

临床酶学

linchuang meixue

人民卫生出版社

临 床 酶 学

— 健康与疾病时的酶学 —

〔美〕D. M. 格林堡 等著

許鵬程、龔兰真、鄧文英 譯

人民卫生出版社

一九六五年·北京

內 容 提 要

本书根据“健康与疾病时的酶学”讲座中所提出的論文編輯而成。其中涉及酶的基本理論与临床应用問題。凡有关酶的结构、化学特性、酶促反应机制等重要理論問題，都作了較为詳尽的探討和評述；对于临床应用，如肿瘤、內外科以及診斷方面的酶的施用問題也作了全面的綜述与評价。本书既可供基础各科专业和研究人員参考使用，对于临床医师也是一本适宜的参考书。

Enzymes In Health And Disease

Edited by David M. Greenberg, Ph. D.

and

Harold A. Harper, Ph. D.

1960, by CHARLES C THOMAS. PUBLISHER

U. S. A.

临 床 酶 学

— 健康与疾病时的酶学 —

开本：850×1168/32 印张：14 字数：356千字

許鵬程 龔兰真 鄧文英 譯

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业營業許可証出字第〇四六号)

·北京崇文区褉子胡同三十六号·

北 京 新 华 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店經售

統一书号：14048·3096

1965年5月第1版—第1次印刷

定价：(科七) 1.90元

印 数：1—6,700

前 言

近年来生物化学家对于生命基本化学步骤的探讨已获得极大的成就。这些化学过程，都是在生物界中特有的催化剂——酶的控制下进行的。

任何组织中的代谢情况，不过是细胞中各种酶活动的反映；有关细胞正常代谢与异常代谢的知识所以获得长足发展，都是由于各种酶与酶系统的研究所取得的成果。因此，欲求深入了解许多疾病的产生原因，已非一般的细胞病理学所能及，必需追究到亚细胞水平的酶作用机制。机体的酶作用方式，肯定是受遗传因素所控制，因此便产生了一门崭新的科学——生物化学遗传学，以阐明以前统称为“先天性代谢障碍”的许多疾病的病因。

这种有关酶与酶系统的新知识的发展，必然会对于疾病的诊断与治疗产生新的认识，因此，在1959年四月召开了一个称为“健康与疾病时的酶学”讲座，以评价目前有关酶与疾病的病因、诊断、治疗等方面的知识。本书内容即为该讲座所宣读的论文。为了对基础医学进行多方面的探讨，因此参加这一讲座的专家，是以医学基础学科为主。讲座第一阶段，提出了酶学与酶系统的基本问题。第二阶段专论有关临床方面的问题，并包括有专题讨论，以探讨青霉素酶的临床和实验室经验，和目前各种酶制剂在医学的实际应用等问题。

D. M. 格林堡

目 录

第一章 酶的化学性质 (David M. Greenberg).....	1
蛋白质结构概要	1
酶的活性部位	6
酶元的激活	7
酶-底质化合物	9
輔酶	10
磷酸吡哆醛-磷酸吡哆胺	11
叶酸輔酶类	15
叶酸的还原	15
甲醛的激活	16
甲酸的激活	18
Citrovorum 因子	18
生物素	19
結束語	19
第二章 分子病 (Harvey A. Itano).....	22
血紅蛋白分子	23
遺传学上的問題	24
表型效应	26
代偿反应	27
小結	29
第三章 酶促反应的机制 (Lloyd L. Ingraham).....	33
氧的酶促激活	33
脱羧作用	38
第四章 細胞器中的能量轉化作用 (David E. Green, Sidney Fleischer).....	46

綫粒体的結構	47
氧化磷酸化作用	48
柠檬酸循环	49
电子传递鏈	52
电子传递鏈的某些成分	53
电子传递的順序	55
綫粒体的脂蛋白	56
維生素 E、K 和輔酶 Q	57
磷酸化作用的解偶联現象	57
ATP 的功用	61
第五章 酶与激素的关系 (Claude A. Villee)	67
酶在激素生物合成中的作用	67
胆固醇的生物合成	69
类固醇激素的生成	70
激素对代謝的效应	72
激素作用的一般理論	73
研究方法	74
甲状腺素	77
雌激素类	78
轉氨作用的調节	81
第六章 遺传性分子病 (W. Eugene Knox)	95
遺传性分子病的历史观点	96
致病原因	97
黑酸尿	99
普遍性完全白化病	100
胱氨酸尿	101
戊糖尿	103
其他“先天性代謝障碍”	104
苯酮尿	104
病因譜	105
治疗	108

