

- [33] Schwarz, U., *Biochem.*, **15**, 2484, 1976.
 [34] Wang, A. H. J. et al.: *Nature*, **282**, 680, 1979.
 [35] Drew, H. et al.: *Nature*, **286**, 567, 1980.
 [36] Arnott, S. et al.: *Nature*, **283**, 743, 1980.
 [37] Sundaralingam, M.: *Intern J. Quant. Chem.*, **1**, 81, 1974.
 [38] Coben, F. E. et al., *Nature*, **285**, 378, 1980.

[本文于1980年11月24日收到]

黑 色 素

赵 良 仲

(中国科学院化学研究所)

黑色素 (melanin, 以下简称黑素) 通常包括黑色、棕色、黄色、紫色甚至红色的色素。这些色素广泛存在于生物体内, 尤其是动物的毛发、表皮和眼球组织中含有较多。恶性黑素瘤中含有很多黑素, 人们为了控制这种疾病, 最近十多年来对黑素作了大量研究。本文简单介绍黑素的种类、性质以及黑素研究与恶性黑素瘤防治的关系。

一、黑素的种类

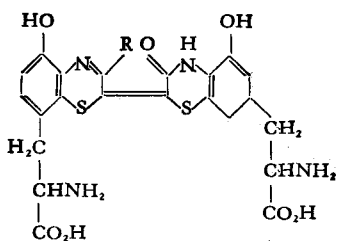
动物黑素大致可分为两大类:

1. 真黑素 (eumelanin)。 它是黑色的或棕色的含氮大分子, 人体的黑发和乌贼鱼的墨汁等含有大量这种色素。在动物体内真黑素是在黑素细胞里由酪氨酸氧化聚合而成, 酪氨酸氧化的最初阶段需要在酪氨酸酶的催化下进行。酪氨酸酶是一种含铜酶, 白化病患者缺乏它, 因而体内没有黑素。动物体内的真黑素通常与黑素蛋白结合在一起, 它们之间可能是通过半胱氨酸的巯基键相联的。由于二者结合得很牢固, 因此分离真黑素需用浓酸长时间水解。在

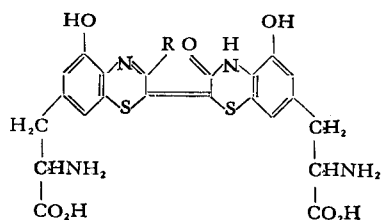
实验室里许多酚类化合物可以通过酶促氧化或自动氧化生成棕色或黑色的聚合物, 例如多巴 (dopa, 即二羟基苯丙氨酸) 经酶促氧化或自动氧化生成多巴黑素, 其性质与动物真黑素相似。关于真黑素的结构目前尚不清楚, 一般认为它是一种不规则的聚合物。

2. 浅黑素 (phaeomelanins)。 它是红色或棕色的色素, 例如人的红头发和公鸡红羽毛中含大量这种色素。动物体内浅黑素在类黑素细胞里合成, 其合成过程有半胱氨酸参与, 因此这类黑素含硫较多。

红头发用稀酸提取得到粉红色的溶液, 其颜色随 pH 而改变, 用碱中和至中性出现沉淀, 在碱性溶液中又重新溶解。早期的研究认为这种色素含铁, 所以命名为毛发铁色素 (trichosiderin)。后来证明, 这种提取物可以用色层法分成多种成分, 并发现分离后的色素含硫不含铁, 因此又改名为毛发色素 (trichochromes)^[1]。这是浅黑素中最简单的一类, 分子量低, 可溶于碱和酸。从人体红头发和鸡红羽毛分离得到的毛发色素主要是毛发色素 B 和 C:

