

遗传学丛书

分子遗传学

盛祖嘉 沈仁权 编著



复旦大学出版社

遗传学丛书

分子遗传学

盛祖嘉 沈仁权 编著

复旦大学出版社

内 容 提 要

本书是遗传学丛书之一。它系统地阐述分子遗传学的基本原理和方法,反映该学科的新进展。全书共八章,包括原核生物的基因组、真核生物的基因组、遗传重组、DNA损伤修复和基因突变、DNA复制、转录、DNA的加工、转录后的调控;还有附录介绍几种离体诱变、大细胞法、足迹法、核酸酶SI定位法和操纵子融合等基本方法。

本书可作为分子遗传学课程的教材或参考书,也可供生物学科各专业教师和科研工作者参考。

分 子 遗 传 学

盛祖嘉 沈仁权 编著

复旦大学出版社出版

(上海国权路 579 号)

新华书店上海发行所发行 复旦大学印刷厂印刷

浙江上虞汤浦印刷厂排版

开本 350×1168 1/32 印张14 $\frac{1}{2}$ 插页 0 字数 412,000

1988年7月第1版 1988年7月第1次印刷

印数1—A, 5000

ISBN7-309-00121-4/Q·04 定价: 3.00元

序

1953年, J.D.Watson和F.H.C.Crick提出了DNA双螺旋结构模型, 这是生命科学研究历程中的一个具有划时代意义的里程碑。这一模型对遗传学发展具有深远影响, 它不仅使遗传学研究从此深入到分子水平, 而且奠定了现代遗传学的基础, 进一步推动和影响着生命科学各个学科的飞速发展。目前, 遗传学科已成为生命科学领域中最活跃和最引人注目的一门带头学科。

三十余年来, 现代遗传学无论在理论研究, 还是在生产应用方面, 都取得了一系列重大突破, 尤其是七十年代初重组DNA技术的建立和发展, 为遗传学发展走上产业化道路奠定了基础。遗传工程的兴起, 使人类有可能按照自己的意愿和需要, 来直接操纵遗传物质, 有目的地改造各种生物的遗传组成及至建立新的遗传特性。遗传工程已经和将对人们的日常生活产生巨大的影响, 在当代人类社会中发挥重要作用。今天, 以遗传工程为主体的生物工程技术已同微电子技术、能源技术一起, 成为关系到人类生存和社会进步的世界高技术领域的重要支柱。

众所周知, 遗传学研究在我国曾几度波折, 历经沧桑, 有过一段坎坷曲折的历程。随着我国“四化”建设的步伐, 遗传学研究逐渐走上

健康发展的道路,改革开放政策的实施,更推动着我国的遗传学研究走向世界。目前,遗传学研究在我国已得到广泛的开展,某些领域还达到了国际先进水平。然而,面对世界新技术革命的潮流,我们必须清醒地认识到我国科学技术发展中还有薄弱环节;而要改变这一切,跻身于世界科技强国之列,首要的战略措施就是必须抓紧人才的培养,这在任何国家都是一样的。造就和培养一大批具有高水平的科学家是我国科学技术实现现代化的体现和保证。因此,作为生命科学带头学科的遗传学,就更要求造就一大批一流的遗传学家,为现代遗传学的发展、为遗传工程和生物技术在我国广泛开展服务,这是一项有战略意义的重要措施。

就是在这种形势下,复旦大学出版社为了加速我国遗传学人才的培养,适应国内的遗传学教学的需要,特约请了复旦大学遗传学研究所和国内其他遗传学专家撰写《遗传学丛书》各分册。在这些论著中,作者不仅详细介绍了遗传学各个分支领域的基本理论和基础知识,还充分反映了最新的研究成果和进展,力求内容新颖、资料丰富、文笔流畅。这套丛书对遗传学专业的大学生、研究生和正在从事遗传学和相关领域的教学、科研工作者无疑是一套水平较高的专业参考书。我相信,这套丛书的出版必将对我国蓬勃发展的遗传学事业起积极的推动和促进作用,为我国科学技术现代化的早日实现作出应有的贡献。

