

- 18 Thiers V, kremsdorf D, Schellekens H *et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis-B₂seronegative subjects. *Lancet*, 1988; 2:1273
- 19 Li J, Tong S, Vitvitski L *et al.* Rapid detection and further characterization of infection with hepatitis B virus variants containing a stop codon in the distal pre-C region. *J Gen Virol*, 1990; 71:1993
- 20 闻玉梅. 乙型肝炎病毒核心基因突变株的发现及其意义. 中华医学杂志, 1990; 70:664

造血调控因子及其受体转录调控机制的研究进展

贺福初 吴祖泽

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

提 要

综述了5种集落刺激因子(CSF)、红细胞生成素(EPO)、5种白介素、干扰素、肿瘤坏死因子、白血病抑制因子、干细胞抑制因子、2种CSF受体(R)、EPOR和两种白介素R等转录调控分子机制的研究进展。

关键词 集落刺激因子, 白介素, 抑制因子, 受体, 转录调控

造血调控因子及其受体在髓系、淋巴系细胞增殖、分化过程中承担着至关重要的调控作用。其调控作用首先决定于内、外环境因素对其基因表达的调控。表达调控的关键则在于转录这一环节。因此, 近年来人们对造血调控因子及其受体转录调控的分子机制进行了广泛、深入的研究。现将其进展分集落刺激因子(CSF)、白介素(IL)、其它造血调控因子和造血调控因子受体等四方面作简要概述。

1 CSF的转录调控机制

1.1 multi(多系)-CSF(IL-3)^[1,2] 在WEHI-3T细胞株中组成性表达, 在正常T淋巴细胞或NK细胞中只在激活后才表达。在其转录起始点上游存在TATA盒(-24bp)、富GC区(-45bp)和CAAT盒(-80bp)。在第二内含子内存在14bp的9个重复序列, 它们组成两个增强子核心序列。其中CCTCCC类似于SV40早期启动子中的CCGCCC。这些真核基因中普遍存在的调控序列在IL-3基因中的存在提示它有着与其它真核基因相似的转录调控机制。此外, 在上游区还存在NF(核因子)-IL3-

A(GATGAA TAAT), AP(激活蛋白)-1, CK(细胞因子)-1及-2(此两位点在多种细胞因子基因的上游区均可见到), AP-2等结合位点, 其中NF-IL3-A, AP-1位点与T细胞中IL-3转录的正向调节相关, 且后者辅助前者, CK-1, -2则作用很小。NF-IL3-A与OCT(八体结合蛋白)-1及-2, pit(脑垂体特异转录因子)-1识别位点的序列相近, 是两者间的一负调控区NIP而不是NF-IL3-1, AP-1结合蛋白与IL-3的诱导性、细胞特异性表达相关。IL-3在WEHI-3细胞中的组成性表达则是由于IAP(intracisternal A particle)基因组内LTR插入到IL-3基因5'端从而激活的缘故。

1.2 GM(粒单系)-CSF^[3,4] 除在人MoT细胞株中组成性表达外, 一般均在T淋巴、成纤维、内皮、巨噬细胞中诱导性表达。与IL-3相同的是, 它也有TATA盒, 但在Mo细胞中未发现其基因重排。其上游存在NF- κ B位点, 已证明它对经PHA或tax(分裂原)刺激后T细胞内GM-CSF的诱导转录十分重要。

上游区 d(GT)₁₄形成的左手螺旋可行使增强子功能. 在-57至-24区域存在3个CATT(A/T)重复序列. 其中两个为T细胞中分裂原诱导的GM-CSF表达所必需. 在-40至-54区则存在保守的淋巴因子元件(CLE0). PMA或A23187(分裂原)刺激T细胞表达GM-CSF时必需此元件. 它与NF-CLE0a两核因子结合. 前者识别CLE0 3'端, 后者识别5'端, 中间重叠, 分别为正、负向调控. 内皮细胞中GM-CSF基因内的CK-1及-2对TNF(肿瘤坏死因子)- α , IL-1 β 无反应, 参与此诱导反应的是接近TATA盒的另一区域.

