

拟, 对此他们用下述简单的例子来说明: 一个五层的阵列, 这五层检测的双眼视差(d)分别为 0, ± 1 , ± 2 (图 8a)。每层由 21 个检测视差的神经元(或核团)所构成, 神经元所对应的视野(这儿为一维情况)的位置为 x 。视觉刺激也取一维的随机点立体图对(图 8b), 它由 21 个黑点或白点所组成, 其中编码 1 表示黑点, 0 表示白点。 $l(x)$ 与 $r(x)$ 分别为左右眼接受的刺激。所给的这对随机点图对的中间七个点已具有了 $d = -2$ 的双眼视差。当把这两个随机点图对分别同时呈现于左、右眼时, 就会兴奋视皮层的双眼视差检测神经元。检测双眼视差为 d 的那一层的神经元兴奋模式可如下得到。固定呈现右眼的随机点图, 把呈现左眼的随机点图朝左边移动 d 个位置。这时, 当 x 位置上两图对对应的点编码相同时, 则此处的双眼视差神经元被兴奋, 记为 1, 反之不兴奋, 记为 0, 脱空的位置用 Δ 表示。如此可得出整个双眼视差检测皮层上的兴奋模式(图 8c)。它是神经网络的初始状态, 神经元间再通过竞争和协作作用, 最后趋于平衡态。这个过程认为是在呈现图对到出现深度知觉的时间内进行的。从上节分层模型得到的结果可以确定出平衡态时的神经网络中的兴奋模式, 即同一视差内若干兴奋性相邻神经元联合成一片, 不同视差的神经元相互抑制。图 8c 中细线框内的部分给出了这个网络达到平衡时最终的兴奋模式, 在 0 视差背景上, $d = -2$ 处有 7 个神经元 ($x = 8 \rightarrow x = 14$) 处于兴奋状态, 可以看到它正确地检出了随机点图

对中的深度位置。另外, 体视中的磁滞效应(即一旦看出深度后, 即使把刺激减弱到开始看出深度所需的刺激阈值以下, 深度知觉仍可保持)也可用此模型加以解释。

五、结 语

以上介绍了近年来神经系统中竞争和协作问题的研究概况, 着重于有关这些现象的理论模型。虽然这方面的工作刚刚兴起, 但其重要性正日益为人们所认识。研究者们认为, 竞争和协作的相互作用是神经系统信息加工中的相当普遍的现象, 这方面的研究也许能对大脑机制的了解提供一条新的途径。

参 考 文 献

- [1] Kilmer, W. L. et al.: *International Journal of Man-Machine Studies*, 1, 279—309, 1969.
- [2] Didday, R. L.: *Mathematical Biosciences*, 30, 169—180, 1976.
- [3] Lettvin, J. Y. et al.: *Proceedings of the IRE*, 47, 1940—1951, 1959.
- [4] Ingle, D.: *Brain, Behavior and Evolution*, 1, 500—518, 1968.
- [5] Julesz, B.: *Foundations of Cyclopean Perception*, University of Chicago Press, Chicago, 1971.
- [6] Dev, P.: *International Journal of Man-Machine Studies*, 7, 511—528, 1975.
- [7] Arbib, M. A.: *Annals of Biomedical Engineering*, 3, 238—274, 1975.
- [8] Metzler, J.: *Systems Neuroscience*, Academic Press, N. Y., 119—165, 1977.
- [9] Amari, S., and Arbib, M. A.: *Competition and Cooperation in Neural Nets*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982.

