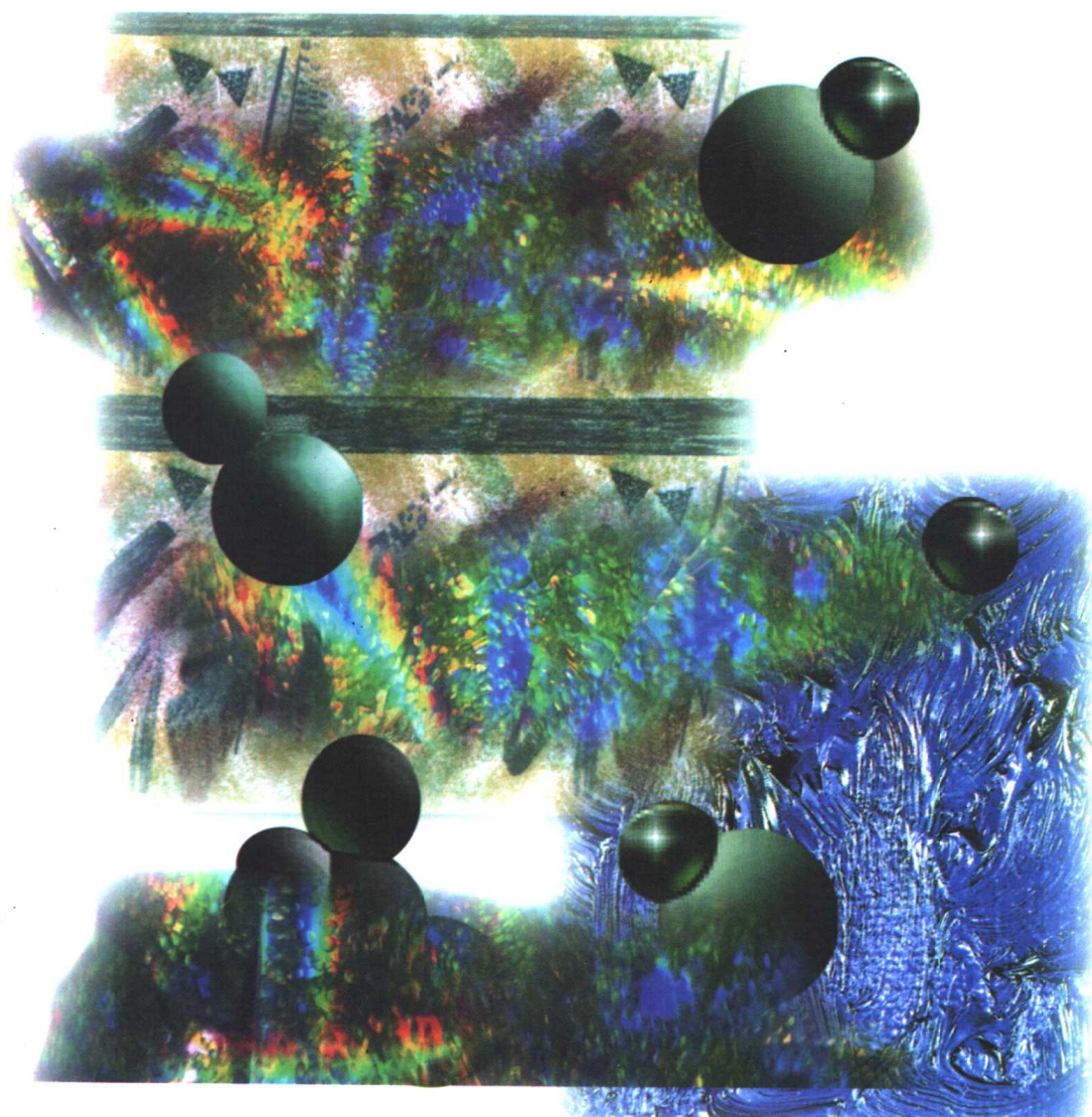


细胞核分子生物学

洪满贤 编著

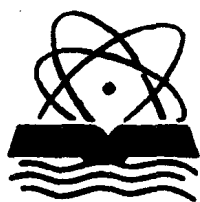


厦门大学出版社

福建省科委重点基金课题阶段成果
福建省自然科学基金著作出版基金资助出版

细胞核分子生物学

洪满贤 编著



厦门大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

细胞核分子生物学/洪满贤编著. —厦门:厦门大学出版社,1999.9
ISBN 7-5615-1528-6

I. 细… II. 洪… III. 细胞核-分子生物学 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 36273 号

厦门大学出版社出版发行

(地址:厦门大学 邮编:361005)

三明日报社印刷厂印刷

(地址:三明市新市南路 166 号 邮编:365001)

1999 年 9 月第 1 版 1999 年 9 月第 1 次印刷

开本:787×1092 1/16 印张:19 字数:480 千字

印数:1—1000 册

定价:35.00 元

如有印装质量问题请与承印厂调换

内容简介

本书在分子水平上比较系统、深入地阐述细胞核各部分的结构、模式、重要生命活动的规律及其机理,并在分子水平上阐述某些疾病的发病机理。

全书分五章。第一章,核被膜和核孔复合体;第二章,染色质和染色体;第三章,核仁;第四章,核骨架;第五章,真核基因表达的调控。书中附 256 幅图,图文并茂地反映出细胞核分子生物学的前沿动态。

