

蛋白质四级结构装配原理的研究

郭志鯤

(中国科学院上海生物化学研究所)

一、概 况

流行的蛋白质四级结构装配理论可归纳为对称及拟等价堆积两种学说。这两者都以下列概念为基础:(1)组成蛋白质四级结构的亚基带有自装配信息,意即分离提纯的亚基,在适宜的条件下,重新自行装配成有生物学功能的分子或结构;(2)聚合体应是自由能最低的结构,对称学说^[1]认为,相同的蛋白质亚基在结构上是等价的,它们之间的次级键是专一的,因而在蛋白质四级结构中,相同的亚基应按某种对称规律排列。另一方面,鉴于某些病毒衣壳的蛋白质亚基排列方式,在几何学上不是严格等价的。Caspar 和 Klug^[2]提出:按拟等价排列的亚基,是靠它们之间的某一套键照若干种稍有区别的方式系统地变形,以组成一个自由能低的闭合结构。这里,在评述这两个学说的意义及局限性的基础上,提出一个改进的蛋白质四级结构装配原理。

二、对称和拟等价理论的意义和局限性

蛋白质四级结构中的亚基是一个不对称装配单位。当它们作对称排列时,可显示五种对称方式:(1)旋转对称(以符号 C_n 表示),即蛋白质聚合体的 n 个亚基同处一平面,且围绕一根 n 次旋转轴作对称排列;(2)双面对称——两次旋转轴与任意 n 次旋转轴成直角,其亚基数是 $2n$ (用符号 D_n 表示);(3)立方对称;(4)螺旋对称;(5)平移对称。

至今曾用电子显微术及 X 射线晶体结构分析法,观察过许多蛋白质聚合体的四级结构,结果发现其中很多蛋白质四级结构的亚基排列方式与对称学说相符合。但是我们从这些结果中也发现两个现象:(1)不论是 C_n 或 D_n 型,其 n 数常较小,这在 C_n 型中尤为明显,以 Green^[3]的资料为例, C_n 型最大的 n 数是 5, D_n 型是 9;(2)随着 n 数增大,不论 C_n 或 D_n 型出现的几率都越来越小。

若将 Darnall 和 Klotz 搜集的蛋白质四级结构实例作统计分析(表 1)也可发现,五聚体以上不存在奇数寡聚体。众所周知,奇数亚基作对称排列时,其闭合结构只能是 C_n 型。故表 1 说明亚基数 > 5 的奇数寡聚体出现的几率很低。这意味着 $n > 6$ 的 C_n 聚合体出现的几率必很微小。据此及表 1 中 $n > 5$ 的寡聚体都是偶数,推得:若对称学说基本适用,亚基数 > 6 的偶数

表 1 514 例蛋白质聚合体的分类表*

聚合体的亚基数	2	3	4	5	6	8	10	12	24	30	60	120	130	140	150	180	185	420	650	2130
例 数	260	23	140	4	60	20	1	9	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1

* 参考: Arch. Biochem. Biophys., 166 (1975), 651.

寡聚体,除立方对称外,似乎都按双面对称排列的。对称学说无法解释这些现象。

再之,X射线晶体结构分析法表明在酵母己糖激酶等五种蛋白质晶体内,亚基是偏离对称排列的。这是另一个不利于对称学说的实验证据。

实验证明在球状病毒和噬菌体结构中,普遍存在着拟等价现象。但拟等价学说也有含糊之处:首先,它是建立在 Pauling^[4]提出的亚基间的结合区可弯曲 5° 的基础上,但是这些作者都没有说明其原因,因而这学说回避了为什么有些蛋白质的四级结构是按对称规律排列的,而另一些则按拟等价排列的问题。其次,当亚基按拟等价排列聚合时,至少有一套键要系统地变形,所以有可能不是处于最稳定状态。这说明亚基按拟等价排列不是自发过程,而是受某些因素影响的结果,拟等价学说对此未作任何阐述。蛋白质聚合体经常有多态现象——相同亚基生成四级结构不同的聚合体。例如 TMV (烟草花叶病毒)衣壳蛋白,人们发现只要略为变更一下聚合条件,就可以从一种聚合体变为另一种。有时甚至在同一制剂内,两种聚合体共存。但是,从圆二色性研究结果看来,有些 TMV 衣壳蛋白聚合体的亚基构象又可能极相似。构象既然没有明显改变,为何它的堆积物却不同呢?拟等价学说仅指出这是亚基间的次级键稍有差异所造成的。然而亦未说明原因。因此,拟等价学说虽然满意地解释了某些生物学结构的装配现象,但没有揭示亚基按拟等价排列的本质。

