

生物学研究概说

生化遗传学

〔英〕R. A. 伍兹 著



科学出版社

· 生物学研究概说 ·

生化遗传学

〔英〕 R. A. 伍兹 著

沈仁权 等 译

1985年8月22日

科学出版社

1983

内 容 简 介

本书为“生物学研究概说”丛书之一,是一本基础理论读物。主要内容有生物材料、基因和酶;核酸是遗传的物质基础;遗传密码;突变型与代谢;代谢的遗传调控等。可供生物学、遗传学、生物化学、微生物学及医学等科研及教学工作者、研究生和大学生参考。

R. A. Woods

Outline Studies in Biology

BIOCHEMICAL GENETICS

Chapman and Hall, 1975

· 生物学研究概说 ·

生 化 遗 传 学

[英] R. A. 伍兹 著

沈仁权 等 译

责任编辑 蒋伯宁

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1988 年 5 月第 一 版	开本: 787 × 1092 1/32
1983 年 5 月第一次印刷	印张: 2 7/8
印数: 0001—11,800	字数: 64,000

统一书号: 13031 · 2261

本社书号: 3091 · 13—10

定 价: 0.48 元

前 言

我写这本书的目的是希望能大致上包括五到十讲的内容。不是要就这个题目写一篇课堂讲稿，因此我着手这一工作时是没有成见的，同时也感到有些胆怯。这一工作对我来说是颇有意义并且也是一种有用的经验。无疑地，我所选择的内容不可能符合每位读者的口味。我舍弃了其他作者将会写进去的内容，也写进了其他作者将会舍弃的内容。可是作为一本纲要性的课本，我必须对材料有所选择。一个课本的内容不应该和课外读物隔裂开来，而应该有所联系。对这本书来讲当然也是如此。所介绍的一些课外读物补充了本书的不足，并使内容更为完善。作为一本教材，我假定读者已经具备了基础知识，因此省略了孟德尔遗传学、有丝分裂和减数分裂等内容。一般来说我采取历史发展的方式来叙述，我认为这样可以使读者对问题的了解更为全面而真实。

[沈仁权 译]

目 录

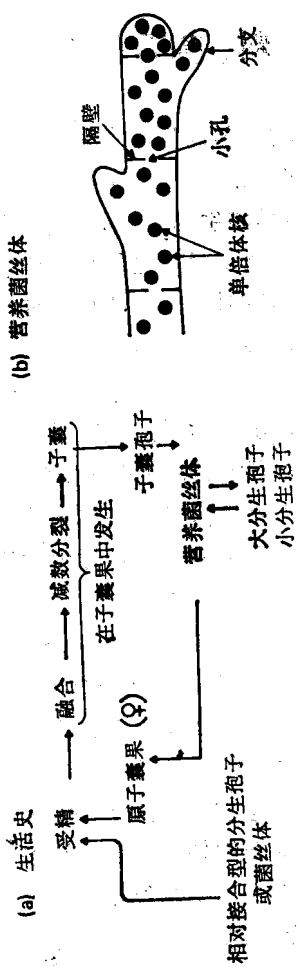
前言.....	ii
第一章 生物材料、基因和酶	1
第二章 核酸是遗传的物质基础.....	16
第三章 遗传密码.....	33
第四章 突变型与代谢.....	58
第五章 代谢的遗传调控.....	74
补充读物介绍.....	86

第一章 生物材料、基因和酶

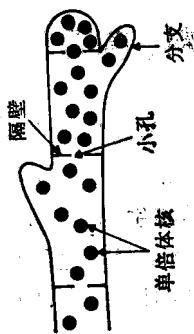
亲缘相近的品系之间形成的杂种的生活力和生殖力比亲本强，这一情况已经为大家所熟悉。这种情况也可以适用于两门科学之间的杂交，例如遗传学和生物化学，我们可以把这一杂种称之为生化遗传学或分子遗传学。这门新的学科已经提供了比原来的两门学科更多的资料。本书的目的便是企图扼要地说明这门边缘学科是怎样兴起的，以及它所产生的影响。

在这一领域里所用到的作为实验材料的生物是多种多样的，但主要的成就是有关人和微生物方面的工作。噬菌体 T4、大肠杆菌以及粗糙链孢霉等微生物用得尤其多。因此在了解生化遗传学的实验基础之前必须先了解这三种微生物的遗传体制。

