

精氨酸加压素(4-8)刺激大鼠脑内促细胞分裂素活化的蛋白激酶活性增高<sup>1</sup>乔利亚<sup>2</sup>, 杜雨苍 (中国科学院生物化学研究所, 上海 200031, 中国)Increase of mitogen-activated protein kinase activity in rat brain after injection of argipressin(4-8)<sup>1</sup>QIAO Li-Ya, DU Yu-Cang  
(Shanghai Institute of Biochemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

KEY WORDS argipressin; cerebral cortex; hippocampus; ion exchange chromatography; immunoblotting; signal transduction; myelin basic protein; protein kinases

AIM: To study the changes of mitogen-activated protein kinase (MAPK) activity in rat brain stimulated by argipressin(4-8) (AVP(4-8)) (sc). METHODS: Wistar rat was treated with AVP(4-8). MAPK activity in rat brain was assayed by phosphorylation of its specific substrate myelin basic protein (MBP) after the cytosolic extracts fractionated by MONO-Q anion-exchange chromatography. RESULTS: The activity of 44 kDa MAPK in rat brain was significantly enhanced by AVP(4-8). The enhancement of MAPK activity in hippocampus was suppressed 80% by ZDC(C)CPR, an antagonist of AVP(4-8). The level of 44 kDa MAPK protein had no detectable differences between the administration groups and control. In rat hippocampal slices, similar results were obtained. CONCLUSION: The increasement of 44 kDa MAPK activity stimulated by AVP(4-8) was mediated by its specific receptor, and was a short-period process activated by protein phosphorylation, but not by protein expression. MAPK was involved in the signal transduction pathway induced by AVP(4-8).

关键词 精氨酸加压素; 大脑皮质; 海马; 离子交换色谱法; 免疫印迹; 信号转导;

<sup>1</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No 39570157) and the State Key Program (No P8514).

<sup>2</sup> Phn: 86-21-6437-4430 Fax: 86-21-6433-8357.

Received 1996-04-03

Accepted 1996-12-14

R972.5

髓脂质碱性蛋白; 蛋白激酶类

目的: 研究精氨酸加压素(4-8) (AVP(4-8))对大鼠脑内促细胞分裂素活化的蛋白激酶(MAPK)活性变化的影响. 方法: 大鼠皮下注射 AVP(4-8)后, 通过柱分离后测定脑组织匀浆液中 MAPK 对其特异性底物髓脂质碱性蛋白(MBP)的磷酸化活性. 结果: AVP(4-8)刺激的大鼠海马和大脑皮层中的 44 kDa MAPK 活性显著增高. 这种活性增高被 AVP(4-8)的拮抗剂 ZDC(C)PR 降低 80%. MAPK 蛋白量变化不受 AVP(4-8)刺激的影响. 在海马切片实验中, 也得到一致的结果. 结论: AVP(4-8)引起的 44 kDa MAPK 活性增高是一种由受体介导的细胞内短时期的酶激活过程, 与蛋白质表达量的变化无关. MAPK 参与了 AVP(4-8)诱导的皮层和海马内信号转导途径.

我们已经报道过精氨酸加压素(AVP)的天然酶解产物 AVP(4-8)在大鼠脑内有着独特的专一性受体<sup>[1]</sup>, 此受体在大鼠脑内主要分布在与学习记忆密切相关的海马、杏仁核和大脑皮层等核区. 受体结合实验表明 AVP(4-8)的结构类似物 ZDC(C)PR 能够竞争性地与 AVP(4-8)的受体结合<sup>[2]</sup>. 我们从前的工作阐明了 AVP(4-8)与大脑脑内受体结合后, 能引起海马内第二信使 IP<sub>3</sub> 水平的增高及一些基因如 *c-fos* 和 NGF 的转录和表达增强<sup>[3]</sup>. 鉴于促细胞分裂素活化的蛋白激酶 (简称为 MAPK 或 ERK)在一般细胞内的信息传递和整合过程中处于关键位置, 我们推测 MAPK 在 AVP(4-8)引起的大鼠脑内的信息传递途径中也可能起着中介作用. 这类激酶是细胞内的一族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的总称, 它们主要靠 Thr183 和 Tyr185 位上磷酸化和去磷酸化<sup>[4]</sup> 改变其活性形式. 脊椎动物中 MAPK 的亚型很多, 分子量大约在 40-44 kDa 和 54-64 kDa 之间<sup>[5]</sup>, 其中分子量为 42 kDa 的激酶和 44 kDa 的激酶在信号转导中最为活跃. MAPK 接受上游信号被激活后, 磷酸化下游底物, 其中主要有转录因子 *c-jun*,

