

• 综述 •

海洋贻贝粘附蛋白类的结构与功能

刘加鹏¹⁾, 蒋臻¹⁾, 杨丙晔¹⁾, 金利华^{1)*}, 张其清^{1),2)*}

¹⁾厦门大学生物医学工程研究中心, 福建省生物医学工程重点实验室, 厦门市生物医学工程技术研究中心, 福建 厦门 361005;

²⁾中国医学科学院, 中国协和医科大学生物医学工程研究所, 天津市生物医学材料重点实验室, 天津 300192)

摘要 海洋贻贝粘附蛋白具有高强度、高韧性和防水性, 以及极强的黏附基体的功能, 这与其特殊的分子结构、多巴(DOPA)介导的链间交联和与底材之间的相互作用方式有关, 并且, 它还具有很好的生物相容性和可降解性, 是一类极具优势和潜力的生物胶黏剂。本文主要就粘附蛋白分子的结构和功能、粘附蛋白的粘附机理以及有关粘附蛋白生物粘剂等问题对其进行综述。

关键词 海洋贻贝; 足丝; 粘附蛋白; 胶黏剂; 生物材料

中图分类号 Q78; Q819

Structure and Function of Marine Mussel Adhesive Proteins

LIU Jia-Peng¹⁾, JIANG Zhen¹⁾, YANG Bing-Ye¹⁾, JIN Li-Hua^{1)*}, ZHANG Qi-Qing^{1),2)*}

¹⁾ *Research Center of Biomedical Engineering, Xiamen University, Key Laboratory of Biomedical Engineering of Fujian, Technology Research Center of Biomedical Engineering of Xiamen, Xiamen 361005, Fujian, China;*

²⁾ *Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Key Laboratory of Biomedical Material of Tianjin, Tianjin 300192, China)*

Abstract The characteristics of marine mussel adhesive proteins, such as strong intensity, tenacity, moisture-resistance and strong adhesive ability, are due to their peculiarity of molecular structure, cross-linking of bonds and the interaction between proteins and substratum mediated by DOPA. Furthermore, they are biocompatible and biodegradable. Therefore, marine mussel adhesive proteins may be a preponderant and potential bio-adhesive. This review mainly focused on structure and function of adhesive protein molecule, adhesive mechanism of adhesive protein, and the potential of adhesive protein to be bio-adhesive.

Key words marine mussel; byssus; adhesive protein; adhesive; biomaterial

海洋贻贝属于软体动物门瓣鳃纲, 大多数隶属贻贝科(Mytilidae), 普遍存在于沿岸和近海, 尤其是冷水海域。其足丝腺能分泌足丝, 足丝末端形成一个黏附盘附着于底材, 使贻贝能在巨浪冲刷下仍紧紧附着于底材。这种足丝的主要成分是足丝蛋白(foot protein, fp), 具有高强度、高韧性和防水性, 有广泛的应用前景。本文主要对海洋贻贝足丝粘附蛋白的分子结构、黏附机理、粘附蛋白生物胶黏剂这 3 个方面对其进行综述。

1 粘附蛋白分子的结构和功能

早在上世纪 70 年代, 人们就对贻贝足丝粘附蛋白的结构和组成产生了兴趣。迄今为止, 已获得多种贻贝足丝粘附蛋白及基因的序列(Table 1)。

Mefp-1 是最早发现的贻贝粘附蛋白^[1], 由于其

储存在贻贝足部的外分泌腺酚腺内, 故称多酚蛋白, 它在足丝形成时分泌并黏附于底材上。Mefp-1 含有大量的 Hyp(13%) 和二羟基苯丙氨酸(DOPA, 多巴, 来源于 Tyr 的羟基化作用, 11%), 具有高达 75 次的

收稿日期: 2007-06-13, 接受日期: 2007-09-17

福建省青年科技人才创新项目(No. 2004J022) 和国家自然科学基金(No. 30600147) 资助

* 联系人 Tel: 0592-2185299,

E-mail: jinlh@xmu.edu.cn, zhangqiq@xmu.edu.cn

Received: June 13, 2007; Accepted: September 17, 2007

Supported by Scientific Technology Innovation Fund for Young Scholar of Fujian Province (No. 2004J022) and National Natural Science Foundation of China (No. 30600147)

