

综述与专论

免疫球蛋白基因的转录调控

张文发

(中国科学技术大学生物系, 合肥 230027)

摘要 免疫球蛋白(Ig)的表达是B细胞特异性和发育阶段特异性的事件, Oct 2、NF- κ B和HLH蛋白与Ig基因细胞特异转录有关. Oct 2含有POU结构域, 属POU转录调控因子家族; NF- κ B有rel-like结构域, 属rel-like转录调控因子家族; HLH蛋白特征性结构为螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)结构域, 已报道的HLH蛋白都与转录调节有关.

关键词 免疫球蛋白基因, Oct 2, NF- κ B, HLH蛋白

目前有关免疫球蛋白(Ig)基因的表达调控已引起许多分子生物学家, 包括三位诺贝尔奖获得者 Baltimore, Tonegawa 和 Sharp 的关注, 此领域既非常活跃又十分重要, 因为: a. Ig的产生是B细胞特异性和发育阶段特异性的事件; b. 诱导Ig产生的因素(如抗原)可以了解得十分透彻; c. 许多疾病与Ig的表达异常有关, 所以, Ig基因的表达不仅是基因细胞特异性和发育阶段特异性表达的良好模型, 而且, 研究Ig基因的表达在人类疾病防治上有十分重要的意义. 本文就Ig基因转录调控的研究进展综述如下.

1 顺式作用元件(cis-acting elements)

1.1 启动子(promoter)

早期的转染实验认为, Ig基因启动子是位于起始位点上游的约150—200bp左右的一段DNA序列, 这一序列是免疫球蛋白重链(IgH)和 κ 轻链(Ig κ)基因转录所必需. 通过比较IgH和Ig κ 基因发现, 这一区域里有一段非常保守的序列ATTTGCAT, 人们把它叫做OCTA序列(Octamer)(图1)^[1]. OCTA序列位于轻链基因5'端上游60—70bp左右, 重链基因OCTA与轻链基因OCTA位于同一位置, 但方向相反, 其中, Ig κ 的OCTA为5' ATTTGCAT3', IgH的OCTA为5' ATGCAAAT3'. 通过缺失(deletion)分析表明, OCTA序列对Ig基因转录至关重要, 为Ig基因转录所必需, 是决定Ig启动子组织特异性的序列^[2,3].

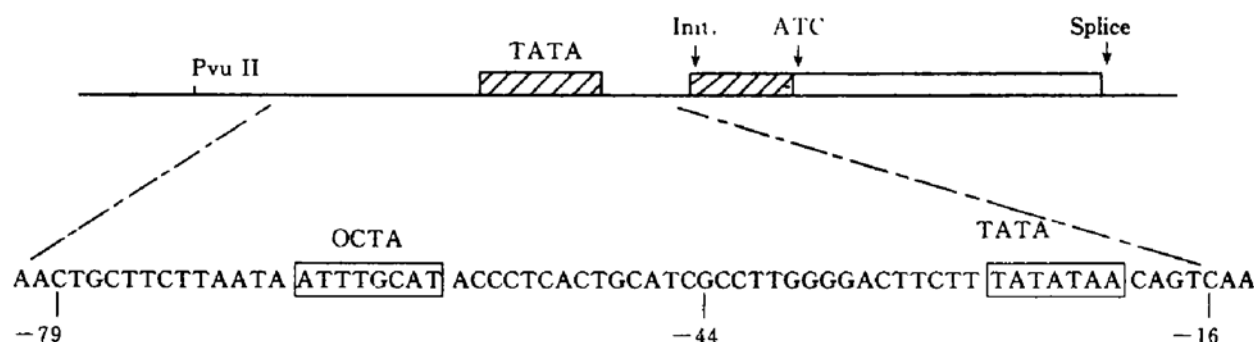


图1 Ig κ 启动子序列^[2]

