

- Plenum, New York and London, 1980.
- [2] Doniach, S. et al.: *ibid.*, p. 425—457.
- [3] 中国科学技术大学:《合肥同步辐射装置预研制鉴定会资料》, 1981年, 合肥。
- [4] Teo, B. K. et al.: *EXAFS Spectroscopy*, Plenum, New York, 1981.
- [5] Shwلمان, R. G. et al.: *J. Mol. Biol.*, **124**, 305, 1978.
- [6] Cramer, S. P. et al.: *Prog. Inorg. Chem.*, **25**, 1, 1979.
- [7] Eisenberger, P. M. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **73**, 491, 1976.
- [8] Eisenberger, P. M. et al.: *Nature* (London), **274**, 30, 1978.
- [9] Cramer, S. P. et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3814, 1978.
- [10] Cramer, S. P. et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2298, 1978.
- [11] Tullius, T., et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2776, 1979.
- [12] Cramer, S. P. et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2772, 1979.
- [13] Berg, J. N. et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2774, 1979.
- [14] Powers L. et al.: *Biophys. J.*, **34**, 465, 1981.
- [15] Scott, R. A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **78**, 664, 1981.
- [16] Azaroff, L. V., *X-ray Spectroscopy*, McGraw Hill, U. S. A., 1974.
- [17] Eccles, T. K. Ph. D. Thesis: *Stanford University*, 1977.
- [18] Powers, L. et al.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **307**, 113, 1978.
- [19] Bianconi, A. et al.: *Chem. Phys. Lett.*, **59**, 121, 1978.

[本文于 1982 年 8 月 16 日收到]

金 属 硫 蛋 白

阎 脉 绍

(北京市工业卫生职业病研究所)

1957 年 Vallee 和 Margoshes 用含镉的食物喂大鼠, 结果从肾脏皮质层内分离出一种低分子量的蛋白质。它是一类与金属结合的并与金属有极大亲和力的蛋白质, 含有大量-SH, 是一种硫蛋白 (thioneins), 定名为 Metallothioneins 简称 MT。

Pulido 发现人接触镉、锌、铜以及汞等金属后肾脏内也有此类低分子蛋白质合成。MT 不仅存在于肾脏, 而且也在肝脏、心脏、睾丸以及皮肤细胞、淋巴细胞、纤维细胞和 Hela 细胞中发现。它是由金属离子诱导产生的一类特殊的具有对抗金属毒害作用的低分子量蛋白质。

一、物理化学特性及其分子组成

从分离出的 MT 测定表明: (1) 分子量为 6,000—10,000, (2) 等电点接近 pH 4, (3) 要使各种金属硫蛋白中有 50% 的金属离子发生解离的 pH 值为: Zn-MT, pH 3.5—4.5; Cd-MT, pH 2.5—3.5; Cu-MT 的 pH 为 2—3, (4) 吸收峰为: Cd-MT 为 250 nm 和 280nm; Zn-

MT 为 190nm 和 250nm; Cu-MT 为 270nm, (5) 每 1 克原子金属离子同三个半胱氨酸残基结合, (6) Cd-MT 的解离常数是 10^{-25} , Zn-MT 是 10^{-24} ; 铜离子的结合要比镉和锌更牢固。

用羧肽酶和柱层析法测定哺乳类动物(马、家兔、大鼠和小鼠等)肾脏内 MT 蛋白质分子中氨基酸组成和排列顺序(图 1), 说明这些诱导合成的 MT 除了金属离子的数目和氨基酸排列顺序有差异外, 基本结构是一致的, 都是由 61 个氨基酸组成的多肽链, 其中半胱氨酸的含量最高, 约占 33%, 丝氨酸 14%, 赖氨酸 13%, 一般只含一个蛋氨酸。而且半胱氨酸在肽链上的位置也都相同(图 2)。

