

基因调控新线索

基因调控是现代分子生物学的中心问题。分化细胞的特定基因在特定时间由什么起动？这是发育生物学问题的核心，也是癌分子基础研究的重要内容。它的解决还是基因治疗得以广泛应用的前提。尽管这一问题远未解决，却开始有了眉目。

过去几年研究者发现了几个强化因子 (enhancers)。这些碱基序列位于活性基因的前面或后面，似可起动它，即显著增加其活性，因此取名为强化因子。同时还分离出强化因子起作用所必需的蛋白质。

三年前斯特拉斯堡大学医学院 P. Chambon 和国立癌症研究所的 G. Khoury 等独立地发现一段长 72 个碱基对的重复序列，它对猴肿瘤病毒 SV 40 早期基因的表达似乎是必不可少的，而这些早期基因在病毒进入细胞时首先表达。

不久苏黎世大学的 W. Schaffner 等在另一种肿瘤病毒的 DNA 中，国立癌症研究所的 Khoury 和 B. Levinson 在逆转病毒 (retroviruses)、即致癌 RNA 病毒中也发现了这种序列。这些序列不管位于基因前或是后，也无论是正常或反向定位，都能起动基因。而且，有些强化因子尽管远离被起动基因达五千至一万个碱基，依旧能起作用；实际上它们能够起动邻近的任何基因。它们是否起动某基因好象主要决定于强化因子与此基因之间 DNA 序列的种类，例如插入其它基因能够阻碍强化因子的效应。

不过这都是病毒基因序列的效应。谁也没有理由认为这些强化因子对正常组织特异性细胞基因表达有何影响。然而在细胞 DNA 中寻找类强化因子序列至少是有道理的。尽管不同病毒强化因子的核苷酸序列很不相同，但好象共有一个核心核苷酸段。在人和实验动物细胞中已发现了这样的强化因子共同序列，但它能否起动特定基因，尚待证明。

1983 年夏，有三个研究组分别发现强化因子可起动抗体产生细胞的免疫球蛋白基因。这是强化因子可活化细胞基因的第一个令人满意的证明。半年后，加利福尼亚大学的 M. Walker 和 W. Rutter 等发现了可起动胰岛素产生细胞的胰岛素基因的一类强化因子序列和能起动糜蛋白酶产生细胞糜蛋白酶基因的一类强化因子序列。Rutter 指出，这两个强化因子与已发现

的其它强化因子一样，不论位于基因前或后，也不论是否定位逆转，都能起作用。但意想不到的是它们的 DNA 序列却不相同。这意味着研究工作不只是简单地筛选强化因子共同序列。而且即使发现了它，或许并无起动作用。

这些序列如何起作用？测定胰岛素和糜蛋白酶强化因子所基于的假定是：存在着一种可溶性分子，或许是一种蛋白质，它能识别强化因子，并能以某方式与之相互作用。例如，一种只能在胰岛素产生细胞内见到的蛋白质可与胰岛素强化因子结合，并改变基因邻近染色体的结构。结果 RNA 聚合酶与之结合，并开始复制此基因。但至今未发现此种蛋白质。不过国立关节炎、糖尿病、消化与肾病研究所的 G. Felsenfeld 等已发现具有多种强化因子识别器特征的蛋白质。Khoury 认为他们已碰到了强化因子蛋白质。

Felsenfeld 一直对基因活化时染色体结构的变化有兴趣。在正常情况下，DNA 由蛋白质包裹着，并紧紧地缠绕在小小的组蛋白上，致使核酸酶实际上不能接近它，否则会使之降解。但在基因起动时，染色体结构发生变化，于是核酸酶可以接近它。

约三年前，Felsenfeld 及其助手发现 β -珠蛋白基因中有核酸酶超敏区。他们用限制性酶将其从红细胞中分离出来。超敏区长 115 个碱基对，定位于珠蛋白基因的上游。随后他们找到了可导致核酸酶超敏性的蛋白质。它好象只出现在红细胞中，并仅仅在珠蛋白基因活化时出现。它不可使珠蛋白基因对核酸酶高度敏感。Felsenfeld 希望能证明它是一个转录因子。至于超敏区是不是强化因子，还有待证明。

多数研究者断定，这样的调节蛋白质只存在少数几种。在分化过程中，可能有某种方法起动一小组编码这些蛋白质的基因，使珠蛋白或胰岛素等不同细胞基因活化。Rutter 说：“重要的是它实际上把我们的注意力集中到过去并不了解的分化问题上。分化的奥秘我们尚未搞清，却已掌握了研究它的有力方法。这绝不是事情的结尾，而肯定是个开头。”

[Science, 224, 588, 1984.]

中国医科院首都医院 贺新年等译]