

# 讲 座

## 生 物 分 子 中 的 铁

刘次全 石秀凡 王 莹

(中国科学院昆明动物研究所)

铁在生命活动中的重要性是众所周知的,从低等的微生物一直到高等的哺乳动物的生命代谢都离不开铁。它在植物利用光能的光合磷酸化过程和动物利用食物能的氧化磷酸化过程中都起着关键的作用。

铁之所以这样重要,原因之一在于它的物理化学性质,如强烈的络合能力、变价性和电磁性质等等。

铁属于元素周期系中第一周期第八族的过渡元素。迄今发现铁在化合物中的价态从 +2 到 +6 都存在,它的电子组态为  $(1s)^2 (2s)^2 (2p)^6 (3s)^2 (3p)^6 (3d)^6 (4s)^2$ 。一般稳定的氧化态为  $Fe^{2+}$  和  $Fe^{3+}$ 。自由离子状态的铁,在无外电场的影响时,它的 5 个  $d$  轨道的能量是简并的。如果离子处在球形对称的负静电场作用下, $d$  轨道的能量虽有所增高,却不发生分裂。如果该离子受到不同数目的阴离子从不同方向进攻时,5 个  $d$  轨道的能级就会产生不同的分裂。图 1a 绘出了在四面体场,八面体场和正方形场中  $d$  轨道能级的分裂情况。

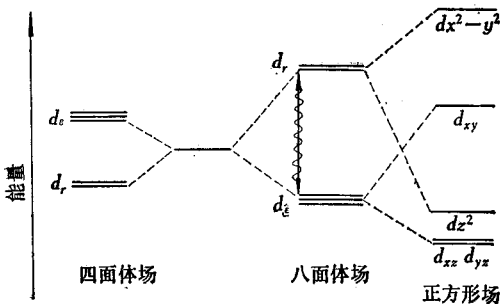


图 1a  $d$  轨道在不同配位场中能级的分裂情况

$Fe^{2+}$  和  $Fe^{3+}$  受到不同的络合阴离子的影响

时, $d$  轨道能级便产生不同的分裂。一般说来,在强配位场影响下,分离能大于成对能, $d$  电子尽可能占据能量较低的轨道,即形成低自旋络合物;而在弱配位场中,分离能小于成对能, $d$  电子尽可能占有较多的平行自旋轨道,即形成高自旋络合物(图 1b)。铁的这种变价性具有空  $d$  轨道,使它易于跟不同的  $\pi$  电子供体形成氧化还原电位不同的络合物,并可受配位体影

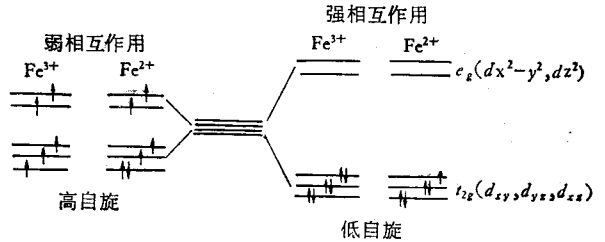


图 1b 由于配位场的相互作用  $Fe3d$  轨道的分裂和自旋状态

响改变电子自旋状态进而改变其电磁性质和离子半径。铁的这些特性可能正是产生铁的生物学功能的基础之一。

铁在生命活动中的功能,目前所知的大致有两类:一是在光合作用和呼吸链中传递电子,二是运输和储存氧。铁对核酸功能的影响尚待进一步阐明。

### 蛋白质和酶中的铁

**铁卟啉** 铁卟啉是一些氧化酶和细胞色素的辅基,通过主价及副价跟酶蛋白联结。我们知道,水溶液中的铁离子就具有催化过氧化氢分解产生水和分子氧的性能,只是铁离子在水分子配位络合的环境中催化效率很低,约为

$10^{-5} \text{m} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。当铁离子一旦与卟啉络合形成铁卟啉后,其催化效率立即成千倍地提高,变为  $10^{-2}$ 。尤其是铁卟啉与某些蛋白结合后,可将

