

现代生物技术前沿

潘学峰 著

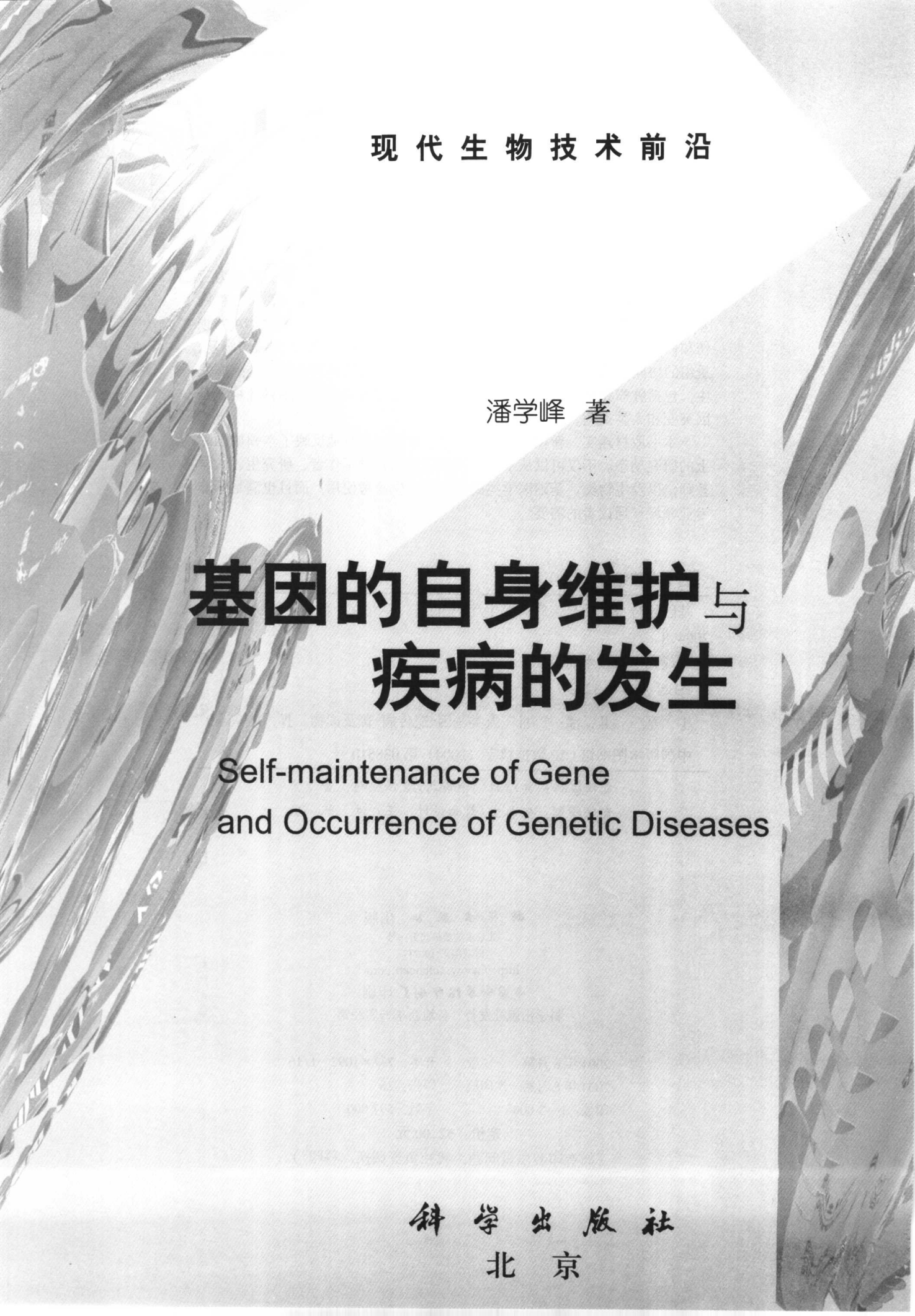
基因的自身维护与疾病的发生

Self-maintenance of Gene
and Occurrence of Genetic Diseases



科学出版社

www.sciencep.com



现代生物技术前沿

潘学峰 著

基因的自身维护与 疾病的发生

Self-maintenance of Gene
and Occurrence of Genetic Diseases

科学出版社
北京

内 容 简 介

本书对基因在生物细胞内的组织、维护, DNA 的遗传和变异, 以及人类基因疾病的分子基础进行了系统的、紧扣前沿的描述。全书分为三篇。第一篇阐述了核酸, 染色体和表位遗传控制, 基因组分析; 第二篇则介绍了基因在各种情况下的维护机制, 包括 DNA 活体内代谢, DNA 的损伤和修复, 基因重组, 细胞周期及细胞周期控制, DNA 复制及损伤修复、重组的协同; 第三篇则有选择地介绍了与基因自身维护有关的人类疾病发生, 包括肿瘤和癌症的发生, 基因组的稳定性与人类疾病, 生存环境、基因突变和人类疾病。