[本文于 1983 年 7 月 7 日收到]

锰在光合作用放氧过程中的可能机理

梅 镇 安

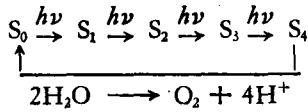
(北京大学生物系)

早在三十年代, Hopkins 证明小球藻的生长必须有锰的存在, 随后许多人亦发现自养放 O_2 的有机体的生长, 不可缺少锰, 而且, 知道锰与光合作用有关。直到 1955 年 Kessler 才发现

它与放 O_2 有关, 并且, 推测锰的作用部位在光系统 II 的氧化侧。近几年来才有实验证据支持了这个推测。

人们普遍认为光合作用释放的氧来源于

水,但对放氧的机理仍然是一无所知,待 Kok 与 Joliot 同时独立地发现放 O₂ 的四步周期性后,对放 O₂ 机理,提出了四步的 S 模式:



与此同时还进行了动力学方面的研究,以及寻找了各种有关因素,进一步证明锰参与了放 O₂ 机制。而且证明锰在放 O₂ 过程中,有动态变化^[1]。Spector 与 Winget (1980) 报道分离获得了与放 O₂ 有关的含锰蛋白^[2]。

现在从以下几方面对锰与光合放 O₂ 的可能关系加以评述。

一、锰与光系统 II 的关系

缺锰后对光系统 II 活性有一定的影响。人们从富含光系统 II 颗粒中除去锰,然后,再观察缺锰后产生的情况,判断它的作用部位。这是研究光合作用机理的常规手段。

用高浓度的 Triton X-100,可以使锰从叶

绿体中释放出来;从灰色链霉菌 (*Streptomyces griseus*) 中,提取所得到的链霉菌蛋白酶 (Pro-nase),如果用它消化叶绿体亦能使锰释放出来^[3]。干扰剂 (Chaotropic agents)^[4],高浓度碱性 Tris 缓冲液^[5],在中性 pH 下,低浓度的 NH₂OH 亦都能使锰从蛋白质中释放出来^[6]。最后二种处理对放 O₂ 有专一的抑制作用。NH₂OH 是抑制光活化作用的。但是,用 Tris 处理后,发生的抑制作用是部分可逆的,可以用还原的 DCPIP (2,6 二氯酚)或其他还原剂,在暗中保温,得到部分的恢复^[7]。

用上面这些方法最大限度只能将叶绿体中结合的锰释放 2/3,还有 1/3 结合得非常紧密,非彻底破坏叶绿体,不能释放出来。因此,人们认为叶绿体中锰库有两种,并有大小之分。每一个光系统 II 作用中心大约含有六个锰原子,其中四个结合得比较疏松,经过上述的各种处理即可将它们释放出来。并且,它们对放 O₂ 与光系统 II 的其他光化学活性亦有不同的影响,今将结果列于表 1。

表 1 从光系统 II 颗粒去锰后对光系统 II 活性的影响

光化学活性 处理方法	放 O ₂	EPR 讯号 II _{rf}	P ₆₈₀ 的还原	原初电荷分离
高温 35° 50℃	失去锰后停止放 O ₂	快速讯号 II _{rf} 转变成讯号 II _f	—	无影响
NH ₂ OH ≤ 5mM	失去 2/3 锰后 停止放 O ₂	—	还原速率下降	无影响
0.8M Tris	失去 2/3 锰后 停止放 O ₂	讯号 II _{rf} 转变成讯号 II _f , 反 应速率下降 1000 倍	—	无影响
pH < 5	失去锰后停止放 O ₂	讯号 II _{rf} 转变成讯号 II _f , 全 部锰失去后,讯号 II 消失	还原速率下降	无影响
Mg ²⁺ ≥ 0.2M	失去 2/3 结合的锰后 即停止放 O ₂	讯号 II _{rf} 转变成讯号 II _f	—	—

二、叶绿体中锰含量的测定

Anderson 等最早用毛地黄苷处理菠菜叶绿体后,部分分离后的各组分作为材料,进行了多种微量元素 (镁、锰、铁与铜) 的测定,发现与放 O₂ 有关的颗粒 (10,000g 离心的沉淀颗粒,即光系统 II 颗粒) 的含锰量与叶绿素含量的比值为 1.98;而主要含有光系统 I 的颗粒,该比值却为

