

Na⁺、K⁺-ATP 酶的特性研究及其应用

祁 鸣 薛京伦

(复旦大学遗传学研究所,上海)

依赖于钠、钾的三磷酸腺苷酶 (EC3.6.1.3, 简称 Na⁺、K⁺-ATP 酶)的研究,自 1957 年由 Skou 发现以来,一直经久不衰。据《生物学文摘 (BA)》的统计,与其有关的文献,近年来每年都有两百篇以上。本文现就 Na⁺、K⁺-ATP 酶特性的研究情况,及其应用作一扼要综述。

一、Na⁺、K⁺-ATP 酶的分布^[1]

Na⁺、K⁺-ATP 酶广泛存在于各种动物的细胞质膜上,其活性大小在不同的组织内差异很大。在兴奋性和分泌性组织,如脑皮质、电鳗电器官、肾外髓质以及海鸟类、海鱼类的盐腺,酶活性很高,而象红细胞和白细胞的酶活性,则只有上述组织的百分之一到千分之一。

二、研究方法

对 Na⁺、K⁺-ATP 酶的研究大致可分三个水平:

1. 分子水平的研究^[1,2]

通常以富含 Na⁺、K⁺-ATP 酶的组织为材料,制备酶制剂,然后根据不同的研究目的而采用生化酶学、生物物理和分子遗传学等方法进行研究。

Na⁺、K⁺-ATP 酶是膜结合性酶。酶制剂的提纯有两种较为成熟的方法。以高速离心获得微粒体后,第一种方法是在高浓度的去污剂或在低浓度去污剂,高离子强度的条件下,使 Na⁺、K⁺-ATP 酶从微粒体膜上溶解下来,然后再经分子筛层析、硫酸铵分级分离,或蔗糖密度梯度区带离心等方法进一步纯化。第二种方法是让 Na⁺、K⁺-ATP 酶仍然保留在膜上,仅用低浓度的去污剂溶解杂蛋白,再经蔗糖密度梯度区带离心来提纯酶制剂。后者所得的酶制剂

其活性和稳定性较高。

2. 细胞水平的研究^[3]

用体细胞遗传学和细胞生物学方法,以培养的活细胞为材料,在活体条件下研究酶的功能、调节、细胞生理生化和遗传特性等。

3. 组织、器官和个体水平的研究^[4]

主要研究酶在机体中的作用、整体调节以及药理作用。采用的方法有组织化学、组织灌流等生理学方法。

以上三个层次的研究是彼此交错、互相联系的。

三、酶作用底物和辅助因子的特异性^[1]

Na⁺、K⁺-ATP 酶的作用底物是 ATP,但并非绝对专一,也可以是其它核苷酸,不过水解速率要低得多(仅有 ATP 的 0.5% 到 15%)。酶对各种核苷酸水解的催化效率次序为 ATP ≫ CTP > ITP > GTP > UTP > TTP。催化能力的递减与这些核苷酸对酶的亲和力是一致的。

底物与酶的结合需要 Mg²⁺ 的存在。Na⁺、K⁺-ATP 酶对 Mg · ATP 复合物有 2 个 K_m 值,分别为 0.48 mM 和 1 μM,无论是 ATP 还是 Mg²⁺ 过量,都会抑制酶的活性。其他二价阳离子 (Mn²⁺ 和 Ca²⁺) 可以代替 Mg²⁺,但其作用仅为 Mg²⁺ 的百分之十,而另外一些二价阳离子,如 Fe²⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、Ba²⁺ 和 Sr²⁺ 等则抑制 ATP 的水解。

Na⁺、K⁺-ATP 酶最主要的特征是它的活性依赖于 Na⁺ 和 K⁺ 的存在。对 Na⁺ 的需要是绝对的,而 K⁺ 则可为 Tl⁺、Rb⁺、Cs⁺、NH₄⁺ 和 Li⁺ 多种单价阳离子取代。在 Na⁺/K⁺ 比值为 5—10 时,酶的活性最高。任何一种离子

超过它的最大激活浓度,都有抑制作用。这可能与两种离子相互竞争酶的活性部位有关。

四、酶作用的反应机制和功能^[1,5]

Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的基本功能是催化 ATP 末端磷酸水解,并利用该反应的自由能来对抗电化学梯度,进行 Na^+ 、 K^+ 的主动运输,该过程是一个多步骤的连续反应,其作用机制见图