Wirth 等(1987 年)用实验直接证明了 OCTA 序列为 B 细胞特异性转录所必需, 他们合成了一个 10—12bp 的寡核苷酸片段, 此片段中含保守的 OCTA 序列, 然后将它插入 β -球蛋白基因 (事先用缺失的方法使此 β -球蛋白的基因启动子失活, 但仍保留启动子的 TATA 序列, 最后, 转染到组织培养细胞. 结果表明, 当 OCTA 位于转录起始位点上游 50—80bp 处时, B 细胞比非 B 细胞的 β -球蛋白的表达强度高 20 倍; 若 OCTA 位于 -250bp, 则没有这种现象, 所以, Ig 启动子的 B 细胞特异性与 OCTA 序列和 TATA 序列的相对距离有关^[4].

1.2 增强子 (enhancer)

IgH 和 Ig κ 基因的组织特异性增强子分别位于 J_{μ} 和 C_{μ} 之间. 通过 DNA 足迹法 (DNA footprinting) 或甲基化干扰实验 (methylation interference assay) 发现了 μ 增强子和 κ 增强子内的关键序列, 即反式作用因子的不同作用位点 (图 2)^[5]. 其中, $\kappa E3$ 和 $\mu E3$ 、 $\kappa E2$ 和 $\mu E5$ 分别与相同的反式作用因子 NF- $\mu E3$ 、NF- $\mu E5$

作用, 作用于其它位点的反式作用因子则只作用于相应的增强子位点. 通过核苷酸序列分析比较增强子各作用位点的顺序, 可以发现, 它们在结构上有有趣的特点, 其一是每个增强子都有一个对称的二重轴结构 (图 3 箭头所示), 这很可能是增强子作用的非方向依赖性的原因之一; 另一特点是一个核苷酸的差别能导致它们与不同的反式作用因子作用, 比如说, $\mu E3$ 和 $\kappa E3$ 与同一核因子相互作用, 它们含有完全一样的倒转重复序列 (CATGTGG), $\mu E4$ 与 $\mu E3$ ($\kappa E3$) 的反式作用因子不同, 它的 7 个核苷酸组成的倒转重复序列 CAGGTGG 中只有一个核苷酸与 $\mu E3$ ($\kappa E3$) 不同, 即 G 取代了 $\mu E3$ 第三位的 T^[6].

2 反式作用因子 (trans-acting factors)

启动子和增强子的作用是由其反式作用因子 (trans-acting factors) 控制的, 这些因子也叫做 DNA 结合蛋白 (DNA-binding proteins), 因为它们作用于启动子或增强子的特定的核苷酸顺序, 能够抑制或激活这些 DNA 调节顺序的活性. 现将与 Ig 基因细胞特异性表达有关的蛋白因子——Oct 2, NF- κB 和 HLH 蛋白研究现状介绍如下:

2.1 Oct 2

OCTA 序列是进化上保守的启动子或增强子位点. 目前, 已发现多种识别 OCTA 序列的核因子. 其中, Oct 1 呈广泛分布, 参与某些管家基因的转录, 如组蛋白基因和 snRNAs 基因的转录. Oct 3/4 仅表达于原肠胚形成之前的多能干细胞, 是小鼠发育所必需. Oct 6 大量表达于胚胎神经组织, 与神经发育有关. Oct 2 是 B 细胞特异性的转录因子, 它在 Ig 基因的表达中有重要作用^[7]. 将 Oct 2 cDNA 和 reporter 基因一并转入非淋巴样细胞系里, 若 reporter 连接在含 OCTA 的 Ig 基因启动子上, reporter 基因转录大大增强. 最近, Corcoran 等^[8]利用同源重组技术制备了 Oct 2 缺陷型小鼠, 发现 Oct 2 不是 B 细胞分化发育早期所必需, 但它是 B 细胞分化发育晚期所必需, 因为

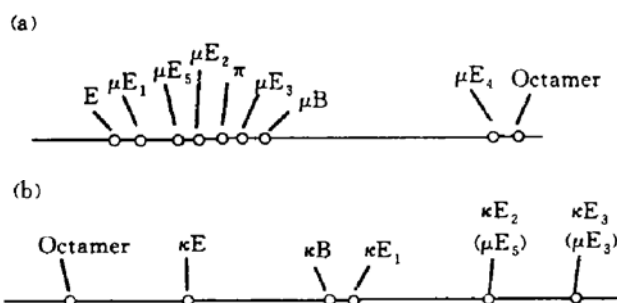


图 2 Ig 基因增强子位点^[5]

(a) IgH 增强子, (b) Ig κ 增强子.

