

现出对菌丝体的抑制作用^[43]。因此小麦、大豆、花生等种子对霉菌的抑制作用，可能是由于它们的选择素能识别霉菌合成细胞壁所需的糖而与之结合，从而使得霉菌不能正常地合成细胞壁所致。

(5) 花粉受精 植物的雌性生殖器官柱头，只接受同种花粉而拒绝异质花粉。有些植物，甚至其本身的花粉也不能萌发和穿过柱头表面，只有相宜的花粉才能在柱头上萌发，形成花粉管，穿入花柱，最后到达子房。这是一个促进种内异型杂交 (Outcrossing) 的自身不相容性的机制。它是花粉细胞壁的蛋白样结构和柱头表面的蛋白样结构相互作用的结果。现已初步弄清，樱草 (*Primula obconica*) 的柱头上的蛋白样物质，具有类选择素的作用，并可刺激花粉管的生长^[44]，它可能是花粉受精过程中自身不相容系统的一个成分。

(6) 衰老分子的清除 哺乳动物的血浆糖蛋白在血液中存在，其糖分子必须保留末端唾液酸残基，否则便被肝脏结合从血循环中被清除。肝脏之所以能清除这种去唾液酸的糖蛋白是因为它具有有一种叫肝结合糖蛋白(简称HBG)的选择素。它在清除去唾液酸糖蛋白时要求被清除的去唾液酸糖蛋白具有非还原性的末端 β -半乳糖残基。因为去唾液酸的血浆糖蛋白经半乳糖氧化酶作用后，或用唾液酸转移酶使它重新被接上唾液酸后，均可完全恢复该糖蛋白

在血中的循环，而不被 HBG 所清除。这说明肝脏的 HBG 可识别具半乳糖末端的糖蛋白^[45]。此外兔红血球在血循环中的半衰期可因唾液酸酶的处理而明显缩短，说明血浆蛋白或红细胞被酶除去其末端的唾液酸后裸露出了次末端的半乳糖分子。这可能是细胞和分子在生理衰老过程中的一个步骤^[46]。

兔肝脏的 HBG 已提纯^[47]，它对具有 β -半乳糖残基的糖蛋白和兔红血球表面的低聚糖苷有识别作用。这是第一个提纯的哺乳动物的选择素，含有 10% 左右的共价结合的糖，糖分子具有唾液酸、半乳糖、甘露糖和葡萄糖胺。HBG 能凝聚人和兔的红血球，此凝聚作用可专一性地被半乳糖、N-乙酰半乳糖胺所抑制，表明此选择素具有结合此类糖的结合位。这个选择素由分子量为 40,000 和 48,000 的两个亚单位所组成。

最近从牛脾脏内也分离出一种类选择素，名 BSBP (bovine spleen binding protein)，它能结合唾液酸酶处理的牛红血球，而对正常的红血球无作用；即和 HBG 相似，能识别红血球表面去唾液酸后的次末端半乳糖。SDS 凝胶电泳测定 BSBP 的分子量为 240,000 的酸性蛋白，等电点为 4.8，含 13% 的糖。BSBP 对人的外周淋巴细胞有刺激分裂的作用。和 HBG 一样，它可能参与清除衰老红细胞的过程^[48]。

(未完待续)

蛋白质晶体学——分子生物学的得力工具(二)

王 家 槐

(中国科学院生物物理研究所)

三、识别、活性和分子调节

蛋白质分子在几乎所有的生物学过程(包括酶的催化、传输和贮存、肌肉收缩、机体的机械支撑、免疫保护、神经脉冲的产生和传导、代谢调节以及生长和分化的控制等)中都起关键

的作用。一百多个不同类型蛋白质分子三维结构的测定，对于生物学家从分子水平理解这些过程的机理有很大帮助。在此仅从识别、活性和调节三个方面举一些实例。

概括地讲，任何生物学过程总是信息、能量和物质的传递。对其中大多数过程而言，实现

传递的第一步是蛋白质分子与其特定作用对象之间的专一性结合,或称为识别过程。如酶与底物、辅酶、抑制剂等的结合、激素与其受体、免疫球蛋白与抗原等的结合。又如遗传信息流从DNA传递到蛋白质,要有许多步非常精确的核酸与核酸、核酸与蛋白质的识别过程,以保证遗传过程的高度准确性。晶体学家研究这些问题的途径有两个。研究许多大分子与小分子间的识别问题,常常先测定大分子的晶体结构,然后测定一系列大分子与小分子复合物的晶体结构(有时只用与生理过程类似的小分子模拟物以取得稳定的复合物)。为此,只要利用已知的大分子结构参数,计算一套差值电子密度图,配合搭模型技术,就可以发现小分子在大分子中的结合部位及其精确的立体化学参数。对于大分子与大分子的识别,有时也可以做一个大分子的小片段与另一个大分子的复合物去模拟^[20],有时就必须测定整个复杂体系的晶体结构,直接观察两个分子的相互作用关系。胰蛋白酶与其抑制剂复合物结构的测定即为一例^[21]。

经典的生物化学概念认为,识别过程象一把钥匙对一把锁;后来发现事情并不总是那么简单。除了“钥匙-锁”式外,还有“诱适式”。早就知道,胰凝乳蛋白酶,胰蛋白酶和弹性硬蛋白酶属于同一个“酶家族”,氨基酸组成极其相似,功能都是水解蛋白质,都有一个丝氨酸位于活性中心(故名丝氨酸族蛋白水解酶)。但它们的专一性却不同。胰凝乳蛋白酶只作用于芳香性侧链氨基酸或有较大疏水侧链的氨基酸(如酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸和甲硫氨酸)的羧基所形成的肽键;胰蛋白酶只作用于碱性氨基酸,如精氨酸和赖氨酸等羧基所形成的肽键;弹性蛋白酶则只作用于侧链基较小而不带电的氨基酸残基,如丙氨酸等羧基所形成的肽键。这三个酶的晶体结构均已测定,发现^[22]它们的三维结构,包括活性中心结构,也极其相似。这些酶的催化特异性是由于紧挨着活性中心有一个袋状结构(用以容纳被作用底物的氨基酸残基的侧链),有小而精巧的差别(图7)。胰凝乳蛋白酶的“口袋”大而非极性,正好容纳大的非极性侧

