

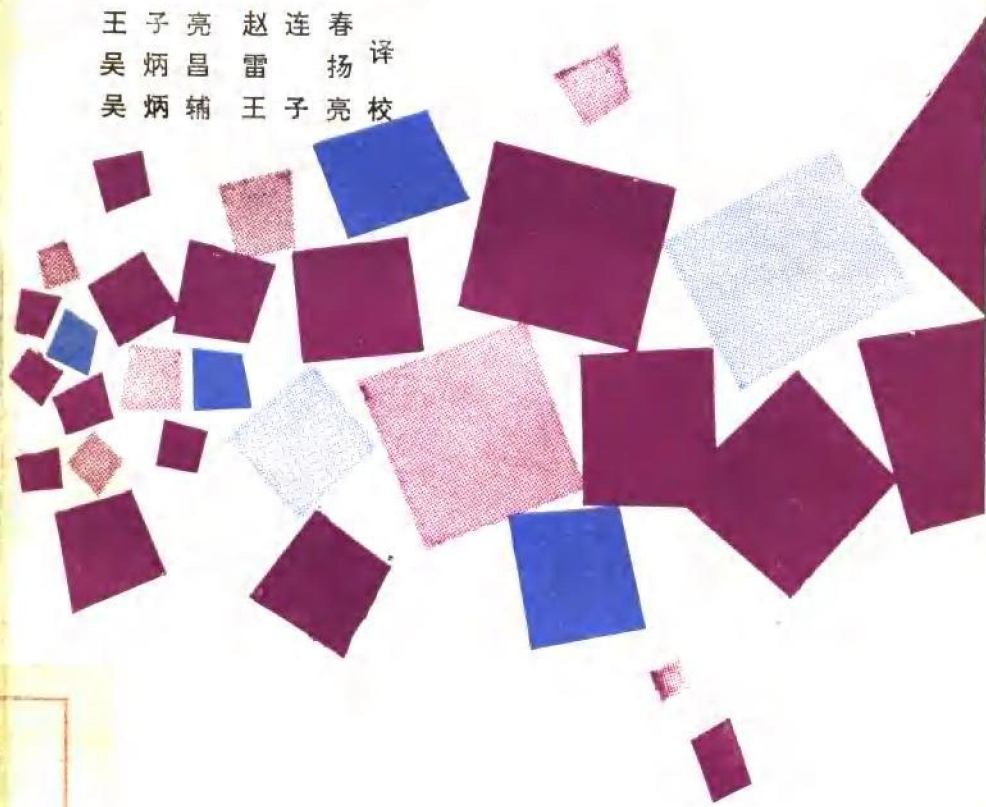
生物体与重金属

不破敬一郎 编著

王子亮 赵连春 译

吴炳昌 雷 扬 译

吴炳辅 王子亮 校



中国环境科学出版社

内 容 提 要

本书是研究重金属（主要是必需的微量元素）对生物体作用的一本专著。书中分五部分较系统地介绍了必需微量元素在人体内的分布、必要性及作用机理。本书以丰富的资料详细描述了缺乏必需微量元素引起的各种病症以及元素过量时污染中毒症候、治疗和排除。本书可供从事环境科学、医学的科研人员及有关大专院校师生参考。

生体と重金属

不破敬一郎 编著

生物体与重金属

不破敬一郎 编著

王子亮 等 译

*

中国环境科学出版社 出版

北京西郊白石桥路45号

中国建筑工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1985年12月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1985年12月第一次印刷 印张: 7 1/2

印数: 0001—2,800 字数: 173千字

统一书号: 13239·0012

定价: 1.60 元

1985年12月第1版

译 者 的 话

环境问题是当今世界各国人民共同关心的重大的社会经济问题。人们在研究控制污染和消除公害的过程中，在现代科学技术领域里逐渐形成了一门新型的综合性科学，这就是环境科学。

由于环境问题产生于人类生活和生产的各个方面，因而，作为研究环境问题的环境科学也就几乎涉及到每一个学科。

环境污染和破坏终将直接或间接地影响人类的正常生活和生产，因而，保护环境的目的显而易见也就是为了保护人类能够在美好的环境中正常地生存下去。研究环境（自然环境或人工环境）与人体健康的关系也就必然成为环境科学领域中的一个重要学科。