* Corresponding author. Tel/Fax: 0592-2185299

E-mail: jinlh@xmu.edu.cn, zhangqiq@xmu.edu.cn

Table 1 Various mussel adhesive proteins

Resource	Adhesive protein	mr/kD	Repeats	pI	Dopa mol(%)	Ref
<i>Mytilus edulis</i>	Mefp-1 (<i>M. edulis</i> foot protein 1)	108	Decapeptide repeats Y-[KN]-[PALKTS]-K-[LPMIKST]-[ST]-[YN]-[PK]-[PAS]-[STA]	10	10-15	[1, 2]
<i>M. edulis</i>	Mefp-2 (<i>M. edulis</i> foot protein 2)	45	Repeats similar to epidermal growth factor (EGF) domain motif	9	5	[3, 4]
<i>M. edulis</i>	Mefp-3 (<i>M. edulis</i> foot protein 3) families	5-7	Short and dispersal repeats, e.g. tetrapeptide repeats R/NRY	8-10	10-20	[3]
<i>M. edulis</i>	Mefp-4 (<i>M. edulis</i> foot protein 4)	90	n/r	10.5	2	[3]
<i>M. edulis</i>	Mefp-5 (<i>M. edulis</i> foot protein 5)	9.5	Dipeptide repeats YK	9-10	25-30	[2, 3]
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Mgfp-1 (<i>M. galloprovincialis</i> foot protein 1)	n/r	Decapeptide repeats Y-[KR]-[APTS]-K-[KPMSTIVA]-[STR]-Y-[PLS]-[PASRQT]-[ST]	Alkalinity	10-15	[5]
<i>M. galloprovincialis</i>	Mgfp-2 (<i>M. galloprovincialis</i> foot protein 2)	about 64	Homologize with Mefp-2	Alkalinity	n/r	[4]
<i>M. galloprovincialis</i>	Mgfp-3A (<i>M. galloprovincialis</i> foot protein 3A)	about 8.9	n/r	Alkalinity	n/r	[6]
<i>M. galloprovincialis</i>	Mgfp-3B (<i>M. galloprovincialis</i> foot protein 3B)	about 9.8	n/r	Alkalinity	n/r	[6]
<i>M. galloprovincialis</i>	Mgfp-5 (<i>M. galloprovincialis</i> foot protein 5)	18	Homologize with Mefp-5	9.3	25-30	[7]
<i>Mytilus californianus</i>	Mcfp-1 (<i>M. californianus</i> foot protein 1)	n/r	n/r	n/r	n/r	GenBank No. AAY29131 No. AAY29132
<i>M. californianus</i>	Mcfp-3 (<i>M. californianus</i> foot protein 3) families	5.2-6.7	n/r	Alkalinity	28	[8]
<i>M. californianus</i>	Mcfp-4 (<i>M. californianus</i> foot protein 4)	93	Decapeptide repeats HVHTHRVLH in N terminus, undecapeptides repeats DDHVNDIAQTA in C termini	Alkalinity	2	[9]
<i>M. californianus</i>	Mcfp-5 (<i>M. californianus</i> foot protein 5)	8.9	n/r	Alkalinity	30	[10]
<i>M. californianus</i>	Mcfp-6 (<i>M. californianus</i> foot protein 6)	11.6	n/r	10	< 5	[3, 10]
<i>Mytilus coruscus</i>	Mcfp-1 (<i>M. coruscus</i> foot protein 1)	n/r	Decapeptide repeats YKPK(Y/P)(S/T)YPP(T/S)	n/r	10-15	[11]
<i>Perna viridis</i>	Pvfp-1 (<i>P. viridis</i> foot protein 1)	89	Decapeptide repeats APPKPX ₁ TAX ₂ K and APPPAX ₁ TAX ₂ K	n/r	n/r	[12]
<i>Perna canaliculus</i>	Pcfp-1 (<i>P. canaliculus</i> foot protein 1)	48-52	Tetrapeptide repeats PY*VK	n/r	n/r	[13]

