

络和受体病的关系,阐明抗受体抗体就是抗独特型抗体的观点。并联系了抗独特型在医学上的应用,主要是有可能代替病毒、肿瘤抗原作为疫苗,并有可能用于淋巴瘤的治疗。

参 考 文 献

- [1] Jerne, N. K., 1972, In *Ontogeny of Acquired Immunity*. ed. by Porter, R. and Knight, J., Ciba Foundation Symposium New Series 5, 1. Associated Scientific Publishers, Amsterdam.
- [2] Jerne, N. K. et al, 1982, *EMBO J.*, 1: 243.
- [3] Reilly, T. M. and Root, R. T., 1986, *J. Immunol.*, 137: 597.
- [4] Abdou, N. I. et al., 1981, *J. Clin. Invest.*, 67: 1297.
- [5] Abdou, N. I. et al., 1981, *J. Clin. Immunol.*, 1: 243.
- [6] Abdou, N. I., 1985, *J. Clin. Immunol.*, 5: 365.
- [7] Taniguchi, O., et al., 1984, *J. Rheumatol* 11: 291.
- [8] Nasu, H. et al., 1982, *Clin Immunol. Immunopath.*, 25: 80.
- [9] Pasquali, J. L. et al., 1984 *Clin. Exp. Immunol.* 55: 281.
- [10] Koopman W. J. et al, 1983, *J. Clin. Invest.* 72: 1410.
- [11] Kojima, K. et al., 1986, *Clin. Immunol. Immunopath.*, 39: 337.
- [12] Kahn C. R. et al., 1981, *Recent Prog. Horm. Res.*, 37: 477.
- [13] Venter, C. et al., *Science*, 207: 1361.
- [14] Wassermann, N. H. et al., 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 4810.
- [15] Shecter et al., 1983 *J. Cell Biochem*, 21: 179.
- [16] Miller, R. A. et al., 1982, *New Engl. J. Med.*, 306: 517.
- [17] Kennedy, R. C. et al., 1986, *Science*, 232: 220.

中间纤维的分子生物学

P. M. Steinert, A. C. Steven 和 D. R. Roop

从头到脚,我们的身体是由富含称为中间纤维(IF)的胞内纤维蛋白的细胞组成的。免疫学和生物化学的证据表明在各种组织中组成IF的蛋白有五种:上皮内30种左右、分子量40—70 kd的角蛋白复合物;肌肉内单一的52 kd的结蛋白(desmin);间充质起源的细胞内单一的53 kd的波形蛋白(vimentin),星形胶质细胞内单一的50 kd的胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和神经细胞内神经纤维蛋白三联体:NF-L(约65 kd)、NF-M(约105 kd)和NF-H(约135 kd)。最近许多氨基酸序列资料已允许将这些蛋白质更加严格地分为三种(或三种以上)不同的序列型(见下面)。日益增多的证据表明连无脊椎动物及其所有的近亲也含有大多数的IF种类和序列型。

早期描述现象的时代已经过去,现在IF研究领域已经成熟到用各种通常称为“分子生物学”的方法来研究的时候。这项工作旨在寻找有关IF结构、复杂性、来源、表达和功能等基本问题的答案。目前,虽

已取得许多进展,但对上述问题还没有完整的答案。在这个简短的综述中,我们查考了与这些问题紧密相关的最新资料。

IF亚基结构原则

现可利用大量有关IF亚基氨基酸顺序的基础知识,各种二级结构的分析已弄清楚,所有IF亚基都是按共同的方案构建的:每一种都有一个311—314个氨基酸的中央 α -螺旋的杆状区,它有一个高度保守的二级结构,两侧是大小和化学特性可变的端区。这样,IF亚基的大小和性质的差别几乎完全归因于端区的多样性。另一方面,多种多样的IF的结构同一性看来在于杆状区的保守结构。

杆状区的结构

几年前就已知道所有的IF都是 α -型的纤维蛋白:即含有最早由Crick(1953)提出的卷曲螺旋形式。设想这种结构的氨基酸顺序含有一个连续的七个残基(a-b-c-d-e-f-g)_n的肽(七肽),其中a和d通常是非

