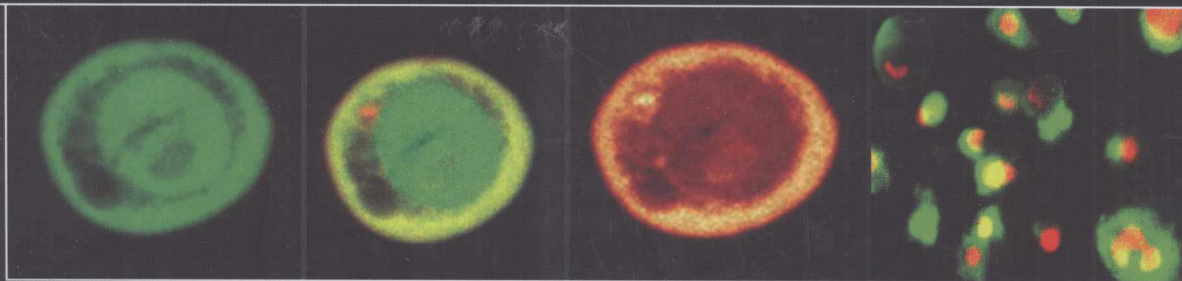


基因生物学

——基因“一生”的轨迹

GENE BIOLOGY

—THE TRACK FOR GENE'S LIFE



主编 齐义鹏

中国医药科技出版社

基因生物学

——基因“一生”的轨迹

主 编 齐义鹏

副主编 肖化忠 刘映乐 杜全胜

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是作者从事分子生物学和病毒基因工程科研教学 50 年的总结,是作者有关基因 3 本著作的姊妹篇。本书着重阐明了基因“一生”的轨迹,分为 8 章,包括基因的概念及其发展、基因的表现生物学、基因复制的分子基础、基因转录及其顺式调控、基因转录反式调控因子、基因转录后加工的分子基础、基因密码子翻译的分子基础、基因功能的典范——细胞凋亡。作者抛砖引玉,独立地提出了一些新概念,如生命的分子概念、基因的“永生化”、“功能化”概念等。本书观点新颖、图文并茂、通俗易懂、深入浅出,并以作者发表的 SCI 论文为案例;以细胞凋亡基因为基因画龙点睛。

本书适于综合大学、工科院校、医药院校、农林院校之分子生物学、遗传学、细胞学、免疫学、微生物学、病毒学、肿瘤学、发育生物学、基础医学、生物技术、生物工程等专业作为研究生教材和本科生参考教材,也可作为上述专业科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

基因生物学:基因“一生”的轨迹/齐义鹏主编. —北京:

中国医药科技出版社, 2011. 1

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4800 - 1

I. ①基… II. ①齐… III. ①基因 - 基本知识 IV. ①Q343. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 195368 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 24

字数 457 千字

版次 2011 年 1 月第 1 版

印次 2011 年 1 月第 1 次印刷

印刷 北京地泰德印刷有限责任公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4800 - 1

定价 55.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主 编 简 介



齐义鹏，武汉大学生命科学学院国家二级教授，1961年毕业于武汉大学，国务院批准的博士生导师，1992年享受国务院特殊津贴。曾赴美国留学，15次应邀出国讲学或开会，从事分子生物学和病毒基因工程科研教学工作50年。曾任校学位委员会、职称评定委员会委员，病毒研究所所长，生命科学学院病毒系和生物技术系主任，病毒学学术带头人，国家重点学科和211工程建设学科负责人。曾任国家多个科学研究计划的评审专家（或组长）、《病毒学报》等多个学术刊物的编委或常委、湖北省科学技术协会常委、湖北省生物工程学会理事长。获中国科学技术协会“先进科技工作者”、湖北省“优秀科技工作者”称号。多次被评为校优秀博士生导师。获国家自然科学二等奖1项，教育部一等奖2项和省级一、二等奖3项，省研究生教学成果二等奖1项，发表论文258篇，其中国内外SCI论文108篇，著作4部。长期为本科生和研究生开课，为国家培养了硕士42人，博士62人，博士后2人，其中晋升为教授或博士生导师或被评为国家杰出青年的有7人。

