

用生物质谱方法研究抗肿瘤双 β -咔啉与 DNA 及核苷酸的非共价结合

董肖椿¹, 胥颖^{1,2}, Carlos AFONSO², 蒋为群¹, Jean-Claude TABELT², 闻轶¹

(1. 复旦大学药学院药物化学教研室, 上海 200032;

2. 法国巴黎第六大学生物活性分子合成、结构和功能实验室, UMR7613, 巴黎 75252)

摘要 利用电喷雾傅里叶变换离子回旋共振质谱研究一系列双 β -咔啉化合物与 DNA 的非共价结合. 发现化合物 **1**~**5** 与 5 种不同序列的 12-mer 双链 DNA 均有明显的非共价结合, 并且有两个 β -咔啉环之间连接碳链的长度对此类化合物与双链 DNA 的非共价结合活性有明显影响. 同时对此类化合物对于 DNA 非共价结合的序列选择性进行了讨论. 另外还利用电喷雾离子阱质谱研究了双 β -咔啉化合物 **2** 和 **4** 与 4 种单核苷酸的非共价结合.

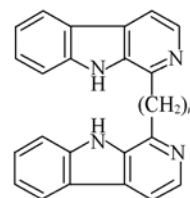
关键词 双- β -咔啉; DNA; 核苷酸; 非共价结合; 电喷雾傅里叶变换离子回旋共振质谱

中图分类号 O629; R914

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)08-1578-05

天然植物骆驼蓬(*Peganum harmala* L.) 中含有多种 β -咔啉生物碱, 如骆驼蓬碱(Harmaline)、去氢骆驼蓬碱(Harmine)和哈尔满(Harmane)等. 它们对 K562 白血病肿瘤细胞、Hela 宫颈癌细胞和 H22 肝肿瘤细胞等均有较好的抑制作用^[1], 国内有人应用骆驼蓬草制剂治疗消化道肿瘤和宫颈癌^[2]. 虽然关于骆驼蓬生物碱抗肿瘤的作用机制尚未完全明确, 但有研究者认为其可能是通过嵌入 DNA 双链中而起作用的^[3]. 我们参考双嵌入剂的设计思想^[4]设计合成了一系列双 β -咔啉化合物(结构示于图 1), 其体外抗肿瘤测试结果表明, 它们对 L1210 白血病肿瘤株具有较强的抑制活性, 其中化合物 **2** 的体外抗肿瘤作用最强($IC_{50} = 3.5 \mu\text{mol/L}$)^[5]. 临床上使用的很多抗肿瘤药物都是以核酸为主要的作用靶点, 特别是通过与肿瘤细胞的 DNA 发生相互作用, 进而影响基因调控与表达, 表现出抗肿瘤活性. 因此, DNA 与其靶向分子的作用研究在阐述抗癌药物的作用机理以及作为一种体外筛选方法来寻找新型抗肿瘤药物方面, 都具有非常重要的或潜在的意义^[6]. 本文在前期工作的基础上, 利用电喷雾电离质谱技术(ESI)和傅里叶变换离子回旋共振质谱技术(FT-ICR), 对上述具有抗肿瘤作用的双 β -咔啉化合物与 DNA 非共价结合情况进行研究, 通过对化合物与 DNA 结合的有效性和选择性的研究, 了解其作用机理和构效关系, 并探讨用生物质谱技术作为新的药物筛选方法的可行性.



1: $n=4$; 2: $n=6$; 3: $n=7$; 4: $n=8$; 5: $n=10$

Fig. 1 Chemical structures of bis- β -carbolines 1—5

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

QqFT/ICR(ApexQe, Bruker)傅里叶变换离子回旋共振质谱仪, 连接 Apollo II Orthogonal 电喷雾离子源, 流动注射泵进样, 进样速度为 $120 \mu\text{L/h}$; Esquire 3000(Bremen, Bruker)离子阱质谱仪, 连接

收稿日期: 2007-11-06

基金项目: 上海市卫生局青年科研基金(批准号: 2006Y14)资助.