谈家桢

1988年1月于上海复旦大学遗传学研究所

作者的话

分子遗传学是通过对于生物大分子的研究，特别是以离体研究来阐明生物的遗传与变异规律的学科。为什么分子遗传学手段日渐为人们所重视而广泛应用于遗传学研究呢？这是因为几乎任何一个通过一般遗传学研究得来的结论都可以另作解释，而最后的判断往往得取决于分子遗传学研究结果。

例如，大肠杆菌在有乳糖存在条件下才合成 β -半乳糖苷酶。普遍接受的一种解释是：*lacI* 基因编码一种阻遏蛋白，阻遏蛋白作用于乳糖操纵子而使不接触乳糖的细菌的 *lacZ* 基因处于不转录状态，因而不产生 β -半乳糖苷酶；乳糖的存在使阻遏蛋白失去功能，从而使 *lacZ* 基因处于转录状态，于是 β -半乳糖苷酶便得以合成。不过，这一现象也可作另一种解释：大肠杆菌细胞中经常合成一种内源诱导物，它可以诱导 *lacZ* 基因的转录，可是野生型细胞中同时经常地合成 *lacI* 基因所编码的蛋白质，这种蛋白质能破坏内源诱导物而使 *lacZ* 基因处于不转录状态，乳糖能和 *lacI* 基因所编码的蛋白质相结合而使它丧失功能，于是内源诱导物得以作用于乳糖操纵子而使 *lacZ* 基因编码的 β -半乳糖苷酶得以合成。

这后一种解释比前一种解释复杂。如果两种解释都可以用来说明

同一现象,那么较为简单的解释往往便被接受。可是,并没有理由认为较为简单的解释必然是正确的。

细胞中没有发现过内源诱导物,这一事实可以用来否定后一种解释。不过,这是一个反面证据,而反面证据不是最有力的证据。

在这种情况下,正面证据往往可以由分子遗传学研究提供。按照前一解释,应该预期 *lacI* 基因编码的蛋白质可以和乳糖操纵子 DNA 结合,这一结合阻止转录的进行;乳糖可以和 *lacI* 基因产物结合,这一结合阻止它和乳糖操纵子 DNA 结合,从而使转录得以进行。这些预测在离体实验中确实都得到了证实。这就为前一种解释提供了无可置疑的证据,从而使人们普遍接受这一解释。

本书是在复旦大学研究生基础课《分子遗传学》的基础上写成的,它与微生物遗传学和基础生物化学两门课程的内容紧密联系而又尽量避免重复。作为一门基础课的教材,在内容上力求较为全面并偏重基础,同时要求限制在不太大的篇幅内,使读者可在较短时间内了解这一学科的全貌,为从事研究工作和阅读文献打下基础。另外对于一些关键性的发现则扼要叙述发现的经过和所用的方法,以启发思考,提高解决实际问题的能力。

分子遗传学作为一种研究手段已被广泛应用于遗传学甚至生物学的各个领域(例如发育生物学、进化生物学、细胞生物学等等)。本书着重讨论分子遗传学的基本概念而避免与各个专门领域中的分子遗传学研究内容过多的重复。

本书共分八章。第一和第二两章讨论原核生物和真核生物的基因组,着重讨论转座因子和基因组的不固定性。第三和第四两章讨论遗传学的两个基本问题——重组和突变的分子基础。第五至第八章讨论 DNA 复制、转录调控、转录后加工和翻译调控,这几章的内容可以说是分子遗传学的核心内容,也是中心法则的展开。

本书以讨论遗传学规律和原理为出发点,所以取材不限于某一类生物。可是,分子遗传学的许多研究都较早在原核生物中进行,而且在许多领域中至今仍然以原核生物方面的研究领先,所以为了便于阐明