三、假设和模型

蛋白质四级结构是亚基运动的反映。恩格斯指出:“一切运动都存在于吸引和排斥的相互作用中。”蛋白质四级结构也不例外,它是亚基间吸引和排斥的对立统一。亚基间专一的次级键似乎是吸引的一种表现,它导致亚基遵循对称规律排列。亚基间的排斥促使蛋白质四级结构偏离对称规律。当吸引占优势,蛋白质亚基就聚合形成四级结构。反之,若排斥占优势,四级结构则解聚。我们现在已认识到的排斥因素有两种:一种是亚基热运动,另一种是亚基间相互作用所引起的构象变化。

半径为几十埃的蛋白质亚基在溶液中不断受到周围溶剂分子约 10^{15} — 10^{16} 次/秒的撞击。每克分子溶剂的这种热能约为 RT (相当于 0.6 千卡/克分子, R 、 T 各自是气体常数及绝对温度)。所以蛋白质四级结构中的亚基也极可能存在着能量约为 RT 的热运动。蛋白质四级结构是靠亚基间的次级键维系着。这类键的能量较弱,故亚基的热运动对四级结构的影响就不可忽视,但是这个问题现在尚未引起注意。另一方面,鉴于我们目的不是详细地探讨亚基热运动,因此这里仅只直观地分析一下亚基转动对蛋白质四级结构的影响,以利于对此问题的理解。但是结论也适用于亚基平动。

设某种蛋白质亚基是半径 $R_0 = 25 \text{ \AA}$ 的刚性球体。它表面有 p 、 q 两个区域(图 1);仅当一个亚基的 p 和另一个亚基的 q 相遇,它们才可能结合。若这两个结合的亚基是处于最稳定态,它们的接触点为 p_1 和 q_2 (图 1a),称之 p_1 — q_2 态。这时,四级结构应遵守对称规律。但因亚基因热运动而发生转动,使接触点变为 p'_1 和 q'_2 (p'_1 — q'_2 态)。设 $\angle q_2 o_2 q'_2 = \angle p'_1 o_1 p_1 = \theta$ 。若转动是同向的(图 1b),则 p_1 与 q_2 间的距离

