

# 应用嵌合基因实例拓展遗传学染色体畸变的教學

马磊, 张婷婷

石河子大学生命科学学院, 石河子 832000

**摘要:** 染色体结构变异, 会扰乱机体的固有平衡系统, 影响生殖和发育。在本科遗传学教学中, 如何进一步诠释导致机体平衡系统紊乱的机理, 是教师常面临的教学难题。一些嵌合基因(chimeric gene)是染色体结构变异的产物, 具有特异的生物功能, 可能是致使固有平衡系统紊乱的原因之一, 但很少见到在课堂或教科书中讲述与嵌合基因相关的内容。本文结合近年本团队对嵌合基因的研究成果及遗传学教学实践, 以一个司法案例创设情境, 引入嵌合基因实例, 以激发学生的学习兴趣; 进而通过对嵌合基因通性的梳理, 辅助学生总结知识点, 发展思维融汇力, 从而拓展染色体畸变的教學, 以期使学生对基因的变异及其功能有更深入的理解, 提高遗传学教學效果。

**关键词:** 嵌合基因; 染色体结构变异; 遗传学; 教學

## A teaching design to introduce chromosomal aberration in genetics using case studies of chimeric genes

Lei Ma, Tingting Zhang

College of Life Science, Shihezi University, Shihezi 832000, China

**Abstract:** Chromosome structural variations disturb the inherent balance system, affecting biological reproduction and development. It has been a long standing question that teachers often face in undergraduate genetics teaching as to how to further interpret the underlying mechanisms that cause the disorder of the balance system. Some chimeric genes are the products of chromosome structure variation and have specific biological functions. They may cause the disorder of the inherent balance system. However, chimeric genes are rarely described in the classroom or textbook. We designed a teaching plan based on our researching experience of chimeric genes and teaching practice in genetics in recent years. First, we used a lawsuit to introduce chimeric genes for simulating students' learning interest, and then summarized the prevalence of chimeric genes for developing students' thinking. Finally, we hope to make students deeply understand genetic variation and improve genetics teaching.

收稿日期: 2018-06-06; 修回日期: 2018-08-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31272416, 31560310, 31760302)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31272416, 31560310, 31760302)]

作者简介: 马磊, 博士, 副教授, 研究方向: 生物信息学与分子遗传学。E-mail: malei1979@hotmail.com

通讯作者: 张婷婷, 硕士, 讲师, 研究方向: 分子遗传学。E-mail: zting@shzu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.18-158

网络出版时间: 2018/9/3 17:21:06

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20180903.1721.001.html>

**Keywords:** chimeric gene; chromosome structure variation; genetics; teaching

染色体结构的稳定,是细胞有规律分裂及增殖的基础<sup>[1,2]</sup>。然而,稳定是相对的,变异是绝对的。染色体结构变异既可自发产生,也可人为诱变而生,会扰乱机体历经百万年进化而孕育的平衡系统,从而影响生物的生殖和发育<sup>[3-5]</sup>。在本科遗传学教学中,如何进一步诠释导致平衡系统紊乱的机理,是教师常面临的教学难题。

染色体相互易位,能导致位于不同染色体,或同一染色体不同区域的基因发生融合,产生嵌合基因(chimeric gene)<sup>[6,7]</sup>。嵌合基因可连接不同来源基因的功能域,组合出新功能,改变原有分子特性,引起功能失常<sup>[8]</sup>,可能是致使固有平衡系统紊乱的原因之一。然而,因学时数、通识性和书籍容量等因素,鲜见在课堂或教科书中讲述与嵌合基因相关的内容,制约了学生对染色体结构变异的深度探究。为了满足学生的探索欲,本团队结合近年对嵌合基因的研究经验及遗传学教学实践,选取了一些嵌合基因实例,设计了相应教学环节,予以拓展染色体畸变的教学,以期在染色体结构变异教学过程中,使学生对基因的变异及功能有更深入的理解,为遗传学教学提供参考。

