

霉(亦称链格孢菌)的毒素之一,本实验从体外探讨了 AME 对淋巴细胞内环核苷酸水平的影响。实验结果表明,AME 能使细胞内 CAMP 水平升高。不同浓度的 AME 在作用 10、30 和 60 分钟后,细胞内 CAMP 含量均比相应的对照组升高 1.5~2.0 倍,并在同一时

间,随 AME 浓度的增大有增高的趋势。而 AME 对淋巴细胞内 cGMP 水平的影响无统计学意义。结果提示 AME 能提高淋巴细胞内 cAMP 水平,可能与细胞免疫的抑制有关。

## 药物的诱变作用和它的DNA的圆二色谱的影响

屠曾宏 沈春镒 王美瑛 唐卫东 祁晓东 \*叶永茂  
中国科学院上海药物研究所\*上海徐汇区中心医院

一个药物若与 DNA 反应则往往有诱变作用。因此分析药物与 DNA 的关系是一个重要的课题。已有多种方法,从不同的角度分析药物与 DNA 之间的相互作用,其中圆二色谱(circular dichroism, CD)是一种可靠、灵敏、简便的方法。DNA 分子有它特有的 CD 谱,若药物分子嵌入 DNA 分子或与之形成复合物,这将改变 DNA 的构型而导致 CD 谱的变化。我们试图探索药物的诱变作用和它对 DNA 的 CD 谱影响之间的关系。小牛胸腺 DNA 的 CD 谱在 276, 240nm 各有一个呈对称分布的正负峰,在 217nm 有一个较强的正负峰,在 206nm 有一个小负峰。在 PH6-9, 温度 15-35℃ 条件, DNA 的 CD 谱图形稳定。我们测试了个药物的诱变作用,同时也检测了它们对 DNA 的 CD 谱的影响。有诱变作用的药物包括:顺铂、碳铂、丝裂霉素 C, 放线菌 D, 10-羟基喜树碱, 高三尖杉酯碱、三尖杉酯碱、环磷酰胺等 19 个药物。所有药物除环磷酰胺外,都影响 DNA 的 CD 谱。环磷酰胺的作用不明显可能是因为它的活性需经代谢活化后才能表现。为进一步了解药物对 DNA 的 CD 谱作的性质,我们进行了两

方面的研究: i, 剂量一效应关系; ii, 透析能否使变化的 CD 谱恢复。顺铂在浓度为 2μg/ml 时即可测出对 DNA 的 CD 谱的影响使 217nm 正峰, 246nm 负峰减小, 峰值位置亦有所移动, 随剂量的增加, 变化更为明显, 呈现较好的剂量依赖关系。碳铂对 DNA 的 CD 谱显示较强的作用, 这些变化经 24h 透析并不恢复, 提示碳铂与 DNA 分子的某基团有一个化学的结合。在所测试无诱变作用的药物中有羟甲芬太尼(镇痛药)、千金藤立定(多巴胺受体阻断剂)、促智药: 石杉碱甲、茴拉西坦和吡乙酰胺、牛膝多糖以及双酚胺酸、氧代赖氨酸等。它们对 DNA 的 CD 谱都没有明显影响。其中双酚胺酸有较强的致畸作用, 但是从 CD 谱和诱变实验结果分析, 提示它的致畸作用机理不涉及 DNA 改变。氧代赖氨酸在动物试验中有抗癌效果, 并对 CHL 细胞有丝分裂抑制作用明显。但从 CD 谱的分析并结合致突变试验结果, 提示它并不直接影响 DNA, 已有资料证明它影响 mRNA。这些结果表明, 药物的诱变性和对 DNA 的 CD 谱的影响有一定关系, 但尚需积累更多的资料。