

# 分子遗传学

(全国高级生化班讲义)

一九八八年九月

## 目 录

第一章	基因突变 .....	1
第二章	原核生物基因组的基本组分 .....	32
第三章	原核生物基因表达的基因控制 .....	34
第四章	真核生物基因组的结构特征 .....	40
第五章	真核基因转录前的调节 .....	48
第六章	转录水平基因表达的调节控制 .....	53
第七章	真核基因转录的调节 .....	58
第八章	翻译水平上真核生物基因表达的调节控制 .....	60
第九章	基因表达的调节控制 .....	64
第十章	基因的损伤修复 .....	68
第十一章	真核生物基因表达的调节控制之五—蛋白质加工 .....	84
第十二章	基因工程 .....	1-36

## 第一章 基因突变

### I. 序言

#### 一、基因突变现象

生物有遗传性，有顽强地保持这个种的能力。但生物又有变异性，以适应其生存环境的变化。变异是普遍存在的自然现象。比如，同样是豌豆，植株有高有矮，种皮颜色有黄有绿；金鱼的品种更多了。这些变异的根源就是决定这些性状的基因产生突变。有些变异并不在整体水平上反映出来，而是在蛋白质分子水平上反映出来。比如血红蛋白病，仅是血红蛋白分子中一个氨基酸的改变，而这种变化都是由于这个氨基酸的密码子中一个碱基的酸变造成的；（见图1）。又比如培养的人皮肤纤维细胞，它的肌纤蛋白中第244个氨基酸是甘氨酸，在细胞癌变时，这个氨基酸变成门冬酰胺，变化的根源也是遗传密码发生了变化。

所以，变异与基因的变化有关。基因的变异是遗传基础的变异，一般就叫它突变。突变是DNA中碱基组成或排列顺序发生变化造成的，它的基本单位是碱基对。因为突变是遗传基础的改变，所以突变引起的性状变异是可以遗传的。

第一个提出突变概念的人大约可推荷兰植物学家 de Vries。1901年，他发表了《突变论》，提出进化是由一个个突然的分散的变化引起的，这种变化叫突变。虽然他的实验后来证明是有问题的，但他毕竟认识到突变的重要性，看到了突变与进化的关系。

#### 二、突变的分类及研究意义

从广义上来，突变有三类：(1)染色体数量的变化；(2)染色体结

构的变化；和(3)基因本身的变化。其中，只有基因的改变才能从分子水平上阐明突变的机理。

突变本身有重要的生物学意义，它是所有新的遗传特性产生的根源。如果没有突变，就不会有生物的进化，生物界就不能前进了！

因此，研究基因突变，在理论上可以加深对遗传本质的认识，加深对生物进化的了解。还可以了解基因的定位和基因表达调节的过程，并因此对生命现象有更深刻的认识。在实践上，研究突变可以对育种，环境治理、分子病和遗传病的治疗以及肿瘤的防治产生积极的有指导意义的影响。现在正在兴起的蛋白质工程技术也与人工诱发基因突变有关。

## II. 染色体数量的变化

在生物体的细胞中，染色体以二倍体存在。但用各种因素处理细胞后，会使染色体数量变成三倍体、四倍体或更多的倍数。这就是染色体数量的改变。

绝大多数多倍体的育性（即生育的能力）比二倍体更低得多，因此这种突变会影响生物繁殖后代的能力。这对通过两性生殖来繁育后代的动物来说是很不利的。但是，由于植物可以通过营养生殖来生育出后代，从而弥补了多倍体育性低的缺陷，因此植物育种界对这一现象研究得很多。这是因为多倍体有很强大的生长优势。比如多倍体的西瓜，个大汁甜；多倍体的小麦，产量比二倍体小麦高得多。所以许多商品性的多倍体新品种被培育了出来。最近有报道说，多倍体的青蛙也培育成功了，个大味美。

## III. 染色体结构的改变

染色体结构的改变，又叫染色体畸变。这是由于物理化学和生物学因素造成染色体断裂、缺失之后，染色体在重接过程中产生差

错而造成的结果。

产生染色体畸变的原因主要有两个：

#### (1) 电离辐射和拟电离辐射化合物

电离辐射的穿透能力强，可以透入细胞，打断染色体，染色体片段在重新拼接时常常会发生错误导致染色体畸变。此外，有一些化学物质会产生和电离辐射一样的使染色体断裂的效果，这些化合物就被称为拟辐射化合物。比如烷化剂就是这类试剂。

