

生命科学名著

细菌分子遗传学 (原书第五版)

Molecular Genetics of Bacteria (Fifth Edition)

[英] J.W. Dale S.F. Park 著

王凤阳 等 译



科学出版社



生命科学名著

细菌分子遗传学

(原书第五版)

Molecular Genetics of Bacteria

(Fifth Edition)

〔英〕 J. W. Dale S. F. Park 著

王凤阳 等 译

科学出版社

北 京

01302584

图字:01-2011-2240 号

内 容 简 介

本书是经典著作《细菌分子遗传学》的第五版(第一版于1989年出版),全书共十章。本书清晰透彻地阐述了细菌分子遗传学的基本概念、基本原理和研究方法,着重于从分子水平分析了细菌的遗传和变异机制。本书尤其注重经典理论和最新研究进展、实际应用的有机结合,内容翔实,实用性强。

本书可供微生物学、免疫学、遗传学等学科和相关领域的科研人员、教学人员及高年级本科生、研究生参考。

All Rights Reserved. This translation published under license. Authorized translation from the English language edition, entitled *Molecular Genetics of Bacteria*, Fifth Edition, ISBN 978-0-470-74185-6, by Jeremy W. Dale and Simon F. Park, Published by John Wiley & Sons. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyrights holder.

图书在版编目(CIP)数据

细菌分子遗传学(原书第五版)/(英)戴尔(Dale, J. W.), (英)帕克(Park, S. F.)著;王凤阳等译. —北京:科学出版社, 2013. 6
(生命科学名著)

书名原文: *Molecular Genetics of Bacteria* (Fifth Edition)

ISBN 978-7-03-037786-9

I. ①细… II. ①戴…②帕…③王… III. ①细菌-分子遗传学 IV. ①Q939.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 124134 号

责任编辑:岳漫宇 李 悦 / 责任校对:邹慧卿

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈 敬

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>

新科印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2013 年 6 月第一次印刷 印张:18

字数:403 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《细菌分子遗传学》译者名单

主 译 王凤阳 杜 丽 何洪彬

副主译 崔 克 张英霞 胡日查 廖承红 王洪梅

杨宏军 侯佩莉 孙玉成 满初日噶

杨雨辉 范泉水 成 鹰 张珈宁 雷 明

张冬琳 张晓茹 匡文华 焦寒伟 郝永昌

荣 辉 贾晓晓 史巧芸 郭蔚雨 祁 超

郭建全 邱 薇 张富强 黄雪英 胡金燕

审 校 范泉水 杨雨辉

序

众所周知,细菌分子遗传学是微生物学的一个重要分支。其内容不仅涉及细菌的遗传规律,也涵盖了细菌的代谢、生长及致病性等。其研究成果广泛应用于农业、工业和医学领域。近年来,我国的微生物学研究在国家有关部门和全体微生物学工作者的共同努力下,取得了一系列举世瞩目的成绩。但就整体而言,与国际先进水平之间还存在一定的距离,尤其是在细菌分子遗传学方面,还有待加倍努力。

“他山之石可以攻玉”,由 Jeremy W. Dale 等主编的 *Molecular Genetics of Bacteria* 原版书在微生物学领域具有很高的权威性。在第五版中,作者增加了近年来细菌分子遗传学研究的最新成果。该书对从事相关领域教学、科研工作的科技人员来说,无疑是一本十分难得的参考专著。王凤阳、杜丽、何洪彬等年轻学者是兽医微生物学研究领域的后起之秀,以其敏锐的专业洞察力与高度的职业责任感,在完成现任工作的同时,组织以博士为骨干的翻译团队,夜以继日地完成了本书的翻译,这既是他们为繁荣我国微生物学研究所做的贡献,又从一个侧面反映了他们的工作成绩与进步。作为年长于他们的兽医学同行,我由衷地为该书的问世而高兴,同时也为我国兽医事业后继有人而倍感欣慰。在此,我谨向他们表示由衷的祝贺!同时,我也想借此机会诚挚地期望今后有更多、更好的兽医微生物专业相关的编著和译著面世,以尽快迎来我国兽医学繁荣昌盛的春天,为我国的现代化建设做出更多更大的贡献。