本书可供高等院校有关专业作研究生教材或参考书,也可供有关研究人员参考。

前 言

现代生命科学已深入到分子水平研究。细胞生命活动及其机理只有在分子水平上才能得到较好的阐明。从分子水平上研究细胞基因组的结构、复制、表达、重组、突变及基因定位等是现代生命科学的核心。基因组的产物如何构建细胞结构,如何调节和行使细胞功能则构成细胞分子生物学研究的主要课题。为了迎接即将来临的生命科学新世纪,编者在多年细胞核分子生物学的教学与研究基础上,参考近年来国内外有关研究成果编写成本书。

全书五章:第一章核被膜和核孔复合体;第二章染色质和染色体;第三章核仁;第四章核骨架与核纤层;第五章真核生物基因表达的调控。本书力求从分子水平阐述细胞核的各种重要生命活动规律,反映细胞核分子生物学的新进展。但限于编者的水平,书中必然存在不妥或错误,敬请专家、学者和读者指正。

本书的出版得到厦门大学南强丛书评审出版领导小组、福建省优秀著作出版基金委员会和厦门大学出版社的大力支持,福建师范大学傅文庆教授、四川大学王喜忠教授、厦门大学黄宗平副教授对本书提出宝贵意见,在此一并致以衷心谢意。

洪满贤

1999年6月于厦大海滨东区

目 录

第一章 核被膜和核孔复合体	(1)
第一节 核被膜	(2)
一、核被膜的结构	(2)
二、核被膜的功能	(2)
第二节 核孔复合体	(3)
一、核孔复合体的结构模型	(3)
二、核孔复合体的蛋白质组分	(4)
三、核孔复合体的功能	(6)
(一)通过核孔复合体的被动运输	(6)
(二)通过核孔复合体的主动运输	(7)
第二章 染色质和染色体	(13)
第一节 染色体 DNA	(13)
一、染色体 DNA 分子的三个基本序列	(13)
二、染色体 DNA 大部分不编码 RNA 或蛋白质	(20)
三、DNA 双螺旋	(24)
四、DNA 超螺旋	(26)
第二节 染色体蛋白质	(29)
一、组蛋白	(29)
二、非组蛋白	(34)
(一)非组蛋白的特性	(35)
(二)非组蛋白的功能	(37)
第三节 染色体的构建	(51)
一、核小体	(51)
二、螺线管	(63)
三、超螺线管	(65)
四、染色体的骨架-放射环结构模型	(68)
五、染色体的放射环和螺旋共存的模型	(71)
六、染色体的其它高级结构模型	(73)
第四节 染色体形态结构	(74)
一、着丝粒区/主缢痕	(75)
(一)着丝粒结构域	(75)
(二)着丝点结构域	(77)
(三)人类着丝粒-着丝点复合体蛋白的组成、定位和动态变化	(79)
(四)着丝粒-着丝点的功能	(81)
二、染色体带型	(83)
(一)多线染色体的带及间带	(83)

(二)染色体显带	(85)
第三章 核仁	(91)
第一节 核仁的超微结构	(91)
一、核仁的基本结构域	(91)
二、核仁超微结构模型	(93)
三、核仁丝结构模型	(94)
第二节 核仁的功能	(95)
一、核仁组成区	(95)
二、rRNA 基因的高效转录及其组织特征	(96)
三、rRNA 基因的复制与表达	(96)
四、rRNA 前体的加工	(98)
五、核糖体亚基的组装	(100)
六、核仁组成区银染蛋白	(102)
第三节 核仁周期	(105)
一、核仁周期	(105)
二、核仁重建的模型	(105)
三、核仁周期的调控	(105)
第四章 核骨架与核纤层	(108)
第一节 核骨架	(108)
一、核骨架的形态结构	(108)
二、核骨架的成分	(108)
(一)核骨架蛋白	(110)
(二)核骨架结合蛋白	(111)
三、核骨架的功能	(116)
第二节 染色体骨架	(121)
一、染色体轴和染色体骨架	(121)
二、染色体骨架的成分	(122)
三、染色体骨架和核骨架的关系	(122)
第三节 核纤层	(122)
一、核纤层的形态结构	(122)
二、核纤层蛋白	(123)
三、核纤层的组装	(125)
四、核纤层的功能	(126)
第五章 真核生物基因表达的调控	(131)
第一节 真核生物基因的组织结构	(133)
一、真核生物基因的组织结构	(133)
(一)Ⅰ类基因的组织结构	(134)
(二)Ⅱ类基因的组织结构	(148)
(三)Ⅲ类基因的组织结构	(152)
二、真核生物基因在染色体上的定位	(158)
第二节 真核基因表达的染色体水平调控	(168)
一、染色体(质)结构与基因活性	(168)