《基因生物学——基因“一生”的轨迹》

编委会

主 编 齐义鹏

副主编 肖化忠 刘映乐 杜全胜

编 委 王业富博士（武汉大学生命科学学院，教授，博士生导师）

朱 应博士（武汉大学生命科学学院，教授，珞珈学者，博士生导师）

刘德立博士（华中师范大学生命科学学院，教授，博士生导师）

刘青珍博士（武汉大学生命科学学院，副教授）

刘映乐博士（武汉大学生命科学学院，副教授）

齐 兵博士（美国霍普金斯医学院，助理教授）

杜全胜博士（美国佐治亚医学院分子医学和遗传学研究所，副教授）

肖庚富博士（中国科学院武汉病毒研究所，研究员，博士生导师）

肖化忠博士（武汉大学环境与资源学院，副教授）

屈小玲博士（美国克利夫兰大学，高级研究员）

项 荣博士（中南大学湘雅医学院，副教授）

董 伟博士（美国匹兹堡大学，博士后）

裴子飞博士（美国宾夕法尼亚州立大学，博士后）

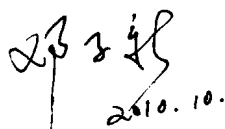
序 1

本书主编齐义鹏教授是我国病毒学领域的著名教授，50年来他为我国分子病毒学的发展作出了重大贡献。齐义鹏教授在武汉大学生命科学学院从事研究生教学和科学研究数十年，这本书可以说是他多年教学生涯的总结，是我国生命科学著作中具有原创性的一本基础性著作，具有很高的学术价值。这本《基因生物学——基因“一生”的轨迹》以基因为主线，从基因的现代概念和原核、真核基因的比较生物学开始，详细介绍了基因“一生”的轨迹，按照现代分子生物学观点讨论了基因复制的分子基础、基因的顺式调控元件和反式调控因子、基因转录后加工的分子基础、基因密码子翻译的分子基础。至于基因的功能实质上就是其翻译产物——蛋白质的功能，鉴于作者在细胞凋亡领域方面的学术成就，本书则以细胞凋亡及其相关基因的较大篇幅对基因的功能进行了仔细讨论，为了使读者能融会贯通、加深理解，作者插入了他和博士生们的相关SCI论文作为“案例分析”，使基础理论与科学实践紧密相连，从思路、方案、技术、学术等多方面对基础理论知识进行了剖析，收到了画龙点睛之功效。通过这样的精心设计、巧妙安排，使这本著作独具特色。

本书洋洋五六十万字，图表数百余幅，不可谓篇幅不长。长则长矣，但理论深入浅出，文字通俗易懂，语言形象优美，读之有诗韵之感，无嚼蜡之嫌。书中的基础理论是生命科学各学科硕士和博士生们应该学习的必备知识，作者结合他本人的理解体会和自己的科研成果，把这些深奥的理论讲得淋漓尽致，入木三分。特别是作者提出了一些鲜为人知的概念，如生命的分子概念，作者认为生物个体复制（或生育或繁殖）是生物生命的基本属性，因此，凡是能自我复制的个体、细胞、质粒、DNA、RNA和基因都是有生命的。其次，作者准确地提出了基因“永生性”的概念，作者认为像物质不灭一样，基因是“不死的”，基因可以千年万代地往下传递。还有，作者合理地提出了基因信息转换的概念，作者认为像能量守恒一样，基因信息是可以转换的，基因的遗传信息通过转录转换成mRNA的密码子信息，mRNA的密码子信息通过翻译转换成氨基酸的功能信息。再者，作者系统地提出Retron（反转子）是所有病毒祖先的概念。这些概念有理有据，言之确凿，如果尚无人提及，应该是使人耳目一新的新概念。

总之，这是一本高水平的分子生物学著作，鉴于我国目前在研究生教学和教材方面的现状，这本书的出版不仅将给研究生的教材建设铺砖添瓦，也会给研究生的教学工作提供某些有益的支撑。最后，我再一次对齐义鹏教授等编著的《基因生物学——基因“一生”的轨迹》的出版表示热烈祝贺，并借此机会向读者们推荐。

中国科学院院士



2010.10.

序 2

齐义鹏教授等编著的《基因生物学——基因“一生”的轨迹》由中国医药科技出版社出版，我表示热烈祝贺。本书是以现代分子生物学的理论为基础阐明基因“一生”轨迹的著作，深入讨论了参与基因复制、转录、加工、翻译的相关基因（蛋白质）及其顺、反式调控，特别是关于基因功能的典范——细胞凋亡一章，作者用细胞凋亡基因进行了具体剖析，把细胞凋亡的基础理论、调控机制和信号转导讲得清晰明朗。鉴于作者在实验室从事细胞凋亡研究 20 多年，在细胞凋亡领域颇有建树，因此，用细胞凋亡基因阐明基因的功能使本书丰富多彩，内容新颖，与时俱进，别具一格，填补了我国生命科学领域至今尚未见到有关细胞凋亡专著的空白。更有甚者，作者用他们发表的 SCI 论文作为“案例分析”，使细胞凋亡的基础理论变得更加通俗易懂。

