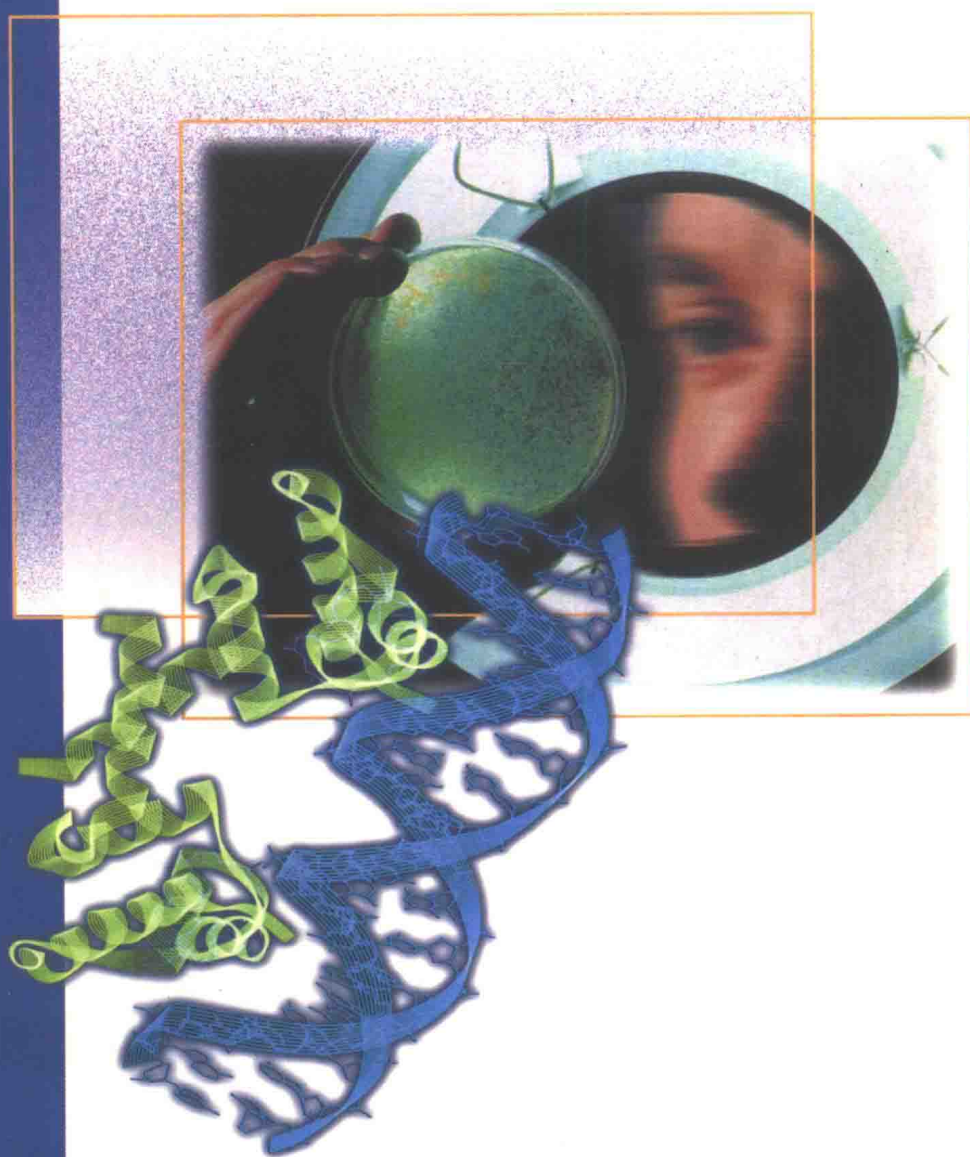


高等院校选用教材系列·生物类

分子遗传学

李振刚 编著



科学出版社

内 容 简 介

本书以基因、染色质的结构与功能为基础,以真核细胞的基因调控为重点,并从分子水平阐述了发育、癌变与衰老等重大生物学问题。对植物的发育也特辟一章论述,特别是对分子生物学的基石——中心法则,也结合近代分子遗传学的发展进行了讨论。全书立论严谨,叙述流畅,观点明确,提出了不少新的见解与论点,跟踪了分子遗传学的发展动向,是大专院校生物、医学、农学等专业的基本教材,也是从事生物、遗传、医学、农学的科技工作者的重要参考书。

图书在版编目(CIP)数据

分子遗传学/李振刚编著. —北京:科学出版社, 2000.1

高等院校选用教材系列·生物类

ISBN 7-03-007647-8

I. 分… II. 李… III. 分子遗传学—高等学校—教材 IV. Q75

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 23995 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717

新蕾印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

2000 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16
2000 年 1 月第一次印刷 印张: 18 ½
印数: 1—3 000 字数: 422 000

定价: 30.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

目 录

第一章 引论	(1)
一、分子遗传学的含义	(1)
(一) 不能把分子遗传学单纯地理解成中心法则的演绎	(1)
(二) 分子遗传学不是核酸及其产物(蛋白质)的生物化学	(1)
二、分子遗传学的产生	(2)
(一) 物理学的渗透	(2)
(二) 微生物学向遗传学的靠拢	(3)
(三) 生化遗传学的出现	(3)
(四) 从生化遗传学到分子遗传学	(5)
三、分子遗传学的展望	(6)
(一) 基因的概念	(6)
(二) 真核细胞的基因调控	(7)
(三) 遗传与发育	(7)
(四) 自我组合过程	(8)
(五) 遗传工程	(9)
(六) 基因组计划	(10)
参考文献	(10)
第二章 染色质的分子结构	(12)
一、单线性	(12)
二、染色质的分子组成	(13)
(一) B-DNA 与 Z-DNA	(13)
(二) Z-DNA 与染色质的结构及功能的关系	(14)
(三) 染色质 RNA	(15)
(四) 组蛋白的种类与特点	(16)
(五) 组蛋白 H1	(16)
(六) 组蛋白 H5	(19)
(七) 染色质的非组蛋白	(19)
(八) 核小体装配蛋白——核质蛋白	(22)
三、染色质的结构	(22)
(一) 染色质 Kornberg 模型	(23)
(二) Jackson 模型	(23)
(三) 染色质结构的近代模型	(26)
(四) 染色质纤维	(27)
四、染色质结构与基因表达	(28)
(一) 核心组蛋白对转录的作用	(28)
(二) 核小体定位	(29)