c-myc, p62TCF 等等<sup>[6]</sup>, 从而将信号传至核内。为了研究 AVP(4-8)引起的核内基因的变化是否能通过 MAPK 活化途径, 本工作在验证了 MAPK 的检测方法的可靠性以后, 测定了 AVP(4-8)处理后的大鼠海马和大脑皮层内 MAPK 被激活的时间过程。

## MATERIALS AND METHODS

**药品与材料** AVP(4-8), 这五肽的氨基酸顺序为: 焦谷氨酰-天冬氨酰-胱氨酰-脯氨酰-精氨酸 (pyroglutamylasparaginylycystinylprolylarginine) (由本实验室合成经过 HPLC 纯化后的产品<sup>[7]</sup>), 新鲜配制于生理盐水中, 终浓度为  $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。ZDC(C)PR, 这五肽的氨基酸顺序为: 焦谷氨酰-天冬氨酰-胱氨酰-脯氨酰-精氨酸 (pyroglutamyl-aspartylcystinylprolylarginine) (由本实验室合成经过 HPLC 纯化后的产品<sup>[7]</sup>), 新鲜配制于生理盐水中, 终浓度为  $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Wistar 大鼠 ( $150 \pm s 15 \text{ g}$ ,  $\delta$ , 由中国科学院上海实验动物中心提供, 清洁级)。化学试剂皆为 AR, 其它采购商品有:  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$  (Amersham,  $111 \text{ PBq} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), 蛋白酶抑制剂 leupeptin 和 aprotinin (Sigma), 蛋白激酶 A (PKA) 的肽抑制剂 PKI (Gibco BRL), 髓脂质碱性蛋白 (MBP) (Sigma), SDS-PAGE 低分子量标准蛋白质 (上海丽珠东风生物技术有限公司), HR5/5 MONO-Q 阴离子交换层析柱 (Pharmacia), P81 磷酸纤维素膜 (Gibco BRL), 硝酸纤维素膜 (Schleicher & Schuell), 蛋白质半干转移仪 (Bio-Rad), 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔第二抗体 (华美公司), Anti-ERK I 和 Anti-ERK II 兔多克隆抗体 (Santa Cruz Biotechnology Inc 产品)。

**脑组织匀浆液的制备** 将大鼠断头, 于干冰上冷却后, 取出海马和皮层组织, 迅速放入冰冷缓冲液中, 充分匀浆。匀浆缓冲液各成分配比如下: pH 7.4, Tris-HCl 10, 蔗糖 250,  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$  10, NaF 100, edetic acid 二钠盐 5, egtazic acid 二钠盐 5,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  4, DTT 1, PMSF  $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  和 leupeptin 10, aprotinin  $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。将该脑组织匀浆液于  $4^\circ\text{C}$  经  $10\,000 \times g$  离心 30 min, 所得上清液再于  $4^\circ\text{C}$ ,  $100\,000 \times g$  离心 45 min, 收得的上清部分 (酶的粗提液) 经蛋白浓度测定后分装保存于  $-70^\circ\text{C}$ , 待以后的柱层析和免疫分析使用。