联系人简介: 闻轶, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事新药研究和天然活性物质的合成及活性研究. E-mail: rwen@shmu.edu.cn

Jean-Claude TABELT, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事有机和生物质谱研究. E-mail: tabelt@ccr.jussieu.fr

Agilent orthogonal 电喷雾离子源, 流动注射泵进样, 进样速度为 200 $\mu\text{L}/\text{h}$; 日立 F-3000 型荧光光谱仪和岛津 UV-260 型紫外-可见分光光度计.

双 β -咔啉化合物 **1** ~ **5** 按文献[4]方法制备. 寡聚核苷酸单链 d(GCGCGATCGCGC) ($M_w = 3647.41$), d(GCGCAATTGCGC) ($M_w = 3646.43$) 和 d(GCGAAATTTCGC) ($M_w = 3645.45$) 均购自丹麦 DNA Technology A/S 公司; d(GCGCGCGCGCGC) ($M_w = 3641.74$) 和 d(ATATATATATAT) ($M_w = 3647.73$) 购自 Prologo-Eurogentec 公司. 按常规方法制备寡聚核苷酸双链^[7]. 磷酸脱氧腺苷(dpA)、磷酸脱氧鸟苷(dpT)、磷酸脱氧胞苷(dpG) 和磷酸脱氧鸟苷(dpC) 均购自 Sigma-Aldrich 公司. 小牛胸腺 DNA(ct-DNA, 北京华美生物工程公司), 按文献[8]方法配制溶液及标定浓度. 三羟甲基氨基甲烷(Tris, 北京华美生物工程公司, 纯度 99.9%); 其它试剂均为分析纯; 实验用水为二次亚沸蒸馏水.

1.2 双 β -咔啉化合物与双链 DNA 溶液非共价结合的 MS 测定

各取一定量的双链 DNA 溶液与双 β -咔啉化合物溶液混合, 用 100 mmol/L AcONH₄ 和 MeOH 的混合溶剂(体积比为 1:1, 下同) 稀释至进样浓度, 放置约 30 min, 进样. 进样浓度分别为 DNA 12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 双 β -咔啉 12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$.

1.3 双 β -咔啉化合物与双链 DNA 溶液的竞争结合实验

将一定量的双链 DNA 溶液与两个不同的双 β -咔啉化合物溶液混合, 用 100 mmol/L AcONH₄ 和 MeOH 的混合溶剂稀释至 DNA(12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)/化合物 **1**(12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)/化合物 **2**(12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$), 放置 30 min 左右进样.

1.4 双 β -咔啉化合物与核苷酸的非共价结合的 MS 和能量相关质谱测定

在双 β -咔啉化合物母液中加入核苷酸母液后用 MeOH 稀释至 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 进样, 气体温度 250 $^{\circ}\text{C}$. 负离子电喷雾条件: 毛细管电压 3500 V, 毛细管出口电压 -45 V, Skimmer 电压 -15 V. 进样后在离子阱中选择 [Compound + nucleotide - H]⁻ 离子进行 CID. 然后改变 Ampl 电压, 在 0.2 ~ 0.8 V 间选择 20 个不同 Ampl 电压值, 记录所得谱图. 绘制各离子丰度百分比随电压变化的曲线, 进一步求得 [Compound + nucleotide - H]⁻ 离子碎裂 50% 时的电压值 $V_{1/2}$.

1.5 双 β -咔啉化合物与 ct-DNA 作用的荧光光谱测定

按常规方法测定双 β -咔啉化合物与 ct-DNA 作用的荧光光谱, 由 Scatchard 法求表观结合常数^[9].