(三) 核小体变构	(30)
(四) 活性染色质核小体变构的机制	(31)
(五) 顺式调控区段 LCR	(32)
(六) 染色质环	(33)
(七) SAR/MAR	(33)
(八) 微生物中的 DNA 环	(34)
五、染色质的复制与转录	(35)
(一) 染色质的复制模型	(35)
(二) 染色质的转录模型	(36)
参考文献	(39)
第三章 基因	(43)
一、基因与 DNA	(44)
(一) 非编码序列	(44)
(二) C 值悖论	(44)
二、基因的分子概念	(46)
(一) Morgan 的假设	(46)
(二) Benzer 的顺反子概念	(46)
(三) 顺反子的大小	(48)
三、重复序列	(48)
(一) DNA 复性反应方程	(49)
(二) C_0t 与 $C_0t\ 1/2$ 值	(50)
(三) DNA 序列复杂度	(52)
(四) DNA C_0t 曲线分析	(53)
(五) Alu 族重复序列	(56)
(六) 卫星 DNA	(57)
四、重复基因	(58)
(一) 核糖体 RNA 的基因 (rDNA)	(58)
(二) 5S rRNA 基因 (5S 基因)	(61)
(三) tRNA 基因 (4S 基因)	(62)
(四) 组蛋白基因 (hDNA)	(63)
(五) 四膜虫 rDNA 的回文结构	(64)
(六) 重复序列及重复基因的起源	(66)
五、断裂基因	(67)
(一) SV40 A 蛋白基因	(68)
(二) β -珠蛋白基因	(68)
(三) 卵清蛋白基因	(68)
六、重叠基因	(70)
(一) Φ X174 病毒的重叠基因	(70)
(二) SV40 病毒的重叠基因	(71)
(三) 重叠操纵子	(71)
七、模糊基因	(73)
八、Gilbert 的基因新概念	(73)

九、转座子	(74)
(一) B. McClintock 的工作	(74)
(二) 细菌转位基因的结构	(76)
(三) 真核细胞转座子的三种类型	(79)
(四) 转座子的基本特征	(79)
(五) 转座的机制	(80)
(六) 转座与基因表达	(83)
参考文献	(85)
第四章 基因的复制、转录与表达	(88)
一、DNA 复制	(88)
(一) DNA 复制的起始	(89)
(二) 复制叉侧翼 DNA 双螺旋的解旋	(91)
(三) 复制的延伸	(92)
(四) DNA 聚合酶在复制叉上滑动的机制	(93)
(五) 复制的机构	(95)
(六) DNA 复制中错误的校正	(96)
二、RNA 合成	(98)
(一) 转录过程的一般特点	(98)
(二) RNA 聚合酶	(100)
(三) mRNA——蛋白质合成的模板	(101)
三、mRNA 前体的加工	(103)
(一) 内含子	(103)
(二) 剪接的机制	(104)
(三) 四膜虫 rRNA 前体的自动剪接	(107)
四、蛋白质合成	(108)
(一) 转移 RNA	(108)
(二) 氨酰-tRNA 合成酶	(110)
(三) 碱基配对摆动假说	(111)
(四) tRNA 分子的其他功能	(111)
(五) 我国 tRNA ^{Ala} 的人工合成	(111)
(六) 核糖体	(112)
(七) 肽链的合成	(114)
参考文献	(120)
第五章 基因的调控	(122)
一、调控序列与调控蛋白	(122)
(一) DNA 双螺旋的表面可被调控蛋白识别	(122)
(二) 调控蛋白可以识别 DNA 的几何构型	(123)
(三) 调控蛋白含有识别 DNA 序列的结构型式	(123)
二、基因的分子调控	(125)
(一) 单因子调控——色氨酸操纵子	(125)
(二) 双因子调控——乳糖操纵子	(127)
(三) 原核生物操纵子的特点	(129)

(四) σ 因子级联调控模型	(131)
三、真核基因的分子调控——多因子调控	(132)
(一) 真核细胞基因调控的特点	(132)
(二) 真核细胞的调控序列——基因调控区	(133)
(三) 真核基因的调控蛋白	(134)
(四) 真核基因表达的组合同调控机制	(136)
四、真核基因的染色质调控	(140)
(一) 常染色质与异染色质	(140)
(二) 染色质结构对基因表达的作用	(140)
五、转录后的基因调控	(144)
(一) 变通性断裂基因的表达	(144)
(二) 反义 RNA	(145)
六、真核基因的调控模型——Davidson-Britten 模型	(147)
参考文献	(149)
第六章 发育的分子生物学	(151)
一、发育分化理论	(151)
(一) Driesch-Morgan 分化理论	(151)
(二) Caplan-Ordahl 分化理论	(152)
(三) 基因群程序活动模型	(152)
二、胚胎极性与背腹的决定——卵皮层的旋转与发育的启动	(154)
三、器官组织的分化——诱导的分子机制	(155)
(一) 组织者	(155)
(二) 中胚层诱导	(155)
(三) 中胚层诱导的分子基础	(156)
(四) 中胚层诱导的修饰因子	(158)
(五) 中胚层诱导过程中的基因表达	(159)
四、发育程序的分子机制	(160)
(一) 决定发育定时钟作用的因素	(161)
(二) 发育的蓝图与程序	(163)
五、形态发生的分子机制	(164)
(一) <i>H</i> 基因/ <i>Hox</i> 基因	(164)
(二) <i>H</i> 片段及其编码区—— <i>H</i> 基因可能是转录因子	(165)
(三) <i>H</i> 基因的表达	(166)
(四) <i>Hox</i> 基因的矩阵结构	(166)
(五) <i>Hox</i> 基因在发育中表达的程序性	(167)
(六) <i>Hox</i> 基因的作用是确定体节发生的规定性	(169)
六、非 A-P 型 <i>H</i> 基因: <i>En</i> 、 <i>Pax</i> 、 <i>Evx</i>	(171)
(一) <i>En</i> (纹带) 基因	(171)
(二) <i>Pax</i> 基因	(171)
七、细胞凋亡的概念	(174)
(一) 发育中的细胞凋亡	(174)