第七章 酶与脂类代谢 (John T. van Bruggen)	112
脂肪酸的分解代谢	112
脂肪酸的生物合成	116
胆固醇代谢	117
胆固醇的分解代谢	119
与脂类代谢障碍有关的疾病	119
Gaucher 氏病	120
Niemann-Pick 氏病	120
黄瘤病	120
脂蛋白脂酶	121
糖尿病的脂类代谢	122
第八章 神经精神病中酶的问题 (Roscoe O. Brady)	130
酶在神经传导中的作用	132
髓鞘的酶促生成	135
神经组织的谷氨酸代谢	137
神经组织的氮代谢	138
神经组织的吲哚类化合物代谢	139
脑组织的芳香胺类化合物	140
第九章 酶在眼病中的作用 (William K. McEwen)	146
泪	146
角膜	147
晶状体	148
视网膜	149
第十章 药物对酶系统的作用 (J. H. Quastel)	155
“药物”的定义	155
竞争性抑制的原理、实例与应用	156
麻醉剂对酶系统的作用	161
对蛋白质合成的干扰	166
抗肉瘤素的效应	166
运输机制	167
药物与酶系统	168

第十一章 腫瘤細胞的酶系統 (Sidney Weinhouse)	178
腫瘤特有的物質	178
腫瘤的酶譜	179
过氧化氫酶	183
腫瘤的糖酵解和呼吸作用	184
葡萄糖的代謝途徑	186
Warburg 學說的驗證	188
Pasteur 效應和 Crabtree 效應	192
第十二章 酶在臨床應用的歷史綜述 (Eugene E. Cliff- ton)	199
腹膜粘連	201
胰蛋白酶	202
糜蛋白酶	205
脫氧核糖核酸酶	206
膠原酶	207
透明質酸酶	207
泌尿生殖系統疾患	211
眼病	211
其它疾患	212
生理的酶類	212
普通應用範圍	214
傷口的清創術	214
燒傷的治療	218
腹膜與腦膜粘連的防止	219
結核性腦膜炎	219
氣管內和支氣管疾患	220
血管血栓形成	222
摘要	224
第十三章 酶與腫瘤生長—着重介紹血清酶類 (Oscar Bodansky)	260
引言：腫瘤生長與組織酶譜	260

酶从生长的肿瘤进入血循环的问题	263
组织损害对于促进酶渗入血循环的影响	267
人体内肿瘤的生长和血清酶的升高	272
引言	272
血清酸性磷酸酶	273
1. 引言	273
2. 前列腺癌及其它疾病时血清酸性磷酸酶的升高	273
3. “前列腺”的酸性磷酸酶和全血清酸性磷酸酶	274
4. 管制血清酸性磷酸酶升高的机制	275
5. 血清酸性磷酸酶的偶发性升高	277
6. 血清以外的其它体液的酸性磷酸酶	278
7. 血清酸性磷酸酶测定在诊断学上的价值的小结	278
血清硷性磷酸酶	279
1. 引言：酶活性升高的机制	279
2. 患甲状旁腺腺瘤和甲状旁腺癌时的血清硷性磷酸酶	281
3. 患原发性骨瘤时的血清硷性磷酸酶	281
4. 有转移性骨瘤时的血清硷性磷酸酶	282
5. 肿瘤侵及肝脏时的血清硷性磷酸酶	283
6. 体液中的硷性磷酸酶	285
血清淀粉酶	285
参与代谢活动的酶	286
1. 概述	286
2. 血清 6-磷酸己糖异构酶	289
3. 腺苷（腺嘌呤核苷）脱氨酶	292
4. 异柠檬酸脱氢酶和其它血清酶活性图谱的比较	294
5. 利用参与代谢活动的酶作为肿瘤生长指标的小结	296
肿瘤生长的组织部位	296
概述	296
比较各种酶在组织和血清内的活性比率	297
用免疫化学方法探查血清酶活性升高的组织来源和肿瘤生	
长的组织部位	299
1. 硷性磷酸酶	299

