



欧洲分子生物学实验室

Kendrew 答记者问

(John Cowdery, Kendrew 是英国剑桥 MRC 分子生物学实验室的副主任, 是血红蛋白晶体结构的学术权威, 现在是欧洲分子生物学实验室的负责人。曾获 1962 年诺贝尔化学奖。

——编者)

问: 欧洲分子生物学实验室成立至今已六年, 请讲讲成立这样一个欧洲机构, 有什么必要?

答: 一些设备不是一个国家建立得起来的, 有了这样一个欧洲组织后很解决问题。比如汉堡的 Desy (同步加速器) 是目前世界上能给出最强的 X 线的装备, 它所给出的 X 线要比一般 X 光管强几千倍。这样强的 X 线正好能够用于进行生物学研究。由于生物系统含有大量水, 只能给出极弱的 X 线图型, 只有 X 线能量愈大, 对生物材料才十分有用。目前 Desy 就有一支很好的队伍在进行生物学研究。又如, 法国 Grenoble 的 Lançevin 研究所的极强中子源也是这样一种生物学研究工作很需要的装备。在这里可以集中各国优秀科学家来一起工作。

问: EMBL 目前有几个实验室?

答: 有三个方面的实验工作, 即一、细胞生物学, 包括 DNA 重组工作。这项工作是 EMBL 目前最强的一支队伍在进行; 二、生物结构。采用物理技术研究生物大分子、细胞组分和细胞器等结构; 三、仪器组。EMBL 大约有 50% 的活动放在发展生物学研究用的仪器技术上。

问: EMBL 目前有多少工作人员?

答: 包括固定人员(职员), 预备博士, 以及访问学者(时间长短不一), 共计 150 人。

问: 能否举例说明研究工作受到仪器技术强烈的影响?

答: 例如电镜, 扫描电镜的分辨率比较低, 80—100 Å。透射式电镜尽管分辨率可达 3—4 Å, 但一旦应用到生物样品, 实际上不会比 20—30 Å 更好了。目前发展的扫描透射式电镜, 分辨率可达 3—4 Å。另外, 在提高分辨率问题上还应该考虑低温 (4°K 以下), 因为电镜在生物学研究中是占有十分重要位置的。

问: 去年有那些显著的工作?

答: 一、有几个组在进行生物膜的工作; 二、关于

病毒入侵细胞的研究, 它们是如何入侵的, 通过这些研究希望有一天能得到流感疫苗; 三、DNA 重组, 从病毒、细菌, 一直到高等有机体, 细胞内的 DNA 都是一样的, 但是它们分化成肝细胞, 脑细胞, 肌肉细胞……, 开关在那里? 什么时候开什么, 关什么, 这都是最有趣的问题。

问: 今后的计划如何?

答: 和物理学不一样, 物理学愈探索愈走向微观, 目前探索的是基本粒子。而生物学的探索愈来愈趋向于系统的复杂性, 比如对人脑的研究。究竟怎样来研究这样复杂的系统? 这些便是今后的研究方向。

(摘自 *Endeavour*, 1980, (4))

红血球膜的新分离技术

——分子过滤法

对大容量人红血球膜的分离, 采用分子过滤法进行时, 血影细胞很快留在过滤器管道中, 而血红蛋白则通过管道流走。在这个系统中, 若干冲洗过的密集的红血球的分离在几小时内即可完毕, 并且丝毫不影响血影细胞膜的活性。完整的红血球在等渗溶液中于管道内循环 16 小时, 只有 3% 发生溶血现象, 在扫描电镜下也只有 3% 变形, 所有的血影细胞膜形态学上十分相似。此法提取多肽成分和乙酰胆碱脂酶都十分理想。

(摘自 *J. Biochem. Biophys. Methods*, Vol.

4 (1), 1981.)

快速断流微量热计

用一个热敏电阻和一个交流电桥组装的快速断流微量热计。时间分辨率由于受热敏电阻的反应, 约为 3 微秒 ($t_{1/2}$), 灵敏度为 $100 \mu^\circ\text{C}$ 。反应用的反应物为 0.3 毫升。微量热计在 2%、2 秒种内是绝热的, 每隔 5 分钟可以重复试验一次。热敏电阻反应时间和热的损耗, 可以用一个专用计算机 (NEST) 来校正。从测定 NaOH, HCl, NaHCO_3 及 HCl 和甘氨酸和 CO_2 的结果看完全与已知动力学和热力学数值相符, 实验误差小于 2%。

(摘自 *J. Biochem. Biophys. Methods*, Vol.

4 (1), 1981.)