1.3 G-CSF^[5,6] 在多种肿瘤细胞株中组成性表达, 在T, 巨噬, 内皮, 成纤维细胞中诱导性表达. 已知三个顺式调控元件参与内毒素诱导单核/巨噬细胞表达和肿瘤细胞组成性表达G-CSF. 位于TATA盒上游的ATTTG-CAT通过与OTF(寡聚体转录因子)-2样的核因子结合发挥转录激活作用. GAGATTCCCC元件与NF- κ B转录因子的识别序列十分相近. 这一序列由于在GM-CSF, IL-3基因上游均存在, 因此相继被命名为CSF盒、CCE(cytokine consensus element)和CLE-1(conserved lymphokine element-1). 其生理功能的报导尚不统一. 第三元件的序列不同于已知的任何启动子元件, 长约40bp. 巨噬细胞株的核因子结合于NF- κ B样元件的下游而不是CLE-1. 人肿瘤细胞株CHU-2, SK-HEP-1, U-87MG中G-CSF的组成性表达是由于细胞内自身存在作用于G-CSF启动子区域的核激活因子. 这种机制类似于GM-CSF而与IL-3不同. CK-1通过与转录因子NF-GMa结合参与G-CSF启动子对TNF- α , IL-1 β , tax的反应. 鉴于: a. 多种细胞含NF-GMa, 而CK-1只在成纤维细胞中表现增强子活性; b. GM-CSF基因中虽存在CK-1, 而无论是在成纤维细胞还是T细胞中均不能接受诱导而表达. 目前认为CK-1邻近的序列和NF-GMa的状态都可能影响DNA蛋白质复合物的构象从而使这一元件表现不同反应.

1.4 M-CSF^[7] 典型的TATA盒代之以CATAAA, CSF基因中常见的GC盒出现两次, 另外还有三个典型的增强子序列(TG-GAAAG, GGGAAAG, AGGAAAG), -85至-127间存在一串GT序列, 它可形成Z型结构而行使正、反调控的功能. M-CSF的转录、翻译起始点相距181bp, 中间含有CK-1及-2以及AP-1位点. C3H10T1/2细胞中存在能结合此片段的蛋白, -406至-344区存在能对TNF诱导响应、且与NF- κ B位点相似的增强子. 它与人髓系细胞组成性表达的一种核蛋白结合. 此外, 另一种TNF诱导的核蛋白也能与之结合. TNF诱导的核蛋白结合于此增强子的鸟嘌呤残基上.

1.5 Eo(嗜酸系)-CSF(IL-5)^[3,4,8] 人、小鼠Eo-CSF的转录起始点以及上游的调控序列与人、小鼠的GM-CSF极为相似. 紧靠转录起始点存在TATA样序列, 再上游则是TCATTCCTCXATTA(CLE0). 核因子NF-CLE0a及b与此结合从而激活T细胞内Eo-CSF的表达. 此外还存在CK-1元件. 它通过与NF-GMa结合介导Eo-CSF基因对PMA, TNF- α 的反应.

1.6 EPO(红细胞生成素)^[9,10] 即使在无诱导的情况下也能在正常肝、肾组织中表达, 在贫血、低氧和CoCl₂处理下转录会更高. 基因上游-80至-30区缺少CAAT, TATA盒, 也没有CLE. 在-378上游的1192bp片段中存在能响应CoCl₂, 低氧诱导的启动子和增强子. 其反式作用因子虽在Hep3B肝癌细胞中可见, COS细胞则缺乏. 3'UTR(非翻译区)中poly(A)位点下游120bp处存在增强人EPO转录的元件, 其功能与所在位置与方向无关. 转基因鼠实验表明, -400bp处存在肝组织特异的启动子和增强子, 而在-400至-6000区存在负调控元件. 肾组织特异的调控元件则位于-6000更上游.

2 白介素(IL)转录调控的分子机制

2.1 IL-1^[11] 分 α , β 两种类型, 对人IL-

1 α 基因的序列分析表明,其上游虽不存在典型的 TATA, CAAT 盒,但存在 TATA 样序列 (TACAAAA). 靠近 TATA 样序列上游,存在与腺病毒 2 晚期主要启动子高度同源的 16bp 序列,在第 5, 6 内含子中,存在 poly (dT) 或 poly (dC-dA). 在第 6 内含子中还存在 46bp 的 5 次重复. 在此序列 5' 端是 GGGCGG (即 Sp1 位点), 中部是 GTGGTTG 或 GTGGTTT (病毒增强子和免疫球蛋白组织特异性增强子元件的核心序列). 3' 端则有反向、互补的糖皮质激素受体 (GR) 结合位点 TGTPyCT (即 GRE). 人 IL-1 β 基因则具有典型 TATA, CAAT 盒, 第 5 内含子内具有 GRE, 另还有 Sp1 位点, 在第 1 内含子内存在 (pu-py)_n 的 Z 型结构.

