蛋白質化学的进展

曹 天 欽
（中国科学院生物化学研究所）

近十年来，蛋白質化学有了飞速的发展，惊人的成果不断涌現。这是世界上各学派苦心鉆研、长期积累的結果；是在广泛的坚实的基础上推陈出新的結果；是化学、物理学、生物化学等各門学科互相滲透、綜合探討的結果；是层析、X-光衍射、酶的应用等各种研究技术不断革命革新的結果；是人造紆維、多肽抗菌素与激素、国防化学、病毒、免疫、遺传病害等有关的生产和医疗实践与基本理論进展相互促进的結果。

蛋白質化学的各个領域，进展速度并不相同。此中，突破重点、带动全局、对蛋白質化学已經产生或将具有深邃影响的重大成就，有下列三个方面。

蛋白質的壹級結构

蛋白質是由二十多种、为数成百上千的氨基酸按一定次序首尾相連所形成的生物高分子。全部化学結构、也卽是壹級結构的測定，在以往被訊为是一个极端复杂、几乎无从入手的难題。Sanger 和同工作者利用蛋白水解酶和酸将蛋白質局部水解为碎片、再用紙层析和紙电泳进行分离以及二硝基氟苯标記測定氨基末端氨基酸等方法，經十年苦功，終于在 1956 年解决了胰島素全部氨基酸排列次序的問題。其后，Hirs, Moore 和 Stein 采用酶解分肽，逐段測定的系統方法，測出核糖核酸酶全部壹級結构。这两件工作簡洁漂亮，一时模倣者頗不乏人。随着分肽与末端分析技术的进步，解决一个分子量較小的蛋白質所需的时間，越来越短。截至 1961年底，氨基酸排列次序全部解决的，还有烟草花叶病毒亚基（Schramm, Fraenkel-Conrat 等）、細胞色素 C（Tuppy, Smith 等）、人血紅蛋白（Braunitzer 等）等。卽将解决的还有木瓜蛋白酶（Smith 等）、肌紅蛋白（Edmundson）、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶（Sorm, Keil）等。这些蛋白質或亚基，分子量都在两万多以下。

我們前此[1,2]曾介紹过胰島素、核糖核酸酶和烟草花叶病毒亚基的壹級結构。現将功能上相近或相关的血紅蛋白、肌紅蛋白和細胞色素 C 的氨基酸排列次序列于图 1 和 2。

成年人正常血紅蛋白分子中有两条 α 鏈、两条 β 鏈。α 鏈与 β 鏈的化学結构很相似，在氨基酸排列次序中，将近一半，卽共有 66 处相同。肌紅蛋白的功能一如血紅蛋白，也是氧的載体，但存在于肌肉而非血液之中。分子中只有一条肽鏈。鯨肌紅蛋白与 α 鏈和 β 鏈三者有 22 处相同。从图 1 可以看出，几个主要的脯氨酸、組氨酸和賴氨酸出現的位置相当，如果排齐，則也有一些丙氨酸、白氨酸、酪氨酸和甘氨酸的位置互相符合。考虑到种属的差异[参見1,2]同种的血紅

