



科学传播
生命科学

· 导读版 ·

The Regulatory Genome

Gene Regulatory Networks in Development and Evolution

调控基因组

发育与演化中的基因调控网络

Eric H. Davidson



ELSEVIER
原版引进



科学出版社

www.sciencep.com

THE REGULATORY GENOME

Gene Regulatory Networks in Development and Evolution

调控基因组

发育与演化中的基因调控网络

Eric H. Davidson

Division of Biology
California Institute of Technology
Pasadena, California, U. S. A

科学出版社
北京

图字：01-2006-7066 号

This is an annotated version of

The Regulatory genome: Gene Regulatory Networks in Development and Evolution

Eric H. Davidson

Copyright © 2006, Elsevier Inc.

ISBN 13: 978-0-12-088563-3

ISBN 10: 0-12-088563-8

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目 (CIP) 数据

调控基因组：英文/（美）戴维森（Davidson, E. H.）编著. —影印本. —北京：科学出版社，2007

ISBN 978-7-03-018215-9

I. 基… II. 戴… III. 基因组-研究-英文 IV. Q343.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2006）第 148112 号

责任编辑：孙红梅/责任印制：钱玉芬/封面设计：耕者设计工作室

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

*

2007 年 1 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2007 年 1 月第一次印刷 印张：19 1/2

印数：1—3 000 字数：462 000

定价：50.00 元（含光盘）

（如有印装质量问题，我社负责调换〈科印〉）

导 读

自然界的多细胞动物个体大多都是由一个细胞——受精卵通过复杂的发育分化过程而形成的，每一物种所独有的发育模式都是由特定发育程序精密调控的。发育的机制可以从几个不同的层面来分析：表面上，发育表现为成千上万个基因的时空特异性表达；进一步，这些基因的表达又是由每个细胞特异的“调控状态”，即每个细胞中特异表达的转录调节因子的组合状态所决定的，发育也可以理解为这种调控状态随时间空间变化而发展的过程；再进一步，这些“调控状态”又是由基因组中各基因的顺式调控序列来解读的，这些序列中含有特异转录因子的识别位点，直接负责各基因表达的时间和空间特异性。顺式调控序列的总体就构成了一个复杂的生物计算机，负责解读发育过程中千变万化的各种信息，最终决定着每个细胞的命运。这些基因间的相互调控关系就形成了一个巨大的调控网络，控制着发育程序的有序进行。

在顺式调控序列水平上解决发育程序问题应该是发育生物学核心与最终的解决方案。而实际上，目前绝大多数的研究工作都集中在了前两个层次，即发育相关基因、转录因子等的表达与功能研究，而在顺式调控（启动子、增强子）水平的工作相对要少得多。这主要是由于顺式调控序列极为复杂，研究方法繁琐复杂，周期较长。随着许多模型生物基因组计划的完成和生物信息技术、转基因技术的发展，这方面的研究也得到了迅速发展，已从对单个基因的表达调控机制的研究上升到了对基因调控网络的研究。

胚胎早期发育一般要经过卵裂、囊胚期和原肠胚期，在原肠过程中建立胚胎体轴，产生外胚层、中胚层和内胚层的分化，进而经过神经胚期产生神经系统和其他器官系统原基，之后进入器官发生阶段，直至形成一个功能完备的个体。在这个过程中细胞的分化是逐步有序进行的，即先产生大范围内的分化，如三胚层的分化，之后各胚层会沿前后轴、背腹轴等区域分化，然后各区域又会进一步细分，直至产生最后的终末分化细胞。

对一个处于特定时期的特定细胞而言，它必须要懂得它所处的时期，与什么细胞相邻，它们都在做什么，“讲”了些什么，它自身的谱系，以及细胞是否处在细胞周期中等等，所有这些因素都有可能影响到一个特定基因的表达与否或表达活性的高低，而这一切信息又都必须在这个基因的顺式调控序列水平上进行整合，最终转化为转录调控信号输出，从而决定这个基因的关闭与激活。

