

干扰素作用机理和 2-5A 系统

黎荣松 刘新垣

(中国科学院上海生物化学研究所)

提 要

诱导基因表达是干扰素发挥生物效应的主要方式。干扰素诱导基因表达可有多途径,被诱导基因的 5' 端序列与诱导过程有关。干扰素诱导的 2-5A 合成酶合成的 2-5A 有多种生物活性,能模仿干扰素的许多功能,2-5A 可能是高等动物细胞内的一种生长分化调节因子。

关键词 干扰素, (IFN), 2'-5' 寡聚腺苷酸合成酶, (2-5OASE), 2'-5' 寡聚腺苷酸 (2-5A)

干扰素 (IFN) 和 IFN 基因系统广泛存在于从鱼到人几乎所有脊椎动物。IFN 主要生物功能有: (1) 抗病毒。(2) 抗细胞生长繁殖。(3) 影响细胞分化。(4) 免疫调节。(5) 抗肿瘤。IFN 的生物功能多式多样,其作用途径也绝非单一,因而研究其作用机理时绝不能受单一或统一模式的束缚。但其作用的基本过程却是一样的,即: IFN 先与靶细胞表面受体结合,或内部化或不内部化,改变细胞结构和组分(如 cAMP 和 cGMP, 它们与 IFN 生物功能的关

系很复杂),诱导或改变基因表达,最后发挥其效应。本文主要谈两点: 一、IFN 刺激的基因表达。二、2-5A 系统及其生物功能。

IFN 刺激的基因表达

1. IFN 刺激表达的基因

早期的实验证明 IFN 发挥生物功能依赖对蛋白质生物合成的抑制,但对细胞内某些 RNA 和蛋白质的生物合成则起促进作用。现在知道 IFN 刺激的某些基因的表达是其发挥

on): 即 TPA 对 PKC 短期激活,接着负性作用使 PKC 发生长时间降解,从而使 PKC 失去负反馈控制,导致肿瘤发生。因而 PKC 通路在细胞调节中有着极其重要的意义^[22]。

参 考 文 献

- 1 刘建军,崔肇春,生物化学与生物物理进展,1988; 15:422
- 2 Ono Y *et al.* *Science*, 1987; 236: 1116
- 3 Kikkawa U *et al.* *FEBS Lett*, 1987; 217: 227
- 4 Ono Y *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 6927
- 5 Kikkwa U *et al.* *FEBS Lett*, 1987; 223: 212
- 6 Ohno S *et al.* *Biochemistry*, 1988; 27: 2093
- 7 Ono Y *et al.* *Nucleic Acid Res*, 1988; 16: 5199
- 8 Ohno S *et al.* *Cell* 1988; 53: 731
- 9 Nagle DS, Blumberg PM. *Cancer Lett*, 1983; 18: 35

- 10 Monchy-Rosen D *et al.* *PNAS USA*, 1987; 84: 460
- 11 Saito N *et al.* *J Neurosci*, 1988; 8: 340
- 12 Hashimoto T *et al.* *J Neurosci*, 1988; 8: 1678
- 13 Kosaka Y *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1988; 151: 973
- 14 Shearman MS *et al.* *Biochem Soc Trans*, 1988; 16: 307
- 15 Hidaka H *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 4523
- 16 Shearman MS *et al.* *FEBS Lett*, 1988; 234: 387
- 17 Asaoka Y *et al.* *FEBS Lett*, 1983; 231: 221
- 18 Housey GM *et al.* *Cell*, 1988; 52: 343
- 19 Persons DA *et al.* *Cell*, 1988; 52: 447
- 20 Young S *et al.* *Eur J Biochem*, 1988; 173: 247
- 21 Nishizuka Y. *Science*, 1986; 233: 305
- 22 Nishizuka Y. *Nature*, 1988; 334: 601

[本文于1989年4月12日收到]