0.41。它们之间相差四倍。

叶绿体内除去与蛋白结合的锰外,尚有游离的锰,它们与放 O₂ 无关,而且,能够被 EDTA 螯合,而与放 O₂ 有关的锰不能被 EDTA 螯合^[8]。

通常用原子发射光谱法测定微量的锰,这样破坏了叶绿体,而且,只能得到一个总量,不能区别和蛋白结合的锰与游离的锰。

由于二价的锰离子有典型的 EPR 讯号，灵敏度可高达 $10^{-6}M$ 。最令人感兴趣的是可以进行无损伤测定。经过适当的处理，还可以区分蛋白结合的锰与游离锰的含量，以及观察结合锰的动态变化。下面将评述近几年来，用 EPR 方法对叶绿体含锰量的研究工作。

虽然，二价锰离子有典型的 EPR 讯号，叶绿体中亦的确存在二价锰离子，观察光合作用过程中 EPR 讯号的初始阶段，人们都认为不显示锰的 EPR 讯号。

Lozier 等人^[9]在各种不同条件下，抑制水与光系统 II 之间的电子传递情况，锰离子被释放后可明确地看到 Mn^{+2} 的 EPR 讯号，如图 1 所示。

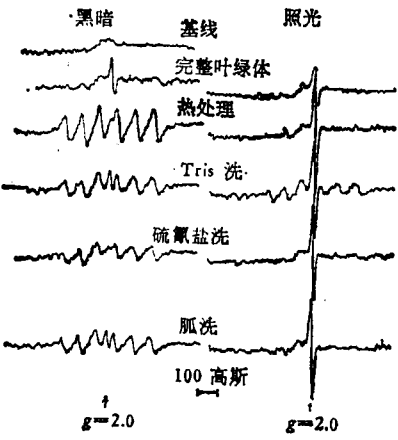


图 1 不同条件下叶绿体的 EPR 谱线

实验条件：用红光与黑暗处理，所用叶绿体悬浮液的浓度相当于每一毫升含一毫克叶绿素；介质：0.4 M 蔗糖；0.05M Tris-HCl 缓冲液 (pH=7.4) 与 0.01M NaCl

如果，外加 Mn^{+2} ($3 \times 10^{-4}M MnCl_2$) 于 Tris 洗过的叶绿体悬浮液中，可以看到锰的 EPR 典型讯号 $g = 1.94$ 。该讯号随着红光照射时间而减少，这就表明 Mn^{+2} 进行了光氧化作用。如加入 DCMu, $g = 1.94$ 的 EPR 讯号强度不变 (图 2)。

Theg 与 Sayre^[10] 于 1979 年发现叶绿体在水的氧化过程中，可以观察到 Mn 的 EPR 谱线与光有关。他们观察了五种植物：豌豆，白花三叶草，浮萍，菠菜与莴苣，前三者有明显的讯号，后二者没有。因而，他们认为这种差别可能

是由于各种植物所含游离锰的量不同所引起。他们进一步用螯合剂 EDTA 或其他阳离子 (Ca^{++} 或 Mg^{++}) 可以将这些游离的锰除去。

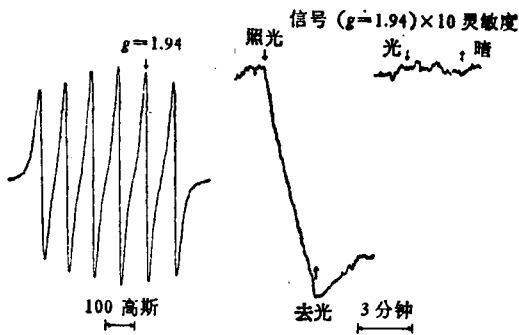


图 2 外加 Mn^{+2} 的光氧化作用

实验条件：[Chl] = $30\mu g/ml$ ，加入 $10\mu M$ Ferredoxin 与 $10^{-4}M MnCl_2$ ，其他条件同图 1

Blankenship 等人^[11]证明类囊体腔内的锰，在正常条件下不能扩散到介质中来。

最近又有一种新的方法称扩散 X 射线荧光光度法 (extended X-ray fluorescence Spectroscopy, EXAFS)，灵敏度可以达到每 1000 个叶绿素分子含 2 个锰原子，而且，不受植物所含其他物质的干扰。

