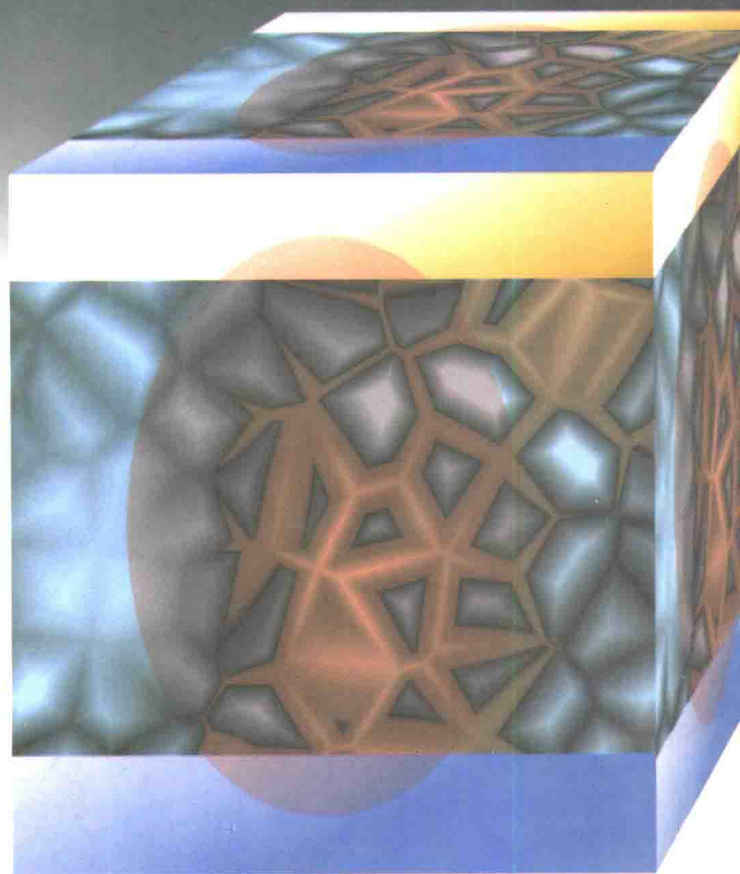


高天祥 田竟生 主编

高等院校选用教材·医药类

医学分子生物学



科学出版社

内 容 简 介

21 世纪是“生命科学世纪”，分子生物学是生命科学的带头学科。本书从分子生物学基本原理、分子生物学实验技术以及分子生物学在医学中的应用三个部分对现代分子生物学进行了论述。作者根据医学院校的培养目标，自始至终坚持理论联系实际的原则，突出了本书基础理论与临床实践相结合的特点。

本书为医学院校各专业本科生、研究生的分子生物学教材，也可作为临床医师再教育的教材。

图书在版编目(CIP)数据

医学分子生物学/高天祥，田竟生主编.—北京：科学出版社，1999.6

ISBN 7-03-007357-6

I. 医… II. ①高… ②田… III. 医学分子生物学 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 05593 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

北京双青印刷厂印刷

*

1999 年 6 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

1999 年 6 月第一次印刷 印张：18 3/4

印数：1—5 500 字数：419 000

定价：29.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换〈环伟〉)

《医学分子生物学》编委会名单

主 编 高天祥 田竟生

副主编 陈 瑞 张澄波

编 者 (按姓氏笔画顺序)

马雅銮 卢思奇 田竟生 祁雅慧

张权庚 张祖珣 张澄波 陈 瑞

郑少鹏 诸欣平 高天祥 黄如彬

序

当前我国高等医学教育面向 21 世纪改革和发展战略的研讨正深入进行。转变教育思想、更新教育观念,培养出具有创新能力为核心的高素质人才,以适应我国卫生事业发展的需要,是我们高等医学教育界肩负的历史职责。

首都医科大学积极参与教育部组织实施的“高等教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”的课题研究,通过学校领导、教师和教学管理人员的反复深入研讨,初步确定了我校教学改革方案,并大力推进培养学生新知识、新理论、新技术和新方法的课程建设,为此,组织有关专家、教师编写相关教材,《医学分子生物学》一书是其中之一。