**海马切片的制备及药物处理** 沿大鼠海马组织矢状方向切片, 厚度为  $300 \mu\text{m}$ , 放入  $95\% \text{ O}_2/5\% \text{ CO}_2$  饱和的冰冷缓冲液 A: NaCl 124, KCl 3,  $\text{MgSO}_4$  2,  $\text{CaCl}_2$  2,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  1.25,  $\text{NaHCO}_3$  26, 葡萄糖  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , pH 7.2。新鲜配制。切片在药物处理前, 用新鲜的缓冲液 A 于  $37^\circ\text{C}$  温育 20 min, 反复 3 次。药物处理结束后, 加入冰冷的匀浆缓冲液, 置液氮中终止反应。样品的匀

浆采用超声波破碎法。

**酶粗提液的 MONO-Q 阴离子交换柱层析分离及 MAPK 的活性测定方法** 匀浆粗提液内激酶活性部分的分离及活性测定<sup>[8]</sup>; 经 MONO-Q 层析柱分离后分部收集的各管洗脱液依 Bradford 法测定蛋白浓度, MAPK 的比活性通过对其特异性底物 MBP 的磷酸化来测定<sup>[9,10]</sup>。测活反应体系为:  $30 \mu\text{L} - 30^\circ\text{C} - 5 \text{ min}$  系统。含  $1 \mu\text{g}$  蛋白的溶液加入酶反应缓冲液 (pH 7.0, HEPES-NaOH 10, 蔗糖 30,  $\text{MgCl}_2$  10, egtazic acid 二钠盐 3, NaF 12.5,  $\beta$ -硝基苯磷酸 3.75,  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$   $1.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , Leupeptin 2.5, Aprotinin  $12.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , PKI  $0.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和 MBP  $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 及  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$  ( $7.4 \text{ kBq}$ ), 5 min 后用  $7.5 \mu\text{L}$  冰冷的  $25\% (\text{wt}/\text{vol})$  三氯乙酸终止反应。将全部反应液加到 P81 磷酸纤维素膜上, 以  $1\%$  磷酸洗膜 3 次, 液闪计数法测定 MBP 中  $^{32}\text{P}$  的参入量, 作为衡量 MAPK 活性的指标。

**MAPK 的免疫印迹法 (Immunoblotting) 测定** 待测样品通过  $10\%$  SDS-PAGE 凝胶电泳分离后, 转移至硝酸纤维素膜上, 用 Anti-ERK I (1:150) 或 Anti-ERK II (1:2000) 多克隆抗体测定 MAPK 的蛋白含量。

**实验设计与统计** 将大鼠随机分为若干组, 每组 4 只, 每只实验动物皮下注射  $0.2 \text{ mL}$  药或生理盐水。AVP (4-8) 的注射量为  $1.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重; ZDC(C)PR 的量为  $65 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重<sup>[7,11]</sup>。海马切片采用随机平均分组法。MAPK 活力的测定结果采取平均方差法进行统计和比较。结果表示为  $\bar{x} \pm s$ , 实验各组与对照组数据采取  $t$  检验法进行显著性比较。

## RESULTS

**大鼠脑组织提取液中 MAPK 活性的鉴定** 大鼠海马组织的酶粗提液在 MONO-Q 阴离子交换层析柱上以 NaCl 直线浓度梯度洗脱, 分部收集  $0.1 - 0.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐浓度区间的洗脱液, 以 MBP 为底物测定洗脱液中激酶的活性。一组实验的检测结果 (Fig 1) 显示了激酶活性在  $0.1 - 0.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐浓度范围洗脱液中的分布, 竖框的高度代表了 MBP 被磷酸化的程度。在盐浓度接近  $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时呈现一个主要的活性回收高峰 (峰 P)。因峰 P 不能被 PKA 的抑制剂 PKI 所抑制, 所以峰 P 就是 MAPK 的活性峰。

为了进一步鉴定激酶活性峰的蛋白性质, 我们采用  $10\%$  SDS-PAGE 凝胶电泳法测定峰 P 中主要蛋白成分的分子量, 银染的结果 (Fig 2 Upper panel) 显示在与标准蛋白质  $43 \text{ kDa}$  相当的位置上出现一蛋白条带。此蛋白较集中地分布在峰 P