2. 6-磷酸己糖异构酶·····	300
3. 其它的酶·····	301
第十四章 酶在诊断应用上的进展 (Laurens P. White)·····	315
心肌梗死·····	317
肝炎·····	320
阻塞性黄疸·····	321
肌肉营养不良·····	321
癌肿·····	322
血清酶异常的基础·····	325
组织中酶浓度的差异·····	326
酶自细胞释出的速率·····	327
血清酶类的命运·····	328
血清酶类的来源·····	332
第十五章 血液凝固的酶类 (N. K. Sarkar)·····	341
凝块的性质·····	343
循环血液中增强与抑制凝固作用的因素·····	343
各种凝血因素的功能·····	343
各种凝血因素的分布、特性与分离·····	345
循环血液中抑制因素的功能·····	347
凝血酶元转变成凝血酶的各种不同途径·····	347
钙在凝血中的功用·····	349
血小板及其凝血功能·····	351
人工凝血致活酶的性质·····	354
脂质在血液凝固中的作用·····	354
凝血酶对纤维蛋白元的作用·····	358
各种凝血剂的凝血活性、氨基酸酯水解活性及其蛋白水解活性·····	359
第十六章 血液的纤维蛋白溶解系统 (Hans F. Jensen)·····	375
前言·····	375
纤维蛋白的生成·····	376
血液凝固的缺损与出血、血栓形成和动脉粥样硬化等病因的关系·····	378

出血綜合征	378
血栓形成綜合征	379
动脉粥样硬化綜合征	379
纖維蛋白溶解系統	379
垂体-腎上腺皮质軸对纖維蛋白溶解系統的影响	381
纖維蛋白溶解系統与出血病因的关系	384
炎症和免疫反应与纖維蛋白溶解系統的关系	387
血栓形成及动脉粥样硬化的病因与纖維蛋白溶解系統的关系	388
血栓形成綜合征	388
血栓的酶促溶解作用	388
动脉粥样硬化綜合征	389
动脉粥样硬化-高血压状态	390
結論	390
第十七章 临床和實驗室应用青霉素酶的經驗 (Murray	
C. Zimmerman)	400
青霉素在美国的应用及其敏感性	400
青霉素酶的治疗用途	401
青霉素酶疗效的丧失	402
儲藏式青霉素的反应譜	403
青霉素酶的副作用	404
药物过敏反应的比較	405
增加青霉素的治疗用途	406
临床診斷	407
青霉素酶在實驗室的应用	409
临床应用青霉素酶的經驗总结 (George M. Davis)	412
儿科中青霉素的反应和青霉素酶的应用 (Richard Koch)	414
第十八章 专题討論	417
临床医生对于酶在临床应用的現狀及其趋向的估計	417

 参加者: Seymour M. Farber (主席)

 Roger H. L. Wilson Kahn Uyeyama,

 Benson B. Roe. Paul M. Aggeler

第一章

酶的化学性质

David M. Greenberg

酶是大自然的一种特創工具，以巧妙的方式去加速与控制細胞內的各种化学反应，借以决定其代謝过程和整个机体的生命活动。

酶的作用带有严格的特异性，能以一种紧密配合的流水作业方式进行工作；各种物理因素(如 pH 和溫度)都能改变酶的作用，而且酶含量的变化和底质含量的增减，以及包括激素在內的各种激活剂与抑制剂都对酶的作用有重大影响。酶通过这一切极其巧妙的作用，能够使机体在生理过程中保持一个維持生命所必需的有条不紊的平衡。

这种酶的控制与調节，在生命最初形成的一霎那便已开始，且在机体整个生命过程的各个阶段和一切功能中，仍繼續不断地进行着。

本文目的是討論酶的基本性质与基本結構，以及酶作用机制的某些問題。

蛋白质結構概要

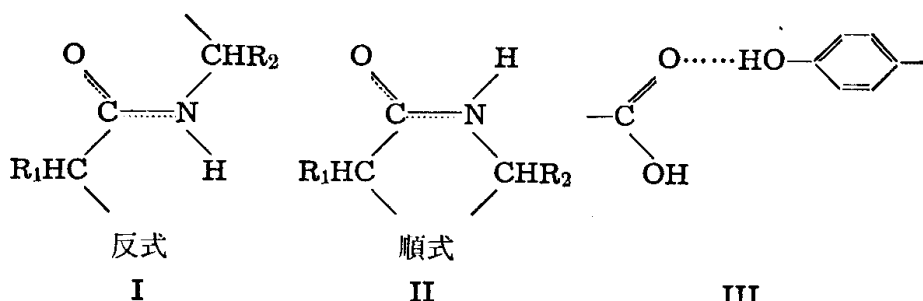
所有已經充分提純的酶，其主要成分都是蛋白质；而且有許多酶是完全由蛋白质所組成的。因此，了解蛋白质的結構对于酶化学問題的認識是十分重要的。

