

图书在版编目(悦)数据

生命的化学基础：生物分子结构 轶宗芴著 援-上海：
上海科技教育出版社，~~圆园园~~
(诺贝尔奖百年鉴)
~~陈~~ 猿苑 缘愿 圆愿 猿

I 援...

II 援...

III 援生物结构：分子结构-研究-进展-普及读物

IV 援远苑 愿

中国版本图书馆 悦数据核字(圆园)第 猿猿号

策 划 语

从 1901 年开始颁发的诺贝尔奖 ,可以说是 20 世纪物理学、化学和生命科学发展的缩影。它记录了百年来这三大学科的几乎所有重大成就 ,对世界科学事业的发展起了很大的促进作用 ,被公认为科学界的最高荣誉。人们崇敬诺贝尔奖 ,赞叹诺贝尔奖得主们的科学贡献 ,并已出版了许多相关书籍。

那么 ,我们为什么还要策划出版这套《诺贝尔奖百年鉴》丛书呢 ?

这是因为 ,有许多热爱科学的读者 ,很希望有这样一套书 ,它以具体的科学内容为基础 ,使社会公众也能对科学家们的成就有一定的感性认识 ;它以学科发展的传承性为主线 ,让读者领略科学进步的永无止境 ;它还是简明扼要、通俗易懂的 ,令读者能轻松阅读 ,愉快受益。

基于这种考虑 ,本丛书将百年来三大学科的全部诺贝尔奖按具体获奖内容分为 10 个领域 ,每个领域写成一卷 10 万字左右的小书 ,以该领域的进展为脉络 ,以相关的诺贝尔奖获奖项目为重点 ,读者将不但能了解这些诺贝尔奖成果的科学内容 ,更能知道这个领域的发展历

程。丛书的分卷不局限于一级学科的分类,以体现现代科学之间的交融。此外,丛书还另设了猿卷综述,便于读者对这三大学科的全貌有一个宏观认识。丛书 圆卷内容如下:

圆世纪物理学革命	现代有机化学
圆世纪化学纵览	无机物与胶体
圆世纪生命科学进展	材料物理与化学
载射线与显微术	现代分析技术
核物理与放射化学	生物分子结构
量子物理学	量子与理论化学
基本粒子探测	蛋白质核酸与酶
场论与粒子物理	遗传与基因
粒子磁矩与固体磁性	细胞生物学
超导超流与相变	生理现象及机制
测量技术与精密计量	内分泌与免疫
天体物理学	临床医学与药物
物理学与技术	传染病与病毒
热力学与反应动力学	神经与脑科学
物质代谢与光合作用	

在丛书策划基本成形后,我们曾到上海、北京、南京等地的许多著名高校及中国科学院、中国医学科学院等科研院所征求专家们的意见,得到了他们的大力支持。许多学者不顾事务繁忙,慨然为丛书撰稿。我们谨向他们表达由衷的感谢和深深的敬意。

圆园园年 圆月 圆日

此为试读,需要完整PDF请访问: www.478.com

作者简介

夏宗芾,女,1954年生,1982年毕业于复旦大学化学系。中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室研究员、博士生导师。1982-1985年曾在美国华盛顿大学细胞生物学和生理学系任访问学者。

