

生物无机化学的现状与发展趋势

——近几届国际生物无机化学会议评介

王 夔

(北京医科大学天然药物与仿生药物国家重点实验室)

[摘要] 根据对最近几届国际生物无机化学会议上发表的论文的分析,讨论了生物无机化学的现状和发展趋势,还提出了几点建议。

第6届国际生物无机化学会议(6th International Conference on Bioinorganic Chemistry, 6 ICBIC)于1993年8月22—27日在美国圣地亚哥举行。参加交流的论文有576篇,参加人数约500人,其中约有70位华人,显示华人在生物无机化学领域中做出不小的贡献,也显示我国发展生物无机化学研究的潜力。

ICBIC是生物无机化学最具国际性和权威性的国际会议,每两年举行一次。虽然,除ICBIC外每年还召开许多专题会议,但是要从整体去观察这个学科的发展趋势,首先要看ICBIC显示的动向。

一、现 状

无疑,生物无机化学正在迅速发展。从研究队伍,参与的其他学科数目、课题方向数目和发表论文数目的增长以及获诺贝尔奖及其他国际著名学术奖的情况,可以大体上看出发展的势头。产生这一状况的原因主要是受生命科学发展和医药、农林牧渔业以及环境保护等方面的实际需要的推动。另外,生命科学中化学问题的研究反过来促进了无机化学学科发展,使无机化学家发现了许多新的课题,推动许多人转向这方面的研究。

国际上对生物无机化学学科的研究方向,一是侧重化学,另一是侧重生物学,ICBIC主流属于前者。其主要研究内容有以下三个方面:

1. 含金属或某些非金属的生物活性物质或生物功能分子的结构、性质与功能的关系,以及它们的生物功能(或效应)的分子机理。
2. 金属离子或各种无机物与生物分子的相互作用。
3. 应用生物无机化学,特别是医药方面。

在过去的约30年中,在天然及人工载体,金属酶的结构,功能与模拟,金属离子参与的生物氧化还原,以及离子载体等方面都取得了许多重要成果,对许多生物功能分子的构效关系的认识得以深入。抗癌配合物(如顺铂)的作用机理研究、过渡金属离子在自由基引发的病理过程中的作用和自由基清除剂(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等)的药理作用研究等推动了许多生物效应和生物功能的化学研究。生命科学的最新研究成果在不断地

本文于1994年1月20日收到

向无机化学提出新问题,使无机化学家目不暇接,从这一个无尽的源泉中汲取新的课题,使这个学科迅速发展起来。

从国际生物无机化学界的主力单位来看,他们的优势来自多年的工作基础、雄厚的实验条件和学科内容更新速度等方面。不过,他们的弱点似乎也与此有关。

·基础 几个在生物无机化学方面有影响的研究组都是有传统、有基础的,这对能够不断发展、形成力量是非常必要的。但是也有些研究组以及由它派生的第二、第三代研究组因未能另辟蹊径,而日渐萎缩。在 ICBIC 连续几次会议上可以看到这种由于传统力量造成的兴衰,应引为借鉴,注意学术思想的发展。

·条件 生物无机化学研究需要较好的实验条件,以完成诸如生物活性物质的分离、结构测定、机理研究等。在经费雄厚,实验设备先进的国家,可以很顺利地、高水平地完成研究工作,而在条件不好的地方就要大费周折甚至只能做些低水平的实验,得不到深入的结论。但是从在 ICBIC 上先进国家发表的论文内容和质量看,可以看到尖端条件也会变成影响学科发展的弱点。在 6 ICBIC 中,有的科学家对一些“豪华型”科研工作持不同看法。他们认为有些工作华而不实,想显示水平,但从实质上看,不过是高水平的拾遗补缺或高水平的重复。也有些工作,主题思想多年不变,凭借仪器更新迅速,在一个狭窄的问题上“打洞”,显示深度,但从实质和意义看,它并不反映水平。