$$\overline{p_1 q_2} = 2R_0(1 - \cos \theta).$$

如果是反向转动(图 1c),

$$\overline{p_1 q_2} = 4R_0 \sin \frac{\theta}{2}.$$

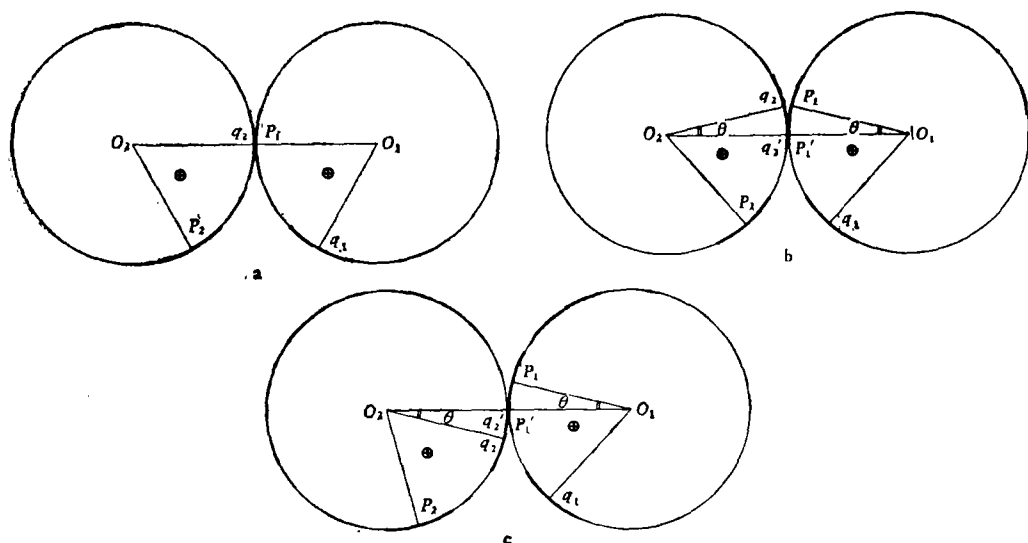


图1 蛋白质聚合体的亚基转动示意图

○ 点和 p, q 粗圆弧代表蛋白质亚基的球心及结合区表面; ⊕ 代表亚基非专一位置的静电荷等效中心. o, p, q 右下角 1 和 2 是两个相同蛋白质亚基的标号. 图 a、b、c 分别表示两个处于最稳定结合状态的亚基、同向转动 θ 度的结合的亚基、反向转动 θ 度的二个结合的亚基(注意 a、b、c 三者的非专一位置的静电斥力变化)

在相等 $\overline{p_1 q_2}$ 值下, 同向转动的角度比较大(表 2).

亚基转动对形成四级结构的各种次级键——氢键、静电相互作用、van der Waals 位能和疏水键——的影响是不同的.

(1) 氢键. 引用 Pauling 经验式, 其弯曲张力能为 $0.003\delta^2$ 仟卡/克分子 (δ 是偏离平角的角度), 牵伸或压缩张力能等于 $12(D - D_0)^2$ 仟卡/克分子

表 2 在 $\overline{p_1 q_2}$ 等值下的同、反向转动的角度

$\overline{p_1 q_2}$	θ	
	同向	反向
0.1 Å	3.6°	0.12°
0.2 Å	5°	0.24°

(D_0 和 D 是伸长或压缩前和后的长度, 单位是埃). 转动引起的氢键强度变化是这两项张力能之和. 若转动前氢键是平角, 则 $\overline{p_1 q_2} = 0.1 \text{ Å}$ 的同向转动所产生的氢键张力能约 0.16 仟卡/克分子; 如 $\overline{p_1 q_2} = 0.2 \text{ Å}$, 张力能 ~ 0.56 仟卡/克分子.

(2) 静电相互作用能. 它分为亚基结合区位置专一的带电基团及亚基其它带电基团非专一的静电相互作用. 倘使溶液离子强度为零, 亚基结合区一对盐键的静电位能

$$U_e = \frac{z_1 z_2 e_0^2}{\epsilon r}$$

(z_1, z_2, e_0, ϵ 和 r 是隶属亚基 1 和 2 的两个带电基团的电荷数、单位电荷、介电常数及带电基团间的距离). 设亚基转动前 $r = 3 \text{ Å}$, U_e 为 1.5 仟卡/克分子, 转动后 r 变为 3.2 Å . 因为 r 仅略有变化, 故 ϵ 基本不变. 由此求得转动后的 U_e 是 1.4 仟卡/克分子. 所以这对盐键在同向转动 5° 后, 强度约下降 0.1 仟卡/克分子.

(3) van der Waals 位能. 它以色散能为主. 根据 D. Langbein 1970 年发表的推算结果, 当两个球体表面分离的距离 $d <$ 球半径时, 色散能与 d 的关系约为 d^{-1} . 因此似乎可认为当热运动使组成蛋白质四级结构的亚基互相略分离 0.1 Å 时, 色散能是不会显著下降的. 这暗示

