

关于乌贼墨的化学组成

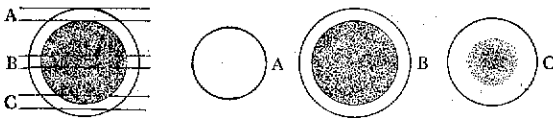
王 荣 孙道元 孟昭斌

(中国科学院海洋研究所)

有关乌贼墨治疗子宫等出血性疾病的临床报告^[1]发表后,许多单位来信、来访要求较详细地介绍一下乌贼墨的研究情况,以便更好地利用这一新药源。为了满足这一需要,本文将对乌贼墨的组成和乌贼黑色素的化学结构作一简要介绍。

国内外有关乌贼墨的研究很少。药用方面,国外未见报道,我国也刚开始不久,许多问题还有待今后深入研究。

组成 乌贼墨并不是想象中的某种水溶性的黑色物质,而是由大量的肉眼看不见的黑色颗粒构成的粘稠的混悬体。乌贼在海水中释放的“墨云”就是这种黑色颗粒扩散形成的。这种黑色颗粒不溶于水,在每一毫升墨汁中约有200毫克,即20%(重量/体积)。颗粒是球形的,直径变化较大,如金乌贼为90—250毫微米(10^{-6} 毫米),但多数颗粒为120—180毫微米^[2]。不论就形态还是平均直径来看,不同种、属间无明显差异。在普通光学显微镜下,只能看到这些黑色颗粒是一些作布朗运动的小点。即使在电子显微镜下也看不清内部构造。有人曾对墨汁颗粒作了超薄切片观察^[3]。由于在一个切片上各颗粒被切到的部位不同,出现了许多不同的图象。基本上有三类,即图中的A、B、C。A为均一的低密度图象,直径远较颗粒直径为小;B有两个电子密度不同的同心圆,外径近似颗粒直径;C的直径介于A、B之间,从中心向外密度逐渐变小。因此得出结论:墨汁颗粒有两层结构,高密度的内核和低密度的外壳。据认为,内核才是所谓的乌贼黑色素(sepia melanin)。



墨汁颗粒对许多种物理、化学处理耐受性极强^[4]。加热,超声波处理,电子照射,酒精、乙醚、氯仿等有机溶剂和强酸在常温下处理等,仍保持其颗粒状态。乌贼黑色素在许多液体介质中是不溶的,但可以溶于碱溶液,在酸性环境中又产生沉淀^[7,10]。另据报道,乌贼墨还可溶于乙撑氯醇和二乙胺^[5]。

在乌贼墨中除颗粒成分外,有人认为在其水介质中还有少量的蛋白存在^[3],但纸上电泳却显示不出

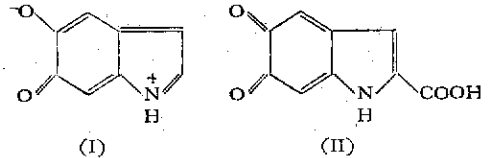
来^[9]。

乌贼黑色素的化学结构 乌贼墨的主要组成是墨汁颗粒,墨汁颗粒的主要成分是乌贼黑色素。乌贼黑色素同其他自然黑色素一样,都是一些在化学上非常稳定的复杂的聚合物(很可能是不规则的)。其结构至今还不十分清楚。根据已有的工作,普遍认为它们是吲哚醌的聚合物,与蛋白结合或不与蛋白结合。对乌贼墨的分析与这一看法相符。

乌贼黑色素一般被看作是一种黑色素蛋白(melanoprotein)^[11],有一个黑色素部分和一个蛋白部分。作为与蛋白结合的依据是:用6N HCl在125℃对墨汁颗粒水解36小时,在水解物中至少发现有12种氨基酸^[9];从吸收光谱分析,在紫外部分的吸收至少有一部分是蛋白引起的。这说明墨汁颗粒中有蛋白存在,但不能肯定它一定与乌贼黑色素结合。它可能与乌贼黑色素结合,也可能单独存在,比如形成一种蛋白质外壳,或者二者兼有之。

对乌贼黑色素进行急剧地氧化,在其氧化降解产物中曾发现有2,3-吡咯二羧酸,2,3,5-吡咯三羧酸和2,3,4,5-吡咯四羧酸^[7,10]。在乌贼黑色素的碱溶液中除发现有各种吡咯羧酸外,还分离出了5,6-二羟吲哚和其他二羟吲哚以及二羟基苯^[12]。这似乎支持这样一种看法,即乌贼黑色素也是吲哚醌的聚合物。

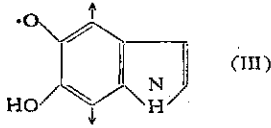
Nicolaus等根据对纯化后的乌贼黑色素所进行的分析作出结论,认为乌贼黑色素是吲哚-5,6-醌(I)与2-羧基吲哚-5,6-醌(II)的共聚物(copolymer)^[11]。(I)与(II)的比例为4:1。这些单元怎样聚合、在什么位置



发生聚合还不清楚。用3,4-二羟苯丙氨酸(DOPA)通过酶氧化在体外合成的黑色素(也是吲哚-5,6-醌的聚合物),据认为聚合反应是发生在4-和7-位或3-和7-位上。

值得注意的是,乌贼黑色素和其他自然黑色素都是以稳定的自由基(free radical)形式存在的^[9]。用顺磁共振仪测出,生活状态下的乌贼墨在相当于每克干

物质中有 6.0×10^{17} 未配对的电子。冷冻干燥的乌贼墨为 5.4×10^{18} 。乌贼墨的这一特性被归咎于半醌(III)



