

现 代 遗 传 学 丛 书

基 因 及 其 表 达

G e n e a n d I t s E x p r e s s i o n

(第二版)

童克中 著



科学出版社

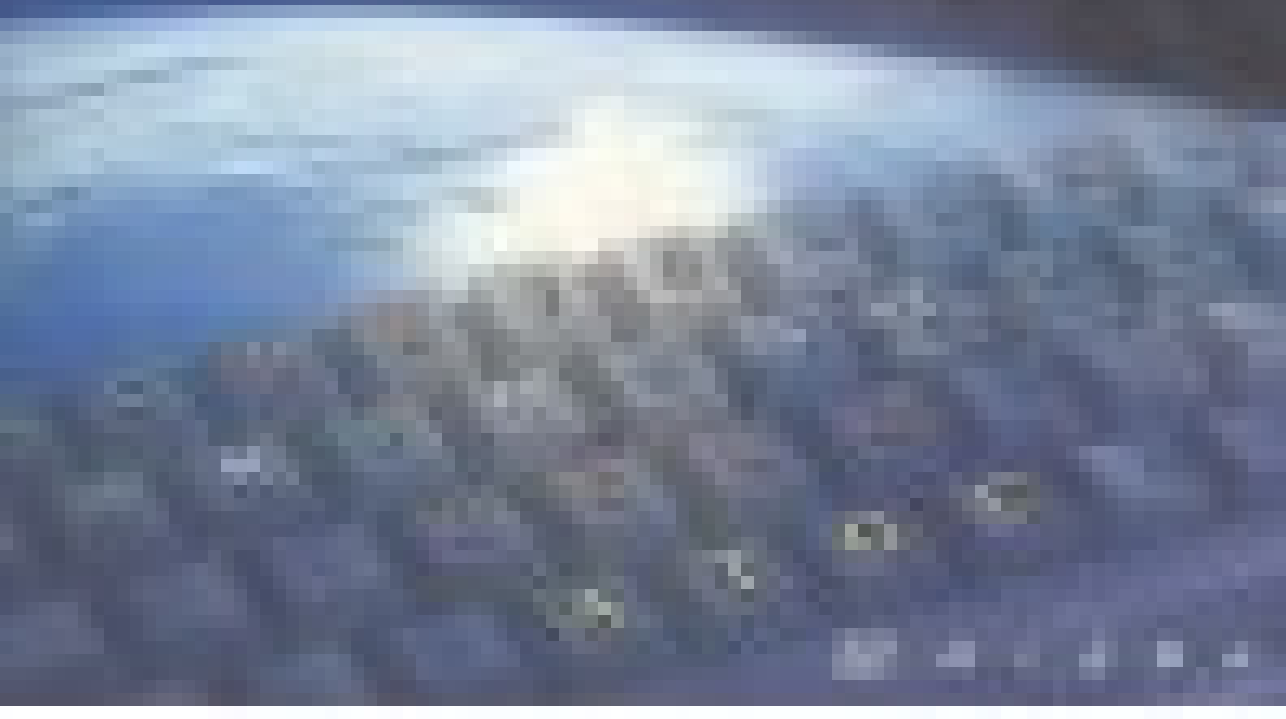
第 1 章 绪论 1

基因及其表达

第 2 章 基因工程 2

第 3 章 蛋白质工程 3

第 4 章 细胞工程 4



现代遗传学丛书

基 因 及 其 表 达

第二版

童克中 著

科 学 出 版 社

2002

内 容 简 介

本书取材于近期发表的原始论文和评论,而不以任何教科书为蓝本,以简要的形式全面介绍遗传的物质基础,遗传物质的组织结构,遗传密码,基因突变,基因组复制,基因重组、转录、剪接和编辑、翻译,原核基因表达的调节,真核基因的表达及其调节,基因组全序列等方面的最新成果;并提出许多值得进一步研究的问题。对于生物学教学、研究人员来说,阅读本书是了解分子遗传学最新进展的捷径。

本书可供生物学、医药学、农牧学等方面的科研人员、教师、研究生和年级大学生参考。

图书在版编目(CIP)数据

基因及其表达/童克中著,一2版,一北京:科学出版社,2001.2

(现代遗传学丛书/李汝祺、谈家桢主编)

ISBN 7-03-008499-3

I.基… II.童… III.①基因-遗传工程②基因表达 IV.Q786

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 08574 号

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>

源海印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1996年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2001年2月第 二 版 印张:21 1/4

2002年2月第四次印刷 字数:480 000

印数:10 001—13 000

定价:42.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

《现代遗传学丛书》序

《现代遗传学丛书》诞生于我国“科学的春天”。1978年,在中国遗传学会成立大会上,经科学出版社罗见龙、蒋伯宁先生提议,大会代表一致同意由我的老师——中国遗传学的先驱和奠基人之一李汝祺教授和本人主编这一套遗传学基础理论丛书,以供生命科学领域的科研人员、教师、研究生和高年级大学生阅读。根据当时的约定,本丛书的组稿原则是按学科发展的需要与可能,成熟一本列选一本。