亚基间的 van der Waals 位能亦不会明显下降。

(4) 疏水键。两个亚基间疏水键来自它们结合区内的非极性基团在溶液内的相互作用。疏水键的键能主要取决于非极性基团与水的相互作用,其次是非极性基团之间的 van der Waals 位能。所以,当亚基因热运动使结合区分离 $0.1-0.2 \text{ \AA}$ 时,此距离远比水分子小,因而这些非极性基团和周围溶剂水之间的关系不可能发生显著变化。这暗示亚基热运动对疏水键强度的削弱不会很大。

综上所述,热运动可使蛋白质四级结构中的亚基产生微弱的转动。另一方面,亚基平动能在数值上与转动能相仿,且静电相互作用及 van der Waals 位能是无方向性的。所以热运动进而还能使亚基产生细小的平动。然而蛋白质亚基因热运动引起的偏离对称排列的程度除和次级键性质、热运动能量涨落等有关之外,尚需考虑亚基间的相斥。

当蛋白质四级结构中的亚基偏离对称排列时,很可能会使它们之间的斥力上升。其原因是多方面的,亚基间非专一的静电斥力就是其中之一。它起源于亚基带电基团分布不均匀。所以当结合的亚基发生相对运动时,这类静电斥力(若溶液 pH 不在等电点)随之改变(图 1a, b)。其次,空间位障也会阻碍亚基偏离对称排列。因而亚基偏离对称排列的程度决定于自身结构及溶液状况(pH、离子强度、其它溶质等)。现在已发现有些蛋白质的三级结构随溶液不同而改变着,甚至在同一溶液内,有时也存在着几种结构上有所区别的构象体(conformer)。这些都可能使亚基结合区及斥力发生变化。由此可见,同种亚基在不同溶液内是能堆积成各种四级结构。这或许是蛋白质聚合体出现多态现象的一些原因。

四、假设的检验

本节主要讨论各种蛋白质四级结构的装配。 C_n 型蛋白质聚合体只有一套键。下面先分析它的装配。

如图 2 所示,当亚基按对称规律排列时, C_n 型蛋白质聚合体的 n 数决定于同一亚基 p 、 q 区之间的夹角 α 。若 p 、 q 区相连或重叠,即所谓“同区结合”(isologous association),亚基只能组成二聚体。反之, p 、 q 区是分离的,则为“异区”(heterologous)结合,才有可能构成 $n \geq 3$ 的 C_n 聚合体*。因此生成 C_3 、 C_4 、……、 C_n 聚合体的必要条件之一是 α 需分别等于 60° 、 90° 、…… $\left(180^\circ - \frac{360^\circ}{n}\right)$ 。可见若某亚基存在转动时,它与相邻两个亚基的接触点间的夹角在 $(\alpha - 2\theta)$ 与 $(\alpha + 2\theta)$ 范围内起伏。

因为现在还无限制 α 值的实验证据,这暗示 α 应该是 $0^\circ-180^\circ$ 内的任意值。从而推出, C_n 型蛋白质聚合体的 n 是任意正整数。但是事实上 $n > 7$ 的 C_n 型聚合体几乎极少出现。

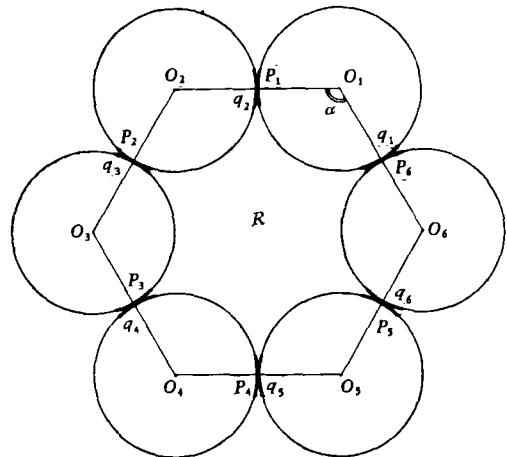


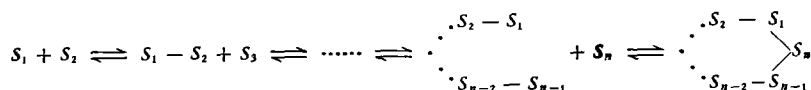
图 2 C_n 蛋白质聚合体的示意图

旋转轴 R 通过对称中心垂直于纸面。其余符号的含义与图 1 相同。

* Koshland 等在 1971 年曾指出当 p 与 p 及 q 与 q 区可结合时,会出现一些新的聚合体结构。

这意味着 C_n 型蛋白质聚合体的 n 是有限正整数。我们对此现象作如下解释:

以 $S_1, S_2, \dots, S_n$ 表示 C_n 蛋白质聚合体的 n 个亚基。设聚合反应是按下式进行:



因亚基热运动,中间产物普遍存在着偏离对称排列的现象。结果随着聚合反应的进行,两端的亚基偏离对称位置的程度越来越大,以致 S_n 的 p_n, q_n 区同时与 q_1, p_{n-1} 区相遇的机会减少,这势必造成 C_n 型蛋白质聚合体出现的几率随 n 数增大而减少。

另一方面,如果 $p-q$ 键强度较高,那么随着 n 数的增加,产物的亚基数范围渐趋广泛,并且中间产物的百分比数亦增高。举 C_{15} 为例,它的 α 是 156° 。取 $\theta = 3^\circ$, 结果亚基与相邻者的接触点夹角在 $150^\circ - 162^\circ$ 内起伏。亚基若按 150° 排列,产物是 C_{12} 聚合体;按 162° 排列,产物是 C_{20} 。因而产物实际是包括 C_{12} 到 C_{20} 在内的各种聚合体。此外,它的生成速率亦将随着 n 数的增大而减慢。TMV 的 A 蛋白聚合为 34 亚基的双盘状聚合体^[5] 需要两天左右的时间,反应才达成平衡。这就是一个佐证。

增加亚基的键套数能限制它们在聚合体内偏离对称排列的范围。这在 D_n 型聚合体表现得最为明显。 D_n 型聚合体至少要有两套键。其中有一套必须是同区结合,用 $m-m$ 表示。根据 C_n 型聚合体的装配状况, n 数大的 D_n 型蛋白质四级结构通过两个 C_n 型环生成的几率是较低的。最可能的途径是生成 $m-m$ 和 $p-q$ 键的反应同时并进;或者先经 $m-m$ 键组成二聚体,而后再堆积成 D_n 型聚合体。从图 3 可知,亚基 1 偏离对称位置时,除 p_1-q_3, p_2-q_1 外,还受 m_1-m_4 键直接牵制和其它几对 $p-q, m-m$ 键的影响,故偏离程度通常比 C_n 型要小些。这使得 n 数较大的 D_n 型聚合体出现的几率相比之下较 C_n 型高(表 1 数据支持这个说法)。

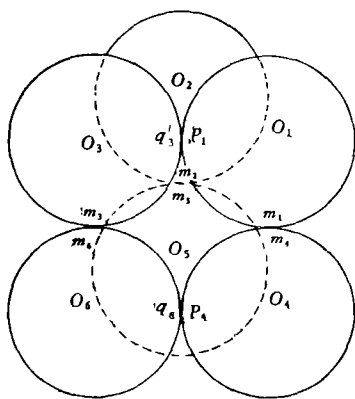


图 3 D_3 型蛋白质聚合体示意图

我们从上面讨论中看出仅有一套次级键的蛋白质亚基似乎很难装配成螺旋状聚合体^[4]。但是这可通过增加键套数加以改善。譬如纯化的 TMV 衣壳蛋白虽能生成与天然病毒相似的螺旋状聚合体,但长度往往比 TMV 短些。这或许与缺乏一套蛋白质-RNA 之间的静电相互作用有关。

其次,由于热运动始终是存在的,因而蛋白质四级结构中的亚基偏离对称排列是一个普遍现象。这促使我们推想,亚基在装配复杂结构时,只有在其它因子有条不紊地参与下,才能迅速地装配成有序的结构。这些因子起补充信息的作用,它们的功能是限制蛋白质亚基在偏离对称排列的范围,导致蛋白质亚基排列成复杂的几何图形。这个推测得到许多病毒结构与装配研究结果的支持。下面分别予以叙述。