分子生物学将是生命科学的带头学科,生物技术也将是医学研究的主导技术。为了培养医学生具有从分子水平认识和研究生命现象的能力,并把分子生物学的知识运用到基础医学和临床医学相关课程的学习中,我校早在 1992 年就已经为博士和硕士研究生开设了分子生物学有关理论和重要技术的课程,并编写了内部教材,受到广大研究生的欢迎和好评。这也是我校在分子生物学教学领域中较早探索的成果。

目前随着细胞生物学和生物化学两门课程教学内容中分子生物学知识的增加,为了给学生提供较系统的分子生物学知识,减少重复内容,我们编写了这本《医学分子生物学》教材,目的是在细胞生物学和生物化学两门课程的基础上,不强调分子生物学知识的完整性,而突出部分相关理论、实用技术原理和分子生物学在医学中的应用,培养学生具有分子生物学的科学思维,以便更好地从事临床工作和科学研究工作。

参加此书编写的老师们忠诚党的教育事业的热忱使我深受感动,他们的科学态度、勤奋精神值得我们大家学习。参加编写工作的有老一代医学专家,也有中青年的博士和硕士毕业生,他们对分子生物学理论和技术都有较深的研究,并在国内外的科研课题中学习和应用其某种技术,但分子生物学毕竟是一门新兴学科,编写出适合医学生使用的教材也是新的课题,难免有不妥之处,恳请医学界同行批评指正。

陈 嫻

首都医科大学副校长

于 1998 年秋

前 言

21 世纪是“生物学世纪”，生命科学已成为科学的前沿，而分子生物学又是生命科学的带头学科，重组 DNA 技术已广泛应用于生物学、遗传学、微生物学、肿瘤学、法医学等与基础医学和临床医学有关的研究领域，正日新月异地促进这些学科向分子水平发展。为了适应医学教育发展和改革的新形势，我们必须使培养出来的 21 世纪高等医学人才了解和掌握分子生物学知识，首都医科大学学校领导高瞻远瞩地首先提出在医学本科生中开设这门必修科。

根据医学生的培养目标和教学大纲，本书强调实用性、素质教育与学生学习、科研能力的培养，其目的在于保证基本理论、基本知识和基本技能内容的前提下，并结合医学科学的特点深入浅出地反映分子生物学的进展。这本教科书适用于医学本科生、研究生，也可作为临床医师进行分子生物学方面继续教育的教材。授课教师可根据授课对象，学时数不同，选择重点讲授。

由于本门课程是在学生学完生物化学和细胞生物学后进行的，而这前两门课程的全国统编教材内容有了大幅度的更新和补充，增加了不少分子生物学的内容，为了避免重复，本书不强调分子生物学的完整性，不再写生物大分子、核苷酸代谢、DNA 复制、转录、翻译、基因表达调控、细胞间信息传递等内容，而重点写重组 DNA 技术原理、步骤、最实用技术的原理和分子生物学在医学中的应用，为今后学生科研选题或从事这方面的工作打下良好基础。全书包括三部分内容，共十三章。第一部分从第一章至第二章，为分子生物学基础知识，介绍染色体和基因，细胞周期和细胞凋亡；第二部分从第三章至第八章，为重组 DNA 技术，介绍基因工程原理、步骤与最常用的聚合酶链式反应和核酸分子杂交技术；第三部分从第九章至第十三章，为分子生物学在医学中应用，介绍免疫分子生物学，神经营养因子与神经系统疾病，癌基因和肿瘤抑制基因，基因诊断和治疗，DNA 重组技术在医学和制药工业中的应用。

本书在编写过程中得到校领导的大力支持和各位编审人员的通力合作，祁雅慧副教授参加大量编务组织工作，科学出版社的领导和编辑给予我们大力支持和协作，在此一并致以衷心的感谢。