本丛书的第一个分册是1981年出版的盛祖嘉教授编著的《微生物遗传学》,此书出版后曾经过修订再版,印数已超过27000册。紧接着,发育遗传学创始人之一李汝祺教授亲自完成的《发生遗传学》(上、下册)于1985年问世,被我国遗传学界誉为“中国遗传学的经典著作”。我和李汝祺先生曾请李竞雄院士撰写《植物细胞遗传学》,此书在1993年由李竞雄与宋同明二位教授合作完成,本丛书于世纪之交又出版了童克中、刘良式、盛志廉、陈瑶生和孟金陵等教授分别撰写的《基因及其表达》、《植物分子遗传学》、《数量遗传学》、《植物生殖遗传学》4个分册、受到读者的欢迎。今年内本丛书将出版张玉静教授主编的《分子遗传学》、童克中教授所著的《基因及其表达》第二版、吴常信院士主编的《动物遗传学》、盖钧镒教授主编的《植物数量性状遗传体系》、顾万春教授主编的《统计遗传学》,以及为推动遗传学出版物中符号的使用与国际接轨,由王金发教授主译的《TIG 遗传命名指南》等。接下来将出版的还有吴旻院士主编的《肿瘤遗传学》、印木泉教授主编的《遗传毒理学》、刘良式教授主编的《植物分子遗传学》第二版、杜若甫教授主编的《中国人群体遗传学》、陈竺和强伯勤院士主编的《基因组学》,以及盛祖嘉、陈永青和毛裕民教授编著的《微生物遗传学》第三版等等。藉本丛书扩大开本之际,特作此序,并感谢童克中教授为丛书封面的设计提出反映学科内涵的创意。

希望上述遗传学家的这些著作能引出我国年轻一代遗传学者层出不穷的佳作,为推动我国生命科学基础学科更加健康和迅速地发展,为我国的科技现代化作出应有的贡献。

童克中
2000/4/19

第二版前言

第一版交稿后,并未停止资料的收集,目的是为了出第二版。第一版出版之后,就以第一版为基础,进行增删修订工作。我并不主张第二次印刷。分子遗传学发展很快,有必要频频修订,再次印刷不能满足这样的要求。但本书第一版 1998 年第二次印刷 3000 本,仍然使我非常高兴。两次印刷 7000 册说明社会需求量还不错,也说明国内分子遗传学水平在提高。

据不完全统计,截至 2000 年 5 月底止,共收集到有关资料 1505 份,从中选出 591 份,补充到第二版中,选用率 39%。从各章新增资料多少来看,以基因突变、基因组复制、转录、翻译和真核基因的表达及其调节等方面发展较快;遗传密码、基因重组等方面的工作,因其难度大,进展较慢;原核基因表达的调节工作分散,不能一一细述;本书第一版第十章第七节“剪接”、第八节“编辑”因篇幅较长,进展较快,从原第十章中抽出,加以扩展,独立成为第二版中的第八章。 Φ X174、 λ 噬菌体基因组全序列发表以来,基因组全序列分析的工作在各方面进行,已知的质粒、病毒基因组全序列不计其数,线粒体基因组全序列近 200 种,叶绿体基因组也有十几种,人、玉米、水稻、拟南芥基因组全序列也在分析之中。为了使读者对基因组全序列分析有一个大体的了解,本书增加了新的一章(第十二章),专门讨论 22 种细菌以及酿酒酵母、秀丽新小杆线虫(可简称秀虫)、果蝇等三种真核生物的基因组全序列。有些人以为分析了基因组全序列,便知道了该生物的建筑蓝图,就了解这种生物。其实不然,分析了梅毒病原菌苍白密螺旋体的基因组全序列之后,对其毒性从何而来,竟毫无所知。英国桑格尔中心和美国圣路易斯基因组序列分析中心组织了 266 名研究人员,分析了秀虫基因组全序列,作者们自称只不过为研究秀虫生物学提供了一个平台。某一基因组全序列分析可能是前无古人,后无来者的工作,但了解基因组全序列的生物学意义可能需要以后长期的努力。

照目前的健康状况看,第三版似乎仍有希望。凭着对分子遗传学进一步怎样发展的浓厚兴趣,凭着图书馆近在咫尺的方便条件,凭着退休后的闲散生活,我有优越的条件踟躅于章句之间。只要图书馆新刊上架,一个月之后,其中有关内容,必然反映在修订稿中,而且表头、图注、文献、索引一应俱全。出版单位如有意出版,只要稍加编辑,就可发排。