(二) 凋亡的分子机制	(175)
参考文献	(178)
第七章 癌变的分子遗传学	(181)
一、癌的发生——单克隆起源	(181)
二、癌变的起因	(182)
(一) 基因突变	(182)
(二) 基因表达模式的改变	(183)
(三) 病毒致癌	(183)
三、抑癌基因	(185)
(一) 杂合性丢失	(185)
(二) 癌的遗传倾向——抑癌基因的单拷贝丢失	(186)
四、原癌基因转变为癌基因的途径	(187)
(一) 原癌基因编码序列的缺失或突变	(187)
(二) 基因放大	(188)
(三) 染色体重排	(189)
(四) RNA 病毒对原癌基因的插入诱变	(189)
五、单一突变不足以引起癌变——癌变的多阶段性性质	(189)
六、细胞癌变多阶段性的分子基础	(191)
(一) 癌变的启动者与促成者	(191)
(二) 癌的多阶段发生的基因机制	(191)
七、细胞癌基因与信息传递	(192)
八、发育相关的癌基因	(193)
(一) <i>myc</i> 基因	(194)
(二) <i>fos</i> 、 <i>jun</i> 基因	(196)
(三) <i>ras</i> 基因	(198)
(四) 生长因子及其受体	(199)
(五) 集落刺激因子受体	(200)
(六) <i>c-kit</i> 基因	(200)
(七) 其他与发育相关的癌基因	(201)
参考文献	(202)
第八章 高等植物发育的分子遗传学	(204)
一、植物发育的分子遗传学特点	(204)
(一) 植物细胞分化的全能性	(204)
(二) 植物胚胎发育与个体形态发生是分开进行的	(204)
(三) 植物形态发生中的非基因调控	(205)
(四) 植物的形态形成不能依靠细胞运动来完成	(205)
二、植物体型格局的发育	(206)
(一) 胚胎中的体型格局	(206)
(二) 体型格局的分子遗传学研究	(207)
三、植物的形态发生	(210)
(一) 形态发生的分子遗传学基础	(210)

(二) 植物细胞壁与形态发生	(211)
(三) 影响形态发生的基因	(212)
(四) 研究玉米突变体及其基因的途径	(215)
四、花的形态发生与分化	(216)
(一) 花分生组织发生的基因	(216)
(二) 花表达的时序基因	(218)
五、胚珠形态发生的基因	(221)
六、植物发育调控基因的分离	(221)
(一) 转座子标记	(222)
(二) 减法杂交和差异筛选	(223)
七、植物发育调控基因功能的研究	(224)
(一) 同源异型基因	(224)
(二) 反义 RNA	(224)
参考文献	(224)
第九章 中心法则导论	(227)
一、引言	(227)
二、中心法则的提出及修正	(228)
(一) 从 DNA 双螺旋模型到中心法则	(228)
(二) 序列假说	(228)
(三) 中心法则	(229)
(四) 反转录的发现	(230)
(五) 中心法则的修正	(230)
三、对中心法则的挑战	(231)
(一) 蛋白质中的遗传信息并不一定来自核酸——DNA/RNA 序列与蛋白质中氨基酸序列 的非共线性	(231)
(二) RNA 中的遗传信息并不一定来自 DNA——模糊基因与 RNA 编辑的发现	(239)
(三) DNA 是编码遗传信息的“活字版”	(243)
四、中心法则在生命系统中的地位	(253)
(一) DNA 模板与细胞模板	(253)
(二) 分子生物与细胞生物	(258)
(三) 密码遗传与型式遗传	(259)
五、中心法则与遗传信息流	(265)
(一) 多维的遗传框架	(266)
(二) 中心法则的信息渗入	(267)
(三) 中心法则信息流的延伸	(267)
六、中心法则的未来	(268)
(一) 中心法则将作为遗传信息通道之一而存在	(268)
(二) 开放式中心法则——遗传信息的渗入、转换与反馈	(270)
(三) 中心法则与还原论	(272)
参考文献	(274)
索引	(280)

第一章 引 论

一、分子遗传学的含义

分子遗传学是分子生物学的一个重要分支，或者说是狭义的分子生物学^[1]。它依据物理、化学的原理来解释遗传现象，并在分子水平上研究遗传机制及遗传物质对代谢过程的调控^[2]。因此，分子遗传学是在生命信息大分子的结构、功能及相互关系的基础上来研究遗传与变异的科学。

分子遗传学不同于一般的遗传学。传统的遗传学“主要研究遗传单元在各世代的分布情况”^[3]，而分子遗传学则着重研究遗传信息大分子在生命系统中的储存、复制、表达及调控过程。它的研究范畴如图 1.1 所示：

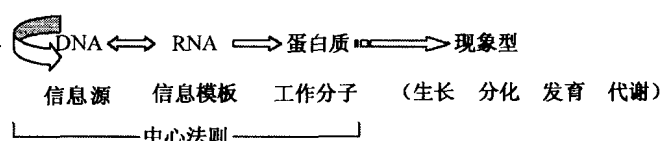


图 1.1 分子遗传学的研究范畴^[4]