两个咪唑基夹在铁的两边,而且有很特殊的结构,催化效率可成百万倍地提高,变为  $10^5$ (图 2)。其实,无论是在生命过程中起着重要作用的

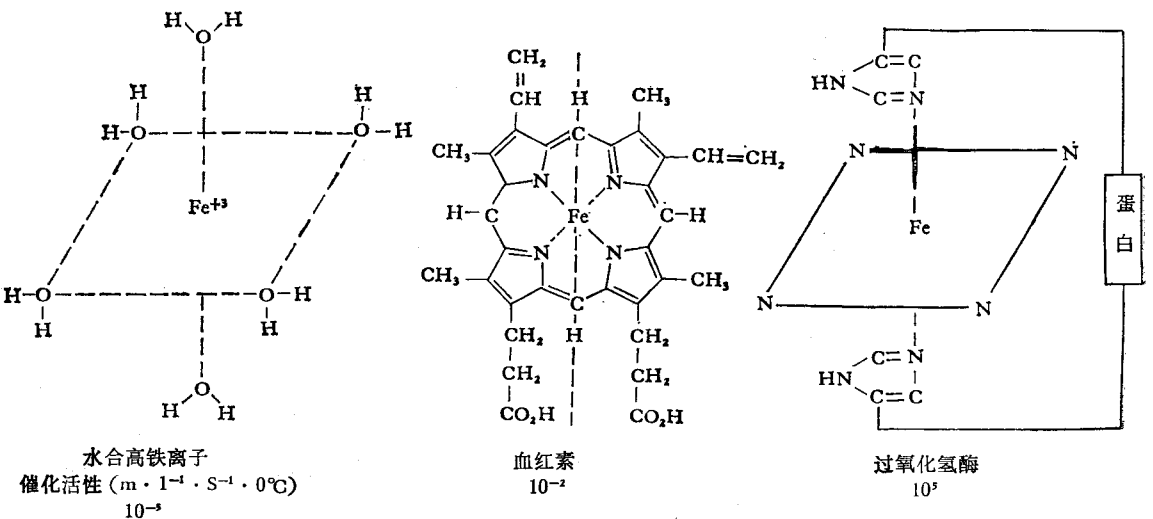
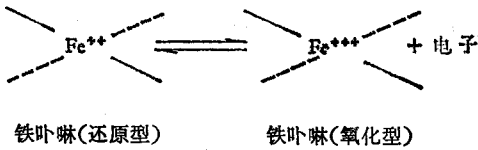


图 2  $\text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \frac{1}{2} \text{O}_2$  催化作用的演化

细胞色素、血红蛋白、肌红蛋白或者是过氧化物酶和过氧化氢酶等等,它们都是以一个相同的铁卟啉环系作为辅基的,而这些结合蛋白质的主要生化反应的功能就是集中在铁原子上的。作为生命的关键分子之一的铁卟啉,其生物学功能的基础就是因为所含的铁原子可以形成氧化还原系统,产生亚铁-高铁(高铁-亚铁)变换:



**血红蛋白** 已经发现的血红蛋白有许多种,但所有的脊椎动物和许多无脊椎动物的血红蛋白都含有同样的亚铁原卟啉 IX (Protoheme IX 或称亚铁血红素 IX)(图 3)。

血红蛋白由四个亚基组成,其中二个属于  $\alpha$  型,二个属于  $\beta$  型。每个亚基都包含一条多肽链和一个亚铁原卟啉。分子量约在 65,000 左右。血红蛋白中的亚铁原卟啉位于血红蛋白的疏水袋中。其中 Fe 轴向的第五配位体由蛋白中组氨酸的咪唑基提供,第六配位空缺,可让

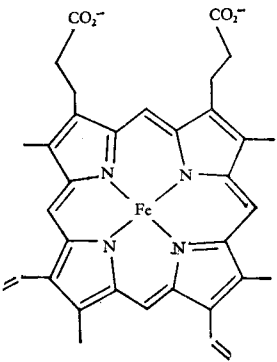


图 3 亚铁原卟啉 IX

$\text{O}_2$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}$  等小  $\pi$  键配位结合;在较远处还有另一个咪唑基,其功能不明(图 4)。

去氧血红蛋白 (deoxyhemoglobin) 中的铁处于  $\text{Fe}^{2+}$ , 高自旋态。由于此状态的离子半径较大,在四吡咯环中容纳不下,所以  $\text{Fe}^{2+}$  高出环平面约  $0.8 \text{\AA}$ , 朝向组氨酸 HisF8。分子氧是一个良好的  $\pi$  键受体,当氧与血红蛋白中的血红素结合时,增强了配位场强度,从而迫使高自旋的  $\text{Fe}^{2+}$  转变为低自旋的  $\text{Fe}^{2+}$ , 离子半径随之减小,落入四吡咯环平面中,同时将组氨酸拉向血红素环  $0.75-0.95 \text{\AA}$ 。 $\text{Fe}^{2+}$  的这一移动牵动了

