

文章编号: 1007-7847(2000)S0-0010-08

生物催化剂与酶概念的发展*

余 华, 王身立

(湖南师范大学 生命科学学院, 中国湖南 长沙 410081)

摘要: 回顾了酶的研究历史, 综述了各种新兴“酶”, 特别是酶性 RNA 和酶性 DNA 的研究进展, 对各种“酶”与生物催化剂的概念的归属问题进行了探讨。

关键词: 酶; 酶性 RNA; 酶性 DNA; 生物催化剂

中图分类号: Q55 文献标识码: A

The Development of the Concepts of Biocatalyst and Enzyme

SHE Hua, WANG Shen-li

(College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China)

Abstract: The research history of enzyme and the research progress of all kinds of new “enzymes”, especially the research progress of ribozyme and deoxyribozyme are reviewed. In addition, the problem of how to classify all kinds of “enzymes” and biocatalysts is discussed.

Key words: enzyme; ribozyme; deoxyribozyme; biocatalyst

1 酶

酶是一种生物催化剂, 它具有催化效率高、作用专一性强和反应条件温和等显著特点。它和人们的衣食住行休戚相关, 在生产实践和基础理论研究中都起着非常重要的作用。更重要的是一切生命活动都是由代谢的正常运转来维持, 而酶正是促进代谢中的各种化学反应在常温、常压和中性条件下得以迅速进行的重要物质。因此, 对酶本质的探讨, 一直是生物学研究中的焦点问题之一。

人们对酶的认识起源于酿酒、造酱、制饴和治病等生产与生活实践。我国人民在几千年以前就开始利用酶。公元前 21 世纪夏禹时代, 人们就会酿酒, 古时候酿酒用的酒母称为“酶”, “酶”古通“媒”, 后来在中文中就用“酶”来表示催化反应的媒介物质。公元前 12 世纪, 《周礼》上即有造酱、制饴的记载。当然, 那时候对酶的本质还缺乏认识。西方国家对酶的突破性认识始于 19 世纪对酿酒、发酵等过程进行的许多研究。1810 年 Joseph Gay-Lussac 发现酵母

* 收稿日期: 2000-06-08

基金项目: 湖南省科委与湖南省教委科学基金资助项目(9135)

作者简介: 余华(1975), 男, 湖南桃源人, 硕士研究生; 王身立(1944), 男, 湖南长沙人, 湖南师范大学教授, 硕士, 主要从事遗传学研究。

可将糖转化为酒精. 1833 年 Payen 和 Persoz 从麦芽抽提液中得到一种对热敏感的物质, 它可使淀粉水解成可溶性糖, 他们称它为淀粉糖化酶(diastase)^[1]. 尽管它还只是一个很粗的酶制剂, 但由于他们采用了简单的提纯方法, 并指出了它的催化特性和热不稳定性, 因而开始涉及到酶的一些本质性问题, 故一般认为是他们首先发现了酶. 1835~ 1837 年 Berzelius 提出催化作用的概念, 该概念的提出对酶学的发展相当重要, 因为对酶的研究, 一开始就与它具有催化作用联系在一起. 1878 年德国人 Kühne 创造了 enzyme 一词, enzyme 这一词来自希腊文, 其意为“在酵母中”. 1913 年 Michaelis M 总结前人工作, 根据中间产物学说提出酶促反应动力学原理—米氏学说, 这对酶反应机理的研究是一个重要突破.

关于酶的化学本质, 本世纪 20 年代初德国著名化学家 Willstätter 认为酶不一定是蛋白质. 原因是他将过氧化物酶纯化达 12 000 倍, 酶制剂活性很高, 但却检测不到蛋白质(这是由于受当时蛋白质检测水平的限制). 由于他的权威地位, 这种观点较流行^[2]. 1926 年美国化学家 Sumner J B 结晶了第一个酶(脲酶), 并提出它由蛋白质组成. 但直到 Northrop 和 Kunitz 于 1936 年得到胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶的结晶, 并证明它们是蛋白质以后, 酶的蛋白质属性才普遍被人们所接受^[3].

