

## 酶抑制剂类型判别的微机程序设计

仲 飞 邵翠红 高山林 李秀锦

(河北农业技术师范学院牧医系, 昌黎)

### 提 要

本文叙述了酶抑制剂类型判别的电子计算机程序。来自普通单底物酶可逆性抑制作用的实验数据经过该程序处理(包括统计、绘图、判断等), 就可较为迅速、准确地获得酶抑制作用的类型、酶促动力学曲线、 $K_m$  值和  $V_m$  值等。该程序用 BASIC 语言编写, 在 IBM 和 APPLE-II 微机上运行通过。

**关键词** 微机程序, 抑制剂类型判别, 普通单底物酶,  $K_m$  值和  $V_m$  值

### 引 言

计算机技术在生物化学上的应用受到国内外学者的普遍关注, 特别是在核酸、蛋白质、酶等研究领域已开发了大量微机应用程序<sup>[1-8]</sup>, 为生物化学的研究提供了先进的分析方法, 在酶抑制作用的研究方面, 目前国内尚未见到有关用于判别酶抑制剂类型的微机程序的研究报道。以往人们在判别酶抑制剂类型时, 需要根据实验数据进行计算、绘图、判别等一系列繁琐工作, 不仅需要消耗大量时间, 而且常因计算或作图不够精确在判别上出现误差。为较迅速、准确地获得酶抑制作用的抑制类型, 本文设计了判别普通单底物酶可逆性抑制作用类型的微机程序。

### 程序设计原理及方法

本程序以 BASIC 语言分别在 IBM 微机和 APPLE-II (64KB RAM) 微机上编写。

#### 一、输入与输出

输入程序的是来自普通单底物酶的无抑制剂时和有抑制剂时的一系列酶促反应实验数据([S] 与  $v$ )。这两套实验数据经设计的程序处理, 要求微机较为准确地输出酶抑制作用的类

型、酶促动力学重要参数  $K_m$  值和  $V_m$  值等。

#### 二、数学模型及算法

由于该程序是针对普通单底物酶抑制作用类型的判别设计的, 故采用的基本数学模型为 Michaelis-Menten 方程。数据统计处理采用最小二乘法线性回归分析方法。酶抑制剂类型的判别利用双倒数作图法根据不同抑制作用的酶促动力学曲线的特点进行判别。当两条双倒数直线近似平行(即两条直线的斜率差值占较大斜率值的百分数小于 20%) 时为反竞争性抑制作用, 否则为其它抑制作用。当两条直线相交时, 如果交点接近或完全位于纵轴时为竞争性抑制作用; 如果交点接近或完全位于横轴时为非竞争性抑制作用, 否则为混合性抑制作用。在确定两条直线的交点位置时需要做近似处理, 其方法是通过计算两条直线的交点至邻近无抑制剂直线在纵轴或横轴上的交点间距离所占无抑制剂直线在纵轴与横轴交点间距离的百分数值确定的。当该百分数值小于 20% 时, 认为两条直线交点近似位于邻近的坐标轴上。