(一)真核生物通过异染色质化关闭某些基因活性	(168)
(二)染色体削减或细胞核瓦解使基因或基因组丢失	(169)
(三)活性染色质与基因表达	(170)
二、染色体易位与基因活性	(188)
第三节 真核基因表达的基因/DNA 水平调控	(193)
一、DNA 甲基化与真核基因表达	(193)
(一)DNA 的甲基化作用	(193)
(二)DNA 甲基化作用与基因活性	(195)
(三)DNA 甲基化作用对基因表达的调控机理	(196)
二、转座子介导的基因重排	(198)
(一)转座子插入基因的位点	(198)
(二)转座子对基因活性的调控机理	(199)
三、B 淋巴细胞免疫球蛋白基因重排	(202)
(一) I_H 基因的结构	(202)
(二) I_H 基因的重排	(204)
(三) I_H 基因重排的机理	(206)
四、基因的灭活和扩增	(208)
(一)基因灭活	(208)
(二)基因扩增	(210)
五、染色体 DNA 的复制及其调控	(213)
(一)真核生物染色体复制起点是成丛被激活的	(213)
(二)在 S 期,同一染色体的不同区域在不同的时间复制	(214)
(三)染色体 DNA 的复制与核小体	(216)
(四)真核生物染色体 DNA 复制的调控	(218)
第四节 真核基因表达的转录水平调控	(224)
一、转录起始复合物	(224)
(一)转录起始复合物的形成	(225)
(二)转录起始复合物的功能	(232)
二、真核基因转录水平的正调控	(234)
三、真核基因转录水平的负调控	(238)
四、基因转录水平的磷酸化调节	(345)
五、转录因子的作用特点	(248)
第五节 真核基因表达的转录后水平调控	(250)
一、hnRNA 5' 端的加帽反应	(250)
二、hnRNA 3' 端加 Poly(A)尾	(252)
三、hnRNA 的剪接	(253)
(一)剪接体	(254)
(二)与剪接有关的 hnRNA 结构特征	(254)
(三)内含子剪接过程	(255)
(四)RNA 剪接在基因表达中的调控作用	(257)
四、RNA 编辑	(260)

第六节	真核基因表达的翻译水平调控.....	(264)
一、mRNA 的稳定性		(264)
二、翻译起始的调控		(267)
参考文献		(273)
索引		(283)

第一章 核被膜和核孔复合体

细胞核是遗传物质 DNA 的主要贮存场所,是 DNA 复制、RNA 转录与加工的部位,是基因表达与细胞生命活动的调控中心。

细胞核由核被膜、核孔复合体、染色体(染色质)、核仁、核骨架等构成(图 1-1)。

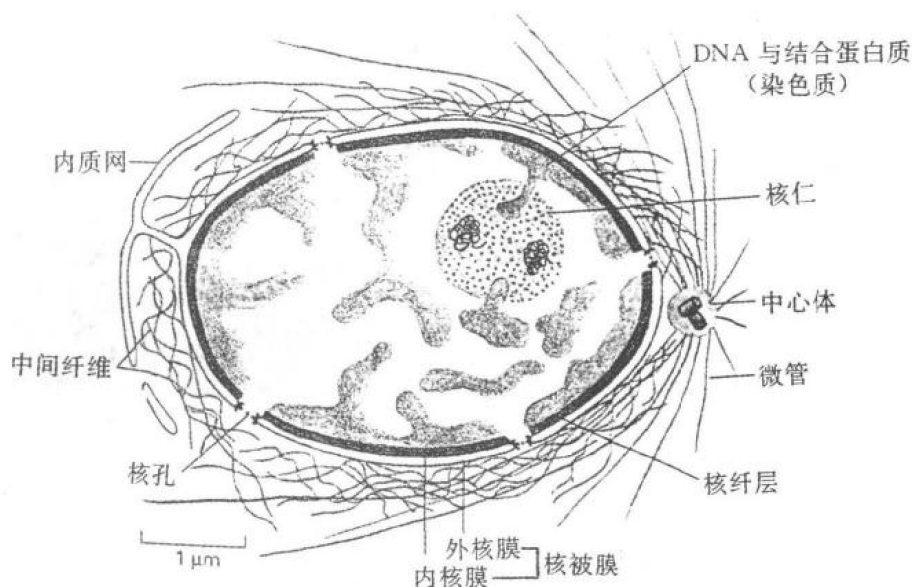


图 1-1 典型细胞核的横切示意图

(引自 B. Alberts 等)

核被膜保护着遗传物质 DNA 分子,并使 DNA 复制、RNA 转录与蛋白质的翻译在时间和空间两方面都分开,为细胞核对 DNA 的复制、转录、RNA 原初转录本的剪接、编辑以及转运的调控提供条件。

核孔复合体镶嵌在核被膜上,是细胞核与细胞质进行物质交换的主要通道。

染色质(染色体)是遗传物质 DNA 的主要载体。基因的表达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 纤维及环域等)和转录活性密切相关。对基因表达调控的顺式作用元件和反式作用因子的深入研究揭示,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,而且随着基因所在部位的染色质结构的不同,染色质激活机制也不同。

核仁是 rRNA 转录、加工与装配核糖体亚基的区域,核糖体的成熟仅发生在它们的亚基被转运到细胞质之后。

核骨架是存在于细胞核内的以蛋白成分为主的纤维网架体系。核骨架与核被膜、核孔复合体、染色质(染色体)、核仁等组成一高度有序的细胞核三维空间,参与染色质的空间组织、基因