从生物学的观点来讲，粗糙链孢霉是这三种微生物中最为复杂的一种，但是从遗传学观点上来讲却是最简单的。图 1.1 概括了链孢霉的生活史。生长在含有养料的琼脂培养基上时，链孢霉的菌丝像织物一样长在培养基的表面和内部。菌丝是分隔的，但是在细胞与细胞之间有能使细胞核和细胞质通过的小孔。每一个细胞里毫无例外地包含有许多核，因此链孢霉是多核生物。菌丝体产生气生菌丝，也就是分生孢子柄。在这柄上长有称为分生孢子的无性孢子。它们是典型的多核孢子（大型分生孢子），但也有产生小型分生孢子的突变型。有性世代由接合型座位（locus）上的两个等位基因 A 和 a 所控制。营养菌丝体的核是单倍体。有性繁殖只有当两



(b) 营养菌丝体



(d). 异核体的形成

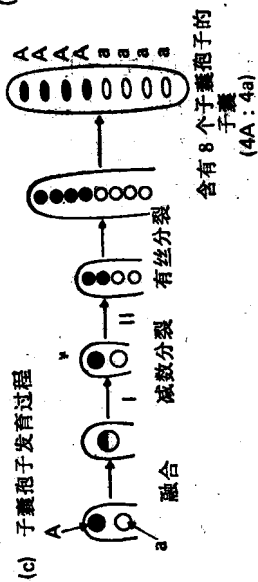
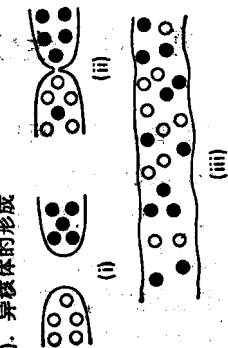


图 1.1 粗糙链孢霉

种不同的接合型在一起时才发生。两种接合型都能形成称为原子囊果的雌性生殖器官。原子囊果可从任何方式与相对接合型的细胞接触而受精。在雌性器官产囊体中，两种相对接合型的核经过一系列的分裂和细胞融合的过程，形成许多一模一样的二倍体核，它们接着在子囊中进行减数分裂。这些减数分裂的单倍体产物再经有丝分裂生成4对单倍体的子囊孢子。遗传标记的分离规律可以用减数分裂产物的随机样品进行分析，也可以用许多个别子囊进行分析。

在正常情况下，一个链孢霉菌落中所有的细胞核在遗传学上应该都是相同的，但是当含有两种不同基因型的菌丝融合在一起时，可以形成异核体。相同接合型的菌丝体在一起时很容易形成异核体，这种体系可以用来研究在共同的细胞质中两种不同基因型细胞核的相互作用。

从遗传学观点来看，链孢霉还有一些可取的特性：1) 单倍性；2) 减数分裂的产物容易得到也易于分析；3) 能形成异核体；4) 生长快，生活史短(10—14天)；5) 可以在一定的化学成分的培养基上生长。在下面的讨论中我们将会明白这些特性的重要性。

大肠杆菌也有某些同样的特点，例如它是单倍体，生长快，也可以在一定的化学成份的培养基上生长。细菌通过遗传信息的交换可以形成新的重组的基因型，但达到重组的手段与高等生物中典型的受精和减数分裂迥然不同。不同品系的大肠杆菌在性别上的区别在于它们是否含有性因子F。带有F因子(F^+)的品系能将F因子转移到不含F因子的品系(F^-)中去，前者称为供体，后者称为受体。F因子的化学成份是DNA(脱氧核糖核酸)，它能独立自主地复制，与细菌染色体无关。 F^+ 和 F^- 的细胞混合后，形成接合对，于是F因子从 F^+ 细菌转移到 F^- 细菌中去，在这过程中细菌染色体并不

