



# 邹承鲁先生两项被收入教科书的研究成果

王志新\*

(清华大学生命科学学院, 北京 100084)

**摘要** 邹承鲁先生出生于1923年5月17日, 1951年于英国剑桥大学获博士学位。他长期从事蛋白质结构与功能的研究, 作为近代中国生物化学的奠基人之一, 在酶学研究领域做出了具有重要意义的工作。为了纪念邹承鲁先生诞辰100周年, 特将邹先生60年前完成的两项重要的研究成果(蛋白质必需基团修饰程度和活性丧失的定量关系, 酶活性不可逆抑制动力学)较详细地介绍给读者。希望通过本文的介绍, 使读者看到老一辈科学家“是如何在资源匮乏的条件下, 运用自己的聪明才智取得成就”的范例。

**关键词** 酶, 活性部位, 动力学, 化学修饰, 酶抑制作用

**中图分类号** Q51, Q55

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0067

## 1 蛋白质功能基团修饰及与活性丧失的定量关系

二十世纪五、六十年代是酶学研究的黄金时期, 用化学修饰的方法研究酶的结构与功能关系是当时酶学研究的重要内容, 这也是邹承鲁先生一直都非常感兴趣的领域。早年在剑桥大学读研究生时, 邹先生用蛋白水解酶水解细胞色素c时就注意到, 构成酶活性部位的基团虽然在空间结构上聚集在一起, 但这些氨基酸在一级序列上却并不一定是相邻的, 可以位于肽链的不同位置。接下来的问题就是, 对于一个含有几百个氨基酸残基的蛋白质分子来说, 究竟哪些基团与该蛋白质的功能直接相关? 邹先生通过查阅大量文献发现, 从20世纪30年代开始, 就有科学家用化学修饰的方法对蛋白质的结构与功能关系进行了研究, 且已积累了丰富的实验数据。但是, 以往的相关研究大都停留在定性分析的阶段, 许多文献对实验结果的描述都仅限于“某种蛋白质在经过某种试剂修饰后其功能就丧失了”。然而, 一个酶分子究竟有多少个基团被修饰了? 修饰后酶活性到底丧失了多少? 在被修饰的基团中有多少个是酶活性所必需的? 这些问题在文献中基本未予回答。

邹承鲁先生从统计学的基本原理出发, 经过深

入思考, 并根据一些已有的实验数据不断修正自己的思路, 最终得出了一个描述蛋白质功能基团修饰与活性丧失之间关系的表达式:  $a = x^r$ 。下面, 我们将给出该公式较详细的推导过程。设体系中有  $s$  个酶分子, 共有  $n$  个可以与修饰剂反应的基团; 每个酶分子有  $q$  个 ( $q=n/s$ ) 可反应基团, 其中有  $r$  个是必需的; 在这  $r$  个必需基团中, 只要任何一个被修饰, 酶分子就会丧失活性。当有  $m$  个修饰剂分子与酶分子发生反应时, 酶分子上平均每个可反应基团被修饰的分数为  $m/n$ 。若酶分子中的  $q$  个基团与修饰剂反应具有相同的速度常数且相互独立, 则  $m/n$  表示平均一个可反应基团被修饰的概率, 而  $(1-m/n)$  表示一个基团未被修饰的概率(注: 在一些酶学教科书中, 也将  $m/n = (m/s)/(n/s) = z/q$  表示平均每个酶分子中有  $z$  个基团被修饰。尽管  $m/n$  和  $z/q$  两者的数值相等, 但物理意义并不相同。在推导邹承鲁公式时, 采用  $z/q$  会造成一些概念上的混淆)。令  $A_i$  ( $i=1, 2, \dots, r$ ) 表示一个酶分子中第  $i$  个必需基团是否被修饰的事件,  $P(A_i)$  表示事件  $A_i$  出现的概率。若  $A_1, A_2, \dots, A_r$  相互独立, 则  $P(A_1 A_2 \dots A_r) = P(A_1)P(A_2) \dots P(A_r)$ 。因此, 当有  $m$

\* 通讯联系人。

Tel: 010-62785505, E-mail: zhixinwang@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2023-03-02, 接受日期: 2023-03-30