2 酶性 RNA

从 1833 年 Payen 和 Persoz 发现第一个酶起, 直到 20 世纪 80 年代初期, 发现的酶已逾 4 000 种, 这些酶都是生物体自然产生的具有催化能力的蛋白质. 因此, 长期以来人们认为只有某些蛋白质才具有生物催化功能. 然而, 人类对任何事物的认识都会经历一个逐步发展的过程. 20 世纪 60~ 70 年代, 一些著名的哲人生物学家就曾推测生命发展的早期, 核酸也可能具有类似酶的活性, 如 Woese^[4,5], Crick^[5], Orgel^[5,6], Miller^[6], Klug^[4] 等. 80 年代初, Cech 和 Altman 等人的杰出工作证实了上述猜测: 1981 年 Cech 等发现原生动四膜虫 26S rRNA 前体具有自我剪切功能^[4], 并于 1986 年证明其内含子 I-19 IVS 具有多种催化功能; 1983 年 Altman 等发现大肠杆菌 RNaseP 的核酸组分 M1RNA 具有该酶活性, 而该酶的蛋白质部分 C5 蛋白并无酶活性^[5]. 他们二人因此共同荣获了 1989 年的诺贝尔奖. 具有酶活性的 RNA 被称为 ribozyme. 随着自然界更多功能的 ribozyme 的揭示, 发现 ribozyme 一般具有保守的锤头结构(hammer-head structure)^[7]. 一些实验室利用这一特性设计并合成出一系列新的 ribozyme^[8-10], 而结合运用体外选择(*in vitro* selection) 技术^[11,12] 获得了更多不同功能的高效 ribozyme, “RNA 世界”(RNA world) 的概念也随即被提出^[13]. 现在可以把所有的 ribozyme 分成 3 类: 自我剪接 ribozyme、自我剪切 ribozyme 以及催化分子间反应的 ribozyme. Ribozyme 的底物也由 RNA 扩大到 DNA、糖类、氨基酸酯. 这些事实表明了 ribozyme 的普遍性. Ribozyme 的催化活性依赖于 RNA 的结构, 具有很高的底物专一性, 这与酶的催化行为极其相似. 迄今所发现的天然 ribozyme 可催化 3 种反应, 而人工合成的 ribozyme 可催化 12 种反应^[14](见表 1).

表 1 Ribozyme 和 deoxyribozyme 催化的反应

Table 1 The reactions catalyzed by ribozyme and deoxyribozyme

反 应 Reaction	Ribozyme		Deoxyribozyme	
	天然(3)	非天然(12)	天然(2)	非天然(4)
1 磷酸酯转移	+	+		
2 磷酸酯水解	+	+		+
3 乙酸萘酯水解			+	*
4 多核苷酸连接		+		+
5 多核苷酸磷酸化		+		
6 单核苷酸聚合		+		
7 氨酰基转移		+		
8 酰胺键剪切		+		
9 酰胺键形成		+		
10 肽键形成		+		
11 N-烷基化				
S-烷基化		+		
12 卟啉金属化		+		+
13 Diels-Alder 反应		+		
14 氧化性 DNA 剪切				+
15 PADD 与 α -NP 氧化			+	**

注: 除* (王身立等^[24-30]) 以及** (余华^[34]) 外, 均引自文献[18].

3 酶性 DNA

沿着 Cech、Altman 开拓的思路, 生物化学家们设计了含有 DNA 的 ribozyme, 即以不同数目的脱氧核糖核苷酸取代 ribozyme 保守序列中的核糖核苷酸. 尽管这种取代会导致酶活性的降低^[15], 但也另有实验表明 ribozyme 中核糖磷酸骨架并非严格必要^[16], 这为 DNA 也具有酶活性的研究提供了思考的线索, 所以这方面的工作具有启发意义. Dervan^[17] 设计了一些 DNA 结合分子(DNA binding Molecule, 即在 DNA 一端接上一个小分子), 可以作为 RNase 并断裂 DNA; 在 DNA 片段 5' 端连上 EDFA. Fe, 可选择性断裂 DNA 双链, 起到限制酶的作用. Komiyana^[18] 也设计了一个 5' 端连接乙二胺(ethylenediamine) 的 DNA 片段作为 RNase 水解 tRNA^{phe}. Li 和 Nicolaon^[19] 报道一段人工合成的双链回文结构 DNA (palindromic duplex DNA) 在没有蛋白质的情况下, 能够促成另外两个单链片段连接起来, 新链与双链中的一条是同向平行互补的, 从而形成三螺旋 DNA (triplex DNA). 作者称之为“化学自我复制”(chemical self replication), 这提示这段双链回文 DNA 起着连接酶的作用. 另外, 离子诱导 DNA 水解也提示 DNA 可能具有自催化水解的作用^[20].