一个基因的顺式调控序列通常与它们所调控的基因处于同一条 DNA 链上，这也就是所谓“顺式”定义的由来。如果一个基因的表达图式较为复杂，如在不同时期不同组织中表达，它的表达图式通常会由多个调控模块（module）共同调控，分别控制某一个特定区域或特定时间的表达。这些模块可以位于基因的上游、下游或内含子之中，分布范围可以跨越几万碱基对的距离甚至更远。每一个模块的大小约为几百个碱基对，其中通常会含有多种转录因子的结合位点，分别负责接收不同来源的转录输入信息。而对于其转录输出信号而言，不同位点的贡献是不同的，其中有的可能是决定性的，即相应转录因子不存在时，其转录完全不能进行；有些则负责对转录活性高低进行量的调节。同时其中通常会含有负性调节位点，即相应因子存在时，会使得基因的转录完全或部分关

闭，这种调节方式在发育中普遍存在并且极为重要。这些调控模块通常都要与基因转录的基本装置相互作用，以达到调节基因转录的目的，不同模块之间可以独立工作或者相互交流，这种基因表达调控的复杂性在本书第二章中的例子中有充分的体现。

在胚胎发育过程中，成千上万个基因的表达都要受到精确的调控，不同基因间的表达常常会相互影响。每个基因的表达都会受到多种上游输入信息的调控，而其表达产物有可能会同时影响多个下游靶基因的表达，特别是对于转录因子和信号调节因子编码基因而言更是如此。如果将发育调节基因的表达调节关系在顺式调控序列水平相互联系起来，就形成了一个巨大的调控网络，这一个网络在胚胎发育过程中逐渐展开，控制着胚胎发育程序的进程，是控制发育的核心机制。

在第四章中作者首先建立了一些基因调控网络的基本概念，其中借鉴了一些物理学的概念，如输入（input）、输出（output）、支路（subcircuit）、流程图（process diagram）等；也建立了一些新的概念，如核心单元（kernel）。对于一个发育程序而言，它的起始状态都开始于受精卵，此时细胞中含有的母源性调控因子将决定合子基因的区域性激活。终末状态即细胞、组织进入终末分化的状态，此时细胞会协同表达一组与细胞的最终功能相关的基因，而这些基因一般不会进一步调节更下游的基因表达。这两种状态都相对简单，位于整个调控网络的外围，被称为外围网络（periphery of network）。支路（subcircuit）是指一小组功能相关的调控基因构成的网络，来共同完成一个特定发育过程的调控。即插即用线路（plug-ins）是指由一组特异基因产物构成的功能性线路，这种线路在发育过程中会被许多不同的发育过程重复利用来完成类似的工作，典型的例子即信号细胞内传递途径。这些信号途径在发育过程中会被反复利用，而其细胞内传递途径基本是相同的。核心单元（kernel）是指网络中由一组保守的、相互关联而共同行使某个特定发育功能的调控基因组成的调控线路，这部分线路具有重要的调节功能，在网络中居于核心位置，线路中多个基因的功能缺失都会引起相同的表型。作者还建立了一些发育中可能存在的调控网络结构及调节效果模型，如不同区域是如何划分的，如何由一个瞬时输入信号产生一个稳定的输出信号，基因表达区域如何进一步细分，如何“排除”一种分化状态，如何产生一个表达峰等；还设想了不同的分化区域即调节支路之间可能的相互调节关系。接下来作者详细分析了几个实际的基因调控网络的例子，包括海胆的内中胚层特化、爪蟾胚胎中胚层特化、果蝇胚胎背腹轴区域特化、小鼠胰腺 β -细胞特化和线虫味觉神经元终末分化的调控网络。从中大家可以对相关概念有进一步的理解，也可以体会到基因调控网络的复杂与巧妙之处。虽然我们目前了解到的类似调控网络还不是很多，但已经可以从中得出一些网络的基本性质和逻辑关系，这对于我们了解和预测一些目前尚不了解的发育过程无疑具有重要的借鉴与指导意义。

发育与演化经常被看作是同一问题的两个方面。因为演化的最主要的特征体现在个体形态结构的变化上，而个体的形态发生是由其发育程序控制的，在演化中个体结构上的差异必然会体现在其发育程序的改变之中。现代发育生物学研究已经表明，参与不同动物（从线虫、果蝇到脊椎动物）发育调控的基本分子是非常类似的。而且不同两侧对称动物的基因数目也大致相当。从我们已掌握的多个物种的基因序列分析，发现所有两侧动物所需的“基本”基因数量大约在 1.5 万个，甚至是最复杂的小鼠和人类所具有的基因数量也不过是 3 万左右。也就是说，物种间形态上的千差万别主要的原因可能在于