规律和原理,在一些章节中往往以原核生物为主,但也尽可能介绍真核生物方面的新进展。

盛祖嘉 沈仁权

1987年2月于复旦大学

目 录

序.....	1
作者的话.....	1
绪论.....	1
第一章 原核生物的基因组.....	5
第一节 概貌.....	5
第二节 转座因子.....	8
1. 原核生物中的转座因子的发现和检出	8
2. 转座因子的类别	11
3. 转座因子的结构特性	12
4. 转座因子的遗传学效应	13
5. 转座机制的活体研究	18
6. 转座机制的离体研究和转座模型	21
7. 转座因子和染色体基因	25
8. 转座因子在遗传学中的应用	27
第三节 鞭毛相转变和噬菌体 Mu 的寄主专一性转变.....	31
1. 鞭毛相转变的活体研究	33
2. 鞭毛相转变的离体研究	35

3. Mu-G 倒位	39
第四节 原核生物基因组和生物进化	42
第二章 真核生物的基因组	45
第一节 重复序列和基因家族	45
1. 重复序列	45
2. 基因家族	50
第二节 基因扩增	57
1. 发育阶段中的基因扩增	57
2. 生理适应中的基因扩增	58
第三节 转座因子	59
1. 酵母菌的转座因子	60
2. 果蝇的转座因子	65
3. 玉米的解离因子	68
第四节 酵母菌的接合型转变	71
第五节 免疫球蛋白基因多样性的来源和染色体重排	79
第六节 核基因组、线粒体基因组和叶绿体基因组	88
第七节 真核生物基因组和生物进化	90
第三章 遗传重组	92
第一节 噬菌体的同源重组	94
1. 烈性噬菌体 T4 的同源重组	94
2. 温和噬菌体 λ 的同源重组	96
第二节 细菌的同源重组	103
1. 转化过程中的同源重组	103
2. 细菌接合过程中的同源重组	105
3. <i>rec</i> 系统的活体研究	107
4. <i>rec</i> 系统的离体研究	111
第三节 λ 噬菌体的非同源重组	114
1. 整合和切离的活体研究	114
2. 整合和切离的离体研究	116

第四节 真核生物的染色体间同源重组	123
1. 交换和交叉	123
2. 减数分裂中的基因转变	124
3. 染色体内重组	129
第四章 DNA 损伤修复和基因突变	133
第一节 避免差错的 DNA 损伤修复	134
1. 光复活作用和切除修复	134
2. 重组修复	137
3. <i>N</i> -糖苷酶和 DNA 损伤修复	138
4. 校读作用	139
5. 交联的修复	140
第二节 避免差错的 DNA 损伤修复和基因突变	141
第三节 倾向差错的 DNA 损伤修复	144
1. SOS 基因	144
2. SOS 反应	150
第四节 倾向差错的 DNA 损伤修复和诱发突变	156
1. 研究系统	156
2. SOS 反应和诱发突变	159
3. SOS 反应和癌变	164
第五节 自发突变	168
1. SOS 反应和自发突变	168
2. 碱基置换热点	169
3. 移码热点	172
第六节 SOS 反应和生物进化	173
第五章 DNA 复制	175
第一节 DNA 复制突变型	176
1. DNA 复制突变型的筛选	177
2. 慢停和快停突变型	182
第二节 复制的发动	186

1. 复制起点的位置和复制方向	186
2. 复制起点的结构	189
3. 细胞膜和 DNA 复制的发动	195
4. DNA 复制发动的活体研究	200
5. DNA 复制发动的离体研究	207
6. 复制发动模型	209
7. 复制发动的其他途径	211
第三节 DNA 链延长	214
第四节 DNA 复制的终止	217
第五节 质粒的复制	221
1. 负控制	222
2. 正控制	223
3. 分配功能	226
4. 不亲和性	227
第六节 真核生物的 DNA 复制	231
第六章 转录调控	236
第一节 启动子和转录调控	236
1. 原核生物的启动子和转录调控	236
2. 真核生物的启动子和转录调控	253
3. 启动子和基因工程	274
第二节 转录的终止	276
1. 终止子结构	277
2. 影响终止的突变	280
3. Rho 蛋白与终止作用	281
4. 终止机制和极性突变	282
5. 抗终止作用	284
第三节 转录的弱化	287
1. 弱化作用的发现	288
2. 前导区和弱化作用	290