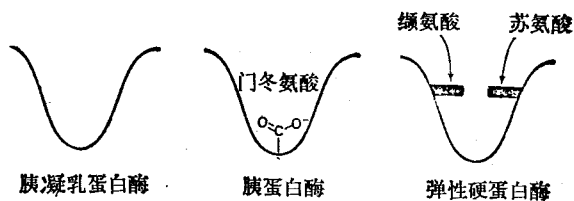


图7 丝氨酸族蛋白水解酶特异性“口袋”示意图

链;胰蛋白酶“口袋”的底部有一个带负电的基团,能与带正电的碱性侧链强烈作用;而弹性蛋白酶“口袋”的口上有两个较大的基团,只容许小的侧链基伸入。图7形象地表示了这种差别。这种“钥匙-锁”式识别是“量体裁衣”,定做的,而“诱适式”则不同。以DNA解旋酶为例^[20],它的表面有一个长达25—30 Å的槽,槽的底部布满由赖氨酸和精氨酸组成的带正电的基团,槽的边缘却有许多芳香侧链基。该文作者认为,当DNA与该酶结合时,首先是核酸主链上的磷酸根负电与槽底的正电强烈作用,使底物定位,然后那些芳香侧链发生构象变动,重新定向以与核酸侧链芳香碱基发生 $\pi-\pi$ 相互作用,完成识别过程。也就是说,酶的结合部位要在与底物接触后,发生一定的构象变化,才能完成这种特异性结合。因此,用拓扑学互补描述识别过程更为科学。大分子与大分子的识别,相互作用面往往很大。这种结合的特点一般认为是许多弱相互作用的协同作用。如胰岛素分子有一个相当大的疏水表面,它很可能是与其受体蛋白相结合的部位之一^[7]。

识别毕竟只是第一步,更重要的是下一步——活性作用。当然,这种划分是人为的。活性作用,一般指信息、能量和物质的传递的发生,如化学键的形成和断裂,进一步的生物体系的激活,传输过程的实现等。就蛋白质而言,虽然其功能相距甚远,但三维结构研究说明,它们的活性部位却有些共同的特点。活性部位一般只是蛋白质庞然大物中较小的一部分,是一些分散在氨基酸序列各处的残基,它们在折叠成立体结构时聚集在一起,形成一个排布精巧的三维实体。有趣的是,活性中心往往位于分子表面,由两个结构域或亚结构域形成一条缝、一道

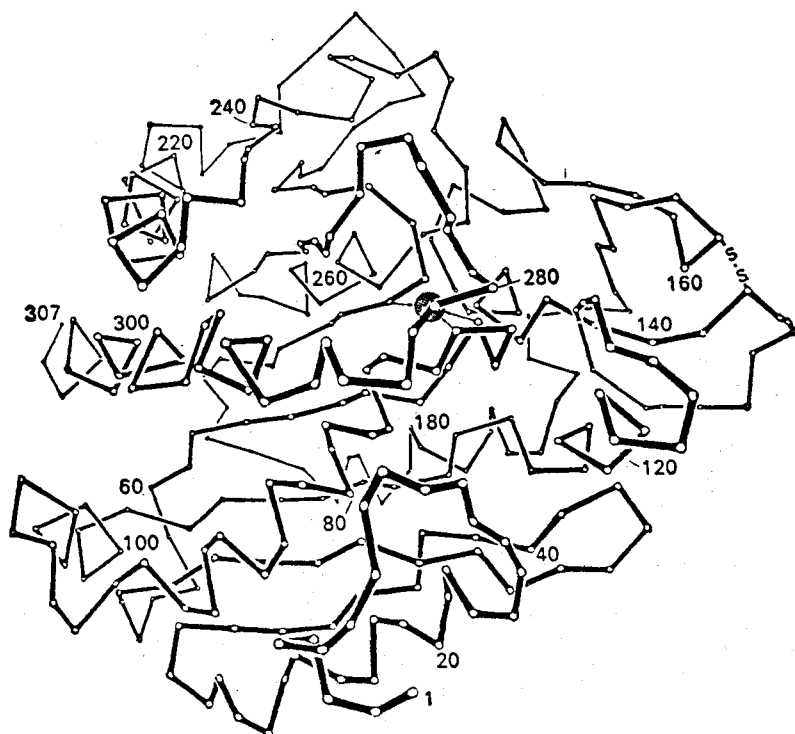


图8 羧肽酶 A 的分子结构

图中只给出 α -碳原子, 中央球状体是锌离子^[24]。

槽或一个孔穴^[11,23]。那儿通常是一个非极性的微环境, 而组成活性中心的几个至关重要的侧链基团往往是极性的, 当它们与作用底物的相应极性基团相互作用时, 非极性的微环境就大大强化这种极性相互作用, 这是酶催化的重要机理之一。下面以羧肽酶 A 为例作一介绍^[24]。这个酶的功能是将位于蛋白质羧基末端的氨基酸残基切除, 如果该氨基酸有芳香侧链或有很大的疏水侧链, 更容易被它切除。图 8 是它的 307 个氨基酸残基组成的肽链走向。这是一个紧密的分子, 活性中心位于分子表面的一个槽内, 包含一个锌离子。锌离子附近是一个相当大的非极性的特异性口袋, 用以容纳底物的侧链。用甘氨酸酪氨酸二肽作底物与酶结合后, 所得的复合物的晶体结构, 已用差值电子密度法解出, 从而人们可以推测羧肽酶 A 的作用机理。图 9 给出底物与活性中心区结合后的立体化学。锌离子有一个成四面体的配位几何。三个配体来自酶分子, 69 位和 196 位组氨酸以及 72 位谷氨酸。在无底物的酶的晶体结构中, 另