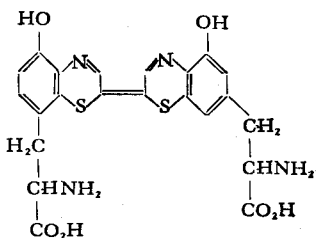


毛发色素 B $R=CO_2H$

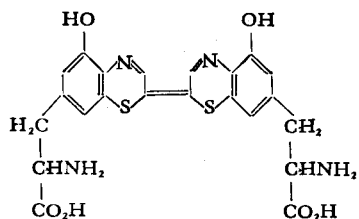


毛发色素 C $R=CO_2H$

在碱性溶液中它们呈橙黄色，在酸中加热脱羧 ($R=H$) 变成红色。近来这两种毛发色素在人体黑素瘤^[2]和黑素瘤患者尿中^[3-4]被发现。鸡羽毛中还发现另外两种毛发色素 E 和 F:

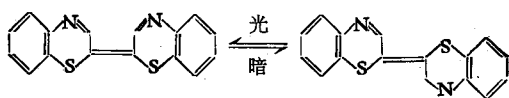


毛发色素 E



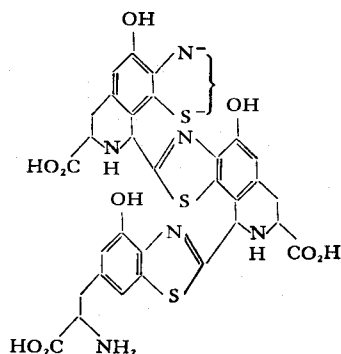
毛发色素 F

它们在酸性溶液中呈红色，在碱性溶液中呈紫色，但人体红头发和黑素瘤中未发现它们。在各种黑素中，只有上述毛发色素的结构已经清楚，它们的母体化合物已被合成^[5]:



该化合物在酸性溶液中呈现明显的向红效应，见光发生颜色变化。

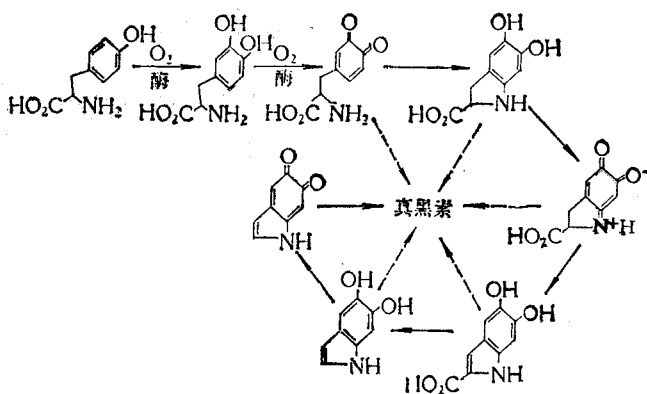
在红头发和羽毛中可溶于酸的毛发色素很少，大部分浅黑素仅溶于碱，在酸性溶液中则生成红棕色的沉淀。这些红棕色的浅黑素也是几种十分相似的大分子的混合物。大量降解研究表明，它们是无定形含硫聚合物，分子量比毛发色素大得多，其中的一种主要色素的部分结构推测如下:



二、黑素的合成

在实验室里多巴黑素可用多巴经过酶促氧化或自动氧化合成，半胱氨酸多巴黑素(一种人工合成的浅黑素)可用多巴在半胱氨酸存在下经过酶促氧化合成。这些合成黑素与动物体内提取的黑素性质类似，因此常通过人工合成的途径研究黑素的结构和性质。

