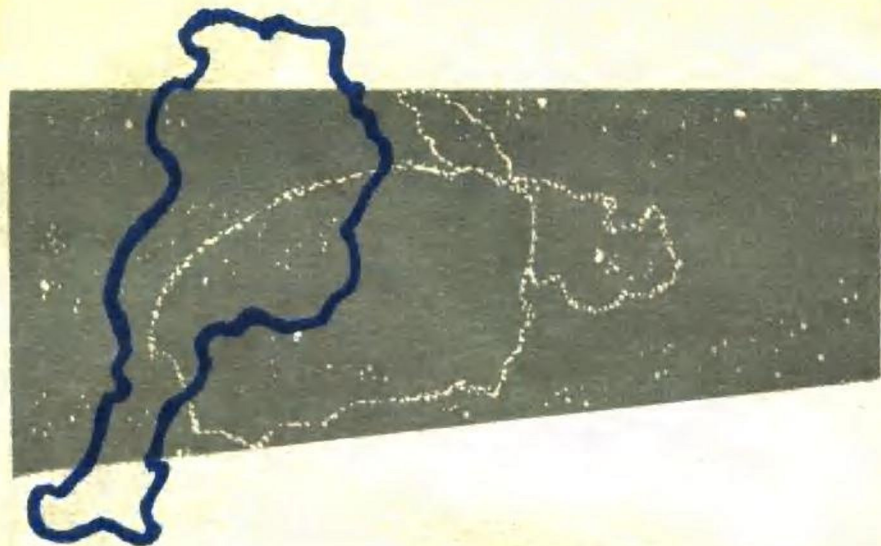




分子 遗传学

FEN ZI
YI CHUAN XUE

责任编辑：刘建伟

封面设计：束俊

分子遗传学

李振刚 编著

*

安徽科学技术出版社出版

(合肥市跃进路1号)

安徽省新华书店发行 安徽新华印刷厂印刷

*

开本：850×1168 1/32 印张：9.125 字数：228,000

1985年9月第1版 1985年9月第1次印刷

印数：1—3,500

统一书号：13200·67 定价：2.80元

前 言

分子遗传学是在分子水平上研究遗传与变异的科学，是遗传工程、细胞工程的基础理论。在生物学已发展到分子水平的今天，它已成为所有生物学工作者，包括农、林、医学工作者必须具备的知识。

本书以基因、染色质的分子结构为基础，以基因的表达与调控为核心，对细胞分裂、癌变、发育、衰老等现象进行了阐述，并介绍了基因概念的演变、各种发育分化的遗传理论，对空间密码、不依赖DNA的质膜遗传也作了适当的报道。至于遗传工程，已发展为一门独立的技术学科，有关著作比比皆是，这里不再重复。

为了避免与生物化学、微生物遗传学的重复，有关核酸的结构、性质、DNA聚合酶的生物化学、蛋白质的生物合成，以及噬菌体、病毒等从简从略，不作专章论述。

书后附有的练习题是结合本书内容从国外分子生物学习题集中精选出来的。读者可以自己先试着解答，然后再与所附答案对照。通过认真地做习题，将有助于掌握分子遗传学中的一些重要概念，希望读者不要忽视。

本书初稿曾作为中国科技大学生物系细胞生物学专业及分子生物学专业选修课的教材，并曾在教育部委托中国科技大学办的全国高校遗传学进修班上讲授。此次在原来的基础上重新进行了编写，增添了许多新的内容。限于作者水平，本书失之偏颇之处在所难免，深望读者指正。

1984年2月 李振刚

目 录

第一章 绪论	1
一、分子遗传学的涵义与范畴	1
二、分子遗传学的发展	1
1. 物理学的渗透	2
2. 微生物学向遗传学靠拢	2
3. 生化遗传学的出现	3
4. 从生化遗传学到分子遗传学	7
三、分子遗传学的展望	10
1. 基因的概念	10
2. 真核细胞的基因调控	10
3. 遗传与发育	11
4. 自我组合过程	11
5. 遗传工程	12
参考文献	13
第二章 染色体的分子结构	14
一、染色体与DNA	14
1. 染色体的单线性	14
2. DNA与基因	15
二、染色质的结构	17
1. Kornberg模型	22
2. Van Holde模型	23
3. Li模型	24
4. Moudrianakis模型	26
5. Jackson模型	29