表 1 干扰素诱导的 cDNA 克隆和基因

基因和克隆名	RNA 大小 (kb)	蛋白质大小 (kD)	功 能	诱 导
(一) 人				
2-5A 合成酶	3.6	100,67	激活 RNase L	$\alpha, \beta > \gamma$
E18	1.8	46	激活 RNase L	$\alpha, \beta > \gamma$
E16	1.6	40	激活 RNase L	$\alpha, \beta > \gamma$
蛋白激酶(PKi)	2.5	68	使 eIF-2 α 亚基磷酸化失活	α, β, γ
C56	2.0	56	结合 Poly (IC)	$\alpha, \beta > \gamma$
pIF-2	1.9	56		α, β
pIF-1	2.9	42,58		α, β
1-8 基因族	0.8			α, β, γ
9-27	0.8			α, β, γ
6-16	1.0	13		α, β
10Q	1.1			α, β
MT-IIa	0.5	7	金属解毒	IFN, Zn ²⁺ , Dex
胸腺素 $\beta 4$	0.8	(5,25)	在 B 淋巴细胞诱	α, β
6-26	0.8	16(前体)	导末端转移酶	α, β
HLA-A, B, C	1.8	44	MHC-I 型抗原重链	$\gamma > \alpha, \beta$
$\beta 2$ 微球蛋白	0.9	14	I-型 HLA 不变小链	$\gamma > \alpha, \beta$
HLA-DR α	1.3	34	II-型 HLA 轻链和重链	$\gamma \gg \alpha, \beta$
HLA-DR β		29		
pIF- γ -31	1.5	12.4(前体)	分泌分子量为 10kD 的血小板因子 4	$\gamma \gg \alpha$
GBP	4.0	67	结合 GTP, GDP	α, β, γ
15kD 蛋白	0.7	15	细胞质蛋白	α, β
(二) 鼠				
Mx	3.5	72	特异抑制流感病毒	α, β
C202	2.0	56	同人 C56	α, β
2-5A 合成酶	4.0, 1.7		见人 2-5A 合成酶	
蛋白激酶(PKi)				α, β, γ

作用的主要方式。

IFN 处理后细胞内某些基因的转录增加, 如 IFN- β 处理 HeLa 细胞后 C56、pIF-1、pIF-2 基因, IFN- α 处理神经纤维瘤细胞后 1-8 基因等, 它们的转录速率在 IFN 处理后 5—10 min 内即加倍, 30—180min 内达到最高水平。保守地估计, 在许多 IFN 处理的实验细胞被激活的基因有 15—20 种。表 1 列示了一些 IFN 诱导的 cDNA 克隆和基因。另外, 经 SDS-PAGE 双向电泳鉴定表明 IFN 还诱导许多未知的蛋白质和多肽。

2. IFN 诱导基因表达的机理

IFN 是如何诱导基因表达的? 根据 IFN 作用细胞后引起的组分和功能变化, 我们推测

可能有如下三种方式:

(1) 与甾体激素类似的途径

IFN 具有许多甾体激素类似的行为。甾体激素越膜进入细胞与受体形成配基受体复合物, 而 IFN 则可与其膜受体结合形成类似复合物, 然后内部化。糖皮质激素、皮质醇等甾体激素可象 IFN 一样诱导 2-5OASE。I 型 IFN 作用信号转移到核内和甾体激素一样快。这些都说明 IFN 可能以甾体激素方式诱导基因表达。

(2) PKi 途径

在真核细胞非表达 DNA 一般处于紧密结构状态, 而表达 DNA 处于松弛状态。PKi (eIF-2 Protein kinase) 能使组蛋白磷酸化, 有可能

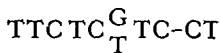
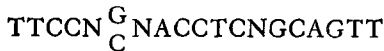
松散细胞核内染色体结构并调节基因转录。由于 PKi 本身是 IFN 诱导产物,可能该途径只在 IFN 作用后期发挥效应。

(3) 第二信使途径

细胞核内有依赖于 cAMP 的蛋白激酶可使组蛋白 H₁、H₃、H₄、RNA 聚合酶等磷酸化,这些作用必然影响到基因表达。IFN 可增加细胞内 cAMP 浓度,通过后者诱导基因表达。有实验报道茶碱和肾上腺素可增加细胞内 cAMP 浓度并伴随 2-5OASE 的增加,放线菌素 D 抑制该 2-5OASE 的增加。在接近静止状态的 NIH3T3 细胞, IFN 诱导 2-5OASE 依赖 cAMP^[2]。

3. IFN 诱导基因表达的基因调控

有实验结果表明 IFN 诱导的基因的 5' 端有特异调节顺序,该顺序可能与诱导有关。在鼠细胞,含有增强子和启动子的 H2-k 基因 5' 端有一 340bp 区域,将它放在 CAT 基因前面可使 IFN 诱导 CAT 基因表达。利用计算机处理发现一些人 IFN 诱导的基因的 5' 端有共同信号顺序:



该顺序分别在 HLA-A₃ 基因、HLA-DR 基因、MT-II 基因 5' 端不同位置存在。在 HZ-k、6-16 和 C202 基因也存在该顺序。6-16 基因和 HLA-DR 基因都有此顺序说明 I 型和 II 型 IFN 诱导基因转录可能有共同控制机理。该顺序在人的 2-5OASE 基因中似乎不存在,但 Rutherford 等报道 2-5OASE 基因启动子部位能与 IFN 能诱导的一种核因子(Nuclear Factor)结合,其中大约 40bp 的结合区域可使带有其它启动子的基因被 IFN 诱导^[3]。

4. IFN 诱导的基因表达和 IFN 的功能

IFN 诱导基因表达在 IFN 发挥生物功能中起着主导作用。下面简单介绍几种 IFN 诱导产物的功能。

M_x 蛋白是 I 型 IFN 在野生型老鼠细胞中

诱导的一种核蛋白,它能在 RNA 合成水平上抑制流感病毒 A、B 的复制。

PKi 是 IFN 诱导的一种依赖 dsRNA 的蛋白激酶,在 dsRNA 和 ATP 存在下通过自身磷酸化激活使 eIF-2 (真核细胞蛋白质合成起始因子 2) 的 α 亚基磷酸化失活,从而抑制蛋白质合成。这是 IFN 发挥抗病毒等作用的一条重要途径。

效应细胞识别和杀伤被病毒感染细胞、肿瘤细胞都需要 MHC-I 型抗原的存在。各种 IFN 均可诱导细胞表面的 MHC-I 型抗原,IFN α、γ 能恢复肿瘤细胞表达 HLA-I (即人 MHC-I) 抗原。因此, MHC-I 可能是 IFN 通过免疫系统发挥抗病毒作用和抗肿瘤作用的介导体之一。

Fc 受体和 β₂ 微球蛋白等是存在于 T、B 淋巴细胞等免疫细胞表面的膜蛋白,在机体免疫调节中起着重要作用,IFN 能通过诱导它们的表达增加而调节机体的免疫功能。

2-5OASE 是 IFN 诱导的最重要的一种酶,有关内容将在下节谈到。

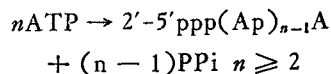
2-5A 系统及其功能

2-5A (本文以 2-5A 表示所有 2'-5' 连键的寡聚腺苷酸)有很多重要生物功能,实验结果表明 2-5A 可能是超出仅作为 IFN 功能介导物的一种多功能细胞调节因子。

1. 2-5A 系统及其复杂性

(1) 2-5A 和 2-5 OASE

1976 年 Roberts 等报道 IFN 处理细胞的抽提物能产生的一种低分子量的蛋白质生物合成抑制剂(LMWI),此后通过化学和酶学方法证明此 LMWI 是一类连键为 2'-5' 磷酸二酯键的多聚腺苷酸化合物,它是由 IFN 诱导的 2-5 OASE 合成的:

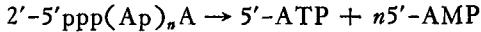


其中主要成分为 pppA_{2'}p_{5'}A_{2'}p_{5'}A (2'-5'P₃A₃)。酶反应需要 dsRNA 激活,dsRNA 的持续存在对维持酶活性是必需的。

2-5OASE 广泛存在爬虫、鼠、兔、狗、鸡、猴、豚鼠、人等高等动物细胞。在酵母和 *E. coli* 中也有 2-5A 存在。病毒感染、IFN 或 IFN 诱生剂处理的动物的多种器官和组织都能检测到 2-5OASE。

(2) PDi (2'-5' 磷酸二酯酶)

PDi 催化下列反应:



PDi 广泛存在于高等动物细胞, 可被 IFN 诱导, 对此也有人提出异议。PDi 还能降解 tRNA 的 CCA 末端而使 tRNA 失去接受氨基酸能力, 这一活性可能是 IFN 抑制蛋白质生物合成的另一途径。细胞内 2-5A 的含量由 dsRNA、2-5OASE、PDi 共同控制。

(3) RNase L

RNase L 是一种动物细胞内潜在的核酸内切酶, 广泛存在于人、鼠、兔、爬虫等的器官、组织和培养细胞。RNase L 在被 2-5A 激活后可在 UpN 处降解 mRNA 和 rRNA, 该活性必须 2-5A 的 5' 端 β 或 γ 磷酸, 除去 β 和 γ 磷酸的 $2'-5'P_1A_3$ 反而抑制 RNase L 活性。2-5A 对 RNase L 的激活是可逆的, 除去 2-5A, RNase L 活性即全部丧失。2-5A 激活 RNase L 所需腺苷酸长度为三个或三个以上, 而在兔网质细胞则需四个或四个以上。