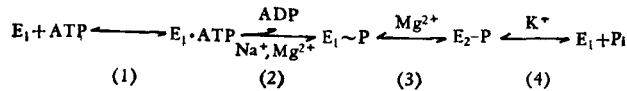


图 1 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶作用的反应机制

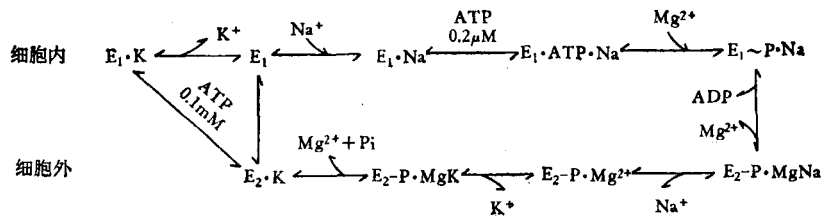


图 2 阳离子运输的模型

接着,若在膜内存在 Na^+ 、 Mg^{2+} 的条件下,酶发生磷酸化反应,同时 ATP 水解,释放出 ADP,所产生的磷酸化中间产物 $\text{E}_1 \sim \text{P}$ 是“高能化合物”。

然后在 Mg^{2+} 的辅助下,酶分子发生构象变化,从原来的亲 Na^+ 性构象 E_1 转变为“低能的”亲 K^+ 性构象 E_2 ,在此过程中, Na^+ 结合位点从膜内侧转向膜外侧。

最后一步是膜外 K^+ 激活的去磷酸化反应,同时 K^+ 结合位点从膜外转向膜内,酶分子回复到原来的构象 (E_1)。

人们很早就发现动物细胞膜内外 Na^+ 、 K^+ 分布差异很大,细胞内呈高 K^+ 低 Na^+ ,故而设想膜上存在着“钠泵”不断消耗能量对抗电化学梯度进行 Na^+ 、 K^+ 主动运输。钠泵的存在逐步被证实,其特性逐步被了解。1957年,Skou 在蟹神经细胞中发现了 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶,提出该酶可能与阳离子运输有关,随后大量的研究工作证实了这一设想。 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶和

1.

酶反应的第一步是 ATP 与酶的结合。ATP 分子上嘌呤环的 6-NH₂,核糖的 2-OH 以及 β 、 γ -磷酸基团是结合基团,而酶的结合位点则有一个半胱氨酸的 -SH 和一个酪氨酸的 -OH,可能与 ATP 的嘌呤基团相互作用;还有一个精氨酸的胍基,可能与 ATP 的 β 、 γ -磷酸基结合。

钠泵具有相同的特征:在细胞内存在 ATP、 Mg^{2+} 和 Na^+ 以及在细胞外存在 K^+ 的条件下,均被激活;而均为强心苷类药物,如乌本苷等所抑制。七十年代中叶,Goldin 等发现,纯化的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶重组入卵磷脂囊泡后,有催化 ATP 水解和运输 Na^+ 、 K^+ 的能力,且其效率与天然的钠泵系统相同。这些重组试验,直接地证实了 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶就是钠泵。然而,酶反应机制与阳离子运输之间的具体确切联系尚未十分明了,至今还没有完全令人满意的模型。根据前述的酶反应机制,Taniguchi 和 Post 提出这样一个模型,见图 2。

Na^+ 、 K^+ -ATP 酶通过水解 ATP,进行逆化学梯度的离子运输,维持细胞内 Na^+ 、 K^+ 离子浓度的相对恒定,保持细胞膜内外的渗透压平衡,对于细胞以及整个机体具有重要的生理作用。它与神经、肌肉兴奋性和传导性的保持,物质吸收和腺体的分泌等生理过程密切相关。此外,ATP 水解释放的能量,在机体代谢中起

重要的作用。有报道说百分之二十到五十的基础代谢活动与钠泵有关。

五、酶的分子结构以及与脂类的关系^[1,2,6,7]

Na^+ 、 K^+ -ATP 酶是由两种不同的亚基组成的,大亚基(α 亚基)分子量约为 90,000—100,000,而小亚基(β 亚基)的分子量约为 45,000—50,000。 α/β 比值为 1:1。过去用放射失活法,稳态磷酸化及乌本苷结合计算等方法测定认为酶的最小功能单位是四聚体($\beta\alpha\alpha\beta$),但最近采用交联剂法和 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶在质膜上结晶薄片的电镜观察及光衍射计算机图象处理^[6,7],发现二聚体 $\alpha\beta$ 是最小的活性单位。在细胞膜上, $\alpha\beta$ 和 $(\alpha\beta)_2$ 两种形式都存在,前者大小亚基都同向排列,而后者则是两个 α 亚基在外,两个 β 亚基在当中。为何有两种活性单位形态及其生理意义还不清楚。两种形式的酶均跨膜存在,其中 $\alpha\beta$ 二聚体的直径为 30—35 Å,垂直于膜平面的长度约为 115 Å,向膜内细胞质突出 50 Å,向膜外突出 20 Å。