1994 年 deoxyribozyme 的概念终于出现了. 美国加州大学 Lajolla 分校的 Joyce G F 和

Breaker R R 利用体外选择技术得到了一个 35 bp 的单链多聚脱氧核糖核苷酸,在 Pb^{2+} 存在的条件下,该 DNA 能水解特定位置上插入腺苷酸(rA)的 DNA,即 rA-G 之间的磷酸二酯键^[21],Joyce 据此提出了“DNA 世界”(DNA world)的概念.1995 年是 deoxyribozyme 的研究蓬勃开展的一年.在这一年里 Usman 等人^[22]化学合成了一个由 14 个脱氧核糖核苷酸组成的单链 DNA 片段,它具有类似 ribozyme 的锤头结构,能够较弱地水解 RNA 磷酸二酯键.同年, Cuenoud^[23]从许多随机序列池中筛选到一些具有 2 个保守序列的 DNA,这种 DNA 能催化两个 DNA 片段的连接,其中一个片段的 3' 磷酸上接有活化该片段的咪唑基.而且他们根据这种 DNA 的序列设计出由 47 个脱氧核糖核苷酸组成的单链 DNA_{E47},在 Zn^{2+} 存在的条件下它可以连接两个单链 DNA 底物,其连接速率比由单链互补模板催化的连接反应的起始速率高 3 400 倍,比无模板背景连接至少高 10^5 倍.也是在这一年里,王身立等^[24,25]独立地发现绿豆基因组 DNA 具有催化乙酸萘酯水解的酯酶活性,随后他们又发现小牛胸腺和蜘蛛^[26]、鱼精^[27]、鸡^[28]和人胚^[29]基因组 DNA 均具有酯酶活性,并对其检测方法进行了探讨^[30].另外,戴君惕等^[31,32]发现小麦 DNA 也有酯酶活性.

1997 年,石东乔^[33]发现 DNA 具有促进二甲基对苯二胺(PADD)与 α -萘酚(α -NP)显色的作用.随后余华^[34]证明 DNA 在这一过程中表现出一种氧化-还原酶类性质,并对 DNA 的氧化性、还原性以及氧化-还原酶类性质进行了探讨.关于 DNA 的基本化学属性,人们很早就知道 DNA 具有还原性,因为在 DNA 的结构中,其核糖能被氧化^[35].且因为 DNA 的氧化性损伤与突变的形成、癌的发生以及机体的衰老密切相关,而备受研究者的关注^[36].随着研究的进展,发现在 DNA 的结构中不仅核糖可被氧化,某些碱基亦可被氧化损伤:如胞嘧啶可被氧化生成异径尿酸(isodialuric acid)^[37],鸟嘌呤可被氧化生成 8-羟鸟嘌呤(8-hydroxyguanine)^[38,39].一般认为 DNA 的各种氧化性损伤是由活性氧(reactive oxygen species, ROS),如 $\cdot OH$ 、 $HO_2\cdot$ 、 O_2^- 、 H_2O_2 等引起的^[40].但对 DNA 的氧化性人们认识不多.直到 1991 年才有 Is-lam I 等报道, DNA 的碱基可被一种基于 pyrrolo[1,2-a] benzimidazole(PBI)的抗肿瘤药物还原性甲基化^[41].1997 年, Skibo EB 等又证实 DNA 的磷酸骨架亦可被这种抗肿瘤药物及其衍生物还原性甲基化.这提示 DNA 在某些条件下也会表现其氧化性^[42].