本书取材翔实、新颖、实用, 全面、系统、及时地反映了本领域国际上的研究动态。不仅可供从事有关领域研究的科学工作者、研究生、大学教师, 以及生物类、基础医学类高年级本科生参考使用, 而且也满足了非专业领域普通读者的需要。

图书在版编目 (CIP) 数据

基因的自身维护与疾病的发生/潘学峰著. —北京: 科学出版社,
2004.8

(现代生物技术前沿)

ISBN 7-03-013232-7

I. 基… II. 潘… III. 人类基因-遗传病-普及读物 IV. R596-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 038510 号

责任编辑: 莫结胜 乐俊河/责任校对: 鲁 素

责任印制: 安春生/封面设计: 王 浩 陈 敬

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2004 年 8 月第一次印刷 印张: 26

印数: 1—3 000 字数: 597 000

定价: 52.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

前 言

本书是我在英国爱丁堡大学细胞与分子生物学研究所从事与三核苷酸扩增有关的人类神经遗传病的分子机制的研究过程中完成的。由于处于一个未知的前沿领域，研究内容涉及到现有关于 DNA 自身维护和人类遗传病及肿瘤发生的有关知识，这就要求研究者对这些领域的知识及动态有一个系统而深入的把握，然后才好设计一些实验去验证它们和三核苷酸序列扩增的相关性。这其实就是常说的知识驱动的实验研究。在研究过程中，从 DNA 的折叠到 DNA 复制，从 DNA 的损伤及修复到遗传重组，乃至细胞周期等等逐步加以探索。这些知识最终都已经反映在这本书中了。同时，在成书的过程中，我也考虑到非专业读者和大多数相关领域的读者阅读本书和理解相关论题的需要，在论述有关主题时都尽可能地对相关领域的背景知识进行了必要的介绍。在这本书中，我着重阐述了基因在生物细胞内的维护，DNA 的遗传和变异，某些人类疾病的分子基础，并根据各部分内容的具体特点把它们分为三篇。第一篇共 4 章。第 1、2 章不仅对相关领域的历史及其发展现状进行了回顾和总结，对核酸的化学组成、DNA 的结构生物学和一些理化性质进行了阐述，并着重介绍了 DNA 的拓扑学性质，以及它对 DNA 复制、转录、重组等过程的影响。第 3 章着重论述了核小体的代谢、染色体的代谢，包括组蛋白和 DNA 的各种修饰，以及这些修饰对基因表达、DNA 损伤和修复等的直接影响。这一部分内容其实就是常说的“动态细胞”或者“表位遗传学”的内容。第 4 章则着重对人类基因组中那些和基因组稳定性密切相关的成分进行了总结，这些内容对于读者理解第二篇的基因重组和第三篇的人类基因组不稳定所导致的人类疾病的关系会有帮助。在第二篇里，主要阐述了 DNA 活体内代谢的进展、DNA 在各种情况下的损伤以及细胞对这些 DNA 损伤的修复机制，还对迄今发现的四大类基因重组机制进行了描述。同时这一部分对 DNA 复制、DNA 修复和 DNA 重组的相互协调问题也进行了描述和讨论。其中的第 8 章则着重阐述了细胞周期控制机制，包括细胞关卡（check point）机制对 DNA 损伤、修复、复制和重组的调节控制。第三篇对细胞的恶性生长，也就是肿瘤和遗传病的发生机制问题进行了详细的阐述。其中，第 11 章进一步论述了与 DNA 和组蛋白修饰、DNA 损伤、修复和遗传重组等有关的人类疾病的分子基础和研究现状。第 12 章则对 DNA 的自身维护和疾病发生有关的因素进行了讨论。

本书写作的初衷，就是希望通过本书的出版把有关领域的研究现状和存在的问题尽可能忠实而全面地呈现给读者，使读者了解这个领域的前沿动态，获得有关的知识。不但如此，在本书的写作过程中，我也尽可能地考虑读者在阅读本书之后可能获得的感受。我希望，如果读者是一位学生，那么本书应该带给你的就是生长着的知识。如果读者是一位从事科学普及、预防医学和环境保护等具体工作者，我希望这本书能够成为你可以信赖的参考读物。我曾经多次通过因特网了解国内与本书内容有关的科研单位和高等院校的情况，发现本书在中国出版很有必要性和紧迫性。但是由于国外的中文处理工具的问题，写作过程遇到了非常多的困难，再加上时间和本人的业务能力限制，尽管我

曾经尽力加以克服，但这肯定会在一定程度上反映在本书中，并使之出现这样或那样的不足。对此，我热切地恭候朋友们的指正。

同时，我希望借此机会表达我对英国医药研究委员会（Medical Research Council）资金支持的谢意，并同时对爱丁堡大学所提供的帮助和便利表示感谢。

同时，我也希望藉此真诚地感谢本书的责任编辑莫结胜所付出的辛勤劳动。同时也感谢我的家人对我一如既往的支持。我更希望能够通过此书表达我对潘岳的感谢，感谢他在四岁的时候多次在越洋电话中对我的工作表达关心！