现已明了, α 亚基是催化亚基,含有水解 ATP 的活性部位和强心苷类结合的特异性抑制部位,前者在膜内,后者在膜外。 β 亚基是糖蛋白,其确切的功能仍然是个谜。有人发现它有某种离子载体的特性,其专一性依次为 $\text{Na}^+ > \text{NH}_4^+$ 、 Cs^+ 、 Rb^+ 和 Li^+ ,但对 K^+ 却无此作用。但也有相反的报道, K^+ 比 Na^+ 更能保护 β 亚基使其不受胰酶降解,认为 K^+ 对 β 亚基的影响更大。然而无论如何, β 亚基肯定在 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的催化反应中起着必不可少的作用,因为 β 亚基抗血清可以抑制该酶的催化反应。

有关 α 和 β 亚基的氨基酸顺序分析进展很慢,因为蛋白裂解后其疏水片段聚合在一起,造成测定的困难。现在最长测定到鸭子鼻盐腺 α 亚基 N-端的 12 个氨基酸残基。看来可能要通过 mRNA 或 DNA 顺序分析才能完成这一任务^[2]。

如同大多数膜结合酶一样, Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的活性需要磷脂的存在;用去污剂、有机溶剂

或磷酸酯酶除去 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶粗制剂中的脂类,会导致酶活性的全部或部分丧失。至今悬而未决的问题是,酶的这种活性究竟是由于某一种为酶功能所必需的特定磷脂被除去造成的,还是因为脂类除去后膜结构遭破坏所引起的?如果是后者,这种破坏又是怎样的?纯化的兔肾外髓质 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶制剂主要含有五种磷脂:卵磷脂、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇和鞘磷脂。脱脂失活的酶蛋白加入磷脂酰丝氨酸后,其酶活性可以得到恢复,有人认为磷脂酰丝氨酸是酶活性所必需的。但用特异的磷脂酶处理破坏酶制剂中磷脂酰丝氨酸,却得出相反的结论。

还有人提出,膜的流动性似乎为酶活性所必需,因而决定着膜双层磷脂流动性的脂肪酸也许起着某种作用。

此外,近来在酶制剂中人们还发现有一个分子量很小的 γ 亚基,约为 10,000—12,000,为疏水性脂蛋白,功能未明,推测可能与脂类相互作用或是离子载体通道形成有关。

六、酶的特异性抑制剂和 内源性调节物质

1. 特异性抑制剂^[1-3]

Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的另一主要特征,就是它对强心苷高度敏感,且特异性很强。因此,强心苷常被用于检测各种不同组织中的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的存在和功能状况。强心苷类化合物中研究及应用得最多的是乌本苷(Ouabain),因为它的水溶性最强,使用方便。乌本苷的作用部位在质膜外侧,主要抑制酶反应中酶与 ATP 的结合和磷酸化中间产物的脱磷酸作用,从而带来一系列的生理影响。

用心肌细胞进行试验,证实了 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶是强心苷类药物的药理受体。这些药物对心脏的作用就是使部分的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶失活。该过程是通过一个 Na^+ - Ca^{2+} 交换系统进行的。酶的失活降低了 Na^+ 的跨膜浓度梯度,进而通过 Na^+ / Ca^{2+} 交换蛋白减少 Ca^{2+} 的外流,加上动作电位的作用,使细胞内 Ca^{2+} 浓

度提高,结果使心肌收缩力增强。乌本苷对 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的抑制,破坏了阳离子的主动运输,会导致细胞内 K^+/Na^+ 比值的改变,阻碍对氨基酸的吸收,对培养的细胞还有强烈的抑制生长、分裂和致死作用。

乌本苷在膜外侧的结合会受到作用于内膜的底物和疏基物的影响,也会受到 Na^+ 和 K^+ 的影响。Matsui 等在离体试验中发现,在反应体系中, Na^+ 浓度恒定时,乌本苷对酶的抑制作用随着 K^+ 浓度的升高而减弱;在 K^+ 浓度恒定时,乌本苷对酶的抑制作用随着 Na^+ 浓度的升高而增强^[6]。后来,Baker 等以活体 L-细胞的克隆形成率(PE)为指标进行试验,也得到同样的结果:若降低培养液中的 K^+ 浓度,则乌本苷的毒性增大^[3]。

