

3', 5'-环化腺苷酸与遗传基因活性的调节

王身立

(湖南省涟源县第二中学)

戴君惕

(湖南省微生物研究所)

关于 3', 5'-环化腺苷酸(以下简称为 cAMP) 作为激素的第二信使物质, 国内已有不少介绍。近几年来许多研究表明, cAMP 的作用已远远超过了激素传导物的含意, 而具有相当广泛的生理作用。

cAMP 的生理作用, 大多是通过酶的影响实现的。而 cAMP 对酶的影响, 又有两个不同途径。其一表现为对酶活性的影响, 例如在高等生物中, cAMP 通过激活蛋白激酶, 进而催化糖元磷酸化酶、糖元合成酶、脂酶等的磷酸化而调节这些酶的活性; 另一途径是通过调节遗传基因的活性, 促进 mRNA 的转录而影响酶的生成。cAMP 对酶活性的影响, 国内已有介绍。本文拟集中讨论 cAMP 对遗传基因活性的调节作用问题。

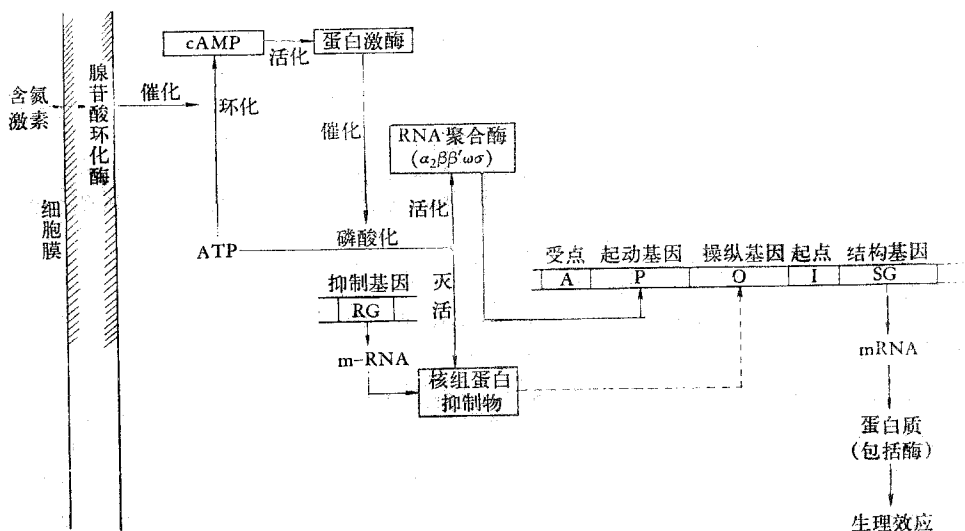
一、高等生物的基因活性调节模型

自从六十年代 Jacob 和 Monod 提出细菌操纵子模型之后, 有人猜测真核生物中也存在着类似的机制, 甚至有人借用操纵子模型来说明高等生物中某些与基因活性调节有关的问题。近年来还有不少研究者提出了高等生物遗传基因活性调节的各种模型, 例如 Crick 模型、Paul 模型、Britten 和 Davidson 模型等。当然, 高等生物比起细菌来, 它的基因活性调节机制无论在结构和功能方面都要复杂得多, 目前提出的这些模型都还缺乏直接的实验证据(细菌操纵子模型则已由大肠杆菌的乳糖操纵子分离成功而获得证实)。但在生物进化过程中, 真核生物的基因活性调节机制是从细菌操纵子的基础

上发展起来的, 操纵子的主要结构, 例如结构基因、操纵基因、起动基因、调节基因等, 在高等生物染色体中也应该存在。因此, 在实验事实尚未充分积累之前, 目前所提出的一些模型可以作为一种简化的模型或假说作为参考, 以便于对某些问题的讨论。下面我们综合目前提出的几个模型并参考细菌操纵子模型而绘出 50 页图。

如图所示, 结构基因是指导蛋白质(包括酶)合成的功能基因, 它的遗传信息先转录到 mRNA 中, 然后再翻译成蛋白质的信息。结构基因的一端是起点, mRNA 的转录从这里开始(细菌操纵子中起点的位置不同, 是包含于起动基因之中的)。结构基因通过起点与操纵基因相连。操纵基因能接受抑制基因(相当于细菌的调节基因)通过组蛋白抑制物发来的信号, 对结构基因起负调控作用。操纵基因外侧还有起动基因, 它能与 RNA 聚合酶结合, 对结构基因起正调控作用, 即起动或开启结构基因。因此, 结构基因受两个“串连式”的开关所控制, 只有当这两个开关都开启时, mRNA 的转录才能开始。起动基因外侧还有一个“受点”(这是细菌操纵子模型中所没有的)。受点能结合“去稳定物”, 这是酸性蛋白之类的多聚阴离子化合物, 它与受点结合后, 引起 DNA 模板局部螺旋度降低, 使 RNA 聚合酶从受点通向起动基因。这时如果操纵基因上没有抑制物, RNA 聚合酶就可以一直达到结构基因的起点, mRNA 转录即可开始。