6. Finch 模型	33
7. SV40病毒的微小染色体—最简单的模型	34
三、染色质功能的分子基础	35
1. 组蛋白	35
2. 非组蛋白	39
四、染色质的复制与转录	41
1. 半核小体转录复制模型	42
2. 染色质复制模型	43
参考文献	44
第三章 基因的分子结构	45
一、基因的分子概念	45
1. Morgan的假设	45
2. Benzer的顺反子概念	45
3. 顺反子的大小	48
二、重复DNA	48
1. DNA复性反应方程	50
2. C_0t 与 $C_0t_{1/2}$ 值	51
3. 卫星DNA	56
4. 核糖体RNA基因	58
5. 5S rRNA基因	59
6. tRNA基因	61
7. 组蛋白基因	62
8. 四膜虫rDNA的回文结构	63
9. 重复序列的起源	68
三、断裂基因	69
1. SV40的A蛋白基因	70
2. β -珠蛋白基因	70
3. 卵清蛋白基因	71
四、重叠基因	72
1. ϕ x174病毒的重叠基因	72

2. SV40病毒的重叠基因	73
五、重叠操纵子	74
1. frd与ampC操纵子	74
2. frd终止序列	75
六、Gilbert的基因新概念	75
参考文献	76
第四章 基因的表达	79
一、中心法则	79
二、DNA复制	79
1. 复制的起始	80
2. 复制的延伸	83
3. 复制的终止	85
4. 病毒遗传物质的复制	86
三、转录过程	87
1. 转录过程的一般特点	87
2. 转录的起始	90
3. 转录的延伸	93
4. 转录的终止	94
四、翻译过程	95
1. 核糖体的一般性质	95
2. 核糖体的亚基	95
3. 核糖体的重组	96
4. 核糖体的蛋白质	103
5. 核糖体30S亚基蛋白质模型	104
6. 核糖体50S亚基蛋白质模型	106
7. 核糖体RNA	107
8. tRNA的结构	111
9. tRNA的运载作用	114
10. tRNA分子的其他功能	115

11. 肽链的起始	116
12. 肽链的延伸	123
13. 翻译的终止	125
五、修饰过程	126
1. 肽链的修饰	126
2. 转录及转录后的修饰	126
参考文献	129
第五章 基因的调控	133
一、原核细胞基因的调控	133
1. 蛋白质合成的调节	133
2. 乳糖操纵子调控系统	134
3. 组成性合成	137
4. 乳糖操纵子的正调控	139
5. 启动基因	140
6. 半乳糖操纵子	142
7. 组氨酸利用操纵子	143
8. 阿拉伯糖操纵子	144
9. 色氨酸操纵子	145
10. 被一条mRNA编码的不同蛋白质的产量不同	147
11. 许多蛋白质的合成并不适应外界环境的变化	148
12. 调节基因受谁调节	148
二、真核细胞基因的调控	149
1. 真核细胞转录的特点	149
2. 染色质模板容量的测量	150
3. 组蛋白在基因调控中的作用	152
4. 非组蛋白在基因调控中的作用	159
5. 甾体激素作为基因表达的诱导物	161
6. 真核细胞的基因调控理论	165
参考文献	172

第六章 遗传密码	176
一、遗传密码的遗传学研究	177
1. T_4rI 突变与拟野生型	177
2. 遗传密码的遗传学证明	179
二、遗传密码的生物化学研究	181
1. 无细胞系统的建立	181
2. 密码子中核苷酸顺序的确定	183
三、三联体结合测定	185
四、摆动假说	187
五、遗传密码的阅读方向	188
六、无义突变与无义抑制基因	190
七、空间密码	193
八、空间编码的应用	198
参考文献	199
第七章 细胞分化的分子基础	200
一、基因分化理论	200
1. Driesch-Morgan 分化理论	200
2. Caplan-Ordahl 分化理论	201
3. 基因群程序活动模型	201
二、胚胎发育中的染色体	204
1. 异染色质与常染色质	204
2. 两栖类卵母细胞中的灯刷染色体	205
3. 双翅目昆虫幼虫期的多线染色体	206
三、胚胎发育中的 rRNA	207
1. 卵母细胞中 rRNA 基因的选择性加倍	207
2. 5S DNA	208
四、胚胎发育中的 mRNA	208
1. 分化过程中的 mRNA	208
2. 已分化细胞中的 mRNA	209