极性残基。这种重复产生一种围绕 α -螺旋的非极性残基的斜行条纹。当两条这样的螺旋通过各自的非极性条纹相交而结合时,这样会沿着共同轴盘绕而形成卷曲螺旋索。Crewther等(1978)在羊毛角蛋白IF亚基的多肽中首先为这种序列提供了化学证据,而令我们知道这样的序列是所有IF亚基杆状区一个独特的特征。然而,在杆状区中七肽的重复结构是不连续,已辨认出四个不连续的节段,通常称为1A,1B,2A和2B(图1)。这些节段被不能形成卷曲螺旋的短的衔接物所隔开: L_1 衔接物连接1A和1B, L_2 衔接物连接2A和2B,这样,形成各长22nm左右的1节段和2节段。 L_{12} 衔接物连接1节段和2节段,并有一段(亲水-非极性) β 式的顺序。这段顺序有 β -折叠结构的可能。杆状区的全长45—48nm,这个值用各种测量法测得的IF内轴重复是一致的,如下所述。在所有的IF亚基中,2B节段近中央含有一个显著的不连续点或称“断点(stutter)”。1A节段的8—20个残基和2B节段的最后30个残基的序列在所有IF亚基中都高度保守。此外,在杆状区酸性和碱性残基有明显的周期性,周期约为28个残基。而在1B节段和2节段中这种周期分别是9.5和9.8个残基。亚基的这些保守特征可能是决定纤维结构的关键。

名称

尽管所有的IF亚基杆状区的二级结构严格保守,但详细比较其顺序后表明可进一步分成几种顺序型。这些名称是因为羊毛角蛋白I型和II型 α -螺旋多肽之间较大范围内的顺序差别而产生的。随后,发现这些角蛋白与酸性和中-碱性的人上皮角蛋白IF亚基的顺序高度同源。酸性角蛋白现在通常称为I型IF亚基,而中性-碱角蛋白称为II型IF亚基。其他三种亚基:波形蛋白、结蛋白和胶质纤维酸性蛋白,都有不同于角蛋白而又异常相似的杆状区顺序,所以构成另一型(III型)的IF亚基。对神经纤维亚基序列资料的类似分析提示它们不同于I、II和III型,因此至少可能组成另一种顺序型。

端区的结构特征

I型和II型角蛋白端区顺序的研究表明它们可分为不同的亚区(图1)。这些亚区对称分布于杆状区两侧。II型角蛋白——而不是I型——在杆状区两侧各有一个独特的保守序列分别称为 H_1 (36个残基)和 H_2 (20个残基)。I型和II型角蛋白都有大小和序列可变的亚区(V_1 和 V_2)。这些亚区通常含有特别富含甘氨酸和/或丝氨酸的串联的多肽重复,并符合

XY_n ,这里X是几种非极性残基之一,Y是丝氨酸或甘氨酸,而n为1—9。一种已知类型角蛋白的多样性几乎完全取决于V亚区大小的变异;在大的角蛋白中,这些亚区含有多达130个残基,小的角蛋白V亚区很小或完全没有。角蛋白亚基的表达形式和 V_1 和/或 V_2 亚区大小和序列之间有严格的相互联系。最后,两端是N亚区和C亚区。这些亚区通常是碱性的,其序列高度可变,而每种角蛋白的这些亚区都含有独特的抗原决定簇。

其他IF亚基的端区顺序也有一个亚区结构(图1)。III型亚基有型内同源的 H_1 和 H_2 亚区,而这些亚区彼此之间或与II型亚基的亚区都不同源。 H_2 亚区包括整个C-端端区。剩下的N-端区由N亚区组成,这是一个长度多少可变,序列易变并是强碱性的区域。这些序列被认为采用了随机螺旋的构象。最后,有关神经丝亚基的部分顺序资料提示其N-端区含有 V_1 区,而C-端区含有长度可变,异常富含谷氨酸的 V_2 顺序(图1),位于紧靠杆状区的类 H_2 序列之前。

这样,很明显每一IF亚基型都含有一个独特的杆状区和一套末端亚区。因此,我们建议当得到更多有关IF亚基和相关蛋白质的顺序资料前,凡与本文所描述的现行型式一致的命名系统都应保留。