## 1 以一个司法案例创设情境,提升教与学的趣味性

美国一对父母曾将一个产前遗传诊断公司告上法庭,起诉理由是因该公司疏忽大意,导致原告竭力避免的遗传缺陷不幸地出现在了他们的新生儿体中。最终,相关公司被判赔偿原告及新生儿上千万美元。事情的经过大致如下:Hook(化名)的表妹患有严重癫痫病,基因检测诊断出患有 22 号和 9 号染色体非平衡易位。知情后,Hook 也做了检测,未见异常,但有平衡染色体易位的问题。Hook 夫妇第一胎生育正常,但随后多次怀孕,每次孕检胎儿均有染色体易位问题,只能流产。直到这一次,检验公司告之一切正常,结果却产下了一个患有染色体出生缺陷的新生儿。因此,该父母将检验公司告上法庭。

引发不幸的原因,是 *BCR-ABL1* 嵌合基因的功能异常所致<sup>[9]</sup>。人类的 22 号染色体长臂区段易位至 9 号染色体长臂上,形成了一个较小的新 22 号染色体。此染色体因首先在美国费城一例慢性粒细胞白血病患者中发现,而被命名为费城染色体。易位致使 22 号染色体的断裂点簇区域(breakpoint cluster region, *BCR*)和 9 号染色体的 *ABL1* 融合,形成嵌合基因。正常的 *ABL1* 蛋白的酪氨酸激酶的活性受严格调控,而 *BCR-ABL1* 却有连续的、自发的和显著增强的酪氨酸激酶活性。90% 的慢性粒细胞白血病由 *BCR-ABL1* 酪氨酸激酶的异常活性引起。

在本科生遗传学教学中,引入这个司法案例,既创设了趣味情境,又有利于引发好奇心,从而产生“课伊始趣亦生”的教学效果,激发学生对拓展知识的学习兴趣。

## 2 引入嵌合基因,补充理论知识

嵌合基因可转录为嵌合 mRNA,翻译成嵌合蛋白。融合前的原基因一般称为亲本基因。嵌合蛋白通过连接不同基因的功能域,可改变亲本基因的功能,增加转录组和蛋白质组的多样性和复杂性,甚至阻碍正常的信号通路,起始或激活癌细胞生长。例如,多数前列腺癌携带的嵌合基因 *TMPRSS2-ERG*,由 *TMPRSS2* 启动子与 *ERG* 的编码区融合而成,会驱动一种独特的转录程序,诱导 DNA 损伤、癌细胞侵袭和转移<sup>[10]</sup>。

亲本基因可位于不同染色体上,也可位于同一染色体的不同 DNA 链上,亦可在同一条 DNA 链上,但嵌合基因与亲本基因的外显子排列顺序不同。嵌合基因概念的提出对传统经典基因定义提出了疑问和挑战,一个基因是否仅对应于染色体上的某一特定区段,而非来源于染色体不同的区段<sup>[7]</sup>?

嵌合基因可作为细胞癌变的分子标记和药物靶标。例如,在人乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、非白血性白血病、急性白血病和非小细胞肺癌等病变组织中,发现了许多可作为分子诊断标记的嵌合基因,

RNA 干扰试验显示一些嵌合基因可促癌细胞生长,体外实验显示一些嵌合基因可致瘤<sup>[11~14]</sup>。鉴于嵌合基因与细胞癌变的特殊联系,一些研究以嵌合基因为治疗靶标,开发了许多抑制嵌合基因功能的抗癌药物。例如,抗癌药 Gleevec,能与 ATP 竞争性结合 BCR-ABL1 酪氨酸激酶催化域上的 ATP 结合位点,从而抑制 BCR-ABL1 激酶上的磷酸基团转移,致使酪氨酸激酶信号传导通路中断,癌细胞停止分裂增殖而死亡<sup>[15]</sup>。因而,嵌合基因在临床上具有良好的应用前景和重要意义,可作为前诊断筛查的分子标记,也可作为潜在的药物靶标进行临床治疗。

可见,嵌合基因不仅与癌症相关,而且还可用于开发抑癌药物。在遗传学课程中,讲解嵌合基因与癌症的联系,不仅可提升学生对嵌合基因的关注度,还有利于知识点的扩展。

### 3 分析嵌合基因实例,延伸学习兴趣

基因融合所导致的功能异常,是嵌合基因致癌的潜在机制之一,常表现为激酶活性异常、细胞定位异常和靶基因互作异常等。下面以 BCR-ABL1、PAX5-JAK2 和 RUNX1-ETO 为例,说明嵌合蛋白的功能异常特点;此外,引入嵌合基因相关数据库,扩充和延伸知识点。

