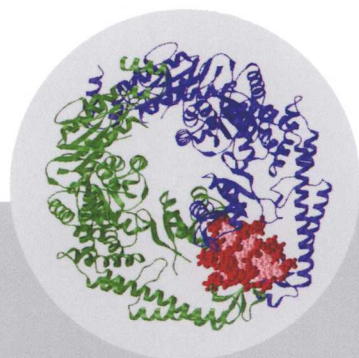




基因疾病的 分子生物学

The Molecular Biology of
Gene and Diseases

潘学峰 著



化学工业出版社

R596
06

基因疾病的 分子生物学

The Molecular Biology of Gene and Diseases

潘学峰 著

R596
06



化学工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

基因疾病的分子生物学/潘学峰著. —北京: 化学工业出版社, 2013. 11

ISBN 978-7-122-18599-0

I. ①基… II. ①潘… III. ①基因-遗传病-分子生物学
IV. ①R596.03

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 237888 号



责任编辑: 傅四周 邹朝阳
责任校对: 徐贞珍

装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 29 字数 722 千字 2014 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 128.00 元

版权所有 违者必究

前言

本书的写作缘于我的一本名为《基因的自身维护与疾病的发生》图书的成功出版。该书自2004年出版后很快就销售一空，被广泛用作参考书、教材和教辅，并在接下来的近10年间需求之声不断。本书的写作也正是受到了它的鼓励。

本书围绕着“基因与人类健康”这一现代生命科学的重要命题，对基因在生物细胞内的维护，基因的遗传、变异及其与人类疾病关系的分子基础进行了系统的归纳总结。并依据各篇章的内容和特点，把全书定为三篇。其中，第1章、第2章、第3章和第4章为本书的第Ⅰ篇，主要尝试从基因的结构和功能实体两个方面对“基因”概念加以梳理和完善。第4章则言简意赅地对包括人类在内的一些常见模型生物基因组中与基因组稳定性维持密切相关的要素进行了总结，相信这些内容可以进一步帮助读者理解第Ⅱ篇中的基因重组和重排，以及第Ⅲ篇中的人类基因组不稳定所导致的人类疾病之间的关系。在本书的第Ⅱ篇里，主要围绕“基因”的动态属性，包括基因在活体内的代谢、DNA损伤和修复的分子机制展开了论述。同时，在此篇中，还对迄今发现的与基因稳定性维护有关的基因重组和重排的分子机制进行了介绍。为了顺应近年来出现的“环境-基因互作”的研究趋势，在第7章里，从基因实体改变和基因的表观遗传学修饰两个层面对基因环境互作的基本情况进行了介绍。而在本书的第9章，则着重阐述了细胞周期、细胞周期控制，以及迄今发现的细胞凋亡、细胞自噬和程序性细胞坏死三大类细胞死亡的分子机制，并着重介绍了细胞周期检查点对DNA损伤、修复、复制和重组的调节控制的分子过程。第Ⅲ篇则针对包括人类肿瘤、癌症和遗传病等基因疾病的发生机制进行了阐述。并在该篇的第12章对当前比较常见的与疾病基因的诊断、探查有关的情况进行了描述，同时，也对当今与基因治疗相关的知识进行了阐述。

我们期望本书能够为读者同仁呈献有关基因疾病的系统和可信赖的知识。与此同时，我们更在乎读者在阅读完本书之后所可能获得的感受。为此，在本书写作过程中，除了我自己之外，我还请了我的研究生杨丽博士、危金普硕士、陈细芳硕士、王雪苏硕士等，以及我教过的本科生张祥和何文倩等同学帮助对本书的科学内容和文字分章进行认真的审读、润色和修改。

自2005年春季以来，我把更多的精力用在了研究生和本科生的教学和培养上。这样的工作内容使我深切了解了哪些知识是我们的研究生和本科生所必须掌握的。为此，在本书的写作过程中，我总是尽可能地想到学生的需求，希望本书有机会满足研究生和高年级本科生的学习需要。与此同时，书中也引用了来自我们自己实验室的科学产出。这些工作曾在不同的时期接受了来自北京市自然科学基金(No. 5132014)、北京理工大学自然科学基金、英国医药研究理事会(Medical Research Council)等资金单位的支持。因此，我希望借此机会对这些基金单位的支持表达我由衷的感谢。在本书写作过程中我曾大量使用了新加坡国立大学(National University of Singapore)、澳大利亚伍伦贡大学(University of Wollongong)、河北大学和北京理工大学等国内外高校的信息资源，为此，我真诚地对上述单位的同仁表达