虽然我事必躬亲,但第二版的完成仍得力于我家人的协助:女婿教我怎样使用电脑;儿子帮助我从互联网络上查阅资料,并复印一些难得的文献;女儿给我打印某些中文材料;老伴全面负责照顾第三代,我才得以摆脱;外孙、孙子虽然只知顽皮捣乱,但也给我带来许多乐趣。我在此对他们表示感谢。

童克中

2000 年 5 月 30 日

第一版前言

1982年以来,著者在中国科学院研究生院讲授分子遗传学课程,每学年80学时。本人授课不以任何教科书为蓝本,而取材于各种期刊近期发表的学术论文,旁及各种评论、专著,编成详细提纲约300打字页,分发学生。此提纲每年进行一次增、删,力求保持一个“新”字。由于每年修改提纲、每年授课,对分子遗传学的最新发展,自信是比较熟悉的。但本人并无意整理成书。分子遗传学的发展如此迅速,分子遗传学著作的寿命必然很短。以多病之躯,要在短时间内手写这么多短命的文字,令人望而却步。1991年国家自然科学基金委员会《遗传学发展战略》调研小组邀请参加撰写遗传学发展战略调研报告,分工由本人负责遗传物质的组织结构和基因表达的调节两章。由于当时没有规定每章篇幅的长短,一写写了约八万言。这就是本书第一章遗传的物质基础、第二章遗传物质的组织结构、第七章转录、第九章翻译、第十章原核基因表达的调节、第十一章真核基因的表达及其调节等6章的骨架;以后逐年增加资料。1994年7月在杭州开会,再次研究分工,并且规定每一篇章大致字数,结果由本人负责的两章,总共不过二万言。我以前搭的架子显然失之过大,干脆加一把劲,一气写成遗传密码(本书第三章)、基因突变(第四章)、基因组的复制(第五章)和基因重组(第六章)等4章,和前6章合并,包括了分子遗传学的全部重要内容,成为这本小书。国内从事分子遗传学教学、研究的人员很多,但未必都有充裕的时间关心分子遗传学各方面的发展。对于这样的读者来说,本书提供了一条捷径,使你只要花很短时间,就可以了解分子遗传学的最新发展。本书的优点是简要;缺点也在于简要,没有多用图表、没有多作解释;但只要稍加留意,都是可以理解的。

本书由国家自然科学基金委员会《遗传学发展战略》项目拨款资助出版,我在此表示由衷的感谢!

童克中

1995年5月29日

目 录

《现代遗传学丛书》序

第二版前言

第一版前言

第一章 遗传的物质基础	(1)
第一节 DNA 作为遗传物质	(1)
第二节 RNA 作为遗传物质	(1)
第三节 蛋白质可以作为遗传物质吗?	(3)
第二章 遗传物质的组织结构	(7)
第一节 C 值	(7)
第二节 遗传信息重叠现象	(9)
第三节 割裂基因	(10)
第四节 可动基因	(12)
第五节 基因丰余	(16)
第六节 操纵子	(16)
第七节 基因的精细结构	(17)
第八节 染色质	(19)
第九节 线粒体基因组	(22)
第十节 叶绿体基因组	(24)
第三章 遗传密码	(27)
第一节 摆动	(27)
第二节 扩展的反密码子假说	(28)
第三节 “副密码子”	(29)
第四节 起始密码子	(33)
第五节 终止密码子	(34)
第六节 密码子使用	(36)
第七节 密码子中的密码	(39)
第八节 异常密码子	(41)
第九节 遗传密码的起源和进化	(41)
第四章 基因突变	(49)
第一节 自发突变	(49)
第二节 DNA 损伤的修复	(57)
第三节 呼救(SOS)系统	(62)
第四节 化学诱变	(64)
第五节 诱变的特异性问题	(65)

第六节 “适应性突变”	(66)
第七节 动态突变	(67)
第八节 反义核酸	(68)
第五章 基因组复制	(72)
第一节 单股 DNA 基因组	(72)
第二节 细菌基因组	(74)
第三节 T 奇数噬菌体	(81)
第四节 酿酒酵母	(83)
第五节 动物基因组	(90)
第六节 SV40	(92)
第七节 腺病毒	(94)
第八节 反转录病毒	(96)
第九节 乙型肝炎病毒	(97)
第十节 单股 RNA 病毒	(97)
第十一节 呼肠孤病毒	(99)
第十二节 线粒体基因组	(99)
第十三节 高等植物和叶绿体基因组	(100)
第十四节 其他基因组	(101)
第六章 基因重组	(105)
第一节 参与同源重组的蛋白质	(105)
第二节 同源重组的主要途径	(116)
第三节 染色体内重组	(118)
第四节 位置特异性重组	(119)
第五节 转座	(121)
第六节 抗体基因的体细胞重组	(124)
第七章 转录	(127)
第一节 转录酶	(127)
第二节 转录因子	(130)
第三节 启动子	(139)
第四节 转录	(145)
第八章 剪接和编辑	(157)
第一节 I 类、II 类和一般核 RNA 类内含子	(157)
第二节 tRNA 内含子	(168)
第三节 pre-rRNA 的加工	(170)
第四节 蛋白质剪接	(172)
第五节 编辑	(176)
第九章 翻译	(183)
第一节 核糖体 RNA	(183)
第二节 核糖体蛋白质	(190)