3. 前导区的一级结构	293
4. 弱化机制和弱化模型	295
5. 原核生物中弱化作用的普遍性	299
第四节 λ 噬菌体的转录调控	303
1. λ 噬菌体简介	304
2. λ 噬菌体的启动子和操纵基因的结构	306
3. CI 蛋白和 Cro 蛋白	310
4. λ 噬菌体转录的调控	315
第七章 RNA 的加工	325
第一节 原核生物中 RNA 的加工	325
1. tRNA 的加工	325
2. rRNA 的加工	327
3. mRNA 的加工	328
第二节 真核生物中 RNA 的加工	329
1. rRNA 的加工	329
2. mRNA 的加工	330
第三节 断裂基因和前体 RNA 的剪接	335
1. 断裂基因	335
2. 前体 RNA 的剪接	341
3. RNA 加工和基因表达	352
第四节 内含子的编码功能	356
1. 酵母菌呼吸突变型的多效性	356
2. 内含子表达模型及其实验依据	359
第八章 翻译调控	363
第一节 翻译水平上的调控	363
1. 稀有密码子的调控	363
2. 重叠基因的调控	364
3. 高级结构的调控	369
4. 翻译阻遏的调控	371

5. micRNA的调控	373
6. poly(A) 的调控	376
7. 代谢产物的调控	378
第二节 翻译后的调控	379
1. 信号顺序	379
2. 翻译后的蛋白质修饰	388
附录	390
一、离体诱变——缺失	390
二、离体诱变——插入	391
三、定位诱变	392
四、Charon 1	393
五、大细胞法	394
六、操纵子融合	395
七、足迹法	398
八、离体诱变——碱基置换	399
九、核酸酶S1定位法	400
参考文献	402

绪 论

分子遗传学是借助于生物大分子的研究来阐明生物的遗传和变异规律的遗传学分支学科。经典遗传学的主要研究课题是基因的传递规律，而分子遗传学的主要研究课题是基因的功能。分子遗传学是在微生物遗传学基础上发展起来的新兴学科。

就它的理论基础来讲，分子遗传学的三个基石是DNA双螺旋模型、一个基因一种酶假设和操纵子模型。它们或是以微生物作为研究对象，或者是在微生物遗传学研究中提出的。

DNA双螺旋模型于1953年由J.D. Watson和F.H.C. Crick所提出。这一模型的核心是核苷酸的氢键配对，而基因的复制和转录都是DNA分子的这一特性的反映，所以一般认为这一模型的提出是分子遗传学的开始。

一个基因一种酶假设于1941年由G.W. Beadle和E.L. Tatum所提出。这一假设提出了基因的蛋白质编码功能。分子遗传学的早期研究集中三个方面：基因和蛋白质的线性对应关系的验证，遗传密码之谜以及遗传信息通过转录和翻译而成为蛋白质的一级结构这一过程。因此可以说分子遗传学是在全面论证一个基因一种酶假设的过程中逐渐成长起来。

