

前 言

生物化学与无机化学之间的边缘科学——生物无机化学已成为现代化学的重要组成部分。它是生命科学、无机化学、配位化学、环境科学、医学……等多学科相互渗透的产物。在揭露生命这一特殊运动形式的化学本质和化学变化规律的研究中，生物无机化学起了极为重要的作用。

在现代工业、国防、科技迅速发展的今天，从分子水平上探明化学元素，尤其是微量元素对生物体的作用，维护人类的健康和生命，防治环境污染，开发新能源，研制新的生物材料、新药物，抗癌、防癌等都是全社会十分关注和急待解决的问题，涉及生物无机化学领域的研究工作也十分活跃并极受重视。目前，国内、外许多大学已先后开设生物无机化学课程。学习和掌握生物无机化学的一些基本内容，了解当代化学学科发展的这一新领域，普及生物无机化学的基本知识，是十分必要而有意义的。

编者根据选修课的特点和要求，本着少而精的原则，精选了一部分当前生物无机化学领域研究活跃的内容，旨在扩大学生的知识面，培养学生科学思维的能力，以适应我国大学课程教学改革和发展的需要。

附

Contents

一 绪论 (Introduction)	4
二 钙与生物矿化(Calcium and Biomineralization)	6
三 镁与光合作用(Magnesium and Photosynthesis)	7
四 铁与氧载体(Iron and Oxygen Carriers)	8
五 钴与 VB ₁₂ (Cobalt and Vitamine B ₁₂)	10
六 钼与生物固氮(Molybdenum and Nitrogen Biofixation) ...	11
七 锌与锌酶(Zinc and Zinc-containing Enzymes)	12
八 硒与健康(Selenium and Health)	14
九 活性氧与疾病(Active Oxygen and Diseases)	16
十 化学元素与癌(Chemical Elements and Cancer)	17
十一 钆与磁共振造影 (Gadolinium and Magnetic Resonance Imaging)	18
十二 生物无机化学在医学上的应用	19
附录一 我国生物无机化学的发展	20
附录二 2002 年生物无机化学发展战略研讨会纪要	24
附录三 用化学方法研究生命过程	27

前 言

生物化学与无机化学之间的边缘科学——生物无机化学已成为现代化学的重要组成部分。它是生命科学、无机化学、配位化学、环境科学、医学……等多学科相互渗透的产物。在揭露生命这一特殊运动形式的化学本质和化学变化规律的研究中，生物无机化学起了极为重要的作用。

在现代工业、国防、科技迅速发展的今天，从分子水平上探明化学元素，尤其是微量元素对生物体的作用，维护人类的健康和生命，防治环境污染，开发新能源，研制新的生物材料、新药物，抗癌、防癌等都是全社会十分关注和急待解决的问题，涉及生物无机化学领域的研究工作也十分活跃并极受重视。目前，国内、外许多大学已先后开设生物无机化学课程。学习和掌握生物无机化学的一些基本内容，了解当代化学学科发展的这一新领域，普及生物无机化学的基本知识，是十分必要而有意义的。

编者根据选修课的特点和要求，本着少而精的原则，精选了一部分当前生物无机化学领域研究活跃的内容，旨在扩大学生的知识面，培养学生科学思维的能力，以适应我国大学课程教学改革和发展的需要。

Contents

一 绪论 (Introduction)	4
二 钙与生物矿化(Calcium and Biominerization)	6
三 镁与光合作用(Magnesium and Photosynthesis)	7
四 铁与氧载体(Iron and Oxygen Carriers)	8
五 钴与 VB ₁₂ (Cobalt and Vitamine B ₁₂)	10
六 钼与生物固氮(Molybdenum and Nitrogen Biofixation) ...	11
七 锌与锌酶(Zinc and Zinc-containing Enzymes)	12
八 硒与健康(Selenium and Health)	14
九 活性氧与疾病(Active Oxygen and Diseases)	16
十 化学元素与癌(Chemical Elements and Cancer)	17
十一 钆与磁共振造影 (Gadolinium and Magnetic Resonance Imaging)	18
十二 生物无机化学在医学上的应用	19
附录一 我国生物无机化学的发展	20
附录二 2002 年生物无机化学发展战略研讨会纪要	24
附录三 用化学方法研究生命过程	27