五、细胞核对转录产物的控制	209
六、细胞质模板	210
1. 细菌的细胞壁遗传	210
2. 纤毛虫的表膜遗传	211
七、粘菌发育的分子遗传学	212
1. 粘菌DNA的结构	214
2. 基因在一定时期表达	215
3. cAMP与细胞聚集	215
4. 聚集过程的分子基础	216
参考文献	218
第八章 细胞的增殖、癌变与衰老	220
一、初级细胞与次级细胞	220
二、细胞转化	221
三、细胞周期中的分子事件	222
四、细胞增殖的分子机制	223
五、癌变的分子基础	225
1. 细胞膜上的变化	226
2. 染色质的变化	230
3. 癌变模型	232
六、细胞的衰老	233
1. 衰老是受遗传控制的	233
2. 核与质在衰老中的作用	234
3. 衰老理论	235
4. 抗衰	239
参考文献	240
练习题	243
索引	270

第一章——绪论

一、分子遗传学的涵义与范畴

分子遗传学是在信息大分子的结构、机能及相互关系的基础上来研究遗传与变异的科学。

传统的遗传学理论“主要研究遗传单元在各世代的分布情况”(T. H. Morgan, 1928)⁽¹⁾，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。它的研究范畴如下图所示：

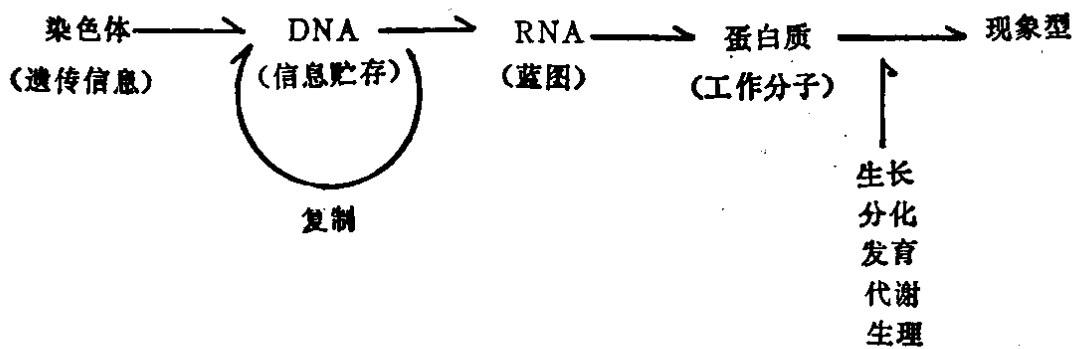


图1. 分子遗传学的研究范畴(Woodward, 1977)⁽²⁾

二、分子遗传学的发展

分子遗传学是微生物学、遗传学、化学、物理学等学科相互交叉、相互渗透的产物，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。

1. 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 Schrodinger)的《生命是什么》⁽⁸⁾一书出版。他倡导用物理学的思想与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。”他认为生物体最特殊的一种性质是无序态产生有序态，基因显然是生物体有序性的根源。他假设基因之所以能保持遗传上的稳定性与突变性，就是因为携带基因的染色体是一种非周期性晶体，这种晶体是由少数几种同分异构单体的连续体组成。这些同分异构单体的巨大数量的排列组合构成了遗传密码。他用莫尔斯电码中的两个符号来比拟同分异构的单体：长短两个符号可以组成巨大数量的莫尔斯电码，少数几种同分异构的单体通过排列组合也可能表达复杂的遗传信息。薛定谔不仅认为生命的活动服从物理学定律，而且说在生命系统中可能还包含着迄今未知的“其他物理学定律”。很多物理学家在能发现“其他物理学的定律”的鼓舞下，纷纷转入生物学，来研究基因的本性。在整个四十年代，新的物理学定律并没有被发现。但是信息论、量子、氢键等概念却把遗传学推向了分子水平。

2. 微生物学向遗传学靠拢

虽然摩尔根(T. H. Morgan)的“基因论”在1926年已经问世，但二十世纪三十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”有极深刻的印象。例如在含有致死药物的培养基上，能容易地育成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，能育出利用乳糖的新品种。似乎人们期望的微生物的任何变异，都能通过适当的培养基产生出来。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。

四十年代抗菌素的大规模应用,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。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菌素的方案——两种以上的抗菌素是同时使用还是交替使用?