军事医学科学院军事兽医研究所研究员 夏咸柱
中 国 工 程 院 院 士

主译自序

从1900年孟德尔遗传定律的重新发现至今,遗传学从经典遗传学、生化遗传学、微生物遗传学、分子遗传学发展到今天的基因组遗传学,研究对象也从果蝇、玉米等发展到真菌、细菌、病毒,以及小鼠等。作为以细菌为研究对象的分子遗传学学科,细菌分子遗传学不仅阐释了遗传学的一些基础原理,而且极大地推动了分子遗传学的发展。

作为从事微生物学研究的科研人员,接触、使用大肠杆菌、噬菌体已经有十几年的时间了。一直想对这些为研究工作做出很大贡献的“可爱的小家伙们”的“品性”做一个全面、系统的解释,可惜没有机会。*Molecular Genetics of Bacteria* (第五版)的翻译工作,可以使我们的翻译团队在传统细菌遗传学的基本框架下,加上分子遗传学、基因组学中新的研究成果,更深入、更全面地了解和认识它们。非常希望该书的中文译本出版后,能够为相关领域的读者的理论提高和实际工作提供更多的帮助。

Molecular Genetics of Bacteria (第五版)在以前版本的基础上,对于 σ 因子、反 σ 因子、反-反 σ 因子、与抗生素耐药有关的整合子等概念进行了更深入的阐述,代表了细菌分子遗传学领域在当今世界最前沿的研究水平。本书既可作为高等院校相关专业的研究生和高年级本科生的教材或参考书,也可供生物医学等相关专业的科研人员在工作中参考。

在整个翻译团队的共同努力下,本书历时两载,终于付梓,科学出版社的岳漫宇编辑、李悦编辑、莫结胜编辑功不可没,在此深表谢意。由于水平所限,书中难免有不妥之处,希望读者给予批评指正,以期在重印时更正。

主 译

2013年4月于海口

前 言

在第四版(2004 年出版)的前言中,我们提到,细菌遗传学的革命发端于基因克隆和测序,PCR 和微阵列,以及范围迅速扩大的基因组测序。这无疑会产生一种困惑,在没有忘掉经典遗传学理论的前提下,我们如何才能适应这些新技术及其所提供的激动人心的新信息呢?而这种困惑已经变得越来越尖锐。

的确,许多不再被使用的老的研究方法已经被放到史料中。但这无疑会存在“泼掉洗澡水的同时将孩子扔掉”的危险。我们不仅有必要对于这一学科如何发展到今天保持敏锐的洞察力,而且有必要充分认识这些方法对于在自然环境下细菌遗传学发挥作用时所具有的重要价值。遗传学不仅研究如何认识细菌,也要研究认识细菌过去如何进化,未来如何进化,以及如何适应时刻改变的环境。孤立地看,分子遗传学本质上是简单论,基因组测序和基因表达的全面分析,也仅是提供了基因的目录而已。最终,这些条目还要与生物体的整体行为发生关联,并能够阐释生物体之间如何作用,以及与环境如何作用。

基于此,我们采取了折中的方法,即进一步减少经典遗传学的篇幅,对一些新的技术进展和这些方法对于细菌行为研究的重要意义着以更多的笔墨。

一个需要进一步予以解释的概念是,何为细菌?显然,有两种不同类型的原核生物:细菌(bacteria)和古菌(archaea)。本书的大部分内容涉及固有的分类学观点的细菌,但有些方面也与古菌有关,尤其是当我们考虑到原核生物和真核生物的不同,偶尔使有些内容难以区分,对此,我们表示歉意。

和较早的版本一样,本书内容的取舍完全是作者的个人观点。非常希望本书能够适于非专业读者阅读,并且能够成功地引导他们进入到激动人心和迅速发展的分子遗传学领域以及令人陶醉的细菌世界。