目录

1 引言 轶

2 胆酸和胆固醇的启示 轶

胆酸、胆固醇与结构分析 轶

胆酸分子结构的推测 轶

胆固醇结构的研究 轶

曲折与反复 轶

重要的线索 轶

有益的启示 轶

3 维持生命必需的化合物 轶

脚气病与诺贝尔奖 轶

两种重要的维生素 轶

“迟到”的荣誉 轶

4 胰岛素的化学 轶

蛋白质及其一级结构 轶

桑格法测定氨基末端 轶

肽链的分离 轱远

“填字谜”游戏 轱愿

二硫桥的测定 轱圆

蛋白质结构研究的重大突破 轱源

5

结构分析的新纪元 轱忍

载射线衍射分析法 轱忍

杰出的女晶体学家 轱圆

青霉素结构的测定 轱源

载射线分析技术的伟大胜利 轱圆

6

蛋白质的三维结构 轱范

蛋白质三维结构的测定 轱范

一对合作伙伴 轱忍

同晶置换法 轱圆

穿着“厚厚外衣”的肌红蛋白分子 轱源

精益求精 轱愿

蛋白质晶体学的新纪元 轱源

7

显微影象三维重构技术 轱范

传统方法的局限 轱源

克卢格的突破 轱忍

烟草花叶病毒结构的测定 轱圆

染色质模型 轱远

继承与创新 轱忍

8

第一个膜蛋白结构 轱源

“最不可能”完成的工作 轱圆

新的结晶策略 轶闻

结构测定 轶闻

“庐山真面目” 轶闻

崇高的荣誉 轶闻

迎接新时代 轶闻

本卷大事记 轶闻

1

引言

你可知道,世界上成千上万种不同的物质为什么会具有各不相同的性质和功能?这是由于构成它们的分子都具有各自独特的化学结构,而且那些分子中的原子在三维空间也按各自独特的方式排布,从而形成独特的三维结构。无机化合物分子如此,具有重要生物学意义的有机化合物分子和生物大分子更是如此,其结构真可谓变化万千、奥妙无穷。

早在 1859 年,瑞典化学家布洛姆斯特兰德(援)宰援月宅葬葬在他题为《当代化学》的书中就已经指出,测定原子在空间的分布是化学家的重要任务。一个多世纪以来,众多科学家为揭开这一微观世界之谜尽心竭力,而有机化合物分子和生物大分子的结构测定也成为化学和生命科学研究的重要内容之一。

在早期,人们一般是用纯化学方法研究有机化合物中的原子是如何彼此成键的。这些方法主要是根据有机化合物的反应及其降解产物来推断化合物





的结构,最后通过用简单的化合物合成被测定的化合物来加以验证。

胆酸和胆固醇是人体内两种具有重要生物学功能的有机化合物,19世纪初,虽然有许多化学家对测定其化学结构感兴趣,但由于其结构相对比较复杂,被公认为是当时有机化学领域“最困难”的问题之一。德国两位著名科学家维兰德(约翰·弗里德里希·维兰德)和温道斯(鲁道夫·温道斯),为解决这一难题,经过二三十年的艰苦努力,主要通过氧化、降解等化学方法,测定了胆酸和胆固醇的化学结构,并对一类非常重要的化合物——甾族化合物的化学发展作出了重大贡献,他们两人也分别获得了1928年和1937年的诺贝尔化学奖。

对于维生素这一类人体必不可少的有机小分子化合物,化学家们也主要是通过化学方法研究其化学结构的。通过结构测定,可以更加深入地研究维生素的化学性质和功能,为其人工合成和广泛应用奠定坚实的基础。正因为维生素研究对人类健康具有非常重要的意义,先后有多位科学家都因此荣获了诺贝尔奖。

对于更大、更复杂的分子,特别是对于许多构成有生命的组织的一部分并参与生命过程的那些分子,经典的化学方法已不再适用,因此有必要从物理学领域中寻求帮助。此外,单纯利用化学方法得到的化合物结构,仅说明了哪些原子之间是相互成键的,而不能给出原子间的距离和键角的数值。然而,

为了了解分子结构与功能之间的关系,这些数据又是非常有用的。要想测定这些数据,也只能利用物理技术。

1912年,载射线晶体衍射效应的发现为人们研究三维微观世界打开了大门,德国物理学家劳厄(配授博士学位)也因此荣获了1914年的诺贝尔物理学奖。紧接着,英国科学家亨利·布拉格(宰援匀援月期)和劳伦斯·布拉格(蕴援月期)父子便建立了利用载射线衍射的方法测定晶体结构的理论基础和实验手段,奠定了晶体结构分析方法的基础,他们共同获得了1915年的诺贝尔物理学奖。此后,经过几十年的发展,化学家和生物学家充分应用这一物理学成果,测定了成千上万种无机化合物、有机化合物乃至蛋白质、核酸、病毒等生物大分子的三维结构,极大地推动了化学和生命科学的发展。

虽然目前有机化合物的载射线衍射晶体结构分析已成为常规分析手段,但在20世纪50年代,由于相关的分析方法和分析技术还很不成熟,要用载射线衍射法来测定晶体结构,科学家还必须具备渊博的知识、高超的智慧和丰富的想象力。英国著名晶体学家霍奇金(阅劫援匀援月期),作为一位在晶体结构分析领域非常具有开拓精神的女科学家,先后测定了许多在生物化学和医学上具有重要意义的有机化合物的结构,如青霉素和维生素B₁₂等。尤其值得一提的是,有多种载射线衍射晶体结构分析的方法都是由她率先在实际工作中得到应用的,从而极