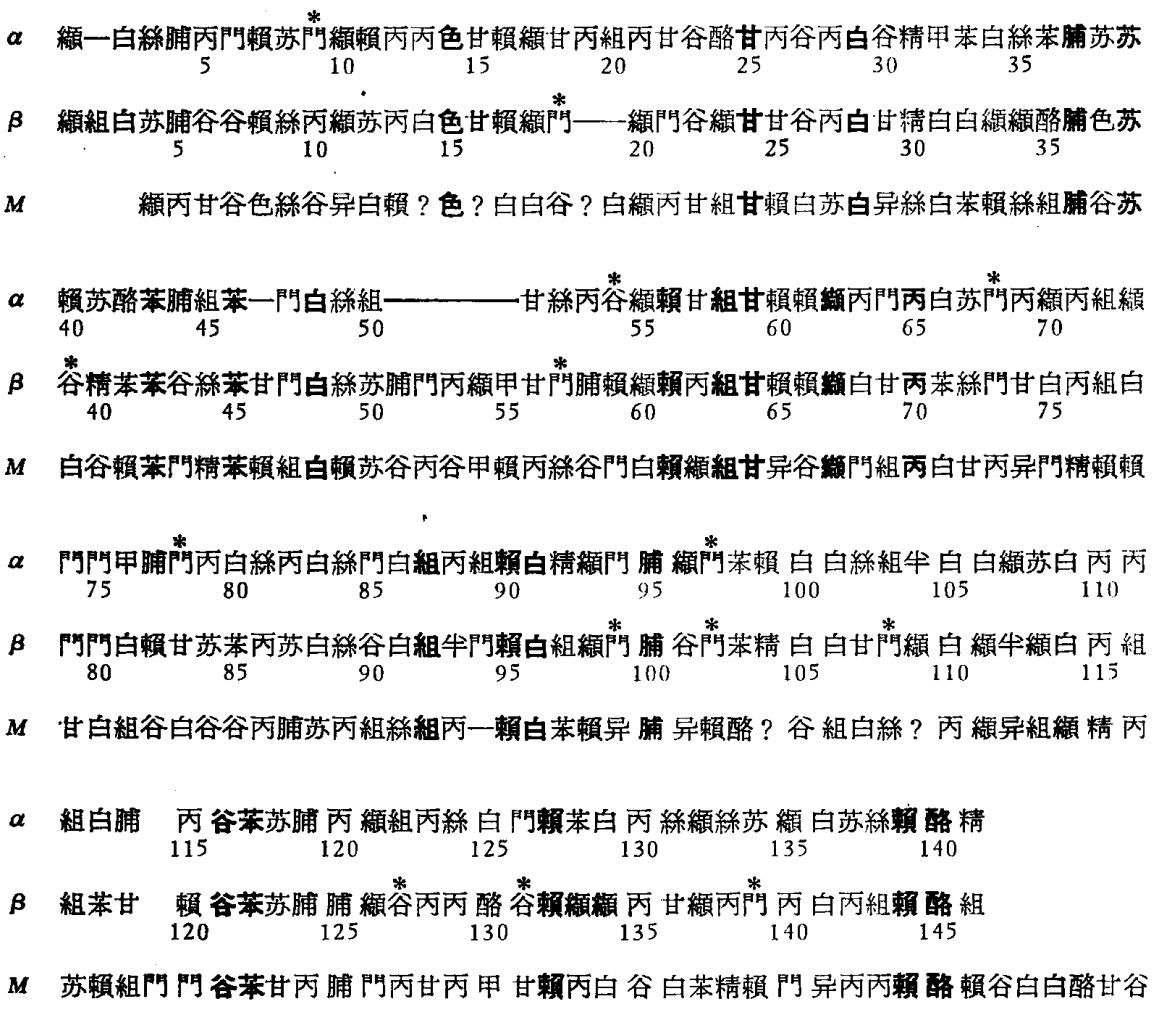


图 1　人血紅蛋白和鯨肌紅蛋白的氨基酸排列次序

α——人血紅蛋白 α 鏈　　β——人血紅蛋白 β 鏈　　M——鯨肌紅蛋白

每个字系氨基酸簡称。此中門、苯、甲、异、半分别代表門冬、苯丙、甲硫、异白和半胱氨酸。

＊——酰胺。以下同此。

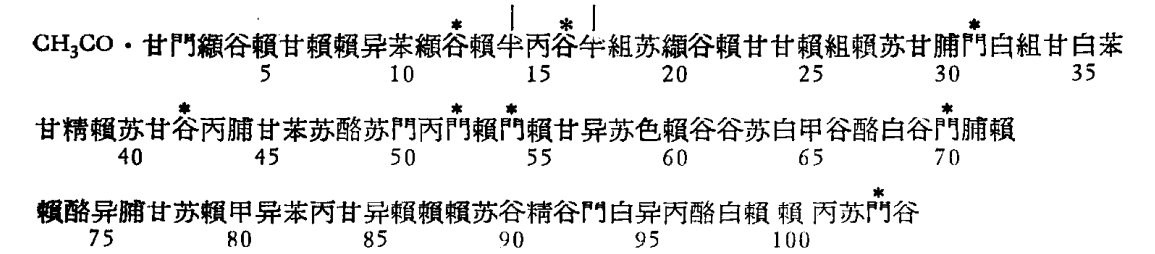


图 2　馬心細胞色素 c 的氨基酸排列次序

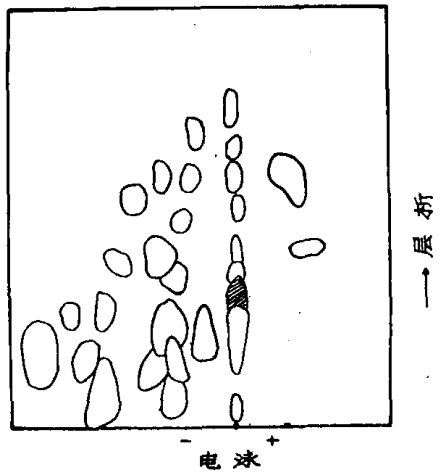
| | 血紅素輔基联結处

蛋白与肌紅蛋白之間，壹級結构的相类之处可能更多。

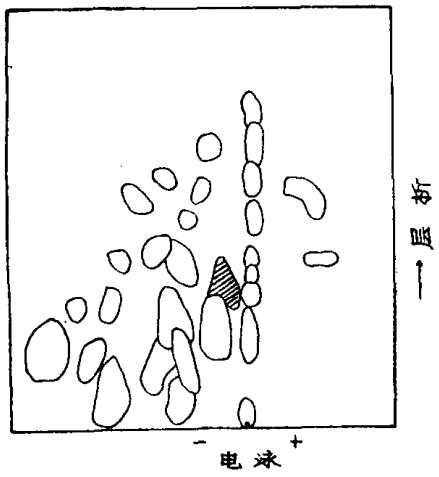
至于另一个只具一条肽鏈的馬心細胞色素 C，則氨基酸排列次序卽沒有这类的規律性。它同血紅蛋白的 α 或 β 鏈和肌紅蛋白之間，并无相似之处。这也是可以預期的，因

为从功能上看，細胞色素C虽然参与体內的氧化还原作用，但它并不象另两种蛋白那样做为氧的載体。

但在找寻結构与功能关系时，有时还有一条捷径，即应用 Ingram 的所謂"指紋法"。例如，有一种貧血病患者的紅血球在缺氧时形成鐮刀状，这种病可以遺传到下代。追根到底，病态的血球起因于病态的血紅蛋白分子。为了追踪病态分子与正常分子在化学結构上有无差别，将两种血紅蛋白都用蛋白水解酶在同样条件下切成多肽碎片，比較其"指紋"，即双向电泳及层析图譜（图 3）。相



(a) 正常血紅蛋白



(b) 鐮刀状血球血紅蛋白

图 3　人血紅蛋白的酶解图譜
(有差异的肽用横紋标出)

同的点可以不顾，只需比較有差异的肽段的化学結构即可。这样，工作量不知节約多少。找出的"病因"是：在鐮刀状紅血球血紅蛋白的β鏈中，第 6 个氨基酸是纈氨酸而不是正常的谷氨酸。在 574 个氨基酸中，有两个这样的置換，即引起如是严重的后果!

近几年来，发現有越来越多的与正常成年人血紅蛋白略有差异的血紅蛋白。它們很多引起貧血等病变，而且是可遺传的。分子的"病因"，都經指紋法証明：在于血紅蛋白分子的α鏈、β鏈，或两种鏈上，有个别氨基酸被置換。現将已知的几种病态血紅蛋白化学結构变异之处列于表 1：

"指紋法"还被用来研究：(1) 蛋白質分子的种屬差异、即同一种蛋白質在不同动物中可能有的細微的壹級結构的差异。(2) 微观差异，即同一动物的同一蛋白質有时可能

表 1　病态血紅蛋白的化学結构

血紅蛋白	氨基酸的置換
	α-鏈 1 16 30 57 58 68 141
正常 Hb A	纈…賴…谷…甘・組…*門… 精
Hb I	門
Hb Honolulu	*谷
Hb N	門
Hb M_{Boston}	酪
Hb $G_{Philadelphia}$	賴
	β-鏈 1 6 7 26 63 67 121 146
Hb A	纈…谷・谷…谷…組…纈…谷…組
Hb S	纈
Hb C	賴
Hb $G_{San\ José}$	甘
Hb E	賴
Hb $M_{Sarkatoon}$	酪
Hb $M_{Milwaukee}$	谷
Hb $D_{\beta Punjab}$ ($=D_{\gamma}$)	*谷