·学术思想更新 打破传统、更新思想无疑是重要的。在 ICBIC 会议上异军突起的情况是经常出现的。它们主要依赖对大量工作的总结、对其他学科中出现的新理论和新观点的引入以及同行间交流学术思想。象美国的生物无机化学界同行人数多、通讯联络简易迅速、专题性会议和多科性会议频繁,所以新理论、新方法接受快、传播快,不出两三年,便成气候。不过,如果见异思迁,不立足于原有的基础,也无法做出有水平的工作来。

二、发展趋势

生物无机化学发展的总趋势可以概括为:1. 物理化学(包括结构化学)理论和方法的广泛引用,加大了生物无机化学研究的深度。2. 生物技术的引入以及生命科学中提出的新现象,把结构—性质—功能关系的研究从化学家们单独的、非生命体系的化学研究,转变为化学家与生物学家相互补充的、对生命体系的综合研究。3. 从研究内源性生物活性物质的生物功能为主,变成以研究内源性物质的生物功能和外源性物质的生物效应二者结合的综合研究。并且不断从新发现的生物功能和生物效应中抽出新的化学问题。4. 从静态研究为主,单一化合物和单一反应研究为主,转而开始注意动态研究、超分子系统和反应组合的研究。

现把本届 ICBIC 的论文中表现出的发展动向分述于下。

1. 新出现的学科领域和生长点

(1) **反应活性中间体及超快速反应研究** 本次会议组织者特别突出了在最近 4—5 年内突发起来的这一个新课题。在提出的 500 多篇论文中,涉及本项研究的有 54 篇,数目并不多,但安排了 20 篇口头报告,占用了 5 次分组报告时间,这是很不寻常的。这个课题在上届会议上并没有这样引人注目。它之所以能在短暂时期内出现并迅速发展,并非偶然:一是受到快反应动力学、电子传递等方面的突破性成果的刺激;二是在实验技术和研究技术(如快反应动力学研究技术、分子图形显示技术、分子力学研究方法)方面近年来日臻成熟;加上对一

些过程(如氧分子进出血红蛋白的过程)机理研究的需要,从而把这一课题迅速提升到前沿上来。本届会议上,这方面研究集中在:氧及类似小分子进出血红蛋白及类似蛋白与血红素铁配位结合与离出的过程;蛋白质间或蛋白质内电子传递过程两方面。过去,这两方面虽有其他研究的基础,但因欠理论与方法,发展速度受到限制,现在由于上述原因,所以水到渠成。这个方向显然大有发展前途,只是实验条件要求较高。

(2) **金属簇研究** 本届提出的有关论文有70篇,大多是研究结构与功能的关系。本课题之所以吸引了较多的研究者,是因为发现许多生物活性分子以及金属代谢中间物(或产物)具有金属簇结构,加以无机化学中簇合物研究已有一定基础,二者自然结合,所以引出不少新的研究工作。不过目前多属个别物质的研究,看不出规律性的东西,也还缺少特色,或许正在积累感性认识阶段。

(3) **金属离子与基因调控** 本届会议提出17篇论文,数目虽然不多,但却是一个刚刚萌芽的生长点。原计划在6 ICBIC会后举行金属离子与基因调控的卫星会(不知何故取消),表明会议组织者企图突出这一课题。另外,在1994年春将在加拿大举行该课题的专题学术会议,这些都说明其前景较好。本次提交的论文集中在金属离子调节蛋白(*fur*, *mer*等)和金属硫蛋白的基因表达过程的机理研究,因为这些对象的研究已有相当基础。金属离子与基因调控应当是一涵盖面很广的课题。事实上,在金属毒理学、金属离子致癌机理以及锌指蛋白研究等方面,已有的成果向我们提出目前化学家尚未重视的一个领域,即金属离子或某些无机物对正常基因表达的影响。这在探索肿瘤发生、细胞分化等方面无疑具有理论和实际意义。我们应该研究不同金属离子在与细胞相互作用时,是通过什么机理启动、中止、改变基因表达的。