地球上一切物质都是由化学元素构成的，人体也不例外。人体内化学元素的含量可分为宏量元素和微量元素两类。其中宏量元素占人体总重量的99.95%。微量元素是指人体内含量少于0.01%的化学元素，如铁、锌、铜、锰、钴、氟、碘、铝、硒、镍、砷等。这些元素在体内虽含量甚微，但在维持人体正常机能中起着十分重要的作用，因而被人们称之为生命元素。本书就是研究重金属（主要是必需的微量元素）对生物体的作用的专著。全书共分五部分：第一部分，前言；第二部分，重金属的分布；第三部分，重金属的必要性；第四部分，重金属在机体内的作用机理；第五部分，重金属的生理作用。全书以编著

者的研究成果为主，较为系统地描述了重金属的必要性及其作用机理，对环境保护工作者、卫生工作者的科研、教学都有一定的参考价值。

本书的出版，得到了北京医学院芦国琨副教授的热情支持和帮助，在此表示深切的谢意。

由于译者水平有限，译文中的错误和缺点在所难免，恳切希望广大读者提出宝贵意见。

译者

一九八四年十月

目 录

1	前言	不破敬一郎	(1)
1.1	锌酶		(3)
1.2	镉		(6)
1.3	核酸与金属		(7)
2	重金属的分布	不破敬一郎、松本和子	(10)
2.1	地球上的元素分布		(11)
2.2	生物体内的重金属分布		(18)
2.2.1	生命的起源与重金属		(18)
2.2.2	必需元素与元素广泛存在学说		(20)
2.2.3	必需金属元素在生物体内的存在状态		(23)
2.2.4	环境与生物的元素组成		(24)
2.3	环境污染与重金属		(31)
3	重金属的必要性	冈本研作	(37)
3.1	必需元素		(37)
3.1.1	必需微量元素及其发现的历史		(39)
3.1.2	从周期表看必需元素		(41)
3.2	必需元素的功能		(42)
3.2.1	元素的化学形态与必要性		(42)
3.2.2	环境条件与必要性		(44)
3.3	微量元素间的相互作用		(44)
3.3.1	铜—铜—硫酸盐		(45)
3.3.2	镉和锌		(45)
3.3.3	元素的互换性		(46)

3.4	从缺乏症状看金属酶 (络合物)	(47)
3.5	必需微量元素各论	(52)
3.5.1	铁	(52)
3.5.2	碘	(53)
3.5.3	铜	(53)
3.5.4	锰	(55)
3.5.5	锌	(55)
3.5.6	钼	(56)
3.5.7	硒	(57)
3.5.8	铬	(58)
3.5.9	锡	(59)
3.5.10	钒	(60)
3.5.11	氟	(60)
3.5.12	硅	(61)
3.5.13	镍	(61)
3.5.14	砷	(62)
4	生物体内重金属的作用机理——含金属的酶……山崎素直	(64)
4.1	生物体分子和金属的络合化学	(64)
4.1.1	络合物的结构	(64)
4.1.2	络合物的反应	(68)
4.2	含金属酶的络合物化学	(72)
4.2.1	金属酶中金属的置换与活性	(72)
4.2.2	活性中心结构的研究方法	(76)
4.2.3	金属酶与低分子络合物的不同点	(79)
4.2.4	酶、金属及底物生成的复合体	(82)
4.3	酶反应中金属离子的作用	(86)
4.3.1	铁蛋白及酶	(86)
4.3.2	铜蛋白及酶	(104)
4.3.3	钼蛋白及酶	(119)
4.3.4	锰蛋白及酶	(129)

4.3.5	锌蛋白及酶	(137)
4.3.6	钴酶	(151)
4.3.7	硒酶	(161)
4.3.8	其它的金属蛋白	(163)
5	重金属的生理作用	森田昌敏 (166)
5.1	重金属的代谢	(166)
5.1.1	重金属的吸收	(166)
5.1.2	重金属的排泄	(173)
5.1.3	重金属的输送	(176)
5.1.4	重金属在脏器中的分布	(179)
5.1.5	体内平衡和重金属的蓄积	(183)
5.1.6	使用螯合剂使重金属向体外排泄	(185)
5.2	重金属的毒性与中毒	(188)
5.2.1	重金属的急性致死毒性	(188)
5.2.2	重金属中毒	(198)
5.2.3	重金属的致癌性与致畸性	(202)
5.2.4	重金属的毒性作用机理	(204)
5.2.5	相加作用、相乘作用、拮抗作用	(205)
5.3	金属硫蛋白	(206)
5.3.1	生物界中金属硫蛋白的存在和分布	(209)
5.3.2	金属硫蛋白的生物化学及物理化学性质	(210)
5.3.3	金属硫蛋白的代谢	(220)
5.3.4	金属硫蛋白的生物学作用	(225)