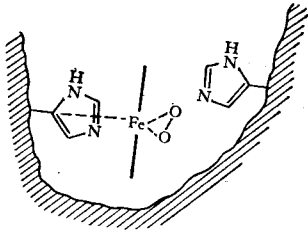


图4 血红蛋白中铁卟啉的配位情况

肽链，从而改变了血红蛋白亚基的三级结构和亚基与亚基间的联系，增加了其余亚基中血红素与分子氧的亲合力，成为产生协同作用的基础。

血红蛋白是哺乳动物氧的携带者。 $O_2$ 与血红蛋白( $Fe^{2+}$ )形成的络合物是生物学中最重要的络合物之一。 $O_2$ 的配位可能有三种情况(图5)。

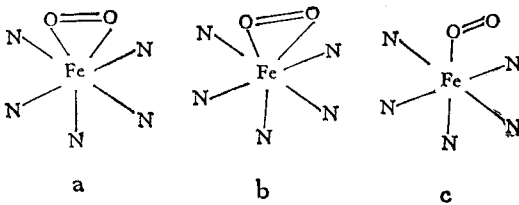
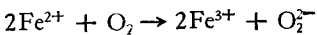


图5 氧与血红素中铁结合的三种可能方式

a. 对称螯合; b. 不对称螯合; c. 弯曲单配位螯合

现在认为，氧合血红蛋白和去氧血红蛋白中的铁都是二价的。当血红素一旦与蛋白脱离成为游离的血红素时，其中的铁就很容易被氧化成三价。在生物学上一类重要的反应之一就是 $O_2$ 跟 $Fe^{2+}$ 的反应：



氧与血红蛋白络合物的形成，使本来是顺磁性的血红蛋白和氧分子成为抗磁性的氧合血红蛋白，这种磁性质的变化正是由于 $O_2$ 与血红蛋白中的Fe相结合所造成的。可见，血红蛋白中铁与氧结合的性质非常敏锐地受其周围物质环境的影响，卟啉和蛋白质造成了一个能不断与氧分子可逆结合的Fe离子。

**铁硫蛋白** 无机硫化物 $FeS_2$ (黄铁矿)和 $Fe_{0.86}S$ (磁黄铁矿)是众所周知的半导体材料，能传递电子。这点提示我们：一、 $FeS_2$ 和 $Fe_{0.86}S$ 这种形式的无机电子载体在生命出现前就已存

在，当含半胱氨酸残基的多肽形成后，它们就能自发地与这些铁硫化合物反应，形成铁硫蛋白这一生命活动中的电子传递体。二、具有半导体性的无机铁硫化物和铁氧化物对蛋白质的半导体性质可能产生影响。如今在细菌、植物和动物细胞中都发现有铁硫蛋白。按照铁硫蛋白中铁和硫结合的方式，可将其分为三大类。

1.  $Fe-OS$  一个铁原子通过与四个半胱氨酸中的硫与蛋白相连，称为茜氧还蛋白(Rubredoxin)。

2.  $2Fe-2S^*$  二个铁原子与二个不稳定硫原子配位，通过四个半胱氨酸的硫与蛋白相连。属于这一类的有叶绿体铁氧还蛋白(Chloroplast ferredoxin)，肾上腺皮质铁氧还蛋白(Adrenodoxin)等等。

3.  $4Fe-4S^*$  四个铁原子与四个不稳定硫原子配位，通过四个半胱氨酸的硫与蛋白相连。属于这一类的有高电位铁蛋白(highpotential iron protein)和某些细菌中的铁氧还蛋白。

4.  $nFe-nS^*$  对多数细菌铁氧还原蛋白 $n=8$ 。

铁硫蛋白的氧化还原电位一般都很低，如叶绿体铁氧还蛋白为 $-432mV$ ，由梭状芽胞杆菌中分离出的茜氧还蛋白为 $-57mV$ 。只有由色素菌素中分离得到的高电位铁蛋白的氧化还原电位才异常地高，为 $+350mV$ 。然而，同为铁硫蛋白其氧化还原电位值为何如此悬殊？原因还不清楚，可能与铁硫簇周围蛋白提供的环境有关。多数铁硫蛋白是单电子载体，但来源于梭状芽胞杆菌的 $8Fe-8S$ 的铁氧还原蛋白是双电子载体。至于铁价态的改变，对简单的和复杂的铁硫蛋白的铁硫结构是否有意义？这是一个引起争论的但至今尚未完全弄清的问题。

