

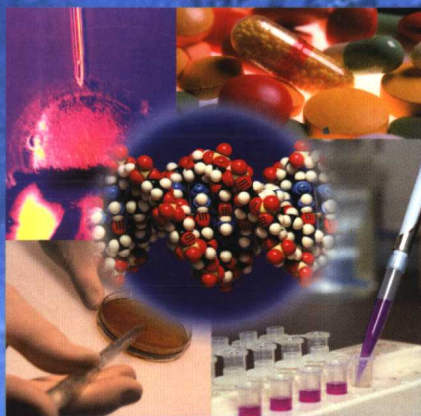


21世纪 高等院校教材

生物科学系列

现代生命科学进展

张自立 彭永康 编著



科学出版社

www.sciencep.com

21 世纪高等院校教材——生物科学系列

现代生命科学进展

张自立 彭永康 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

在科技迅猛发展的 21 世纪,生命科学代表着自然科学的前沿,正在成为发展最快、应用最广、潜力最大、竞争最激烈的领域之一,生物技术产业也已成为发达国家的支柱产业之一。本书根据现代生命科学发展的特点,重点介绍了现代生命科学中的分子生物学、免疫生物学、神经生物学、发育生物学,以及环境生物学等方面研究的最新进展,突出反映了现代生命科学中一些理论、观念、学术思想的更新,帮助读者拓展视野,了解现代生命科学研究的前沿领域及趋势。

本书可供各师范院校生物教育专业的研究生,其他高等院校的生物学、生物技术等专业的本科生、研究生及从事生命科学相关研究的科研工作人员学习和参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代生命科学进展/张自立,彭永康编著. —北京:科学出版社, 2004.1

21 世纪高等院校教材——生物科学系列

ISBN 7-03-012320-4

I. 现… II. ①张…②彭… III. 生命科学-高等学校-教材 IV. Q1-0

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 091385 号

策划编辑:周 辉/文案编辑:彭克里 贾学文

责任校对:陈丽珠/责任印制:安春生/封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 1 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2004 年 1 月第一次印刷 印张: 17 1/2

印数: 1—3 000 字数: 334 000

定价: 25.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

前 言

生物体是一个多层次、多侧面的复杂结构体系，研究其运动变化规律的科学叫生命科学。现代生命科学正从群体、个体、细胞、分子等不同层次和多个侧面如形态解剖、生理生化、遗传、发育、免疫、种群、进化等方面，采用不同方法和最新技术进行全面研究。当代生命科学的迅猛发展，已从根本上改变了它在自然科学中的地位和作用，正代表着 21 世纪自然科学的前沿，成为发展最快、应用最广、潜力最大、竞争最激烈的科学领域之一。

当代生物技术是世界上最令人瞩目的高新技术之一，生物技术产业将成为 21 世纪的主导型产业，是许多国家产业结构调整的战略重点。人们把世界上日益严重的人口、环境、食物、资源、健康等与人类生存和发展密切相关的诸多重大社会问题的解决，寄希望于生命科学与生物技术的进步。

现代生命科学涉及的前沿领域包括分子生物学、免疫生物学、发育生物学、神经生物学、环境生物学和近几年逐渐形成的基因组学、蛋白质组学和生物信息学等学科。为了使青年学生和科研工作者及时了解生命科学进展的情况，作者在近年教学的基础上收集与整理了近五六年的国内外有关资料和书籍，编著了《现代生命科学进展》一书，以期使读者在较短时间内对生命科学的前沿有基本了解，并从全新的视角认识生命科学，能对生命科学产生兴趣。