n/r: not reported

十肽串联重复序列^[1]。Mytilus 属的 f_{p-1} 蛋白分子结构都具有类似的特性, 含有类似的十肽重复序列, 其大量的 Hyp 和多巴是它们发挥黏附活性的结构基础。Perna 属的 f_{p-1} 与 Mytilus 属存在一定区别。从 *P. viridis* 足部酸提取物中发现 8 种蛋白^[12], 其中 Pvf $_{p-1}$ 的活性不是由于多巴, 而是由于其它的氧化还原活性衍生物, 包括甘露糖、葡萄糖或海藻糖对 Thr 的 *O*-糖基化作用。Pvf $_{p-1}$ 含有 2 类十肽重复序列 APPKPX₁TAX₂K 和 APPPA X₁TAX₂K, 其中 X₁ 指双海藻糖修饰的 Thr, X₂ 指 Tyr 或多巴的氧化还原敏感衍生物, X₂ 仅属于 Pvf $_{p-1}$ 。Perna 属的 Pcf $_{p-1}$ 主要由 4 种氨基酸组成: 多巴、Lys、Pro 和 Val, 羟硫基半胱氨酸在氨基末端和羧基末端成簇出现^[13]。Cys 通过与多巴醌形成加合物在 Pcf $_{p-1}$ 的交联过程中起着重要作用。

Mefp 蛋白家族中 Mef $_{p-1}$ 和 Mef $_{p-2}$ 在不同材料的内在吸附率和表面覆盖率相似^[14]。美国 BD Bioscience 公司产品 CELL-TAKTM 细胞和组织黏附剂就是从 *M. edulis* 提取的 Mef $_{p-1}$ 和 Mef $_{p-2}$ 混合物。

在贻贝足丝粘附蛋白中, f_{p-3} 和 f_{p-5} 主要存在于黏附盘与底材之间的交界处, 作为主要的黏附功能分子。研究者从 *M. californianus* 足丝黏附盘的足迹中获得了 12 种蛋白家族成员^[8], 这就是 Mcf $_{p-3}$ 蛋白家族, 分子量小, 仅有少量短而分散的重复序列, 富含 Gly 和 Asn, 都有翻译后的 Tyr 和 Arg 羟基化修饰为多巴和 4-羟基精氨酸。Mcf $_{p-3}$ 是高度两性分子, 含有高达 28% 的多巴, 这可能是它能黏附在金属和矿物质表面的关键^[8]。

Mcf $_{p-4}$ 富含 His (22%), Lys、Arg 和 Asp 含量也较多, 多巴含量很少 (2%), 含有多种高度重复序列, N 端有约 36 个连续的富含 His 的十肽重复序列, 如 HVHTHRVLHK; C 端有 16 个富含 Asp 的十一肽重复序列, 如 DDHVNDIAQTA^[9]。Mcf $_{p-4}$ 在足丝胶原纤维与黏附盘之间的连接处起着关键作用。

M. californianus 黏附盘的足迹中除了大量的 Mcf $_{p-3}$ 以外, 还有 Mcf $_{p-5}$ 和 Mcf $_{p-6}$ 两种蛋白质^[10]。Mcf $_{p-5}$ 与 Mcf $_{p-3}$ 类似, 为碱性等电点, 含大量多巴 (30%)。但 Mcf $_{p-5}$ 在一级结构上同源性更高, 芳香族氨基酸、Lys 和 Gly 占了全部氨基酸组成的 65%, 超过 1/3 的 Tyr 和 Ser 被羟基化或磷酸化修饰为多巴和 *O*-磷酸化丝氨酸, 超过 75% 的多巴与碱性氨基酸残基相邻, 以 Lys-多巴或多巴-Lys 等形式出现。磷酸化经常发生在蛋白质与酸性矿物质结合的结构域, 这可能是对贻贝经常需要黏附于石灰质等底材的一种适应性^[2]。Mcf $_{p-6}$ 也是碱性等电点, 但只含少

量多巴 (< 5%), Tyr 含量高达 20%, Cys 含量 11%, 其中 1/3 有羟硫基化修饰。由于多巴和 Cys 在海水条件下氧化性不稳定, 足丝通过形成硫醇加合物来清除多巴醌。Mcf $_{p-6}$ 在富含多巴的表面黏接蛋白与黏附盘蛋白之间起着连接作用^[10]。