**细胞色素** 细胞色素是一类含血红素的酶类，参与氧化还原反应，在线粒体的电子传递链中起着重要作用。在此链的末端部分有五种具有不同氧化还原电位的细胞色素，按氧化还原电位增加的顺序是：细胞色素b、细胞色素 $c_1$ 、细胞色素c、细胞色素a和细胞色素 $a_3$ 。它们

\* 酸不稳定硫原子。

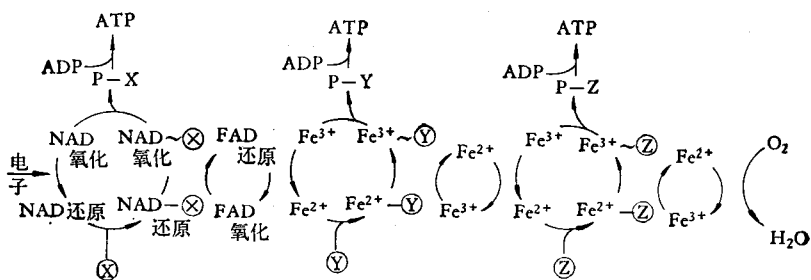


图6 随着ATP生成的电子传递系统的一般模式图

依次地接受和传出电子,最后被分子氧再氧化,并用环境中的质子形成水,同时将氧化还原反应中产生的能量储存在三磷酸腺苷(ATP)的高能磷酸键中。图6表示随着ATP生成的电子传递系统的一般模式图,其中X、Y、Z表示相关的酶。

迄今,尽管对此电子转移的机制进行了一系列的研究,但仍不十分清楚。

除线粒体外,在细胞的微粒体中也发现有细胞色素,它们参与各种氧化反应,其底物通常是类固醇和芳香族化合物。

就细胞色素c而言,其分子具有104个氨基酸,分子量为12,400道尔顿。亲水基团位于分子表面,疏水基团集中在分子内部。血红素座落在分子中的疏水腔内,其中的铁呈八面体配位场状态,与原卟啉中的4个N配位,轴向配位体分别是蛋白质中的组氨酸和甲硫氨酸80中的硫(图7)。

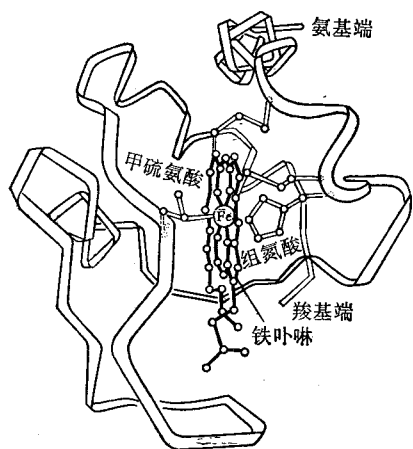


图7 红细胞素c中铁卟啉与蛋白结构的基本情况

由于细胞色素c的功能仅是传递电子,并不变换配位体,所以在铁的配位球中并不需要一个“开口”。细胞色素c是从还原酶(细胞色素c<sub>1</sub>)接受电子再传给氧化酶(细胞色素a和a<sub>3</sub>)的,其生物活动的基础正是由于 $\text{Fe}^{3+} + e \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$ 的变化。

在有关细胞色素的研究中,一种一氧加氧酶—细胞色素P-450越来越引起人们的兴趣。目前,对它的研究已形成了酶学中的一大领域。细胞色素P-450的主要功能是从还原型辅酶II(NADPH)接受电子,使分子氧活化(图8)。

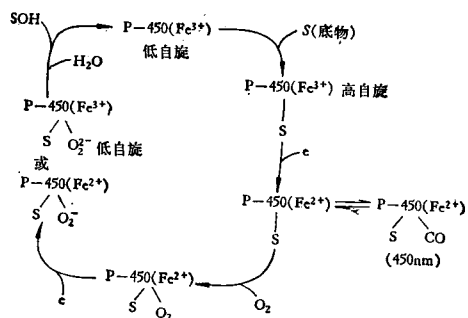


图8 P-450对底物的羟基化

生物体内除了功能性铁蛋白外,还有运输铁的铁传递蛋白(transferrin)和储存铁的铁蛋白(ferritin)。

**铁传递蛋白** 铁传递蛋白是一种强烈地结合铁的蛋白质,其重要性在于能跟 $\text{Fe}^{3+}$ 形成螯合物,并在通过细胞膜时,将无机源来的铁(例如 $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ )带到细胞中需要的地方。我们知道, $\text{Fe}^{2+}$ 在生理条件下易被氧化成 $\text{Fe}^{3+}$ ;游离的 $\text{Fe}^{3+}$ 易聚合、沉淀以及与其它生物分子

