

生命科学考研指南

# 分子生物学

精要·题解·测试

向本琼 等编著

第二版

- 梳理各章所有知识点及重点、难点
- 解析典型例题，汇集大量练习题
- 收录考研全真模拟题及试题



化学工业出版社

生命科学考研指南

# 分子生物学

精要·题解·测试

向本琼 等编著

第二版



化学工业出版社

·北京·

## 图书在版编目 (CIP) 数据

生命科学考研指南：分子生物学精要·题解·测试/  
向本琼等编著. —2 版. —北京：化学工业出版社，2018. 8

ISBN 978-7-122-32317-0

I. ①生… II. ①向… III. ①生物化学-研究生-入学  
考试-自学参考资料 IV. ①O5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 115238 号

---

责任编辑：傅四周 梁静丽  
责任校对：边 涛

装帧设计：关 飞

---

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 装：中煤（北京）印务有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 15¼ 字数 458 千字 2018 年 9 月北京第 2 版第 1 次印刷

---

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

---

定 价：49.00 元

版权所有 违者必究

## 编著人员

第一章~第五章 向本琼

第六章、第七章 井 健

第八章~第十章 李 森

第十一章 向本琼 井 健 李 森 (排名不分先后)

第十二章 骆 静

# 《《 前 言 》》

员人普海

本书第一版自 2006 年出版以来，深受广大读者和考研者的欢迎。本书第一版编写的蓝本依托的是当时国内使用率极高的优质教材——2002 年高等教育出版社出版的朱玉贤等主编的《现代分子生物学》（第 2 版），但近十多年有关分子生物学的研究方法与科研成果日新月异，朱玉贤等主编的《现代分子生物学》教材也从第 2 版升级到目前的第 4 版，且在第 4 版中新增了较多的新进展和内容。为此以第 4 版为蓝本推出本书是应学科发展之需，可为广大读者和考研者学习分子生物学提供更好的指导，也可以作为各种层次人员的自学与复习参考书及青年教师的教学参考书。

本书第二版继承了第一版简明、实用、易于普及的编写宗旨和编写风格。第二版修订进一步完善了第一版中的知识点，删除了一些不合理的内容，新增了《现代分子生物学》（第 4 版）中的分子生物学技术与原理、人禽流感病毒和 SARS 病毒、基因组与比较基因组学等新内容，补充近几年的考研试题。

由于我们的水平有限，不妥疏漏之处难免，希望读者在使用过程中，对本书中的不当之处，提出批评指正。

编著者  
2018 年 5 月

# 《《 第一版前言 》》

“国运昌则学风炽。”社会对高学历人才的需求正在不断增加，并且随着素质教育的开展和“以人为本”教育观的不断深入，近年来参加研究生考试选拔的同学越来越多。通过考研，有利于梳理专业知识，获得新的机会以深化本专业学习或调整自己的专业，提高或扩展自己的知识层次。毕竟人才的高层次和科研的高层次才能造就国家的高层次！

分子生物学作为 21 世纪的前沿科学，一直在与时俱进，与时俱进！其学科进展十分迅速，科研方法与成果日新月异，对从事该专业人员的基础知识面、学习能力和科研素质都提出了相当高的要求。该专业的研究生招生考试，虽然因招生单位的不同有不同的题型结构，但有一个共同点，就是考查的内容大致分为两部分：一部分是考查考生对本专业基本理论知识的掌握情况，这可以通过名词解释、选择题、填空题、判断题、简答题等题型来实现；另一部分是考查对基本理论知识的运用，一般来说，常常设计几道大的论述题，但却有别于教材中的复习思考题，其最大的不同之处就在于这种论述题通常与当前学术理论研究有关。专业课考试的目的之一是考查考生进行学术研究的潜力，如果不能对问题进行有条理的科学分析就不能得到较高的分数。而且，考生如果对现实问题和本专业的学术研究不了解，也难以适应将来的学习和研究工作，因为研究生阶段的学习与本科生阶段的学习最大的不同就在于前者具有更强的研究性质。

具体来说，考生要全面扎实地掌握基本理论知识，这意味着除了熟练掌握各知识点之外，还要注重各部分基本理论知识的内在联系，将基本理论知识有机地联系起来；应该熟悉通常的出题方式和解答规范；应该对专业理论文章有一定的了解，从这些文章中能了解到有的一些什么现实问题正在讨论中，有的一些什么观点，从而初步掌握如何对一个个问题展开科学的分析。

本书试图在有限的篇幅内，在考生有限的复习时间里，对以上提到的关键点提供一些帮助。对每一个重要的分子生物学专业内容，本书均在概括总结的基础上给出了重要的知识点、精点解析、练习题、模拟试题等。建议考生在复习的初期利用一定的时间对课程所有的内容进行一番梳理，以使书中章节的大概内容都在脑中留有印象，然后结合试题分析，掌握命题的重点，并将其再与教材结合，以作为复习的重点。在复习的熟记阶段要通过反复地背记来熟练掌握专业课的知识，此阶段需理清知识脉络，并结合试题检验自己的复习成果，以进一步加强对知识点的印象。在最后冲刺阶段，要对考试的重点及模拟题、历年试题的答题要点进一步地熟练，从中掌握分析试题的方法，熟悉如何运用已掌握的知识来正确地回答问题。