有关蛋白质結構的知識，在最近十年来取得了惊人的进展。根据 X 綫衍射的資料，应用紙层析、柱层析等强有力的分析工具

和氨基酸排列順序的測定方法，加以理論上的精確解釋，目前對於蛋白質內部的基本結構已有較明確的認識。這些進展雖很重要，亦只不過是在解決蛋白質結構的問題中打開了一個缺口。由於蛋白質分子十分巨大而複雜，因此解決這個問題是極端困難的。

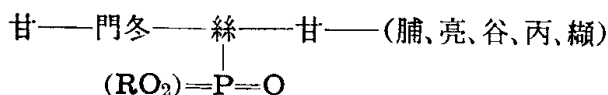
蛋白質由肽鏈組成，而肽鏈是由 20 種氨基酸通過 α -氨基與羧基所結合成的肽鏈而連接起來的。

由於 C—N 鍵是一種部分雙鍵 (partial double bond)，而肽鏈基團又是平面的，所以可能存在着反 (I)、順 (II) 兩式 (見下式) (1)。

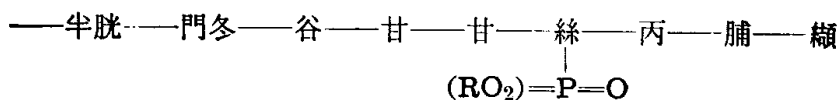


肽鏈的異構現象

羧基-酪氨酸鏈



IV



V

天然纖維狀蛋白中的肽鏈，並不是隨意卷曲的，而是有規律地卷成一種螺旋型的結構。

目前最廣泛公認的結構是由 Pauling 與 Corey (1) 提出的 α -螺旋與折疊層 (pleated sheet)，這兩種結構見圖 1。

在這兩種結構中，以 α -螺旋受到最大的注意與最廣泛的實驗支持。

α -螺旋結構的特点是其中存在着一條非整數的螺旋軸。按這

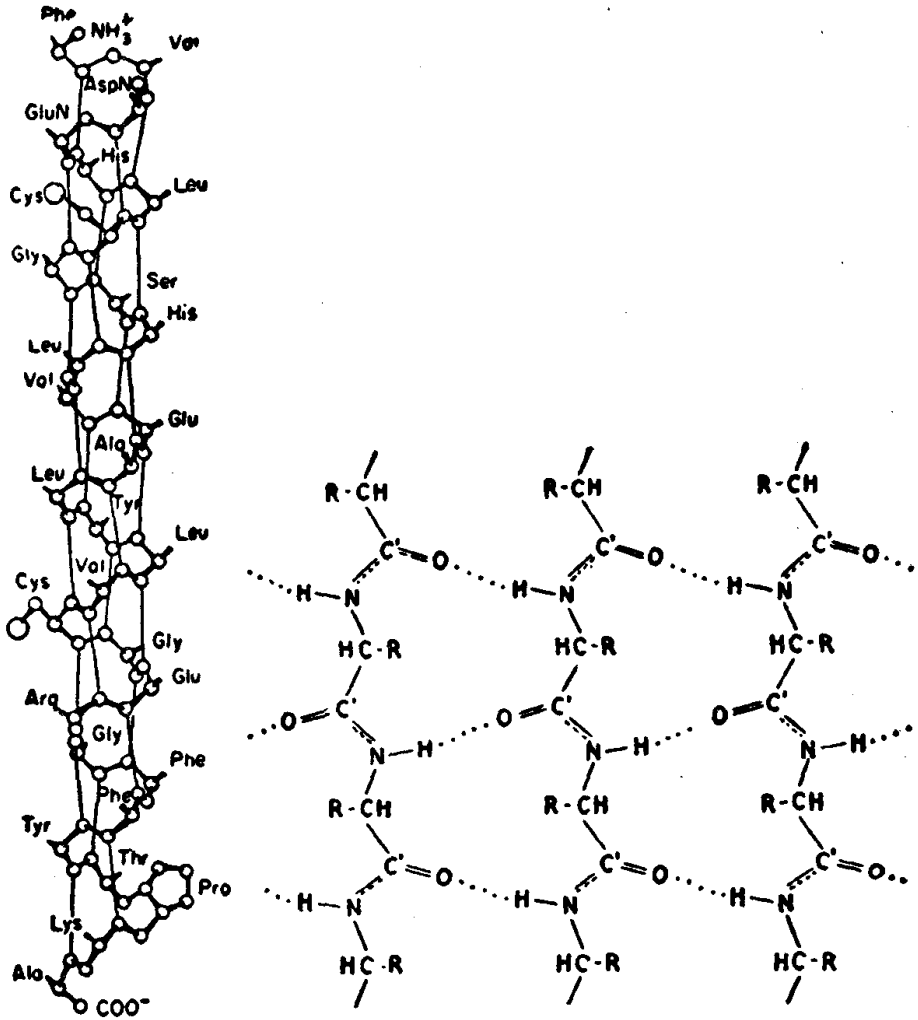


图 1

A. α -螺旋 图中的线条结构是一条用立体透视画法表示的肽链。它属于不对称的右手螺旋式，代表由L-氨基酸组成的肽链的旋转方向。垂直细线条是代表在接近完整一圈之间的肽键基团所形成的氢键结合(Val、Leu、Ser、His、Glu、Gly、Phe、Pro、Thr、Tyr、Ala、Cys、Arg及Lys分别代表缬、亮、丝、组、谷、甘、苯丙、脯、苏、酪、丙、半胱、精及赖氨酸；AspN及GluN分别代表天门冬氨酸酰胺及谷氨酸酰胺)。

B. 折叠层 图中的结构是代表三条借氢键(用点线表示)连接在一起的伸展状态的肽链，而氢键是由相邻肽链之间的附近肽键基团所形成(采自Linderström-Lang, K. U., and Schellman, J. A., *The Enzymes*, Second Edition I; p. 448, Academic Press, New York, 1959)。