潘学峰 (Xuefeng Pan) BSc, MSc, Ph.D

2003 年于英国爱丁堡大学

细胞与分子生物学研究所

如果时间和手段是正确的，那没有什么事情是不能解决的。

(Nothing seems hard when the time is right and the means are right. Thiru Valluvar, India Thirukkural,

Heading: 49 Knowing the Fitting Time, Kural 483)

目 录

前言

第一篇 核酸、基因、染色体和基因组

1 绪论	(2)
1.1 遗传、基因和环境影响	(2)
1.1.1 遗传规律的发现	(2)
1.1.2 基因位于 DNA 分子上	(3)
1.1.3 环境因素能够影响遗传物质	(4)
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	(6)
1.2.2 同源重组和 DNA 损伤	(7)
1.2.3 碱基错配修复现象的发现	(7)
1.3 基因的稳定性问题	(8)
1.3.1 一个被忽略了的问题	(8)
1.3.2 DNA 损伤的结构基础	(10)
1.4 DNA 和组蛋白的修饰与人类疾病	(10)
1.5 基因稳定和人类疾病的研究	(12)
1.6 后基因组时代的疾病观	(13)
1.6.1 人类基因组学和蛋白质组学	(13)
1.6.2 疾病基因组和环境基因组	(14)
1.6.3 基因组学的发展	(16)
1.6.4 如何保护我们的健康	(16)
1.6.5 进化论的疾病观	(17)
1.7 人类疾病与社会经济和政治因素	(17)
1.8 预防医学	(17)
1.9 再生医学	(18)
1.9.1 细胞治疗和干细胞研究	(18)
1.9.2 治疗性器官克隆	(18)
参考文献及进一步阅读材料	(18)
2 核酸分子	(20)
2.1 核酸的化学组成和分子结构	(20)
2.1.1 核酸的化学组成	(21)
2.1.2 脱氧核糖核酸链的表述	(21)
2.1.3 核糖核酸中的糖苷、核苷酸、核苷酸的化学结构	(22)
2.1.4 3', 5'-磷酸二酯键	(22)
2.1.5 寡聚核苷酸	(22)
2.2 DNA 的结构生物学	(22)

2.2.1	氢键平面和氢键二面角	(22)
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	(24)
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	(26)
2.2.6	DNA 的二级结构具有多样性特点	(27)
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	(32)
2.2.10	双链 DNA 可以含有微结构	(36)
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	(37)
2.3.3	催化条件下的 DNA 拓扑结构	(38)
2.3.4	活体内 DNA 分子可以形成多种多样的拓扑学结构	(39)
	参考文献及进一步阅读材料	(40)
3	染色体和表位遗传控制	(42)
3.1	染色体的组织结构	(42)
3.1.1	染色体研究简史	(42)
3.1.2	染色体的化学组成	(43)
3.2	核小体的代谢	(48)
3.2.1	核小体的从头组装是一个受到调节控制的过程	(48)
3.2.2	DNA 复制过程中的核小体组装	(49)
3.2.3	核小体形式对 DNA 超螺旋的影响	(51)
3.2.4	核小体的组装与染色体修复	(52)
3.2.5	核小体的重新调整 (Remodeling)	(52)
3.2.6	基因转录过程中的核小体布局的调整和组蛋白的化学修饰	(55)
3.3	染色体在细胞周期内的代谢	(59)
3.3.1	染色体的包装	(59)
3.3.2	染色体结构维护蛋白组分	(60)
3.3.3	染色体的三级包装的可能分子机制	(60)
3.3.4	常染色质和异染色质	(62)
3.3.5	端粒和中心粒	(65)
	参考文献及进一步阅读材料	(71)
4	基因组的组织结构分析	(74)
4.1	基因组概论	(74)
4.1.1	基因组的结构和功能	(74)
4.1.2	真核生物基因组中的重复序列	(76)
4.2	重要细胞器内的 DNA	(86)
4.2.1	线粒体 DNA 的结构和功能	(86)
4.2.2	与 mtDNA 有关的疾病	(87)
4.3	一些模式生物基因组的结构和功能	(88)

4.3.1 小鼠基因组	(88)
4.3.2 酵母基因组	(91)
4.3.3 细菌基因组的结构特征	(93)
参考文献及进一步阅读材料	(95)