现代生命科学进展甚快，内容甚多，限于作者的学识水平，一定存在许多不妥和错误之处，衷心欢迎读者批评指正。

本书得到天津师范大学靳润成校长基金和天津市普通高等院校“十五”期间学科建设基金资助，陈宏副教授、王振英博士承担该书图表、文字的打印工作，谨此致谢。

张自立 彭永康

2003 年 6 月

目 录

前 言

第1章 中心法则的补充和发展	1
1.1 蛋白质到蛋白质传递遗传信息的可能性	1
1.1.1 中心法则的提出	1
1.1.2 20世纪70年代后的补充	1
1.1.3 20世纪90年代面临的新挑战	2
1.2 以蛋白质为模板的肽链合成	2
1.2.1 合成短杆菌肽S的多酶体系	3
1.2.2 以多酶体系为模板合成GS的步骤	3
1.3 朊病毒的繁殖与复制模型	4
1.3.1 朊病毒的性质	4
1.3.2 两种不同类型的 prp	5
1.3.3 prp ^{sc} 的繁殖与复制	6
1.4 蛋白质的自剪接	8
1.4.1 蛋白质的内含子和外显子	8
1.4.2 蛋白质自剪接机制	9
1.5 新生肽的折叠	11
1.5.1 新生肽折叠研究中的新观点	11
1.5.2 帮助新生肽折叠的蛋白质——分子伴侣	11
1.5.3 分子内分子伴侣	14
思考题	15
主要参考文献	15
第2章 人类基因组计划与基因组工业的崛起	16
2.1 人类基因组计划的提出及其意义	16
2.1.1 基因和基因组	16
2.1.2 人类基因组计划的建立	16
2.2 人类基因组计划的内容	17
2.2.1 人类基因组计划的研究目标	17
2.2.2 人类基因组计划的技术路线	17
2.3 人类基因组计划的作图	18
2.3.1 遗传作图	18

2.3.2 物理作图	18
2.4 人类基因组计划的测序	19
2.4.1 测序策略	19
2.4.2 测序技术	20
2.5 人类基因组计划的信息处理	20
2.5.1 建立和发展数据库	20
2.5.2 建立和发展相应的软件	21
2.6 人类基因组计划研究进展	22
2.6.1 酿酒酵母基因组的 DNA 序列	22
2.6.2 大肠杆菌基因组的 DNA 序列	24
2.6.3 秀丽新小杆线虫基因组的 DNA 序列	28
2.6.4 果蝇基因组的 DNA 序列	30
2.6.5 人类 22 号染色体的 DNA 序列	33
2.6.6 人类 21 号染色体的 DNA 序列	36
2.6.7 人类 20 号染色体的 DNA 序列	41
2.6.8 水稻(籼稻)基因组的 DNA 序列	41
2.7 我国人类基因组研究计划	41
2.8 人类基因组计划推动了基因组工业的崛起	42
2.9 人类基因组计划的实施带动了新学科的产生和发展	43
思考题	43
主要参考文献	43
第 3 章 蛋白质组及蛋白质组学	45
3.1 蛋白质组学的产生	45
3.2 蛋白质组及蛋白质组学的概念	45
3.3 蛋白质组学的研究技术	46
3.3.1 蛋白质的分离	46
3.3.2 蛋白质的鉴定	47
3.4 蛋白质组研究内容及进展	49
3.4.1 原核生物蛋白质组研究	49
3.4.2 酿酒酵母蛋白质组研究	50
3.4.3 多细胞生物蛋白质组研究	52
思考题	53
主要参考文献	53
第 4 章 生物信息学	54
4.1 生物信息学及其产生的背景	54
4.2 发现编码蛋白的新基因	55