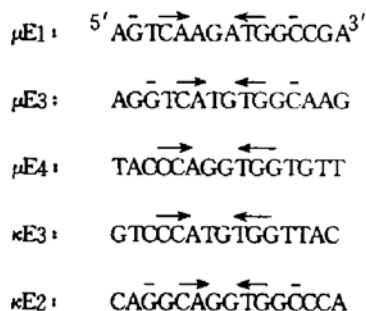


图 3 部分增强子位点核苷酸序列^[6]

Oct 2 缺陷型小鼠仍能产生 IgM 阳性 B 细胞, 但是, 当有丝分裂原刺激后, 这种 B 细胞不能分化发育为抗体分泌型 B 细胞即浆细胞。

Oct 2 蛋白因子对 OCTA 的识别是由其 POU 结构域所介导的。与锌指结构 (zinc finger) 一样, POU 结构域是转录因子家族的特征性结构之一。根据 POU 转录因子家族各成员的氨基酸序列的同源性, 人们推测 POU 结构域由三个部分组成: a. N 端 POU 特有的亚结构域 (subdomain), 它由 76—78 个氨基酸组成, 进化上是保守的; b. 连接区 (linker), 它由 14—27 个氨基酸组成, 其长度和氨基酸组成是可变的, 保守性很低; c. C 端的 homeodomain, 它含 60 个氨基酸左右, 其氨基酸组成是可变的。Botfield 等对 Oct 2 的 POU 结构域及其对 DNA 的识别作了深入的研究, 发现: a. 完整的 POU 结构域由 166 个氨基酸组成, 其单体形式与 OCTA 的亲合力很高; b. 有限的蛋白酶解 (limited proteolytic digestion) 实验表明, POU 结构域有两个不能被蛋白酶解的亚结构域——POU 特有的亚结构域和 homeodomain, 但连接两个亚结构域的肽段却是蛋白酶敏感位点; 这种方式酶解后得到的亚结构域以单体形式存在, 不形成异二聚体, 而且不能与 OCTA 序列结合; c. 圆二色性分析表明, POU 结构域的两个亚结构域都有 α 螺旋结构, 而且两者的 α 螺旋折叠-去折叠过程的转变是协同的, 这可能是 Oct 2 要保持其与 OCTA 的高亲和力能力, 其 POU 结构域必需完整无缺的原因之一^[9]。

2.2 NF- κ B

NF- κ B 是作用于 κ B 序列的的转录因子。 κ B 序列是由 10 个核苷酸组成的增强子位点, 存在于 Ig κ 链基因、IL-2 受体 α 链基因和 HIV 的 LTR 等等。NF- κ B 和原癌基因产物 rel, 果蝇的 dosal 基因产物属于同一转录因子家族, 它们都存在于细胞质中, 都有 rel-like 结构域^[10]。NF- κ B 是由 p50 和 p65 两个亚基组成的异二聚体, p50 和 p65 的 cDNA 都已被克隆, p50 的前体蛋白为 p110, 它是 p110 经加工而