IF亚基的寡聚物:双链卷曲螺旋分子和假定的四链复合物。

早期的资料提示IF的基本构件是三链卷曲螺旋分子。然而,最近的证据已令人信服地证实存在着由一对双链卷曲螺旋分子组成的四链复合物。从所有IF亚基四个卷曲螺旋节段严格固定的长度以及从计算亚基间可能进行相互作用的离子数,可以预测双链分子的两个亚基是平行的且严格的轴向对齐。现在羊毛角蛋白以及上皮角蛋白和其他III型和神经丝IF已经提供支持这一概念的实验证据。

在IF中,双链卷曲螺旋分子聚合成高级多聚体的方式尚未确定。一对双链——假定的四链复合物——被认为是能够存在于溶液中的最小的,稳定的亚纤维状寡聚物;然而,还没有直接的证据来证明这就是IF本身的基本结构单位。不过,确定其结构将提供在IF内双链卷曲螺旋分子怎样排列的重要线索。Crewther等(1983)提出相邻节段之间离子可能发生相互作用的数量是它们排列的主要决定因素。这些作者们指出当相邻分子的1B和2B节段毗邻时,有利的离子相互作用达到最大的数量。这样,可能的结构只有四种(图2a、b、c、d),相邻分子对齐或半错开的平行或逆

向平行。虽然现有资料支持(a)(对齐平行)和(d)(交错反平行)模型,但 Crewther 等(1983)提出分子是逆向平行的几个论点。如果情况确是如此的话,那么 IF 是非极性结构,而且实际上这就与所有其他的天然蛋白质纤维(如 F-肌动蛋白、微管蛋白、肌球蛋白、鞭毛)基本不同。

IF 装配

虽然对 IF 体内外组装的机制了解很少,但仍能对此作些一般论述。第一个关键步骤是卷曲螺旋分子的形成。在体外组装,角蛋白 IF 是专性杂聚体,而体内和体外组装都要求一个 I 型和一个 II 型亚基。很可能,这是在卷曲分子水平上要求的。相反,III 型 IF 都是同聚体,但其间能形成兼性的杂聚体。同样地, NF-L 亚基能形成同聚体的 IF,亦能与 NF-M 和 NF-H 亚基形成兼性杂聚体。然而,对各种类型的亚基倾向于形成同二聚体或倾向于形成杂二聚体的分子基础还不清楚。可能有一个可与胶原的末端多肽相比拟的参与双聚作用的记录法(registration peptide)。在 1A 和 2B 节段中广泛存在的保守序列可能起这种作用。IF 组装的下一步——四链单位或双链卷曲螺旋分子的小多聚体的形成——在体外看来是限速的。一旦这种小多聚体形成,随后 IF 组装便迅速进行。溶剂的离子强度或 pH 的改变或温和的变性剂的作用能可逆地将完整的 IF 解聚成小多聚体。这样,IF 的高级结构是靠几套与稳定小多聚体不同的相互作用来维持的。另外,有证据表明体外组装至少需要部分末端区。体内组装可以直接发生在细胞骨架本身的结构上,但这种假定的以纤维为中心的组装过程的情况,尚有待查明。

高级结构:通用的 IF 设计蓝图

IF 亚基的多样性使人们提出一个中心问题:这么多不同的蛋白质怎样能形成形态学上相似的 IF 呢?若干不同的实验资料使得可用简捷的方式将适应其多样性的 IF 结构的一般概念公式化。按照这一假设,这种结构同一性的基础主要在于杆状区保守的二级结构。这些区形成特有的空间排布,或形成相对排列的有限范围,构成 IF 骨架或核心。高度易变的端区分布在周边部分。下面我们将综述这种想法的依据。

同一性的提示

现在能指出所有的 IF 结构密切相关的主要证据有三类:即未染色的 IF 扫描透射电镜术(STEM)、投影的和染色的 IF 电镜术以及 X-射线纤维衍射分析。

IF 已用 STEM 技术(一种不经染色能高反差地观察生物大分子的技术)的分析。通过数字分析使这

些图象能够进行直接测量各个 IF 每单位长度的质量。令人惊奇地发现 IF 是多态的,有三种不同的密度组。然而,在每个密度组中,每单位长度的平均质量与组成亚基的质量成正比,即:相同长度的 IF 其亚基数相同。在大多数的 IF 样品中,主要种类每 nm 纤丝由 0.67 个亚基组成,即每约 47 nm 所推测的轴向重复由大约 32 个亚基或 8 个假定的四链复合物组成。所有的样品也含有~22 亚基/47 nm 的“轻型”IF,这可能代表 IF 不完整的组装形式。一些体外组装的 IF 制备物也含有可能是人为的 45 个亚基/47 nm 的“重型”IF。尽管有这种多态性,但这些资料仍是不同 IF 具有结构相关性的直接和确凿的证据。而且,这些结果指出至少必定有三种相互关联的方式把不同数目的卷曲分子包装成 IF。我们的观点是 IF 结构任何理想的模型必须符合这些质量数据所规定的限制并要考虑 IF 的多态性。