#### (2) 亚硝酸

它通过氧化脱氨基作用使DNA的碱基突变，并进而引起碱基缺乏而诱发染色体畸变。

染色体畸变的种类大致有四种：缺失、重复、易位和倒位。这些变化往往涉及一个较大的染色体片段。因此，在细胞分裂过程中，同源染色体联合时，在光学显微镜下面就可以看到缺失环、重复环、相互易位形成的十字结构和倒位环（见图2）。

染色体畸变使细胞分裂后子细胞不能带有正常的染色体，对生物遗传特性的保持与稳定带来很大危害。许多遗传病与染色体畸变有关系。

### IV. 基因突变

染色体改变涉及到一段甚至整个染色体，其中包含了许多个基因。与此不同，基因突变只是指DNA上面一个或少数几个碱基对发生了突变。因此基因突变只涉及一个基因，是一个基因内部碱基组成发生的变化。这样，基因突变又叫做点突变。

#### 一、基因突变的类型

有不同的方法可以将基因突变加以分类。这种分类的目的是帮助研究而已，因此这些类型之间没有绝对的不可逾越的界线。

## 1. 由突变产生的原因来分类

这种分类方法将基因突变划分为天然突变、诱发突变和人工定向诱变三大类。天然突变是指没有人力干预之下发生的突变。诱发突变是指在各种因素诱导下才发生的突变，它虽是有人为力量（自发的或有意识的）的干预，但突变的方向是任意的，甚至是未可预期的。人工定向诱变则是人们有意识有目的地对基因进行改造，引出事先设计好的突变来。我们下面所讨论的突变机制的研究就是以这一分类来进行的。

## 2. 由突变后生物表现型的改变来分类

这一分类法可将基因突变分为四种类型：

(1)形态突变型——这类突变会导致生物形态发生改变。比如细胞形态（孢子颜色、有没有鞭毛）、细菌菌落形态（光滑或粗糙）和噬菌体的噬菌斑（大小和清晰度）。

(2)致死突变型——这类突变使生物个体死亡或生活力下降。后者又叫半致死突变型。

(3)条件致死突变型——这种突变使生物在某一条件下会死亡，但在另一条件下却能生存。比如温度敏感突变型就是这样。

(4)生物化学突变型——最常见的是营养缺陷型和抗药性突变型。基因突变的结果是造成生物代谢途径发生了某些变化。这类突变在研究与实际中用处很大。

要指出的是，这样的区分方法是不严格的。因为突变造成的生物表型改变往往是综合性的，一些营养缺陷型有明显的形态上的变化。比如粗糙链孢霉的腺嘌呤缺陷型菌株会分泌红色色素，使菌落形态也发生了变化。此外，营养缺陷型也可以认为是一种条件致死突变型。甚至可以说，一切突变都是生物化学突变。因为无论形态

的改变，还是营养代谢的变化和导致生物死亡，都涉及到各种生物化学反应过程。因此这些分类只是相对意义上的，是为了研究时有所侧重而已。

### 3. 由基因结构的变化来分类

这有碱基置换与读码框架漂移两种情况。

碱基置换指的是DNA上面的一种碱基被另一种碱基所取代。

这种取代又可分为两种形式：(1)转换——即相同类型碱基之间的取代。如嘌呤取代了嘌呤，嘧啶取代了嘧啶。这有A→G，G→A，T→C和C→T四种可能性。(2)颠换——即不同类型碱基之间的取代，如嘌呤取代了嘧啶，嘧啶取代了嘌呤。这有A→T，A→C，G→T，G→C，C→A，C→G，T→A和T→C八种可能性。

读码框架漂移又叫移码突变。当DNA中的碱基数量发生了缺失或增加的情况时，如果变化了的数量不是3的倍数，就会导致三体密码的变化，从而使读码框架发生漂移。这样基因产生的蛋白质的氨基酸组成就会被改变，从而导致突变。

### 4. 由遗传信息的意义变化来分类

基因突变改变了DNA中碱基的组成，就会导致遗传信息的变化。这类变化可分为三种情况：

(1)同义突变——由于遗传密码的兼并性，基因突变并不会使密码的意义发生变化，这种突变不会改变蛋白活性。(2)错义突变——突变使基因所编码的氨基酸发生改变，这种改变会影响蛋白质的活性。(3)无义突变——突变产生出终止密码，蛋白质合成被终止了。