伴同转移。F 因子和细菌染色体都是闭合的环状 DNA，它们具有各自的复制系统。不过它们也有同源区，因此在一般情况下可以配对并通过类似于减数分裂的重组而使 F 因子整合到细菌染色体上。当这样的细菌和 F^- 细菌接合时，整合到染色体上的 F 因子的转移机制被激活，环状的细菌基因组就在整合有 F 因子的位置上断裂，于是 F 因子便使细菌基因组从一端开始逐步从供体转给受体。图 1.2 表示这一过程。进行接合的细胞之间的桥是很脆弱的，因此实际上总共需要 120 分钟才能完成的转移是很少完成的。也就是说 F^- 受体只接受供体基因组的一部分。这一部分能和受体基因组的同源区配对，并且通过重组替代同源部分而整合到受体基因组中。整合有 F 因子的供体称为 Hfr（意即高频重组）品系，这种遗传信息交换的方式称为接合。不同的 Hfr 品系中 F 因子在细菌染色体上整合的方位不相同，因此转移的供体基因的次序也不同。由于在一定温度下转移的速度是均匀的，因此在不同时间从充分混合和剧烈振荡的接合细胞的桥中取样，可以定出某个供体基因的位置。将分散的细胞接种在选择性培养基上，然后测定受体细胞是否具有某些特定的供体基因。

Hfr 品系可以自发地从染色体上释放出 F 因子而成为 F^+ 品系。偶然也会错误地释放出带着一些染色体物质的 F 因子，这样的 F 因子称为 F' 。 F' 也能转移到 F^- 细胞中，使受体对于 F' 上所带的基因成为杂合状态。这种现象称为性导 (sexduction)，常常用来制备局部二倍体 (参见第四和第五章)。

细菌中还有其他两种基因转移方式。一种方式是转化 (transformation)，基因转移通过赤裸的 DNA，这将在第二章中讨论；另一种方式是转导 (transduction)，基因转移通过特异的噬菌体品系，我们将先讨论这些生物。

噬菌体是遗传学研究中所用到的最小的一种生物。噬菌

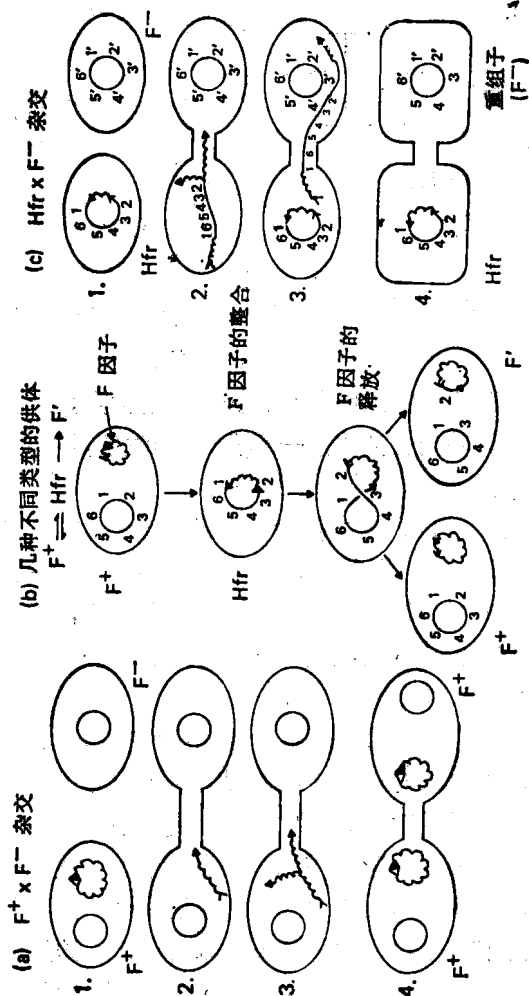


图 1.2 大肠杆菌的接合过程

体的遗传物质是 DNA, 也有少数噬菌体是 RNA(核糖核酸)。图 1.3 所表示的是一种典型的噬菌体 T2 的形态。噬菌体可

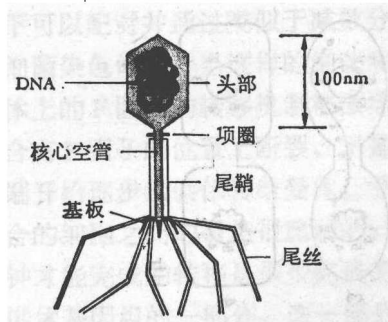


图 1.3 噬菌体 T2

可以根据它们的生活史分为两大类——烈性的和温和的, 后者也称溶源性的。感染大肠杆菌的 T 系噬菌体是烈性噬菌体的典型代表。宿主细菌被烈性噬菌体感染的过程如下:

1. 噬菌体的尾丝和基板吸附在细菌的细胞壁上, 不同品系的噬菌体对敏感细菌有特异的吸附位点;

2. 在细菌外壳上消化出一小孔, 尾鞘收缩, 核心空管像皮下注射器那样刺入细菌。

3. 噬菌体 DNA 通过核心空管进入细菌, 夺取了细菌的翻译机器, 按照噬菌体专一的 mRNA 合成噬菌体的组分;

4. 在细菌的细胞质中装配成完整的噬菌体, 当感染达一定时间后, 细菌的细胞壁被溶菌酶消化, 从每一个细菌中释放出 200 来个子代噬菌体。

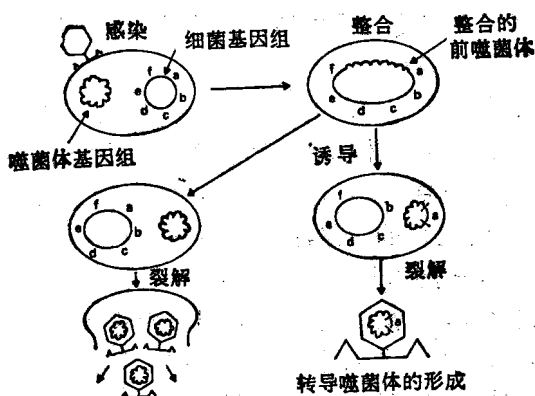
λ 是一种典型的感染大肠杆菌的温和噬菌体。感染以后可以通过以上叙述的过程而进行裂解或者建立溶源化状态。发生后一变化时噬菌体的基因组整合到细菌基因组中 (正像在 Hfr 品系中 F 因子整合在细菌染色体上)。整合在寄主基因组上的噬菌体称为前噬菌体, 寄主细菌称为溶源性细菌。溶源化状态不是很稳定的, 原噬菌体可以自发地从细菌基因组上解离出来而转入裂解生活史。所以在溶源性的培养物中总是有少许游离的噬菌体。紫外线照射可以提高噬菌体从细菌基因组上解离下来的效率。

不论在自发的还是诱发的裂解过程中，产生的噬菌体中有少数噬菌体带有细菌染色体的片段，它们感染了其他品系的细菌，再经溶源化后就把带着的染色体片段转移给新的寄主。所以说温和噬菌体和溶源化世代是在两种菌株之间转移遗传信息的另一种方式。这种转移方式称为转导。正像接合一样，它属于单方面的转移，并且所转移的只是供体基因组的大约 1% 这样一个片段。当这段 DNA 进入受体后，就和受体的同源区联会，进行重组或整合，形成新的基因型。至于对应的一段 DNA 也像在接合中一样，被 DNA 酶消化破坏。

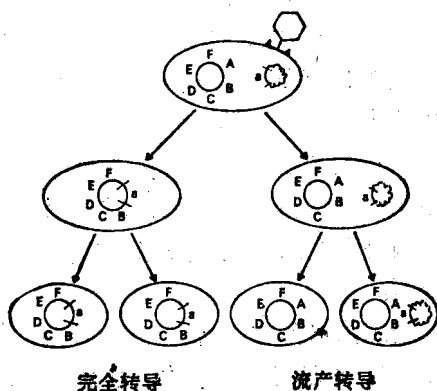
有时这转导 DNA 片段可能既没有整合进去也没有被破坏，仍旧留在细胞质中。它们虽然不能分裂，但是可以转录成 mRNA。这种流产转导正像 F' 菌株那样，导致这个片段 DNA 上的基因的杂合状态，可以用来研究基因的相互作用和基因的功能。图 1.4 表示这几种类型的转导。

在任何生物中进行遗传学分析时总是需要有稳定的遗传性状的差别。在真菌和细菌中有关氨基酸或糖等小分子物质的合成或利用的性状便属这种类型。噬菌体是寄生性的，没有这种性状，因此我们只能用有关寄主和噬菌体相互关系上有缺陷的突变型。

如果将几滴细菌培养物和含有 50 个噬菌体的样品混合在 46℃ 的琼脂中，铺在培养皿中的完全培养基表面，培养过夜后，便可观察到在一层菌苔上出现一些空斑，即噬菌斑。这种噬菌斑便是噬菌体感染了一个细菌，然后裂解向周围扩散而形成的。在特定的噬菌体及寄主系统中，在标准条件下，噬菌斑的大小和形态总是稳定的，并且也是遗传的。因此，我们可以根据噬菌斑的大小或浑浊程度等特性来分离并分析突变型。影响宿主品系范围的噬菌体突变型也是容易得到的。性状的表达依赖于环境条件的一类突变型或许是最为有用的一