一个配位是水分子, 在复合物的晶体结构中, 水为那个将被解裂的肽基团上的羰基氧所取代。图 10 是根据底物结合前后的晶体结构研究, 以

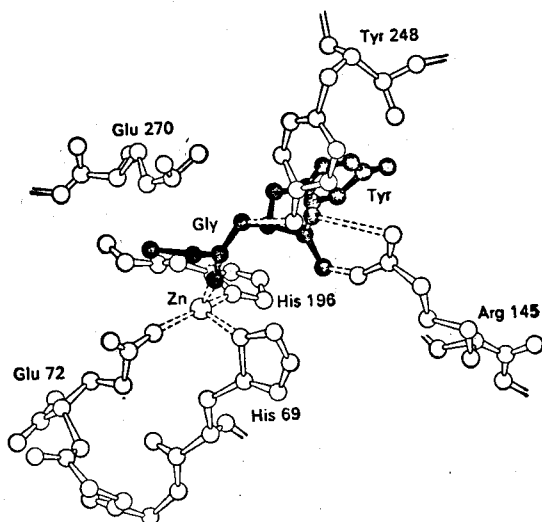


图9 甘氨酸酪氨酸二肽与羧肽酶 A 活性中心结合的立体化学

中间黑色分子即二肽[引自 Blow, D, M, et al.; *Ann. Rev. Biochem.*, **39**, 79, 1970]。

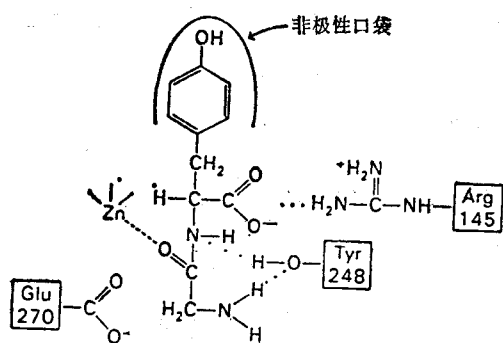


图 10 羧肽酶A催化机理示意图

图中表示底物分子甘氨酸酪氨酸二肽与活性中心各基团相作用的情况。

及研究了其他生化资料后提出的催化机理示意图。首先是底物末端羧基的负电荷与活性中心 145 位精氨酸上胍基的正电荷发生静电相互作用,并且底物的酪氨酸侧链落入非极性特异“口袋”内,这触发了位于分子表面的 248 位酪氨酸的芳香侧链,它们转向活性中心,并且闭合成为一个疏水区,完成识别过程。在各个非极性环境中,带正电的锌离子能对羰基氧强烈作用,使之极化,从而使带负电的 270 位谷氨酸羧基很容易对肽键作亲核攻击,促使其解裂。同时 248 位酪氨酸的酚羟基贡献一个质子给亚胺基,完成水解过程。

蛋白质晶体学还为解释蛋白质的别构效应 (allosteric effect) 提供了结构基础。最著名的例子是血红蛋白。这是蛋白质晶体学领域里开创性的工作。英国的帕鲁兹 (M. Perutz) 为此花了几十多年的心血。所谓别构效应,是指有亚基结构的一些蛋白质的一个亚基,其与周围环境中一些因子相互作用,可以通过亚基之间的相互作用而传递给别的亚基,这种作用能改变后者的一些结构面貌,从而起到分子功能的调节作用。通常血红蛋白有四个亚基,每个亚基都有一个能结合氧的血红素基团。它有一个很有趣的性质,假如有两个血红蛋白分子,一个是无氧血红蛋白,另一个是已结合了三个氧分子的氧合血红蛋白,它们对氧分子的亲和能力,前者只有后者的七十分之一。即结合的氧越多,对氧的亲合性越强。这是一种协同效应。

它保证了血红蛋白在充满氧气的肺部迅速装满氧分子离去;当它来到需氧的组织,情况正相反,它一旦卸下第一个氧分子,其余的释放就更快更容易。这是一种效率很高的按排。不仅如此,当血液中因二氧化碳含量高而氢离子浓度高时,血红蛋白对氧的亲合性也下降,这利于释放氧,这也是一种调节功能。帕鲁兹 1970 年发表的著名论文^[25]中,根据对各种状态的血红蛋白分子晶体结构的比较研究,成功地解释了血红蛋白分子的调节功能。原来,氧分子是与血红素基中心的铁相结合。图 11(a) 是血红蛋白一个亚基的分子模型。可以看出,铁离子与血红素卟啉环的四个氮配位,还有一个组氨酸 F8 的咪唑环上的氮也参与配位。在无氧血红蛋白中,每个铁就只有五个配体,铁突出血红素平面约 0.75 Å,偏向于 F8 组氨酸。在氧合血红蛋白中,这个铁还有第六个配体,就是氧分子,位于与 F8 相对的血红素平面的另一侧。此时,铁离子正好落入卟啉平面内。根据一系列卟啉与铁复合物小分子晶体结构的测定,无铁卟啉环的中心到每个氮原子的距离约 2.01 Å,而高配位态铁与氮之距离是 1.99 Å,低配位态铁与氮之距离则为 2.06 Å。这说明,低配位态铁的铁离子半径大,无法嵌入卟啉平面内,而高配位态铁的铁离子半径小,足以嵌入。氧合血红蛋白中铁离子不到 1 Å 的位移触发了整个蛋白质分子构象的一连串变化,首先是 F8 组氨酸随着向血红素基方向移动,它牵动整个 F 螺旋段与 H 螺旋段靠拢。这使这两螺旋段之间,原先可以容纳酪氨酸 HCZ 酚基侧链的一个“口袋”变窄,这个侧链于是被挤到蛋白质分子的表面。HCZ 酪氨酸是整个多肽链倒数第二个残基,它的构象变化又引起最后一个残基——精氨酸的位移 (图 11b),从而破坏了精氨酸与相邻一个亚基之间原有的一对盐键,使本来在无氧血红蛋白中具有的亚基与亚基之间的约束力发生变化,其它亚基对氧的亲合力因而被提高。就这样,一个氧分子在一个亚基的血红素铁上被结合产生了小于 1 Å 的构象变化,经过放大,传递到别的亚基,起到分子功能的调节作用。由于氧合

