

药物作用原理

A. 戈尔茨坦
〔美〕 L. 阿罗诺夫 著
S. M. 卡尔曼

科学出版社

内 容 简 介

本书比较全面地介绍了现代药理学的基本原理。内容包括：药物作用的分子机理，药物的吸收、分布、排泄及代谢，药物的毒性，药物的遗传学与药物特异性，药物变态反应，耐药性，化学诱变、致癌与致畸胎作用，药物的发展与临床药物评价。全书共分十四章。

本书可供从事药理学的工作者、医生及有关院校师生参考。

A. Goldstein L. Aronow S. M. Kalman
PRINCIPLES OF DRUG ACTION
JOHN WILEY & SONS
Second Edition 1974

药 物 作 用 原 理

【美】A. 戈尔茨坦 L. 阿罗诺夫 S. M. 卡尔曼 著

王振铎 等译

杨藻宸 易鸿匹 等校

责任编辑 赵甘泉 吴铁双

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981年12月第一版 开本：787×1092 1/16

1981年12月第一次印刷 印张：38 1/2

印数：0001—8,250 字数：900,000

统一书号：14031·33

本社书号：2358·14

定价：5.90 元

译 者 的 话

近廿年来,由于许多基础学科以及分子生物学、生物化学、免疫化学等的发展,促进了原有药理学进一步分化,出现了分子药理学、药物遗传学、发生药理学等新学科,对药物作用的基本原理提供了许多新的内容。在此基础上,Avran Goldstein 等编著了这本《药物作用原理:药理学的基础》,系统而较全面地阐述了现代药理学的基本原理,1974年再版时在广度上与深度上均作了新的充实。第二版出版虽已有五年,但由于本书内容正如作者认为是药理学中的基本原理,所以至今未见第三版。据我们了解,该书在近二、三年不断多次印刷,国外医药院校均把该书列为基本教材,因此对我国药理学工作者以及医药工作者了解当前国外在这方面的新进展有相当的参考价值。在翻译过程中,我们作了一些删节。

此书由药学系部分同志集体翻译,并经院内外同志校阅,最后由医学系药理教研组杨藻宸教授主审定稿。特在此向主审及校阅同志致以深切的谢意。由于我们初次集体翻译,加以受外文水平的限制,虽然在校阅过程中作了多次修改,但错误遗漏之处仍在所难免,希望广大读者予以批评指正。

第二版前言

写这本教科书的指导思想,在五年前的第一版的前言中已作了说明。那时,我们天真地认为,实际情况也正是那样,药理学的基本原理应该是不太容易变,或者有变至少也是相当慢的,因此很少需要再写新版,主要的原理确实是不需要修订。可是,在某些领域进展很快以致要求作重点补充,尤其需要补充从实验文献中选择我们所需说明的材料。在这些方面,近几年内已经“成熟”的,有受体分离、分析化学的革命性进展已用于药物及药物代谢物的检出和定量测定,环境的毒性,药物变态反应中的免疫化学基础以及药物-药物在人体的相互作用。对本书主要论述不适合的材料作了删减,例如临床实践中选择药物的资料来源的注释以及处方附录。总的说来,增加的比去掉的多,结果书的篇幅作了适当增加。

我们对第一版所受到的良好评价及广泛承认感到高兴。除了取消所有脚注材料外,我们保留了一般的格式,把参考文献放到各章的后面以改进正文的流畅及教材的外观。

A. 戈尔茨坦

L. 阿罗诺夫

S. M. 卡尔曼

第一版前言

药理学是有关药物、它们的化学结构、生物作用以及它们在人类治疗应用的科学。它包括毒理学,即包含所有化学物质的有害作用,不管它们在医学上是否有用。由于药物正在用于各种新的用途,加上人类接触强力的化学药物的机会正在增加,以致对药理学的兴趣比以往任何时候更为广泛和热烈。任何人要对所有的药物都获得完全了解的这个时代早已过去。但许多不同领域的人都很想有一个基础、一种概念性的轮廓,以便在这个基础上对一些与他们自己的需要有密切关系的药物积累特殊的知识。

在本书中,我们尽力给这门科学各方面的基本原理提供一种清楚的、推理的和科学上正确的叙述。对于医生、医学院学生及其他想对药理学有一个现代的、综合性了解的人,这本书可作为基本教材而以其他系统性教科书来补充。这里所叙述的基本概念,在普通教科书中通常只占很少几页,这既是为了使内科医师和医学院学生了解药物治疗的根据,也是为了使其在评价这一领域的新发展时,具有必要的基础。我们希望这本书对于那些用药物作为研究工具,想要知道药物作用的原理而不是需要一部综合性目录的自然科学研究者和学生也将是一本有价值的药理学入门。

我们的目的在于用系统的和严密的方法揭示并详细阐述药理学的基本内容。我们曾试图重新严格地检查那些其概念似乎是不稳固基础上的领域,并在有需要时提供一种新的理论或推论。本书集中于原理及机理而不是药物的讨论,但是为了举例说明,对大量药物也作了特别的讨论。我们从已发表的文献中广泛采用了恰当的例子,其中有许多直接关系到药物在人的应用。研究论文及综述引证于脚注中,我们主要选择那些对学生最适用的,而不是考虑引文的完整性或文章发表的先后。