不同种属、不同组织的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶对于乌本苷的敏感性差异很大。豚鼠心脏对乌本苷的敏感性要比大鼠高 50 倍,培养的人类细胞比啮齿类细胞敏感性高 10^4 倍。造成这种差异的原因,是因为来源不同的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶对乌本苷结合形成复合物的稳定性不同。

利用乌本苷对培养细胞的致死作用,Mayhew 在 1972 年用反复选择法,以小鼠腹水瘤(EAT)细胞中筛选出具有乌本苷抗性(Oua^R)的细胞株。接着,Baker 等报道他们改用一步群选法(即在一个细胞群体中,加入药物选择液,存活的克隆即为抗性细胞株),从小鼠 L-细胞和中国仓鼠卵巢细胞(CHO)中选出 Oua^R 克隆。随后,小鼠 3T3 细胞,HeLa 细胞,人的二倍体成纤维细胞、中国仓鼠细胞系 V_{79} 等的 Oua^R 陆续见诸报道。这些 Oua^R 克隆的获得,为在细胞、亚细胞和分子水平上对 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶进行比较学研究提供了良好的材料。

关于 Oua^R 的本质,目前研究颇多。已知乌本苷抗性是可遗传的,因为所选出的 Oua^R 细胞在长期无选择压力的条件下,仍然保持稳定的抗性表型。大量的 Oua^S 和 Oua^R 细胞染色体组成和酶活力分析表明, Oua^R 似乎不是染色体畸变造成,而是 DNA 链上的微小变化所致^[3]。然而,究竟是什么基因发生了突变,至今

尚无定论。根据酶动力学分析和 $[\text{H}_3]$ 标记乌本苷结合试验的结果,多数人倾向于这样一种观点^[9]: Oua^R 是 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的结构基因突变,改变了酶的 α 亚基上甾体类结合位点的结构,使之与乌本苷的结合力下降,以致乌本苷不能明显地抑制 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的活力。但最近 Zachowski 等人提出了不同的见解^[10,11],认为乌本苷抗性的产生并不在于 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶本身结构的改变,而是由于另外有一种乌本苷阻遏蛋白,保护了酶的活力。他们从鼠类浆细胞瘤的质膜内表面中分离得到这样的蛋白。所以, Oua^R 也有可能是由于突变造成乌本苷阻遏蛋白的产生或含量水平提高,通过调控所致。

2. 内源性调节物质^[5]

胰岛素、儿茶酚胺、醛固酮和抗利尿激素等是 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的内源性调节物质,其中有的调节酶的生物合成,有的则是调节酶的活性。体内一些小分子物质也可以调节酶的活性。如机体内钒酸盐的含量就足可抑制 50% 的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的活性。

七、 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶基因及其表达^[2,5,9]

这方面的报道甚少,至今仍未见有其基因定位的报道。

Robbins 等从 HeLa 细胞中筛选的两个 Oua^R 克隆,其酶活性均有三分之一是乌本苷抗性。根据每一酶功能单位只有一个乌本苷结合位点的理论,他们认为,HeLa 细胞的 α 亚基因位点可能是三倍体的。设 α_1 和 α_2 为两个野生型基因, α^* 为突变基因,那么 $\alpha^*\alpha_1$ 、 $\alpha^*\alpha_2$ 和 $\alpha^*\alpha^*$ 呈乌本苷抗性表型,而 $\alpha_1\alpha^*$ 、 $\alpha_2\alpha^*$ 、 $\alpha_1\alpha_2$ 、 $\alpha_2\alpha_1$ 、 $\alpha_1\alpha_1$ 和 $\alpha_2\alpha_2$ 是乌本苷敏感的^[9]。

在激素诱导,如胰岛素等,或细胞膜分化时, Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的基因启动表达^[2]。三碘甲腺原氨酸(T_3)可以提高体内能量,其原因在于它提高了 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的活性。体内酶活性的提高,可以是由于酶的数量增加,或者是由于酶反应条件的改变而造成单位酶量的活力增加。 T_3 作用过程会伴随着乌本苷结

合位点数目和 ATP 磷酸化活性部位数目的增加,这提示着有更多的、有活性的酶形成了。酶数目的增多可以有两种可能:一是翻译后水平的调节,即先前已经合成并存在于细胞质中的酶原现在被激活,使细胞内呈活性状态的酶的数量增多;二是来自基因启动表达,新的酶合成。T₃可以增加放射标记的氨基酸渗入 α 亚基的量,这一结果支持后一种假说^[5]。