#### 3.1 BCR-ABL1 与激酶活性异常有关

前面提及的费城染色体,即是染色体交互易位产生嵌合癌基因的例子。那么,为什么 BCR-ABL1 嵌合基因会致癌呢?在正常细胞内,ABL1 所编码蛋白 N 端含有一个抑制激酶活性的区域,激酶活性受控。然而,BCR 与 ABL1 融合后(图 1 A),ABL1 的激酶抑制区失活,分子构象改变,激酶活性异常增高,活化了许多调控细胞周期的蛋白和酶,细胞分裂加速,进而致癌。

#### 3.2 PAX5-JAK2 与细胞定位异常有关

PAX5 位于人类 9 号染色体的负链,具有保守的结合 DNA 的结构域,是一种调控 B 细胞早期发育的转录因子;JAK2 位于 9 号染色体正链,具有酪氨酸激酶结构域,可调控许多细胞因子的信号转导(图

1 B)<sup>[16]</sup>。二者嵌合之前受严格调控,蛋白质分别定位于细胞核和细胞质,而嵌合后 PAX5-JAK2 却兼备了 DNA 结合域和酪氨酸激酶活性,成为了一种细胞核内的活性激酶,致使原 PAX5 和 JAK2 的部分靶基因的表达和下游信号通路受干扰,从而诱导 B 细胞的肿瘤性转化<sup>[16]</sup>。

#### 3.3 RUNX1-ETO 竞争结合底物

嵌合蛋白可与亲本蛋白竞争底物,从而引发功能紊乱致癌。例如,在急性髓系白血病中发现的 RUNX1-ETO 融合蛋白<sup>[17,18]</sup>。RUNX1 是造血干细胞分化的关键转录因子,其上含有结合 DNA 的 *Runt* 同源结构域。ETO 是转录阻遏因子。RUNX1-ETO 嵌合蛋白,保留了 RUNX1 的 DNA 结合域,继承了其结合靶基因启动子调控区的能力;然而,同时含有转录阻遏因子 ETO 的大部分结构域(图 1 C)。该嵌合蛋白会与亲本基因竞争性结合靶基因,抑制转录、干扰正常功能、阻断分化进而引发白血病<sup>[17]</sup>。

#### 3.4 引入嵌合基因数据库,提高科研检索乐趣

随着 DNA 测序技术的进步和人类基因组的研究深入,越来越多的嵌合基因被鉴定出来,相关结果汇集于公共数据库中。

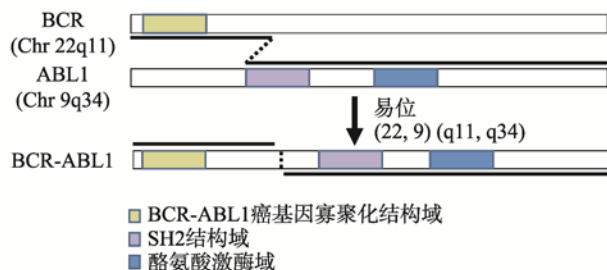
Chimer DB (<http://203.255.191.229:8080/chimer-dbv31/mindex.cdb>)是一个关于人类基因组染色体重排和嵌合基因的数据库,收集了大量嵌合转录本,包含染色体间易位、缺失、重复和倒位等结构变异数据,是确定癌症标志物和药物靶点的一个有价值的工具<sup>[19]</sup>。

ProteinPaint (<https://pecan.stjude.org/>)是 St. Jude 儿童研究医院开发的一个研究基因变异的强大交互式工具<sup>[20]</sup>。在 ProteinPaint 的交互式信息图中,可显示基因上的突变,涵盖癌症亚型、突变类型、突变频率和突变位置等一系列信息。这些信息可以用于探究突变在癌症发生、发展和复发中的潜在机制。