海洋贻贝足丝还含有 3 种胶原前体 preCol $_{p-1}$ (precollagen P)、preCol $_{p-2}$ 和 preCol $_{p-3}$, 与粘附蛋白一起使足丝形成一个结构和功能完善的整体。3 种胶原蛋白质构成胶原共聚物, 胶原前体 preCol $_{p-1}$ 在足丝近端最丰富, 沿着足丝方向逐渐减少, 由逐渐增多的 preCol $_{p-2}$ 补充, 胶原前体 preCol $_{p-3}$ 平均分布于整个足丝。

2 粘附蛋白的黏附机理

2.1 多巴是粘附蛋白能黏附不同物质表面的关键

粘附蛋白是一系列碱性蛋白质, 含羟基的氨基酸高达 60% ~ 70%, 其中 Pro 大部分经翻译后羟基化修饰为 Hyp, 稳定多酚蛋白之间及其与胶原分子间的相互作用; 多巴的苯酚基团具有很强的金属螯合能力, 在材料表面形成不可逆的有机金属络合物, 还能与蛋白质等极性聚合物形成很强的氢键。因此, 多巴对粘附蛋白的防水性黏合及内聚力起关键作用。此外, 在足丝胶固化过程中, 部分多巴氧化生成邻位二醌, 通过共轭加成反应与 Lys 和 Cys 之间产生共价交联, 进一步增加了它的内聚力。

在黏附盘蛋白中, f_{p-3} 和 f_{p-5} 分子量最小, 多巴含量最高 (15% ~ 30%), 是黏附盘的主要蛋白成分^[8,10]。人工合成的蛋白类似物也证明多巴含量越高, 黏附能力越强^[15]。Lee 等^[16] 发现, 多巴单分子与潮湿金属氧化物表面具有相当高的亲和力, 并且是完全可逆的非共价结合。多巴通过其高亲和力和化学的多功能性实现了从有机物到金属等不同材料表面的黏附功能^[16]。Akemi 等^[15] 发现, 合成含多巴的多肽能通过多巴的儿茶酚氧和第 1 位氨基吸附在胶体金表面, 也说明多巴是蛋白黏附的分子基础。不同的渗透压能导致多巴构象改变, 决定了多巴组的原子空间排布状态从而影响了粘附蛋白的黏附性能^[17]。

2.2 黏合剂的形成需要金属离子

氧化态的金属离子对足丝粘附蛋白的形成最有利^[18], 三价盐离子比单价和二价盐离子能使 Mef $_{p-1}$ 和二氧化硅底物之间的黏附作用更好^[9], 说明贻贝可能利用三价氧化态离子来实现蛋白交联和黏附。在粘附蛋白作用环境中选择合适类型和浓度的盐能得到更好和更快的黏附效果。

Mcf $_{p-4}$ 在足丝胶原纤维与黏附盘之间的连接也

是金属离子介导的. $Mcfp-4$ 中的 His 控制 Cu^{2+} 离子的螯合, Asp 控制 Ca^{2+} 离子的螯合, 所以, $Mcfp-4$ 一方面通过 Cu^{2+} 离子介导使 $Mcfp-4$ 的 N 端富含 His

的结构域与 preCols 富含 His 的末端黏接, 另一方面通过 Ca^{2+} 离子介导使 $Mcfp-4$ 的 C 末端黏接到钙调节的黏附蛋白 (Fig. 1)^[9].

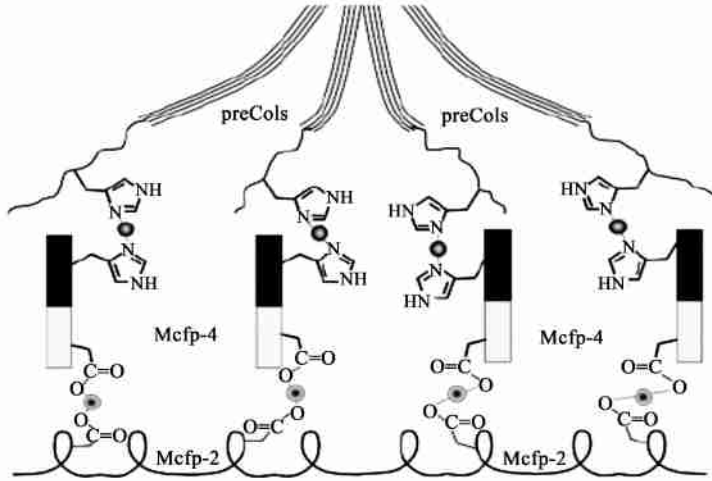


Fig. 1 Proposed model of $Mcfp-4$'s role in joining preCols and $Mcfp-2$ ^[9]