MT 分子多肽链的氨基端和羧基端分别是 N-乙酰蛋氨酸及丙氨酸。MT 分子内含有双硫键或自由的-SH。所有的半胱氨酸侧链都与金属离子相结合, 形成硫醇复合物。

人肝脏内诱导合成的 MT 与动物体内合成的 MT 基本相似。Kagi 氏分析了人肝脏内诱导合成的 Zn-MT, 它占整个肝脏湿重的 0.002

马 MT-1A AC-M DPNCSCPTGGSCCTCAGSCCKCKE^ACRCTSCCKKSCCSCCPGGCCARCAQGCVCCKGASDKCCSC A-OH
 马 MT-1B AC-M DPNCSCVAGE^ASCCTCAGSCCKCKQCRCA^ASCCKKSCCSCCPVGC^AAKCAQGCVCCKGASDKCCSC A-OH
 兔 MT-B X-M DPNCSCAADG(SC,T,C,A,T,S,C)KCK^A_ECKCTSCCKKSCCSCCPSGCAKCAQGCICKGASDKCCSC A-OH
 小鼠 MT-I AC-M DPNCSCSTGGSCCTCTSSCA^ACKDKCKCTSCCKKSCCSCCPVGC^ASKCAQGCVCCKGAA^ADKCTCC A-OH
 小鼠 MT-II AC-M DPNCSCASD^AGGSCSCAGACKCKQCKCTSCCKKSCCSCCPVGC^AAKCSQGCICKQASDKCCSC A-OH
 大鼠 MT-2 AC-M DPNCSCATD^AGGSCSCAGSCCKCKQCKCTSCCKKSCCSCCP... (部分序列)

1 10 20 30 40 50 60

图 1 MT 分子中氨基酸排列顺序

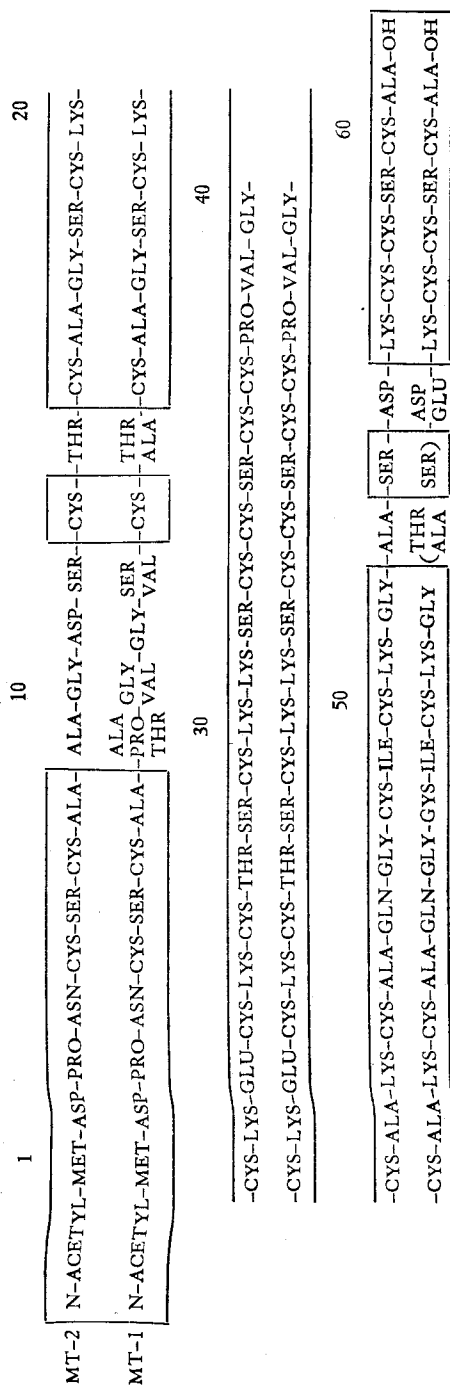


图 3 人肝脏 MT 的主要结构

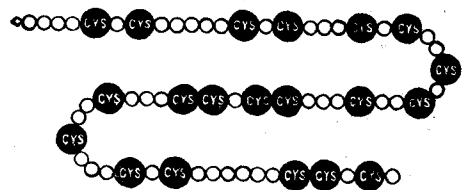


图 2 半胱氨酸(●)在 MT 分子肽链上的分布模式

—0.01%，说明与 Zn^{2+} 代谢有密切关系。MT 有两种类型， MT_1 和 MT_2 。人肝脏 MT 氨基酸排列顺序见图 3。

MT_2 含有七个 Zn 离子和 20 个半胱氨酸残基，Zn 离子结合在硫醇盐键上。 MT_1 与 MT_2 的氨基酸排列有差异，但吸收曲线基本一致。

二、生物合成

MT 是在体内由金属离子诱导合成。如动物的食物中 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 及 Cd^{2+} 量增多，则其肝、肾及肠内合成的 MT 的量也相应增加，诱导合成 MT 的速度也加快，约为 4—10 小时。

