

- Switching from low- to high-conductance state. *Biochim Biophys Acta*, 1998, **1366** (1~2): 33~50
- 19 Selivanov V A, Ichas F, Holmuhamedov E L, *et al.* A model of mitochondrial Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release simulating the Ca^{2+} oscillations and spikes generated by mitochondria. *Biophys Chem*, 1998, **72** (1~2): 111~121
- 20 Tang Y G, Zucker R S. Mitochondrial involvement in post-tetanic potentiation of synaptic transmission. *Neuron*, 1997, **18** (3): 483~491
- 21 Maechler P, Kennedy E D, Pozzan T, *et al.* Mitochondrial activation directly triggers the exocytosis of insulin in permeabilized pancreatic beta-cells. *EMBO J*, 1997, **16** (13): 3833~3341
- 22 Rutter G A, Fasolato C, Rizzuto R. Calcium and organelles: a two-sided story. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **253** (3): 549~557
- 23 Bernardi P. The permeability transition pore. Control points of a cyclosporin A-sensitive mitochondrial channel involved in cell death. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1275**: 5~9
- 24 Schinder A F, Olson E C, Spitzer N C, *et al.* Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. *J Neurosci*, 1996, **16** (19): 6125~6133
- 25 Boitier E, Rea R, Duchon M R. Modulation of the propagation of intracellular calcium waves by mitochondria in rat cortical astrocytes. *Biophys J*, 1999, **76** (1): A223.

Mitochondria and Calcium Homeostasis. CHEN Liang-Yi, ZOU Shou-Bin, KANG Hua-Guang

(*Institute of Biophysics and Biochemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China*).

Abstract It had been a long time to study the effect of mitochondria in the regulation of cytosolic calcium signal. Recently, following the development of new method and technology, it is found that mitochondria plays an important role in calcium signaling. Mitochondria can sense the existence of surrounding calcium microdomains and uptake Ca^{2+} . It can also release Ca^{2+} through $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger and mitochondrial permeabilization transition pore. Therefore, the time-spatio characteristic of cytosolic calcium signal can be regulated and related cellular function can be affected by mitochondria. However, due to the limitation of technique used now, confused and contradictory results are often obtained and further exploration is needed.

Key words mitochondria, calcium homeostasis, calcium microdomain, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger

神经生长抑制因子研究进展*

季清洲 任宏伟 李令媛 茹炳根¹⁾

(北京大学生命科学学院, 蛋白质工程国家重点实验室, 北京 100871)

摘要 神经生长抑制因子 (neuronal growth inhibitory factor, GIF) 又名金属硫蛋白-III (metallothionein-III, MT-III), 特异分布于中枢神经系统 (CNS), 是神经系统中第一个被鉴定的具有神经元生长抑制功能的蛋白。GIF 一级序列、高级结构、金属结合特性类似于其他 MTs, 基因结构也与其他 MTs 高度同源, 但表达调控途径相异。GIF 可能以其 β 结构域的 CPCP 区, 与脑组织提取物中的相关因子结合, 进而表现其生物学功能。有研究认为 GIF 与阿尔茨海默等脑相关疾病均有密切关系。

关键词 神经生长抑制因子, 金属硫蛋白, 功能, 阿尔茨海默病

学科分类号 Q516

“神经营养因子缺乏”假说曾被用来解释阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发生, 而在 80 年代末, 则有人认为 AD 严重的神经元退变与丧失可能是其代偿性过度生长的结果。Uchida 等^[1]研究表明 AD 脑中具有较高的神经营养活性, 其原因可能是由于某种神经生长抑制物质的降低。1991 年, 他们从正常人脑组织中分离到了这一物质, 并命名为神经生长抑制因子 (neuronal growth

inhibitory factor, GIF), 它是神经系统中第一个被鉴定的具有神经元生长抑制功能的蛋白。

进一步研究发现 GIF 的基因, 蛋白质一级结构与金属硫蛋白 (metallothioneins, MT) 高度同

* 九五国家重点科技攻关 (96-C02-01-09) 资助项目。

¹⁾ 通讯联系人。

Tel: (010) 62751842, E-mail: ru@public.east.cn.net

收稿日期: 1999-09-25, 修回日期: 2000-02-28

源, 也具金属结合特性, 故 Palmiter 等^[2]又将 GIF 命名为金属硫蛋白-III (MT-III).

1 分布区域与表达时序

1.1 分布区域

GIF 特异性分布于中枢神经系统 (CNS). 主要在嗅球、海马、基底节和大脑灰质 2~6 层等部位, 特别是海马齿状回颗粒细胞层和 CA1~CA3 区锥体细胞层^[3].

Kobayashi 等^[4]发现 GIF 主要的细胞来源是原浆型星型胶质细胞. 而进一步研究显示了相反的证据, Masters 等^[5]发现 GIF 主要分布于含 Zn^{2+} 的神经元内. 现在认为 GIF 在胶质细胞与神经元中均有分布, 但受不同的因素调节^[6].

GIF 在脑内的表达分布明显与 MT-1、II 不同. MT-1、II 主要表达于原浆型和纤维型星形胶质细胞, 而 GIF 在胶质细胞与神经元中均有表达; MT-1、II 主要分布于脑内白质区, 而 GIF 在白质区无明显的表达^[3].

1.2 表达时序

Kobayashi 等^[4]以 RNA 印迹方法观察大鼠不同发育期脑内 GIF 的表达, 发现胎龄 18 d 时即出现 GIF, 出生后 GIF mRNA 含量迅速增加, 出生后十余天, GIF 的表达已接近成鼠的水平. Masters

等^[5]以液体杂交方法也得出相似的结果. 提示 GIF 的表达与脑发育可能相关.

2 蛋白质结构

GIF 同时又是 MT 家族的一员, 它在一级序列、高级结构、金属结合特性上都类似于哺乳动物组织中的其他 MTs. 而 MT 家族中只有 GIF 具有明确的生理学效应, 这种功能的差异很可能来自于 GIF 独特的结构特点.

2.1 一级序列

以人 GIF (hGIF) 为例, hGIF 由 68 个氨基酸组成, 其多肽链分子质量约为 7 ku. 与其他 MTs 相似, GIF 分子中不含芳香族氨基酸和组氨酸, 无二硫键, 所含的 20 个 Cys 以 CXXC、CXC 或 CC 方式排列, 其位置与数量在所有的 MTs 中都是高度保守的.

与其他 MTs 相比, GIF 在一级序列上还有如下特点: a. 第 5 位处插入一个 Thr; b. 第 6~9 位为 CPCP 区; c. 第 55~60 位插入 6 个氨基酸 (Glu-Ala-Ala-Glu-Ala-Glu). GIF 中 8 个谷氨酸的存在使其呈现很强的酸性 (pH 4.1)^[1].

目前已分离到的哺乳动物 GIF 一级序列均高度保守, 与其他 MTs 也高度同源, 见表 1.

表 1 GIF 和 MTs 的氨基酸序列

humar-GIF	MDPETCPCPS	GGSCTCADSC	KCEGCKCTSC	KKSCSCCPA	ECEKCAKDCVCKGGEEAAEAE	AEKCSCCQ
humar-mt2	MDP.NCSCAA	GDSCTCAGSC	KCKECKCTSC	KKSCSCCPV	GCAKCAQGCICKGAS.....	.DKCSCC.
humar-mt1a	MDP.NCSCAT	GGSCTCTGSC	KCKECKCNSC	KKSCSCCPM	SCAKCAQGCICKGAS.....	.EKCSCC.
horse-GIF	MDPETCPCPT	GGSCTCSGEC	KCEGCKCTSC	KKSCSCCPA	ECEKCAKDCVCKGGEGAEAE	AEKCSCCQ
horse-mt1a	MDP.NCSCPT	GGSCTCAGSC	KCKECKCTSC	KKSCSCCPG	GCAKCAQGCVCKGAS.....	.DKCSCC.
horse-mt1b	MDP.NCSCVA	GESCTCAGSC	KCKQCRASC	KKSCSCCPV	GCAKCAQGCVCKGAS.....	.DKCSCC.
bovir-GIF	MDPETCPCPT	GGSCTCSDPC	KCEGCTCASC	KKSCSCCPA	ECEKCAKDCVCKGGEGAEAE	EKKCSCCQ
bovir-mt2	MDP.NCSCTA	GESCTCAGSC	KCKDKCASC	KKSCSCCPV	GCAKCAQGCVCKGAS.....	.DKCSCC.
bovir-mt1a	MDP.NCSCPT	GGSCCAGSC	TCKACRCPSC	KKSCSCCPV	GCAKCAQGCVCKGAS.....	.DKCSCC.
mouse-GIF	MDPETCPCPT	GGSCTCSDKC	KCKGCKCTNC	KKSCSCCPA	GCEKCAKDCVCKGEEGAKAE	AEKCSCCQ
mouse-mt2	MDP.NCSCAS	DGSCCAGAC	KCKQCKCTSC	KKSCSCCPV	GCAKCSQGCCKEAS.....	.DKCSCC.
mouse-mt1	MDP.NCSCST	GGSCTCTSSC	ACKNCKCTSC	KKSCSCCPV	GCKCAQGCVCKGA.....	.ADKCTCC.
rat-GIF	MDPETCPCPT	GGSCTCSDKC	KCKGCKCTNC	KKSCSCCPA	GCEKCAKDCVCKGEEGAKA.	.EKCSCCQ
rat-mt2	MDP.NCSCAT	DGSCCAGSC	KCKQCKCTSC	KKSCSCCPV	GCAKCSQGCCKEAS.....	.DKCSCC.
rat-mt1	MDP.NCSCST	GGSCTCSSC	GCKNCKCTSC	KKSCSCCPV	GCKCAQGCVCKGAS.....	.DKCTCC.

2.2 高级结构

与其他 MTs 相比较, GIF 高级结构具如下特点: a. GIF 也有两个结构域, 其中 1~32 氨基酸为 β 结构域, 33~68 氨基酸为 α 结构域; b. GIF 分子内多为无规卷曲, 几乎没有 α 螺旋和 β 折叠; c. 第

5 位 Thr 的插入与随后的两个 Pro 使 β 结构域构象变得十分僵硬, 出现 “elbow-hinged” 结构, 为 CPCP-Loop 区; d. EXAFS 证明存在 Cu-巯基四面体结构^[7]. 不同金属结合比例的 GIF 结构上存在差异.

2.3 结合金属

天然 hGIF 结合有 7 个金属离子, 其中 β 结构域结合 1 个 Zn^{2+} 和 2 个 Cu^+ , α 结构域结合 2 个 Zn^{2+} 和 2 个 Cu^+ . GIF 与 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 和 Cu^+ 等金属的反应动力学与其他 MTs 相似^[1]. 相似的金属结合特性, 暗示其特有的生理学功能可能与其金属结合特性无关.

3 基因与调控

3.1 基因结构

hGIF 基因位于第 16 号染色体, 在 MT- II 基因 5' 端 20 kb 处, 与其他 MTs 基因组成一个大的 MTs 基因簇. 基因长约 1 kb, 含有 3 个外显子和 2 个内含子, 其核苷酸序列与 hMT-2a 有 70% 的同源性. 小鼠 GIF (mGIF) 位于第 8 号染色体. GIF 与其他 MTs 可能演化自共同的祖先^[8].

3.2 表达调控

hGIF 与 mGIF 基因转录起始位点上游约 100 bp 处有较高同源性, 都含有以下顺式成分: a. TATA box; b. AP1、SP1 结合作用位点; c. 金属反应成分 (MREs) 位点; d. 含有星型胶质细胞特异的调控序列 hgs 沉默子. GIF 基因不含有其他 MTs 基因所共有的糖皮质激素反应元件 (GRE) 位点, 且转录因子的排布次序也与其他 MTs 基因不同^[9].

GIF 基因表达有如下特点: a. 特异表达于中枢神经系统 (CNS); b. 特异表达于含 Zn^{2+} 神经元; c. 表达与发育密切相关; d. 不受金属离子等因素的诱导.

mGIF 基因启动子区存在一个独特的 CTG 三联体重复结构, 由 25 个连续的 CTG 组成, 它对于 GIF 基因转录的阻遏作用不因其方向和位置的改变而丧失, 可能是一个沉默子 (silencer). 这可以解释 GIF 特异表达于 CNS: CTG 三联体在全身各组织中均发挥作用, 但由于 CNS 中某些活化因子的覆盖, 使 GIF 基因得以在 CNS 中表达^[10].

MTs 的表达一般受金属离子、糖皮质激素、某些毒素、细胞因子及应激反应等因素的诱导. GIF 基因上游区虽存在几个拷贝的 MRE 序列, 但尚无研究表明金属离子可调节 GIF 的表达水平. 因此, GIF 与其他 MTs 的表达应由不同的途径所调控.

4 生物学功能

4.1 抑制神经元生长及轴索形成

Uchida 等^[1]发现, 培养体系中加入 AD 患者

脑组织提取物后, 其神经元存活率约为加入正常老年脑组织提取物时的 4 倍, 还刺激了大脑皮层神经元轴突的形成; 将纯化的 GIF 加入含 AD 患者脑组织提取物的培养基中, 可抑制其促神经细胞生长作用; 而如果同时加入 GIF 的抗体则可拮抗这种抑制作用. 这些结果表明 AD 患者脑部具有较高的神经营养活性, 其原因为 AD 脑组织中 GIF 含量的降低. 各种体外实验进一步证明, GIF 具有抑制神经元生长及轴索形成的生物学功能.

研究还表明高水平的 GIF 表达对于神经瘤细胞的生长具有抑制效应^[11].

4.2 参与神经元再生的调控

神经元损伤后再生是一个有多种因素参与的复杂调节过程. CNS 内几种抑制因子可抑制神经元的再生, GIF 可能也参与了这种抑制. 利用刺伤模型^[12]和缺血模型^[13]研究 CNS 受损后 GIF 的变化, 发现鼠脑中 GIF 与 GIF mRNA 水平在第 4 天时开始上升, 第 21 天达到原初水平的 2 倍左右, 并维持至第 28 天. 这表明 CNS 受损后, GIF 的作用被增强了.

4.3 拮抗自由基毒性

GIF 所含大量巯基可与脑内产生的多余过氧化物结合, 从而拮抗它们的细胞毒性^[14]. 敲除 GIF 基因的小鼠对红藻氨酸 (KA) 敏感, 抽搐提前, 死亡率增加; 而 GIF 表达增强的小鼠对 KA 的耐受明显增强^[15].

4.4 调节 Zn^{2+} 代谢而表现的生物学功能

脑中富含“Zn 能”的神经元, 其突触小泡储存 Zn^{2+} . 而 GIF 就主要分布于“Zn 能”神经元内, 且 GIF 的表达可以选择性地提高神经元储存 Zn^{2+} 的能力, 这在转 GIF 基因鼠中也得到了整体水平的确证^[5]. GIF 可能通过调节神经元对 Zn^{2+} 的储存和运输, 影响 Zn^{2+} 相关蛋白, 酶的结构和功能, 进而影响神经元的活动.

4.5 对 AD 等大脑相关疾病的影响

GIF 的发现就源于对 AD 症的研究, 而 GIF 具有的上述几项生物学功能, 提示其在 AD 的治疗上将可能起到重要的作用; 但目前尚未有动物整体水平上的直接证据.

唐氏先天愚症 (Down syndrome) 患者 GIF 在大脑各层中的分布与正常人有很大的不同^[16]. GIF 基因敲除的小鼠对 KA 诱导的癫痫症 (seizures) 更为敏感^[15].

4.6 对胰腺细胞的影响

Quaife 等^[17]通过转 GIF 基因小鼠研究 GIF 对体内各器官的影响,发现过量表达的 GIF 对胰腺的腺泡细胞有破坏作用.转基因小鼠胰腺异常小,常在 2~3 月后死亡,而转 MT- I, II 基因的小鼠则无此症状.

4.7 可能的作用机理

神经元处于精细调控之中.神经营养因子有助于神经元的生长和再生,而一些抑制物质则可使神经元避免因代谢过度旺盛而导致的代偿性损伤.

GIF 的神经细胞生长抑制活性依赖于脑组织提取物.脑组织提取物中可能存在与 GIF 相互作用的因子,将信号通过某种途径传递到靶神经元. GIF 与相关因子的作用有两种可能,或激活脑组织提取物中的某种抑制因子,或抑制某种神经营养因子.

金属离子有助于稳定 GIF 的构象,但对于其生物学功能却不是必需的.脱金属 GIF (apoGIF) 仍表现依赖于脑组织提取物的神经生长抑制活性^[18].

GIF β 结构域的活性部位对 GIF 生物学功能机理的研究最具有启发意义. β 结构域中的 CPCP 区与富含 Pro 蛋白质 (proline-rich protein, PRPs) 的功能区有一定的类似. PRPs 普遍存在于自然界,其结构特点为含一段或几段重复 (或略有间隔) 的 Pro 残基组成的微区.这些区域可能形成“手臂”,伸出蛋白质表面,使 PRPs 以非特异而快速的方式结合其他蛋白质因子.而许多胞内信号传递因子,在其结构域中都含有可与富含 Pro 微区优先结合的 Src homology 3 (SH3) 区域^[19]. GIF 可能以其 β 结构域中的 CPCP 区,与脑组织提取物中的相关因子结合,引发进一步的级联反应,从而表现其生物学功能.

5 GIF 的结构域与突变体研究

GIF β 结构域的高度保守以及 α 结构域的相对易变性,提示这两个结构域的功能分化.1995 年, Uchida^[20]和 Sewell^[18]两个小组几乎同时证明了 β 结构域是 GIF 的活性区域.

Uchida 等利用胰蛋白酶对 GIF 水解,发现只有 GIF 1~26 氨基酸,或更长的肽段才具有神经抑制活性.利用 V8 蛋白酶对肽段 GIF 1~26 氨基酸进一步水解,得到更短的具神经抑制活性的肽段 GIF 5~23 氨基酸,将其脱金属后仍表现活性,用巯基乙醇处理则活性丧失.而人工合成的 apoGIF 5

~23 氨基酸是没有任何活性的.

α 结构域可能决定 GIF 的种属特异性,维持 GIF 的整体结构,辅助 β 结构域发挥作用,对其功能的揭示,尚需大量的研究.而除 β 结构域短肽外其他突变体的研究几乎无人涉及.

参 考 文 献

- 1 Uchida Y, Takio K, Titani K, *et al.* The growth inhibitory factor that is deficient in Alzheimer's disease is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron*, 1991, **7** (2): 337~347
- 2 Palmiter R D, Findley S D, Whimore T E, *et al.* MT-III, a brain-specific member of the metallothionein gene family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89** (14): 6333~6337
- 3 Choudhuri S, Kramer K K, Berman N E J, *et al.* Constitutive expression of metallothionein gene in mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995, **131** (1): 144~154
- 4 Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, *et al.* Molecular cloning of rat growth inhibitory factor cDNA and the expression in the central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res*, 1993, **19** (3): 188~194
- 5 Masters B A, Quaife C J, Erickson J C, *et al.* Metallothionein III is expressed in neurons that sequester zinc in synaptic vesicles. *J Neurosci*, 1994, **14** (10): 5844~5857
- 6 Yamada M, Hayashi S, Hozumi I, *et al.* Subcellular localization of growth inhibitory factor in the brain: light and electron microscopic immunohistochemical studies. *Brain Res*, 1996, **735** (2): 257~264
- 7 Bogumil R, Faller P, Binz P A, *et al.* Structural characterization of Cu (I) and Zn (II) sites in neuronal growth inhibitory factor by extended X-ray absorption fine structure (EXAFS). *Eur J Biochem*, 1998, **255** (1): 172~177
- 8 Naruse S, Igarashi S, Furuya T, *et al.* Structure of the human and mouse growth inhibitory factor encoding genes. *Gene*, 1994, **144** (2): 283~287
- 9 Watabe M, Gross S, Lyster C, *et al.* Sequence and functional analysis of the 5'-flanking region of the mouse growth inhibitory factor gene. *Cell Mol Neurobiol*, 1997, **17** (2): 235~243
- 10 Imagawa M, Ishikawa Y, Shimano H, *et al.* CTG triplet repeat in mouse growth inhibitory factor/metallothionein III gene promoter represses the transcriptional activity of the heterologous promoters. *J Biol Chem*, 1995, **270** (36): 20898~20900
- 11 Amoureux M C, Wurch T, Pauwels P J. Modulation of metallothionein III mRNA content and growth rate of rat C6 glial cells by transfection with human 5-HT_{1D} receptor genes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, **214** (2): 639~645
- 12 Hozumi I, Kohmura T, Hiraiwa M, *et al.* Changes of growth inhibitory factor after stab wounds in rat brain. *Brain Res*, 1995, **688** (1~2): 143~148
- 13 Yuguchi T, Kohmura E, Sakaki T, *et al.* Expression of growth inhibitory factor mRNA after focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, **17** (7): 745~752
- 14 Aschner M. The functional significance of brain metallothioneins. *FASEB J*, 1996, **10** (10): 1129~1136
- 15 Erickson J C, Hollopeter G, Thomas S A, *et al.* Disruption of the metallothionein III gene in mice: analysis of brain zinc, behavior, and neuron vulnerability to metals, aging and seizures. *J Neurosci*, 1997, **17** (4): 1271~1281
- 16 Arai Y, Uchida Y, Takashima S. Developmental immunohistochemistry of growth inhibitory factor in normal brains and brains of patients with Down syndrome. *Pediatr Neurol*, 1997, **17** (2): 134~138

- 17 Quaife C J, Kelly E J, Masters B A, *et al.* Ectopic expression of metallothionein III causes pancreatic acinar cell necrosis in transgenic mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, **148** (1): 148~157
- 18 Sewell A K, Jensen L T, Erickson J C, *et al.* Bioactivity of metallothionein 3 correlates with its novel β domain sequence rather than metal binding properties. *Biochemistry*, 1995, **34** (14): 4740~4747
- 19 Williamson M P. The structure and function proline-rich regions in proteins. *Biochem J*, 1994, **297** (Pt2): 249~260
- 20 Uchida Y Ihara Y. The N-terminal portion of growth inhibitory factor is sufficient for biological activity. *J Biol Chem*, 1995, **270** (7): 3365~3369

Progress on Neuronal Growth Inhibitory Factor. JI Qing-Zhou, REN Hong-Wei, LI Ling-Yuan, RU Bing-Gen (*Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Life Science, Peking University National Laboratory of Protein Engineering, Beijing 100871, China*).

Abstract Neuronal growth inhibitory factor (GIF),

a brain-specific member of metallothionein family named metallothionein III (MT-III), is first validated to be capable of inhibiting the growth of neuronal cell in nervous system. GIF's amino acid sequence, structure and metal-binding properties are like other metallothioneins', and its gene shows strikingly high homology to other metallothionein-encoding genes, but they adopt different gene regulation approaches. With its β -domain CPCP-loop, GIF may bind to some correlative factors that lie in brain extracts to display its specific physiological function. It is considered that GIF is markedly reduced in the brain of Alzheimer's disease (AD) patients and in several other neurodegenerative disease.

Key words neuronal growth inhibitory factor (GIF), metallothioneins (MTs), function, Alzheimer's disease

真核基因转录与转录调节相关复合物

徐海明 张 伸 刘德培 梁植权

(中国医学科学院基础医学研究所 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005)
(中国协和医科大学基础医学院)

摘要 真核细胞核中转录因子与染色质模板如何相互作用调节基因转录是基因表达调控研究的一个中心问题。近来的研究表明, 参与基因转录的各种调节因子在核内形成多种复合物, 如RNA聚合酶II全酶、染色质重塑复合物、核小体以及增强小体等。这些复合物之间相互作用, 调节染色质结构, 在染色质模板上进一步组装成转录复合物, 参与转录调节的各个环节, 调节转录复合物活性。这些复合物的形成, 整合了转录调节的各种信息, 提高了转录调节效率, 是真核基因有效、严格、有序表达的基础。另一方面, 这些复合物的存在给基因表达调控的研究提出了新问题, 发展新的研究思路和新的研究技术具有重要意义。

关键词 基因表达调控, 转录复合物, 染色质

学科分类号 Q71

1 真核基因表达调节研究的几个基本问题

真核基因协调、有序的表达是真核生物完成正确的细胞分化与个体发育程序的前提。探索基因表达调控的基本规律, 是阐明生命本质的基础。转录水平的调节是基因表达过程中最重要、最复杂的环节。在真核细胞中, 转录因子如何调节染色质结构, 如何与染色质模板结合形成活性的转录复合物, 是基因转录机制研究的一个中心问题。真核生物中所有的转录调节因子都必须直接或间通过三

种RNA聚合酶发挥作用, 但每一个基因的表达又各不相同, 那么这种多样性是如何统一在这三种RNA聚合酶基础上的呢? 基因是如何只在合适的组织细胞、合适的时间表达合适量的产物? 又是如何通过这因子感受内外环境信息、协调基因间的表达行为, 完成个体发育和细胞分化的程序? 这些都是真核基因表达调节研究必须解答的几个基本问题。

Tel: (010) 65296415, E-mail: liudp@public.east.cn.net

收稿日期: 1999-09-29, 修回日期: 2000-03-13