感谢。

我也希望借此表达对夫人岳志莲博士和儿子潘岳 (Callum Y. Pan) 的感激, 来自他们的支持和理解才使我有可能会拿出大量的时间从事本书的写作; 最后, 我更要感谢来自化学工业出版社相关编辑的指导和帮助, 正是他们的鼎力协助才使得本书有幸能够与读者见面。

潘学峰 (BSc, MSc, Ph. D.)

2014年1月

于澳大利亚新南威尔士

拥有智慧的人拥有一切, 缺乏智慧的人, 即使什么都不缺, 亦为贫者

Those who possess wisdom, possess every thing; those who have not wisdom, whatever they may possess, have nothing. (Thiru Valluvar, India Thirukkural, 第48章, 430首)

目 录

I 基因的结构和功能实体及基因组

1 基因、基因组与基因疾病	3
1.1 遗传、基因和环境影响	3
1.1.1 遗传规律的发现	3
1.1.2 什么是基因	3
1.1.3 基因与环境互作	5
1.2 DNA 修复现象的发现	6
1.2.1 紫外线和离子辐射对基因的损伤和修复机制的发现	7
1.2.2 同源重组和 DNA 损伤	7
1.2.3 碱基错配对修复现象的发现	8
1.3 遗传物质的稳定性问题	8
1.3.1 一个被忽略了的问题	9
1.3.2 DNA 损伤的结构基础	10
1.4 表观遗传学与人类复杂性疾病	11
1.5 基因稳定和人类疾病的研究现状	13
1.6 后基因组时代的疾病观	13
1.6.1 基因医学已经进入系统生物学的时代	13
1.6.2 疾病基因组学、药物基因组学和环境基因组学	14
1.6.3 基因组医学的发展	16
1.6.4 基因医学时代的人类健康实践	17
1.6.5 再生医学	18
参考文献	18
2 基因的结构实体	21
2.1 核酸分子	21
2.1.1 核酸的化学组成和分子结构	21
2.1.2 寡核苷酸 (oligonucleotide)	22
2.2 DNA 的结构生物学	22
2.2.1 氢键平面和氢键二面角	23
2.2.2 DNA 双链结构的多态性	23
2.2.3 DNA 双螺旋中的大沟和小沟	25
2.2.4 DNA 双螺旋的左手构象形式	25
2.2.5 CpG 岛的表位遗传学作用和 TG·CA 二核苷酸重复序列	27

2.2.6	DNA 的二级结构具有多样性特点	28
2.2.7	作为遗传信息载体的核酸	28
2.2.8	核酸的变性和复性	29
2.2.9	沃森-克里克碱基对和胡格斯汀碱基对	33
2.2.10	双链 DNA 可以含有微结构	35
2.3	DNA 拓扑学问题	36
2.3.1	闭环超螺旋 DNA 的拓扑学描述	36
2.3.2	A 型、B 型和 Z 型 DNA 的拓扑学参数	38
2.3.3	催化条件下的 DNA 拓扑结构	39
2.3.4	活体内 DNA 分子可以形成多种多样的拓扑学结构	40
2.4	基因与染色体组的组织	41
2.4.1	基因和染色体	41
2.4.2	染色体的化学组成	42
2.5	核小体的代谢	46
2.5.1	核小体的从头组装是一个受到调节控制的过程	47
2.5.2	DNA 复制过程中的核小体组装	47
2.5.3	核小体形式对 DNA 超螺旋的影响	50
2.5.4	核小体的组装与染色体修复	51
2.6	染色体在细胞周期内的代谢	51
2.6.1	染色体的包装	52
2.6.2	染色体结构维护蛋白	53
2.6.3	染色体的三级包装的可能分子机制	54
2.7	染色质的构象状态	55
2.7.1	常染色质和异染色质	55
2.7.2	异染色质组装的分子机制	57
2.7.3	异染色质 DNA 序列特点	58
2.7.4	异染色质状态的转变	59
2.8	染色质构象状态与真核生物基因的组织	59
2.8.1	基因在染色质上的组织	59
2.8.2	染色质的重要部位	60
	参考文献	66
3	基因的功能实体	71
3.1	基因的功能概论	71
3.1.1	基因与遗传信息	71
3.1.2	DNA 负载的遗传信息和表观遗传信息	71
3.1.3	表观遗传及表观遗传参与者	72
3.2	基于顺反因子的基因功能实体	72
3.2.1	基因的标志——顺式作用元件	72
3.2.2	真核生物基因编码区的保守元件	75
3.2.3	顺式调控元件之间的相互作用	76