(1) 需要蛋白质参与的装配。TCV (芜菁卷缩病毒)及 TBSV (番茄丛矮病毒)的衣壳由 180 个亚基 b 及 12 个亚基 a 所组成。亚基 b 以二聚体方式组成 90 个壳粒,它们在病毒表面显示出 20 个六聚体和 12 个五聚体。TCV 及 TBSV 的衣壳蛋白聚合时,常出现由 60 个亚基 b 及 12 个亚基 a 组成的 $T=1$ 的颗粒。它们表面呈 12 个五边形。化学分析^[6]及电子显微镜观察结果^[7]表明,亚基 a 极可能处在五聚体中心。 C_5 与 C_6 聚合体的 α 各自为 108° 及 120° 。因此

只要每对 $p-q$ 键有 $\theta = 6^\circ$ 的同向转动, 就可以从一种排列方式变到另一种。所以亚基 b 可能是通过与 a 相互作用而按 C_5 排列。另一例是腺病毒。它的衣壳壳粒数是 252, 其中 240 个是六邻壳粒 (hexon), 12 个是五邻壳粒 (penton) (图 4)。五邻壳粒由基及纤维所构成。它们分布在 12 个顶角处。五邻壳粒基被 5 个六邻壳粒所围绕。六邻壳粒根据其所处的位置可细分为两类: 1) 近五邻壳粒; 2) 在三角形小面和边上。这两类是拟等价的。腺病毒衣壳至少含有 7 种多肽链。腺病毒用胰蛋白酶水解或在脱氧胆酸钠存在下经 56°C 短时间加热, 去除五邻壳粒能得六邻壳粒的九聚体^[8]。它可以离体自装配成为去角的二十面体空壳结构。在电子显微镜下显示出去角区域恰属五邻壳粒及其周围的 5 个六邻壳粒。这暗示五邻壳粒可能促使六邻壳粒按 C_5 型排列。

(2) 需要 RNA 参与的装配。加入 RNA 有助于黄瓜花叶病毒 (CMV)^[9]、雀麦花叶病毒 (BMV)^[10]、蚕豆斑驳病毒 (BBMV)、豇豆褪绿斑驳病毒 (CCMV)、噬菌体 R_{17} 、 MS_2 、fr 等衣壳蛋白离体装配成与天然病毒几乎一样的颗粒。如果缺乏 RNA, 其中有些病毒的衣壳蛋白虽然仍能自装配成球状粒子^[11,12], 但常有下列现象: 1) 自装配产物是多态的, 并且生成这些产物的条件只有细小的差异^[12]; 2) 自装配产物的沉降系数往往比空壳大。例如大肠菌的 ϕ II 族噬菌体衣壳蛋白自装配产物的沉降系数是 68S, 它的空壳颗粒是 50S。Hohn 等人^[13]提出 68S 颗粒是 $T = 1$ 的小颗粒外面再包一层衣壳蛋白; 3) 产物生成速度较慢, 而且反应条件严格; 4) 往往是从一个较稳定的中间物开始装配的。这相当于把复杂的多聚体简化为寡聚体, 有利于较准确地装配成球状颗粒。这些现象足以说明 RNA 参与装配是具有生物学意义的。

(3) 需要寄主亚显微结构参与的装配。Phillips 等人^[14,15]从感染了脊髓灰质炎病毒的细胞中分得一种粗糙膜。它能把病毒衣壳的

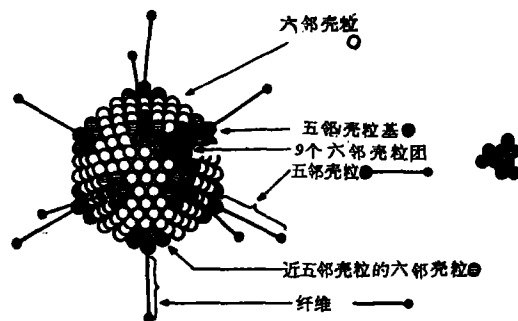


图 4 腺病毒模型

14S 碎片再装配成 73S 的空壳。他们用同位素标记法证明 14S 粒子是和膜结合后再装配成空壳。另一例是感染噬菌体 T4 不久的大肠菌质膜内壁附着由噬菌体头部蛋白组成的 τ 颗粒^[16], 它成熟后产生空壳, 然后与质膜分离移向细胞质。Simon 发现这个装配过程和质膜的脂质结构有关。

