

淺談「生物無機」

中央研究院化學研究所 鄭建中

金屬離子為生物體內的重要組成元素，許多生物體內的神奇化學大都是藉著金屬中心製造出來的，沒有它們生命就不會這麼奧秘及多采多姿，甚至就是不存在。而且生物體內的溫度通常都不是很高，但卻能進行許多非常神奇的反應，使生命延續，其中最主要原因就是含有各式的金屬為中心的酵素，更有趣的是，大部份的金屬中心是無可取代的。例如：血液內的鐵離子為氧分子的攜帶者；維他命 B₁₂ 為含有鈷離子的錯合物，此皆為人體的基本需求；鈉或鉀離子在細胞內外濃度的差異會產生神經傳導用的訊號等，均是眾所皆知的例子。甚至於連生物體內都不存在的金屬，例如：鉑，銻及銻等，都可以使用在生物體內。因此，瞭解金屬在生物體上的奧妙行為是勢在必行的研究。金屬物質之所以有如此多樣性及複雜性，是由於有不同氧化還原的狀態及能力，不同的配位數目及結構，甚至於依配位基的不同特性而有不同的性質，而使金屬性質的有別於有機物質。目前「生物無機」逐漸採用較廣義的定義，即研究金屬及生物間的作用關係。基本上可分成兩種研究方向，一是研究生物上的無機化學。許多酵素的之所以神奇，是其有金屬作為反應中心，因此，研究這些金屬酵素的結構及反應作用方式，將可提供相當重要的生命訊息；另一個方向即是無機化學中的生物化學。主要是利用無機錯合物的特性來幫助及解決生物分子的問題，例如，鉑金屬在核酸中的抗癌作用。因此，從抗癌藥到診斷試劑，金屬錯合物有著不可取代的重要地位。在本文中將簡略地介紹目前生物無機中兩類最熱門主題：金屬酵素 (metalloenzymes) 和金屬藥物 (metallo-pharmaceuticals)。

金屬酵素 (metalloenzymes)

金屬離子雖然在生物體內含量不多，但在生物體內常扮演著不可能的任務，製造出有效的化學分子。以化學合成的觀點而言，合成這些有效的生物體內的活性分子是需要劇烈反應條件及冗長的反應時間，甚至於是不可能是在試管中完成的。但在生物體內，藉由這些含金屬酵素的催化下，例如在人體溫度下 (37°C) 和

水溶液中，就能製造這些具活性的、且高專一性的生物化學分子，因此是相當值得研究及學習其奧妙之處。以最近發現的熱門研究題目氮分解酵素 (nitrogenase) 為例，對所有化學家而言，要將氮氣分子在平常溫度下，將其做還原反應成氨，且要非常有效率的轉換，幾乎是不可能的，但是氮分解酵素在溫和條件下，卻輕易將氮分解成氨。從它的單晶繞射結構中分析結果顯示，此酵素之所以能夠進行此不可能的任務，是由一個活化的多金屬中心所完成的，此金屬中心是被相當龐大的蛋白質所包圍，除了含有鉀金屬外，神奇的是竟然含有對空氣敏感的鐵-硫所形成的金屬 cluster 來做為電子轉移中心。此重大發現，不僅使許多無機及有機金屬專家致力於製備出如此有效的 cluster 活化中心，以研究其反應機制作為將來應用發展的可能性。

常常有人問為什麼要了解這些金屬酵素的作用方式，只要能得到想要最終產物，或是只要知道是何種金屬可達到目標就可以了，為何還要知道這麼多呢？因為單是一個無機化學就已經相當複雜；再加上錯綜複雜的蛋白質、胺基酸、核酸甚至碳水化合物，而這些龐大的生物分子，需要使用許多分子生物技術來培養及取得所要目標外，還要鑑定出繁複龐大結構，因此，對許多想從事這類研究的無機或生物化學家就是相當地挑戰。其實答案很簡單就是向自然學習。例如：已知蛋白質或酵素在高溫下常會變性而失去原有之功能。但是，在溫泉附近的高溫環境竟有微生物可生存，經過科學家們的努力，將其聚合酵素分離出來，再利用溫度的變化，進行此聚合酵素的連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 用以製備 DNA，導致生物科技有相當重大的突破，為此而獲得諾貝爾獎及獲得相當大的利益。最近，更有人從微生物中發現含有鎢金屬的酵素可耐至 100°C 的高溫而不失去活性，大幅改善酵素的反應條件。因此，現在的化學不僅向自然學習也已朝向自然挑戰邁進，以滿足人類的好奇心及其應用，而往往新的化學由此誕生。