大推动了载射线衍射分析技术的应用与发展。

随着载射线衍射分析技术的日益成熟,其应用范围也越来越广,并很快拓展到了一个非常重要的领域——生物大分子三维结构的测定。我们知道,生物大分子的功能是由它们的三维结构所决定的,因此测定它们的三维结构并研究其结构与功能的关系是现代生命科学最重要的内容之一,并形成了新兴的结构生物学,而载射线衍射法迄今仍是研究蛋白质的三维结构及其与功能关系的最主要的手段之一。

1958年,出生于奥地利的英国生物化学家佩鲁茨(匀援云藻藻)提出用同晶置换法解决蛋白质载射线衍射结构分析的相位问题,从而奠定了蛋白质晶体学发展的基础。到20世纪60年代末,他和肯德鲁(匀援云藻藻)经过多年的艰苦努力,克服了原来认为不能克服的困难,终于测定了血红蛋白和肌红蛋白的三维结构,开创了蛋白质晶体学发展的新纪元,并共同荣获了1962年的诺贝尔化学奖。在佩鲁茨和肯德鲁之后,由于测定蛋白质晶体结构而获得诺贝尔奖的还有德国的三位科学家米歇尔(匀援云藻藻)、戴森霍弗(匀援云藻藻)和胡贝尔(匀援云藻藻),他们因为测定了第一个膜蛋白——光合反应中心的三维结构而获得1988年的诺贝尔化学奖。

以上我们扼要介绍了有机化合物分子和生物大分子结构研究的发展过程。由于这两类分子均具有重要的生物学意义,所以我们将本卷定名为“生物分

子结构”。在本卷中,我们将集中介绍这一领域的诺贝尔奖获得者所从事的研究工作和科学成就。这些卓越科学家所从事的研究工作,实际上代表了整个领域的发展状况。我们也希望通过这些介绍,不但能让读者获得一些知识,而且能引起他们的反思与共鸣,从这些科学家身上获得一些有益的启示,以便更好地投入到各自的学习与工作中去。



2

胆酸和胆固醇的启示

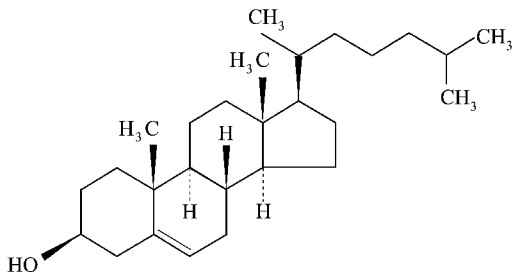
胆酸、胆固醇与结构分析

如今,人们对于胆固醇的大名已经是“耳熟能详”,许多身体肥胖的人更是将其视为“大敌”。实际上,它是一种广泛存在于动物组织内的有机化合物,人们是于 1828 年前在胆结石中首先发现这种固体状醇的,所以将其称为胆固醇,也称为胆甾醇,它同时还存在于脑、脊椎、神经、血液等几乎所有组织的细胞中。人体中胆固醇的总量(包括游离态胆固醇和胆固醇酯)约占总体重的 0.5%,而在血液中,每 100 毫升的血液约含胆固醇 200 毫克。胆固醇在体内可转变为多种类固醇物质,如维生素 D、胆酸、甾体激素等,是人体中不可缺少的一种物质。但是,如果人体内胆固醇代谢发生障碍,或从食物中吸收的胆固醇太多,血液中胆固醇的含量就会增高,从而从血液中沉积出来,影响血管收缩,使血液流动量减少,会造成高血压,并成为诱发动脉粥样硬化的病因





之一。此外,胆固醇会在胆汁中沉淀而形成胆结石,从而影响胆汁的流动,并有可能引起黄疸。现在我们用载射线衍射法测得的胆固醇的化学结构如图员所示。

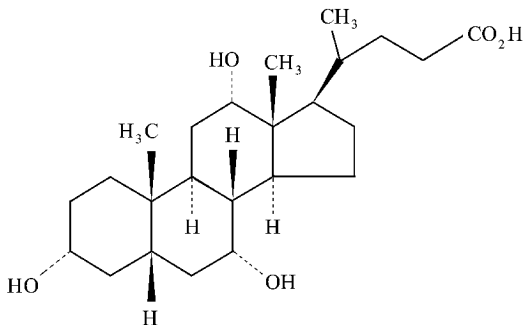


图员 胆固醇的化学结构和绝对构型

图员不仅表示出了胆固醇的分子结构,而且还表明了其绝对构型,即分子中各种基团在空间的分布情况。图中的粗实线代表与环系连接的原子或基团伸向环平面的前方,虚线则代表原子或基团伸向环平面的后方。羟基与角甲基在环平面同侧的为 β -构型,羟基与角甲基在环平面异侧的为 α -构型。在胆固醇的分子结构中,羟基和两个角甲基位于环平面的同侧,所以是 β -构型。

