂ ⁻ |  |
| Co ²⁺ | Cu ²⁺ | | N ₂ | |
| | | | SO ₃ ²⁻ | |
| | | | Br ⁻ |  |
| | | | N ₃ ⁻ | |
| 软 | | | | |
| Cu ⁺ | Pt ²⁺ | Pt ⁴⁺ | R ₂ S | R ₃ P |
| Au ⁺ | Tl ⁻ | Hg ²⁺ | RS ⁻ | CN ⁻ |
| Cd ²⁺ | Pb ²⁺ | | RSH | RNC |
| | | | (RS) ₂ PO ₂ ⁻ | (RO) ₂ P(O)S ⁻ |
| | | | SCN ⁻ | CO |
| | | | H ⁻ | R ⁻ |

2.1.b 螯合作用和 Irving-Williams 序列

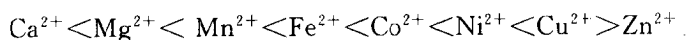
螯合作用是指从一个配体上有两个或更多的配位原子和中心的金属原子结合。当螯合物生成时，伴随从配位层释放出非螯合配体（通常是水分子），熵值增加，其结果使金属螯合物有异常的稳定性。这一现象可从 2.1 式中看到：



Ni(II) 在水溶液中被六齿配体乙二胺四乙酸 ($\text{H}_2(\text{edta})^{2-}$ ，其质子化的形式在图 2.2 中给出) 螯合。本书以后将把 $\text{H}_2(\text{edta})^{2-}$ 简化为 EDTA 形式来表示。类似这样的配体，可用于医药上螯合活体中存在的过量毒性金属，也能用作食品添加剂，螯合必需的金属元素，限制有害细菌对它们的利用，从而防止食物腐败。在要研究的生物体系的缓冲溶液中，也常加入 EDTA 配体，以减少某些游离金属离子的浓度，而这些金属离子的存在能够促使不必要的反应发生。

螯合作用在生物无机体系中一个重要的例子，是图 1.3 所给出的卟啉和咕啉配体的螯合作用。这些大环分子有接近共面的 4 个吡咯环，吡咯环上的配位氮原子直接指向中心的金属离子。因此，金属卟啉或金属咕啉在热力学上是很稳定的，能螯合具有不同氧化态的多种金属离子。结果，这些螯合单元提供了在生物中广泛存在、能被利用的生物无机功能基团，细胞色素 (Fe)、叶绿素 (Mg) 和维生素 B₁₂ (Co) 就是其中的几例。