#### 三、程序框图(见图 1—4)

### 程序应用及讨论

因 IBM 微机与 APPLE-II 微机的作图语

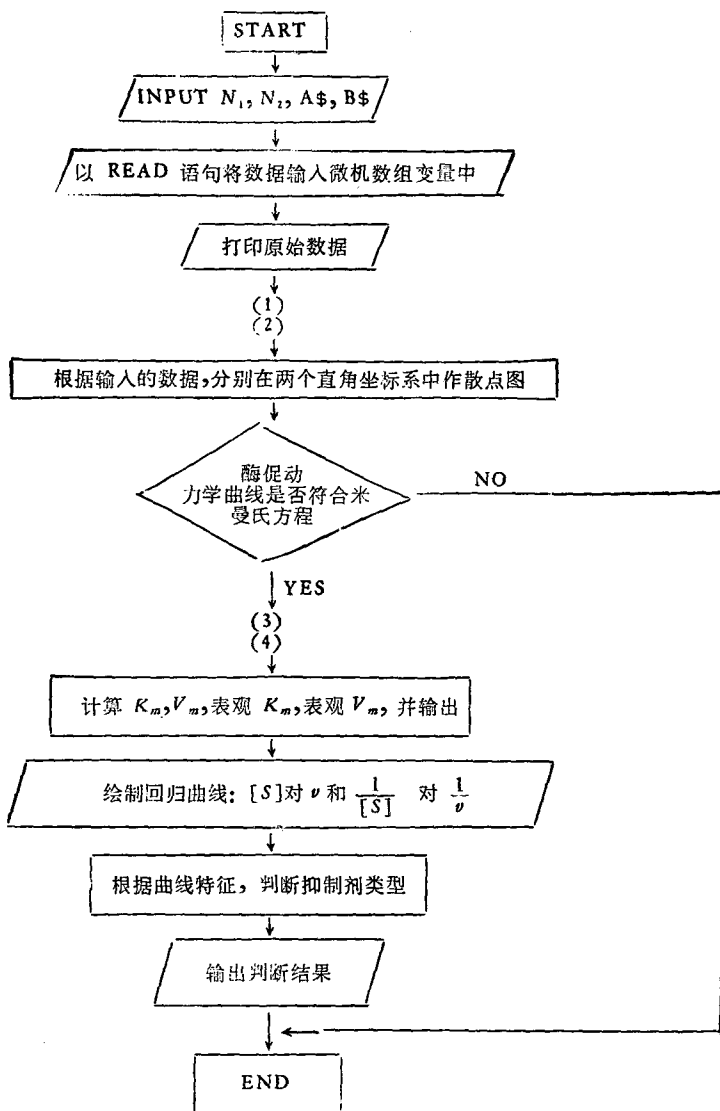


图1 主程序框图

$N_1$ 、 $N_2$  分别代表无抑制剂时和有抑制剂时实验数据的组数,  $A\$, B\$$  分别代表  $[S]$  和  $v$  的单位

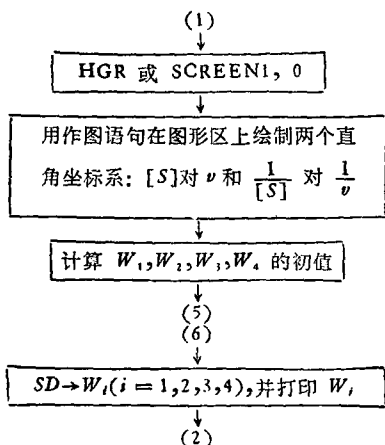


图2 作图子程序框图

$W_1, W_2, W_3, W_4$  分别代表坐标  $[S]$  轴、 $v$  轴、 $1/[S]$  轴及  $1/v$  轴每一标定刻度代表的量度

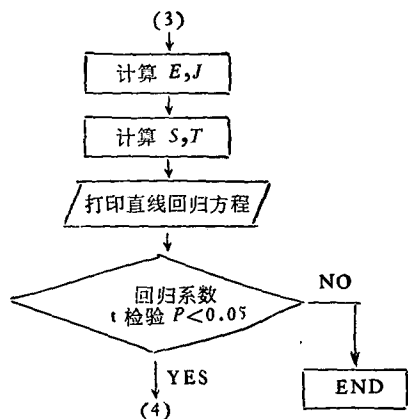


图3 线性回归分析子程序框图

$E$  为回归系数,  $J$  为回归常数,  $S$  为离回归标准差,  $T$  为回归系数显著性检验的  $t$  值

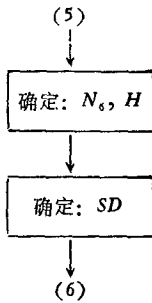


图 4 取有效数字子程序框图

$N$  代表保留有效数字的位数,  $H$  为进位处理变量,  
 $SD$  为保留  $N$  位的有效数字

句不同, 故本文设计了两套相应的程序。两套程序通过对十几例实验数据处理, 其输出的判别结果与人工判别结果完全相同。输出的  $K_m$  值和  $V_m$  值符合米曼氏方程的计算标准。下面仅给出用人工方法通过双倒数作图法判别为竞争性抑制作用的实验数据 (选自 Stryer 著 Bio chemistry, 第三版, 1988 年) 经在 APPLE-II 微机上编写的程序处理所得到的输出结果。

RUN

No. of exptl. data set without inhib. is 5  
 No. of exptl. data set in having inhib. is 5  
 Unit of  $[S]$  is " $\mu\text{mol/L}$ "  
 Unit of  $v$  is " $\text{mg/min}$ "

Without inhib.

