

蛋白质控制的肽合成

马 凤 森

(浙江医科大学生化教研室)

提 要

微生物的某些多肽抗生素,以及肽聚糖的交联肽等在合成途径和氨基酸组成、结合方式上都与动物活性多肽不同。它们不象动物多肽那样首先由核糖体合成出其前体,然后经酶促裂解形成,而是直接由各自的多酶体系控制合成。其合成不被嘌呤霉素、链霉素等抑制,也不为核酸酶的处理所终止。负责肽抗生素合成的酶系的各组分,彼此间有严格的空间结构和功能的联系。与核糖体合成蛋白质相比,酶控制的肽合成的精确性较差。

生物的蛋白质合成是在核糖体上进行的。蛋白质的氨基酸排列顺序由相应的信息 RNA 决定,后者是基因 (DNA) 的转录产物。在动物中,活性多肽的合成也都毫无例外地通过这一途径。六十年代以来,在多种生物(特别是细菌)中发现了一类特殊的肽合成机制。这类合成作用在用脱氧核糖核酸酶 (DNase)、核糖核酸酶 (RNase) 彻底处理后仍能进行;对蛋白质合成的抑制剂如氯霉素、嘌呤霉素等不敏感;不是在核糖体上进行而是直接由某些多酶体系控制完成。已知通过这种途径合成的有数十种多肽抗生素、种类繁多的肽聚糖交联肽以及谷胱甘肽等。非核糖体途径肽合成的生物学意义和调控机制还不清楚。下文着重叙述由多酶体系控制的肽合成机理,也对与之有关的问题作一些探讨。

一、多肽 抗 生 素

多肽抗生素是由细菌产生的抗生素中的一大类,分子量从几百到几千不等,常含有一些非常见氨基酸如 D-氨基酸、 β -氨基酸、二氨基丁酸和鸟氨酸 (ornithine, Orn)、以及羊毛硫氨酸 (lanthionine) 等。多数呈环状并对动植物来

源的肽酶和蛋白酶有抗性^[1-6]。已了解其合成机制的主要有短杆菌肽 S (*gramicidin S*, GS) 和短杆菌酪肽 (*tyrocidin*, Ty)。

短杆菌肽 S

GS 是由 *Bacillus brevis* 某些株产生的环十肽 (图 1A)。GS 合成酶由轻酶 LE (M_w 100,000) 和重酶 HE (M_w 280,000) 各一份组成。LE 含有消旋化酶,不含 4'-磷酸泛酰硫基乙胺 (4'- P-Pan),在 ATP 和 Mg^{2+} 存在下能活化并消旋化 L-Phe (或 D-Phe)^[7]。HE 含有 4'- P-Pan 但没有消旋化酶活性,能活化

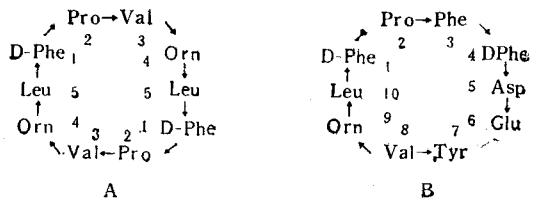


图 1 GS(A) 和 TyA(B) 的一级结构

TyB 的 3 位为 Trp; TyC 的 3 位为 Trp, 4 位为 D-Trp; TyD 的 3 位和 7 位均为 Trp, 4 位为 D-Trp。图中的 L-氨基酸的 L 均未标出,箭头示 N 端 $\rightarrow$ C 端。