3.3	存在于基因线性序列中的遗传信息	76
3.4	基因元件改变与人类疾病	77
3.5	遗传信息的传递和调节控制	78
3.5.1	基因转录的调控模式	78
3.5.2	诸多分子反应过程的偶联	79
3.5.3	参与基因转录调控的蛋白质	79
3.5.4	非编码 RNA 分子的调控作用	80
3.6	表观遗传学信息——基因的二维功能实体	82
3.6.1	核小体作为遗传信息代谢的功能平台	82
3.6.2	核小体中组蛋白的修饰与基因转录	87
3.7	基因在细胞核内的地域分布	100
3.7.1	细胞核组织与基因表达调控——遗传信息的三维组织	100
3.7.2	基因的三维解读	100
3.7.3	异染色质与基因的长程相互作用	102
	参考文献	102
4	基因组的组织结构	105
4.1	基因组概论——基因的大本营	105
4.1.1	基因组的结构和功能	105
4.1.2	真核生物基因组中的重复序列	106
4.1.3	基因的拷贝数之间的区别	113
4.2	重要细胞器内的 DNA	115
4.2.1	线粒体 DNA 的结构和功能	116
4.2.2	与 mtDNA 有关的疾病	117
4.3	其他模型生物基因组的结构和功能	117
4.3.1	小鼠基因组	117
4.3.2	酵母基因组	120
4.3.3	细菌基因组的结构特征	121
	参考文献	123

II 基因的自身维护

5	DNA 及表观遗传标志的复制	127
5.1	DNA 复制的研究	127
5.1.1	DNA 作为遗传信息载体	127
5.1.2	DNA 复制的分子机制	127
5.1.3	参与 DNA 复制的有关组分	133
5.1.4	DNA 复制的过程	151
5.1.5	DNA 复制忠实性的维护	156
5.1.6	活体细胞中 DNA 合成的组织	157
5.2	DNA 复制过程中的拓扑学问题	158
5.2.1	连接体和去连接体	158

5.2.2	DNA 分子之间形成的连接体	159
5.2.3	DNA 拓扑异构酶 (DNA topoisomerase)	159
5.3	特殊形式的 DNA 合成	161
5.3.1	诱导型稳定 DNA 复制和 DNA 重组依赖的 DNA 复制	162
5.3.2	组成型稳定 DNA 复制	164
5.3.3	DNA 的跨损伤复制	165
5.4	DNA 复制的多种形式	167
5.4.1	滚环复制	167
5.4.2	D 环复制	168
5.4.3	蛋白质作为 DNA 复制过程中的引物	169
5.5	表观遗传学标志的传递	170
	参考文献	171
6	DNA 的损伤和修复	176
6.1	DNA 损伤	176
6.1.1	DNA 损伤的原因	176
6.1.2	DNA 损伤的类型	176
6.1.3	DNA 损伤的生物学效应	184
6.2	DNA 损伤的修复	187
6.2.1	DNA 修复机制总论	187
6.2.2	DNA 损伤的逆转	188
6.2.3	DNA 单链断裂修复	189
6.2.4	切除修复	190
6.2.5	重组修复	210
6.2.6	DNA 修复途径之间的协同作用问题	211
6.2.7	DNA 复制和 DNA 修复的协调	212
6.2.8	SOS 应答	213
6.2.9	DNA 修复过程与染色体结构变化	215
6.2.10	DNA 损伤与 DNA 突变关系的认识	220
6.2.11	DNA 复制、损伤感知、修复和细胞周期的协调控制	221
	参考文献	221
7	环境和基因互作	227
7.1	环境和基因互作概论	227
7.2	环境和基因互作的生物学效应	228
7.2.1	环境-基因作用与基因突变	229
7.2.2	环境对基因转录的影响	230
7.2.3	环境因子影响基因的表观遗传学行为	231
7.2.4	生物对环境逆境的全局应答	231
7.3	不健康的环境因素	232
7.3.1	工作环境中具有基因毒性的物质	233
7.3.2	环境有害因素的致癌作用	233