| Item: $[S]$             | $v$    | $1/[S]$ | $1/v$  |
|-------------------------|--------|---------|--------|
| Unit: $\mu\text{mol/L}$ | mg/min |         |        |
| 3                       | 10.4   | .33333  | .09615 |
| 5                       | 14.5   | .2      | .06897 |
| 10                      | 22.5   | .1      | .04444 |
| 30                      | 33.8   | .03333  | .02959 |
| 90                      | 40.5   | .01111  | .02469 |

In having inhib.

| Item: $[S]$             | $v$    | $1/[S]$ | $1/v$  |
|-------------------------|--------|---------|--------|
| Unit: $\mu\text{mol/L}$ | mg/min |         |        |
| 3                       | 4.1    | .33333  | .2439  |
| 5                       | 6.4    | .2      | .15625 |
| 10                      | 11.3   | .1      | .0885  |
| 30                      | 22.6   | .03333  | .04425 |
| 90                      | 33.8   | .01111  | .02959 |

Does the Kin. curves accord with Mi-Men Eq.? YES  
 Without inhibitor, regression curve (Lineweaver-Burk) Eq. is af.:

$$Y = 0.22398X + 0.022406$$

b test:  $P < 0.01$

$K_m$  is 9.996  $V_m$  is 44.63

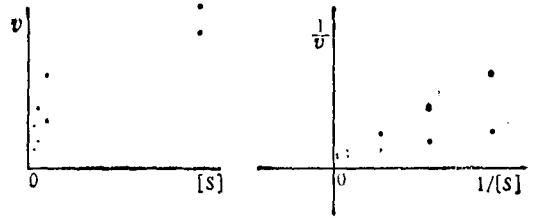


图 5

图 6

Mi-Men Eq. (Eq. 1) is af.

$$v = 44.63 \times [S] / (9.996 + [S])$$

In having inhibitor, regression curve (Lineweaver-Burk) Eq. is af.:

$$Y = 0.66632X + 0.022175$$

b test:  $P < 0.01$

App.  $K_m$  is 30.049 App.  $V_m$  is 45.096

Mi-Men Eq. (Eq. 2) is af.:

$$v = 45.096 \times [S] / (30.049 + [S])$$

$$\text{Eq. 1: } v = 44.63 \times [S] / (9.996 + [S])$$

$$\text{Eq. 1: } 1/v = 0.22397 \times 1/[S] + 1/44.63$$

$$\text{Eq. 2: } v = 45.096 \times [S] / (30.049 + [S])$$

$$\text{Eq. 2: } 1/v = 0.66633 \times 1/[S] + 1/45.096$$

This inhib. belongs in compet. inhib.

从上述输出结果可以看出, 微机判别结果与人工利用双倒数作图法判别的结果完全一致。

由于在设计的程序中编入了回归分析子程序, 实验数据经该子程序处理就可得到较为准确的回归方程, 从而保证了输出结果的可靠性。为直观地显示酶促动力学曲线的特性, 在程序中编入作图子程序, 在微机尚未对输入的实验数据进行统计分析之前, 程序使用者可通过散点图 ( $[S]$  对  $v$  和  $1/[S]$  对  $1/v$ ) 判断其实验数据是否来自普通单底物酶, 并通过人机对话的方式“通知”微机是否对其做进一步处理。另外, 由于该子程序的编入, 程序使用者还可从输出

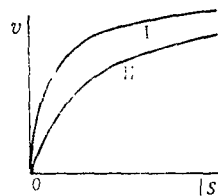


图 7

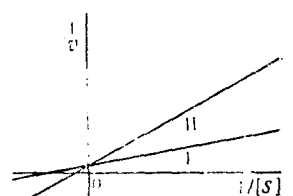


图 8

(下转第 193 页)

lular cytotoxicity)<sup>[16]</sup>。

2-5OASE 和 2-5A 不仅作为 IFN 作用细胞的媒介物,还可能作为其它外来信息的媒介物而对细胞生长、分化及生理生化活动发挥调节作用。甾类激素、生长激素、细胞分化诱导剂、某些有机试剂(如巴比妥酸、反式视黄醛)等处理某些细胞都能使细胞内 2-5OASE 活性有不同程度增加。苏云金杆菌毒素能抑制小鼠肝癌和大鼠肉瘤-45 (Rat sarcoma-45) 的生长,其中伴随 2-5OASE 的诱导<sup>[17]</sup>,热休克可导致 MDBK 细胞和 WISH 细胞 2-5OASE 活性增加,新鲜的热休克因子(HSIF)可使 MDBK 细胞的 2-5OASE 增加<sup>[18]</sup>。雌二醇 17-B 处理卵巢切除的大鼠,其 2-5OASE 水平则有明显下降<sup>[19]</sup>。可以想象 2-5A 在这些信息素作用细胞过程中扮演着重要角色。