个可反应基团被修饰后,保持天然活性的酶,只能是那些所有  $r$  个必需基团都未被修饰的分子,其概率为必需基团剩余分数的  $r$  次方。剩余酶活性分数可表示为:

$$a = \frac{v}{v_0} = \left(1 - \frac{m}{n}\right)^r = x^r \quad (1)$$

或

$$a^{1/r} = x \quad (2)$$

其中  $x = 1 - (m/n)$ 。若以  $a^{1/r}$  ( $i=1, 2, 3, \dots$ ) 对  $x$  作图,仅当  $i=r$  时,相应的图呈线性关系,由此即可确定一个酶分子中必需基团的数目。邹先生还考虑了对蛋白质进行化学修饰的 6 种不同的可能情况,并结合文献中已有的大量数据,针对各种不同情况逐一进行了分析。他欣喜地发现全都与自己的理论计算相符合!邹承鲁先生于 1962 年先后在《中国科学》上发表了中、英文论文<sup>[1]</sup>。随后,邹先生与许根俊先生等以木瓜蛋白酶、胰岛素、胰蛋白酶等为材料做了相关实验,确定了这些蛋白质的必需基团数。结果表明,蛋白质分子虽然常常含有多个同类基团,但其中仅有少数为蛋白质表现活性所必需。对于酶分子而言,其活性部位仅处于整个酶分子中有限的局部区域。这一结论改变了当时的流行观点,并为后来的大量实验所充分证明。邹先生的方法在《中国科学》上发表后,并没有马上得到国际同行的重视。直到 20 世纪 70 年代,邹先生的公式和作图法才得到国际同行越来越多的引用和实验验证。1979 年, Dixon 和 Webb<sup>[2]</sup> 在其著名的酶学教科书《酶》(第三版)中,详细介绍了该方法,并将这一方法称为“邹氏作图法”(Tsou's plot)。同年,英国著名的酶动力学专家 Cornish-Bowden 在其专著《酶动力学基础》中也专门介绍了邹氏作图法<sup>[3]</sup>。2012 年,该书的第四版中依然保留了这一内容,并对邹承鲁先生做了一个简短的介绍:“他在《中国科学》上发表的论文是一个范例——一个不能与外界交流的科研工作者是如何在资源匮乏的条件下,运用自己的聪明才智取得成就”<sup>[4]</sup>。邹先生的这一方法还被收入美、英、日、中等国的教科书和专著中<sup>[5-6]</sup>。由于这项工作,邹先生和许根俊、孙玉琨、杜雨苍、赵康源、周海梦等获得了 1987 年国家自然科学一等奖。

我于 1982 年初考上了中国科学院生物物理研究所的研究生,师从邹承鲁先生。当我在中国科学技术大学研究生院上课时,从许根俊先生的《酶作用原理》一书知道了邹氏公式和邹氏作图法。不

过,该书中对于邹氏公式的介绍很简单,没有给出详细推导过程。我到生物物理研究所图书馆查阅了邹先生的论文和有关文献,发现邹氏公式仅在修饰反应为假一级反应条件下得到了证明<sup>[7-8]</sup>,而对二级反应的情况(如修饰剂滴定实验)缺少严格证明。我当时正在上《概率论》课,觉得可以用概率论的方法研究这一问题。当酶和修饰剂的浓度已知时,可以通过修饰剂对酶的滴定实验,确定酶修饰程度与其剩余活性的关系。将酶与修饰剂共同保温一定时间,当有  $m$  个修饰剂分子与酶发生反应时,没有失活的酶分子数是一个随机变量,恰有  $k$  个酶分子没有失活的概率为:

$$P(k) = \frac{\sum_{i=0}^{s-k} \frac{(-1)^i s!}{k!i!(s-k-i)!} \binom{n-r(k+i)}{m}}{\binom{n}{m}} \quad (3)$$

平均没有失活的酶分子数为:

$$\begin{aligned} \sum_{k=0}^s kP(k) &= \\ &= \frac{\sum_{k=0}^s k \left[ \sum_{i=0}^{s-k} \frac{(-1)^i s!}{k!i!(s-k-i)!} \binom{n-r(k+i)}{m} \right]}{\binom{n}{m}} = \\ &= \frac{s \binom{n-r}{m}}{\binom{n}{m}} \quad (4) \end{aligned}$$

当  $n-m \gg r$  时,

$$\sum_{k=0}^s kP(k) = \frac{s \binom{n-r}{m}}{\binom{n}{m}} \approx s \left(1 - \frac{m}{n}\right)^r \quad (5)$$

因此,剩余酶活性分数为:

$$a = \frac{v}{v_0} = \frac{\sum_{k=0}^s kP(k)}{s} = \left(1 - \frac{m}{n}\right)^r \quad (6)$$