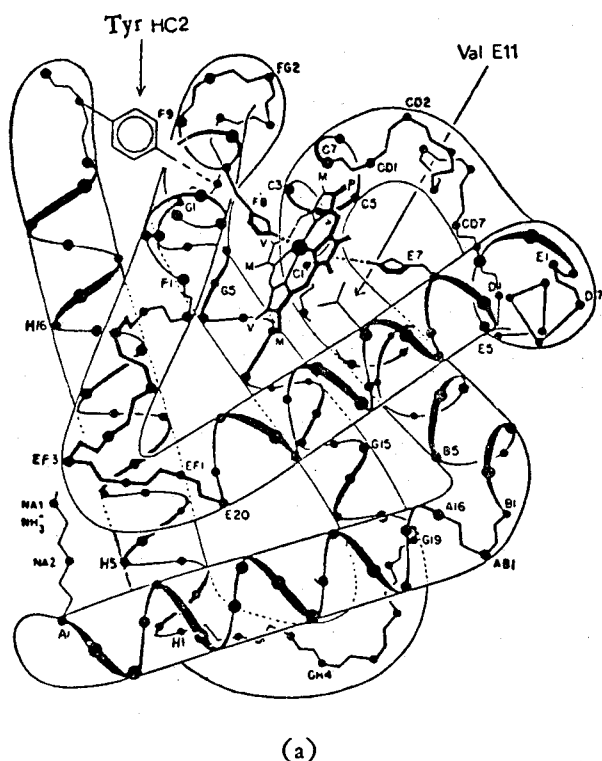


图 11(a) 血红蛋白的一个亚基的模型
可以看出分子一个大口袋内盛着卟啉环和铁离子以及铁离子的配位状况。

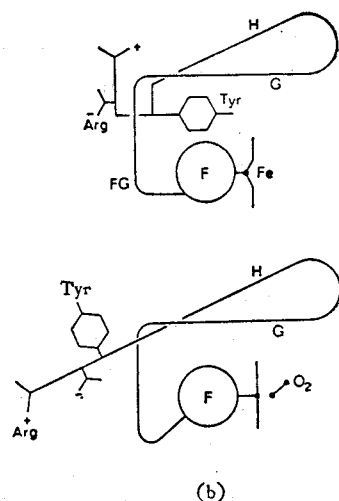


图 11(b) 氧合血红蛋白构象变化示意图
由于氧分子参与配位。铁落入卟啉环中,引起一系列构象变化。

血红蛋白结构较松,无氧血红蛋白结构较紧,随着分子一起一伏,它吸氧呼氧,故被称为“分子肺”。

四、刚柔相济——生物大分子的活性基础

X 射线晶体学方法测定的生物大分子的三维结构是一种静态的、时间平均的晶体状态下的分子图象。人们会很自然地提一个问题:在生理状态下,它们也是这样一个刚体吗?首先要肯定一点,晶体结构基本上反映了生理状态下的结构。这有两个方面的根据。一是晶体状态下的酶也有活性^[26]。二是许多生物大分子溶液构象及化学修饰研究与晶体结构的结果一般是吻合的;同一分子在不同晶体状态下,它的结构基本一致性也说明了结构状态与结晶过程并无太大的关系。同时要肯定,生物大分子当然并不是一个刚体。在前面已多处提到,蛋白质

分子在执行生物学功能过程中,要发生一定程度的构象变化,也就是说,分子有一定的柔性。不仅溶液构象研究,磁共振、X 射线晶体学和其它一系列光谱研究也探测到了这种柔性。

最早,人们发现某些蛋白质晶体的一个独立单位里有两个或更多个分子。仔细比较表明,由于周围晶体学环境不同,这些分子构象有一定的差别。北京胰岛素结构组报道^[7],三方二锌猪胰岛素晶体内一个独立单位里的两个分子,不仅许多侧链构象有明显差别,甚至作为分子骨架的 B 链一段螺旋,也略有不同。作者认为这反映了分子有柔性,并就分子柔性的生理意义作了有趣的探讨。事实上,同一分子在不同晶体中的构象比较,酶与底物结合前后结构的比较研究等,都使我们看到了生物大分子结构的刚柔相济性。