4.3 寻找蛋白质家族新成员及预测二级结构·····	57
4.4 生物信息学的公用数据库·····	58
4.4.1 序列数据库·····	58
4.4.2 数据库的电子邮件检索·····	60
4.4.3 怎样向数据库发送核酸序列数据·····	61
4.5 生物信息学的分析工具·····	63
4.5.1 序列相似性查询软件·····	63
4.5.2 预测蛋白质结构的软件·····	64
思考题·····	66
主要参考文献·····	66
第5章 分子生物学技术进展 ·····	67
5.1 DNA 芯片技术的原理及应用·····	67
5.1.1 什么是DNA 芯片·····	67
5.1.2 DNA 芯片的两种形式·····	67
5.1.3 制备 Format I 芯片·····	68
5.1.4 制备 Format II 芯片·····	68
5.1.5 靶 DNA 与探针杂交及荧光标记检测·····	71
5.1.6 DNA 芯片技术的应用·····	71
5.2 蛋白质芯片技术原理及应用·····	73
5.2.1 什么是蛋白质芯片·····	73
5.2.2 蛋白质芯片的制备·····	73
5.2.3 蛋白质芯片的应用·····	74
5.3 基因表达连续分析技术·····	74
5.4 DNA shuffling 技术·····	76
5.4.1 DNA shuffling 技术原理·····	76
5.4.2 DNA shuffling 操作步骤·····	77
5.4.3 DNA shuffling 效果·····	77
5.5 噬菌体表面呈现技术·····	78
5.5.1 噬菌体表面呈现技术原理及操作步骤·····	78
5.5.2 噬菌体表面呈现技术的应用·····	79
5.6 遗传分子标记技术研究进展·····	79
5.6.1 限制性片段长度多态性 (RFLP) 标记·····	80
5.6.2 随机扩增多态性 DNA 标记·····	83
5.6.3 AFLP 标记·····	85
5.6.4 微卫星多态性标记·····	86
5.6.5 单链构象多态性标记·····	88

5.6.6 单核苷酸多态性 (SNP) 标记	90
5.6.7 STS 和 EST	92
5.7 RNA 干扰技术的研发	92
5.7.1 什么是 RNA 干扰技术	92
5.7.2 RNA 干扰技术的机制	93
5.7.3 RNA 干扰技术的应用	94
思考题	95
主要参考文献	95
第 6 章 基因工程研究进展	96
6.1 转基因植物	96
6.1.1 转基因植物的目的基因	97
6.1.2 分离、鉴定和修饰目的基因	99
6.1.3 转化方法	101
6.1.4 转化细胞的筛选及转基因植物的鉴定	103
6.1.5 提高外源基因表达的研究	105
6.1.6 植物反应器制药	107
6.1.7 转基因植物的安全性	107
6.2 转基因动物	108
6.2.1 转基因动物的技术原理及发展	108
6.2.2 转基因动物乳腺反应器制药业的兴起	111
6.3 克隆动物及其意义	113
6.3.1 克隆动物研究简史	114
6.3.2 克隆动物的技术	115
6.3.3 体细胞核移植进展	116
6.4 基因治疗	117
6.4.1 基因转移技术	117
6.4.2 基因转移的受体细胞	120
6.4.3 外源基因的靶向表达	120
6.4.4 肿瘤基因治疗的策略	120
6.5 生物制药产业的发展	122
思考题	122
主要参考文献	123
第 7 章 免疫分子生物学	124
7.1 免疫的概念和基础知识	124
7.1.1 免疫的现代概念及功能	124
7.1.2 免疫反应的特征	124

7.1.3	免疫器官和淋巴组织	126
7.1.4	免疫细胞	127
7.1.5	克隆选择假说	128
7.2	免疫的分子生物学	130
7.2.1	免疫球蛋白的分子结构	131
7.2.2	免疫球蛋白的基因结构	132
7.2.3	免疫球蛋白基因重排与 DNA 的多样性	134
7.2.4	免疫球蛋白基因表达	138
7.2.5	T 细胞抗原受体 (TCR) 基因表达	140
7.2.6	主要组织相容性复合体	142
7.2.7	MHC 的细胞特异性表达及发育调控	143
7.3	杂交瘤单克隆抗体技术	147
7.3.1	杂交瘤单克隆抗体技术的理论基础	147
7.3.2	杂交瘤单克隆抗体技术	149
7.3.3	单克隆抗体的应用	150
7.4	基因工程抗体与抗体库技术	151
7.4.1	反转录 PCR (RT-PCR) 克隆 Ig 可变区基因	151
7.4.2	鼠-人嵌合体的构建	152
7.4.3	单链抗体	152
7.4.4	噬菌体抗体库技术	153
	思考题	155
	主要参考文献	155
第 8 章	发育分子生物学	156
8.1	生物的个体发育	156
8.1.1	发育的概念	156
8.1.2	生殖细胞和受精	156
8.1.3	早期胚胎发生	156
8.1.4	发育中基因活动的理论	158
8.1.5	同源转换区基因与同源域蛋白	158
8.2	细胞周期的调控	162
8.2.1	细胞周期及其调控体系	162
8.2.2	周期蛋白	163
8.2.3	周期蛋白依赖性蛋白激酶 (Cdk)	163
8.3	细胞程序性死亡	164
8.3.1	细胞凋亡与细胞坏死	164
8.3.2	细胞凋亡的生物学意义	165

