



R. J. 苏哈道尼克 著

核苷类抗菌素

92

科学出版社

内 容 简 介

本书主要内容是综述各种核苷类的抗菌素,包括它们的发现、分离和提纯,化学结构及理化性质,生物和化学合成,生物学作用等等。

可供生物化学、微生物学、药学研究工作者及大专院校有关专业的师生参考。

R. J. Suhadolnik

NUCLEOSIDE ANTIBIOTICS

John Wiley Sons, Inc. 1970

核 苷 类 抗 菌 素

R. J. 苏哈道尼克 著

谢其明 王恕蓉 译

林桂坚 校

责任编辑 赵甘泉

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982 年 12 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1982 年 12 月 第一次印刷 印张: 15

印数: 0001—3,300 字数: 344,000

统一书号: 13031·2102

本社书号: 2866·13—10

定价: 2.30 元

序

核苷类抗菌素是一类结构上与存在于细胞中的嘌呤、嘧啶核苷和(或)核苷酸有关的生物活性化合物。核苷类抗菌素已成为构象研究、质谱、核磁共振和旋光光谱测定的有用模式。在细胞反应方面,它们作为生化工具,也有同等的重要性,正如下述的那些研究证明的那样,它们有助于阐明蛋白质合成时判读核糖体上遗传信息、RNA合成、DNA合成、嘌呤和嘧啶核苷酸合成的调节、酶促反应的机制、亚细胞结构、中间代谢和细胞壁的生物合成等复杂步骤。核苷类抗菌素与嘌呤和嘧啶的核苷及其核苷酸在结构上的紧密关系,促使核苷类抗菌素用来作为结构上的类似物和抑制剂。最后,也研究了十一种核苷类抗菌素的生物合成以及在细胞反应中预先形成嘌呤或嘧啶核苷和核苷酸的其他作用。

本书试图对核苷类抗菌素提出一个最清楚的、综合的、现代评论。我希望本书的内容有助于教学和研究的参考。比较本评论所用的材料和近年来的评论所用的材料(Cohen: 核酸研究和分子生物学进展, Academic Press, New York, 1966; Fox、Watanabe 和 Bloch: 核苷类抗菌素, Academic Press, New York, 1966; Korzyski, Kowszyk-Gindifer 和 Kurylowicz: 抗菌素, I 和 II 卷, Pergamon Press, New York, 1967; Gottlieb 和 Shaw: 抗菌素, I 和 II 卷, Springer-Verlag, New York, 1967; Umezawa: 抗菌素化学和生物化学的近代进展, 日新图书印刷有限公司, 东京, 1964; Umezawa: 放线菌抗菌素索引, University Park Press, 1970; Rinehart: 新霉素

和有关抗菌素, 1964, John Wiley & Sons Inc.; Roy-Burman: 肿瘤研究的近代成果, 25 卷, Springer Verlag, 1970), 生动地说明了核苷抗菌素研究方面惊人的进展。

根据核苷类抗菌素的结构特点, 在本书中很方便地把这些化合物分成十一章讨论。总起来说, 前五章是涉及结构上改造的那些核苷, 即核糖被 3'-脱氧核糖、己酮糖、D-阿拉伯糖以及 4'-或 5'-氨基己醛糖所置换的那些核苷。从芒霉素来看 (6.1 节), 呋喃核糖基上的氧已改变成一个亚甲基。其余的几章是涉及那些糖苷配基中结构发生改造的核苷, 如 S-三嗪、吡咯嘧啶、吡唑嘧啶、马来酰亚胺的取代, 或以异鸟嘌呤环代替正常的嘌呤或嘧啶碱基。为了一致起见, 对 35 种核苷的评论都按下述总的提纲进行: 引言; 发现; 分离和产生; 物理和化学特性; 结构阐明; 化学合成; 类似物的合成; 生长抑制作用; 生物合成; 生化特性; 摘要; 参考文献。

本书中所讨论的七种核苷不显示有任何抗菌素特性。这七种是 3'-乙酰氨基-3'-脱氧腺苷、海绵核苷、阿拉伯糖尿苷、水粉蕈素、巴豆苷、假尿苷以及氧间型霉素。之所以在本书中介绍, 是因为它们代表已经被分离和研究的与核苷类抗菌素密切相关的天然存在的核苷类。之所以也对杀腐菌素(一个 N^6 -葡基腺嘌呤抗菌素), 加以评述, 是因为它由腺嘌呤发色团和一个独特的七碳糖所组成的缘故。