本书所涉及的范围是广的,反映了近代药理学的广度。第一章是关于药物-受体相互作用的机理并考虑到剂量-反应关系的理论基础。接下来的三章是药物在体内的过程——它们的吸收、分布、排泄及代谢——以及决定药物作用时间过程的因素。第五至第十二章是关于药物的不良反应及其有关机理。考虑了与剂量有关的毒性及其定量测定方法与特殊解毒剂的作用方式。对于药物特异质的药物遗传学基础和药物变态反应的免疫化学基础都同样作了介绍。将低等生物的耐药性与人及其它动物的耐受性和身体的依赖性作了比较。专门有几章介绍药物对细胞遗传的影响——化学诱变作用、致癌作用及致畸胎作用——并且对人群广泛暴露于药物的现象的公共卫生问题作了若干考虑。最后两章讨论新药的发现与发展的策略,以及用以评价它们在实验动物和人临床试用的可能用途所采用的方法。对临床选用药物的标准也作了介绍。附录 I 为处方原则的简明摘要。

我们一般坚持采用生物化学期刊所用的标准术语及缩写。对于表内栏上标题及举例中坐标的标记,其惯例是单位附以相乘因子应理解为方程式的一部分;例如在“细胞 $\times 10^{-5}$ ”这个标题下记有 3.0,就是指 3×10^5 个细胞,来自方程式“细胞 $\times 10^{-5} = 3.0$ ”。所有温度虽未用符号 C 标明,均指摄氏。以 10 为底的对数用 $\log$ 标明,自然对数则用 $\ln$ 。药物用非专利商标名,不用大写,如用商标名则要大写,但不用标在右角上的®这个符号。这本书所用的缩写(除非无需解释的)列于附录 II。

作者

• v •

目 录

第一章 药物作用的分子机理	1
受体	1
药物与受体起作用时的结合力	2
结构-活性之间关系和受体表面的构象	16
药物-受体相互作用时的特征	33
受体的分离	48
药物受体相互作用的结果: 呈序的剂量-反应关系的分析	58
不经受体直接参与的药物作用	79
第二章 药物的吸收、分布及消除	94
引言	94
药物吸收: 给药途径	95
药物的分布	112
药物消除: 主要途径	149
第三章 药物代谢	164
引言	164
研究药物代谢的方法	166
药物代谢的化学途径	174
药物代谢的抑制作用	194
药物代谢的兴奋作用和抑制作用	199
药物代谢的种属差异和遗传变异	206
药物代谢的年龄影响	210
第四章 药物作用的时间过程	221
药物吸收速率	221
药物消除速率	223
零级吸收, 一级消除动力学; 平顶曲线原理	228
一级吸收, 一级消除; 一次给药的药物浓度动力学	245
吸入给药的吸收和分布动力学	249
第五章 药物毒性	264
引言	264
环境毒害	265
药物对低等动物和人的毒性评价	277
中毒的治疗	290
第六章 药物遗传学与药物特异性	324
引言	324
由于药物代谢受损而致的药物毒性	328
对药物敏感性的增高	336
异常的药物影响	336

对药物的反应性降低	345
药物的异常分布	352
第七章 药物变态反应	361
引言	361
药物变态反应的免疫学基础	362
人类的药物变态反应	368
第八章 耐药性	382
获得性耐药性的起因	382
耐药性的生化机理	387
抑制蛋白质合成的抗菌素	406
在动物和人体中耐药细胞的选择	412
第九章 药物耐受性与依赖性	419
产生耐受性的间接机理	419
药物作用在细胞部位的耐受性	422
中枢神经系统的耐受性与依赖性	430
第十章 化学诱变	457
突变的分子基础	457
碱对的转化	462
跳码突变	468
有丝分裂中期中毒(纺锤体失活)	475
人类和动物的化学诱变作用	477
第十一章 化学致癌作用	491
化学致癌物的作用机理	491
化学致癌物的主要类别	500
人类环境中的致癌公害	507
第十二章 化学性致畸胎作用	518
实验性致畸胎作用	518
对人体的致畸胎作用	526
第十三章 药物发展	536
引言	536
药物作用的定性及定量测定	537
发展新药的方法	544
第十四章 临床药物评价	571
临床试验	571
药物的应用与滥用	583
药物使用的监督	591
药物的相互作用	595

第一章 药物作用的分子机理

受 体

药物在生物体内不管起什么样的作用，都看作是药物与生物机体中具有重要功能的分子起理化反应的最终结果。有时药物是与小分子或离子起结合，例如制酸剂中和盐酸；又如用于治疗铅中毒的螯合剂是与铅离子起络合；但在大多数情况下，认为药物是与组织的大分子组成起作用。能与药物起结合的这些组织成份，一般通称为受体。

受体概念起源于二十世纪初期，它是由二个完全不同实验路线得来的。欧立许氏 (Paul Ehrlich 1847—1915) 根据抗体对抗原性物质具有高度特异性提出受体概念。当时欧氏把抗体与抗原的关系设想像钥匙与锁一样，是立体专一性地相互吻合的。他推测原生质有它特异性的“侧链”，具有独特的化学和立体结构，只有那些形状和化学组成与之相适合的抗体可以与其结合。后来，欧氏在他开创的化学治疗工作中，当他研究有机化合物与寄生原虫之间的相互作用的现象时，使这一概念得到了扩展。他还观察到化学治疗也具有高度的专一性。一方面，由于药物的化学结构如稍作改变，抗寄生虫效力就发生很大变化；另一方面，许多具有抗寄生虫效力相同的药物对宿主的毒性却有很大差别。欧氏对这些现象的解释为所有细胞的侧链在其生命过程中都是必要的，但不同细胞其侧链的组成和形状是不相同的，因此化学治疗药物与寄生虫的侧链能起专一性结合，但同时对于宿主组织侧链的结合很差。从欧氏工作手册的草图中，显然可以看出他所假想的侧链多半是镶嵌在立体特异性大分子中的功能性化学基团之内，例如巯基 ($-SH$)，氨基 ($-NH_2$) 等。欧氏把这些在原生质中能与化学治疗药物起作用的假想特殊化学基团称为受体^[1]。