三、含锰蛋白的提纯与分离

虽然，对光合作用放 O_2 的化学变化还处于推测阶段，但是，人们普遍接受四步模式，每步积累一个氧化当量，即须要四个氧化当量，才能放出一个分子的氧。同时亦承认有一个放 O_2 酶系统存在，它很可能是一个含锰的蛋白。因而，科学工作者都企图提取到这样的蛋白质，但无结果，直到 1974 年以后，从各种植物与藻类中提取才获得成功。

今将不同植物中，提取所得的锰蛋白的情况归纳在表 2。

表 2 与光合作用有关的锰蛋白的性能

提取者	蛋白质来源	结 果
Lagoutte-Duranton (1975)	玉米	1. 分子量: 25000 2. 每 1 毫克蛋白质含 240 毫微克锰 (相当于每 8 个蛋白质分子含 1 个锰原子)

续表 2

提取者	蛋白质来源	结 果
Henriqus-Park	菠菜	3. 结合的 Mn 不能被 Tris-HCl pH 缓冲液除去 4. 认为 Mn 原子主要起结构功能 (片层的垛叠) 1. 收集到两个可溶性蛋白组分: a. 分子量 ≥ 25000 b. 分子量 < 25000 2. 每一组分蛋白质的含锰量如下: a. 每毫克蛋白质含锰 40 毫微克 b. 每毫克蛋白质含锰 240 毫微克 3. 认为这些组分主要起结构的作用, 胜于直接参与光合作用
Foyer-Hall (1979)	菠菜、莴苣、豆类与小麦	1. 收集到三个蛋白质组分, 分子量分别为 23,000, 26,000 与 29000 2. 每毫克蛋白含锰量为 50—70 毫微克 3. 该含锰蛋白对氧化物敏感具有过氧化物歧化酶的活性
Tel-or-Avron	藻类	1. 分子量 < 1000 2. 球质体的含锰量为每 61 个叶绿体 1 个克原子锰 3. 当重新组合球质体碎片时, 含锰蛋白可增加放 O_2 量 (从每毫克叶绿素每小时放 O_2 $4\mu\text{mol}$ 增加到 $44\mu\text{mol}$)
Holdsworth-Arshad (1977)	硅藻	1. 色素-金属-蛋白复合体分子量为 850000, 其成分为: a. 色素: Chla 40 个分子 Chlc 20 个分子 岩藻黄素 20 个分子 b. 40 蛋白质亚单位 c. 金属离子: 8 个克原子铜与 0.6—2.0 克原子锰 2. 该铜锰色素蛋白复合体被认为参与了光系统 II 放 O_2 的初始步骤
Spector-Winget (1980)	菠菜	1. 分子量: 65000 2. 每一蛋白单位结合二个锰原子 3. 结合的锰可被 0.8M Tris-HCl (pH8) 缓冲液除去 4. 将锰蛋白与酯粒体重组, 能恢复原有放 O_2 能力的 85% 5. 认为含锰蛋白可能是水氧化酶系统的一部分

四、锰在放 O_2 过程中的可能机制

目前, 一般都认为含锰复合蛋白参与了光合作用的放 O_2 反应。但是, 对于这些反应的机理依然不了解。根据 Kok 与 Joliot 所提出的四步放 O_2 模式, 必须存在五种状态的化学中间物 (S_0, S_1, S_2, S_3 与 S_4), 通过丢失电子, 逐步提高氧化水平。每一步增加一个氧化当量, S_4 是最高氧化水平。通过质子磁性共振弛豫速率