此外, 新近发现噬菌体 λ 、T4 及 P22 等的“健全病毒”^{*}在成熟过程中, 有求援 (aided) 装配现象——需要有构架 (scaffolding) 蛋白或装配核直接参与下, 蛋白质亚基才能正确地装配, 构架蛋白或装配核本身并不是最终装配物的组分。例如噬菌体 P22^[17]的原头主要由基因 5、8 的产物 P5、P8 所组成, 但在随后装配过程中 P8 离去。若缺乏 P8^[18,19], P5 装配原头时就生成“迷途的”聚合体。这些“迷途的”聚合体有多态现象, 产率也减少到正常装配的 1/5。因此 P8 起着使原头得以成形并能顺利地进入下阶段装配而不致迷途的作用。关于求援装配我们作下述解释。噬菌体“健全病毒”的头部需要有精确的几何形状, 而且尺寸又大, 这要求衣壳蛋白的亚基应该正确地排列。但因热运动, 单纯依靠衣壳蛋白本身带有的装配信息不能满足这要求, 故必

* “健全病毒”系 virion 的暂译名, 它专指结构完整且有感染能力的成熟的病毒粒子。

须借助它和构架蛋白相互作用,以求达到较正确地排列。因而在求援装配中,构架蛋白的分子数应比受装配的蛋白质亚基数少些,否则它本身也可能会遇到同样困难。这已在噬菌体 P22^[17] 观察到,它是 250 个构架蛋白 P8 对应着 420 个 P5 分子。

上面论述的蛋白质四级结构装配原理是否也适用于其它生物学结构呢?为此再观察一下微管(microtubules)的装配。微管主要由沉降系数约为 6S 的管道蛋白(tubulin)所组成。微管解聚生成 6S 及 36S 两类产物。提纯的 36S 分离物能再聚合为微管;但 6S 分离物则必需加入 36S 分离物才能再重组为微管,它自身不能再聚合。NaCl 可使 36S 分离物进一步解聚成 6S,透析去 NaCl 又可恢复为 36S。SDS-凝胶电泳证明提纯的猪脑微管除管道蛋白之外,还含有三种少量的 HMW (高分子量蛋白质)。HMW 可促进管道蛋白聚合^[20],并且 HMW 和管道蛋白分子数之间保持着 1:10 的关系^[21]。所以 HMW 同微管装配有关。同一时期 Kirschner 等人^[22]也从猪脑分离出一种热稳定的 τ 蛋白。他们证明 τ 蛋白是 6S 管道蛋白聚合为 36S 环状物所必需的。Sandoval 等人也证明鼠脑管道蛋白聚合时,需要其它蛋白质的参与。另一方面,据 Timaseff 及其协作者^[23]报告,纯化的牛脑管道蛋白在甘油等存在下可自装配成微管。这或许是由于甘油等增进了未闭合的管道蛋白聚合体的稳定性,使中间产物不易解聚,从而提高了生成热力学稳定的结构的机会。但甘油促进管道蛋白聚合在原理上与 HMW 或 τ 蛋白有些不同。后者除增进中间产物的稳定性外,还有限制亚基偏离对称位置的作用。前者则不仅易使装配产物呈多态现象,而且产物生成速率也较慢。这已在豚鼠脑的管道蛋白离体试验中获得部分证实:在甘油存在下,不正常装配物较多,且常为不闭合的片状结构。