Pro、Val、Orn、Leu 等四种 L-氨基酸并以 1:1:1:1 的比例结合它们在特定的位置上(图 2)。

1. GS 合成过程大致可分四个阶段:

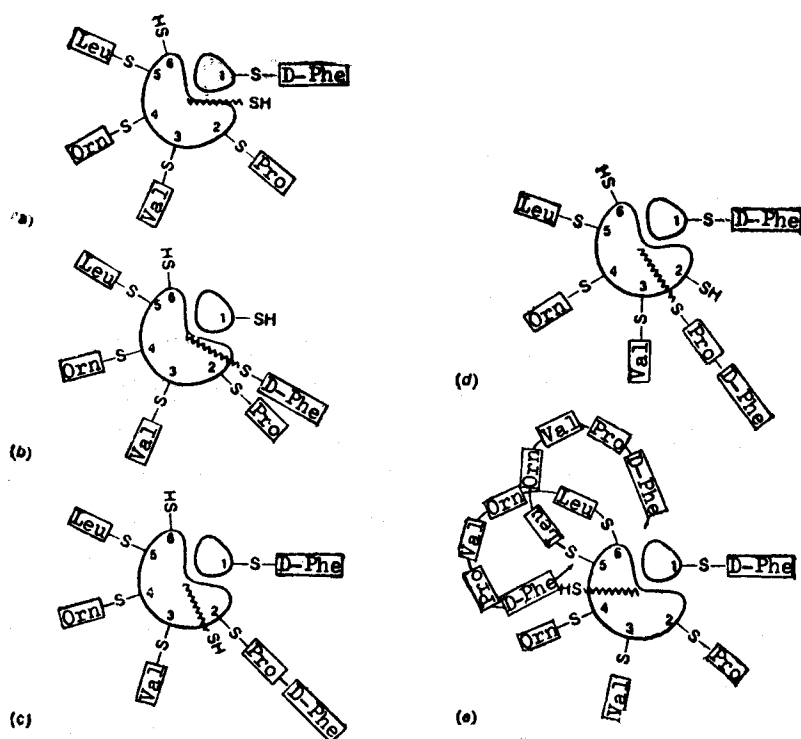
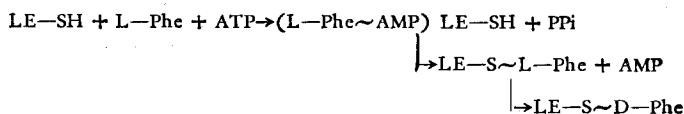


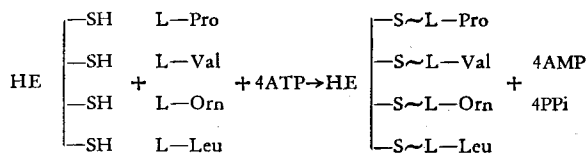
图 2 GS 合成示意图

(引自 Zubay, G.: Biochemistry, Massachusetts, p. 883, 1983)

1-1. L-Phe 的活化、硫酯化和消旋化:



1-2. L-Pro、L-Val、L-Orn、L-Leu 的活化和硫酯化:



2. 转移 D-Phe 到 HE 上, 起始肽合成。HE 上的 4'- P-Pan (图 3) 是伸长肽链的载体、通过它得以完成转硫醇作用 (transthiolation, 图 2a $\rightarrow$ b) 和转肽作用 (transpeptidation, 图 2b $\rightarrow$ c)。

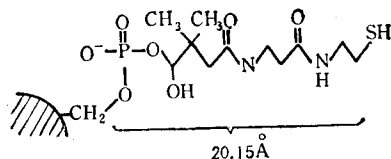


图 3 4'- P-Pan 的结构

斜线部分代表含 4'- P-Pan 组分的蛋白质部分^[1]。

3. 肽链伸长, 每次转硫醇作用和转肽作用使肽增加一个氨基酸。肽链在 4'- P-Pan 的作用下不断加长。HE 上游离的一SH 连上下一个

已活化的氨基酸。

4. 环化(图 2c); 两个五肽的半分子形成后就迅速在重酶上彼此头尾相接成环状。成熟的 GS 脱离合成酶。环化也可在两个重酶的五肽半分子之间进行^[7,8]。

短杆菌酪肽

短杆菌酪肽 Ty 也是一种环十肽, 包括 TyA、B、C、D (图 1B)。其合成过程与 GS 的相似, 但 Ty 合成酶比 GS 合成酶复杂。它包括三个结构互补的组分: 轻酶 LE、中酶 IE 和重

酶 HE^[9]。LE (M_w 100,000) 活化和消旋化 L-Phe; IE (M_w 230,000) 活化并结合 2、3、4 位(图 4a)的 L-Pro、L-Phe、D-Phe。D-Phe 是由 IE 催化 L-Phe 消旋化形成的; HE (M_w 440,000) 活化和结合其余的六种氨基酸(图 4a 的 5—10 位)。IE 和 HE 分别有三个和六个分子量为 70,000 的亚基和各一个分子量为 17,000—20,000 的含 4'- Φ -Pan 蛋白组分^[5,9,10]。亚基能活化氨基酸和催化硫酸酯化反应, 但不能进行氨基酸聚合反应。要完成聚合反应必须有