2.2 IL-2^[12,13] 基因上游的保守区具重要调控功能, -321 至 -578, -1219 至 -1332, -1449 至 -1890 三段有增强子活性, -750 至 -1000 区是嘧啶、嘌呤交替的负调控区. 它们均只能改变诱导表达的程度而无开、关功能. -52 至 -326 区促进经 PHA, TPA (分裂原) 共激活的 T 细胞表达 IL-2. 非特异核因子 Oct-1 与 -74, -251 两位点结合, 其最佳增强作用必需 TPA, PHA 存在, 如 T 细胞组成性表达 Oct-2, 则只需 TPA. 参与 IL-2 转录激活的因子有: NF- κ B, AP-1 及 -3, Oct-1 和 NF-AT (后者可能负责组织特异性表达调控). 所有这些因子均在 T 细胞受分裂原激活后在核内被诱导产生, 但它们对刺激信号的需要以及对蛋白合成抑制剂的敏感程度差别极大. NF-AT, AP-1 因子的最佳诱导效果需要 PMA 与植物凝集素、抗 CD3 或 CD28 抗体协同, 且对蛋白合成抑制剂敏感. 其它因子则仅需要其中一种. -164 至 -154 区存在 CD28 反应元件, 它通过 T 细胞抗原受体增强 IL-2 的转录. 两 AP-1 位点中只有近起点的 AP-1 位点在体外表现功能, T 细胞经抗原或抗 CD3 抗体刺激后所产生的核蛋白能与之结合. 但将远 AP-1 位点突变时, 启动子功能骤减. 此结果提示它在体内可能具辅助功能. G₀ 期脾细胞提取物能阻遏 IL-2 表达, 刺激的脾细胞抽提物不仅不阻遏, 反面显著增强其

转录, 其靶序列已定位于 -261 至 -292, 为富嘌呤区. 来源于静止、激活 T 细胞的核蛋白结合此序列的方式不同. 近来发现一负调控元件, 并已从 T 细胞核提取物中纯化其结合因子, 克隆、测序表明它是一种锌指蛋白.

2.3 IL-4^[14] 基因定位于细胞因子基因簇 (含 IL-3, GM-CSF, IL-5, M-CSF 等) 内, 含有 TATA 样序列, 在其上游有一区域与 IL-2 基因高度同源. 在最长的第二内含子内存在 (TG)_n 元件. 在 5' UTR 中存在 CLE.

2.4 IL-6^[15] 基因在多种细胞内可由血清、炎症相关的细胞因子、病毒以及第二信使激动剂诱导表达. 其启动子对诱导响应的模式与 c-fos 的启动子极为相仿. 在 IL-6 基因的 -225 至 -111 存在与 c-fos SRE (血清反应元件)、AP-1 相似的位点, 在 -173 至 -151 区的增强子内存在可被 IL-1 α , TNF, 血清, 蛋白激酶 A, C 激活剂诱导的位点, 其中 AP1 样位点的突变将降低对蛋白激酶 A, C 激活剂的诱导反应, 而不影响血清、IL-1 α 和 TNF 的诱导. 此外, 转录调节因子 Fos (AP-1 因子的组分之一, c-fos 编码的蛋白) 反向阻遏 IL-6, c-fos 的启动子. 在 -173 至 -151, -158 至 -145 两处存在 MRE (multiple cytokine and second-messenger-responsive enhancer), 它受地塞米松 (Dex) 强阻遏. 此阻遏只依赖 GR 而与诱导因素无关, 说明 MRE 中存在 GRE. 另外, 在转录超始区、TATA 盒及 -120 至 -194 处也有 GRE. 上述结果揭示了内分泌与免疫、造血三大系统间的相互调节关系与机制. 尚值一提的是, 新近克隆了一种能特异结合 IL-6 启动子中 CRE (cAMP 反应元件) 位点的核因子 NF-IL-6 β . 它具有明显的亮氨酸拉链结构, 与已知的 IL-6 调控因子 NF-IL6 有较高同源性, 能与后者形成异源二聚体、协同激活 IL-6 基因的转录.

