

受体蛋白-激素复合物可以被认为是一个受配体诱导的转录因子,它与具有增强子功能的DNA顺序结合后调节靶基因的转录活动。

### 参 考 文 献

- [1] Watter, P. et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82:7889—7893.
- [2] Green, S. et al., 1986, *Nature*, 320:134—139.
- [3] Krust, A. et al., 1986, *EMBO. J.*, 5: 891—897.
- [4] Petkovic, M. et al., 1988, *Nature*, 330: 444—450.
- [5] de The, H. et al., 1987, *Nature*, 330: 667—670.
- [6] Brand, N. et al., 1988, *Nature*, 332:850.
- [7] Kumar, V. et al., 1986, *EMBO. J.*, 5: 2231—2236.
- [8] Metzger, D. et al., 1988, *Nature*, 334: 31—36.
- [9] Kumar, V. et al., 1987, *Cell*, 51:941—951.
- [10] Green, S. and Chambon, P., 1987, *Nature*, 325:75—78.
- [11] Green, S. et al., 1988, *EMBO. J.*, 7: 3037—3044.
- [12] Mader, S. et al., 1989, *Nature*, 338: 271—274.
- [13] Kumar, V. and Chambon, P., 1988, 55: 145—156.
- [14] Webster, N. et al., 1988, *Cell*, 52:169—178.
- [15] Webster, N. et al., 1988, *Cell*, 54:199—207.
- [16] Tora, L. et al., 1989, *EMBO. J.*, 8: 1981—1986.
- [17] Green, S. and Chambon, P., 1988, *Trends Genet*, 4:309—314.

## 果蝇前后图式基因调控的层次性\*(上)

赵 德 标

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

### 一、引 言

由于分子遗传学的进步,对于基因如何代代相传以及个别基因的表达调控,我们已有相当的了解。然而对发育过程中,基因如何按一定的时空秩序,依次表达,并导致性状的发育,则所知甚少。这方面的研究还刚开始深入。已有人提出不同的理论模型,以解释在发育的时间和空间,不同基因的转录如何被启动和关闭,使胚胎发育得以不断进行<sup>[1-3]</sup>。但所假设的调节分子及其作用机理并未得到实验的证实。只是近年来,主要由于对果蝇早期胚胎的发育遗传学研究的长足进展,才使我们对胚胎发育中基因表达的调控有了比较深入和系统的了解。

70年代初,通过观察致死胚胎的表皮等结构图式,开始系统地寻找影响果蝇胚胎早期

发育的突变<sup>[4-7]</sup>。至今发现的突变中,许多可使胚胎极性和体节图式发生不同改变,从而使研究发育过程中,基因表达的时空调节规律成为可能。近三年来,由于几项重要技术的应用,使果蝇发育遗传学研究发展极为迅速。这些技术包括多线染色体上一定区域DNA的微克隆(DNA-microcloning),生殖细胞转化,多线染色体DNA和胚胎RNA原位杂交,胞质移植,胚胎整体标记,以及微注射技术等。这些技术的结合,有可能揭示不同突变基因在胚胎发育中转录、表达和功能,以及它们之间相互作用<sup>[8,9,19,24,58]</sup>。