$Mcfp-4$ functions as a coupling agent joining the histidine-rich domains of preCols in the frayed ends of the thread mediated by Cu^{2+} , on the one hand, and other calcium binding proteins such as $Mcfp-2$ or the phosphorylated variants of $Mcfp-5$ and -6 mediated by Ca^{2+} , on the other

2.3 粘附蛋白之间的交联

实验表明, 吸附了饱和的 $Mefp-1$ 后, 蛋白层的交联处通过高碘酸钠的作用从约 20 nm 的伸展、富含水的水凝胶状转变为约 5 nm 的薄层、紧密和少水状态^[20]. $Mefp-1$ 吸附到固体表面能诱导吸附层蛋白发生结构变化, 促进与 $Mefp-2$ 的结合^[21].

$Mefp-1$ 的聚合通过溶液的氧化还原电位控制, 不依赖于 pH^[22]. 氧化速率依赖于氧化还原电位, 交联速率与自氧化速率成正比, 当氧化速率小于自氧化速率时, 交联由氧化速率影响和控制, 当自氧化速率小于氧化速率时, 交联则被对苯二酚的快速消耗而变得无效. 协调氧化和自氧化之间的相互影响为控制交联密度提供了可能^[22].

多巴在粘附蛋白形成的交联过程中起着关键作用. 人工合成贻贝 *Geukensia demissa* 的粘附蛋白 C 端八肽, 在矾土上显示出极强的黏附能力, 酪氨酸酶引起该八肽多巴的交联使其在玻璃、矾土等底材上的黏附能力增强了 20%^[23]. $Mcfp-6$ 虽然多巴含量仅有 4%, 但它在黏附盘的吸附功能上起着关键作用^[10]. $Mcfp-6$ 含有大量巯基, 对肽链中多巴氧化的醌的亲性和比氨基要高 4 000 倍, 为交联反应提供了很好的反应基团. $Mcfp-3$ 和 $Mcfp-5$ 在底材表面高度聚集并通过部分多巴与底材黏合, 另一部分多巴则远离底材, 并具有很强的氧化成多巴醌的倾向, 在蛋白之间形成配位, $Mcfp-6$ 通过巯基与多巴醌进行交联反应, 从而形成表面蛋白和黏附盘内部的交联 (Fig. 2)^[10].

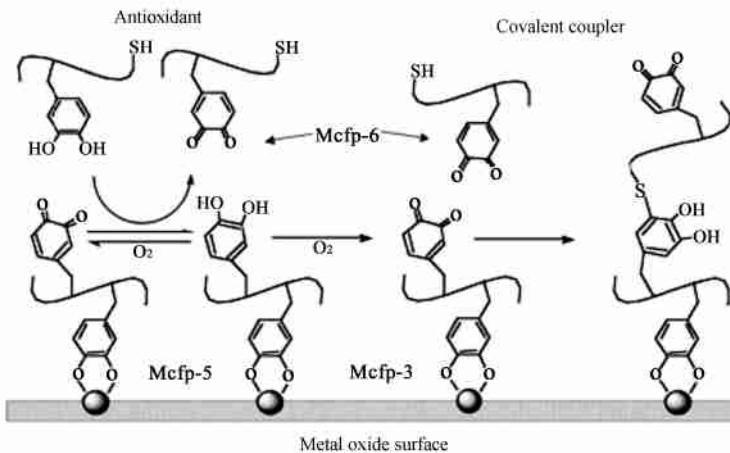


Fig. 2 Model proposing roles of $Mcfp-3$, -5 , and -6 in plaque adhesion

$Mcfp-3$ and $Mcfp-5$ are shown as surface-coupling agents, $Mcfp-6$ cross-links with both thiol and DOPA groups. Thiols rapidly form adducts with o -quinones, which are likely to form from any DOPA residues in $Mcfp-3$ and -5 not adsorbed to the surface as well as DOPA in $Mcfp-6$. <http://www.cnki.net>