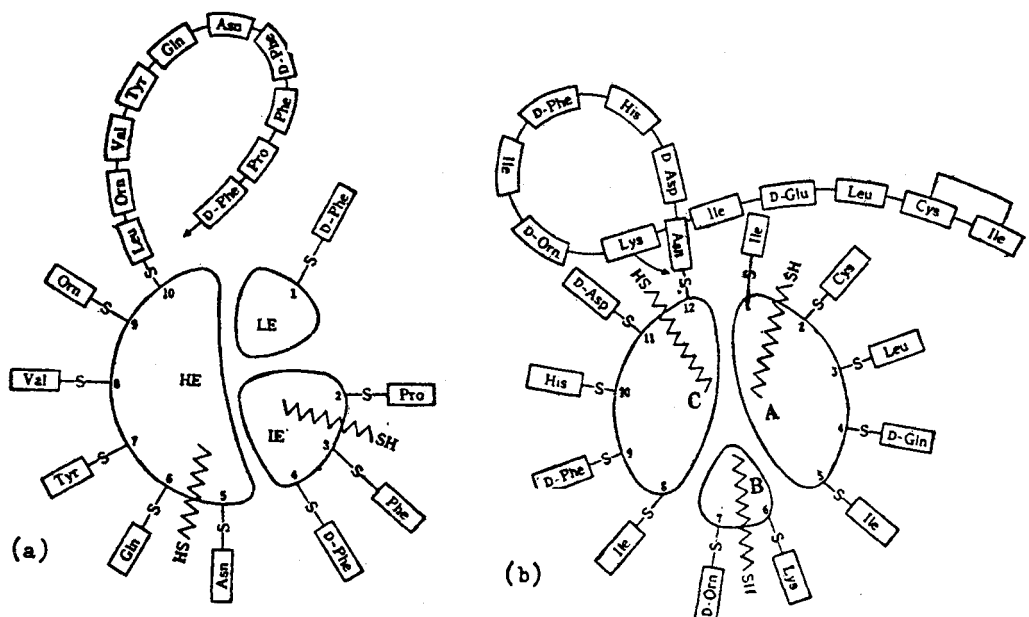


图 4 Ty 合成酶 (a) 和杆菌肽合成酶 (b) 的组织^[4]

含 4'- Φ -Pan 组分的参与。(机械分离重酶和对 *B. brevis* 的突变研究表明 GS 合成酶的重酶也由四个 M_w 70,000 的亚基和一个含 4'- Φ -Pan 蛋白组分构成^[5])。Ty 肽链合成的起始并不需要重酶的参与, 环化反应是在重酶上缓慢地完成的(图 4a)。

在 GS 和 Ty 的合成中, 氨基酸在以硫酸酯键与特定的酶亚基结合之前, 都先以氨基酰腺一磷的形式结合到酶亚基的氨基酰腺一磷(aAMP)结合位点上。用同位素 (^{14}C) 标记氨基酸证实酶的氨基酸结合亚基 (即除含 4'- Φ -Pan 组分以外的其他酶亚基) 上存在两个位点, 因此酶亚基对氨基酸的结合要经过三次识别校正。在 ATP 和 Mg^{2+}

ESH (酶亚基) + 2a* (标记氨基酸) + 2ATP $\rightleftharpoons$ E^a₂AMP + 2ppi + AMP 的存在下由酶亚基催化特定的氨基酸活化成氨基酰腺一磷; 后者结合在酶亚基的相应位点上; 氨基基转移到氨基酸结合位点(含 -SH 基)与

-SH 形成硫酸酯键 ($-S \sim C(=O)-$)。识别的准确性可能主要由第一步决定。已知 GS 合成时 D-Phe、L-Leu 都能被各自的结构类似物低程度地取代^[4]。有趣的是, 发现调节 TyA、B、C、D 合成比例的方式正是通过氨基酸替代^[3]。当加 L (或 D)-Phe 到 *B. brevis* 的培养基中时 (L-Trp 被替代), 几乎只有 TyA 合成; 加 L (或 D)-Trp 到培养基中时 (L-Phe, L-Tyr 被替代),

几乎只有 TyC、D 合成；两种氨基酸同时加入则四种短杆菌酪肽都能合成，而当没有附加氨基酸时菌体只合成 TyA、B、C 且比例为 1:3:7。

线状杆菌肽

线状杆菌肽 (linear gramicidin, LG) 是开

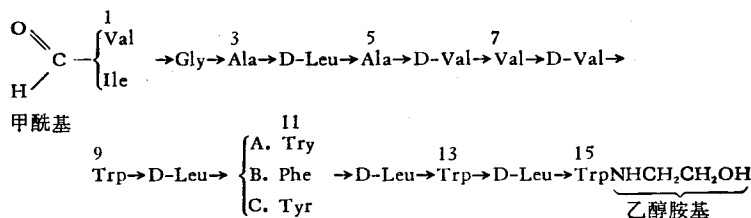


图 5 LG 的一级结构

图中 L-氨基酸的 L-未标出,箭头示 N 端→C 端

链十五肽,由产生 Ty 的 *B. brevis* 菌株合成(这一菌株不产 GS)。LG 包括六种氨基酸组成彼此非常相似的肽 (Val LGA、B、C 和 Ile LGA、B、C、图 5)。LG 合成酶分为四个组分,其中两个已纯化并部分鉴定^[5]。LG1 为起始肽合成的酶组分 (M_w 160,000—180,000),能活化 L-Val (或 L-Ile) 和 Gly, 并甲酰基化 L-Va1

