

- [16] Hausen, P., et al., 1985, *J. Embryol. exp. Morph.*, 89, Supplement: 17-34.
- [17] Cotton, M., et al., 1986, *Biochemistry*, 25: 5063-5069.
- [18] Sealy, L., et al., 1989, *Methods Enzymol.*, 170: 612-630.
- [19] Dilworth, S. M., et al., 1987, *Cell*, 51: 1009-1018.
- [20] Kleinschmidt, J. A., et al., 1985, *J. Biol. Chem.*, 260: 1166-1176.
- [21] Kleinschmidt, J. A., et al., 1990, *EMBO J.*, 9: 1309-1318.
- [22] Kleinschmidt, J. A., et al., 1986, *EMBO J.*, 5: 3547-3552.
- [23] Dingwall, C., et al., 1987, *EMBO J.*, 6: 69-74.
- [24] Poccia, D., 1986, *Int. Rev. Cytol.*, 105: 1-65.

Y-box 结合蛋白的研究进展

吕吉宁 左嘉容

(中科院上海细胞生物学研究所 200031)

Y-box 元件是指存在于一些基因的启动子或增强子中的一类顺式调控元件。其核心序列为“CCAAT”。对一些基因启动子中的 CCAAT 序列进行点突变和基因缺失的实验,证实这个顺式调控元件在基因转录调控中扮演重要角色。自 1987 年以来,人们从不同种类细胞核内检测到多种能与 CCAAT 元件结合的因子,如人类组织细胞中的 CTF、NFI、YB1、CBF、CP1、CP2、dbp1、dbpB; 大鼠及其他一些动物的肝脏等组织中的 c/EBP、EF1A; 小鼠肝脏中的 MSY1、MSYB; 非洲爪蟾组织细胞中的 FRGY1、FRGY2、mRNP3、YB3; 酵母中的 HAP2、HAP3 等; 细菌中的 CS7.4。序列分析表明 YB1、dbp1、dbpB、EF1A、MSYB、MSY1、FRGY1、FRGY2、mRNP3、YB3 和 CS7.4 是一类高度同源的分子,与 CTF、NFI、HAP2 和 c/EBP 等之间无同源性; 这类分子不仅具备转录调控作用,而且其中 FRGY1、FRGY2 等还在卵母细胞发生和早期胚胎发育中,参与蛋白质翻译水平的调控。本文就这类高度同源的 Y-box 结合蛋白的分子结构、功能、与核酸的结合方式,以及与细胞内诸多的重要事件,如 mRNAs 的转录、蛋白质翻译之间的关系等方面的研究进展作一综合的介绍。

一、Y-box 结合蛋白的结构特征

Y-box 结合蛋白的氨基酸序列有几个典型的特征(见图 1)。在氨基末端,有一段由 80 个氨基酸残基构成的高度保守的结构域,这个结构域与 E. Coli 中的冷休克蛋白 CS7.4 具有高度的同源性,因而命名为冷休克结构域 [CSD]^[1]。通过基因突变分析证实 CSD 是与 DNA 和 mRNAs 结合的结构域。在 CSD 中有一个 RNP-1 样的结构域,富含芳香族氨基酸和精氨酸。CSD 中不包含任何已知的 DNA 结合结构域,如锌指,α-螺旋-转角-α螺旋,亮氨酸拉链等^[2]。通过计算机对 CSD 序列作空间结构预测和对 CSPB[一种枯草杆菌的主要冷休克蛋白,其与 E. Coli 中的 CS7.4 高度同源]进行溶液中的 NMR 和圆二色性的分析结果表明,CSD 是由 5 个反向平行的 β-折叠链构成,β-折叠链间由转角和环相连。这个结构与金黄色葡萄球菌核酸酶和噬菌体 fd 中的基因-5-单链 DNA 结合蛋白(G5BP)的空间结构类似,金黄色葡萄球菌核酸酶与单链和双链 DNA 的结合有序列特异性。一个由 3 个 β-折叠链构成的 β-片层包含一个保守的 RNA 结合

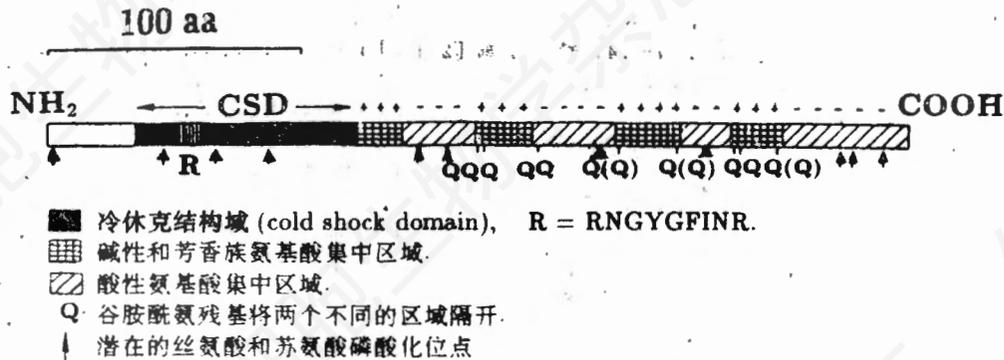


图 1 Y-box 结合蛋白的结构示意图

结构域 RNP 1, RNP1 结构域最先于 UISnRNP-A 中发现, 是 UISnRNP-A 与 UISnRNA, hnRNA 和 polyA 结合的结构域。在这个由 3 个 α -折叠链构成的 β -片层中, 有一个由芳香族和碱性氨基酸残基构成的表面, 与 G 5BP 的疏水表面类似, 为与单链 DNA 结合的位点。另两个相邻的 β -折叠链构成的片层与 RNP 2 结构域类似^[3]。

从 CSD 到 C 末端是一个亲水结构域, 在上述提及的这些 Y-box 结合蛋白分子间, 这个亲水结构域的氨基酸序列不是严格保守的, 如 FRGY 1 和 FRGY 2 间的保守性为 15%。但是, 如图 1 所示, 亲水的 C 末端序列由交替间隔的碱性氨基酸集中的区域和酸性氨基酸集中的区域构成, 这段序列的 PI 为中性。这种二级结构特征, 在上述所有的 Y-box 结合蛋白中都是保守的。酸性氨基酸集中的区域的序列倾向于形成 α -螺旋; 而碱性氨基酸集中的区域则形成类似于鱼精蛋白中的精氨酸束样结构, 富含精氨酸、苯丙氨酸, 酪氨酸和脯氨酸; 碱性和酸性氨基酸区域由谷氨酰胺隔开。事实上, 这种酸性和碱性氨基酸区域的交替分布一直延伸进 CSD。目前已知 C 末端的亲水结构域主要参与 Y-box 结合蛋白间的自身或异源聚合, 聚合是通过精氨酸束与邻近分子中的酸性 α -螺旋相互作用而实现的, 为电荷拉链聚合^[1]。这样, Y-box 结合蛋白提供了 DNA 结合结构域跟蛋白质聚合结构域相毗邻的例证。

在酸性区域中还包含 10 多个丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点, 一般是由酪蛋白激酶 II 催化这些位点磷酸化, 影响 Y-box 结合蛋白的聚合功能, 进而影响 Y-box 结合蛋白与核酸形成的复合物中蛋白间的相互作用, 但不影响其与核酸结合的特征。这种修饰调节已在卵母细胞的 mRNPs 的形成和 mRNAs 释放的研究中得以证实^[4-5]。

Y-box 结合蛋白分子间的最大区别在 N 末端, 这种情况与另一类转录因子 TFIIID 类似, 后者就是籍助于 N-末端的不同, 能与转录复合物中的其他蛋白质特异作用, 进而使其转录活动调控具备专一性^[6]。

另一个有趣的现象是, YB 1, EFIA, FRGY 1 和 FRGY 2 等 cDNA 的同源性不仅存在于编码区, 而且延伸至 5' 和 3' 端的非编码区。在 EFIA 3'-末端发现两个高度同源的由 30 bp 组成重复片段, 这种的序列在 YB 1, FRGY 1 和 FRGY 2 的 cDNA 中亦都存在; 说明这些序列可能是与蛋白质结合的功能性元件, 但其具体功能不详^[7]。

二、Y-box 结合蛋白与核酸结合的特征

目前确证 Y-box 结合蛋白在体外能特异结合的 DNA 有两种, 其一是含 CCAAT 序列的无损伤的双链 DNA 片段, 此外与不含特殊

序列的单链 DNA 也具备高度的亲合力。综合 Y-box 结合蛋白与核酸结合的实验结果, 还得出下列倾向性结论: 1. Y-box 结合蛋白与嘧啶丰富的单链 DNA 的结合能力大于嘌呤丰富的单链 DNA; 2. Y-box 结合蛋白对富集嘧啶和嘌呤交替间隔的双链 DNA 有较高的亲和力; 3. 与嘧啶或嘌呤丰富的双链 DNA 的结合超过与 Y-box 元件本身的结合; 4. 与 Y-box 元件的结合能力大于与突变的 Y-box 元件的结合; 5. Y-box 结合蛋白与某些单链 DNA 的结合大于与双链 DNA 的结合^[8]。最近一些科学家用无碱基 DNA 片段, CT 丰富的 DNA 片段和 Class III 基因的启动子元件都克隆到 Y-box 结合蛋白。但是 Wolffe 等人重复了这些实验, 发现无损伤 CT 丰富的 DNA 片段和含非特异性序列双链 DNA 的无碱基位点与 Y-box 结合蛋白的亲合力远远低于含 CCAAT 序列的无损伤的双链 DNA 片段; 还证实 Class III 基因的启动子元件不具备与 Y-box 结合蛋白结合的能力。因此, 用这些 DNA 片段克隆到 Y-box 结合蛋白的原因, 可能与探针制备过程中单链 DNA 污染有关, 另外与表达库中 Y-box 结合蛋白高效表达和变性情况不一等造成背景杂交过强所致。由此可见, Y-box 结合蛋白与不同形式的核酸结合的情况很复杂, 有待进一步分析^[6]。至于其能与单链 DNA 高亲力结合的性质与 TF III A 类似, TF III A 既能与 5sRNA 基因启动子中序列专一的双链 DNA 结合, 又对序列非特异的单链 DNA 具高亲动力^[9]。

Y-box 结合蛋白与含 CCAAT 序列的启动子的结合特征不同于其他转录因子与顺式元件结合的特征。爪蟾生殖细胞专一表达的 hsp 70 基因的启动子区域中含两拷贝的 CCAAT 序列, 用 DNase I 足迹法分析表明, FRGY 与 DNA 形成的复合物包括整个启动子的 DNA 区域, 这说明在溶液中 FRGY 蛋白可能以多聚体的形式与 DNA 形成一个大的复合物, 在 EF1A 的研究中也发现类似的现象。此外, 在启动子中 CCAAT 元件一般以多拷贝的形式存

在, 这可能是促进形成大复合物的因素^[2]。在卵母细胞中, Y-box 结合蛋白的含量特别丰富, 并且, 其他一些特异的转录调控因子都已基本具备, 因此, 目前认为 Y-box 结合蛋白不是基本的转录因子, 它主要通过含 CCAAT 元件的启动子或增强子结合, 形成特定的空间结构, 利于基本转录因子和增强子结合蛋白发挥调控作用。这与卵母细胞发生早期 Y-box 结合蛋白高效表达, 进而导致含 CCAAT 元件基因的高效表达, 以及与这些基因转录产物 (mRNAs) 结合储存的现象相符^[9]。Y-box 结合蛋白的这些特征与细菌中的组蛋白样蛋白质相似, 具高亲水性, 具备间隔交替的酸性和碱性氨基酸残基富集区, 能自身结合形成多聚体复合物进而专一地与 DNA 结合, 促进一些细胞内复杂的活动过程, 如转录、复制、转运和 DNA 重组等^[8]。因此, 检测 Y-box 结合蛋白与 DNA 形成的复合物的空间结构, 以及这种空间结构在 RNA 聚合酶 II 催化转录活动中的作用是今后研究的一个重要方面。

Y-box 结合蛋白除了与 DNA 结合作为一种转录调控因子外, 还能与 mRNAs 结合, 参与翻译水平的调控。在爪蟾卵母细胞发生早期含量最丰富的两种 mRNAs 结合蛋白是 mRNP3 和 mRNP 4, 均属 Y-box 结合蛋白, 其中 mRNP 4 就是 FRGY 2^[10]。业已知 RNA 结合蛋白研究中的一些主要成果源自 UISnRNA, hnRNA 和一些病毒 RNA 结合蛋白的研究。值得注意的是 RNA 结合蛋白和 RNA 的结合与 DNA 结合蛋白和 DNA 结合的方式不同。DNA 结合蛋白与 DNA 的结合一般是通过 DNA 上的碱基与蛋白质的 DNA 结合结构域专一接触而实现的, 如 TF III A 与 DNA 大沟中的碱基直接接触而结合; RNA 结合蛋白则是通过与特殊构型的 RNA 分子的磷酸骨架接触而与该 RNA 结合的, 如 TF III A 与 RNA 的结合就是通过磷酸骨架专一接触结合^[17]。此外, 利用能形成氢键的支链与 RNA 接触可能是 RNA 结合蛋白实现结合的另一普遍特征; 最近通过突变的 U1 A

与 U1SnRNA 结合的研究,发现氢键在 RNA 与 RNA 结合蛋白的专一结合中扮演重要角色;在 RNP 1 和 RNP 2 的结合结构域中,苏氨酸、酪氨酸、精氨酸、谷氨酸在与 U1SnRNA 茎环的磷酸骨架接触中起关键作用^[11]。在 Tat-RNA 结合中,精氨酸支链与 TAR 茎环区域中的磷酸基团间也形成氢键。因而 RNA 结合蛋白的甲基化,如精氨酸通过甲基化形成 N^G·N^G 二甲基精氨酸后,会影响到 RNA 结合蛋白通过氢键与 RNA 的结合。在 Y-box 结合蛋白的 CSD 中存在类似 RNP 1 和 RNP 2 的结构域;与一些病毒 RNA 结合蛋白也相似,它们的 RNA 结合结构域中均富含精氨酸和芳香族氨基酸。因此 Y-box 结合蛋白与 mRNA 的结合特征可能与上述一些情况是类似的。

三、Y-box 结合蛋白的转录 调控功能

YB 1 是从 MHC Class II 基因表达的人类淋巴样干细胞 B 细胞株的 cDNA 库中克隆的。MHC Class II 基因的启动子和增强子中都存在 CCAAT 元件,但是 YB 1 mRNA 的水平和 MHC Class II 的表达呈负相关,表明 YB 1 是负调控因子^[12]。然而有些证据显示 YB 1 为正调控因子,如鼠的 YB 1 同源物是克隆的 T 辅助淋巴细胞在白介素 II 刺激下的早期表达基因之一。当白介素 II 刺激 T 辅助淋巴细胞时,这些早期反应基因表达,使得 T 细胞增殖。Prytowsky 等人证实,经白介素 II 刺激而诱导表达的 YB1,可能作为转录因子,通过与含 CCAAT 元件的启动子结合,正调控与细胞增殖相关的基因表达,这些基因包括腺嘧啶脱氧核苷激酶,增殖细胞核抗原(PCNA),周期蛋白和聚合酶 α 等^[9]。另一个在鸡组织中克隆到的与 YB 1 高度同源的 Y-box 结合蛋白为 CHK-YB1,在早期增殖阶段的再生肝和发育肝脏中高效表达。另一方面,虽然 Y-box 结合蛋白的 mRNA 在大多数组织中都能检测到,但是它在卵

巢和睾丸组织中的表达量特别高^[13]。有几种 Y-box 结合蛋白只在爪蟾成年个体的睾丸和卵巢中表达,如 mRNP 3 和 FRGY 2。卵巢和睾丸都是增殖活动特别活跃的组织^[9]。dbpA 和 dbpB 与含 CCAAT 元件的 EGF 受体基因的增强子序列结合,促进其转录^[8]。上述这些结果均说明 Y-box 结合蛋白可能具备促进某些基因的表达,进而促进细胞增殖的功能。

在生殖细胞发生早期,高效表达的 Y-box 结合蛋白,通过促进启动子和增强子中含 CCAAT 元件的基因,如目前已知的 hsp 70、TF III A、海胆精原细胞专一表达的 H 2 A、大鼠精原细胞专一表达的 H 2 A 基因、MHC Class II 基因等的表达^[9];当然还有许多其他目前还未知的含 CCAAT 元件基因的表达;进而调控生殖细胞的发生,成熟和早期胚胎的发育和分化。

对数生长期的大肠杆菌由 37℃ 转至 10℃ 时,最初的反应是转录和翻译活动的强烈受抑,与此同时一种冷休克蛋白 CS 7.4 马上开始表达;在转至低温两小时后达到最高,占新合成蛋白的 13%,表达量升高 100 倍。接着 CS 7.4 作为一种转录因子,在低温条件下促进一些启动子或增强子中含 CCAAT 元件的基因表达,包括细菌的类核蛋白(H-NS)、DNA 促旋酶 A 亚基(gyrA)与 DNA 重组相关的 RecA 蛋白、与细菌基因转录终止有关的蛋白 NusA、多聚核苷酸磷酸酶、翻译起始因子 2 β 和 2 α 等,然后细菌在低温下恢复生长。目前认为由于低温导致促旋酶活性下降,为使 DNA 保持正常超螺旋状态,需增加促旋酶和类核蛋白等与细菌原核结构相关蛋白质的表达量。由于 DNA 的正常的空间结构对许多相关的重要事件如转录,复制和重组等有重要影响,因此 CS 7.4 的表达及随之而来的一系列冷休克蛋白的表达与细菌在低温条件下恢复蛋白质合成、DNA 复制等重要事件相关。CS 7.4 通过影响启动子附近的 DNA 空间结构进而调控转录等事件的方

式类似于另一种细菌中发现的组蛋白样的DNA结合蛋白。Goldstein等人发现细菌由37℃转移到17℃时,细菌内的质粒也需经过几个小时后才能达到超螺旋状态,这与细菌在低温环境中需经一段时间使DNA促旋酶的水平回升相吻。另外,虽然已证实CS 7.4不是一种抗冰冻蛋白,但是细菌在进入-80℃环境前,先在10℃左右培养两个小时,与直接进入-80℃的环境组比,前者的复苏生存率增高50%以上^[9,14,15]。

四、Y-box 结合蛋白在翻译水平调控中的作用

从mRNAs被转录到被降解的整个过程中,一些影响mRNAs的稳定性和翻译活性的因素都参与翻译调控。自mRNAs被转录,就在不同时间和空间与不同的蛋白质结合,行使其不同的功能。因此翻译调控是一个涉及多层次、多形式和众多因子的复杂调控系统。在一些脊椎和非脊椎生物的生殖细胞发生过程中,大量合成mRNAs以及其他种类的RNAs,分别与相应的RNA结合蛋白结合,以mRNAs核糖核蛋白颗粒(mRNPs)和其他一些RNA-蛋白质复合物的形式储存;另一方面,受精后的早胚发育,主要依赖于生殖细胞发生期间转录合成的mRNAs和蛋白质产物调控,即通过一定的方式,mRNAs从mRNPs中释放出来,进入翻译系统。因此卵母细胞和早胚中mRNAs从mRNPs释放的机制的研究,一直是发育调控机制研究的一个重要内容。现以卵母细胞翻译调控机制为例,讨论Y-box结合蛋白扮演的角色。

1981年Darnbrough等人,用超离心方法从爪蟾卵母细胞中分离mRNPs,确定在mRNPs中主要有八种mRNAs结合蛋白,命名为mRNP 1—8^[17]。Murray等人用体外mRNPs重组的实验方法得到类似的结果,且发现有两种主要的mRNAs结合蛋白除参与形成mRNPs

外,还能自身或异源聚合,形成6S和15S颗粒^[5]。这两种mRNAs结合蛋白还与先前从hnRNPs中分离的两种RNA结合蛋白和一些RNA结合蛋白如Rev等类似,在没有RNA时能自身聚合形成微丝。Sommerville等人则证实mRNPs颗粒本身具备蛋白质激酶活性,与mRNAs结合时蛋白质处于高度磷酸化状态,通过去磷酸化作用能使mRNPs解离而释放mRNAs,但是磷酸化状态并不直接促进mRNAs与Y-box结合蛋白的结合,而是影响mRNPs中蛋白质之间的相互作用,通过这种相互作用的改变使mRNAs解脱释放而进入翻译系统^[5,13,18]。

此后,Murray等人从爪蟾卵母细胞中纯化到mRNAs结合蛋白p 54(mRNP 3)和p 56(mRNP 4),制备了抗体,并自I、II期卵母细胞的cDNA库中克隆到p 54和p 56的cDNA,序列分析表明,mRNP 4就是Wolffe等人用含CCAAT元件的寡聚核苷酸克隆到的Y-box结合蛋白FRGY 2,而mRNP 3与FRGY 2和FRGY 1的同源性都在80%以上,因此在卵母细胞中含量极为丰富的mRNAs结合蛋白实质上就是Y-box结合蛋白的同类分子。在卵母细胞发生初期(I、II期),FRGY 1和FRGY 2都高效表达,之后FRGY 2停止表达,其蛋白质水平逐渐降低,直到在躯体细胞中消失,在成年个体中,FRGY 2只在卵巢和睾丸中表达,而FRGY 1却持续表达,呈现在个体的所有组织中。另外还证实,mRNP 3和FRGY 2的蛋白质主要分布于细胞质中,而FRGY 1集中在躯体细胞的核内^[10]。把表达FRGY 2和由hsp 70启动子构建的CAT报告质粒共转染到卵母细胞中发现,在FRGY 2存在时CAT mRNA表达增加并积累储存却不翻译^[10]。这些结果进一步提示mRNP 3和FRGY 2既具备促进转录又具备抑制mRNAs翻译的功能;这与TF III A极为类似,后者既促进5SRNA的转录,同时又与5SRNA结合起储存5SRNA的作用。La蛋白、HIV的转录因

子 Tat 等也是一些具备转录调控功能的 RNA 结合蛋白。由于在卵母细胞发生过程中 mRNPs 和 FRGY 2 的含量丰富,又 FRGY 2 对 mRNAs 的掩盖不依赖于启动子类别和 mRNAs 中的专一序列,且与 polyA 的结合力不如与 poly(A、U)和 poly(C、U)等混杂的负寡聚核苷酸序列,因此 mRNPs 中的 polyA 尾巴是游离的。在卵母细胞发生过程中 80% 以上的 mRNAs 被掩盖,处于翻译抑制状态,故目前认为 mRNP 3 和 FRGY 2 等 mRNAs 结合蛋白对翻译的抑制,可能仅是一种涉及调控翻译总体水平的非专一机制,类似于组蛋白与 DNA 结合导致的转录抑制。最近发现在含 FRGY 2 的 mRNPs 中,某些母型 mRNAs 被专一地释放而进入翻译系统的现象,这主要是含量丰富的 FRGY 2 等 Y-box 结合蛋白与特异的 mRNA 结合蛋白共同参与包装这些 mRNAs 的结果^[18]。

进一步的研究发现 FRGY 2 与细胞内新转录的 mRNAs 的结合比显微注射入胞质的外源 mRNAs 的结合更为有效^[19]。另外还证实了在灯刷状染色体上的新合成的 mRNAs 上存在 FRGY 2, 这些事实说明 FRGY 2 对 mRNAs 的包装可能发生于核内,而且与转录过程相偶联,似乎与染色质的装配类似,核小体的装配也与复制偶联。核内 FRGY 2 的含量不高,因而要实现 mRNAs 的核内包装就必然涉及 FRGY 2 与 mRNPs 在细胞核与细胞质间迅速转运的问题,然后在胞质中稳定地抑制翻译过程。与 FRGY 2 类似的 TF III A 就是通过这种机制对 5 SRNA 实现包装的。事实上 hnRNP 蛋白与 mRNAs 前体的结合也依赖于转录过程,其中 hnRNP 1 与 polyA mRNAs 结合,运至胞质,然后 hnRNP 1 专一地与 premRNAs 的 5'、3' 端的剪接位点序列、翻译起始和终止密码结合,阻断 mRNAs 与翻译调控分子结合,进而建立稳定的翻译抑制状态。FRGY 2 包装 mRNAs 的另一种可能机制是,当结合 mRNAs 的 hnRNP 进入胞质后, hnRNP 由

FRGY 2 所取代,有效地抑制翻译,这与在核质蛋白的介导下,鱼精蛋白被 H2A/H2B 取代相类似。值得注意的是,体外包装的 FRGY 2-mRNAs 复合物对翻译的抑制不够有效,可能是由于体外包装形成的复合物结构与体内形成的不一样,就如在没有伴侣分子存在情况下不能装配成核小体类似^[19];另外,由细菌表达的或自卵内分离的 FRYG 2,或处于不同磷酸化状态的 FRYG 2,都会导致产生与正常细胞内 FRGY 2 不一样的 mRNAs 结合特征。

在卵母细胞发生过程中,除 TF III A 和 FRGY 2 所扮演的角色确实惊人相似外,另一个具类似功能的分子就是 EF 1a,它在卵母细胞发生过程中促进 tRNAs 的转录,同时与 tRNAs 形成核糖核酸蛋白颗粒,起储存 tRNAs 的作用。另外非常有趣的是,在卵母细胞发生过程中,TF III A 的同类物 p43 和 EF 1a 的同类物 p50 都参与 5 SRNA 和 tRNA 的转录调控和储存。目前认为 FRGY 2 也可能是正常躯体细胞中的 Y-box 结合蛋白 FRGY 1 的同类物,参与卵母细胞发生过程中 mRNAs 的转录调控和储存。另一方面,EF 1a 参与 tRNAs 储存的现象表明,mRNPs 中的有些蛋白质可能具备翻译的功能,因此 mRNAs 的转录、mRNPs 的形成与解离和蛋白质翻译事件之间的关系是一个引人重视的问题^[8]。

小 结

Y-box 结合蛋白具有典型分子结构特征和复杂的功能,而且是进化上高度保守的一类分子。这类分子既参与转录水平的调控,又参与翻译水平的调控,而且还可能与细胞内许多重要事件,如 mRNAs 的转运和细胞内定位等等相关,因而是一类颇受重视的分子。虽然在最近几年的研究中,取得了一些进展,但对这类分子的认识还很肤浅。在未来的一段时间里,需要研究的问题很多,如在 CSD 中是哪些氨基酸残基参与 DNA 或 RNA 的识别和结合;Y-box 结合蛋白与含 CCAAT 元件的启动子形

成的转录起始复合物的空间结构,以及Y-box结合蛋白与复合物中其他蛋白质分子之间的关系;在生殖细胞发生过程中Y-box结合蛋白参与mRNPs形成的机制,早期胚胎发育中mRNPs的解离和mRNAs的释放机制等。对这些问题的深入研究,必将帮助我们进一步认识转录和翻译水平的复杂调控机制,同时也将帮助我们进一步认识生殖细胞的发生、成熟、早期胚胎发育,以及器官再生和细胞增殖等重要生物学现象的分子机制。

参 考 文 献

- [1] Sommerville, J., 1992, *BioEssays*, 14: 337—339.
- [2] Tafuri, S. R., et al., 1992, *New Biologist*, 4: 349—359.
- [3] Schnuchel, A., et al., 1993, *Nature*, 364: 169—171.
- [4] Tafuri, S. R., et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 268: 24244—24261.
- [5] Murray, M. T., et al., 1991, *J. Cell Biol.*, 112: 1—11.
- [6] Wolffe, A. P., et al., 1992, *The New Biologist*, 4: 290—298.
- [7] Ozer, J., et al., 1990, *J. Biol. Chem.*, 265: 22143—22152.
- [8] Wolffe, A. P., et al., 1993, *BioEssay*, 16: 245—251.
- [9] Tafuri, S. R., et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 87: 9028—9032.
- [10] Murray, M. T., et al., 1991, *Biochemistry*, 24: 11—15.
- [11] Jessen, T. H., et al., 1991, *EMBO J.*, 10: 3447—3456.
- [12] Dideir, D. K., et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81: 283—287.
- [13] Tafuri, S. R., et al., 1993, *J. Biol. Chem.*, 268: 12213—12220.
- [14] Goldstein, S., et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 87: 283—287.
- [15] Tamahe, H., et al., 1992, *Journal of Bacteriology*, 174: 3867—3873.
- [16] Teana, A. L., et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 10907—10911.
- [17] Darnbrough, C. H., et al., 1981, *Eur. J. Biochem.*, 113: 415—424.
- [18] Cummings, A., et al., 1988, *J. Cell Biol.*, 107: 45—56.
- [19] Bouvet, P., et al., 1994, *Cell*, 77: 931—941.

细胞外基质对发育和细胞分化的调控

丁 小 燕

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031 上海)

在生物体里除了细胞以外,还存在着非细胞成份的基质,可能对细胞起着支撑作用。直到五十年代,对细胞外基质的认识还很简单,只知道它是由胶原蛋白和胶体溶液组成的物质。经过四十多年的研究,现在已经知道细胞外基质(extracellular matrix ECM)是由糖蛋白、蛋白多糖、糖氨聚糖等生物大分子(如胶原蛋白、纤维蛋白等等)所组成。这些分子相互交联,形成精细复杂的网状结构,存在于细胞外的微环境里^[1]。在受精卵第一次分裂形成的两个裂球之间,就发现有ECM成份的存在,并且在随

后的发育过程中各种ECM成份逐渐增多,并形成网状结构。在成体中,细胞有可能整个被ECM包围(如软骨细胞),或是只有一部分与它接触(如表皮)。ECM不单单为细胞提供附着、生长和迁移的支持,而且通过各种途径,影响或维持细胞的分化。它可以作为一种屏障,有选择性地让一些分子通过,或吸附某些分子,使之在局部微环境中的浓度升高;同时它还可以通过它在细胞表面的专一性受体与细胞相连,形成信息传递的通道,从而对细胞内组织专一性基因的表达进行调控,影响细胞的