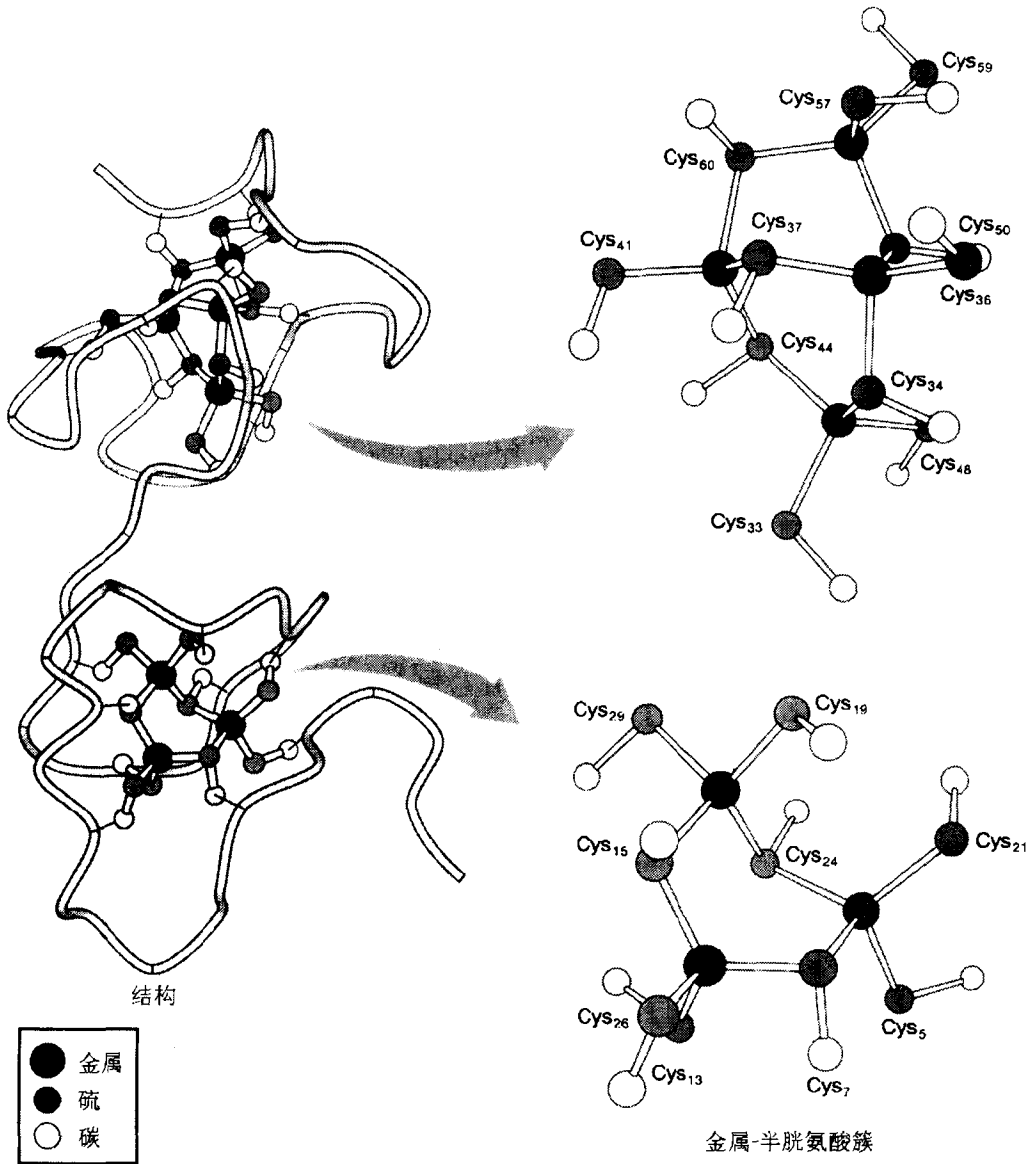
另一个常用的无机化学原理是：对一个给定的配体，第一过渡系的二价金属离子与它结合的典型倾向性遵循下面的稳定性顺序：



该顺序首先由 Irving-Williams 给出 因此称为 Irving-Williams 序列，它的顺序对应于金属离子半径的减小，金属和配体之间的化学键的增强。

2.1.c 配体的 pK_a 值

生物体中大部分金属离子的正电荷，对结合于配位层的质子配体的酸性阴离子（共轭碱）起稳定作用。这一效应的最好例证是配位水。包括硫醇、咪唑、酚、醇、磷酸、羧酸及其衍生物等



氨基酸序列

CH₂CONH-Met Asp Pro Asn **Cys** Ser **Cys** Ala Thr Asp Gly Ser **Cys** Ser **Cys** Ala Gly Ser **Cys** Lys **Cys** Lys Gln **Cys** Lys **Cys** Thr Ser **Cys** Lys-Lys Ser **Cys** **Cys** Ser **Cys** **Cys** Pro Val Gly **Cys** Ala Lys **Cys** Ser Gln Gly **Cys** Ile **Cys** Lys Glu Ala Ser Asp Lys **Cys** Ser **Cys** **Cys** Ala-COO⁻

图 2.1 金属硫蛋白及其四金属上和三金属下簇的氨基酸序列和三维结构

许多生物配体中，都存在配位水。表 2.2 列出了重要配位基团的 pK_a 值 包括有、无不同金属离子的数值。若把所带电荷作为考虑问题的基点，则三价金属离子比相应的二价离子能更有效地降低质子配体的 pK_a 值。