对相似基因的不同利用方式，即其表达调控网络的差异上。在我们前面讨论的基因调控网络中，在网络的不同水平发生变异所引起的表型变异会有着质的差别。例如，如果在核心调控单元水平发生突变，可能引起动物形态结构上的巨大改变（如果动物仍能够存活），这种差异在分类上可能会达到门的水平；如果突变发生在即插即用线路或支路水平则有可能引起纲、目、科、属层次特征的变化；而外围网络，如终末分化调控网络水平的变异，则有可能引起种内层次特征的改变。当然这一推测还有待于实例的验证。但调控基因表达的差异引起物种间形态显著改变的例子已经有很多，其中最典型的就是物种间 *Hox* 基因表达的差异对动物附肢、骨骼等沿前后轴分化的影响。另一方面，作者也试图寻找在两侧对称物种间保守的通用调控核心单元，如在神经系统、肠道和心脏发育过程中，都存在一些保守的核心调控线路，即一组同源的调控基因在不同物种中都参与同一发育过程，并存在相似的调节关系。这些调控关系可能在两侧对称动物出现的早期就已经建立了。最后，作者还分析了基因调控网络演化的可能阶段。

本书作者 Eric Davidson 教授长期以海胆为材料研究早期发育的调控机制，他领导的实验室自 20 世纪 80 年代开始致力于基因的转录调控机制研究，他们对海胆的一个内胚层基因 *endo16* 顺式调控序列的细致研究到目前为止仍是人们对其调控机制了解最清楚的基因之一。2002 年，他们发表了海胆胚胎的中内胚层分化的基因调控网络，这是人们确立的第一个真正较大规模的基因调控网络，标志着基因调控网络研究时代的到来，Eric Davidson 教授无疑是这一领域研究的开创与引领者。本书总结了作者和其他研究者近年来在基因表达调控网络研究方面的最新成果，第一次系统地建立了基因调控网络的一些概念与理论，无疑是本领域的里程碑之作。这一领域的研究正处于方兴未艾之际，未来的基因调控网络必然更为复杂与庞大，也许只有借助计算机才能够解读。如果有一天，人们能够从一个基因组的调控序列中“计算”出该物种的发育过程和基本性状，并且能够有目的地通过改造生物基因调控网络而改造其性状，才是真正完全理解了基因调控网络。本书对于发育生物学、演化生物学和生物信息学研究人员都具有重要参考价值。

毛炳宇

中国科学院昆明动物研究所

2006 年 10 月

前 言

本书的成书过程是这样的：2004 年冬，我的专著“Genomic Regulatory Systems”（2001）一书的出版者 Jasna Markovac 要我考虑一下该书的第二版。但我刚打开门看那风景，却发现场景都已变换了，就像在一个古老的魔法神话中一样。“Genomic Regulatory Systems”中作为地标的概念性山峰仍然在那里，但现在新的山峰耸立在它们之上，整个领域看来都更加明亮清晰，延伸往天际。原来的景象已发生了如此巨变，已经不可能再进行“修订”了。

“Genomic Regulatory Systems”一书旨在通过一些无可辩驳的证据，说明发育的动因从根本上讲，是存在于对基因空间表达的顺式调控之中；而发育只是由很多调控基因组成的调控系统的输出结果。虽然在做那部分工作时，我常称有一天基因网络也就代表着发育程序，但当时仅有的个别例子仍很牵强，其性质仍相当模糊。到 2002 年，我们第一次发表了真正较大规模的基因调控网络（包含了大约 50 个基因），揭示了一个主要的发育过程，即海胆胚胎中内胚层的分化的网络调控。就像古人常说的，只有在你获得足够多的例子时，你才会突然意识到其中的规律。现在发育基因调控网络已经发展成为一个领域，包含了许多不同的动物系统。从这些网络结构所得出的其结构/功能的性质在很大程度上改变了我们对这一生命科学领域中的一些概念性的认识。这其中也伴随着更多新的认识：对多种发育模式的比较思考，对演化过程的新的思路，这也就是本书的副标题：基因调控网络与发育和演化。本书的主要目的在于，通过这些新的途径对生物发育与演化现象作出科学的解释。同前一版一样，本书同样采用大量的实例来说明问题，要阐明的观点都存在于有力的试验论证之中，对那些对试验内容更感兴趣的人来讲，我们在图版说明中作出了详细的说明。但是，我并没有试图做到面面俱到。所以，不管有意与否，有很多同样应该被收入本书的工作实际上并没能收入，我向这些作者集体表示歉意。