第三节	tRNA	(192)
第四节	蛋白质因子.....	(196)
第五节	翻译.....	(199)
第六节	poly(A)尾	(207)
第七节	翻译错误.....	(210)
第十章	原核基因表达的调节.....	(219)
第一节	转录调节.....	(219)
第二节	翻译调节.....	(225)
第十一章	真核基因的表达及其调节.....	(234)
第一节	低甲基化.....	(234)
第二节	组蛋白的变化.....	(235)
第三节	激活蛋白.....	(237)
第四节	阻抑蛋白.....	(241)
第五节	调节蛋白的七巧板式结构.....	(243)
第六节	基因表达的时空控制.....	(246)
第七节	植物基因的光诱导表达.....	(249)
第八节	翻译调节.....	(250)
第十二章	基因组全序列.....	(257)
第一节	流感嗜血菌.....	(257)
第二节	生殖道枝原体.....	(259)
第三节	集胞蓝细菌.....	(259)
第四节	詹氏甲烷球菌.....	(260)
第五节	酿酒酵母.....	(263)
第六节	肺炎枝原体.....	(264)
第七节	幽门螺杆菌.....	(266)
第八节	大肠杆菌.....	(268)
第九节	嗜热自养甲烷杆菌.....	(272)
第十节	枯草杆菌.....	(274)
第十一节	闪烁古生球菌.....	(276)
第十二节	布氏疏螺旋体.....	(278)
第十三节	风产液菌.....	(280)
第十四节	堀越氏火球菌.....	(282)
第十五节	结核分枝杆菌.....	(283)
第十六节	苍白密螺旋体.....	(285)
第十七节	砂眼衣原体.....	(287)
第十八节	普氏立克次氏体.....	(289)
第十九节	秀丽新小杆线虫.....	(291)
第二十节	肺炎衣原体.....	(293)
第二十一节	海栖热袍菌.....	(293)

第二十二节 耐放射异常球菌..... (294)

第二十三节 空肠弯曲杆菌空肠亚种..... (297)

第二十四节 脑膜炎奈瑟氏球菌..... (298)

第二十五节 果蝇..... (299)

第二十六节 小结..... (302)

附录 I 氨基酸的简写和符号..... (304)

附录 II 核苷一字母符号..... (305)

附录 III 通用遗传密码表..... (306)

索引..... (307)

第一章 遗传的物质基础

第一节 DNA 作为遗传物质

DNA 作为遗传物质有许多优点,其中最主要的是:①信息量大^① 可以缩微;②表面互补、电荷互补,双螺旋结构说明了精确复制的机理;③核糖的 2' 脱氧,在水溶液中稳定性好;④可以突变,以求进化;⑤有 T 无 U,基因组得以增大,而无 C 脱氨基成 U 带来的隐患。然而,如果 DNA 是最初的遗传物质,那么由于 DNA 复制需要酶,而酶是蛋白质,蛋白质又是由 DNA 的核苷酸序列编码的,这就成了一个鸡生蛋、蛋生鸡的问题。20 世纪 80 年代发现 RNA 拟酶,这个问题才得到解决。

第二节 RNA 作为遗传物质

已知生物体内有 12 种 RNA。其中催化 RNA(cRNA)是 RNA 拟酶和其他 RNA 自我催化分子;基因组 RNA(genome RNA, gRNA)是遗传物质;指导 RNA(guide RNA, gRNA)是指导 RNA 编辑的小 RNA 分子(参阅第八章第五节);信使 RNA(mRNA)由 DNA 转录而来,为蛋白质合成的氨基酸序列编码;mRNA 样非编码 RNA,其转录、加工方式同 mRNA,但不翻译为蛋白质,已知这类 RNA 有 20 多种,详情请向 <http://www.man.poznan.pl/5 SData/ncRNA/index.html> 查询,例如人的 Xist RNA 和 X 染色体的 XIST 结合,使此 X 染色体失去转录活性;核糖体 RNA(rRNA)是核糖体的组分;转移 RNA(tRNA)是翻译 mRNA 遗传密码的译员;tmRNA 既是 tRNA,又是 mRNA,翻译时一身二任(参阅第九章第七节);端粒酶 RNA(telomerase RNA)是真核染色体端粒复制的模板;信号识别颗粒(signal recognition particle, SRP)RNA 是 SRP 的组分,与细胞内蛋白质的运转有关;小分子核 RNA(snRNA)是剪接体的组分(参阅第八章第一节);小分子核仁 RNA(snoRNA)参与 rRNA 的加工(参阅第八章第三节),并指导 rRNA 上特异位点的甲基化或假尿嘧啶化(参阅第九章第一节)。