而关于 DNA 的氧化还原酶类性质早在本世纪 60 年代就有研究.1966 年 Sigel H 等报道,腺嘌呤核苷、DNA 和 Cu^{2+} 的复合物具有过氧化物酶样的催化活性,这种复合物可催化 H_2O_2 的分解,且证实 DNA 在其中起非常重要的作用^[43].1967 年,他们又发现利用 DNA 复合物的这一性质可鉴别天然 RNA、天然 DNA 和变性单链 DNA,因为只有天然 DNA 的复合物才表现出这项性质^[44].氧化还原反应在本质上是由反应底物的氧化还原电位差所驱动的一种反应. DNA 不仅自身具有氧化还原性,还能催化其它物质的氧化还原反应,其机制十分复杂. Geyer C R 等^[45]认为底物的空间构象、中间状态的稳定以及一般酸碱催化对 DNA 的总催化功能有非常重要的作用. Li Y 等^[46]则进一步证实 DNA 的一般催化原则就是提高底物的碱度(basicity),从而提高底物的离子化 pK 值;并且通过 DNA 本身的磷酸基稳定底物上不断增加正电荷的某些基团. Roth A 等^[47]也认为辅因子(如组氨酸的咪唑基)能提高 DNA 的催化功能是因为其提高了 DNA 的一般酸碱催化能力.1991 年 Gaucheron F 等提出在 DNA 与嵌入剂(intercalator)的催化性反应中鸟嘌呤的 N^7 起了非常重要的作用^[48],而 Netto L E 等则认为 DNA 参与了胍类衍生物(hydrazine derivatives)的催化性氧化反应^[49].1999 年, Travascio P 等^[50]第一次详尽报道了具有过氧化物酶活性的催化性 DNA,它能催化氯高铁血红素-氢过

氧化物(hemin-hydrogen peroxide covalent complex)的分解,并对其催化效率、底物结合位点和催化位点进行了详尽研究,发现它是一段富含鸟嘌呤的序列,其中鸟嘌呤折叠形成的鸟嘌呤四聚体构成催化活性中心。

在 PADD 与 α -NP 的反应过程中, DNA 也可能具有类似上述的催化机制. 因为具有平面结构的多环芳烃是一类优良的嵌插型 DNA 结合分子^[51], DNA 催化作用的第一步就是与 PADD 和 α -NP 结合, 导致两底物在空间位置上的接近; 与此同时 DNA 折叠成特定的构象, 形成底物反应的微环境; DNA 上的一些相关基团, 特别是某些关键碱基(如鸟嘌呤)则提高了反应微环境中的碱度, 从而促进了嗜碱性的 PADD 与 α -NP 反应的进行. 因为 DNA 的双螺旋结构在底物结合和微环境的折叠形成过程中起重要作用, 而碱基则负责反应微环境中碱度的提高, 直接催化 PADD 与 α -NP 的反应; 所以任何破坏这两者的因素, 都会导致 DNA 对 PADD 与 α -NP 反应的催化能力的大大降低.

此外还有一系列的研究^[52]亦表明 DNA 具有催化活性. 如今在美国国家生物技术信息中心(national center for biotechnology information, NCBI)的公共数据库 PubMed 中可查到有关 deoxyribozyme 的文献数百篇, 仅仅是标题中含有“deoxyribozyme”、“DNA enzyme”或“DNAzyme”的文献就有 40 多篇. 国内外对 deoxyribozyme 的研究均有综述^[14,53,54]. 迄今所发现的天然 deoxyribozyme 催化 2 种反应, 而人工合成的 deoxyribozyme 可催化 4 种的反应^[14](见表 1).

4 其它“酶”

在 ribozyme 和 deoxyribozyme 概念出现的前后, 生物工程酶、人工酶、抗体酶、模拟酶等概念相继涌现. 生物工程酶是酶学和以 1973 年开创的 DNA 重组技术为主的现代分子生物学技术相结合的产物, 主要包括三个方面: (1) 用基因工程技术大量生产的酶; (2) 修饰天然酶基因产生的遗传修饰酶(突变酶); (3) 设计新酶基因, 合成自然界不曾有的新酶. 人工合成的蛋白质或多肽类非天然催化剂属人工酶, 1977 年 Dhar 等首先报道合成了具有溶菌酶活性的多肽. 而 80 年代后期出现的抗体酶, 则是抗体的高度选择性和酶的高效催化能力巧妙结合的产物, 其本质上是一类具有催化活性的抗体分子, 在可变区赋予了酶的活性, 所以也称为催化性抗体. 所谓模拟酶, 就是利用有机化学方法合成的一些比酶简单具有催化功能的非蛋白质、非核酸分子, 它们可以模拟酶对底物的络合和催化过程, 既可达到酶催化的高效性, 又可克服酶的不稳定性. 1980 年 Breslow 等仔细分析了环糊精与底物结合的特点, 改进设计后, 观察到 3-反式-二茂铁基-丙烯酸的对硝基苯酯的水解被环糊精加速了百万倍, 其加速的倍数完全可与酶相比拟了^[3]. 博莱霉素(bleomycin, BLM)是一种糖肽, 它有 15 种天然类似物. Hecht S M^[55]和 Takashi^[56]认为 BLMA₂是一个表现出基本酶功能的最小天然分子; 邹国林等^[57]对 BLMA₅进行了详尽的研究, 提出它是一种生物催化剂的观点.