同期，兰格里氏 (J. N. Langley 1852—1926) 继续贝纳特氏 (Claude Bernard) 对南美箭毒进行了研究。贝氏发现箭毒阻断了运动神经的冲动传递到骨骼肌，并确定了阻断部位是在肌肉内的微细神经末端^[2]。但是兰格里氏发现运动神经当切断任其变性后，化学物质烟碱用于神经早已终止的区域时，仍可兴奋肌肉，而且箭毒可阻断烟碱的这一作用。但即使在箭毒阻断的过程中，无论是有神经支配还是切除神经的肌肉，用电直接刺激肌肉纤维仍可引起收缩反应。这些发现只能说明烟碱和箭毒作用于既非神经，又非肌肉的某些物质。烟碱与此物质起结合时就可以引起肌肉发生收缩反应。箭毒能与此物质结合但不引起收缩反应，因而阻止与烟碱起作用。兰氏对肌肉中这个设想的特殊物质称之为接受物质^[3-5]。

欧立许和兰格里二氏在药理学上开创了新的传统是很有影响的。他们以受体原理为指导，认为药物的作用既不能从它们对于整体含糊的“强壮”作用或含义不清的“毒性”作用来解释。也不是用什么神秘的力量战胜“疾病”来解释。当时人们对欧立许氏提出药物在没有与受体结合前是不起作用的这样一个概念是怀疑的。但现在已为人们普遍公认，而且越来越多的受体被鉴定为特殊蛋白质或核酸。本书将引用受体这个术语以描写药物与之起作用以产生特殊生物作用的大分子^[6-14]。

表 1-1 一些烷化剂的结构与反应机理

烷化剂	结 构	阳碳离子形式	与 R ⁻ 反应的产物
乙基甲磺酸酯	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$	CH_3CH_2^+	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{R}$
白消安	$\text{CH}_3-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$	$\text{R}-(\text{CH}_2)_4^+$	$\text{R}-(\text{CH}_2)_4-\text{R}'$
氮芥	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$\text{CH}_3\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2-\text{R}$
苯氧苯胺	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}^+(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{R}$

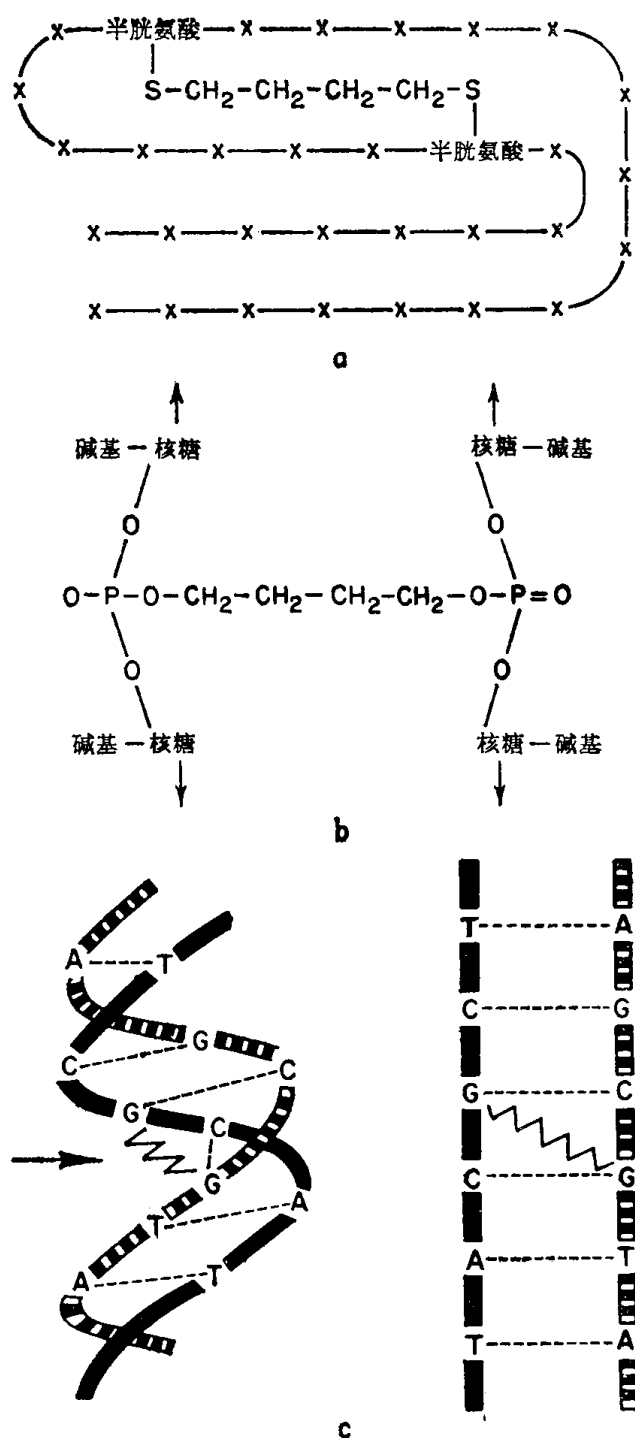
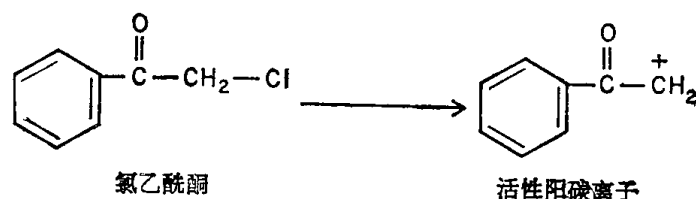


