

事研究工作的可能对其它领域就不够了解。由于专业的或其它原因,要照顾到左邻右舍是有困难的,这当然是实情。但是即使有困难我们还是不应“单打一”。例如搞染色体分带的入心中只想分带。把自己局限在某一领域,其它一概不管,这样做思想会受到限制,不利于多方面考虑问题。因此,虽然有困难,但又不能不照顾到左邻右舍,看看人家在搞什么,怎样搞,有哪些可以借鉴,有哪些可以和自己搞的问题联系起来。否则,如果只是在一个范围之内打转转,不容易提出更有意义的问题。在目前科技资料汗牛充栋的情况下,即要了解一些与自己的研究不是那么直接有关的工作,又要从中抓住一些能为我所用的,这就要求有较好的判断与综合能力,这可能是更高要求的一个方面。

另外还要求有学科背景,我们都知道细胞生物学是在细胞水平上研究一些生物学问题,例如关于发育和遗传的问题,因此就要求我们能够从遗传或发育中提出问题。没有遗传学或胚胎学的学科背景,没有丰富的遗传学或胚胎学的知识,就无从提出问题。或者即使接触到一些问题,不知道它们的来龙去脉,也不易深刻理解。其所以如此,是因为不论从发育或从遗传方面讲,要进一步研究的重大问题,不是

现在才提出,而是早就提出来了。目前我们是用现代的概念去理解老早提出的问题,用现代的技术去研究这些问题。了解这些问题是怎样提出来,在什么条件下提出来,到现在已经研究到什么程度;与此同时了解一些概念是在什么背景下产生的,现在应当怎样来理解,这一切对于我们考虑问题或提出问题都会有莫大的帮助。

面对上述的一些要求,应当怎么办?我认为我们应当加强理论修养,首先把基础打好,一门学科的发展,往往需要越来越多的学科作为它的基础,科研工作虽然要求深入,要提高,但是要在广阔的基础上提高,才能健康发展。就个人来讲,有了广阔的基础,良好的理论修养,不仅有利于提出科研问题,也有利于解决问题。当然这不是提倡大家都把手头的工作放下,回头再去打基础。而只是提出,希望大家在进行科研工作的同时重视理论修养兼顾到基础。加强理论修养,需要较长的时间,不是一朝一夕就能奏效,因此更应及早注意。

我国细胞生物学的研究刚在发展,我相信,如果能把对技术的看法摆正,如果能重视学科基础,多多从问题出发考虑工作进行研究,我们的研究水平将会有较快的提高。

分子遗传学研究中的—些重要进展*

沈善炯

(中国科学院上海植物生理研究所)

经典遗传学是以功能的观点来研究遗传物质和现象的。基因这个名词首先是由丹麦的生物学家 W. Johansen(1909)提出来的。遗传学家根据基因的突变型的表型将其定作为一个功能单位,一种抽象而不可分割的结构形式存在于染色体上。本世纪四十年代以前遗传学是一门孤立的学科,它和物理科学没有联系,正像 Sturtevant 和 Beadle 在他们合著的遗传学引论

中指出:“物理,化学,天文和生理学都涉及原子,分子,电子,厘米,秒和克等测试单位,但遗传学都与此无关,它仅以一种数学的方式进行逻辑的推断”。到四十年代中期,物理学家 Delbruck 和 Shrodinger 对基因的概念提出了他们的看法。以后 Beadle 等对基因的作用进行研究,使遗传学的孤立现象开始改观,遗传学向物理科学逐渐靠拢。五十年代开始自 Watson 和 Cr-

ick 的 DNA 双螺旋模型的建立, 基因已不是形成的定义, 它代表着一种 DNA 顺序, 于是遗传学进入了分子水平的时代。这个时代的重大成就之一, 将是基因和蛋白质的关系。人们认识到每一个有机体都赋予它特有的遗传性去决定一系列蛋白质的合成, 包括决定它们的结构, 合成的时间, 空间和速率, 由此导致一个有机体的构造、发育、新陈代谢和行为的遗传特性 (Genetic Specification)。这种遗传学特性是生物演化的产物, 是 DNA 随机应变和自然选择的结果, 是物种形成过程中, 有机体为了求得生存而图谋适应的历史记录。没有这个历史记录, 生命就不再存在。遗传学因此补足了达尔文学说的不足, 同时也回答了不存在拉曼格变化的理由。