我并没有回避一些“大想法”，虽然这有时会被人加以轻蔑的意味。最近我的一篇论文的一位匿名评审者抱怨说“这篇论文中的原创性观点都是推测性的”，这种观点只能使我觉得好笑，当然我也不会接受。本书包括许多图解，以特别的方式来阐明一些概念，这样它们可以接受精确的证伪实验检验，也可以用来进行一些精确的预测，其中有的可能是我并没有想到的。其中一个概念贯穿于整本书之中，即基因组编码的信息处理的概念。回到我前面的比喻，这就好像整个景观的地质基础。在我看来，动物发育的真正奥秘就在于顺式调控信息的处理和基因调控网络线路水平的信息加工。可能正是具有信息处理能力的基因组调控系统的出现，才使得动物演化成为可能。

在本书的开始概述了调控基因组和基因调控中信息处理的概念（第一章）。接下来详细分析了顺式调控构架的模块化组成，它们控制着基因表达的空间图式，我们也讨论了它们是如何产生这种调控性输出的（第二章）；之后从瞬时调控状态的角度比较讨论了发育途径（第三章）；然后是基因调控网络理论和几个不同的实际的基因调控网络的特征（第四章）；最后是如何应用网络的结构/功能关系以解决动物演化中的悬而未决的问题（第五章）。从上述主题讨论中，我们应该可以得出一个由基因组编码的信息处理

系统的基本图像，这一系统在整个生命周期中都会对外界偶然性的输入信息作出反应。

科学是由科学家创造的，他们的创造会深深地影响彼此的研究进展。在我本人科研进展的每一个阶段，都有一些科学家的工作和思想特别启发着我，在这里必须提到现阶段对我而言特别重要的几位，其中包括：Mike Levine, Ellen Rothenberg, Doug Erwin, Sorin Istrail, Bill McGinnis 和 Lee Hood。如果没有他们的贡献，本书就不会具有它现在的价值。我试验室的两位博士后，Paola Oliveri 和 Joel Smith 参与了部分或全部书稿的通读，勘校和改进。同时我还非常幸运地得到了一位一流的插图画家 Tania Dugatkin 的非常专业的服务。在我自己这边 Deanna Thomas 在图版、参考文献和其他方面都给予了重要帮助，我的研究生 Pei-yun Lee 不仅在技术研究方面给予了帮助，而且协助整理了图版的出处。如果没有 Jasna Markovac 的持续鼓励和 Elsevier /Academic Press 出版社的生产经理 Paul Gottehrer 的细心、专注的工作，本书也不会最终问世。我还要说的是，本书的内容与我们在基因调控网络方面进行的不断深入的实验研究密切相关，因此我们在研究方面所获得的支持对本书也有着间接的重要贡献，其中主要来自美国儿童健康与人类发展研究所和 DOE 的基因组与生命研究计划，也包括 NIGMS, NIRR, NIHGRI, NSF, NASA, 加州理工的 Beckman 研究所和应用生物系统公司。

最后我要将本书献给 Jane Rigg 女士。在本书出版过程中她始终与我密切合作，不管是在阳光灿烂还是风雨交加的日子里，她一直是我的编辑、评判员、管理员、研究助手兼顾问，我们已经合作了 35 年之久，在我写其他三本书时也是如此。只有我的第一本书，《早期发育中的基因活性 (Gene Activity in Early Development)》(1968) 是在 Jane Rigg 年代之前，但那的确是在很久以前的事了。

Eric Davidson

2006 年 4 月

(毛炳宇 译)

PREFACE

This book came about in the following way. In the winter of 2004, Jasna Markovac, the publisher of my monograph “Genomic Regulatory Systems” (2001), asked me to think about doing a second edition of that work. But no sooner had I opened that door and begun to survey the landscape than, as in an old legend of magic, everything seemed to have been transformed to another landscape. The conceptual peaks that were the landmarks of “Genomic Regulatory Systems” were still there, but now new mountains towered over them, and the whole domain appeared to be much more brightly illuminated, and to extend farther toward the horizon. It was beyond possibility to “update” a vista so changed.