具有两种甚至几种共存的变种，其間差别可能也仅在于少数氨基酸。(3) 遺传变异，例如病毒的核酸經化学处理后，其所引起病毒后代变种的蛋白質部分中局部氨基酸排列次序相应的改变。

仅仅知道蛋白質的壹級結构，自然还不足以了解蛋白質的立体結构和功能；但如欲深入了解結构与功能間的关系，壹級結构实是必需的知識。上面所举的一些例子，已足以說明：这几年来蛋白質壹級結构的測定为探索結构和功能的关系上，打开了一个如何重要的缺口！它們也証明：在解决极其复杂的生物高分子的化学結构方面，生物化学的方法呈現了显著的优越性。核酸結构的研究，正沿着类似的道路发展。

蛋白質的立体結构

在蛋白質分子中，肽鏈按螺旋状捲曲，在圈与圈之間主要靠氢鍵維系固定，这是貳級結构。螺旋又按一定方式折迭盘曲，是为叁級結构。还有更复杂的蛋白質，它們是由許多条盘曲的螺旋肽鏈，即亚基，按一定方式、借氢鍵、疏水鍵或靜电吸引堆积而成的，这是肆級結构。

在蛋白質立体結构的研究中，一个划时代的貢献是鯨肌紅蛋白和馬血紅蛋白立体結构基本的解决。X-光衍射技术发揮了无比的威力。Perutz 試图解决馬血紅蛋白的空間构型已 25 年，其同工作者 Kendrew 研究鯨肌紅蛋白也将 14 年。通过长期的摸索試探，几年来在技术上又有重金属标記、同晶置換等新的进展，从而先后于 1957、1959 年将两种蛋白質分子的貳、叁級結构初步闡明。

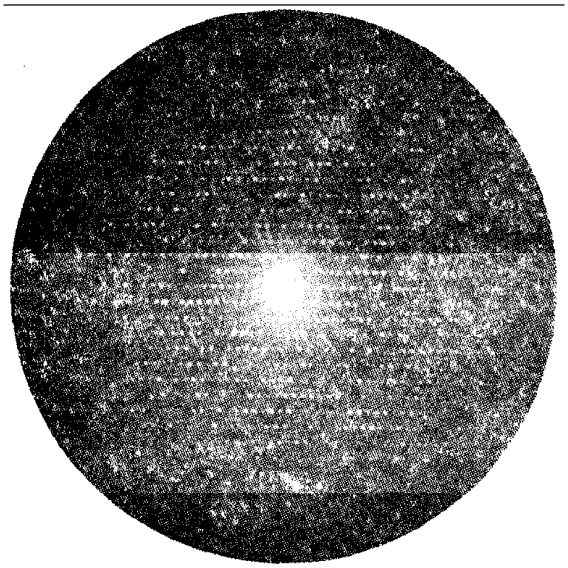
肌紅蛋白分子中有一个血紅素輔基，153 个氨基酸，2600 多个原子。对于 X-光晶体分析，这是一个极其复杂的体系。在衍射图譜中，間距大于 6 A 的衍射点有 400 个，大于 2 A 的有 9600 个，每一个都需測其位置、強度，并与标記同晶的衍射点相比。分析的工作异常繁复。我們前此[1,2]曾介紹了 Kendrew 所获得的肌紅蛋白三度空間模型。这是一个不規則的几何形状，肽鏈螺旋盘来盘去，空隙中藏有一个血紅素輔基。进一步的分析，已获知更多的細节，最重要的是：

(1) 肽鏈的 72% 是螺旋，而且是右旋的 α-螺旋，第一次在球状蛋白中直接証实了 Pauling 和 Corey 的 α-螺旋肽鏈結构理論。根据他們的推断，肽鏈的一种最稳定的构型是螺旋状，每隔 3.6 个氨基酸单位，螺旋即上升一圈。螺旋靠鏈內氢鍵維系固定。这个理論自 1951 年提出之后，对蛋白質化学的发展，曾起了很大的促进作用。

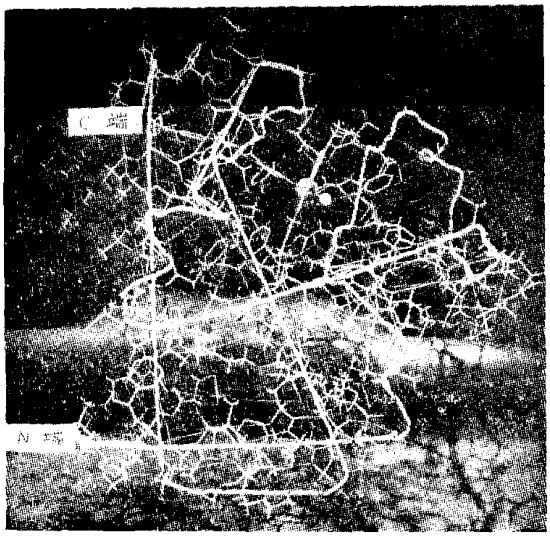
(2) 已能凭借 X-光衍射数据，准确地或較准确地直接測出或可說"看到"这个分子 153 个氨基酸中 151 个的位置。其結果与用生化方法所測得肽段局部排列次序的数据可互相参証。图 4 即显示現阶段分析的結果。(a)是鯨肌紅蛋白的一张 X-光衍射图譜，是謎語，(b)是分析所得的結果，是謎底。深入的工作仍在継續，估計今年內有可能結束 1.5A水平的分析，从而确切地知悉氨基酸全部排列次序和原子排列的更多細节。

血紅蛋白的晶体分析虽开始在先，但因探索途径，中間走了弯路。其后使用了与研究肌紅蛋白同样的方法，才获得进展。目前分析水平仅达 5.5A，但已找出肽鏈盘曲的輪廓。一个惊人的发現即 α 鏈与 β 鏈的空間构型与肌紅蛋白极为相似[参見1,2]。这与壹級結构研究的結果正好互为补充，相得益彰。

对于肌紅蛋白和血紅蛋白的 X-光晶体



(a) X-光衍射图譜



(b) 立体結构模型

图 4 鯨肌紅蛋白的立体結构

分析，为蛋白質空間构型的研究找到了鑰匙，打开了新的天地。利用同一个方法，可以准确地測知分子的壹級到肆級結构。这件开辟途径的成就，使得一些迄今悬而未决的蛋白質晶体分析工作，如 Hodgkin 和 Low 关于胰島素、Carlyle 和 Harker 关于核糖核酸酶的研究获得重要启示。Андреева 也开始了胃蛋白酶的研究。这一些蛋白質空間結构的闡明，估計将只是工作量与时間的問題。