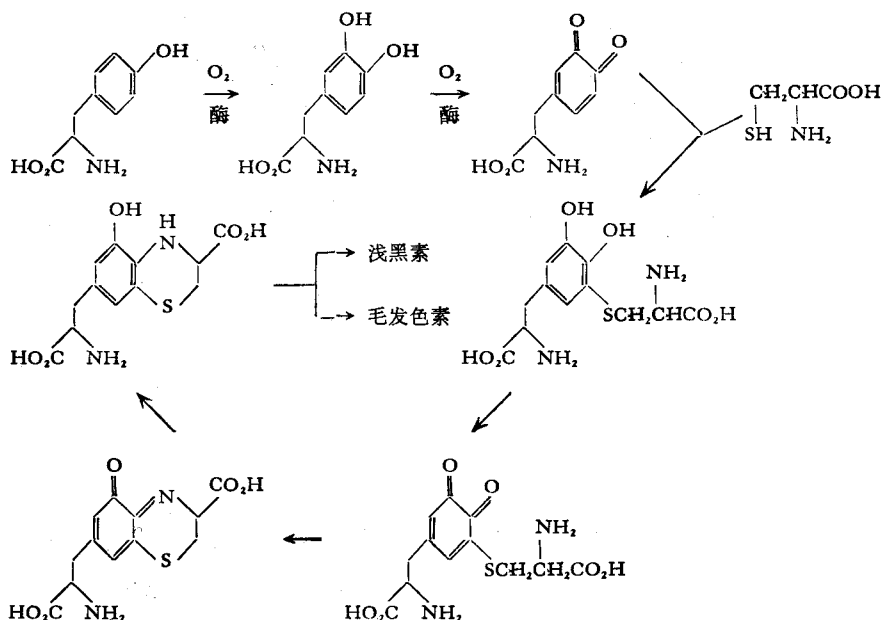
在动物体内黑素在黑素细胞中合成。关于真黑素的生物合成过程一般认为是先由酪氨酸在酪氨酸酶催化下氧化成多巴，多巴在酪氨酸酶作用下氧化成多巴醌，多巴醌经过成环化进一步氧化成某些中间产物如红痣素，红痣素经过重排和脱羧基生成 5-6-二羟基吲哚，后者再氧化生成相应的醌，吲哚-5-6-醌相互聚合最后生成真黑素^[6-7]。聚合单元除吲哚-5-6-醌以外，上述的其他前身物质醌或醌醇也可能参与聚合，此过程可表示如下:



关于吲哚-5-6-醌以后的聚合过程以及真黑素的结构目前尚不清楚。真黑素极难溶解，它能吸收可见光和紫外光，因此很难用一般光谱方法研究。研究黑素结构的方法主要用化学降解法和放射性同位素示踪法。对多种天然真黑素降解产物的分析表明，动物真黑素确系“吲哚型”^[8]，但黑素的结构远比上述模型复杂，用同位素标记的合成黑素研究表明，合成单元除吲哚-5-6-醌以外，还存在不成环的单元和非脱羧单元，它们通过多种键型联接起来，因此真黑

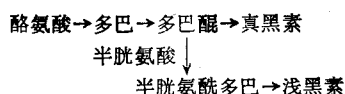
素可能是一种复杂的、不规则的交联共聚物^[9]。

浅黑素合成的最初阶段与真黑素一样，也是由酪氨酸氧化成多巴并继而氧化成多巴醌，这两步反应都在酪氨酸酶的催化下进行，不同的是生成多巴醌后它与半胱氨酸经过非酶相互作用生成半胱氨酰多巴，半胱氨酰多巴再氧化成半胱氨酰醌，半胱氨酰醌成环化并生成二氢苯并噻嗪，后者经过聚合最后生成毛发色素或分子量更大的浅黑素，其过程可表示如下：



关于二氢苯并噻嗪以后的聚合过程也不清楚。由此可见，真黑素和浅黑素的合成过程既有联系又有区别，关键是生成多巴醌以后要有足够

的半胱氨酸存在并相互作用生成半胱氨酰多巴，这种关系可简单表示为：



既然如此,在动物体内通过控制条件就有可能使两种黑素的合成过程互相转变,例如,对生成黑素的细胞做组织培养时最初只产生真黑素,但在营养物质中加进半胱氨酸后就能转变产生浅黑素^[10]。

三、黑素的性质

关于黑素的物理性质和化学性质,大部分是用真黑素尤其是多巴黑素研究,黑素的最明显的物理性质是它吸收可见和紫外辐射,因此它有保护体内细胞免受辐射损伤的功能。黑素含有稳定的自由基,多巴黑素的电子自旋共振谱缺乏精细结构,黑素的自由基性质可能是它的辐射防护的原因。在黑素中除正常的电子自旋外,可见光或紫外光照射还能诱发附加的不成对电子,因此在视觉等光化学过程中黑素可能起某种作用。黑素的电子自旋共振信号不受通常的化学处理的影响,但用高浓度的 Cu^{2+} 离子处理可影响其信号^[11],除 Cu^{2+} 外 Gd^{3+} 等顺磁离子也影响电子自旋共振谱,说明这些离子影响黑素的电子自旋共振谱的原因是磁相互作用而不是化学作用。