8.3.3 细胞凋亡的机制	166
8.3.4 细胞凋亡与疾病	168
8.4 细胞的信号传导	170
8.4.1 酪氨酸激酶途径	171
8.4.2 G蛋白耦联的信号传递途径	175
8.5 干细胞研究进展	177
8.5.1 什么是人的胚胎干细胞	177
8.5.2 人胚胎干细胞研究进展	178
8.5.3 成体干细胞概念的变化	178
8.5.4 成体干细胞的鉴别与分离纯化	179
8.5.5 成体干细胞向多种功能细胞的诱导分化	180
8.5.6 成体干细胞的应用前景	181
思考题	181
主要参考文献	181
第9章 神经生物学	183
9.1 细胞神经生物学	183
9.1.1 神经元的功能结构	183
9.1.2 神经纤维兴奋的产生及其传导的机制	184
9.1.3 突触的结构、类型以及突触传递机制	185
9.1.4 神经胶质细胞	187
9.2 分子神经生物学	189
9.2.1 神经递质、调质、神经内分泌	189
9.2.2 神经生长因子及营养因子	190
9.2.3 神经活动过程中 <i>c-fos/c-jun</i> 基因表达的研究	191
9.2.4 离子通道	194
9.3 泛脑网络学说	197
9.3.1 泛脑层次与泛脑关系	197
9.3.2 泛脑网络学说的意义	200
思考题	201
主要参考文献	201
第10章 癌基因的分子生物学	203
10.1 细胞转化	203
10.2 癌基因	203
10.2.1 原癌基因的发现	203
10.2.2 反转录病毒癌基因的起源	204
10.2.3 原癌基因编码的蛋白种类	205

10.2.4 原癌基因与蛋白激酶的关系	206
10.2.5 原癌基因与信号传导系统的关系	206
10.2.6 原癌基因和生长因子的关系	207
10.2.7 原癌基因和转录因子的关系	207
10.3 抑癌基因	208
10.4 癌变理论	210
10.4.1 增强子插入模型	210
10.4.2 转座子模型	211
10.4.3 基因突变说	212
10.4.4 癌基因的两阶段作用学说	212
10.5 肿瘤抗原	213
10.6 肿瘤治疗	216
思考题	216
主要参考文献	216
第 11 章 艾滋病毒的分子生物学	217
11.1 艾滋病毒的致病性	217
11.2 HIV 病毒的结构	219
11.2.1 病毒颗粒的超微结构	220
11.2.2 病毒基因组的结构与功能	220
11.3 HIV 的生活周期	222
11.4 HIV-I 基因的表达调控	227
11.4.1 LTR 序列	227
11.4.2 参与 HIV 复制的调控蛋白	230
11.5 HIV 预防与治疗	233
11.5.1 HIV 的化学治疗	233
11.5.2 高活性的抗反转录病毒治疗	233
11.5.3 HIV 疫苗的研制现状和展望	233
思考题	235
主要参考文献	235
第 12 章 环境生物学	236
12.1 环境生物学概述	236
12.1.1 环境生物学的定义	236
12.1.2 环境生物学的研究内容	236
12.1.3 环境生物学的形成与发展	236
12.2 环境污染物在生态系统中的行为	237
12.2.1 环境污染源和污染物	237

