

揽尽天下秘趣



探尽世间传奇



魅力科学

生物工程的 奇妙天地

(下)

主 编：张晓刚
内蒙古人民出版社



《中国大百科全书》



《中国大百科全书》

● 魅力科学 ●

生物工程的 奇妙天地

王明远 著

王明远 著
内蒙古人民出版社



魅力科学——

生物工程的奇妙天地

(下)

主编 张晓刚

内蒙古人民出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物工程的奇妙天地. 下/张晓刚主编. —呼和浩特:
内蒙古人民出版社, 2008. 5

(魅力科学)

ISBN 978-7-204-09575-9

I. 生… II. 张… III. 生物工程—普及读物 IV. Q81-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 067491 号

书 名: 魅力科学

主 编: 张晓刚

出版发行: 内蒙古人民出版社

社 址: 内蒙古呼和浩特市新城西街道 20 号

印 刷: 天津泰宇印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/32 开

印 张: 280

版 次: 2008 年 5 月第 1 版

印 次: 2008 年 5 月第 1 次印刷

印 数: 0001—5000 套

书 号: ISBN 978-7-204-09575-9/Z · 544

定 价: 1120.00 元(四十册)

(如发现印、装质量问题,影响阅读,请与出版社联系调换)

基因“突变”缘由

基因会突变吗？什么是“突变”？

所谓突变是指遗传物质突然发生显著变异的现象。突变可引起形态上或生理上较为明显的变异。1901年和1903年。孟德尔定律的重要发现者之一、荷兰的遗传学家德·弗里斯发表了著作《突变论》第一卷和第二卷，首次提出了突变学说。他的突变学说指出了“不连续变异”的重要性，从此遗传学家开始把注意力转向对突变的实验研究，取得了巨大的成就。随着人类对基因认识的深化，对突变的研究也一步步深入。摩尔根学派的成员之一、摩尔根的学生穆勒于1927年第一次用X射线在果蝇中人工诱发了突变以后，人们对突变的研究开始达到高潮。研究发现，突变在自然条件下发生的频率较低，然而经过人工处理后突变率可大大提高。

突变可分为两类：一类为染色体畸变；一类为基因突变。这种突变产生的新性状一经出现，就可能遗传下来，育成新品种。也就是说，自然界因此就增加了一个新的有显著区别的品种。染色体畸变又可分为染色体结构的变异和染色体数目的变异。

突变除了包括染色体畸变，还包括基因突变。基因突变是指染色体上某一定位点的基因本身所发生的变异。基因突变在生物界非常普遍，出现突变后的表现型种类很多。在自然情况下产生的突变称为自然突变或自发突变，结果就产生出等位基因。例如，原来的一对基因都是正常基因，后来其中之一受到某种诱发因素的影响，变成了异常的自化基因，它还占有原来的位置，和原来的另一个非自化的正常基因组成一对基因——

等位基因，并且分别决定相应的性状。我们认识某个基因的存在，只有通过它的异常的等位基因。如果没有异常的自化基因，怎么会知道有产生黑色素的正常基因存在呢？也就是说，如果没有等位基因，也就没有遗传的变异，我们就无法知道基因的存在了。

基因突变的范围很广泛。就整个生物界来说，从病毒、细菌、原生动物直至高等动植物和人类都会发生基因突变。就一个个体来说，基因突变的范围也很广，包括外形、构造和生理机能等所有遗传性状都会发生突变。基因突变是产生等位基因的唯一源泉，是生物体变异的根本原因。

人类遗传中也有基因突变，最典型的例子是人类的 ABO 血型。人类 ABO 血型有 3 个复等位基因 I^A 、 I^B 和 i ，从来没有发现过这 3 个基因突变。但在猿类中只有 I 和 I^B 基因，没有 i 基因。可见 i 基因是在从猿到人的进化过程中产生的，是在进化过程中从一个基因突变而成的。从 1900 年发现 ABO 血型到现在我们未曾在人类中看到这个位点上发生任何突变，这个位点的突变频率看来非常低，在进化过程中极难得发生这么一个突变。