编者虽努力使本书内容实用、新颖和少出错误，但限于水平，错漏之处敬请读者批评指正。这是一种尝试，我们将不断总结经验，以便在今后的再版中改进。

编者

1998 年 8 月

• iii •

目 录

第一章 染色体和基因	1
第一节 基因的概念	1
一、基因的生物学定义	1
二、基因的分子生物学定义	2
三、细胞基因组	2
第二节 原核生物与真核生物	3
一、生物种类	3
二、原核细胞和真核细胞内核酸含量、种类和功能的差异	3
第三节 病毒基因组	5
第四节 细菌基因组	6
一、细菌染色体基因组的结构特点	6
二、大肠杆菌	7
三、质粒	8
第五节 真核生物基因及特点	9
一、真核生物基因组的一般特点	9
二、真核生物基因组的 C 值矛盾	9
三、真核生物 DNA 序列的类型	10
四、多基因家族	12
五、DNA 指纹技术	14
第六节 染色质的结构	15
一、染色质的主要成分	15
二、核小体是染色质的基本结构单位	16
第七节 染色体形态、功能研究中所用术语与新技术简介	19
小结	21
第二章 细胞周期和细胞凋亡	23
第一节 细胞周期	23
一、细胞周期	23
二、细胞周期的控制点	28
第二节 细胞周期的调控	29
一、细胞因子与相应的受体	30
二、周期素与周期素依赖性激酶对细胞周期的调控	32
三、参与细胞周期调控的原癌基因及抑癌基因	36
四、cAMP 与 cGMP 在细胞周期中的变化	37
第三节 细胞凋亡	38
一、细胞凋亡	38
二、细胞凋亡的基因调控	39
小结	42

第三章 重组 DNA 技术概述	44
第一节 分子生物学简史及重组 DNA 技术的诞生	44
一、重组 DNA 技术诞生的理论基础	44
二、关键性实验技术问世为重组 DNA 技术奠基	47
第二节 重组 DNA 技术的定义及步骤	49
一、重组 DNA 技术定义	49
二、重组 DNA 技术的重大意义	50
三、重组 DNA 技术的基本步骤	50
第三节 重要的工具酶	51
一、限制性核酸内切酶	51
二、DNA 聚合酶	55
三、DNA 连接酶	58
四、T ₄ 多核苷酸激酶	58
五、碱性磷酸酶	59
小结	59
第四章 获得目的基因	61
第一节 获得目的基因的原理方法	61
一、构建 cDNA 文库筛选目的基因	63
二、构建真核细胞基因组文库筛选目的基因	67
三、人工合成目的基因 DNA 片段	68
四、聚合酶链反应合成 DNA	69
五、其他方法	69
第二节 获得目的基因方法的选择原则	70
一、根据获得目的基因的目的选择方法	70
二、根据目的基因本身特点选择方法	71
三、根据实验室设备条件选择方法	71
第三节 目的基因序列测定	72
一、目的基因序列测定的意义	72
二、目的基因测序方法	73
三、长链 DNA 测序的策略	75
小结	79
第五章 重组体的构成、导入和筛选	81
第一节 基因克隆的载体	81
一、质粒载体	81
二、噬菌体载体	85
第二节 目的基因与载体的连接	89
一、连接的策略	89
二、连接反应的建立	92
第三节 重组子导入受体菌	93
一、氯化钙法	93
二、电穿孔法	94
第四节 重组子的筛选与鉴定	94

一、插入片段长度鉴定	94
二、插入片段方向性鉴定	95
小结	96
第六章 重组体在宿主细胞中表达与调控	97
第一节 基因表达概述	97
一、基因表达的概念	97
二、基因表达的基本条件	97
第二节 重组体在原核细胞中的表达	98
一、原核生物基因表达的特点	98
二、外源基因在原核细胞中表达的重要调控元件	98
三、原核细胞表达载体简介	103
四、对外源目的基因的要求	105
第三节 重组体在真核细胞中表达的策略	107
一、哺乳动物细胞表达的优点及载体种类	107
二、真核细胞表达元件	110
三、哺乳动物基因转移的遗传选择性标记	112
四、表位标记	114
五、基因表达产物的检测——Western 印迹法	117
第四节 表达产物的分离与纯化	120
一、包涵体中重组蛋白质的分离与纯化	121
二、蛋白质纯化技术	123
小结	125
第七章 核酸的杂交	127
第一节 核酸杂交的基本原理	127
一、核酸变性	127
二、核酸的复性	130
三、核酸杂交概念	132
第二节 核酸探针	132
一、探针的概念	132
二、探针种类和选择	132
三、探针标记原理	134
第三节 核酸分子杂交技术	142
一、液相分子杂交	142
二、固相分子杂交	143
小结	145
第八章 聚合酶链式反应	148
第一节 PCR 基本原理和影响因素	148
一、基本原理	148
二、参与 PCR 反应体系的因素及其作用	149
第二节 常用的几种 PCR 反应	153
一、反转录 PCR	153
二、定量 PCR	154