(见图3)

#### 二 基因突变的规律

一般说来，从微生物到人，各种类型的基因突变都遵循着相同

的规律。由于研究上的方便，我们可以用细菌抗药性突变的产生为例来了解这些规律。

### 1. 抗药性突变的发生与药物存在与否无关

细菌可以通过不同的生理适应、获得带有抗药性基因的质粒和基因突变等方式产生抗药性。如果细菌的抗药性是由于细菌本身的基因突变所造成的，那么这种抗药性在药物不存在时也不会消失；诱变剂则会促进这种抗药性的出现；此外，在一个细菌群体中产生这种抗药性的细胞数量是很少的，甚至是个别的。这一点与因生理适应和质粒造成的抗药性是不一样的。

### 2. 突变的随机性与必然性

突变发生的时间是随机的，在一个庞大的细菌群体中突变发生的空间，即哪一个细胞发生突变，也是随机的。但是，突变的随机性并不是说突变的发生是无法预知的，就是说突变既然是自然的规律，总有一定的必然性。这种必然性表现为各种突变有一定的突变率。比如绿脓杆菌对链霉素的抗性（链霉素浓度为1毫克/毫升）的突变率为 $4 \times 10^{-10}$ ，而大肠杆菌的这一抗性则为 $1 \times 10^{-10}$ 。

### 3. 在不同一细胞中产生突变的基因也是随机的

就是说，在一个细胞的DNA中，一个基因产生突变，使细菌对一种抗菌素产生抗药性；在另一个细菌中，却会发生另一个基因的突变，使细菌可以抗另一个抗菌素。一般而言，在同一个细胞中，不会同时发生两个基因突变，使细菌同时对两个抗菌素产生抗药性。了解这一点，对医学实践十分重要。如果用抗菌素来治疗细菌感染时，同时使用两种抗菌素就可以提高治疗效果。

### 4. 突变有可逆性

既然突变是基因改变造成的，那么，也有可能因同一基因发生



相反的改变，使突变的基因回复为野生型基因，这个现象叫做回复突变。当然，回复突变的几率也是很小的。

### 5. 突变的加强

许多物理的、化学的和生物学因素可以提高突变率。这种因素叫诱变剂。当然，诱变剂只是起到加强突变，提高突变发生几率的作用。

### 6. 突变是可以遗传的

因为突变是遗传基础的改变，因此突变了的基因和野生型基因一样，是一个稳定的结构，可以遗传给下一代。这样，才有可能通过基因突变而产生出具有新的遗传特性的生物种来，促进生物的进化与发展。

## 三、突变发生的原因及其机制

### 1. 诱发突变

#### (1) 诱变因素

诱发基因发生突变的主要因素有三种，即化学因素、物理因素和生物因素。

#### 1. 化学因素

1943年Auerbach和Robson首先发现芥子气会诱发果蝇突变，使人们对各种化学物质的危害性提高了警惕。比如，汽车废气中有磷氧、碳氢化合物，有二氧化硫和一氧化氮等毒气。它们排入空气后，经光分解形成有毒的光化学烟雾，造成很大的危害。尤其是作为汽油抗爆剂的四乙基铅，其毒性百倍于无机铅。在汽车运行时，有四分之一到四分之三的四乙基铅排入大气。随着呼吸和皮肤渗透等方式进入人体，损伤神经中枢和骨髓造血系统。

多环芳烃类有机化合物苯并芘会导致基因突变，使接触到产生

这种化合物的操作的工人，如煤焦油业、沥清业和扫烟囱工人，诱发出皮肤癌和阴囊癌。

增塑剂邻苯二甲酸酯类也会导致基因突变。亚硝酸也是很强的诱变剂。

## 2. 物理因素

1927年，Muller用X射线处理果蝇精子，使突变率大为提高。第一次证明突变是可以诱发的。以后，进一步证明，紫外线、电离辐射和热都可诱发基因突变。

## 3. 生物因素

噬菌体感染、质粒转移、基因重组、转座子和插入顺序等都会使DNA的遗传信息发生改变，从而引起基因突变。这一类突变的影响常常不仅仅限于外源DNA插入的位点，还会波及受体DNA的其他部位，就是有很大范围的影响。这种现象叫做极性效应。

