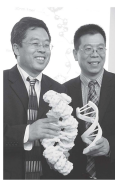


解开生命谜题的第二级密码

经济日报社 余惠敏

解开生命谜题的第二级密码

本报记者 余惠敏



中国科学院生物物理研究所研究员沃森(左)和克里克(右)在实验室中展示DNA模型。

② 淮南为橘 淮北为枳

在生命之谜中，遗传信息的传递扮演着至关重要的角色。从DNA到蛋白质，再到细胞，这一过程充满了复杂性和神秘感。科学家们通过不断的探索，逐渐揭开了生命之谜的第二级密码。

沃森和克里克在1953年提出了DNA双螺旋结构模型，这一发现被认为是生物学史上最伟大的成就之一。它不仅解释了遗传信息的传递方式，也为后来的分子生物学研究奠定了基础。

然而，科学家们并没有止步于此。他们开始探索DNA是如何在细胞中发挥作用的。这涉及到DNA的复制、转录和翻译等一系列复杂的生物过程。科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了这些过程的奥秘。

在20世纪60年代，科学家们开始研究DNA的三维结构。他们发现，DNA在细胞中并不是以简单的双螺旋形式存在的，而是以一种高度有序的高级结构形式存在的。这种高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

对生命本质的研究一直是生物学界最为核心的课题。从DNA到蛋白质，再到细胞，这一过程充满了复杂性和神秘感。科学家们通过不断的探索，逐渐揭开了生命之谜的第二级密码。

沃森和克里克在1953年提出了DNA双螺旋结构模型，这一发现被认为是生物学史上最伟大的成就之一。

然而，科学家们并没有止步于此。他们开始探索DNA是如何在细胞中发挥作用的。这涉及到DNA的复制、转录和翻译等一系列复杂的生物过程。科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了这些过程的奥秘。

在20世纪60年代，科学家们开始研究DNA的三维结构。他们发现，DNA在细胞中并不是以简单的双螺旋形式存在的，而是以一种高度有序的高级结构形式存在的。这种高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

① 生命之绳如何缠绕

沃森和克里克在1953年提出了DNA双螺旋结构模型，这一发现被认为是生物学史上最伟大的成就之一。

然而，科学家们并没有止步于此。他们开始探索DNA是如何在细胞中发挥作用的。这涉及到DNA的复制、转录和翻译等一系列复杂的生物过程。科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了这些过程的奥秘。

在20世纪60年代，科学家们开始研究DNA的三维结构。他们发现，DNA在细胞中并不是以简单的双螺旋形式存在的，而是以一种高度有序的高级结构形式存在的。这种高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

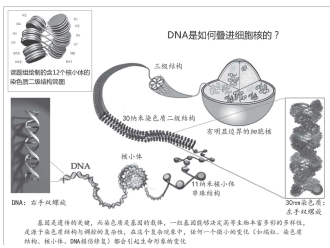
科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

科学家们通过不断的实验和理论推导，逐渐揭示了DNA高级结构的奥秘。他们发现，DNA的高级结构的形成涉及到DNA的折叠、包装等一系列复杂的生物过程。这一发现对于理解生命的本质和遗传信息的传递具有重要意义。

对生命本质的研究一直是生物学界最为核心的课题。从DNA到蛋白质，再到细胞，这一过程充满了复杂性和神秘感。科学家们通过不断的探索，逐渐揭开了生命之谜的第二级密码。

谁在谱写生命的旋律？是“种豆得豆，种瓜得瓜”的遗传决定本质，还是“龙生九子，各不相同”的环境改变人生？简单来说，作为遗传信息物质载体的DNA（脱氧核糖核酸）是前者，而身为表观遗传物质基础的染色质是后者。

61年前，沃森和克里克提出的DNA双螺旋结构使生命科学进入分子生物学时代，成为20世纪最伟大的科学发现之一。今天，中国科学院生物物理所科学家发现的染色质双螺旋结构揭开了染色质的高级结构变化这一科学界“黑箱”，对于破译“生命信息”建立和调控的表观遗传学“密码”来说，是一个重大突破。



染色质双螺旋结构。图中展示了DNA双螺旋结构（DNA）和核小体（核小体）结构。图中还标注了DNA是如何进入细胞核的，以及染色质双螺旋结构的形成过程。

《经济日报》第16版
2014年4月25日

生命之绳如何缠绕

DNA 是一条生命的长绳。

每个人类细胞的细胞核中都有一条 DNA，每条 DNA 上都含有人类基因组的 30 亿个碱基对。一条 DNA “绳子”展开可达 2 米，却要安放在直径只有几个微米（一米等于一百万微米）的细胞核里，就不得不以某种方式绕成“线团”。