(或 L-Ile); 在 LG2 (M_w 300,000—350,000) 上可将肽链延长到七肽。LG1 和 LG2 都含有 4'- P -Pan。关于 LG 合成的细节尚不明瞭^[5,11]。杆菌肽

杆菌肽 (bacitracin) 是由 *B. licheniformis* 某些菌株合成的套索状十二肽(图 4b)。杆菌肽合成酶的分子量为 800,000^[12]。用 Sepharose 亲和柱层析^[13]或羟磷灰石柱层析-蔗糖梯度离心连用^[12]能将合成酶分为三个组分。在 ATP 和 Mg^{2+} 存在下,组分 A (M_w 200,000, 此值尚未确定^[4,5])活化 L-Ile, L-Cys, L-Leu 和 L-Glu; 组分 B (M_w 210,000) 活化 L-Lys, L-Orn; 组分 C (M_w 360,000) 活化 L-Phe, L-His, L-Asp, L-Asn, L-Ile (或 L-Val)。酶的三个组分(图 4b)都各有一个 4'- P -Pan 分子^[4,12],显然它们也都应该有相应氨基酸消旋化酶的活性。杆菌肽 N 端的两个氨基酸 (L-Ile—L-Cys) 连接成噻唑环。杆菌肽合成的基本过

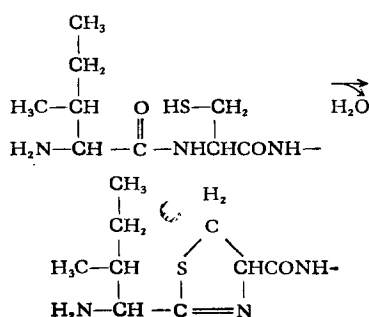
程可能类似于短杆菌酪肽的。

伊短菌素、多粘菌素和分枝杆菌素

伊短菌素 (edecine) 为 *B. brevis* V_{m4} 产生的线状寡肽。其合成酶已被分离和分析^[4,5],但合成的细节未详;多粘菌素 (polymyxin) 由许多种类的杆菌产生,为套索状十肽(环由七个氨基酸构成,肽的 N 端连有脂肪酸链),包括大肠杆菌素 (colistins), 环杆菌素 (circulin) 及八肽素 (octapeptins) 等在内^[3-5,14];分枝杆菌素 (mycobacillin) 为环十三肽,富含 Glu 和 Asp^[15]。将 *B. subtilis* B₃ 原生质体的裂解物离心 (10,000g) 得到一能催化分枝杆菌素合成的上清组分。与伊短菌素的合成一样,分枝杆菌素的合成需要 ATP 和 Mg^{2+} 的存在;不为 RNase 终止;也不被链霉素、氯霉素和嘌呤霉素等抑制^[16]。

其他多肽抗生素

已知或有证据显示由多酶体系合成的抗生素还有: 丙甲菌素 (alaemethicin) 和鹿铃菌素 (suzukacillin) (由 *Trichoderma viride* 产生的开链二十肽),放线菌素(图 6B)和缬氨霉素(图 6A),恩镰孢菌素 (enniatin, 由 *Fusarium sp.* 产生的环六肽),蜡状菌素 (cerexin, 由 *B. cereus* 产生的十肽),亮肽素 (leupeptin, 放线菌属产生的三肽),短杆素 (brevistin, *B. subtilis* 某些株产生的环十一肽),致畸素 (malformin, 由 *Aspergillus niger* 合成的十五肽)以及喹啉啉抗



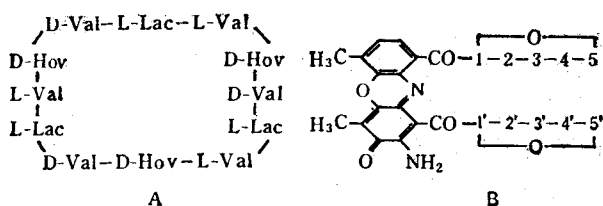


图 6

A. 缬氨霉素 (Valinomycin) 是缬氨酸 (val), α -羟基异戊酸 (D-Hov) 和乳酸 (L-Lac) 的共聚物。B. 放线菌素 (actinomycin) 是指一族肽的衍生物 (1 位为苏或羟苏氨酸, 2 位为缬或别异亮氨酸, 3 位为脯氨酸或其衍生物, 4 位为肌氨酸, 5 位为甲基缬或甲基丙氨酸) [13]。

