

基因分子生物学

蔡良琬 主编

山东科学技术出版社



基因分子生物学

蔡良琬 主编

*

山东科学技术出版社出版

(济南市玉函路)

山东省新华书店发行

山东人民印刷厂印刷

*

850×1168 毫米 32 开本 9.125 印张 192 千字
1990 年 12 月第 1 版 1990 年 12 月第 1 次印刷

印数：1—1200

ISBN7—5331—0759—4/Q·4

定价 5.60 元

内 容 简 介

本书共分十章，前六章着重叙述了各类生物体基因的特点及其复制、表达的机制与调控；后四章主要讨论了染色体、多样性蛋白、基因病与几类受体等几个研究的重点内容。本书具有学术观点新颖，内容详细丰富，适合科研及临床参考等特点。可供生物、医学等有关研究人员和高等院校生物系师生参考。

“泰山科技专著出版基金”顾问、
评审委员会、编辑委员会

顾 问 宋木文 伍 杰 苗枫林

评审委员会 (以姓氏笔画为序)

卢良恕 吴阶平 杨 乐 何祚庠

罗沛霖 高景德 唐敖庆 蔡景峰

戴念慈

编辑委员会

主任委员 杜秀明 石洪印

副主任委员 梁 衡 邓慧方 王为珍

委 员 (以姓氏笔画为序)

邓慧方 王为珍 卢良恕 石洪印

刘韶明 吴阶平 杨 乐 何祚庠

杜秀明 罗沛霖 林凤瑞 唐敖庆

高景德 梁 衡 梁柏龄 蔡景峰

戴念慈

我们的希望（代序）

进行现代化建设必须依靠科学技术。作为科学技术载体的专著，正肩负着这一伟大的历史使命。科技专著面向社会，广泛传播科学技术知识，培养专业人才，推动科学技术进步，对促进我国现代化建设具有重大意义。它所产生的巨大社会效益和潜在的经济效益是难以估量的。

基于这种使命感，自 1988 年起，山东科学技术出版社设“泰山科技专著出版基金”，成立科技专著评审委员会，在国内广泛征求科技专著，每年补贴出版一批经评选的科技著作。这一创举已在社会上引起了很大反响。

但是，设基金补助科技专著出版毕竟是一件新生事物，也是出版事业的一项改革。它不仅需要在实践中不断总结经验，逐步予以完善；同时，也更需要社会上有关方面的大力扶植，以及学术界和广大读者的热情支持。

我们希望，通过这一工作，高水平的科技专著能够及早问世，充分显示它们的价值，发挥科学技术作为生产力的作用，不断推动社会主义现代化建设的发展。愿“基金”支持出版的著作如泰山一样，耸立于当代学术之林。

泰山科技专著评审委员会

1989 年 3 月

前 言

分子生物学的发展,促进了生物医学等各学科研究的深入,而基因分子生物学又是影响最大的一个分支。1988年我们采用了几本国外有关书籍及最新文献,组织开设了硕士生的基因分子生物学课程。理论部分和基因工程技术等各占30学时。后部分内容已编写在《核酸研究技术》一书中。理论部分则是在两年讲课的基础上编写成书。力求把国外研究的新进展予以详细介绍。

本书共分十章,前六章以基因结构与功能为主,分别介绍了各类生物体,如病毒、原核生物及真核生物的基因组特点,包括一、二、三级结构;还介绍了基因的各种功能,如复制、转录及表达调控研究的现状。后四章专题讨论了染色质、染色体的基本结构与功能,人工染色体的研究现状,多样性免疫球蛋白的生成机制及其应用,基因结构研究在临床医学上的应用,用cDNA结构分析所了解的受体结构及受体病。这些都涉及到当前生物基础学科和临床应用的前沿内容。

参加编写的同志虽然参阅了大量文献,尽最大努力编写出各章的内容。但由于基因分子生物学本身发展迅速,肯定此书在与读者见面时,又会出现新的进展。另外本书编写人员虽然都参加基因的研究工作,但并非某一方面的专家,故书中难免有不妥或错误之处,望读者在参阅后提出批评指正。为及早完