一、绪 论

(Introduction)

1. 关于生物无机化学选修课:

- ① 国内外概况 ② 相关学科介绍 ③ 索取相关文献资料
- ④ 教学安排与考试 ⑤ 教材与参考书

2. 发展简史(Phylogeny)

无机化学学习上被认为与有机体无关,生命物质也只是有机化学和生物化学研究的对象。随着以研究生命的成分为主的静态生物化学向动态生物化学和机能生物化学的发展,特别是近代物理测试技术和痕量分析技术的建立和完善,不仅注意了环境对机体代谢的影响及生化反应与生理机能的联系,也使机体含量极少的微量元素的测定成为可能。从而发现许多微量元素在生命过程中起着开关、调节、传递和控制等十分重要的作用。这些微量元素在体内的存在形式和生物功能就成为生物化学家和无机化学家共同关心的问题。这些问题的研究极大地推动了无机化学和生物化学的交叉和渗透,逐渐形成了一门崭新的边缘科学——生物无机化学。

1970 年,加拿大和美国化学家联合主办了第一次国际生物无机化学学术会议。

1971 年,美国 J. Biol. Inorg. chem. 杂志创刊,标志着生物无机化学作为一门新兴科学正式问世。

1977 年,由美国著名化学家 G.N. Schrauzer 发起成立国际生物无机化学学会。

随后很多学术性刊物相继开辟了专栏。英、美、俄、德、日等世界各国相继出版了专著、论文集。

生物无机化学在我国较早就有一些不同学科的研究者在如生物矿化等方面开展工作,但是作为一门学科的出现,应以全国第一次生物无机化学会议(1984 年,武汉)的召开为标志。从 80 年以来,我国从事不同学科的化学家顺应国际上这一新学科的发展,不少人纷纷转到生物无机化学这块园地进行耕耘。近 20 年来,这些耕耘者作出了不少有意义的成果,

3. 生物无机化的研究对象:

在分子水平上研究无机元素及其化合物在生物体(主要是人体)中的存在形式、作用机理、生理功能及在各组织器官中的分布和代谢机制。

4. 生物无机化学的研究任务

- ① 阐明金属离子和生物大分子形成配合物的结构与功能的关系。
- ② 用简单的模型配合物对复杂的生物催化剂及催化功能进行模拟研究(Mimesis)。
- ③ 生物无机化学的应用研究(如临床生物无机化学)

5. 重点研究:

金属离子与各种生物大分子配体(如蛋白质、核酸等)的作用规律以及它们所形成的生物功能分子的结构—性质—生物活性 (Structure-Property-Activity Relationship, SPAR) 之间的关系。

- ① 宏观性质: 生物功能分子所参与生物反应的热力学和动力学性质。
- ② 微观结构: X-射线衍射, UR、IR、NMR、ESR 等。

核磁
共振

Such as: hemoglobin

6. 研究途径:

- A. 生物体 $\xrightarrow{\text{分离/提纯}}$ 生物活性物质 $\longrightarrow$ SPAR
B. 化学合成 $\longrightarrow$ 模拟化合物 $\longrightarrow$ SPAR

7 生物无机化的研究动向:

- ① 金属和金属蛋白的 SPAR。
- ② 用最新的生化理论设计某些金属配合物的催化反应模型, 以探讨生命元素, 尤其是生物金属在生物体内的存在方式, 状态及其对生命运动的作用机理。
- ③ 发现新的营养物质、高效低毒药物(如抗癌药物、重金属解毒剂、放射性同位素促排剂等), 并研究其药理作用机理。

8. 生命元素(Life Elements)