与叶绿体的热致发光测量, 都推测出锰原子参与了各 S 状态的氧化还原^[12]。它的功能很可能是光合作用放 O_2 过程中的一个氧化还原的调节剂。

在良好的条件下, 可以直接应用 EPR 技术检测顺磁性的 $Mn(II)$ 。在叶绿体中, 在室温条件下, 当结合的 Mn 从光合膜释放出来后, 才能测得 $Mn(II)$ 的 EPR 讯号。氧化水平高的 Mn 原子 [如 $Mn(III)$ 或 $Mn(IV)$] 是 EPR 技术所不能测定的, 因而从光合膜上释放出来的 $Mn(II)$ 的量是否有可能间接地反映结合的 Mn 的动态, 值得研究。在有氧化剂或还原剂存在下, 照光或不照光; 连续光照或闪光照射等条件下, 研究了热处理叶绿体的 $Mn(II)$ EPR 讯号的变化, 发现结合的 Mn 的光氧化作用与光系统 II 密切相关; 在一系列闪光作用以后, $Mn(II)$ EPR 讯号的变化亦有如放 O_2 量的四个周期性的变化。并且证明第一第二步 Mn 原子被连续氧化, 但是在第三步进行了部分还原。因此, Mn EPR 测定可以检测它的结合氧化态的动态变化。

从质子弛豫测定中, 知道叶绿体膜中存在各种氧化状态的 Mn 的混合体 [$Mn(II)$, $Mn(III)$, $Mn(IV)$...]。因此, 用 EPR 测定从膜释放的锰, 必定反映结合氧化状态中 $Mn(II)$ 的相对量 (比例)。 $Mn(II)$ 在水中以六水复合体稳定存在。因此, 所有被释放的 $Mn(II)$ 全部能被 EPR 测定。而 $Mn(III)$ 在水相中很活泼, 它可能发生下列的变化: $2Mn(III) \rightarrow Mn(II) + Mn(IV)$, 而 $Mn(IV)$ 常常以 MnO_2 沉淀。因此, 释放出来的 $Mn(III)$ 只有一半能被 EPR 测得。没有任何 $Mn(IV)$ (从膜上释放的) 能被 EPR 测定。而亦可能高价结合锰与体内的还原物质被部分还原或全部还原成为 $Mn(II)$ 被释放。

当样品连续照光时, 热处理后, 释放的 $Mn(II)$ 较少。即使加入 $K_3Fe(CN)_6$, 亦不能免除连续照光的影响, 只有加入 H_2O_2 可以逆转。在照光以后, 一些 EPR 不能测定的高价 Mn 离子与 H_2O_2 作用产生 $Mn(II)$, 因而加强了 EPR

可测讯号。 H_2O_2 的反应与 pH 有关。推测这些与 H_2O_2 反应的高价 Mn 离子可能是以 MnO_2 形式存在。从这些实验的结果可以看到光系统 II 抑制剂的影响, Mn 的 EPR 讯号与放 O_2 有平行的周期性, 因此推测结合的 Mn 是与放 O_2 密切相关, 即 Mn 参与了放 O_2 的机制。

1. Govindjee 等人的推测^[12]

Govindjee 等人用质子释放时间的长短来看结合 Mn 的氧化状态。他们认为在暗适应的叶绿体中存在各种氧化状态锰的混合物。锰原子最普通的氧化状态是: $Mn(II)$, $Mn(III)$ 与 $Mn(VII)$, 而对生物来说前二者为最有意义, 它们可形成稳定的复合物, 在适当的化学环境下, 它们可以相互转换。对光合作用放氧过程, 须要积累电荷, 正如 Earley 所建议, 可能是多锰复合物既有 $Mn(II)$ 又有 $Mn(III)$ 。如果在放氧的叶绿体中的情况亦是如此, 那末 H^+ 弛豫速率下降势必增加了氧化势(氧化剂)将 $Mn(II)$ 氧化成 $Mn(III)$, 反之, 如果增加了还原剂, 则 $Mn(III)$ 被还原成 $Mn(II)$, 因此通过 H^+ 的弛豫速率可以检控 Mn 的价态改变的 动力学, 亦即电荷积累(S)的动态。现在核磁弛豫应用于叶绿体类囊体膜还须要进一步考验。