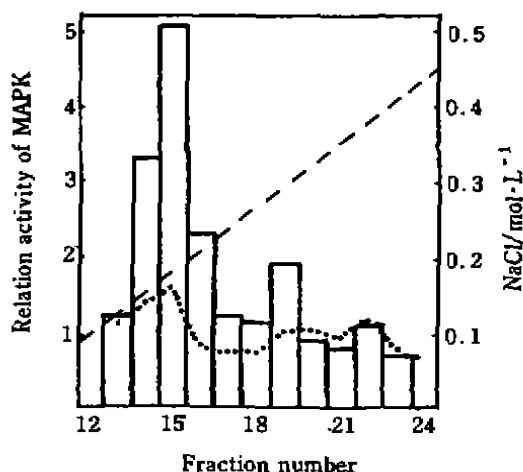


Fig 1. MONO-Q chromatograph of kinase activities in hippocampal homogenate supernatant from rats pretreated with AVP(4-8) (column) and control group (curve). Relative activity was based on radioactivity of MBP phosphorylation. The broken straight line represents NaCl concentration gradient in the eluant.

(lane b)中。用抗不同分子量 MAPK 的二种兔多克隆抗体 Anti-ERK I 和 Anti-ERK II 进行免疫印迹法检测,该蛋白质条带只能与 Anti-ERK I 多克隆抗体特异反应而不与 Anti-ERK II 多克隆抗体反应(Fig 2 Lower panel)。峰 P 中所含激酶主要是分子量为 44 kDa 的 MAPK。可见 MBP 主要被 44 kDa MAPK 所磷酸化,因而,峰 P 的高度可以用来表示脑组织中 MAPK 的相对活性。

AVP(4-8)引起大鼠脑组织中 MAPK 活性的增高 上述对 MAPK 活性峰的鉴定为检测大鼠脑组织内 MAPK 活性随 AVP(4-8)处理时间而变化的过程提供了一个可靠的方法。Fig 1 就是一个 MAPK 活性随处理时间而变化的例子:以 1.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重的 AVP(4-8)处理 2 h 后的大鼠海马组织中,MAPK 的活性较对照组有明显增高。皮层中 MAPK 活性的变化情况与海马中的相同。

重复实验的统计结果(Fig 3)表明,在给药后,大鼠海马和大脑皮层中 MAPK 活性随时间有一明显的变化过程。在给药后 1 h,海马内 MAPK 活性比对照组增高 80% ( $P < 0.05$ ),到 2 h 活性达最高峰,约为对照组的 3 倍( $P < 0.01$ ),此后

MAPK 活性逐步下降,至 5 h 接近对照水平。大脑皮层中 MAPK 的激活情况与海马中的相近,但比海马内的变化稍快,此变化在给药后 1 h 已达

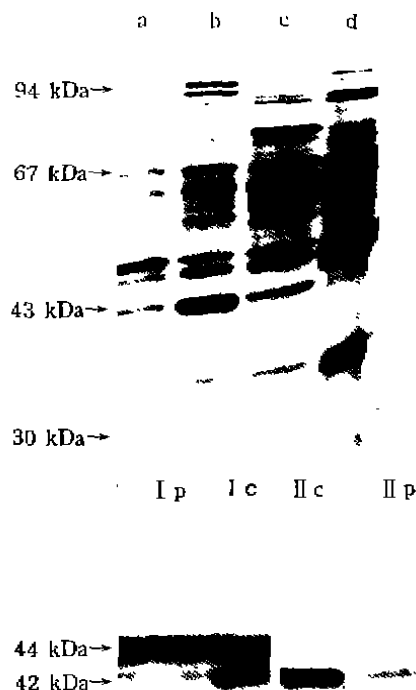


Fig 2. Upper panel: Silver staining electrophoretogram of the fractions eluted from the MONO-Q column. a) Fraction 12; b) fraction 15 (peak in Fig 1); c) fraction 19; d) fraction 23. Lower panel: Immunoblotting in the presence of anti-ERK I (lane I c & I p) or anti-ERK II (lane II c & II p) polyclonal antibodies. p = fraction of the peak; c = before chromatography. Arrows = migration positions of 42 kDa and 44 kDa MAPK.

