

要的生物学功能,一开始就受到人们的普遍重视。目前的研究现状是,用遗传学等方法,在不同物种、不同种类的细胞中筛选到为数不少的检查点调控基因,分析了其功能。但是,对于检查点的具体调控途径,包括对上游事件是否完成的检查,信号的产生和转导,和由此产生的具体效应过程等等却还没有完整的认识。另一方面细胞周期的检查点调控机制是细胞周期内各事件能正确“偶联”的关键。因此综合利用各事件现有研究的成果,将有助于推动检查点调控机制的研究。我们相信,细胞周期检查点调控与发育、癌变、衰老和编程死亡的关系,必将成为人们关注的焦点。

参 考 文 献

[1] Murray, A. W., et al., 1989, *Science*,

246: 614—621.

[2] Hartwell, L. H., et al., 1989, *Science*, 246: 629—634.

[3] Schiestl, R. H., et al., 1989, *Mol. Cell Biol.*, 9: 1882—1896.

[4] Nishimoto, T., et al., 1992, *Current Opinion in Cell Biology*, 4: 174—179.

[5] Shedrick, K. S., et al., 1993, *BioEssays*, 15: 775—782.

[6] Downes, C. S., et al., 1994, *BioEssays*, 16: 75—79.

[7] Dasso, M., et al., 1993, *Trends in Biochem. Science*, 18: 96—101.

[8] Joachim, J. L., et al., 1993, *Cell*, 74: 223—226.

[9] Hartwell, L. H., et al., 1992, *Cell*, 71: 543—546.

[10] Murray, A. W., et al., 1992, *Nature*, 359: 599—604.

[11] Marx, J., 1993, *Science*, 262: 1644—1645.

[12] Marx, J., 1994, *Science*, 264: 344—345.

人体 β -类珠蛋白基因时空表达与调控

严志江 钱若兰

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031)

人体 β -类珠蛋白基因簇可以说是真核生物基因组中最具有代表性的一个基因家族,它的表达具有严格红系组织特异性和发育时期专一性,是用以研究真核基因表达与调控以及基因表达与细胞分化关系的理想体系。目前,国内外对人体 β -类珠蛋白基因时空表达与调控分子机制的研究,引起了极大的关注。本文就几个方面作一简要概述。

一、人体 β -类珠蛋白基因簇 结构组成及其表达特征

人体珠蛋白基因有两个家族,即 α -类珠蛋白基因(α -like globin genes)家族和 β -类珠

蛋白基因(β -like globin genes)家族,它们分别位于16号染色体短臂和11号染色体短臂上,各自排列成簇。在胚胎发育进程中, α -类和 β -类珠蛋白基因的表达在任何发育阶段始终维持平衡,平衡失调就会导致各种地中海贫血症或异常血红蛋白病。

人体 β -类珠蛋白基因簇主要由五个功能性结构基因和一个假基因组成。它们以5'- ϵ - $\alpha\gamma$ - $\Lambda\gamma$ - $\psi\beta$ - δ - β -3'的顺序排列,全长约60 Kb。其中, ϵ 为胚胎型结构基因, $\alpha\gamma$ 、 $\Lambda\gamma$ 为胎儿型结构基因, δ 和 β 为成年型结构基因, $\psi\beta$ 为假基因(见图1)。珠蛋白基因簇全序列已全部测定。典型的珠蛋白基因内含有三个外显子和两个内含子(IVS-1和IVS-2)。同类珠蛋白