Govindjee 根据质子磁共振弛豫速率测定, 认为放 O_2 复合体含有 4 个 Mn 原子, S_3 中的 Mn 较 S_0 中的 Mn 还原性更强, 而且认为只有 $Mn(II)$ 与 $Mn(III)$ 参与循环。

他推测锰原子在放氧过程中的可能机制如图 3。各 S 状态是双锰核复合体第一步从 $S_0 \rightarrow S_1$, 复合体增加电荷是与从 H_2O 来的 HO 基

结合, 而释放一个 H^+ 。第二步 $S_1 \rightarrow S_2$ 拮抗离子 A^- 介入而不释放 H^+ , A^- 可能是无机离子如 Cl^- 。最近证明 Cl^- 与锰蛋白结合在第三步 $S_2 \rightarrow S_3$, 并与另一个 OH 结合, 二个电子转移给 Mn 原子因此降低氧化水平, 提高了结合氧的水平。达到过氧化水平。最后一步 $S_3 \rightarrow S_0 + O_2$, 从结合的 O_2 除去二个电子而形成氧气。释放剩下的 H^+ 使 Mn 原子复原。

2. Calvin 的模拟实验^[13]

Calvin 最近进行了一些光合作用的模拟实验, 他所获得的结果, 与前面已经提到的几点是一致的: (1) Mn 原子与蛋白质结合而参与放 O_2 机制, (2) Mn 以多种价态 (II、III、IV) 的形式参与变化。但 Mn 究竟以什么化合物出现; 无机盐一离子型或是有机络合的复合离子。他提出了一个简单的锰卟啉的设想。为了模拟绿色植物中的反应, 它必须积累四个电子。一个锰卟啉能够积累 4 个电子的唯一途径是分二次进行, 每次积累二个。因此, 设想在放 O_2 反应中, 同时有二个锰原子参加, 它们的氧化数从 II 而 III 而 IV, 又再回到 II, 这些反应必须要在一个控制系统中, 才能产生四个电子的一种复合物。因此, 他们人工合成双锰核化合物(即每一复合物含有二个锰原子)。前面我们介绍了 EPR 技术, 可以不毁坏植物, 而测得 Mn 的价态的改变。用 EXAFS 法测定 Mn 的存在, 而不受植物体内存在的其他物质干扰。这个方法可用于冰冻的叶绿体样品, 它的灵敏度可测锰含量大约是每 1000 叶绿素分子只含二个 Mn 原子, 测得的 X 散射干涉谱, 只显示 Mn 原子与它