一般来说，个别基因的突变频率是很低的，因而随机选取某一基因作为样本，产生的错误可能是很大的。所以，遗传学家提出要用总的突变率来代替个别基因的突变频率。除了个别位点的基因突变率外，还要算出成群的有关位点的突变频率，所有这类位点的突变率的总和就是总的突变频率。据科学估计，人类一套二倍体（23 对染色体）至少含有 100000 个基因。如果每个基因平均突变频率为 3×10^{-5} 的话，那么一个人可能从他的父母的一方接受到新的突变基因的平均数是 $100000 \times 3 \times 10^{-5} = 3$ 。也就是说，每个人要从父方或母方接受到平均至少 3 个突变基因。这些突变频率的估计值，对于执行遗传任务的医师们是有一定用处的。

基因突变还有一个重要的特征，就是突变的可逆性。正常型基因 A 突变为它的等位基因 a，a 也可突变为原来的基因 A。如果把 $A \rightarrow a$ 称为正突变，那么 $a \rightarrow A$ 就叫做回复突变或反突变。现在已有人能用一定诱变剂使某个基因位点的突变发生回复突变，这为治疗遗传病开辟了一个新的途径。正突变和回复突变的频率是不同的。假定正常基因 A 以速率（突变频率）突变为它的等位基因 a，又以速率 v 回复突变为 A，在群体中 a 的比例为 R， $R = \frac{u}{u + v}$ 。一旦 R 达到这样的值，即当它等于 A 的突变频率与 a 的回复突变率之和的比值，群体中 a:A 之比将不再变化，这时突变就达到平衡。突变的平衡性在群体遗传学中有重要的意义，回复突变这一事实就保证了生物的多态性。只要突变在两个方向发生的话，就没有一个基因能完全代替别的基因。

“钓出”基因

所谓“钓”基因，就是从生物的细胞（也叫供体细胞）中将所需要的“目的基因”提取出来，这是研究基因的重要的一步，也是进行基因工程的关键步骤。“巧妇难为无米之炊”，拿到基因是分析基因的先决条件。

但是，从生物的细胞里分离基因是很不容易的。首先遇到的第一个难题是：染色体上的基因数量太多。即使简单的单细胞生物，像细菌的染色体上也有数千种基因；多细胞生物的细胞里基因就更多了，有上万个基因，人就有 5 万 ~ 10 万个基因。这些功能不同的基因，在化学结构上都是由 4 种核苷酸组成的，性质极为相似，因此分开它们是很难的。第二个难题是每一种基因的数量又太少，比如血液中血红蛋白的珠蛋白基因，只占细胞染色体 DNA 的 1%。要从种类如此繁多、数量又这样稀少的基因中分离出我们需要的基因，犹如大海捞针，确属不易。

不过，科学家们自有妙法，经过一番探索，终于掌握了几种钓取基因的方法。概括来说，主要有两种方法：一种是从染色体上将基因分离出来；一种是人工合成基因。

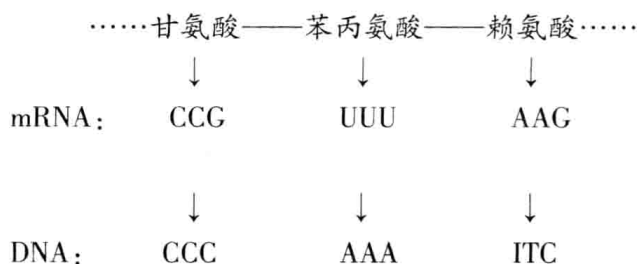
从染色体上分离基因有几种方法。如果某种基因的数量很多，科学家们就采用“差速离心”的方法，提取这类基因。这是由于各种基因含有的碱基成分不同，重量不一样，可以通过离心机采取不同转数离心（也叫差速离心），这样便把“切”下来的不同基因分离开了，这是一种比较简便的方法。可是大多数基因数量很少，有的只有 1 ~ 2 个，分离钓取这类基因常用的有效方法叫“散弹射击法”或“切碎法”。这种方

法实际上是将 DNA 用物理方法如超声波、挤压等，或者用内切酶切成一个个片段，然后将这些片段统统用基因工程方法转入细菌细胞中去，让其繁殖。根据基因所表现的特点，筛选出含有所需基因的新菌株，再从这些新菌株中回收基因。因为这种方法像用火枪打鸟似的，一枪打出许多散弹，总有一颗子弹会打中“鸟儿”——需要的基因，因此这种钓取基因的方法也叫“火枪打鸟法”。