目 录

第一章	3'-脱氧嘌呤核苷类	1
1.1	嘌呤霉素	1
1.2	蛹虫草菌素(3'-脱氧腺苷)	58
1.3	3'-氨基-3'-脱氧腺苷	88
1.4	3'-乙酰胺基-3'-脱氧腺苷	99
1.5	高瓜氨酰氨基腺苷	105
1.6	赖氨酰氨基腺苷	108
第二章	己酮糖核苷类	110
2.1	阿洛酮糖素(狭霉素 C)	112
2.2	德夸菌素(狭霉素 A)	133
第三章	海绵核苷和阿拉伯糖核苷类	143
3.1	9- β -D-呋喃核糖-2-甲氧腺嘌呤(海绵核苷)	145
3.2	9- β -D-呋喃阿拉伯糖腺嘌呤(海绵腺苷或 ara-A)	146
3.3	1- β -D-呋喃阿拉伯糖尿嘧啶(海绵尿苷或 ara-U)	153
3.4	1- β -D-呋喃阿拉伯糖胸腺嘧啶(海绵胸苷或 ara-T) ...	159
3.5	9- β -D-呋喃阿拉伯糖腺嘌呤(ara-A) 的生化特性	162
3.6	ara-C 的生化特性	180
3.7	ara-U 的生化特性	189
第四章	4-氨基己糖嘧啶核苷类	198
4.1	谷氏菌素	199
4.2	杀稻瘟菌素 S	220
4.3	友菌素	236
4.4	贝友菌素	247
4.5	褶皱菌素	249
4.6	友菌素 A 和 C	252

第五章	肽酰嘧啶核苷类·····	254
5.1	多氧菌素·····	254
第六章	腺嘌呤和嘌呤核苷类·····	273
6.1	芒霉素·····	273
6.2	核杀菌素·····	284
6.3	杀腐菌素·····	297
6.4	水粉蕈素·····	303
6.5	巴豆苷·····	311
第七章	氮嘧啶核苷类·····	315
7.1	5-氮胞苷·····	315
第八章	吡咯嘧啶核苷类·····	346
8.1	丰加霉素·····	347
8.2	杀结核菌素·····	364
8.3	桑吉瓦霉素·····	374
8.4	吡咯嘧啶核苷类的生化特性·····	380
8.5	杀结核菌素的临床研究·····	403
第九章	吡唑嘧啶核苷类和助间型霉素·····	412
9.1	间型霉素·····	414
9.2	间型霉素 B·····	421
9.3	氧间型霉素 B·····	423
9.4	助间型霉素·····	426
9.5	间型霉素和间型霉素 B 的生化特性·····	428
第十章	吡唑核苷类·····	455
10.1	吡唑霉素·····	455
第十一章	马来酰亚胺核苷类·····	458
11.1	焦土霉素·····	458

第一章 3'-脱氧嘌呤核苷类

缩 写

腺苷酰甲叉二磷酸酯: AMP-PCP; 鸟苷酰甲叉二磷酸酯: GMP-PCP; 甲酰甲硫氨酸: F-met; 甲硫氨酸: met; 乙酰甲硫氨酸: acetyl-met; 转移 RNA: tRNA; 三核苷二磷酸酯: AUG, GUG, UUG, CUG; tRNA 可被甲酰的种类以 tRNA_F 表示; tRNA 非被甲酰化的种以 tRNA_m 表示。

嘌呤核苷 C-3' 位上的结构变化, 使它们的生物学特性显著改变。迄今为止已从链霉菌 (*Streptomyces*) 和真菌中分离出五种对细菌、培养的动物细胞、肿瘤和病毒有很高毒性的 3'-脱氧腺嘌呤核苷抗菌素。它们是嘌呤霉素、蛹虫草菌素、3'-氨基-3'-脱氧腺苷、高瓜氨酰氨基腺苷和赖氨酰氨基腺苷。3'-脱氧核苷 (3'-乙酰胺基-3'-脱氧腺苷) 对细菌或肿瘤细胞无毒性。这些核苷在部分提纯酶或细胞过程的许多反应的研究中, 已成为卓越的生化工具。本章介绍这六种天然腺嘌呤核苷的化学和生化特性。