近年来,随着结构测定工作的深入,晶体学家开始从另一个角度钻研分子的柔性问题。我

们知道, 晶体结构分析除了能了解每个原子的平均位置外, 也能了解每个原子偏离其平均位置的均方差。后者通常用温度因子这个参数来概括。温度因子直观的物理意义是原子在平均位置附近的热振动, 但是热振动只是一种时间无序性。晶体结构还有一定程度的空间无序性, 包括晶格缺陷, 整个分子在晶胞内微小的旋转性, 这种空间无序性也被包含在温度因子中。就生物大分子晶体而言, 温度因子主要是两项, 一项是热振动, 即本来意义上的温度因子, 另一项是构象亚态的统计分布。后者就是分子在不同晶胞内取大同小异的构象态所造成的空间无序性。构象亚态的存在显然是分子柔性的反映。平常讲分子的柔性, 是一个含糊的概念。它的精确定义要求确定一个分子有多少不同的稳定的构象亚态; 它们的能量和几何性质, 它们之间互相转化的动力学性质。现在, 晶体学家试图从温度因子参数中把决定构象亚态的那一部分与热振动区分开, 因为这是我们更感兴趣的。美国一个研究小组在不同温度 (从 220° — 300°K) 下, 研究了肌红蛋白晶体 1261 个非氢原子的温度因子。他们发现^[27], 分子不同部位的原子的温度因子很不一样。有些原子, 特别是血红素袋状区附近的原子, 其偏离平均位置的均方差仅 $0.004\text{ \AA}$, 且随温度升高而加大; 而许多在分子表面的原子的均方偏差则可达 $0.3\text{ \AA}$, 且基本上与温度无关。前者是真正的温度因子, 后者显然反映了构象亚态的存在。有趣的是, 供氧分子出入与血红素结合的通道区, 其原子也都有相当大的均方偏差 ($0.15\text{ \AA}$)。这告诉我们, 活性中心结构维持严格的几何环境, 而通道的柔性大, 便于氧分子出入 (图 12)。溶菌酶^[28]和一种链霉菌中的水解蛋白酶^[29]的情况正相反。在对结构作了仔细的修正后, 作者发现, 整个分子的活性中心部位原子的温度因子最高, 它们的柔性最大; 而在酶与底物复合物的结构中, 这些原子的温度因子下降, 分子其余部位的温度因子则大体不变。不难理解, 肌红蛋白的功能只是传输氧, 对分子结构的要求只是能使氧自由出入结合点; 而这两个酶的功能要求酶

分子不仅能抓住底物分子, 而且要对底物分子适当部位的化学键动手术。这决定了这两种蛋白质可柔性区域的不同。

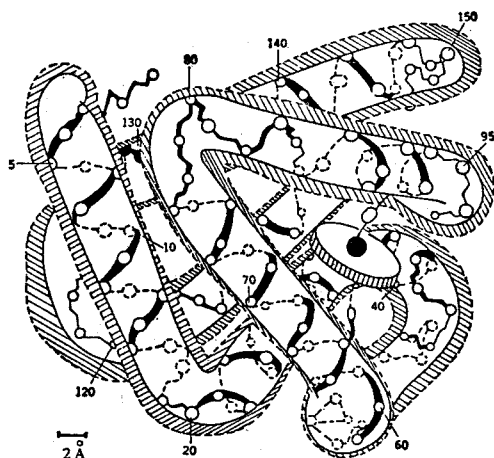


图 12 肌红蛋白主链的三维结构

实线表示静结构, 圆圈代表 α -碳原子所在位置。阴影区以 99% 的概率给出构象亚态所能达到的区域, 即对静态结构的偏离^[27]。

由上所述看来, 就某种意义上讲, 柔性对于一个“活”的生物大分子显得更重要些。当然, 生物大分子的刚性和柔性是它执行功能不可缺少的两个方面。刚性提供了分子大体确定的三维骨架, 提供了与作用对象拓扑学互补的结构。柔性, 就目前已知, 保持了分子结构大体不变的条件下的构象变化。从研究晶体结构中直接观察到的, 配体引起蛋白质分子构象的变化有四类^[30a]: 1) 侧链或主链的一些小的环状区构象的变化, 如前面提到的羧肽酶 A 中 248 位酪氨酸侧链的转动; 2) 链末端构象的变化, 如血红蛋白; 3) 有些原来部分无序的区域在结合了配体后有序化了; 4) 亚基间或结构域间相对位置的变化。最后一种是特别有趣的。近年来, 研究几个已知晶体结构的激酶, 当其与底物相作用发生构象变化时, 人们发现^[30b], 这类酶都由两叶组成, 活性中心位于两叶之间很深的缝隙中, 以己糖激酶为例, 当作为底物的葡萄糖结合到活性区时, 酶的一叶 (占蛋白分子的 40%) 整个地向另一叶转动大约 12° , 其主链原子位移