形成的 N 端产物^[11,12]。

NF- κ B 在前 B (pre-B) 细胞系中没有活性, 用 LPS 处理这些细胞系则能诱导功能性 NF- κ B 产生, 从而启动 κ 基因转录。研究表明, 当细胞未被刺激时, NF- κ B 以其抑制物 I κ B 结合的形式存在于细胞质中; 当细胞活化后, 蛋白激酶 C (PKC) 能使 I κ B 磷酸化, 磷酸化的 I κ B 失去了与 NF- κ B 的结合能力, NF- κ B 得以进入细胞核与 Ig κ 增强子作用, 从而启动 κ 基因转录。PMA、IL-2 和 TNF α 都能通过使 I κ B 磷酸化而诱导产生功能性 NF- κ B^[13,14]。此外, NF- κ B 在分泌 κ 链的骨髓瘤细胞中无活性或不存在, 这提示 B 细胞分泌过程中需要 κ 增强子来启动转录, 但不需要它来维持其后的转录活动。

到目前为止, 已发现三类 I κ B—I κ B α 、I κ B β 和 I κ B γ 。a. I κ B α 其分子量为 35 000—37 000, 它能抑制 NF- κ B 与 DNA 结合, 但不抑制 c-rel 与 DNA 结合。Sun 等^[15]发现, I κ B α 的表达与 NF- κ B 有关, NF- κ B 的 p65 亚基能诱导 I κ B α 的表达, 新合成的 I κ B α 和 p65 结合后又抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合, 即反馈抑制 NF- κ B 的诱导作用。b. I κ B β : 分子量为 4 000—45 000, 迄今为止至少有两个 I κ B β 成员——pp40/I κ B β 和 MAD-3 的 cDNA 已被克隆, 它们都含有 5 个 ankyrin repeats, 能抑制 NF- κ B 或 rel-蛋白与 DNA 结合, 但不能抑制 p50 同二聚体与 κ B 位点结合, 这提示 I κ B β 家族成员通过其 ankyrin repeats 与 p50/p65 异二聚体的 p65 而不是 p50 亚基结合^[14,16]。c. I κ B γ : 分子量为 70 000, 它与 NF- κ B p50 亚基的前体蛋白 p110 的 C 端区域有完全一样的氨基酸序列, p70 和 p50 是前体 mRNA 交替剪接而形成的不同产物。I κ B γ 能抑制 p50 同二聚体、NF- κ B 或 c-rel 与 DNA 结合。与 I κ B α 和 I κ B β 一样, I κ B γ 也有 PKC 磷酸化位点, 其活性也由其磷酸化程度来调节。I κ B γ 存在于淋巴样细胞, 然而, 在成纤维细胞系 NIH/3T3 和肌细胞中没检测到 I κ B γ , 而且, RNA 印迹分析表明, 非淋巴细胞中没有 I κ B γ mRNA, 所以, I κ B γ 是淋巴细胞

Oct 2 缺陷型小鼠仍能产生 IgM 阳性 B 细胞, 但是, 当有丝分裂原刺激后, 这种 B 细胞不能分化发育为抗体分泌型 B 细胞即浆细胞。

Oct 2 蛋白因子对 OCTA 的识别是由其 POU 结构域所介导的。与锌指结构 (zinc finger) 一样, POU 结构域是转录因子家族的特征性结构之一。根据 POU 转录因子家族各成员的氨基酸序列的同源性, 人们推测 POU 结构域由三个部分组成: a. N 端 POU 特有的亚结构域 (subdomain), 它由 76—78 个氨基酸组成, 进化上是保守的; b. 连接区 (linker), 它由 14—27 个氨基酸组成, 其长度和氨基酸组成是可变的, 保守性很低; c. C 端的 homeodomain, 它含 60 个氨基酸左右, 其氨基酸组成是可变的。Botfield 等对 Oct 2 的 POU 结构域及其对 DNA 的识别作了深入的研究, 发现: a. 完整的 POU 结构域由 166 个氨基酸组成, 其单体形式与 OCTA 的亲合力很高; b. 有限的蛋白酶解 (limited proteolytic digestion) 实验表明, POU 结构域有两个不能被蛋白酶解的亚结构域——POU 特有的亚结构域和 homeodomain, 但连接两个亚结构域的肽段却是蛋白酶敏感位点; 这种方式酶解后得到的亚结构域以单体形式存在, 不形成异二聚体, 而且不能与 OCTA 序列结合; c. 圆二色性分析表明, POU 结构域的两个亚结构域都有 α 螺旋结构, 而且两者的 α 螺旋折叠-去折叠过程的转变是协同的, 这可能是 Oct 2 要保持其与 OCTA 的高亲和力能力, 其 POU 结构域必需完整无缺的原因之一^[9]。