7.4	基因突变和肿瘤发生的相关性	241
7.5	活性氧自由基	241
7.5.1	抗氧化剂和肿瘤	242
7.5.2	一些可增高活性氧水平的药物具有致癌性	243
7.6	生活环境和生活方式与人类健康	243
7.6.1	癌症遗传病和不合理饮食之间的关系	244
7.6.2	植物中的化学成分与细胞凋亡的调节	246
7.6.3	维生素	247
	参考文献	247
8	基因重组与重排	252
8.1	同源重组	252
8.1.1	同源重组概论	252
8.1.2	同源重组的一般模式和参与同源重组的蛋白质组分	254
8.1.3	同源重组的功用	268
8.1.4	DNA 双链断裂的同源重组修复策略	272
8.1.5	同源重组与 DNA 复制的偶联	273
8.1.6	参与同源重组过程的蛋白质也参与其他 DNA 损伤修复和细胞周期控制过程 ..	274
8.1.7	同源重组研究动向	274
8.2	转位重组	275
8.2.1	转位重组和转位因子	275
8.2.2	转位作用的分子机制	278
8.2.3	转位作用的某些遗传效应	281
8.2.4	转位作用的调节控制	284
8.3	非常规重组	284
8.3.1	非同源 DNA 末端连接	285
8.3.2	DNA 重复序列介导的滑脱 DNA 合成	290
8.4	位点特异性重组	291
	参考文献	291
9	细胞周期控制及细胞死亡控制	295
9.1	细胞周期及其调节控制	295
9.1.1	细胞周期概论	295
9.1.2	细胞周期各期的实验确认	296
9.1.3	细胞周期的划分和染色体代谢	296
9.1.4	细胞周期的调节控制	297
9.2	细胞周期中的关卡	307
9.2.1	细胞周期关卡	307
9.2.2	细胞周期关卡信号捕获、传导、效应子途径	313
9.2.3	正常生理条件下的细胞周期控制举例	318
9.3	细胞凋亡	319
9.3.1	细胞凋亡概论	319

9.3.2	细胞凋亡和细胞坏死	321
9.3.3	细胞凋亡与细胞自噬	322
9.3.4	DNA 损伤修复和细胞凋亡	324
9.4	细胞周期控制与 DNA 修复	328
9.4.1	DNA 损伤修复的细胞周期控制	328
9.4.2	细胞周期过程中的 DNA 复制和组蛋白合成的协调控制	328
9.4.3	DNA 损伤修复过程中的细胞周期控制	328
	参考文献	337

III 基因性疾病及基因治疗

10	肿瘤、癌症的发生	345
10.1	肿瘤和癌症	345
10.1.1	肿瘤和癌症概论	345
10.1.2	肿瘤细胞中染色体畸变和基因突变	347
10.1.3	基因水平上的改变	353
10.1.4	肿瘤和畸形染色体的相关性问题的	353
10.1.5	表观遗传控制和肿瘤	354
10.1.6	非编码小分子 RNA 与肿瘤	355
10.1.7	细胞周期与肿瘤和癌症	355
10.2	癌基因和抗癌基因	356
10.2.1	与肿瘤发生有关的基因	356
10.2.2	癌基因	358
10.2.3	癌基因个案介绍	359
10.2.4	抗癌基因	371
10.2.5	抗癌基因个案介绍	373
10.2.6	miRNA 与肿瘤的发生	377
10.2.7	细胞转化机制概论	379
	参考文献	380
11	遗传稳定性与人类疾病	384
11.1	核小体的组装和脆性染色体综合征	385
11.1.1	染色体的脆性位点	385
11.1.2	脆性 X 染色体综合征	386
11.2	核小体的修饰和基因表达与人类疾病	388
11.2.1	Rett 综合征	388
11.2.2	免疫缺陷-着丝粒不稳定-面部发育畸形综合征	389
11.2.3	混合型急性白血病	389
11.2.4	染色质的结构、化学修饰、基因转录与人类疾病	391
11.2.5	SWI/SNF 在肿瘤生长中的作用	392
11.3	与 DNA 复制组分缺陷有关的人类疾病——Williams-Beuren 综合征 (WBS)	392