“工欲善其事，必先利其器。”希望本书能成为考生们在通往成功的道路上的有力工具。

本书也可以作为相关专业学习人员的自学与复习参考书，并可供教师教学参考之用。

由于编著者水平有限，很难概全，书中的不足之处敬请各位读者批评指正。

向本琼

2006 年 8 月

# 《《 目 录 》》

导论——如何学好分子生物学 .....	1
第一章 绪论 .....	3
第二章 染色体与 DNA .....	6
第三章 生物信息的传递（上）——从 DNA 到 RNA .....	24
第四章 生物信息的传递（下）——从 mRNA 到蛋白质 .....	37
第五章 分子生物学研究方法 .....	52
第六章 原核基因表达调控 .....	90
第七章 真核基因表达调控 .....	115
第八章 疾病与人类健康 .....	140
第九章 基因与发育 .....	161
第十章 基因组与比较基因组学 .....	180
第十一章 自我检测分子生物学模拟试卷 .....	199
第十二章 硕士研究生入学分子生物学相关试题选编 .....	214





## ——如何学好分子生物学

1953年4月25日在英国的“*Nature*”杂志上刊登了美国J. D. 沃森和英国F. H. C. 克里克在英国剑桥大学合作的结果——DNA双螺旋结构的分子模型。这一成就后来被誉为20世纪以来生物学领域最伟大的发现，也被认为是分子生物学诞生的标志。几十年以来，分子生物学研究空前迅猛的发展揭示了生命本质的高度有序性和一致性，其原理、方法和成果渗透到几乎所有的生命科学分支，全面推动了生命科学的发展，大大加深了人类对生命现象和本质的认识，同时引起、支持和继续带动了生物技术产业的蓬勃发展。

分子生物学是研究核酸、蛋白质等生物大分子的形态、结构特征及其重要性、规律性和相互关系的科学，是人类从分子水平上真正揭示生物界的奥秘，由被动地适应自然界转向主动地改造和重组自然界的学科。其目标是从产生基本细胞行为类型的各种分子的角度，来理解其生长、分裂、分化、运动和相互作用的五种现象，力图完整地描述细胞大分子的结构、功能和相互联系，从而理解为什么细胞及生物体要采取这种方式。

分子生物学的研究及发展贯穿着三条基本原理：构成生物体各类有机大分子的单体在不同生物中都是相同的；生物体内一切有机大分子的建成都遵循共同的规则；某一特定生物体所拥有的核酸及蛋白质分子决定了它的属性。

分子生物学所研究的不外乎四个方面：DNA重组技术；基因表达调控研究；生物大分子的结构与功能；基因组、功能基因组与生物信息学研究。为了完成这些研究，已发展及正在发展大批实验方法。这些方法提供了研究大分子物化性质的途径，使得人们能够对分子或大分子的特征（少量的或微量的）进行测量和观察。其应用极大地提升了研究人员发现大分子的新特征和功能的能力，也极大地推进了人们对蛋白质和核酸结构特征的理解。有一些人因为突破性方法的发明获得诺贝尔奖。

分子生物学的历史虽然短暂，但追踪其发展脉络，我们却可以清晰地看到精彩故事背后的应用要求、理论需求及科研思路。分子生物学家几乎将这些思路作为每天收集数据、解释说明、下结论以及设计其他试验的基础：①一个机制或过程起作用的方式往往是最简单、最有效的。②通过比较进化的不同物种的分子过程或相似机制以获得对分子机制的深入理解。③在阐明一个分子机制的过程时，常常对时间选择、化学平衡和组分空间的流动进行定量评估，来确定一个提出的机制或假说是否可行。④常用图表或卡通形式制作解释复杂假说的模型，且会由于解释新的实验结果的需要修改模型。⑤将在简单系统中得到的现象解释，加以放大用于更复杂系统以帮助理解分子机制或过程。⑥列出对某一特定现象的所有合理解释，通过直接试验用排除法得到最后不能被排除的推论。⑦将一个过程分解为最简单的组分加以研究即所谓解构研究法是该学科的基本趋势，细胞功能及高度有序的生物学现象可以按照分子过程理解，分子结构和功能的细节及概括对分子生物学的研究非常重要，对单个分子各个方面的分析，为大量实验室提供了关键点，每个实验室都遵循类似的解构研究理论。

随着学科研究的深入，浩如烟海般的既有成果又有理论的知识精华，大量的观点、想法和共识，构成了所谓的“分子生物学概念”。这些概念将众多的细节联系起来，并给予初学者将大



量的各种分子结构与功能完全不同的方面连接或联系的一些标准,也给予专业研究人员建立更深层次理解的起点。学习掌握这些成果和概念,是分子生物学学习的主要内容。在这个学习过程中能够深入理解分子生物学的目标、研究思路及研究方法;增强分析思考能力;懂得并熟悉分子生物学技术;全面了解生命科学研究领域及应用领域对分子生物学研究的需求;同时也为其他生命科学分支的学习建立起点和基础。但如此多的内容需要学习者很好地分配学习时间,选择好的教材和参考书目。顺沿学科发展历史和阶段,从各阶段应用和理论需要点出发,泛读和多角度思考研究思路,精读研究结果,必背研究结论、概念和理论等知识点,结合其他课程了解并熟悉应用到的研究技术。经过一段学习,要回顾并自我总结,参考教科书可能给出的概念线路图或自己画出的“大图”,整理出清晰的知识节点。