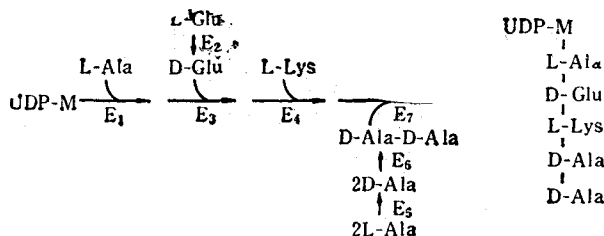
生素 (quinoxaline antibiotics) 等 [14, 15]。喹喔啉抗生素由多种链霉菌产生 [17], 为双环缩八肽。已知的有醌霉素 (quinomycin, 六种) 和三霉素 (trioistin, 四种) 两大类。三霉素的合成不被氯霉素抑制, 故推测其合成是由多酶体系控制。此外, 鹅膏属 (amanita) 毒蕈产生的鹅膏蕈碱 (amanitin, 双环缩六肽) 和鬼笔毒环肽 (phallo-dine, 双环缩七肽) 等可能也由酶控制合成而不过核糖体途径。

二、肽聚糖

肽聚糖是细菌细胞壁的基本成分, 由交联肽将 N-乙酰葡萄糖胺—N-乙酰胞壁酸 (-GlcNAc-MurNAc-) 聚合链交联而成。其中的交联肽虽不作为独立成分而存在, 但其合成过程与抗生素一样也由酶促完成。交联肽合成的显著特点是肽链的合成涉及氨酰 tRNA (故可被 RNase 终止)。以下就以 *Staphylococci aureus* 为例说明细胞壁合成过程中与交联肽形成有关的步骤。

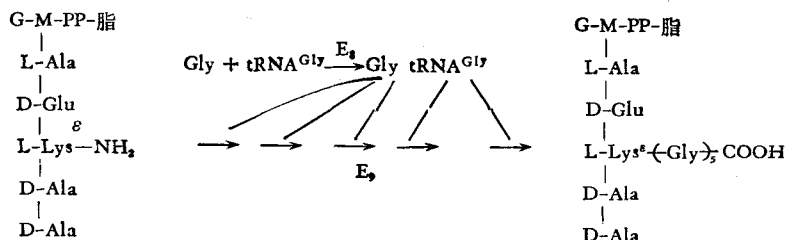
1. UDP-N-乙酰胞壁酸-五肽 (UDP-M-

五肽) 的合成



在细胞质中完成。E₁、E₃、E₄ 为相应氨基酸的添加酶; E₂、E₅ 为相应氨基酸的消旋化酶; E₆ 为 D-Ala-D-Ala 合成酶, 该酶对 D-氨基酸有高度特异性, 但对基团特异性较差。第一个 D-Ala 可被 D- α -氨基丁酸取代, 第二个 D-Ala 可被 D-Ser, D-Thr, D-别苏或 D-正缬氨酸替代 [18]; E₇ 为 D-Ala-D-Ala 添加酶。L-Ala 消旋化酶和 D-Ala-D-Ala 合成酶都能被 D (或 L)-环丝氨酸抑制。五肽合成的准确性纯粹是由酶的特异性决定的。添加酶对氨基酸和 UDP-M-肽底物都有高度的专一性。如 *E. coli* 的 D-Glu 添加酶既不将 D-Glu 添加到 UDP-M-L-Ala 以外的核苷酸衍生物上, 也不将非 D-Glu 添加到 UDP-M-L-Ala 上; *E. coli* 的消旋化二氨基庚二酸 (meso-DAP) 添加酶不催化 L-Lys 的添加 [19]。meso-DAP 是肽聚糖中见于 L-Lys 位置上的另一种氨基酸。添加和合成反应都需要 ATP 和 Mg²⁺ (或 Mn²⁺)。

2. 桥肽的合成 在质膜上进行。UDP-M-五肽转变成 G-M-(五肽)-PP-脂 (G:GlcNAc, M:MurNAc, P: 磷酸基) 后, 由甘氨酸 tRNA^{Gly}; G-M-(五肽)-PP-脂转移酶 (E₉) 将甘氨酸逐个添加到五肽赖氨酸的 ϵ 氨基上, 形成桥肽。