近十年来由于 DNA 重组技术和顺序分析等的应用, 分子遗传学的发展飞速, 在 DNA 分子的空间结构研究方面, 左手螺旋 DNA, 称 Z-DNA 的发现是值得注意的, 这是根据六核苷酸 d (CpGpCpGpCpG) 的晶体衍射分析的结果所确定。由于 Z-DNA 有较强的抗原性, 在一些生物中它可以形成对 Z-DNA 专一的抗体, 因此可以用作探测 Z-DNA 在基因中的存在。重要的观察是果蝇唾腺染色体的带间区域能与 Z-DNA 专一的抗体相结合, 说明这种空间构型的 DNA 将存在基因组中。最近有人将多聚-(dc-dc)多聚(dc-dc)的片段克隆到质体上发现这些质体能由右手螺旋型, 即 β -DNA 转为 Z-DNA 的现象。Z-DNA 的构型出现, 它的功能还不清楚, 推测可能与基因转录的调节有关。

在研究基因的结构方面, 最突出的发现是基因编码信息顺序在真核生物中的不连续性。从病毒到哺乳类动物和高等植物的基因都发现有所谓基因分裂现象。基因的编码区(外显子)被非编码区(或称内含子)所隔断。而许多基因的结构中, 内含子要比外显子的长度大得多, 有时有些基因可以含有 50 个以上的内含子。外显子和内含子均在细胞核进行转录。这种原初转录物 RNA, 经过剪接, 除去内含子的转

录部分使外显子的转录片段合并, 推测这种原初转录物 RNA 的剪接可能与遗传信息的调节有关。在酵母细胞中发现线粒体基因的内含子可能具有对原初转录产物的剪接的作用。

本文将特别介绍的是基因组结构的变化和基因的表达, 突变以及演化的关系; 这是近几年来引起大家注意的生物学问题。

遗传因素的移动性

基因在染色体上的位置一直认为是固定的, 它的位置的更换只有通过重组, 而重组必须在同源性的 DNA 顺序间进行。1953年 Barbara McClintock 在玉米中发现有些基因在染色体上没有固定的位置, 它可以移动, 它的作用可促进、改变或阻止它邻近的基因的表达。McClintock 称之为控制基因。例如在玉米中决定花青素的基因 A, 它的等位基因 a, 是不能形成花青素的, 呈隐性。但当有一个可移动基因 Dt 移近基因 a 时 a 即突变为 A 而产生花青素。Dt 可以在染色体 9、7 和 6 间移动。这个发现一直没有引起注意。到七十年代, 细菌中发现了插入顺序, 主要是转座子的发现才引起科学家的回忆和重视。

以后移动性基因在真核生物中亦逐渐发现。在酵母细胞中呈重复性的 Ty1 基因(大约 35 拷贝)以及在果蝇中重复性基因 412, copia 和 297, 均是可以移位的。这些基因在其 DNA 顺序的末端两侧都有正向的重复性顺序(这种重复性顺序在 412 基因长达 0.5 kb, copia 为 0.3 kb)。这些基因的移位染色体上是没有位置上的专一性, 因此与细菌的转座子相似。它们的移动率估计为 10^{-3} — 10^{-4} 次移/位基因/代。

基因组 DNA 顺序的重排与细胞分化

在高等有机体中基因随着组织分化和个体发育进行差别表达。这种时间性地控制结构基因表达的基因称为时态基因 (Temporal Gene), 它同时也必定是组织专一性的。在小鼠中控制 β -葡萄糖苷酸酶 β -glucuronidase 基因表达的时态基因在染色体上与 β -葡萄糖苷酸酶基因相连