本文主要综述影响果蝇胚胎前后极性和体节图式的突变基因,着重介绍这些基因在胚胎

\* 庄孝德教授对本文的整体构思和主要观点的阐明提出了宝贵意见,并对本文作了多次修改,特表谢意。

表 1 果蝇早期发育所需的前后图式基因

基因名 (符号, 位点)	母(雌)或 合(子)表达	表型分类	表型特征
1 母性效应基因			
bicaudal (bic, II-67)	母	胚胎极性颠倒	双腹, 但极细胞不重复, 可变外显性
Bicaudal-D (Bic-D, II-52.9)	母	胚胎极性颠倒	显性功能获得性突变表型, 象 bic
Bicaudal-C (Bic-C, II-51)	母	胚胎极性颠倒	显性半不充分表型, 象 bic
dicephalic (dic, III-46)	母	胚胎极性颠倒	可变地产生双头和双尾表型, 改变卵泡中营养细胞位置
bicoid (bcd, ANT-C)	母	前部图式缺失	无功能同源基因突变缺失头、嘴和胸区及鄂区, 但头部无腹部和极细胞重复
exuperantia (exu, II-93)	母	前部图式缺失	破坏前头结构, 后中肠和原肛在前部重复
swallow (sww, I-14)	母	前部图式缺失	表型象 exu, Gans 称为 fs(1)1502
Torso (tor, II-57)	母	头尾缺失 (acton, telson)	破坏前头结构, 缺失大部分命运图中后部衍生物 (不包括极细胞)
trunk (trk, II-36)	母	头尾缺失 (acton, telson)	与 tor 相似
torsolike (tsl, III-93 E)	母	头尾缺失 (acton, telson)	与 tor 相似
fs(1)Nasrat (fs(1)N, I-0.0)	母	头尾缺失 (acton, telson)	与 tor 相似
Fs(1)polehole (fs(1)ph, I-5 CD)	母	头尾缺失 (acton, telson)	与 tor 相似
l(1)polehole (l(1)ph, )	母	头尾缺失 (acton, telson)	与 tor 相似
nanos (nos, 92 A)	母	后部图式缺失	腹部缺失, 极细胞存在, 与 bcd 相反, 为后部形态发生原
pumilio (pum, 85 C)	母	后部图式缺失	与 nos 相似, 可能传递 nos 信号
oskar (osk, III-48.5)	母	后部图式缺失	腹部和极细胞缺失, 不包括尾部
staufen (stau, II-83)	母	后部图式缺失	似 osk, 另显示头部缺失
tudor (tud, II-90)	母	后部图式缺失	似 osk 弱同源位点, 仅影响极细胞
valois (vls, II-53)	母	后部图式缺失	似 osk, 囊胚细胞化不完全

续表

基因名 (符号, 位点)	母(性)或 合(子)表达	表型分类	表型等特征
vasa (vas, II-51)	母	后部图式缺失	似 <i>osk</i>
2 体节缺口基因			
hunchback (hb, III-48)	母/合	体节缺口	体节基因。母性表达部分拯救突变表型, 但不是正常体节化所需
kruppel (kr, II-107.6)	合	体节缺口	体节基因, 也失去肾管
knirps (kni, III-47)	合	体节缺口	腹体节缺失
giant (gt, I-1)	合	体节缺口	破坏头和 $AB_1-AB_6$
tailless (tll, III-102)	合	体节缺口	表型似 <i>tor</i> , 但限于外胚层
unpaired (upd, I-59)	合		主要破坏 $T_2$ 和 $T_3$
hopscotch (1(1)hop)	母/合		破坏 $T_2, T_3, AB_1, AB_3$ 和 $AB_8$ , 母性和合子功能都足以体节正常化
3 体节成对基因			
eve-skipped (eve, II-55)	合	间隔体节缺失	单数体节缺失, 失去体节周期性
fushi-tarezu (ftz, ANT-C)	合	间隔体节缺失	单数体节缺失, 失去体节周期性
hairy (h, III-27)	合	间隔体节缺失	体节的图式缺失呈周期性, 但与 <i>ftz</i> 的图式缺失重叠, 此功能也为成蝇刚毛所需
runt (run, I-65)	合	间隔体节缺失	图式缺失超过整个体节, 还呈现体节极性反转
paired (prd, II-45)	合	间隔体节缺失	似 <i>h</i>
odd-skipped (odd, II-08)	合	间隔体节缺失	图式缺失比整个体节稍少, 显示体节极性反转
odd-paired (opa, II-45)	合	间隔体节缺失	双数体节缺失, 与 <i>prd</i> 完全互补
sloppy-paired (slp, II-08)	合	间隔体节缺失	
4 体节极性基因			
engrailed (en, II-62)	合	体节极性改变	可变成体节融合, 体节极性反转, 后区被前区所取代