Jeremy W. Dale
Simon F. Park

目 录

序

主译自序

前言

1 核酸的结构和功能	1
1.1 核酸结构	1
1.1.1 DNA	1
1.1.2 RNA	2
1.1.3 疏水作用	3
1.1.4 双螺旋的不同形式	3
1.1.5 超螺旋	4
1.1.6 变性与杂交	6
1.1.7 核苷酸链的方向	7
1.2 DNA 复制	8
1.2.1 解链和复性	9
1.2.2 复制保真;校对	9
1.3 染色体复制和细胞分裂	10
1.4 DNA 修复	13
1.4.1 错配修复	13
1.4.2 切除修复	14
1.4.3 重组(复制后)修复	14
1.4.4 SOS 修复	16
1.5 基因表达	16
1.5.1 转录	16
1.5.2 翻译	19
1.5.3 翻译后事件	23
1.6 基因组织	25
2 突变与变异	27
2.1 变异与进化	27
2.1.1 彷徨变异实验	28
2.1.2 影印平板法	30
2.1.3 细菌的定向突变	31

2.2 突变的类型	31
2.2.1 点突变	31
2.2.2 条件性突变	33
2.2.3 大片段 DNA 改变造成的变异	33
2.2.4 染色体外遗传因子及水平基因转移	34
2.3 重组	34
2.3.1 一般性(同源)重组过程的模型	34
2.3.2 重组过程中的酶	36
2.4 表型	36
2.4.1 表型修复	38
2.5 突变的机制	40
2.5.1 自发突变	40
2.5.2 化学诱变剂	42
2.5.3 紫外线照射	43
2.6 突变体的分离与鉴定	45
2.6.1 突变与筛选	45
2.6.2 影印平板法	46
2.6.3 其他类型突变株的分离	47
2.6.4 分子生物学方法	47
3 基因的表达调控	51
3.1 基因拷贝数	52
3.2 转录控制	52
3.2.1 启动子	52
3.2.2 终止子,衰减子及反终止子	60
3.2.3 诱导和抑制:调节蛋白	60
3.2.4 双组分调节系统	67
3.2.5 全局调节系统	69
3.2.6 群体感应	70
3.3 翻译控制	73
3.3.1 核糖体结合	73
3.3.2 密码子用法	74
3.3.3 应急反应	75
3.3.4 调节性 RNA	75
3.4 相位变异	82
4 噬菌体遗传学	83
4.1 噬菌体的结构	84
4.2 单链 DNA 噬菌体	85
4.2.1 ϕ X174	85

4.2.2 M13	87
4.3 RNA 噬菌体: MS2	87
4.4 双链 DNA 噬菌体	88
4.4.1 T4 噬菌体	88
4.4.2 λ 噬菌体	89
4.4.3 λ 噬菌体的裂解和溶源调控	94
4.5 限制和修饰	98
4.6 细菌对噬菌体攻击的抗性	100
4.7 互补和重组	100
4.8 噬菌体为何如此重要	102
4.8.1 噬菌体分型	102
4.8.2 噬菌体治疗	103
4.8.3 噬菌体展示	103
4.8.4 自然环境中的噬菌体	104
4.8.5 细菌毒力和噬菌体转化	105
5 质粒	107
5.1 质粒所决定的一些细菌特性	107
5.1.1 抗生素抗性	107
5.1.2 大肠杆菌素和细菌素	108
5.1.3 毒力决定簇	108
5.1.4 植物相关细菌的质粒	109
5.1.5 代谢活性	109
5.2 质粒的分子特性	110
5.2.1 质粒的复制和控制	112
5.2.2 分配	119
5.2.3 宿主范围	120
5.2.4 质粒不相容性	121
5.3 质粒的稳定性	122
5.3.1 质粒完整性	122
5.3.2 分配	123
5.3.3 生长率差异	126
5.4 与表型相关的质粒	127
6 基因转移	129
6.1 转化	129
6.2 接合	130
6.2.1 接合的机制	132
6.2.2 F 质粒	134
6.2.3 其他细菌的接合	135