表达调控等多种细胞生命活动。

总之,细胞核分子生物学是在分子水平上研究真核细胞的细胞核结构与功能,特别是真核细胞基因组的组成、结构及其表达调控。

第一节 核被膜

核被膜是细胞核的限界膜,将真核细胞分隔为细胞核与细胞质两个相对独立而又相互密切联系的结构功能域。同时,核被膜与核孔复合体共同控制着细胞核与细胞质之间的物质、信息及能量的交换。

核被膜(nuclear envelope)是由围绕着染色质 DNA,并限定细胞核的分隔空间的内外两层同心圆的单位膜组成的。核被膜与内质网膜相连续(图 1-2)。

一、核被膜的结构

外核膜(outer nuclear membrane)面向胞质,其外表面一般密布正在合成蛋白质的核糖体。外核膜可看成是内质网膜的一个特化区域。

内核膜(inner nuclear membrane)面向核质,表面光滑没有核糖体。但含有特异蛋白,如核纤层蛋白 B 受体,为核纤层蛋白 B 提供结合位点,从而把核被膜固着在核纤层上,并进而与染色质、核骨架等相连接。

在内外核膜之间有宽 20~40 nm 的间隙,即核周腔(perinuclear space)。核周腔与内质网腔相通。

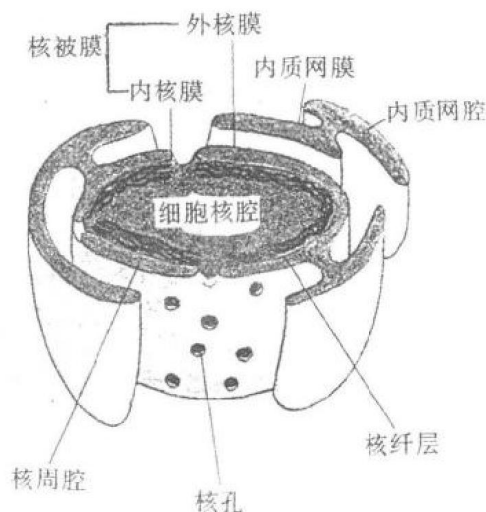


图 1-2 核被膜示意图(引自 B. Alberts 等)

关于构成核被膜的结构组分,目前有三种看法。一种认为核被膜包括内外核膜、核周腔、核孔复合体和核纤层。第二种认为核纤层不属于核被膜而是核骨架的组分。因为当用高盐溶液、非离子去垢剂和核酸酶处理核被膜后,只有核孔复合体和核纤层被保存,而且核纤层可与核骨架其他成分、中间纤维形成贯穿于整个细胞的中间纤维—核纤层—核骨架体系。第三种认为核孔复合体是细胞核的完全独立的结构,与核被膜仅是结构上的联系。

二、核被膜的功能

核被膜的出现是细胞进化过程中的一次飞跃,从而把细胞分为原核细胞与真核细胞。在真核细胞,核被膜把染色质 DNA 这一主要遗传物质包围在细胞核内,使真核细胞划分为细胞核与细胞质两大结构功能域,从而使 DNA 复制、RNA 转录及转录后加工(在细胞核内)与蛋白质合成(在细胞质内)在时空上分隔开,使遗传物质尽量免受细胞外有害因子或胞质中细胞骨架运动时所产生的机械剪切力的损伤,并对基因表达行使细胞核、染色质的多级序贯调控。

核被膜、核纤层和核骨架协同使染色体处于最佳的空间排布,在间期有利于染色质的解旋伸展、复制转录活动的进行,在有丝分裂期有利于染色体的平均分配,在减数分裂时有利于同源染色体的联会配对。

核被膜在信号传递中起着重要的作用。细胞核是信号传递的终点,也是信号传递的最关键环节,细胞膜上产生的短期信号被传递到细胞核,通过基因表达的调控引起细胞长期效应。

对于信号传递,核膜和质膜一样也有受体、G 蛋白以及产生第二信使的酶。例如神经生长因子在大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC₁₂)中具核转移和细胞核结合活性,其核结合位点在核被膜上。

一些存在于细胞质中的蛋白质被磷酸化后可转移到核内,参与基因转录的调控。核因子-kB(NF- κ B)在细胞质中与一个抑制蛋白 I κ B 结合,呈无活性状态。经蛋白激酶 C(PKC)的磷酸化作用,I κ B 从 NF- κ B 因子上脱落,从而呈激活形式,发生从细胞质到细胞核的移位,并与特定的 DNA 识别序列(-GGGRATYYCC-)作用,介导一些基因(如 IL-2 及其受体, β -干扰素等)的表达。

生长因子、癌基因与双信使系统协同调节细胞增殖、分化时,核被膜也起着重要的信号交流作用。

第二节 核孔复合体

核孔复合体(nuclear pore complex)位于外核膜与内核膜的融合处,是由蛋白质构成的复杂结构。核孔复合体是细胞核与细胞质之间物质交换、信息交流的主要通道。