还有一种用探针“钓”取基因的方法。大家可能对“探针”这个名词比较生疏，而对“探头”并不陌生。扫雷器就是用一种特殊的探头，探测地雷所在位置。而用于“钓”基因的探头，它的专业名字不叫探头，而叫“探针”。从名字上看，探针像一种针，实际上它不是针，而是一段特殊 DNA 片段。要“钓”出某个已知碱基序列的基因，人们就可以先合成一小段碱基序列，使它的碱基序列和要“钓”的基因某段关键的碱基序列有互补关系，也就是符合碱基配对原则。这段碱基序列就相当于“吸铁石”。为了好识别，还需要给这一小段碱基序列打上标记。标记有各种各样的方法，如果是放射性标记，就借助于放射自显影鉴定；如果是荧光标记，借助于荧光显微镜观察；如果是酶标记，就借助于化学反应来识别。这种带有标记的小段特殊 DNA 片段，就是基因探针。当我们把一种基因探针和众多基因的 DNA 片段混合在一起时，就可以“大海捞针”，这种探针就能特异地和它的目标基因相结合。由于它身上带有标记，科学家们便很容易知道要找的基因在什么地方，然后再采取一些措施把它分离出来。

我们，再来看看人工合成基因，采用这种方法必须先搞清楚基因的核苷酸顺序。了解基因的核苷酸顺序，可以通过一种精密的仪器——DNA 序列分析仪对提取出来的基因进行核苷酸序列分析。另一种通用的方法是，根据核苷酸和蛋白质氨基酸的对应关系，也就是按照遗传密码，从蛋白质的氨基酸顺序

来推断基因的核苷酸顺序。比如一种脑激素蛋白质：



从蛋白质氨基酸序列推断基因的核苷酸顺序。通过分析知道它是由 14 个氨基酸按一定排列顺序构成的，根据三联体密码的规定，就可以推断它的基因的核苷酸顺序。一个氨基酸往往有多种密码，一般选用其占优势的密码形式，然后通过化学的方法，以单核苷酸为原料，合成出基因。采用这种方法，科学家们陆续合成了许多基因。

DNA 测序

人类基因组计划的一个主要任务是要测定人类基因组中 DNA 的核苷酸的排列顺序。由于遗传信息是以密码的形式体现在 DNA 的排列顺序之中，所以破译生命密码首先要了解和测定 DNA 的核苷酸排列顺序，因此，DNA 测序便成了探索生命奥秘的重要手段之一。

最初，测定 DNA 的核苷酸序列是非常难的事情，一是 DNA 分子十分巨大，提取过程中容易断开，不易得到完整的 DNA 分子；另外，即使得到不损坏的 DNA 分子，由于含有核苷酸太多，分析起来也十分困难；再有，过去没有找到特异地切开 DNA 链的内切酶。所以人们迟迟没有找到测序的有效方法。直到 20 世纪 70 年代，发现了限制性内切酶以后，再加上采用同位素标记、放射自显影和凝胶电泳新技术，才出现测序方法的革新。正是在这方面，因为英国分子生物学家桑格与美国科学家马克希姆和吉尔布特的卓越贡献，他们获得了 1980 年诺贝尔医学奖。下面，我们先介绍 DNA 测序原理，然后再看看当今的研究进展。

我们先从“常规测序方法”开始，看看科学家们是怎么揭开 DNA 庐山真面目的。

我们知道，DNA 分子特别长，不便于对整个分子进行分析，因此，先用内切酶把它切成一段一段的，然后对 DNA 的小片段进行分析，最后再按重叠片段一个个连起来，得出整个 DNA 分子的核苷酸序列。例如，有一个 DNA 片段上面有 AATCGT 序列，另有一个 DNA 片段上面具有 TTGCAA 序列，还有一个 DNA 片段具有 GTTCAT 序列。这样根据重复序列，

把三个 DNA 片段连接起来，就可以知道这个大的 DNA 分子具有 TTGCAATCGTTCAT 序列。这好比我们要了解一幢大楼的内部设施，不可能一个人同时调查一幢大楼，而要分层调查，先查一层设施，再查二层、三层和四层……最后汇总每层调查资料，便能查清这幢大楼的整体设施情况。DNA 测序也是这样，要采取分段测序，最后再绘出整个 DNA 序列图。