我们知道,人和动物的胆汁对消化具有重要作用,其中含有一系列化学结构类似的羧酸,可用水解方式分离出来,被称为胆汁酸。胆汁中含量最多的胆汁酸是胆酸,其次是脱氧胆酸。胆汁酸通常与甘氨酸($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$)或牛磺酸($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$)的氨基形成酰胺键,而甘氨酸的羧基和

牛磺酸的磺酸基又以盐(钠盐)的形式存在,因此胆汁酸在胆汁中是以胆盐的形式存在的。胆盐可使脂肪乳化,促进它在肠中的水解和吸收,并能帮助类脂在水溶液中的输送。现在我们用载射线衍射法测得的胆酸的化学结构和绝对构型如图圆所示。



图圆 胆酸的化学结构和绝对构型

在当代,化学家们一般是借助于各种分析仪器来获得有机化合物的结构信息,像载射线衍射晶体结构分析设备便可用于直接测定物质中的原子在三维空间的位置。目前无机和有机小分子化合物的载射线衍射晶体结构分析已成为常规分析手段,利用最先进的仪器设备,一个像胆酸或胆固醇这样较复杂的有机化合物的结构分析,通常仅需数十小时甚至数小时即可完成。

但是,在19世纪40年代前后,用载射线衍射技术进行有机晶体结构分析在方法上尚未取得重大突破,对胆酸和胆固醇的结构研究还是用纯化学方法进行的,被认为是当时有机化学领域最困难的问题





之一,其难度可想而知。德国两位著名的化学家维兰德和温道斯敢于知难而上,分别化了**10**多年的时间,主要通过氧化降解等化学手段,测定出了胆酸和胆固醇的化学结构,为有机结构分析化学的发展作出了重大贡献。

维兰德和温道斯是好朋友,他们所分别从事的胆酸和胆固醇化学结构的研究是同一时代进行的两项密切相关而又同等重要的工作。鉴于他们两人对胆酸和胆固醇的化学和结构研究所作出的重大贡献,他们分别被授予了**1913**年和**1928**年的诺贝尔化学奖。

尤其值得一提的是,由于维兰德和温道斯对胆酸和胆固醇化学结构的研究,开辟了许多新的研究领域,发现了一类非常重要的化合物——甾族化合物,并带动了许多重要药物的开发。对胆酸和胆固醇化学结构研究的重要意义,由此可见一斑。

胆酸分子结构的推测

维兰德于**1874**年**12**月**10**日生于德国普福尔茨海姆,其父是药物化学家。他曾先后在慕尼黑、柏林和斯图加特求学,后又回到慕尼黑的拜耳实验室,**1904**年获得博士学位。曾任教于慕尼黑工业学院和弗赖堡大学,**1908**年回到慕尼黑大学担任化学教授,直到**1944**年退休。维兰德共发表论文约**150**余篇,其研究工作涉及有机化学和生物化学的广阔领



维兰德

域。维兰德于 1907 年 1 月 1 日在德国斯塔恩伯格逝世。

维兰德早期主要致力于有机含氮化合物的研究,专门研究了含氮氧化物对烯烃的加成反应和对芳烃的硝化反应,揭示了这两种反应的机理。

后来,维兰德将主要精力集中到生物有机化学方面,首先提出了关于生物体内氧化作用的机理,创立了氧化过程理论。

在维兰德一生中,最主要的贡献当推他对胆酸化学结构的确定。他早在 1894 年便开始了对胆汁酸的研究,在从 1894 年到 1907 年的 13 年间,他先后以“胆汁酸”和“胆汁酸的化学结构”为题发表系列研究论文约 15 篇,系统阐述了各种胆汁酸的性质、化学反应和结构分析的结果。

维兰德对胆酸化学结构的研究是根据各种胆汁酸及其相关衍生物的氧化、降解等多种化学反应间接推断的。首先,维兰德根据用化学手段使胆酸氧化、降解等实验所得到的结果,确定了胆酸分子结构中含有的 5 个环的结构。为了确定第二个环上羟基的位置,维兰德把焦异脱氧胆汁烷酸与氢氧化钠和高锰酸钾反应,再经二硫化物脱色,将滤液用盐酸酸化,可以产生一种酮基三羧酸。这种三羧酸用硝酸