一、核孔复合体的结构模型

自 Franke, W. W. 等提出纤丝核孔复合体模型以来(图 1-3),随着研究技术的改进,近年

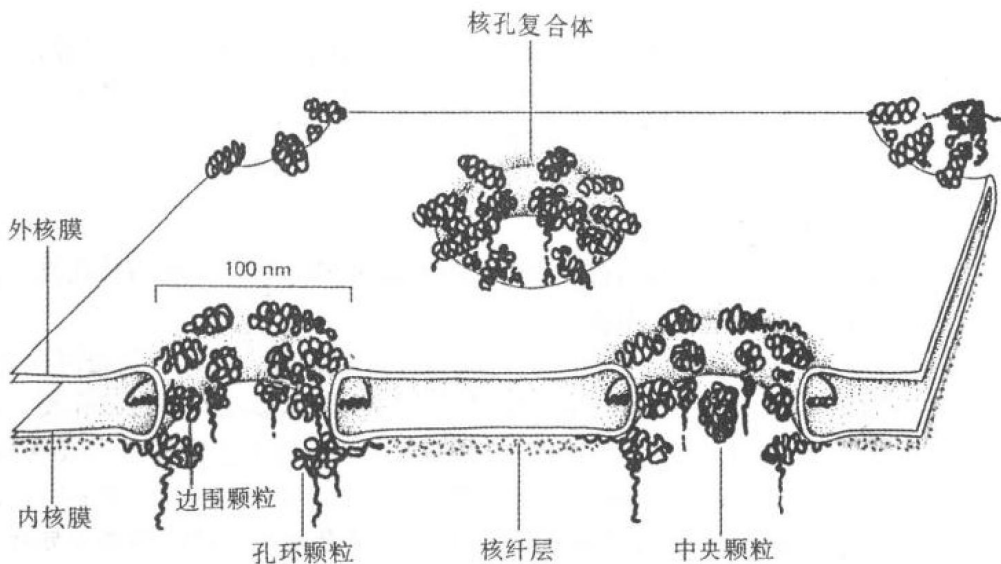


图 1-3 核孔复合体结构模型(引自 Franke, W. W. 等)

来又陆续有新的模型提出。特别是 Han Ris(1991)利用高压透射电镜技术和高分辨低压扫描电镜技术,提出了捕鱼笼式(fish-trap)的核孔复合体模型(图 1-4)。该模型认为,核孔复合体是一个由直径为 120 nm 的胞质环(cytoplasmic ring)和核质环(nucleoplasmic ring)所组成的喇叭状漏斗(hour glass)。这两个环构成核孔的外壁,分别与外核膜、内核膜相连。在核质环上连有 8 条细长的纤维伸向核质 50~70 nm 处,在纤维末端形成一个直径 60 nm 的小环,小环由 8 个

颗粒组成。这样在核质面的半个核孔复合体就像一个捕鱼笼样的结构,称为核篮(nuclear cage)。在胞质面,胞质环上也连有 8 条纤维,与核质面的纤维相比,胞质面的纤维较短。此模型显示核孔复合体的三个组成:1. 圆柱状组分,形成孔壁的空间尺寸;2. 环状组分,它向核孔中央伸出“辐”;3. 腔组分,由大的跨膜糖蛋白组成,帮助把核孔复合体锚定在核膜上。

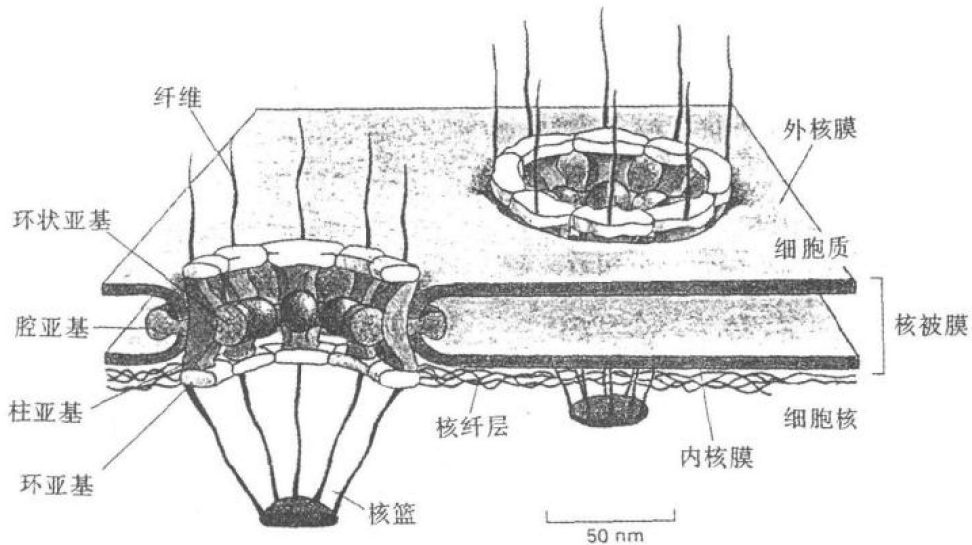


图 1-4 核孔复合体模型(引自 B. Alberts 等)

这一模型的一个重要特点是,核孔复合体对垂直于核被膜的中心轴呈八重对称,而对平行于核被膜的平面则是两侧不对称的。这与其功能不对称性是一致的。推测核篮和胞质环丝状物可能介导运输物与核孔复合体之间的相互作用。