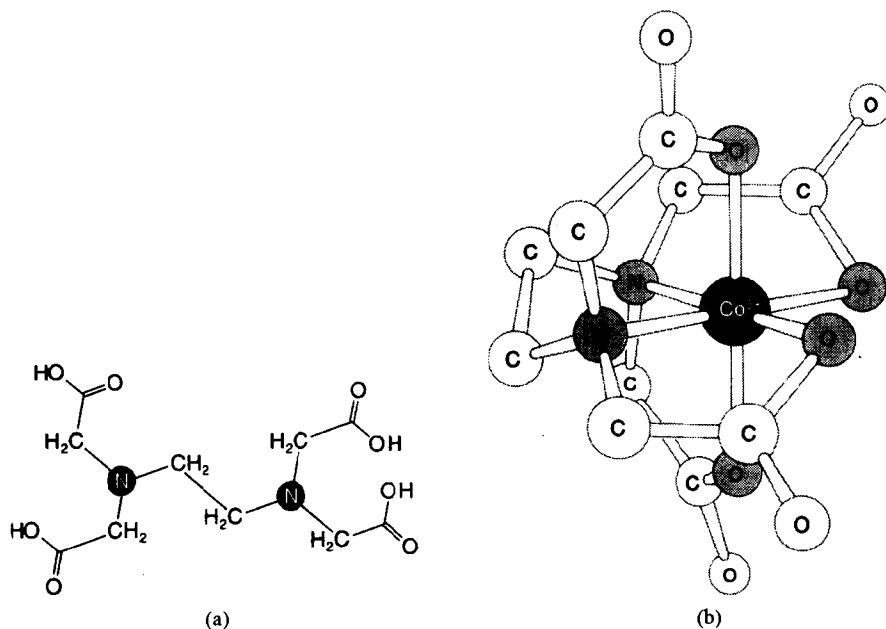


图 2.2 (a) 金属整合剂乙二氨四乙酸 (H_4EDTA) 和 (b) $EDTA$ 的 Co^{3+} 配合物的结构

配位水脱质子生成羟基配体，是几种金属酶催化水解机理中所假定的一个步骤。两个或几个金属离子与一个质子配体的配位，甚至会使 pK_a 值惊人地降低。这一效应在表 2.3 中用铁 (II) 的水解来说明。在 $[Fe(OH_2)_6]^{3+}$ 中，水去质子的 pK_a 值是 2.2，而在有羟基配位的

表 2.2 有、无金属的重要配体的 pK_a 值

| 配体和反应 | 金属离子 | $-\log K$ (25°C, 0.1 mol/L) |
|--|-----------|--------------------------------|
| $H_2O + M^{2+} \xrightleftharpoons[+ H^+]{- H^+} [M-OH]^+$ | 无 | 14.0 |
| | Ca^{2+} | 13.4 |
| | Mn^{2+} | 11.1 |
| | Cu^{2+} | 10.7 |
| | Zn^{2+} | 10.0 |
| $NH_3 + M^{2+} \xrightleftharpoons[+ H^+]{- H^+} [M-NH_2]^+$ | 无 | 35.0 |
| | Co^{2+} | 32.9 |
| | Cu^{2+} | 30.7 |
| | Ni^{2+} | 32.2 |
| $HO-C(=O)-CH_3 + M^{2+} \xrightleftharpoons[+ H^+]{- H^+} [M-O-C(=O)-CH_3]^+$ | 无 | 4.7 |
| | Mg^{2+} | 4.2 |
| | Ca^{2+} | 4.2 |
| | Ni^{2+} | 4.0 |
| | Cu^{2+} | 3.0 |
| $HN \text{ (pyridine)} + M^{2+} \xrightleftharpoons[+ H^+]{- H^+} [M-N \text{ (pyridine)}]^{2+}$ | 无 | 7.0 |
| | Co^{2+} | 4.6 |
| | Ni^{2+} | 4.0 |
| | Cu^{2+} | 3.8 |