2 结果与讨论

2.1 双 β -咔啉化合物与 12mer 双链 DNA 的非共价结合

5 个不同的双 β -咔啉化合物与 5 种不同的 12mer 双链 DNA 之间均有非共价结合, 结果示于图 2. 双 β -咔啉化合物 **1** ~ **5** 与 d(GCGCAATTGCGC)₂ 所形成的非共价结合物主要是化学计量比为 1:1 的

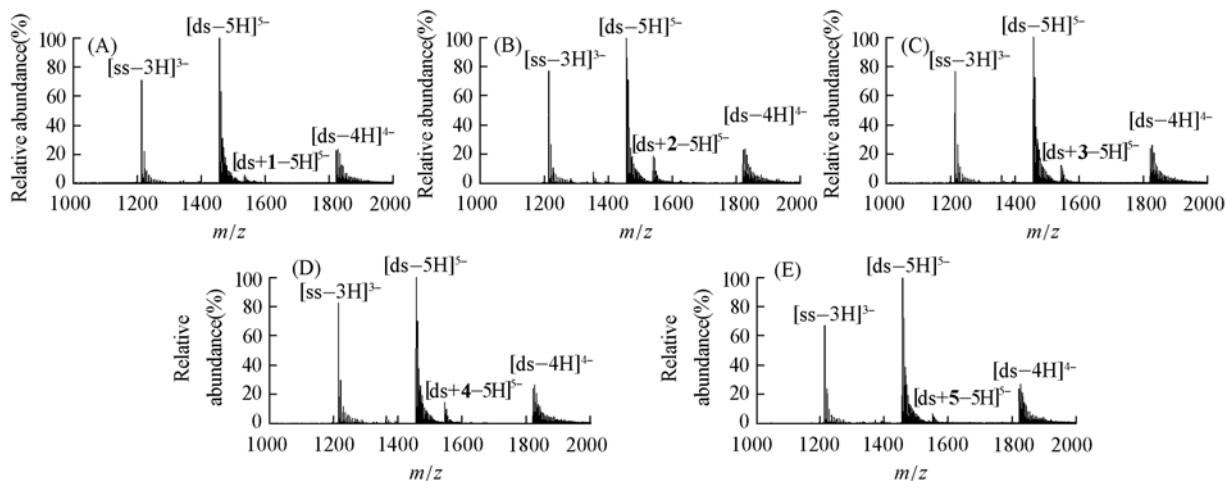


Fig. 2 Negative ESI-FT-ICR MS spectra of the complexes of d(GCGCAATTGCGC)₂ with bis- β -carbolines **1**(A), **2**(B), **3**(C), **4**(D) and **5**(E) in 1:1 DNA-to-alkaloid molar ratio

$[\text{ds} + \text{alkaloid} - 5\text{H}]^{5-}$ 离子. 未发现明显的化学计量比为 1:2 的 $[\text{ds} + 2\text{alkaloid} - 5\text{H}]^{5-}$ 复合物离子. 化合物与 $\text{d}(\text{GCGCAATTGCGC})_2$, $\text{d}(\text{GCGAAATTTTCGC})_2$, $\text{d}(\text{ATATATATATAT})_2$ 和 $\text{d}(\text{GCGCGCGCGCGC})_2$ 也得到类似的结果. 从图 2 发现, 5 个由不同长度碳链连接的双 β -咪唑化合物与 DNA 非共价结合的强弱有明显的差别. 为了更好地比较化合物与 DNA 非共价结合的强弱, 采用化合物与双链 DNA 形成的非共价结合离子 $[\text{ds} + \text{alkaloid} - 5\text{H}]^{5-}$ 与具有相同电荷数的游离双链 DNA 离子 $[\text{ds} - 5\text{H}]^{5-}$ 之间的丰度比来定量比较结合强度, 计算结果见表 1.