2.2 NF- κ B

NF- κ B 是作用于 κ B 序列的的转录因子。 κ B 序列是由 10 个核苷酸组成的增强子位点, 存在于 Ig κ 链基因、IL-2 受体 α 链基因和 HIV 的 LTR 等等。NF- κ B 和原癌基因产物 rel, 果蝇的 dosal 基因产物属于同一转录因子家族, 它们都存在于细胞质中, 都有 rel-like 结构域^[10]。NF- κ B 是由 p50 和 p65 两个亚基组成的异二聚体, p50 和 p65 的 cDNA 都已被克隆, p50 的前体蛋白为 p110, 它是 p110 经加工而

形成的 N 端产物^[11,12]。

NF- κ B 在前 B (pre-B) 细胞系中没有活性, 用 LPS 处理这些细胞系则能诱导功能性 NF- κ B 产生, 从而启动 κ 基因转录。研究表明, 当细胞未被刺激时, NF- κ B 以其抑制物 I κ B 结合的形式存在于细胞质中; 当细胞活化后, 蛋白激酶 C (PKC) 能使 I κ B 磷酸化, 磷酸化的 I κ B 失去了与 NF- κ B 的结合能力, NF- κ B 得以进入细胞核与 Ig κ 增强子作用, 从而启动 κ 基因转录。PMA、IL-2 和 TNF α 都能通过使 I κ B 磷酸化而诱导产生功能性 NF- κ B^[13,14]。此外, NF- κ B 在分泌 κ 链的骨髓瘤细胞中无活性或不存在, 这提示 B 细胞分泌过程中需要 κ 增强子来启动转录, 但不需要它来维持其后的转录活动。

到目前为止, 已发现三类 I κ B—I κ B α 、I κ B β 和 I κ B γ 。a. I κ B α 其分子量为 35 000—37 000, 它能抑制 NF- κ B 与 DNA 结合, 但不抑制 c-rel 与 DNA 结合。Sun 等^[15]发现, I κ B α 的表达与 NF- κ B 有关, NF- κ B 的 p65 亚基能诱导 I κ B α 的表达, 新合成的 I κ B α 和 p65 结合后又抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合, 即反馈抑制 NF- κ B 的诱导作用。b. I κ B β : 分子量为 4 000—45 000, 迄今为止至少有两个 I κ B β 成员——pp40/I κ B β 和 MAD-3 的 cDNA 已被克隆, 它们都含有 5 个 ankyrin repeats, 能抑制 NF- κ B 或 rel-蛋白与 DNA 结合, 但不能抑制 p50 同二聚体与 κ B 位点结合, 这提示 I κ B β 家族成员通过其 ankyrin repeats 与 p50/p65 异二聚体的 p65 而不是 p50 亚基结合^[14,16]。c. I κ B γ : 分子量为 70 000, 它与 NF- κ B p50 亚基的前体蛋白 p110 的 C 端区域有完全一样的氨基酸序列, p70 和 p50 是前体 mRNA 交替剪接而形成的不同产物。I κ B γ 能抑制 p50 同二聚体、NF- κ B 或 c-rel 与 DNA 结合。与 I κ B α 和 I κ B β 一样, I κ B γ 也有 PKC 磷酸化位点, 其活性也由其磷酸化程度来调节。I κ B γ 存在于淋巴样细胞, 然而, 在成纤维细胞系 NIH/3T3 和肌细胞中没检测到 I κ B γ , 而且, RNA 印迹分析表明, 非淋巴细胞中没有 I κ B γ mRNA, 所以, I κ B γ 是淋巴细胞

特异性的 NF- κ B 抑制物^[17].