实验查明,一种抗药性的变异,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。拉马克学说的最后一个据点被摧毁了。人们开始转向孟德尔——摩尔根的遗传法则。

3. 生化遗传学的出现

遗传学的基础已稳固建立,人们开始转向基因是怎样发挥作用的问题。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(Garrod, A. E.)证明人类的黑尿症(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。此种症状自婴儿期即出现(常在尿布

上见黑色斑点),终身如此,故称黑尿症。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表型的生化细节,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2个不同接合型(mating type)的菌丝体间才能发生。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融合,形成合子。合子核在狭窄的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。红色面包霉的生活史如图2所示。

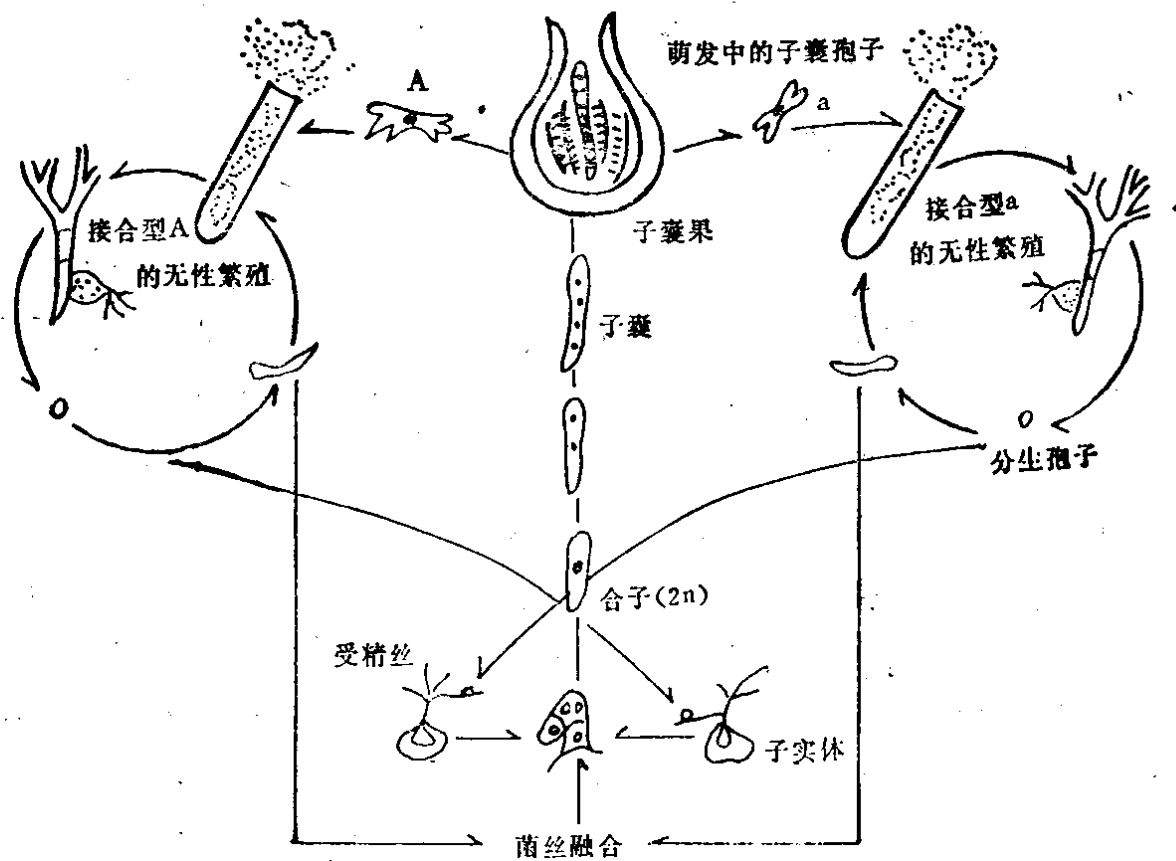


图2 红色面包霉生活史

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地生长发育。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，这种突变型又可分为三类。