Table 1 Relative binding affinities (the abundance ratio of $[\text{ds} + \text{alkaloid} - 5\text{H}]^{5-}$ to $[\text{ds} - 5\text{H}]^{5-}$) of five alkaloids to $\text{d}(\text{GCGCGATCGCGC})_2$, $\text{d}(\text{GCGCAATTGCGC})_2$, $\text{d}(\text{GCGAAATTTTCGC})_2$, $\text{d}(\text{ATATATATATAT})_2$ and $\text{d}(\text{GCGCGCGCGCGC})_2$

Compl.	AT	AATT	A ₃ T ₃	(GC) ₆	(AT) ₆
1	5.82	5.56	5.10	6.18	6.82
2	19.16	18.78	15.29	17.93	20.72
3	14.82	13.84	12.44	15.26	12.54
4	14.84	14.13	12.36	14.85	11.99
5	12.21	6.09	9.20	5.92	4.56

对于双链 DNA $\text{d}(\text{GCGCGATCGCGC})_2$ 和 $\text{d}(\text{GCGAAATTTTCGC})_2$, 5 个双 β -咪唑化合物的非共价结合强弱为 $2 > 3 \approx 4 > 5 > 1$; 而对于双链 DNA $\text{d}(\text{GCGCAATTGCGC})_2$, $\text{d}(\text{ATATATATATAT})_2$ 和 $\text{d}(\text{GCGCGCGCGCGC})_2$ 而言, 5 个化合物的非共价结合强弱为 $2 > 3 \approx 4 > 5 \approx 1$. 在 5 个双 β -咪唑化合物中, 具有 6 个碳原子连接链的化合物 2 与 5 种不同双链 DNA 形成的非共价结合明显最强, 随着两个 β -咪唑环之间连接碳链的延长或缩短, 化合物与不同双链 DNA 的非共价结合强度均减弱. 研究结果预示, 两个平面芳香环之间的距离对化合物与双链 DNA 的非共价结合有较大影响.

2.2 双 β -咪唑化合物与双链 DNA 非共价结合的序列选择性研究

由于化合物与不同序列 DNA 的非共价结合对于进一步确定化合物与 DNA 的作用模式有密切关系, 一般小构槽结合剂倾向于与含 AT 碱基较多的 DNA 亲和; 而嵌入剂则倾向于与含 GC 碱基较多的 DNA 亲和^[7,10]. 因此在实验中先选择的是 3 种不同序列的 12-mer 双链 DNA, 从以 GC 为主的 $\text{d}(\text{GCGCGATCGCGC})_2$ 到 GC/AT 等比例的 $\text{d}(\text{GCGAAATTTTCGC})_2$. 通过比较结合强度初步判断化合物与 DNA 的结合方式和作用机理. 通过表 1 相对结合强度结果进行横向比较, 特别是比较 DNA 结合强度较大的双 β -咪唑化合物 2, 3, 4, 发现化合物与不同序列 DNA 的亲和力顺序为 $\text{d}(\text{GCGCGATCGCGC})_2 > \text{d}(\text{GCGCAATTGCGC})_2 > \text{d}(\text{GCGAAATTTTCGC})_2$. 但是由于化合物 2, 3, 4 显示出的序列选择性并不明显, 并且化合物 5 并未显示出序列选择性, 我们又选择了两种全部 AT 或者全部 GC 的 12-mer 双链 DNA $\text{d}(\text{ATATATATATAT})_2$ 和 $\text{d}(\text{GCGCGCGCGCGC})_2$, 在同样条件下进行质谱分析. 结果表明, 化合物 3, 4, 5 与全部 GC 的 DNA 的结合比全部 AT 的 DNA 的强, 但是化合物 1, 2 则正好相反. 此类双 β -咪唑化合物与 DNA 非共价结合作用机理还有待进一步的探讨.

2.3 双 β -咪唑化合物对双链 DNA 非共价结合的竞争结合实验

在有关非共价结合的生物质谱研究中, 竞争结合实验是确定两个不同化合物与 DNA 结合强度大小的最直接的比较方法, 该方法具有很好的灵敏性和特异性^[7].