二、核孔复合体的蛋白质组分

一般认为,核孔复合体主要由蛋白质(包括糖蛋白)构成。但也有学者认为核孔复合体是由核糖核蛋白(ribonucleoproteins)成分构建的。

目前已知的核孔复合体蛋白质有 100 种以上,可分为两类(表 1-1):一类是跨膜蛋白,另一类是外周蛋白。gp210 是跨膜蛋白的代表。它是一种糖蛋白,被认为在锚定核孔复合体的结构方面起重要作用。gp210 只跨膜一次,其绝大部分肽段(从 N 端开始 1783 个氨基酸残基)存在于核周腔内,只有 C 端的 55 个氨基酸残基位于核膜外的胞质面或核质面(图 1-5)。推测它是联系核孔复合体与核被膜的一种重要成分。当核孔复合体装配时,gp210 可能引导其它核孔复合体蛋白结合到核膜上,从而为核孔复合体的装配提供一个起始位点。gp210 还可能在内、外核膜融合形成核孔复合体中起作用。因为它有两段疏水区,其中靠近 C 端的疏水区位于脂膜内,是一段跨膜区域,另一段疏水区则位于核周腔内。推测当核孔复合体装配开始后,gp210 位于核周腔内的肽段构象发生变化,从而使其中的疏水区暴露,使之与核被膜相互作用,通过这一方式诱导内、外核膜融合。

表 1-1 已知的核孔复合体蛋白成分简表(引自张博等)

种 类	名 称	分子量 (kd)	来 源	糖 基 化 形 式
跨膜糖蛋白	gp210	210	大鼠	主要在核周腔内;单位点糖基化;N-连-甘露糖寡糖残基
	gp210	210	狗、鸡、黑蝇	
	gp145	145	大鼠	主要在核周腔内;O-连-GlcNAc 残基
	ygp152	152	酵母	可与 ConA 结合
核孔蛋白	p62	62	Hela 细胞	O-连-GlcNAc 残基
	p62	62	大鼠	10~15 个位点;O-连-GlcNAc 残基
	p62	62	小鼠	18~22 个位点;O-连-GlcNAc 残基
	p62	62~68	非洲爪蟾	7~9 个位点,O-连-GlcNAc 残基
	NSP1	86	酵母	?
	NUP1	63	酵母	?
	NUP49	49	酵母	?
	NUP54	54	酵母	?
	NUP63	63	酵母	?
	NUP110	110	酵母	?
	NUP116	116	酵母	?

外周蛋白不直接与核被膜发生联系。核孔蛋白(nucleoporins)是一类外周蛋白,它是一组含有 O-连 N-乙酰葡萄糖胺(O-linked-GlcNAc;O-linked N-acetylglucosamine)残基的糖蛋白,其中了解较清楚的是 p62。这类蛋白对核孔复合体行使主动运输的功能很重要。p62 分子主要分为两个结构区:(1)疏水性 N 端区,富含羟基氨基酸残基,如丝氨酸、苏氨酸,其含量占整个分子氨基酸组成的 30%左右,但带电荷的氨基酸残基很少。此区具有短肽重复序列,可形成 β 折叠结构和发生 O-连 GlcNAc 的糖基化。推测 N 端区可能在核孔复合体结构中直接参与核质交换过程。(2)C 端区。这一区的突出特点是具有疏水性的七肽重复序列,进化上比较保守。推测 C 端区可能通过形成卷曲螺旋而与其它多肽相互作用,从而以这种方式将 p62 分子结合到核孔复合体上,为其 N 端区参与核孔复合体的核质交换提供条件。

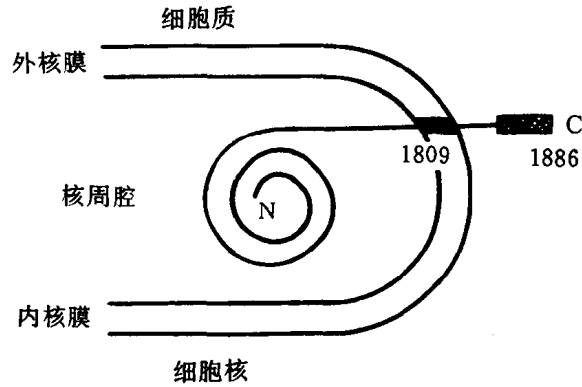


图 1-5 gp210 的跨膜模式图(引自 Jarnik, M 等)

三、核孔复合体的功能

核孔复合体是一种特殊的跨膜运输蛋白复合体,是真核细胞中细胞核与细胞质进行双向有选择性的物质交换的主要通道。同时,核孔复合体还是核、质间信息交流的主要通道。

(一)通过核孔复合体的被动运输

核孔复合体的运输方式有两种:被动扩散和主动运输(图 1-6)。核孔复合体作为被动扩散的亲水性通道,其功能直径约为 9~10 nm,有的可达 12.5 nm。它像一个分子筛,离子、小分子以及直径在 9~10nm 以下的水溶性物质可以自由通过。它们的扩散速度与分子大小成反