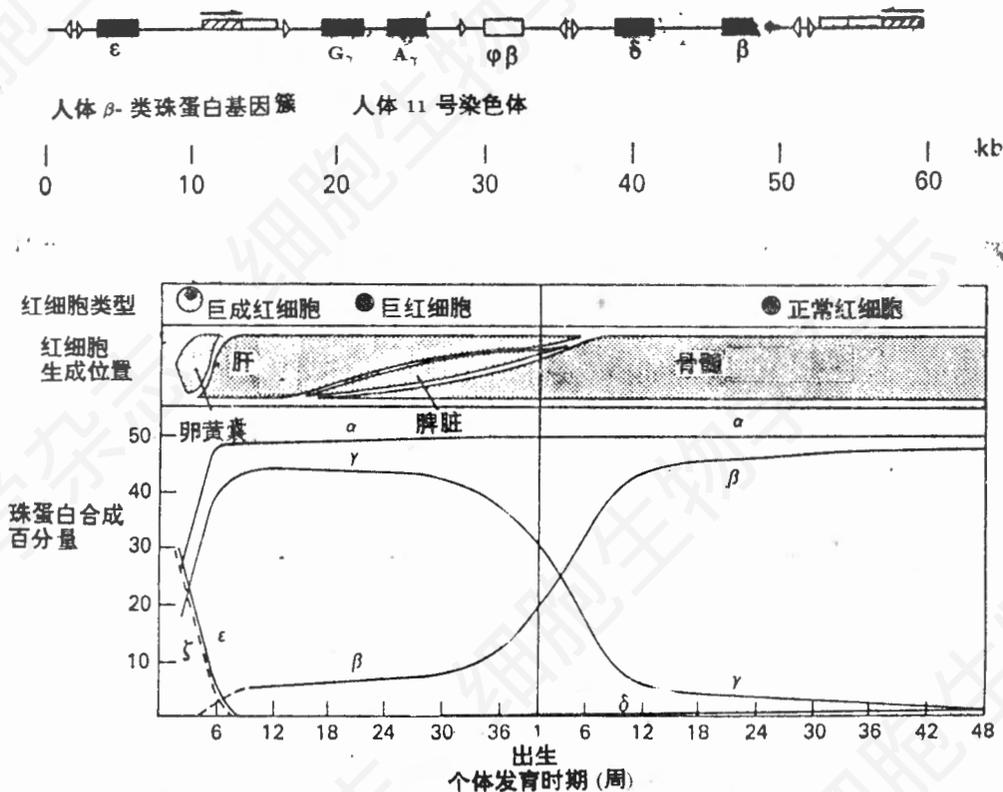


图1 上图为人体 β -类珠蛋白基因簇结构组成及排列方式
下图为人体 β -类珠蛋白基因簇中五个功能性结构基因
在胚胎发育过程中和出生后的表达方式

基因的编码区 DNA 具有高度保守性。这些结构特点说明珠蛋白基因簇可能来自共同的祖先。

有趣的是，人体 β -类珠蛋白基因簇中五个功能性结构基因的排列顺序与它们在人体胚胎发育过程中的表达次序完全一致。在胚胎发育早期(早于6—8周)，胚胎型 ϵ -珠蛋白基因首先在胚胎卵黄囊血岛中表达；随后， ϵ -珠蛋白基因关闭，主要由胎儿型 γ -珠蛋白基因在胎儿肝脏中表达；到胎儿出生前后， γ -珠蛋白基因表达逐渐下降，同时成年型 β -珠蛋白基因在骨髓中的表达逐渐升高，至出生约12—18周后，主要是 β -珠蛋白基因表达，并有少量的 γ 和 δ 珠蛋白基因表达(见图1)^[1]。人体 β -类珠蛋白基因表达具有严格红系组织特异性和发育时期专一性特点。基因时空秩序性表达

与层次网络调控是发生遗传学中的一个核心问题，人体 β -类珠蛋白基因簇是一个很好的研究体系。

二、人体 β -类珠蛋白基因表达与调控的两大控制成分：顺式调控元件与反式调控因子

真核基因时空秩序性表达的调控机制相当复杂，它包含了不同层次上的一系列调控作用，是一个受各种不同的顺式调控元件(cis-acting element)与反式调控因子(trans-acting factor)相互作用、相互制约、共同调节的网络体系。对调控元件与调控因子及调控因子之间

