

放线菌素与DNA分子结合的三维模型

放线菌素D是从土壤微生物获得的一种抗菌素,它对某些癌症有特殊疗效,但由于毒性较大,限制了它的广泛应用。分子生物学家对它感兴趣的原因是它和DNA分子的双螺旋结构紧密结合,抑制蛋白质合成过程中从DNA分子上转录mRNA的步骤,并阻止tRNA和核糖体RNA的合成,从而使DNA分子上携带的遗传信息不能在蛋白质合成中体现,因此放线菌素D如何与DNA结合就成为长时间以来探讨的研究课题。最近借助于X射线结晶学的研究,提出了这种结合的三维图象。

很早就发现DNA分子中必须含有鸟嘌呤才能与放线菌素结合。最近有人获得了放线菌素D与脱氧鸟苷络合物的单晶,发现这种络合物由一个放线菌素分子和两个脱氧鸟苷分子组成。X射线结晶学的研究表明,这种络合物的单晶,在三维结构中表现出二重对称性。其中放线菌素分子上的两条环状五肽链以二重对称轴相联系,两个肽链环互成 180° 弧形张开,中央的吩恶腺环系统(phenoxazone ring system)则与此对称轴垂直。这样,这两个相互对称的环状五肽链就提供了两个在化学上等价的结合点,各与一个脱氧鸟苷形成氢键而结合,并使这两个结合在放线菌素上的脱氧鸟苷分子分别叠在吩恶腺环的两侧。利用X射线结晶学从放线菌素与脱氧鸟苷络合物获得的三维信息,人们制成了放线菌素与DNA结合的三维模型。首先以放线菌素脱氧鸟苷为起点,在脱氧鸟苷的对面放上一个脱氧胞苷5磷酸,形成一个以氢键联系的G—C碱基对,然后把位于吩恶腺环上面和下面紧邻部位的脱氧鸟苷和脱氧胞苷之间用磷酸二酯桥联合,以形成交替的G—C碱基对序列,然后再在这个中间插着一个放线菌素的G—C碱基对序列的上下接上两个碱基对,而组装成放线菌素DNA的模型络合物。

概括起来,根据这种模型,放线菌素与DNA的结合有如下主要特征:(1)结合时放线菌素分子上的吩恶腺环插在DNA分子中交替的G—C序列之间;(2)放线菌素分子上的环状五肽链在三维结构中位于DNA

双螺旋的窄沟中,并与对面的DNA链以大量氢键联系;(3)放线菌素分子上联系着两条环状五肽链的二重对称轴与DNA分子的二重轴吻合一致。

这种三维模型表明,放线菌素与核酸结合时,在核酸分子上插入的部位有特异性,它将优先与DNA双螺旋结构中交替的G—C序列相结合,但不能与双螺旋RNA或RNA—DNA的杂交螺旋结合,可能反映了络合物中,环状五肽在与DNA结合时对空间的关系有一定要求,而络合物中环状五肽和DNA双螺旋结构上窄沟内原子之间的空间接触又无疑的增加了络合物的稳定性,同时在其形成过程中排斥了水的作用。

放线菌素与DNA的结合模型显示出DNA与其它类型分子结合时可资利用的两种结构特征:第一种是结合以插入的方式实现,这是多种药物和抗生素与DNA的结合方式,放线菌素与DNA结合的模型为这一现象提供了详细的结构情报。另一种特征是结合于DNA上的分子本身应具有对称性而且需要能识别DNA中对称排列的碱基序列。这是若干类蛋白质与DNA结合时的一般原理。例如脾脏酸性去氧核糖核酸酶DNase来自流行性感冒嗜血杆菌的限制性内切核酸酶RI和大肠杆菌限制性内切核酸酶RII,它们本身都由两个对等的亚基组成,与DNA作用时就利用对称性识别能力在DNA双链上的一定位置结合而形成酶与底物的络合物,然后同时作用于两条DNA链使链切断。

此外还有一类所谓“抑制子”(repressor)的基因调节分子,也是利用对称性作用于DNA分子的蛋白质,它能和DNA分子上所谓“操纵者”(operator)的基因区域结合,抑制蛋白质合成中的转录步骤。最近已测出两种操纵基因的碱基序列,两者均含有对称的碱基,本序列可用于核酸和蛋白质的相互作用。可能操纵基因和抑制子络合物与放线菌素—DNA模型有共同特征。如果能获得操纵基因与抑制子络合物的结晶并加以研究,就必然能为生物控制的分子基础提供细节,这方面工作有待今后的努力。