5 生物催化剂与各种“酶”

综上所述, 可以看出生物工程酶、人工酶、抗体酶、模拟酶、ribozyme 和 deoxyribozyme 除了在催化功能上与传统酶极其相似外, 在来源和化学本质上又各有特点. 以上各种类似传统酶的化合物, 特别是 ribozyme 和 deoxyribozyme 的出现对酶的传统概念提出了严峻挑战. 为了明确生物催化剂和酶的概念, 当 ribozyme 和 deoxyribozyme 出现以后, 就应当将生物催化剂作为属概念, 把酶、ribozyme 和 deoxyribozyme 作为种的概念, 这样酶、ribozyme 和 deoxyribozyme 都属

于生物催化剂. 随着科学的发展, 假如今后再发现生物体中存在的非蛋白质、非 RNA 和非 DNA 的具有催化功能的其它生物分子, 可取用新名词, 仍归于生物催化剂这一范畴, 而不必去更改已有的酶定义. 至于生物工程酶、人工酶、抗体酶则可以作为亚种概念, 因为它们的名称在酶字前面都加有定语, 其意义是明确的, 它们都是具有催化功能的蛋白质, 与天然酶的区别在于它们的产生含有人为加工的成分. 人工合成的 ribozyme 和 deoxyribozyme 可称为人工 ribozyme 和人工 deoxyribozyme, 属亚种概念. 模拟酶是非蛋白质、非 RNA 和非 DNA 的物质, 可称为模拟生物催化剂. 对上述概念的内涵进行明确定义, 就可对其外延进行界定, 避免造成概念混乱^[58,59]. 当然, 要解决好这些问题, 需要科学家们仔细地斟酌和商榷, 以达到共识.

参考文献:

- [1] 罗九甫. 酶和酶工程[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 1996. 3-6.
- [2] ALAN F(杜锦珠, 茹丙根, 卫新成译校). 酶的结构和作用机制[M]. 北京: 北京大学出版社, 1991. 1-10.
- [3] SUCKING C J(金道森, 童林荟, 姚钟麒译). 酶化学影响与应用[M]. 北京: 科学出版社, 1991. 2-30.
- [4] CECH T R. RNA splicing: There themes with variation[J]. Cell, 1982, 31: 147-157.
- [5] ALTMAN S. RNA as an enzyme[J]. Cell, 1983, 35: 349-357.
- [6] MILLER S L, Orgel LE. The Origins of Life on the Earth[M]. Englewood Cliffs: Prentice Hall Inc., 1974.
- [7] PRODY G A. Biological catalysis by RNA[J]. Science, 1986, 231: 1577-1580.
- [8] McCALL M J, HENDRY P, JENNING P A. Enzymatic activity of RNA[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(13): 5710-5714.
- [9] 何玉凯, 祁国荣. 人工设计的 Ribozymes 体外切割 HPV E6 和 E7 mRNA 的研究[J]. 生物化学和生物物理进展, 1992, 19(5): 371-372.
- [10] 金春阳, 杨建华, 岳颖, 等. 核酶的化学合成及其对烟草花叶病毒 RNA 片段的体外剪切[J]. 复旦学报(自然科学版), 1988, 37(2): 191-196.
- [11] LARRY G. *In vitro* selection[J]. Annu Rev Biochem, 1995, 64: 763-797.
- [12] 王琛, 金由辛. 体外进化方法的原理与应用[J]. 生命的化学, 1998, 18(1): 10-14.
- [13] GOLD L. RNA world[M]. New York: Cold Spring Harbor Lab Press, 1993.
- [14] JOYCE G F. Nucleic acid enzymes: Playing with a fuller desk[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(13): 5845-5847.
- [15] YANG J H. Trans-splicing: Variation on a familiar theme[J]. Biochemistry, 1992, 31: 5005-5009.
- [16] OLSEN D B. DNA/RNA chimeric oligonucleotides with catalytic activity[J]. Biochemistry, 1991, 30: 9735-9741.
- [17] DERVEN P B. DNA binding molecule cleaving DNA[J]. Science, 1986, 232: 464-471.
- [18] KOMIYAMA M, IMOKAWA T. Cleaving tRNA^{phe} with DNA complex[J]. J Biochem, 1994, 116: 719-720.
- [19] LI T, NICOLAOU N C. Palindromic duplex DNA with ligase activity[J]. Nature, 1994, 369: 218-220.
- [20] SIGMAN D S. SeF₆ degradation of DNA[J]. Acc Chem Res, 1986, 19: 180-186.
- [21] BREAKER R R, JOYCE G F. A DNA enzyme that cleaves RNA[J]. Chemistry & Biology, 1994, 1: 223-229.
- [22] USMAN N. Cleaving RNA with DNA[J]. Nucleic Acid Res, 1995, 23: 4092-4096.
- [23] CUENOUND B, SZOSTAK J W. A DNA metalloenzyme with DNA ligase activity[J]. Nature, 1995, 375: 614-614.
- [24] 王身立. 发现酶性 DNA[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 1995, 18(2): 53.
- [25] 王身立, 陈嘉勤, 禹宽平, 等. 酶性 DNA(L): 发现绿豆 DNA 具有酯酶活性[J]. 湖南师范大学自然科