值得重視的是：对于血紅蛋白和肌紅蛋白的一些嶄新的知識——空間結构、化学結构、分子病及其遺传、种屬差异、微观差异等等——差不多都在同一时期开花結果，其相互之間及其对今后发展的影响是可以預期的。不同学科从不同角度对这同一对象获得的知識，汇为洪流，在 1961 年 8 月莫斯科举行的第五屆国际生化会議的学术活动中，构成了动人心弦的一幕。

血紅蛋白分子的四个亚基，两条 α 鏈和两条 β 鏈，在空間中按一四面体方式紧密相接，我們前此曾介紹过这个肆极結构的示意图[1,2]。我們也介紹了 X-光衍射所获得的另一輝煌成果，即烟草花叶病毒 2,300 个亚基如何以螺旋状堆积排列，形成一棒状的大分子。从簡单的空間排列原則出发，Crick 和 Watson 曾企图解释为什么小的病毒多是棒状或接近球状的多面体——这是大量相同亚基围繞核酸排列最簡单和占有空間最經济的方式。他們更推断球状病毒亚基的数目可能是 12 的倍数。近几年来，越来越多的例子証实了这种推断。在蛋白質肆級結构这一重要領域中，X-光衍射与电子显微鏡两种技术胜利会师。自从 Horne 在制样品时引进了金屬"反染法"以来，近两三年利用电子显微鏡揭露了不少較大的蛋白質，特别是病毒蛋白肆級結构的秘密(图5—8)。我們直接看到了一个何等美丽的、有着簡洁規律的微观世界！

一个更为重要、更为艰巨的課題是測定蛋白質在溶液中的构型。更重要，是因为机体組成的大部分是水，一般蛋白質的活动是在水介質中进行的。更艰巨，是因为一在水中，X-光衍射和电子显微鏡观測便难发揮力量。但如何解决这个难題，几年来也有了重要的苗头。

Linderstrøm-Lang 和 Doty 分别应用重氢

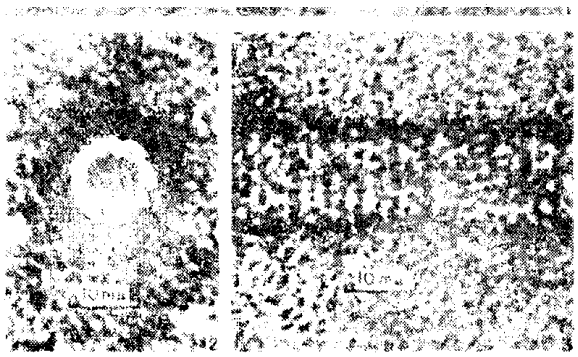
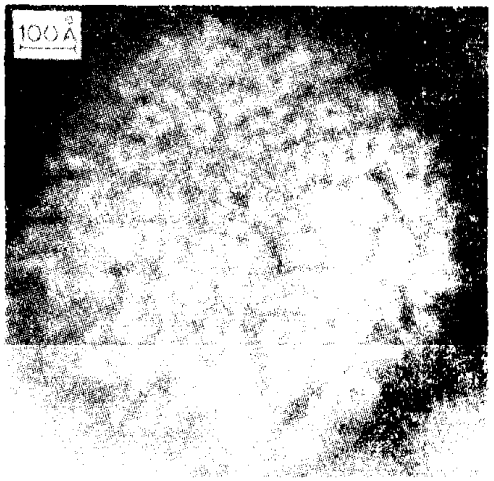


图 5　电子顯微鏡下烟草花叶病毒的肆級結构
（注意蛋白亚基的螺旋排列）

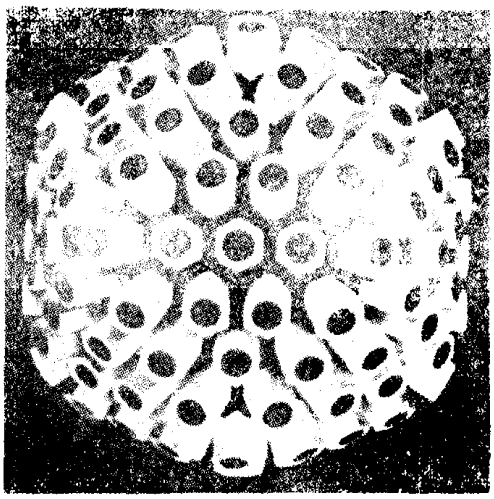
交換法和旋光色散法証明在溶液中天然蛋白質具有螺旋构型。这些新技术、結合理論上的新发展，已逐漸趋向定量化。例如最近 Doty 等把旋光色散的研究从可見光推向紫外范围，大大增加了这个"翻新"技术的威力。他們証明了肌紅蛋白中肽鏈的 72% 的右旋 α-螺旋，在晶体溶于水后，仍全部保留。在紫外范围对偏振光色散所呈現的所謂 Cotton 效应，和远紫外吸收光譜，也已被利用来測量肽鏈中的螺旋度。这些工作正在发展，未来几年中，我們将看到它們深邃的影响。

蛋白質分子的局部仍可能具有生物活力

归根到底，每种蛋白質的特异性决定于壹級結构，它为更高級的結构提供了必需的基础。每种蛋白質有特定的壹級結构，一定的空間构型，一定的大小形状，并完成特殊的生化功能。但在机体的某些生化过程中，蛋白質分子的肽鏈需首先局部地按特定方式断裂，然后才呈現生物活力，例如血液凝固时血紆蛋白和凝血酶系复杂的变化，消化道中一系列蛋白質水解酶酶原激活的变化，都属此类。在这些实例中，机体首先所合成的，是无活力的蛋白，只有在生化功能需要时，才通过迅速而微妙的化学与物理化学变化，形成具有活力的新分子。另一方面，人为地、粗暴地将蛋白質壹級結构改变，观察其对功能的影响，寻找具有原活力的碎片，