(4) 2-5A 系统的复杂性

2-5A 和 2-5A 系统各组分不仅广泛存在各类高等动物, 而且在同一细胞中各组分也有几种存在形式。2-5A 可以 $2'-5'ppp(Ap)_nA$ 及其 5' 端磷酸降解的形式存在。2-5OASE 和 PDi 在不同的亚细胞结构都有不同形式的酶存在。Chabath 用免疫印迹法 (Immunoblotting) 发现人细胞的细胞质、核、膜和微粒体存在四种不同的 2-5OASE^[4]。在 L-细胞的胞质和胞膜存在最适 pH 不同的 PDi^[5]。在不同的细胞还发现有除 RNase L 外的 2-5A 结合蛋白, 在艾氏腹水癌细胞核甚至有好几种不同亲和力的 2-5A 结合蛋白, 这些结合蛋白是否为 RNase L 前体或降解产物尚未确定。2-5A 系统的这种组分的复杂性可能是 2-5A 发挥生

物功能和调节作用的基础。

2. 2-5A 的作用途径

(1) 2-5A-RNase L 途径(经典途径)

所谓 2-5A-RNase L 途径就是: 2-5OASE 在 dsRNA 存在下合成 $2'-5'A$, 2-5A 激活 RNase L, RNase L 降解 mRNA 和 rRNA 从而抑制蛋白质生物合成。该途径是 IFN 和 2-5A 发挥生物效应的主要途径。

(2) 受体途径

李伯良、刘新垣等在研究 $2'-5'P_3A_3$ 对巨噬细胞作用时发现巨噬细胞表面存在 $2'-5'P_3A_3$ 受体^[6], 通过受体可能是 2-5A 作用的一条新途径。目前他们实验室正对 2-5A 受体及通过该受体的新作用途径进行进一步研究, 已发现 2-5A 能改变细胞内 cAMP 和 cGMP 水平。因此, 2-5A 受体作用途径可能是: 2-5A 与靶细胞表面受体结合 $\rightarrow$ 增加细胞内 cAMP 和 cGMP 水平 $\rightarrow$ 生物效应。

3. 2-5A 的生物活性和生物功能

(1) 抑制蛋白质等大分子的生物合成

2-5A 的发现就是基于它对蛋白质生物合成的抑制作用。后来发现用不同方法直接将 $2'-5'P_3A_3$ 引入实验细胞内也能抑制蛋白质的合成。最近有人采用溶血卵磷脂法将 $2'-5'P_3A_3$ 引入 IFN 不敏感的 Friend 红白血病 (Erythroleukmia) 变异细胞 (FLC), 蛋白质合成被抑制 50—70%^[7]。 $2'-5'P_3A_3$ 的抑制蛋白质生物合成作用可被 $2'-5'P_1A_3$ 拮抗。将 2-5A 引入细胞也能抑制细胞 DNA、RNA 的生物合成, 这可能是 2-5A 直接作用的结果, 也可能是蛋白质合成被抑制的次级效应。

(2) 影响某些酶活性

对 ADP-核糖转移酶 (ADPRT) 的作用。ADPRT 能将 NAD^+ 中的 ADP-核糖转移到不同蛋白质包括组蛋白、DNA 依赖的 RNA 聚合酶及 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 依赖的酶。实验证明 $2'-5'P_3A_3$ 是 ADPRT 的非竞争性抑制剂, 组蛋白依赖的和 Mg^{2+} 依赖的 ADPRT 催化作用均可被 $2'-5'P_3A_3$ 抑制。2-5A 可通过对此酶的作用调节细胞的生理生化活动如 DNA 复制修

复、细胞生长繁殖和转化等。

对脱氧核糖核酸末端转移酶(TdT)的抑制。李世武等发现 AppppA2'p5'A2'p5'A(A_p2'-5'A₃)和 Cp₄2'-5'A₃ 具有和 AppppA(A_p4A)一样的抑制 TdT 活性的效应。经研究 2'-5'P₃A₃ 本身也能抑制 TdT 活性,Ap₄2'-5'A₃ 或 Cp₄2'-5'A₃ 对 TdT 的抑制能力分别为 2'-5'P₃A₃ 和 Ap₄A 或 Cp₄A 的加和^[8]。

对 cAMP 酯酶及合成酶活性的影响。陈寅等发现 2'-5'P₃A₃ 能提高巨噬细胞内 cAMP 浓度,原因可能为以下三种之一: 1. cAMP 合成酶活力升高。2. cAMP 酯酶活力下降。3. cAMP 合成酶活力升高大于酯酶活力升高。有报道从 NIH3T3 细胞抽提的 cAMP 二酯酶在 2-5A 存在下活力升高^[20]。

