

# 蛋白质——核酸在基因转录过程中的相互作用

何忠效 姚知行

(北京师范大学生物系,北京)

基因表达调控是当今分子生物学的中心内容之一。在整个基因表达调控过程中,充满着蛋白质-核酸及蛋白质-蛋白质相互作用的问题,涉及生命现象的最本质内容。因此,生物大分子的研究,特别是蛋白质-核酸相互作用体系的研究,正从根本上全面地推动着生命科学的发展。就连极具应用前景的生物工程研究,其核心和本质问题也是生物大分子的研究。

要想在新的高度、新的层次上揭示生命的奥秘,必须把各个层次上的生命活动与分子水平的活动规律联系起来。而作为生命现象的一个最重要的方面:基因表达问题,从生物体最先携带并复制成遗传信息开始,直至其表达出各种生物活性物质,都是在一系列蛋白质和酶的参与下完成的。如果说基因表达的结果正是一系列蛋白质-核酸相互作用的结果,一点也不过份。基因表达过程概括地分为转录(Transcription)和转译(Translation)两个阶段,当然这中间还伴有转录产物及转译产物的后加工等步骤。涉及的问题很多,有些正在研究之中。本文拟就已研究的较为成熟的转录过程,阐明一些主要的蛋白质-核酸相互作用体系是如何参与并影响这一过程的。

合酶的参与。当然,也正如图 1 所示,这中间也还有一些至今尚未搞清的蛋白因子(很可能就是某些酶)的参加。基因的修饰影响其表达,而首先表现为影响转录水平上的表达。也就是说,基因的修饰,主要影响到转录产物形成的质与量。而基因的修饰又可分为一级结构水平上及三维结构水平上的修饰。改变 DNA 的一级结构(插入或切除可转录的基因片段),从而改变基因的编码性质,这当然是一种很深刻的基因修饰作用。但通常更普遍存在的转录调节方式,并不改变基因的一级结构,而是通过对基因中某些碱基的修饰(如:DNA 甲基化作用)来改变核酸大分子的空间构象,从而影响其与其它蛋白质(如:RNA 聚合酶)间的相互作用,以至最终影响密码的转录与读出<sup>[1]</sup>。另一种对 DNA 大分子三维结构的修饰即拓扑异构化作用,也不改变其一级结构,但会改变其三维构象,从而影响基因的转录<sup>[1]</sup>。

DNA 甲基化作用,是 DNA 复制后,在 DNA 甲基化酶作用下,将 S-腺苷酰甲硫氨酸(SAM)上的甲基转移到 DNA 分子的大沟迥中,使 DNA 大分子的沟迥变得更深,旋距缩短,使整个 DNA 分子从空间上趋于缩拢<sup>[1,4]</sup>,如图 2 所示。

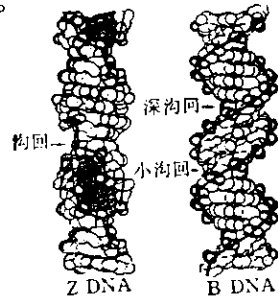


图 2 Z-DNA 和 B-DNA 的范德华模型<sup>[1]</sup>

甲基化作用使 DNA 大分子空间上变得更为缩拢,有利于稳定 DNA 大分子的 Z 构型。图中,用沿着链走向的从磷酸到磷酸残基的实线表示 Z-DNA 骨架的不规则性。Z-DNA 图表明:出现于六聚体结晶中的分子。Z-DNA 分子中的沟迥是很深迥,几乎扩展到双螺旋的轴线。相反,在 B-DNA 中,有一条连接磷酸基团的光滑曲线,并有两个沟迥(一大,一小),但没有一个扩展到分子的螺旋轴。