图 1-2 双功能烷化剂的假定效应

活化时,开始并不需要环化而是很快生成阳碳离子,因此其反应速率是属二级反应 (SN_2 型),也就是说反应速度决定于两种反应物即阳碳离子和接受体部分的浓度。



乙基甲烷磺酸盐(表 1-1)是强力的致变剂,可使 DNA 的鸟嘌呤的 7 位氮原子烷基化(图 1-1),因而在以后的复制过程中,使遗传物质的性质和作用发生变化^[20]。

双功能基团的烷化剂可形成二个共价键,因而它同时与二个大分子或者同一个大分子中的二个部位交叉连接,例如治疗骨髓性白血病的白消安(表 1-1),它的分子中二个乙基甲烷磺酸盐背靠背相连。图 1-2 为其设想的作用机理。

用于肿瘤化疗的氮芥是双功能基团剂的另一例子。正如所料的那样,这个简单分子与蛋白质和核酸中的多种功能基团起的是非特异性反应。双功能基团剂不一定是交叉联结,例如推测氮芥在与蛋白质起反应时,是使谷氨酸的羧基起烷基化,而烷化剂第二个阳碳离子是在与水起反应时产生的。

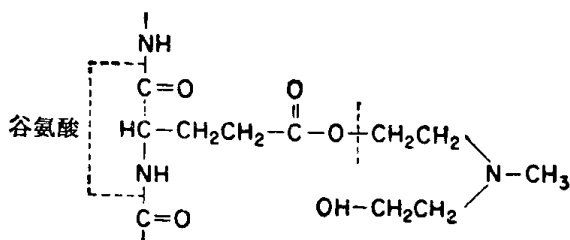


图 1-3 谷氨酸在与氮芥起烷基化时生成的假想产物,烷化剂中的第二个阳碳离子已与水起反应

更引人注意的是结构复杂的烷化剂,它们很可能是在特定的部位上起特异性相互作用,因此氮芥在体内可与水起反应,也可以与各种蛋白质分子、核糖核酸(RNA)以及脱氧核糖核酸(DNA)起反应。而苯氧苄胺(表 1-1)也是烷化剂,其作用更为特异。血管平滑肌是受交感神经支配的,在其末梢释放去甲肾上腺素,后者与特殊的受体结合后即引起平滑肌强烈收缩。在小动脉中,这是保持正常血流阻力的机制。苯氧苄胺以高度特异性阻断去甲肾上腺素受体是很突出的^[21,22]。因此在苯氧苄胺阻断时,其他类型药物仍可引起平滑肌收缩。由阻断的长时期持续性和其不可逆性,推测苯氧苄胺所引起的阻断是由于受体起烷基化作用的结果。

另一个烷化剂的专一性例子是自力霉素(图 1-4),它与 DNA 复体的互补链起烷基化并交叉相连,因而阻碍他们复制。这里原来的化合物首先必须还原后进行分子重排才能成为有效的烷化剂^[23]。

药物与受体作用形成共价键的另一个大家熟悉的例子是有机磷酸酯和氨基甲酸酯对胆碱酯酶的持久性抑制^[24-26]。胆碱酯酶属“丝氨酸酶”,在其活性中心上有一个丝氨酸基在催化中起主要作用^[27]。碱性磷酸酯酶如肝脂酸酶和假性胆碱酯酶等的活性中心上的氨基酸顺序是谷氨酸-丝氨酸-丙氨酸。胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶以及其他蛋白酶等的活性

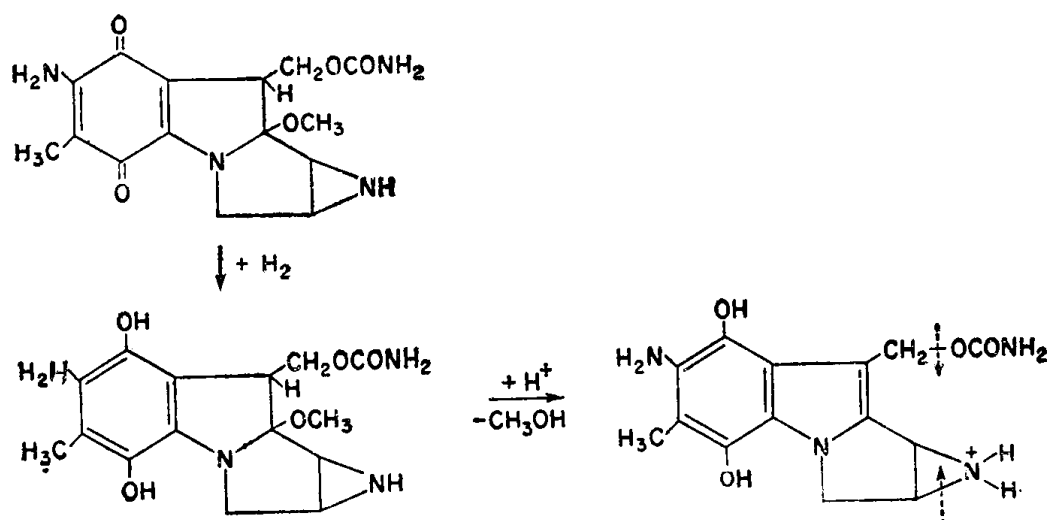


图 1-4 I 式为自力霉素, II 式为其假想的活性型, 虚线箭头表明此键在活性阳碳离子形成时被断裂^[23]

中心上的氨基酸顺序是天门冬氨酸-丝氨酸-甘氨酸。葡萄糖磷酸转位酶的活性中心上的氨基酸顺序是丙氨酸-丝氨酸-组氨酸。这些酶对不同底物都有专一性要求。这样, 底物在进入活性中心时, 在每种情况下都必定受蛋白质三级结构中的特殊结构所控制, 后者又转而取决于一级结构的不同。实际上, 这些不同酶所起的催化过程基本上都是相同的。酶对酰基的碳或磷原子起亲核性反应, 导致酶起短暂的酰基化, 并把原来的酰基基团释放。然后酰基转移给水的羟基离子(多肽酶、酯酶、磷酸酯酶)或另外的接受体(磷酸葡萄糖变位酶)。