(一) 不能把分子遗传学单纯地理解成中心法则的演绎

传统的观念把分子遗传学理解为：“DNA 与 RNA 的复制与转录以及 RNA 的翻译”^[1]，也就是中心法则的全过程。分子遗传学的研究范畴要比中心法则广泛得多，它首先是遗传学；其坚实的理论基础仍然是摩尔根(T. H. Morgan)的《基因论》^[3]。中心法则只是对基因、性状及突变在核酸分子水平上的解释。但是，从中心法则到性状的形成，仍然是一个复杂的甚至未知的遗传、变异与发育的生物学过程。分子遗传学家把目光紧紧盯在 DNA/ RNA、蛋白质上的时间已经太久，分子遗传学应该研究活细胞内与遗传变异有关的一切分子事件。正如 DNA 突变的先驱者 Auerbach 所说^[5]：“DNA 双螺旋的发现是我们在理解突变方面的巨大飞跃，但这既不是突变研究的开始也不是突变研究的终结”，“突变是在活细胞内发生的一种过程，这样的过程不能用 DNA 的简单化学反应来说明”。而 Watson-Crick 的 DNA 双螺旋模型在解释 DNA 复制、转录以及折叠压缩成染色体等问题上还存在着不少困难和争论^{[6][7]}。

(二) 分子遗传学不是核酸及其产物(蛋白质)的生物化学

分子遗传学研究的对象是分子水平上的生物学过程——遗传及变异的过程^[1]。它研究的是动态的生命过程，而不是脱离生物体，在试管里孤立地研究生物大分子的结构

与功能。1992年, *Nature* 杂志的主编J. Maddox 曾著文 *Is molecular biology yet a science?*^[8]指出:“现在有那么一群叫做分子生物学家的人, 他们的文章无视全部的动物、植物, 也很少言及它们的生理学。对这些人来说, 实验的资料大部分来自所谓‘凝胶’……”, 而“……分子生物学在很大程度上正变成定性的科学。……如果事情只是简单地说明某个基因版本与某种遗传病相关, 那么分离这种片段(如电泳), 然后测序, 即已足矣”。但是, “以往几年的巨大成就表明, 生命过程是由严格控制下进行的一些有序事件所组成”, “如果在生物的发育过程中不同部分的出现是决定于分子的形态因子(molecular morphogens)的扩散作用, 那么它们要何种浓度才能满足正常的发育?”。这就需要研究活细胞内的动态的、整体性的分子事件才能作出比较真实的回答。而那种只管因(DNA/RNA)果(蛋白质/酶), 不管过程的定性式的研究是无法回答这类实质性问题的。J. Maddox 警告说:“在人们长期地为细胞生物学现象寻找定性的解释中, 他们将会相信细胞只不过是一个充满了分子开关的袋子, 它们作为分子传动器或开或关而出现在预定的事件序列中。这会造成一种印象, 按照还原主义者的程序所进行的, 对有条理地分割与干燥了的生物体的描述不会远离事物的真相。”, “……因此分子生物学家应当修正他们的路线, 重振质量作用定律(law of mass action)”。

要真正地在分子水平上了解遗传变异的本质, 仅仅研究核酸或蛋白质的生物化学是远远不够的。对于那些从活细胞中分离出来的、“干燥”了的生物大分子的化学研究是必要的; 但决不是分子遗传学研究的中心内容, 更不是它的全部内容。分子遗传学所研究的应该是细胞中动态的遗传变异过程, 以及与此相关的所有的分子事件。很显然, 这些事件决不限于中心法则, 也不限于核酸、蛋白质。

二、分子遗传学的产生

分子遗传学是微生物学、遗传学、化学、物理等学科相互交叉、相互渗透的学科, 究其来源, 错综复杂。这里我们仅将分子遗传学发展的几个主要阶段作一简略叙述。

(一) 物理学的渗透

1945年奥地利物理学家、量子力学的创始人之一薛定谔(Erwin Schrödinger)的《生命是什么》^[9]一书出版。他倡导用物理学的思想和方法探讨生命的秘密。他说:“目前的物理和化学虽然还缺乏能力来说明生物体中发生的各种事件, 然而丝毫没有理由怀疑它们是不能用这两门科学来说明的”。

本世纪前期, 人们认为生命现象并不服从热力学定律, 因而不能用物理学定律来解释。根据热力学第二定律, 自然界演化的方向是从有序到无序, 而生命的发生、演化、分化、生长等过程, 显然是从组织程度较低的无序到组织程度较高的有序。生命使其内部的熵降低, 这是无生命世界中难以实现的。在薛定谔的《生命是什么》一书中给出了正确的解释。他说:“某一个有机体在不断地增加它的熵(你或者可以说在增加正熵)并趋于接近最大值的熵的危险状态, 那就是死亡。要摆脱死亡或者说要正常的生长发育, 惟一的办法就是从环境里不断汲取负熵, 我们马上就会明白负熵是一个积极的东西。有

机体就是依赖负熵为生的。或者，更确切地说，新陈代谢中的本质的东西，乃是使有机体成功地消除了当它自身活着的时候不得不产生的全部的熵”。他指出一个开放系统的熵不一定增加，“它可以从外界引入“负熵”；生命正是一开放系统。

$$S = \Delta S_e + \Delta S_i, \quad \Delta S_i \geq 0$$

式中 ΔS_e 是外部引入的熵，它可以是负的。 ΔS_i 是内部产生的熵，不能小于零。因此，系统的总熵 ΔS 可正可负，只要 $\Delta S_i \geq 0$ 就不违反热力学第二定律。他认为基因显然是生物体有序性的根源，并假设基因之所以能保持遗传上的稳定性与突变性，就是因为它是一种非周期性晶体（有序态），这种晶体是由少数几种同分异构单体的连续体组成。这些单体的巨大数量的排列组合构成了遗传密码，类似莫尔斯电码中长短两个符号可以产生巨大数量的组合。薛定谔还认为生命系统中可能还包含着迄今未知的“其他物理学定律”，很多物理学家因此而大受鼓舞，纷纷转入生物学来研究基因的本性。在整个 40 年代掀起一股热潮，新的物理学定律并未发现，但是信息论、量子论、氢键等概念把生物学推向了分子水平。