成此书，老友秦景慧还大力协助整理与抄写，在此深表感谢。

蔡良琬

1989年7月

目 录

第一章 基因的一般介绍及病毒类基因组的特点	1
一、基因的概念	1
(一) 遗传学的观点	2
(二) 分子生物学和生物化学中的观点	2
(三) 大分子结构中的观点	2
二、基因研究的方法及技术	3
三、基因组	4
四、病毒的基因组	5
(一) 脊髓灰质炎病毒	6
(二) ϕ X174 噬菌体	6
(三) 乙肝病毒	8
(四) SV40 病毒	9
(五) BKV 病毒	10
(六) λ 噬菌体	11
(七) 腺病毒	11
(八) 逆转病毒	12
(九) 痘苗病毒	13
第二章 原核与真核生物基因组	15
一、概述	15
二、原核生物基因组的特点	17
(一) 原核生物中的染色体	17

(二) 质粒 DNA	18
(三) 染色体上基因组的特点	19
(四) 原核生物基因组中的整合、转座和重组	23
三、真核生物基因组特点	26
(一) 线粒体基因组特点	26
(二) 核内染色体基因组特点	28
第三章 基因的一、二、三级结构与功能的关系	42
一、基因一级结构与功能的关系	42
二、基因二级结构的特点及其与功能的关系	43
(一) DNA 右手螺旋的几种构象及其间的动态平衡	44
(二) DNA 二级结构中左手螺旋——Z-DNA 的研究	47
三、DNA 超螺旋结构的研究	57
(一) 超螺旋的概念	57
(二) 鉴定超螺旋的方法	65
(三) 超螺旋的生物学意义	67
四、DNA 的十字架结构	68
(一) 十字架结构的概念	68
(二) 十字架结构的形成	73
(三) 细胞内的十字架结构	74
第四章 DNA 复制与拓扑异构酶	76
一、DNA 复制机理及复制的几种主要类型	76
(一) DNA 的半保留复制机理	76
(二) 复制起点、方向、速度	78
(三) 复制的几种主要方式	81
二、原核生物 DNA 的复制	84
(一) 复制特点	84
(二) 参与复制的酶与蛋白质	84
(三) DNA 双螺旋的解旋	84

(四) 冈崎片段与半不连续复制	87
(五) 复制的引发和终止	88
(六) DNA 聚合酶	89
(七) 拓扑异构酶	92
(八) 复制的忠实性	93
三、真核生物 DNA 的复制	94
(一) 复制特点	94
(二) SV40 的 DNA 复制	95
(三) 真核细胞的 DNA 聚合酶	97
四、复制的调控	98
(一) 复制起点的调节	98
(二) 起始蛋白的调节	98
(三) 复制过程的调节	99
(四) 复制频率的调节	99
(五) 生物膜是否参与 DNA 复制	99
第五章 原核生物中的基因表达调控	101
一、原核生物基因表达的特点	101
(一) 转录与翻译的偶联	101
(二) 转录的控制	102
(三) mRNA 的半衰期	102
(四) 操纵子	103
二、大肠杆菌中的几类操纵子调控	104
三、大肠杆菌中利用碳源代谢的操纵子	106
(一) lac 操纵子的结构	106
(二) lac 操纵子的控制	108
(三) lac 操纵子的调控区	110
四、大肠杆菌中氨基酸合成代谢的操纵子	112
(一) trp 操纵子的结构	112

(二) trp 操纵子的调控	114
五、其他操纵子	116
(一) gal 操纵子的调控	116
(二) ara 操纵子的调控	117
(三) his 操纵子的调控	119
六、操纵子调控理论在基因工程中的应用	119
(一) lac 操纵子的应用	119
(二) tac 启动子的人工组建	121
(三) λ 噬菌体基因组中 P_L 及 P_R 启动子的应用	123
七、自主调控	125
第六章 真核生物的基因表达与调控	127
一、真核基因的一般结构以在 RNA	
聚合酶 II 作用下讨论	127
(一) 外显子、内含子及其分布	127
(二) 前 mRNA (Pre-mRNA) 形成的特点	129
(三) 5'翼端与 3'翼端	129
(四) 基因转录的近端调控区	129
(五) TATA 方框 (box)、CAAT 方框及 G-C 丰富区	130
二、真核基因表达的多级调控	132
(一) 基因转录前的调控	132
(二) 基因转录时的调控	133
(三) 基因转录后的加工	139
(四) RNA 拼接研究的新进展与 RNA 本身具有催化作用	143
(五) mRNA 的翻译调节	148
(六) 翻译后的加工	148
第七章 染色质、染色体的基本结构及功能	150
一、染色质的蛋白质组分	151