前 言

不破敬一郎

在金属元素中，把比重小于 4.0 的称为轻金属，把比重大于 4.0 的称为重金属。因此，除碱金属、碱土金属和铝以外的其它金属，都属于重金属的范围。本书对这些重金属与生物体之间的关系加以论述。

元素与地球和生物的形成密切相关，但最重要的是指地球表层而言。地球是由陨石、陨铁等宇宙尘聚集而形成的。因辐射热而熔融，比重较轻的矿物岩石由于结晶而析出，形成了地壳。因而构成地壳的主要元素是上述的轻金属，即碱金属、碱土金属、铝、氧、硅，进一步形成了大气和水，它们也是由氢、氧、碳、氮等较轻的非金属元素组成。在地表上所诞生的生物体，其结果必然是以轻元素为主要成分。它们是氢、氧、碳、氮、磷、硫、氯七种非金属元素和钠、钾、钙、镁、铁五种金属元素，共计十二种元素。其中只有铁例外的属于重金属，其余都是轻金属或非金属元素。因此，一般认为重金属元素与生物体似乎没有什么关系。微量存在的重金属元素虽然不是构成生物体的主要成分，但是实际上却是极为重要的物质，这一事实过去即有所知，近年来则更加明确了。

有些乍一看好象没有什么联系的不同性质的事物间，却存在着重要的问题，这是近代科学领域的共同点，即所谓的边缘

学科。从上述意义来讲，本书所涉及的内容也可以认为是边缘学科的一个例子。所谓生物无机化学(bioinorganic chemistry)或无机生物化学(inorganic biochemistry)这样的学科已在新的领域中开始奠定了基础。由于重金属是具有代表性的无机物，因此，生物体与重金属的问题应该说是属于这一边缘学科范畴的。说起来“bio”与“inorganic”是对应分别代表生物与非生物、有机物与无机物的，在化学发展的历史过程中，它们也是代表着两种完全相反、性质截然不同的物质。当看到两者奇异地结合在一起，就产生了新问题，从而建立起一个新的边缘学科，这是非常有趣味的。无机化学家过去一直是以简单的无机化合物作为研究对象，对络合盐也往往是选用有较小的配体和易于解析的络合物作为研究对象。但是，在自然界中，却存在着以较大的生物高分子作为配体的络合物。有的生物化学家以较小的金属络合物作为模式化合物来试图说明天然的、大的担负生命奥秘的络合物，从而产生了生物无机化学的研究。另一些生物化学家曾认为生物高分子中存在着的很少的一、二种重金属可能是杂质，但是，不久就发现这种重金属具有极其重大的作用，并着重研究了微量金属和无机成分，从而产生了无机生物化学这一学科。两者出发点也许不同，但研究对象是一致的。

生物地球化学(biogeochemistry)也是颇为相似的边缘学科。但是历史上，半个世纪以前俄国化学家V.I.Vernadsky就已经把生物圈列为地球的一个领域，并命名为地球化学，因此它比最近形成的边缘学科早得多。由于地球化学是以各种元素的存在和循环作为基本的研究对象，因此，生物地球化学当然地把重金属在生物体内的存在和迁移作为研究对象。然而这时，

某种重金属元素对于生物具有什么样的生物化学功能却没有重点考虑，这一点是生物地球化学与上述的无机生物化学不同的地方。

近年来在环境科学中，重金属对于生物（特别是人）的影响已成为重要的科研课题。这里几乎毫无例外地均以重金属过剩引起的危害作为研究的课题。这是由于不管是有机物，还是无机物，作为“毒物”在某一局部区域高浓度的出现，当然被认为是所谓的环境问题。然而当认识到生物体内重金属不足与过量同样重要时，环境科学中重金属问题的研究范围也就更加广泛了。