(4) **超分子组装与反应组合** 超分子组装方式研究包括三个主要研究内容:第一,确定分子间组合的相对位置、结合方式、结合后分子的构象和取向等,以及金属离子的结合与解离对这些结构特征的影响;第二,超分子组装的热力学和动力学,特别是组装的自发性和自组装过程的研究。显然,这也与共存的金属离子有关;第三,超分子组装与生物分子的性质和功能的关系。后者是本次会议的主题之一。在会议上,Sligar在总结金属蛋白系统中的氧化还原热力学研究时,除考虑金属离子配位方式外,还以超分子系统观点分析活性中心的分子内外环境、蛋白质间的缔合、近程和远程静电效应以及大分子间的边界效应等,提出了一些新概念。与Lehn早年工作相比,可以看出这几年的进步。与超分子组装相关联的反应组合研究还处于萌芽阶段,它研究几个相关反应间如何配合,从而产生在空间上定位、在时间上定序的化学事件,最终表现生物效应或功能的。本次大会报告中,Malmstrom对呼吸和光合作用中的定向化学反应的分析表达了这一趋势。虽然会议上专门讨论反应组合的工作不多,但有许多研究报告涉及反应间热力学和动力学配合。如能把这些零散的工作综合起来,再按一定思路进行规律性研究,无疑是有意义的。

(5) **从生物效应中出现的新课题** 生物学家每年都要从事许多金属离子或无机物的生物效应或功能的研究。近年来有两项研究成果引人注目:一是一氧化氮和一氧化碳;二是钒酸盐。它们的特殊生物效应引起了化学家的注意,而化学家研究的结果又使生物学家豁然开朗。这两个课题包含不少无机化学的基本问题,其中最重要的是物质间的相似性规律。一氧化氮和一氧化碳和氧分子有结构上的相似性,钒酸根与磷酸根在自身结构和在磷酸转移反应中间物结构上有相似性。这使它们既能起类似作用,但又有所不同。化学家一直以门捷列夫周期表为基础,

研究化学相似性或相关性。但是周期表表述的是元素的相似相关性。描述离子、分子的相关性和相似性的研究还有待进行。对于一氧化氮和一氧化碳在体内的形成、参与的反应、一氧化氮的自由基化学方面,和在以钒代磷时生成磷脂、磷酸蛋白、核苷酸的类似物的化学、V(IV)与 Fe^{2+} 在氧化反应和参与自由基形成与转化方面,都有许多可供研究的问题。

2. 传统课题的新发展

由于传统的影响,加以多数人不愿从事“风险性”的探索,所以半数的论文仍因袭传统思路和课题。如前所述,有人力求在原有基础上发展,所以也会从中长出新的研究课题甚至新方向。例如,数十年来对血红蛋白结合和释放氧分子的过程进行了大量研究,由 Perutz 开创的以晶体结构分析结果为基础的研究思路几乎 20 年大体不变,但年年有些进展,直到最近才对这一过程有了新的更深入的认识,而且成为快反应机理研究的主要内容。在这里不能具体分析这些发展趋势,但不妨把几个方面举出来供大家参考。

(1) **理论研究的加强** 从历届 ICBIC 看,生物无机化学的理论或本质的研究逐渐加强,表现在:

- 从个别物质和个别反应的描述性化学研究向对一类物质或一类反应的共性进行概括性研究发展;

- 从简单反应(如金属离子与生物配体的结合)研究向复杂反应的机理性研究发展;
- 构效关系研究从单纯化学研究向化学与生物学结合发展,并力求预测结构与性质;
- 分子设计研究的发展。

理论研究是使生物无机化学成熟所必需的,但过度抽象的纯理论研究在当前生物无机化学发展初期是不合适的。

(2) **电化学研究正在兴起** 近年来,针对生物氧化还原系统工作机理的研究成果累累,尤其是电子传递、自由基形成与转化、血红素蛋白对氧分子的活化等机理的研究。本次会议上有不少论文报告有关蛋白质结构和辅基结构对金属蛋白的氧化还原热力学和动力学的影响、电子转移途径、电化学生物传感器、自由基清除过程等研究结果。电化学研究的兴起与实验技术的新发展有关。引入这类技术并不困难,但要有新的研究思路。