### (2) 诱变机制

#### 1. 引起碱基置换的化学因素

##### A. 天然碱基结构类似物

看来，用天然碱基的结构类似物作为诱变剂，最能说明引起碱基置换的机制。因为这些化合物可以取代DNA中的天然碱基，从而诱发基因突变。

比如，5-溴尿嘧啶(5-BU)是胸腺嘧啶(T)的结构类似物。(见图4)实验证明，5-BU会诱发基因发生碱基置换反应。其机制在于：在DNA中，T是具有酮式和烯醇式这两种构型的，在生理条件下，酮式后绝大多数。在DNA双螺旋中，A C腺嘌呤和酮式T通过氢键配对。但溴的存在，使5-BU更多地以烯醇式存在。而烯醇式的5-BU倾向于与鸟嘌呤(G)配对。这样，在有5-

BU 存在的条件下，由于它是T的结构类似物，就会在DNA复制时取代了T进入DNA分子中去。于是，烯醇式的5-BU会与G配对，使DNA复制时，在原来该形成的A-T碱基对场合，变成G-5-BU碱基对。这样，再经过一次复制就会由AT配对变成GC配对，引起DNA上碱基置换剂的点突变。同理，当5-BU取代T进入DNA后，也会产生GC→AT的点突变。（见图5）。在5-BU的诱导下，DNA中发生的碱基置换反应主要是由GC→AT。这是因为溴原子的存在使5-BU更多地以烯醇式出现，因此更易和G配对；以及A·BU碱基对形成后溴原子的作用部分也被邻近的基团抵消了，使A·BU转变为G·BU的可能性减少这两个原因造成的。

另一个研究得很多的天然碱基结构类似物是2-氨基嘌呤（2-AP）。它是A的类似物。一般情况下，A只和T配对。但是，A的2位上有了氨基后，就可与胞嘧啶（C）通过氢键形成碱基对。于是，就能产生碱基置换反应。（见图6）。与5-BU诱发的碱基置换不同，2-AP主要诱发出AT→GC这种碱基置换。

### B. 亚硝酸

亚硝酸通过氧化脱氢基作用使胞嘧啶变成尿嘧啶（U），使得腺嘌呤变成次黄嘌呤（H）和使得鸟嘌呤变成黄嘌呤（X）。这种变化就会在DNA复制过程中引起各种各样的碱基置换反应。

亚硝酸作用于C，引起GC→AT转换。（见图7）

亚硝酸作用于A，产生H，因为H可以与C形成碱基配对，引起AT→GC转换。（见图8）

亚硝酸作用于G，则不会引起基因突变。

### C. 羟胺（NH<sub>2</sub>OH）

羟胺只引起GT → AG这种碱基置换。其作用机制是它与胞嘧啶相互作用，使胞嘧啶转变为尿嘧啶，最终导致突变的发生：（见图9）

#### D. 亚硝基胍 (MNNG)

亚硝基胍是一种诱变作用特别强的诱变剂，被称为超诱变剂。它的作用有如下几个特点：只诱导GC → AT；可诱发突变位点附近的基因同时发生突变。即有并发突变现象；它特别容易诱发DNA复制叉附近的位点发生突变，而且随着复制叉的移动，MNNG的作用位点也在移动。

#### E. 烷化剂

烷化剂是一类重要的诱变剂。它的种类很多，大体上有一面几类：烷基硫酸酯类、烷基磺酸酯类、亚硝基化合物类、环氧化合物类、乙炔亚胺类、重氮化合物类、β-内酯类、硫芥类和氮芥类等。

烷化剂诱发突变的原因是它和DNA上面的碱基发生化学反应，生成7-烷基鸟嘌呤和3-烷基腺嘌呤等烷基化碱基，这些烷基化碱基和天然碱基的结构类似物一样，可以引起碱基配对的错误，从而导致基因突变。

许多烷化剂，如氮芥、硫芥和环氧乙烷等，除了可以诱发突变之外，还可以诱发染色体畸变。因为染色体畸变通常是由电离辐射诱发的，因此这些化合物又叫做拟辐射物质。

### (2)引起碱基置换的物理因素

#### A. 辐射

辐射的诱变作用有两种方式，即间接作用和直接作用。

间接作用——辐射使细胞中染色质以外的物质发生变化，然后

这些物质作用于染色质而引起基因突变。间接作用又有两种不同的情况：(i) 氧效应：在有氧条件下辐射促进细胞中产生过氧化氢和游离基，这些化合物诱发基因的突变；(ii) 辐射使细胞中产生一些天然碱基的结构类似物，由它们诱发基因突变。