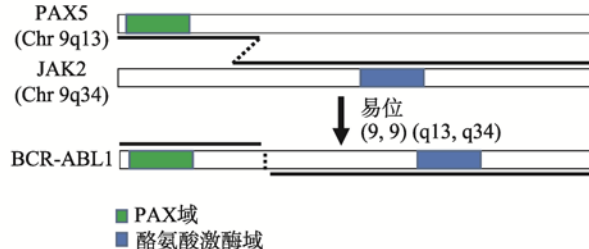
Mitelman 染色体畸变和癌症嵌合基因数据库 (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>),储存了大量与染色体畸变、肿瘤有关的数据<sup>[21]</sup>。

ChiTaRS (<http://chitars.bioinfo.cnio.es>)数据收录了人类、小鼠、果蝇、斑马鱼、奶牛、大鼠、猪和酵

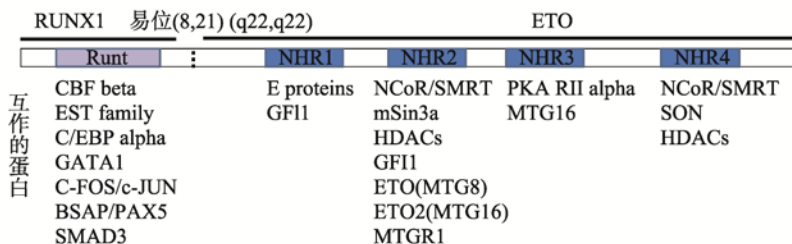
## A BCR-ABL1蛋白结构域



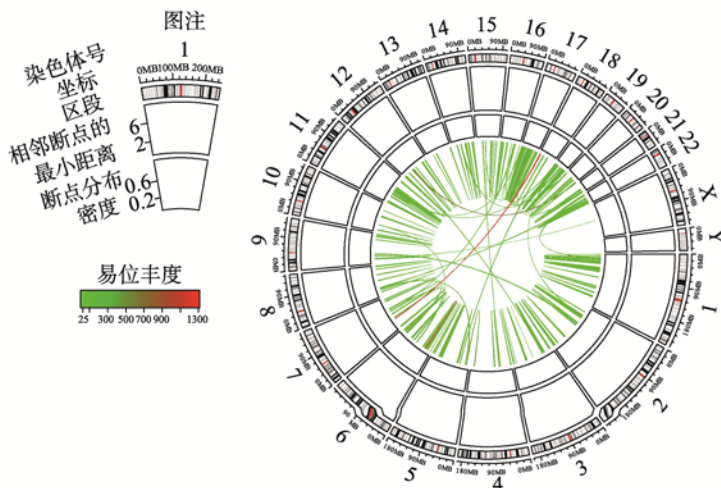
## B PAX-JAK2蛋白结构域



## C RUNX1-ETO 蛋白结构及与其互作的蛋白



## D 染色体断点的分布和易位情况



## E 嵌合基因的组合示例

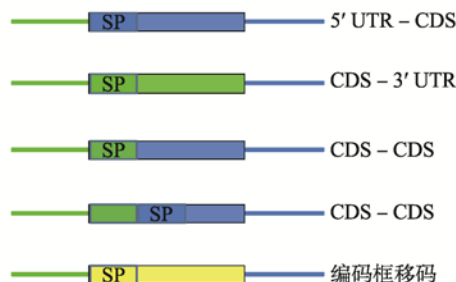


图 1 嵌合蛋白的结构域及染色体易位的分布

Fig. 1 Chimeric protein domains and chromosome translocation distribution

A: BCR-ABL1 蛋白结构域。B: PAX-JAK2 蛋白结构域。C: RUNX1-ETO 蛋白结构域及与其互作靶基因(修改自文献[17]), 互作基因标注于相应的结构域下方。D: 染色体易位断点的分布及染色体间易位的丰度, 自外而内显示: (1)染色体号、坐标和染色体区段; (2)相邻的易位断点的最小距离(log10 转换); (3)易位断点在染色体上的分布密度; (4)以连线示意染色体间的易位情况, 连线的颜色示意某一位点的易位发生数量。所有圈横坐标为染色体坐标。E: 嵌合基因的结构域组合形式(修改自文献[8]), 直线为非编码区(UTR), 方框为编码区(CDS), 绿色和红色分别示意 5'上游和 3'下游亲本的序列, 黄色方框为移码框突变形成的新编码区, SP: 信号肽序列。

