

DNA 与蛋白质相互作用研究的新动向

DNA 与蛋白质的相互作用,已是分子生物学研究活跃的领域之一,目前大家认为 DNA 是一个结构与功能呈动态的生物大分子。它与蛋白质、多聚酶、合成酶、解链蛋白、组蛋白调控蛋白等相互作用,产生了复制、转录、转译、转位等重要过程。但从三维结构上研究还只是开始。最近, D. Davis 简介了与 DNA 结合的二种蛋白。

一种为 λ 噬菌体的 Cro 蛋白,分子量为 7351,单体的分辨率为 $2.8 \text{ \AA}$, 常为二聚体,可与 λ DNA 三个位点结合,每个位点呈现双折(迴文)对称。从 Cro-DNA 复合物分析, Cro 与 DNA 结合相当于 17 个核苷酸的长度。结合后可以避免双螺旋大沟位点鸟嘌呤的甲基化和磷酸基的烷化,但小沟上腺嘌呤却不能防止。进一步研究表明, Cro 上 *gln* 27 到 *Ala* 36 的蛋白表面突出,与 DNA 双链相结合,离二聚体另一个亚基,相当双链的 $34 \text{ \AA}$, 每个链与中点连线的倾角为 32° 。在 B-DNA 上沟部分的这些构造模型,只与双螺旋右手螺旋设想相吻合。

另一个调控蛋白是 CAP,它与 cAMP 形成复合物,分辨率为 $2.9 \text{ \AA}$, CAP-cAMP 复合物与 DNA 相结合,经研究,与 Cro 结合不一样,是与双螺旋左手螺旋 B-DNA 的沟相结合,左手螺旋结构 Z-形式 DNA 的发现,支持了这个解释。目前分析 d(CGCGAA TTCGCG)十二核苷酸结晶的结构,表明它与经典的右手螺旋

B-DNA 有明显的区别。但不知这二种结构是否在 DNA 中共存。

最近有人报告把已知大小的 dG-dC 寡核苷酸片段插入到用限制性内切酶切下的片段中去,然后用圆二色仪。核磁共振分析表明,那些改变了序列的结构的行为,与增加盐浓度诱发 B $\rightarrow$ Z 改变的构象一样,而没有改变序列的则无此现象,这说明右手螺旋与左手螺旋是共存的。在溶液中用盐诱发 DNA 由 B $\rightarrow$ Z 构象改变是探测左手螺旋的实验基础。Sarma 及其同事用 Poly (dG-dC), Poly (dG-dC) 在高盐中进行质子核磁化学分析,其位移资料,理论计算与 Z-DNA 相当。改变了的共聚物胞嘧啶的完全甲基化,几乎与生理上需要的盐浓度相同,进行由 B $\rightarrow$ Z 的过渡,比起不甲基化,盐浓度相差很大。已知真核生物中 C5 的甲基化与基因调控有关,所以有人推测,生物任何功能,实际上都与 DNA 双螺旋 B $\rightarrow$ Z 有关。新近对 DNA Z 型特异抗体的产生就是有力的证据。Z-DNA 型上某些原子,例如鸟嘌呤的 8 位 C 比在 B-DNA 上更易暴露,这 C-8 位点易与三环芳香碳氢化合物的衍生物:致癌因子乙酰氨基荧光素相结合。在“Ames 测定”中,沙门氏菌的组蛋白基因也含有一丛改变着的 dG-dC,也就是所谓突变的热点。

陈 慎 供稿

脂质体在遗传工程中的应用

磷脂所形成的人工膜小囊泡——脂质体为遗传工程的研究提供了新的手段,科学家们正在把包括药物在内的许多化合物包装到脂质体中,如 Makins 和 Holt 等已用脂质体作为载体将外来的基因插入到细菌当中。这个外来的基因将细菌细胞变成了生产外源化学药品或药物的工厂。用脂质体做基因的载体非常有效,它可以用于许多细菌的品系,从商业生产角度看,这些细菌品系比目前广泛应用的大肠杆菌 *E. coli* 更有应用的潜力。

如何使脂质体进入动物细胞,在这方面科学家们已经作了很多研究 (New Scientist, Vol.88, 150)。他们发现当磷脂同水溶液混合后形成非常有规则的结

构——脂质体——在其内包着一些液体。这样,将治疗癌肿的药物:氮甲蝶呤包在脂质体小囊泡内被注射进病人的血液中,顺着血流,治疗药物就可以找到发病的位置。当用红外线照射发病的准确部位时,脂质体的壁产生变化而使抗癌药物释放出来,从而提高了治疗效果。Makins 同 Holt 用同样的技术去制造包有 DNA 片断的脂质体:将 DNA 片断溶解到水溶液中,并加入少量的“营养物质”来保持 DNA 有生物活性。脂质体就把基因包于其中,这样一个外来的基因就被这个人工膜囊保护起来。

这样的脂质体在遗传工程中有什么用途?目前,人们一般都用细菌的质体或病毒作基因载体,将外源