三、碱基替代 PCR	154
四、彩色 PCR	155
五、重组 PCR	155
六、不对称 PCR	156
七、膜结合 PCR	156
八、固着 PCR	157
九、原位 PCR	157
十、反向 PCR	157
第三节 PCR 在分子生物学中的应用	158
一、用 PCR 制备 cDNA 文库与筛选	158
二、PCR 直接测序法	159
三、PCR 用于染色体区带特异片段克隆	159
四、检测突变碱基	160
五、用简并引物法扩增未知序列	161
六、用 PCR 标记 DNA 探针	161
七、PCR 与新基因的寻找	161
第四节 PCR 在临床医学中的应用	162
一、病原体检查	162
二、遗传病的基因诊断	162
三、肿瘤的诊断、转移确定	162
四、PCR 用于组织器官移植的配型选择	162
小结	163
第九章 分子免疫学	165
第一节 免疫球蛋白	166
一、免疫球蛋白分子基本结构	166
二、免疫球蛋白基因的染色体定位	169
三、免疫球蛋白基因结构的重排	169
四、抗体多样性的形成	174
第二节 T 细胞抗原受体	175
一、T 细胞抗原受体结构	175
二、T 细胞抗原受体基因结构和重排	178
第三节 主要组织相容性复合体	181
一、MHC 分子结构	181
二、MHC 基因结构	183
三、MHC 基因的生物学功能	184
四、MHC 分子参与对抗原的处理和识别	184
第四节 细胞因子	186
一、细胞因子的共同特征	187
二、细胞因子的功能	188
三、细胞因子及其受体结构特点	193
四、细胞因子基因	193
小结	194
第十章 神经营养因子	196

第一节 神经营养因子总论	196
一、神经营养因子的种类	197
二、细胞因子的功能特点	197
第二节 神经生长因子各论	198
一、神经营养因子	198
二、白细胞介素 6	201
第三节 神经营养因子与疾病	206
一、细胞因子与神经再生	206
二、神经营养因子与受体	206
三、老年性痴呆	208
小结	210
第十一章 癌基因和肿瘤抑制基因	212
第一节 肿瘤细胞的特征	212
一、肿瘤是一种基因的疾病	212
二、肿瘤细胞在体外培养中的特征	213
第二节 肿瘤病毒和癌基因	214
一、DNA 肿瘤病毒和癌基因	215
二、反转录病毒和癌基因	217
第三节 肿瘤抑制基因	227
一、肿瘤抑制基因存在的证据	227
二、RB 基因——控制细胞周期的肿瘤抑制基因	228
三、p53 基因——“基因组的保护神”	230
第四节 肿瘤形成的多步骤学说	231
一、多步骤学说的实验证据	231
二、人类直肠癌和多步骤致癌说	232
小结	234
第十二章 基因诊断和基因治疗	236
第一节 基因诊断	236
一、基因诊断的定义、原理	236
二、基因诊断的途径	236
三、基因诊断的技术和方法	238
四、分子探针	238
五、基因诊断在感染性疾病、遗传病和肿瘤中的应用	240
第二节 基因治疗的基本概念和策略	247
一、基因治疗的概念	247
二、基因治疗的策略	248
第三节 基因治疗的条件	249
一、目的基因的获得	249
二、靶细胞的选择	249
三、基因转移的方法	251
小结	259
第十三章 DNA 重组技术在医学和制药工业中的应用	261

第一节 DNA 重组技术的应用	261
一、重组蛋白质的表达系统	261
二、利用细菌作为表达系统	263
三、利用酵母细胞作为表达系统	267
四、利用哺乳动物细胞作为表达系统	268
第二节 蛋白质工程	271
一、抗体工程	271
二、蛋白质工程的其他应用	272
三、噬菌体展示法	274
第三节 转基因动物和“动物药厂”	276
一、转基因动物	276
二、“动物药厂”	278
三、抗感染动物	280
第四节 动物克隆	281
小结	282

第一章 染色体和基因

[本章要求]