1.1 嘌呤霉素

引言

嘌呤霉素, 6-二甲氨基-9-[3-(对-甲氧-L-β-苯丙氨酰氨基)-3-脱氧-β-D-呋喃核糖]嘌呤(图 1.1 A), 是由白黑链霉菌 (*Streptomyces alboniger*) 产生的一种核苷抗菌素。其结构和全化学合成已有报道。嘌呤霉素结构上相似于氨酰-tRNA

的 3'-末端(图 1.1B)。嘌呤霉素在分子生物学方面对阐明判

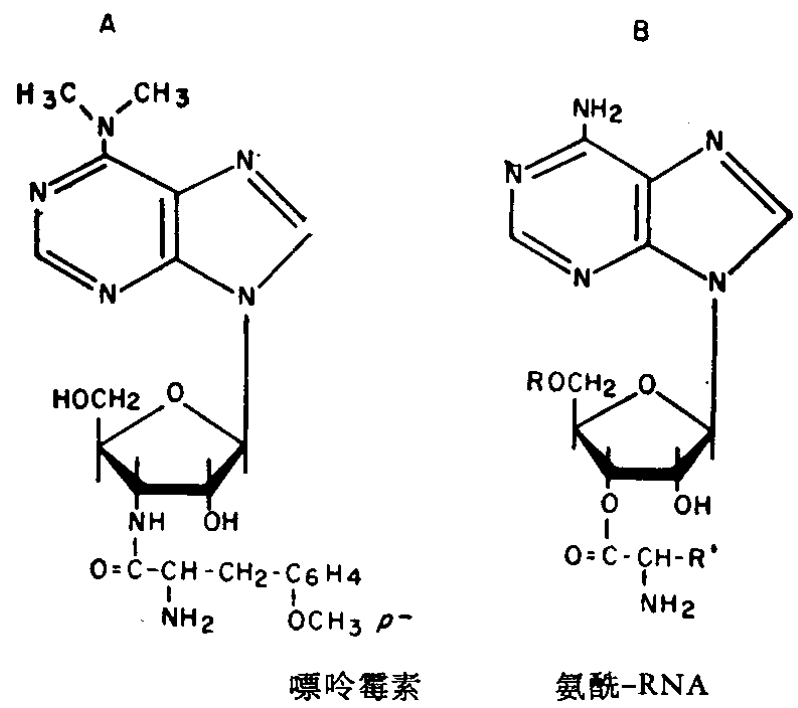


图 1.1 (A) 嘌呤霉素结构。(B) 氨酰-tRNA 的 3'-末端。
R = tRNA; R' = H; 氨基酸的烷基。

读遗传信息机理来说，已是一种有价值的工具，借着这种机理，核糖体肽酰基部位上新生的多肽链被转移到氨酰基部位的氨酰-tRNA。将论述嘌呤霉素在阐明与蛋白质合成有关的起始和延长中的应用。嘌呤霉素对广谱生物有抑制作用。嘌呤霉素生物合成中最终的酶促反应已有了报道。

发现、产生和分离

嘌呤霉素(无色霉素或针尖霉素)(图 1.1A)是由 Porter 等(1952)从白黑链霉菌(ATCC 12462)的培养滤液中分离出来的。Porter 等用以产生嘌呤霉素的培养基是由 Szumski 和 Goodman (1957)作过改良的。培养基组成如下：6% 玉米浆(50% 固形物)，4% 玉米淀粉，0.7% 碳酸钙和 1% 猪油(防止泡沫；Szumski 和 Goodman, 1957)。pH 为 6.0—8.5。加入嘌呤基(尿酸、腺嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤)，使嘌呤霉素的产量

由 479 微克/毫升提高到 627 微克/毫升。种子瓶(100 毫升培养基/500 毫升三角瓶)用来自琼脂斜面的孢子(悬浮于水中)接种。三角瓶在 27℃ 温室中摇床上震荡培养二天。接种量为 2.5%，接种于较大体积的相同的培养基中(pH7.0)(Porter 等,1956)。接种 70 小时后的发酵液调节 pH 4.0—4.5，过滤，再调节 pH9.0—9.5，并用 1-丁醇抽提而把嘌呤霉素分离出来。丁醇相用蒸馏水(pH1.5—2.0)萃取。酸-水在真空下浓缩，嘌呤霉素于冷处结晶析出。把它溶解于 40℃ 水中(pH2—4)作成 10% 溶液，让嘌呤霉素重结晶。加入盐酸使成 1N 溶液。静置时，嘌呤霉素盐酸盐结晶析出。于嘌呤霉素盐酸盐中加入 NaOH 到 pH7.0 而使游离碱分离出来(Porter 等,1956; Szumski 和 Goodman, 1957)。

