

22. 生物体系中自由基与激发态
23. 膜通道的分子结构与功能。
24. 生物活性肽的结构与功能。
25. 酶媒介引起的细胞组织化与分化。
26. 生物大分子的化学修饰和结构探针。
27. 分子结构和功能研究中非损伤性探针。
28. 生物大分子微量热学。
29. 神经元-神经胶质间的分子和电学行为。
30. 生物体系中水作用的物理行为。
31. 一价、二价阳离子传导过程的生物学作用
32. 分子免疫学的最新发展。
33. 非肌肉细胞中微丝的生物化学和功能研究。
34. 非轴突材料的电压钳住技术。
35. 有关脑电位的研究。

(严国范 沈淑敏)

识别肿瘤细胞的药物

有人设想如果把抗肿瘤药物的作用局限在肿瘤细胞,而不去损伤其他细胞,特别是不去损伤那些分裂旺盛的细胞(骨髓细胞)那就有可能出现更多的、疗效更高的抗肿瘤药物。目前有些研究小组根据上述设想,提出了以下三种类型的抗肿瘤药物:

(1) Illinois 大学 Michael Webber 等合成了一种抗肿瘤药物前身,它是由毒性较大的抗肿瘤药物苯二胺氮芥与三肽 (Val-Leu-Lys) 偶合而成 (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 77, 2224)。这种药物在正常细胞中的毒性较小,一旦进入肿瘤细胞,由于肿瘤细胞中含有一种特异的活化剂,它活化纤维蛋白酶,溶酶切断肽链,被释放出的游离的苯二胺氮芥就会干扰肿瘤细胞中核酸的合成。实验证明:这种药物前身对病毒转移的鸡胚成纤维细胞的杀伤力要比正常细胞大七倍。

(2) 加州大学和 Wistar 研究所的研究人员提出了另一个治疗方案 (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 77, 4539): 把从白喉毒素和蓖麻毒素中分离出来的 A 链与抗人肠癌细胞表面抗原的单克隆抗体偶合,这种携带毒素 A 链的肿瘤特异抗体只能与肠癌细胞结合,而不与其他肿瘤细胞或其他细胞结合,这样就把毒素 A 链带入肠癌细胞,破坏其中的蛋白合成使细胞死亡。

(3) 将脂质体作为药物载体把抗肿瘤药物引入机体内,停留在特定的肿瘤细胞中,然后药物慢慢的释放出来,以达到抑制肿瘤细胞的目的 (J. of Pharmacol. & Therap., 214, 381)。多伦多儿童医院 Julianio 及其同事们发现,用脂质体包裹抗肿瘤药物阿糖胞苷 (CA) 被吸入肺部后,可保留很长时间(吸入 8 小时,仍维持

50% 浓度),而游离 CA 则迅速消失(40 分钟已排除一半)更值得注意的是 CA 抑制细胞核酸的作用在肺内长期有效,但在肠道或骨髓内则不显著。

上述三种方案在实验室已获得初步成功,但要应用于人体尚需作大量工作。预期这种尝试将会使肿瘤的治疗推向一个新的阶段。

(严国范沈淑敏摘自 New Scientists, 11, Dec., 1980.)

酵母线粒体 DNA 中的重叠基因——一个基因的内隐子是另一个基因的外显子

1977 年 Slenimshi 及其同事,曾根据遗传分析的结果,预言酵母线粒体的细胞色素 b 蛋白基因是拼接而成的,其中有些内隐子 (Intron) 可以为合成细胞色素 b 蛋白时所需的其它功能蛋白质编码。b 蛋白基因的拼接特点很快由此基因与其主要转录产物,一种含 b 蛋白 mRNA 活力的 18S RNA 形成的 DNA-RNA 杂交体的电镜观察所证实。最近有一些间接证据证实 b 蛋白基因中有的内隐子所编码的蛋白质,是正确加工剪接 b 基因转录产物 RNA 前体所必需。

酵母线粒体 DNA 中的细胞色素 b 蛋白基因有两种基本形式: 长基因由 6 个外显子 (Exon) E1—6, 5 个内隐子 I1—5 和两段长开放读码区组成。这两段开放读码区 (box 3 和 box 7) 分别位于内隐子 I2 和 I4 区内,连接在 E2 和 E4 后面。短基因比长基因少三个内隐子,没有 I1、I2 和 I3。长基因的原初转录产物是长度为 8Kb 的前体 RNA 分子。在加工过程中,第一步即在某种剪接酶的作用下切除 I1,释出一个 10S 的环状 RNA,而把 E1 与 E2 连同 E2 后面 I2 内的开放读码区连接起来。虽然去除 I1 以后连接的准确部位尚不清楚,但连接产物可以被线粒体内的核蛋白体 (mt 核蛋白体) 转译,指导合成一种分子量为 42,000 的嵌合体蛋白,称为 box3 RNA 成熟酶。

这种 box3 RNA 成熟酶是一种嵌合体蛋白,由细胞色素 b 蛋白 N 端的 143 个氨基酸残基与 I2 读码格式的转译产物融合而成。它能催化 RNA 的进一步加工剪接以去除 I2,从而同时破坏指导成熟酶合成的 mRNA,表现基因剪接的自调节现象。

遗传分析表明: 细胞色素 b 蛋白基因中,发生在 E1 区的误义突变可产生有缺陷的 b 蛋白,但不影响成熟酶的合成和功能,而 E1 区的终止突变却可使成熟酶的合成不再能进行, I2 区内 box3 突变可大量产生