1. 掌握基因的分子生物学定义，了解基因的生物学定义。
2. 了解原核细胞和真核细胞内核酸含量、种类、功能和组织结构的差异。
3. 了解病毒基因组和细菌基因组的特点；掌握质粒的定义和用途。
4. 了解真核生物基因组的特点；了解单拷贝序列、中度重复序列和高度重复序列的概念。
5. 掌握限制性片段长度多态性和随机扩增多态性 DNA 的概念。
6. 掌握染色质和核小体的主要成分。
7. 了解染色体结构与功能及分子生物学研究的概况。

第一节 基因的概念

生物有产生与亲本相似的复本的“繁殖”能力，遗传使生物的性状相对稳定地传递下去，使生物的种属得以保存。但大千世界又无绝对相同的两个个体，变异使生物在不断变化的环境中适应生存。变异是生物进化的源泉。基因最初是遗传学概念，随着生物学科的不断发展，基因的本质和定义也不断深化，我们对基因的理解也不断发展。

一、基因的生物学定义

对遗传物质基础的认识有一个发展过程，遗传学家孟德尔在以豌豆为材料进行杂交实验的研究中，提出细胞内的遗传因子决定和控制着生物体的各种性状。1909 年丹麦的遗传学家 W. Johannsen 开始将遗传因子更名为基因(gene)。从 1910 年到 1925 年摩尔根选用果蝇做研究材料对遗传基因与染色体的结构关系进行了研究，于 1926 年发表的《基因论》证明基因是位于染色体上呈直线排列的遗传单位。基因既是携带遗传信息的结构单位，又是控制遗传性状的功能单位。根据对重组和连接的研究表明，如果两个遗传性状可以被重组实验分开，则认为它们是被不同的基因分别控制的(由分开的基因编码的)，也就是说，一个基因控制一个性状。

1941 年 George Beadle 和 Edward Tatum 把链孢霉菌属的孢子置于 x 射线或其他导致核酸变性的理化因素之下，使 DNA 损伤，有时可引起 DNA 序列改变(突变)，然后分析这些突变株，结果发现某些突变型缺乏某特异性酶，导致某代谢途径不能进行。此结果使得 Beadle 和 Tatum 认为，基因是遗传物质的一个片段，它决定或编码一个酶，提出“一个基因一个酶”的学说。但是许多基因编码是蛋白质而不是酶，因此扩展为“一

个基因一种蛋白”的学说。

Beazer 在对 T_4 噬菌体研究中,通过互补实验提出顺反子是遗传的功能单位,即基因。并提出“一个顺反子,一条多肽链”的概念。但实际上并不是每条多肽链都能在互补实验中被检测出来,而且,许多突变也不只影响一条多肽链,因此顺反子和基因的概念不能等同。

二、基因的分子生物学定义

早期认为遗传物质是蛋白质,随着生物学的发展揭示了遗传的分子基础是核酸。1944 年 Avery 等对肺炎球菌转化实验研究首次证明,控制某些遗传特性的物质是 DNA,而不是蛋白质。

1953 年 Watson 和 Crick 提出了 DNA 分子的双螺旋结构模型,阐明了 DNA 自我复制的机理。并推测 DNA 分子中的碱基顺序储存了遗传信息。到 1961 年法国科学家 F. Jacob 和 J. Monod 发表了他们对调控基因研究,才证实了信使 RNA(mRNA)携带着从 DNA 到蛋白质合成所需要的信息;发现了遗传密码,信息贮存于核酸之中;发现蛋白质是通过 tRNA、mRNA 和核糖体的参与来翻译的。此时人们才明确了 DNA 经过转录和翻译来控制蛋白质的合成,并将 DNA 双螺旋结构与 DNA 功能联系起来。

当人们了解了遗传的分子基础是核酸后,基因的本质就当然是核酸。但一个基因应当包括多大的范围?许多有生物活性的蛋白质有多条多肽链。其中一些蛋白质,其所有的多肽链都相同,在此情况下,它们都可以由同一基因编码。另外一些蛋白质,有两种或更多种多肽链,每一种都有自己的氨基酸序列。例如人的血红蛋白 A,有两种多肽链,即 α 和 β 链,它们的氨基酸序列不同,是由两个不同的基因所编码的。因此,把基因-蛋白质的关系描述为“一个基因,一条肽链”。