2.3 HLH 蛋白

1989 年, Murre 等^[18]克隆了作用于 μ E5 (κ E2) 的蛋白因子 E12 和 E47 的 cDNA. 与许多和发育相关的蛋白因子 (如 Myo D 和果蝇 daughterless 基因产物) 一样, E12 和 E47 在结构上有显著特点: 一个非保守的环 (loop) 将两个 α 螺旋 (α -helix) 分隔开, 形成 helix-loop-helix 即 HLH 结构, 都属于 HLH 蛋白类. E12 和 E47 的 HLH 结构的氨基末端有一个富含碱性氨基酸的结构 (basic region, BR), 含有 BR 的 HLH 蛋白叫做 bHLH 蛋白. Davis 等人^[19]用定点突变技术发现, BR 是 HLH 蛋白与 DNA 的结合区. 目前已发现的与免疫球蛋白增强子结合的 bHLH 蛋白还有 E2-5 (又名 ITF-1) 和 E2-2 (又名 ITF-2). 它们与 E12 和 E47 有相同的结合特异性, 并且也呈广泛分布. E2-5、E12 和 E47 都由人类第 19 号染色体的 E2A 基因编码, 统称为 E2A 蛋白, 它们是 E2A 基因的初始转录产物经交替剪接 (alternative splicing) 而产生的不同的蛋白质^[20]. 此外, 人们在 B 细胞里发现了另外三种 HLH 蛋白——TFE3、TFEB 和 USF. 这三种蛋白质有与 bHLH 不同的结构特征, 它们在羧基端的 α 螺旋的后面有一含亮氨酸的拉链区 (leucine zipper, LZ), 所以属于 bHLH-zip 蛋白类. TFE3、TFEB 和 USF 呈广泛分布, 都作用于增强子 μ E3 (κ E3) 位点^[5].

许多 bHLH 蛋白能够以二聚体的形式与 DNA 结合, Murre 等^[21]发现, Myo D/E12 异二聚体与 DNA 的结合能力比同二聚体 Myo D/Myo D 和 E12/E12 强, 所以, 有人设想, HLH 蛋白可能是通过其组织特异性的成员 (如 Myo D 和 achaete-scute) 和广泛分布的成员 (如 E12、E47 和 daughterless) 形成异二聚体而发挥作用, 也就是说, B 细胞的 E12 和 E47 也许是通过与一种目前还不知道的 B 细胞特异性的 HLH 蛋白结合而发挥作用的. 但是, 有人发现, 人为地使 E2-5 表达水平异常增高, 无论是成纤维细胞还是 B 细胞中, 含有 E-box

的 reporter 基因的转录都被激活^[22], 所以呈广泛分布的 E2-5 不是一定需要细胞特异性的 HLH 蛋白才能发挥其功能.

通过对 IgH 增强子的突变分析表明, 非 B 细胞不表达免疫球蛋白是由一种负调节机制控制的. 在成纤维细胞中, IgH 增强子 μ E5 位点能抑制 μ E3 位点的活性. 当作用于 μ E3 位点的 TFE3 表达异常增高, 成纤维细胞仍不表达免疫球蛋白重链; 当成纤维细胞 E2-5 表达异常增高, 则能通过 μ E5 位点激活转录, 而且 μ E5 位点对 μ E3 位点的抑制减少. 基于这些结果, 人们认为成纤维细胞中有一种与 μ E5 位点结合的抑制物 (repressor), 这种抑制物能通过 μ E5 位点的结合而抑制 μ E3 位点 (也许还有其它位点) 介导的激活. 如果人为地使成纤维细胞的 E2-5 过高表达, 则结合在 μ E5 的抑制物被 E2-5 所取代, μ E3 位点的抑制得以解除, 于是 E2-5 通过 μ E5, TFE3 通过 μ E3 激活转录^[5].