(a) 电子显微图



(b) 模型

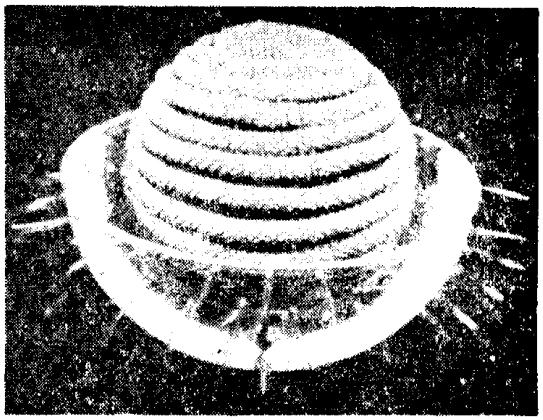
图 6　疱疹病毒的肆級結构
（注意空心蛋白亚基按多面体的排列）



图 7　电子顯微鏡下的蕈狀芽孢桿菌噬菌体
（注意头部蛋白亚基有規則的排列）



(a) 紆維部分电子显微图



(b) 結构模型

图 8　粘液病毒（流感、麻疹、鷄瘟等）的細微結构
（注意紆維部分蛋白外壳亚基的螺旋排列）

也是研究蛋白質結构功能关系的重要途径。几年来，这两方面都取得了重要的成果。

此中，血液凝固时血紆蛋白的变化，研究得比較深入，可做为这方面的范例。

当动物体受到創伤而流血时，由于血浆中有血紆蛋白原存在，受到凝血酶的作用，立即在伤口附近聚合成胶膜，即血紆蛋白，敷盖伤口，完成了止血的功能。除此而外，血液中还存在另一体系，即血紆蛋白溶酶和其酶原。它的作用是使血紆蛋白溶解。这种与凝血相反的过程可能有着重要的生理意义，例如参与消炎、創伤愈合、溶解血栓、維持血液一定的流动性等。在一般的血浆中，这两种相反的过程保持一动态的平衡。

根据 Bailey, Laki, Blombäck, Hall 等人末端分析、物化研究及电子显微观察的結果，血紆蛋白原轉变为血紆蛋白的机制可基本上图示如下（图9，10）：

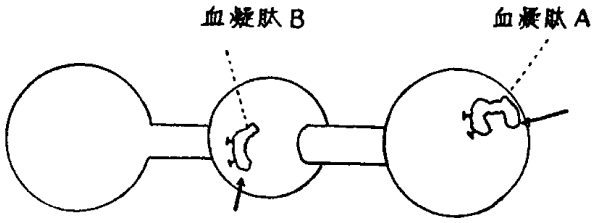
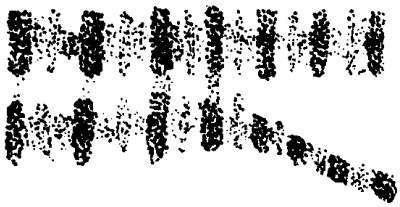
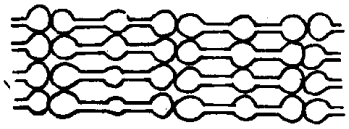


图 9　血纖蛋白原結构示意
⊥系氢鍵　↑指凝血酶作用点

凝血酶的作用是对血紆蛋白原六条肽鏈中的四条自氨基端切下四段短肽。这四段短肽两两相同，即血凝肽 A 和 B，他們的結构



(a) 电子显微鏡下的血紆蛋白



(b) 血紆蛋白横紋結构形成机制

图 10 血纖蛋白的結构

現已全部知悉（图 11）。血凝肽 A 释出后，

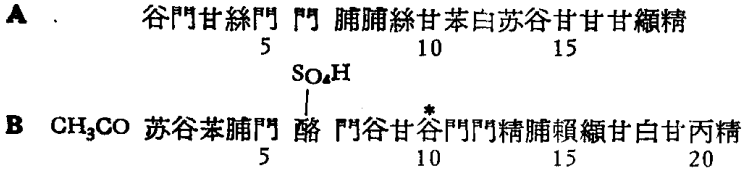


图 11 牛血凝肽的化学結构

分子的电荷分布有了改变，促进血紆蛋白分子头尾衔接的直綫聚合。B 的释出，則促进側向聚集，終至形成三度空間的网状結构。

凝血酶自身受激活以及血紆蛋白溶酶体系复杂的生化变化，也是肽鏈局部断裂的过程。不过已掌握的細节，远不如血紆蛋白体系那样多。

与此类似，在消化道中，一些蛋白水解酶的激活，也是肽鏈按特定方式局部断裂的过程。高等动物消化道中的蛋白水解酶原和酶簡示如图 12：

利用蛋白質化学的新技术，已經闡明了一些酶原激活的机制。食物进入胃后，刺激分泌胃酸，原来幷无水解活力、分子量为42,000 的胃蛋白酶原受氫离子激活，自氨基端失去九段小肽，变成分子量为 34,000 的活跃的酶。胰脏分泌的許多酶原都是无消化活力的，随食物进入小腸后，受到腸激酶的作用，首先是胰蛋白酶原自氨基端切去一段六肽，分子构型有所改变，形成具有活力的酶。这个活跃的酶又作用于胰凝乳蛋白酶原，自后者分子上切去絲·精、苏·門两个二肽，使其构型改变，也呈現消化蛋白的活力。同时，胰蛋白酶作用于羧肽酶原，切去多肽碎片，使其激活。这一系列鏈鎖反应进行得秩序井然，激活起的酶将食物中蛋白質成分切得粉碎，被机体吸收后重新合成所需要的蛋白質。