RNA 拟酶集遗传信息传递作用和酶学催化作用于一身,很可能是最初的遗传物质。在这个基础上,一个由 RNA 世界到 RNA 蛋白质世界,由 RNA 蛋白质世界到 DNA 世界的进化图景,已被科学界广泛接受。但 RNA 作为最初遗传物质的设想,仍然有许多疑难。其中最大的疑难是 RNA 本身的起源问题。根据有机化学家的意见,在模拟的前生物条件(prebiotic condition)下,合成核糖并非易事;G、A 合成比较容易,C、U 合成很难;即使有了核糖和 G、A、C、U 等碱基,D-核糖和碱基一起加热,得到的是 α -核糖核苷,而不是 RNA 中的 β -核糖核苷^[1];而且单核苷酸的非酶、无模板缩聚(反应)(polycondensation)也

^① 一个 1 kb 的基因,其可能的核苷酸排列顺序有 $4^{1000} = 10^{602}$ 种,而直径 10 亿光年的宇宙,其体积不过 10^{64} cm^3 或 $10^{108} \text{ \AA}^3$ (见 M. Eigen, *Steps Towards Life*, Oxford University Press, 1992)。

是个大问题;以多聚嘧啶为模板,可以合成多聚嘌呤;但以多聚嘌呤为模板,却很难合成多聚嘧啶。所以即使有了 RNA,仍然不能完成完整的一轮复制^[2]。

在早期地球逐渐干涸的海滨水坑或蒸发量大的咸湖中,可能有高浓度的尿素。在高浓度尿素条件下,氰基乙醛 (cyanoacetaldehyde, NCCH_2CHO) 与尿素反应,可以得到 30%~50% 的胞嘧啶^[3];胞嘧啶水解脱氨基可以生成尿嘧啶 (参阅第四章,第一节图 4-3)。这一反应为前生物条件下嘧啶的生成作出解释。然而在温度相当高的前生物条件下,胞嘧啶并不稳定,在 100℃ 时, $t_{1/2}$ 只有 19 天, (腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶在 100℃ 时, $t_{1/2}$ 相应为 1 年、1 年、12 年)^[4]。如果 RNA 是最初的遗传物质,那么这一生命进化过程应该在 100 年之内完成,而这是难以想像的。

关于前生物条件下自我复制体系是怎样产生的问题,也在进行研究^[5~7]。也许 RNA 并不是最初的复制体系,因为在前生物条件下, β -核糖苷-5'-磷酸极难形成。最初的复制体系虽然也根据 A:U、G:C 配对的原理,但彼此聚合不用磷酸二酯键,而用酰胺键 (amide bond),是肽核酸 (peptide nucleic acid, PNA),而非核糖核酸。用多聚胞嘧啶肽核酸 [polycytidine decamer of PNA (PNA- C_{10})] 为模板,在有 Na^+ 和 Mg^{2+} 的条件下,能使鸟嘌呤单核苷酸寡聚;用寡聚 RNA 为模板,也可以合成互补的肽核酸^[8]。将 RNA 中的呋喃型核糖 (五环糖) 改为吡喃型核糖 (六环糖),得吡喃糖苷 RNA (pyranosyl RNA, p-RNA); p-RNA 中碱基对比 RNA 更加稳定,不易形成多股结构,复制时易分易合;是前生物条件下遗传分子的首选分子^[9]。问题是吡喃糖苷也极难合成。在 RNA、p-RNA 和 PNA 三者之中 (图 1-1),哪一种是最初的复制分子;此前是否还有更简单的复制分子;都无法作答。