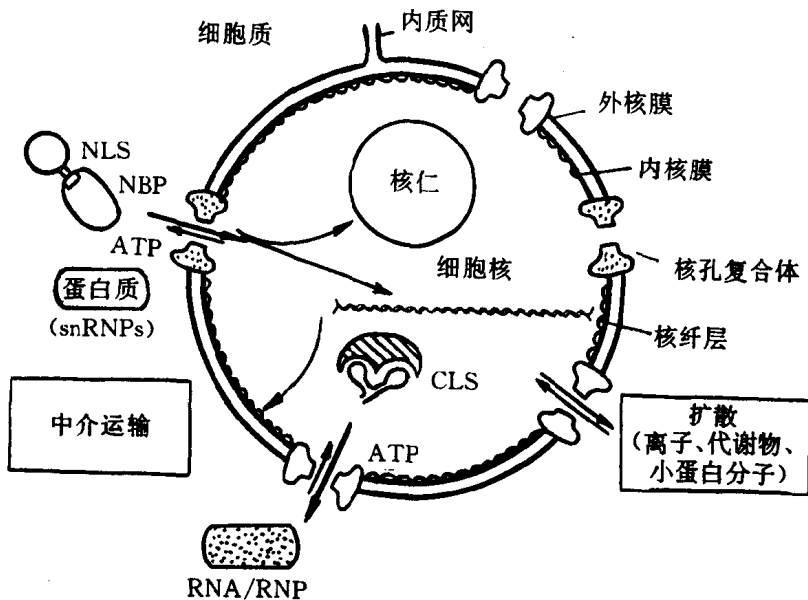


图 1-6 通过核孔复合体进行的核质间双向物质运输(引自 E. A. Nigg 等)

NLS 核定位信号 NBP NLS 结合蛋白 CLS 胞质定位信号

比。小于 5 kD 的小分子可以自由扩散,17 kD 的蛋白质在 2 min 内可达到核、质间平衡,44 kD

的蛋白质需 30 min 才能达到平衡,而大于 60 kD 的球蛋白几乎不能进入核内。不过,并不是分子量小于 60 kD 的蛋白或直径在 9 nm 以下的物质都能通过核孔复合体而自由扩散。有许多小分子量蛋白(如组蛋白 H₁,分子量 21 kD),由于它本身带有信号序列或本身虽不带信号序列,却可与其它信号序列成分结合,而被主动运输到核内。有些小分子蛋白也可能会因与其它大分子结合或与一些不溶性组分(如中间纤维、核骨架)结合而被局限于细胞质或细胞核内。还有一些可溶性的小分子是由于渗透压的效应而造成其核内浓度比核外高。

通过核孔复合体的被动扩散,看来不需要核孔复合体的特殊参与,它只是因为自身的结构特点为被动运输提供了一种尺度上的天然屏障。一般认为被动扩散是通过核孔中心进行的。此核孔中心为一功能直径 9 nm,长约 15 nm 的圆柱形亲水通道。

(二)通过核孔复合体的主动运输

核孔复合体最重要的生物学功能之一是主动运输。这种主动运输具有高度的选择性,并且是双向的。核孔复合体的主动运输对细胞生命活动是非常重要的。例如,一个典型的哺乳类细胞,其核被膜上有 3 000~4 000 个核孔(约 11 个/ μm^2)。如果细胞正在合成 DNA,为了保证染色质包装,需要每 3 min 从细胞质向细胞核内输入 10^5 个蛋白质分子,平均每 min 每个核孔需完成 100 个组蛋白分子的核输入。如果细胞在迅速生长,则需要每个核孔每 min 从细胞核向细胞质输出 3 对核糖体大、小亚基,以确保蛋白质合成的需要。

核孔复合体作为主动运输的亲水性通道,其选择性表现为:(1)对运输颗粒大小的限制。核孔主动运输的功能直径比被动运输大,约为 10~20 nm,甚至可达 26 nm。像核糖体亚基那样大的 RNP 颗粒可以通过核孔复合体从核内运输到细胞质中。(2)通过核孔复合体的主动运输是一个信号识别与载体介导的过程,需要 ATP,对温度敏感,并表现出饱和动力学特征。

核孔复合体的主动运输的另一特点是具双向性,即核输入与核输出。它既能把复制、转录、染色体构建和核糖体前体组装等所需要的各种因子,如 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶、组蛋白、核糖体蛋白等运输到核内,又能将翻译所需要的 RNA、组装好的核糖体亚基等从核内运送到细胞质。

1. 亲核蛋白质输入细胞核

亲核蛋白质(karyophilic proteins)是指在细胞质内合成,然后输入细胞核内发挥功能作用的一类蛋白质。核质蛋白(nucleoplasmin)是一种丰富的亲核蛋白质。它是五聚体耐热性可溶性大分子(165 kD)蛋白质,具有头尾两个不同的结构域。当用蛋白水解酶进行有限水解时,可将其头尾切开。如果将带有放射性标记的完整核质蛋白,头、尾片段分别注射到爪蟾卵母细胞细胞质中,结果完整的核质蛋白和尾部片段可迅速通过核孔复合体进入核内,而头部片段却不能进入核内(图 1-7)。当用完整的核质蛋白或其尾部片段包装直径 20 nm 的胶体金颗粒,再注入卵母细胞的细胞质,这种金颗粒也能在核内积累。