要在分子生物学学科取得好成绩,除了在课本上下功夫,理解并掌握其基本规律外,还要善于跟踪和研究最新的科技文献,了解国内和国际发展现状,有何理论研究和/或实际应用的需求,目前有何学术热点等。从历史知其然,从发展趋势知其所以然。所谓“顺理成章”,这是懂得并学好分子生物学或其他学科的关键。

分子生物学的发展从来就离不开分子生物学技术的迅猛发展与革命。了解、熟悉和掌握这些技术,对于理解学科研究思路和成就,把握学科动态,应用学科知识至关重要。应该多学、多思考,最重要的是要多进实验室,利用一切可以利用的机会多实践,结合所学内容和思考内容,尝试设计试验方案加以讨论和验证,从而巩固所学,并且学以致用,提高学习兴趣、能力和成绩。

# 第一章

## 绪论

### 【学习目标和要求】

了解分子生物学的基本概念、发展简史、主要研究内容及其发展展望。

### 【知识点】

#### 1. 分子生物学

分子生物学是从分子水平研究生物大分子（核酸、蛋白质等）的结构与功能从而阐明生命现象本质的科学，主要指遗传信息的传递（复制）、保持（损伤和修复）、基因的表达（转录和翻译）与调控。是人类从分子水平上真正揭开生物世界的奥秘，由被动地适应自然界转向主动地改造和重组自然界的基础学科。

#### 2. 分子生物学发展简史

分子生物学是在 1847 年由 Schleiden 和 Schwann 提出“细胞学说”的基础上逐步发展的，它的发展过程分为孕育阶段（1820~1950 年）、创立阶段（1950~1970 年）和发展阶段（1970 年以后）。

#### 3. 分子生物学的三条基本原理

构成生物体有机大分子的单体在不同生物中都是相同的；生物体内一切有机大分子的建成都遵循着各自特定的规则；某一特定生物体所拥有的核酸及蛋白质分子决定了它的属性。

#### 4. 分子生物学的研究内容

包括以下四个方面：DNA 重组技术；基因表达调控研究；生物大分子结构功能研究——结构分子生物学；基因组、功能基因组与生物信息学研究。

#### 5. 分子生物学的发展展望

21 世纪是生命科学世纪、生物经济时代，基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、生物信息学、系统生物学、合成生物学等已成为新的热门领域。

### 【习题】

1. 详细列举分子生物学的发展历程。
2. 简述分子生物学的主要研究内容。

### 3. 什么是遗传学的中心法则和反中心法则?

#### 【参考答案】

#### 1. 分子生物学的发展历程主要分为三个阶段。

##### 第一阶段 孕育阶段 (1820~1950年)

1847年, Schleiden 和 Schwann 提出“细胞学说”。

1865年, 孟德尔发表了他的“植物杂交试验”一文, 首次阐述了生物界有规律的遗传现象。提出了“遗传因子”的概念。

1869年, F. Miescher 首次从莱茵河鲑鱼精子中分离 DNA。

1900年, 孟德尔遗传规律被证实, 成为近代遗传学基础。

1910年, Morgan 提出染色体的基因遗传理论, 基因存在于染色体上。进一步将“性状”与“基因”相偶联, 成为现代遗传学的奠基石。

1944年, O. Sward T. Avery 证明基因就是 DNA 分子, 提出 DNA 是遗传信息的载体。

1957年, Heinz Fraenkel-Conrat 和 B. Singre 的杂合病毒实验——烟草花叶病毒的感染和繁殖过程证实 RNA 也是重要的遗传物质。

##### 第二阶段 创立阶段 (1950~1970年)

1953年, Watson 和 Crick 提出 DNA 双螺旋结构模型。

1954年, Meselson 和 Stahl 验证了 DNA 半保留复制。

1962年, Watson、Crick 与 Wilkins 共享诺贝尔生理或医学奖。

1957年, A. Kornberg 从大肠杆菌中发现了 DNA 聚合酶 I。

1958年, Crick 提出中心法则; Meselson 和 Stahl 证明 DNA 半保留复制, 半保留复制是遗传信息能准确传代的保证, 是物种稳定的分子基础。



1959~1960年, S. Uchoa 发现 RNA 聚合酶和信使 RNA (mRNA), 并证明 mRNA 决定蛋白质分子中的氨基酸序列; Kornberg 实现了试管内细菌细胞中 DNA 的复制。

1961年, Nirenberg 破译了第一个遗传密码; F. Jacob 和 J. Monod 提出了调节基因表达的操纵子模型。

1964年, C. Yanofsky 和 S. Brenner 等人证明, 多肽链上的氨基酸序列与该基因中的核苷酸序列存在着共同的线性关系。

1965年, S. W. Holley 完成了酵母丙氨酸 tRNA

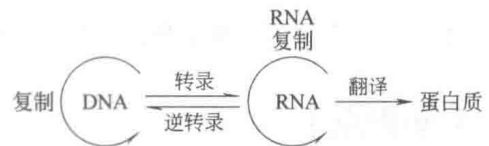
的全序列测定; 科学家证明细菌的抗药性通常由“质粒”DNA 所决定。

1966年, M. W. Nirenberg、S. Ochoa、H. G. Khorana 和 F. H. C. Crick 等人破译了全部遗传密码。

1968年, Nirenberg、Holley 和 Khorana 因解读了遗传密码及其在蛋白质合成方面的技能而分享诺贝尔生理或医学奖。

##### 第三阶段 发展阶段 (1970年以后)

1970年, H. O. Smith、K. W. Wilcox 和 T. J. Kelley 分离了第一个限制性核酸内切酶; H. M. Temin 和 D. Baltimore 从 RNA 肿瘤病毒中发现逆转录酶, 完善了遗传学的中心法则。