表 1 人体 β -类珠蛋白基因启动子上保守盒分布情况

基因类型	TATA 盒		CCAAT 盒		CACCC 盒	
	数目	所在位置	数目	所在位置	数目	所在位置
ϵ	1	-28	1	-81	1	-111
γ	1	-30	2	-85, -110	1	-145
δ	1	-30	1	-65	1	-84
β	1	-30	1	-70	2	-90, -105

* DNA 序列以 Cap 为 +1 加以计数

相互作用的研究是当前研究真核基因表达调控机制的热点。

就人体 β -类珠蛋白基因簇而言, 目前已经发现的顺式调控元件与反式调控因子, 主要有以下几个方面:

1. 基本顺式调控元件与远侧端红系组织特异的调控元件

(1) 启动子 (promoter): 基因启动子是 RNA 聚合酶结合以进行精确有效地转录所必需的 DNA 序列, 一般在基因转录起始点 5' 端上游大约 100—200 bp 范围内, 在启动子区域内, 有几种保守性很强的 DNA 序列, 称为保守盒。对人体 β -类珠蛋白基因簇启动子来说, 已鉴定出有三种保守盒: 即 TATA 盒, CCAAT 盒和 CACCC 盒。它们的分布情况见表一。

启动子状态决定基因是否转录, 一些保守盒是启动子功能的核心区域, 任何突变都会影响基因的正常转录, 甚至产生疾病。例如人体 β -珠蛋白基因 -30 bp 处 TATA 盒内发生点突变, 将会导致基因转录减少 70%—80%, 引起 β^+ 地中海贫血^[2]。在 -90 bp 处 CACCC 盒内发生突变, 将破坏红系特异蛋白因子的结合, 引起 β 地中海贫血^[8]。

(2) 增强子 (enhancer): 是一些无位置和方向性但能有效地增强基因转录的 DNA 序列。已发现人体 β -珠蛋白基因含有两个增强子, 一个位于基因内, 另一个位于基因 3' 端 +2400 bp 处^[4]; 人体 γ -珠蛋白基因 3' 端也有

一个增强子^[6]。

(3) 沉默子 (silencer): 相对于增强子而言, 是一些无位置和方向性能减弱基因转录的 DNA 序列。目前已鉴定出位于人体 β -珠蛋白基因 5' 旁侧 -610 bp 到 -490 bp 和 -338 bp 到 -233 bp DNA 序列内各有一个沉默子^[9], 位于人体 ϵ -珠蛋白基因 5' 旁侧 -397 bp 到 -177 bp DNA 序列内有一个沉默子^[7], 位于人体 $\Delta\gamma$ -珠蛋白基因 5' 端 -730 bp 到 -382 bp DNA 序列内也有一个成年期专一的沉默子^[6]。沉默子与相应的反式阻遏因子 (repressor) 直接或间接作用, 减弱或抑制特异的基因在特定的组织和特定的发育时期表达。

(4) 座位控制区域 (locus control region, 简称 LCR): 1990 年在美国举行的第七次关于 "Regulation of haemoglobin gene switching" 会议上, 许多专家认为 LCR 的发现是研究人体 β -类珠蛋白基因表达调控机理的一个转折点^[9]。研究资料表明, 人体 β -类珠蛋白基因在红系组织中激活和高水平表达必须依赖于珠蛋白基因 5' 上游远侧端红系组织专一的座位控制区域。它位于人体 ϵ -珠蛋白基因 5' 上游远侧端大约 6—21 kb 之间的一段 DNA 序列内, 包含了数个具有红系组织专一性、发育时期稳定的 DNase I 超敏感点 (DNase I hypersensitive site, 简称 HS), 每个超敏感点为 LCR 的一个亚功能区 (subdomain) 或一个核心区域 (core region), 其跨度约为 300 bp (见图 2)^[10,11]。超敏感点的形成是 β -类珠蛋白基因