物理和化学特性

嘌呤霉素分子式为 $C_{22}H_{29}N_7O_5$ ；熔点 175.5—177℃； $[\alpha]_D^{25} -11^\circ$ (乙醇)； $\lambda_{max} 267.5m\mu(\epsilon = 19, 500)$ 0.1NHCl； $\lambda_{max} 275m\mu(\epsilon = 20, 300)$ 0.1NNaOH。在酸中水解成 6-二甲氨基嘌呤、O-甲基-L-酪氨酸和 3'-氨基-3'-脱氧核糖(Waller 等, 1953)。Eggers 等(1966)报道了嘌呤霉素的质谱资料。嘌呤霉素的断裂型与原定的结构排列是一致的，并可与嘌呤核苷类似物蛹虫草菌素、3'-氨基-3'-脱氧腺苷和 3'-乙酰氨基-3'-脱氧腺苷的质谱相比较。

结构阐明和化学合成

嘌呤霉素的部分结构由 Waller 等(1953)作了报道。嘌呤霉素(1)用盐酸酸化的乙醇处理时，形成三种化合物(图 1.2)：6-二甲氨基嘌呤(2)，O-甲基-L-酪氨酸(3)和一个消耗高碘酸的氨基戊糖(4)(Waller 等, 1953)。此氨基戊糖已

表明与 Baker 和 Schaub (1954) 以及 Baker 等 (1955a) 合成的 3'-氨基-3'-脱氧核糖是一样的。嘌呤霉素用苯基异硫氰酸盐和甲醇钠处理时, 氨基核苷 (5) 被分离出来 (Baker 等, 1955b)。此化合物消耗一克分子高碘酸, 这就确立了 3'-氨基-3'-脱氧核糖部分的呋喃糖 (furanoid) 结构。因为嘌呤霉素不消耗高碘酸 (Waller 等, 1953), 所以 O-甲基-L-酪氨酸的羧基与戊糖 C-3' 上的氨基是共价连接的。3'-氨基-3'-脱氧-D-核糖的全化学合成使氨基核苷的合成有了可能 (Baker 等, 1955c)。当氨基糖的氯化钛络合物用 2-甲硫基-6-二甲氨基嘌呤的氯汞衍生物处理, 随后用瑞尼镍脱硫和脱-O-苯甲酰作用, 就得到氨基核苷的 N-乙酰衍生物。此衍生物然后转化成氨基核苷 (5), 再由氨基核苷转化成嘌呤霉素 (Baker 等, 1955b)。嘌呤霉素的糖苷键为 β 构型 (Baker 等, 1954; Baker 和 Joseph, 1955)。

以各种氨基酸取代 O-甲基-L-酪氨酸的各种嘌呤霉素类似物的合成已作了叙述 (Montgomery 和 Thomas, 1962; Nathans 和 Neidle, 1963; Symons 等, 1969)。浓度为 $3 \times 10^{-4}M$ 时, L-苯丙氨酸、S-苄基-L-半胱氨酸和 L-酪氨酸的抑制力分别为 99、78 和 62% 的嘌呤霉素 (Symons 等, 1969)。有趣的是嘌呤霉素二盐酸盐的 X 射线结构揭示 N^6 , N^6 -二甲基腺嘌呤和酪氨酸的对-甲氧基形成轮流堆积, 这样的堆积使对-甲氧基成为腺嘌呤环的基础。这种类型的堆积说明, 在对-甲氧基和腺嘌呤环之间有疏水反应, 因而也许能够说明嘌呤霉素在与 tRNA 的 CCA 末端相互作用时, 起蛋白质合成的抑制剂作用。这些发现也许能说明脱甲氧基嘌呤霉素低活性的原因 (Sundaralingum, 私人通信)。 ^{14}C 、氘-标记和 ^{32}P -标记的嘌呤霉素也已经合成 (Allen 和 Zamecnik, 1962; Shelton 和 Clark, 1967; Smith 等, 1965)。Fisher、Lee 和