五、结 束 语

总之,热运动很可能是蛋白质四级结构的亚基偏离对称排列的一个因素。但是,它不是唯一的。现在已发现有些蛋白质^[24,25]在装配四级结构时构象有变化。这或许也是一个原因。然而它们都同亚基结构及溶液状况有关,并受其制约。具体表现在亚基相互作用和斥力的变动。故蛋白质四级结构常因溶液的细小变化而不同。

由相同亚基或单元体(protomer)组成的蛋白质四级结构是对称与非对称的对立统一。并考虑到近来关于氨基酸不对称起源的一些实验数据^[26],我们认为生物学结构的对称现象是相对的和有条件的,不对称则是绝对的和必然的。

参 考 资 料

- [1] Klotz, I. M., *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, **39** (1970), 25.
- [2] Caspar, D. L. D. & Klug, A., *Cold. Spring. Harbor. Symp. Quant. Biol.*, **27** (1962), 1.
- [3] Green, N. M., in *Protein-Protein Interactions* (eds. by Jaenicke, R. & Helmreich, E.), Springer-Verlag, Berlin, 1972, 183.
- [4] Pauling, L., *Disc. Farad. Soc.*, **13** (1953), 170.
- [5] Durham, A. C. & Klug, A., *Nature*, **229** (1971), 42.
- [6] Butler, P. J. G., *J. Mol. Biol.*, **52** (1970), 589.
- [7] Finch, J. T., *et al.*, *J. Mol. Biol.*, **50** (1970), 215.
- [8] Pereira, H. G. & Wrigley, N. G., *J. Mol. Biol.*, **85** (1974), 617.
- [9] Kaper, J. M. & Geelen, J. L. M. C., *J. Mol. Biol.*, **56** (1971), 277.
- [10] Hiebert, E., *et al.*, *Virology*, **34** (1968), 492.
- [11] Matthews, K. S. & Cole, R. D., *J. Mol. Biol.*, **65** (1972), 1.
- [12] Bancroft, J. B., *Adv. Virus. Res.*, **16** (1970), 99.
- [13] Hohn, T. & Hohn, B., *Adv. Virus Res.*, **16** (1970), 43.

- [14] Phillips, B. A., *Virology*, 44 (1971), 307.
- [15] Perlin, M. & Phillips, B. A., *Virology*, 53 (1973), 107.
- [16] Simon, L. D., *et al.*, *Nature*, 256 (1975), 379.
- [17] King, J. & Casjens, S. R., *Nature*, 251 (1974), 112.
- [18] Botstein, D., *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 80 (1973), 669.
- [19] King, J., *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 80 (1973), 697.
- [20] Murphy, D. B. & Borisy, G. G., *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 72 (1975), 2696.
- [21] Borisy, G. G., *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 253 (1975), 107.
- [22] Weingarten, M. D., *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci., U. S. A.*, 72 (1975), 1858.
- [23] Frigon, R. P. & Timasheff, S. N., *Biochemistry*, 14 (1975), 4559.
- [24] Gwynne, J., *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, 170 (1975), 204.
- [25] Vogel, D. & Jaenicke, R., *Eur. J. Biochem.*, 61 (1976), 423.
- [26] Bonner, W. A., *et al.*, *Nature*, 258 (1975), 419.

[上接 146 页]

“白专道路”、“知识私有”，等等，等等。一句话，到什么时候大家都不再进图书馆，进实验室，不再搞科学研究工作了，“四人帮”才会认为没有什么“白专道路”了。

梁效说我们批判“代替论”，就是“反对马克思主义对自然科学的指导”。这顶大帽子，戴在他们自己头上顶合适。“四人帮”鼓吹可以代替自然科学的“哲学”，决不是马克思主义的哲学，而只能是当年杜林之流所鼓吹的“科学的科学”，只能是唯心论和形而上学。这不是反对马克思主义对自然科学的指导，又是什么呢？对于“四人帮”的唯心论和形而上学的假马克思主义的指导，科技界广大群众过去反对，现在反对，永远要反对！

深入揭批“四人帮”散布的种种唯心论和形而上学谬论，正是科技界同志们学习马克思主义哲学，加强马克思主义对自然科学指导的一次极好机会。我们大家一起来战斗吧！