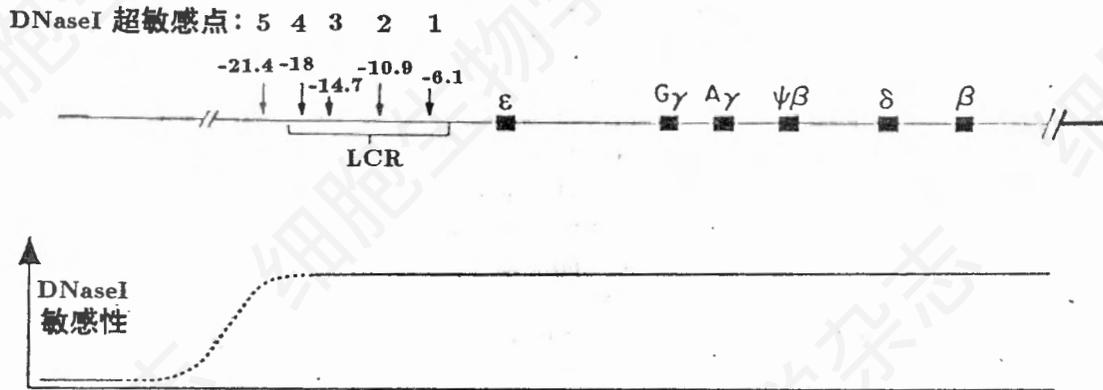


图2 上图为人体 β -类珠蛋白基因5'上游远侧端LCR结构及五个DNase I HS排列简图
下图显示染色质上LCR结构对DNase I敏感性,一旦出现在红系组织中

表达的必要条件。反向遗传学实验已表明, LCR能使相邻的基因或基因群不依赖于其在染色体上的位置而独立地表达。与LCR重组的人体 β -类珠蛋白基因转入到小鼠后,能自主地高水平表达而不受整合在小鼠染色体上的位置影响^[12,13]。LCR结构突变或缺失就会导致各种贫血症^[14]。在一些缺失型 β -地中海贫血病人中, LCR功能的重要性就得到了证实。近几年里,在人体 α -类珠蛋白基因^[15],绵羊珠蛋白基因和小鼠珠蛋白基因^[16]以及兔珠蛋白基因^[17]5'上游远侧端也发现了类似于LCR的结构。比较不同物种LCR的DNA序列,发现DNA序列同源性很强,而且DNase I超敏感点的空间分布也很保守。这些结构特点说明在进化过程中,不同物种的LCR可能来源于同一祖先,而且稳定地存在于红系组织中,是红系组织专一的,层次更高的顺式调控元件。

LCR作为一种远距离顺式调控元件,可能有两种功能,其一可能是使活化染色质稳定,其二可能类似于增强子功能。92年,Felsenfeld在“Nature”杂志上发表一篇文章,对LCR作用机制提出一种较为理想的模式。他认为LCR可能与基因近侧端某些调控区域(如启动子、增强子、正调控区)相互作用,形成类似于Loop状结构,推测这一结构可能保持基因启动子(或增强子)区域没有核小体构造,使复制

叉上的转录复合物保持稳定,从而有效地调节基因转录^[18]。近来,运用体外和体内足印分析法发现在LCR中四个DNase I超敏感点区域内存在着某些通用转录因子(如SP1)和某些红系特异反式调控因子(如GATA-1, NF-E2)的结合位点(binding motif)^[19-25],同时在人体 β -类珠蛋白基因启动子区域也发现具有类似的结合位点。这表明,某些相应的反式调控因子在LCR与基因近侧端调控区域相互作用过程中可能处于相当重要的地位。最近(93年)Gong, Q和Dean, A的实验表明,红系组织专一的反式调控因子GATA-1可能促进人 ϵ -珠蛋白基因启动子与LCR中DNase I超敏感点相互之间“通讯”(communication),推测DNA Loop状结构的形成可能是LCR与基因启动子“对话”(crosstalk)的作用机制^[26]。

2. 通用转录因子和红系组织特异的反式调控因子

与顺式调控元件启动子、增强子、沉默子等DNA序列结合的反式调控因子,是参与基因表达调控的重要控制成分。基因转录的控制是所有这些具有激活或阻遏作用的结合蛋白因子与许多不同的顺式调控元件之间相互作用的总效应。