图 1-5 表明胆碱酯酶催化乙酰胆碱水解的机制以及此酶的二个抑制剂的作用方式。图 1-5a 表明酶的活性中心。底物的专一性取决于相隔为 5Å 的二个部位, 亦即阴离子部位能与胆碱酯酶中的阳离子 N 形成离子键; 酯解部位使酯键起裂解。起始的相互作用推测系电子给予亲电子的羰基碳原子的作用(也许由组氨酸的氮原子给予电子)。接着(图 1-5 b)这个碳原子转移到丝氨酸的羟基, 释放出胆碱, 然后暂时性乙酰化的酶与水起反应生成醋酸使酶获得再生。

二异丙基氟代磷酸酯 (DFP) (图 1-5c) 和其它类似的有机磷酸酯, 它们本身是含磷原子的酯, 此磷原子由于相连的卤原子的吸电子性而缺电子。这样的分子可进入所有含丝氨酸酶的活性中心, 它们参与的反应类似于底物对酶的正常酰化反应。磷原子对丝氨酸残基上富于电子的氧原子起亲电子反应, 生成二异丙基磷酰化丝氨酸, 并释放氟阴离子和一个质子。酶经这样方法处理就可以从中分离出磷酰化丝氨酸^[28]。这个反应是非专一性的, 即使各个酶对其自己的底物有特殊的要求, DFP 仍可进入到所有酶的活性部位。实际上, 磷酰化反应是不可逆的, 它不同于正常暂时性酰化反应机制。

新斯的明 (图 1-5d) 与没有专一性要求的 DFP 相反。由于这化合物的结构与胆碱酯非常类似, 因此它相当专一性地抑制胆碱酯酶。现在知道新斯的明对胆碱酯酶起长时间抑制作用是由于它分子中的二甲基氨甲酰基对此酶的中心起酰化反应, 也许是在与 DFP 起反应的同一丝氨酸残基上。新斯的明的分子结构限制了它有效地进入到一些底物与它相似的酶的活性中心, 例如胆碱酯酶类。