由此可知,尽管公式(4)看起来非常复杂,在一般情况下竟然可以神奇地简化为邹氏公式。这一实例也充分显示了邹先生擅长用简单方法解决复杂问题的卓越才能。为了确认所得结果的正确性,我请给我们上课的数学老师(科学院数学所的研究人员)审阅了我的论文。两个星期后,老师告诉我——结果是正确的。1983 年,我从研究生院上完课回所开展研究工作后,向邹先生提及了这一工作,他让我先与研究所一位数学较好的老师讨论一下。由于那位老师比较忙,加之所涉及的数学模型

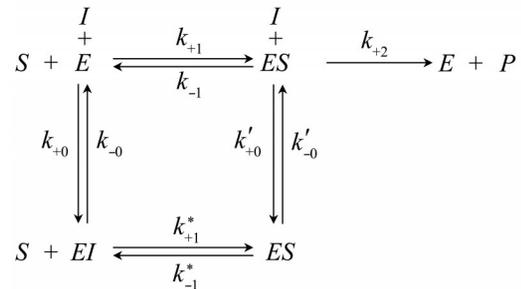
比较复杂,这一事情就被搁置了。1986年初的一天,邹先生忽然向我问及相关文章的情况,我说该论文已请数学所的老师看过,应该没有问题。邹先生便建议我单独署名,把论文投到《生物物理学报》,但文章投稿一年多,一直没有得到回复。1987年,邹先生再次问起论文投稿的情况,我告诉邹先生还没有收到审稿意见。大概是邹先生向《生物物理学报》编辑部问起此事,几个星期后,我收到了《生物物理学报》编辑部的回复及文章修改意见,论文最终于1987年9月在《生物物理学报》上发表<sup>[9]</sup>。后来,我从研究室一位同事那里得知,1987年国家自然科学一等奖的报奖名单中有我,只是在评奖时,评委认为我的文章发表不满一年,根据规定不能作为得奖人。此后,我们又将邹氏作图法推广应用到确定可逆配体结合以及蛋白质折叠必需基团(位点)数目的研究中,得到了一些有意义的结果<sup>[10-12]</sup>。正如一本教科书在介绍邹氏作图法时概括总结的:邹氏作图法确定必需基团数目的意义在于,它不仅为蛋白质化学修饰研究本身由定性描述转入定量研究提供了依据和计算方法,而且对目前日益发展的蛋白质工程来说,用这种简单而成熟的方法首先确定蛋白质的必需基团,也正是蛋白质工程设计的必要前提和手段之一。

## 2 酶活性不可逆抑制动力学理论及方法

邹承鲁先生的另一项重要科研成果是酶活性不可逆抑制动力学研究。20世纪50年代起,许多蛋白质化学家开始寻找、合成可以专一修饰酶活性中心某些必需基团的化合物,酶活性不可逆抑制动力学也因此成为这一时期的研究热点。不可逆抑制是指化学修饰剂与酶的某些必需基团形成共价键,导致酶的活性部分或全部丧失,而且酶活性不能通过透析、凝胶过滤等物理手段除去修饰试剂而得到恢复。酶活性抑制动力学研究对于阐明酶的作用机制具有重要意义,但大多数教科书中仅介绍了可逆抑制动力学,对于不可逆抑制动力学则很少提及。在完成了蛋白质分子必需基团修饰和酶活性丧失关系的理论和实验研究之后,邹承鲁先生开始思考酶活性的不可逆抑制动力学问题。

1964年夏天,邹承鲁先生在中国科学院生物物理研究所做客座教授时,找到了解决该问题的关键。其核心思想是将酶、抑制剂和底物共同保温,通过测定抑制剂存在时酶催化底物反应的动力学过

程,测定酶与抑制剂作用的动力学参数及反应机制。在抑制剂存在时,酶催化底物反应可表示为:



其中 $E$ 、 $I$ 、 $S$ 、 $P$ 、 $ES$ 、 $EI$ 、 $EIS$ 分别代表酶、抑制剂、底物、产物以及相应的复合物。 $k_{+0}$ 和 $k'_{+0}$ 分别表示抑制剂与酶和酶-底物复合物作用的正向反应速度常数, $k_{-0}$ 和 $k'_{-0}$ 则表示相应的逆向反应速度常数。需要指出的是,这一机制与通常教科书中的可逆抑制反应动力学机制相同,只是用抑制剂与酶作用的反应速度常数 $k_{+0}$ 和 $k_{-0}$ 代替了抑制常数 $K_I$ ( $K_I = k_{-0}/k_{+0}$ ),用 $k'_{+0}$ 和 $k'_{-0}$ 代替了 $K'_I$ 。由于酶催化反应的稳态在毫秒或更短的时间内即可建立,而对于不可逆抑制反应来说,酶与抑制剂发生化学修饰反应的过程通常在秒、分甚至更长的时间范围内完成。如果我们假定:a.在抑制剂存在时,酶催化反应很快达到稳态,而酶与抑制剂反应为相对较慢的过程;b.抑制剂浓度远远大于酶浓度(假一级反应条件);c.在整个反应过程中,底物浓度基本保持不变(初速度条件)。在同时满足这些条件时,酶催化反应的产物生成与反应时间的关系为:

$$[P] = \frac{v_0}{A[I] + B} \left\{ Bt + \frac{A[I]}{A[I] + B} [1 - e^{-(A[I] + B)t}] \right\} \quad (7)$$

其中:

$$A = \frac{k_{+0}K_m + k'_{+0}[S]}{K_m + [S]} \quad (8)$$

$$B = \frac{k_{-0}K_m + k'_{-0}[S]}{K_m + [S]} \quad (9)$$

$A$ 、 $B$ 分别表示抑制剂与酶反应的表现正向速度常数和表现逆向速度常数。对于不可逆抑制剂, $B=0$ ,公式(7)可简化为:

$$[P] = \frac{v_0}{A[I]} \{1 - e^{-A[I]t}\} \quad (10)$$

邹承鲁先生发现,在可逆抑制动力学方面广泛应用的底物与抑制剂之间相互竞争的概念,对不可逆抑制动力学也同样适用。不同的是,在可逆反应中,底物对酶与抑制剂结合常数的影响决定了竞争

类型,而在不可逆反应中,则是底物对抑制剂修饰酶的反应速度常数的影响决定了竞争关系。此外,邹先生还对络合型不可逆抑制动力学进行了讨论。1965年,邹先生在《生物化学和生物物理学报》上发表了他的研究成果<sup>[13-14]</sup>。就在邹承鲁先生准备用实验来验证他的理论时,一场持续了十多年的政治运动迫使他中断了这项研究。直到“文革”后,已经调到中国科学院生物物理研究所工作的邹承鲁先生才有机会继续他对酶活性不可逆抑制动力学的研究。1982年,他的研究生田维熙用胰凝乳蛋白酶对17年前提出的理论进行了实验验证,结果发表在美国《生物化学》(*Biochemistry*)杂志上,邹先生1965年提出的模型和动力学方程则作为该论文的附录<sup>[15]</sup>。邹承鲁先生与田维熙的论文发表后,很快得到了国际同行的注意,到2023年,该论文已被引用超过400次,不但是邹先生本人被引用最多的科研成果,也是那个年代中国科学家在国内做出的最受关注的工作之一。20世纪80年代,邹先生领导的研究组对酶活性不可逆抑制动力学理论和实验进行了深入研究,包括乙酰胆碱脂酶的不可逆抑制及其重活化动力学、双底物酶活性不可逆抑制动力学、胰蛋白酶慢可逆抑制动力学等<sup>[16-20]</sup>。1988年,邹承鲁先生应邀为国际重要酶学丛书《酶学进展》撰写了综述文章<sup>[21]</sup>,他是第一位在该丛书上发表综述的大陆科学家。1993年,邹先生的这项工作获得了国家自然科学二等奖。

我在读研究生的时候,就开始参与这项研究工作。大约在1986年夏天,邹先生说,他的一位美国朋友询问,酶活性不可逆抑制动力学方法是否可以用到较复杂的酶催化反应系统,由此启发我们将该动力学方法推广应用到双底物酶催化反应及其他复杂酶反应系统。我们很快就推导出了几种常见的双底物酶反应机制的抑制动力学公式,并以肌酸激酶为例,实验验证了我们的理论<sup>[18-19]</sup>。邹先生对这一研究结果非常重视,专门邀请汤佩松先生来生物物理研究所听我做报告。汤先生当时已经80多岁了,走路还不太方便。听完报告后,汤先生对我说这个问题他们已经考虑了很多年,很高兴我们解决了这一问题。此后,我们还将这一方法推广应用到其他较复杂的情况,包括慢紧密结合抑制动力学、变性剂对酶失活的影响、酶激活(复活)动力学、酶解离-聚合动力学等<sup>[22-33]</sup>。经过邹承鲁先生研究组以及国内外同行的共同努力,酶活性不可逆抑制动力学已经形成了一个完整的理论体系,许多酶学教