续表

基因名 (符号, 位点)	母(性)或 合(子)表达	表型分类	表型等特征
gooseberry (gsb, II-62)	合	体节极性改变	体节后区被前区重复所取代, 极性反转
wingless (wg, II-30)	合	体节极性改变	全无功能突变失去表皮图式的周期性
armadillo (arm, I-1)	母/合	体节极性改变	似 gsb, 克隆自主, 缺乏母性功能导致卵型缺陷
fused (fu, I-59.5)	母/合	体节极性改变	似 gsb, 母性或合子表达足以正常体节化
hedgehog (hh, III-90)	合	体节极性改变	似 wg, 但头正常
naked (nkd, III-4)	合	体节极性改变	
patched (ptc, II-59)	合	体节极性改变	全无功能显示体节界限区以反转极性重复
disevelled (l(l)dsh, I-34)	母/合	体节极性改变	似 wg, 母性或合子功能足以正常体节化
5 同源异型基因			
proboscipedia (pb, ANT-C)	合	成体转化	不显示可测到的胚胎表型
Deformed (Dfd, ANT-C)	合	体节转化	上腭转化成下腭(pso/t)
Sex comb reduced (Scr, ANT-C)	合	体节转化	下腭转化成 T <sub>1</sub> (ps 2/3)
Antenapedia (Ant-p, ANT-C)	合	体节转化	T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub> (ps 3-5)
Ultrabithorax (Ubx)	合	体节转化	T <sub>3</sub> -T <sub>7</sub> (ps 5-13)
Abdominal A (abd-B, BX-C)	合	体节转化	AB <sub>2</sub> -AB <sub>8</sub> (ps 7-14), 相当于BX-C的iab-2 或 iab 2/ iab 4 区
Abdominal B (abd-A, BX-C)	合	体节转化	AB <sub>5</sub> -AB <sub>8</sub> /AB <sub>9</sub> (ps 10-14), 相当于 BX-C 的 iab-7 或 iab 5/iab 8区
caudal (cad, II-38 E)	母/合	体节转化或缺失	母性和合子功能全缺失, 引起不规则体节缺陷(转 化), 缺失合子功能仅影响肛门垫
spalt (sal)	母/合	体节转化	两末端体节的同源异型转化

注: 1. maternal effect genes; 2. gap genes; 3. pair rule genes; 4. polarity genes; 5. homeotic genes.

早期发育中表达的时空秩序，在基因作用系统中它们各自所处的层次，以及相互之间的表达调控等问题，以揭示胚胎发育过程中，染色体上基因是如何按层次，相继有序表达，从而完成正常的胚胎发育。

### 二、前后图式基因的时空表达和层次性

目前已知影响果蝇早期胚胎发育的基因远超出100个。其中70多个基因在突变时分别影响卵和胚胎的前后极性和改变体节图式，故称前后图式基因(表1)。根据这些基因作用的

先后和对胚胎图式的影响方式，它们可分为五类：1) 母性前后效应基因，突变时引起头胸、腹部或头尾缺失(图1 A)；2) 体节缺口基因，突变时导致部分体节区域的缺失(图1 B1)；3) 体节成对基因，突变时减少单数或双数体节(图1 B2)；4) 体节极性基因，突变时影响每个体节的极性，导致半个体节缺失和另半个体节的反转重复(图1 B3)；和5) 同源异型基因，突变时不减少体节，但使体节性质发生转化。