从历史上来看，所说的重金属元素对生物体的危害是从现象上发现，并记述的。重金属即使稍微过量，生物就会把它作为异物而排斥，这是理所当然的。环境问题从很早就有种种表现，这在劳动医学、公共卫生学等医学领域内已十分清楚。铬、铅、汞、铊、钷等中毒的事例为数众多。在本书中，既研究因重金属元素过量而造成的中毒问题，也研究因不足而造成的危害，并着重叙述微量重金属的必需性，详细内容见第3~5部分。在后一个问题的事例中，简略叙述了特别重要的锌和镉等的历史。

1.1 锌 酶

锌在周期表中的ⅡB族，第一长周期过渡金属的最后一位，原子序数的克拉克数* 为 $4 \times 10^{-3} \%$ ，存在半度居第31位。锌在

* 美国地球化学家F.W.Clark用重量百分数表示地球表层中元素的存在量，称为clark数。——译者

地表的总量可以说不太多，但是处理这种元素，一些有经验的人，却在玻璃器具，橡胶塞，天然水等中发现，锌虽然是微量的却到处都有。化学上锌是两性物质，在生物体中也不例外，在人体中含锌量大约是铁的一半，为0.02~0.03%。这种元素在生物体内是必需的，其现象很早就知道了，但是明确它的生化作用与酶的活性中心有关，以及锌酶的数目飞跃地增加，超过了80种，却是这十几年的事情。虽然锌只是一种元素，但是有关锌的各方面的进展，即使从重金属与生物体的历史来看也应该大写一番。由锌不足引起的各种生物的表现症状，测定与生物体有关物质的增减，以及与此有关的锌酶的主要品种汇总在表1.1中。

生物体中锌缺乏症状¹⁾ 表 1.1

生物种类	表 现		化学物质的变化		失 活 的 酶
	生长	症 状	减 少	增 加	
微生物	障碍	细胞巨大化	蛋白质 RNA (核 蛋白体) 吡啶核 苷酸	DNA 氨基酸 多磷酸 磷脂 ATP 有机酸	硷性磷酸酶 乙醇脱氢酶 D-乳酸脱氢酶 色氨酸碳链(裂解)酶
植 物	障碍	叶矮小化 白色斑点 果实减少	蛋白质 植物生长 激素 乙醇胺	氨基酸	色氨酸碳链(裂解)酶 碳酸酐酶 醛缩酶 丙酮酸羧酶
脊椎动物	障碍	睾丸萎缩症 不全角化 皮肤炎症 脱毛、粗毛	红血球 血清蛋白	尿酸	碱性磷酸(脂)酶 胰腺中的蛋白质分解酶 苹果酸脱氢酶 乳酸脱氢酶 乙醇脱氢酶 NADH黄递酶

1950年已知的锌酶只不过是碳酸酐酶,乙醇脱氢酶等几种。50年代后半期,有2、3个研究室开始研究有名的羧肽酶。作者所在的哈佛大学医学研究院的生物物理研究所就是其中的一个,以Valle教授为中心进行了精心地研究。他把从牛胰腺中萃取的粗制酶依次精细分离,最初含有许多无机元素,逐渐变为纯净的蛋白质,其中只有锌的含量是最大的固定值,即或没有其它的金属,锌酶活性也同样是最大的固定值。也就是说,下面的4个式子成立。

$$R_1 = \frac{\text{锌}}{\text{蛋白质}} \rightarrow \text{固定值} \quad (1)$$

$$R_2 = \frac{\text{酶活性}}{\text{蛋白质}} \rightarrow \text{固定值} \quad (2)$$

$$R_3 = \frac{R_1}{R_2} = \frac{\text{锌}}{\text{酶活性}} \rightarrow \text{固定值} \quad (3)$$

$$\text{锌以外所有的金属} \rightarrow 0 \quad (4)$$

这些关系式成立,第一个必要的条件就是酶是锌酶(即普通的金属酶)。其次必须用螯合剂等在不破坏蛋白质的前提下去除锌。然后制成了所谓的脱辅基酶蛋白,它的酶活性定为零,这是第二个必要的条件。最后为了具有充足的条件必须在这种酶蛋白中加入锌,使它们的活性恢复到本来的水平。进行这三个步骤的实验后,才能证明金属酶的必要性以及是否充分,羧肽酶完全满足这三个条件。作者最初认为羧肽酶中的锌一定是夹杂物质,于是进行了在保持酶活性的条件下去除锌的实验,也就是相当于上述的第二个阶段的实验,结果实验全失败了,得出了锌是必需的这样结论。以后,关于这种酶,Lipscomb教授用X射线衍射完成了晶体结构的分析,羧肽酶是一种典型的金属酶²⁾。