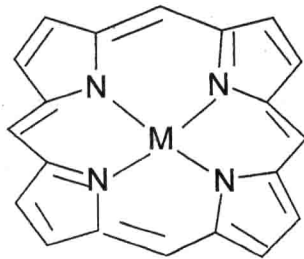
生物体中维持生命活动的必需元素, 共 27 种。

- ① 宏量元素: C、H、O、N、P、S、K、Na、Ca、~~Mg~~^{Mg}、Cl, 占体重 99.95% 以上。
- ② 微量元素(Trace element, 含量 $<0.01\%$): 常为激素、酶、Vit 等的组成部分, 含量甚微, 具有重要的生理功能。主要有:
B、F、Si、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ge、As、Se、Sn、I

9. 生物配体(Biological Ligands): 具有生物学功能的配体。

- ① Amino acid、Polypeptide and protein
- ② ~~卟啉~~^{卟吩}(Porphyrin): 是卟吩(Porphin)的衍生物, 为原卟啉、血卟啉、尿卟啉和粪卟啉等化合物的总称。

卟吩和金属卟啉(Metalloporphyrin)的结构:



- ③ DNA (Deoxyribonucleic Acid)和 RNA (Ribonucleic Acid)

二、钙与生物矿化

(Calcium and Biomineralization)

1. 生物矿物(Biomineral): 骨、牙、壳等硬组织(Hard tissue)。

2. 硬组织的结构和组成

① 无机盐: 主要成份为羟基磷灰石[Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, 简称 OHA]。

② 有机基质: 由胶原蛋白和磷蛋白组成。

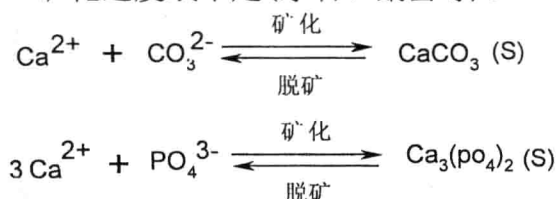
A 胶原蛋白, 是一类呈纤维状的糖蛋白, 是骨和牙的主要基质。

B 磷蛋白, 分子中含有磷酸基, 对钙离子有特殊的亲和力, 每个磷蛋白分子可结合几百个钙离子, 并使这些钙离子在分子上按磷酸基而定位。此外磷蛋白另一重要性质是能较强地与胶原纤维表面的正电荷部位发生静电结合, 是胶原蛋白骨架与矿物质(OHA)的黏合剂。

3. 生物矿化: 生物体形成生物矿物的过程。

正常生物矿化: 在特定部位按规定的组成、结构和程度完成。

病理矿化: 发生在不应形成矿物的部位, 称为异位矿化(异位骨化)和结石; 矿化过度或不足(牙石、龋齿等)。



生物矿化的控制: 矿化—脱矿平衡; 矿化速度。矿化必然伴随脱矿。

4. 生物矿物的特点:

- ① 硬组织在结构上高度有序;
- ② 矿物质在有机基质中形成又被包埋在基质中;
- ③ 矿物质不仅参与矿物—脱矿平衡, 而且参与细胞活动;
- ④ 矿物质是生物体代谢过程中形成, 同时又参与代谢过程。

5. 生化矿化的特点:

- ① 特殊的反应介质;
- ② 基质对矿化的指导;
- ③ 细胞的参与(成骨细胞、骨细胞和破骨细胞)。

6. 人工骨材料

我国科学家陈观雄教授等用羟基磷灰石合成的人工骨材料无毒副作用, 能代替金属和高分子材料补骨, 已投入临床应用。该研究成果荣获第 36 届布鲁塞尔世界发明博览会金奖。

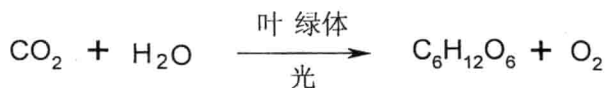
三、镁与光合作用

(Magnesium and Photosynthesis)

1. 概述:

生物体中镁具有重要生理功能。成人每天需镁: 200~300mg。镁为绿色植物的必需元素: 缺镁→叶绿素↓→光合作用及植物细胞电子传递受阻。

2. 光合作用:



对生命的意义:

① 植物的生物功能;

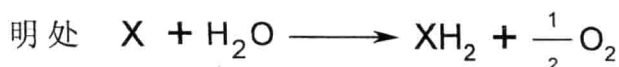
② 联系植物的生命和动物的生命, 推动地球上整个生命的循环。

3. 叶绿素(Chlorophyll): 含镁的卟啉衍生物。

叶绿素 a: $M=893$, 绿色, 具有光学活性。

叶绿素 b: $M=907$, 黄绿色, 不具有光学活性。

光合作用是在明暗相间的条件下进行的。



4. 叶绿素的合成:

1960 年, 有机化学家 R.Woodward 成功合成出叶绿素 a, 因此而荣获 1965 年 Nobel 化学奖。

5. 有待研究的课题

① 绿色植物为什么能合成叶绿素;

② 镁在光合作用中的重要作用;

③ 光合作用的机理及化学模拟。

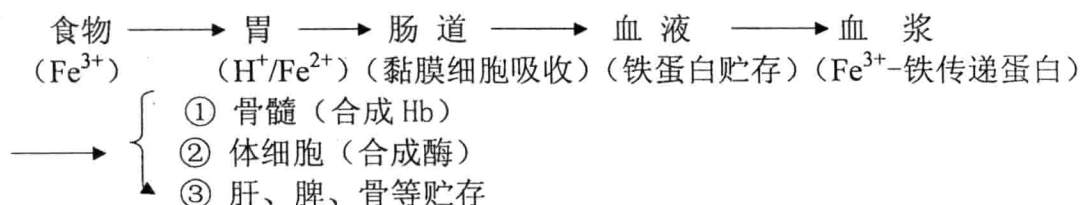
四、铁与氧载体

(Iron and Oxygen Carriers)

1. 概述：铁为动、植物不可缺少的必要元素。

人体：4~6g, 70%以 Hb (Hemoglobin) 和 Mb (Myoglobin) 形式存在于血液和肌肉。其余与蛋白质、Enzyme 结合分布于肝、骨髓和脾脏。

2. 铁在人体中的代谢循环：



铁蛋白和铁传递蛋白均为非血红素铁蛋白。

排泄：尿、汗、胆汁、粪便。

3. Hb 和 Mb 的结构与功能

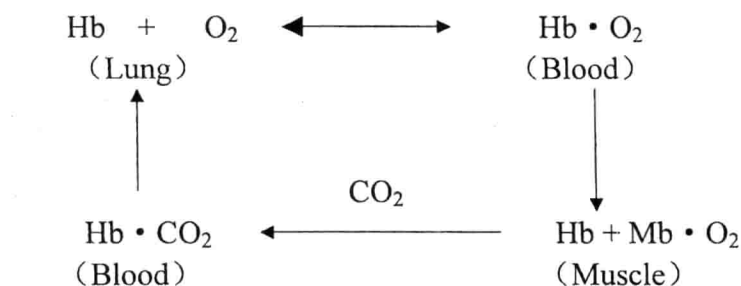
Hb 和 Mb 均为以血红素为辅基的蛋白质(Hemeprotein)。血红素为含 Fe^{2+} 的卟啉衍生物。