母的嵌合转录本, 以及人类致癌的染色体断点数据[22]。

dbCRID (<http://dbCRID.biolead.org>)是一个存储人类染色体重排数据的库, 包括了大量染色体重排数据, 以及所致的疾病及临床征兆等数据, 并介绍了重排染色体的断点、基因的位置、连接序列等[23]。

在教学中, 讲解嵌合基因的实例, 有助于提高学生知识的综合分析能力, 但限于时间, 课堂讲解仅能举少量例子。为此, 引入相关数据库, 让学生自己查询, 这样既不占用教学时间, 又让学生体验了科研检索的乐趣, 为课堂教学营造科研气氛。



## 4 融汇嵌合基因的共性, 贯通知识点

尽管嵌合基因的实例较多, 稍显庞杂, 但亦有规律可循。为了深入了解嵌合基因的结构域特征, 本文作者曾对人和猪的嵌合 RNA 及亲本基因<sup>[6-8]</sup>进行了结构域和组合模式的分析, 下面将从染色体断点特征、嵌合基因的翻译、细胞定位和转录调控等方面, 总结嵌合基因的通性, 以提升学生的对知识的融汇贯通能力和培养学生的思维梳理能力。

### 4.1 染色体断点具有非随机性和复发性的特点

在癌症中, 产生嵌合基因的染色体断点位置, 具有非随机性和复发性的特点, 易受染色体的空间位置和 DNA 序列特征的影响, 如碱基序列的重复、脆性位点和酶识别位点等<sup>[8,24]</sup>。为总结染色体易位的特性, 本文作者利用 Chimer DB<sup>[19]</sup>数据库中与人类嵌合基因相关的染色体易位数据(含 46 492 个嵌合基因), 分析了染色体易位的分布和丰度(图 1 D)。

易位断点在染色体上分布不均匀, 断点趋向聚集。例如, 在图 1 D 第二圈(自外向内)的散点图中, 横坐标为染色体坐标, 纵坐标为邻近断点之间的最小距离, 越向内圈距离越小。图中, 散点示意染色体的易位断点。整体上散点位于内圈的底端, 说明断点之间的距离较近, 倾向聚集分布。第三圈的密度图也证实了这一点, 显示在一些染色体区段上, 断点的发生频率较高, 说明复发性较高。

染色体之间相互易位的频率也不同。例如, 在图 1 D 最内圈, 用线条显示了不同染色体之间或不同区域之间的易位情况, 线的颜色代表了易位发生的频率, 低发频率的易位偏多, 高发频率的易位偏少。整体上易位呈现非随机性和复发性。

### 4.2 嵌合基因的翻译特点

一些嵌合基因会保留亲本基因的阅读框(reading frame)<sup>[25]</sup>, 编码原亲本的结构域或新蛋白<sup>[26]</sup>。本文作者分析人和猪嵌合转录本时<sup>[7,8]</sup>, 发现亲本基因融合之后, 在嵌合分子中会出现以下情况(图 1 E): (1)上游亲本基因不编码, 仅下游亲本基因编码蛋白, 形成 5' UTR - CDS 形式; (2)上游编码, 下游不编码, 形成 CDS - 3' UTR; (3)二者都编码, 形成 CDS - CDS

形式; (4)嵌合基因的阅读框与亲本基因的阅读框错位, 编码新蛋白。

### 4.3 嵌合基因的细胞定位

嵌合基因的结构域, 可在两亲本结构域的基础上, 形成新的结构域组合, 甚至是新的结构域, 增加转录组和蛋白质组的多样性。下面以信号肽和跨膜结构域为例, 说明结构域组合对嵌合蛋白的细胞定位的影响。