样螺旋式旋轉的肽鏈，每轉一圈，平均約含有 3.6 个氨基酸殘基。每层螺旋之間隔有相当距离，每个氨基酸殘基在纵軸上占有 1.5Å 的高度。

这种螺旋結構是靠肽鏈的 NH 基与螺旋轉完一圈后的另一个肽鏈的 CO 基所形成的氢鍵而連接起来的。折叠层結構亦认为是靠类似的但是存在于相邻肽鏈之間的氢鍵来連接的。

从理論上来讲， α -螺旋可循右手或左手螺旋的方向旋轉。根据目前的证据，L-型肽鏈大多数是右手螺旋式的。

由单个氨基酸人工合成的多肽已完全证实是 α -螺旋結構。角蛋白一类的蛋白质也有足够的证据证明是同样的結構。

在 α -角蛋白一类的蛋白质，螺旋之間是相互纏繞扭为绳索状，以构成巨分子的結構。

然而酶的蛋白质是一种球状的而非纖維状的蛋白质，其中肽鏈先必經過錯綜复杂的折叠与卷曲，才能形成球状构型。Pauling⁽²⁾的意見认为，球状蛋白中肽鏈的折叠，主要是取决于氨基酸在鏈中的排列順序。脯氨酸与羧脯氨酸的存在会妨碍 α -螺旋的形成，蛋白质中脯氨酸的含量与其形成螺旋构型的可能性是成反比的⁽³⁾。

蛋白质的結構如从随意卷曲轉变成螺旋构型时，其旋光度可以从負值往正值增大。根据这种变化，可用来測定蛋白质的結構有多少螺旋构型。用这种測量方法⁽⁴⁾所得的結果指出，核糖核酸酶中的肽鏈仅有 15% 是属于螺旋构型，而在卵白蛋白及血清白蛋白中可达 45%。因此，蛋白质能够部分以螺旋型、部分以非螺旋型的結構存在。

球状蛋白可由单独一条或数条肽鏈所組成。核糖核酸酶仅有一条含有 124 个氨基酸的肽鏈。胰島素則由两条肽鏈組成。血紅蛋白含有四条肽鏈。这些結果都是根据肽鏈末端基的分析而得来的。

因为核糖核酸酶^(5,6)与胰島素的氨基酸排列順序已測定清楚，故从这两种蛋白质的研究获得了許多有关蛋白质結構与其生

物学功能的关系的知識。核糖核酸酶是一种酶，而胰島素則是一种激素。

化学鍵本质的認識是研究蛋白质結構的重要因素，因为化学鍵能够使蛋白质保持它所独有的特殊构型。除肽鍵之外，其它已充分证实的共价鍵仅有由两个半胱氨酸所构成的双硫鍵。胰島素的两条肽鏈是通过两个双硫鍵連接在一起的；而肽鏈間这些双硫鍵的連接位置亦已准确測出。胰島素 A 肽鏈上还有第三个双硫鍵，它使肽鏈上的六个氨基酸殘基构成了一个小圈。