1972~1973年, H. Boyer 和 P. Berg 等发展了 DNA 重组技术, 于 1972 年获得第一个重组 DNA 分子, 1973 年完成第一例细菌基因克隆。

1975~1977年, F. Sanger 与 A. Maxam、W. Gilbert 等人发明了 DNA 序列测定技术。1977 年完成了全长 5387bp 的噬菌体  $\phi$ X174 基因组测定。

1977年, Boyer 等首次在大肠杆菌中生产由人工合成基因表达的人生长激素释放抑制因子; Itakara 等获得人生长激素。

1980年, 美国联邦最高法院裁定微生物基因工程可以专利化。

1981年, R. D. Palmiter 和 R. L. Brinster 获得转基因小鼠; A. C. Spradling 和 G. M. Rubin 得到转基因果蝇。

1982年, 美、英批准使用第一例基因工程药物——胰岛素; Sanger 等完成了  $\lambda$  噬菌体 48502bp 全序列测定。

1983年, 获得第一例转基因植物。

1983年, 美国遗传学家 McClintock 因发现可移动的遗传因子而获得诺贝尔生理或医学奖。

1984年, 斯坦福大学获得关于重组 DNA 的专利。

1988年, J. D. Watson 出任“人类基因组计划”首席科学家。

1989年, Altman、Cech 因发现核酶 (ribozyme, 某些 RNA 具有酶的功能) 获诺贝尔化学奖。

1989年, DuPont 公司获得转肿瘤基因小鼠——“Oncomouse”。

1992年,欧共体35个实验室联合完成酵母第三染色体全序列测定(315kb)。

1993年,美国科学家Roberts和Sharp因发现断裂基因(introns)而获得诺贝尔生理或医学奖;Mullis由于发明PCR仪而与加拿大学者Smith(第一个设计基因定点突变)共享诺贝尔化学奖。

1994年,第一批基因工程西红柿在美国上市。

1995年,完成细菌基因组测序。

1996年,完成了酵母基因组( $1.25 \times 10^7$  bp)全序列测定。

1997年,英国爱丁堡罗斯林研究所获得克隆羊;普鲁西纳发现了朊病毒(prion)。

2001年,完成人类基因组测序。

2006年,美国科学家Kornberg由于揭示真核细胞的转录机制而获得诺贝尔化学奖;美国科学家Fire和Mello由于发现RNA干扰而获得诺贝尔生理或医学奖。

2009年,美国科学家E. Blackburn由于揭示端粒和端粒酶,与C. Greider和J. Szostak共享诺贝尔生理或医学奖。

2012年,J. B. Gurdon和S. Yamanaka由于研究成熟细胞可编程为多能性细胞而共享诺贝尔生理或医学奖。

2015年,T. Lindahl、P. modrich和A. Samcar由于DNA修复的细胞机制研究而共享诺贝尔化学奖。

2. 分子生物学的研究内容主要包括以下四个方面: DNA重组技术;基因表达调控研究;生物大分子结构功能研究——结构分子生物学;基因组、功能基因组与生物信息学研究。

**DNA重组技术** 又称基因工程,是20世纪70年代初兴起的科学技术,目的是将不同DNA片段(如某个基因或基因的一部分)按照人们的设计定向连接起来,在特定的受体细胞中与载体同时复制并得到表达,产生影响受体细胞的新的遗传性状。严格地说,DNA重组技术并不完全等于基因工程,因为后者还包括其他可能使生物细胞基因组结构得到改造的体系。DNA重组技术是核酸化学、蛋白质化学、酶工程及微生物学、遗传学和细胞学长期深入研究的结晶,而限制性内切酶、DNA连接酶及其他工具酶的发现与应用则是这一技术得以建立的关键。DNA重组技术的应用前景:可被用于大量生产某些在正常细胞代谢中产量很低的多肽与蛋白质;可用于定向改造某些生物的基因组结构;还被用来进行基础研究。

**基因表达调控研究** 基因表达即遗传信息的转录和翻译。个体在生长发育过程中生物遗传信息的表达按一定的时序发生变化(时序调节),并随着内外环境的变化而不断加以修正(环境

调控)。原核生物的基因组和染色体结构都比真核生物简单,转录和翻译在同一时间和空间内发生,基因表达的调控主要发生在转录水平;真核生物有细胞核结构,转录和翻译过程在时间和空间上都被分隔开,且在转录和翻译后都有复杂的信息加工过程,其基因表达的调控可以发生在各种不同的水平上(基因表达调控主要表现在信号转导研究、转录因子研究及RNA剪辑3个方面)。

### 生物大分子结构功能研究——结构分子生物学

生物大分子的结构功能研究又称结构分子生物学。一个生物大分子,无论是核酸、蛋白质或多糖,在发挥生物学功能时,必须具备两个前提:首先,它拥有特定的空间结构(三维结构);其次,在它发挥生物学功能的过程中必定存在着结构和构象的变化。