但并不是所有的基因产物都是蛋白质。某些基因编码不同类型的 RNAs,如 tRNA、rRNA、SnRNA 等,编码蛋白质或 RNA 的基因均被称为结构基因。此外 DNA 还含有只起调节功能的片段或序列。调节序列可提供信号,能表示结构基因的开始和结束,或参与打开或关闭结构基因的转录,或起复制及重组的起始点的作用。

因此,按照分子生物学,给基因的定义应当是:一个基因是编码有功能的蛋白质多肽链或 RNA 所必需的全部核酸序列(通常是 DNA 序列)。根据这个定义,一个基因不仅包含编码蛋白质肽链或 RNA 的核酸序列,还包括保证转录所必需的调控序列,及位于编码区上游 5'端的非编码序列、内含子(intron)和位于编码区下游 3'端的非编码序列。

三、细胞基因组

多细胞生物体的每个细胞都含有相同的遗传物质,只要看看人类,就会为每个细胞所含有的大量信息而令人惊奇不已。载有遗传信息的 DNA 分子是大分子,这些大分子通常组装成染色体。大部分细菌和病毒只含一个染色体,而真核细胞含有多个染色体,

每个染色体通常都含有成千上万个独特的基因。一个细胞所有不同染色体上全部基因和基因间的 DNA 的总和称为细胞基因组(cellular genome)。基因组中不同的区域具有不同的功能,有些是编码蛋白质的结构基因,有些是复制及转录的调控信号,有些区域的功能尚不清楚。

染色体数目根据物种不同而不同。每个细胞中基因数不等,少则几个,多则 5 万~10 万个基因。

不同生物正常染色体数:

细菌(bacteria)	1
果蝇(fruit fly)	8
酵母(yeast)	16
猫(cat)	38
小鼠(mouse)	40
大鼠(rat)	42
兔(rabbit)	44
人(human)	46
鸡(chicken)	78

第二节 原核生物与真核生物

一、生物种类

根据细胞的结构和遗传物质在细胞内的分布,生物可分为原核生物(prokaryote)和真核生物(eukaryote)两大类。原核生物多是简单的单细胞生物,它们的核物质分散在细胞质中,没有核膜包围,遗传物质比较简单,只有一个环状的 DNA 分子,不含组蛋白,没有核仁,不形成明显的细胞核,故称为类核(拟核,类核体, nucleoid)。细菌、立克次体、支原体都属于原核生物。真核生物的核物质被核膜包围,形成结构分明的细胞核。遗传物质与某些特殊的蛋白质相结合构成染色体而集中在细胞核中。多细胞动物、植物等都属于真核生物,但也存在不少单细胞真核生物,如酵母。

病毒、噬菌体既不是原核生物,也不是真核生物。它们不能独立生活,必须寄生在宿主细胞内进行繁殖,其遗传机制随宿主是原核生物还是真核生物不同而不同。

二、原核细胞和真核细胞内核酸含量、种类和功能的差异

(1)原核细胞 mRNA 在 DNA 链上合成时,核糖体就开始将 mRNA 翻译成蛋白质,即边转录边翻译,翻译与转录偶联进行。在真核细胞,染色体 DNA 存在于细胞核中, mRNA 在细胞核内合成,真核生物合成 mRNA 后要经过修饰、加工,如剪切、加上聚腺苷酸(poly A)尾等,然后运输到细胞浆,在细胞浆中用于蛋白质的合成。

(2)真核细胞比原核细胞含有更多的 DNA。最简单的真核细胞是酵母，它比大肠杆菌细胞的 DNA 多 4 倍。用于传统遗传学研究的果蝇细胞比大肠杆菌的 DNA 多 25 倍。人类及许多其他哺乳动物的细胞其 DNA 比大肠杆菌多 600 倍。而许多植物和两栖类细胞的 DNA 含量更多。应当注意的是，真核细胞的核 DNA 是线形，而不是环状。

人的一个细胞，所有 DNA 总长度约为 2m，而大肠杆菌 DNA 为 1.7mm。成年人约有 10^{14} 个细胞，其所有 DNA 总长度约为 2×10^{14} m 或 2×10^{11} km。把 DNA 总长度和地球的周长(4×10^4 km)相比，或与地球和太阳之间的距离(1.5×10^8 km)相比，再一次证明，DNA 在细胞中的包装必定是一种独特的、紧凑和高度凝聚的结构。它经过多级螺旋盘绕压缩其长度，并与蛋白质结合形成染色体，储存于细胞内。