（二）微生物学向遗传学的靠拢

虽然摩尔根的《基因论》在 1926 年已经问世，但 20 世纪 30 年代的微生物学家却往往采用拉马克的遗传观点，这是因为他们对微生物的遗传可塑性往往有极深刻的印象。例如在含有致死药物的培养基上，可以很容易地培育出对各种致死药物有抗性的微生物品系；把不能利用乳糖的微生物放在以乳糖为主要营养来源的培养基上，可以培育出利用乳糖的新品种。似乎人们所期望的微生物的任何变异，都能通过适当的培养而产生出来，这就容易使人相信培养基中的物质可以引起微生物遗传结构的定向变异。40 年代抗生素的大规模使用，发生了病原菌的抗药性问题。许多灵丹妙药经过几个月的使用就会失灵，这使医药界大伤脑筋。面对这种局面，微生物学家必须回答这样一个问题：细菌的抗药性是后天获得的定向变异，还是早已发生的变异而被药物所筛选？只有明确了这个问题，医生们才能确定使用抗生素的方案：一两种以上的抗生素，是同时使用还是交替使用？

实验表明，病原菌的一种抗药性，在没有该药物存在的情况下随机地发生了。利用影印培养（replica plating），可以在从来没有接触过该种致死药物（如青霉素）的培养基中分离出抗该药的菌落。这说明抗药性的产生并不是由于微生物在某种药物作用下的后天获得性遗传，而是随机发生的自发突变经过药物的筛选作用，使不具有抗药性的菌体死亡，使具有抗药性的变异菌体大量繁殖起来。拉马克学说在微生物学的最后一道防线崩溃了，人们开始转向摩尔根的基因突变理论。

（三）生化遗传学的出现

近代遗传学的基础已稳固建立，人们开始转向研究基因是怎样发生作用的问题。生物化学家很自然地把性状的差别与不同的生化反应联系起来，把支配性状的基因与控制生化反应的酶联系起来。1923 年英国人加罗德（A. E. Garrod）证明人类的尿黑酸尿症

(alcaptonuria) 是一种隐性遗传病。当这种纯合隐性基因存在时就不能产生尿黑酸酶, 使尿黑酸(蛋白质的代谢产物)不能最终分解为二氧化碳和水而积累于血液中。这样, 一部分尿黑酸多聚物沉积于软骨及其他结缔组织中, 使患者年老时发生褐黄病 (ochronosis)。患者双颊、鼻、巩膜及耳廓呈灰黑色或褐色, 有时还能并发变性关节炎; 一部分尿黑酸则随尿排出, 暴露在空气中氧化成黑色素, 使尿迅速转为黑色。这一症状自婴儿期即出现 (常在尿布上见黑色斑点), 终身如此, 故称尿黑酸尿症。这表明基因通过对酶合成的控制而影响遗传性状的发育。

但是用高等生物来研究各种突变型的生化细节, 是一项繁杂艰难的工作, 后来由于采用了红色面包霉为材料才得以突破。红色面包霉 (*Neurospora crassa*) 的菌丝体由许多菌丝细胞组成, 每个菌丝中含有多个单倍体细胞核, 菌丝体能够通过产生单倍体的分生孢子进行无性繁殖, 有性繁殖时则必须在两个不同接合型 (mating type) 的菌丝体之间才能发生 (见图 1.2)。一种接合型的分生孢子通过另一相对接合型的受精丝进入子实体中, 然后分裂成若干单倍体核并与子实体中的单倍体核融合, 形成合子。合子核在狭窄的孢子囊中进行减数分裂, 减数分裂后的 4 个细胞再进行一次有丝分裂, 最后形成 8 个单倍体的子囊孢子。子囊孢子萌发后, 产生新的菌丝体。

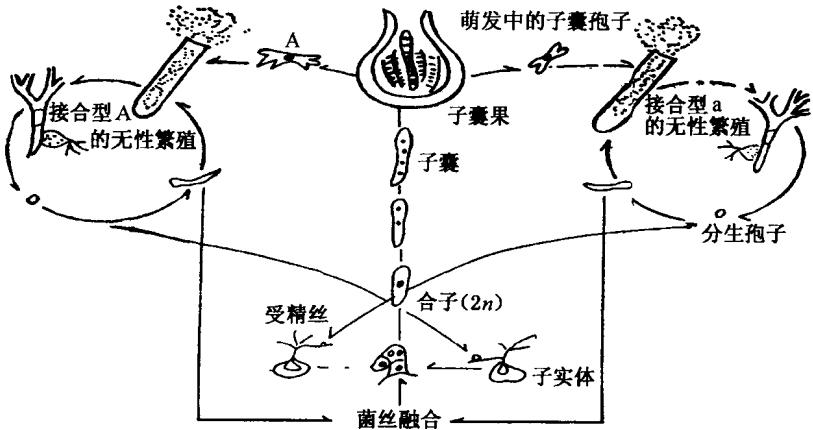


图 1.2 红色面包霉生活史

红色面包霉作为研究材料的特点是: ① 因为是单倍体, 没有显性基因掩盖隐性基因问题。② 孢子能在简单的化学培养基上生长并产生一系列营养缺陷型突变体。③ 一定的基因型表现为一定的性状, 基因型的分离与重组必然表现为性状的分离与重组。在红色面包霉的减数分裂中, 如果四分体的非姊妹染色体不发生交换, 则 8 个孢子来自两种基因型 (两种亲本型), 必然发生 4:4 的性状分离。如发生交换, 则 8 个孢子来自四种基因型, 必然发生 2:2:2:2 的性状重组。如果某一性状是由单基因所决定的, 则在交换后也就不存在性状重组问题, 在后代中总是出现 1:1 的性状分离。用诱变剂处理红色面包霉能得到各种营养缺陷型的突变体。有一种精氨酸营养缺陷型, 必须在培养基中加入精氨酸才能正常生长发育, 这种突变型的共同特点是最终不能形成精氨酸, 但从具体的生化反应步骤上看, 这种突变型 (mutant) 又可分为三类, 见表 1.1。