那么，怎么对一段 DNA 进行序列分析呢？

首先，让我们来了解一下 DNA 序列分析的原理和基本技术。目前，主要采用英国科学家桑格发明的“双脱氧核糖核酸末端终止法”进行测定。测序反应实际上就是一个在 DNA 聚合酶作用下的 DNA 复制过程。具体方法是：以一条待测序的 DNA 单链为模板，在一个测序引物的牵引下，通过 DNA 聚合酶的作用，利用 DNA 的合成原料——4 种脱氧核糖核苷酸，即 dATP（简写为 A），dGTP（简写为 G），dCTP（简写为 C），dTTP（简写为 T），使新合成的链不断延伸。但是，如果在合成原料中加入一些用 4 种不同荧光化合物（可发出红、绿、蓝、黑 4 种荧光）分别标记 4 种双脱氧核糖核苷酸（即 ddTTP、ddATP、ddCTP、ddGTP）。它们可以“鱼目混珠”地参与 DNA 链的合成，可是它们是缺少“零件”的“废物”，不能发挥正常核苷酸的作用，因此，当它们被结合到链上以后，它的后面便不能再结合其他核苷酸，链的延伸反应就此停止了。

这就像小孩儿们玩“手拉手”的游戏，有个别的孩子一只手残废了，因此只能用一只手与前面的孩子手拉手，另一只手不能与后面的孩子手拉手，于是许多孩子手拉手组成的长队伍就中断了。这样，在 DNA 合成反应中，最终便会随机产生许多大小不等的末端是双脱氧核苷酸的 DNA 片段。这些片段之间大小相差一个碱基。然后，通过聚丙烯酰胺凝胶电泳，将相差一个碱基的各种大小不等的 DNA 片段分离开来，再根据电泳条带的不同荧光反应，就可以在凝胶上直接地读出这些有

差异的代表其末端终止位置处碱基种类的片段，如红色荧光代表 T、蓝色荧光代表 C、黑色荧光代表 G、绿色荧光代表 A，这样一系列的连续片段就代表了整个模板 DNA 的全部序列。这种方法已利用现代精密仪器和机器人技术实现了 DNA 测序的高度自动化。目前市场上出售的各种型号的 DNA 自动测序仪大多是依据以上原理制造的。

目前，以凝胶分离为基础的测序技术，一次可以读出 500 ~ 700 个碱基序列。为了保证测出的序列具有高度的准确性，科学家们一般在 DNA 区域要反复测定 10 次左右。这样最终得到的序列错误率只有万分之一，即每一万个碱基只允许有一个碱基读错。人类基因组 30 亿个碱基对需要反复测定 10 次，这就意味着测序的实际工作量是 300 亿个碱基对。可见，完成人类基因组的测序工作是多么艰巨的任务。

为了尽快完成人类和其他生物的测序任务，科学家们还发明了其他一些更为简便、迅速的测序方法，如杂交测序、质谱分析、毛细管电泳测序，甚至可以用电子显微镜来直接观察序列。采用新方法以后每小时就能有一个新基因序列被读出来，预计到 2005 年完成的人类基因组测序任务很可能提前到 2004 年。让我们等待胜利的好消息吧！

分子杂交

你也许知道，不同植物品种之间可以杂交，不同的动物品种之间也可以杂交。可是，你听说过分子杂交吗？那么，什么是分子杂交呢？

核酸的分子杂交技术是目前分子生物学中运用最广泛的技术之一，它可以鉴定核酸分子之间的同源性。前文我们曾提到，DNA 的结构是双螺旋分子，其中一条链与另一条链的核苷酸序列是互补的。另外 RNA 的结构一般是单链分子，如果由某个基因的 DNA 转录出来信使 RNA，那么这个信使 RNA 的核苷酸序列也是与该基因的 DNA 序列互补的。所以，RNA 分子的序列与 DNA 也有互补关系，也能与 DNA 的单链形成互补的双链结构。为了鉴定两条不同的 DNA 分子是否具有同源性，科学家们运用 DNA 变性和复性的原理，将两种来源不同的 DNA 分子或与某种 RNA 分子同时放在一个容器里，然后加温到 90 摄氏度以上，两种不同的 DNA 分子，分别拆开而变成单链分子。这时慢慢降温去掉变性条件，于是每个单链分子就像找“朋友”一样，不同 DNA 分子的互补区段能够相互配对结合在一起，形成异源的 DNA/DNA 或 DNA/RNA 的双链分子。分子生物学上把这一过程称为核酸的分子杂交。这像我们玩“找朋友”的游戏一样，两个相好的结合在一起而成为好朋友。