控制细胞增殖的基因

真核生物细胞增殖的控制有一种吸引人的假说, 这种假说认为: 增殖的控制发生在 G_1 期中 DNA 复制开始以前的某个特定的时间。哺乳类细胞中 G_1 期这个控制增殖的时间称为“限制点” (“restriction point”,

参见 Pardee, A. B.,: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 1286, 1974.)。酵母 *S. cerevisiae* 芽殖中这个控制点称为“起点”(“Start”, 参见 Harwell, L. H., *Bact. Rev.*, **38**, 164, 1974; *J. Cell Biol.*, **77**, 627, 1978.)。用不同方法迫使细胞静止,就是使它们在这个 G₁ 期的控制点上被封阻,被转移到有利于增殖的条件下时,细胞必需先经过此点才能进入有丝分裂周期。

酵母 *S. cerevisiae* 中细胞增殖的控制曾由 Hartwell 及其同事用遗传学的方法加以研究,鉴定出一种基因 *cdc 28* 的功能是细胞穿过“起点”以前所必需。他们认为细胞在穿过起点以前,先要检查一下各种条件,例如,细胞的大小,营养物质的供应水平,以及是否存在促进接合和形成孢子的条件。如果这些条件都能满足细胞增殖的要求,细胞就开始一轮新的有丝分裂周期。如果条件不具备,那么细胞就静止而进入稳定时期,或者分化而参与接合作用或形成孢子。

最近, Sudbery, Goodey 和 Carter (*Nature*, **288**, 401, 1980.) 的报道,把酵母的遗传分析又推进了一步。他们分离出两个 *whi* 基因突变株与细胞的增殖控制有关。这两个突变株的细胞能在体积不到野生株酵母细胞那样大时就出芽和分裂。*whi 1* 突变株的细胞,不论在指数生长期还是稳定时期都比正常野生型菌株细胞小,而 *whi 2* 突变株则主要在稳定时期表现细胞体积的缩小。用限制营养的方法迫使这两个突变株静止时,它们并不能因为“起点”封阻而进入稳定时期。它们的团块停止增大,但是继续开始新的细胞周期并且进行分裂。当它们最终停止增殖时,细胞的体积就缩小了,细胞的生殖能力也比正常的野生型菌株为低,而且在细胞周期中的封阻点,也在时相上落到了正常细胞被封阻的“起点”后面。在这两种突变株中,细胞从增殖状态有秩序的向静止状态过渡所需要的基因功能显然是有缺陷的。

据认为,哺乳类细胞如果失去“限制点”控制就可能变成恶性(引自 Pardee),其结果是细胞被移到有利于静止的条件时不能在 G₁ 期的适当时间堆积。如果是这样,那么酵母的 *whi* 突变株就可能和某些类型的恶性生长细胞株相似。因此进一步研究酵母中的 *whi* 和 *cdc* “起点”突变株,对进一步搞清哺乳类细胞的恶性增生问题可能也是有意义的。

(摘自 *Nature*, **288**, 319, 1980)(情)

分泌蛋白质的信号

大部分由细胞分泌的蛋白质在 N 末端带有由 20 至 30 个氨基酸组成的肽链,蛋白质通过细胞膜后,该肽链就已被肽酶切掉,因此认为它是分泌蛋白质的信号。最近哈佛大学的吉尔伯特 (W. Gilbert) 研究组阐明了,原核生物的信号也能使之分泌真核生物的蛋白质 (K.

Talmadge et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **77**, 3369, 1980)。

他们将原核生物的青霉素酶基因和真核生物的前胰岛素基因连接起来,将连成的 DNA 插入质粒 pBR 322 后,再把该质粒导入大肠杆菌 K12 株,产生的蛋白质是:青霉素酶信号部分(全部或一部)加青霉素酶的最初部分,加前胰岛素信号部分(全部或一部),加胰岛素原。然后用胰岛素抗体,测定分泌到位于细胞膜与细胞壁之间的周质 (periplasm) 和仍留在细胞质内的蛋白质的量,计算出分泌到周质的百分比,结果如下:

青霉素酶信号	前胰岛素信号	分泌率
完整	大致完整*	>90%
完整	无	>90%
部分**	大致完整*	>90%
部分**	部分***	<10%

* 24 个氨基酸之中,缺前 3 个

** 只有前半部分

*** 只有最后 7 个氨基酸

现已弄清,原核生物的分泌信号和真核生物的分泌信号可互通通用。该研究成果不仅在理论方面有着深刻的意义,而且在应用方面也很重要。例如采用重组 DNA 技术,用大肠杆菌生产人类激素、干扰素和酶等,现已取得很大进展,但必须将产生的蛋白质尽快分泌到菌体外,否则回收率就会降低,这正是目前存在的关键问题之一。而根据上述发现,将分泌信号的 DNA 添加到蛋白质基因之前,此问题将有可能得到解决。

(李晔摘自“科学”(日文)**50**(11),742,1980。)

人干扰素氨基酸顺序的测定

有三个研究组于 1980 年 6 月几乎是同时测定了人干扰素的氨基酸顺序,日本癌症研究所和比利时根特大学分子生物学研究所、瑞士苏黎世大学分子生物学研究所分别测定了成纤维细胞干扰素,白细胞干扰素的氨基酸顺序。他们均采用重组 DNA 技术,分离并获得了与 mRNA 互补的 cDNA,再从 cDNA 的核苷酸顺序推出干扰素的氨基酸顺序。结果表明成纤维细胞干扰素和白细胞干扰素都是由 166 个氨基酸组成,但两种干扰素的信号顺序的氨基酸数目却不相等,前者是 21 个,后者是 23 个。另外这两种干扰素有 29% 的氨基酸顺序 (45% 的核苷酸顺序)是一致的,由此可见这两种人干扰素是从同一个祖先进化而来的。

这一成果不仅为阐明干扰素的生物进化提供了资料,而且也研究干扰素的结构与功能及彻底了解其作用机制提供了必要的化学基础。

(摘自 *Nature*, **285**, 536, 542, 547, 1980.

Gene, **10**, 1, 11, 1980)