(a) 溶源化和诱导



(b) 完全转导和流产转导

图 1.4 溶源化和转导

类噬菌体突变型。例如我们可以得到对于某一宿主在 25°C 可以裂解而在 37°C 不能裂解的一些突变型。应用生化分析或电镜观察等种种技术可以用来测定这种使它在 37°C 不能正常生长的发育上的缺陷。

当两个不同的突变型噬菌体同时感染一个寄主细菌时，可以进行遗传学分析。在两种突变型的基因组复制的过程中，可以发生联会和重组并形成互补的产物。将这杂合系统的裂解产物取样分析，可以从表型的频率计算出重组频率。

现在再回到生化遗传发展历史的话题上来。这两门学科的密切结合是从1909年开始的，那时 Garrod 证明黑尿症是由于芳香族氨基酸苯丙氨酸和酪氨酸代谢障碍的结果。黑尿症患者的特征是在尿中有尿黑酸排泄出来，当尿黑酸接触空气后变为黑色。Garrod 还证明患者尿中尿黑酸的含量随着膳食中苯丙氨酸或(及)酪氨酸含量的增加而增加。他认为这是由于黑尿症患者缺乏一种尿黑酸代谢所必需的酶。Bateson 和 Punnett 这两位遗传学家分析了 Garrod 的发病率数据，证明这些数据符合于由单个基因的两个等位基因控制的遗传规律，也即是患者的基因型是隐性纯合子(a/a)，而显性纯合子或显性杂合子(A/A 和 A/a)的表型都是正常的。

在1914年，证明了黑尿症患者缺乏使尿黑酸转化为顺丁烯酰乙酰乙酸的尿黑酸氧化酶活力，可见一个隐性基因与某一特异性的酶的缺陷有关。Garrod 把这类疾病称为先天性代谢缺陷。

芳香族氨基酸缺陷还导致另外几种遗传病。图1.5中表示苯丙酮尿症、酪氨酸代谢病、白化症和甲状腺肿胀型呆小病的生化病变。苯丙酮尿症和酪氨酸代谢病可以通过降低膳食中苯丙氨酸和酪氨酸的含量到最低限度而得到治愈。至于甲状腺肿胀型呆小症则可注射甲状腺素进行治疗。我们将会看到，通过提供或除去某一种特定的营养物质来治疗生化缺陷，是生化遗传学中的一种重要的研究手段。

遗传学和生物化学之间有意义的联系并没有继续发展下去。Garrod 的工作几乎被全部遗忘，直到1936年才有 Beadle

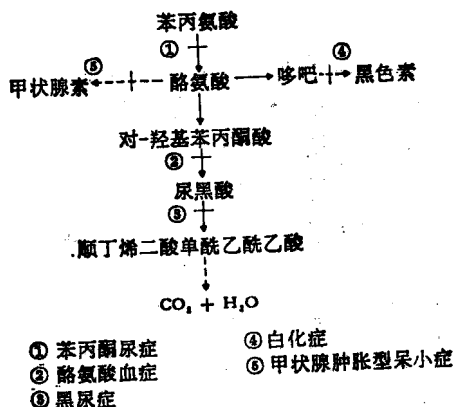


图 1.5 苯丙氨酸和酪氨酸代谢中的遗传性缺陷

和 Ephrussi 向前迈进了一步。他们那时正在研究果蝇复眼色素的生理遗传学。野生型果蝇的红色复眼色素是由鲜艳红色的蝶呤和棕色的小眼色素这两种色素所组成的混合物。如果蝶呤的合成发生缺陷，复眼的颜色便变为棕色 (bw)；辰砂色 (v)、杏红色 (cn)、猩红色 (st) 复眼突变型则都是小眼色素合成过程的缺陷所造成。