近年来已开始着手对人体 β -类珠蛋白基因顺式调控元件相关联的反式调控因子的研

表 2 一些通用和红系组织特有的反式调控因子

	反式因子	核心结合位点	活性	参考文献	
通用因子	TFIID	TATA box	转录	[27]	
	CP 1/CP 2	CCAAT box	转录	[28]	
	SP 1	GGGCGG	转录	[29]	
	CDP	CCAAT box	阻遏?	[30]	
	NF-1	CCAAT box/origin of replication	转录/ 复制	[31]	
	a 2	GATA	阻遏?	[32]	
	OTF-1	ATTTGCAT	转录/ 复制	[33]	
	BP 1	A/TTA/CA/TATAT	阻遏?	[6]	
	eF 1	TCCATCCATCACTGC	未知	[34]	
	YY 1	CATTTTG	阻遏/ 激活	[35] [36]	
	CSDP-1	CCATNTTG	阻遏?	[36]	
	CSBP-2	AGGNCAGACAG	阻遏?	[37]	
	红系组织 特异因子	GATA-1	A/TGATA/TA/G	转录	[38]
		SSP	GGCTGGCT	转录	[37] [41]
NF-E ₂		(T/C)GCTGA(C/G)TCA(T/C)	转录	[39]	
NF/E ₃		GCCTTG	阻遏?	[40]	
B ₄		CACCC	未知	[32]	

究。到目前为止,已发现一些通用转录因子和一些红系组织特有的反式调控因子能够结合在人体 β -类珠蛋白基因各种顺式调控元件上,见表二。

此外,我们的实验结果也揭示了在K 562细胞内发现一些能与人体 ϵ -珠蛋白基因5'旁侧一个正调控元件相结合的反式因子。在怀孕11天、13天小鼠胚胎造血组织核蛋白抽提液中检测到能与人体 ϵ -珠蛋白基因5'旁侧-535 bp到-453 bp正调控元件相结合,并具有红系组织专一性和发育时期特异性的反式调控因子。在怀孕18天小鼠胚胎肝核蛋白抽提液中检测到一个与人体 ϵ -珠蛋白基因5'旁侧沉默子DNA结合能力特别强的反式因子。同时,还发现了一个结合在人体 β -珠蛋白基因启动子区上,与发育时期专一性有关的反式调控因子^[42]。

上述所列举的反式调控因子仅仅是一小部分,还有很多未知的反式因子有待进一步的发现。尤其对于某些具有红系组织特异性和发育时期专一性的反式调控因子知之甚少。到目前为止,世界上只分离、纯化、克隆到两个红系特有的反式因子GATA-1^[43,44]和NF-E 2^[39],但对它们在基因表达与调控中所起的确切功能仍不十分清楚。

三、人体 β -类珠蛋白基因表达发育调控模式

珠蛋白基因发育时期专一性表达是指不同的珠蛋白基因在不同的发育阶段开放和关闭。人体 β -类珠蛋白基因发育时期专一性表达受到两个开关所控制,第一个开关控制胚胎型 ϵ -珠蛋白基因表达向胎儿型 γ -珠蛋白基因表达

的转换,第二个开关控制胎儿型 γ -珠蛋白基因表达向成年型 β -珠蛋白基因表达的转变。许多生物学家曾为解开这些开关控制的迷底作了很大的努力,但至今仍无重大突破。