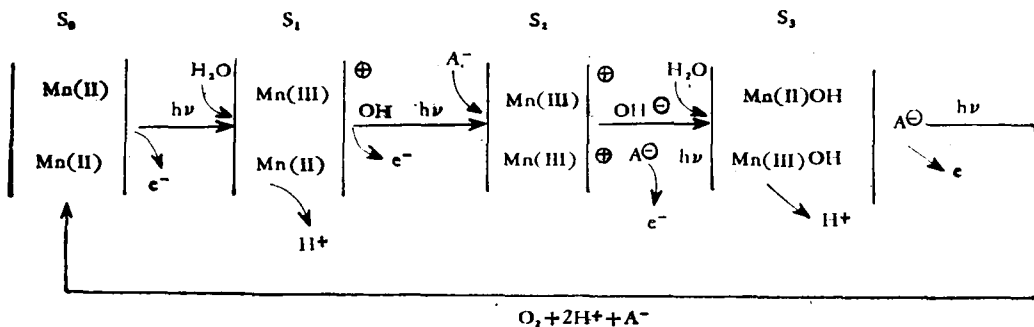


图 3 锰原子在放氧过程中的可能机制

的最近的区域的情况。EXAFS 所得结果(双核锰化合物)如图 4 所示。

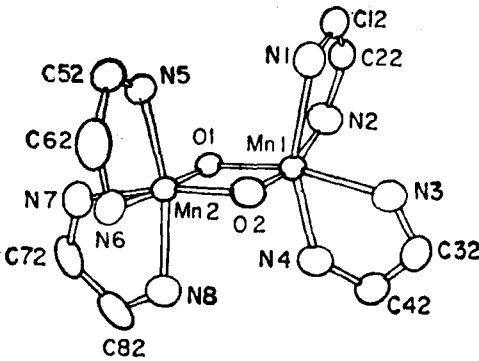


图 4 EXAFS 所测得含锰化合物结构

从这个信息可以推测：叶绿体内锰原子可能成对地存在，而这对锰原子相距很近。在图 4 正中一个锰原子在原点，另一个锰原子在相距约二个 Å 处。而用实际的数字测定叶绿体的结果，与这个推论很相似，认为叶绿体中至少有二个锰原子，它们相距 2.5 Å。用 EXAFS 方法可以证明在叶绿体中存在双核锰化合物。因此 Calvin 等人设想叶绿体中锰原子成对存在的状态，参与放 O_2 。这些成对的锰原子能完成发生于自然界的电子传递反应。因此 Calvin 等人合成一种叶绿素的同类体 (tetrapyrrolyl porphyrins) 结构见图 5。

Calvin 的实验：Mn 卟啉溶于甲醇溶液，这时如结构图指出 Mn 是 III 价，再加甲基紫 (MV)，照光 MV 被还原。设想 Mn(III) 被氧化成 Mn(IV)。但是提取 Mn，所得 Mn 是 II 价

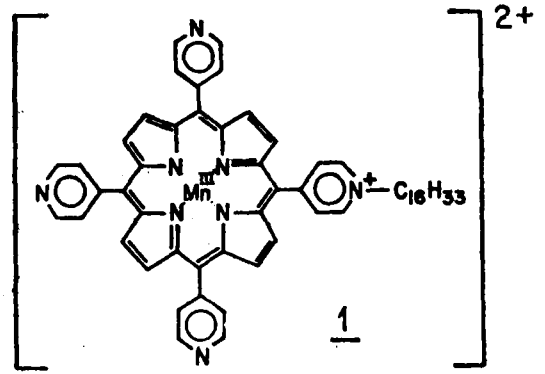


图 5

而非预料的 IV 价。这就表示不是这样一个直接的氧化还原反应，而可能使 Mn(IV) 卟啉被激发而进入激发态，交出了一个电子，传给 MV。所以 Mn(IV) 必须二个原子同时作用。最后第二步可看出 Mn(IV) 氧化物亦可写成 Mn(III)- O_2 基因。二个 O 原子要形成分子 O_2 ，必定又将 Mn(III) 还原成 Mn(II)。这就是只能提取得 Mn(II) 而不能得到 Mn(IV) 的解说。

要检验这个设想，就必须测定 O_2 ，而上面反应式中的 O 是可以新生态带有六个电子的氧原子，亦可能成为被氧化的单体。如果有 Lewis 碱基存在，有可能将氧原子交给碱基。就是说氧原子不能成为分子出现，而被碱基接收。他们用的受体是三苯膦 (Triphenylphosphine, TPP) 形成三苯膦化氧。再用 O^{18} 标记水，证明 O_2 来自水。