11.4	与 DNA 损伤修复有关的人类疾病	393
11.4.1	DNA 的损伤、修复与人类遗传病和肿瘤	393
11.5	基因重组和遗传病及肿瘤的关系	396
11.5.1	人类染色体非整倍体遗传病与细胞分裂和同源重组	396
11.5.2	同源重组和染色体不稳定综合征	399
11.6	与细胞凋亡有关的基因突变和人类疾病	408
11.6.1	Canale-Smith 综合征	409
11.6.2	细胞毒效应分子基因突变及有关的人类疾病	410
11.6.3	细胞内细胞凋亡诱导子基因突变及其相关人类疾病	410
11.6.4	细胞凋亡抑制蛋白基因突变及人类疾病	411
11.6.5	细胞凋亡抑制蛋白	411
11.7	与三核苷酸扩增有关的人类神经和肌肉系统疾病	412
	参考文献	415
12	基因诊断与基因治疗	420
12.1	分子疾病及其类型	420
12.2	分子诊断	421
12.2.1	植入前遗传诊断	421
12.2.2	出生前诊断	422
12.2.3	新生儿筛查	423
12.2.4	遗传性疾病突变的 DNA 分子检测	423
12.2.5	基因表达功能检测	431
12.2.6	分子诊断技术的发展方向	431
12.3	分子诊断技术的应用	432
12.3.1	肿瘤诊断	432
12.3.2	一些典型遗传病的分子诊断	433
12.3.3	感染性疾病的分子检测	433
12.3.4	法医学鉴定	435
12.4	当前国际上开展的分子诊断现状	435
12.5	基因治疗	436
12.5.1	基因治疗概论	436
12.5.2	基因治疗策略和方法	437
12.5.3	基因治疗实例	443
12.5.4	基因治疗的发展	447
	参考文献	448

I

基因的结构和功能实体及基因组

- 1 基因、基因组与基因疾病
- 2 基因的结构实体
- 3 基因的功能实体
- 4 基因组的组织结构

1 基因、基因组与基因疾病

1.1 遗传、基因和环境影响

1.1.1 遗传规律的发现

1866年，奥地利博物学者孟德尔在《布鲁内自然史会志》(Proceedings of the Brunn Society for Natural History)上发表了有关豌豆杂交的实验结果，提出了有关“遗传”的孟德尔定律。他推断生物体内存在决定性状的“遗传因子”。36年之后的1902年，由三位研究者(Hugode Vries、Carl Correns和Erich von Tschermak)各自独立重现了孟德尔工作的正确性。之后催生了遗传学，并使之成为一门独立的学科。

与此同时，Sutton和Boveri等提出了染色体是“遗传因子”的携带者的观点。这些发现极大地吸引了人们对生物遗传和变异规律研究的注意。自1909年始，摩尔根(Thomas Hunt Morgan)及其学生斯图特瓦特(Alfred Sturtevant)开始利用果蝇研究基因与遗传。1910年，摩尔根等首先把“遗传因子”(基因)定位于染色体上。此后两年，他们又发现了多个伴性基因，并发现了基因的连锁(linkage)和交换(crossing over)规律。但当时的人们并不明确，到底是什么分子肩负着遗传的使命！对这一问题的研究掀起了一股对基因物质本质的研究热潮。

1.1.2 什么是基因

1.1.2.1 基因的结构实体与功能实体

1869年，瑞典化学家F. Miescher从人体的脓细胞中提取到一种富含磷元素的酸性化合物。由于它主要存在于细胞核中故被称为“核质”(nuclein)。20年后，人们已经可以很容易地分离到核酸。“核酸”这一名词才被广泛使用。