12.2.2	污染物在环境中的迁移、转化和生物放大·····	238
12.2.3	污染物的群落与生态系统效应·····	239
12.3	环境监测与评价的生物学方法·····	241
12.3.1	生物监测·····	241
12.3.2	危害性与风险评价·····	243
12.4	环境污染的生物净化与降解·····	244
12.4.1	水污染的生物防治·····	244
12.4.2	大气污染的生物防治·····	248
12.4.3	土壤污染的生物治理·····	248
12.4.4	固体废弃物的生物处理·····	249
12.4.5	基因工程在环境污染生物处理中的应用·····	249
12.5	生物资源的保护·····	250
12.5.1	自然资源过度开发·····	250
12.5.2	生物多样性保护·····	253
	思考题·····	254
	主要参考文献·····	254
第 13 章	生物进化研究 ·····	255
13.1	向进化论挑战的寒武纪生物大暴发·····	255
13.1.1	困扰达尔文的寒武纪生物群大暴发之谜·····	255
13.1.2	我国澄江生物群寒武纪大暴发的确证·····	256
13.1.3	寒武纪大暴发成因的推测·····	258
13.2	黑格尔“重演论”虚伪性的被揭露·····	259
13.2.1	黑格尔“重演论”的依据·····	259
13.2.2	黑格尔“重演论”依据的虚伪性·····	260
13.3	关于生命起源的探索·····	261
13.3.1	“先有蛋白质”之说·····	262
13.3.2	“先有核酸”之说·····	263
	思考题·····	264
	主要参考文献·····	264
	后记·····	265

第 1 章 中心法则的补充和发展

1.1 蛋白质到蛋白质传递遗传信息的可能性

1.1.1 中心法则的提出

1958 年 Crick 首次对核酸和蛋白质的相互关系提出了中心法则 (central dogma), 即 DNA 上的遗传信息可以通过复制传递给下一代的 DNA 分子, 也可以通过转录传递到 RNA, 最后经翻译又从 RNA 传递至蛋白质分子。即 DNA→RNA→蛋白质。

此法则奠定了分子生物学的理论基础, 其要点有三: 第一, 遗传信息指 DNA、RNA 的核苷酸序列和蛋白质中的氨基酸序列; 第二, 从 DNA、RNA 到蛋白质的遗传信息流向是严格的单程路线; 第三, DNA 序列与其所转录出的 RNA 序列及翻译出的蛋白质中的氨基酸序列有严格的共线性 (colinearity)。

1.1.2 20 世纪 70 年代后的补充

Temin (1970) 发现了反转录酶并证明了反转录的机制, 如肉瘤病毒的复制是先以病毒 RNA 为模板通过反转录酶合成 DNA, 再以该 DNA 为模板合成 RNA, 即遗传信息在某些情况下也可以从 RNA 传递到 DNA。Spiegelman 等证明反转录酶在单链 RNA 模板上合成 DNA 时, 作用机制与 DNA 聚合酶类似, 该酶也需要引物, tRNA 可作为 Rous RNA 病毒反转录的引物。新合成的 DNA 链与 RNA 模板结合形成 DNA/RNA 双链, 然后以新合成的 DNA 为模板产生环状的双链 DNA。这些发现是对中心法则中遗传信息流向单程路线的第一次冲击。

20 世纪 70 年代中期几种 RNA 病毒如 MS₂、R₁₇、Q β 等的复制过程被发现, 这些病毒仅编码 3 个基因: A 蛋白、外壳蛋白和复制酶。在复制时复制酶先结合到 RNA 基因组的 3' 端上, 开始沿 5'→3' 方向合成一个互补负链。负链 RNA 并不与正链氢键结合, 但可再作为模板, 合成新的正链 RNA。这意味着 RNA 的遗传信息也可以通过复制传递给子代。