E₈ 为甘氨酸 tRNA^{Gly} 合成酶。S. aureus 的 tRNA^{Gly} 和 M. roseus 的 tRNA^{Thr} 除参与桥

肽合成外均也能参与核糖体上的蛋白质合成。但 S. epidermis 的四种 tRNA^{Ser} 和四种 tRNA^{Gly}

中各都有一种不能参与蛋白质合成^[20]。分析其中一种 tRNA^{Gly} 的核苷酸序列,发现它包括两个有差别的组分: tRNA^{Gly}_A 和 tRNA^{Gly}_B。其共同特点是缺乏常见于二氢尿嘧啶环中 GC 二核苷酸和 T ϕ C 环中的 GT ϕ C 序列变为 GUGC (这使得它们不能与核糖体结合)。存在于 *S. epidermis* 桥肽中的 Gly 和 Ser 数量上与存在于全部细胞蛋白质中的相当,因此细胞拥有特别用于桥肽合成的 tRNA 是不奇怪的。

转移酶对氨酰 tRNA 有双重识别作用(氨酰基部分和 tRNA 部分),但在不同的细菌中,这种特异性有些差别。例如 *S. aureus* 的转移酶 (E₉) 能高度专一地识别甘氨酸 tRNA^{Gly} 和 G-M-(五肽)-PP-脂,也能识别桥肽的长度(酶催化添加第六个甘氨酸基的活性明显下降),而 *L. viridescens* 的丙氨酸 tRNA^{Ala}: G-M-肽-PP-脂转移酶对 L-丙氨酸 tRNA^{Ala}, L-丝氨酸 tRNA^{Ser}, L-半胱氨酸 tRNA^{Cys} 及 L-丙氨酸 tRNA^{Cys} 都有不同程度的催化活性(尽管在它的桥肽中与 Lys 氨基相连的只是 L-Ala)。由于转移酶只能催化往-NH₂ 基上添加氨基酸

的反应,所以桥肽合成时的伸长方向与蛋白质及多肽抗生素合成时的方向正相反 (C $\rightarrow$ N)。另有两种可溶性酶: 哺乳动物中的精氨酸 tRNA: 蛋白质(肽)转移酶和肠细菌 (*enterobacteria*) 的亮氨酸,苯丙氨酸 tRNA: 蛋白质(肽)转移酶也催化非核糖体途径的氨酰基转移反应^[20]。前者专一地将 L-Arg 从 tRNA 转移到 N 末端氨基酸为 Glu 或 Asp 的蛋白质(或肽)的 N 末端氨基上,后者专一地将 L-Leu 或 L-Phe 转移到 N 末端氨基酸为 Arg 的蛋白质(或肽)的 N 末端氨基上。这些修饰可能与细胞中某些功能独特的蛋白质的形成有关。

3. 转肽作用 新形成的肽聚糖组件通过交联肽与膜上已有的肽聚糖聚合,并释放出 D-Ala (五肽的最后一个),反应在转肽酶催化下进行(见图 7A)。D-Ala-D-Ala 羧肽酶也能水解除去五肽的末端 D-Ala 但不能催化交联作用。这两个酶都是青霉素敏感酶。除 *S. aureus* 的外,众多其他细菌肽聚糖的结构也已搞清楚。有些交联肽结构复杂(图 7B),合成它们需要有更多的酶参与催化 and 调节。

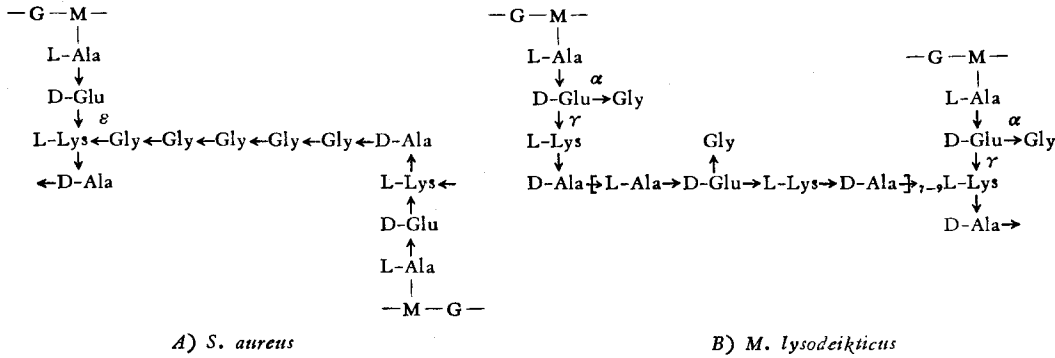


图 7 两种肽聚糖的交联肽结构
(B 引自 Wolfgang Voelter et al, Chemistry of Peptides and Proteins. Vol. I, Berlin, p. 344, 1982)。图中箭头示 N 端 $\rightarrow$ C 端

三、谷胱甘肽

合成谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的酶系广泛存在于动植物的组织细胞和微生物细胞中^[21],由谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷胱甘肽合成酶各一份组成。 γ -Glu-Cys 合成酶的分子量为 92,000,在 ATP 和 Mg²⁺ (或 K⁺) 的参与下