有缺陷的成熟酶,这种有缺陷的成熟酶可与b蛋白抗体反应,但是不具备进一步加工剪接b基因转录所得前体RNA的能力。由此可见:box3 RNA成熟酶是由细胞色素b蛋白基因中的E1外显子区与I2内隐子区内的开放读码区共同编码的,内隐子I2区中开放序列的转译是生产正确剪接b蛋白基因前体RNA所需的成熟酶所必须。

目前还搞不清这种成熟酶究竟本身就是剪接酶,或者只不过是一种足以影响其它剪接酶活力的蛋白质。这个问题有待找到一种能大量生产野生型成熟酶的突变株以后才能进一步研究。

细胞色素b蛋白基因中另一个内隐子I4也有一段长开放读码序列。这段开放序列的突变(box7突变株)可封阻前体RNA的后期剪接步骤而产生另一种蛋白,表明I4的开放读码区可能是第二种成熟酶C端部分的编码序列。另外,酵母线粒体DNA中细胞色素C氧化酶亚基I基因内,oxi3区的内隐子中也有几个开放读码区,来源于这一区域的重叠转录产物甚至比b蛋白基因的转录产物更为复杂。从这一区域可以得到另外几种成熟酶,并且也有剪接自调节现象。Slonimsky认为,类似于成熟酶的剪接自调节现象还可能存在于线粒体以外的体系,但是目前这种系统是否可能存在仍有疑问,因为在核内还没有发现能把终链信号UGA当作色氨酸密码的蛋白质合成体系。

酵母线粒体DNA中,细胞色素b蛋白基因的研究不但发现b蛋白的内隐子可以作为成熟酶的外显子,另外还提出一个问题,那就是长基因比短基因多三个内隐子I1—3的生物学意义如何?I1—3的信息只存在于b蛋白长基因内,而线粒体DNA的其它部位都没有。虽然长b基因的原初转录产物需要box3成熟酶参与其加工,然而只含短b基因的菌株在合成b蛋白时却显然无需成熟酶的参与。由此可见内隐子I1—3属于那类“可选择(optional)”的内隐子,这类“可选择”的内隐子在酵母线粒体DNA的另外两种有内隐子的基因,大rRNA基因和细胞色素氧化酶亚基I基因内也有。目前对这类“可选择”的内隐子的来源和生物学意义尚不清楚,有待进一步研究。

(刘蓉摘自“Nature”, 289, 439, 1981.)

细菌紫膜研究动态

嗜盐杆菌H. halobium紫膜的主要蛋白——细菌视紫红蛋白的结构功能,是近年来比较热门的一个研究领域。1975年Henderson和Unwin曾用电镜和X射线衍射技术,得到分辨率为7Å的结构图。1980

年Engelman及其同事又根据电子密度分布和氨基酸序列测定提出一种结构模型。最近用中子衍射研究证明细菌视紫红蛋白是一种“内侧向外”的蛋白质。

中子衍射研究的基础是利用质子和氘子散射中子能力的差别以提供结构信息。1979年Zaccai曾用此法证实膜内没有水通道。最近在用含氘类似物取代膜内全部缬氨酸(Val)和苯丙氨酸(Phe)以后的紫膜与正常紫膜的比较研究中,获得了视紫红蛋白在膜内的中子密度图,发现Val和Phe集中在膜内不同区域。它们在七个跨膜的螺旋之间的分布,和各个螺旋内部的方位分布都不相同。虽然Val和Phe侧链的中子密度峰都偏离螺旋轴,但Val峰偏向分子外侧,而Phe峰则靠近分子内部,位于Engelman模型中有许多荷电基团的区域。表明Val在螺旋上位于Phe对面,埋藏在分子内部的荷电基团则与Phe在一起。另外中子散射的傅立叶差图也表明,分子中Val和Phe丰富区的位置与Engelman的模型一致,从而进一步支持这一模型。

中子衍射研究的新结果证明,埋藏在分子中的极性基团和荷电基团主要位于螺旋之间,大部分脂甲烯基团和蛋白的界面则由疏水脂链所占据。在这种疏水性占优势的结构中,荷电基团和极性基团的作用,除了可提供质子移位的位置外,还可能是主要的稳化因素,因为没有这些基团时浸没在疏水溶剂中疏水螺旋间的相互作用就很弱。

(刘蓉摘自“Nature”, 289, 444, 1981.)

迅速发展的光生物学

光生物学研究的是非电离辐射对生物体系的广泛作用——从溶液中简单分子的光分解到日光对人类皮肤的作用,及与光合作用有关的世界食品的生产。最近在施特拉斯堡的路易·巴士德大学举行的国际光生物学大会上与会者的共同兴趣是光与生命物质相互作用的生物物理机制。

生物系统经常利用可逆光化学反应感知环境的变化。动物视觉中的视紫红质就是最好的例子。视网膜的视紫红质辅基的光致异构化导致受体细胞膜电位的改变。因为这种细胞膜不与含视紫红质的盘膜相连,所以肯定存在能扩散的传导物质,现在认为它就是cGMP,而不是过去提出的钙离子。视紫红质漂浮在流动膜中,并且在光激发时与控制cGMP水平的酶系相互作用。

生物体感知环境变化的另一个重要的可逆光反应是植物的光致变色系统。叶绿素吸收的光使光致变色