配位共价键, 虽在理论上没有什么多大特征, 但它是一种特殊的共价键。此键的形成特点在于其二原子之间形成键的电子对中的二个电子是由同一个原子供给。生物体内

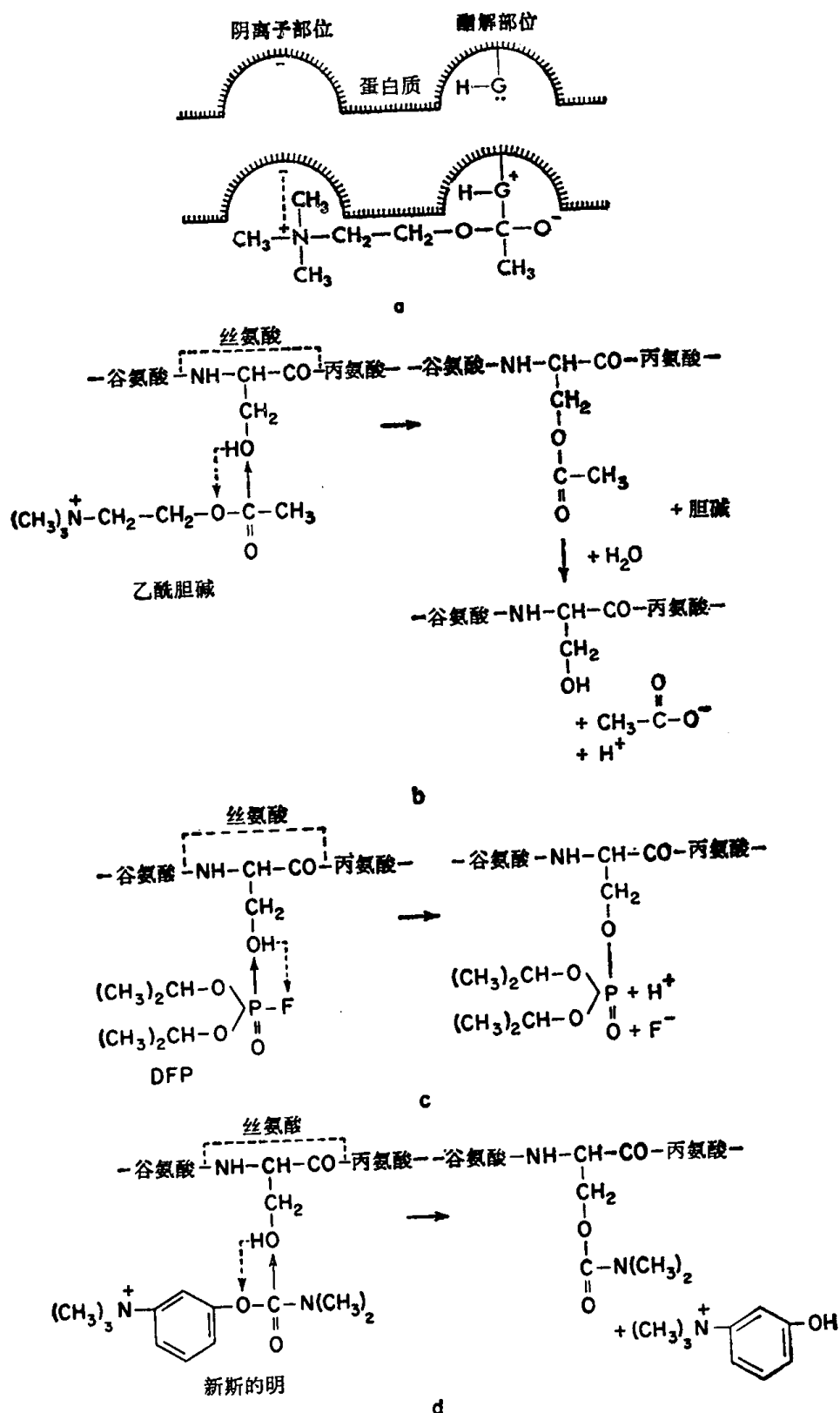


图 1-5 底物和抑制剂与胆碱酯酶的相互作用其中 b. c 和 d 图表明只是与主要的丝氨酸残基在酯解部位上起反应

氮、氧或硫原子都是供给电子的原子，因为这些原子具有一对 s-轨道电子，在价电子参与键形成时，通常是不共享的。表 1-2 说明这些元素的电子构型。典型的碳-结合氨基的外轨道的电子分配是这样的：

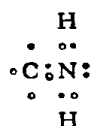
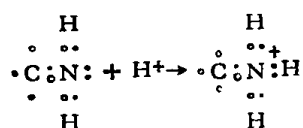


表 1-2 选择的原子的电子构型^[19]

原子序		K	L		M			N
		1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s
H	1	1						
C	6	2	2	2				
N	7	2	2	3				
O	8	2	2	4				
Na	11	2	2	6	1			
Mg	12	2	2	6	2			
P	15	2	2	6	2	3		
S	16	2	2	6	2	4		
K	19	2	2	6	2	6		1
Ca	20	2	2	6	2	6	—	2
Mn	25	2	2	6	2	6	5	2
Fe	26	2	2	6	2	6	6	2
Co	27	2	2	6	2	6	7	2
Cu	29	2	2	6	2	6	10	1
Zn	30	2	2	6	2	6	10	2

氮原子上原来的五个电子与由氢和碳向键所提供的电子在这里可以区别出来,但显然,这些电子实际上都是相等的。氮的电子八隅体是完全的,同时氮原子三价也是满足的。但 2s 电子对仍旧不共享(内层 1s 轨道含有二个电子,氮核在这里没有表明),下面是这个配位共价键的最简单的例子,它表明将这对不共享电子给予一个质子:



从这里可以看出:与质子缔合的正电荷由于它既不得电子也不失电子,所以仍为复合物所保留。这种类型的键形成在药物的电离以及在某一类药物与受体起作用时起着极为重要的作用。下面将讨论有关配位复合物特别是螯合复合物的形成。

除了氢离子的配位外,在配位形成复合物时,供电子对的原子通常都是金属阳离子。如 Na^+ 和 Mg^{++} (原子序 11、12)、 K^+ 和 Ca^{++} (原子序 19、20)、 Cu^+ (或 Cu^{++}) 和 Zn^{++} (原子序 29、30),这些都是生物所必需的离子。除此之外,过渡元素具有这样特殊能力就是能在未满的内层轨道中接受一个电子,而不干扰外轨道价电子参与形成离子键。在这方面,具有重要药理作用的过渡元素包括 Mn、Fe 及 Co (原子序 25、26、27)。这里所叙述的作用原理通过表 1-2 所列明的电子构型就清楚了。

图1-6表明四个氮原子和一个铜离子形成配位共价键,结果成为稳定的复合物。铜离子的 3d 轨道(见表 1-2)有 9 个电子而不是 10 个电子,而其 4s 轨道的电子数是零而不是 1。铜离子的二价正电荷反映了整个离子化的原子中的质子超过电子的数目。氮原子所提供的这一对电子使铜完成一个稳定的八隅体,但由于在反应中既没有得到电子,也没有

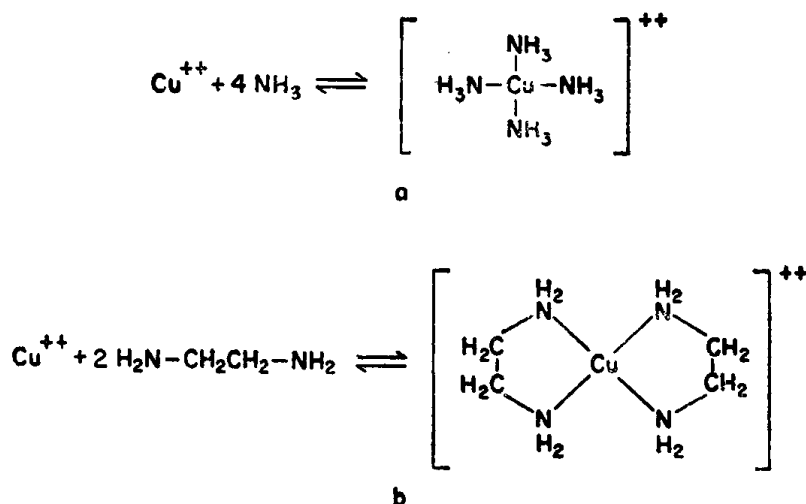


图 1-6 铜配位复合物

丢失电子,因此在净电荷上没有起什么变化。

螯合作用系使配位复合物形成环状物,通常它是五元或六元环。图 1-6b 表明系由双配位基(亦即含有“二个齿”)的螯合剂二乙胺与铜离子形成的复合物。四个氮原子所提供的电子与铜氨复合物中的相同,但比起铜氨复合物,这里的金属铜原子在二个五元环内联结得就更为紧密。图 1-7 为二乙胺四乙酸(EDTA)及其钙离子的复合物, EDTA 为四配位基螯合剂,具有重要的药理意义。