2.5 IL-9(p40) 基因具 TATA 样序列, 再上游有 AP-1 结合位点、富 GC 区和 AP-2 位点. 在小鼠 IL-9 基因第 3 内含子中存在 poly (dA-dC), 人 IL-9 基因第 4 内含子中存在 poly

(dG-dT). 如前所述, 这类序列形成 Z 型结构, 表现增强子样活性.

3 其它造血调控因子的转录调控机制

3.1 IFN (干扰素)^[17,18] 与它所诱导的基因有着相似的机制. 两种核蛋白 (IRF-1 及-2) 结合 IFN 基因的共同位点, 分别起激活、抑制作用 (对 IFN 诱导基因亦如此), 且在一定条件下 IRF-2 抑制前者的功能, 通过组成性表达正、反义 IRF-1 mRNA, 证明 IRF-1 确实在 IFN 基因和受 IFN 诱导的基因转录调控中起主导作用. IRF-1 在 IFN 转录调控中的作用受小鼠 *if-1* 基因位点的正向调控.

3.2 TNF^[19] 其转录调控有两点特殊: a. 5'端含有对自身诱导响应的元件; b. 3'端存在转录负调控区. -125 至 -82 处的 TGAGCTCA 回文结构与对 TNF 自身的响应 (自诱导) 相关. 它虽与 AP-1, CREB 和 ATF 位点的序列同源, 但后面几位点均不能对 TNF 响应. 自身诱导是 c-Jun 或其相关蛋白与之结合的结果, c-Fos 则不参与. 通常仅参予细胞因子 mRNA 降解的 3'UTR 在 TNF 转录调控中与启动子协同、并承担重要作用. 它可有效地消除 TNF 的组成性表达. 它的作用必需 5' UTR, 反式作用因子同时存在.

3.3 LIF (白血病抑制因子)^[20] 基因含较长的 3'UTR (3.2kb). 两转录起始点分别紧接着 TATA 盒或 TATA 样序列. 在其上游, 分别为 AP-2, CAAT, SP-1 位点. 其 3'UTR 在小鼠、人种间的严格保守性以及它惊人的长度提示可能具有重要的调控作用.

3.4 SCI (干细胞抑制因子, 即 MIP-1 α)^[21] 在基因 5'侧, 相继有 CK-2, SRE, AP-1 位点, 随后的富 GC 区中存在 TATA 盒. 第 1 内含子中有介导对 TGF- β 反应的负调控区、对佛波醇酯、tax 作用的正调控区、CK-2 以及曾在 IFN- β , c-myc 和促胃酸激素等基因中出现的负调控区 GASNE 结构律 (AGAGGAAT). 第 2 内含子中, TGF- β 响应元件连续出现两次, 之后是 AP-2 及-1 位点. 第 3 内含子则含

SP-1, NF- κ B, TArCE, E2-BPV, AP-2 等位点, 有趣的是, 在 3'UTR 中存在 GASNE, SP1, CTF 和 OTF-2 位点. 这是由于其后紧随另一基因, 还是 SCI 基因 3'侧真存在调节自身转录的元件, 现还不得而知.

4 造血调控因子受体的转录调控机制

4.1 G-CSFR^[22] 上游缺乏典型的 TATA 盒, 但含两红系特异的 GF-1 位点、一 AP-1 位点、两 AP-2 位点和六个 CCCGTGC-CT (或其互补) 重复序列. 此外在 -100bp 处, 存在 18bp 髓系特异的元件.

4.2 M-CSFR 在单核/巨噬细胞、胎盘滋养层细胞中的转录受不同启动子, 5'UTR 调控. 在单核细胞中, 启动子紧靠转录起始子, 胎盘滋养层细胞中启动子则远在上游 26kb 处、紧靠 PDGFR-A 的 3'侧.

4.3 EPOR^[23] 基因上游不含典型的 TATA, CAAT 盒, 而含普遍存在的 SP1 位点和红系特异的 GATA-1 位点. 后者通过与红系特异的 GF-1 核因子结合, 直接激活 EPOR 的转录.

4.4 IL-2R- β ^[24] 启动子位于 5'端 1.1kb 内, 其中含 d (GT)_n 的中度重复元件而无 TATA 样序列, 另含有八体结合因子、AP-1 及-2 结合位点和富 GC 区. 5'侧 850bp 片段具有可在人白血病细胞系 YT 中组成性表达的功能. 在小鼠淋巴瘤细胞系 EL-4 中, IL-2R- β 基因由于插入 IAP-LTR 而组成性表达.