为什么说锌成为许多金属酶的活性中心金属,这是极有兴

趣的深奥的结构化学问题。哈佛大学的Vallee教授和牛津大学的Williams教授共同研究了这个问题，提出了所谓“Vaillee-Williams学说”³⁾详细内容后面叙述。但如果用一句话来说，就是能级发生了异常，处于反应状态（显示酶活性的状态）的蛋白质的部分表面，为了保持活性中心，进行了锌的异常络合。锌酶几乎毫无例外地即使利用钴也可呈现活性，有时比利用锌时活性还强。这些可以用二价钴对称现象被破坏而表现出异常络合的性质来解释。果真如此，就要产生为什么在自然界不存在钴酶的疑问，这个问题可以这样解释，在水圈中，锌的含量比钴多，根据这种地球化学的元素分配法则，说明在地球表面产生的生物。利用浓度比钴高得多的锌是不得不如此的事。

1.2 镉

镉在周期表中位于锌下面，在地球上和硫矿等共存。克拉克数为 $5 \times 10^{-5} \%$ ，存在丰度居第62位，大约是锌的百分之一。因为它的化学性质与锌相似，所以镉蛋白和锌酶一起研究。这就是后来著名的金属硫蛋白，将在第五部分详细说明。

由于人们早已知道马的肾脏皮质中镉的含量多，所以马的肾脏是最早使用的实验材料。作者的同事Margosches博士是Vallee研究室的研究员，他们原是光谱化学工作者，是最先萃取马肾皮质中含镉的蛋白质的。当时还没有原子吸收光谱法，一直采用基于火花放电原理的发射光谱分析法和利用双硫脲的比色分析。因此，费了很大的心血，所得结论是：与锌蛋白不同，镉蛋白是一种没有酶活性的物质。后来瑞士的Kägi博士参加了这项工作，并且日本的小岛豊博士开始正式从事这件工作，

由于这时开始使用原子吸收法，同时也研究出了柱层分离的方法，这对于镉的研究提供了极方便的条件。

可能有和锌类似的某种物质也具有生物活性，在这种预测下，开始对镉蛋白进行实验，象反对痛痛病那样，索性把它作为有害物质，或作为环境问题中的一个重点课题。引起人们对这个物质（金属硫蛋白）的广泛关心。金属硫蛋白是一种富含半胱氨酸的特殊的蛋白质，关于它的作用现在还没有解决，留作今后一个有趣味的问题。

汞位于ⅡB族中锌、镉的下面，3种元素都是亲铜元素，在生物体中首先和硫结合，金属硫蛋白中，主要看到有镉，同时也看到有锌、铜、汞。根据从人的肾脏皮质中萃取出来的金属硫蛋白的检验结果，发现汞值异常的高¹⁾。对于这些人的情况进行追踪调查，发现这些患者利用有机汞制剂进行过治疗。

汞属于第三长周期过渡金属，原子序数80，是相当重的金属。汞对生物来说，从必需性的观点看，好象是没有关系的元素，事实也是这样，也就是说如果过量的话，对生物体造成危害。汞过量，已成为近代环境问题之一。从这个观点来看是容易理解的事情。镉过量，同样是公害问题的争论点，它的本质比汞更难掌握，这也是极有趣味的。

汞是重金属，即使在常温下也是液体的特殊元素。空气中很早就可能存在着微量浓度的汞，所以不能忽视它对地球上生态系统的影响。

1.3 核酸与金属

同蛋白质一样，核酸也是最主要的生物高分子。只要看一

看磷酸和核糖的聚合物与含氮丰富的杂环化合物的核酸碱基相结合的化学式，就可知道核酸是极易和金属结合的物质。

从前对构成核酸要素的核酸碱基、核苷和核苷酸等有关的化合物的金属络合物进行的研究较多⁴⁾。但是，关于核酸的组成很少研究，其中含有的重金属，以至现在还留下来许多问题。下面根据作者的经验叙述一个研究实例，为后面的记载提供参考。