Jeffreys 和 Flavell (1977) 发现 β -珠蛋白基因内有内含子。Doel 等 (1977) 也证实卵清蛋白基因中也存在内含子。为此, 这些基因中 DNA 的碱基序列与氨基酸序列不存在严格的共线性。

20 世纪 70 年代后, 分子生物学家们对 Crick 的中心法则做了如下的补充,

即



1.1.3 20 世纪 90 年代面临的新挑战

虽然 Lipmann 等 (1971, 1976, 1984) 早就发现并证实存在以蛋白质为模板的肽链合成, Prusiner (1982, 1984) 发现了不含核酸的蛋白质病毒的繁殖与复制, 但并未引起学术界的重视, 直至 1997 年 Prusiner 获诺贝尔医学奖后才激发了人们思考遗传信息是否也能从蛋白质传递给蛋白质。

此外, 20 世纪 90 年代中期, 蛋白质自剪接现象引起了科学家们的高度关注, 在 22 种生物的 24 种蛋白质分子中找到内含子和外显子。这些蛋白质翻译后内含子会自动删除, 然后把外显子连接成一个有功能的蛋白质分子。内含子是 DNA 中的编码序列, 否则它不会转变成蛋白质中的氨基酸序列, 内含子的出现使得基因所决定的蛋白质与最终的功能性蛋白质不一致, 也就是说缺乏严格的共线性。人类基因组计划研究的大量事实表明一个基因可以编码多种蛋白质, “一个基因一种酶”的传统观念需要更新。由此, Crick (1958) 早年的断言“信息一旦进入蛋白质, 它就不可能再输出”(once information has passed into protein, it cannot get out again) 和 DNA、RNA、蛋白质等序列有严格共线性的结论, 又面临新的挑战。

1.2 以蛋白质为模板的肽链合成

近十多年来已证明抗生素多肽 (antibiotic polypeptide)、谷胱甘肽 (glutathione)、胞壁质交联肽等的合成不以 DNA 为模板, 而以多酶体系为模板进行肽链合成。

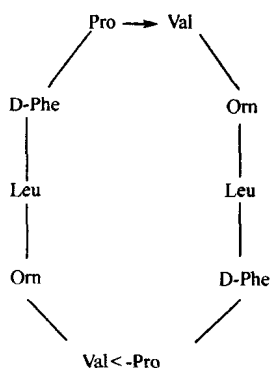


图 1-1 GS 的一级结构
(李振刚 1997)

抗生素多肽是细菌产生的抗生素中的一大类, 分子质量从几百到几千道尔顿 (Da) 不等, 含罕见的氨基酸如 D-氨基酸、 β -氨基酸、二氨基丁酸和鸟氨酸 (ornithine) 等, 多数呈环状, 并对蛋白酶有抗性。此类多肽有短杆菌肽 S (gramicidin S, GS) (图 1-1)、短杆菌酪肽 (tyrocidin, Ty)、多黏菌素 (polymyxin)、放线菌素 (actinomycin)、伊短菌素 (edeine)、分枝杆菌素 (mycobacillin)、丙甲菌素 (alaemethicin)、鹿铃菌素 (suzukacillin)、缬氨霉素

(valinomycin)、蜡状菌素 (cerexin)、恩镰胞菌素 (enniatin)、亮肽素 (leupeptin)、短杆菌素 (brevistin)、致畸素 (malformin)、鹅膏蕈碱 (amanitin) 和鬼笔毒环肽 (phalloidine) 等 10 多种。它们不由 DNA 编码, 不以 mRNA 为模板, 也不在核糖体上合成, 在它们合成过程中如果用 DNase、RNase 彻底处理仍能合成。