第二篇 基因的自身维护

5 DNA 的活体内代谢	(98)
5.1 DNA 复制的研究	(98)
5.1.1 DNA 是遗传信息载体	(98)
5.1.2 DNA 复制的分子机制	(98)
5.1.3 参与 DNA 复制的有关组分	(105)
5.1.4 DNA 复制的过程	(120)
5.1.5 DNA 复制忠实性的维护	(126)
5.1.6 活体细胞中 DNA 合成的组织	(127)
5.2 DNA 复制过程中的拓扑学问题	(128)
5.2.1 连接体和去连接体	(128)
5.2.2 DNA 分子之间形成的连接体	(129)
5.2.3 DNA 拓扑异构酶	(129)
5.3 特殊形式的 DNA 合成	(131)
5.3.1 诱导型稳定 DNA 复制和 DNA 重组依赖的 DNA 复制	(132)
5.3.2 组成型稳定 DNA 复制	(135)
5.3.3 DNA 的跨缺刻复制	(135)
5.4 DNA 复制的多种形式	(137)
5.4.1 滚环复制	(137)
5.4.2 D 环复制	(138)
5.4.3 蛋白质作为 DNA 复制过程中的引物	(140)
参考文献及进一步阅读材料	(140)
6 DNA 的损伤和修复	(144)
6.1 DNA 损伤	(144)
6.1.1 DNA 损伤的原因	(145)
6.1.2 DNA 损伤的类型	(145)
6.1.3 DNA 损伤的生物学效应	(155)
6.2 DNA 损伤的修复	(159)
6.2.1 概述	(159)
6.2.2 DNA 损伤的逆转	(159)
6.2.3 DNA 单链断裂修复	(161)
6.2.4 切除修复	(161)
6.2.5 重组修复	(183)
6.2.6 DNA 修复途径之间的协同作用	(185)
6.2.7 DNA 复制和 DNA 修复的协调	(186)
6.2.8 SOS 应答	(187)
6.2.9 DNA 修复过程与染色体结构变化	(191)

6.2.10 DNA 损伤与 DNA 突变的关系的认识	(194)
参考文献及进一步阅读材料	(196)
7 基因重组	(200)
7.1 同源重组	(201)
7.1.1 同源重组概述	(201)
7.1.2 同源重组的一般模式和参与同源重组的蛋白质组分	(202)
7.1.3 同源重组的功用	(215)
7.1.4 同源重组修复 DNA 双链断裂的策略	(220)
7.1.5 同源重组与 DNA 复制的耦联	(221)
7.1.6 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	(221)
7.1.7 同源重组研究动向	(221)
7.2 位点特异性重组	(223)
7.2.1 位点特异性重组概述	(223)
7.2.2 位点特异性重组的过程	(223)
7.2.3 位点特异性重组与染色体二聚体的拆分	(226)
7.2.4 位点特异性重组的一些生物学效应	(227)
7.3 转位重组	(228)
7.3.1 转位重组和转位因子概述	(228)
7.3.2 转位作用的分子机制	(231)
7.3.3 转座作用的某些遗传效应	(235)
7.3.4 转座作用的调节控制	(238)
7.4 非常规重组	(239)
7.4.1 非同源 DNA 末端连接	(239)
7.4.2 DNA 重复序列介导的滑脱 DNA 合成	(244)
参考文献及进一步阅读材料	(245)
8 细胞周期及细胞周期控制	(247)
8.1 细胞周期及其调控	(247)
8.1.1 细胞周期概述	(247)
8.1.2 细胞周期过程中各时相的确定	(248)
8.1.3 细胞周期的划分和染色体代谢的相关性	(250)
8.1.4 细胞周期的调控	(250)
8.2 细胞周期中的关卡	(260)
8.2.1 细胞周期关卡	(260)
8.2.2 细胞周期关卡信号捕获、传导、效应子途径	(264)
8.2.3 正常生理条件下的细胞周期调控举例	(268)
8.3 细胞凋亡	(269)
8.3.1 细胞凋亡概述	(269)
8.3.2 细胞凋亡和细胞坏死	(272)
8.3.3 DNA 损伤修复和细胞凋亡	(272)
8.4 DNA 损伤情况下的细胞周期的调控	(275)
8.4.1 DNA 损伤修复的细胞周期控制	(275)

8.4.2	细胞周期过程中的 DNA 复制和组蛋白合成的协调控制	(275)
8.4.3	DNA 损伤修复过程中的细胞周期控制	(276)
	参考文献及进一步阅读材料	(282)
9	DNA 复制、损伤修复、基因重组和细胞周期调控研究动态	(285)
9.1	DNA 损伤修复过程中各种途径的使用和协调	(285)
9.2	DNA 损伤修复有关的蛋白质可以参与其他途径	(287)
9.3	真核生物细胞中多种形式的蛋白复合体	(288)
9.4	细胞周期、同源重组、基因转录控制的协同作用	(290)
9.4.1	同源重组和细胞周期的耦联	(290)
9.4.2	同源重组与 DNA 双链断裂的修复	(291)
9.5	DNA 复制、跨缺刻合成、DNA 修复和同源重组的决定	(291)
9.6	同源重组蛋白组分、DNA 复制和 DNA 的拓扑学调控	(294)
9.7	同源重组与其他 DNA 损伤修复机制的相互作用	(295)
9.8	DNA 复制、损伤修复、基因重组和细胞周期控制研究方向	(296)
	参考文献及进一步阅读材料	(296)