6.3 转导	138
6.3.1 特异性转导	138
6.4 重组	140
6.4.1 重组的结果	140
6.4.2 位点特异性和非同源(异常)重组	142
6.5 嵌合基因和染色体的可塑性	142
7 基因组的适应性:可移动的基因和相位变化	144
7.1 插入序列	144
7.1.1 插入序列的结构	144
7.1.2 插入序列的出现	145
7.2 转座子	146
7.2.1 转座子的结构	147
7.2.2 整合子	149
7.2.3 ISCR 元件	151
7.3 转座的机制	151
7.3.1 复制性转座	151
7.3.2 非复制性(保守性)转座	154
7.3.3 转座的调节	154
7.3.4 转座元件引起的基因激活	155
7.3.5 Mu: 一种转座噬菌体	155
7.3.6 接合转座子	156
7.4 相位变化	156
7.4.1 简单的 DNA 倒位介导的变化	157
7.4.2 巢式 DNA 倒位介导的变化	159
7.4.3 淋球菌的抗原变异	160
7.4.4 滑链错配导致的相位变化	161
7.4.5 不同的 DNA 甲基化介导的相位变化	162
7.5 规律性成簇的间隔短回文重复	163
8 遗传修饰:细菌潜能的开发	165
8.1 菌株的改良	165
8.1.1 变异的产生	165
8.1.2 目标变异菌株的筛选	166
8.2 初级代谢产物的过量产生	166
8.2.1 简单途径	166
8.2.2 分支途径	167
8.3 次级代谢产物的过量产生	169
8.4 基因克隆	169
8.4.1 DNA 的剪切与连接	170

8.4.2	质粒载体	171
8.4.3	λ 噬菌体载体	174
8.4.4	大片段的克隆	175
8.4.5	M13 噬菌体载体	176
8.5	基因文库	176
8.5.1	基因组文库的构建	177
8.5.2	基因文库的筛选	178
8.5.3	PCR 产物的克隆	179
8.5.4	cDNA 文库的构建	180
8.6	克隆基因的表达	181
8.6.1	表达载体	181
8.6.2	新基因的获得	182
8.6.3	其他的细菌宿主	184
8.6.4	新疫苗	186
8.7	基因技术的其他应用	186
9	细菌研究的遗传学方法	187
9.1	代谢途径	187
9.1.1	互补	187
9.1.2	营养共生	188
9.2	微生物生理学	189
9.2.1	报道基因	190
9.2.2	染色质免疫沉淀	191
9.2.3	细胞分裂	192
9.2.4	移动性和趋化性	193
9.2.5	细胞分化	194
9.3	细菌毒力	197
9.3.1	细菌致病的全面机制	197
9.3.2	毒力基因的发现	198
9.4	特异性突变	204
9.4.1	基因替代	204
9.4.2	反义 RNA	205
9.5	分类学、进化和流行病学	206
9.5.1	分子分类	206
9.5.2	GC 含量	206
9.5.3	16S rRNA	206
9.5.4	变性梯度凝胶电泳和温度梯度凝胶电泳	208
9.5.5	应用 PCR 进行诊断	208
9.5.6	分子流行病学	209

10 基因组的基因定位及其他	214
10.1 基因定位.....	214
10.1.1 接合分析.....	214
10.1.2 基因文库.....	216
10.1.3 限制作图和脉冲场电凝胶电泳.....	217
10.2 DNA 序列分析.....	217
10.2.1 Sanger 测序法.....	218
10.2.2 染料终止法测序.....	220
10.2.3 焦磷酸测序.....	221
10.2.4 大规模平行测序.....	221
10.3 基因组测序.....	223
10.3.1 基因组测序策略.....	223
10.3.2 功能相关的序列.....	224
10.3.3 宏基因组学.....	228
10.4 比较基因组学.....	229
10.4.1 微阵列.....	231
10.5 基因表达分析.....	232
10.5.1 转录分析.....	232
10.5.2 翻译分析.....	236
10.6 代谢组学.....	238
10.7 系统生物学和合成基因组学.....	239
10.7.1 系统生物学.....	239
10.7.2 合成基因组学.....	239
10.8 结论.....	240
A 补充书目	241
B 常用缩写	245
C 词汇表	249
D 酶及其他蛋白质	261
E 基因	265
F 标准遗传密码	269
G 菌种	271