X-射线纤维衍射数据揭示在 0.51 nm 处有一个明显的经向反射,这表明存在着与纤丝轴几成直线的卷曲螺旋。Fraser 和同事(1973, 1976, 1983)在豪猪毛高度定向的角蛋白 IF 的衍射图上证实有广泛连续的径向反射。他们根据这些资料指出有一个轴向重复为 47 nm 的螺旋表面晶格,在其螺距为 23 nm 高的基部螺旋上含有 7 个阶。他们提出每个阶或晶格点都有一个四链单位。然而,这种模型所得的 IF 主要类型单位长度的质量均值比由 STEM 确定的值低 15%,而且也不清楚这种模型如何解释所观察到的 IF 多态性。这个模型中基部螺旋对应的螺距角约为 40° ,而电镜观察指出螺距角为 15° 或更小。

在豪猪毛角蛋白 IF 4.5 nm 和 2.8 nm 处和在上皮角蛋白,波形蛋白和结蛋白 IF 中粘性较弱的纤维的 2.7 nm 处所观察到的纬向 X-射线反射,进一步指出了结构间的相互关系。

在甘油中雾化后用旋转投影制备的 IF 电镜样品,显示出有规律性的轴向念珠状结构,其周期约为 22 nm (图 3a, 3b)。这个特征现已在大多数的 IF 中观察到,就 IF 亚基组成而论,这种重复是不随 IF 亚基组成的改变而变化。在负染波形蛋白 IF 中报道有另一种约 46 nm 的轴向重复(图 3d)。看来这两类观察可能表明通过对 IF 结构有限的干扰,IF 内在重复得到增强。这两种重复都与用 X-射线衍射证实的长轴间隙相吻合,前一种重复与 1 节段和 2 节段(各约 22 nm)的长度相关,而后者与整个杆状区(45—48 nm)的长度相关。

其他几个小组也用电镜观察了解解或部分组装的IF。这些研究令人感兴趣的是IF结构有可能在两个水平上区别:几条初级亚丝(原丝)缠绕共同轴形成次级亚丝(原纤丝),随后次级亚丝依次结合形成完整的IF。这种模型很容易解释按不同数目的原纤丝束形成的多态性。

综合这些实验结果得出一个强有力的例证,所有的IF都有一个共同的或者至少紧密相关的结构,而这个结构是条纹状高级结构的保守的杆状区包装的。然而最终阐明这种包装的几何本质将有待于电镜、生物物理学和生物化学实验技术的进一步改进。

功能端区的外周定位

现在正好有证据说明杆状区构成IF核心时,又有许多资料指出端区主要位于IF的表面。所报道IF的直径范围是7—15 nm。这个差异部分可归因于多态性,但这也一定反映了测定染色样品图像的宽度时的那种模糊性。直接从未染色的IF的STEM图像计算径向密度分布指出有一个直径约9 nm的致密核心,由扩展到直径约为15 nm的弥散外周所环绕。致密核心的存在,主要证据来自把羽毛角蛋白中纬向反射解释为直径为8 nm实心圆柱的Fourier变换。Fraser和Mackae(1983)的表面晶格模型假定端区在这个圆柱的表面。我们能由凸出端区围绕的紧密包装着的杆状区来解释这些资料,但这在电镜染色样品中还看不到。上皮角蛋白IF的有限酶解作用支持这一概念:高达60%的端区被去除,但并未改变负染IF的形态。

不同的IF亚基的端区大小和序列都是高度可变的。因此,我们提出端区确定该IF功能的概念。根据这一概念,IF基因表达的基本原理是按细胞在发育和分化各阶段对IF功能的要求而使暴露的端区形成最适于这功能的特定格局。