结构分子生物学就是研究生物大分子特定的三维结构及其变化规律与其生物学功能之间关系的科学。它包括结构的测定、结构运动变化规律的探索以及结构与功能相互关系的建立三个主要研究方向。最常见的研究三维结构及其运动规律的手段是X射线衍射的晶体学(又称蛋白质晶体学),其次是用二维或多维核磁共振研究液相结构,也有人用电镜三维重组、电子衍射、中子衍射和各种频谱学方法研究生物大分子的空间结构。

**基因组、功能基因组与生物信息学研究** 基因组计划是一项国际性的研究计划,其目标是确定生物物种基因组所携带的全部遗传信息,并确定、阐明和记录组成生物物种基因组的全部DNA序列。功能基因组学相对于测定DNA核苷酸序列的结构基因组学,其研究内容是在利用结构基因组学丰富的信息资源的基础上,应用大通量的实验分析方法并结合统计学和计算机分析方法来研究基因的表达、调控与功能,以及基因间、基因与蛋白质之间和蛋白质与底物、蛋白质与蛋白质之间的相互作用和生物的生长发育等规律(生物信息学)。功能基因组学的研究目标就是对所有基因如何行使其职能从而控制各种生命现象的问题作出回答。

3. DNA通过复制将遗传信息由亲代传递给子代,通过转录和翻译,将遗传信息传递给蛋白质分子,从而决定生物的表现型。DNA的复制、转录和翻译过程就构成了遗传学的中心法则。但在少数RNA病毒中,其遗传信息储存在RNA中。因此,在这些生物体中,遗传信息的流向是RNA通过复制,将遗传信息由亲代传递给子代;通过逆转录将遗传信息传递给DNA,再由DNA通过转录和翻译传递给蛋白质,这就是反中心法则。

## 第二章 >>>

# 染色体与DNA

### 【学习目标和要求】 >>>

掌握真核细胞染色体的组成和结构，了解原核生物与真核生物基因组的结构特点；掌握DNA的一级结构、二级结构及高级结构的结构特点；掌握参与DNA复制的酶和蛋白质因子的种类、性质及其功能；熟悉DNA复制的一般规律，掌握DNA复制的特点；掌握真核生物与原核生物DNA复制的异同点；理解DNA的复制和DNA损伤修复的基本过程；掌握DNA损伤与修复的机理；理解各类转座子的结构特征和转座作用的机制。

### 【知识点】 >>>

#### 1. 染色体

染色体是细胞在有丝分裂时遗传物质存在的特定形式，是间期细胞染色质结构紧密包装的结果。染色体由DNA和蛋白质组成，染色体蛋白质包括组蛋白和非组蛋白。

真核细胞中染色质最基本的组成单位是核小体，它是由 $H_2A$ 、 $H_2B$ 、 $H_3$ 、 $H_4$ 各两个分子组成的八聚体组蛋白核心和大约200bp DNA组成的。八聚体在中间，DNA分子盘绕在外，而 $H_1$ 则在核小体的外面，每个核小体只有一个 $H_1$ 。核小体包括核心颗粒（146bp DNA）和连接区DNA。核小体核心DNA盘绕组蛋白八聚体1.75圈，从而使分子收缩为原大小的1/7；10nm的染色质细丝盘绕成螺旋管状的粗丝（30nm），螺旋管的每一螺旋包含6个核小体，从而使分子大小压缩为1/6；螺旋管可进一步压缩形成超螺旋，这种超螺旋结构进一步压缩便形成染色体单体。

#### 2. 原核生物和真核生物基因组

原核生物中基因组很小，大多只有一条染色体，结构简单；存在转录单元和多顺反子；一般染色体大都带有单拷贝基因，只有极少数基因（如rRNA基因）以多拷贝形式存在；整个染色体DNA几乎全部由功能基因与调控序列组成；几乎每个基因序列都与它所编码的蛋白质序列呈线性对应状态；有重叠基因（基因内基因、部分重叠基因和一个碱基对重叠基因）。细菌中常常带有质粒DNA。

真核基因组结构庞大，如人的基因组大约有 $3 \times 10^9$ bp；具有染色质和核膜；单顺反子；基因不连续（断裂基因、内含子、外显子），非编码区较多，多于编码序列（9:1），存在大量的顺式作用元件（启动子、增强子、沉默子等）；含有大量重复序列（中度重复序列和高度重复序列）；具有端粒和DNA多态性。

### 3. DNA 的结构

DNA 是储藏遗传信息最重要的生物大分子。它是由 4 种脱氧核苷酸通过 3'→5' 磷酸二酯键连接而成的生物大分子, 组成 DNA 分子的碱基只有 4 种, 即腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胸腺嘧啶 (T) 和胞嘧啶 (C)。DNA 变性后具有增色效应, 而复性后具有减色效应。

DNA 的一级结构是指 4 种脱氧核苷酸的连接及其排列顺序, 它表示 DNA 分子的化学组成和排列顺序。组成 DNA 分子的碱基虽然只有 4 种, 但由于其碱基可按不同顺序排列, 从而构成了 DNA 分子的多样性。