全世界第一個酵素於 1926 年被結晶出來

的，是尿素水解酵素（urease）。它可以將尿素水解產生銨鹽及 carbamate 離子，此酵素證明了蛋白質可催化進行化學反應，致使在 1946 年得到諾貝爾獎。但更驚訝的是，在 1975 年，尿素水解酵素被證實是一個含雙鎳中心的金屬酵素。事實上，如果沒有它的發現，如何能想到用兩個鎳金屬就可催化水解尿素呢？也不會從此開啟對鎳金屬廣泛的研究，進而奠定對鎳金屬性質的深入瞭解。因此，向自然學習的最大優點之一是可避免亂槍打鳥式的研究。近年來，陸陸續續從進行一些不可能的任務的微生物中找到的一些新的酵素，這些酵素大部分具有雙金屬中心，甚至於有多核的金屬中心。例如：從已知含有錳和鋅金屬的 superoxide dismutase 可與超氧自由基作用；含有兩個鋅金屬的 peptidases 可水解蛋白質；含有鐵和鋅金屬的 calcineurin phosphatase 可水解產生磷酸根離子而影響到鈣離子的生理作用；含有鈷和鋅金屬的 β -lactamases 可水解掉 β -lactam 抗生素；含雙鐵的 desaturase 可將長鏈飽合的烷基化合物轉成有官能基的物質；到含有十五個銅金屬的 methane monooxygenase 可將甲烷轉換成甲醇，因此雙金屬或多金屬中心做為新催化劑以做 chemical transformation 將會是一新興的熱門研究課題。

一般而言，金屬酵素除了必須要有金屬外，大部分的為氨基酸分子所組成，但其中有一種最特別的叫做 ribozyme，它是由核糖核酸 RNA 所組成。它之所以有神奇功能是靠金屬離子幫助其進行三度空間結構排列，及進行催化水解反應。一般人都認為 DNA 是基因的儲存用，RNA 是由 DNA 轉錄出來後，進行轉譯作用而製造出蛋白質，而始有生物的功能，所以在生命的起跑點誰先誰後有相當大的爭議性。但在二十幾年前，由 Cech 教授發現一些 RNA 在鎂或錳離子存在下，可催化 chemical transformation，致使 RNA 在沒有蛋白質作用下，可自行進行切除不必要的 RNA 分子，而使其具有生物活性及意義，這使得「蛋生雞或雞生蛋」的生命起源有一次很大的衝擊思考，換句話說，在生物的起源也許 DNA 或是 RNA 就構成為相當簡單的生命體，為此重大的發現，Cech 教授獲得了諾貝爾獎的殊榮。

最近，鎚形 ribozyme 的結構及功能為熱門話題之一，也是目前研究最多的目標，因為它是第一個被解出結構的 ribozyme。它的結構發

現，更證實了金屬離子在 ribozyme 中有幾個非常重要功能，一是穩定其三度空間的結構。RNA 帶有許多負電荷的磷酸根離子，要使這些負電荷形成緊密的堆積，勢必要中和掉其負電性，因此，金屬離子扮演中和電性的角色。再者，由於需要使結構能降低化學反應時所需的活化能，就需要折疊出高張力三度空間結構的核酸，因此，金屬離子也就扮演穩定 RNA 結構的重要特性。除了中和電性及穩定其三度空間的結構外，另一個就是利用金屬離子進行 phosphodiester bond 的水解。當其利用金屬離子形成特殊結構後，再利用靠金屬本身的路易士酸（Lewis acid）的性質，或是金屬鹼（metal hydroxide）進行親核性攻擊，進行核酸水解，且此水解具相當特定及專一的位置。由於對此酵素反應模式的瞭解，這些金屬離子所架設出的高張力的 RNA 結構，用來降低化學反應時所需的活化能，再加上分子進化技術（SELEX）逐漸成熟，使得目前最熱門的研究題目之一，就是利用 RNA 可形成高張力結構的特性，來催化一些化學鍵的生成，換句話說就是在最溫和條件下，用 RNA 做為化學反應之催化劑。

金屬藥物（metallopharmaceuticals）

另一主要在生物無機中蓬勃發展的為金屬藥物的研發。一般都認為金屬，尤其是過渡金屬是對人體細胞相當有害的，誠如「水能載舟亦能覆舟」一樣，相對的，這些金屬物質，尤其是過渡金屬，就會對一些癌細胞或不良的細胞是具相當殺傷力的藥物。所以如何增加其選擇及專一性，便是發展金屬藥物改良的主要目標之一。事實上，大部份金屬的性質，都可利用不同的配位基來改良及調節其金屬作用力的強弱。換句話說，與配位基形成的金屬錯合物，不僅降低其毒性，同時亦可改善金屬中心的反應性。下面表列中，只選列一些範例，以說明金屬在臨床上的用途。在使用金屬藥物於臨床上的另一觀念，就是「過猶不及」。有些金屬離子在生物體內的濃度太低時，會導致病變或是無治療效用，但是使用過量時，也會累積產生毒性，因此如何調整金屬藥物到適當的反應濃度，也是相當重要的。