胰蛋白酶原的激活，可做为范例。目前所积累的知識（Neurath）示意如图 13：

可惜关于酶原激活前后空間結构的变化所知仍然极少。酶原分子的空間結构如何？酶分子的空間結构差别在那里？为什么酶原沒有水解的能力，而激

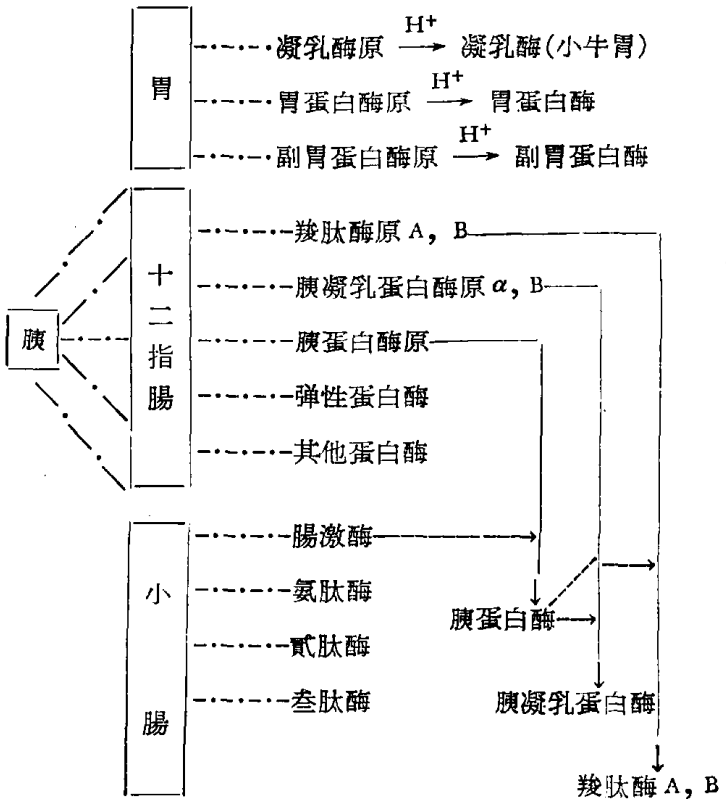


图 12 消化系統中的酶原激活作用

⟶轉变 ⟶激活 -·-·-分泌

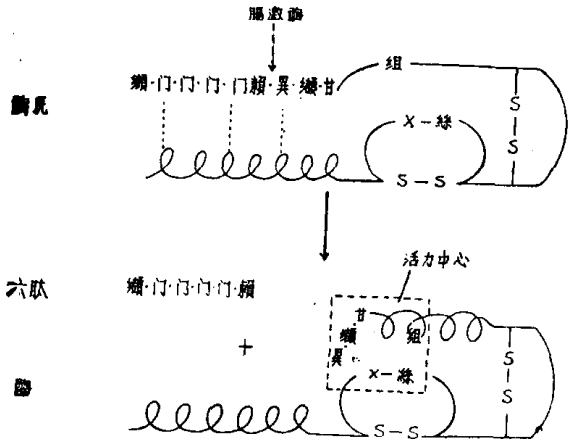


图 13　胰蛋白酶原激活机制示意

活后的构型使得酶分子呈現了这种活力？这一切仍需要进一步深入研究。

不过回顾几年来对于血液凝固和食物消化这样基本而复杂的生理現象的研究，蛋白質化学所取得的成就实在已很可观。我們一方面对蛋白質化学的新技术在分子水平上解决机制問題的犀利而快慰，另方面不能不对亿万年进化的产物——生物体复杂生理生化过程中，环环相扣、自我調节的无限奥妙感到惊奇！

蛋白質活力碎片的研究，也有重要的突破。对于酶、抗原、抗体、激素結构功能的了解有很大俾益。酶的活力碎片，經証实的有木瓜蛋白酶、核糖核酸酶、胰蛋白酶、烯醇酶、肌肉腺嘌呤核苷三磷酸酶、胃蛋白酶等。Smith 将木瓜蛋白酶用氨肽酶消化，肽鏈中180个氨基酸只剩約 76 个，而原活力不变，这是最突出的例子，Richards 注意到用枯草杆菌酶輕微消化核糖核酸酶时，自氨基端切断一 20 肽，分子只剩下 104 肽。如两部分拌于一起，仍具有原来活力，如去掉已切断的 20 肽，則活力即丧失。这个例子，很耐人寻味。Porter 对于抗体活力碎片的研究，为免疫生化打开了一条新途径。許多异种蛋白在兔血清中引起的抗体，經木瓜酶或胃蛋白酶局部水解后，都得到一个分子量为 80,000 和两个为 50,000 的碎片。50,000 的碎片似乎是由一对二硫鍵連接起来的，形成一100,000 的碎片。50,000 的碎片系单价抗体碎片，可与抗原結合而不生沉淀，100,000 的碎片，系两价抗体碎片，可与抗原形成沉淀。陣地已然突破。纵深发展后，将有可能对生物催化和免疫这两种重要的生命現象予以分子水平的說明。

蛋白質化学发展的趋势

自然，蛋白質化学的飞跃，不止限于这三个方面，每个方面也不只这些內容，对于內容的估价也仅代表个人的看法。如果从过去和現在瞻望将来，則見仁見智，更大有爭論的余地。未来十几年內，估計蛋白質的研究，可能重点注意下列几个方面：

1. 对前节所述三項基本問題的継續深入和普遍开花

例如血紅蛋白和肌紅蛋白的空間結构問題，估計1962年內可全部解决。将来的問題，是以类似的或改进的 X-光衍射方法研究更多的其他結晶蛋白。更广泛地使用自动記录和电子計算，将使問題解决的速度加快。从 X-光衍射結果求得蛋白質分子的壹級結构，将可能与化学方法媲美。另一方面，电子显微鏡的性能可进一步提高，如鉴别率达到 5 A，制样品的技术再有革新，将有可能眞的看到肽鏈螺旋。

用生化方法測定氨基酸排列次序問題，将只是工作量的問題。随着技术的改进，分析所需时間将大为縮減；所能对付的蛋白質分子量也越来越大。重要的提純蛋白質估計大都可能解决。

从需要的迫切与今日已露的苗头看，溶液中构型的测定将会出現一些新技术新方法与更定量的理論。介电性質、螢光光譜及远紫外吸收和差别吸收光譜等已被应用于测定螺旋度等問題。有希望测出蛋白質局部細微結构的变化，为各种活力作用机制找到深入追踪的途径。

分子水平及亚分子水平的研究，将深入生物催化、免疫、肌肉收縮与細胞运动等許多基本的生命現象。

2.蛋白質的生物专一性与細微构型的相嵌互补現象

生物催化中酶与底物的相互作用、酶的誘导生成、酶与抑制蛋白的相互作用、抗原抗体的結合、胚胎发育中的誘导現象、核酸在蛋白質生物合成中的所謂样板作用、病毒中蛋白質与核酸組分的相嵌与感染活力（以及做为生化遺传核心問題之一的核酸复制）、聚合作用、絡合作用等等重要的生化現象，其高度的专一性，分析起来，归根到底，都包含一相互作用物質的細微构型相嵌互补的問題。所謂构型，在蛋白質方面包括微观区域中肽鏈的氨基酸排列次序、空間結构、电荷分布等等，是动态的，而非靜止的，可因环境因素而变异。由于相嵌互补，使得一些个别的弱鍵协同作用，产生特定专一的相互作用，表現为特殊的生化变化或能量传递。一般生物高分子体系的分子間力，和相嵌互补区域有无特殊类型的分子間力，都是未解决的理論課題。测定蛋白質分子局部細微构型及其瞬間的改变，在技术上，今日仍是重大难关。不过，蛋白質生物活力的这些共性——細微結构的相嵌互补，和其特性——催化、免疫、感染……等不同功能与其高度专一性，譬如一个蛋白質为什么是酶、而此酶为什么只催化这一反应而不催化其他反应——是生物科学的重大关鍵問題。估計十几年內会有不少力量投入，并通过許多学科的协作，取得重大的进展。