(3)真核细胞的细胞器也含 DNA。真核细胞除了细胞核中含 DNA 之外，在线粒体中也含极少量的 DNA，它和核内 DNA 的碱基序列不同。能进行光合作用的细胞的叶绿体也含 DNA。在典型的体细胞中，线粒体中的 DNA 不到细胞全部 DNA 的 0.1%，但在受精和分裂的卵细胞中，其线粒体甚多，故线粒体 DNA 的总量也相应地多些。与核内染色体 DNA 相比，线粒体 DNA 分子甚小，线粒体 DNA 分子全长约有 14kb，为环状双螺旋。而叶绿体 DNA 分子虽也是环状双螺旋，但比线粒体 DNA 分子大得多。线粒体 DNA 编码线粒体 tRNA、rRNA 和少数几种线粒体蛋白质。95%以上的线粒体蛋白质是由核 DNA 编码的。当细胞分裂时，线粒体和叶绿体亦分裂。这些细胞器分裂之前和分裂当中，它们的 DNA 进行复制，其子代 DNA 进入子代细胞器中。

原核细胞和真核细胞组织结构的差异列表简述如下：

表 1-1 原核细胞和真核细胞的差别

特 征	原核生物	真核生物
遗传组织		
核膜	无	有
不同染色体数目	1	>1
核小体结构	无	有
核仁	无	有
遗传交换	质粒介导，单向	配子融合
细胞结构		
内质网	无	有
高尔基体	无	有
溶酶体	无	有
线粒体	无	有
叶绿体	无	植物中有
核糖体大小	70S	80S
微管	无	有
肽聚糖细胞壁	有(支原体，古细菌除外)	无
细胞的某些功能		
吞噬作用	无	有时有
胞饮作用	无	有时有
电子传递部位	细胞膜	线粒体膜
胞质流动	无	有

第三节 病毒基因组

病毒是不能单独繁殖的生物体，它是一类只能在宿主细胞内进行复制的最小微生物。完整的病毒颗粒是由核酸和蛋白质组成的。核心为核酸，构成病毒的基因组，为病毒的增殖、遗传和变异等功能提供遗传信息。核酸外面包有蛋白质外壳，以保护核酸不受核酸酶或其他破坏性因素的影响，并能帮助病毒核酸进入宿主细胞。噬菌体也是病毒，它是侵袭细菌、真菌等微生物的病毒。下面介绍一下病毒基因组的共同特点：

(1)病毒的基因组可以由 DNA 组成，也可以由 RNA 组成，每种病毒颗粒中只含有一种核酸。组成病毒基因组的 DNA 或 RNA 可以是单链的也可以是双链的，可以是环状分子，也可以是线性分子。如乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒的基因组是双链环状 DNA，腺病毒、疱疹病毒的基因组为双链线状 DNA，脊髓灰质炎病毒是一种单链的 RNA 病毒，而呼肠孤病毒的基因组是双链 RNA 分子。一般来说，大多数 DNA 病毒的基因组是双链 DNA 分子，而大多数 RNA 病毒的基因组是单链 RNA 分子。

(2)病毒与细菌或真核细胞相比，基因组很小，基因数少，所含的遗传信息也相应地少，因为它们依赖宿主细胞的许多功能来进行复制。RNA 病毒常含有特别小的基因组，而 DNA 病毒基因组的大小差别甚大。如乙型肝炎病毒只有 3.2kb，只能编码 4 种蛋白质；而痘病毒基因组有 300kb，可以编码几百种蛋白质。

(3)病毒基因组的另一个特点是有重叠基因的存在，即同一段 DNA 片段可以编码 2~3 种蛋白质分子。这种现象在其他生物细胞仅见于线粒体和质粒 DNA。这种结构可使较小的基因组携带更多的遗传信息。噬菌体 Φ X174 是单链 DNA 病毒，Sanger 在研究 Φ X174 噬菌体时发现，它的 11 个基因中有些基因是重叠的。如图 1-1 所示，有的基因完全重叠，一个基因完全在另一个基因里面，如 B 基因在 A 基因内，E 基因在 D 基因内；有的基因部分重叠，如基因 K 和基因 A 及 C 的一部分基因重叠；有的两个基因只有一个碱基对的重叠，如基因 D 终止密码子最后一个碱基是 J 基因起始密码子的第一个碱基。虽然有些基因完全重叠在一起，但由于它们的密码子阅读框架(reading frame)不同，因此翻译的氨基酸序列完全不同。