“Genomic Regulatory Systems” sought as its main objective to crystallize the incontrovertible evidence that causality in development resides ultimately in *cis*-regulatory control of spatial gene expression. But development is the output of regulatory systems comprising large numbers of regulatory genes. Though in that work I often referred to the gene networks that would someday represent developmental programs, the few examples were anecdotal, and their general properties remained entirely obscure. Then in 2002 we published the first real scale gene regulatory network (including about 50 genes) explanatory of a major piece of development, specification of the endomesoderm of the sea urchin embryo. As the ancients used to say, the scales fell from our eyes. A whole field of developmental gene regulatory networks has now sprung forth, that encompasses many different animal systems. The structure/function properties that emerge from the architecture of these networks are a large part of what has transformed the conceptual terrain of this large area of bioscience. There follow more new things: a different way to think comparatively about various forms of development; a different way to think about the process of evolution; hence the subtitle of this book, “Gene Networks in Development and Evolution”. Exploration of these new pathways toward scientific explanation of the developmental and evolutionary phenomena of biology is the central object of this volume. As with its predecessor, the approach I have taken here is that of demonstration by example: the points to be made rest upon powerful, exemplary experimental demonstrations, detailed, for those who desire experimental substance, in the figure captions. However, in no way have I attempted to be encyclopedic. So, willy nilly, there is much that could equally well have been included but was not, and my apologies en masse to the authors of these works.

I have not shied away from what are sometimes pejoratively been termed “big ideas,” nor taken the view of an anonymous reviewer of a paper of mine who recently amused me with the complaint “But the original ideas in this paper are speculative!” This book includes many diagrams in which concepts are set forth

in specific form, just so they can be subjected to precise tests of falsification, and just so they can be used in precise ways to generate predictions I may not have thought of. One such idea, which underlies everything in this book, is the concept of genomically encoded information processing. To return to my metaphor above, this is like the geological basis of the landscape. In my view, *cis*-regulatory information processing, and information processing at the gene regulatory network circuit level, are the real secret of animal development. Probably the appearance of genomic regulatory systems capable of information processing is what made animal evolution possible.

This book begins with an overview of the regulatory genome and the concept of information processing in gene regulation (Chapter 1). It proceeds to an in-depth analysis of modular *cis*-regulatory designs for generation of spatial patterns of gene expression, and consideration of how they generate regulatory output (Chapter 2); thence to a comparative treatment of developmental pathways in terms of transient regulatory states (Chapter 3); to gene regulatory network theory and the character of diverse real developmental regulatory networks (Chapter 4); and finally to the application of network structure/function relations to some unsolved problems of animal evolution (Chapter 5). The image of a genomically encoded information processing system that throughout the life cycle responds conditionally to incident regulatory inputs can never lie far from the surface of any of these subject areas.

Science is made by scientists, whose creations deeply affect each others' progress. For me there have been certain scientists in each period of my own progress whose work and ideas have particularly illuminated the world: among them I must mention as of particular importance in this present period, and for what is included herein, Mike Levine, Ellen Rothenberg, Doug Erwin, Sorin Istrail, Bill McGinnis, and Lee Hood. This book would not have whatever worth it does were it not for the generosity of these people and also of Paola Oliveri and Joel Smith, postdoctoral colleagues in my laboratory, in reading, criticizing, and improving drafts of various parts, and in some cases all, of the manuscript. I have been extremely fortunate to have had the very expert services of a superb illustrator, Tania Dugatkin. In my own domain Deanna Thomas has provided invaluable assistance with figures, references, and everything else; and my graduate student Pei-yun Lee not only helped with technical research but also with figure attributions. Nor would this project have ever reached fruition were it not for the continued encouragement of Jasna Markovac, and of the careful, obsessive work of the production manager Paul Gottehrer at Academic Press/Elsevier. I also wish to say that since so much of what follows is linked to our expanding experimental invasion of gene regulatory networks, the support we have had for that research has been indirectly essential for this book as well: mainly this support has come from the National Institute of Child Health and Human Development and from the Genomes to Life Program of DOE, but also from NIGMS, NIRR, NIHGRI, NSF, NASA, Caltech's Beckman Institute, and Applied Biosystems, Inc.