#### 4.3.1 信号肽对嵌合蛋白细胞定位的影响

信号肽是在起始密码子后一段疏水性肽段, 可引导新合成的蛋白质向分泌通路转移, 将其定位到细胞不同膜结构内。嵌合基因的细胞定位, 可因所融合的信号肽而改变(图 1 E): (1)在嵌合分子中, 上游亲本的信号肽, 会改变下游亲本蛋白的细胞定位; (2)嵌合分子融合后, 下游亲本的信号肽位于编码区中部, 可能会失去分子引导功能, 而改变细胞的定位; (3)原一对亲本基因都没有信号肽, 而嵌合蛋白却含信号肽, 可能来自移码突变。此外, 可能会因移码框突变, 或者原亲本基因成为非编码序列, 嵌合分子失去原亲本基因的信号肽, 而改变定位。

#### 4.3.2 跨膜结构域对嵌合蛋白细胞定位的影响

跨膜区域是指蛋白质序列中跨越细胞膜的区域。嵌合蛋白的跨膜结构域也有几种来源: (1)上游亲本基因有跨膜结构域, 下游亲本没有: 此时, 嵌合蛋白中的下游亲本结构域, 有可能因上游亲本的跨膜结构域而改变细胞定位; (2)下游亲本有跨膜结构域, 而上游亲本没有跨膜结构域: 可能会改变上游亲本的细胞定位; (3)一对亲本都有跨膜结构域: 嵌合跨膜结构域即可能来自上游亲本, 也有可能来自下游亲本; (4)一对亲本都没有跨膜结构域, 但嵌合蛋白含有跨膜结构域: 其可能来自阅读框移位; (5)嵌合基因发生了阅读框移位或结构域异常, 也会致使原亲本的跨膜结构域丢失。

### 4.4 嵌合蛋白的表达调控

#### 4.4.1 嵌合蛋白与亲本蛋白的竞争

嵌合转录的产物可与亲本蛋白竞争底物, 对抗

正常蛋白, 从而在癌细胞中出现显著负效应。当融合涉及转录激活因子或抑制因子时, 与亲本蛋白的竞争倾向性更强, 如前述 RUNX1-ETO 融合蛋白(图 1 C)。

#### 4.4.2 亲本基因对融合蛋白表达调控的影响

有时, 嵌合基因的上游亲本基因含有强启动子, 可促进嵌合蛋白中的下游亲本的结构域表达上调; 或者下游亲本有稳定的 3'端 UTR, 保持表达稳定。例如, 嵌合基因致癌方式, 常表现为: (1)原癌基因与强启动子基因融合, 激活肿瘤转化功能; (2)异源基因的结构域融合, 编码致癌功能蛋白; (3)融合导致肿瘤抑制基因失活。

#### 4.4.3 正常组织中融合蛋白的表达调控

嵌合蛋白的表达不仅局限于癌组织, 也存在于正常细胞<sup>[27,28]</sup>。例如, JAZF1-JJAZ1 融合蛋白在正常组织中表达水平很低, 但当表达水平升高时, 会与子宫内膜间质肉瘤有关<sup>[29]</sup>。同样, 在前列腺癌和良性前列腺组织, 都检测到了 *SLC45A3-ELK4* 融合转录本<sup>[30]</sup>。融合蛋白在正常组织与癌变组织中表达水平的区别与联系, 仍未知。

## 5 教学拓展的延伸

案例教学是激发学习兴趣, 培养科研素质的有效方法之一<sup>[31,32]</sup>。为了拓展染色体结构变异的课堂教学, 分以下几步设计了教学环节: 从一个司法案例创设情境, 提升教与学的趣味性, 引出嵌合基因知识点; 逐步介绍嵌合基因, 补充理论知识; 列举嵌合基因实例, 分析染色体结构变异的相关问题; 结合教师对嵌合基因的研究, 总结其通性, 提升知识的层面, 提高学生融汇贯通的能力; 力求开拓学生的视野, 提升教学水平。教学设计的效果分析如下:

#### (1)有利于拓展学生视野, 激发科研兴趣

由于教科书的容量限制以及通识性要求, 一般很少见到深入解析染色体结构变异的具体分子机理。本文关于嵌合基因的知识拓展, 增加了课本以外的内容, 并且以受人关注的官司作为引入, 逐步深入, 激发了学生的学习兴趣, 培养了好奇心; 此