第三篇 基因稳定性与人类疾病

10	肿瘤和癌症的发生	(300)
10.1	肿瘤和癌症概述	(300)
10.1.1	肿瘤和癌症	(300)
10.1.2	人类肿瘤细胞中染色体畸变和基因突变	(302)
10.1.3	在基因水平上的改变	(309)
10.1.4	肿瘤和畸形染色体的相关性问题的	(309)
10.1.5	表位遗传控制和肿瘤	(310)
10.1.6	细胞周期与肿瘤和癌症	(312)
10.2	癌基因和抗癌基因	(314)
10.2.1	与肿瘤发生有关的基因	(314)
10.2.2	癌基因	(316)
10.2.3	癌基因个案介绍	(317)
10.2.4	肿瘤抑制基因	(331)
10.2.5	肿瘤抑制基因个案介绍	(333)
10.2.6	细胞转化机制概论	(337)
	参考文献及进一步阅读材料	(338)
11	基因组稳定性与人类疾病和衰老	(340)
11.1	核小体的组装和脆性染色体综合征	(341)
11.1.1	普通脆性位点	(341)
11.1.2	稀有脆性位点	(341)
11.1.3	染色体脆性位点的生物学意义	(342)
11.1.4	脆性 X 染色体综合征	(342)
11.2	核小体的修饰和基因表达与人类有关疾病	(344)
11.2.1	Rett 综合征	(344)

11.2.2	免疫缺陷-中心粒不稳定-面部发育畸形综合征	(345)
11.2.3	染色质的结构、化学修饰、基因转录与人类疾病	(345)
11.2.4	SWI/SNF 在肿瘤生长中的作用	(346)
11.3	与 DNA 损伤修复有关的人类疾病	(347)
11.3.1	DNA 的损伤和修复与人类遗传病和肿瘤	(347)
11.3.2	基因重组和遗传病及肿瘤的关系	(350)
11.4	与细胞凋亡有关的基因突变和人类疾病	(363)
11.4.1	Canale-Smith 综合征	(364)
11.4.2	细胞毒效应分子基因突变及有关的人类疾病	(364)
11.4.3	细胞内细胞凋亡诱导子基因突变及其相关人类疾病	(365)
11.4.4	细胞凋亡抑制蛋白基因 <i>bcl-2</i> 突变及人类疾病	(366)
11.4.5	细胞凋亡抑制蛋白	(366)
11.5	与三核苷酸扩增有关的人类神经和肌肉系统疾病	(367)
	参考文献及进一步阅读材料	(371)
12	环境、营养、生活行为、基因突变和人类健康	(373)
12.1	环境和基因的稳定性	(373)
12.1.1	概述	(373)
12.1.2	环境和基因的相互作用	(374)
12.1.3	基因突变和肿瘤发生的相关性	(386)
12.2	活性氧自由基	(386)
12.2.1	直接利用清除活性氧小分子质量化合物和活性氧进行作用	(386)
12.2.2	垃圾清除酶	(386)
12.2.3	细胞内存在着可以修复合活性氧分子引起的损伤	(387)
12.2.4	抗氧化剂和肿瘤	(388)
12.3	生活环境和生活方式与人类健康	(388)
12.3.1	烟草和健康	(389)
12.3.2	酗酒	(390)
12.3.3	熬夜	(390)
12.3.4	汽车尾气	(390)
12.3.5	癌症遗传病和不合理的饮食之间的关系	(390)
12.3.6	运动可以防癌	(395)
	参考文献及进一步阅读材料	(395)
索引		(398)

第一篇

核酸、基因、染色体和基因组

1 绪 论

著名的科学哲学家库恩 (Thomas Kuhn, 1922~) 认为所有的科学“观察”都是基于预先的“理论”的驱使 (theory-driven)。他认为, 科学家既然是人, 就会不自觉地受此限制。科学家们在无意识中会获得一种“世界观” (world view or paradigm), 并受这种观念的驱动观察外物和研究对象。因此每一个“范式” (paradigm) 都是对自然的一种理解或认识。实际上, 真正从事科学研究的人一般还是更信服在“blind”情况下得出的实验结果, 因为它们有着更少的人为干扰 (noise)。所以长期以来就存在着两种关于科学研究的理论, 一种通常被称为“知识驱动” (theory-driven) 的科学研究活动, 一种就是利用随机的方法进行科学研究。纵观本书所涉及的领域确实两种现象都有。例如, 最初细胞的发现就是一个很偶然的事情, 而细胞理论的提出则应该算是一种理论驱使的活动了; 同样核酸以及 DNA 是遗传物质的载体的发现是非常偶然的, 而其后与此相关的许多实验却又是在理论驱使下完成的。现代分子生物学家们对肿瘤的认识过程也经历了类似的过程。分子生物学家, 包括生物化学家和遗传学家们, 起初总是试图从分子水平上找到可能与所有肿瘤的发生相关的关键因素, 并期望可据此制定相应的有效的防治方案。例如, 在一段时间里总以为绝大多数的肿瘤都是由于病毒引起的; 或者又在一段时期内认为肿瘤是源于化学诱变剂对基因稳定性的影响, 并因此对工业污染或人们日常饮食中的化学成分进行各种各样的评价。而在另一段时间里则认为肿瘤的发生是由于细胞控制出了问题, 并希望可以据此找到诸如很多真菌能抗细菌的抗生素那样的物质来治疗肿瘤。类似的观点还有诸如我们每个人对特定肿瘤具有易感性, 而其他则具有抵抗能力, 因此我们终有一天可以搞清楚我们每个人的遗传多样性, 并据此调节我们的生活方式。在这一章里我将对本书所涉及内容的历史作一个简单的回顾, 并对相关领域的研究现状进行一些介绍, 然后就有关知识的发展对我们现实生活可能产生的影响加以简要的分析讨论。