Finally, I would like to dedicate this book to the person who has worked most closely with me on it, good days and bad, and that is Jane Rigg. She has been my editor, judge, administrator, research aide, and advisor throughout, as also on three other books I have written in the more than 35 years that we have worked together. Only my first book, "Gene Activity in Early Development" (1968) preceded the Jane Rigg era, but that was a very long time ago indeed.

Eric Davidson
April 2006

目 录

前 言

第一章 动物发育中的“调控基因组”	1
基本构架	1
DNA 编码的调控装置	3
基因组、基因与基因组中的“间隔”	3
调控结构概述	8
基因调控网络	11
发育中的调控需求	16
发育特化中调控信息的解读与产生	16
基因表达的空间特异性	18
从区域特化到终末分化	21
演化、发育与调控基因组	27
第二章 顺式调控模块，调控逻辑的结构/功能基础	31
通用性规则	31
基因组顺式调控单位的基本特征——模块化	33
顺式调控模块内部的逻辑加工与输入/输出关系	47
顺式调控逻辑处理器：实例	48
靶位点结合率与转录输出	57
顺式调控逻辑编码的联合性	59
顺式调控设计	61
空间输入信息在顺式调控水平的整合	61
抑制性调控与顺式调控设计的多样性	68
顺式调控设计与发育中空间表达复杂性的产生	73
由相隔较远的顺式调控元件之间序列特异性相互作用产生的调控	78
发育与 BTA 的特异性	79
序列特异性的，基因内和基因间的染色体环化的调控功能	80
第三章 发育是一个调控状态特化的过程	87
原肠胚之前的发育过程	87
胚胎发生的单向性	88
体轴极性的母源性各向异性与外源因子诱导	90
空间调控的复杂性与卵裂球间的信号传递	94

区域化	100
胚胎发育与其背后的基因调控网络结构的比较研究	102
1 型胚胎较简单的基因调控网络	103
更复杂的胚胎发育形式	109
成体结构建成中的调控状态与网络线路	114
胚后发育过程的步骤	114
前体域的概念	115
前体域调控状态的再分	121
躯体构型的发育与生物演化	122
 第四章 发育中的基因调控网络：它们是什么，如何工作以及它们 意味着什么	125
发育基因调控网络的一般性结构特征	126
网络的基本结构	127
从不同层次看基因调控网络：从支路到流程图	135
网络组件的质的多样性	136
扩展	140
胚胎发育中的基因调控网络	144
海胆的内中胚层调控网络	144
爪蟾胚胎中胚层特化中的基因调控网络	159
果蝇胚胎背腹轴区域特化中的基因调控网络	166
成体结构建成的网络调控	175
胰腺 β 细胞特化的调控网络	176
线虫味觉神经元终末分化调控网络中由小 RNA 介导的细胞命运排除	180
结论	184
 第五章 基因调控网络：动物演化的因果性与多样性之根源	187
基因调控网络的结构与功能对于演化的启示	188
基因调控网络的构件与演化变异的性质	188
基因调控网络的改变可以引起林奈分类系统中不同层次的演化后果	195
两侧对称动物基因调控网络的核心单元，预测的与实际的情形	196
说明与一点提醒	197
两侧对称动物神经系统的区域特化	200
两侧对称动物的消化道	212
两侧对称动物心脏前体域特化过程中可能存在一个共有的调控核心	218
核心单元的分布	221
两侧对称动物躯体构型的种系内演化： <i>hox</i> 基因作为可变的网络输入/输出开关 ...	223
<i>hox</i> 基因表达的多种功能性后果	223
几个例子：区域性抑制与图式化信息的输出及躯体结构多样性的演化	224

hox 基因次级网络与空间演化 233

后生动物的起源与核心元出现之前的基因网络..... 235

 按时间解析两侧对称动物的基因调控网络 235

 结论与回顾：动物发育与演化的原理 239

参考文献 241

图版出处 275

索引 279

(毛炳宇 译)