由于人和小鼠发育的基本图式(developmental pattern)极为相似,近年来,转基因小鼠技术的广泛应用,已得到了有关人体 β -类珠蛋白基因表达与调控的一些结论,并据此提出了旨在解释珠蛋白基因表达开关机制的诸多模型。当没有与LCR重组的单纯人体 ϵ 、 γ 和 β -珠蛋白基因分别转入到小鼠中,发现人体 ϵ -珠蛋白基因根本不表达^[45]。 γ 和 β -珠蛋白基因在转基因鼠中能低水平表达,并且显示出发育时期专一性^[46-49]。但如果把人 ϵ 、 γ 和 β -珠蛋白基因分别与LCR连接的重组体(LCR- ϵ 、LCR- γ 和LCR- β)转入到小鼠中,发现人体 ϵ 和 γ -珠蛋白基因在转基因鼠中的表达能够正确受到发育控制,即人体胚胎型 ϵ -珠蛋白基因仅在早于13天的小鼠胚胎造血组织中表达^[45,50],人体胎儿型 γ -珠蛋白基因仅在早于16天的小鼠胚胎肝中表达,16天之后至成年期基本关闭^[51],而人体成年型 β -类珠蛋白基因表达丧失了发育时期专一性特点,在整个发育阶段都能表达^[52,53]。这些实验结果提示了在LCR的作用下,人体 ϵ 和 γ -珠蛋白基因表达的发育调控可能是自主性(autonomous model)的,推测它们的终止表达似乎由某些发育时期专一性的反式阻遏因子(repressor或silencing factor)结合于紧靠基因5'旁侧DNA序列内的沉默子上,从而抑制基因在某一时期的表达。目前已鉴定出位于人体 ϵ -珠蛋白基因5'旁侧-392 bp到-177 bp DNA序列内有一个沉默子^[7],位于人体 γ -珠蛋白基因5'端-730 bp到-382 bp DNA序列内也有一个成年期专一的沉默子^[8]。有人曾推测双功能蛋白因子YY1以及CSBP1可能在关闭 ϵ 和 γ -珠蛋白基因表达中起着重要作用^[35-37],但尚未真正证实。最近,我们实验室在怀孕18天小鼠胚胎肝核蛋白抽提液中发现一个与人体 ϵ -

珠蛋白基因5'旁侧沉默子DNA结合能力特别强的蛋白因子,似乎是一种红系组织专一的反式阻遏因子,可能与人体 ϵ -珠蛋白基因在胚胎发育中后期终止表达有密切关系。

在另一类转基因小鼠实验中,把人体 γ -珠蛋白基因插入到LCR- β 重组体中,形成类似于体内正常排列次序的LCR- γ - β 重组体,转入到小鼠后,发现人体 γ 和 β -珠蛋白基因在转基因鼠中能够按照正确发育程序表达,显示出发育阶段特异性,这一实验结果提示了人体 β -珠蛋白基因表达的发育调控可能是相互竞争性的(competitive model),即 β 与 γ -珠蛋白基因同LCR作用相互竞争,竞争结果可能取决于影响LCR同基因旁侧调控元件相互作用的某些反式调控因子^[52,53]。此外,有人将LCR- γ - β 重组体内的珠蛋白基因排列顺序改变,形成LCR- β - γ 重组体中,转入到小鼠后,发现 β -珠蛋白基因在小鼠胚胎早期卵黄囊细胞中就表达,而上面所说的LCR- γ - β 重组体中, β -珠蛋白基因表达却保持了发育阶段的特异性,这一实验又提示了不同珠蛋白基因在染色体上不同的位置所产生与LCR相对距离的差异,可能影响不同的珠蛋白基因同LCR相互作用的频率,从而使近距离的珠蛋白基因优先表达,远距离的珠蛋白基因在较后阶段被激活。在此基础上,有人推测珠蛋白基因表达的发育调控可能是非相互竞争性的(nonreciprocal competition model)^[54]。

迄今为止,利用转基因小鼠实验所提出的自主性,相互竞争性和非相互竞争性三种模型,虽有些证据,但都不能较完美地解释人体 β -类珠蛋白基因表达发育调控机制。综合最新的文献,我们推测下图的模式解释开关机制可能较为理想(图3)。究竟如何,还需要作出很大的努力。

前面所述,人体 β -类珠蛋白基因在红系组织中专一性表达必须依赖于远侧端调控元件LCR,显然LCR在珠蛋白基因表达与调控中扮演着重要的角色,但对LCR的作用机制目