双 β -咪唑化合物对 $\text{d}(\text{GCGCAATTGCGC})_2$ 的竞争实验结果表明: 化合物 1~5 与 DNA 均有不同程度的结合. 通过直接比较化合物与双链 DNA 形成非共价结合离子 $[\text{ds} + \text{alkaloid} - 5\text{H}]^{5-}$ 的丰度, 可以得出如下结论: 对于 $\text{d}(\text{GCGCAATTGCGC})_2$ 的非共价结合强度大小顺序为 $2 > 3, 3 \approx 4, 4 > 1, 1 \approx 5$. 综合两两比较结果, 5 个双 β -咪唑化合物的非共价结合强弱顺序为 $2 > 3 \approx 4 > 5 \approx 1$. 这一结果与前面实验中计算相对结合强度所得结果 ($2 > 3 \approx 4 > 5 \approx 1$) 完全一致. 而双 β -咪唑化合物对 $\text{d}(\text{GCGCGATCGCGC})_2$ 和 $\text{d}(\text{GCGAAATTTTCGC})_2$ 的竞争实验结果与采用丰度比比较的结果类似.

2.4 双 β -咪唑化合物与核苷酸的非共价结合

将与双链 DNA 结合最强的化合物 2 与 4 种不同核苷酸分别以等摩尔比混合后进样分析, 发现其与 dpA, dpT, dpG, dpC 均有明显的非共价结合离子 $[\mathbf{2} + \text{nucleotide} - \text{H}]^-$ 形成. 进一步对所形成的

$[2 + \text{nucleotide} - \text{H}]^-$ 离子进行碰撞诱导解离(CID)实验, 得到化合物 **2** 与 4 种核苷酸形成的非共价复合物的串联质谱, 碎片离子分别为 dpA, dpT, dpG 和 dpC 的准分子离子, 说明在非共价结合离子的碎裂过程中, 电荷保留在核苷酸上. 表 2 为化合物 **2** 与核苷酸非共价结合离子 $[2 + \text{nucleotide} - \text{H}]^-$ 的能量相关质谱研究结果. 随着能量的逐渐加大, $[2 + \text{nucleotide} - \text{H}]^-$ 离子逐渐发生非共价键的破坏, 形成单核苷酸的准分子离子和化合物 **2** 的中性分子. 通过比较所得的 $V_{1/2}$ 电压值可知, 非共价结合离子在气相条件下的稳定性为 $\text{dpA} \approx \text{dpC} > \text{dpG} \approx \text{dpT}$. 这进一步证实了此类双- β -咔啉化合物与 DNA 的非共价结合能力, 表明在气相条件下化合物对于单核苷酸 dpA 和 dpC 的结合稳定性大于单核苷酸 dpG 和 dpT. 化合物 **4** 与核苷酸的非共价结合研究也得到相同的结果.

Table 2 Half-wave excitation amplitude ($V_{1/2}$) of ion $[2 + \text{nucleotide} - \text{H}]^-$

$[2 + \text{nucleotide} - \text{H}]^-$	$[2 + \text{dpA} - \text{H}]^-$	$[2 + \text{dpT} - \text{H}]^-$	$[2 + \text{dpG} - \text{H}]^-$	$[2 + \text{dpC} - \text{H}]^-$
$V_{1/2}$	0.580	0.551	0.550	0.571