从 2-5A 系统的复杂性、2-5OASE 和 2-5A 存在的广泛性、2-5A 生物功能和生物活性的多样性及已有的实验结果出发,我们可以认为 2-5A 是一种多功能的细胞生长、分化和生理生化活动调节因子。2-5A 与受体的结合、对蛋白质等大分子生物合成的抑制和对某些酶活性的影响是它作用的分子基础,而它的抗病毒作用、免

疫调节作用和细胞生长分化调节作用则是在细胞水平和整体水平的体现。

## 参 考 文 献

- 1 Revel M, Chabath J. *TIBS*, 1986; 11: 166
- 2 Itkes A V *et al.* *FEBS lett*, 1984; 171: 101
- 3 Rutherford M N *et al.* *EMBO J*, 1988; 7: 751
- 4 Chabath J *et al.* *J Biol Chem*, 1987; 262: 3852
- 5 Zhelkovski A D *et al.* *Mol Biol*, 1985; 19: 489
- 6 李伯良,刘新垣. *中国科学 B 辑*, 1985; (3): 230
- 7 Fedrico M *et al.* *J Interferon Res*, 1986; 6: 233
- 8 李世武等. *生物化学和生物物理学报*, 1986; 18: 171
- 9 Castora F J, Torrence P F. *J Interferon Res*, 1987; 7: 727
- 10 Benedetti A D *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 658
- 11 田培坤等. *细胞生物学杂志*, 1984; 6: 36
- 12 Black P L *et al.* *J Immunol*, 1984; 133: 2773
- 13 Schmidt A *et al.* *Nat Immun Cell Grow Regul*, 1987; 6: 19
- 14 刘新垣等. *中国科学 B 辑*, 1983; (7): 602
- 15 Mallucci M *et al.* *Scrono Symp Publ Raven Press*, 1985; 24: 165
- 16 Schmidt A *et al.* *Exp Cell Res*, 1984; 150: 292
- 17 Zakharyan, V A *et al.* *Tr Erevan Zoovet Inst*, 1986; 59: 76(Russ)
- 18 Chousterman S *et al.* *J Biol Chem*, 1987; 262: 4806
- 19 Smekens M *et al.* *Biochem Biophys Acta*, 1986; 887: 341
- 20 Tunitskaya V L *et al.* *Biokhimiya*, 1983; 48: 2199 (Russ)

[本文于1989年4月4日收到]

(上接第 221 页)

的酶促动力学曲线图形上直接观察和判别酶抑制作用的类型。为使程序使用者在坐标上方便地查寻函数变量 $\left([S] \text{ 或 } \frac{1}{[S]}\right)$  值及其与此对应的函数 $\left(v \text{ 或 } \frac{1}{v}\right)$  值,各坐标轴每一刻度所代表的量度(根据输入数字大小确定的)均以一位有效数字表示,为此程序中又编入了取有效数字子程序。

上述应用结果表明,该程序对普通单底物酶可逆性抑制作用类型的判别是有效的。程序输出内容除酶抑制作用类型的判别结果外,还可同时输出酶促动力学重要参数  $K_m$  值和  $V_m$

值及其直观、形象的酶促动力学曲线的图形。本程序虽然编入了影响程序运行速度的作图子程序,但程序运行速度仍较快,整个程序运行在一分钟内便可完成。

## 参 考 文 献

- 1 Bellon B. *Nucleic acids Res*, 1988; 16(Pt. A): 1837
- 2 Csirik J *et al.* *Comput Appl Biosis*, 1987; 3(3): 245
- 3 何东明. *生物化学与生物物理进展*, 1988; 15(3): 236
- 4 张懋弧等. *生物化学与生物物理进展*, 1987; (2): 50
- 5 Heinrichova K *et al.* *Biologia*, 1987; 42(12): 1207
- 6 Pinto G F *et al.* *Comput Biol Med*, 1988; 18(2): 135
- 7 吴新等. *生物化学与生物物理进展*, 1987; (2): 45
- 8 Koerber S *et al.* *Anal Biochem*, 1987; 165(1): 75

[本文于1989年4月6日收到]