1 核酸的结构和功能

在阅读本书时,基本的分子生物学知识,尤其是对于核酸和蛋白质的结构和合成的了解是必要的。因此,本章仅对一些相关的概念进行了回顾,同时强调了那些对理解后面章节内容尤为必要的某些重要特性。

1.1 核酸结构

1.1.1 DNA

细菌的遗传物质为双链 DNA,尽管噬菌体(感染细菌的病毒,见第 4 章)的遗传物质可能是双链 DNA、单链 DNA 或 RNA。DNA 的组成包括 2'-脱氧核糖(经磷酸基团连接形成骨架)和 4 种杂环的碱基:两种嘌呤[腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)]和两种嘧啶[胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)](图 1.1)。在一个脱氧核糖的 5'位置与下一个脱氧核糖的 3'位置之间,糖基经磷酸二酯键连接(图 1.2),而某一个碱基连接到脱氧核糖的 1'位置。恰恰是这 4 种碱基的排序携带了遗传信息。

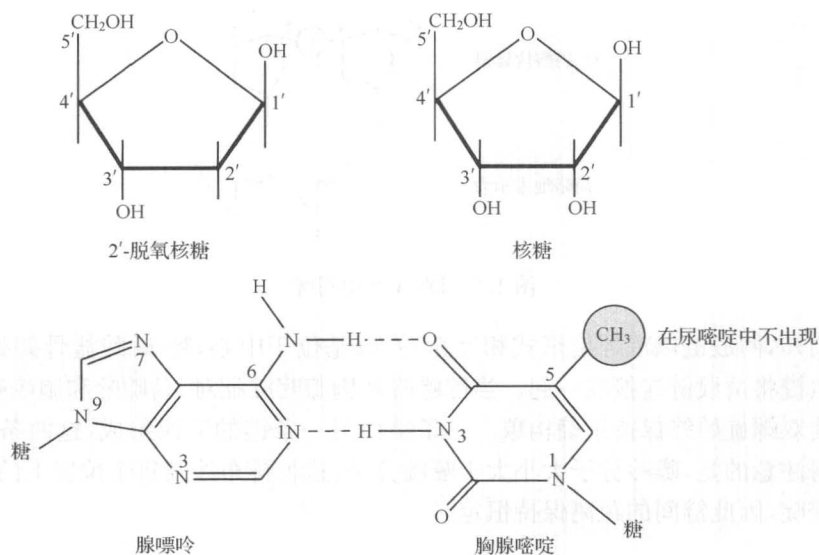


图 1.1 DNA 和 RNA 基本组成结构

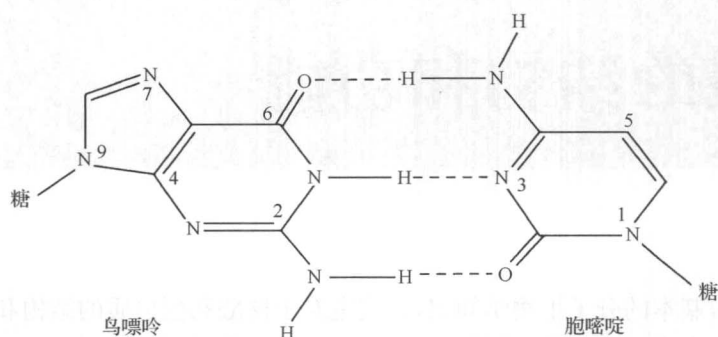


图 1.1 DNA 和 RNA 基本组成结构(续图)