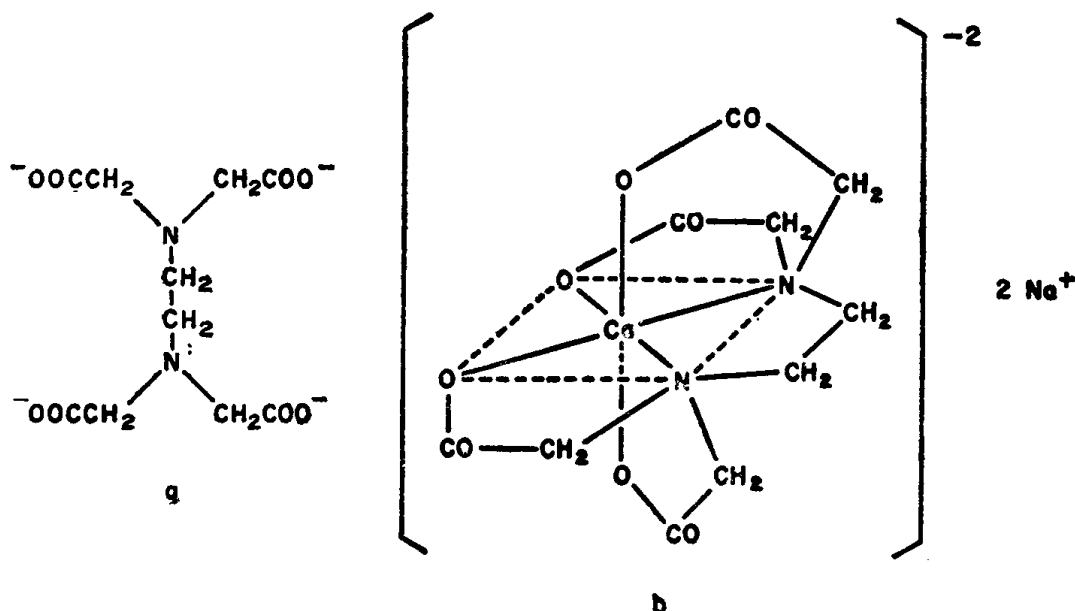
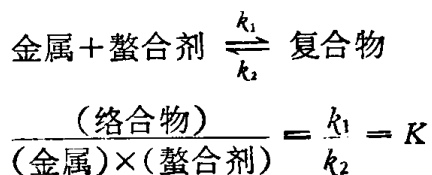


图 1-7 二乙胺四乙酸(EDTA)(a)及其二钠钙盐(b),在b中键用实线表示,参考平面用虚线表示^[29]

螯合复合物的稳定性(亦即解离的趋势)有很大差异。它取决于螯合剂的性质和复合原子的性质。稳定性在质量定律方程式中系用“稳定常数” K 以定量表示说明游离型反应物和复合型反应物之间的平衡关系。表示如下:



任何螯合剂形成复合物的稳定常数主要决定于不同金属的原子结构，因此不管用什么特定的螯合剂，金属的排列次序大体上是相同的。表 1-3 说明不同金属在与 EDTA 复合时的典型排列次序。值得注意的是它们之间稳定性的范围相差非常大，可以超过很多数量级。稳定常数较高的金属能与稳定常数较低的金属有效地竞争螯合剂，而且有足够的时间把已生成复合物中结合较弱的金属置换出来。

表 1-3 不同金属离子与 EDTA 形成复合物的稳定常数^[30]

金属离子	复合物的稳定常数的对数	金属离子	复合物的稳定常数的对数
Na ⁺	1.7	Fe ²⁺	14.4
Li ⁺	2.8	Co ²⁺	16.1
Ba ²⁺	7.8	Zn ²⁺	16.1
Sr ²⁺	8.6	Cu ²⁺	18.3
Mg ²⁺	8.7	Ni ²⁺	18.4
Ca ²⁺	10.6	Cd ²⁺	16.4
Mn ²⁺	13.4	Pb ²⁺	18.2

自然界存在的螯合复合物在生物体内起着重要作用，那些对生命必需的主要金属可能是由于它们能形成起功能性螯合的复合物。显然它们很适于像桥梁那样起着便于电子转移的作用，就像任何共价键的催化形成或催化断裂时必然要发生的那样。例如在细胞色素C以及其它正铁血红素蛋白质中的铁原子是螯合状的，所形成的四个六元环中含有卟啉核的吡咯氮原子；另外二个配位共价键使铁原子与缔合蛋白质中的组氨酸残基的咪唑氮复合。叶绿素(镁复合物)和维生素 B₁₂ (钴复合物)是生物学上重要的类似螯合复合物。

猜想镁和其它起活化酶作用的二价金属阳离子的作用是通过螯合使底物在酶的活性中心上起结合。图 1-8 表明锌离子活化羧基多肽酶，锌离子与蛋白质中唯一的半胱氨酸的 S 原子结合，并同时与门冬氨酸的末端氨基的 N 原子配位形成共价键。底物也许通过 Zn²⁺ 与羧基氧原子和多肽氮原子起配位结合而形成螯合环。也有人推测底物是与蛋白质基团的供电子体 (B) 和供质子体 (A) 相结合。多肽键因电子被金属离子带走而变弱，所以形成酰基酶中间体后，可与 OH 起反应，使 COOH 再生。Zn²⁺ 的离子半径对决定反应的专一性来说是起到关键性作用。其它金属替代锌后，多肽酶的常见作用不仅减弱或消失，而且可能在此同时大大增强一个完全不同的催化作用，例如酯键的水解^[31,32]。