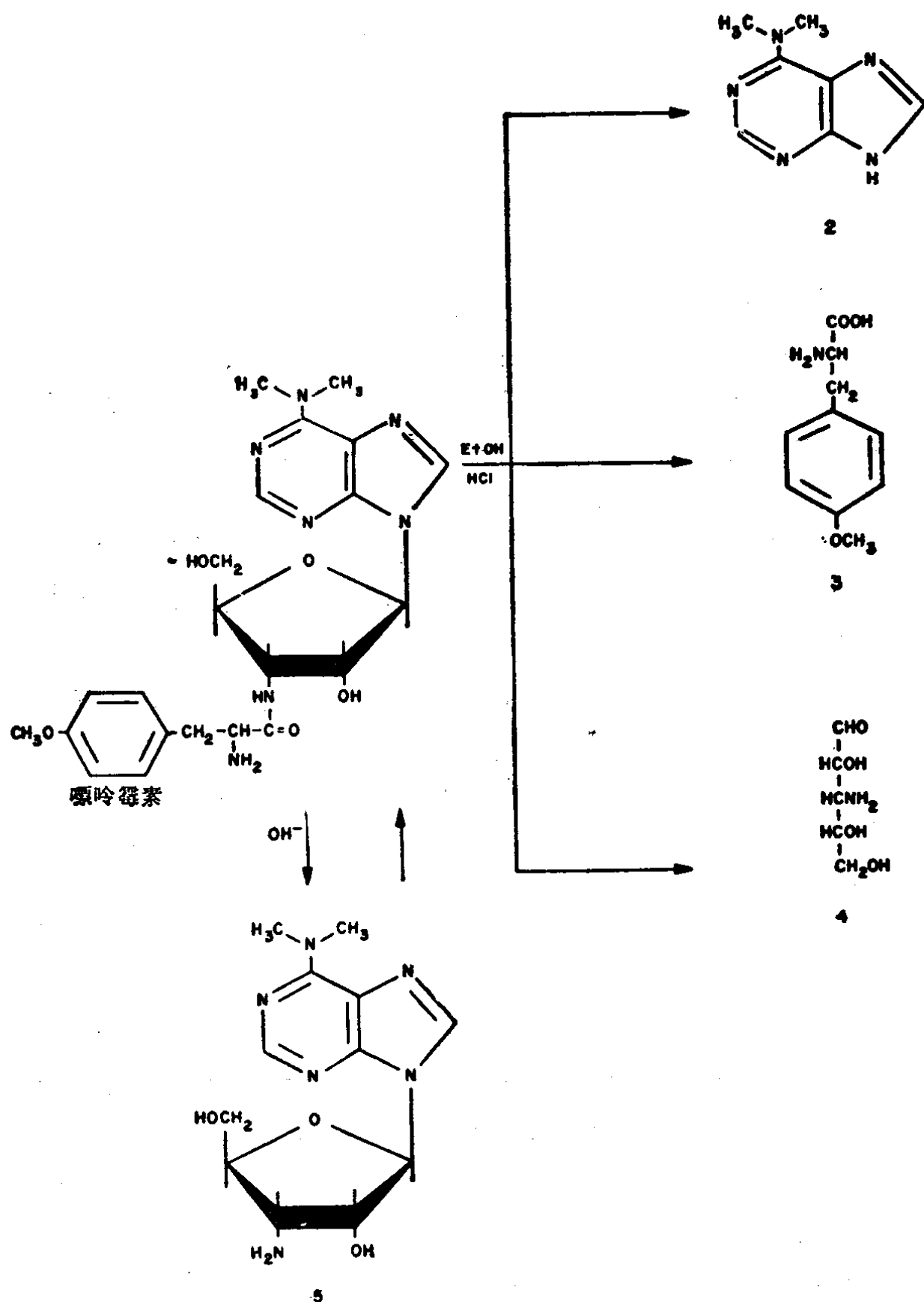


图 1.2 噻吩霉素的分解。(引自 Waller 等, 1953; Baker 等, 1955b)

Goodman 制备了若干嘌呤霉素的类似物(1970)。

生长的抑制作用

嘌呤霉素是革兰氏阳性菌的强烈抑制剂,但对革兰氏阴性和耐酸杆菌只有微弱的活性。通常革兰氏阳性菌对它较为敏感。活体内,它对锥虫(*Trypanosoma equiperdum*)、内变形虫(*Entamoeba histolytica*)、蛲虫、绦虫、培养于鸡胚上的成胶质细胞瘤(glioblastoma)、C₃H 小鼠的乳腺癌、病毒和 HeLa 细胞也是有效的(Hewitt 等,1954,1955)。嘌呤霉素不寻常的广谱抑菌作用也许可以归之于这样的事实,即嘌呤霉素已表明是肽合成的抑制剂。