DNA 的二级结构主要是指由两条反向平行的脱氧核苷酸长链盘绕而成的有规则的双螺旋结构, DNA 分子中的脱氧核糖和磷酸交替连接, 排在外侧, 构成基本骨架, 碱基排列在内侧; 两条链上的碱基通过氢键相互结合, 根据碱基互补配对原则形成碱基对 (嘌呤与嘧啶配对, A 只能与 T 配对, G 只能与 C 配对); DNA 双螺旋结构可分为右手螺旋 (A-DNA、B-DNA) 和左手螺旋 (Z-DNA)。B-DNA 是最常见的 DNA 二级结构。一般来说, A—T 丰富的 DNA 片段常呈 B-DNA。由 DNA 与 RNA 或 RNA 与 RNA 形成的双螺旋结构即为 A-DNA, 它在基因表达中有重要意义。Z-DNA 由于其双螺旋 DNA 结构的主链呈 Z 字形而得名, 它在调控基因的转录活性方面发挥着重要的作用。

DNA 的高级结构是双螺旋 DNA 分子进一步扭曲盘绕所形成的特定空间结构, 是一种比双螺旋更高层次的空间构象, 其主要形式为超螺旋结构 (正超螺旋和负超螺旋)。双螺旋结构的松开导致负超螺旋, 而拧紧则导致正超螺旋。

### 4. DNA 复制

#### (1) 半保留复制和半不连续复制

发生在细胞周期中特定时间段的 DNA 复制具有很高的精确度。DNA 复制时, 以亲代 DNA 的每一条链作模板, 合成完全相同的两个双链子代 DNA, 每个子代 DNA 中都含有一条亲代 DNA 链, 即为半保留复制。DNA 的合成在 DNA 聚合酶指导下, 按 5'→3' 的方向进行。在复制叉上, 前导链的合成是连续的, 其方向与复制叉移动的方向相同, 而滞后链是不连续的, 其合成方向与复制叉移动的方向相反, 滞后链先合成不连续的冈崎片段, 再连接成一条完整的 DNA 链, 即半不连续复制。DNA 聚合酶对碱基的正确选择、DNA 聚合酶的 3'→5' 外切酶活性所起的校正作用以及复制后对错配现象的特异性修复机制决定了 DNA 复制时的高保真性和忠实性。

#### (2) DNA 复制的几种主要方式

DNA 复制的几种主要方式为: “眼”型复制 (线形 DNA 双链的复制, 双向等速)、 $\theta$  型复制 (双链环状 DNA 的复制, 双向等速)、滚环型复制 (单向复制的特殊方式) 和 D 环复制 (单向复制的特殊方式)。

#### (3) DNA 复制的过程和机制

DNA 的复制可分为三个阶段, 即复制的起始、延伸和终止。每个 DNA 复制的独立单元 (复制子) 主要包括复制起始点和终止点。DNA 复制的起始包括预引发和引发两个阶段。在预引发阶段, DNA 解旋解链, 形成复制叉, 引发体组装; 引发阶段, 在引发酶的催化下以 DNA 链为模板合成一段短的 RNA 引物。复制时 DNA 链的延伸由 DNA 聚合酶催化, 以亲代 DNA 链为模板, 引发体移动, 从 5'→3' 方向聚合子代 DNA 链。当子链延伸达到终止点时, DNA 复制就终止了, 切除 RNA 引物, 填补缺口, 在 DNA 连接酶的催化下将相邻的冈崎片段连接起来形成完整的 DNA 长链。

DNA 复制时需在新的位点起始, 即复制起始点, 在原核生物中, 复制起始点通常只有一个, 而真核生物中则有多个。复制起始点为 DNA 复制特定的起始点, 用 ori (大肠杆菌) 或 ABS (酵母) 表示, 该序列在所有细菌复制起始点中都是保守的。DNA 复制时以复制起始点为中心, 向两个方向进行复制, 但在低等生物中, 也可进行单向复制。



#### (4) DNA 复制的调控

在细胞内 DNA 的复制受到精细的调控。原核生物整个基因组上一般只有一个复制起点，在 DNA 复制的整个过程中，只有复制起始受细胞周期的严格调控。复制子是基因组中 DNA 复制的单位，由复制的起始位点和复制起始点两部分组成。复制的起始位点编码复制调节蛋白，复制起始点与调节蛋白的相互作用启动复制，并决定复制的起始频率和复制的方式。DNA 甲基化也与 DNA 复制起始密切相关；质粒 ColE<sub>1</sub> DNA 的复制调控由质粒 DNA 编码两个负调控因子 Rop 蛋白和反义 RNA (RNA<sub>1</sub>)，RNA<sub>1</sub> 通过氢键配对与引物前体相互作用，阻止了 RNaseH 加工引物前体，使其不能转化为有活性的引物而对复制起负调控作用；Rop 蛋白能提高 RNA 与引物前体的相互作用，从而加强 RNA<sub>1</sub> 的负调控作用。真核生物每条染色体上有多个复制起点——多复制子；染色体在全部复制完成之前，各个起始点不再重新开始 DNA 复制；而在快速生长的原核生物中，复制起始点可以连续开始新的复制（多复制叉）；真核生物快速生长时，往往采用更多的复制起始点；真核细胞中 DNA 的复制受 3 个水平的调控：①细胞生活周期水平的调控（限制点调控），许多细胞因子和外部因素参与此调控；②染色体水平调控，决定不同染色体或同一染色体不同部位的复制子均按一定的顺序在 S 期起始复制；③复制子水平调控，决定复制的起始与否。