Mb: $M=17,500$, 一条多肽链和 1 个血红素, 含 153 个氨基酸。

Hb: $M=65,000$, 珠蛋白(4 条多肽链)和 4 个血红素, $\alpha_2\beta_2$ 。

结构特点：疏水环境保护 Fe^{2+} 。

功能：可逆的氧载体, CO_2 载体。



CO 中毒：CO 对 Hb 亲合力大于 O_2 (~ 200 倍)。

4. 合成氧载体

1958 年, J.H.Wang 合成出第一个 Hb 模型：1-(2-苯乙基)咪唑-氧化碳血红素二酯。

1966 年, Kenelrew 发表 X 射线分析结果。

1973 年, Collman 等采用空间位阻效应合成了著名的“栅栏型”铁卟啉。此模型化合物在苯中可与 O_2 可逆结合, 是良好的合成氧载体。

1975 年, Baldwin 等合成了“帽型”铁卟啉。通过帽边酯链的空隙, O_2 等小分子可与 Fe^{2+} 配位。

5. 人造载氧血液

血液具有多种功能：营养、抗菌、凝血等，主要功能是载送氧。

人造血液应具备的条件：

- ① 不受血型限制；
- ② 在体内无毒副作用；
- ③ 能储存相当长时间(>1 年)；
- ④ 有可逆载氧功能。

全氟碳化合物(FC)——具有载氧功能的人造血。

如全氟三丁基胺(Fc-43)： $(\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3)_3\text{N}$

FC 的特点：

- ① 具有较强的溶解 O_2 和 CO_2 的能力；
- ② 传送 O_2 和 CO_2 的速度比 Hb 还快；
- ③ 物化性质稳定，适应于任何血型人。

临床研究及应用：

- ① 全部用 FC 人造血代替猩猩血，可存活 6h 以上；
- ② 日本和我国均曾用 FC 进行短期临床抢救。

6. 期待解决的问题：研制出具有真血功能的人造血液。

五、钴与 V_{B12} (Cobalt and Vitamine B_{12})

1. 概述:

巨幼细胞性恶性贫血: 缺乏叶酸或 V_{B12} 引起。国外以素食者多见, 国内少见。

1926 年, Minot and Murphy 发现用生的或半熟的动物肝脏可治疗恶性贫血。他们与 Wipple 一起因这一功绩获得 1934 年 Nobel 生理学及医学奖。

1948 年, Smith 从数以吨计的牛肝(1mg/kg)中分离出“抗恶性贫血因子”, 并证明其为一种含钴配合物, 定名为 V_{B12} 。

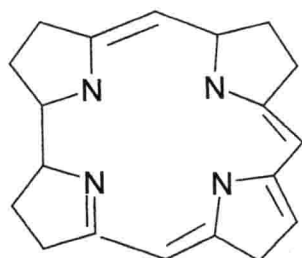
1956 年, Hodgkin and Dorothy 用 X 射线结晶分析确定了 V_{B12} 的晶体结构。

1972 年, Woodward 等完成了 V_{B12} 的全合成。

Woodward and Hoffman 因在化学合成中在理论和实践上的巨大贡献, 荣获了 Nobel 奖。

2. V_{B12} 的结构:

含钴(II)的可啉类配合物(Corrinoids), Corrin 的不饱和度低于 Porphyrin。 CN^- 以 $Co-C$ 键与 Co^{2+} 配位。Corrin 的结构如下:



第六配体为 CN^- ——氯钴胺素(V_{B12})
-OH——羟钴胺素
-CH₃——甲钴胺素(甲基 B_{12})
-5' -脱氧腺苷——5' -脱氧腺苷钴胺素(CoB_{12})

3. V_{B12} 的人工合成和模型研究

1960 年起, 19 个国家 99 位科学家参与了 V_{B12} 合成的协作研究。

哈佛大学 Woodward 学派担任钴啉骨架左半边合成。

瑞士工科大学(ETH) Eschenmoser 学派担任骨架右半边合成。

在合成研究中, Woodward 学派发现了著名的 Woodward-Hoffman 分子转道对称守恒法则。

至 1972 年(历时 12 年), Woodward 和 Eschenmoser 两学派通力协作完成了 V_{B12} 的全合成。

70 年代, Schrauzer 等合成出 V_{B12} 模型化合物——双(丁二酮肟)合钴(III)。钴肟结构模型与 V_{B12} 具有许多相似的性质和功能。