DNA 的“长绳”，插上组蛋白、非组蛋白和少量 RNA 等“铆钉”，合成的复合物“线团”，就是染色质（脱氧核糖核酸核蛋白）。染色质概念早在 1879 年就被提出，但直到近百年后的 1974 年，科学家才利用生物化学和电镜成像技术，发现染色质的一级结构，即由 DNA 串联的 11 纳米核小体串珠结构。

核小体是染色质结构的基本单元，它如何构成二级结构——30 纳米的染色质纤维？

30 多年来，世界各国的科学家们都在探寻这个谜题，他们没能直接观测到，便利用间接证据推测，二级结构可能是 6 个核小体组成一圈形成中空结构的管状螺旋体。

中国科学家的发现推翻了这一经典猜测。

李国红研究组负责提供染色质样品。为了适合高分辨率研究，他们必须提供高度均一的 30nm 染色质样品。

“我们使用大肠杆菌表达的染色质组分，在体外组装。细胞体内的天然染色质品种太多，体外组装是为了获得大量的单一品种染色质。”李国红说，这就好比同一群人，穿花花绿绿便装和穿上统一军服相比，显然后者更整齐更便于观察。

研究组在染色质体外重建和结构分析平台上，制备出三种后来获得成功观测结果的染色质纤维。其中一种含 24 个核小体，两种含 12 个核小体。“制备方法并不难，做成功却很难。比如 24 个核小体组成的染色质，就必须正好 24 个，少了多了都不行，缺一个就散了，多了又会纠结到一起。”

样品被送到朱平研究组，用冷冻电镜来观察。

生命在于运动，解析生命密码时，运动也会让人头痛。

“染色质结构是高度动态的，运动的染色质无法进行高分辨率结构解析，因此必须瞬间冷冻固定下来，再用电镜进行观测。”冷冻电镜解析高手朱平说。

他们把含染色质的溶液样品滴在直径仅 3 毫米的细圆铜网上，再用滤纸吸取，直到铜网上仅剩一层极薄的溶液，然后让铜网自由落体到零下 149 度左右的液氮包裹的冷却剂中，瞬间冷冻，降温速度可达每秒几万度。

之后，研究组再利用拍多个角度二维照片然后合成三维模型的冷冻电镜单颗粒三维重构方法，获得了由 12 个和 24 个核小体组成的 30nm 染色质纤维的高分辨率三维重构结果。

两个研究组紧密合作，在世界上首次解析出染色质的清晰高级结构图：30nm 染色质纤维以 4 个核小体为结构单元相互扭曲形成；结构单元的形成和单元之间的扭转由不同方式的作用力介导；四聚核小体结构单元之间的空隙可能是组蛋白修饰、染色质重塑等重要表观遗传现象发生的调控控制区域。

同时，他们发现连接组蛋白 H1 在单个核小体内部及核小体单元之间的不对称分布及相互作用促成 30nm 高级结构的形成，首次明确了连接组蛋白 H1 在 30nm 染色质纤维形成过程中的重要作用。

长期从事 X 射线晶体学研究的结构生物学家许瑞明研究员的研究组也参与了此项研究。他们进一步发现，染色质纤维的各个四聚核小体单元之间，通过相互扭曲折叠成一个左手双螺旋高级结构，与 DNA 的右手双螺旋结构类似。“我们发现，染色质纤维不是此前大家猜想的每 6 个核小体一组，而是每 4 个一组；不是管状螺旋体，而是左手双螺旋。这改写了现代生物学教科书。”

淮南为橘，淮北为枳

在生命体中，染色质的结构起什么作用？

“双螺旋是一种很稳定的结构。线的不同绕法决定了线团的不同功能。”许瑞明说，“搓绳子要搓得紧致有序，这样可以防止 DNA 损伤，让基因保持沉默稳定；同时也不能搓死，要留有空隙，这样在有需要时可迅速找到并读取遗传信息，也就是激活基因。”

启动于上世纪 90 年代、于本世纪初基本完成的人类基因组计划是一项规模宏大，跨国跨学科的科学探索工程。为了揭开组成人体的 4 万个基因的 30 亿个碱基对的秘密，美国、英国、法国、德国、日本和我国科学家共同参与绘制了人类基因组图谱。