3 粘附蛋白生物胶黏剂

粘附蛋白产品 CELL-TAK™ 细胞和组织黏附剂已成功用于原代培养、免疫组化、原位杂交、显微注射等的玻片、塑料或金属的表面以增强与样品的黏附等实验; 还有人从 *M. edulis* 中提取粘附蛋白用于猪皮连接试验, 显示出与多种外科手术用的商业黏合剂纤维蛋白类似的黏接效果^[24]。

近几年, 已有尝试通过基因工程技术获得具有天然修饰的贻贝粘附蛋白。例如, 利用酵母表达体系表达 *M. edulis* 酚胺来源的重组多酚蛋白就是一种典型的贻贝粘附蛋白。Hwang 等^[7,25] 先后对 Mgf β -5 和 Mgf β -3A 的基因进行了重组、表达并纯化, 功能分析表明该重组蛋白具有与商业化的 CELL-TAK™ 类似的黏附特性^[7]; 重组 Mgf β -3A 蛋白与重组 Mgf β -5 蛋白具有类似的吸附能力和黏附强度^[25], 重组 Mgf β -5 蛋白在细胞培养的贴壁试验中显示出比 CELL-TAK™ 更好的效果^[25]。他们还将 β -5 的两端分别与 β -1 的 6 个十肽重复序列融合为 β -151 蛋白, 克服了重组 Mgf β -5 蛋白的低产率、低纯化产量和纯化后不溶性等缺陷, 结构特性分析以及哺乳动物细胞贴壁等实验结果都表明, β -151 是一种具有很强黏附功能的生物胶黏剂^[27]。因此, 基因工程可能为新型贻贝生物胶黏剂或防水胶的制备提供有效的解决手段。

4 展望

目前, 还没有一种手术黏合剂能完全满足理想的组织黏合剂应具备的要求, 如氰基丙烯酸盐黏合剂对组织有毒性并有剂量致癌性, 纤维蛋白黏合剂 (fibrin sealant, FS) 不能承受拉伸负荷。海洋贻贝粘附蛋白强度高, 能在水中发挥作用, 在生物安全性和相容性方面具有优势, 而且这种天然蛋白质不会带来环境污染, 具有很大的应用价值。目前, 国内对贻贝足丝粘附蛋白的研究主要集中在其代谢和污染防治等方面, 对该蛋白功能、机理和应用方面的研究尚未见报道。该粘附蛋白天然提取物已在科研上显示出优良性能, 但产量太低, 1 万个贻贝也只能提取 1 mg 的粘附蛋白。因此, 基因工程是解决这一瓶颈问题的可行技术。既然 β -1 可以与 β -3 互补产生性能更好产量更多的黏附功能蛋白, 那么, 是否可以考虑将贻贝粘附蛋白功能结构域与其它生物种类具有黏附功能的蛋白质功能结构域融合, 联合发挥多巴交联的功能机制和其它黏附功能蛋白质的其它功能机

制, 得到更好的基因工程产物胶黏剂。在对贻贝粘附蛋白黏附机理进行深入研究的基础上, 改善基因工程表达方案, 生产具有高度黏附强度、韧性、耐久性和防水性的新型贻贝生物胶黏剂, 将带来显著的经济和社会效益。

参考文献 (References)