(4)噬菌体的基因是连续的，基因组中无内含子。但感染真核细胞的病毒基因是不连续的，具有内含子。

(5)病毒基因组的大部分是用来编码蛋白质的，只有一小部分不被翻译，不翻译的 DNA 序列包括基因之间的间隔区和基因表达的调控序列。

(6)病毒基因组 DNA 序列中功能上相关的蛋白质基因或 rRNA 基因常集中在基因组的一个或几个特定的部位，形成一个功能单位或转录单元。如 Φ X174 噬菌体有 11 个蛋白质基因只转录成 3 个 mRNA，其中一个从 A 基因开始，一个从 B 基因开始，另一个从 D 基因开始(见图 1-1)。P_A、P_B、P_D 分别代表 A 启动子、B 启动子和 D 启动子，数字表示不翻译的间隔区。

(7)除反转录病毒基因组有两个拷贝外，其他病毒基因组都是单倍体，在病毒颗粒

中每个基因只有一个拷贝。

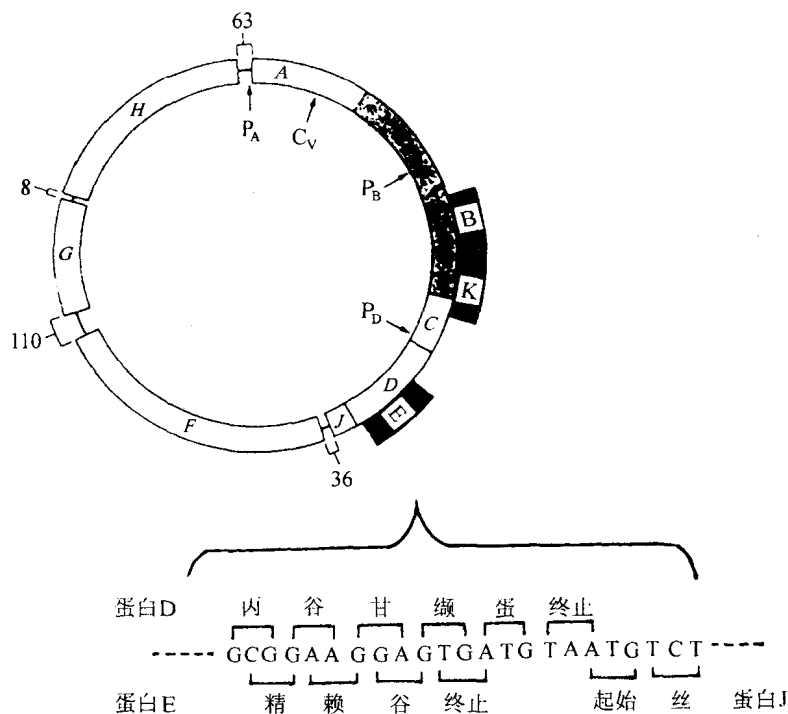


图 1-1 Φ X174 噬菌体基因结构和重叠基因

第四节 细菌基因组

细菌属于原核生物，它的基因组具有独特的结构和特点，并在许多方面与病毒基因组特点相似。

一、细菌染色体基因组的结构特点

(1)细菌染色体基因组通常由一条环状双链 DNA 组成。染色体经高度折叠、盘绕聚集在一起，形成致密的类核(nucleoid)，类核无核膜与胞浆分开，类核的中央部分由 RNA 和支架蛋白组成，外围是双链闭环的 DNA 超螺旋(见图 1-2)。染色体 DNA 链上与 DNA 复制、转录有关的信号区域优先与细胞膜结合，连接点的数量随细菌生长状况和不同生活周期而异。这种连接有助于细胞膜对染色体的固定，并在细胞分裂时将染色体均匀分配到子代细胞中。

(2)功能上相关的几个结构基因往往串联排列在一起组成操纵子(operon)结构，受上游共同的调控区控制。转录时，这几个基因转录在一条 mRNA 链上，再分别翻译成各自的蛋白质。

(3)细菌基因组中结构基因序列是连续不断的排列，没有内含子(intron)成分，因此