黑素的化学性质很稳定,但它对金属离子有很强的亲合力^[12,13],天然黑素中含有多种金属离子,因此曾推测黑素的另一功能是收集体内不需要的金属离子。黑素与金属离子的亲合力一般来说随着原子量和离子电荷的增加而增加,例如它对碱土金属离子的亲合力比碱金属离子大,在二价阳离子中 Pb^{2+} 具有最强的亲合力, Cu^{2+} 其次。 La^{3+} 和 Gd^{3+} 的磁性不同,但它们的化学性质相似,它们对黑素的亲合力也相同,这说明决定亲合力大小的是化学性质而不是磁的性质。亲合力的一种解释是黑素存在自由阴离子基团如羧基和羟基等,这些基团有可能与金属离子络合,因此黑素已被考虑作为阳离子交换剂。黑素与某些多环化合物如氯丙嗪(chlorpromazine)和碘奎宁(iodoquine)等

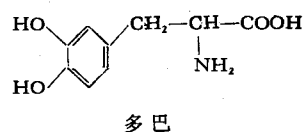
也有特殊的结合能力,这种性质有可能用于恶性黑素瘤治疗方面。根据对吡咯-5,6-醌及其二聚物的分子轨道理论计算结果推测,黑素可能存在一种以上氧化还原态^[14]。实验表明黑素可参与某些氧化还原反应,例如它能氧化 NADH , 还原铁氰化钾等^[15,16]。当黑素与蛋白质结合在一起时,黑素的自由基活性点被遮盖,所以氧化还原能力大大降低。例如黑素瘤的黑素与蛋白结合在一起时不氧化 NADH , 水解分离黑素蛋白以后它具有氧化 NADH 的活性^[17]。强氧化剂能破坏黑素,如过氧化氢、过醋酸等能使其褪色。

浅黑素可溶于稀碱溶液,近年来用电子自旋共振研究浅黑素表明它也含有稳定的自由基。从黑素瘤提取的浅黑素的电子自旋共振谱比较强和宽,并有精细结构,有人用存在亚锰离子来解释^[18]。浅黑素容易被强氧化剂氧化,如被漂白剂漂白等。

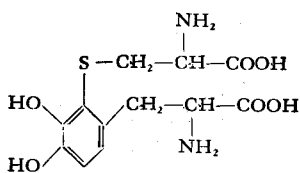
四、黑素研究与恶性黑素瘤防治

恶性黑素瘤的产生涉及到黑素细胞的癌变。了解各类黑素的合成过程和性质对于黑素瘤的检测和治疗有很大意义。

检测皮肤表面的黑素瘤并不困难,但恶性黑素瘤转移的早期诊断却非易事。在这方面人们已在考虑从黑素瘤病人的尿中(或血液中)寻找黑素合成的前身物质,并从中寻找它们与恶性黑素瘤转移的可能联系。黑素合成的前身物质与黑素类型有关。人们曾认为黑素瘤中的黑素属于真黑素,近年来的研究表明它也可以属于碱溶性浅黑素^[19],甚至很可能这两类黑素同时存在同一黑素瘤中。真黑素的典型前身物质是多巴,浅黑素的典型前身物质是 5-s-半胱氨酸多巴(5-s-Cysteinyl-dopa),