外, 通过讲解教师自身对嵌合基因研究的感悟, 使学生学到了科研技能, 增强了科研自信心, 培养了创新意识。

#### (2)有利于促进教师成长, 创造教研相长的氛围

本文作者在讲授遗传学课程期间, 正对嵌合基因进行相关研究, 通过不断的教研结合, 慢慢体会到如何把嵌合基因的相关研究进展与遗传教学中染色体结构变异教学联系起来, 以研促教; 另外, 通过备课阅览众多遗传学教材和讲解经典理论, 对遗传学中的科学大师们所做的贡献更加崇敬, 促进了科研立志, 培养了科学精神。

事实证明科研与教学并不孤立, 因为, 随着教龄和研龄的增长, 逐渐会发现许多环节都有共鸣之处, 正所谓: “科研是教学的源头活水, 教学是科研的隐形动力”<sup>[31]</sup>。

总之, 本文作者期望能将在嵌合基因方面的科研与教学相结合的经验, 与众多从事遗传学课程教学的前辈和同行共勉。经验总结与行文, 难免错漏, 结合模式也非独有, 但希望能为染色体结构变异教学提供拓展素材, 能为教研相长提供参考经验。

## 参考文献(References):

- [1] Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. An Introduction to Genetic Analysis. 10th ed. New York: W. H. Freeman, 2012. [DOI]
- [2] Zhu J. Genetics. 3rd ed. Beijing: China Agriculture Press, 2012.  
朱军. 遗传学(第 3 版). 北京: 中国农业出版社, 2012. [DOI]
- [3] Liu ZD, Qiao SY, Wu YH, Zhao SY. Genetics. 3rd ed. Beijing: Higher Education Press, 2013.  
刘祖洞, 乔守怡, 吴燕华, 赵寿元. 遗传学(第 3 版). 高等教育出版社, 2013. [DOI]
- [4] He ZM. Modern Genetics. 3rd ed. Beijing: Higher Education Press, 2017.  
贺竹梅. 现代遗传学教程: 从基因到表型的剖析(第 3 版). 高等教育出版社, 2017. [DOI]
- [5] Xu JL, Xu Q, Chen C. Principle of Modern Genetics. Beijing: Science Press, 2011.  
徐晋麟, 徐沁, 陈淳. 现代遗传学原理. 北京: 科学出版社, 2011. [DOI]
- [6] Ma L, Yang S, Zhao W, Tang Z, Zhang T, Li K. Identification and analysis of pig chimeric mRNAs using RNA sequencing data. *BMC Genomics*, 2012, 13: 429. [DOI]
- [7] Ma L, Zhang TT. Chimeric Gene: The Bridge in Biological