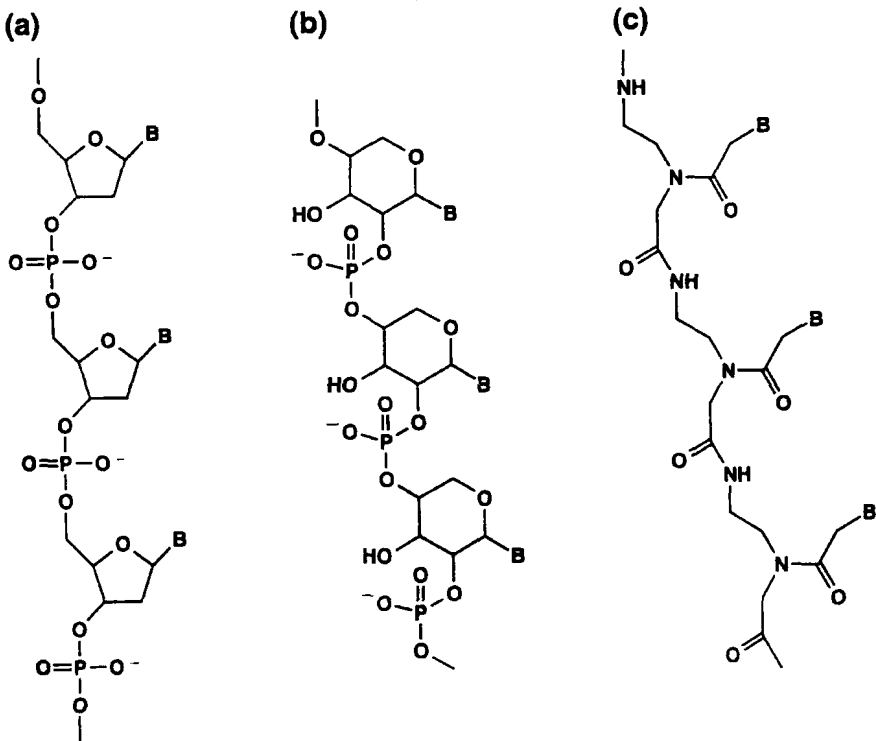


图 1-1 RNA 和可能的信息寡聚核苷酸类似物。(a)RNA (b)p-RNA (c)PNA.

有关 RNA 以后进化历程的研究工作,却正以稳健的步伐前进。指数富集配基系统进化法(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)正日趋完善。在 DNA 随机序列两端分别接上聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)的引物进行扩增;扩增后根据对某种配基的亲合力,或对某种底物的特异性,或某种催化活性进行选择。以选择所得的子代序列为模板,进行下一轮扩增。如此循环反复,可以得到新的有生物活性的序列。通过 SELEX 法选得的 DNA/RNA 可向 <http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/systems/selex/>^[9a] 查询。四膜虫 I 类内含子的自我剪接,要以 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 为辅基;以 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 或 Ba^{2+} 为辅基,能够正确折叠,但无剪接活性;用 SELEX 法经 8 代突变、扩增、选择,得到能以 Ca^{2+} 为辅基而且能自我剪接的、新的 RNA 拟酶。将 T4 噬菌体的 *sunY* RNA 拟酶的非保守部分去掉,酶活性失去,但在离体遗传选择条件下,又选得复活的 *sunY* 缺失突变体,其活性高于全长 *sunY*^[10]。从 RNA 随机序列中筛选到一种新的 RNA 拟酶,能把核苷酸的 3'-OH 连接到核苷酸的 5'-磷酸上,反应速度提高 700 万倍^[11]。以 RNA 的 ATP 结合结构域为基础,在其两侧加上随机序列,在这样的序列库中,筛选到大量具有多核苷酸激酶活性的 RNA 拟酶,能把 ATP- γ S 的 γ -硫代磷酸加到另一寡聚核糖核苷酸的 5'-OH 上,而且能多次催化,俨然是个真酶^[12]。又从 RNA 随机序列库中分离到许多 RNA 连接酶,其中之一的最小催化结构域只有 93 个核苷酸,另一个的催化活性接近于蛋白质酶,大多能多轮转化底物为产物,看起来像是真正的酶^[13]。将野生型基因的随机片段离体改组(shuffling),使蛋白质快速进化^[14]。酵母线粒体 *cob* 基因第一个 II 类内含子完成剪接第一步之后,能凭磷酸酐键提供的能量,把第一步剪接反应逆转;剪下的内含子能将 ssRNA 切断;能把 ssDNA 连接在 ssRNA 分子上,虽然其连接活力比 RNA-RNA 低 18 倍。这头一种活性说明 RNA 拟酶能利用单核苷三磷酸作为底物,这后两种活性说明在反转录酶出现之前,可以由 RNA 世界直接进入 DNA 世界^[15]。根据 RNA 拟酶设计的抗病毒药物,正在走向实用阶段^[16,17]。

以胸腺嘧啶 T 取代尿嘧啶 U 是 DNA 生物有别于 RNA 生物的重大步骤。胞嘧啶 C 经氧化脱氨基就成为 U。假如 DNA 也和 RNA 一样,没有 T 而只有 U,那末由 C 脱氨基而来的 U 和原有的 U 就无法区别,假李逵可以冒充真李逵,这样就不能保持遗传物质的稳定性。特别是像人这么大的基因组,其 DNA 总长度达 30 亿对碱基,C 脱氨基成 U 的现象并不罕见,任何一个细胞都不能承受 C→U 带来的严重后果。以 T 代 U 根除了这种潜在的灾难,因为尿嘧啶 DNA 糖苷酶可以灵敏地识别 DNA 中的 U 而随时将其剔除。由于 DNA 中有 T 无 U,所以 DNA 基因组可以大幅度扩增,生物体结构得以进化到高级、复杂的程度,才有可能出现人类。迄今已知的 RNA 生物,都是基因组小、结构简单的生物。

由 U 转变为 T 的代谢途径已经研究清楚。这条代谢途径充分说明 U 的出现在先,T 在后。DNA 中以 T 代 U 的进化历程尚不清楚,因为没有发现中间类型。迄今已知惟一含 U 的 DNA 生物是枯草杆菌噬菌体 PBS1,其基因组相当大,自发现至今已 40 年,是实验室常用的转导噬菌体,其遗传性稳定。惟一例外的是经常出现清亮噬菌斑,不知是否是由于 C 脱氨基成为 U 之故。

第三节 蛋白质可以作为遗传物质吗?