White 和 White (1964) 报道,嘌呤霉素是抑菌的,但不是杀菌的。然而,加入到细菌培养物中的嘌呤霉素的浓度是重要的。

由于嘌呤霉素是肽合成的一种有效抑制剂,所以它对高等动物也非常之毒。小鼠静脉内供药的半致死剂量为 335 毫克/公斤,腹膜内供药为 580 毫克/公斤(Sherman 等,1954,1955)。给猫静脉内注射 25 毫克/公斤引起血压下降。给大鼠腹膜内注射 25 毫克/公斤,引起动物失重和虚弱。在 100 毫克/公斤时,肾和骨髓损伤。

生物合成

Pogell 和他的同事报道,用白黑链霉菌无细胞抽提物作 2-氨基核糖-5-磷酸和 2-氨基来苏糖-5-磷酸的生物合成(Rebello 等,1969)。他们报告,D-核糖-5-磷酸被酶促转化成 2-氨基-2-脱氧-D-核糖-5-磷酸和 2-氨基-2-脱氧-D-来苏糖-5-磷酸。用透析过的白黑链霉菌粗上清液作氨基戊糖磷酸合成作碳供体专一性的研究已被证明是核糖-5-磷酸。以

核糖作为底物时，ATP 是必需的能源。葡糖-6-磷酸、果糖-6-磷酸和核糖不是氨基戊糖生物合成的前体。用部分提纯的酶作实验可观察到，产物的形成与时间成直线关系。无细胞抽提物中存在着一种非常活跃的磷酸核糖异构酶。两种磷酸化戊糖的存在是在酶保温后用纸层析确定的。Rebello 等 (1966) 作出结论认为，从核糖-5-磷酸形成的氨基戊糖磷酸是 2-氨基-2-脱氧核糖-5-磷酸和 2-氨基-2-脱氧来苏糖-5-磷酸。在白黑链霉菌的抽提物中 2-氨基戊糖-5-磷酸与嘌呤霉素生物合成的关系其重要性还不知道。2-氨基核糖也许是嘌呤霉素的 3-氨基核糖部分生物合成的重要前体。要确定在生物合成中的相互关系，作离体补充研究是必需的。

Rao 等 (1969) 从白黑链霉菌声波处理过的抽提物中分离和部分提纯了此酶，它催化 O-脱甲基嘌呤霉素的酶促甲基化作用。不需要辅因子。甲基化嘌呤霉素的物理和化学特性已明确地证实已出现过 O-脱甲基嘌呤霉素的 O-甲基化作用。Pattabiraman 和 Pogell (1969) 分离和鉴定了 O-脱甲基嘌呤霉素是结晶嘌呤霉素的污染物。这些资料强烈地指出，嘌呤霉素生物合成的最终步骤是 O-脱甲基嘌呤霉素的酪氨酸部分的甲基化。

生化特性

由于嘌呤霉素已用于若干细胞反应，所以本节对这种核苷抗菌素的生化特性将按用于每一种研究的不同而分成小标题来讨论。Lipmann (1969)、Ono 等 (1969)、Vazquez 和 Monro (1968)、Monro (1969)、Pestka (1970c)、Coutsogorgopoulos (1970)、Nathans (1967) 和 Lengyel 和 Söll (1969) 近来发表并评论了蛋白质合成中多肽链伸长以及在判读遗传信息机理时嘌呤霉素和其他抗菌素所起的作用。关于蛋白质

合成机理另外的资料,读者可参考冷泉港讨论集 34 卷,1970,蛋白质合成机理一书。

1. 嘌呤霉素的作用部位

(1) 嘌呤霉素: 一种研究蛋白质合成的生化工具 嘌呤霉素已广泛地用于哺乳动物和细菌无细胞核糖体和非核糖体系统中蛋白质生物合成机理的研究。这些研究结果指出,嘌呤霉素仅使结合于核糖体所谓的供位或称肽结合部位(Heintz 等, 1966)上的那些肽释放出来。在受体上的肽酰-tRNA (氨酰-tRNA 结合部位)则不与嘌呤霉素反应。术语“供位”和“受位”反映了这样的想法,即供位上的 tRNA “供给”它的肽酰基部分给结合在受位上的受体,即氨酰-tRNA。因此,多肽链的生长是从氨基到羧基的末端。