二、核小体的结构	154
三、染色质的高级结构	160
四、有转录活性的染色质及其特征	162
(一) 有转录活性的染色质	162
(二) 核酸酶的高敏感区	163
(三) 结合的非组蛋白	165
(四) DNA 的甲基化及去甲基化	166
五、染色质中基因的扩增和转换	168
六、染色体特点及人工染色体的研究现状	170
(一) 染色体的结构	170
(二) 着丝粒	171
(三) 端粒	172
(四) 人工染色体	174
第八章 多样性免疫球蛋白的生成机制与应用	177
一、B 细胞抗体的生成机制与应用	178
(一) 抗体蛋白的结构特点	178
(二) 有关抗体基因表达的假说	179
(三) B 细胞分化与抗体基因表达的顺序	181
(四) B 细胞分化与抗体基因重排	183
(五) 轻链基因的活化机制	185
(六) 重链基因的活化	188
(七) 抗体形成数量的估计	192
(八) B 淋巴细胞抗体基因的重排在恶性肿瘤诊断上的应用	193
二、T 淋巴细胞受体蛋白的生成机制与应用	193
(一) 抗原受体多肽链的研究	194
(二) T 细胞抗原受体蛋白形成与基因重排	199
(三) T 淋巴细胞多样性蛋白基因重排在恶性 肿瘤诊断上的应用	200

第九章 基因结构研究在临床医学上的应用	201
一、基因诊断的重要性	201
二、基因诊断的实验方法	202
三、遗传性疾病的基因诊断	203
(一) 应用基因探针直接分析某些遗传病	203
(二) 应用基因探针及相关的 DNA 片段间接分析遗传病	209
(三) 苯丙酮尿症基因诊断的研究	210
四、糖尿病的遗传性与相关的基因分析	218
(一) 糖尿病的免疫遗传学基础	221
(二) 胰岛素基因的多态性及与糖尿病的关系	225
(三) 胰岛素基因突变分子的研究	227
第十章 受体结构与受体病研究	232
一、受体一般作用特点及信号的传导	232
(一) 受体的分类和作用特点	232
(二) 受体的信息传递原理	236
二、有关受体的调节与代谢	238
三、受体与疾病的关系	239
四、表皮生长因子受体	240
(一) 表皮生长因子简介	240
(二) 表皮生长因子受体的组织分布	241
(三) 表皮生长因子受体的氨基酸顺序	241
(四) 表皮生长因子受体的有关其他结构	246
五、胰岛素受体及类胰岛素生长因子受体	247
(一) 两种受体的简介	247
(二) 人胰岛素受体 cDNA 及其氨基酸顺序	247
(三) 类胰岛素生长因子-1 受体 cDNA 及其氨基酸顺序	250
(四) 两个受体的比较	250

(五) 受体的作用	253
六、低密度脂蛋白 (LDL) 受体	254
(一) 低密度脂蛋白及其受体简介结构	254
(二) 低密度脂蛋白受体的结构	257
(三) 低密度脂蛋白受体的基因结构	261
(四) 低密度脂蛋白受体的基因的缺陷	261
(五) 低密度脂蛋白受体疾病的治疗	265
参考文献	267

第一章 基因的一般介绍及 病毒类基因组的特点

生物技术是本世纪 70 年代初期在分子遗传学和细胞生物学基础上发展起来的一门新兴技术，是当代前沿学科之一。而基因工程技术又是生物技术领域发展最迅猛的一个分支，也是生物技术中的核心技术，日益受到重视。自从发现 DNA 是遗传信息的载体以来，对 DNA 的研究日新月异；随着重组 DNA 技术的成功，基因工程技术不但帮助人们进一步认识了一些复杂的生命现象，而且在医疗卫生、工农业生产诸方面为我们带来了广阔的前景。基因分子生物学是其研究的基础，它既是正在不断发展的崭新学科，又会对生物技术的发展起促进作用。