核糖核酸酶是通过其中的四个双硫鍵保持着卷曲状态，图 2 是这种卷曲状态的示意图。

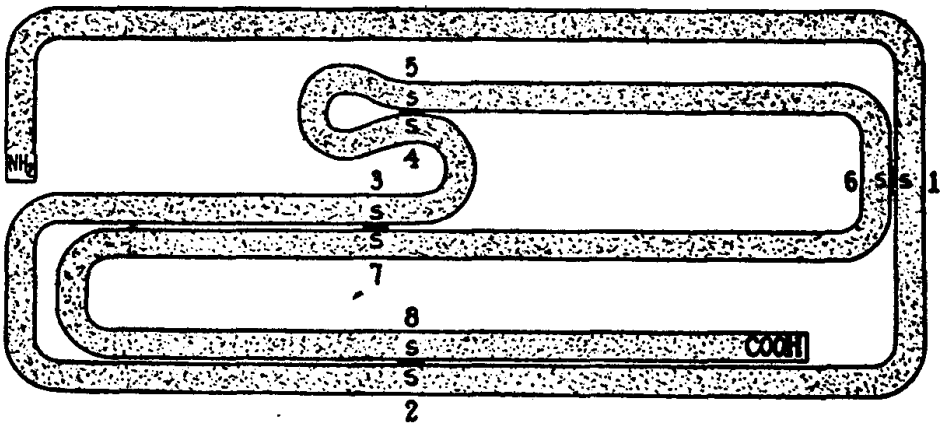


图 2 天然核糖核酸酶中四个双硫鍵位置的平面图⁽⁶⁾

蛋白质中的其它結合力都是通过次級鍵。其中近来引起很多人注意的是橫貫于酪氨酸酚羟基与游离羧基之間的氫鍵(III)。这种氫鍵的存在可以根据酪氨酸殘基的紫外吸收高峰从 $275m\mu$ 轉移至 $300m\mu$ 的事实来证实。核糖核酸酶含有六个酪氨酸殘基；其中有三个易于解离，其余三个則以牢固的氫鍵結合。由此可見，核糖核酸酶分子中除双硫鍵外，尚有三个橫貫的酪氨酸——羧基鍵，在肽鏈間起橫貫連接的作用。

另一种結合类型是通过“疏水”的結合。这种“疏水”的結合是由于水溶剂分子間存在着的氫鍵所引起的。氫鍵能够产生一种力量以排斥蛋白质分子中的非极性基团，使这些非极性基团在具有

氢键结合的溶剂结构中形成孔穴。蛋白质分子中这些被排斥的非极性侧链可以聚集一起作为核心,并由水分子所包围,构成了一种异常紧密的结构。

蛋白质分子中除具有上述各种类型的化学键之外,在正电荷与负电荷基团之间所产生的静电引力,有可能形成另一种结合与稳定力量。但因蛋白质溶液具有高度介电特性,这种离子键对蛋白质可能是不重要的。

蛋白质分子中的氢键,绝大多数是由肽键的 NH 和 CO 基所形成。氢键除了分布在 α -螺旋的结构之外,在球状蛋白的排列中占何地位尚未明确。

酶的活性部位

根据近代研究蛋白质化学与酶功能关系所取得的最重要成就,指出了完整的蛋白质分子并非维持酶活性所必需的。就核糖核酸酶而言,如用羧肽酶把其 C-末端的三个氨基酸,即丙氨酸、丝氨酸与缬氨酸水解出来,酶活性仍不丧失。但如把第五个氨基酸残基天门冬氨酸除去,则酶活性可以完全丧失。木瓜蛋白酶是一个更为明显的例子。这种蛋白酶是由单独一条含有 180 个氨基酸的肽链所组成。如用亮氨酸氨肽酶消化其 N-末端,虽把 180 个氨基酸中的 70 个水解出来,木瓜蛋白酶仍能够水解苯甲酰-L-精氨酸胺,其底质特异性亦不发生改变⁽⁷⁾。

根据上述这种性质的观察,认识到酶分子的结构中是存在着一个控制其生物学活性的“活性或催化部位”。

酶的催化部位假定是由几个氨基酸残基所组成,并排列成为一种非常特殊的结构。这种结构可以加速由此酶所催化的特殊类型的化学反应,它的几何构型是与底质互相配合,使这些底质或结构相似的化合物能够,在“活性”中心上与酶结合。

如果利用一种带有一个易被测定的基团的标记物,与酶催化部位中的某一个氨基酸牢固地结合,即可测出催化部位附近的氨基酸排列顺序。