Yarmolinsky 和 de la Haba (1959) 首先认出嘌呤霉素和氨酰-tRNA 的氨酰基末端之间有密切的结构相似性。他们指出氨基酸的羧基延伸至 tRNA 的 3'-末端上的腺苷的 2' 或 3' 羟基上,是结构上相似于对-甲氧基酪氨酸,在甲氧基酪氨酸中羧基与嘌呤霉素的 3'-氨基是共价结合的。他们报道,嘌呤霉素在大鼠肝制剂中借阻碍 ^{14}C -亮氨酸从 ^{14}C -亮氨酰-tRNA 转移到结合在核糖体的新生肽上,因而抑制了肽的合成。Nathans 和 Lipmann (1961) 后来用大肠杆菌 (*E. coli*) 无细胞制剂证实了这些结果。Gardner 等 (1962) 和 Nathans 和 Neidle (1963) 指出,嘌呤霉素引起对蛋白质合成的抑制没有氨基酸专一性。聚赖氨酸和聚苯丙氨酸两者的合成均被抑制。Morris 等 (1963) 后来的论文揭示了血红蛋白生物合成中嘌呤霉素作用方式的某些特点。他们指出,在有嘌呤霉素存在的情况下所形成的三氯乙酸不溶性多肽的量就减少,在有上清液酶存在下,嘌呤霉素使 ^{14}C -标记的肽从核糖体释

放出来,而核糖体无可测量的降解。把嘌呤霉素加入完整的细胞中时,*N*-末端残基为缬氨酸的多肽就释放出来。这些结果表明,嘌呤霉素使不完全的球蛋白链释放。每一个 *N*-末端的缬氨酸与一分子嘌呤霉素共价地结合起来。

Allen 和 Zamecnik (1962) 首先提出嘌呤霉素的对-甲氧苯丙氨酰部分的氨基与增长中肽链的 C-末端酰基起反应而置换掉 tRNA。因嘌呤霉素而使较短的、酸溶性的和醇溶性的肽释放出来的补充证明是由 Nirenberg 等(1962)和 Nathans 等(1963)所提供的。Gilbert (1963) 同样地指出,通过与肽酰-tRNA的酯键反应,嘌呤霉素使结合于 50S 亚基的肽酰-tRNA 的多肽释放出来。肽酰-嘌呤霉素反应的组成是由聚腺苷酸指导的用 ^{32}P - β -氰乙基磷酸-5'-嘌呤霉素作聚赖氨酸合成以研究嘌呤霉素反应时测定的 (Smith 等, 1965)。每个释放到上清液去的肽,含有一分子嘌呤霉素。用胰蛋白酶使二赖氨酰-嘌呤霉素水解,结果分离得到赖氨酰赖氨酸。赖氨酰嘌呤霉素不是释放到上清液中去的产物。这些研究清楚地表明,内源肽酰-tRNA 的羧基末端与嘌呤霉素的氨基反应形成肽酰-嘌呤霉素¹⁾。因此,嘌呤霉素通过对氨酰-tRNA 的取代抑制蛋白质合成。

Heintz 等 (1968) 用嘌呤霉素与他们的网织红血球核糖体络合物反应以研究蛋白质合成机理。用聚 U 作信使,他们发现,苯丙氨酰-tRNA 被结合在网织红血球核糖体的两个不同部位上。当苯丙氨酰-tRNA 位于供体位置时,在有转移酶 2 或转移酶 II 存在下,反应直接形成苯丙氨酰-嘌呤霉素。当

1)通过 *N*-甲酰-甲硫氨酰-4-羟嘌呤霉素的形成表明,核糖体的肽酰转移酶也催化酯键的形成 [Fahnestock, S., Neumann, H., Shashoua, V., and Rich, A., *Biochemistry*, 9, 2477 (1970)]。氯霉素和谷氏菌素抑制酯的形成。

苯丙氨酰-tRNA 被结合于受位时,除了需要转移酶 II 外,完成肽-嘌呤霉素反应还需要 GTP 以及可能需要转移酶 I。环己酰亚胺(一种抑制蛋白质合成的抗菌素)妨碍嘌呤霉素反应。增加转移酶 II 的浓度并不使这种抑制作用逆转。然而,在加入嘌呤霉素前,将转移酶 II 事先与核糖体共同保温,让核糖体上发生必需的反应,那末环己酰亚胺正常的抑制作用就被阻止。