2.5 双 β -咔啉化合物与 DNA 非共价结合的荧光光谱

荧光光谱法作为一种灵敏度高、稳定性好的研究方法被广泛应用于研究有机小分子与 DNA 等生物大分子的非共价结合^[8]. 为了对所得的双 β -咔啉化合物与双链 DNA 非共价结合的生物质谱研究结果进行验证, 特别是比较上述气相条件下的研究结果与溶液条件下的实际状况间的一致性, 采用荧光光谱法来研究双 β -咔啉化合物与 DNA 的非共价结合情况, 并求出其表观结合常数(K_a), 进行定量的比较(表 3). 实验发现双 β -咔啉化合物具有明显的荧光, 且荧光强度与化合物浓度成正比. 当化合物溶液中加入定量浓度的 ct-DNA 后, 发生荧光猝灭, 并且荧光峰位置无明显位移, 说明化合物与 DNA 有明显的相互作用. 由表 3 可见, 5 个双 β -咔啉与 ct-DNA 的结合常数均大于 10^4 mol/L, 化合物 **1**~**4** 的结合常数大于 10^5 mol/L, 显示此类化合物均与 DNA 有较强的结合. 进一步比较表观结合常数发现: 双 β -咔啉化合物中两个芳环间的连接碳链长度对化合物与 ct-DNA 的结合有明显的影响. 具有 6 个碳连接链的化合物 **2** 与 DNA 的结合最强, 随着连接碳链的增长或缩短, 化合物与 DNA 的结合减弱, 这一现象与生物质谱结果吻合.

Table 3 Association constants (K_a) of the bis- β -carbolines with calf thymus(ct) DNA obtained by fluorescence spectrometry

Compound	1	2	3	4	5
$K_a/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.04×10^5	3.50×10^5	2.28×10^5	1.03×10^5	4.25×10^4

综上所述, 采用电喷雾傅里叶变换离子回旋共振质谱研究了双 β -咔啉化合物 **1**~**5** 与 5 种不同序列的 12-mer 双链 DNA 的相互作用, 发现化合物与 5 种 DNA 均有明显的非共价结合. 连接两个 β -咔啉环之间的碳链长度对于此类化合物与 DNA 的结合活性有明显影响. 研究表明, 生物质谱与体外抗肿瘤活性之间有一定的相关性, 在一定程度上可以作为以核酸为主要作用靶点的抗肿瘤药物的筛选和研究方法.

参 考 文 献

- [1] HE Zhong-Qiu(何中秋), LI Ying-Hui(李英辉), ZHANG Jing(张晶). J. Pract. Oncol. (实用肿瘤学杂志) [J], 2000, **14**(1): 8—9
- [2] FAN Zheng-Rong(樊峥嵘), YAO Xin-Sheng(姚新生). J. Shenyang Med. Coll. (沈阳医学院学报) [J], 1992, **9**(2): 144—146
- [3] PAN Qi-Chao(潘启超), YANG Xiao-Ping(杨小平), LI Chun-Jie(李春杰), *et al.*. Acad. J. Sun Tat-Sen Univ. Med. Sci. (中山医科大学学报) [J], 1997, **18**(3): 165—169
- [4] Gaugain B., Barbet J., Dessen P., *et al.*. Biochemistry [J], 1979, **18**(15): 3354—3362
- [5] Jiang Wei-Qun, Wen Ren, Laronze J. Y., *et al.*. Journal of Chinese Pharmaceutical Science [J], 1999, **8**(3): 177—180
- [6] ZHANG Li-He(张礼和). J. Peking University, Health Sciences Edition (北京大学学报, 医学版) [J], 2002, **34**(5): 418—426
- [7] Wan K. X., Shibue T., Gross M. L., *et al.*. J. Am. Chem. Soc. [J], 2000, **122**(2): 300—307
- [8] Loontjens F. G., Regenfuss P., Zeche A., *et al.*. Biochemistry [J], 1990, **29**(38): 9029—9039
- [9] Gupta M., Ali R. J. Biochem. [J], 1984, **95**(5): 1253—1257
- [10] Rosu F., Gabelica V., Houssier C., *et al.*. Nucleic Acids Res. [J], 2002, **30**(16): e82-1—e82-9

Bio-MS Studies of Non-covalent Interaction of Bis- β -carbolines Towards DNA and Nucleotides

DONG Xiao-Chun¹, XU Ying^{1,2}, Carlos AFONSO², JIANG Wei-Qun¹,
Jean-Claude TABELT^{2*}, WEN Ren^{1*}

(1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China;

2. Laboratoire de Synthèse, Structure et Fonctionnées Molécules Bioactives, UMR 7613, Université
Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France)