CONTENTS

<i>Preface</i>	<i>ix</i>
Chapter 1	
The “Regulatory Genome” for Animal Development	1
The Framework	1
The Regulatory Apparatus Encoded in the DNA	3
Genomes, Genes, and Genomic “Space”	3
Overview of Regulatory Architecture	8
Gene Regulatory Networks	11
The Regulatory Demands of Development	16
Readout and Generation of Regulatory Information in	
Developmental Specification	16
Spatial Gene Expression	18
From Regional Specification to Terminal Differentiation	21
Evolution, Development, and the Regulatory Genome	27
Chapter 2	
<i>cis</i>-Regulatory Modules, and the Structure/Function	
Basis of Regulatory Logic	31
General Operating Principles	31
Modularity, A General Property of Genomic	
<i>cis</i>-Regulatory Control Units	33
Inside the <i>cis</i>-Regulatory Module: Logic Processing	
and Input/Output Relations	47
<i>cis</i> -Regulatory Logic Processors: Examples	48
Target Site Occupancy and Transcriptional Output	57
Generalization: The Combinatorial <i>cis</i> -Regulatory	
Logic Code	59
<i>cis</i>-Regulatory Design	61
Integration of Spatial Inputs at the <i>cis</i> -Regulatory Level	61
Repression and the Diversity of <i>cis</i> -Regulatory Design	68
<i>cis</i> -Regulatory Design and the Creation of Spatial	
Complexity in Development	73

Control by Sequence-Specific Interactions Among Distant <i>cis</i>-Regulatory Elements	78
Development and BTA Specificity	79
Control Functions of Sequence-Specific, Intra- and Intergenic Genomic Looping	80
 Chapter 3	
Development as a Process of Regulatory State Specification	87
Developmental Processes of the Pregastrular Embryo	87
Vectorial Embryogenesis	88
Maternal Anisotropy and External Cues for Axial Polarity	90
Spatial Regulatory Complexity and Interblastomere Signaling	94
Territories	100
Comparative View of Embryonic Processes, and the Organization of the Underlying Gene Regulatory Networks	102
Shallow Gene Regulatory Networks of Type 1 Embryos	103
More Complex Forms of Embryonic Process	109
Regulatory State and Network Circuitry in Building Adult Body Parts	114
Steps in the Postembryonic Developmental Process	114
The Progenitor Field Concept	115
Subdivision of the Progenitor Field Regulatory State	121
Body Plan Development and the Organism	122
 Chapter 4	
Gene Regulatory Networks for Development: What They Are, How They Work, and What They Mean	125
General Structural Properties of Developmental Gene Regulatory Networks	126
Overall Network Structure	127
Gene Regulatory Networks from Different Perspectives:	
Subcircuits to Process Diagrams	135
Qualitative Diversity of Network Components	136
Extensions	140
Gene Regulatory Networks for Embryonic Development	144
The Sea Urchin Endomesoderm Network	144
Regulatory Gene Network for Specification of Mesoderm in the <i>Xenopus</i> Embryo	159
Gene Regulatory Network Controlling Dorsal-Ventral Territorial Specification in the <i>Drosophila</i> Embryo	166

Networks that Control Construction of Components of Adult Body Parts	175
Network Organization in the Specification of Pancreatic β -Cells	176
Cell Fate Exclusion by microRNAs in a Gene Regulatory Controlling Terminal Differentiation in <i>C. elegans</i> Taste Network Neurons	180
Concluding Remarks	184
 Chapter 5	
Gene Regulatory Networks: The Roots of Causality and Diversity in Animal Evolution	187
 Evolutionary Implications of the Structure and Function of Gene Regulatory Networks	188
The Parts of Gene Regulatory Networks, and the Qualities of Evolutionary Change	188
Linnaean Framework for the Evolutionary Consequences of Alterations in Gene Regulatory Networks	195
Bilaterian Kernels, Predicted and Real	196
Caveats and a Caution	197
Regional Specification in the Bilaterian Nervous System	200
The Bilaterian Gut	212
A Possible Pan-Bilaterian Kernel Underlying Specification of the Heart Progenitor Field	218
Distribution of Kernels	221
Subphyletic Evolution of Bilaterian Body Plans: <i>box</i> Genes as Sources of Labile Network Input/Output Switches	223
Diverse Functional Consequences of <i>box</i> Gene Expression	223
Multiple Examples: Regional Repression and Installation of Patterning Output, and the Evolutionary Diversification of Body Parts	224
<i>box</i> Gene Subnetworks and Spatial Evolution	233
Metazoan Origins and Gene Networks Before Kernels	235
“Deconstructing” Bilaterian Gene Regulatory Networks in Time	235
Concluding Reflection: The Principle of Animal Development and Evolution	239
 References	241
Figure Citations	275
Index	279