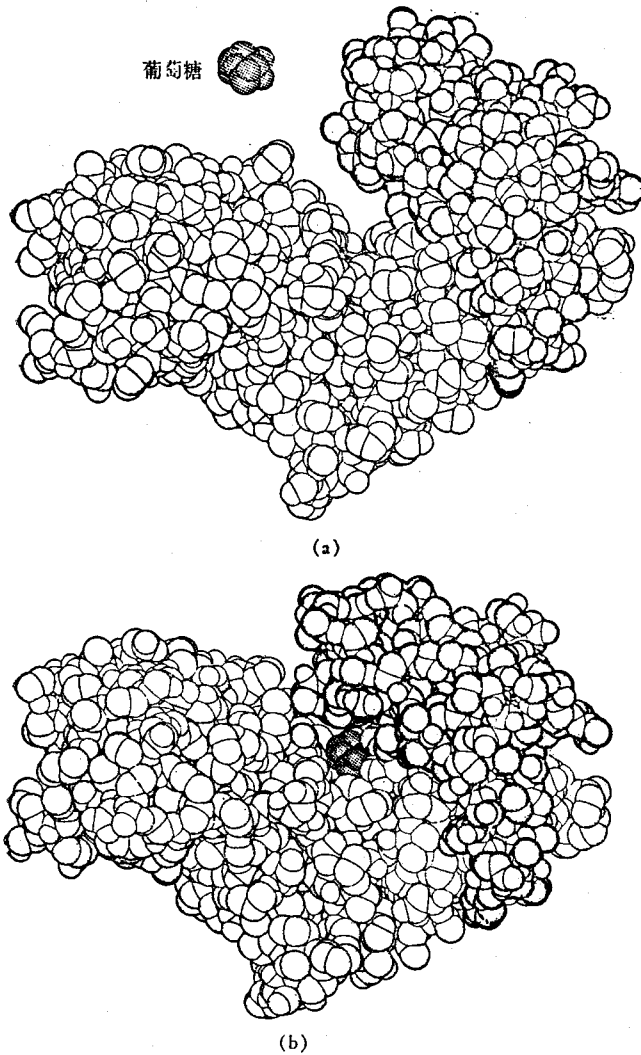


图 13 己糖激酶结合底物前后的构象变化
(a) 结合葡萄糖前, (b) 结合^[39, b], 这是实体模型, 每个球的大小相当于该原子的范氏半径。

可达 $8 \text{ \AA}$ 。这使得活性中心区的缝象河蚌那样合拢, 溶剂分子几乎全被排挤走, 形成一个将葡萄糖催化成 6-磷酸-葡萄糖所需要的活性环境 (图 13)。作者认为, 这种机理或许对许多酶都有普遍性。事实上, 这种结构域之间的柔性在西红柿矮小病毒的外壳蛋白结构里也观察到了^[2]。只有几个氨基酸残基长的肽链段象一个绞链把两个结构域连在一起, 使两个结构域之间的相对位置可以变化 20° 。

与分子柔性相关联, 有一个更为深刻的问题经常萦绕在人们的脑海里: 既然活性区只是相对小的一个区域, 生物大分子何必要这么大?

目前还很难作出圆满的回答。但是, 晶体学家可以提供一些有启发性的线索。晶体学的结果常向人们展示一些初看不符合能量最低原则的构象。譬如质体蓝素蛋白^[31]的活性中心有一个铜离子, 它的四个配体的立体几何与正规的正四面体相比有 50° 的扭曲。这样的张力如何得以稳定住? 原来, 局部地区的应力可由庞大的分子在其余部位形成氢键、离子键和疏水键取得的能量来抵偿, 而铜的扭曲了的配位几乎可以降低电子转移的活化能, 提高氧化还原位, 这一点正是这个蛋白质在光合作用的电子传递链中发挥作用所需要的。许多酶蛋白的活性中心区有应力存在, 因而可以对底物分子施加作用, 这正是酶具有催化活力的重要原因。另一方面, 蛋白分子还有许多部分在活性中心区附近创造一个非极性的微环境, 大大强化了酶与底物之间的极性相互作用, 这也是蛋白质分子庞大的一个来由。总之, 离开整个蛋白质分子的协调, 活性中心是无法起作用的。这种协调作用如果没有分子的柔性也同样是不可思议的。

最后谈谈核酸的情况。众所周知, 转移核糖核酸 (tRNA) 是一种非常活跃的很重要的分子, 有人戏呼之为生命体系中的“基辛格”, 它至少有近 20 种不同的

功能。其中最著名的, 当然是在蛋白质合成过程中, 它将激活了的特定的氨基酸转移到蛋白质的合成地点——核糖体, 按信使核糖核酸 (mRNA) 上的遗传密码信息把氨基酸接到一条正在合成中的多肽链上, 其功能好象是将核酸语言翻译成蛋白质语言的一本字典。它至少有两个最重要的部位, 一是氨基酸携带位, 一是反密码区。苯丙氨酸转移核糖核酸的晶体结构显示^[32], 整个分子成 L 型 (图 14)。上述两个部位分别位于这个 L 型的两端, L 型的转折点是分子的所谓 T Ψ C 环和 DHU 环的连合处。有证据表明^[33], 当 tRNA 的反密码区与 mRNA 的

密码子相结合后,会导致 tRNA 分子的构象发生相当的变化,直至使 T ψ C 环与 DHU 环之间的相互作用脱离,暴露出 T- ψ -C-G 碱基序列,以与核糖体上核酸的相应序列 C-G-A-A 相结合。这显示 tRNA 分子有很大的柔性。事实上,tRNA 在发挥不同的生理功能中要与各种各样大小几十种分子发生相互作用。如果我们把这些作用及由此所引起的 tRNA 构象变化和它们的生理意义一一研究清楚了,这个刚柔相济的分子将会给我们描绘一幅多么复杂的图景!

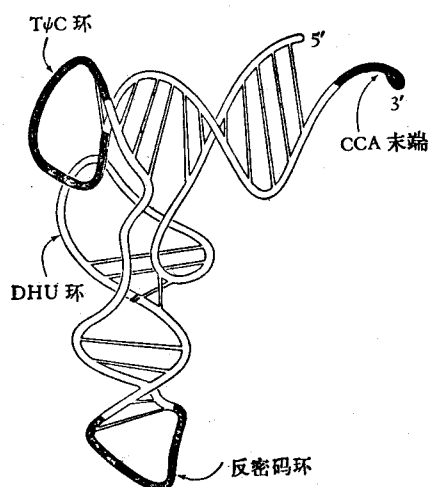


图 14 苯丙氨酸转移核糖核酸分子模型 (核苷酸走向)。CCA 末端负责接受氨基酸,反密码区负责与信使核糖核酸上相应密码识别结合。链间桥表示碱基配对。

最近一年来,有三篇重要的研究报告使我们对 DNA 分子结构柔性的认识也有了重大的进展。其中两篇是关于一个由胞嘧啶和鸟嘌呤交替组成的六脱氧核糖核苷酸片段 d(C-G)₃ 和 d(C-G)₂ 的单晶结构^[34,35],另一篇是多聚脱氧核糖核酸的纤维衍射研究^[36]。从五十年代以来,人们一直认为,DNA 分子由反平行的两条链互补配对形成右手螺旋,其主要形态是 B-DNA。可是,根据对核酸构象的分析,糖-磷酸主链应该有比蛋白质多肽链更大的自由度^[37],它不应该没有可柔性。现在,这三篇报告提出确凿证据表明,在某种条件下,DNA 分子片段也可以采用左手螺旋,他们命之为 Z-DNA(图 15)。分