3.系統地探索具有各种不同生物活力蛋白質的結构与功能、广泛开展各种生物、各种器官組織蛋白体系的研究

对于肽鏈各級結构及綴合絡合物質和各种不同生物功能間的关系，例如，酶蛋白与催化、抗原抗体与免疫、病毒蛋白与感染、血液蛋白与运輸、激素蛋白与代謝控制、毒素蛋白与毒害、肌肉蛋白与收縮、神經蛋白与传导、結构蛋白与保护結締、种子蛋白与儲藏等等，将随上述基本問題的深入而有飞跃的发展。此外，蛋白質在机体的种族演化和个体演发，即分化、誘导、生长、蛻变、衰老和病变过程中的变异也将会广泛进行研究。

在結构与功能关系方面，酶的研究将繼續領先。目前世界上許多蛋白質試驗室以酶分子的結构与功能为研究对象、許多酶試驗室研究酶分子及其活力中心的化学結构、电子結构、空間构型及它們在催化过程中的变化，以求对催化机制的研究能够深入。由于生物催化在生命現象中的关鍵位置和酶活力較其他种生物活力更易测定，学术界中注意力这样集中是可以理解的，而且是有益的。未来几年內可以預期会有重要的发展。

对于个体演发、蛋白質誘导分化机制的研究目前刚露苗头，看来这方面的研究在生物科学中将具重要意义，并可能放异彩。至于一般比較研究，則細菌蛋白和海洋动物蛋白将会占有突出的地位。

4.蛋白質的抽提、淨化、純度鑒定；分子大小、形状、水合、电荷等数值的测定

这些是在三十年代和四十年代蛋白質化学的中心問題，而經常与Sørensen、Svedberg、Tiselius、Adair、Debye等大师的名字相关連的。五十年代有了进一步的发展，特别是Martin和Synge等引进了层析和分子篩等技术。此外，电泳、逆流分溶、超离心沉降、电子显微鏡等方面，也都有了革命与革新。今后随物理学和物理化学的进展，将会向更簡单、准确、微量、快速的方向迈进。此中，关于水合作用、分子形状和电荷分布問題的研究，有可能摆脫今日模糊不清的状态而进入确切定量的阶段。

5.蛋白質的高級結构

近年来为了方便，将組織、器官、細胞、細胞器中的蛋白質抽提、淨化、分别进行研究。但个别的肌肉蛋白或其重合体系与能伸縮并改化学能为机体能的肌肉之間、或个别氧化还原酶或其重合体系与能进行氧化磷酸化或光合作用的完整的綫粒体或叶綠体之間，有着很大一段距离。由整体到离体，再由离体到整体，将是下一阶段蛋白質化学重点課題之一。1961年第五届国际生化会議的两次大会演講：亚細胞顆粒的結构和功能、蛋白質的結构和功能，恰好代表了蛋白質化学以及整个生物化学这一发展趋势。

在前一阶段中对离体数据的积累和亚显微新技术的发展，将在未来几年中开花結果。亚显微形态与組織化学的观察与分子水平的研究将会合流。

6.控制构型、建立系統的定量的蛋白变性理論，指导实践

随着测定构型技术的进展，对于蛋白質变性前后构型变化的細节将有較确切的了解，并建立一系統的定量的蛋白質变性理論，取代1931年吳宪所首創而多年来未曾突破的定性的蛋白質变性理論。在此基础上，将有可能通过环境因素的改变、任意控制蛋白質分子全部或局部的空間构型。这方面的研究，除促进免疫、催化、誘导等重要生化机制的闡明外，对于疫苗、血浆、代血浆、蛋白及酶制剂、蛋白紙維、制革及食品工业某些分枝等的一些生产实践問題也将具有重要的指导意义。

7.闡明蛋白質生物合成的机制

在此領域內，一些传統研究的体系如酶的誘导生成、病毒和噬菌体的增殖、血紅蛋白和抗体的形成、微生物体中一些酶的生物合成等，虽仍会継續受到注意，但問題的突破，看来已轉移到姊妹領域卽核酸研究的进展上去。此中，一个主要环节是可溶性核糖核酸提純、結构和功能的研究。氨基酸受到酶系的激活，与可溶性核糖核酸結合，再通过传递酶的作用，被轉移到第二类核酸之上。这类核酸具有传递信息的作用，它的核碱結构与脫氧核糖核酸相似。它从后者获得信息，并做为样版，决定了氨基酸的排列順序。除此而外，在核糖核蛋白体上还有另一种核糖核酸，除了做为传递信息的核酸的支持物外，是否还有其他功能，尚不得知。最近几年，这几方面的研究都有了飞速的发展。蛋白質、核酸、酶几个学科的这一汇流之点，正是生物科学最基本問題——蛋白質生物合成机制和信息密碼秘密——的一个焦点。未来几年中的进展，是可以預期的。

8.人工合成蛋白、实現恩格斯的預言

今后十几年內，估計大量的工作仍是合成多肽，主要为多肽激素、抗菌素和治癌葯物。目前，在合成十几或廿几肽的具有生物活力的激素方面，已取得了重要的成果。世界上也有好几个国家、好几个試驗室在尝試

合成最小的蛋白质之一的胰島素。合成的路途已通，肽段的长度已很可观，看来大功告成，期在不久。但目前有机合成的方法仍需革新。随着新的合成方法的出現，吸收氨基酸协聚成高分子化合物的經驗，再参考核酸如何影响蛋白质生物合成的知識，应用控制空間构型的一切理論与技术进展的成果，将有可能合成一些結构較胰島素鏈更长的其他蛋白质和一些酶的活力碎片、甚至簡单的酶或載体。