1.1 遗传、基因和环境影响

1.1.1 遗传规律的发现

生物的遗传和变异一直以来就是生命科学研究的热点问题。遗传现象是如何表现出来的, 和遗传现象有关的因素, 包括细胞内专司遗传的物质的代谢和环境之间究竟具有什么样的作用关系? 这些都是现代生命科学努力要解决的问题。

生物与环境之间的相互作用关系最早应该从达尔文提出生物进化论算起。1859 年达尔文通过观察和比较形态学等方法提出了生物进化论, 第一次提出了“物竞天择, 适者生存, 不适者被淘汰”的观点。到了 1866 年, 奥地利神父孟德尔在《布鲁内自然史会志》 (*Proceedings of the Brunn Society for Natural History*) 上发表了他通过进行豌豆杂交实验而得出的两个遗传学定律, 并推断生物体内存在决定性状的“遗传因子”。但

遗憾的是这一工作由于没能得到 Naegeli 等“权威”人士的认同而没有引起人们的注意。在 36 年之后的 1902 年，三位研究者（Vries、Correns 和 Tschermak）通过各自独立的研究工作重新发现了孟德尔工作的正确性。这就是常说的孟德尔定律的重新发现，这个事件进一步奠定了遗传学的基础，使遗传学成了一门独立的学科。

几乎与此同时，Sutton 和 Boveri 进一步提出了染色体是“遗传因子”的携带者的观点。这些发现和理论极大地激发了人们研究生物遗传和变异规律的兴趣。摩尔根（Morgan）和他的学生斯图特瓦特（Sturtevant）就是这些人中的代表人物。摩尔根等人利用果蝇进一步发现了遗传学中的连锁和互换规律，使得遗传学作为一门学科更加成熟。从 1909 年起，Morgan 和他的学生以果蝇为材料，对生物的遗传规律进行研究，并于 1910 年首先提出遗传因子（也就是基因）定位于染色体上的论点。此后两年中，他们又发现了多个伴性基因，并藉此发现了基因的连锁（linkage）和交换（crossing-over）规律。但是在这个时候人们并不知道表现出这些遗传现象的分子基础究竟是一种什么东西！也就是说，当时的人们并不清楚负责遗传的物质基础是什么！这在当时成了人们最为关心的科学问题之一。因此它不仅吸引了许多从事遗传学研究的科学家，甚至许多物理学家的兴趣也转移到研究基因的本质问题上来了。

1.1.2 基因位于 DNA 分子上

尽管早在 1869 年，瑞典化学家 Miescher 就已经从人体的脓细胞中提取到一种富含磷元素的酸性化合物，因为它主要存在于细胞核中故将它命名为“核质”（nuclein）。但是这一发现也同孟德尔的遗传定律那样并没有立即引起人们的注意。直到 20 年之后，人们可以很容易地分离到核酸之后，核酸（nucleic acid）这一名词才被广泛使用。在此时期人们似乎总是固执地认为蛋白质（而不是核酸）才是孟德尔所讲到的基因物质。

1944 年，Avery、Macleod 和 MacCarty 首次证实了是核酸（DNA）而不是蛋白质是遗传物质。美国科学家 Avery 等为了寻找导致细菌转化的原因设计了著名的细菌转化实验，他们使用了两种肺炎球菌——表面光滑的 S 型和表面粗糙的 R 型进行细菌转化实验。当他们把从 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 型菌，且转化率与 DNA 纯度呈正相关；若将 DNA 预先用 DNA 酶降解，则这样的转化就不会发生。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 是遗传物质。另一个值得提到的工作是 Hershey 和 Chase 等人在美国加州理工学院的实验室的工作，他们利用噬菌体进一步证实了 DNA 确实是遗传物质。自此之后核酸（不是蛋白质）是遗传物质的认识才得以确立，并同时确立了核酸研究的现实意义和重要地位。人们也因此把对遗传物质的注意力从蛋白质移到了核酸。

当然，现在我们已清楚了基因是编码一种或几种生物学功能分子的 DNA 区域，或者可把它表述为“可以编码某种可传递到生物子代的生物学信息的多聚核苷酸大分子”，如蛋白质信息编码区，与蛋白质转录、翻译有关的转移 RNA、核糖体 RNA、信使 RNA 等等。基因是遗传信息的基本单元，其物质基础是脱氧核糖核酸。但是在一个相当长的时期里，人们确实并不知道“基因”的物质基础。

1.1.3 环境因素能够影响遗传物质

与这一系列生物学进展同时发生着的是物理学特别是放射物理学的发展。德国物理学家伦琴 (Rontgen) 1895 年第一次发现了 X 射线。几个月之后, 伦琴发现的这种 X 射线被用于医学检查, 而且不久就发现这种 X 射线可以对人体产生非常不良的影响。到了 1896 年, 法国物理学家贝克让 (Becquerel) 又发现了自然界中存在着放射性物质。其后, 玛丽居里夫妇在 1898 年分离纯化了具有放射性的同位素“镭”。