在讨论基因分子生物学这个课题之前，很有必要了解一些有关基因的初步知识。本章首先介绍一下基因的概念、一些典型的病毒基因组以及与之有关的基础医学和临床治疗方面的研究进展，为以后各章详细讨论基因的结构、功能、表达、调控、最新研究进展和研究方法及技术作一铺垫。

一、基因的概念

什么是基因？这并不是一个用几句话就能说明白的问题。基因的概念是很长时间以来大家关心、争论的焦点。基因的概念

随着遗传学、分子生物学、生物化学等领域的发展在不断完善中。下面从三个方面回答这个问题。

(一) 遗传学的观点

1865年 Mendel 通过著名的豌豆杂交实验等一系列研究，首次提出了基因的概念，认为生物体之所以传代是因为有基因存在。但那时对基因的大小、特性都一无所知。40年代，许多遗传学家通过对高等动、植物的研究、特别是对粗糙链孢霉菌营养缺陷性的研究，明确指出了基因的基本作用在于决定蛋白质的一级结构，即基因——酶假说。在经典遗传学中，认为基因是一个突变单位、重组单位，也是一个功能单位，提出了顺反子的概念，并把它作为基因的同义词。

(二) 分子生物学和生物化学中的观点

1928年 Griffith 曾经发现了细菌的转化作用 (transformation)，但他未能指明转化作用的物质基础。后来 1943年 Avery 完成了极其有名的肺炎球菌转化实验，有力地说明了 DNA 是转化作用的物质基础。随后的许多实验证据及近年来基因工程研究方面的飞速发展都完全证实了：核酸就是遗传物质，基因就是由大分子核酸组成。研究基因其实就是研究核酸。

(三) 大分子结构中的观点

1953年 Watson 和 Crick 发现了 DNA 双螺旋结构，从而开创了分子遗传学和分子生物学的新纪元。这个模型第一次阐明了 DNA 基因的物理结构及其作为遗传物质的根本特性。随后的几十年是分子生物学发展的黄金时代，遗传密码的破译，蛋白质生物合成的揭示，中心法则的建立，分子克隆技术和核苷酸序列测定技术的发展，使人们现在毫不怀疑基因就是 DNA 或 RNA 了。基因是生物遗传信息的携带者；研究 DNA 或 RNA 结

构及其功能是认识生命的本质。研究基因的结构也就是研究大分子核酸的结构、特性,其中包括它的高级结构对功能的影响。

目前的分子生物学进展极为迅速,它在整个生物学领域中的渗透,不断充实和发展着人们对于基因的认识。上述三方面的认识曾相互补充,彼此推动,但又不能彼此代替。今后,基因的研究将成为生物学研究的主战场,它的不断突破,将使人们对于许许多多重大生命问题的认识,有了质的飞跃;同时也将推动应用生物学、医学及农业生产领域内的迅猛发展。

二、基因研究的方法及技术

基因研究与基因研究方法和技术的进展是分不开的。最初得到纯净的核酸就很不容易,而今可通过重组及克隆技术得到纯的特定的基因。新技术不但能纯化扩增特定基因,而且还可以用微量的 DNA 来进行组成和结构分析。近年来发展的 DNA 测序技术可以帮助人们精确地了解 DNA 的结构,从而大大加速了 DNA 结构与功能关系的研究。酶切图谱分析技术也使人们能方便地操作基因、认识基因,设计重组和进行基因工程的过程,了解遗传疾病的发病规律等。总之现在的基因工程技术,包括其他分析技术能使人们了解各种基因的全貌,从而为研究基因的功能和进行基因表达工作提供极大方便。

但是基因的研究并不排斥与之相关的蛋白质研究,因为基因功能的体现是离不开蛋白质的,生命现象主要是 DNA 和蛋白质相互作用的结果。无论是基因的复制、转录还是翻译都要有酶参加,都要有一些调控蛋白、细胞质因子的参与。事实上基