图3 人体 β -类珠蛋白基因表达开关机制模式

在这一模型中,一方面,LCR通过与 ϵ 、 γ 和 β -珠蛋白基因的相互作用来决定究竟哪一个基因被激活,而不能被激活的基因通过某些阻遏因子(silencing factor)之类的反式调控因子与紧靠基因旁侧的沉默子相互作用,从而关闭该基因的表达,另一方面,LCR与不同基因相对距离可能决定不同基因非相互竞争性表达。

前仍不清楚。有人推测可能是被激活的基因DNA双链呈超螺旋波浪状地移向LCR,引起双链的解离,促使基因开放。也有人认为可能是通过与一系列反式调控因子之间的相互作用使LCR与被激活的基因靠近形成Loop状结构,增强基因转录。究竟如何,目前还缺少足够的证据来证实。此外,最近对LCR中的每个功能区域,即每个DNase I超敏感点在人体 β -类珠蛋白基因表达发育调控中作用机制的研究,掀起了强烈的挑战性,曾认为每个DNase I超敏感点激活下游基因的功能没有选择性,没有发育时期专一性特点。最近有证据表明虽然LCR中四个DNase I超敏感点在整个发育过程中都处于活化状态,但DNase I超敏感点III更倾向于对 γ -珠蛋白基因表达起作用,超敏感点IV更倾向于对 β -珠蛋白基因表达起作用。由此推测LCR中每个DNase I超敏感点活化作用可能呈现出发育时期专一性特点,并据此提出了作用机制的模型^[55,56]。是否属真,还有待于进一步的研究。

四、结束语

人体 β -类珠蛋白基因表达与调控是一个

相当复杂而又精细的过程,是受多种因子,不同层次相互协调共同调节的结果。目前对人体 β -类珠蛋白基因时空表达与调控分子机制的研究仍处于初步探索阶段,研究的重点还是放在寻找与人体 β -类珠蛋白基因特异性表达有关的顺式调控元件和反式调控因子,尤其是某些具有红系组织特异性和发育时期专一性的调控元件与调控因子。也是我们今后研究的焦点。这一系列问题的阐明,将对我们认识真核基因表达调控机制起一个质的影响。

参考文献

- [1] Karlsson, S. et al., 1985, *Annu. Rev. Biochem.*, 54: 1071—1108.
- [2] Kazazian, H. H. et al., 1988, *Blood*, 72: 1107—1116.
- [3] Mantovani, R. et al., 1988, *Nucleic Acids Res.*, 16: 4299—4313.
- [4] Antoniou, M. et al., 1988, *EMBO.*, 7: 377—384.
- [5] Bodine, D. M. et al., 1987, *EMBO.*, 6: 2997—3004.
- [6] Berg, P. E. et al., 1989, *Nucleic Acids Res.*, 17: 8833—8852.
- [7] Cao, S. et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 86: 5306—5309.
- [8] Stamatoyannopoulos, G. et al., 1993, *Mol. Cell. Biol.*, 13: 7636—7644.
- [9] Stamatoyannopoulos, G. et al., 1991, *Regulation of haemoglobin gene switching*. pp 1—3.
- [10] Tuan, D. et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 82: 6384—6388.
- [11] Crossley, M. et al., 1993, *Current Opinion in Genetics and Development*, gene expression and cell differentiation. 232—237.
- [12] Grosveld, F. et al., 1987, *Cell*, 51: 975—985.
- [13] Townes, T. et al., 1990, *Trends Genet.*, 6: 219—223.
- [14] Driscoll, C. et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 86: 7470—7474.
- [15] Higgs, D. T. et al., 1990, *Genes Dev.*, 4: 1588—1601.
- [16] Li, Q. et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87: 8207—8211.