蛋白质因其缺乏遗传表面,而且遗传嗅觉不灵敏,不能作为遗传物质,早已成为定论。

prion(传染性蛋白质颗粒)问题对此带来一片疑云。把羊疯痒病(scrapie)、牛海绵状脑炎(bovine spongiform encephalopathy, BSE)、人库鲁(Kuru)症、克罗伊茨费尔特-雅各布(Creutzfeldt-Jacob)综合征、格-斯-沙(Gerstmann-Straussler-Scheinker)综合征的病原传染性蛋白颗粒(proteinaceous infectious particle)定名为 prion,为的是和类病毒、拟病毒相区别。prion 蛋白(prion related protein,简称 PrP)由宿主的基因编码。人 PrP 基因位于 20

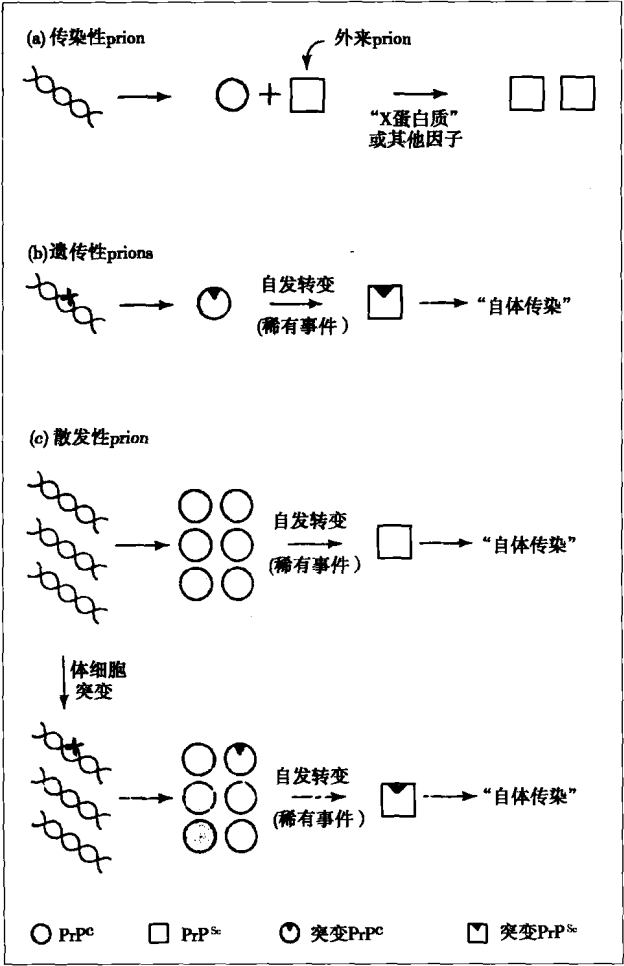


图 1-2 传染性蛋白质颗粒增殖的“惟蛋白质”模型。(a)PrP^C的模范作用把 PrP^C转变为 PrP^{Sc}。转变可能由于 PrP^{Sc}和 PrP^C直接相互作用,也可能有其他蛋白质参与其事。(b)毋需 PrP^{Sc}的“教唆”,遗传物质自发突变,产生的 PrP^C蛋白质构象不够稳定,转变为 PrP^{Sc},以后在大脑中自体传染。(c)由于体细胞突变,甚至由于偶然的因素,使野生型 PrP^C折叠成为病态的构象。(引自 R. Gabizon & A. Taraboulos, Trends Genet., 13:264~269,1997)

号染色体的短臂,鼠 PrP 基因位于 2 号染色体。健康人、畜的 PrP^C 其相对分子量为 33~35 kDa,对蛋白酶敏感、无传染性。而病人、病畜 PrP^{Sc}的 N 端比 PrP^C 约少 50 氨基酸,相对分子质量 27~30 kDa,抗蛋白酶,有传染性。迄今未见 prion 内有常量核酸。用种种降解核酸的办法提取传染性颗粒,传染性不会下降。据计算,即使残留有核酸,其长度也