目前许多前后图式基因已被克隆。RAN

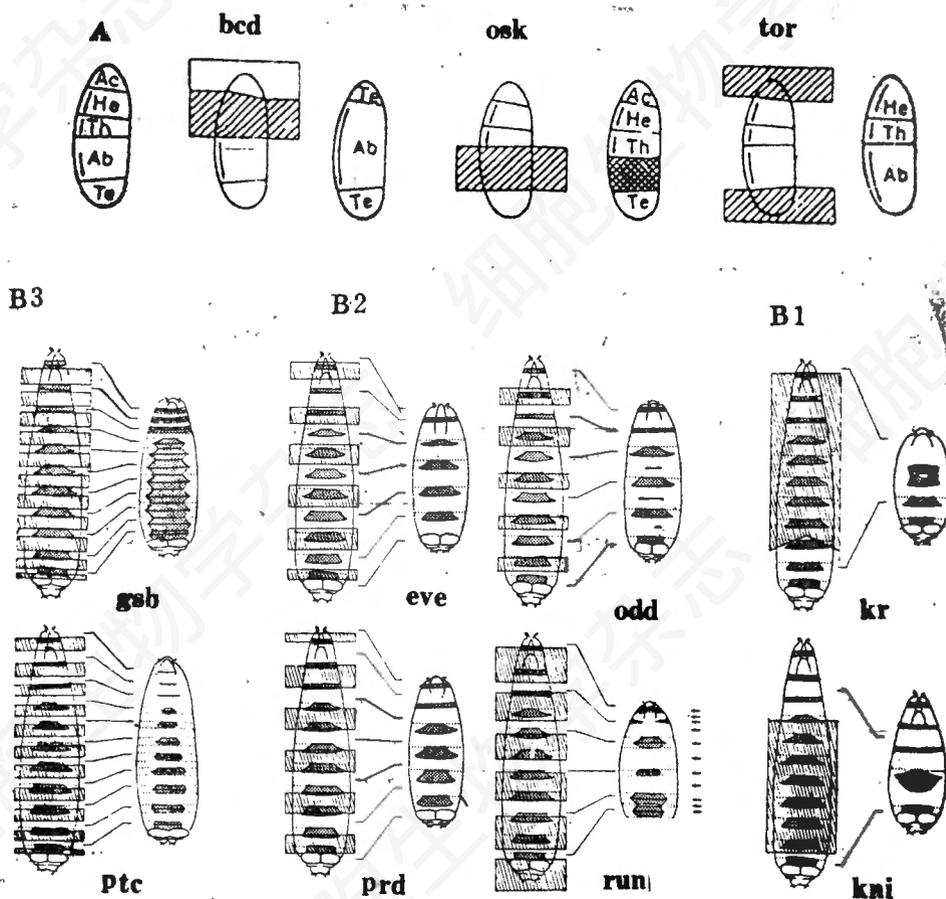


图1 前后图式基因突变

- A. 前后图式母性效应基因，w为野生型，bcd,osk和tor分别代表前部、后部和两端共三组表型突变。斜线方格表示缺失区。(19)Ac: 原头区, He: 头, Th: 胸, Ab: 腹, Te: 尾节。
- B. 体节基因突变：1. 在体节缺口基因突变胚胎中，体节区域性缺失。2. 在体节成对基因突变胚胎中，间隔体节缺失。3. 在体节极性基因突变胚胎中，每个体节的部分缺失，伴随其余部分的颠倒重复。引自[57]

原位杂交显示它们的表达存在着严格的先后顺序<sup>[9]</sup>。母性效应基因早在卵发生过程中就已转录,所以在卵中是以转录本形式存在,并进行转译;转译活动一般持续到囊胚期<sup>[10,11]</sup>。此时合子基因,包括各类体节基因,也开始转录;其中体节缺口基因的转录本最早被测到。例如 Kr 基因在第 11 次卵核分裂后不久,胚胎仍处于合胞体囊胚状态时,就出现转录活性。体节成对基因,如 *h*, 比 Kr 转录稍晚。体节极性基因如 *wg* 的转录本出现更晚,在第 13 次核分裂期间。最后是同源异型基因,它们的转录本在细胞囊胚期才被测到<sup>[12,13]</sup>。总的来说,上述不同基因的表达与果蝇体节发育有关,表达的时间顺序与它们之间的相互调控关系相一致,每个基因转录本在胚胎中最高积累的位置又与该基因突变时所影响的胚胎部位相一致(图 1, 图版)。

用胚胎抗体标记方法,检测了一些基因的蛋白产物在胚胎中的分布,如 *bcd*<sup>[10]</sup>, *cad*, *kr*, *ftz*, *en* 和三个同源异型基因 *ubx*, *scr*(图版 a—g), *Antp*<sup>[14]</sup>。除 *kr* 和 *bcd* 外,其余的蛋白分布图式与 RNA 出现的位置基本相一致。*bcd* 转录本只能在卵的顶部(80%—100%卵长区)测到,而 *bcd* 蛋白呈梯度分布在 30%—100%卵长区。一个简单而能被接受的解释是从局部 RNA 处合成的 *bcd* 蛋白,经扩散和局部降解双重作用形成此浓度梯度。正是这种梯度分布的 *bcd* 蛋白又沿胚胎前后轴激活了 *hb* 等体节基因。