确证 MT 是由金属离子诱导合成的最有力的实验证据是，当动物预先注射放线菌素 D 或放线菌素酮后，合成 Zn-MT 和 Cd-MT 的能力受阻，但机制至今仍不清楚。只是发现，动物注入 Cd^{2+} 或 Zn^{2+} 后，肝细胞内 poly-mRNA 的含量增多（2—4 倍）。还发现放线菌素 D 可抑制 mRNA 的合成，MT 的合成。

1. Cd-MT 与 Zn-MT 的生物合成

Cd-MT 的合成不仅在肝和肾脏进行，而且还在软组织，胰脏，脾脏，胎盘以及红细胞与血浆内进行，肝与肾脏内合成的量要比其他部位大得多。它也具有两种类型， $Cd-MT_1$ 和 $Cd-MT_2$ 。其氨基酸含量见表 1。

经蛋白质合成抑制剂实验证实，肾脏合成的 Cd-MT 是由原有的 mRNA 诱导合成，而肝脏 Cd-MT 则需经先诱导合成新的 mRNA 后，再合成 Cd-MT。故肝脏合成 MT 的速度慢。Cd-MT 的生物半衰期，肾脏内为 5 天，肝脏内为 2.8 天。

Kägi 等用含多种金属离子的水喂马，发现其肾脏皮质层内 Cd 含量增高 61 倍。Zn 量升高 35 倍，其它离子没有明显改变。经分析肾脏内的 Cd 与 Zn 是与 MT 上的-SH 结合，形成了 Cd-MT 和 Zn-MT。其中 Cd 占 2.9%，Zn 占 0.6%，S 占 4.1%。

表 1 大白鼠肝脏 Cd-MT 的氨基酸组成 (%)

	Cd-MT ₁	Cd-MT ₂
Lys	13	14
Asp	8	7
Thr	6	4
Ser	12	12
Glu	3	7
Pro	4	5
Gly	9	7
Ala	5	9
Cys	33	30
Val	3	2
Met	2	1
Ile	1	1
Leu	1	1

2. 其他 MT 的生物合成

Hg-MT 是在肾脏内合成，分为三种类型，生物半衰期为 4.4 天。

诱导合成的 MT 在动物组织中生物半衰期是不同的：例如 Zn-MT 在肝脏内为 18—20 小时；Cu-MT 为 12 小时。Cd-MT 在肝脏内为 2.8 天，在肾脏内为 5 天。大鼠的肝脏和肠内可合成 Cu-MT，肝与肾内可合成 Pb-MT。并发现动物体内合成的 MT 可进入胎儿组织。

三、对金属离子代谢的影响

1. 对 Zn^{2+} 代谢的影响

大鼠注射放线菌素 D 后，体内合成 MT 的过程受阻，同时肝脏含锌量的下降，说明它与 Zn 离子代谢有关。最近还发现，当环境发生改变（冷、热、剧烈运动以及 CCl_4 中毒时），大鼠肝脏内 Zn-MT 合成的量明显增多。

Zn-MT 有促排 Zn^{2+} 的作用。以小剂量的 Zn^{2+} 喂大鼠，体内合成 Zn-MT，再给以大剂量的 Zn^{2+} ，此时尿粪中有大量的 Zn^{2+} 排出，排出量正是 Zn^{2+} 给入的量。

2. 对 Cu^{2+} 代谢的影响

Davies 等发现，当大鼠服用含 Cd^{2+} 的食物后即对 $^{67}Cu^{2+}$ 的吸收能力减低，但发现它与体内经 Cd^{2+} 诱导合成的低分子蛋白质的结合量

增多,说明 MT 对 Cu^{2+} 的吸收有影响。同时还发现,当肾脏发生病变时,肾脏内有大量的 MT 蓄积。又由于哺乳类动物肝与肠内的 Cu^{2+} 是与 MT 结合在一起的,所以 Cu-MT 对肠内 Cu^{2+} 代谢也有影响。