锁；控制果蝇淀粉酶基因的时态基因也是与淀粉酶基因连锁。这类工作仅指出在发育过程中随着细胞分化，基因发生表达和关闭的问题，因此仅注意到 DNA 顺序与蛋白质的相互作用，但一般认为基因组的结构是不会变化的。免疫遗传的研究从免疫球蛋白的合成提供研究细胞分化的一个很好模式，它说明随着个体发育，基因组发生重组而引起免疫球蛋白基因的表达的过程。一个有机体可以形成 10 多万个产生不同专一性的抗体，即免疫球蛋白 (Immunoglobulin) 的细胞株，而决定产生这些免疫球蛋白的基因在早期胚胎发育时是不存在的，但是构成这些基因的 DNA 片段 C、V 和 J，或称基因 C、V 和 J 是存在的，但并不衔接在一起。在淋巴细胞分化过程中才经过 DNA 的重组将这些 DNA 片段联接起来，组成不同的免疫球蛋白基因。例如 V 基因的两端有相同的对称性顺序 $\begin{bmatrix} \text{CACAGTG} \\ \text{GTGTCAC} \end{bmatrix}$ 而 J 基因一端亦有一个相同对称性顺序但与 V 基因的方向相反，即 $\begin{bmatrix} \text{CACTGTG} \\ \text{GTGACAC} \end{bmatrix}$ ，这样就可以通过重组使 V-J 相联合，而且形成基因的突变。当 V-J 连接后，它们与基因 C 编码区的衔接实质上是通过基因的转录 RNA 的剪接而形成的。

免疫球蛋白基因在细胞分化中的组成，说明一个有限的 DNA 分子可以经过重组形成无数不同的抗体来对抗机体的侵略者。

另一个令人感到兴奋的研究是在个体发育过程中基因作用与器官形态建成的问题。昆虫身体的分节 (Segmentation) 在胚胎发育时期就发生了，在果蝇中，分节随着翅膀、足和胸部的特殊器官的形态建成均由一簇紧密连锁的基因 (已知至少有 9 个) 称为双胸复合基因 (Bithorax Complex) 简称 Bx-c 所决定，而这些 Bx-c 基因的表达是由另一个基因 polycomb (pc⁺) 所调节。总之，这些基因是决定果蝇胸部体节的发育途径的。当这些基因发生突变时将形成畸形果蝇，有时失去正常的翅膀和足或者在不同的部

位形成这些器官。例如，突变型 bx-1 它的表型是使前端的第三胸节变为前端第二胸节，于是原来在第三胸节上的平衡器 (halter) 变为翅膀组织，形成的足像第二胸节上的足一样。造成这些 Bx 自发突变的原因主要由于可移动的 DNA 顺序所引起。例如 Bx-1 则系重复性可移动顺序“412”的插入引起的。而大多数自发突变型则系另一种，长达 73kb，两端呈正向重复顺序 (约 0.5 kb) 的可移动 DNA 顺序称为“吉普赛 Gypsy”的插入引起的。这种突变型可经阻遏突变而恢复正常表型。如将这种呈正常表型的回复突变型克隆，发现在其 DNA 顺序中仍保持“吉普赛”的插入顺序。推测 Bx 突变的阻遏可能由于阻遏物与插入顺序的相互作用的结果。这种由于插入顺序而引起基因组 DNA 的重组从而导致在发育过程中细胞分化的改变是一个很有意义的发现。它也有助于我们了解细胞分化的遗传机理。

基因组 DNA 顺序的重排在

生物演化中的作用

重复性顺序的存在是真核生物基因组 DNA 的特征。这种重复性顺序在动物基因组上可以从几种到几千种的差异。每一种称为一个家族，而每个家族的成员可以从几个到几百万个。有些重复顺序是带有遗传信息的，如组蛋白基因，核糖体的 rRNA 基因以及珠蛋白基因包括它的假基因等。重复性基因的分布推测可能由于可移动顺序的参与。由于可移动顺序在真核生物的普遍存在，因此在相关物种之间遗传物质的横向流动 (horizontal transfer) 将不可忽视。基因因拷贝的加倍 (duplication)，突变的发生，随着自然选择的作用，新的功能的基因就演化而成，而那些缺乏选择条件的，可能成为假基因。