- [17] Hardison, R. et al., 1993, *Nucleic Acids Res.*, 21: 1265—1272.
- [18] Felsenfeld, G., 1992, *Nature*, 355: 219—224.
- [19] Philipson, S. et al., 1990, *EMBO J.*, 9: 2159—2167.
- [20] Talbot, D. et al., 1990, *EMBO J.*, 9: 2169—2177.
- [21] Reddy, P. M. S., Shen, CK-J., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 8676—8680.
- [22] Strauee, E. C., Orkin, S. H., 1992, *Proc Natl. Acad. Sci. USA.*, 89: 5809—5813.
- [23] pRUZINA, s. et al., 1991, *Nucleic Acids. Res.*, 19: 1413—1419.
- [24] Lowrey, C. H. et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 89: 1143—1147.
- [25] Talbot, D., Grosveld, F., 1991, *EMBO J.*, 10: 1391—1398.
- [26] Gong, Q. et al., 1993, *Mol. Cell. Biol.*, 13: 911—917.
- [27] Sawadogo, M. et al., 1985, *Cell*, 43: 165—175.
- [28] Chodosh, L. A. et al., 1988, *Cell*, 53: 11—24.
- [29] Dyan, W. S. et al., 1983, *Cell*, 32: 669—680.
- [30] Barberis, A. et al., 1987, *Cell*, 50: 347—359.
- [31] Jones, K. A. et al., 1987, *Cell*, 48: 79—89.
- [32] Wall, L. et al., 1989, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 316 A: 1—13.
- [33] Murphy, S. et al., 1989, *Cell*, 59: 1071—1080.
- [34] Yu, C. Y. et al., 1991, *J. Biol. Chem.*, 266: 8907—8915.
- [35] Shi, Y. et al., 1991, *Cell*, 67: 377—388.
- [36] Gumucio, D. et al., 1992, *Mol. Cell. Biol.*, 12: 4919—4929.
- [37] Gumucio, D. et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90: 6019—6022.
- [38] Evans, T. et al., 1990, *Annu. Rev. Cell. Biol.*, 6: 95—124.
- [39] Andrews, N. C. et al., 1993, *Nature*, 362: 722—728.
- [40] Mantovni, R. et al., 1989, *Nucleic Acids Res.*, 17: 6681—6691.
- [41] Jane, S. M. et al., 1992, *EMBO J.*, 11: 2961—2969.
- [42] CHen, Y. D. et al., 1994, *Cell. Res.*, (in press).
- [43] Evans, T. et al., 1989, *Cell*, 58: 877—885.
- [44] Tsai, S. F. et al., 1989, *Nature*, 339: 446—451.
- [45] Shih, D. M. et al., 1990, *Nucleic Acids Res.*, 18: 5465—5472.
- [46] Magram, J. et al., 1985, *Nature*, 315: 338—340.
- [47] Townes, T. M. et al., 1985, *EMBO J.*, 4: 1715—1723.
- [48] Chada, K. et al., 1986, *Nature*, 319: 688—689.
- [49] Kollias, G. et al., 1986, *Cell*, 46: 89—94.
- [50] Raich, N. et al., 1990, *Science*, 250: 1147—1149.
- [51] Dillon, N. et al., 1991, *Nature*, 350: 252—254.
- [52] Enver, T. et al., 1990, *Nature*, 344: 309—313.
- [53] Behringer, R. R. et al., 1990, *Gene & Development*, 4: 380—389.
- [54] Hanscombe, O. et al., 1991, *Gene & Dev.*, 5: 1387—1394.
- [55] Fraser, P. et al., 1993, *Gene & Dev.*, 7: 106—113.
- [56] Engel, J. D., 1993, *Trends in Genetics.*, 9: 304—309.

敬告读者

根据中国细胞生物学学会五届二次理事会会议有关精神,本刊对《细胞生物学杂志》征稿简则作了适当修订(刊登在本刊今年第三期第144页上)。研究报告与实验技术报告请附中、英文关键词、英文题名及不超过150词的英文摘要。

今后来稿均以修订后的征稿简则为准。

谢谢合作并请互相转告。

细胞生物学杂志
编辑部
1994. 12