应该说明的是, 这个时期的人们尚没有意识到放射物理学的进展会和生物学研究有一天会走到一起去。因为放射性的发现和遗传现象的研究似乎并没有任何的相互关系, 而且这两个学科之间似乎在短时间内不会出现任何出人意料的相互关系。

在 1927 年, 遗传学家缪勒 (Muller) 就发现了离子辐射可以造成“基因”突变, 并且确定了这些突变发生在染色体上, 而且可以遗传给后代。遗憾的是这一重要发现的真正意义似乎并没有引起那些热衷于基因研究的人们注意, 当时人们最感兴趣的问题是遗传物质究竟是什么? 所以当缪勒发现离子辐射对遗传物质的影响时, 人们还没有意识到它的现实意义。就连缪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。所以缪勒的发现也并没有引起当时那些主流科学家们的兴趣。一些对缪勒的发现感兴趣的科学家也似乎认同缪勒的观念, 在很长一段时间内专注于辐射对遗传物质的改变规律的研究, 似乎从来没有想尝试研究其他物质可能对遗传物质的影响的问题。这种情况反映在当时的医学界就显得使人提心吊胆了, 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影响。所以当时人们似乎还从没有意识到人类健康还可以受到环境中辐射和诱变剂的影响 (Crow, 1997)。

尽管早在此前的 1910 年, 美国遗传学家摩尔根就曾试图利用化学物质去诱变果蝇, 但当时摩尔根等人并没有取得使人信服的成功。到了 20 世纪 30 年代事情开始出现转机, 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研究。也就是在第二次世界大战开始之前, 那些物理学家开始尝试利用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同一年 (1944), 量子力学的奠基人之一薛定谔出版了一本叫做《什么是生命》的小册子, 在这本书中, 薛定谔阐述了生命现象的物理化学本质的思想。他试图利用物理化学理论对生命现象加以解释。薛定谔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 (Delbrück) 等人在加州理工学院开展了噬菌体的研究。德布吕克研究的主要手段是利用紫外线等对噬菌体进行处理, 他期望通过这种办法可以发现发现薛定谔所说的那种通过基因活动所表现出来的能量规律, 但是这个企图最终也没能实现。尽管如此, 德布吕克确实发现了紫外线等辐射对噬菌体存活率的影响, 但当时似乎没有人懂得它的真正意义。在另一方面, 直到 1941 年前后也就是在发现 X 射线可以对果蝇产生诱变作用之后的近 15 年间, 人们也并没能能够确定究竟有什么化学物质可以导致基因突变。但是缪勒认为, “尽管如此, 我们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。在缪

勒看来, 不论如何有关化学物质对基因影响的研究还需要进行下去。事实证明缪勒的观点没有错, 到了 1942 年, Auerbach 和 Robson 终于首次发现芥子气可以对果蝇产生诱变作用。但因为当时正值第二次世界大战, 由于处于战争状态, 所以它被迫推迟到 1946 年才得以发表在英国的《自然》杂志上 (Auerbach & Robson, 1946)。在这个时期另一项具有警示作用的发现是, 德国科学家 Oehlkers 等人首次证实了在当时被广泛用于临床的一种药物具有致癌性 (Oehlkers *et al.*, 1943), 这个发现引起了人们的广泛注意。到了 1955 年, 有人明确提出应该对临床治疗过程使用的药物对遗传物质的可能影响进行全面的, 这个提议最终得到了第二届人类遗传学会议参与者的一致同意。从此自然界和生活环境中, 以及临床医药中的化学物质对人体可能导致的危害的研究便在世界范围开展起来。

1951 年前后, 有人进一步发现了辐射对生物可以造成伤害。Ulrich 发现了 X 射线辐射可以杀死果蝇卵细胞, 同时发现 X 射线的这种效应主要出现在细胞核受到辐射处理之后。类似的结果于 1958 年被 Vonborstel 和 Rogers 在其他的生物细胞中证实。

1961 年 Conen 和 Slansky 首次报道了氮芥子气处理人类淋巴细胞可以导致畸形染色体的形成 (Conen & Slansky, 1961)。到了 1965 年 Sparrow 更进一步明确了辐射的生物学效应主要是在于细胞核内染色体的损伤。在这之后, 越来越多的相关报道使人们充分意识到了环境中的各种辐射对遗传物质的潜在危害。

在这期间, 英国人 Carson 于 1962 年出版了《寂静的春天》(*Silent Spring*) 以期唤起人们对自然的保护意识。这本书很快引起了公众的注意, 对人们的环境保护意识的形成起到了重要的推动作用。同时它也提醒研究者不仅要关注化学物质对哺乳类生物健康的影响, 而且更需要关注工业污染对整个类生存环境和生物圈的影响。