要了解肽键形成的机理,就必须认清所参与的酶和辅因子的功能。这里将叙述许多有关实验设计中嘌呤霉素的应用。从兔网织红血球 (Arlinghaus 等, 1964)、大鼠肝 (Skogerson 和 Moldave, 1968a、1968b、1968c) 以及酵母 (Richter 和 Klink, 1967) 体系肽的合成中,已报道有两种可溶性蛋白质是必需的。细菌体系中,好象有三种可溶性因子参与 (Lucas-Lenard 和 Lipmann, 1966, 1967)。从大鼠肝得到的可溶性蛋白质因子已由 Moldave 定名为氨酰基转移酶 I 和 II。转移酶 I 是可溶性氨酰-tRNA 蛋白质结合因子; GTP 对这种结合作用是需要的 (Ibuki 和 Moldave, 1968)。转移酶 II (肽酰-tRNA 移位酶或移位因子) 是可溶性蛋白质因子,它与 GTP 一起对于信使 RNA 和肽酰-tRNA 从核糖体的氨酰基部位移位到肽酰部位上是必须的 (Skogerson 和 Moldave, 1968a、1968b; Pestka, 1968; Schneider 等, 1968)。Galasinski 和 Moldave (1969) 报道了对大鼠肝氨酰基转移酶 II 的提纯。其比活比“pH5 上清液”提高 1,000 倍。他们测定其分子量为 60,000—65,000。

Skogerson 和 Moldave (1968a、1968b、1968c) 报道,用大鼠肝系统嘌呤霉素很快地与结合在核糖体肽酰部位上的内源肽酰-tRNA 起反应,既不需要 GTP、氨酰基转移酶 I,也不需要氨酰基转移酶 II。另一方面,假如肽酰-tRNA 被结合于氨酰基部位上,那末嘌呤霉素反应就专一地需要转移酶 II 和

GTP。在肽酰部位上的内源肽酰-tRNA 和氨酰基部位上的氨酰-tRNA 之间形成肽键之后，在氨酰基部位上就分离出肽酰-tRNA 来。肽酰-tRNA 转移从这种非嘌呤霉素氨酰基部位上转移到能与嘌呤霉素起反应的肽酰基部位上称之为“移位作用”。McKeehan 和 Hardesty(1969a)和 Lin 等(1969)鉴定了从兔网织红血球高度提纯的与氨酰-tRNA 结合的酶。此酶在有信使 RNA 存在下能催化需要 GTP 的苯丙氨酰-tRNA 结合到核糖体上。此反应需要 GTP 的水解。对于酶促结合来说，GMP-PCP 的活力比 GTP 活力的 10% 还小 (Lin 等, 1969)。McKeehan 和 Hardesty (1970)报道，在 0℃时结合酶 (T-1) 和 GTP 促进氨酰-tRNA 结合到 mRNA-网织红血球核糖体复合物上去，而无 GTP 水解。这种被核糖体结合的氨酰-tRNA 不能接受供位肽酰-tRNA 的一个肽。然而，当温度增高到 37℃时，就出现肽键形成。

已知梭链孢酸(图 1.3)、环己酰亚胺和红霉素，借嘌呤霉素之助，能阻碍多核苷酸模板上蛋白质合成所需高度协调的反应顺序中的移位作用 (Pestka, 1968, 1969c, 1970b; Igara-shi 等, 1969; McKeehan 和 Hardesty, 1969b; Tanaka 等 1968; Kinoshita 等, 1968; Tanaka 等, 1969a、1969b)。Lin 等(1968)也指出，另一个已知的蛋白质合成抑制剂波卓霉素 A₂ 抑制嘌呤霉素反应为因子 G 和 GTP 所强化，指出肽酰-tRNA 移位的抑制。Tanaka 等(1969a)指出波卓霉素 A₂ 并不抑制因子 G 的需核糖体的 GTP 酶反应。他们的资料指出，波卓霉素 A₂ 也许与核糖体相互作用。这是由增加核糖体浓度而使波卓霉素 A₂ 的抑制逆转而表明的 (Lin 和 Tanaka, 1968)。非常有趣的是 Tanaka 等近来的发现(私人通讯)，他们指出，波卓霉素 A₂ 和梭链孢酸不抑制二肽合成，但对三肽的合成有显著的抑制作用。这些资料也许可以用这样的事实