直接作用——辐射直接作用于染色体。其中又有两种方式：(i) 引起DNA骨架断裂，造成染色体畸变；(ii) 使DNA上面相邻的嘧啶碱基形成二聚体。二聚体形成后，使DNA分子的构型扭曲，这不仅影响了DNA的正常复制和转录，还因DNA复制错误而诱发突变。

### B. 热

短时间的改变生物所处的温度可以诱发基因突变。看来热的作用专一性地作用于GC碱基对。其作用结果是产生GC → AT的转换或GC → CG的颠换。

总之，碱基置换就会造成DNA上面遗传密码的同义突变，错义突变或无义突变。后面三种会使基因所编码的蛋白质的结构与组成发生突变，产生遗传特性的改变。

### (2) 引起移码突变的因素

移码突变是由于DNA分子中碱基数目增加或减少，使得原来的密码子排列方式被打乱了，造成了新的密码子排列，因而改变了基因所编码的蛋白质组成与结构。诱发移码突变的试剂主要是一些吖啶染料。比如（见图1.0）。

这些试剂诱发突变的机制还不十分清楚。据认为这与它们能嵌入DNA分子的双链中间，使配对的碱基发生歪斜或鼓起等变化，导致碱基错位，而发生移码突变。

### (3) 诱变过程

以上所讲的诱变剂对DNA的诱变作用归纳起来有两种作用类型，

这就是：(i) 诱变剂并不和 DNA 分子发生一般的化学反应，而只是通过参入 DNA 引起复制的异常，从而诱发基因突变。属于这一作用类型的诱变剂是天然碱基的结构类似物。(ii) 诱变剂直接地与 DNA 分子发生化学反应，使碱基结构发生变化，或者使 DNA 分子断裂，从而诱发基因突变。上述其它的诱变剂就是用这一方式起作用的。

但是，诱变剂的作用类型或作用方式并不能说明诱发突变的全过程。诱发突变的全过程包括诱变剂进入细胞，与 DNA 发生作用，致使基因突变，到产生表型突变的生物体这些过程。也就是说，诱发突变的因素若能进入细胞，并引起 DNA 分子结构改变（这过程叫“前突”），只是使基因产生了突变。但要产生表现型突变的生物，还涉及到许多因素。下面叙述这一全过程。

A. 诱变剂接触 DNA 分子之前，要越过许多“关口”

诱变剂必须作用于 DNA 分子，才能引起基因突变。但是，诱变剂不是轻易地就能与 DNA 发生作用的。它在与 DNA 接触之前，碰到许多障碍。(i) 细胞膜或细胞壁：诱变剂必须先进入细胞。许多种类的细胞对诱变剂的反应不同，其原因在很大程度是由于细胞壁（膜）对诱变剂的穿透性不同造成的。(ii) 细胞质：细胞质成份对诱变剂的作用产生很大的影响。比如，365 nm 的紫外线作用于细胞时，如果细胞中有丙酮存在，则产生酚嘧啶二聚体主要是胸腺嘧啶二聚体。又比如，亚硝酸除了可引起碱基的氧化脱氨基之外，还会引起蛋白质和氨基酸的氧化脱氨基。因此，如果细胞中蛋白质和游离氨基比较多，就会减少了亚硝酸对 DNA 的作用。(iii) 酶：有许多酶的作用与突变产生过程有关。所以影响这些酶作用的因素也会影响突变的发生。相反，有些物质本身本来不具备诱变作用，

但是经过细胞内酯的作用，会转变为诱变剂。比如在肝脏的羟化酶作用下，不具诱变作用的陆蕙酮可以转变为有诱变作用的海蕙酮。（见图11）。（iv）基因的状态：处于活跃工作状态的基因（如转录中和复制中的基因）更容易受诱变剂的影响。

#### B. 由前突到突变发生过程中，有修复过程

诱变剂接触到DNA，使DNA结构产生改变，并不一定导致生物突变。因为生物有一些修复体系，可以修补受到损伤的DNA，使突变最终不能发生。

#### C. 由前突到基因突变

因此，一切影响修复体系工作，使损伤DNA不能回复正常的因素，都可以使前突发展为真正的基因突变。

#### D. 由基因突变到表型突变

基因突变的出现并不意味着表型突变（即突变型生物）一定就跟着出现。实际上，表型的改变往往落后于基因型的改变。这种现象叫做表型延迟。

表型延迟的原因有两个。一个叫着分离性延迟，一个叫生理性延迟。

分离延迟——因为突变常常是隐性的，突变基因只有在纯合子的情情况下才能使生物变为突变型的。在杂合子情况下，突变基因的影响常常被显性的正常基因所掩盖而不表现出来。所以只有在细胞几次分裂之后，DNA复制时使突变基因以纯合子形式出现，才可见到突变型生物个体，这叫分离型延迟。