1.2.1 合成短杆菌肽 S 的多酶体系

短杆菌肽 S 是短杆菌 *Bacillus brevis* 产生的环十肽。作为 GS 合成模板的多酶体系由轻酶 (light enzyme, LE) (分子质量为 100 000Da) 和重酶 (heavy enzyme, HE) (分子质量为 280 000Da) 各一份组成。LE 含有消旋化酶活性, 能把 L-Phe 活化、硫酸化后消旋为 D-Phe。HE 不含消旋化酶, 但含 4'-(*p*)-泛酰硫基乙胺蛋白 [4'-(*p*)-pan] (图 1-2), 有转硫醇和转肽作用, 能转移并延长肽链。另外, HE 含有对 Pro、Val、Orn、Leu 的特定活化点, 它们以 1:1:1:1 比例依次排列, 可使上述氨基酸活化、硫酸化。多酶体系就是按一定次序吸附特定的一种氨基酸并合成肽链。

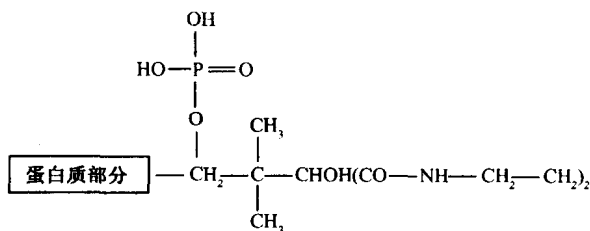


图 1-2 4'-(*p*)-pan 的结构 (李振刚 1997)

1.2.2 以多酶体系为模板合成 GS 的步骤

1) 在 LE 上 L-Phe 活化、硫酸化、消旋化 (需 ATP、 Mg^{2+}); 在 HE 上 Pro、Val、Orn、Leu 活化和硫酸化 (需 ATP、 Mg^{2+})。

2) 从 LE 上转移 D-Phe 到 HE 的 4'-(*p*)-pan 蛋白上起始肽链合成; HE 通过 4'-(*p*)-pan 依次通过 2、3、4、5 氨基酸活化点, 经转硫醇和转肽反应来逐个转移并延长肽链, 每次转硫醇作用和转肽作用使肽增加一个氨基酸。肽链在 4'-(*p*)-pan 作用下不断加长。

3) 最后, 4'-(*p*)-pan 蛋白把形成的五肽转给第六位, 并与已在第五位形成的五肽彼此首尾相连形成环十肽的短杆菌肽 S (图 1-3)。

以上的合成机制说明 GS 多肽并没有被 DNA 所编码, 也不以 RNA 为模板,

而是由多酶体系上对特定氨基酸的吸附次序决定了 GS 的氨基酸序列。

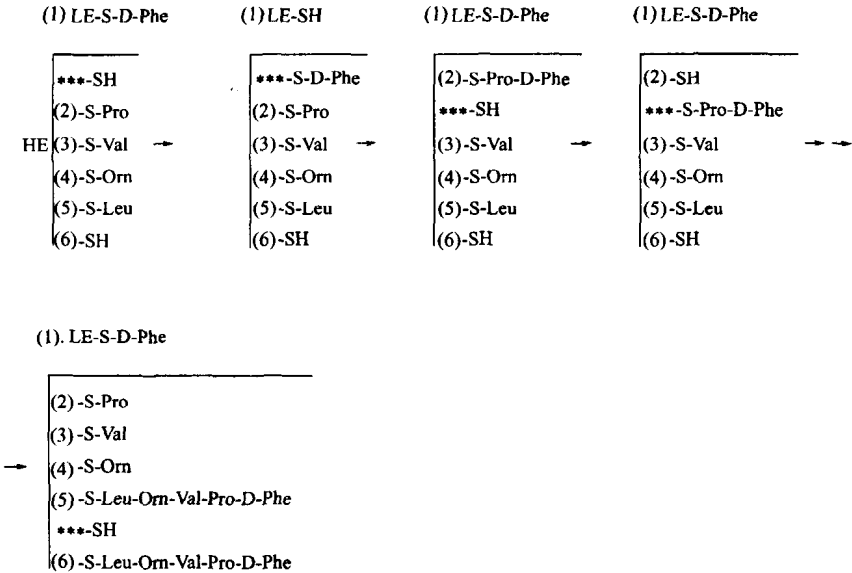


图 1-3 多酶体系合成 GS 示意图 (李振刚 1997)