表1 红色面包霉精氨酸缺陷型三类突变体的遗传控制

三类突变型生长所能利用的氨基酸			精氨酸形成中遗传控制的生化反应	
1	2	3		
—	—	—	谷氨酸	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{COOH}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \end{array}$
—	—	+	鸟氨酸	$\begin{array}{c} \text{基因:} \downarrow \text{酶:} \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

续表

三类突变型生长所能利用的氨基酸			精氨酸形成中遗传控制的生化反应	
-	+	+	瓜氨酸	$\begin{array}{c} \text{基因}_2 \mid \text{酶}_2 \\ \downarrow \\ \text{NH}_2-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\overset{\overset{\text{NH}_2}{\mid}}{\text{C}}-\text{COOH} \end{array}$
+	+	+	精氨酸	$\begin{array}{c} \text{基因}_1 \mid \text{酶}_1 \\ \downarrow \\ \text{NH}_2-\overset{\overset{\text{NH}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\overset{\overset{\text{NH}_2}{\mid}}{\text{C}}-\text{COOH} \end{array}$

从表 1 可见第一类不能形成精氨酸，可能是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，似乎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 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⁽⁴⁾。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结构与其产物(蛋白质)之间存在着对应关系。

4. 从生化遗传学到分子遗传学

基因与蛋白质的对应性，使人们想到了基因在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) 四十年代解决了遗传的物质基础问题。1928年格里菲思(Griffith, F.)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)分别地注射入小白鼠体后，小白鼠仍然健康。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(Avery, O. T.)⁽⁵⁾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。

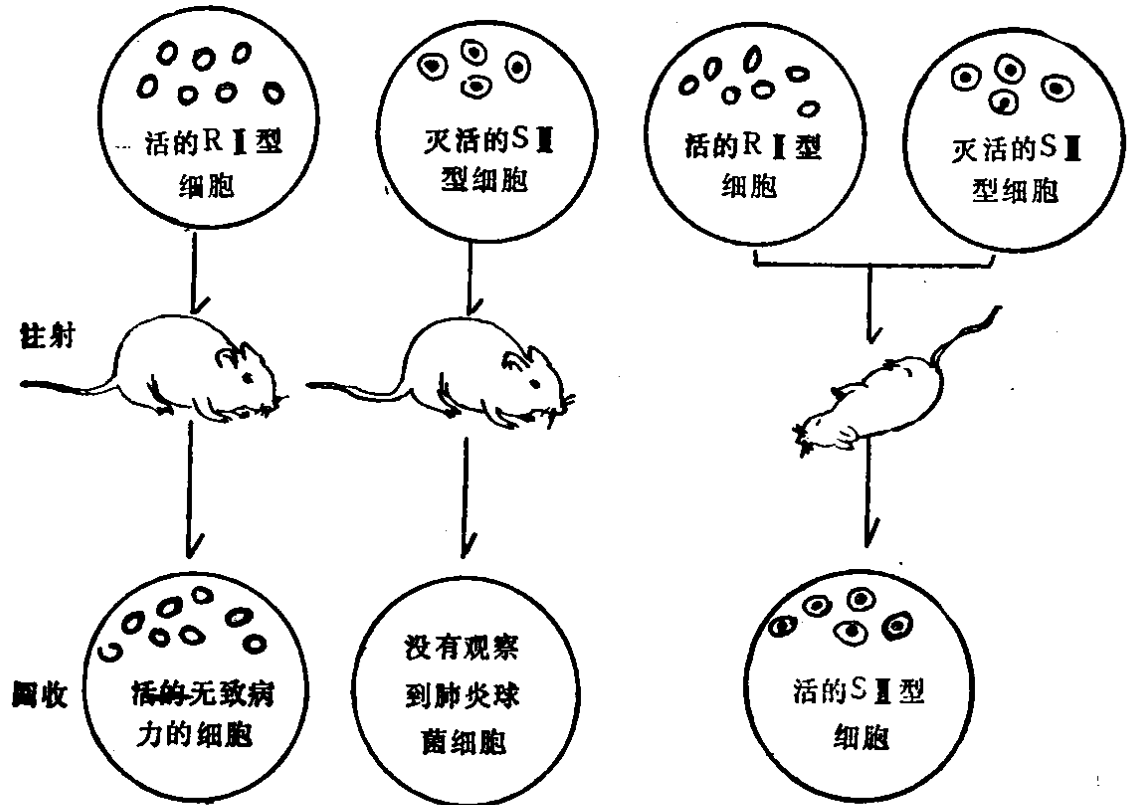


图3 肺炎球菌的转化实验(Griffith, F.1928)