有人发现, B 细胞比非 B 细胞如成纤维细胞中的 bHLH 蛋白与增强子的亲合力要高, 它在 B 细胞中的亲合力足以取代结合于 μ E5 位点的抑制物. 那么, 是什么因素导致了亲合力的差异呢? 人们发现蛋白因子 Id 能抑制 Myo D, E12 和 E47 与 DNA 结合, 这种抑制作用是通过与 HLH 形成异二聚体复合物而实现的^[23]. Id 的结构特征是: 有 HLH 结构, 但既没有 BR 结构, 也没有 LZ 区域, 因而属于 dn-HLH 蛋白类 (dn: dominant negative). Id 能抑制 bHLH 蛋白但不能抑制 bHLH-zip 蛋白与 DNA 结合. 当某些细胞系被诱导分化时, Id mRNA 含量降低, 所以, Id 是具普遍意义的细胞分化的拮抗物, 因为它能抑制分化发育所必需的 bHLH 蛋白 (如 Myo D) 与 DNA 的结合. 此外, 在 Pro-B、Pre-B、B 细胞和浆细胞中都没有检测到 Id, 而许多早期的成血前体细胞系如 MEL 和 32D 都表达 Id, 所以, Id 可能作用于 B 细胞分化发育过程中的相当早的时期. 根据前人的研究结果, 1992 年 Kadesch 提出了 B 细胞分化发育过程中 IgH 增强子的激活模型.

他认为,非定向发育为B细胞的成血前体细胞系的Id表达水平高,Id与E2A结合后,E2A与 μ E5的亲合力低,此时 μ E5位点被抑制物所占据,重链基因不能转录和表达;当前体细胞发育成前B细胞时,Id表达水平低,未结合Id的E2A比抑制物与 μ E5的亲合力强,E2A与 μ E5结合,从而启动转录^[5]。

参 考 文 献

- 1 Parslow T G, Blair D L, Murphy W J *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1984; **81**: 2650
- 2 Bergman Y, Rice D, Grosschedl R *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1984; **81**: 7041
- 3 Mason J O, Williams G, Neuberger M S. Cell, 1985; **41**: 479
- 4 Wirth T, Staudt L, Baltimore D. Nature, 1987; **329**: 174
- 5 Kadesch T. Immunol Today, 1992; **13**: 31
- 6 Sen R, Baltimore D. In: Honjo T eds. Immunoglobulin genes, London: Academic Press, 1989: 327
- 7 Singh H, Sen R, Baltimore D *et al.* Nature, 1986; **319**: 154
- 8 Corcoran L M, Karvelas M, Nossal G J V *et al.* Genes Dev, 1993; **7**: 570
- 9 Botfield M C, Jancso A, Weiss M A. Biochemistry, 1992; **31**: 841
- 10 Baeuerle P A. Biochem Biophys Acta, 1991; **1072**: 63
- 11 Ghosh S, Gifford A M, Riviere L R *et al.* Cell, 1990; **62**: 1019
- 12 Ruben S, Dillon P J, Schreck R *et al.* Science, 1991; **251**: 1490
- 13 Baeuerle P A, Baltimore D. Science, 1988; **242**: 540
- 14 Kerr L D, Inoue J-I, Davis N *et al.* Genes Dev, 1991; **5**: 1464
- 15 Sun S, Ganchi P A, Ballard D W *et al.* Science, 1993; **259**: 1912
- 16 Haskill S, Beg A A, Tompkins S *et al.* Cell, 1991; **65**: 1281
- 17 Inoue J-I, Kerr L D, Kakizuka A *et al.* Cell, 1993; **68**: 1109
- 18 Murre C, McCaw P S, Baltimore D. Cell, 1989; **56**: 777
- 19 Davis R L, Lassar A B, Cheng P F *et al.* Cell, 1990; **60**: 733
- 20 Sun X-H, Baltimore D. Cell, 1991; **64**: 459
- 21 Murre C, McCaw P S, Vaessin H *et al.* Cell, 1989; **58**: 537
- 22 Henthorn P, Kiledjian M, Kadesch T. Science, 1990; **247**: 467
- 23 Benezra R, Davis R L, Lockshon D *et al.* Cell, 1991; **61**: 49