大部分亲核蛋白质本身都有核输入信号(nuclear import signals)序列。核输入信号序列是由特殊氨基酸序列组成的短肽构成的。典型的是由 4~8 个氨基酸残基组成,富含带正电荷的赖氨酸和精氨酸,并常含脯氨酸。这种信号序列起着“定向”、“定位”的作用,可引导整个蛋白质通过核孔复合体输入细胞核,因此又称为核定位信号(nuclear localization signal,或 nuclear localization sequence, NLS)(图 1-8)。核质蛋白的尾部结构域存在着亲核的输入信号序列。当用缺失了其 C 端部分氨基酸残基序列(用胰酶消化)的核质蛋白注射入胞质内,则不被转运入细胞核;若注射到核内,则会留在细胞核内。而这段 C 端肽段本身能被高效地转运到核内。五聚体的核质蛋白,如果其中 4 个亚基的 C 端被去掉,只留一个 C 端,则它向核内的转运仍然正

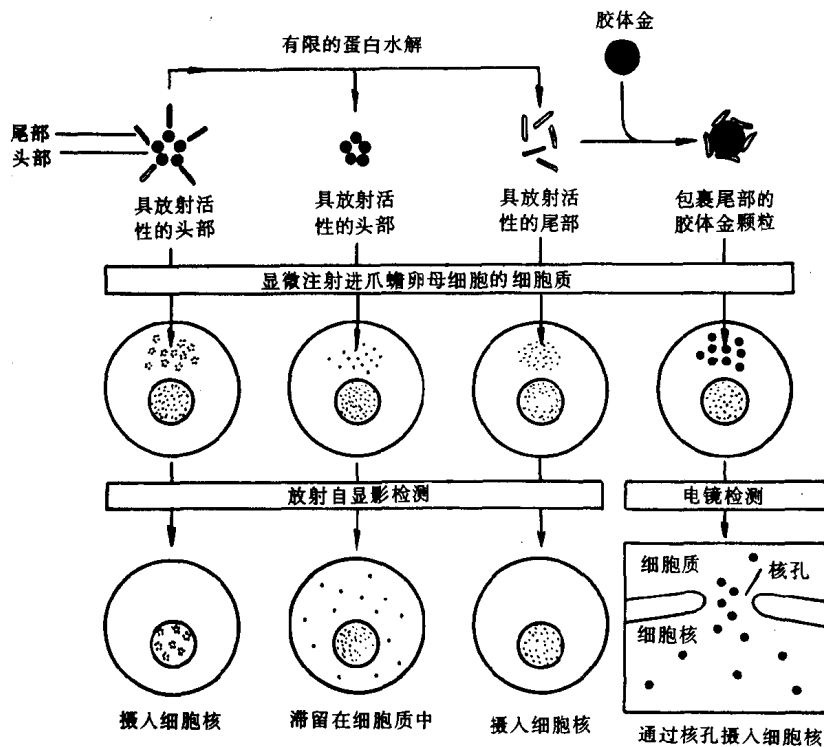


图 1-7 爪蟾卵母细胞核质蛋白注射实验(引自 B. Alberts 等)

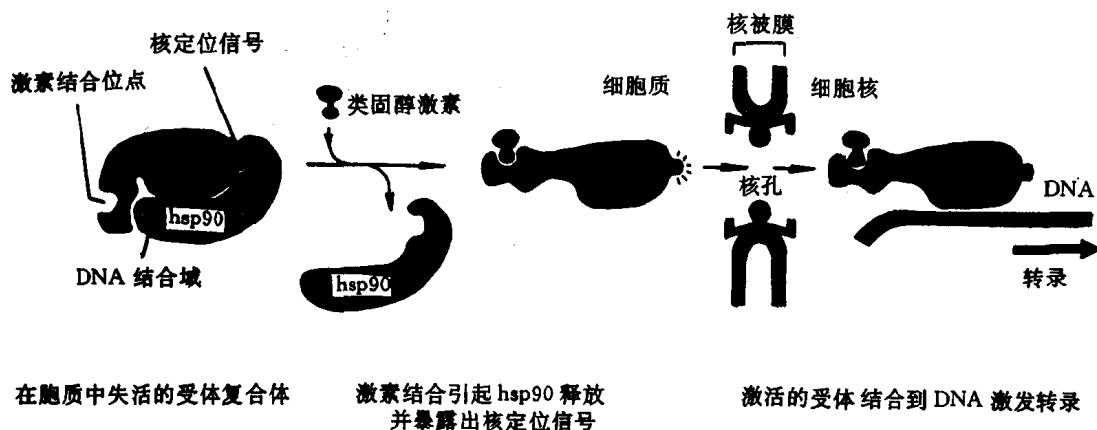


图 1-8 糖皮质激素受体的核输入(引自 B. Alberts 等)

常。这些都表明核质蛋白的C端部分对其向核内的转运有决定性作用,含有NLS。第一个被确定的NLS序列是SV40的T抗原(分子量92 kD)。SV40的T抗原在细胞质中合成后很快积累在细胞核中,是病毒DNA在核内复制所必需的蛋白质。T抗原的N末端126~132残基间有7个氨基酸残基组成信号肽。其野生型的NLS氨基酸序列为Pro-Lys-Lys¹²⁸-Lys-Arg-Lys-Val。将野生型的这种信号序列短肽连接到非亲核蛋白质的随机选择的Lys侧链上,则这种非亲核蛋白质也具有输入核内的能力。这表明NLS在蛋白质上的定位似乎不重要。但如果野生型NLS序列即使发生单个氨基酸突变而形成突变型NLS,例如Lys¹²⁸被Thr替代,即Pro-