RNA 含有核糖而非脱氧核糖,尿嘧啶而非胸腺嘧啶

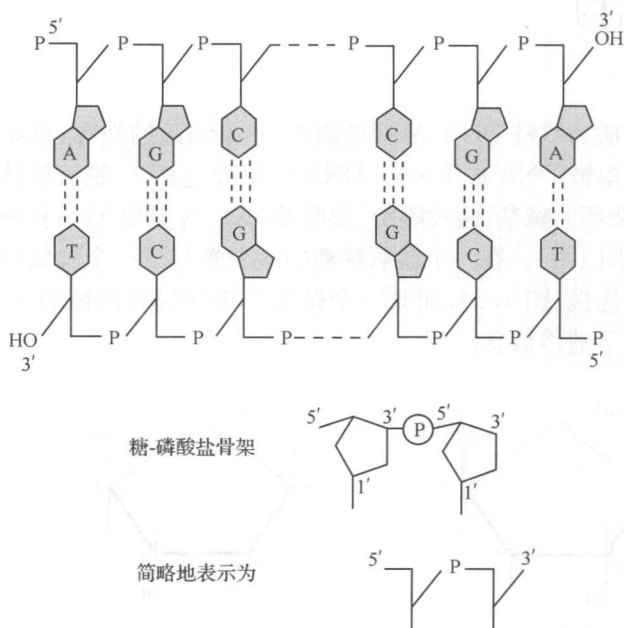


图 1.2 DNA 结构图解

众所周知,两股链以双螺旋形式相互扭转,碱基位于中心,糖-磷酸盐骨架处于外侧。碱基间的氢键将两股链连接在一起。当腺嘌呤和胸腺嘧啶配对、鸟嘌呤和胞嘧啶配对时,碱基排布使双螺旋始终保持正确构象。一条链由另一条链的镜像组成,这两条链被称为互补。值得注意的是,嘌呤分子大小大于嘧啶分子,这种排布涉及每个位置上的一种嘌呤对应一种嘧啶,因此链间的距离保持恒定。

1.1.2 RNA

与 DNA 的结构不同, RNA 包含核糖,却不包含脱氧核糖,包含尿嘧啶,却不包含胸腺嘧啶(图 1.1)。通常情况下,仅由于没有合成互补链, RNA 被描述为单链。 RNA 没有

阻止其形成双螺旋的固有结构：一条 RNA 链可以与一条互补的 RNA 链配对(杂交)，或是与一条互补的 DNA 链配对。一条单链 RNA 甚至可以自身折叠形成双链区，特别是转移 RNA(tRNA)和核糖体 RNA(rRNA)都能形成碱基配对区的复杂方式。RNA 通过碱基配对形成的二级和三级结构，也能影响基因的表达，这将在第 3 章进行更详细的讨论。

1.1.3 疏水作用

尽管遗传学家强调两条 DNA 链间氢键的重要性，但这不是影响 DNA 结构的唯一作用力。碱基的疏水性使之趋向于疏离水相环境。通过碱基的堆叠可以部分达到这一效果(图 1.3)。两条链中碱基间疏水作用使双链结构更加稳定。氢键不仅将两条链连在一起，而且使互补碱基紧密相连，发挥其疏水作用。然而，碱基间的氢键尤为重要，更主要的原因是其确保了两条链间碱基配对的特异性。

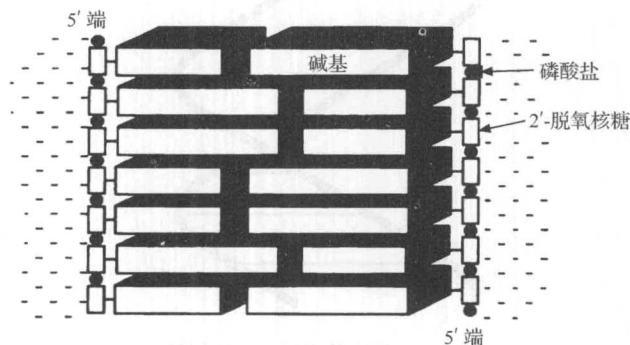


图 1.3 DNA 中碱基疏水作用

疏水碱基堆叠在双螺旋的中心，降低它们与水的联系

虽然碱基是疏水的，在水中很难溶解，但核苷酸易溶于水，主要因其骨架的亲水性，特别是带负电荷的磷酸基高度密集。疏水的碱基位于中心，与水隔离，亲水的磷酸基暴露在外，这将有利的双螺旋结构的形成。