Zn²⁺参与遗传调控的研究进展

王英杰 徐阿炳

(杭州大学生物科学与技术系, 杭州 310012)

摘要 Zn²⁺在遗传调控中的作用十分广泛而显著. 结合新近的研究资料, 着重从染色质结构与功能、核酸的生物合成、DNA的结构及构象、基因表达的调控等四个主要方面来反映Zn²⁺与遗传调控的相关性, 并阐述Zn²⁺在其中发挥作用的机理.

关键词 Zn²⁺, 染色质, 核酸, 基因表达

锌是一种重要的微量元素, 它以二价阳离子形式(Zn²⁺)广泛地参与生物体内的各种代谢活动和生理过程. 60年代初, 有人发现Zn²⁺具有稳定RNA和DNA天然结构的功能. 以后, 又有许多实验表明Zn²⁺能影响某些核蛋白的特性, 因而它在遗传中的作用逐渐引起了

人们的兴趣和注目. 随着80年代中期“锌指”结构的发现, Zn²⁺与遗传调控的相关性研究迈上了一个新台阶. 近几年来, 该领域的研究又取得了显著进展. 下面就结合新近的资料, 从

The Regulation of Immunoglobulin Gene Transcription. Zhang Wenfa. (*Department of Biology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*. 1994; **21** (6): 482—486

Immunoglobulin (Ig) gene expression is a B-cell-specific and developmental-stage-specific event. Several factors are involved in Ig gene transcription, including Oct 2, NF- κ B and helix-loop-helix (HLH) proteins. The regulation of Ig gene transcription by these three kinds of protein factors are focused.

Key words immunoglobulin gene, Oct 2, NF- κ B, HLH proteins

Research Advances on Zinc Participating in Genetic Regulation. Wang Yingjie, Xu Abing. (*Department of Biological Science and Biotechnology, Hangzhou University, Hangzhou 310012*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*. 1994; **21** (6): 486—491

The effects of zinc on genetic regulation are extensive and conspicuous. It was shown that zinc participates in genetic regulation mainly through affecting the regulation of gene expression, the structure and function of chromatin, the conformation of DNA and the biosynthesis of nucleic acid. The mechanisms of zinc acting in these processes were discussed as well.

Key words zinc, chromatin, nucleic acid, gene expression

Protein Splicing and a New Kind of Mobile Genetic Element. Lu Baisong, Huang Peitang. (*Molecular Genetic Center Academic of Military Medicine Sciences, Beijing 100850*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*. 1994; **21** (6): 491—494

Several cases of protein splicing have been found recently which is different from so called RNA splicing. The peptides which are excluded from premature proteins are called "protein intron". Some of the protein introns have endonuclease activity and the DNA fragments coding for protein introns have defined a new kind of mobile genetic element. The discovery, mechanism and evolution of protein introns are focused.

Key words protein splicing, protein intron, mobile genetic element

Programmed Cell Death and bcl-2 Gene. Yu Yongtao, He Fuchu. (*Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*. 1994; **21** (6): 495—497

Programmed cell death (PCD), unlike the other form of cell death (necrosis), is an active process of cellular suicide. It plays an important role in embryogenesis, tumorigenesis and clonal selection in the immune system. bcl-2, a potential physiological regulator of PCD, can not block all kinds of programmed cell death mediated by various stimuli. bcl-X, a recently found gene which encodes two different proteins, takes an important part in both positive and negative regulation of PCD. bcl-2 is regarded as a member of the third category oncogenes because its blocking of PCD results in tumorigenesis.

Key words programmed cell death (PCD), bcl-2 gene, bcl-X gene, oncogene

Advance in Current Research of Human GM-CSF Gene and the Regulation of Its Expression. Shen Baohe, Guo Donglin, Sun Naien. (*Department of Biochemistry, National Labo-*