从这些事实，Calvin^[13] 提出了下面的模式：

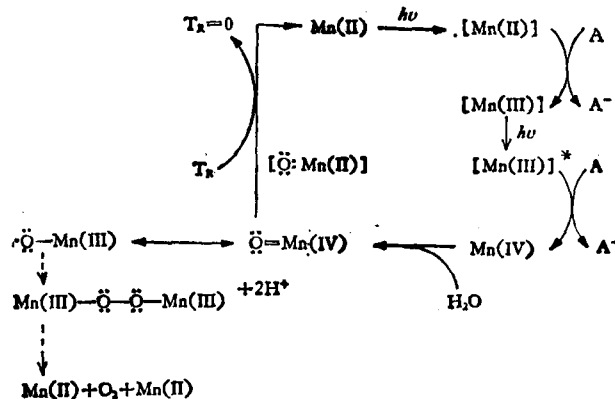


图 6 放 O_2 机制的可能模式

参 考 文 献

- [1] Govindjee et al.: *Bioenergetics of Membranes* (edited by L. Packer et al.) p. 305. 1977.
- [2] Spector, M. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 957, 1980.
- [3] Cheniae, G. M. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 197, 219, 1970.
- [4] Joliot, P. et al.: *Photochem. Photobiol.*, 14, 287, 1971.
- [5] Blankenship, R. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, 357, 252, 1974.
- [6] Cheniae, G. M. et al.: *Plant Physiology*, 47, 568,

- 1971.
- [7] Cheniae, G. M. *Biochim. Biophys. Acta*, 502, 321, 1978.
- [8] Homann, P. H.: *Plant Physiol.*, 42, 997, 1967.
- [9] Lozier, R. et al.: *Photochem. Photobiol.*, 14, 323, 1971.
- [10] Theg, S. M.: *Plant Science Letters*, 16, 319, 1979
- [11] Blankenship, R. E. et al.: *Biochim. Biophys. Acta* 387, 165, 1975.
- [12] Wydrznski, T. J. et al.: *Biochemistry*, 17, 2155, 1978.
- [13] Calvin, M.: *Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy*, 13, 1981.

[本文于1983年9月19日收到]

β 地中海贫血的分子缺陷

方 福 德

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京)

一、前 言

地中海贫血(简称地贫)是常见的遗传性疾病, 在地中海沿岸国家及我国南方携带地贫基因者比例很高。地贫基因主要有 α 和 β 两类。 β 地贫又包括 β^+ 和 β^0 等主要类型, 前者表现为红细胞中 β 珠蛋白链合成减少(为正常的 5—30%), 后者 β 链完全不能合成, 但二者的 β 珠蛋白基因是完整的(除极少数病例外), 其分子基础涉及到特异性分子缺陷, 从而导致基因表达的异常或失能。现在已知, β 地贫分子缺陷的情况复杂多样, 因而构成了这类疾病高度的异质性。 β 地贫的分子缺陷是研究基因的结构与功能的一个很好体系。

人类具有一整套连锁的 β 类珠蛋白基因簇(位于第 11 号染色体), 其排列顺序见图 1。

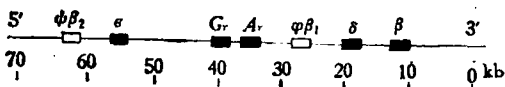


图 1

β 珠蛋白基因的结构、限制性内切酶酶切位点及一级结构序列均已搞清^[1]。从胚胎期开始,

在不同的发育阶段, β 类基因按 5'→3' 顺序依次表达, 出生后 ϵ 、 γ 基因不再表达, δ 基因轻微表达, β 基因成为主要的表达基因。红细胞中这种基因表达的调控机制, 一直吸引着生化和分子生物学家的注意。血红蛋白分子是由两条 β 链和两条 α 链加上血红素组成的。 β 链的减少和完全缺乏将直接影响正常血红蛋白的形成, 进而影响红细胞的形成及功能。因此对这类疾病分子基础的研究, 可为其治疗和预防提供理论依据和方法。

β 地贫的研究大致经过了三个阶段。60 年代, 主要在蛋白质水平上用标记氨基酸掺入法, 研究正常及 β 地贫患者网织红细胞珠蛋白的合成, 结果表明, 后者 β 珠蛋白合成量显著减少或完全缺乏。70 年代, 开始在 mRNA 这一层次上开展研究。到 70 年代末, 对不同种族来源的 120 多个 β^+ 和 β^0 病例作了研究, 发现除了有一类 Ferrara β^0 地贫外, 自正常网织红细胞中分离出来的 mRNA, 能指导合成等量的 α 和 β 链, 而自 β 地贫患者的网织红细胞中分离的 mRNA, 则指导合成 β 链显著减少, 但 α 链合成正常, 说明 β 珠蛋白 mRNA (简称为 β