4. V_{B12} 的功能及缺乏症:

① V_{B12} 参予体内一碳单位代谢, 与 FH_4 作用相关联。如参予蛋氨酸、胆碱和核酸的合成。

② V_{B12} 吸收需胃液内因子(一种糖蛋白, $M=50,000$)。内因子缺乏时, 应通注射途径给药。

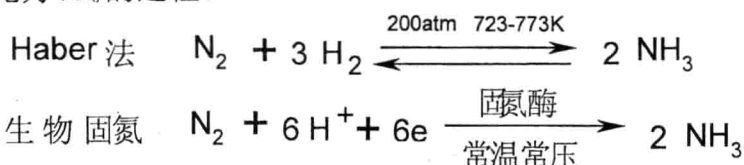
③ V_{B12} 缺乏, 叶酸利用率下降, 影响核酸和蛋白质的生物合成, 引起巨幼红细胞性贫血。

六、钼与生物固氮

(Molybdenum and Nitrogen Biofixation)

1. 生物固氮

依靠某些微生物(如豆科植物的根瘤菌、巴氏梭菌 eto)和蓝绿藻类在常温常压下将 N_2 转化为 NH_3 的过程。



Haber 法: , 每年约固氮 50×10^6 吨。

生物固氮: , 每年约固氮 175×10^6 吨。

目前已从大约 20 种微生物中分离出固氮酶(Azotoenzyme)。它具有酶的一般性质, 对氧很敏感, 遇有很快失活。

生物固氮应具备的条件:

- ① 有供氢体系(丙酮酸代谢);
- ② 有还原剂供电子和电子传递体(如铁氧还蛋白等);
- ③ ATP 供能; ④有固氮酶。

2. 固氮酶活性中心模型:

一般认为其活性中心含 Mo、Fe 和半胱氨酸(Cys)。目前对固氮酶的结构尚不十分清楚, 不可能设计固氮酶的全模型。国内外学者主要根据已知的固氮酶活性中心的特征设计其活性中心模型。

1974 年, 美国科学家 Schrauzer 等提出 Mo(Cys) 双核配合物模型。

我国的研究始于 1972 年, 中科院组织近 10 个学科进行协作研究。

1973 年, 福建物质结构研究所卢嘉锡提出了著名铁钼四核混合原子簇的“H 型网兜”配合物固氮模型——简称福州模型。

1973 年, 厦门大学蔡启瑞教授提出二钼一铁三核活性中心结构——简称厦门模型。

1978 年, 在第三届国际固氮会议中国科学家联合提出“并联双座双立方烷型原子簇结构——即综合模型”, 受到国际关注和重视。

3. 化学模拟生物固氮:

基本过程: ①配位过程: 用过渡金属配合物与氮配位以削弱 N_2 三重键; ②还原过程: 用还原剂向被配位 N_2 提供电子以拆开 N_2 分子; ③加氢过程: H^+ 与 N 原子结合生成 NH_3 。

70 年代美国科学家 Schrauzer 和前苏联科学家 IIIИΠIOB, 进行了水溶液中的固氮研究。

我国厦门大学和上海植物生理所也进行了相关研究。

J. Chatt (1975 年) 进行了有机溶剂的固氮研究。

近年的光催化固氮的研究也颇受关注。

4. 展望:

无论是生物固氮还是化学固氮在国内外都极受重视, 并发展很快, 可望在不久将来会取得新的突破。

七 锌与锌酶

(Zinc and Zinc-containing Enzymes)

1. 生物体内的锌

锌为人体必需微量元素。成人(以 70 Kg 计)含锌 1~2g, 含量仅次于铁。动物性食物含锌量较高, 植物性食物含锌量较少。

瘦肉: 3.8mg/100g; 猪肝: 4.0mg/100g; 鸡肝: 5.9mg/100g, 面粉: 1.8mg/100g。豆类、坚果、白菜、萝卜、茄子等含锌也较高。

2. 锌的代谢

正常成人每天需锌 10~15mg, 锌通过食物进入人体, 主要在小肠被吸收, 约 1/4~1/3 贮存于皮肤和骨骼中, 其余存在血液, 前列腺、胰腺和眼中, 血液中的锌, 12~20%在血浆, 75~80%在红细胞, 约 3%在白细胞中。