表 1.1 红色面包霉精氨酸缺陷型三类突变体的遗传控制

三类突变体生长时培养基中所必须加入的氨基酸			精氨酸形成中的酶反应与基因控制	
突变体 1	突变体 2	突变体 3		
			谷氨酸	$\text{COOH}-\text{C}-\text{C}-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{COOH}$
		+	鸟氨酸	$\text{NH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\overset{\text{基因 3} \downarrow \text{酶 3}}{\underset{\text{NH}_2}{ }}\text{C}-\text{COOH}$
	+	+	瓜氨酸	$\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\overset{\text{基因 2} \downarrow \text{酶 2}}{\underset{\text{NH}_2}{ }}\text{C}-\text{COOH}$
+	+	+	精氨酸	$\text{NH}_2-\overset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\overset{\text{基因 1} \downarrow \text{酶 1}}{\underset{\text{NH}_2}{ }}\text{C}-\text{COOH}$

从表 1.1 可见第一类不能形成精氨酸，可能因为它们不能把瓜氨酸转化为精氨酸；第二类突变型不能形成精氨酸是由于它们不能把鸟氨酸转化为瓜氨酸。第三类缺乏形成精氨酸的能力，是因为它们不能把谷氨酸转化为鸟氨酸。当把第一类突变型与正常亲本杂交后，一个子囊中的 8 个孢子总是表现 4:4 的性状分离，其中 4 个孢子能在缺少精氨酸的培养基上生长，另外 4 个则只有在加入精氨酸的培养基上才能生长。这说明第一类突变型是单一基因突变的结果。这个基因只能是表 1.1 中的基因 1，同理可证，第二类、第三类突变型分别是基因 2、基因 3 突变的结果。这意味着一个专一的基因控制一个特异的生化反应，而每一个特异的生化反应都涉及一个特异酶的催化作用。这种基因与酶之间的相关性就产生了“一个基因一个酶”的假说^[10]。它表明一个基因控制着一个酶的形成。酶是蛋白质，它第一次暗示在基因的分子结构与其产物（蛋白质）之间存在位置对应关系。

(四) 从生化遗传学到分子遗传学

基因与酶(蛋白质)的对应性，使人们想到了基因在遗传信息上与其产物相关。以下的三项重要发现更促成了从生化遗传学向分子遗传学的转变。

(1) 40 年代解决了遗传的物质基础问题

1928 年格里菲思(F. Griffith)把活的 RⅡ型肺炎球菌(无致病力)与灭活的 SⅢ型肺炎球菌(活时有致病力)分别注射入小白鼠体后，小鼠仍然健康，但是当用 RⅡ型活菌与灭活的 SⅢ型死菌共同注入鼠体后，则小白鼠被感染死亡，在死鼠体中发现大量活的 SⅢ型肺炎球菌。这说明 SⅢ死菌中的遗传物质使 RⅡ型转化为 SⅢ型。1944 年艾弗里(O. T. Avery)^[11]进一步证明使 RⅡ型转化为 SⅢ型的遗传物质正是 SⅢ菌体的 DNA。后来赫尔希等(A. Hershey 和 M. Chase 1952)^[12]用³⁵S 与³²P 分别标记噬菌体 T2 的蛋白质外壳与核心 DNA。发现在感染过程中蛋白质外壳留在菌体外面，只有 DNA 进入菌体。在感染后 25 分钟左右菌体被溶解，产生出 100~150 个完整的 T2。这个实验令人信服

地证明 DNA 是遗传的物质基础，它含有产生整个 T2 噬菌体的遗传信息。

(2) 50 年代确定了分子水平上的遗传机理问题

1953 年沃森(J. Watson)和克里克(F. Crick)提出的 DNA 分子的双螺旋模型(图 1.3)^[13]，其主要内容是：双螺旋的两条链以氢键相联，碱基的配对原则是 A 与 T，C 与 G，这个模型合理地解释了 DNA 复制和转录过程，解决了 DNA 的自我复制问题，巩固了 DNA 作为遗传物质的地位。

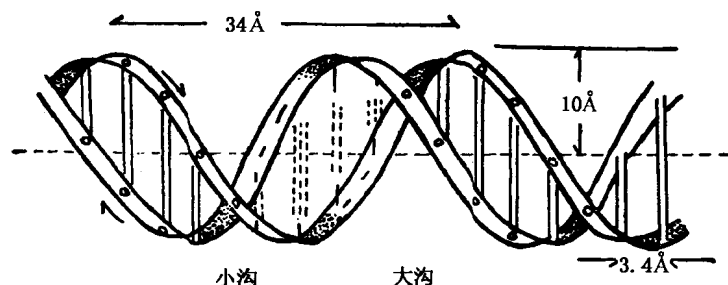


图 1.3 Watson-Crick DNA 双螺旋模型

(3) 60 年代解决了遗传密码问题

1955 年桑格(F. Sanger)测定了牛胰岛素中氨基酸残基的准确顺序;1958 年克里克提出中心法则(central dogma)^[14]。这些工作鼓舞着人们把核酸与蛋白质的线性结构联系起来,终于导致了 1967 年“遗传密码字典”的问世。至此,分子遗传学有了稳固的基础。