子的这两种构象有许多不同之处。他们同时还认为,在不改变双螺旋链定向,不引起分子严重缠结的情况下,DNA 分子可以在纤维内部有限的空间内改变其扭转方向(即改变左、右手扭转方向)! 虽然目前还没有直接的证据证明体内是否确实有 Z-DNA 构象态,但可以相信,长长的 DNA 分子链上,由于不同片段的侧链碱基组成不同,使得整条链的构象不一定处处相同。尤其在一些 DNA 结合蛋白的作用下,某些有特定核苷酸序列的片段,有可能在局部地区在某一时刻以 Z-DNA 形式或其它形式存在。这对于我们理解 DNA 的许多生物学性能具有重要意义。

总之,无论是蛋白质或是核酸,都是由链状分子通过大量链内和链间的主要是非共价键折叠起来的,许许多多弱相互作用的协同效应维

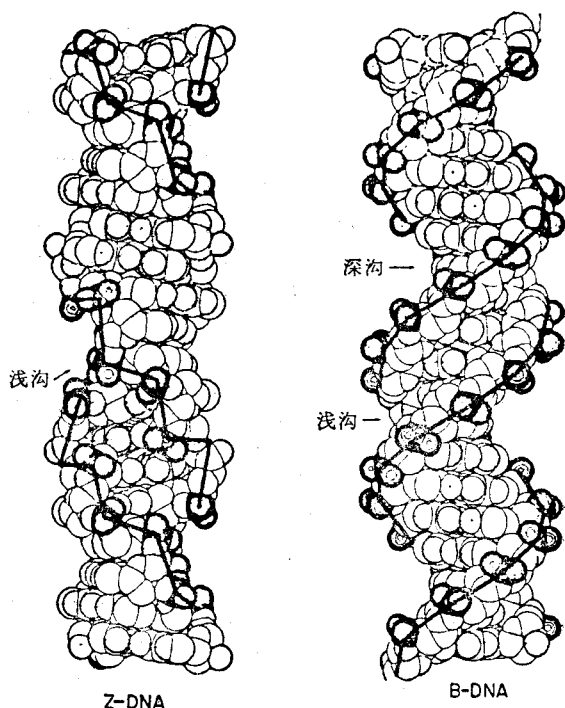


图 15 两种 DNA 分子构象的实体模型

粗黑线勾划出核苷酸链中磷原子间的连线。左手螺旋的 Z-DNA 中核苷酸链的走向是“之”字形,而右手螺旋的 B-DNA 中链的走向是光滑的^[34]。

系着分子一定的构象,所以分子在不同环境条件下很容易采取一系列具有不同能量特点的构

象亚态,以适应功能上的需要。生命在于运动,甚至在分子水平,我们也能看到这一生动的景象。

五、结 语

恩格斯说过,解剖学是医学的基础。对分子生物学来讲,何尝不是如此。X射线晶体学和电子显微镜,对于分子生物学家好比是两把解剖刀。只有越来越多的生物大分子及其复合体系的结构弄清楚了,我们才有可能在分子水平上,真正看清这个大千生物世界,以便作更深入的研究。譬如已经有人以三维结构的广泛研究为基础,初步成功地从蛋白质的氨基酸序列以及二级结构,从理论上预言了分子的三维折叠形式^[38]。从更广的角度看,不仅蛋白质分子多肽链一维序列可以自动折叠成三维结构,更复杂的生物分子体系的装配也是自动完成的。这种自组装的分子机理是什么?与此紧密相关的是,在生命起源的原初阶段,如此错综复杂的生物大分子又是怎样演变来的?世界上晶体学家的“野心”也越来越大,他们正在向核小体(nucleosome)和核糖体那样极其复杂的核酸-蛋白复合体系冲击。更激动人心的生物过程的直观图象即将展现在人们眼前。随着结构修正水平提高,加上中子衍射技术的配合,我们已接近于把生物大分子中每一个单个原子,包括氢原子和结合在大分子上往往已经是一体化了的水分子——精确定位,以提供精确的键长、键角、扭转角等立体化学数据。这使生物能力学研究也有了更牢靠的基础。物理学告诉我们,原子裂变能释放大量能量是由于质量亏损效应,即一部分质量转化成了能量,其转化公式是 $E = mc^2$ (m 是质量亏损部分, c 是光速)。究竟是什么因素促使生物体系能做这么大的功?我们都知道,工业上由氮合成氨,在高温高压下,借助于催化剂,产率都不理想,而生物固氮体系在常温常压下轻而易举就完成了。从前面的叙述,我们似乎已粗略地感到,生物体系的高效率,是生物体系微妙而复杂的有序结构造成的,从理论上讲,是生物体系有大的负熵或者说富