- Molecular Network. Beijing: Jiuzhou Press, 2016.  
马磊, 张婷婷. 嵌合基因: 生物分子网络的桥梁. 北京: 九州出版社, 2016. [DOI]
- [8] Li YX, Zhang TT, Ma L. Structural characteristics of natural chimeric genes and their implications for gene design. *Hereditas (Beijing)*, 2018, 40(2): 135–144.  
李迎侠, 张婷婷, 马磊. 天然嵌合基因的结构特性及其对基因设计的启示. *遗传*, 2018, 40(2): 135–144. [DOI]
- [9] Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F. BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene*, 2002, 21(56): 8652–8667. [DOI]
- [10] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005, 310(5748): 644–648. [DOI]
- [11] Aman P. Fusion genes in solid tumors. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9(4): 303–318. [DOI]
- [12] Parker BC, Zhang W. Fusion genes in solid tumors: an emerging target for cancer diagnosis and treatment. *Chin J Cancer*, 2013, 32(11): 594–603. [DOI]
- [13] Åman P. Fusion oncogenes. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(3): 159–161. [DOI]
- [14] Stenman G. Fusion oncogenes in salivary gland tumors: molecular and clinical consequences. *Head Neck Pathol*, 2013, 7(Suppl. 1): S12–S19. [DOI]
- [15] Verweij J, van Oosterom A, Blay J-Y, Judson I, Rodenhuis S, van der Graaf W, Radford J, Le Cesne A, Hogendoorn PCW, di Paola ED, Brown M, Nielsen OS. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003, 39(14): 2006–2011. [DOI]
- [16] Schinnerl D, Fortschegger K, Kauer M, Marchante JRM, Kofler R, Boer MLD, Strehl S. The role of the Janus-faced transcription factor PAX5-JAK2 in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2015, 125(8): 1282–1291. [DOI]
- [17] Lam K, Zhang DE. RUNX1 and RUNX1-ETO: roles in hematopoiesis and leukemogenesis. *Front Biosci*, 2012, 17: 1120–1139. [DOI]
- [18] Ptasińska A, Assi SA, Mannari D, James SR, Williamson D, Dunne J, Hoogenkamp M, Wu M, Care M, McNeill H, Cauchy P, Cullen M, Tooze RM, Tenen DG, Young BD, Cockerill PN, Westhead DR, Heidenreich O, Bonifer C. Depletion of RUNX1/ETO in t(8;21) AML cells leads to genome-wide changes in chromatin structure and transcription factor binding. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1829–1841. [DOI]
- [19] Lee M, Lee K, Yu N, Jang I, Choi I, Kim P, Jang YE, Kim B, Kim S, Lee B, Kang J, Lee S. ChimerDB 3.0: an enhanced database for fusion genes from cancer transcriptome and literature data mining. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(d1): D784–D789. [DOI]
- [20] Zhou X, Edmonson MN, Wilkinson MR, Patel A, Wu G, Liu Y, Li Y, Zhang Z, Rusch MC, Parker M, Becksfort J, Downing JR, Zhang J. Exploring genomic alteration in pediatric cancer using ProteinPaint. *Nat Genet*, 2016, 48(1): 4–6. [DOI]
- [21] Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Mitelman database of chromosome aberrations and gene fusions in cancer. [Http://Cgap.Nci.Nih.Gov/Chromosomes/Mitelman](http://Cgap.Nci.Nih.Gov/Chromosomes/Mitelman), 2018. [DOI]
- [22] Frenkel-Morgenstern M, Gorohovski A, Vucenovic D, Maestre L, Valencia A. ChiTaRS 2.1—an improved database of the chimeric transcripts and RNA-seq data with novel sense–antisense chimeric RNA transcripts. *Nucleic Acids Res*, 2014, 43(database issue): D68–D75. [DOI]
- [23] Kong F, Zhu J, Wu J, Peng J, Wang Y, Wang Q, Fu S, Yuan LL, Li T. dbCRID: a database of chromosomal rearrangements in human diseases. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D895–D900. [DOI]
- [24] Roukos V, Misteli T. The biogenesis of chromosome translocations. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(4): 293–300. [DOI]
- [25] Ortiz de Mendivil I, Vizmanos JL, Novo FJ. Signatures of selection in fusion transcripts resulting from chromosomal translocations in human cancer. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4805. [DOI]
- [26] Frenkel-Morgenstern M, Valencia A. Novel domain combinations in proteins encoded by chimeric transcripts. *Bioinformatics*, 2012, 28(12): i67–i74. [DOI]
- [27] Li Z, Qin F, Li H. Chimeric RNAs and their implications in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2017, 48: 36–43. [DOI]
- [28] Chwalenia K, Facemire L, Li H. Chimeric RNAs in cancer and normal physiology. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2017, 8(6): e1427. [DOI]
- [29] Li H, Wang J, Ma X, Sklar J. Gene fusions and RNA trans-splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle*, 2009, 8(2): 218–222. [DOI]
- [30] Qin F, Zhang Y, Liu J, Li H. SLC45A3-ELK4 functions as a long non-coding chimeric RNA. *Cancer Lett*, 2017, 404: 53–61. [DOI]
- [31] Xing WJ, Morigen. Cultivating the scientific research ability of undergraduate students in teaching of genetics. *Hereditas (Beijing)*, 2016, 38(11): 1030–1038.  
邢万金, 莫日根. 在遗传学课堂教学中培养本科生科研素质. *遗传*, 2016, 38(11): 1030–1038. [DOI]
- [32] Xiao JF, Shi CM. Exploration for effective teaching methods to promote students' learning interest in genetics experiment. *Hereditas (Beijing)*, 2014, 36(2): 182–188.  
肖建富, 石春梅. 激发学生对遗传学实验学习兴趣的教学方法探索. *遗传*, 2014, 36(2): 182–188. [DOI]