后来赫尔希等(Hershey, A. and Chase, M. 1952)⁽⁶⁾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

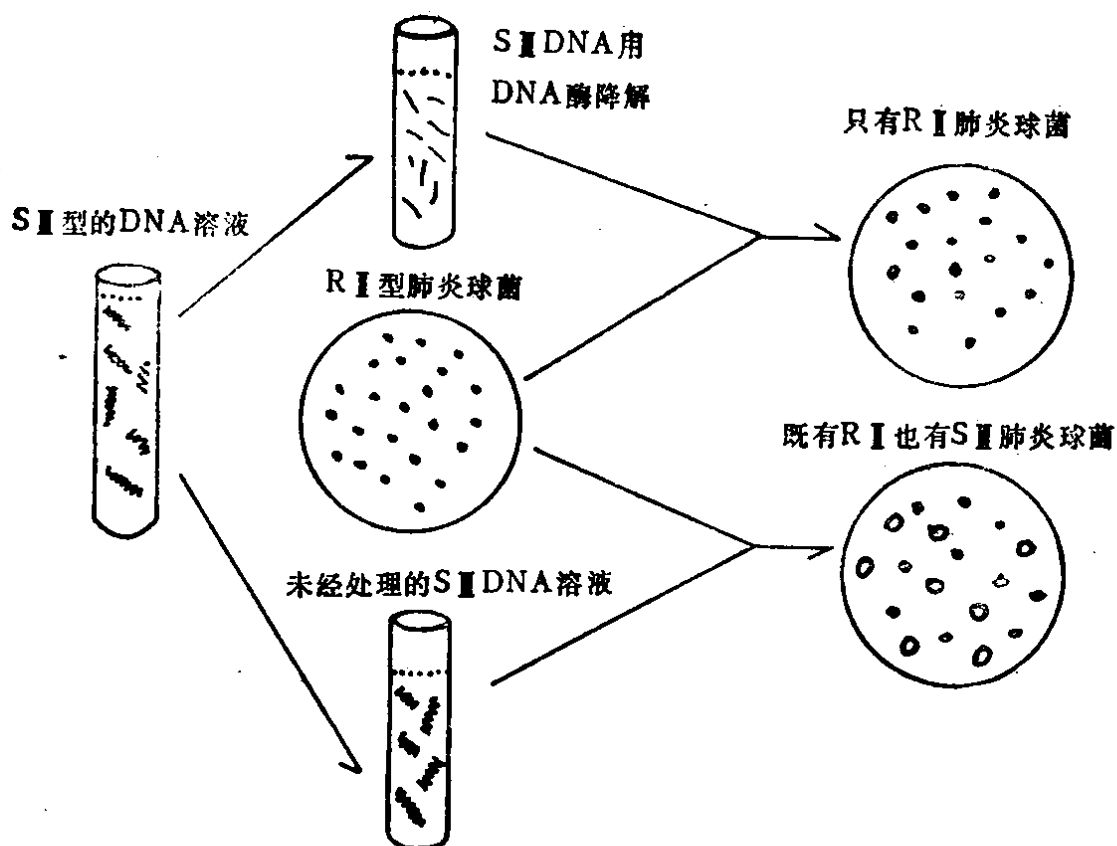


图4 艾弗里(Avery, O.T.)的肺炎球菌转化实验

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，产生出100~150个完整的 T_2 。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 T_2 噬菌体的遗传信息。

(2) 五十年代确定了分子水平上的遗传机理问题。1953年沃森(Watson, J.)与克里克(Crick, F.)提出的DNA分子的双螺旋结构模型⁽⁷⁾，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的复制和转录过程，解决了DNA的自我复制问题，巩固了DNA做为遗传物质的地位。

(3) 六十年代解决了遗传密码问题。1955年桑格(Sanger, F.)测定了牛胰岛素中氨基酸残基的准确顺序；1958年克里克(Crick, F.)提出中心法则(center dogma)⁽⁸⁾。这些工作鼓舞着人们把核