对 DNA 拓扑异构酶的抑制。2-5A 具有抑制 DNA 拓扑异构酶 I (Topoisomerase I)的作用,二聚体、三聚体具有与 ATP 相等的抑制能力。2-5A 的 5' 端磷酸与该酶的抑制能力密切相关,2'-5'P₃A₃ 和 2'-5'P₂A₃ 抑制能力分别为 2'-5'pApA 和 2'-5'A_pApA 的二倍和七倍,六聚体的抑制能力最强^[9]。

(3) 抗病毒作用

IFN 处理细胞抗病毒作用主要途径之一就是 2-5OASE 和 2-5A。IFN 诱导的 2-5OASE 水平及活性与细胞抗病毒作用密切相关。用不同方法将 2'-5'P₃A₃ 引入不同细胞能抑制病毒的感染和复制。在 IFN 不能诱导 2-5A 经典途径的 FLC 变异细胞,当引入外源 2-5A 时也能抑制病毒的复制^[7]。将 2'-5'P₃A₃ 注入动物体和处理植物组织也能抑制病毒的侵染和复制。最近有人利用基因工程方法将带有 2-5OASE 的 cDNA 的质粒转入 HOS (Human Oster sarcoma) 细胞证明 2-5A 的抗病毒作用有普遍意义^[10]。

(4) 2-5A 的免疫调节功能

IFN 处理可大大提高天然杀伤细胞 (Natural killer cells, NK 细胞) 的活性,该作用与 2-5OASE 活性的增加平行。田培坤等发现 2'-5'P₃A₃ 能增强 PBL (外周血淋巴细胞) 的 NK

活性,其作用是直接提高效应细胞的活性而不是降低靶细胞的活性^[11]。Black 等实验表明 2'-5'A₃ 及其 3'脱氧衍生物 2'-5'(dA)₃ 都能增强 NK 细胞的肿瘤杀伤活性,3'-5'A₃ 则无此能力^[12]。Schmidt 将 2'-5'P₃A₃ 引入 NK 细胞证明 2'-5'P₃A₃ 能刺激其活性增加而 2'-5'A₃ 无此能力^[13]。

巨噬细胞在免疫调节中发挥重要作用,刘新垣等用 2'-5'P₃A₃ 处理不同来源的巨噬细胞和类巨噬细胞发现可明显增强其吞噬作用,2'-5'P₃A₃ 能抵消人甲胎蛋白对巨噬细胞吞噬活性的抑制^[14]。

(5) 对细胞生长分化的调节作用

许多报道细胞因 IFN 处理而生长受到抑制,其中有较高水平的 2-5OASE 和 2-5A,在非处理的培养细胞,其 S 相细胞的百分比与 2-5OASE 水平成反比关系。IFN 处理生长细胞后,每一时相细胞的 2-5OASE 水平都增加。在鼠细胞,不同时相的细胞有不同种类 2-5OASE 表达,某一特定的 2-5OASE 的出现和消失与某一细胞时相一致^[15]。这都说明 2-5OASE 和 2-5A 可能在调节细胞生长、细胞时相长短和转变过程中发挥作用。鼠肝再生过程中,肝细胞生长与 2-5OASE 和 2-5A 水平有密切关系。将 2'-5'P₃A₃ 引入细胞,DNA、RNA 的合成和细胞的生长被抑制。丝裂原刺激的细胞生长也可被 2'-5'P₃A₃ 抑制。在高速生长细胞,2-5OASE/PDi 值比静止细胞低 10 倍。有人在研究 2-5A 对淋巴瘤细胞株 P₃HR-1 生长的影响后提出 IFN 和 2'-5'A₃ 抑制细胞生长有不同机理: IFN 增加 G₀ 期细胞数,而 2'-5'A₃ 则增加 S 期细胞数。

IFN 处理的慢性淋巴细胞白血病细胞 (chronic lymphocytic leukemia cells) 可恢复分化能力,这种分化的恢复与 2-5OASE 水平相关。人单核细胞株 U₉₃₇ 和粒细胞株 HL-60 分化过程中都有 2-5OASE 活性的增加。2'-5'A₃ 处理 U₉₃₇ 细胞可导致细胞形态改变、新的膜抗原的表达并获得抗体依赖的细胞毒能力 (capacity to mediate antibody-dependent cel-

lular cytotoxicity)^[16]。

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^[17],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^[18]。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^[19]。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]