催化 L-Glu 和 L-Cys 合成为 γ -L-Glu-L-Cys。该酶对 D-Glu 的催化活性只有对 L-Glu 的 1%。它还具有 ATP 酶和催化磷酸为焦磷酸的活性(图 8A)。GSH 合成酶的分子量为 122,000 (小牛红细胞的),由两个等分子量的亚基构成,在 ATP 和 Mg²⁺ (或 K⁺) 的存在下催化 GSH 的合成(图 8B)。在哺乳动物中,这两个酶还

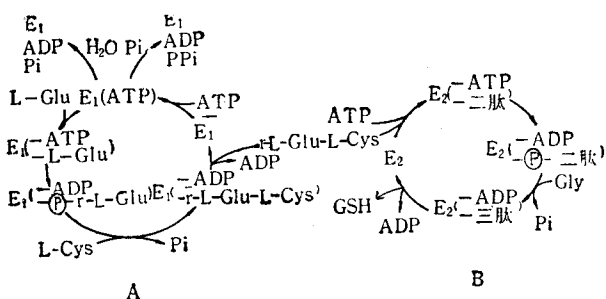
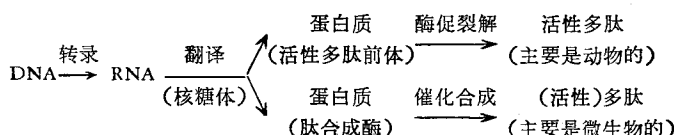


图8 γ -Glu-Cys 合成酶 (E_1) 催化的反应 (A) 和 GSH 合成酶 (E_2) 催化的 GSH 合成反应 (B)^[21]

参与其他代谢活动。如参与小肠粘膜上皮细胞对氨基酸的跨膜转运以及催化眼酸 (ophthalmic acid), 正眼酸 (norophthalmic acid), S-磺酸谷胱甘肽 (S-sulfglutathione) 等的合成。后三种物质是分别由 α -氨基丁酸, L-Ala, S-磺酸半胱氨酸 (S-sulfocysteine) 替代谷胱甘肽的 L-Cys 形成的, 这说明两个酶的专一性不很高。

除 GSH 和它的类似物外, 尚未在动物中

发现其他的由酶控制合成的多肽。早年猜测下丘脑释放的促甲状腺素释放激素 (TRH) 不是通过核糖体途径合成, 看来是错误的^[22]。动物活性多肽如 TRH (三肽), 脑啡肽 (五肽), 胆囊收缩素 (八肽、三十三肽), 加压素和催产素 (均为九肽), 促性腺激素释放激素 (十肽), P 物质 (十一肽), 章鱼涎肽 (eleudoisin, 十一肽), 欧洲蛙皮素 (bombesin, 十四肽), α -内啡肽 (十六肽), 胃泌素 (十四、十七、三十四肽) 等都是由各体的前体 (肽或蛋白质) 经酶促裂解形成^[23]。血管紧张素 II (八肽), 舒缓激肽 (九肽), 黄蜂激肽 (vespulakinin, 十肽) 和叶水母激肽 (phyllokinin, 十一肽) 等则由某些组织中的蛋白质前体或血液中的 α -球蛋白经特殊的蛋白水解酶作用后转变成。这种裂解转变作用发生在核糖体合成出相应的前体之后。实际上酶控制的肽合成也是核糖体合成蛋白质以后的事件。所不同的是, 动物活性多肽直接由基因编码, 而某些



微生物多肽只是间接受基因控制。GS、Ty 等多肽抗生素及交联肽直接由酶控制合成, 可能使得细胞在旺盛活动时期 (如细胞生长分裂和孢子形成等) 不会因为大量产生肽而使蛋白质合成受到影响。多肽抗生素和肽聚糖交联肽与动物活性多肽在氨基酸组成和肽链结构上都有明显差别。动物多肽是单一地由 L-氨基酸组成, 多肽抗生素和交联肽中则既有 L-又有 D-氨基酸。在线状杆菌肽 (LG) 和多种细菌肽聚糖的交联肽 (如图 7) 中还可见到由这两种光学异构体相间排列形成的规则结构。多肽抗生素和交联肽可以通过 Lys, meso-DAP, 二氨基丁酸和 Glu, Asp 等形成分枝状或套索状结构 (分枝键是肽键), 而在动物多肽中这类结构不多见, 能分枝肽链的也只有 Cys (分枝键是二硫键), 这种氨基酸在多肽抗生素和交联肽中少见。