图中 ***-SH 表示 4'-(p)-pan

1.3 朊病毒的繁殖与复制模型

朊病毒 (prion) 是引起动物及人的一种传染性病原, 羊瘙痒病、疯牛病、人类海绵状脑病 (Kuru 病、CJD 病、GSS 病) 都是感染朊病毒后发生的。迄今尚无有效治疗方法。

1.3.1 朊病毒的性质

从患病脑组织中分离出的病原能通过小于 100nm 孔径的滤器, 病原大小在病毒的范围。Prusiner 用破坏核酸的多种方法, 如 254nm UV、电离辐射、121℃ 热处理等处理病原, 发现有强烈抗性; 而用各种破坏蛋白质的因素如 220nm UV、尿素、SDS、蛋白酶等处理, 则病原对此有敏感性。推测病原是蛋白质。此后经蔗糖密度梯度离心和 TSK4000 色谱分析进一步证明病原中不含核酸。1984 年 Prusiner 等测定了朊病毒蛋白 (prion protein, prp) 从 N 端开始的部分氨基酸序列, 并参照此序列合成了核苷酸探针。次年与 Wissman 等分别从小鼠和仓鼠的 cDNA 文库中分离出 *prp* 基因, 后来又以这些基因为探针, 获得了其他动物的 *prp* 基因。目前已测出多种动物患病组织中的 *prp* 的氨基酸序列 (图

1-4), 它们之间的同源性达 90%, 分子质量在 25~35kDa。

仓鼠	MANLS	YWLLA	LFVAM	WTDVG	LCKKR	PKPGG	30
人	-----G	C-M-V	-----T	S-L-----	-----	-----	
	WNTGG	SRYPG	QGSPG	GNNYP	<u>PQGGG</u>	<u>TWGQP</u>	60
	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
	<u>HGGGW</u>	<u>GQPHG</u>	<u>GGWGO</u>	<u>PHGGG</u>	<u>WGQPH</u>	<u>GGGWG</u>	90
	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
	<u>QGGGT</u>	HNQWN	KPSKP	TNMK	HMAGA	AAAGA	120
	-----	--S-----	-----	-----	-----	-----	
	VVGGL	GGYML	GSAMS	RPMMH	FGNDW	EDRYY	150
	-----	-----	-----	---I I---	---S--Y	-----	
	RENMN	RYPNQ	VYYRP	VDQYN	NQNNF	VHDCV	180
	-----H-----	-----	-----	M-E-S	-----	-----	
	NITIK	QHTVT	TTTKG	ENFTE	TDIKI	MERVV	210
	-----	-----	-----	-----	---V-M	-----	
	EQMC*T	TQYQK	ESQAY	YDGRR	SSAVL	FSSPP	240
	-----	I-----ER	-----	--Q ?---G	---M----	-----	
	VII.II	SFLIF	FMVG	-----	-----	-----	270
	-----	-----	LI-----	-----	-----	-----	

图 1-4 人及仓鼠的 prp 氨基酸序列

1.3.2 两种不同类型的 prp

研究者比较了患病脑组织与正常组织中的 prp，发现有两种类型，如表 1-1、图 1-5、图 1-6 所示。

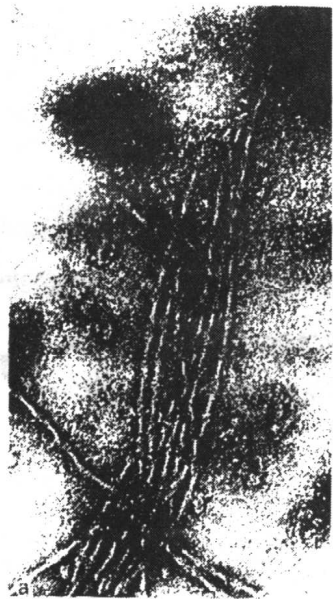


图 1-5 prp*聚集成纤维状