如今，“生命蓝图”的绘制已初现端倪，我们进入后基因组时代。基因组是怎么折叠的？这是人类基因组计划后科学家关注的一个重要科学问题。

生物体如何实现自身这一最为复杂、精密的“机器”的正常运转？由于“生命机器”的运转依靠细胞内成千上万的超大分子复合体来执行，所

以解析超大分子复合体就成为破解生命奥秘的关键。

染色质结构的破译，正是其中最基本的一步。

相同的基因，可以有不同的表现。

组成一个人的细胞，有 50 万亿个，200 多种，它们的 DNA 完全一样，为什么会呈现出不同的形态和功能？

《晏子春秋》也曾记载：“橘生淮南则为橘，生于淮北则为枳，叶徒相似，其实味不同。所以然者何？水土异也。”

2009 年，西班牙和美国的科学家在全基因组水平分析了一对同卵双胞胎的基因组：他们一方正常，一方患有红斑狼疮。

上述三例，均为表观遗传调控造成的差异——DNA 序列不发生变化，但基因表达却发生了可遗传的改变。DNA 无法改变，表观遗传可以逆转。

如果说 DNA 片段上体现出的基因信息是文字，那么表观遗传就是如何调取不同文字组成一篇文章。DNA 决定了这是中文、英文还是法文，表观遗传决定了这是散文、诗歌还是小说。就像你写一篇文章不会用到字典中所有的字一样，在表观遗传机制中，基因也会出现“沉默的大多数”现象。

生命体通过调控细胞核内染色质结构特别是 30nm 染色质高级结构的动态变化来有选择性地对基因的激活和沉默，从而控制细胞自我维持或定向分化，决定细胞的组织特异性和细胞命运，进而形成复杂的组织、器官和个体。

我国科学家们发现的正是 30nm 染色质高级结构的基本形状。

“该发现对于理解生命个体的发育、衰老和重大疾病的发生发展都具有重要意义。”研究员李国红说，“比如，现在研究发现人类肿瘤大概只有 30%-40% 是由于基因突变导致的，而表观调控的异常是其他很多肿瘤的诱发因素。科学最终要为人服务，未来我们会针对染色质开发新的生物医药类产品。”

一流成果四大要素

对于染色质的高级结构组装的分析及表观遗传调控机制的研究来说，这是一个重要的突破性进展。研究人员破解了 30nm 染色质纤维高分辨率结构精细模型建立这一重大科学难题，并对染色质结构调控的可能机理提供了可靠的结构基础。

在激烈的科研竞赛中，这一国际领先的成果是如何取得的？

中国科学院生物物理所所长徐涛认为：“国际一流成果的产生，必须要有四个基本的要素，即要有国际一流的科学问题，国际一流的研究队伍，国际一流的科研平台和国际一流的体制机制。”

“在中科院‘一三五’规划的指引下，我们凝练了国际一流的科学问题。”徐涛表示，规划要求每个研究所凝练三个左右重大突破的方向，30 nm 染色质高级结构即为该所三大突破方向之一。

围绕重大突破方向，分工明确、结构合理的科研团队组建起来了，并体现出极强竞争力。朱平长期从事冷冻电镜高分辨率三维结构研究，李国红长期从事 30nm 染色质及表观遗传调控研究，许瑞明长期从事 X 射线晶体学研究。三位专家带领各自的科研组紧密合作，漂亮地完成了任务。“国外的同类课题研究，往往是一个课题组做到底，进度就不如我们各有专长、再打好配合快。”

没有金刚钻，不揽瓷器活。国际一流科研平台的建立，也为出成果奠定了良好基础。“2010 年我们建设了国际水平的冷冻电镜平台，当时投资 4000 多万，还组织了专业队伍来支撑其运转。”徐涛说，通过承担中科院蛋白质科学平台和国家重大科学基础设施“蛋白质科学设施（北京）”的建设任务，所里已建成 FRE 高强度 X-射线衍射晶体结构数据收集系统、300 千伏低温透射电子显微镜、超分辨成像显微镜、质谱分析仪等大型仪器设备，具备了攻关超大分子复合体这一世界难题的条件和能力。

他们也在探索国际一流科研机构的体制机制。除了探索多个研究组团队攻关的体制机制外，还发挥学术委员会的治所作用，汇聚各种资源，加大对科学家的稳定支持力度。“要使得科学家能有更多时间在科研第一线，而不是奔走于四处竞争经费的路上。”

研究团队的下一步计划是什么？

“二级结构的基本框架已确立，已经可以解释很多原来不清楚的问题。下一步，我们将研究二级结构中染色质的很多变化，比如各种变体、修饰如何调控染色质结构；染色体中的中心粒、端粒这些特殊部位的染色质结构是怎么样的；现在观测的是细胞体外染色质样品，下一步还要看体内到底怎么回事；还可以进一步研究染色质的三级结构和四级结构。”朱平说。

染色质中包含着巨大的信息量，对生命密码的探寻，将加深我们对生命本质的理解，从知其然走向知其所以然。