操纵子模型于1961年由J. Monod和F. Jacob所提出。它在一个基因一种酶假设的基础上指出了基因可分为结构基因和调节基因,并且提出乳糖操纵子负控制模型,使基因功能的研究不断地深化。这一深化过程体现在四个方面:(1) 基因调控机制的多样化:操纵子模型从分解代谢扩充到合成代谢;从负控制到正控制;从操纵子到调节子;从个别物质的代谢到全局性调控;从通过阻遏蛋白的基因调控到弱化子等等。(2) 从原核生物中的基因调控研究逐渐转向真核生物的基因调控研究。在酵母菌等低等真核生物中已经有类似于原核生物的基因调控的报道,可是在高等生物中这方面的知识还十分贫乏。(3) 从代谢作用中的基因调控向个体发育中的基因调控研究发展,这方面的研究工作正在逐渐开展起来。(4) 基因调控研究推动了生物大分子间特别是DNA和蛋白质之间的相互作用的研究。看来今后若干年内各种形式、各种层次上的基因调控研究仍然将是分子遗传学的一个重要课题。

分子遗传学的一些重要的研究手段同样来自以微生物为材料或者微生物遗传学研究。生物大分子的特性决定在它的变化多端的一级结构,所以生物大分子特别是DNA的一级结构的测定是分子遗传学的重要研究手段。分子遗传学的另一种重要的研究手段是重组DNA技术或基因克隆技术。依赖于基因克隆技术可以有效地进行核苷酸顺序分析,可以鉴定基因产物,可以取得大量的基因产物,可以有效地进行基因功能分析,也包括在某一特定个体发育阶段中表达基因的分离和它的功能的研究。重组DNA技术建立在基因载体(包括质粒和病毒)和限制性内切核酸酶的研究的基础上,它们都来自微生物遗传学研究。此外,分子杂交技术也是分子遗传学的常用的重要手段。经典遗传学中的常用研究手段例如突变型筛选、基因定位、互补测验等也都是分子遗传学中的常用研究手段。

分子遗传学扎根于微生物遗传学,它的早期的研究工作大多取材于微生物,在许多方面大大地推进了对于遗传和变异规律的认识,其中包括对于基因组的不固定性的认识、DNA复制和它的调控、转录和翻译过程的细节、基因突变的热点、DNA损伤修复和基因突变的关系、

重组的分子机制等等。在这基础上分子遗传学特别在以下几个方面正在继续深入和发展：

1. 在原核生物的分子遗传学研究已经相当深入的情况下真核生物的分子遗传学研究蓬勃地开展起来，特别是一些只出现在真核生物中的生命现象的研究，例如分子免疫遗传学研究、癌基因研究等。虽然总的来讲分子遗传学研究的重点已经逐渐转向真核生物方面，可是原核生物的研究至少在三个方面仍然充满活力：（1）在真核生物中一时还难以着手的方面，例如重组的分子机制；（2）与发酵有关的遗传工程研究；（3）原核生物所特有的重要的生命现象，例如生物固氮的分子遗传学研究。

2. 从比较简单的代谢作用的分子遗传学研究逐渐转向复杂的生命现象（例如个体发育）的分子遗传学研究。

3. 分子遗传学研究逐渐渗透到过去不属于遗传学范畴的领域中去。激素的作用机制过去认为纯属于动物生理学范畴，可是从分子遗传学角度来看，它涉及基因激活问题。免疫反应过去认为也是生理学问题，可是从分子遗传学角度来看，它涉及许多遗传学问题。曾经有人把遗传学称为隔代的生理学，从分子遗传学角度来看，许多当代的生理学问题也是遗传学问题。

4. 基础理论研究很快地转变为生产力，遗传工程是典型的例子。微生物为对象的遗传工程逐渐成熟的时候，真核生物的遗传工程研究（植物育种和基因治疗）正积极开展。

分子遗传学是在经典遗传学基础上发展起来的，它的发展线索随处可见。基因组是一个古老的概念，经典遗传学和分子遗传学中关于基因组的认识最重要的变化是由认为基因组是固定的转变为认为基因组是不完全固定的。转座因子的发现在这里起着主要的作用，可是不固定性还表现在其他方面。本书的第一和第二章就以基因组的不固定性的讨论为主要内容。

遗传重组和基因突变是遗传学中的两个古老的课题。在人们知道遗传物质是 DNA 以前便进行了大量的有关染色体交换方面的研究。