- 学学报, 1995, 18(3): 59-62.
- [26] 李敏, 王身立, 禹宽平, 等. 酶性 DNA(II): 蜘蛛和小牛胸腺 DNA 具有酯酶活性[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 1995, 18(2): 63-65.
- [27] 禹宽平, 王身立, 陈嘉勤, 等. 酶性 DNA(III): 鱼精 DNA 酯酶活性的初步研究[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 1995, 18(4): 65-68.
- [28] 陈嘉勤, 禹宽平, 王身立, 等. 酶性 DNA(IV): 鸡肝 DNA 具有酯酶活性[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 1995, 18(4): 69-71.
- [29] 陈嘉勤, 禹宽平, 王身立, 等. 人胚组织 DNA 酯酶活性的初步研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 1995, 4: 317-319.
- [30] 王身立, 石东乔, 刘文珍. 非特异性 DNA 的催化活性(1): 应用酚试剂及 FeCl_3 检测 DNA 的酯酶活性[J]. 生命科学研究, 1998, 2(1): 24-27.
- [31] 戴君惕, 张学文. DNA 催化活性的研究 I : 裸露 DNA 分解萘酯活性的检测[J]. 湖南农业大学学报, 1995, 21(6): 531-534.
- [32] 张学文, 戴君惕, 董延瑜. DNA 催化活性的研究 II : DNA 分子催化机理探讨[J]. 湖南农业大学学报, 1995, 21(6): 535-537.
- [33] 石东乔. 关于 DNA 性质的两项新研究[D]. 长沙: 湖南师范大学生物系, 1997.
- [34] 余华. DNA 促进二甲基对苯二胺与 α -萘酚显色的性质研究[D]. 长沙: 湖南师范大学生命科学学院, 2000.
- [35] 曹凯鸣, 李碧羽, 彭泽国. 核酸化学导论[M]. 上海: 复旦大学出版社, 1991.
- [36] SATTLER U, CALSOU P, BOITEUX S, et al. Detection of oxidative base DNA damage by a new biochemical assay[J]. Arch Biochem Biophys, 2000, 376(1): 26-33.
- [37] ZASTAWNY T H, DOETSCH P W, DIZADAROGHU M. A novel activity of *E. coli* uracil DNA N-glycosylase excision of isodialuric acid(5, 6-dihydroxyuracil), a major product of oxidative DNA damage, from DNA[J]. FEBS Lett, 1995, 364(3): 255-258.
- [38] POULSEN H E, LOFT S, PRIEME H, et al. Oxidative DNA damage *in vivo*: Relationship to age, plasma antioxidants[J]. Free Radic Res, 1998, 29(6): 565-571.
- [39] ASAMI S, HIRANO T, YAMAGUCHI R, et al. Increase of a type of oxidative DNA damage by cigarette smoking[J]. Cancer Res, 1996, 56(11): 2546-2549.
- [40] YAMAMOTO O, AYAKI H, IUNESADAK K. Alkylation and oxidative-DNA damage repair activity in blood leukocytes of smokers and non-smokers[J]. Biochem Int, 1990, 20(5): 903-911.
- [41] ISLAM I, SKIBO E B, DORR R T, et al. Structure-activity studies of antitumor agents based on pyrrolo[1, 2-a] benzimidazoles[J]. J Med Chem, 1991, 34(10): 2954-2961.
- [42] SKIBO E B, GORDON S, BESS L. Studies of DNA reductive alkylation[J]. J Med Chem, 1997, 40(9): 1327-1339.
- [43] SIGEL H, ERLNMYER H. On the structure and catalytic of Cu^{2+} complexes[J]. Helv Chim Acta, 1966, 49(4): 1266-1274.
- [44] SIGEL H, PRIJIS B, ERLNMYER H. Differentiation of native RNA and native DNA and denaturated DNA on the basis of catalytic properties[J]. Experientia, 1967, 23(3): 170-172.
- [45] GEYER C R, SEN D. Evidence for the metal cofactor independence of an RNA phosphodiester-cleaving DNA enzyme[J]. Chem Biol, 1997, 4(8): 579-593.
- [46] LI Y, SEN D. The modus operandi of a DNA enzyme: Enhancement of substrate basicity[J]. Chem Biol, 1998, 5(1): 4-12.
- [47] ROTH A, BREAKER R R. An amino acid as a cofactor for a catalytic polynucleotide[J]. Proc Natl Acad Sci