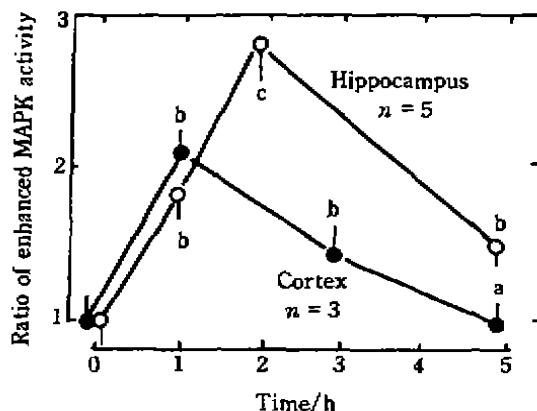


Fig 3. MAPK activities in rat hippocampus and cortex after sc of AVP(4-8). The ratio of radioactivities of MBP phosphorylation was represented as  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs control.

最高峰, 约为对照组的 2 倍 ( $P < 0.01$ )。此后, 酶活性逐渐回落。

AVP(4-8)引起海马切片中 MAPK 活性的增高以  $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度的 AVP(4-8)温育海马切片, MAPK 的活性随给药时间而变化,  $37^\circ\text{C}$  条件下温育 5 min MAPK 活性达最高值 (Tab 1)。

Tab 1. MAPK activities in hippocampal slices incubated in the presence of AVP(4-8)  $0.01 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n = 3$ ),  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs control.

Time/min	MAPK activity
0	$1.00 \pm 0.18$
2	$1.85 \pm 0.16^b$
5	$2.92 \pm 0.22^c$
20	$1.05 \pm 0.15^a$

多次实验的统计结果表明, AVP(4-8)作用 5 min 后所引起的 MAPK 活性的增高达对照组的  $1.96 \pm 0.19$  倍,  $P < 0.01$ 。通过对温育后海马切片中 MAPK 活性的分析, 我们还看到温育液中 AVP(4-8)的浓度在  $100$  和  $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时分别可使 MAPK 活性增高 1.5 倍 ( $P < 0.05$ ) 和 1.9 倍 ( $P < 0.01$ ); 若肽浓度降低到  $1.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, MAPK 活性几乎不受影响 ( $1.08 \pm 0.03$ ,  $P < 0.05$ )。可见  $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  是该肽作用的最低有效剂量。为便于比较, 本文离体实验中皆按此剂量进行, 如以循环体液量为基准来估算, 则体内实验所用剂量 ( $1.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 亦与此接近。

AVP(4-8)引起的 MAPK 活性增高被 ZDC(C)PR 所拮抗 将实验大鼠随机分为 4 组, 分别注射生理盐水(对照组)、AVP(4-8)、ZDC(C)PR 或 AVP(4-8)和 ZDC(C)PR 的混合物。在给药 2 h 后断头取脑组织并检测不同处理对脑内 MAPK 活性的影响。结果表明, 给药 2 h 后, AVP(4-8)引起海马中 MAPK 活性增高达对照组 3 倍 ( $P < 0.05$ ); 50 倍于 AVP(4-8)给药剂量的 ZDC(C)PR 不能引起 MAPK 活性的显著性变化; 而此剂量的 ZDC(C)PR 的拮抗作用达 80%。离体海马切片实验中结果也与此类似。50 倍的 ZDC(C)PR 浓度能够降低 AVP(4-8)作用的 78%, 与 AVP(4-8)单独作用组相比,  $P < 0.05$  (Tab 2)。

Tab 2. Increase (fold) of MAPK activity in hippocampus enhanced by AVP(4-8).  $n = 3$ .  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs Saline.