这两种物质已在黑素瘤病人的肿瘤组织中^[20-22]和尿中^[23-25]检测到。健康人尿中也有多巴和 5-



5-s-半胱氨酰多巴

s-半胱氨酰多巴排泄^[26-27],但浓度较低,在某些黑素瘤转移病例中已发现多巴的尿排泄有异常增加。毛发色素B和C在健康人尿中尚未检测到,而部分黑素瘤转移病人尿中已发现这两种色素。不过对于恶性黑素瘤转移早期发现最有意义的还是5-s-半胱氨酰多巴的生化检测。当恶性黑素瘤转移时患者尿中的5-s-半胱氨酰多巴通常出现异常增加。例如,一项研究表明^[28],健康的白种男人24小时内通过尿排泄的5-s-半胱氨酰多巴的平均值大约是0.10毫克,女人大约是0.08毫克,而对于161位动过黑素瘤外科手术又出现转移的病患者的测定表明,他们中90%的人的5-s-半胱氨酰多巴尿排泄超过0.15毫克/24小时,另410位动过手术后未出现转移的病人只有9%超过这个数值。该研究还表明,尿排泄的5-s-半胱氨酰多巴大量增加还有重大预兆意义:如排泄量超过5毫克/24小时者44%在一月之内死亡,只有3%幸存超过一年。另一项研究表明^[23],120个动过手术的人中有11人的5-s-半胱氨酰多巴尿排泄量超过健康人的水平,不久这11人中有7人被诊断有转移,其中有些病例尚未发现转移的临床症状,而是由于检测到5-s-半胱氨酰多巴的病理排泄后才促使病人作检查并随后发现了转移。目前5-s-半胱氨酰多巴生化检测法在国外某些医院中已成为监视黑素瘤转移的常规方法。此外监测5-s-半胱氨酰多巴对于观察外科手术后进行的化学疗法等是否收效也是很有价值的。但这种方法也有局限性,主要是5-s-半胱氨酰多巴的排泄量与暴晒日光有关,例如夏天的排泄量一般高于冬天,因此在冬季作检查效果最好,或者在检查前四周内应当避免暴晒日光。

分析5-s-半胱氨酰多巴通常用改进后的荧光法。该法适用于检测色素组织和尿中的5-s-

半胱氨酰多巴,最小检测量达0.025微克^[29]。

除了用生化方法分析人体排泄的黑素前身物质以外,还有可能用放射性同位素示踪的黑素前身物质使其选择性地到达黑素合成地点,用于检测和破坏肿瘤细胞,这种示踪方法也可以不用黑素前身物质而用一种专门与黑素结合的“搜寻黑素的化合物”,这类化合物如前面提到的氯丙噻和碘奎宁等多环化合物。其中¹³¹I示踪的碘奎宁已用于检测人体的黑素瘤转移。此外,在对于酪氨酸酶有了更多的了解以后还有可能采用使酶失活等方法来治疗黑素瘤。

参 考 文 献

- [1] Protta, G.: *Pigmentation: its genesis and biologic control*, Appleton Century Crofts, New York, p. 615, 1972.
- [2] Agrup, G. et al.: *Acta Dermatovenere (Stockholm)*, **58**, 358, 1978.
- [3] Protta, G. et al.: *Experientia*, **32**, 1122, 1976.
- [4] Agrup, G. et al.: *The Journal of Investigative Dermatology*, **70**, 90, 1978.
- [5] Protta, G. et al.: *Tetrahedron*, **30**, 2781, 1974.
- [6] Raper, H. S.: *Physiol. Rev.*, **8**, 245, 1928.
- [7] Mason, H. S.: *J. Biol. Chem.*, **172**, 83, 1948.
- [8] Nicolaus, R. A.: et al.: *Tetrahedron*, **20**, 1163, 1964.
- [9] Swan, G. A.: *J. Chem. Soc. (C)*, 1409, 1970.
- [10] Cleffmann, G.: *Exp. Cell Res.*, **35**, 590, 1964.
- [11] Baldry, P. A. et al.: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II*, 1346, 1977.
- [12] Potts, A. M. et al.: *Experimental Eye Res.*, **22**, 487, 1976.
- [13] Bruenger, F. W. et al.: *Radiat. Res.*, **32**, 1, 1967.
- [14] Pullman, A. et al.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **54**, 384, 1961.
- [15] Menon, I. A. et al.: *Canadian J. Biochemistry*, **55**, 783, 1977.
- [16] Gan, E. V. et al.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **173**, 666, 1976.
- [17] Menon, I. A. et al.: *Pigment Cell. Vol. 3*, 69, 1976.
- [18] Hansson, C. et al.: *Acta Dermatovenere (Stockholm)*, **59**, 453, 1979.
- [19] Protta, G. et al.: *Experientia*, **32**, 970, 1976.
- [20] Agrup, G. et al.: *Acta Dermatovenere (Stockholm)*, **54**, 21, 1974.
- [21] Björklund, A. et al.: *ibid.*, **52**, 357, 1972.
- [22] Vogel, C. L. et al.: *ibid.*, **54**, 19, 1974.
- [23] Agrup, G. et al.: *ibid.*, **57**, 113, 1977.
- [24] ————: *ibid.*, **55**, 337, 1975.
- [25] Mary, L.: *Cancer*, **26**, 146, 1970.