科书都以较大篇幅介绍了这一研究成果<sup>[5, 34-35]</sup>。

酶抑制动力学的研究,无论是对酶作用机制、新陈代谢途径等基础研究,还是对药物、毒理等应用研究,都有非常重要的意义。许多常用药物实际上就是酶抑制剂,而且不少还是不可逆抑制剂,邹承鲁先生的理论和方法为酶抑制剂类药物的筛选提供了方便且有效的手段<sup>[36-39]</sup>。希望通过本文的介绍,能引起酶学领域同行的兴趣,并将邹先生的理论和方法应用到自己的教学和研究工作中。

### 参 考 文 献

- [1] Tsou C L. Relation between modification of functional groups of proteins and their biological activity. I. A graphical method for the determination of the number and type of essential groups. *Sci Sin*, 1962, **11**: 1535-1558
- [2] Dixon M, Webb F C. *Enzymes*. 3rd ed. London: Longmans Group Ltd, 1979
- [3] Cornish-Bowden A. *Fundamentals of Enzyme Kinetics*. London: Butterworths, 1979
- [4] Cornish-Bowden A. *Fundamentals of Enzyme Kinetics*. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2011
- [5] Copeland R A. *Enzymes: a Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis*. 2nd ed. Hoboken: Wiley-VCH, 2007
- [6] Yon-Kahn J, Herve G. *Molecular and Cellular Enzymology*. Berlin: Springer, 2010
- [7] Ray W J, Koshland D E Jr. A method for characterizing the type and numbers of groups involved in enzyme action. *J Biol Chem*, 1961, **236**: 1973-1979
- [8] Asai H, Morales M F. Stochastic aspects of enzyme inhibition. *Biochemistry*, 1965, **4**: 830-838
- [9] 王志新. 邹承鲁作图法的数学证明. *生物物理学报*, 1987, **3**(3): 215-221  
Wang Z X. *Acta Biophys Sin*, 1987, **3**(3): 215-221
- [10] Wang Z X. Theoretical considerations of the Tsou plot. *J Theor Biol*, 1991, **150**(4): 437-450
- [11] Wang H R, Bai J H, Zheng S Y, *et al*. Ascertaining the number of essential thiol groups for the folding of creatine kinase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **221**(1): 174-180
- [12] Wu J W, Wang Z X. New evidence for the denaturant binding model. *Protein Sci*, 1999, **8**: 2090-2097
- [13] 邹承鲁. 酶活性不可逆改变的动力学: I. 底物影响酶与抑制剂结合速度的动力学方程. *生物化学与生物物理学报*, 1965, **5**: 398-408  
Tsou C L. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1965, **5**: 398-408
- [14] 邹承鲁. 酶活性不可逆改变的动力学: II. 酶活性改变过程中的底物反应. *生物化学与生物物理学报*, 1965, **5**: 409-417  
Tsou C L. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1965, **5**: 409-417
- [15] Tian W X, Tsou C L. Determination of the rate constant of enzyme modification by measuring the substrate reaction in the presence of