IF基因表达的规律

很明显,要了解IF功能的下一步是描述支配他们表达的规律。对大多数的IF亚类,如今除了一个组织分布简单的一览表外,对其余的东西还一无所知。波形蛋白广泛分布于分化程度较差的细胞中,可能对细胞运动,核向中化(nuclear centration)等有影响。在一些胚胎或原始的分化细胞(如Myotubes)中,波形蛋白和结蛋白是协同表达的,这两种IF蛋白质可能一起协调生肌过程中肌原纤维的组装。在少数几种上皮细胞中,波形蛋白和一些角蛋白IF亚基协同表达,而这些亚基的分化表达与生长条件和细胞间相互作用有关。发育中的神经细胞并不协同地合成神经

纤维蛋白三联体。这一观察可以和轴突主要含有更大的NF-M和NF-H亚基的事实联系起来,这些亚基具有非常大的富含谷氨酸的C-末端区。

在各种上皮中不同角蛋白IF亚基表达的情况有较多的了解。从凝胶电泳、免疫技术,体外mRNA转译和RNA吸印技术的结果推断,每个物种可能有多达30种不同的角蛋白亚基,其中包括头发、指甲等“硬”的角蛋白。基于这些研究,可以确定角蛋白表达的几条经验规律:

(1) 亚基有两个亚群:一个酸性亚群($PI < 5.5$)和一个中-碱性亚群($PI > 6$),两个亚群分别称为I型和II型亚基;

(2) 单个上皮细胞表达有选择的为数不多的角蛋白,且总是成对地由一个I型和一个II型亚基组成;

(3) 对一种已知的上皮表型,亚基对的表达是特异的;

(4) 在这些所谓的角蛋白对中,II型角蛋白通常比I型的搭挡大7—10 kd;

(5) 上皮的复杂性和表达亚基的大小之间有直接的相互关系;

(6) 在上皮的分化被破坏时,如恶性转化、过度增生或实验操作等,会出现明显的例外。

现在,这些规律有三条在分子水平上的解释已取得进展。I型和II型角蛋白之间的电荷差别主要归因于杆状区2B节段中碱性氨基酸的数目不同。I型和II型角蛋白的共显对(第四条规律)之间的质量区别主要是因为H₁和H₂亚区只存在于II型角蛋白中。复杂一些的上皮中角蛋白较大相应地有较大的V亚区,而对于更简单的上皮角蛋白则反之(第五条规律)。

这些规律的生物学意义仍不清楚。维生素A常用作研究这一现象的探针,因为它能调节上皮的生长和分化,并改变在活体外或活体内亚基表达的程序。例如,在人上皮细胞中,维生素A增强了简单的分泌上皮中40 kd(I型)和54 kd(II型)角蛋白的表达,而抑制终末分化上皮中56.5 kd(I型)和67 kd(II型)角蛋白的表达。作为研究诱导角蛋白基因表达一个有吸引力的模型系统是阴道上皮。在卵巢切除的动物中,这种组织可因加入外源的雌激素而进一步分化,也可因受维生素A作用而逆转。用维生素A或雌激素诱导角蛋白基因表达是在转录水平上发挥作用。迄今的证据提示IF亚基的表达调节是发生在转录或转录后水平(如mRNA稳定性)而不是在转译水平上。

角蛋白IF亚基的端区序列与表达的相互关系

以上观察结果暗示在不同类型的上皮中表达的角蛋白 IF 有功能上的差别。一级结构的资料提示角蛋白亚基的端区序列可能与其表达类型和可能的功能有关。关键的观察结果是至少有些 I 型和 II 型亚基的协同表达,有类似的 V₁ 和/或 V₂ 亚区序列。例如,终末分化的鼠上皮细胞中 59 kd (I 型) 和 67 kd (II 型) 角蛋白均有超过 100 个残基的 V₁ 和 V₂ 亚区,其中约 60% 是甘氨酸。这些异常的序列是颇为疏水的,这就解释了这些大亚基为什么不溶的现象。还不知道在完整的 IF 中 V 亚区的结构如何,但可能非常柔软而又卷曲。据认为这些异常序列可能与一种上皮基质蛋白(丝状蛋白, *filaggrin*)相互作用,形成一种不溶而又易变的结构。这样很可能这些 V 亚区的性质在进化上适于保持由皮肤外层——上皮所提供的而不溶而又柔软的保护屏障。另一方面,头发、指甲等“硬”的羊毛 α -角蛋白的端区含有高度折叠的易于绕曲特征的富含半胱氨酸的序列。据认为与这些组织中富含半胱氨酸的基质蛋白(高硫)形成广泛的二硫键交联,从而有助于形成一种不溶的更具刚性的结构。相反,在分化较少的皮层上皮中表达的角蛋白的 V₁ 亚区含甘氨酸很少而其 V₂ 亚区则富含丝氨酸。各种角蛋白的大小——事实上是 V 亚区的大小——随着在所表达的上皮中的复杂功能而增加。这样,所有角蛋白的进化是日益复杂和不溶的上皮组织的要求,通过 V 亚区中插入外来序列而进行的。