元素	錯合物範例	臨床上的用途
Li 鋰	Li_2CO_3	精神躁鬱症
Mg 鎂	MgO , MgSO_4	制酸劑，輕瀉藥

Al 鋁	Al(OH) ₃	制酸劑，輕瀉藥
Ca 鈣	CaCO ₃	骨質疏鬆
Fe 鐵	Fe-fumarate	貧血症
Co 鈷	Vitamin B ₁₂	腳氣病
Cu 銅	CuCO ₃	生理基本需求
Zn 鋅	ZnO, Zn-pyrithione	抗黴菌劑，皮膚用軟膏
As 砷	As ₂ O ₃	皮膚，血管病變
Se 硒	SeS	抗皮脂漏劑
Zr 鋯	Zr-lactate	止汗劑
Tc 鎝	Tc-propylene-amineoxime	腫瘤診斷試劑
Ag 銀	Ag-sulfadiazine	抗生素
Sn 錫	Sn-protoporphyrin	抗癌藥
Gd 鎬	Gd(DTPA)	MRI 心導管顯影劑
Pt 鉑	PtCl ₂ (NH) ₂	抗癌藥
Au 金	Au-thiomalate	抗關節炎藥
Re 銠	¹⁸⁶ Re-HEDP	骨癌治療用
Bi 鉍	K ₃ Bi(citrate) ₂	抗幽門桿菌藥，胃潰瘍
Hg 汞	Alkyl-Hg(OH)	利尿劑

另外，金屬藥物也利用金屬中心與水作用的關係，發展出臨床上相當有用的診斷試劑。例如：最近流行的核磁顯像診斷，就需要含鎬金屬錯合物作為對應試劑（contrasting reagent）才能有較好的結果。更有利用金屬本身的同位素就具有的輻射性質，作為深入殺死癌細胞的利器，例如：¹⁸⁶Re-HEDP（hydroxyethylene-diphosphonate, HEDP）錯合物。金屬藥物常常很難用其他藥物取代，甚至於置換成其他的金屬。因此，金屬藥物在未來數年會是一個相當有潛力的發展方向，為此，在近期的 Chemical Review 1999，標題為：“Medicinal Inorganic Chemistry”有整本精彩介紹醫藥上使用的金屬藥物。

在發展金屬藥物中，金屬抗癌藥的研發更是化學家的拿手好戲。由於鉑抗癌藥的成功地在臨床使用，吸引各類金屬抗癌藥物不斷的合成演進以改善其抗藥性、水溶性及反應選擇性，至今，鉑金屬藥物仍是排行前三名的抗癌藥，每年至少有 5 億美金的產值。目前金屬抗癌藥物的主要作用目標是在核酸，透過與基因傳導物質—核酸的作用，對基因有所調節控制，進而能抑制疾病的生成及延續。金屬藥物與核酸作用，大致可歸納成幾種作用方式：配位共價鍵的形成，核酸的磷酸鍵斷裂，核酸之

間的交聯(cross-link)作用以及核酸與蛋白質的交聯作用。這些破壞作用，造成核酸無法被複製、轉錄或轉譯，而抑制進行其生物功能。同時，這些被破壞的核酸有時無法為生物體內的修補核酸機制所修復。另外，選擇何種金屬錯合物來與核酸作用，並無一定的規則，但目前從實驗結果歸納整理來看，大致上越“重”或體積愈大者的金屬錯合物，較適合做配位共價鍵的形成，以阻斷 DNA 的複製或轉錄功能；而具有氧化電位及價數改變的金屬，較適合利用加入外在因素，如氧化劑，照光，或電化學使其活化，以產生活性分子與核酸作用。當然，配位基性質的差異也佔著舉足輕重的角色，甚至於依配位基的不同特性而有不同的性質出現，因此，這些與核酸作用的金屬抗癌藥研發，為許多化學家致力發展的方向。

結 論

生物無機為一新的領域，需要以無機化學及生物化學做為基礎點。對無機或有機金屬化學家而言，將生物分子當作一個對金屬中心的配位基看待去研究即可。由於此兩者的進展，因為不似有機化學已有很相當成熟的理論及歷史，所以融合上有較大的困難度。近年來，這方面獲得較好的突破進展，那是由於在科學上不再分國籍的進行跨國的合作。因為在生物上許多重要酵素，在做單離、純化、鑑定、長晶體、解結構、結構分析以及化學上的性質探討，或是藥性的鑑定是極需要專業知識，單一實驗室獨立完成所有工作之可行性不大，目前趨勢是由各個具特色的實驗室，也許是本國，或是國際的科學家共同協力完成。如此，在研究成果上也顯的相當豐碩；同時，也加快對生物分子性質的了解。而在國內研究方面，有相當強的有機金屬及無機化學水準，但無法應用到生物領域，是相當可惜的。因為至今仍有許多在生物上瓶頸之突破，是需化學之專業知識的幫助，因此，生物無機發展，將會使有機金屬及無機化學更具有多方面之功能及應用價值。

參考文獻

- [1] Science, 261, 699 (1993).
- [2] "Medicinal Inorganic Chemistry", Chemical Review, 99, 2201 (1999).
- [3] Book Abstract, "The 9th International Conference on Biological Inorganic Chemistry", Minneapolis, Minnesota (1999).

Email: cccheng@chem.sinica.edu.tw.