由于 DNA 甲基化作用给 DNA 大分子带来了这样的构象变化,从而使其惰性增加<sup>[1,7]</sup>,而影响其与蛋

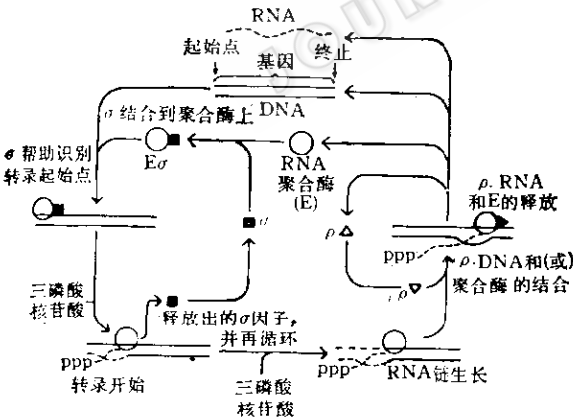


图 1 转录过程图示

○ RNA 聚合酶, △ ρ(rho) 因子, ■ σ(sigma) 因子

当然,基因的转录是与其结构密切相关的,基因的修饰必将影响其表达。转录过程大体如图 1 所示。显然,若完成这一过程,必不可少的因素是:首先要有一个完整的、携有遗传信息的物质——DNA,其次必须有两个重要的酶即拓扑异构酶及 DNA 依赖的 RNA 聚

白质(如:限制性核酸内切酶,RNA聚合酶)的相互作用,而导致转录水平的下降<sup>[9]</sup>。反之,则会使基因处于异常活化状态而失控表达。如某些癌基因(Oncogene)上转录活化序列中的5'-CCGG-3'序列与正常细胞相比,都明显地处于不充分的DNA甲基化(Undermethylation)状态<sup>[9]</sup>。用许多其它基因研究的结果也都证明:基因的转录水平与DNA甲基化水平呈反相关。许多研究指出:正是这种不充分的DNA甲基化作用,构成了细胞畸变变化的主要原因之一<sup>[10-13]</sup>。

拓扑异构酶(I和II)是催化DNA瞬时断裂、解旋后再重新连接起来,一级结构不变、空间构象改变的酶。从转录开始直至RNA释放出来,都需该酶存在,它在DNA复制和转录中起着重要作用<sup>[14]</sup>。癌细胞中,该酶的活力比正常细胞高出10—100倍<sup>[11]</sup>,从而使基因异常活化而导致细胞的失控分裂,最终癌变。且发现,拓扑异构酶是许多抗癌药物的靶蛋白<sup>[12]</sup>。

由于DNA甲基化酶可改变DNA的甲基化水平,从而使DNA大分子构象发生变化,这就必然影响到它与拓扑异构酶的相互作用,从而影响DNA的瞬时解旋。也由于DNA甲基化水平的不同,特别是某些基因启动子5'区处DNA甲基化水平的不同,会影响RNA聚合酶对该部位的识别;而该基因甲基化水平的不同,又必将影响RNA聚合酶沿瞬时解旋的单链DNA的运动。这一切都深刻地影响转录产物——mRNA产生的数量和速度,从而影响转录水平的高低。这就不难看出转录过程中,DNA甲基化酶-DNA、拓扑异构酶-DNA;RNA聚合酶-DNA这些蛋白质-核酸间的相互作用,对转录过程的发生和进行是多么至

关重要而又彼此互相制约的。

从生物大分子相互作用的角度,在分子水平上阐述上列相互作用发生的过程、影响因素及彼此间的相关性,必然会促进对转录过程实质的更深入了解,从而为我们更好地掌握并调控这一过程奠定基础。

## 参 考 文 献

- [1] 何忠效:微生物学通报,12(2):75,1985。
- [2] 韩复生,张维:生物化学杂志,3: 385,1987。
- [3] 何忠效等:中国科学,B辑,12: 1285,1989。
- [4] 何忠效等:生物物理学报,6(1), 1990。
- [5] Aharon, Razin et al., "DNA Methylation, Biochemistry And Biological Significance", Springer-Verlag, New York, 1984。
- [6] Piga, A., et al.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 124 766 1984。
- [7] Giallago, a et al.: *Science*, 222: 430, 1983。
- [8] 何忠效等:微生物学通报,16(4): 217,1989。
- [9] Cheah, M. S. C., et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 73: 1065, 1984。
- [10] Patchinsky, T. et al.: *Virology*, 136: 348, 1984。
- [11] Strand, M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 77: 3234, 1984。
- [12] Herbert, Taylor: "DNA Eethylation and Cellular Differentiation", Spering-Verlag, New York, 1984。
- [13] Giulio, L. Cantoni and Aharon Razin.: "Biochemistry and Biology of DNA Methylation", Alan, R. Liss, Inc., New York, 1985。
- [14] Wan, J. C.: *Ann. Rev. Biochem.*, 54: 665, 1985
- [15] Riou, G. F. et al.: *Eur. J. Biochemistry*, 146: 483,