生理性延迟——有些突变基因即使以纯合子形式出现也不一定立即出现突变型。这是因为这些基因在突变以前所生产的基因产物，在基因突变后并不会马上就消耗光了。一旦原先创造的物质消耗完，

又因为基因突变后不能再生产这些物质了，生物才变成突变型的了。这叫生理性延迟。

## 2. 自发突变

基因突变是一种自然现象。因此，即使不与诱变剂接触，也应该发生基因突变。也就是说，有自发突变存在。这才是生物自然进化的真正原因。造成自发突变的原因是什么呢？我们只能在考察各种可能的自然现象后加以分析和推测。

### (1) 背景辐射和环境诱变

宇宙间到处都有短波的辐射线存在，尤其在古代，大地还未被绿色植物制造的二氧化碳复盖时，这种作用就更加突出了。自然界还存在着诱发突变的物质。生物偶然与这些物质接触就会造成自发突变。

热对于自发突变也有很大影响。比如，T<sub>4</sub>噬菌体在37℃条件下，DNA的GC碱基对每天有 $4 \times 10^{-8}$ 的突变率。

### (2) 生物自身会产生一些诱变物质。

在生物的新陈代谢过程中会产生一系列的化学物质，其中有些物质是诱变剂。它们会引起生物本身的基因产生突变。比如长久储存的高等植物的种子，在播种后，产生的突变株更多。在长久储存的洋葱和烟草种子中，也找到有诱变作用的物质。又如，在陈旧的微生物培养液中，就经常找到基因突变的菌株，说明陈旧的培养基中有一些诱变物质存在，它们是微生物生长过程中产生的。

其他一些生物代谢中产生，又具有诱变作用的化合物有咖啡碱、硫氰化合物、二硫化二丙烯、重氮丝氨酸和过氧化氢等等。

### (3) 互变异构和环出效应

其实，宇宙射线产生的不是自发突变而是诱发突变，生物自己



产生的诱变物质对细胞来说是自发诱变剂，对基因来说也是外来因素。那么，有没有真正的自发突变呢？就是说，完全是由于DNA分子自己的内部的必然的运动而产生的基因突变呢？

### A. 互变异构

DNA是由A、G、C和T四种碱基所构成。这些碱基的构型会天然地发生互变现象。其中T和G有酮式与烯醇式互变，A和C有氨基式与亚氨基式互变。在DNA的双螺旋碱基配对中，氨基式的A与酮式的T配对，酮式的G与氨基式的C配对。但亚氨基式的A(A<sub>1</sub>)可以与氨基式的C配对，相反也是一样，即亚氨基式的C(C<sub>1</sub>)可以与氨基式的A配对。而烯醇式的T(T<sub>e</sub>)可以与酮式鸟嘌呤配对，烯醇式的G(G<sub>e</sub>)则可以与酮式胸腺嘧啶配对。于是，在DNA复制过程中，当以某一碱基为模板正要合成互补链的一瞬间，作为模板的碱基发生了互变异构现象，比如G→G<sub>e</sub>，那么，与G的互补链上加上去的将不是C而是T，再经过一次复制，就会发生GC→AT的转换。其他情况也不一样。

除了上述两种形式的互变异构外，嘌呤碱基还会发生正式(syn)与反式(anti)互变异构现象。亚氨基式的腺嘌呤能和正式(A或G<sub>s</sub>)配对，烯醇式兼亚氨基式的鸟嘌呤(G<sub>e,1</sub>)能和正式(A或G)配对。这样一来，当DNA复制过程中，发生互变异构时，就会出现嘌呤与嘌呤配对的现象，并导致颠换式的碱基置换的发生。

这种通过互变异构产生基因突变的机制归纳如下图。这些变化完全是由于碱基的天然的互变造成的，没有受到外力的干预。可以说，这才是真正的天然突变的机制。(见图12)。一般说来，正式嘌呤与亚氨基式嘌呤配对，以及烯醇式兼亚氨基式嘌呤与正式嘌呤配