用放射性标记抗体试验研究 α 、 β 亚基的生物合成,发现合成 α 亚基的多核糖体是游离分布于细胞质中。翻译后的 β 蛋白其分子量只有38,000,在内质网处和糖基结合,成为分子量为45,000的 β 亚基。 α 亚基和 β 亚基相互作用后,再嵌入细胞中^[2]。关于这一嵌入过程,Wickner提出了一个扳机假说:蛋白合成以后,先折迭成适于细胞质中水环境的结构,当遇到质膜上“靶位点”时扳机打开,原来折迭的蛋白伸展,暴露出疏水部分,以穿入双层膜中。

八、应 用

1. 生化研究

至今为止,发现 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶仅存在于细胞膜上,是典型的“质膜酶”,故它作为质膜的标志酶,被广泛应用于制备质膜样品完整性的鉴定^[1]。

2. 医学上的应用^[12-14]

近年来临床研究方面运用红细胞血影 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活力测定方法,发现有一些疾病与 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的异常密切相关。如多种肝病病人(急性病毒性肝炎、晚期肝硬化、暴发性肝功能衰竭等)、甲状腺机能亢进症、尿毒症、先兆子痫和抑郁症患者,红细胞的酶活性都显著降低;原发性高血压、营养不良和躁狂型精神分裂症患者红细胞的酶活性则显著增高,经治疗若病情好转或痊愈时,酶活性也恢复正常。令人注意的是发现不少钠泵活性降低的病症还有明显的遗传性,如Down's综合征、囊性纤维化,各种与原发红细胞膜缺陷有关的溶血性贫血(如裂口细胞增多症、遗传性球形细胞增多症、椭圆形细胞增多症和非球形细胞性溶血性贫血等)。

还有一些报道说 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶与肿瘤形成关系密切。在肿瘤形成过程中,细胞膜的结构明显变化,导致离子运输、质膜的通透性、跨膜电位以及细胞内离子浓度的改变。Cameron发现,肝癌和乳腺癌的细胞内 Na^+ 明显高于其它任何组织、任何细胞,认为转化细胞内的高 Na^+ 与肿瘤形成有关。Shen等人检测了小鼠乳腺上皮的前期转化状态和转化状态的细胞,发现随着细胞转化的进行, Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的活性增高。又有人报道肿瘤细胞内代谢紊乱、有氧氧化的异常是 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性增高所致。

3. 体细胞遗传学中的应用^[3,15]

体细胞遗传学方法,是目前进行人类基因定位、结构和调控研究的主要方法。体细胞融合可以通过种内和种间杂种细胞的形成,提供某一特定的系统来分析体细胞之间基因的相互作用。筛选杂种细胞的一种有效方法,就是根据基因互补的原理,利用亲本细胞和杂种细胞对某些药物耐受力的差异来进行选择,以克服亲本细胞混杂障碍。培养的啮齿类细胞对乌本苷的抗性比人的细胞高 10^4 倍,故若在HAT(次黄嘌呤·腺嘌呤·胸苷)培养基中加入乌本苷,就可以很方便地从正常人细胞(对乌本苷敏感,次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶正常[HGPRT⁺])和HGPRT⁻(该酶缺陷造成在HAT培养基中不能生长)的啮齿类细胞中选出Oua^R·HGPRT⁺的杂种细胞。这一选择系统也可以用于种内正常细胞和Oua^R细胞之间杂种细胞的筛选。Carsaro认为,带有HGPRT⁻和Oua^R标记的双重突变子在理论上是“万能杂交者”(universal hybridizers)。

4. 毒理遗传学中的应用^[3,15]

已有不少实验室把Oua^R表型作为遗传标记,检测各种理化诱变剂或致癌物的致变特性。Oua^R突变基因有许多优点:在诱变后,仅需很短的时间即可表达,利于加快实验进度;高细胞密度对于突变子的生长影响不大;自发回复突变率很低。不过,Oua^R遗传标记也有不足之处,因为 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的功能为细胞存活所必

(下转第12页)