结合,而表现出一定的毒性。

**铁蛋白** 铁蛋白几乎存在于哺乳动物的所有组织中,它作为生物摄取的过量铁的贮库。在铁蛋白中三价铁的含量很高,约为 23%,甚至比许多无机铁化合物的含铁量还高。它的中心是无机亚铁胶粒,直径约为 70 Å,组分大致是  $[(\text{FeOOH})_8(\text{FeO} \cdot \text{OPO}_3\text{H}_2)]$ 。铁胶粒外是一层蛋白壳。此蛋白壳由 24 个亚单位组成,每个亚单位的分子量为 18,500,整个蛋白壳的分子量为 448,000 (图 9)。

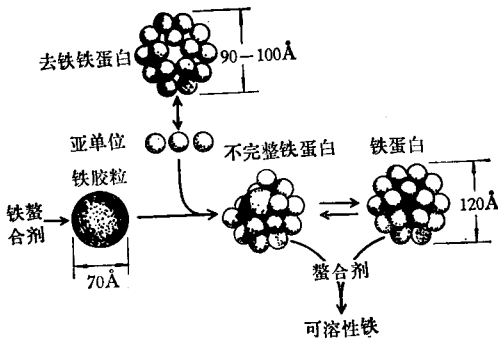


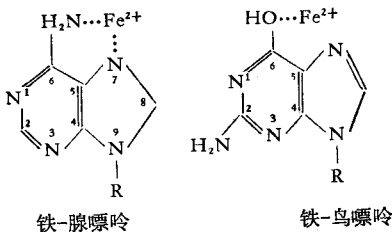
图 9 铁蛋白合成和动用的模式

铁蛋白的这种结构既保证了铁在生物体中储存的稳定性,又保证了当生物体需要铁时能立即释放。

## 核酸中的铁

在核酸中,铁结合在磷酸基上或者跟碱基形成络合物。由于结合位置的不同,铁对核酸的影响也不同。

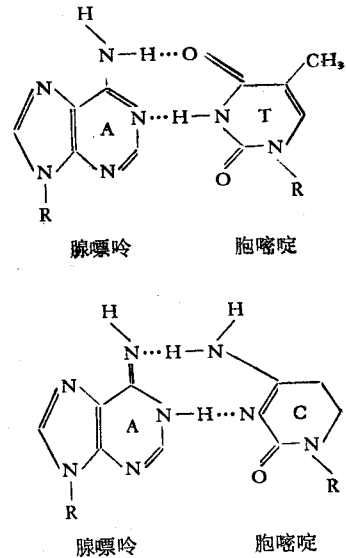
铁-核酸碱基络合物可能具有如下结构:



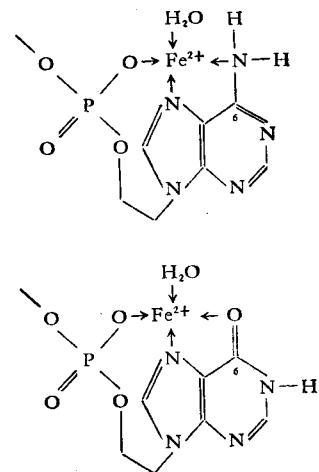
在核酸碱基中,参与跟铁形成络合物的可能是腺嘌呤和鸟嘌呤,原因是这两者提供了形成铁络合物的空间排布位置。它们包括腺嘌呤

和鸟嘌呤的  $\text{N}_7$ ,以及跟  $\text{C}_6$  相联结的位于环外的杂原子,因为这是形成有五个成员的特别稳定的螯合环的最适位置。

利用铁具有可变化价的特点,可以使铁氧化或者还原,从而改变核酸碱基氢键的强度,甚至可能改变碱基的配对性质(例如使 A-T 变为 A-C)。



$\text{Fe}^{2+}$  有可能跟 6-氨基和 6-酮基(嘌呤碱的形成弱的络合物而不造成氢键对的断裂,但在  $\text{Fe}^{3+}$  络合的情况下,则可能导致氢键对的断裂,