#### (5) DNA 的损伤与修复

DNA 的损伤是指由自发的或环境的因素而引起的 DNA 的一级结构的任何异常改变。常见的 DNA 损伤包括碱基脱落、碱基修饰、碱基交联、DNA 链的断裂和 DNA 重组等。引起 DNA 损伤的因素有自发因素、物理因素和化学因素等。DNA 损伤的修复方式包括光复活修复、切除修复、重组修复、错配修复和 SOS 反应等。

#### (6) DNA 转座

DNA 转座是由可移位因子介导的遗传物质重排现象，或称移位。存在于染色体 DNA 上可自主复制和位移的基本单位被称为转座子。原核细胞和真核细胞的结构差异使得它们的转座子各不相同，常见的转座子类型如表 2-1 所列。

原核生物转座作用的机制可分为复制性和非复制性两大类。在复制性转座中，所移动和转位的是原转座子的拷贝，转座酶和解离酶分别作用于原始转座子并复制转座子，TnA 类转座主要是这种形式。在非复制性转座中，原始转座子作为一个可移动的实体直接被移位，IS、Mu 及 Tn5 等都以这种方式进行转座。真核生物转座作用的机制通常以反转录转座子通过 RNA 为中介，反转录成 DNA 后进行转座。转座作用通过引发基因插入突变、产生新的基因、产生染色体畸变和引起生物进化等而产生重大的遗传学效应。

表 2-1 转座子的类型

原核	插入序列 (IS)	两端有反向重复序列 (IR)，只编码转座酶		
	类转座子	结构同 IS，但不能独立存在，仅作为复合转座子的两端组件		
	复合转座子	两端由 IS 或类 IS 构成，带有某些抗药性基因或其他宿主基因		
	TnA 转座子家族	两端为 IR，可编码转座酶、解离酶和抗生物质 (Amp <sup>R</sup> )		
真核	转座子	Ac-Ds	植物 (玉米) 中的激活——解离因子	
		P 因子	果蝇中父本因子，在 M(♀) × P(♂) 中导致杂种不育	
	反转录转座子	反转录病毒	RNA 整合宿主靶 DNA	
		病毒超家族	Ty	有长末端重复序列 (LTR)，编码反转录酶或整合酶，可含内含子
			Copia	
			L1/INSL1	
非病毒超家族	SIN3B1/Alu	无重复序列，不编码转座子产物，无内含子		
	假基因			



## 1. DNA 复制的特点

① DNA 的半保留复制 (semi-conservative replication)。DNA 以半保留方式进行复制是在 1958 年由 M. Meselson 和 F. Stahl 的实验证明的。DNA 的半保留复制表明 DNA 在代谢上的稳定性, 保证亲代的遗传信息稳定地传递给后代。

② 半不连续复制 (semi-discontinuous replication)。在 DNA 复制过程中, 前导链能连续合成, 而滞后链只能断续合成  $5' \rightarrow 3'$  的多个短片段, 这些不连续的小片段称为冈崎片段 (Okazaki fragment)。冈崎片段的大小, 在原核生物中为 1000~2000 个核苷酸, 而在真核生物中约为 100 个核苷酸。①②为 DNA 复制的两大特点。其他特点如下。

③ 需要引物 (primer)。DNA 聚合酶必须以一段具有  $3'$  端自由羟基 ( $3'-OH$ ) 的 RNA 作为引物才能开始聚合子代 DNA 链。RNA 引物的大小, 在原核生物中通常为 50~100 个核苷酸, 而在真核生物中约为 10 个核苷酸。

④ 双向复制 (bidirectional replication)。DNA 复制时, 以复制起始点为中心, 向两个方向进行复制。但在低等生物中, 也可进行单向复制。

⑤ 有一定的复制起始点 (replication origin)。DNA 在复制时, 需在特定的位点起始, 这是一些具有特定核苷酸排列顺序的片段, 即复制起始点。在原核生物中, 复制起始点通常为一个, 而在真核生物中则为多个。

⑥ DNA 复制的保真性 (the fidelity of DNA replication)。为了保证遗传的稳定, DNA 的复制必须具有高保真性。DNA 复制时的保真性主要与下列因素有关: 遵守严格的碱基配对原则; 在复制时对碱基的正确选择; 对复制过程中出现的错误及时进行校正。

## 2. 与 DNA 复制有关的物质

① 原料。四种脱氧核苷三磷酸 (dATP、dGTP、dCTP、dTTP)。

② 模板 (template)。亲代 DNA 的两条链解开后, 分别作为模板进行复制, 合成子代 DNA。

③ 引发体 (primosome) 和 RNA 引物 (RNA primer)。引发体由引发前体与引发酶 (primase) 组装而成。引发前体是由若干蛋白质因子聚合而成的复合体。

④ 引物合成酶 (引发酶, primase)。此酶以 DNA 为模板合成一段 RNA, 这段 RNA 作为合成 DNA 的引物; 引发酶实质是以 DNA 为模板的 RNA 聚合酶。

⑤ DNA 聚合酶 (DNA polymerase)。以 DNA 为模板的 DNA 合成酶, 以四种脱氧核苷酸三磷酸为底物, 反应需要有模板的指导和  $3'-OH$  存在, DNA 链的合成方向为  $5' \rightarrow 3'$ 。原核生物与真核生物中的 DNA 聚合酶分别见表 2-2 和表 2-3。