三、分子遗传学的展望

分子遗传学的产生，标志着分子生物学已逐步地成熟为一门科学。它的每一项成就，从 DNA 双螺旋结构、遗传密码到基因工程，都使整个科学界为之鼓舞。基因是什么？基因如何复制？基因怎样行动？这些问题我们现在似乎都已得到了满意的答案，但是分子遗传学并不就此止步，它正以旺盛的生命力，向新的领域推进。

(一) 基因的概念

任何一门科学都是以概念为基础的。化学是以原子-分子概念为基础的，而遗传学则是以基因概念为基础的。基因概念的演变，标志着遗传学的发展。

摩尔根在《基因论》中提出遗传粒子理论，整个基因论是以粒子性的基因彼此独立，互不重叠为依据的。他认为基因连接成直线，好像线上的联珠。但是，分子遗传学的发展证明了基因不仅可以重叠^[15]，而且可被分隔^[16]。这在基因概念上是个突破。它不仅使摩尔根的概念过时，也使风行一时的“基因是功能单位”的顺反子概念不能成立。为此，吉尔伯特(Gilbert 1978)提出“基因是转录单位”的新概念^[17]。这个概念也还不能令人满意，因为有的基因(如启动基因或操纵基因)并不转录或不完全转录，而作为一个单位转录下来的 mRNA 也往往不是一个基因。从前认为基因是染色体

上成直线排列的独立单元，现已发现一些相关的基因在染色体上的排列可能不是杂乱无章的，而是构成一个小的“家族”或基因群。例如在果蝇（*D. melanogaster*）中，翅突变点的 40% 多集中在第二条染色体上，26% 集中在第三条染色体上^[18]，而眼的突变点则是 40% 集中在第三条染色体，29% 集中在第二条染色体^[19]。因此，研究基因在染色体上排列或成群的规律，会使我们对染色体的结构与功能有更深入的理解。

基因及基因型的稳定性一直是传统遗传学的重要概念。但目前已认识到在某些情况下，某些 DNA 序列可以重新编组，以用于调节基因表达或构建新的基因^[20]。自 1952 年 McClintock 在玉米中发现转座子以来^[21]，在细菌^[22]、酵母及果蝇^[23]中也相继发现了转座子。这使人们相信可移动 DNA 序列的存在是生物界的普遍现象。它们在发育、分化过程中对基因的调控作用，在癌基因的激活与过量表达中的作用，在生物演化中使遗传信息的横向流动（horizontal transfer），均引起了科学界的极大兴趣，从而导致了 McClintock 在事隔 30 多年后的 1983 年获得了诺贝尔奖金。

双胸复合基因（bithorax complex）是位于 3 号染色体上的 5~9 个紧密连锁的基因群^[24]。这些基因决定着果蝇胸部体节的发育。一种有趣的突变型是使第三胸节变为第二胸节，于是原来第三胸节上的平衡器（halter）变为翅膀，造成了双胸四翅的怪物。大多数的这类自发突变型是由于一种称为 Gypsy（吉普赛）的转座子的插入所引起的。这种 Gypsy 转座子长达 73kb，两端有 0.5kb 的正向重复序列。这种突变型可因对突变的阻遏而恢复正常表现型，但在其 DNA 序列中仍保持 Gypsy 的插入序列。据推测，双胸突变的阻遏可能是阻遏物与插入序列相互作用的结果。总之，基因概念正经历着从稳定到动态的重大突破，随着分子遗传学的发展，新的基因概念必将出现。基因概念的演变必将促进遗传学的发展。正如摩尔根在《基因论》中所说：“当然，基因论不须，也未尝自认为是最终极的。毫无疑问，它将会经过许多变革，循着新的方向改进”。

（二）真核细胞的基因调控

雅各布-莫诺操纵子模型（Jacob-Monod operon model）^[25]使我们对原核生物的基因调控有了比较彻底的了解。但是复杂的真核细胞是否也是这种模式？首先，这种简单的基因调控模型无法解释高等生物体中复杂性状的分化与发育过程，其次，这种模型的调控灵敏度决定于 mRNA 很快地被制造又很快地被消耗，能够对外界的生存条件（如培养基中的诱导物——乳糖）作出快速反应。而真核细胞中 mRNA 长达几十小时甚至数日的半衰期，使这种应变性的模型大大失去了调控的意义。显然，操纵子模型对真核细胞来说并不适用。最后，真核细胞中许多协同作用的基因是分散在若干不同的染色体上，不像原核生物那样只有一条“染色体”。真核细胞如何协调地控制这些分散基因的活动，我们目前知道得还很少，因此，搞清真核细胞中的调控过程，必将大大丰富分子遗传学的内容，这也是该学科的一项战略性任务。

（三）遗传与发育

遗传和发育的研究“分久必合”^[26]，“明了基因对于发育中的个体如何发生影响，

毫无疑问地将会使我们对遗传的观念进一步扩大，对于目前不了解的许多现象也多半会有所阐明”^[3]。在发育过程中，每个基因是通过怎样的调控系统来参与分化的？分化了的细胞，虽经多次细胞分裂仍能保持它们的分化状态；这表明在细胞分裂中不仅 DNA 精确地复制，基因活动的型式也同样精确地遗传给子代细胞。这种基因活动形式的发生与遗传的分子机制是什么？还有，在发育过程中存在着控制结构基因表达的所谓时序基因（temporal gene）。例如已发现在小鼠中控制 β -葡萄糖醛酸酶(β -glucuronidase)的时序基因，果蝇中控制淀粉酶基因的时序基因等。另外，免疫球蛋白基因随着个体发育而发生重组，使一个有机体可以形成 140 亿个以上的抗体，而决定这些抗体的基因在胚胎发育早期是不存在的。这说明即使是基因本身也存在着一个动态的发育过程。也许，随着分子遗传学的发展，会出现一门新的学科——基因发育学。