不会超过 80 个核苷酸^[18]。传染时也不携带外源核酸^[19]。此病潜伏期有长、短之分,其传染有种属屏障,有不同的株系。潜伏期长短之不同,由突变氨基酸所处位置和突变的性质而定^[20]。种属屏障由氨基酸序列差异而来^[21,22]。PrP^{sc}不是单体而是多聚体,PrP^{sc}多聚体三维结构不同,是株系不同的原因^[23]。从十几年的研究结果来看,PrP^c转变为 PrP^{sc}是由于翻译后修饰之故^[24~26]。PrP^c以 α -螺旋为主,PrP^{sc}则多 β -片层;PrP^{sc}的 N 端剪短,增加 β -片层,但无损于传染性^[27]。PrP^c的原有功能不明^[28]。将小鼠编码 PrP^c的基因剔除(knock out),然后用传染性蛋白质颗粒侵染,在众多感染小鼠中,起码能活上 2 年,而且健康,无疯痒病征;PrP^c基因健在的小鼠,经传染性颗粒侵染后,半年之内,统统死亡^[29]。此实验充分证明 PrP^{sc}确由 PrP^c译后修饰而来,也排除了微量外源核酸的作用问题(图 1-2)。最近报道酵母线粒体伴娘蛋白 Hsp60(由核基因编码)缺失突变体中,输入的野生型 Hsp60 不能折叠、组装成为有功能的 14 聚体。共生蛋白(symbionin)和 GroEL(细菌 Hsp60)有 85%同源,能使叶绿体中未折叠的核酮糖二磷酸羧化酶亚基在离体条件下正确折叠起来^[30]。根据这些现象,可以推测病人、病畜的 PrP^{sc}唆使健康人、畜 PrP^c折叠、组装,使人、畜罹病。将人工合成的 PrP^c与天然的 PrP^{sc}混合,产生一种 PrP^c复合物,其许多特性都和 PrP^{sc}相似;加 2% 十二烷基肌氨酸钠(sarcosyl,即 sodium dodecyl sarcosinate)则不能形成这种复合物;只有 PrP^c而不加 PrP^{sc}也不能形成这种复合物^[31]。这种具有 PrP^{sc}许多特性的 PrP^c复合物是否有致病性,尚未进行研究。

无独有偶,酿酒酵母的蛋白质 Sup35p、Ure2p 以及鹅掌柄孢壳(*Podospora anserina*)的 Het-s 和 PrP^{sc}一样,也有传染性,也能聚集成为抗蛋白酶的凝聚体。将正常 Sup35p^{Prs}和先前已有的 PrP^{sc}样 Sup35p^{Prs}共同温育,只要添加适量的伴娘蛋白 Hsp104p,可使前者转变为后者;而且重复多轮,仍然保持传染活性^[32]。研究清楚其中道理,对了解哺乳动物 PrP^{sc}的增殖,将会提供有用的信息。

主要参考文献

- Orgel L E. in *Evolutionary Tinkering in Gene Expression*. 1989. 215~224, ed. M GranbergManago, Plenum
- Piccirilli J A. *Nature*, 1995, 376: 548~549
- Robertson M P and Miller S L. *Nature*, 1995, 376: 772~774
- Levy M and Miller S L. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 7933~7938
- Orgel L E. *Nature*, 1992, 358: 203~209
- Li T and Nicolaou K C. *Nature*, 1994, 369: 218~220
- Sievers D and von Kiedrowski G. *Nature*, 1994, 369: 221~224
- Bohler C et al. *Nature*, 1995, 376: 578~581
- Eschenmoser A. *Origin of Life and Evolution of the Biosphere*, 1997, 27: 535~553
- 9a. Ponomarenko et al. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28: 205~208
- Green R and Szostak J W. *Science*, 1992, 258: 1910~1915
- Bartel D P and Szostak J W. *Science*, 1993, 261: 1411~1418
- Lorsch J R and Szostak J W. *Nature*, 1995, 371: 31~36
- Ekland E H et al., *Science*, 1995, 269: 364~370
- Stemmer W P C. *Nature*, 1994, 370: 389~391
- Morl M et al. *Cell*, 1992, 70: 803~810
- Barinaga M. *Science*, 1993, 262: 1512~1514

17. Pan W et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:11509~11513
18. Kellings K et al. Phil Trans R Soc Lond B, 1994, 343:425~430
19. Prusiner S B. Phil Trans R Soc Lond B, 1994, 343:447~463
20. Carlson G A et al. Phil Trans R Soc Lond B, 1994, 343:363~369
21. Schatzl H M et al. J Mol Boil , 1995, 245:362~374
22. Kocisko D A et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:3923~3927
23. Bessen R A et al. Nature, 1995, 375:698~700
24. Prusiner S B. Science, 1991, 252:1515~1522
25. Carlson G A et al. Trends Genet , 1991, 7:61~65
26. Aiken J M. and Marsh R F. Microbiol Rev , 1990, 54:242~246
27. Baldwin M A et al. Phil Trans R Soc Lond B, 1994, 343:335~341
28. Collinge J et al. Nature, 1994, 370:295~297
29. Sailer A et al. Cell, 1994, 77:967~968
30. Hightower L E. Cell, 1991, 66:191~197
31. Kaneko R A et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:11160~11164
32. Kushnirov V V and Ter-Avanesyan M D. Cell, 1998, 94:1~4