位。在昆虫防御系统中它可能是进化程度较高的一种机制。虽然它比不上哺乳类动物的免疫体系,但毕竟拥有较强的防卫能力。

五、抗菌肽的应用研究

研究昆虫免疫机制不仅在理论上具有重要意

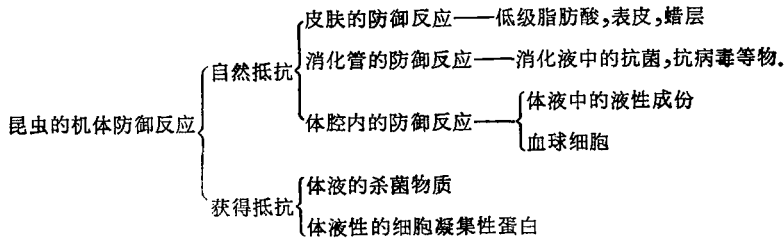


图4 昆虫对外源物的防御反应系统

特点,有可能找到它的医用价值。对一些真菌和某些真核细胞作用的研究初步结果表明,抗菌肽在医疗卫生方面是有一定的应用价值的。张春发用柞蚕幼虫肠道致病菌接种于柞蚕体内,不仅能诱导产生抗菌肽,而且其相对产量(杀菌活性)明显高于用大肠杆菌诱导的。(待发表)考虑到幼虫化蛹变态期间大部分昆虫肠道细菌(包括致病菌)被消除了这一现象,有助于我们深入研究在变态期间蚕肠道菌系与蚕体免疫系统的关系。同时,他们也发现抗病品种和诱导抗菌活力具有正相关关系,为寻找抗病品种提供了一个依据。

(上接第26页)

需,酶功能丧失并不产生 Oua^R , 故可表现出 Oua^R 表型的突变类型就受限制,如缺失突变会导致酶缺陷而无法检出。

Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的特性研究已经取得不少进展,但仍有许多问题尚未明了,尤其是在其基因结构和调控方面。这方面基础理论的突破,将会对其它方面的研究及应用起重要的推动作用。

参 考 文 献

- [1] Steknoven, F. S. et al.: *Physiol. Rev.*, 61, 1, 1981.
- [2] Jorgensen, P. L.: *BBA*, 694, 27, 1982.
- [3] Baker, R. M. et al.: *Cell*, 1, 10, 1974.

义,在生物防治,蚕病的预防等方面也有直接的指导意义。同时,由于耐药性菌株不断出现,而寻找新抗菌素又并非轻而易举,因而有些学者将注意力转移到占地球动物种类 80% 的昆虫,希望从它们身上发现新的抗菌物质。抗菌肽对一些细菌的杀灭作用,以及其组成是多肽这一

参 考 文 献

- [1] Hoffmann, D. et al.: *Insect Biochem.*, 11, 493, 1981.
- [2] Boman, H. G. et al.: *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 94—95, pp. 75—91, 1981.
- [3] 屈贤铭等:《昆虫学报》28(1), 1 1985.
- [4] Natori, S. et al.: *Biochem. J.*, 211, 727, 1983.
- [5] Steiner, H.: *FEBS Letters*, 137(2), 283, 1982.
- [6] 施庆洛等:《第五次全国生物化学学术会议论文摘要汇编》, pp. 30, 1985.
- [7] Andreu, D. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 6475, 1983.
- [8] Boman, H. G. et al.: *Dev. Comp. Immunol.*, 9(1), 168, 1985.
- [9] 岩花秀典:《化学与生物》(日), 20(9), 580, 1982.

[本文于1985年8月17日收到]

- [4] Glynn, I. M. et al.: *Annu. Rev. Physiol.*, 37, 13, 1975.
- [5] Sweadner, K. J. et al.: *N. Eng. J. Med.*, 302, 777, 1980.
- [6] Mohraz, M. et al.: *J. Cell Biol.*, 98, 1836, 1984
- [7] Zampighi, G. et al.: *J. Cell Biol.*, 98, 1851, 1984.
- [8] Matsui, H. et al.: *BBA*, 151, 655, 1968.
- [9] Robbins, R. et al.: *Biochem.*, 16, 5163, 1977.
- [10] Zachowski, A. et al.: *PNAS*, 74, 633, 1977.
- [11] Charlemagne, D. et al.: *Biol. Cellulaire*, 38, 19, 1980.
- [12] Wambach, G. et al.: *Clin. Sci.*, 59, 183, 1980.
- [13] Cameron, I. L. et al.: *Cancer Res.*, 40, 1493, 1980.
- [14] Suoliiua, E. M. et al.: *Cancer Res.*, 35, 1865, 1975.
- [15] Shay, J. W. *Techniques in somatic cell genetics*, Plenum press, N. Y. p15, 1982.

[本文于1985年5月7日收到]