与果蝇胚胎体节和极性发生有关的基因,除了其表达有时间和空间限制外,其活性表达还存在着复杂的相互调节,形成了像梯级瀑布一样的反应链,影响发育过程。如图 2 所示,母性基因产物调节体节缺口基因的表达,后者的产物再调节体节成对基因的表达,……,如此等等。这样,前后图式基因在基因表达调控中显示不同层次。不同层次的基因表达,其先后顺序往往与该基因群作用层次相一致<sup>[9]</sup>。在这个复杂的基因表达调控过程中,不同层次的基

因在发育的特定阶段,按顺序从上往下逐步以基因群的方式表达,使胚胎体节发生正常进行。

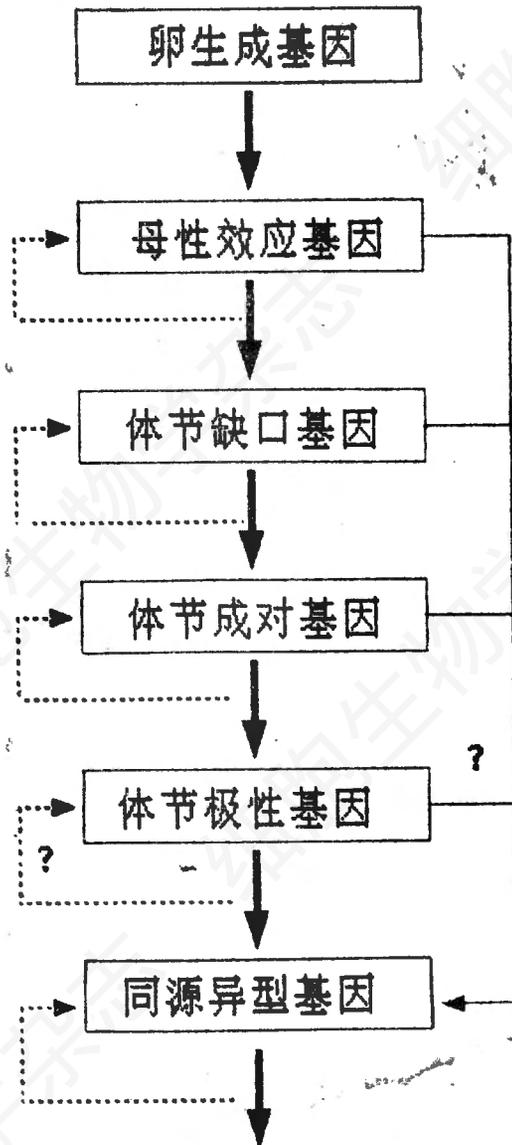


图 2 前后图式基因的作用层次和表达调控

粗线表示在基因表达调控中,高层次基因产物对低层次基因表达的调控。

细线表示高层次基因产物对低一层以下基因表达的调控。

虚线表示基因产物对自身或同层次基因表达的调控。

? 表示目前还未证明。

### 三、母性前后效应基因的作用机理

卵的机械分离、灼伤、UV 照射和核酸酶处理等实验<sup>[15-17]</sup>,都支持了 Sander<sup>[15]</sup>提出的

双梯度模型(double gradient model),即在卵两极存在某种活性中心,它们通过梯度长程效应决定胚胎的极性和图式。近年来的实验证明,果蝇母性前后效应基因正是编码了受精卵两极的形态发生物质(morphogens)。

影响卵或胚胎前后轴图式的母性效应基因有18个。根据突变产生的表型,它们可分为三类:1.影响胚胎前部;2.影响腹部和生殖细胞;3.影响胚胎两末端区(图1A,表1)。它们的三个原型bcd,osk和tor分别为上述三个几乎不重叠的区域所需,从而决定整个胚胎的第一次分区。双突变结合体中显示了三种突变类型的不同组合,如bcd和tor双突变胚胎既无头,又失去了两个末端区。而三重突变胚胎的外表皮上,根本找不到分化结构<sup>[18,19]</sup>。