- [1] Waite JH. Evidence for a repeating 3, 4-dihydroxyphenylalanine and hydroxyproline containing decapeptide in the adhesive protein of the mussel, *Mytilus edulis* L. [J]. *J Biol Chem*, 1983, **258**(5): 2911-2915
- [2] Waite JH, Qin X. Polyphosphoprotein from the Adhesive Pads of *Mytilus edulis* [J]. *Biochemistry*, 2001, **40**(9): 2887-2893
- [3] Lin Q, Gourdon D, Sun C, *et al.* Adhesion mechanisms of the mussel foot proteins mfp-1 and mfp-3 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(10): 3782-3786
- [4] Miki D, Takeuchi Y, Inoue K, *et al.* Expression sites of two byssal protein genes of *mytilus galloprovincialis* [J]. *Biol Bull*, 1996, **190**(2): 213-217
- [5] Inoue K, Odo S. The adhesive protein cDNA of *Mytilus galloprovincialis* encodes decapeptide repeats but no hexapeptide motif [J]. *Biol Bull*, 1994, **186**(3): 349-355
- [6] Inoue K, Takeuchi Y, Miki D, *et al.* Cloning, sequencing and sites of expression of genes for the hydroxyarginine-containing adhesive plaque protein of the mussel *Mytilus galloprovincialis* [J]. *Eur J Biochem*, 1996, **239**(1): 172-176
- [7] Hwang DS, Yoo HJ, Jun JH, *et al.* Expression of functional recombinant mussel adhesive protein Mgf β -5 in *Escherichia coli* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, **70**(6): 3352-3359
- [8] Zhao H, Robertson NB, Jewhurst SA, *et al.* Probing the adhesive footprints of *Mytilus californianus* byssus [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281**(16): 11090-11096
- [9] Zhao H, Waite JH. Proteins in load-bearing junctions: The histidine rich metal-binding protein of mussel byssus [J]. *Biochemistry*, 2006, **45**(47): 14223-14231
- [10] Zhao H, Waite JH. Linking adhesive and structural proteins in the attachment plaque of *Mytilus californianus* [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281**(36): 26150-26158
- [11] Inoue K, Takeuchi Y, Takeyama S, *et al.* Adhesive protein cDNA sequence of the mussel *Mytilus coruscus* and its evolutionary implications [J]. *Mol Evol*, 1996, **43**(4): 348-356
- [12] Ohkawa K, Nishida A, Yamamoto H, *et al.* A glycosylated byssal precursor protein from the green mussel *Perna viridis* with modified dopa side chains [J]. *Biofouling*, 2004, **20**(2): 101-115
- [13] Zhao H, Waite JH. Coating proteins: structure and cross-linking in β -1 from the green shell mussel *Perna canaliculus* [J]. *Biochemistry*, 2005, **44**(48): 15915-15923
- [14] Suci PA, Geesey GG. Comparison of adsorption behavior of two *Mytilus edulis* foot proteins on three surfaces [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2001, **22**(2): 159-168
- [15] Akemi Ooka A, Garrell RL. Surface enhanced Raman spectroscopy of

- DOPA-containing peptides related to adhesive protein of marine mussel, *Mytilus edulis* [J]. *Biopolymers*, 2000, **57**(2): 92-102
- [16] Lee H, Scherer NF, Messersmith PB. Single-molecule mechanics of mussel adhesion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(35): 12999-13003
- [17] van der Leeuwen MC. Are conformational changes, induced by osmotic pressure variations, the underlying mechanism of controlling the adhesive activity of mussel adhesive proteins? [J]. *Langmuir*, 2005, **21**(24): 11373-11379
- [18] Monahan J, Wilker JJ. Cross-linking the protein precursor of marine mussel adhesives: bulk measurements and reagents for curing [J]. *Langmuir*, 2004, **20**(9): 3724-3729
- [19] Frank BP, Belfort G. Adhesion of *Mytilus edulis* foot protein 1 on silica: ionic effects on biofouling [J]. *Biotechnol Prog*, 2002, **18**(3): 580-586
- [20] Hook F, Kasemo B, Nylander T, *et al.* Variations in coupled water, viscoelastic properties, and film thickness of a Mefp-1 protein film during adsorption and cross-linking: a quartz crystal microbalance with dissipation monitoring, ellipsometry, and surface plasmon resonance study [J]. *Anal Chem*, 2001, **73**(24): 5796-5804
- [21] Fant C, Elwing H, Hook F. The influence of cross-linking on protein-protein interactions in a marine adhesive: the case of two byssus plaque proteins from the blue mussel [J]. *Biomacromolecules*, 2002, **3**(4): 732-741
- [22] Haemers S, Koper GJ, Frens G. Effect of oxidation rate on cross-linking of mussel adhesive proteins [J]. *Biomacromolecules*, 2003, **4**(3): 632-640
- [23] Yamamoto H, Sakai Y, Ohkawa K. Synthesis and wettability characteristics of model adhesive protein sequences inspired by a marine mussel [J]. *Biomacromolecules*, 2000, **1**(4): 543-551
- [24] Ninan L, Monahan J, Stroschne RL, *et al.* Adhesive strength of marine mussel extracts on porcine skin [J]. *Biomaterials*, 2003, **24**(22): 4091-4099
- [25] Hwang DS, Gim Y, Cha HJ. Expression of functional recombinant mussel adhesive protein type 3A in *Escherichia coli* [J]. *Biotechnol Prog*, 2005, **21**(3): 965-970
- [26] Hwang DS, Gim Y, Kang DG, *et al.* Recombinant mussel adhesive protein Mgf-5 as cell adhesion biomaterial [J]. *J Biotechnol*, 2007, **127**(4): 727-735
- [27] Hwang DS, Gim Y, Yoo H J, *et al.* Practical recombinant hybrid mussel bioadhesive fp-15 [J]. *Biomaterials*, 2007, **28**(24): 3560-3568