- USA, 1998, 95(11): 6027-6031.
- [48] GAUCHERON F, MALINGE J M, BLACKER A J, *et al.* Possible catalytic activity of DNA in the reaction between cis-diamminedichloroplatinum(II) and N-methyl-2, 7-diazapyrenium[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(9): 3516-3519.
- [49] NETTO I E, FERREIN A M, AUGUSTO O. Iron(III) binding in DNA solutions[J]. *Chem Biol Interact*, 1991, 79(1): 1-14.
- [50] TRAVASCIO P, BENNET A J, WANG D Y, *et al.* A ribozyme and a catalytic DNA with peroxidase activity: active sites versus cofactor-binding sites[J]. *Chem Biol*, 1999, 6(11): 779-787.
- [51] 曹瑛,何锡文. 药物分子设计和核酸的分子识别分析[J]. *分析科学学报*, 1998, 14(3): 244-249.
- [52] FAULHAMMER D, FAMULOK M. Effects of helical structures formed by the binding arms of DNAzyme and their substrates on catalytic activity[J]. *J Mol Biol*, 1997, 269(2): 188-202.
- [53] JAMES K B. DNA enzymes: New-found chemical reactivity[J]. *Current Biology*, 1997, 7: 286-288.
- [54] 党同喜,贾弘缙,张乃衡. DNA 也具有酶活性[J]. *生命的化学*, 1995, 15(5): 1-3.
- [55] HECHT S M. Bleomycin[M]. New York: Springer-Verlag, 1979.
- [56] TAKASHI O, ANDREAS H, MASAMI O, *et al.* Man-designed bleomycins[J]. *Tetrahedron*, 1992, 48(7): 1193-1208.
- [57] 李鹏,邹国林. 博莱酶素 A5 的类酶性研究[J]. *武汉大学学报(自然科学版)*, 1997, 43(4): 517-522.
- [58] 邹国林,周晖. 博莱酶素与 DNA 的作用机理及其类酶性研究[J]. *武汉大学学报(自然科学版)*, 1998, 44(6): 749-753.
- [59] 邹国林,朱汝 . 酶学[M]. 武汉:武汉大学出版社, 1997. 14-19.

• 书讯 •

广义进化论

王身立著 湖南科技出版社 2000 年 6 月

14.4 万字 208 页 定价 20 元

《广义进化论》以负熵与信息为中心概念探讨生命与非生命的普遍性进化,为广义进化现象勾画出一个普遍的、综合的图景.本书内容很广,涉及许多不同的学科,可供物理学、生物学、哲学等等许多学科的工作者、教师与学生参考.广义进化论是王身立教授首创的新学科,比国外著名美籍华裔哲学家 Laszlo 要早 7 年.

购书地址与联系人: 湖南师范大学 生命科学学院 王身立

邮 编: 410081 挂号寄书,免收邮费