(3) **结构-功能关系研究中的新内容** 结构-功能研究是生物无机化学传统方向。30 年中,虽多有建树,但也有不少工作陷入无尽无休的结构细节研究,还有些工作反复在一个问题上添砖加瓦。其中既有低水平重复,也有高水平重复,进步甚慢,使人们感到这一领域处于胶着状态。其后,动态结构研究为这一方面注入新的活力,形成最近几年的研究高潮。这次会议中这方面的论文很多,所显示的新生长点有:

- 分子工程技术使我们可以容易地实现氨基酸残基的点突变,也可以设计、合成全新肽,因而可以有目的地、明确地研究构效关系。

- 不同类蛋白质的各自的设计思想。研究揭露自然界遵循什么思路使这一类功能蛋白质都具有它们的特定功能。Montal 在本次会议上讨论的通道蛋白设计思想,便很有启发。

- 利用电子计算机辅助设计或利用图形显示技术,研究在已知活性金属蛋白中引入新的结构因素,以观察构效关系的细节。

- 把热力学动力学性质的实验研究与分子力学和理论研究结合。例如,本届会议上 Sadler 小组报告的用核磁氢谱跟踪人血清转铁蛋白的过程,即如何先把 Al^{3+} 结合进 N 瓣,再如何协

同阴离子 CO_3^{2-} 进入 C 瓣。

• 超分子结构研究。

3. 方法学的发展趋势

生物无机化学研究对新方法和新技术的依赖性很大,这是因为生物大分子结构复杂易变,反应系统复杂,研究金属离子与大分子结合方式和后续变化十分困难的原故。不过,谁先建立或引进一种方法,谁就可以在某一方面领先。因此,仅仅靠引进而不改进或建立方法,即使取法乎上,也仅得其中,更何况限于实验条件,我们常常取法乎中,那就很难有重要的结果了。我们从本次会议的论文中可以看出国外在方法学上的努力。方法学研究大致分为实验方法和理论方法两类。在实验方法中,有以下几点可以借鉴:

(1) **溶液中大分子构象研究方法层出不穷** 在磁共振方面发展最快, Raman 光谱也具有其他方法不能替代的特点。在这方面我们差距较大,主要差距还不在于没有这些仪器,而在于跟不上迅速发展的各种技术,并且在理论分析上水平不高。

(2) **探针 (probe) 技术广泛使用** 为研究金属离子与生物大分子相互结合及由之引起的后续变化而引用的各种探针技术,和研究把金属离子本身用做探针的技术,都大有可为。有两点值得注意:一是探针作用机理不清时会影响结论的正确性;二是生物学家使用的传统的探针是否适用于研究金属离子与生物大分子的作用。其中最重要的疑点是,探针化合物和所研究的金属离子能否发生作用。

(3) **表面研究技术方兴未艾** 把表面研究技术引用到生物无机化学中来有两个目的:研究生物表面化学反应(如膜控矿化, Mann 在两次 ICBIC 上提出的工作是有开创性的)和用表面技术研究生物无机化学反应。在本届 ICBIC 上,有几篇论文涉及后一方面的工作,特别是利用电极表面修饰技术建立的动态电化学研究方法 (Armstrong 的工作)。采用这种技术可使蛋白质分子定向排列,可用以研究底物与蛋白质定时定位反应,前景广阔。

(4) **动态研究技术应予充分注意** 研究反应过程是使生物无机化学深入的一个重要途径。由于在生物环境中发生的生物无机化学反应涉及极快的和极慢的,而且它们相互配合,所以应当进一步发展时间分辨技术,并进一步发展时间分辨与位点分辨结合的技术。