表 2-2 原核生物 (大肠杆菌) 中的 DNA 聚合酶

性 质	聚合酶 I	聚合酶 II	聚合酶 III
$3' \rightarrow 5'$ 端外切酶活性	+	+	+
$5' \rightarrow 3'$ 端外切酶活性	+	-	-
$5' \rightarrow 3'$ 端聚合酶活性	+, 中	+, 很低	+, 很高
新生链合成	-	-	+
主要功能	主要是对 DNA 损伤的修复; 以及在 DNA 复制时切除 RNA 引物并填补其留下的空隙, 修复 DNA 损伤	修复 DNA 损伤	DNA 复制的主要聚合酶, 还具有 $3' \rightarrow 5'$ 外切酶的校对功能, 提高 DNA 复制的保真性

表 2-3 真核生物中的 DNA 聚合酶

性质	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\epsilon$
定位	细胞核	细胞核	线粒体	细胞核	细胞核
3'→5'外切活性	—	—	+	+	+
5'→3'外切活性	—	—	—	—	—
功能	引物合成	损伤修复	线粒体 DNA 的复制	核 DNA 的复制	DNA 的复制(后随链合成)或切除修复

⑥ DNA 连接酶 (DNA ligase, 1967 年发现)。DNA 连接酶可催化两段 DNA 片段之间磷酸二酯键的形成, 从而使两段 DNA 连接起来。该酶催化的条件是: 需一段 DNA 片段具有 3'-OH, 而另一段 DNA 片段具有 5'-磷酸基; 未封闭的缺口位于双链 DNA 中, 即其中有一条链是完整的; 需要消耗能量, 在原核生物中由  $\text{NAD}^+$  供能, 在真核生物中由 ATP 供能。DNA 连接酶在 DNA 复制、损伤修复、重组等过程中起重要作用。

⑦ DNA 拓扑异构酶 (DNA topoisomerase)。拓扑异构酶 I (I 型拓扑异构酶): 使 DNA 一条链发生断裂和再连接, 作用是松解负超螺旋。主要集中在活性转录区, 同转录有关。拓扑异构酶 II (II 型拓扑异构酶): 该酶能暂时性地切断和重新连接双链 DNA, 作用是将负超螺旋引入 DNA 分子, 同复制有关。

⑧ DNA 解螺旋酶/解链酶 (DNA helicase)。用于解开 DNA 双链的酶蛋白, 每解开一对碱基, 需消耗两分子 ATP。E. coli 中的 rep 蛋白就是解螺旋酶, 还有解螺旋酶 I、II、III。rep 蛋白沿 3'→5'移动, 而解螺旋酶 I、II、III 沿 5'→3'移动。

⑨ 单链结合蛋白 (single strand binding protein, SSB)。这是一些能够与单链 DNA 结合的蛋白质因子, 其作用是稳定单链 DNA, 便于以其为模板复制子代 DNA, 避免核酸酶对其的降解。

### 3. DNA 损伤的修复

① 错配修复 (mismatch repair)。紧随在 DNA 复制之后, 错配修复系统根据“保存母链, 修正子链”的原则, 找出错误碱基所在的 DNA 子链。Dam 甲基化酶使母链中位于 5'GATC 序列中的腺苷酸甲基化, 在 ATP 水解酶的作用下, MutS、MutL 与位于切口 3'下游端的碱基错配点的 DNA 双链结合, MutS-MutL 在 DNA 双链上移动, 发现错配碱基, 错配碱基位于切口 5'上游端, 根据复制叉上 DNA 甲基化程度, 由 MutH 切开非甲基化的子链的错配碱基。错配修复对 DNA 复制忠实性的贡献力达  $10^2 \sim 10^3$ , DNA 子链中的错配几乎完全都被修正, 充分反映了母链的重要性。

② 碱基切除修复 (base-excision repair)。DNA 糖苷水解酶能特异性识别常见的 DNA 损伤位点 (如胞嘧啶或腺嘌呤去氨酰化产物), 并特异地切除受损核苷酸上的  $N-\beta$ -糖苷键, 在 DNA 链上形成去嘌呤或去嘧啶位点, 统称为 AP 位点; 由 AP 磷酸内切酶将受损核苷酸的糖苷-磷酸键切开, 并移去包括 AP 位点核苷酸在内的小片段 DNA; DNA 聚合酶 I 合成新的片段; 再由 DNA 连接酶将切口连接。

③ 核苷酸切除修复 (nucleotide-excision repair)。该修复机制由两种不同的酶来发动, 一种是核酸内切酶, 另一种是 DNA 糖苷酶。特异性的核酸内切酶或 DNA 糖苷酶识别 DNA 受损伤的部位, 并在该部位的 5'端和 3'端分别作一切口, 产生由 12~13 个核苷酸或 27~29 个核苷酸组成的小片段, 由 DNA 解链酶移去小片段; 在 DNA 聚合酶 I 或  $\epsilon$  的催化下, 以互补链为模板, 合成新的单链片段以填补缺口; 由 DNA 连接酶催化连接片段, 封闭缺口。

④ DNA 的直接修复 (DNA direct repair)。光复活修复, 由光复活酶识别嘧啶二聚体并与之结合形成复合物, 在可见光照射下, 酶获得能量, 将环丁烷胸腺嘧啶二聚体的丁酰环打开, 或将 6-4 光化物还原成为单体。另外, 甲基转移酶使  $O^6$ -甲基鸟嘌呤脱甲基生成鸟嘌呤, 防止 G-T 配对, 使之完全修复。