基因的结构和进化

单个 IF 基因和调节序列的分离和特性研究显然是该领域下一步的工作。实际上,迄今所研究过的所有 IF 基因在单倍体的基因组中看来都只有一个拷贝。例外的是人 67 kd (II 型) 角蛋白基因,可能不止一个拷贝。这样,IF 的多样性起源于种系内而并非由体细胞基因重排产生的。推测沉默基因和假基因是很罕见的。

现在已经知道三种不同亚基型的四种 IF 基因组结构。每个基因都含有 7 个或 8 个内含子,大多数位于预期形成杆状区的编码区内(图 4)。在所有四个基因内三个内含子出现的位置相同,而另外两个位于 2 B 节段的起止区附近的位置也是保守的内含子。在杆状区,每种 IF 型都具有一个或两个独特的内含子,而其他一、两个内含子是在编码 C-端(而不是 N-端)端区的

区域内。除了靠近 2 B 节段末端的一个内含子外,大多数内含子不在区分结构亚区的位点。有趣的是杆状区中大多数内含子出现在卷曲螺旋七肽的起点。这些资料都说明这三种 IF 亚基的基因来自共同的祖先。

假定的原始基因本身可能是由插入序列所分隔、编码多个七肽重复的更小单元组装而成。Lan 等(1984)的结果暗示最少要求 4 个七肽(28 个残基)才能构成稳定的双链卷曲螺旋。令人感兴趣的是我们发现所有 IF 亚基的杆状区序列中都有一个 28 个残基的重复,而巳知编码杆状区中七肽重复序列的 IF 亚基基因的最小的外显子与这 28 个残基相对应(图 4)。因此,我们提出这种原始的 IF 基因可能编码了一个只由能形成卷曲螺旋序列组成的简单多肽。对于胶原蛋白基因,免疫球蛋白基因,白蛋白; α -胎蛋白基因和丙酮酸激酶基因祖先的形成,也提出了类似的机制。出现在所有 IF 亚基 2 B 节段中央附近的“断续”,可能是在这个基因的形成期间由重组产生。后来,又证实在杆状区有几个螺旋形的间断,因为他们提供了一些重要的进化上的优势,如纤维的形成和稳定性,而从它们就严格保守。下一步是复制事件——包括一些内含子的丢失和外显子的分散——可以产生 IF 序列型和各种成员。这一假说预言编码各型亚基的基因很可能彼此相似。支持这一假说的有两种 I 型角蛋白基因在杆状区各含有相同或相近位置的 6 个内含子。几种牛 II 型角蛋白基因定性较差的 R-环的研究指出在杆状区中各有 7 个内含子,位置与人的 67 kd 角蛋白内含子的位置相似(图 4)。

我们推测:应 IF 功能更为专一之需,每一端区便含有一些额外的信息,能编码逐渐增大的 V 亚区。现在,几乎没有什么线索来解释各亚区是如何进化的。N-端区没有内含子,而出现在 C-端的内含子又与结构亚区的划分无关。不同角蛋白 V₁ 和 V₂ 亚区中存在非保守的串联重复多肽提示这部分是由频繁的扩增和之后的分散而产生的。然而,在共同表达的 I 型和/或 II 型 IF 基因上添加相似的 V₁ 和 V₂ 亚区的机制仍然是个谜。还需要其他 IF 基因的进一步的序列资料,包括神经纤维的那些资料,才能鉴定这些机制并检验这种种有关进化模式的预言。

黄春发译,汪德耀、周郑一校

«Cell» V 42, 1985 p 411—419