4.5 IL-6R^[25] 基因中 GRE, CAAT, TATA 盒均位于 3'侧而不是通常的 5'侧. 分析组成性表达株中 IL-6R 基因结构时发现, 在其跨膜和胞内两结构域编码区间插入了 IAP-LAR. 后者发挥增强子活性从而导致其组成性表达.

4.6 IL-7R 基因 5'侧存在 TATA, CAAT 样序列、IRF-1 及-2 的 IFN 反应元件、AP-1 及-2 位点和多个 GRE 序列. 2.5kb 的小鼠 IL-7R 5'侧序列与载导基因相连后, 在原 B 细胞中能有效转录、表达, 在成纤维细胞中则

不行。

综上所述,造血调控因子及其受体转录调控的分子机制研究虽然起步较晚,但已取得不少进展: a. 揭示了多种参予转录调控的元件。在真核基因中常见的 TATA, CAAT, 富 GC, AP-1 及 -2, SP1 等位点在造血调控因子与受体的基因中亦常见,还相继发现了造血生长因子、淋巴因子基因中所特有的 CK-1 及 -2, CLE0 及 CLE1, CLE2, MRE 等元件。 b. 发现 3'UTR 中亦含有增强子元件和其它调控转录的序列,丰富了人们对转录调控序列分布的基本认识。 c. 观察到多种基因中含有 Z-DNA 结构,提示左手螺旋在造血调控因子与受体的转录机制中可能具重要作用。 d. GRE 在造血调控因子基因中的发现提示了内分泌、造血、免疫等系统间网络调控的分子机制。 e. 在证明多种普遍存在的真核核因子在造血调控因子与受体转录调控中亦发挥作用以外,还相继发现了造血系统特有的核因子,如 NF-IL3-A, NF-GMa, NF-CLE0a, NF-CLE0b, NF-IL6, NF-IL6- β , NF-NRE-A (负调控因子)。后三种因子已被克隆。其中,前两者含亮氨酸拉链结构、后者具锌指结构。 f. 首次发现 p53, Rb 等抑癌基因在造血调控因子的转录调控中亦承担重要功能。 g. 证明蛋白激酶 A, C 两系统在造血调控因子基因调控的信号传导中发挥作用。

目前存在的问题与不足主要有以下几方面: a. 某些因子的调控机制研究还是空白,如 SCF, IL-7, -8, -10, -11, -12。 b. 受体的转录调控机制研究落后于因子。 c. 对大部分因子与受体调控元件的认识仅限于序列分析的结果,未经过功能研究验证。 d. 对诱导因素与转录因子(主要是核因子)的产生、活化之间信号传导过程的认识仍是空白。可以预期,未来研究的重心将从调控元件、核因子的揭示转向其功能的验证和人为改造;受体基因转录调控研究所占的比例将会越来越大;诱导因素与核因子间信号传导过程的空白很快会填补。总之,这是一个已有作为、但仍将大有可为的领域。

参 考 文 献

- 1 Shoemaker S G, Hromas R, Kaushansky K. Transcriptional regulation of inter leukin 3 gene expression in T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; **87**:9650
- 2 Mathey-Prevot B, Andrews N C, Murphy H S *et al.* Positive and negative elements regulate human inter leukin 3 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; **87**:5046
- 3 Nimer S, Fraser J, Richards J *et al.* The repeated sequence CATT (A/T) is required for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promoter activity. *Mol Cell Biol*, 1990; **10**:6084
- 4 Miyatake S, Shlomai J, Arai Ken-ichi *et al.* Characterization of the mouse granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene promoter: Nuclear factors that interact with an element shared by three lymphokine genes—those for GM-CSF, inter leukin 4 (IL-4), and IL-5. *Mol Cell Biol*, 1991; **11**:5894
- 5 Demetri G D, and Griffin J D. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*, 1991; **78**:2791
- 6 Kuczek E S, Shannon M F, Pell L M *et al.* A granulocyte-colony-stimulating factor gene promoter element responsive to inflammatory mediators is functionally distinct from an identical sequence in the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene. *J Immunol*, 1991; **146**:2426
- 7 Yamada H, Iwase S, Mohr M *et al.* Involvement of a nuclear factor-B-like protein in induction of the macrophage colony-stimulating factor gene by tumor necrosis factor. *Blood*, 1991; **78**:1988
- 8 Shannon M F, Pell L M, Lenardo M J *et al.* A novel tumor necrosis factor-responsive transcription factor which recognizes a regulatory element in hemopoietic growth factor genes. *Mol Cell Biol*, 1990; **10**:2950
- 9 Imagawa S, Goldberg M A, Doweiko J *et al.* Regulatory elements of the erythropoietin gene. *Blood*, 1991; **77**:278
- 10 Beck I, Ramirez S, Weinmann R *et al.* Enhancer element at the 3' flanking region controls transcriptional response to hypoxia in the human erythropoietin gene. *J Biol Chem*, 1991; **266**:15563
- 11 Clarke B D, Collins K L, Gandy M S *et al.* Genomic sequence for human prointerleukin 1 beta: possible evolution from transcribed prointer leukin 1 alpha gene. *Nucl Acids Res*, 1986; **14**:3167
- 12 Jain J, Valge-Archer V E, Rao A. Analysis of the AP-1 sites in the IL-2 promoter. *J Immunol*, 1992; **148**:1240