图中其它部分的内容将在以下各节中逐一详细说明。



高等生物中 cAMP 调节遗传基因活性的可能性

二、cAMP 解除核组蛋白对遗传基因的抑制作用

cAMP 可以催化组蛋白的磷酸化。高等生物细胞核中的组蛋白构成“遗传之锁”，即遗传基因活性的抑制物。在高等动物组织中已分离出组蛋白激酶，该酶被 cAMP 活化后，即催化 ATP 分子中的磷酸基向组蛋白分子中一定区域的丝氨酸残基转移，使后者发生磷酸化。在体内实验和体外实验中对鼠肝细胞核组蛋白的研究都证实了这一点：

$$\text{cAMP} \xrightarrow{\text{激活}} \text{组蛋白激酶}$$

$$\text{组蛋白} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{组蛋白激酶}} \text{磷酸化组蛋白} + \text{ADP}$$

核组蛋白被磷酸化之后，即失去抑制作用，从而使结构基因表现活性，通过 mRNA 指导蛋白质的合成。

在细菌中，对应于高等生物的核组蛋白而抑制遗传基因活性的是阻遏蛋白。但 cAMP 并不通过阻遏蛋白起作用，而是与 CAP (catabolite activator protein) 结合并使之活化。活化的受体蛋白能与操纵子中启动基因结合。这时如果阻遏蛋白已在诱导物的作用下失效，mRNA 的转录即可开始。由此看来，cAMP 对细菌和高等生物的作用途径之一，虽然都通过控制 mRNA

的转录，但作用方式的具体细节却有所差异。对于高等生物，cAMP 是通过使核组蛋白磷酸化而解除对 mRNA 转录的负调控；而对于细菌，cAMP 则作用于启动基因以正调控方式促进 mRNA 的转录。在细菌中，阻遏蛋白对转录的负控制是另外由诱导物来解除的。

三、cAMP 对 RNA 聚合酶的活化作用

mRNA 的转录除了要有活化的遗传基因 DNA 模板之外，还需要 RNA 聚合酶的催化，使核苷三磷酸聚合成 mRNA 大分子。

RNA 聚合酶由主酶 (Core) 和 σ 因子组成。主酶包括五个蛋白质亚基，即两个 α 亚基，一个 β 亚基和一个 β' 亚基，以及一个 ω 亚基。因此 RNA 聚合酶的全酶可写为 $\alpha_2\beta\beta'\omega\sigma$ 。

实验表明，cAMP 能使 σ 因子磷酸化，从而激活 RNA 聚合酶，促进 mRNA 的转录。在细菌中曾经发现， σ 因子能辨认操纵子上启动基因中的起点信号 (R 点)，使得 mRNA 的转录从一定的部位开始。没有 σ 因子的作用时，虽然也能进行转录，但转录是无规则地从 DNA 模板上的任何一点开始，因而合成的 RNA 分子长短不齐，不能翻译成具有正常功能的蛋白质。

(下转第 60 页)

体(如R因子)引起的,则产生钝化抗菌素的各种酶,如对青霉素产生 β -内酰胺酶,对氯霉素产生乙酰化酶,对链霉素产生腺苷化酶和磷酸化酶。这个发现是有实用价值的,它告诉我们,假定药物抗性是质体决定的,那么改变药物的化学结构,不使酶钝化,抗菌素是防治抗药性菌感染的途径之一。

抗菌素作为正常代谢的结构类似物对阐明核酸的代谢途径和细胞壁合成曾起了一定的作用。抗菌素对细胞质膜功能的影响,主要是由于与真核细胞质膜中的各类固醇及原核细胞质膜的脂类中游离的磷酸盐发生作用而造成的,有些作用于原核细胞质膜的抗菌素对能量代谢也有影响。

抗菌素对生物作用的范围很广,前述之外,尚有对细胞器、形态建成及分化和离子代谢等影响。

抗菌素的选择毒性,不论在实践上还是在理论上都是非常重要的,正因为有了选择毒性,我们才能在不影响人体的生理机能的状态下杀死致病微生物;正因为有了选择毒性,我们才能利用它来研究生化过程。因此,选择毒性的研究是重要的研究课题。

我们相信,随着分子药理学和分子生物学以及新技术的发展,抗菌素的作用机理将得到进一步阐明。不难设想,有可能在此基础上研制出理想的药物,而它作为生物化学和分子生物学的工具也更能发挥其作用。

(上接第 50 页)

这方面,对高等生物也可能存在类似的机制。

四、激素通过 cAMP 调节遗传基因的活性

大量实验资料证明,高等动物、昆虫和植物中都有许多激素通过调节遗传基因的活性而起作用。根据“第二信使”学说及其实验事实,目前可以肯定高等动物和人体的蛋白质激素、多肽类激素以及肾上腺素(可统称为含氮激素)是通过激活腺苷酸环化酶,促进 cAMP 的生成,进而发挥上述作用的(见图)。

随着研究的进展,发现 cAMP 作为“第二信使”的含意可能比 Sutherland 最初提出的概念要更为广泛。一些实验表明,高等动物的甾类激素,以及某些植物激素,例如赤霉素、吲哚乙酸、细胞分裂素等,它们的作用也可能与 cAMP 有一定关系。昆虫激素方面,也发现心侧体提取物中的血糖上升因子(hyperglycemic factor),它的生理作用与 cAMP 有关。动物的甾类激素、昆虫激素和植物激素的作用是否也通过 cAMP 这个“第二信使”,目前还是一个争论中的问题,需要累积更多、更充分的实验证据才能作出结论。