

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 $\text{gln } 27$ 到 $\text{Ala } 36$ 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 Ecoli 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治癌药物释放出来,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

的基因转入大肠杆菌中,从而使细菌产生诸如干扰素之类的蛋白质。然而大肠杆菌很娇嫩,不适于在商业上大量的长时间的发酵生产,于是一种对人类既不致病而又能产生抗生素的微生物——链丝菌作为一个潜在的受体菌越来越受到人们的重视。

遗憾的是,质体和噬菌体对链丝菌来说都不是理想的基因载体。因为载有能合成人的干扰素的基因的大质体很难进入链丝菌细胞,而如果用噬菌体作基因载体,虽然能够改善外来基因的转化效率,然而受体菌

最终却被噬菌体所裂解。人们期望脂质体可将载有外源基因的大小小的质体包装起来转入到链丝菌细胞中,从而克服了用噬菌体作基因载体的弊病,这样我们便可从培养液中提取抗生素,而从链丝菌中提取为外源基因编码的,像干扰素等类的有用物质,达到一举两得的目的。

普国忠摘译自 New Scientist, 7,
351, 1981.

国际“年龄和肿瘤研究”讨论会摘要

编者按: 1980年9月底在华盛顿召开了一次“国际年龄和肿瘤研究”讨论会,这里选了一些摘要介绍给有兴趣的同志。

转化细胞的生物化学

精确测定了两种产生癌的蛋白质在细胞内的位置。一种是鸡癌病毒,另一种是小鼠癌病毒。用一种新电子显微镜方法观察,两种蛋白质密集于细胞膜内侧,小鸡癌蛋白(但不是鼠蛋白)有较高的浓度,当细胞间相互接触时,细胞间有规律地通讯和传递信息,实验结果表明,这种类型的癌蛋白首先在膜上起作用,然后发信号给核。由核诱导细胞的不正常生长。

癌细胞的细胞遗传特征

某些染色体的变化在各种类型急性白血病患者中可重复地看到。有些特别的染色体位移是与特殊的白血病亚型有关,已证明白血病的发生随年龄而增加,急性白血病尤其明显。在白血病患者中某些染色体的变化频率也随年龄增加而增加。

细胞表面结构

癌细胞有不同于正常细胞的表面特性,癌细胞相互附着作用比正常细胞要差。其分子基础正在研究中。1972年提出一种细胞表面膜的分子结构模型“流动镶嵌模型”,并得到普遍承认,最近,作者探索了细胞表面膜下哪些分子参与了细胞间的吸附,并在成纤维细胞中发现了一种新蛋白质(叫 vinculin),当成纤维细胞由于 Rows 肉瘤病毒感染而转化时,就失去附着特性,而 vinculin 在细胞内也发生了化学变化(磷酸化)。对此作深入研究将有助于了解细胞癌变的分子机理。

珠蛋白基因的分子组成

对在五年前还不可想像的一些遗传学的研究,由于应用了克隆基因使它成为可能。应用这些技术对血红蛋白(红血细胞运输氧的分子)的主要蛋白质——珠蛋白的基因进行了克隆和结构的测定。这工作导致三种关于高级有机体内基因性质结论,而这些是无法从

经典遗传学获得的:

(1) 基因是由间断小片和 DNA 片段编码的,编码前离散的信息必须组装,因而在基因表达前先有一个组装加工过程。

(2) 基因编码有着比预计的更为复杂的位点,例如:有许多珠蛋白基因,它们中有一些是不活动的,另一些是活跃的,但它们共同组成了多基因族。

(3) 染色体 DNA 在进化过程中比预期的典型的突变体特性更容易改变,大片段 DNA 可以删节或增加,在进化过程中染色体结构可以说是戏剧性地改变着。

这些基本的遗传事实必须在研究各种疾病和致病作用中作为遗传基础来考虑。

将遗传因子转移到哺乳动物细胞

正常的发育过程以及它可能的异常结果如:癌、老化以及由老化引起的疾病,用生物化学和遗传学方法研究是最好的。可惜,常规的遗传方法不能轻易地用到人和一些长寿命的高等动物。因此采用了一种新的研究人类遗传学的方法——从机体取下细胞,然后进行组织培养。这就是体细胞遗传学,用这种方法已完成了 400 个人基因图谱,在今后五年里预计将有上千个基因图。这种遗传信息对于了解退行性疾病和采用预防和治疗是极为重要的。

细胞运动的控制

单个细胞的细胞质可以分割成小的部分,这些部分能移动到其他部分中去。设法控制细胞运动,如能找到一二个在单个细胞内移动的协调中心是十分有意义的。这些控制中心似乎“操纵着”整个细胞,使它沿着某个径迹运动,甚至于使细胞在它的空间环境中启动这种运动,如果能找到这种控制细胞运动中心,并加以分析,那么可以了解如何对恶性性变和癌变的运动行为加以干扰。

(下转第 79 页)