1944年，Avery、McCleod和MacCarty首次证实了核酸(DNA)(不是蛋白质)才是遗传物质。美国科学家Avery为了寻找1928年Griffith发现的“转化准则”(transforming principle)重新设计了细菌转化实验。他们利用肺炎球菌表面光滑的S型和表面粗糙的R型重新进行细菌转化。当把S型肺炎球菌中提取的DNA与R型肺炎球菌混合后发现一些R型菌被转化成了S型，且转化率与DNA纯度呈正相关。如果将DNA预先用DNA酶降解，则上述转化现象就不会发生。据此他们得出结论，S型菌的DNA将其遗传特性传给了R型菌，因此DNA才是遗传物质。1952年，上述发现得到了Alfred Hershey和Martha Chase等的确认。Alfred Hershey和Martha Chase在美国加州理工学院的实验室利用噬菌体进一步证实了DNA是遗传物质。这些工作不但明确了“核酸”是遗传物质，同时也确立了核酸研究的现实意义。

DNA分子是如何形成“遗传因子”的？什么才是一个“基因”？1941年，Beadle和Tatum通过红色面包霉(*Neurospora crassa*)的研究提出了“一个基因一个酶”的假说。这个假说试图说明“基因”控制特异性“酶”的产生，“基因”和特异性酶的控制呈一对一

的关系。到了此时,人们对基因的理解为:①基因是遗传的基本单位,基因不能通过交换而分开,而交换只能发生在基因之间;②基因是遗传突变的基本单位,基因作为一个整体可以通过突变发生等位基因之间的互换;③基因是功能单位,它和特定的“生物表型”相对应;④基因位于染色体上,随着染色体的行为进行“等位基因”的分离和“非等位基因”之间的组合。这些观点逐渐确立了基因既是遗传信息的结构实体,也是遗传信息的功能实体的观念。

1.1.2.2 基因既是遗传信息的结构实体也是功能实体

对“基因”认识的改变出现在发现基因内重组现象之后,1957年,Benzer通过对T4噬菌体*rII*基因的突变进行互补分析发现,重组或交换可以发生在基因内,而不像先前理解的那样基因交换只能发生在基因之间。Benzer一改过去经典遗传学关于基因是突变、重组、决定遗传性状差别的“三位一体”的概念,认为基因含有线性分布的“亚单位”,这些“亚单位”之间可以发生改变(第3章)。自此,人们相信“基因”是一个功能单位——顺反子,一个顺反子内含有许许多多的“突变子”。“突变子”则对应任何核苷酸的改变,是核苷酸能够出现“表型”的基本单位。在一个顺反子内部可以出现交换和重组。于是,把不能通过重组分开的最小单位称为“重组子”,而重组又会发生在任何两个核苷酸之间。

1960年,法国科学家Jacob和Monod等通过对大肠杆菌利用乳糖的实验首次提出了原核生物基因的“操纵子”学说,并建立了基因的操纵子模型(第3章)。原核生物基因的“操纵子”模型进一步强化了人们对原核生物基因是有组织的DNA片段的印象。

实际上,真核生物的“基因”结构和功能实体比原核生物基因的结构和功能实体来得复杂。一方面,真核生物细胞内的DNA需要和组蛋白形成核小体(DNA的初级包装),并进一步包装形成染色质纤维形式或更为致密的染色体形式。这些染色质形式可以容许在某些DNA序列或(和)组蛋白N端尾部结构域上发生诸多形式的共价修饰,包括甲基化/去甲基化、乙酰基化和去乙酰基化等。真核生物的染色质既可以较为“松散”的常染色质形式用于基因转录,还可在经过上述共价修饰后进一步和其他非组蛋白和RNA分子(在染色质水平上的RNA干扰)等结合形成更为致密的异染色质(第2章)。位于真核生物基因DNA序列5'侧的CpG二核苷酸可长达1kb,形成所谓的“CpG岛”(CpG island),其中的胞嘧啶甲基化和去甲基化修饰也对“基因”的功能实体具有重要贡献。因此,对于真核生物的基因功能实体而言,单纯的DNA序列并不足够。

原核生物不具典型的细胞核结构,作为遗传物质的DNA分子在很大程度上“裸露”存在于细胞内,参与基因转录的反式作用因子(trans-acting element)可以更容易地与特定DNA基序(motif)结合。简言之,在自然界中,尽管不同的生物都可能参与共享由DNA组成的“基因库”,但涉及原核生物和真核生物的基因功能实体可能彼此之间的差别会非常显著。