Wacker博士研究了即使在微量元素中也不太引人注目的铬蛋白的分离。在这个实验过程中，发现从动物肝脏中分离出来的含铬多的部位中核酸就多。而且，在用萃取核糖核酸的方法，大概可以得到含铬丰富的部分这样一种设想下进行了实验，结果发现，从很多原材料中精心精制的核糖核酸中，存在包括铬在内的镍、锰等微量元素⁵⁾。

如前所述，按核酸的化学类型，具有极易与金属结合的性质，所以周围的金属离子一靠近它，如果不加上要或不要的限制条件，就有结合的可能。因此，第一个疑问是所看到的这些重金属有可能是杂质。根据Wacker的计算可以看出，金属总量的比例是1个金属大约相当于核糖核酸中50个磷原子，别的物质中也大致相同。而且发现脱氧核糖核酸不含比较重的金属。可是，有关它的作用现在还不十分清楚。虽然得出镁和钴在蛋白质合成的活性化中是必要的一种实验结果，但是生物体中微量的铬、镍在与核酸的关系中到底起着什么样的作用，这是留给我们的一个极有兴趣的研究课题。

研究核酸中微量金属的生物功能确实是很困难的实验，因此不得不放到今后解决。作者通过对金属离子核酸结构的作用，即所谓的“核酸溶解曲线”的影响的研究，取得了某种程度的成

果。其结果证明溶液中核酸的三极结构(包括螺旋结构),确实与铬和镍等金属离子有关,即与仅利用氢键而保持三极结构的情况相比,利用金属的存在可使核酸的三极结构更加牢固⁶⁾。

在周期表上第一长周期的过渡元素中,铬和镍是没有参加所谓的生命元素行列的元素。这些元素在与核酸的关系中,在生物的遗传信息,传递系统中,如果说的确起着什么样的作用,那将是重大的。

以上对二、三种微量金属的问题作了简述。生物元素及必需元素的数目,也必将随着研究的进展而增加。现在已知的生物元素有20个,这个数目不太少了。大概这个数字还能增加。随着微量分析技术的进展,将来逐渐能在更低水平上研究生物活性,这是今后全面了解微量元素的必要条件。

参 考 文 献

- 1) B. L. Vallee, 私信.
- 2) G. L. Eichkorn (ed.), *Inorganic Biochemistry*, Elsevir (1973).
- 3) B. L. Vallee, R. J. P. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **59**, 498 (1968); 不破, ふんせき, **1**, 17 (1975).
- 4) M. Margoshes, B. L. Vallee, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4813 (1957); 不破, 科学, **41**, 569 (1971).
- 5) W. E. C. Wacker, B. L. Vallee, *J. Biol. Chem.*, **234**, 3257 (1959).
- 6) K. Fuwa, W. E. C. Wacker, R. Druyan, A. F. Bartholomay, B. L. Vallee, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **46**, 1298 (1960); 不破, 化学と生物, **9**, 280 (1975).

2 重金属的分布

不破敬一郎、松本和子

根据对岩石年代的研究，了解到太阳是在距今50亿年前产生的。为了研究包括地球在内的太阳系是怎样产生的，现存在的物质如何分布的，必须弄清宇宙究竟是怎样产生的。根据近代天文学的发展，可以说这个谜正在逐渐成为科学的知识。

关于宇宙的形成，从很早就有对立的两种学说（静止的和运动的学说）。有以Hoyle为代表的稳定宇宙理论和与之对立的Hubble的膨胀宇宙理论。大约150亿年前，即所谓Hubble的时代，巨大的中子团发生了大爆炸，开始形成了宇宙。据说宇宙在继续不断地膨胀，目前在 10^{11} 光年外，也就是宇宙的边际仍以光速扩展。由于中子的大爆炸，产生了质子和电子，最初产生的是氢原子。其后，由于核聚变反应，按氦、锂顺序产生了原子逐渐变大。然而，整个宇宙中氢和氦多，太阳本身也不例外。

宇宙中约存在着 10^{10} 个银河系，太阳系位于地球所在的银河系，它远离长 10^5 光年，幅宽 10^3 光年的中心部。关于太阳系的形成，也有静态和动态两种学说，动态说认为恒星通过太阳的附近，由于它的潮汐力使太阳的一部分被扩张出来，形成了行星，历史上曾出现过相信动态说的时代。但现在相信所谓宇宙尘（陨石、陨铁、气体物质）逐步凝固形成了宇宙这种静态学说。因此开始时地球的温度也是低的。象现在这样，内部处于熔融状