随着研究的不断进行, 科学家在着手建立可靠的检测方法的同时也确实发现了一些化学物质对人类健康的不良影响。到了 1970 年前后, 人们已经明确了至少 17 种化学物质与人类细胞内染色体畸形有关。

1977 年, 国际上成立了“预防环境中致突变和致癌物质国际委员会”(International Commission for the Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens)。该委员会的研究大致可以分为四个方向: 一是负责对用于环境中致突变和致肿瘤物质检查方法学的建立和评估; 二是为制定环境保护法规提供咨询和建议; 三是负责评估环境中致突变和致肿瘤物质对哺乳类生殖细胞的影响; 四是负责监测环境致突变、致肿瘤物质与人类遗传性疾病发病的相关性。

经过多年的辛勤研究, 这个委员会在 20 世纪 80 年代发表了一系列研究报告。这些报告首次涉及了当时人类所面对的生活环境和生活习惯可能对人类健康的影响问题; 并对包括吸烟在内的人类生活行为可能引起的健康危害进行了分析和判断; 同时对广泛应用的染料和染发剂对人类健康的危害进行了分析; 更重要的是提醒人们, 诸如离子辐射、化学药物等对人体健康的影响是一种既成事实, 使人类的健康保护发生了根本性的改变; 以及化学塑料和相关物质对环境污染和人类健康的不利影响等晓喻世人 (Keshava & Ong, 1999 ; Tomatis, 2000 ; Lohman, 2002)。

1.2 DNA 修复现象的发现

现在已经清楚, DNA 损伤是严重威胁细胞自稳态和生命的主要危害之一。能够造成 DNA 损伤的原因既可以是自发的突变,也可以是由细胞内外环境中存在的因素。这些因素又可分内源性和外源性两大类。内源性的因素包括细胞代谢过程所产生的一些活性物质,如产生于细胞质或线粒体的活性氧游离基;而外源性的则主要指外部环境中存在的紫外线辐射、离子辐射或化学致突变物质。这些因素可以造成 DNA 分子在碱基、戊糖或磷酸骨架等不同水平上的多种类型的变化,以致使作为遗传信息载体的 DNA 分子相应发生改变,也就是基因突变,包括缺失突变、点突变、移码突变等等。这些突变往往会影响到 DNA 分子的代谢,包括 DNA 的复制、修复和遗传重组;同时也会影响到细胞的凋亡等其他生理过程。它们必然会不同程度地危及基因组的稳定性,并进而威胁到细胞的自稳态,使之出现病理改变,如癌变,更有甚者可以导致细胞死亡。因此,细胞需要在进化过程中获得一系列能够针对不同类型的 DNA 损伤进行感知、修复等应答的能力,包括 DNA 损伤的感知、DNA 损伤信号的捕获、DNA 损伤信号的传导、细胞周期的调节控制,以致最终达到利用已有的 DNA 损伤修复手段对 DNA 损伤加以修复的目的。这一系列的应答反应通常是有条不紊地进行的,而且现在发现参与这一些应答过程的某些蛋白质组分通常会身兼数职,扮演多种角色。比如有些蛋白质组分就能够既参与 DNA 复制、损伤修复、遗传重组过程,同时又能在细胞周期控制中发挥信号传导作用。靠着这样的组织,细胞能够把多种应答过程有条不紊地联系起来。这就是为什么细胞通常都能够应对不同生理状态下出现的 DNA 损伤,尽可能地减小它们对正常生理反应过程的妨害!

这些内容就是我将要在本书中详细论述的有关 DNA 的损伤、修复和细胞周期控制等相关内容。下面让我们对相关领域的研究历史做一下简单回顾。

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

在 20 世纪 40 年代末期,美国冷泉港实验室 Demerec 研究组的 Kelner A 和印第安纳大学 Luria 实验室的德布吕克分别发现了紫外线能够导致大肠杆菌细胞及其噬菌体存活率降低,而这种降低的生存率又可以在太阳光或荧光照射之后得到恢复,这就是光修复现象的发现 (Cleaver, 2002)。

在这个时期,人们还进一步发现了两种光依赖的 DNA 损伤修复现象,一种是酶催化的光修复,一种则是光波长依赖而不需要酶催化的光修复。后来 Setlow 又进一步确定了紫外线照射可以促进胸腺嘧啶二聚体的形成。而上述两种类型的光修复均能对 DNA 上出现的胸腺嘧啶二聚体进行修复 (Setlow *et al.*, 1963a, b)。此后很快又发现了一种不依赖可见光的对紫外线引起的 DNA 损伤进行修复的途径,这就是我们将在本书第 6 章要介绍的核苷切除修复系统。因为它们的作用并不依赖可见光,所以又把这种修复称为“暗修复”(dark repair)。和这种暗修复有关的基因及其产物的命名尚未统一,对于大肠杆菌的核苷切除修复基因的定名则是以紫外线辐射 (ultraviolet radiation) 的英文缩写: *uvr* 这三个字母加上基因发现的顺序来命名的。而对于酵母来源的核苷切除修复基因则因为它们和辐射之后的 DNA 损伤 (非离子辐射和离子辐射) 修复有关,所以