“操纵子”模式可能更为适合于原核生物的“基因”结构及其功能控制,真核细胞的“基因”可能更适合于用“基因表达模式”(gene expression pattern)来加以描述。真核生物基因组上的几个单独的“基因”区或一簇相关的基因通常被组织成不同的“域”(domain)。每个“域”内的基因或基因簇体现不同的表达模式。真核生物基因组中的基因“域”具有如下形态特征:①可以根据其中基因是否表达分为“活性域”(actively transcribed domain)或“不活性域”(inactive domain);②根据各自对DNase I是否敏感分为

DNase I-“敏感域”或 DNase I-“不敏感域”(DNase I resistant domain); ③根据组蛋白的表观遗传学修饰情况或是否含有特定组蛋白变体分子或非组蛋白分子等划分成不同的“域”。由于真核生物基因组染色体的高级结构形式中含有许许多多的基于拓扑学限制而形成的“环”(loop),于是有人推测,真核生物基因“域”有可能就对应着这些染色体上的“环”。基因及其有关的调节组件分布在环状域中可以形成分隔良好的基因域(见第4章),其中的基因域可以通过特定的DNA序列、绝缘子元件彼此分隔。位于不同“域”的基因受各自“域”内的基因调控元件调节,“域”与“域”之间的表达调节由分割域的特异DNA序列屏蔽,互不影响。因此,真核生物“基因”是一个由RNA干扰、组蛋白结构修饰和DNA甲基化系统组成的表观遗传修饰网络。这个表观遗传修饰网络能动地调控着具有组织和细胞特异性的基因表达模式。

1.1.3 基因与环境互动

与这一系列基因生物学进展同时发生着的是放射物理学的发展。在1895年,德国物理学家伦琴(Wilhelm Conrad Röntgen)发现了X射线。几个月之后,X射线被用于医学检查。但不久发现X射线可以对人体产生不良影响。在1896年,法国物理学家贝克让(Henri Becquerel)发现了自然界中存在着放射性物质。随后,居里夫妇在1898年分离纯化了具有放射性的同位素“镭”。必须指出,这个时期人们尚没有意识到放射物理学的进展和生物学研究有一天会走到一起。因为两者似乎并没有任何的相互关系。

1927年,遗传学家马勒(H. J. Muller)发现了离子辐射可以造成“基因”突变,并确定了基因突变发生在染色体上,且可以遗传给后代。遗憾的是这一发现的真正意义在当时并没有引起那些热衷于基因研究的人们的注意,当时大家最感兴趣的问题是遗传物质的本质问题,所以就连马勒自己也认为他的发现完全属于基础研究,不具有任何现实的应用可能性。这种情况反映在当时的医学界就是使人提心吊胆,医学界更是对这些发现置若罔闻,根本没有意识到临床检查中的辐射和某些大量使用的化学药物可能对人类健康造成的严重影响(Crow, 1997)。

在1910年,摩尔根曾试图利用化学物质去诱变果蝇,但并没有取得使人信服的成果。直到20世纪30年代转机开始出现,一部分原先从事物理学研究的科学家开始关注起生命科学问题。到了第二次世界大战前后,有些物理学家开始尝试解释生命现象所隐含的物理学意义。在发现核酸是遗传物质的1944年,量子力学的奠基人之一薛定谔发表了《什么是生命》小册子,在书中,薛定谔试图阐述生命现象的物理化学本质。同时,他也号召当时的物理学家们去探索“基因”的结构,因为在薛定谔看来,“基因”在生物中的行为可能反映了一种未知的能量规律。在薛定谔的影响下,年轻的物理学家德布吕克(Max Delbrück)等在加州理工学院开展了对噬菌体的研究。德布吕克研究的主要手段是利用紫外线对噬菌体进行处理。他期望通过这种办法发现薛定谔所说的那种基因活动所表现出来的能量规律,但是这个想法最终并没能成功。尽管如此,德布吕克却发现了紫外线辐射对噬菌体存活率的影响。

在1941年前后,即发现X射线能诱变果蝇之后的第十五年,人们也没能够完全确定哪些化学物质可以导致基因突变。但马勒认为,尽管如此,我们也不应该得出结论说化学物质不会对遗传物质产生诱变作用。可能是由于这些化学诱变研究存在方法学上的问题,或者它对细胞内的遗传物质的影响需要经过一个复杂的过程。在他看来化学物质对基因影响的研究