1.1.4 双螺旋的不同形式

对 DNA 结构的全面认识是相当复杂的，应考虑周围水的自身作用，其他溶质和溶剂的影响作用。因此，从某种程度上讲，DNA 结构可以根据这些条件发生改变。在体外条件下，发现了两种主要的结构形式。Watson 和 Crick 结构指的是 B 构象，即每圈螺旋含 10 个碱基对的右手螺旋(图 1.4)。在特定条件下，分离到的 DNA 可以采取替代形式，被称为 A 构象，即更加紧密的、每圈螺旋含 11 个碱基对的右手螺旋。在细胞内，DNA 更倾向于形成 B 构象，但每圈螺旋大约含 10.4 个碱基对(欠旋)。

特定的 DNA 序列，尤其是那些包含交替的 G 和 C 残基的序列更趋向于形成左手螺旋，即 Z 构象(由于糖-磷酸盐骨架是一个 Z 型结构，而不是 B 构象通常显示的曲线型)。虽然最初发现合成的寡核苷酸为 Z 构象，细胞中发现的天然 DNA 可在短距离内或暂时

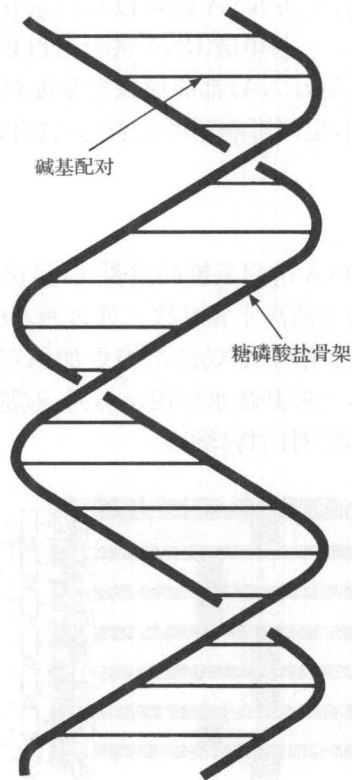


图 1.4 B 构象 DNA 结构图解

这两条反向平行的糖磷酸链构成右手双螺旋,伴随中心的碱基对,通过疏水作用和氢键连接相结合

采用左手螺旋结构。左手螺旋结构向右手螺旋结构的转换对于该区域内基因的表达具有重要影响。

1.1.5 超螺旋

在细胞内,DNA 双螺旋进一步缠绕形成超螺旋。图 1.5 是一个超螺旋的简单演示,学生可以很容易地进行操作。将一条纸带的末端完整旋转一圈(纸带的同一面的两个末端均面向自身),现在看起来就像图 1.5(a)显示的形式,然后将两末端放在一起,构象将呈现出图 1.5(b)中的样子,即超螺旋的一种简单形式。值得注意的是,不仅是一条纸带变成超螺旋,而且卷曲程度也发生了改变(在例子中没有出现完全卷曲)。如果将两端拉伸,双螺旋的卷曲也不会完全消失,只是会变为一种不同的形式。如果再次将两端拉开,将会变回到图 1.5(a)所显示的形式。

与螺旋相关的 3 个参数包括:缠绕数(T)、链环数(L)、超螺旋数(W)。缠绕数是双螺旋的螺旋数,而超螺旋数(即超螺旋程度的估量)可看作双螺旋在一特定方向自身交叉的次数。由于构象的变化,这两个参数也发生变化。在图 1.5(a)中,有一次缠绕($T=1$)但无超螺旋($W=0$),而在图 1.5(b)中,没有缠绕($T=0$),双螺旋自身交叉一次($W=1$)。作