的存在。有人提到,在某些生物中黑色素靠着它的自由基状态能够对抗某些可以引起破坏性代谢的氧化-还原条件^[9]。实验也证明黑色素的自由基特性与氧化-还原条件密切相关。可以设想 醌 \rightleftharpoons 半醌 \rightleftharpoons 氢醌 这一动态平衡为黑色素提供了这一能力。这种机制对说明在动物毛发、皮肤中黑色素的生理意义无疑是有帮助的,但对乌贼墨却看不出它的自由基特性有什么意义。我们在这里提到这一点,是因为乌贼墨已成为一种药,在探讨其作用机制时也许有参考价值。特别是从抗放射考虑。据初步试验,乌贼墨制剂对大白鼠急性放射病有一定预防效果^[13]。

乌贼的黑色素颗粒是在墨腺细胞中形成的,在墨腺细胞中可以看到不同发育阶段的黑色素颗粒。有关乌贼黑色素在墨腺中合成的研究同样可以说明它是吲哚醌的聚合物。Szabo 等通过一系列的实验,首先发现墨腺中存在有酪氨酸酶及它的作用物酪氨酸和 DOPA^[6,16]。酪氨酸酶在黑色素合成中的作用通过抑制其活性的方法进行了观察^[17]。方法是在饲养乌贼的海水中加入 0.004% 或 0.008% 的苯硫脲 (phenylthiourea)。刚捕获的乌贼在这种加过苯硫脲的海水中生活 48 小时后,墨腺开始变白。当重新放回到正常海水中 24 小时,墨腺又开始变黑。用自动射线照象研究这一过程,发现新捕到的乌贼对 H^3 -酪氨酸高速度地吸收,约在 24 小时就转化为黑色素。这清楚地说明了乌贼黑色素是酪氨酸和 DOPA 通过酪氨酸酶的酶促氧化合成的。事实上已经用酪氨酸和 DOPA 在酪氨酸酶的存在下在体外合成了黑色素,它同样也是以自由基状态存在。只不过作为高分子的聚合物还不能直接比较它们在结构上是否有不同。

主要参考资料

[1] 王荣、孙道元、孟昭斌, 1975。乌贼墨——一种新的全身性止血药。《动物学杂志》1975(1): 20—21。
 [2] 山东医学科学研究所, 中国科学院海洋研究所, 1973。乌贼墨制剂对大白鼠急性放射病预防效果的观察。未刊。
 [3] 吉井善作、山高里感, 1965。电子显微镜による头

足类墨汁の研究 I。组成、墨汁粒子的形态、大ききについて。《动物学杂志》74(7): 211—215。
 [4] —, 1965 b。电子显微镜による头足类墨汁の研究 II。种种なる物理化学的处理による影响。《动物学杂志》74(8): 253—257。
 [5] —, 1965 c。电子显微镜による头足类墨汁の研究 III。超薄切片法による观察と结论。《动物学杂志》74(9): 271—275。
 [6] Fitzpatrick, T. B. et al., 1961. Studies of melanin biosynthesis in the ink sac of the squid (*Loligo pealii*). *Biol. Bull.*, 121(2): 389—390。
 [7] Fox, D. L., 1966. Melanins. In "Physiology of Mollusca" (K. M. Wilbur and C. M. Yonge eds.), 2: 257—261, Academic Press, New York and London。
 [8] Lea, A. J., 1945. A neutral solvent for melanin. *Nature*, 156: 478。
 [9] Mason, H. S. et al., 1960. The free radical property of melanins. *Arch. Biochem. Biophys.*, 86: 225—230。
 [10] Nicolaus, R. A. et al., 1958. Acido 2,3,4,5-pirrolotetracarboneo nell'ossidazione della melanina di seppia. *Rend. accad. sci. fis. e mat.*, 25: 220—222。
 [11] Nicolaus, R. A. et al., 1959. The structure of sepiomelanin. *Tetrahedron Letters*, 5(21): 14—17。
 [12] Piattelli, M. et al., 1962. Alkali fusion of sepiomelanin: Isolation of 5,6-dihydroxyindole. *Rend. accad. sci. fis. e mat.*, 29: 3—4。
 [13] Sumner, F. B. and P. Doudoroff, 1943. An improved method of assaying melanin in fishes. *Biol. Bull.*, 84(2): 189—194。
 [14] Swan, G. A., 1963. Chemical structure of melanins. *Ann. New York Acad. Sci.* 100: 1005—19。
 [15] Szabo, G. and R. T. Sims, 1962. Studies of melanin biosynthesis in the ink sac of the squid (*Loligo pealii*), II. Histology, autoradiography, tissue culture and in vivo inhibition of ink gland. *Biol. Bull.*, 123(2): 513。
 [16] Szabo, G. and G. Wilgram, 1963. Studies of melanin biosynthesis in the ink sac of the squid (*Loligo pealii*), IV. Biochemical studies of the ink gland and the ink. *Biol. Bull.*, 125(2): 394。
 [17] Thomson, R. H., 1962. Melanins. In "Comparative Biochemistry" (M. Florin and H. S. Mason eds.), 3: 725—750, Academic Press, New York and London。

更正

本刊 1975 年第二期 29 页右栏第 17 行, 鱼体平均长“4.0—4.08 毫米”。应改为“2.0—2.08 厘米”。