实验药物 K 11777 抗击血吸虫病

有一种实验药物证明可抗击血吸虫病。血吸虫病是遍及热带地区的一种瘟疫,可感染几百万人。小鼠试验提示,该药物很可能作为当前所用的抗击血吸虫病的单一疗法的补充。血吸虫是血的吸虫或扁虫,在血吸虫水传播幼虫时期通过皮肤感染人。幼虫穿过循环系统而最后定居于肝脏,在肝脏它们以血为食,并发育成为成虫。雌虫然后产卵,受感染的人将部分卵从粪中排出,这可能造成血吸虫的播散,其余的卵则寄居于肝脏和其他组织,它激发免疫反应,引起腹痛、发烧和以血吸虫为特征的不适。旧金山加州大学的科学家在几年前曾发现一种药物,称为 K 11777,其杀死引起恰加斯病的原虫,该病在南美很常见。该发现导致他们试验将 K 11777 用于抗击血吸虫病。K 11777 使一种称为半胱氨酸蛋白酶的酶失活,而该酶为血吸虫消化从人血中吸取到的蛋白质所需,使该酶失活似乎等于饿死血吸虫。在 2007 年 1 月的 *PLoS Medicine* 上,研究者报道了 K 11777 对血吸虫病的治疗作用。在一项试验中,研究者使 10 个小鼠感染血吸虫幼虫 *Schistosoma mansoni*,并在一周后将 K 11777 或无效剂每天一次注射于每个小鼠,共 5 周。5 周后,用 K 11777 治疗的小鼠肝脏中血吸虫卵比注射无效剂的小鼠少 1/10,而用 K 11777 治疗的小鼠体内存活的血吸虫数仅为注射无效剂小鼠的 1/5。研究者给其他 7 个小鼠感染血吸虫病,次日开始给每个小鼠用药 K 11777,2 周后,其中 5 个小鼠血吸虫病被治愈了。用 K 11777 药物治疗的小鼠,其体内血吸虫的减少,用称为组织蛋白酶 B 的半胱氨酸蛋白酶活性的降低来显示,提示该酶为 K 11777 的主要靶子。血吸虫某些方面明显地高度依赖半胱氨酸蛋白酶,该报告从假说谈到最初的发现——而现在已成为临床上肯定的事实。现在,只有一个称为吡喹酮 (praziquantel) 的药物可以治愈血吸虫病,其作用与 K 11777 大不相同。吡喹酮可在 3 天内治愈一个病人,但血吸虫在感染后的一个月内都能侵袭病人。相对比之下, K 11777 似乎在感染的早期最有疗效,而成为吡喹酮的补充药物。研究者说,只用一种单独的药物抗击感染了 2 亿人口的寄生虫病是冒险的,血吸虫很可能对吡喹酮产生耐药性。抗疟药 artesunate 在实验室研究中也能杀死血吸虫,但用这药疗法抗击血吸虫病,在许多同时流行血吸虫病与疟疾的地区,很可能使疟疾对 artesunate 产生耐药性。

(李潇摘译自 N. Seppa: *Science News*, January 13, 2007 Vol. 171, p. 20)