

增强因子和真核生物的基因表达

陆 德 如

(中国科学院微生物研究所, 北京)

近年来, 人们对真核生物基因表达研究表明, 真核生物基因调控因子是一个复合的 DNA 区域, 根据它的位置和功能可分为三个部分^[1,2]。

Goldberg-Hogness序列: 位于转录起始位点上游第 30 对碱基处。由于含有 TATA 碱基也称为 TATA 序列。具有确定转录起始点的功能。

上游因子 (Upstream element): 位于转录起始位点上游第 40 至 110 碱基处。由于其中 GC 碱基较多, 也称 GC 丰富序列。该因子的功能是确定转录水平。

增强因子 (Enhancer element): 位于调控区的最上游, 具有增强转录的功能。

目前, 这三种因子中增强因子的研究最引人注目, 自从 1981 年在病者 SV40 基因组中发现以来, 人们对它进行了大量研究。至今, 已在多瘤病毒、牛乳头状瘤病毒、RNA 肿瘤病毒, 以及人、鼠胰岛素基因, 人胰凝乳蛋白酶基因和免疫球蛋白基因中发现了这种因子。1983 年在美国冷泉港召开了增强因子专题讨论会^[3], 从会上的报告和最近发表的一些文章看^[4,5], 该因子有以下几个特点:

1. 这是某些哺乳动物基因及其病毒基因组表达所必须的, 顺式作用的 DNA 序列, 当它被克隆出来并连接到不同真核生物基因时, 能大大增强这些基因的表达。

2. 其作用方式与原核生物启动子不同, 它对所在位置两端的基因都有作用, 并且对几千个碱基对以外的基因还有作用。

3. 具有组织特异性, 即它只能在某些组织中有作用, 在另一些组织中没有作用, 例如免疫球蛋白基因的增强因子在骨髓瘤细胞中有很强的作用, 而在成纤维细胞中没有作用。

关于增强因子的作用机制, 有好几种模型, 但一般认为 Chambon 等人提出的模型比较合理。他们认为增强因子是一种 RNA 多聚酶分子进入 DNA 双链的入口处, 所以它的存在能增强转录。另外由于进入 DNA 的 RNA 多聚酶分子能向两个方向移动, 所以增强因子对两个方向都有作用。

值得注意的是, 美国麻省理工学院的 Gillies 和 Tonegawa 等人发现^[6], 当增强因子克隆到某些哺乳动物基因时, 可大幅度地提高这些基因产物的产量, 例如当增强因子克隆到骨髓瘤细胞的免疫球蛋白基因内含子时, 可使该蛋白的产量提高 400 倍。这在生物工程中有重要意义, 因为目前哺乳动物细胞能合成的蛋白质量极少, 这阻碍着利用哺乳动物细胞来大量生产医药上有用的产品。但哺乳动物细胞是生产许多有重要经济价值的医药产品的理想细胞, 因它能对蛋白质进行修饰, 使这种蛋

白和天然产生的一样，而细菌没有这种能力。所以，美国Damon生物工程公司正以增强因子技术为主要手段来开发哺乳动物细胞产品，如干扰素、血液因子、血纤维蛋白酶原激活剂等。他们还与提高细胞密

度的活细胞包埋技术相结合，可使上述产品的产量成万倍的提高。

看来，增强因子技术将使哺乳动物细胞在生物工程上的应用发生重大突破。

参 考 文 献

- [1] Reudelhuber, T.: *Nature*, 312, 700—701, 1985.
- [2] Khoury, G. et al.: *Cell*, 33, 313—314, 1983.
- [3] Gluzman, Y. et al.: *Enhancers and eukaryotic gene expression*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1983.
- [4] Ephrussi, A. et al.: *Science*, 227, 134—150, 1985.
- [5] Villiers, J. et al.: *Nature*, 312, 242—246, 1984.
- [6] Orr, T.: *Genetic engineering News*, © 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>