含信息所造成的。也许有一天,生物体系结构的研究对于理解物质世界的质量,能量和信息量三大基本物理量之间的普遍联系会给予一些深刻的启示。

参 考 文 献

- [1] Chambers, J. L. et al.: *Acta Cryst.*, B35, 1861, 1979.
- [2] Harrison, S. C. et al.: *Nature*, 276, 368, 1978.
- [3] Abad-Zapatero, C. et al.: *Nature*, 286, 33, 1980.
- [4] Huxley, H. E. et al.: *Nature*, 284, 140, 1980.
- [5] Dickerson, R. E., *Scientific American*, 226, 4, 58, 1972.
- [6] Richardson, J. S.: *Adv. Prot. Chem.*, 1979.
- [7] 北京胰岛素结构研究组:《中国科学》, 1974年第6期第591页。
- [8] Richardson, J. S. et al.: *J. Mol. Biol.*, 102, 221, 1976.
- [9] Adman, E. T. et al.: *J. Mol. Biol.*, 123, 35, 1978.
- [10] McLachlan, A. D.: *J. Mol. Biol.*, 128, 49, 1979.
- [11] McLachlan, A. D.: *Nature*, 285, 267, 1980.
- [12] Rao, S. T.: *J. Mol. Biol.*, 76, 241, 1973.
- [13] Cutfield, J. F. et al.: *J. Mol. Biol.*, 132, 85, 1979.
- [14] Lesk, A. M. et al.: *J. Mol. Biol.*, 136, 225, 1980.
- [15] Rossmann, M. G. et al.: *Mol. & Cellular Biochem.*, 21, 161, 1978.
- [16] Argos, P. et al.: *J. Mol. Biol.*, 126, 141, 1978.
- [17] a) Gilbert, W.: *Nature*, 271, 501, 1978.
b) Crick, F.: *Science*, 204, 20, 1979.
- [18] Sakano, H. et al.: *Nature*, 277, 627, 1979.
- [19] Rogers, J.: *New Scientists*, 186, 155, 1980.
- [20] McPherson, A. et al.: *Study Book for Second Biophysics Discussion: Proteins and Nucleoproteins*, Biophysical Society, Virginia, 18, 1980.
- [21] Sweet, R. M. et al.: *Biophys.*, 13, 4212, 1974.
- [22] Stroud, R. M.: *Scientific American*, 231, 1, 24, 1974.
- [23] Ford, G. C. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 77, 5, 2559, 1980.
- [24] Quijcho, F. A. et al.: *Adv. Protein Chem.*, 25, 1, 1971.
- [25] Perutz, M. F.: *Nature*, 228, 726, 1970.
- [26] Doseher, M. S. et al.: *J. Biol. Chem.*, 238, 2399, 1963.
- [27] Frauenfelder, H.: *Nature*, 280, 558, 1979.
- [28] Artymiuk, P. J. et al.: *Nature*, 280, 563, 1979.
- [29] James, M. N. G. et al.: *Structural Aspects of Recognition and Assembly in Biological Macromolecule* (7th Aharon Katziv-Katchalsky conference), Israel, 91, 1980.
- [30] a) Anderson, C. M. et al.: *Science*, 204, 375, 1979.
b) Bennett, W. S. et al.: *J. Mol. Biol.*, 140, 211, 1980.
- [31] Colman, P. M. et al.: *Nature*, 272, 319, 1978.
- [32] Suddath, F. L. et al.: *Nature*, 248, 20, 1974.

- [33] Schwarz, U., *Biochem.*, **15**, 2484, 1976.
 [34] Wang, A. H. J. et al.: *Nature*, **282**, 680, 1979.
 [35] Drew, H. et al.: *Nature*, **286**, 567, 1980.
 [36] Arnott, S. et al.: *Nature*, **283**, 743, 1980.
 [37] Sundaralingam, M.: *Intern J. Quant. Chem.*, **1**, 81, 1974.
 [38] Coben, F. E. et al., *Nature*, **285**, 378, 1980.

[本文于1980年11月24日收到]

黑 色 素

赵 良 仲

(中国科学院化学研究所)

黑色素 (melanin, 以下简称黑素) 通常包括黑色、棕色、黄色、紫色甚至红色的色素。这些色素广泛存在于生物体内, 尤其是动物的毛发、表皮和眼球组织中含有较多。恶性黑素瘤中含有很多黑素, 人们为了控制这种疾病, 最近十多年来对黑素作了大量研究。本文简单介绍黑素的种类、性质以及黑素研究与恶性黑素瘤防治的关系。

一、黑素的种类

动物黑素大致可分为两大类:

1. 真黑素 (eumelanin)。它是黑色的或棕色的含氮大分子, 人体的黑发和乌贼鱼的墨汁等含有大量这种色素。在动物体内真黑素是在黑素细胞里由酪氨酸氧化聚合而成, 酪氨酸氧化的最初阶段需要在酪氨酸酶的催化下进行。酪氨酸酶是一种含铜酶, 白化病患者缺乏它, 因而体内没有黑素。动物体内的真黑素通常与黑素蛋白结合在一起, 它们之间可能是通过半胱氨酸的巯基键相联的。由于二者结合得很牢固, 因此分离真黑素需用浓酸长时间水解。在

实验室里许多酚类化合物可以通过酶促氧化或自动氧化生成棕色或黑色的聚合物, 例如多巴 (dopa, 即二羟基苯丙氨酸) 经酶促氧化或自动氧化生成多巴黑素, 其性质与动物真黑素相似。关于真黑素的结构目前尚不清楚, 一般认为它是一种不规则的聚合物。

2. 浅黑素 (phaecomelanins)。它是红色或棕色的色素, 例如人的红头发和公鸡红羽毛中含大量这种色素。动物体内浅黑素在类黑素细胞里合成, 其合成过程有半胱氨酸参与, 因此这类黑素含硫较多。

红头发用稀酸提取得到粉红色的溶液, 其颜色随 pH 而改变, 用碱中和至中性出现沉淀, 在碱性溶液中又重新溶解。早期的研究认为这种色素含铁, 所以命名为毛发铁色素 (trichosiderin)。后来证明, 这种提取物可以用色层法分成多种成分, 并发现分离后的色素含硫不含铁, 因此又改名为毛发色素 (trichochromes)^[1]。这是浅黑素中最简单的一类, 分子量低, 可溶于碱和酸。从人体红头发和鸡红羽毛分离得到的毛发色素主要是毛发色素 B 和 C: