

## 近两年细胞生物学的进展(1991-1992)

王亚辉

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031)

从80年代末期以来,生物大分子结构和功能的研究又取得很大的进展。一批重要的生物大分子(如受体、离子通道、间隙连结、光合作用中心I和固氮酶铁钼蛋白等)的三维结构,陆续得到解决。这些成就使细胞的结构和功能活动在分子水平得到更为圆满的解释。另一方面,用各种分子遗传学和基因工程方法(重组DNA技术、PCR、同源重组和转基因动、植物等)对高等生物的细胞分化、发育和遗传的分析取得了惊人的进展。尤其是近几年发展起来的“反向发生遗传学”(reversed developmental genetics)方法的应用,使有可能在高等脊椎动物上直接研究没有发生突变的基因(野生型基因)在发育中的作用。经典遗传学的研究途径是从表型到基因,反向发生遗传学则是从基因到表型。例如利用与已知果蝇的发育调节基因(如hombobox)的同源性,从脊椎动物(爪蟾、小鼠等)分离出发育调节基因,加以改造、重组,并通过转基因动物分析这些基因对发育的调控功能。由于这些方法学上的进步,对高等动物发育过程,从卵子发生、成熟、图式形成到形态发生等方面在基因水平的分析正全面展开,已取得不少重大成果。正如过去对各种生命现象(生长、分化、发育、遗传和癌变等)的奥秘都要从细胞的结构和功能中寻求解答一样,目前对细胞的结构和功能活动又要从基因组的结构及其功能活动中寻求解答。真核细胞基因组的结构及其表达的调控是未来细胞研究的中心问题。另一个重要的方面是基因产物如何构建成细胞结构,以及如何调节和行使细胞功能。这两方面的研究将构成90年代细胞研究——分子细胞生物学(molecular cell biology)的主要

内容。

过去两年(1991—1992),细胞生物学最引人注目瞩目的进展有以下几个方面:

## 一、真核细胞基因组结构

自从美国《人类基因组的作图和测序》计划在1989年正式实施以来,取得了意想不到的迅速进展。美国MIT Whitehead研究所Page研究组在1992年发表了人y染色体的高密度物理图<sup>[1]</sup>。由于y染色体在减数分裂时不参加连锁和交换,只能利用天然出现的缺失,制作了有43间隔的遗传缺失图。以超数y染色体男人(x,y,y,y,y)的DNA为材料,制备大片段(~650Kb)酵母人造染色体库(YAC)。利用能被PCR识别的200个STS(sequence tagged sites)界标,将YAC克隆在遗传缺失图上排序,得出y染色体的高密度物理图。法国人类多态性研究中心(CEPH)Daniel Cohen研究组利用大片段酵母人工染色体(mega YAC),得到了覆盖人21号染色体(21q)的排序克隆库<sup>[2]</sup>。这条染色体上有许多与遗传病有关的基因(包括Down综合症, Alzheimer病及其他神经系统疾病)。

X染色体是另一个研究的重点。1992年已构建了包括X染色体DNA全长(160百万碱基对)的近40%的YAC排序克隆库<sup>[3]</sup>。此外,同年还发表了,由100多位工作者共同完成的人基因组(23条染色体)的全套遗传连锁图<sup>[4]</sup>。

欧洲共同体《生物技术执行计划》所属35个实验室,1992年5月在《自然》杂志上发表了酵母(*S.cerviciae*)Ⅲ号染色体DNA的全序列。这是真核生物中,第一个染色体DNA全长度

序列分析的结果。在 315 Kb 的全长中,发现有 182 个可译框(ORFs); 其中 37 个相当于已知的基因, 29 个以上与基因数据库已知序列有相似之处<sup>[6]</sup>。这一结果说明, 即使像酵母这样在遗传上研究得最透彻的真核生物, 其基因组的大多数基因还是不清楚的。

## 二、染色体(质)的结构和基因调控

基因的转录只能在特定的染色质结构形式(活性染色质)上进行。染色质不同水平的结构(核小体、30 nm 纤维及环区等)均与转录活动有密切关系。对基因表达调控的顺式和反式元件的深入研究发现转录的激活需要转录因子竞争与基因的启动子结合的染色质结构成分, 从而改变染色质的结构<sup>[7]</sup>。Felsenfeld 认为随基因所在部位的染色质结构(顺式调控序列与核小体的空间关系)的不同, 染色质激活的机制也有不同: (1) 动态竞争(dynamic competition)

某些基因的顺式调控序列位于核小体表面, 或其他易于接近的地方; 或者在另外的反式作用因子结合引起核小体不稳定或移位, 造成组蛋白的滑脱或核小体的解体, 产生无核小体的区域, 都能使转录因子在空间上接近基因的启动子区域, 形成转录复合物, 激活转录活动。已有证据表明, 酵母调控因子 GAL 4 与核小体核心结合, 可形成一个亚稳定的转录因子-核小体复合物, 在有竞争物存在时, 核小体易于解体<sup>[8]</sup>。(2) 预空竞争(pre-emptive competition) 另一些基因在静止细胞内染色体上所处的位置, 使反式调控蛋白不能接近基因的调控序列; 只有在 DNA 复制时, 在复制叉部位裸露出的没有核小体区域, 反式调控蛋白才能接近。当此染色质区域上无核小体区域的转录复合物形成后, 就能在静止细胞内维持下去。这也许可以部分地解释, 细胞终末分化时出现的“量子有丝分裂”(quantum mitosis)现象, 即增生的干细胞需经历一定次数的分裂后才能开始终末分化。

染色质上存在座位控制区(local control

region, LCR), 即能使活化染色质稳定的一种顺式调控元件。LCR 能与结合区相互作用, 保持启动子(或加强子)区域设有核小体构造, 即使复制叉上的转录复合物保持稳定。因此, LCR 能使相邻的基因或基因群不依赖其在染色体上的位置而独立地表达。与 LCR 重组的基因(如人  $\beta$ -珠蛋白基因及其调控序列)转移到小鼠后, 能自主地表达而不受整合在染色体上的位置的影响。

70 年代就有人推测染色质上的非组蛋白(HMG, high mobility group proteins)可能与基因调控有关。目前知道 HMG 1 分子构造分三段, 羧基端 1/3 段由酸性氨基酸组成, 其余 2/3 为两个重复区域(~80 氨基酸), 称为 HMG 框。许多转录因子, 性别决定因子(SRY)或酵母控制交配型蛋白均含有 HMG 框。有人假定 HMG 1 框在染色质上的作用是在与 DNA 结合时形成环, 提供基因表达所需的构象<sup>[9]</sup>。很有趣的, 中国科学院上海原子核所和细胞所合作, 用扫描隧道显微镜(STM)观察到人  $\beta$ -珠蛋白基因之 5' 端负调控区与反式调控因子 HMG(1, 2) 相互作用时, DNA 能形成环结构<sup>[10]</sup>, 证实了这种理论推测。

染色体的异染色质化是大范围基因失活的一种机制。哺乳动物雌性, 早期发育中体细胞的两条 X 染色体中一条因异染色质化而失活, 从而保持基因剂量平衡。对重组的 X 染色体的比较分析, 发现一个只在失活的 X 染色体上专一表达的标志基因 XIST<sup>[11]</sup>。进一步研究表明, XIST 基因的产物为 15 Kb RNA, 只存在于 X 染色体失活的细胞核内, 不能在胞质内翻译。这提示 XIST RNA 可能与 X 染色体失活有关。XIST RNA 在成年雌体的所有体细胞内存在, 提示可能与维持 X 染色体失活状态有关<sup>[12]</sup>。

## 三、核骨架对核酸代谢的调控

核结构的发现经历了漫长的历史。70 年代中期, R. Berzney 开始注意到核骨架的存在, 并提出核基质的概念。80 年代 Penman 发展了

选择性分级抽提技术,得到清晰的核骨架的电镜图象,并证实核骨架可能参与DNA复制。

1991年美国细胞生物学会在波士顿举行的年会上,马萨秋塞大学医学中心的J. Lawrence提出细胞核内的基因活动(包括基因转录、转录后剪接、加工等)是在核的三维结构上按一定的时空秩序进行的<sup>[13]</sup>,改变了目前的核酸代谢调控的概念。Lawrence发现分裂间期核内,用荧光探针原位杂交来标记染色质上特定基因的方法,也可以用来显示活性基因的转录部位,并发现基因的转录活动——新mRNA合成,限于核内一定的小区,称为“转录区”(transcriptional domain)。新合成的mRNA从“转录区”到核的边沿保留着长的轨迹。用能区分基因的外显子和内含子的探针可显示出外显子在整个mRNA轨迹上均存在,而内含子只在一部分上存在,说明从一定地方起发生了剪接。进一步用剪接聚合因子(SC 35蛋白)的单抗显示剪接体(spliceosome)的位置,清楚地看到基因转录活动和剪接活动在空间上重合,都与核骨架相连接。新合成和加工过的RNA分子沿核骨架输送到核膜,再进入到细胞质。可以设想对于某些基因,数量上极少的转录因子在一定的发育时期附着到核骨架上,可能对该基因的表达是重要的<sup>[13-15]</sup>。有初步报道,癌细胞和正常细胞核骨架蛋白图谱存在明显的差异。

中国细胞生物学会1992年在杭州召开的第五次学术会议上,北京大学生物系翟中和等报道,HeLa细胞的染色体端粒DNA能与核骨架特异的结合,因而推测核骨架很可能参与染色体的空间排布,并影响染色体的行为<sup>[17]</sup>。

#### 四、发育的基因控制的层次网络

个体发育中,基因表达的程序,时间、位置和数量是受不同层次的调控机制控制的。对发育来说,最重要的不是个别基因的表达,而是这些表达之间在时、空上的联系和配合,即控制发育的遗传程序。对于形态发育和进化,最关

键的是调节基因。理论上,调节基因可以从三方面来控制发育:(1)发育途径的选择;(2)发育事件的时、空次序性;(3)对多个相关的结构基因的整合作用,协同表达以形成分化的组织、器官。目前关于发育的基因控制的知识主要是从对果蝇的研究得到的。

果蝇发育的分子遗传学研究表明,胚胎形体(体轴和分节)发育是受几个基因群形成的相互作用的多层次网络控制的<sup>[18]</sup>。这些基因群至少有三个层次:

(1) **母体基因(maternal gene)** 最初决定体轴的是母体基因(例如bicoid),它们在卵子发生过程中起作用。这些基因的产物(蛋白质和mRNA)在卵质内按一定的时、空图式分布,从而使位于卵质不同位置的细胞核内的基因被选择地激活;

(2) **分节基因(segmentation gene)** 如*fushi tarazu*基因,对体轴和分节发育进一步起作用,奠定分节的大格局;

(3) **同源异形基因(homeotic gene)** 如BXC基因,进一步决定各体节形态特征(头、胸或腹)的发育。同源异形基因的突变导致体节附肢从一个发育途径向另一发育途径的转变,因此又称为选择基因(selector gene)。它们的表达又受分节基因以及其他同源异形基因相互作用的影响。

对几种同源异形基因DNA序列的比较研究发现存在进化上保守的“同源异形框”(Homeobox),相当于60氨基酸长度,从其编码的多肽构造推测,可能是一个转录调控因子。用果蝇的同源异形框探针,在脊椎动物(从斑马鱼、爪蟾、小鼠到人)都发现含同源异形框的基因群存在。它们在发育过程中沿胚胎前后轴依顺序地表达,控制中央神经系统和中枢器官沿前后轴的区域分化。各种动物含同源异形框基因群的命名很复杂,它们之间的对应关系可参看M. P. Scott<sup>[19]</sup>的统一命名。

同源异形框基因是目前发现的少数几个调节发育途径的主基因的代表。据估计果蝇全部

基因组(~5,000—10,000 基因)中,最多约有200个调节基因,共同形成调节发育的层次网络的主干。因此,发现这些调节基因是未来10年的任务。

哺乳类肝细胞的分化及其分化状态的维持也是受转录调控层次网络的控制的<sup>[20]</sup>。这种转录调控层次包括 HNF-4(homeoprotein nuclear factor-4) → HNF-1 $\alpha$  → 依赖 HNF-1 $\alpha$  的靶基因(白蛋白,  $\beta$ -血纤蛋白原);而 HNF-4 还受更高层次的基因调控。当后者缺失或突变时,肝细胞就失去正常的分化表型。

### 五、“组织者”(organizer)专一基因的探索

自1924年 Spemann 发现“组织者”以来,经过半个多世纪的研究,初级胚胎诱导作用的分子机制仍未解决,直到最近才出现转机。Nieuwkoop 在70年代发现“组织者”本身是囊胚期动物半球外胚层受植物半球内胚层的诱导产生的。这可以说是观念上的一个大转变,使“组织者”研究的重点转到中胚层的诱导及其“背方化”(dorsalization)方面。

近年来发现一些多肽生长因子(FGF, TGF- $\beta$  2及 activin 等)有很强的中胚层诱导能力,并且还发现定位在爪蟾卵植物极的mRNA编码与 TGF- $\beta$  同源的蛋白质。不过它们是否就是胚胎内源的中胚层诱导物质还难以断定。最近有人将经过截短的 activin 受体的基因注射到爪蟾卵内,结果发现在胚胎细胞中表达的这种突变的受体分子能阻遏中胚层的形成<sup>[21]</sup>。这一实验表明 activin 不仅能模拟内源中胚层物质的作用,而且可能是中胚层诱导中,信号传递途径的一个组成环节。

1991年洛杉矶加州大学 EMRobertis 实验室从爪蟾背唇 cDNA 库中发现背唇专一的同源框基因(“organizer”specific homeobox gene),其 DNA 序列与果蝇的两个早期发育的调节基因,gooseberry 和 bicoid(决定前后轴)基因有很高的同源性,因此称为“goosoid”基因。把 goosoid 基因的 mRNA 注射到早期原肠胚腹面,

能产生次级胚胎,说明在功能上也同“组织者”的作用相似<sup>[22]</sup>。此外,Smith 和 Harland(1992)克隆了最先在原肠胚背唇,后来在脊索特异表达的 noggin 基因;其表达质粒能补救受紫外线照射过的早期胚胎,形成中轴器官。此外,noggin 编码的蛋白质能诱导腹边缘区中胚层(VMZ)形成肌肉,而 activin 及其他中胚层诱导物质则不能<sup>[23,24]</sup>。总之,从现有证据看来,FGF、TGF- $\beta$ (包括 activin)等生长因子都可能参加中胚层诱导,而 goosoid, noggin 等基因的特异表达可能与“组织者”的决定有关。但是胚胎内源诱导物质究竟是什么,以及如何导致胚胎形体建造的复杂过程,仍不清楚。

### 六、活细胞内新生肽的折叠

C. B. Anfinsen 在30年前曾提出蛋白质的一级结构决定其三级结构,即蛋白质的氨基酸序列包含肽链折叠的必需的信息。虽然一些蛋白质在离体变性后,仍可自发地恢复其天然构象,但在细胞内新合成的肽链的折叠和装配却需要几类在进化上非常保守的蛋白质——陪伴分子(chaperone)参加。这些陪伴分子能促使细胞内新合成肽链正确的折叠,装配和解聚,以及错折叠的肽链的降解。但不参加该蛋白的组成。

生物界,从细菌到高等生物,普遍存在三类陪伴分子:Hsp 60(chaperonin 60, 60 K), Hsp 70(stress 70, 70 K), Hsp 90(stress-90, 90 K)。最初由于生物对热激(heat shock)反应时,它们在细胞内大量产生而发现的。实际上,它们在正常时也存在,并对细胞的生长和生命活动都很重要。真核细胞内,不同类别的陪伴分子分布在细胞的不同的区室或细胞器,起不同的作用<sup>[25]</sup>。细胞内这几类蛋白在新生肽折叠过程中陆续地起作用。胞质溶胶内的 DnaK(Hsp-70)能识别和结合核糖体上新合成的伸展的肽链,并同 DnaJ(Hsp-60)一道维持肽链在一个稳定的过渡构象。依赖 GrpE 和 ATP 水解,肽链被转移到 GroEL(Hsp-60)上,再折叠

成天然的构象<sup>[26]</sup>。从胞质溶胶输送到线粒体的肽链,以伸展形式通过线粒体膜,与基质中Hsp-70结合,然后转移到Hsp-60上再完成折叠。值得注意的,同一肽链(vsv-c)与不同的陪伴分子(DnaK或GroEL)结合时,折叠产物的构象不同。与DnaK结合时,肽链呈伸展构象;而与GroEL结合时呈螺旋构象<sup>[27]</sup>。对鸡溶菌酶折叠过程的分析还表明蛋白质折叠不是一个简单的连续的装配过程,而是包括一些平行的,形成稳定的中间结构的部分过程,其中 $\alpha$ -螺旋区的折叠速度要比 $\beta$ -折叠区快<sup>[28]</sup>。

活细胞内陪伴分子介导的蛋白质折叠是目前分子细胞生物学研究的一个热点<sup>[29,30]</sup>。

### 七、细胞的编程死亡

动物的大多数细胞在一定的发育时期出现正常的死亡,称为细胞编程死亡(programmed cell death或apoptosis)。细胞正常死亡——编程死亡和细胞的病理死亡——坏死有明显的区别。细胞坏死时,细胞肿胀,解体,释放出内容物,引起炎症反应;而细胞正常死亡时,细

胞核和细胞质收缩,染色质常断裂,易被巨噬细胞吞食。细胞的存活或死亡是受动物整体控制的。细胞的编程死亡受来自其他细胞的信号所激活或抑制。机体通过这些特异信号来清除迁移过程中迷途的细胞,调节器官或组织的细胞数量以及发育过程中新旧器官的更替。成体各器官的大小实际上是细胞增生和细胞编程死亡两过程之间的平衡的结果;这两过程各有其不同的调控机制<sup>[31]</sup>。

细胞编程死亡的调控机制最先是从小鼠研究上突破的。线虫(*Caenorhabditis elegans*)是细胞定数动物。在发育过程中形成的,成体的1090个体细胞中,有131个注定要编程死亡。遗传分析表明细胞的编程死亡是受两个基因,Ced-3和Ced-4,控制的;而它们又是受另一个基因,Ced-9负调控的。当Ced-9基因激活时,Ced-3和Ced-4被抑制,细胞存活;当Ced-9基因不活动时,Ced-3和Ced-4激活,导致细胞的编程死亡,甚至造成许多正常存活细胞的提早死亡(图1)。如果Ced-9和Ced-3基因同时失活时,正常的和逾数的细胞死亡都不能发

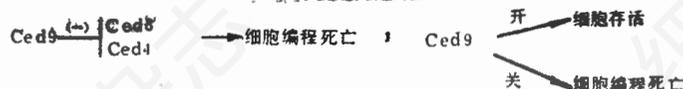


图 1

生<sup>[32]</sup>。这些结果提示在动物体内,细胞需要从其他细胞不断地得到信号,才能免于死亡。或者说,细胞的生和死是处于动物整体的社会控制(social control)下的<sup>[31]</sup>。

动物体内一些细胞的编程死亡是受其他细胞的信号激发的。如蝌蚪尾部细胞,在变态时受甲状腺素作用而诱发死亡;胸腺的淋巴细胞则被肾上腺皮质激素诱发死亡。另一些细胞的存活则需要组织专一的存活信号的连续刺激。生长中的神经纤维依赖靶细胞产生的营养因子(如NGF等)存活。它们通过对稀少的营养因子的竞争而自动调节存活的神元的数目。迁移中的原始生殖细胞的存活依赖途中存在的“铁

灰”基因的产物,迷途的细胞因而自动死亡。细胞存活对专一的存活信号的依赖有利于器官发育过程的正常进行和器官正常大小(组成器官的细胞数目的稳定)的维持。

哺乳动物中,癌基因和抑癌基因也可能参与细胞编程死亡的调控。c-myc原癌基因的过度表达可以导致细胞的编程死亡<sup>[33]</sup>;而bcl-2原癌基因的过量表达却可以阻止c-myc诱导的细胞死亡<sup>[34,35]</sup>。将人bcl-2基因转移到*C. elegans*可以阻遏细胞编程死亡,这提示bcl-2(相当于线虫的Ced-9)在人细胞可能有相同的作用机制<sup>[36]</sup>。

抑癌基因p53在诱发细胞编程死亡中起重

要作用。淋巴细胞经辐射或化疗引起DNA损伤时, P53蛋白大量增加, 同时出现细胞编程死亡。进一步分析还发现, DNA损伤引起的细胞编程死亡绝对需要 p53 基因产物的存在; 而糖皮质激素,  $Ca^{++}$  离子载体和衰老引起的编程死亡则无需 P53 蛋白的存在<sup>[37,38]</sup>。p53 基因编码一个转录激活蛋白, 其靶基因负责监管基因组的完整性, DNA 损伤的修复和细胞周期的运行。p53 基因产物诱发细胞编程死亡可提供一种防护机制, 使 DNA 损伤的突变细胞不能存活下去, 演变成癌细胞。当 p53 基因失活或 P53 蛋白被其他癌基因产物抑制时(如 MDM 2 癌蛋白能掩盖 P53 蛋白的活化结构域而使其失活<sup>[39]</sup>), 突变细胞便得到继续存活的机会, 并发展成癌细胞<sup>[40]</sup>(图 2)。

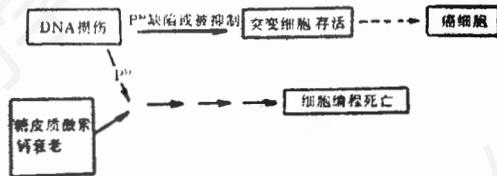


图 2 (左下方框内为“糖皮质激素、钙、衰老”字样)

细胞编程死亡与细胞癌变的关系已引起广泛的重视。

### 八、信号跨膜转导的机制

通过对不同动物(线虫、果蝇到哺乳动物), 用不同的方法(分子生物学和遗传学)进行综合研究, 终于弄清楚了从膜受体(酪氨酸激酶)经一系列蛋白-蛋白相互作用到开动 ras 的途径。

Grb 2 接合分子(相当于线虫的 Sem 5, 果蝇的 drk)在这一连串分子间相互作用中处于中心位置。Grb 2 分子一端的 SH 2 功能区与活化的受体(自身磷酸化)结合, 而分子另一端的 SH 3 功能区则与 SOS 蛋白(son of sevenless, 果蝇的一种 ras-GRF 蛋白)结合; 与受体连接的 SOS, 引起 ras 分子 GDP-GTP 交换, 从而触发一连串的丝氨酸-苏氨酸激酶的链锁反应, 把信号传递到细胞核内的转录机构, 发

动特异的基因转录活动, 导致细胞的生长和分化<sup>[41,42]</sup>。其他细胞类型的受体, 也可以类似的机制, 通过组织专一的 GRFs, 如脑细胞的 P<sup>140</sup> ras-GRF 和造血细胞的 VAV, 导致 ras 的激活<sup>[43]</sup>(图)。

从膜受体到细胞核, 信号转导途径中蛋白-蛋白间相互作用的阐明, 提供了新一代小分子药物设计的理论根据<sup>[44]</sup>。

除上述几方面外, 真核细胞内物质的传输和分泌的分子机制, 蛋白质抗原的加工和呈递, 细胞间亲合分子与细胞的社会行为等领域也有重要的进展。

总之, 同分子生物学合流的细胞生物学在过去两年多时间里, 以基因研究为中心, 对细胞结构和基本生命活动取得了许多重大的发现和观念上的突破。目前这种发展趋势正方兴未艾, 完全可以期待在进入新世纪前剩下的几年里将取得更为惊人的发现和进展。

### 参 考 文 献

- [1] Vollrath, D., et al., 1992, *Science*, 258: 52—59.
- [2] Foote, S., et al., 1992, *Science*, 258: 60—66.
- [3] Chumakov, I., et al., 1992, *Nature*, 359: 380—387.
- [4] Mandel, J. -L., et al., 1992, *Science*, 258: 103—109.
- [5] NIH/CEPH Collaboration Mapping Group, 1992, *Science*, 258: 67—102.
- [6] Oliver, S. G. et al. 1992 *Nature*, 357: 38—46.
- [7] Felsenfeld, G. 1992, *Nature*, 255: 219—224.
- [8] Workman, J. L., et al. 1992, *Science*, 258: 1780—1784.
- [9] Lilley, D. M. J. 1992, *Nature*, 357: 282—283.
- [10] 李民乾、钱若兰等, 1992, 科学通报, 18: 1710.
- [11] Brown, C. J., et al. 1991, *Nature*, 349: 82—84.
- [12] Brockdorff, N. et al. 1992, *Cell*, 71: 515—526.
- [13] Hoffman, M. 1992, *Science*, 255: 34—

35.  
Hoffman, M. 1993, *Science*, 259: 1257—1259.
- [14] Travis, J. 1993, *Science*, 259: 1258.
- [15] Xing, Y., et al., 1993, *Science*, 259: 1326—1330.
- [16] Carter, K. C., et al., 1993, *Science*, 259: 1330—1335.
- [17] 汪开顺等, 1992, 《中国细胞生物学学会第五次学术会议论文摘要汇编》, 86页.
- [18] Nüsslein-Volhard, C. 1991, *Development* (Supplement 1) 1—10.
- [19] Scott, M. P. 1992, *Cell*, 71: 551—553.
- [20] Kuo, C. J., et al., 1992, *Nature*, 355, 458—461.
- [21] Hemmati-Brivanlou, A. & D. A. Melton, 1992, *Nature*, 359: 609—614.
- [22] Blumberg, B. et al., 1991, *Science*, 253: 194—196.
- [23] Smith, W. C. & R. M. Harland, 1992 *Cell*, 70, 829—840.
- [24] Smith, W. C., et al., 1993, *Nature*, 361: 547—549.
- [25] Gething, M. -J. & J. Sambrook, 1992, *Nature*, 355: 33—45.
- [26] Langer, T. et al. 1992, *Nature*, 356: 683—689.
- [27] Landry, S. J. et al., 1992, *Nature*, 355: 455—457.
- [28] Radford, S. E., et al., 1992, *Nature*, 358: 302—307.
- [29] Craig, E. A. 1993, *Science*, 260: 1902—1903.
- [30] Agard, D. A. 1992, *Science*, 260: 1903—1904.
- [31] Raff, M. C. 1992, *Nature*, 356: 397—400.
- [32] Hengartner, M. O., et al., 1992, *Nature*, 356: 494—499.
- [33] Smeyne, R. J. et al., 1993, *Nature*, 363: 166—169.
- [34] Bissonette, R. P. et al., 1992, *Nature*, 359: 552—554.
- [35] Finidi, A. et al., 1992, *Nature*, 359: 554—.
- [36] Vaux, D. L. et al., 1992, *Science*, 258: 1955—1957.
- [37] Lowe, S. W. et al., 1993, *Nature*, 362: 847—849.
- [38] Clarke, A. R. et al., 1993, *Nature*, 362: 849—852.
- [39] Oliner, J. D. et al. 1993, *Nature*, 362: 857—860.
- [40] Lane, D. P. 1993, *Nature*, 362: 786—787.
- [41] McCormick, F. 1993, *Nature*, 363: 15—16.
- [42] Egan, S. E. et al., 1993, *Nature*, 363: 45—51.
- [43] Feing, L. A. 1993, *Science*, 260: 767—768.
- [44] Brugge, J. S., et al., 1993, *Science*, 260: 918—919.

## p 53 肿瘤抑制基因

李 晓 澄

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031)

正常细胞的增殖常取决于促进生长的原癌基因和抑制生长的肿瘤抑制基因的平衡调节。原癌基因的激活或者肿瘤抑制基因的失活都能导致细胞生长的失控。事实上,许多肿瘤的发生需要基因组中这两类基因的同时突变。虽然人们对肿瘤抑制基因的认识较细胞癌基因晚了近10年,但当今它已成为了解肿瘤起源分子

基础的研究热点。在至今已克隆到的六个肿瘤抑制基因中, p53 便是其中之一。

P 53 是一种细胞核磷蛋白, 1979 年发现于 SV 40 转化细胞的抽提物中<sup>[1]</sup>, 它能与 SV 40 大 T 抗原紧密地形成复合物, 从而可以被抗 T 抗体共沉淀。随后在多种肿瘤细胞及体外转化的细胞系中也先后检测到含量高于正