作为编码卵前部形态发生物质的bcd基因已被克隆。RNA原位杂交显示bcd转录本是由卵前端营养细胞合成,然后转移到卵的前端。bcd组的另二个基因exu和swa参与了bcd转录本在卵头部的定位,因为在这两个基因突变时,bcd转录本在卵中几乎均匀分布。Driever和Nusslein-Volhard<sup>[10]</sup>用抗bcd抗体标记,发现bcd蛋白从卵的头部到尾部形成指数梯度(如图版a中cad蛋白的分布)。观察特定位置上bcd蛋白浓度和该位置上细胞后代形成的结构之间的关系,有力地提示bcd蛋白形成了实验胚胎学提出的形态发生原梯度。不同浓度的bcd蛋白提供了直接的空间信息,确定细胞在胚胎前后轴上的位置信息。

bcd基因和体节基因的结合研究,提示bcd蛋白主要通过体节缺口基因起作用。bcd编码一个核内蛋白,该蛋白含有能与DNA结合而起调节功能的同源异型区(homeotic domain,见图6)。受它调节的最好候选者是体节缺口基因hb。这是因为一方面体节缺口基因在卵受精后最早表达,另一方面,hb蛋白在正常胚胎头部有一条带,而在bcd突变胚胎中消失了。最近已发现bcd蛋白就结合在hb基因的上游调节区<sup>[20]</sup>,从而调节hb基因的表达。

卵的后部母性活性中心是由osk组基因产生的。遗传分析和移植实验提示它们可能协同在卵后部产生一个信号,然后传送到腹部,激活体节缺口基因kni。Lehman和Sander<sup>[21]</sup>将不同osk组基因突变卵的后部胞质移植到osk组突变卵的预定腹区,结果只有pum突变胚胎获拯救,表明pum突变卵后部含有这种拯救活性,但不能将这种活性分布到预定腹区。所有osk组基因突变体中,只有nos突变时,营养细胞没有拯救腹部体节活性,推测nos基因自身就编码了腹部体节拯救活性。而BicD编码了类似细胞骨架蛋白,负责nos形态发生原在卵细胞浆内的传送和定位<sup>[22]</sup>。

新近实验已发现,后部母性基因通过抑制hb在卵后部的母性表达,间接作用于腹部体节化。一般认为合子表达的hb是前部体节发生所需,事实上hb也是母性转录。在野生型胚胎中,母性hb蛋白在卵受精后不久,即以浓度梯度出现,前部浓度高,后部低。而在后部母性基因突变卵中,母性hb的蛋白在后部也出现高浓度<sup>[23]</sup>。而nos活性就是在卵后部,通过修饰hb mRNA,降而低hb蛋白水平<sup>[22]</sup>。另外,nos(或vas)和hb的双突变卵却发育出正常腹部体节,说明后部母性基因在腹部体节形成中的最终功能,是通过抑制腹部区母性hb蛋白的水平,而激活腹部体节化所需的合子基因(kni)<sup>[24]</sup>。

卵的末端区的正常发生受6个母性基因影响,主要受tor活性的控制,而tor调节合子基因tll的表达<sup>[25]</sup>。在tor的功能获得性(gain of function)突变胚胎中,末端区异常扩大,而中间体节区缩小。定量研究表明这是一种超形态发生突变。由于产生过量tor基因活性产物,促使末端区扩大,而抑制胚胎近中心区的合子基因表达。tor的这种功能需要tll,因为tll突变抑制了tor的这种获得性功能。

末端母性效应基因群可能通过蛋白磷酸化起调节作用。tor基因最近已被克隆,推测编码一个酪氨酸激酶受体<sup>[26]</sup>。l(1)ph被克隆

后,发现也编码一个具有 Ser/Thr 激酶活性区的蛋白,与 raf 原癌基因相似<sup>[27]</sup>。因而这群基因可能都编码了蛋白磷酸化级联反应中的一个蛋白激酶。tor 基因产物则作为跨膜信号受体,在适当的细胞环境下,被细胞外信号激活后,就可通过磷酸化而激活其它母性基因产物,后者再激活合子基因如 tll。