- [26] Agrup, G. et al.: *ibid.*, 53, 453, 1973.
[27] ———.: *ibid.*, 55, 7, 1975.
[28] ———.: *ibid.*, 59, 381, 1979.

- [29] Rorsman, H. et al.: *ibid.*, 53, 248, 1973.

[本文于1980年3月25日收到]

视觉系统的工程模拟与视觉理论的新进展

陆惠民 王今著

(中国科学院生物物理研究所)

利用模型与模拟方法研究与解释物理、化学等复杂的自然现象是人们常用的一种方法。工程模型的特点是抓住事物的主要行为和性质,首先将复杂的事物大大简化,以便对事物的研究与模拟成为可能,然后根据条件的许可与需要补充细节,使之逐渐接近于事物的真实情况。

对于视觉这样一个复杂的系统,正如美国MIT的心理学家David Marr所说,当代神经生理学与心理物理学的最显著特点,是只描述各种细胞及其它实验对象的行为,而不对这些行为进行解释。为了探索视觉系统中信息处理的机理,以及结构与功能的关系,我们认为除了进行各种水平的生物学研究以外,还应借鉴工程上常用的模型与模拟方法,从系统的输入输出关系来进行研究,把它当成一个“黑箱”。由于电子计算机技术的飞速发展,以及控制论、信息论的应用日益广泛,为模拟视觉系统提供了实验技术和理论基础。国民经济与国防上的需要,又促进了视觉系统工程模拟的开展。工程模拟,不仅要提出理论模型,还要建立视觉系统的工程模型;有些工程模型就是所谓“机器视觉”装置,它可以作为“机械人”的眼睛,或做其它图象识别工作。

一、工程技术与视觉理论的新进展

物理学新理论与工程技术渗透到视觉系统的研究中,促进了我们对视觉系统的了解。约300年前,牛顿的光学理论为理解视觉的色觉

现象铺平了道路。随后,Thomas Young(1773—1829)和Helmholtz提出了色觉的三色素理论,认为在人的视觉系统中存在着三种视锥细胞,分别对红、绿、蓝三种颜色敏感,我们看到的各种颜色就是这三种视锥细胞产生的讯号的混合。这个理论至今已被证实。

近年来,信息的傅里叶分解与合成的理论引用到视觉系统中来,引起了视觉研究的革命性变化。

视觉信息是如何在人的视觉系统中进行编码的,或者说,物体的空间特征例如大小和形状,在视觉系统中是如何表达的呢?

一幅照片,可以看作是由不同灰度的象素组成的。将合适灰度的一个个象素,按照一定的次序可组合成任意的景物照片,电视与照片传真技术就是根据这个道理工作的。还有一种完全不同的方式可以同样分解与综合一幅复杂的视觉图象,即认为它是由各种适当的空间频率、取向和振幅的正弦波条纹图重迭而成的。数学上根据傅里叶变换可以证明这一点的。近10余年不少实验说明,视觉系统可能是按后一种方式加工空间信息的。目前比较流行的视觉理论认为,空间信息在人和高等动物的视觉系统中传递和加工时,不同精细度的空间特征(即不同的空间频率)是由分别的机构或多通道进行处理的。这个假设为不少实验所支持,文献[5]中举了三个方面的例证:

1. 关于猫视网膜单个神经节细胞的反应

电生理实验结果表明,有的神经节细胞对0.8