在我们研究固氮基因结构时，发现在演化上关系较远，而有固氮能力的原核生物之间存在固氮基因 DNA 顺序的同源性现象。像肺炎克氏杆菌，巴氏梭形杆菌和蓝绿细菌在演化上

的异化,推测是在三十亿年以前发生的,而固氮基因 DNA 顺序却保留在这些不同亲缘的物种之间。这种现象可能由于带有固氮功能的 DNA 顺序的流动的结果。当地球上发生光合作用以后,它表面的氧化势增加,而不像过去由于地球的表面呈还原态而促使足量 NH_3 的形成,因此这个时期的自然选择有利于固氮基因的保存。根据根瘤菌以及一些自身固氮菌的固氮基因存在于质粒上的报道,以及肺炎克氏杆菌和大肠杆菌在组氨酸合成操纵子区的染色体图谱的相似性,所不同的前者在组氨酸操纵子和莽草酸基因之间有一个固氮基因簇存在的事实,支持了固氮基因在生物演化过程中可能以流动 DNA 顺序的方式在物种转移的推论。

结 束 语

基因结构的分裂现象和基因组的动态变化等发现是最近十多年来分子遗传学研究的重要贡献。今天这门学科面临的挑战将是深入研究细胞分化、个体发育和生物演化等的遗传学问题。要了解这些生命活动中的基因作用问题,遗传学本身势必也将发生变化。可移动 DNA 顺序的重新发现是遗传学上的一个重要突变。可移动 DNA 顺序的存在可能是生物界的一个普遍和自然现象。肿瘤基因的形成和它的表达被认为与可移动 DNA 顺序的作用有关;在生物演化中遗传信息的扩大,也涉及可移动 DNA 顺序的作用。对于可移动 DNA 顺序的结构,移动机理和调控将是分子遗传学研究的重要课题。可移动 DNA 顺序也将被应用于遗传工程,作为改造生物遗传性状的一个有效手段。

由于世界人口的增涨,粮食、能源的供应已成为亟需解决的问题。预测未来的十年中遗传工程的研究注意力将逐渐从医学方面转向农业方面来。

* 本文为纪念孟德尔一百周年专刊而写的

参 考 文 献

- [1] Abelson, J., 1979 RNA processing and the intervening sequence problem. *Ann. Res. Biochem.* 48: 1038—1069.
- [2] Ausubel, F. M. and Cannon, F. C., 1981 *Molecular Genetic Analysis of Klebsiella pneumoniae Nitrogen-fixation(nif) Genes*, Cold Spring Harbour Symposium of Quantitative Biology vol XLVI, 487—499.
- [3] Bender, W., Akam, M., Karch, F., Beachy, P. A., Peifer, M., Spierer, P., Lewis, E. B., Hogness, D. S., 1983. *Molecular Genetics of the Bithorax Complex in Drosophila melanogaster* *Science* 221: (4605) 23—29.
- [4] Brack, C., Hiram, M., Lenhard-schuller, R., Tonegawa, S., 1978. A complete immunoglobulin gene is created by somatic recombination. *Cell* 15: 1.
- [5] Britten, R. J., 1982. *Genomic Alterations in Evolution and Development*. ed. J. T. Bonner. 41—64.
- [6] Davis, B. D., 1980. *Frontiers of the Biological Science* 209: 78—89.
- [7] Glass, H. B., 1980. and Barbara McClintock. *Movable Genetic Elements XLV Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*.
- [8] Hayward, W. S., Neel, B. G. and Astrin, S. M., 1981. Activation of Cellular ONC gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukosis. *Nature* 290: 475—479.
- [9] Nodheim, A., Pardue, M. L., Lafer, E. M., Moller, A., Stollar, B. D. and Rich, A., 1981. Antibodies to left-handed Z-DNA to interband region of *Drosophila* polytene chromosomes *Nature*. 204 (3), 417—422.
- [10] Paigen, K., 1979. *Genetic Factors in Developmental Regulation in Physiological Genetics*. Academic Press. Inc.
- [11] Potter, S. S., Brorein, Jr., W. J., Duns-muir, P. and Rubin, G. M., 1979. Transposition of Elements of the 412, Copia and 297 Dispersed Repeated Gene Families in *Drosophila*. *Cell*. vol. 17, 415—427.
- [12] Shimotohno, K., Mizutani, S., and Temin, H. M., 1980. Sequence of retrovirus resembles that of bacterial transposable elements. *Nature* 285: 550—554.