(5) **生物学方法的引入** 今后将会有更多的生物学,特别是分子生物学技术引入生物无机化学研究。但是,生物无机化学研究只能把生物学方法做为辅助手段,而不是用生物学方法取得生物学数据(一些生物学指标)就能得到化学上的结论的。

三、建 议

1. **开阔思路** 我们的思路窄,创新思想少,其原因:第一,我国生化专业绝大多数办在生物系和医、农学院系,而国外生化专业主要办在化学系。生物无机化学的新思路主要从生物化学家和医学和农学家的工作成果中来。如果仅靠现在化学教育模式培养出的无机化学人员,是难以找出新思路的,因为他们发现不了生命科学中的无机化学问题;第二,目前学科封闭严重,交叉学科发展困难,不同学科在一起交流机会很少;第三,探索性强的课题不容易得到资助,也有人不愿意做这种“风险性”大的研究。为此,建议:(1)适当调整生化专业人才培养规划,在化学系办生化专业或偏重生命科学的化学专业。(2)组织多学科专题讨论会,特别是交换思路的会。(3)鼓励交叉学科发展。(4)加强对交叉学科和探索性课题的资助。

应制定一个条例，落实这类课题的资助办法。

2. **有选择地提高实验方法学水平** 在我们思路并不落后的情况下，方法学落后便成为主要弱点。这里讲方法学落后是指对于同样的一台仪器，我们非但不能在它上面创建新实验方法，连已有的方法都不能全部用上；或是同样的一套数据，我们获取的信息比人家少，我们以这些数据为基础所做的讨论比人家浅。方法学落后还表现为总体实验设计水平不高，不能革新地搬用其他学科的方法等等。建议选择几个主要研究单位，分工负责研究方法，建立方法，力争在几年内有我们自己的方法学上的成果，打开新局面。这些单位相互配合，形成生物无机化学实验网络，对外开放。

3. **鼓励从应用生物无机化学中发现问题** 我国生物无机化学研究的一个特点就是注重应用基础研究，工作深度往往不够。事实上，其中必然有不少可以深入研究的问题。不能深入的原因主要是难度大，经费少，不能在较短时间内出成果等等。建议拿出较多财力支持那些已在应用上见到效果但欠深入的基础或应用基础研究课题，减少对那些不够深入在应用上又长期见不到效果的课题的支持；更多地支持难度大，有理论意义和实际意义的工作，不去支持避难就易，因而不可能得到有意义结论的工作；建议减少应用前景依据不足而又多年在原水平重复的应用基础研究，以鼓励他们转向深层次的研究。

4. **要解决“无米为炊”的问题** 生物无机化学研究对象必须是含无机元素或能与无机物作用的而且能产生生物效应的生物分子（多数是生物大分子）。我国生物无机化学研究很少创新的一个原因是我们很少发现新的生物功能分子，即使跟踪国外新发现的新生物功能物质，也遇到样品来源问题（经济上、技术上、条件上的许多问题）。面对这一困难，不少人只能研究能够做为试剂买来的生物分子或有生物效应的化合物（药物等）。显然，这从开始就决定了它的创新性和水平都不会很高。做为解决这个问题的第一步，建议先资助一个已有相当条件的实验室，使它对外开放，让需要分离纯制生物分子而缺少条件的人员来室工作。同时，应不去资助那些仅仅戴着“生物”的帽子，但实际上没有或很少有生物学意义的研究。另外，按照研究需要和目的所设计、合成的化合物（如金属酶的模型化合物）也是生物无机化学研究的“米”。这项工作要求在分子设计和有机合成上有工作基础和实验条件。建议鼓励有机化学与无机化学结合，支持在复杂配体设计合成上有意义的研究工作。

THE STATUS AND TRENDS IN BIOINORGANIC CHEMISTRY

Wang Kui

(Research Laboratories of Natural and Biomimetic Drugs, Beijing Medical University)

Abstract

The status and trends of bioinorganic chemistry are discussed on the basis of the survey on the papers delivered at the recent few International Conferences on Bioinorganic Chemistry. Several Suggestions are proposed.