	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>
Saline	$1.00 \pm 0.05$	$1.00 \pm 0.09$
AVP(4-8)	$3.10 \pm 0.35^b$	$1.87 \pm 0.25^b$
ZDC(C)PR	$1.17 \pm 0.20^a$	$1.07 \pm 0.13^a$
AVP(4-8) + ZDC(C)PR	$1.42 \pm 0.30^a$	$1.18 \pm 0.17^a$

AVP(4-8)不引起 MAPK 蛋白表达量的变化 分别用 Anti-ERK I 和 Anti-ERK II 的多克隆抗体作免疫印迹法分析以检测大鼠海马组织中 MAPK 蛋白量是否因 AVP(4-8)处理而变化。将超离心所得的各组酶粗提液分别取  $30 \mu\text{g}$  蛋白进行电泳, 然后作免疫印迹检测。结果显示, 给药 2 h 组与对照组比较, 海马内 MAPK 的蛋白量无明显差异。

## DISCUSSION

精氨酸加压素 (AVP) 是一个由垂体后叶分泌的九肽。它除了具有抗利尿和升高血压的作用外, 还可影响动物的短期和长期学习记忆过程<sup>[12,13]</sup>。AVP(4-8)是 AVP 在脑内的天然酶解产物, 具有比 AVP 更强的中枢效应。本文通过对 AVP(4-8)在大鼠脑内引起的生化反应的初步研究讨论 AVP(4-8)促动物学习记忆的可能分子机制。

大鼠皮下注射 AVP(4-8)后, 海马和大脑皮层组织中 MAPK 的活性都受 AVP(4-8)的刺激而增高, 并在一定时间后出现一个峰值, 但 MAPK 的蛋白表达量没有明显变化, 表明由 AVP(4-8)引起的 MAPK 的活性变化是一种磷酸化调节的短时期的酶激活过程, 并不涉及基因的转录和表达。AVP(4-8)的作用可被 AVP(4-8)的竞争性拮抗剂 ZDC(C)PR 所阻断。海马切片的离体实验进一步说明 AVP(4-8)对海马切片的直接温育可以诱导海马中 MAPK 的活性增高, 这种增高同样可被 ZDC(C)PR 所拮抗。ZDC(C)PR 竞争结合 AVP(4-8)的特异受体从而导致 AVP(4-8)引起的胞内信号传递途径的阻断。这与大鼠脑内的受体结合实验相吻合<sup>[14]</sup>。

MAPK 对底物尤其是一些转录因子的磷酸化是信息由胞浆传向核内的必要环节。本工作从这

一环节上为 AVP(4-8)诱导的大鼠脑内与学习记忆相关的信息传递途径提供了一个有力支持。

**ACKNOWLEDGMENTS** 中国科学院上海细胞生物学研究所裴刚教授提供 PK I 及抗 ERK I 的多克隆抗体, 本组沈金焕和吴文玉提供多肽合成及纯化, 上海生理所黄华玉教授、周呈文和顾锦法同志在海马切片实验中给予了极大的帮助。