排出途径: 肾、粪、乳汁和脱落的表皮等。动物性食物锌远比植物性食物锌易被人体吸收。Ca、P 和其它微量元素降低锌吸收率。

3. 缺锌症

缺锌→DNA(RNA)减少→蛋白质合成减少→生殖系统失调、后代先天不足(如侏儒症等)。缺锌常表现为生长停滞、贫血、肝脾肿大、胃肠功能紊乱等。

4. 锌的生物功能

① 在人体中锌主要参与多种酶组成或为酶激活剂, 广泛参与体内新陈代谢和免疫调节。

② 促进蛋白质合成并且有稳定蛋白质结构的作用。

如胰岛素(Insulin)是胰岛中 β 细胞分泌出一种激素(蛋白质), 胰脏中的锌主要集中在 β 细胞中, 起稳定胰岛素结构的作用。

人工糖尿病: 动物注射双硫脲(强配位剂)夺去锌即出现糖尿病。因为双硫脲破坏了胰岛素的稳定性。治疗糖尿病的药物中都含有锌。

1965 年, 我国在世界上首次成功合成出具有生物活性的牛胰岛素。

③ 锌指(Zinc finger)结构: 由 1 个 α -螺旋和 2 个反平行的 β -折叠三个肽段组成的模序(motif)。它形似手指, 具有结合 Zn^{2+} 的功能。

含锌指结构的蛋白质都能与 DNA 或 RNA 结合, 锌指蛋白质中的锌对于锌指结构与核酸结合功能必不可少。

锌指蛋白是一类与核酸相互作用的金属蛋白质, 是目前研究基因调控的重要内容之一。

④ 眼是人体含锌较高的器官之一, 其中又以视网膜和脉络膜含锌量最高, 锌集中在脉络膜区, 把视网膜固定在脉络膜上, 起着高超的“粘合剂”作用。

动物眼睛注入双硫脲→视网膜立即脱落、失明。

综上所述, 锌与人发育、生殖、遗传, 疾病和衰老等密切相关。

2. 锌酶

到 1983 年, 已从各类生物中分离出 200 多种锌酶, 对约 20 种锌酶进行了较深入的研究。如碳酸酐酶、羧肽酶, 谷氨酸脱氢酶、DNA 聚合酶和 SOD 酶等。

① 碳酸酐酶(Carbonic Anhydrase, CA)

1993 年, Meldrum 和 Roughton 从血液中分离出碳酸酐酶。

1940 年, KeiLin 和 Mann 确定碳酸酐酶为含锌酶。碳酸酐酶由一条卷曲的多肽链与 Zn^{2+} 结合而成, $M=28,000\sim30,000$, 由 260 个氨基酸组成。

1972 年, 瑞典学者 S. Lindskog 等用 X 射线测定了碳酸酐酶的晶体结构。

碳酸酐酶的生物功能:



饱和条件下, CO_2 水合转换速率约 $10^6 \text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$, 而无催化条件下的转换速率为 $7.0 \times 10^{-4} \text{mol C}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$, 故 CA 使反应加速约 10^9 倍。

Zn^{2+} 被 Co^{2+} 取代, 酶保留高活性; Zn^{2+} 被 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Hg^{2+} 等取代, 酶失活(重金属中毒); X^- 、 COO^- 、 SCN^- 等对碳酸酐酶活性有抑制作用。

② 羧肽酶 A (Carboxypeptidase CPA)

1954 年, B. L. Vallee 从动物胰脏中分离出羧肽酶, 并证实 Zn^{2+} 为活性中心必需组分。羧肽酶是由 307 个氨基酸残基组成的单一多肽链, 分子量与碳酸酐酶相近。

羧肽酶的生物功能: 催化蛋白质水解。

Zn^{2+} 被 Cd^{2+} 取代, 酶活性提高; Zn^{2+} 被 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Hg^{2+} 等取代, 酶失活(重金属中毒)。

八、硒与健康

(Selenium and Health)