- the modifier. *Biochemistry*, 1982, **21**(5): 1028-1032
- [16] Liu W, Zhao K Y, Tsou C L. Reactivation kinetics of diethylphosphoryl acetylcholine esterase. *Eur J Biochem*, 1985, **151**(3): 525-529
- [17] Liu W, Tsou C L. Determination of rate constants for the irreversible inhibition of acetylcholine esterase by continuously monitoring the substrate reaction in the presence of the inhibitor. *Biochim Biophys Acta*, 1986, **870**(2): 185-190
- [18] Wang Z X, Tsou C L. Kinetics of substrate reaction during irreversible modification of enzyme activity for enzymes involving two substrates. *J Theor Biol*, 1987, **127**(3): 253-270
- [19] Wang Z X, Preiss B, Tsou C L. Kinetics of inactivation of creatine kinase during modification of its thiol groups. *Biochemistry*, 1988, **27**(14): 5095-5100
- [20] Zhou J M, Liu C, Tsou C L. Kinetics of trypsin inhibition by its specific inhibitors. *Biochemistry*, 1989, **28**(3): 1070-1076
- [21] Tsou C L. Kinetics of substrate reaction during irreversible modification of enzyme activity. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 1988, **61**: 381-436
- [22] Wang Z X, Tsou C L. An alternative method for determining inhibition rate constants by following the substrate reaction. *J Theor Biol*, 1990, **142**(4): 531-549
- [23] Wang Z X. Two theoretical problems concerning the irreversible modification kinetics of enzyme activity. *J Theor Biol*, 1990, **142**(4): 551-563
- [24] Wang Z X, Wu H B, Wang X C, *et al.* Kinetics of the course of inactivation of aminoacylase by 1,10-phenanthroline. *Biochem J*, 1992, **281**(Pt 1): 285-290
- [25] Wang Z X. A simple method for determining kinetic constants of slow, tight-binding inhibition. *Anal Biochem*, 1993, **213**(2): 370-377
- [26] Wang Z X, Wang H R, Zhou H M. Kinetics of inactivation of aminoacylase by 2-chloromercuri-4-nitrophenol: a new type of complexing inhibitor. *Biochemistry*, 1995, **34**(20): 6863-6868
- [27] Wang M H, Wang Z X, Zhao K Y. Kinetics of inactivation of bovine pancreatic ribonuclease A by bromopyruvic acid. *Biochem J*, 1996, **320**(Pt 1): 187-192
- [28] Wu J W, Wang Z X, Zhou J M. Inactivation kinetics of dihydrofolate reductase from Chinese hamster during urea denaturation. *Biochem J*, 1997, **324**(Pt 2): 395-401
- [29] Wu J W, Wang Z X, Zhou J M. Three-state kinetic analysis of Chinese hamster dihydrofolate reductase unfolding by guanidine hydrochloride. *Biochim Biophys Acta*, 1997, **1343**(1): 107-116
- [30] Jiang R F, Wang Z X, Xu G J. Substrate induced reactivation of spinach ribulose-1, 5-bisphosphate carboxylase/oxygenase denatured by low concentrations of guanidine hydrochloride. *Biochim Biophys Acta*, 1997, **1343**(1): 95-101
- [31] Chen Y, Wu J W, Xu G J, *et al.* Inactivation kinetics of the reduced spinach chloroplast fructose-1,6-bisphosphatase by subtilisin. *Eur J Biochem*, 1997, **248**(3): 925-929
- [32] Wu J W, Wang Z X. Activation mechanism and modification kinetics of Chinese hamster dihydrofolate reductase by p-chloromercuribenzoate. *Biochem J*, 1998, **335**(Pt 1): 181-189
- [33] Wang Z X, Wu J W, Tsou C L. The inactivation kinetics of papain by guanidine hydrochloride: a re-analysis. *Biochim Biophys Acta*, 1998, **1388**(1): 84-92
- [34] Stein R L. *Kinetics of Enzyme Action*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011
- [35] Marangoni A G. *Enzyme kinetics: a modern approach*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2003
- [36] Copeland R A. *Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery*. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2013
- [37] Zhao P L, Wang L, Zhu X L, *et al.* Subnanomolar inhibitor of cytochrome bc1 complex designed by optimizing interaction with conformationally flexible residues. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(1): 185-194
- [38] Hao G F, Wang F, Li H, *et al.* Computational discovery of picomolar Q(o) site inhibitors of cytochrome bc1 complex. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(27): 11168-11176
- [39] Lin H Y, Yang J F, Wang D W, *et al.* Molecular insights into the mechanism of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibition: enzyme kinetics, X-ray crystallography and computational simulations. *FEBS J*, 2019, **286**(5): 975-990

## Commemoration of Dr. Chen-Lu Tsou's One Hundred Years of Birth

WANG Zhi-Xin\*

(School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract** Dr. Chen-Lu Tsou (1923–2006) obtained his doctorate from Cambridge in 1951, and became one of the founders of Chinese biochemistry. He spent most of his life on protein structure and function, making a number of original contributions. To commemorate his one hundred years of birth, two of his research achievements are elaborated in detail here, one of which is relation between the functional groups of proteins and their biological activity, and the other is on kinetics of irreversible modification of enzyme activity. This commemorative article intends to share with audiences how much can be achieved by the older generations of Chinese scientists with great minds but few resources, as epitomized in the two great pieces of work by Dr. TSOU.

**Key words** enzyme, active site, kinetics, chemical modification, enzyme inhibition

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0067

---

\* Corresponding author.

Tel: 86-10-62785505, E-mail: zhixinwang@mail.tsinghua.edu.cn

Received: March 2, 2023 Accepted: March 30, 2023