## REFERENCES

- 1 Wu JH, Du YC. Binding sites of ZNC(C)PR, a pentapeptide fragment of argipressin, in rat brain. *Acta Pharmacol Sin* 1995; **16**: 141-4.
- 2 Du YC, Wu JH, Jiang XM, Gu YJ. Characterization of binding sites of a memory enhancing peptide AVP(4-8) in rat cortical synaptosomal membranes. *Peptides* 1994; **17**: 1273-9.
- 3 Zhou AW, Guo J, Wang HY, Gu BX, Du YC. Enhancement of NGF gene expression in rat brain by the memory-enhancing peptide AVP(4-8). *Peptides* 1995; **16**: 581-5.
- 4 Cobb MH, Robbins DJ, Boulton TG. ERKs, extracellular signal-regulated MAP-2 kinases. *Curr Opin Cell Biol* 1991; **3**: 1025-32.
- 5 Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, Ip NY, Radziejewska E, Morgenbesser SD, et al. ERKs, a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 1991; **65**: 663-75.
- 6 Davis RJ. The mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *J Biol Chem* 1993; **268**: 14553-6.
- 7 Lin C, Liu RY, Du YC. Cysteinyl methyl ester of AVP(4-8), a potent agonist on the maintenance of passive avoidance in rats. *Peptides* 1990; **11**: 633-9.
- 8 Kribben A, Wieder ED, Li XM, Putten VV, Granot Y, Schner RW, et al. AVP-induced activation of MAP kinase in vascular smooth muscle cells is mediated through protein kinase C. *Am J Physiol* 1993; **265** (4 pt 1): 939-45.
- 9 Erickson AK, Payne DM, Martino PA, Rossomando AJ, Shabanowitz J, Weber MJ, et al. Identification by mass spectrometry of threonine 97 in bovine myelin basic protein as a specific phosphorylation site for mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1990; **265**: 19728-35.
- 10 Granot Y, Ernkson E, Fridman H, Putten VV, Williams B, Schrier RW, et al. Direct evidence for tyrosine and threonine phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinase by vasopressin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1993; **268**: 9564-9.
- 11 Zhou AW, Guo J, Chen XF, Du YC. Effects of AVP<sub>4-8</sub> analogs on NGF mRNA transcription in rat brain. *Chin J Physiol Sci* 1996; **12**: 81-6.
- 12 De Wied D, Gaffori D, Van Ree JM, De Jong W. Vasopressin antagonists block peripheral actions as well as central vasopressin receptors. *Nature* 1984; **308**: 276-8.
- 13 Xiong Y, Zhang CC, Zhang GH. Memory-enhancing effects of argipressin and its relationship with periaqueductal gray. *Acta Pharmacol Sin* 1994; **15**: 152-4.
- 14 Du YC, Zhou AW, Ma KY, Jiang XM, Wang PL. Characterization of a synthetic antagonist and agonists of memory-enhancing peptide. *Peptides: Biol Chem ESCOM press (Leiden)*, 1995; 35-8.

## APS 1997 年全国生化药理与生物工程新药研制与开发学术研讨会

中国药理学会中国药理学报(APS)编辑委员会将于1997年11月5-8日在广东省珠海市召开“全国生化药理与生物工程新药研制与开发学术研讨会”。会议将由珠海恒通生物工程制药公司协办。会议将邀请著名专家作有关专题报告。会议主题为总结和交流: 1) 生物化学、生物物理学、生化药理学研究进展及在新药研制与开发中的应用; 2) 生物工程的研究进展, 基因工程、细胞工程、蛋白质工程、酶工程、发酵工程等生物技术在新药研制与开发中的应用; 3) 参观考察恒通生物工程制药公司并组织座谈。会议征文要求: 来稿必须是未公开发表过的学术性论文。综述性文章请提前联系。请寄 800 字以内(中文或英文)论文结构式摘要, 包括 AIM (目的), METHODS (方法), RESULTS (结果), CONCLUSION (结论)四部分。请加盖公章或附单位介绍信, 注明工作单位、地址、邮编、联系电话与传真。务必在信封或传真上注明“药理学报会议征文”。征文截止日期为 1997 年 9 月 5 日。无论文者也可索取报名表。报名截止日期为 1997 年 9 月 20 日。本次会议注册费 500 元/人, 车旅费及食宿费自理。具体安排见报到通知。在收到您的报名之后将适时寄去报到通知。征文或报名请寄: 200031 上海市太原路 294 号《中国药理学报》编辑部 朱倩蓉收, 联系电话: (021) 6474-2629 (直线) 或 (021) 6431-1833 转 200, 传真: (021) 6437-0269。E-mail: aps@iris3.shmm.ac.cn。