Abstract The non-covalent complexes of five bis- β -carbolines alkaloids with five different double-stranded oligodeoxynucleotides were investigated *via* electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. These five antitumor compounds all showed DNA binding abilities. The binding affinities in the order of **2** > **3**, **4** > **5**, **1** were obtained, which mean that the length of the linkage chain between two β -carbolines has a remarkable effect on the formation of the non-covalent complexes. The competition binding experiments results were almost the same as that determined by relative ion abundances. The structure-activity relationships and sequence selectivity were discussed. The non-covalent bindings between the bis- β -carbolines **2**, **4** and the nucleotide were then investigated by ESI-MS.

Keywords Bis- β -carbolines; DNA; Nucleotide; Non-covalent interaction; Electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry

(Ed. : H, J, Z)

欢迎订阅《Chemical Research in Chinese Universities》

《Chemical Research in Chinese Universities》(《高等学校化学研究》, 英文版, 双月刊)是中华人民共和国教育部委托吉林大学主办的化学学科综合性学术刊物, 1984年创刊。本刊以研究论文、研究快报、研究简报和综合评述等栏目集中报道我国高等院校和中国科学院各研究所在化学学科及其交叉学科、新兴学科、边缘学科等领域所开展的基础研究、应用研究和重大开发研究所取得的最新成果。

本刊由中华人民共和国教育部从全国重点高等院校和中国科学院聘请81位学术造诣精湛的化学家组成学术阵容强大的编委会, 由著名理论化学家唐敖庆院士任名誉主编, 著名高分子化学家周其凤院士任主编。

本刊以“新、快、高”(即选题内容新, 文章发表速度快和学术水平及编辑出版质量高)为办刊特色, 刊载国家自然科学基金、攀登计划、“八六三”和“九七三”计划资助项目及其它科学基金资助项目成果文章达90%以上。从1992年起先后被美国科技信息研究所(ISI)的数据库和《SCI Expanded》、《SCI Search》、《Research Alert》、《Chemistry Citation Index》等检索刊物所收录, 从1999年起被《Current Contents/Physical, Chemical & Earth Science》收录, 据美国科技信息研究所期刊引证报告(JCR)公布的文献计量学数据, 本刊影响因子2001年为0.223, 2002年为0.229, 2003年为0.370, 2004年为0.538, 2005年为0.411, 2006年为0.363。刊文长期被《中国化学化工文摘》、美国《化学文摘》(C. A.)、美国《EI, Compendex》、俄罗斯《文摘杂志》(P. Ж.)和日本《科技文献速报》等中外著名检索刊物和文献数据库摘引和收录。

本刊1992年荣获国家教委直属高校优秀科技期刊奖, 1997年荣获国家教委系统优秀科技期刊二等奖, 1999年荣获国家教育部全国高等学校自然科学学报及教育部优秀科技期刊一等奖(等同于教育部科技进步一等奖), 2004年荣获全国高校优秀科技期刊二等奖, 2006年荣获首届中国高校精品科技期刊称号。《Chemical Research in Chinese Universities》于2004年由季刊扩为双月刊, 16开本(A4), 每期128页, 采用微机排版, 激光照排, 铜版纸印刷, 装帧质量高。国内定价30元/期(180元/年), 国内外公开发行, 国际刊号ISSN 1005-9040, 国内刊号CN 22-1183/06, 邮发代号12-170。国内读者可在当地邮局订阅, 国外读者可通过中国国际图书贸易总公司(国外发行代号: 1533BM)订阅。补订者可与本刊编辑部联系。

2006年开始与Elsevier公司合作出版发行网络版(<http://www.sciencedirect.com>)。

通讯地址: 长春市吉林大学前卫校区北区《高等学校化学学报》编辑部(邮政编码: 130021); 电话: 0431-88499216, 88499867, 88499870; 传真: 0431-88925344; E-mail: cjcu@jlu.edu.cn; <http://www.cjcu.jlu.edu.cn>