9. 蛋白质中氨基酸排列次序的規律性

蛋白质中氨基酸排列有无規律可寻？这个自三十年代 Bergmann, Niemann, Astbury 以来伤过不少人脑筋的問題，随着一些蛋白质壹級結构的闡明，又重新吸引人們的注意。同一个蛋白质的种属差异，同一器官中不同蛋白质壹級結构的同异，同一器官同一蛋白质的微观差异，一般蛋白結构中二肽、三肽出現的規律，同一蛋白质分子中肽鏈各段氨基酸排列次序的規律等等——这些分析比較，对于了解蛋白质一般結构規律、蛋白质生物合成机制、病毒中蛋白质与核酸組分对应关系、核酸中核苷酸的排列次序、蛋白质結构与功能关系等問題，其重要性日益显著。Sorm 等人重新掀起的規律浪潮，是一种蛋白质化学很自然的发展。未来几年中，壹級結构的数据将日益增多，信息論和一些数学工具的应用将日益深入。这一領域中需要的人并不多，而質量必精。理論上正确的概括，对蛋白质化学的发展，影响将是巨大的。

新观念、新技术、新領域

蛋白质化学的每一次飞跃，都是和技术的革命革新分不开的，只需回顾一下超离心机、电泳器、X-光衍射、同位素技术、层析、光散射等在蛋白质化学中所起的作用即可体会。未来蛋白质化学发展的速度与規模，在很大程度上将取决于对这方面的注意。今后的趋向，可能包含下列各項內容：

1. 物理学和数学观念的滲入、新研究領域的开辟

一些物理学和数学中的观念如量子化、能阶、信息、密碼、控制、反饋、半导体性質等等，在蛋白质結构与功能的研究中，已引起很大波动，使对光合作用、肌肉收縮、生物催化、生化遺传、电离輻射原发反应、蛋白质生物合成等研究进入嶄新阶段。这类的滲入，将来还会更多更深。

2. 各样研究技术的广泛使用和联合使用

各种技术，包括物理学和物理化学方法（如 X-光衍射、电子显微鏡、超离心、扩散、流动双折射、电致双折射、电泳、表面膜、紅外紫外及可見光譜、熒光光譜、滲透压力、光散射、X-光散射、粘度、重氢交換、旋光色散、逆流分溶、高压电泳、熒光偏振等等），化学方法（如紙层析、柱层析、标記同位素、末端分析、个别基团测定等等）以及生物化学方法（如酶解、酶作用动力学方法、微生物测定、免疫沉淀、免疫电泳等等）的广泛使用和联合使用，将与日俱增，这些技术本身也在日日改进。例如电子显微鏡正朝高鉴别率、高穿透率两个方向发展，我們将有希望看到蛋白质分子的一些細节，看到活的細胞中的蛋白质。旋光色散与差别光譜正向短紫外方向发展，我們将更加了解蛋白质的螺旋結构。技术革新的总的趋向是高速度化、自动化、超微量化、多样化。

3. 新技术的找寻和使用

利用順磁共振测定自由基、利用核磁共

振测定空間构型与水合作用，是比較新近的发展。应当看到，随着現代物理学和化学的发展，还会出現更多的新領域、新技术、新方法。蛋白質的研究，一如生物科学中其他的边緣学科(参見3)，应該逐漸摆脫今日等待物理学和化学、物理学方法和化学方法以及物理学家和化学家滲入的被动状态，而主动地、有意識地、系統地迎接其冲击。

結　　語

十年前，Sanger 首次測出胰島素 B 鏈的氨基酸排列次序，一时轰动了学术界。对于一件杰出工作讚賞推崇的最好指标是对它的模仿。十年来蛋白質化学的发展深受其影响。1957 年 Kendrew 首次測出肌紅蛋白的立体結构；"看"到了一个蛋白質分子的庐山眞面目。他自己把这件成就与哥仑布发現新大陆相提并論，从蛋白質化学的历史和将来的发展来看，应也不算过分僭妄。这些成就虽是重要的里程碑，但毕竟不过是万里长征中的头几里。

蛋白質化学是一門典型的边緣学科，它的成长是化学、物理学、高分子科学、数学等許多学科滲入生物科学的結果。自然科学与技术科学很多新成就，必会不断地在蛋白質化学这一边緣領域中結出丰碩的果实。

但与此相反的过程，也同样值得重視。蛋白質化学的奋斗与成长，也必会影响其他学科的发展。此中，对于生物科学各学科的影响显而易見，不必贅述。Sanger 和 Moore, Stein 等人的工作，丰富了有机化学；生物高分子化学結构的測定有了新的途径。为研究蛋白質而发展起来的紙层析、界面电泳、超离心沉降等技术，其应用早已滲入了多少学科。許多学科及其技术，在解决蛋白質問題时，得到充实提高。例如为了解决蛋白質的空間結构，X-光衍射的分析方法和螺旋結构衍射理論进入了一个新的阶段。为了解决蛋白質及其体系的問題开始引入的金屬投影、金屬反染法等技术在电子显微学中的应用，早已超出了蛋白質的范围。为了解决在溶液中蛋白質构型問題而对旋光色散技术与螺旋結构色散理論的新发展，将是物理化学的一部分。生物高分子与人工合成高分子的研究，更是孿生姊妹。两者的技术很多相同，溶液的理論互相参証。这几年来，許多第一流的工作都融合了双方面的成就。从結构的原則上看，由于蛋白質分子的功能复杂多样、奥妙无穷，人工合成高分子的研究，可能从蛋白質的結构与性質中参悟出不少道理。

生命是蛋白質与核酸两类生物高分子存在的形式，生命現象奥妙深邃，許多規律等待发掘探索。前几节中所提出的許許多多問題，已經解决的是极个别的，絕大多数还在等待解决；对物理学家、化学家、生物学家、生物化学家、生物物理学家、数学家、工程技术专家提出了強烈的挑战。不同水平的学科或同一水平不同的学科，其近緣与远緣杂交，将会出現多少新的成果！蛋白質的結构与功能关系是生命奥秘中最基本的奥秘之一，在揭开这个奥秘的长征途中，还会出現更多的、更醒目的里程碑。

[1] 曹天欽：蛋白質的結构与功能。科学通报，1960，第15期，460—467。

[2] 曹天欽：蛋白質的結构与功能。第一次全国生化学术会議彙刊，科学出版社，1962，8—51。

[3] 曹天欽、徐京华、李載平、张友倫：对于生物物理学的一些看法。科学通报，1959，第12期，387—390。