幼虫组织中有许多特定的成虫盘组织，它们以后在成虫中发育成为特定的器官，我们可以将成虫盘从一个个体移植到另一个个体，而仍保持它们的正常的发育。例如从复眼颜色突变型幼虫取出一块复眼成虫盘组织，并把它移植到野生型幼虫的腹部，发育后成虫的腹部就会出现一只复眼。被移植的复眼的表现型是被移植的复眼的基因型和野生型宿主组织所提供的代谢环境之间的相互作用的结果。辰砂色突变型或杏红色突变型的成虫盘移植到野生型中后，发育成为含有野生型的红色色素的复眼。这意味着野生型幼虫组织以某种方式补偿了两种突变型移植的代谢缺陷。

两种突变型之间相互移植的实验是显然的。辰砂色突变型的成虫盘移植到杏红色突变型宿主中后发育为野生型色素的复眼，但反过来却不是这样。表 1.1 表示交叉移植的结果。

表 1.1 果蝇复眼颜色突变型

基 因 型		移 植 后 的 表 型
供 体	寄 主	
+/+	v/v	野生型
v/v	+	野生型
+/+	cn/cn	野生型
cn/cn	+/+	野生型
cn/cn	v/v	杏红色
v/v	cn/cn	野生型

野生型幼虫能补偿辰砂色和杏红色两种突变型移植的缺陷，杏红色突变型能补偿辰砂色突变型的缺陷。Beadle 和 Ephrussi 认为这两个突变型的缺陷发生在可能是连续的两个反应中，一个反应负责合成 v^+ 物质，另一个反应负责合成 cn^+ 物质，他们认为杏红色突变型不能制造 v^+ 物质，辰砂色突变型不能制造 cn^+ 物质。为了说明杏红色突变型宿主对辰砂色突变型的表现型的补偿，反应的顺序必须是：

前体 $\longrightarrow v^+$ 物质 $\longrightarrow cn^+$ 物质

关于这一解释的旁证来自下列观察，即杏红色突变型幼虫的抽提液可以使辰砂色突变型幼虫发育成为正常的成虫复眼。这一代谢过程的中间产物已经证明是犬尿氨酸和 3-羟犬尿氨酸，因此代谢的缺陷是：

色氨酸 $\xrightarrow{v} \text{犬尿氨酸} \xrightarrow{cn} \text{3-羟犬尿氨酸}$

大约在 1938 年时，对于基因控制特定反应已经有了清楚的认识，这种控制或是直接的，或是决定酶的专一性。但是所

用的实验生物都不适宜于深入的研究，因为所观察的特性可以说是表面的。所研究的代谢缺陷并不影响实验生物的生活力，并且由于果蝇和其他高等生物的大多数突变型，在表现型上有复杂的效应，所以它们的代谢基础想必是复杂的而且是难于分析的。

必须要采用另外的方法才能取得进一步发展，这种新的方法为 Beadle 和 Tatum 所首创。他们不是去研究那些已知的突变型的代谢缺陷，而是设想研究基因怎样控制已知的生化反应。他们选择了粗糙链孢霉作为实验材料，在那时已经证明这是一种研究遗传学的合适材料。也像其他一些微生物一样，链孢霉可以在一种非常简单的培养基上生长。给它一种碳源物质，一般是用蔗糖，以及无机盐、氮源和生物素，链孢霉的孢子就能萌发并长成正常的营养菌丝。Beadle 和 Tatum 设想如果用 X 射线照射有可能使控制特定反应的基因发生突变，如果这种突变使生物合成某一氨基酸的能力丧失，那么除非在上述的简单培养基内加入这一氨基酸才能使它生长，在不补足特定氨基酸的培养基上这种突变型将是致死的。他们认为这一普遍规律可以适用于广泛的代谢过程，只要所缺陷的代谢过程的最终产物可以从食物中补充。

链孢霉的大分生孢子是多核的，这一性质对于获得和分析营养突变型是有困难的。为了克服这种困难，Beadle 和 Tatum 先用 X 射线照射还没有发生减数分裂的子囊果，然后测试子囊孢子是否发生突变。将子囊孢子先在含有麦芽浸汁、无机盐和蔗糖的完全培养基上萌发，然后移种到含有特定成份的培养基上。从 2,000 个子囊孢子中找到 3 个在完全培养基上能生长，在一定成份培养基上则不能生长的子囊孢子。证明这 3 个都是由于维生素合成发生缺陷，其中一个需要吡哆醇，一个需要泛酸，一个需要对氨基苯甲酸。将需要吡哆醇