有那么一天，我们能通过遗传物质的分子活动来控制生物的发育分化吗？对人类来说，生男生女、体质、容貌是可控的吗？遗传病、癌症能消灭吗？这是分子遗传学所必须回答的。

1997 年“克隆羊” (Dolly) 的诞生^[27]，是世界上第一例由分化的体细胞发育出来的后代，它开辟了由体细胞来“复制”器官与生物体的可能性，是遗传与发育的研究异途同归的一个转折点。社会对“克隆人”的忧心忡忡将迫使生物学家再次回到细胞核与细胞质的相互作用，遗传与发育的相互联系，肉体与意识的遗传与发育等这些重大的生物学问题上来。

(四) 自我组合过程

遗传与发育过程中最动人的现象之一，就是自我组合过程。当把噬菌体 T4 的各个“部件”混合于溶液中，它们能自动地装配成完整的 T4（图 1.4）。每一步骤都是沿着不同生产线，按严格顺序进行的。最后，只有在头与尾装配成功后，尾丝才能装配上去。这种例子在高等真核生物中也不陌生，例如核糖体就是由几十种蛋白质与 rRNA 自动装配而成。甚至可以说高等生物的发育过程，实际上就是一个复杂的自我组合过程。

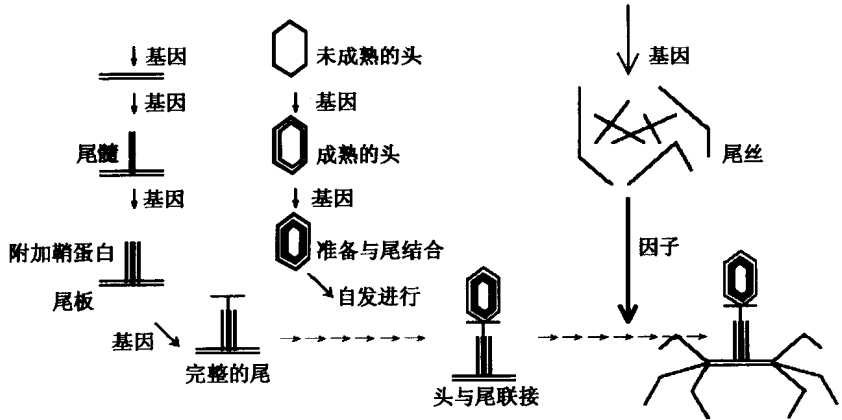


图 1.4 噬菌体 T4 的自动装配

把分离开的心脏胚胎细胞放在一起,能自动组合成心脏组织并有搏动能力。把海绵粉碎为细胞悬液后,仍能重新组合成完整的海绵动物。因此,把分子遗传学理解为只是研究DNA的复制、调控及表达未免过于狭隘。分子遗传学应以分子水平的DNA复制为基础去研究亚细胞、细胞等各级水平上自我复制(或组合)的分子机制。这样,才能进一步揭开遗传发育的奥秘,才能向人工合成细胞这个远大目标逼近。这项任务对我们人类的智慧将是一个真正的挑战。

(五) 遗传工程

遗传工程是以分子遗传学为理论基础,以分子生物学、微生物遗传学的手段来改造或重组生物遗传特性的一门新技术。它主要是指基因重组技术。但最近染色体工程也崭露头角。

实践中,人们更感兴趣的恐怕还是遗传工程在实际应用上的巨大潜力。对于一些在细胞中产量极微而又具有极大应用价值的基因产物如胰岛素、生长激素、干扰素等,有可能通过DNA扩增技术而大量地生产。例如:Itakura^[28]通过促生长素抑制素(somato-statin)基因在大肠杆菌中的扩增与表达,第一次分离出5mg抑制因子。按常规这5mg抑制因子需要加工60万只羊脑才能得到。

目前,基因的重组与转化主要以大肠杆菌、酵母以及培养细胞为受体,而遗传工程的一个引人注目的发展是试图在整体动物或植物之间进行基因转移^[29],这为真正地改造生物的遗传性状或治疗人类的遗传疾病,展示了一个美好的远景。例如超级小鼠的问世,就是在哺乳动物间平行地进行基因转移的一项突破^[30]。1982年底美国的几家实验室工作人员将大白鼠生长激素(GH)基因与小白鼠金属硫蛋白基因MT-1的启动子(promotor)重组成Mgh基因,克隆后显微注射到小白鼠受精卵的原核内,然后把这些卵放回小白鼠体内进行发育,得到了7只具有Mgh基因的超级小鼠。这些小鼠的特点是生长速率快,生长激素(GH)水平高;74天时体重即相当于同窝正常小鼠的二倍,血清中生长激素含量可高达正常小鼠的100~800倍。此项工作不仅有利于哺乳动物遗传工程的开展,也推动了对治疗某些遗传病如巨人症等的研究。

真核生物的基因组是极其庞大的,在整体情况下研究某一基因,常常由于条件错综复杂而难以分析。DNA重组技术使我们有可能把需要研究的基因分离出来,对其进行重组或改造,或把它放回严格控制的细胞中,去研究基因的结构与功能,或获取理想的蛋白质产物。近年来兴起的蛋白质工程(protein engineering),开辟了一条改变蛋白质结构的新途径,使蛋白质和酶学研究进入了一个新时期^[31]。蛋白质工程是应用基因重组技术去改造蛋白质分子结构;通过修改该蛋白质的DNA编码,创造出新的蛋白质。通过蛋白质工程已完成了20多种蛋白质分子的结构改造,在蛋白质的结构与功能方面已获得不少有价值的成果。例如将 β -内酰胺酶的Ser-70和Thr-71进行倒位双突变,变成Thr-70和Ser-71,从而使 β -内酰胺酶的活力丧失,说明了Ser-70对该酶活性的重要性^[32]。

另外,枯草杆菌蛋白酶的Gly-166残基是伸展于其活性中心裂缝之内的。如用带负电荷的Asp或Glu取代Gly-166残基,则其催化效率发生明显改变;而用中性的Asn和