有关金属对受体紧密复合的讨论，都专门研究蛋白质和辅酶中的巯基。硫与金属离子形成的键可以是离子型、共价型或混合型。这些键都是非常牢固的。表现在这些金属硫化物如 AgS, HgS, CuS 以及 PbS 几乎都是不可逆的，在螯合环内如有金属-硫键，则稳定性大大增强。这样的螯合除了硫外，尚包括氧或氮，但最稳定的螯合结构要算是二个硫原子同时参与形成五元或六元的二硫醇盐环(图 1-9)

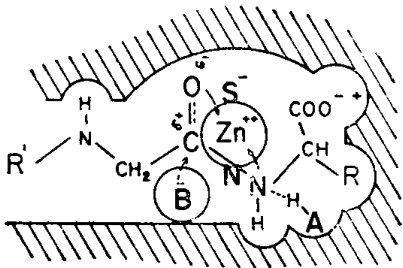


图 1-8 羧酸多肽酶的末端二肽的假想相互作用。锌离子是与酶中的半胱氨酸的硫原子和门冬氨酸的氮原子结合。这些基团表示恰好在 Zn²⁺ 的上面和下面。B 是酶的供电子基团而 A 是酶的供质子基团。羧基的氧和碳原子的部分离子特性按通常方式表示。用箭头说明原文描述的电子移动而使肽键变弱的假想区^[31]

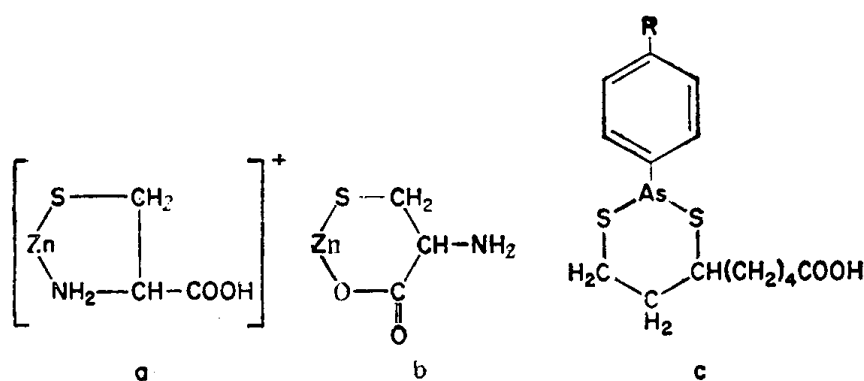


图 1-9 锌半胱氨酸螯合物有 a 和 b 二种形式,而二氢硫辛酸与有机砷剂形成复合物的可能结构为 c

二硫醇盐环如图 1-10 所示,可通过多种方式形成。这样的反应很重要,因为有些酶需要—SH 作为它们的活性中心的一部分,而且—SH 基或特殊的—S—S—键在保持蛋白质正确的构型上常常是起着关键性作用。例如对氯汞苯甲酸 (PCMB) 这一类能与巯基起结合的试剂,长期来用作酶的抑制剂而且有药理作用的有机分子中含一个重金属原子的也是很普遍的。例如有机汞剂用于利尿,有机砷、锑及铋化合物对某些螺旋体和原虫寄生虫都具有化学治疗作用。有机银化合物具有抗菌消毒作用,重金属对人体有毒性作用,尤其是对肝、肾、心脏及脑的毒性更大^[33]。

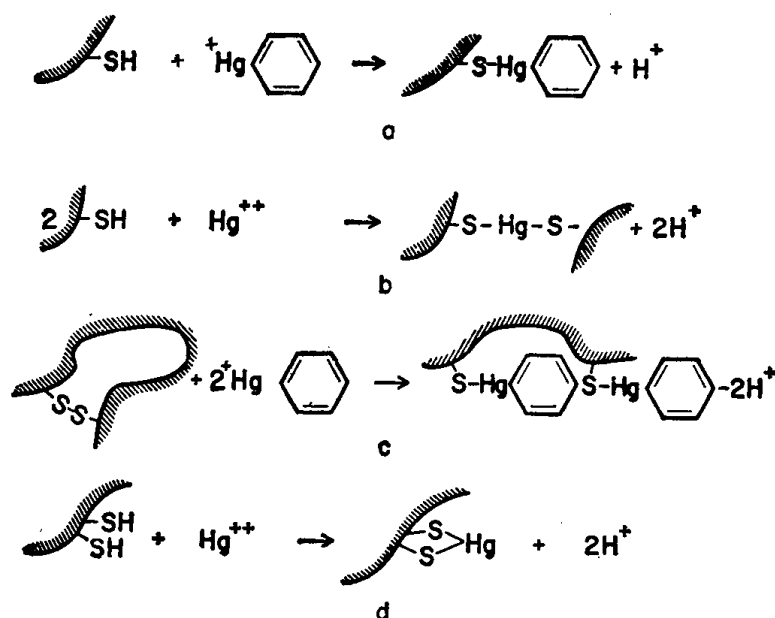


图 1-10 蛋白质(半胱氨酸)的巯基四种不同方式形成的硫醇盐

螯合不仅对底物与酶以及辅酶原与酶的结合是重要的,而且也可能是维持一般亚细胞结构的主要机理。因为不断增多的资料说明金属离子与颗粒(例如二个核糖亚单位,它们功能上的完整性决定于 Mg²⁺ 的适当浓度)的可逆性结合以及大分子与颗粒形成复合物(例如镁使信息 RNA 结合到核糖)有关。金属阳离子例如钙离子明显地参与膜的结构和功能以及生物电位的发生。认识金属原子在生物反应中所起的特殊功能后,为我们开辟一条途径,即可以从分子水平了解含有金属和金属复合型的药物所产生的许多药理作用和毒性作用的道理所在^[34]。