与核糖体上的蛋白质合成相比, 酶蛋白控

制的肽合成缺乏精确性。例如, 控制抗生素、交联肽或 GSH 合成的酶 (系) 催化添加某些氨基酸时, 不仅催化这些氨基酸本身, 而且也催化它们的结构类似物; 具有消旋化酶活性的酶 (组分) 对旋光异构体的选择性不强 (但不具有消旋化酶活性的酶组分对旋光异体有高度选择); 肽链的长度纯粹是由酶规定的。多肽抗生素的长度主要由酶上的氨基酸作用位点数决定; 交联肽的长度则取决于一些酶对肽链长度的特异性识别。由于这些原因, 某一多酶体系控制合成的通常不只是一种肽而是彼此结构相近的一组肽。这一特性可能赋予产生这些肽的个体以快速和广泛的应变能力。多酶体系也不能合成氨基酸排列复杂的大肽, 已知由酶合成的多肽抗生素的长度都不超过二十个氨基酸残基。在另一方面, 酶控制肽合成时, 氨基酸都要先被活化 (成为氨酰腺一磷, 氨酰腺二磷或氨酰磷酸), 与核糖体上蛋白质合成时很相似, 后者以氨酰腺

一磷为中间活化形式,氨酰 tRNA 为最终的活化形式;肽链延长的方向都是从 N 端到 C 端(桥肽例外),与蛋白质合成时的也一样。

前述多肽抗生素的合成几乎都与含 4'- P -Pan 蛋白组分有关,因此这类合成机制被称为硫模板机制(thiotemplate mechanism)。它与脂肪酸的生物合成机制非常相似,关于它们之间及与核糖体的蛋白质合成机理之间的比较,Lipmann^[8] 早已作过探讨。在七十年代时,Lipmann 还曾推测前生物体系中可能存在类似的由蛋白质控制肽合成的机制,由前文看来,这样的情况即便出现过,也不大可能起重要作用。更何况我们尚不知道通过氨基酸自然聚合形成的类蛋白(proteinoid)是否真的能够彼此协作并指导原始多肽的合成。新近关于蛋白质感染因子(prion 或称朊病毒)作用机理的研究倾向于否定蛋白质本身有遗传信息的作用^[24]。

参 考 文 献

- [1] Perlman, D. et al.: *Ann. Rev. Biochem.*, 40, 449, 1971.
- [2] Kurahashi, K.: *Ann. Rev. Biochem.*, 43, 445, 1974.
- [3] Katz, E. et al.: *Bacteriol. Rev.*, 41, 449, 1977.
- [4] Umezawa, H. et al.: *Bioactive Peptides Produced by Microorganism*, Tokyo, 1978.
- [5] Vining, L. C.: *Biochemistry and Genetic Regulation of Cosmetically Important Antibiotics*, London, Chapter 5, 6, 1983.
- [6] Kato, T. et al.: In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins* (Weinstein, B. eds.), Vol. 2, p. 1—38, 1974.
- [7] Yamada, M. et al.: *J. Biochem.*, 63, 59, 1968.
- [8] Lipmann, F.: *Science*, 173, 875, 1971.
- [9] Lee, S. G. et al.: *Biochemistry*, 12, 398, 1973.
- [10] Lee, S. G. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 607, 1974.
- [11] Lipmann, F.: *Ann. Rev. Biochem.*, 53, 1, 1984.
- [12] Ishihara, H. et al.: *FEBS Lett.*, 50, 43, 1975.
- [13] Frøyskov, Ø.: *FEBS Lett.*, 44, 75, 1974.
- [14] Gale, E. F. et al.: *The Molecular Basis of Antibiotics Action*, 2nd ed., Chapter 3, 4, 1981.
- [15] Sengupta, S. et al.: *Biochem. J.*, 121, 839, 1971.
- [16] Sengupta, S. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 237, 120, 1971.
- [17] Olsen, R. K.: In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins* (Weinstein, B. eds.), Vol. 7, p., 1983.
- [18] Neuhaus, F. C.: *J. Biol. Chem.*, 237, 778, 3128, 1962.
- [19] Inouye, M.: *Bacterial Outer Membrane*, New York, Chapter, 5, 1979.
- [20] Soffer, R. L.: In *Advances in Enzymology* (Meister, A. eds.), Vol. 40, p. 91, 1974.
- [21] Boyer, P. D.: *The Enzyme*, Vol. X 3rd ed., New York, p. 671, 1974.
- [22] Wilson, J. et al.: *Textbook of Endocrinology*, Philadelphia, p. 510, 1985.
- [23] 龚岳亭:《生物活性肽》,上海科学技术出版社,1985.
- [24] Prusiner, S. B.: *Scientific American*, 251(4), 48, 1984.

[本文于 1986 年 10 月 6 日收到]