四、Cd-MT 对金属中毒的保护作用

Sanai 等人用大鼠实验,第一组腹注 $\text{Pb} \cdot (\text{NO}_3)_2$ 10 mg/kg 体重,48 小时后再注射 50 mg/kg 体重,第二组一次腹注 50 mg/kg。结果第二组动物体重下降,肝肾重量增加,而第一组动物没有变化,说明低剂量 Pb^{2+} 的预先注入,在体内合成了 Pb-MT,对 Pb^{2+} 的中毒,起了保护作用。

同样用 3 mg CdCl_2 /kg 体重的剂量给小鼠腹注,观察 18 天,结果发现肝肾中 Cd^{2+} 浓度达 250 μg 时都未出现中毒症状。这是因为大部分 Cd^{2+} 与蛋白质结合生成了 Cd-MT 的缘故。

Cd 中毒时-SH 酶亮氨酸氨基肽酶和 2,5-羟胆钙化醇-1-羟基酶活性受抑制。但以小剂量 Cd^{2+} 给动物时,酶活性不受抑制,这可能是 Cd^{2+} 在体内合成了 Cd-MT,从而保护了酶的活性。Cd 中毒时可损伤睾丸,但如预先注射 Cd-MT,则不受损伤,胎鼠也不发生畸形。

Squibb 等人观察了对金属中毒保护作用的剂量效应关系,大鼠口服 Cd^{2+} 20 mg/kg,24 小时后有对抗 100 mg Cd^{2+} /kg 的作用,若先注射 100 mg Cd^{2+} /kg,大鼠发生中毒后再给予小剂量的 Cd^{2+} ,这时就不起保护作用了。不仅如此,

动物若先给予小剂量的 Hg^{2+} 、 Zn^{2+} 或 Cu^{2+} 等金属阳离子也对镉中毒起保护作用。

小剂量的金属离子在体内诱导合成的 MT 对金属中毒起到了保护性效应,其原理可能是金属硫蛋白上的-SH 与金属离子结合,防止了金属离子在体内的蓄积,从而保护了组织不被金属离子损害。

参 考 文 献

- [1] Vallee, BL et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4813, 1957.
- [2] Pulido, P. et al.: *Biochemistry*, **5**, 1768, 1966.
- [3] Kägi JHR et al.: *J. Biol. Chem.*, **249**, 2537, 1974.
- [4] Kojima, Y. et al.: *Science*, **3**, 90, 1978.
- [5] Tsahoo, H. et al.: *J. Biol. Chem.*, **253**, 4172, 1978.
- [6] 木村正己:《蛋白质核酸酵素》,25,8, 1980.
- [7] 木村正己:《代谢》,12,3, 1975.
- [8] Kägi, JHR: 8th International Congress of Biochemistry, Switzerland Sept., 1970. Abstracts pp. 130.
- [9] Richards, M. P. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **156**, 505, 1977.
- [10] Andersen, R. D. et al.: *Biochem. J.*, **175**, 841, 1978.
- [11] Shaikh, Z. A. et al.: *Fed. Proc.*, **29**, 298, 1970.
- [12] Feldman, S. L. et al.: *Biochem. J.*, **160**, 583, 1976.
- [13] Kägi, T. H. R.: *Pror. 5th Internat. Cong. Biochem.*, **130**, 1970.
- [14] Oh S. H. et al.: *Am. J. Physiol.*, **234**, 282, 1979.
- [15] Davies, N. T. et al.: *Life Sci.*, **20**, 955, 1977.
- [16] Sanai, G. et al.: *J. Occup. Med.*, **14**, 301, 1972.
- [17] Squibb, K. S. et al.: *Exptl. Mol. Pathol.*, **25**, 163, 1976.

[本文于 1982 年 4 月 19 日收到]

抑 素 的 负 反 馈 作 用 与 肿 瘤

苏 同 进 易 希 璋

(山东大学生物系、光学系, 济南)

本文基于抑素的负反馈作用及肿瘤是正常组织的不稳定生长这二个基本事实,把生物体看成是处于远离平衡态的开放体系,按化学动

力学建立抑素在生长调节中的数学模型,进而,利用分支理论对抑素与肿瘤之间的关系作了以下初步探讨。