即处于非还原状态的铁可以导致突变。

迄今,有关铁对核酸的影响,不仅实验方面作了一些工作,而且在理论上已有人应用量子

化学的方法进行了研究。

综上所述,可见铁在生物体的遗传、光合作用,呼吸作用,能量的产生和利用,药物代谢等方面都起着重要作用。铁的代谢发生故障必然会导致生物体功能的紊乱。反之,生物体中某些功能的紊乱是否能以加入适当形式的铁而得到纠正呢?这是一个值得探索的问题。它既涉及到对铁的物理化学性质的深入理解,又涉及到铁与各种生物大分子的相互作用。例如 pH 值的改变就能影响铁络合物的存在形式。如 8-羟基喹啉铁 [(8-hydroxyquinoline-Fe(III))] 在不同的 pH 值下形成单体、二聚体和三聚体;其中单体和二聚体对生物都有毒性,且不能透过细胞膜,而三聚体不仅无毒还能透过细胞膜。必须指出,由于无机铁本身就具备一定的催化作用和传递电子的功能,当铁与适当的生物大分子结合后,在这生物大分子提供的良好条件下它的催化效率和传递电子的能力将成万倍地提高。如果我们能将铁作成适当的化合物(包括

无机化合物),并以此来纠正生物体中某些功能的紊乱,或者相反地利用铁离子的毒性,以期达到一定的目的(如抑制癌肿)的话,那或许是一个很有希望的领域。就我们的某些尝试来看,已经获得了一些初步的结果。总之,从铁的无机生物化学和量子生物化学来研究铁的生物功能无疑是一个值得注意的方向。

## 参 考 文 献

- [1] Williams, D. R.: *An Introduction to Bio-Inorganic Chemistry*, U.S.A., Illinois, Charles C. Thomas Pub., 1976.
- [2] Salemme, F. R.: *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 299, 1977.
- [3] Orme-Johnson, W. H.: *Ann. Rev. Biochem.*, **42**, 159, 1973.
- [4] Calvin: *American Scientist*, **44**, 248, 1956.
- [5] 永田亲义著,陶宗晋、江寿平译:《量子生物学入门》,上海科学技术出版社出版,1979。
- [6] Иванов, В. И.: *Биофизика*, **10**; 11, 1965.

[本文于 1980 年 6 月 5 日收到]

## 科技简讯

### 著名分子生物学家桑格——诺贝尔奖金两次获得者

桑格 (F. Sanger) 博士,英国人,62 岁,现在英国医学研究委员会,剑桥分子生物学实验室工作,是世界著名的分子生物学家。由于首创了第一个蛋白质(牛胰岛素)的全序列分析和 DNA 序列分析新方法的重大贡献,两次荣获诺贝尔奖。

1943 年,他开始蛋白质的化学结构研究,1945 年建立了测定蛋白质分子中自由氨基的一般方法,1955 年完成了第一个蛋白质即牛胰岛素的全序列分析,并因此于 1958 年获得诺贝尔奖。我国 1965 年首次完成的胰岛素全合成就是根据他确定的序列进行的。

六十年代,桑格转向了 RNA 的序列分析研究,1965 年又将放射性同位素示踪法引入 RNA 的结构研究中,并完成了含有 120 个核苷酸的大肠杆菌 5S RNA 的全序列分析。此后又创造了多种 RNA 序列分析的新方法。

七十年代,桑格在 DNA 的序列分析方面又有创新。1975 年他与同事在进行  $\phi X_{174}$  DNA 序列过程中,

建立了 DNA 核苷酸序列分析的快速、直读法即“加减法”。原来测定几十个核苷酸的顺序要花费几年时间,而现在用“加、减法”测定上千个核苷酸序列只需几天。1977 年桑格及其同事们以“加、减法”首次完成了  $\phi X_{174}$  DNA 的全序列分析。这是目前已测定核酸序列最长的(全长 5386 个核苷酸),并从中获得了“基因重叠”这一新发现,从而给经典的基因学说以新的概念。1978 年在“加、减法”的基础上他建立了更为简便、快速而准确的“末端终止法”。上述 DNA 的化学结构研究方法的重大突破,为整个生物学,特别是分子生物学的研究开辟了广阔的前景。由于这方面的重大贡献,桑格博士于 1980 年再次荣获诺贝尔奖。

桑格博士于 1980 年 3 月曾来我国北京、上海等地参观,讲学。

(中国科学院生物物理研究所 程振起)