母性前后效应基因的表达,产物的分布和活性受多方面影响。首先,母性效应基因的表达在更高层次上受调控。母性效应基因(目前所知)在营养细胞中表达,它们的转录本再转移到卵细胞内。因而它们的转录受到营养细胞内某些因子的调节。其次,母性效应基因产物在卵内的分布受其它基因控制。例如 bcd 转录本在卵内的分布由 exu 和 swa 产物决定,此外其活性分布还受 dic 影响。dic 同源突变的母体在卵发生时,正常只在卵头部的 15 个营养细胞分成两组,分别位于卵的两端,导致 bcd 产物在卵的两端分布<sup>[28]</sup>,最终发育成只有头部镜像重复的胚胎。第三,前后母性效应基因之间存在相互作用。前后活性中心双突变卵中注射野生型卵的后部胞浆,产生双腹胚胎,其末端结构在两端。而在 bcd, osk 和 tor 三重突变卵中,同样注射,则形成极性相反的双腹胚胎,两个末端结构在胚胎中间。以上指出,母性效应基因的产物作为形态发生原,既是生殖细胞终端分化的产物,又在卵受精后,协同决定胚胎发育的第一次分区。

[待续]

### 图版说明

#### 前后图式基因表达产物的分布图

a-c, e-g 是用抗前后图式基因中不同层次基因产物的抗体标记的完整胚胎。这里只显示各基因在表皮细胞中的表达。内部组织有相应的但不同的图式。每个卵或胚胎的头在左,腹向下。a-d 显示囊胚期胚胎(发育 2.5—3.5 小时)。e-g 为胚带延长的胚胎(发育约 5—8 小时)。

(a) cad 基因产物显示在早期囊胚中以梯度分布的一种核蛋白(黑色)。(b) kr 产物显色为抗体标记的核蛋白(黑色)。宽带相当于 ps 4-6。(c) ftz 成对基因

产物分布,白带显示荧光标记的核蛋白带。条带前缘正好标志伴体节的前缘。(d) 一个早期囊胚细胞图。(e) en 体节极性基因编码的核蛋白分布,条带标志每个体节原基的后部,因而是每个伴体节的前部分。(f) 作为一个核蛋白的 ubx 产物分布。(g) scr 核蛋白表达,该胚胎相当于(e)和(f)中的胚胎偏转了。箭头指向腹中线。(h) 图示延长的胚带期胚胎;数字表示伴体节(ps)顺序, Y: 卵黄, pc: 极细胞, tp: 气管枝, ps 2 包括后部下腭和前部唇间隔。引自 Scott 和 Carroll<sup>[58]</sup>。

### 参考文献

- [1] Davidson E. and Britten R., 1973, Q. Rev. Biol., 48:565—613.
- [2] Davidson E. and Britten R., 1979, Science, 204:1052—9.
- [3] Calplan R. Z. and Ordahl C. P., 1978, Science, 201:120—30.
- [4] Wieschaus E. et al., 1984, Devel. Biol., 104:172—186.
- [5] Jürgens G. et al., 1984, Roux Arch. Dev. Biol., 193:283—95.
- [6] Nüsslein-Uolhard C. et al., 1984, Roux Arch. Dev. Biol., 193:267—82.
- [7] Gans M. et al., 1975, Genetics, 81:683.
- [8] Akam M. 1987, Devel., 101:1—22.
- [9] Ingham P. W., 1988, Nature, 335:25—33.
- [10] Driever W. and Nüsslein-Volhard C., 1988, Cell, 54:83—104.
- [11] Macdonald P. M. and Struhl G., 1986, Nature, 324:537—45.
- [12] Levine M. et al., 1983, EMBO J., 2:2037—46.
- [13] Akam M. and Martinez-Arias A., 1985, EMBL J., 4:1689—1700.
- [14] Carroll S. B. et al., 1986, Cell, 47:113—122.
- [15] Sander K. 1976, Adv. Insect Physiol. 12:125.
- [16] Yajima H. 1964, J. Embryol. Exp., Morphol., 12:89.
- [17] Kalthoft K. et al., 1982, Dev. Biol., 91:413—22.
- [18] Fronhöfer H. G. and Nüsslein-Uolhard C., 1986, Nature, 324:120—125.
- [19] Nüsslein-Volhard C. et al., 1987, Science, 238:1675—81.
- [20] Driever W. et al., 1989, Nature, 340:363—367.
- [21] Lehmann R. and Sander K., 1988, Nature, 335:68.
- [22] Whartson R. P. and Struhle G., 1989,