1. 必需微量元素硒的发现

1918 年, J. J. Berzelius 发现硒。

硒的毒性: 脱毛、脱发和肝、肾、中构神经系统的损伤。无机硒毒性比有机硒强。长期以来人们对 Se 存在恐惧症。

二次世界大战期间, 许多人因营养不良而患肝坏死病。动物实验中, 美国化学家 K.Schwarz 发现 Foutor 1(含硫氨基酸), Factor 2(V_E)和一种未知的 Factor 3 都能防止肝坏煞费苦心, 且 Factor3 效果最佳。

1951 年, Schwarz 在国际卫生研究所 NIH 实验室集中精力研究神奇的 Factor 3(酪蛋白质的乙醇萃取液)。

1956 年, 大量勤奋工作后, Schwarz 得到一种浓烈大蒜气味的馏分——即浓缩的 Factor 3. 百思不得其解, 后在南达科他州一位朋友建议下测定其中的硒。

1957 年, K.Schwarz 发现 Factor 3 就是一种被人认为有害的硒化合物, 确认硒为人体必需微量元素。

Factor 3 可从许多天然物质(如猪肾等)中提取。

1958~1973 年, K. Schwarz 等用 15 年时间, 合成并研究了约 850 种含硒的有机化合物, 摸索出硒化合物 SPAR, 取得了举世瞩目的成就。

2. 硒的生物作用

① 硒是维护机体健康的必需微量元素。

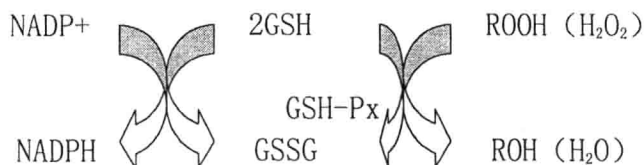
成人体内总硒量: 3~6mg, 以肾、胰腺含量最高。每日需硒: 30~57 μ g。

② 保护细胞免受过氧化物损伤, 对衰老、肿瘤和心血管系统疾病有积极的预防作用。

3. 硒酶

① 谷胱苷肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)

1957 年为人类所认识。由 4 个相同的亚基组成, 每个亚基结合一个 Se, $M=19,000\sim 23,000$, 约含 178 个氨基酸残基, 酶的活性中心为硒代半胱氨酸(Se-Cys)。GSH-Px 催化的反应:



② 磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(Phospholipid Hydrogen peroxide Glutathione Peroxidase, PHGPx)

1982 年 Ursini 等发现的一种新的含硒酶。酶由一条多肽链组成, 只含一个硒原子, $M=22,000$ 。酶活性中心为 Se-Cys, PHGPx 生物功能与 GSH-Px 相似, 底物为高亲脂性的膜磷脂过氧化氢。

4. 硒与地方病

① 克山病——以心肌损害为主的地方性心脏病。

1930S, 黑龙江省克山县发现一种怪病(面色苍白、手足冰凉, 恶心气短, 死亡率极高)。主要分布在东北、华北和西南等地。

1966 年，西安医学院克山病研究室开始用 Na_2SeO_3 预防克山病。1969 年，中国医学科学院取得了类似的结果。

1970S，对全国 69 个病区县的 142 万人补硒，在预防亚急型和急型克山病上取得了举世瞩目的成就，有关单位因此荣获国际生物无机化学协会授予的 Schwarz 奖(1984 年)。

② 大骨节病——一种地方性慢性对称畸形的骨关节病。主要侵犯发育期青少年，临床表现为关节疼痛、增粗、短肢畸形，肌肉萎缩和活动障碍等，病区与克山病相同，均发生在低硒地带，采用补硒方法取得了良好的防治效果。

5. 硒与癌

1964~1965 年，对 27 个国家和地区流行病学调查发现，妇女乳腺癌的死亡率与主食中硒含量成反比。1960~1970 年，对我国肝癌高发区启东县采取饮食补硒，肝癌发病率下降。动物实验表明，硒对肝、乳腺、结肠和皮肤等器官的癌症有抑制作用。硒的抑癌作用可能与 GSH-Px 有关。