- 13 Mouzaki A, Weil R, Muster L *et al.* Silencing and trans-activation of the mouse IL-2 gene in *Xenopus* oocytes by proteins from resting and mitogen-induced primary T-lymphocytes. *EMBO J*, 1991; **10**:1399
- 14 Yokota T, Arai N, Arai K-I *et al.* Interleukin-4. In: Sporn M B, Roberts A B eds, *Peptide Growth factors and their receptors*, 1, Berlin: Springer-Verlag, 1990;577
- 15 Ray A, LaForge K S, Sehgal P B. On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids; enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion. *Mol Cell Biol*, 1990; **10**:5736
- 16 Kinoshita S, Akira S, Kishimoto T. A member of the C/EBP family, NF-IL6, forms a heterodimer and transcriptionally synergizes with NF-IL6. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; **89**:1473
- 17 Reis L F L, Harada H, Wolchok J D *et al.* Critical role of a common transcription factor, IRF-1, in the regulation of IFN- and IFN-inducible genes. *EMBO J*, 1992; **11**:185
- 18 Daigneault L, Skup D. Increased levels of interferon regulating element-binding activities in a nuclei of high interferon-producing IF-1h mice. *Cell Growth Differentiat*, 1992; **3**:93
- 19 Krays V, Kemmer K, Shakhov A *et al.* Constitutive activity of the tumor necrosis factor-promoter is canceled by the 3'-untranslated region in nonmacrophage cell lines; a transdominant factor overcomes this suppression effect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; **89**:673
- 20 Stahl J, Gearing D P, Wilson T A *et al.* Structural organization of the genes for murine and human leukemia inhibitory factor. *J Biol Chem*, 1990; **265**:8833
- 21 Blum S, Forsdyke R E, Forsdyke D R. Three human homologs of a murine gene encoding an inhibitor of stem cell proliferation. *DNA Cell Biol*, 1990; **9**:589
- 22 Seto Y, Fukunaga R, Nagata S. Chromosomal gene organization of the human granulocyte colony-stimulating factor receptor. *J Immunol*, 1992; **148**:259
- 23 Mouche L, Tounamille C, Hattab C *et al.* Cloning of the gene encoding the human erythropoietin receptor. *Blood*, 1991; **78**:2557
- 24 Guarra J R, Oten H, Wang M G *et al.* Human interleukin 2 receptor β -chain gene: chromosomal localization and identification of 5'-regulating sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; **87**:3440
- 25 Sugita T, Totsuka T, Saito M *et al.* Functional murine interleukin 6 receptor with the intracisternal A particle gene product at its cytoplasmic domain. *J Exp Med*, 1990; **171**:2001

化学合成的 DNA 定位断裂工具

沈先荣

(海军医学研究所, 上海 200433)

韩 玲

(第二军医大学, 上海 200433)

提 要

化学合成的 DNA 定位断裂工具是 80 年代初发展起来的一种新型非酶 DNA 定位断裂工具, 它由 DNA 识别结合系统及化学断裂系统组成, 能在人们预先设计的任何位点断裂 DNA 分子, 具有制备简便、价格便宜、不受酶的天然专一性限制等优点, 可应用于基因分离、染色体图谱分析、大片段基因的序列分析以及 DNA 定位诱变、肿瘤基因治疗与新的化学疗法等分子生物学领域。

关键词 DNA 定位断裂, DNA 的非酶定位断裂, EDTA-Fe (II), 1, 10-菲啰啉