- Cell, 59:881-892.
- [23] Tautz D. 1988, *Nature*, 332:281-284.
- [24] Manseau L. and Schupbach T., 1989, *TIG.*, 5:400-405.
- [25] Strecker T. R. et al., 1989, *Science*, 243: 1062-1066.
- [26] Sprenger F. et al., 1989, *Nature*, 338: 478-483.
- [27] Bonner T. L. et al., 1986, *Nucleic Acid Research*, 14:1009-1015.
- [28] Lohs-Schardin M. 1982, *Aoux Arch Dev. Biol.*, 191:28-36.

## 真核细胞重复顺序 DNA 研究的一些进展

张 玉 砚

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

自 1968 年 Britten 等<sup>[1]</sup>发现真核细胞基因组普遍分布有重复顺序以来,对重复顺序的重复频率、在基因组和染色体上的分布、其有否转录产物以及有否功能等方面开展了一系列的研究。综合现已有的资料,对重复顺序 DNA 的起源、演变及功能等有如下几种推论:(1) 重复顺序 DNA 中相当部分是无意义的,即所谓的“自私”DNA;(2) 在基因组上,重复顺序和单一顺序呈间隔排列,因而推测一些散布的重复顺序可能作为基因间的间隔顺序;(3) 卫星 DNA 在染色体上的分布特征,提示其具维持染色体结构的功能;(4) 部分重复顺序的转录呈时、空间的动态变化,可能对其邻近基因的表达起调控作用;(5) 在演化过程中,重复顺序不断地变异,为新基因的形成打下基础;(6) 有证据指出,大多数哺乳类重复顺序家族是通过回位机制(Retroposition mechanism),由功能基因演化而来<sup>[2]</sup>。

### 基因多态性的分子基础

在遗传病中,除去几个已知与单基因缺损有关外,大多数遗传特征尚难以基因定位。近十年来,限制片段长度多态性(Restriction fragment length polymorphism, RFLP)研究提示了一条探索遗传病分子基础的途径。Kan 和 Dozy<sup>[3]</sup>最先在人的 $\beta$ -珠蛋白基因中发现了 DNA 多态性位点,至今已发现有多种 RFLP。

RFLP 在基因组上的分布各异,有的位于编码顺序内,有的则在编码顺序外。这种多态性变化可遗传,因此有可能与有缺陷的基因紧密连锁。

在人的基因多态性的研究中指出,由 14—65 个核苷酸构成的重复单位(Repeat unit)的重复串联是人类基因多态性的重要来源之一,称可变的串联重复(Variable tandem repeats, VTRs),又称为小卫星(Minisatellite)。人基因组分布有大量的 VTRs。由于 VTRs 重复单位数目的变化,或者由于 VTRs 区的高度不稳定性而导致重排等,使人基因组显示出限制性片段长度的变异<sup>[4]</sup>。

人类胰岛素基因的高度多态性是由于富 G+C 的串联重复顺序 ACAGGGGTGTGGGG 的丰度发生变化,重复单位数目的变化范围是 26—209 个<sup>[5]</sup>。引起 Ha-ras 基因多态性的分子基础是与 Ha-ras 编码顺序紧密连接的,由 CACTCCCCTTCTCTCCAGGGGAGCCA 核心顺序重复串联组成的重复顺序 DNA<sup>[6]</sup>。Simmler 等<sup>[7]</sup>发现人的假常染色体区是减数分裂期发生重组的热点区,与分布于该区的卫星 DNA 有关。

由于串联重复顺序区的易变性是可以检测的,因而作为探针,用于家系分析和亲代身份的鉴定,以及探讨肿瘤易感人群的遗传基础。Krontiris 等<sup>[8]</sup>, Hayward 等<sup>[9]</sup>, Corell 等<sup>[10]</sup>