采用分子杂交的方法可以鉴定生物之间的亲缘关系。例如，鉴定人与猿和猴之间的亲缘关系远近。科学家们发现，黑猩猩 DNA 分子与人的 DNA 分子杂交后，互补碱基比猴 DNA 分子与人的 DNA 分子杂交后的互补碱基多，这说明人与黑猩

猩的亲缘关系较近。1967 年国外的两位科学家霍耶和罗伯茨利用分子杂交的方法比较人与灵长目动物和其他亲缘关系较远的脊椎动物之间 DNA 的差异，其结果是：人 100%、黑猩猩 100%、长臂猿 94.5%、猕猴 89%、眼睛猴 65%、非洲狐猴 58%、家鼠 22%、鸡 10%。从以上结果看出，分子杂交后，杂合 DNA 所占百分比愈高，亲缘关系愈近。

分子杂交不仅能鉴定生物种群间的亲缘关系，而且还能鉴定基因的变异，测出基因组中特异性 DNA 序列，为基因诊断提供依据。

人类基因组计划

人类基因组计划的核心，就是测定人类基因组的全部 DNA 序列，它蕴藏着生命的根本奥秘，提示出的生命本质同样适用于大自然中所有的生命体。

改变世界的科学计划

几年前，一场“克隆风暴”震惊全球；此后，一项更令人震撼的、意义深远的生命科学成果面世。

1999 年 2 月，美国总统克林顿在迈阿密兴奋地说：“在两个月内，我将做我毕生最光荣的一项宣布，我将宣布人类基因图谱已经完成定序，我们将可以开始探究分析生命的蓝图。”

由世界六国科学家联手合作的“人类基因组计划”，于 2000 年春呈上它最重要的序列图——人体“第二张解剖图”，人类遗传密码将被科学家破译。

人类文明史上又一次伟大的转折，由此开始。

21 世纪生命科学的大幕，徐徐拉开！

“人类基因组计划”（HGP）与“曼哈顿”原子弹计划、“阿波罗”登月计划，并称为自然科学史上的“三计划”，但它对人类自身的影响，将远远超过另两项计划。

人类的遗传物质就是 DNA，它的总和就是人类基因组，由大约 30 亿碱基对组成，分布在细胞核的 23 对染色体中，其中大约含有 6 万个作为生命活动基本单位的编码基因。

人类基因组计划的核心，就是测定人类基因组的全部 DNA 序列，它蕴藏着生命的根本奥秘，揭示出的生命本质同

样适用于大自然中所有的生命体。

人类基因组计划标书称：“人类的 DNA 序列是人类的真谛，这个世界上发生的一切事情，都与这一序列息息相关。”决定我们命运的不再是星宿，而是我们对 DNA 与自己的了解。

人类基因组计划的使命

人类基因组计划是人类自然科学史上最伟大的创举之一，是两个世纪交替时，人类历史上最重大的事件之一。

著名的诺贝尔奖获得者李政道与杨振宁，曾于 1999 年 11 月在中国的电视观众面前友好而又激烈地讨论过 21 世纪是否为“生物学世纪”的问题。两位大师各执己见，难见高低，但过去了的 20 世纪是“物理学的世纪”似乎已被公认。

20 世纪是物理学最为风光、最为辉煌、为人类文明与科学进步贡献最大的世纪。对物质的原子结构的认识，使物理学进入鼎盛时期。原子弹的爆炸与人类走向太空，更使物理学登峰造极。最后，又以最简单的无机硅研制成的 chip（芯片，原意为马铃薯片）将人类带入了全新的信息时代。

“不识庐山真面目，只缘身在此山中”。站在太空上，人类以前所未有的视角，重新审视我们的栖息地——地球。它与我们能看到的所有星球的主要区别之一，就是生物存在。

世界上仍有一半以上的人，不同程度地受各种慢性病的折磨：我国就有 11% 的人患有高血压，4. 2% 的人不同程度地残疾，2. 5% 的人患有智力低下。曾肆虐一时的传染病，尽管已得到控制，可并没有像天花一样销声匿迹，相反在一些地方死灰复燃。抗菌素等药物发现的步子越来越慢，相反，自然界抗药的病原微生物却越来越多。

肿瘤、心血管疾病等主要死因已成为人类驱除不掉的幽灵。每个家庭及其亲戚中至少有一人死于肿瘤，人们谈“癌”