本书的创新性非常明显，不乏实例。如作者提出的基因“不死”和基因密码子信息转换的观点，可以说是闻所未闻，对启发青年学者的创新思维是十分有益的。其他还有基因复制的 1234 规则，病毒复制/转录一体化的观点，反转子是病毒祖先的见解，细胞凋亡的网络式信号转导成果等新的见解都是这本著作具创新性的具体证明。总之，我祝贺《基因生物学——基因“一生”的轨迹》的出版，并乐意向这一领域的专家教授和年轻学子们推荐。

中国工程院院士

朱英国
二〇一〇年十月

序 3

当我读到《基因生物学——基因“一生”的轨迹》出版前的清样时，我为本书新颖的编排、丰富的内容、创新的观点和生动的语言所深深吸引。齐义鹏教授作为我国著名的分子病毒学家，为国家的科研教学奋斗了半个世纪，为病毒学科的发展作出了贡献，这是他有关基因的第三本著作，我对它的出版表示衷心的祝贺。

作者本着“创新则生，模仿则死”的理念充实了本书的内涵，全书充满了创新性观点。书中有关生命的分子概念、基因“永生性”的概念、基因信息转换的概念、DNA 复制的 1234 规则、Retron 是病毒原始分子的观点以及细胞凋亡信号转导网络调控的论断”等等都是这本著作特别鲜明的“色彩”（特色）。另一方面，本书以基因为主线编排，从基因的概念入手，通过基因的复制、转录、加工、翻译的顺反式调控到基因的功能，系统地阐明了基因“一生”的轨迹，别开生面，独具一格。总之，本书是一本难得的好书，有重要的学术价值，适于作为大学相关专业的研究生教材，也可供从事生物工程的科研人员参考。

国家病毒学重点实验室主任
国家长江学者

吴建圆
2010年10月

前 言

自改革开放以来,我国的现代分子生物学和基因工程研究从起步、发展到深入经历了一段不短的历史时期。20 世纪 80 年代中期,国家派遣的留学人员学成回国,带回了国外先进的分子生物学和基因工程技术,改变了我国生命科学的面貌,我是其中的一员。在我国基因工程研究起步的这一阶段,我于 1989 年出版了《基因工程原理和方法》。该书的问世,受到学术界,特别是研究生们的普遍欢迎,收到来信近百封。不少人称赞它是“我国基因工程的启蒙之作”,是“基因工程百花园里的第一朵鲜花”,是“研究生案头、枕边的必备之书”,当时被国内 10 多所大学用作研究生教材。10 年过去了,我国的基因工程研究和应用得到蓬勃发展,某些领域在国际学术界占有了一席之地,极大地缩短了我国现代生命科学与先进国家的距离。

在新世纪的曙光即将破晓之际,生命科学的发展更是日新月异,人类基因组计划的顺利实施是最好的典型实例,生命科学的世纪即将到来。在这样的形势背景下,我于 1998 年出版了第二本著作《基因及其操作原理》,与第一本书的出版相隔 10 年,真可谓“10 年磨一剑”。

新世纪的日历翻过了 8 年。这 8 年中生命科学发生了进一步深层次的惊天动地的变化。人类基因组计划胜利完成,后基因组学和蛋白质组学应运而生,新世纪的中国生命科学一扫过去的落后状态,与时俱进,与国际接轨,与时代同步,跑到了国际现代生命科学的第一方阵。以中国人命名的基因相继发现,中国人的名字在 *Cell*、*Nature*、*Science* 等国际顶级刊物上屡见不鲜。在这一总的历史背景下,我写了第三本著作《基因生物学——基因“一生”的轨迹》。从《基因工程原理和方法》到《基因及其操作原理》,再到《基因生物学——基因“一生”的轨迹》的出版经历了 20 年的时间,恰好就是我国改革开放的 20 年,在我国现代生命科学发展的 3 个阶段中,第一本书是起步阶段的“工具”,第二本书是发展阶段的“助手”,这本书则可能作为深入阶段的“参谋”。如果说前两本书是姊妹篇,那么这本书的诞生是否可大胆地合称“三剑客”呢?

3 本书都是有关基因的著作。第一本书讲基因的工程,第二本书涉及基因的基础,主讲基因操作,这本书的内容发生了根本变化,它着重阐明基因“一生”的轨迹,从什么是基因到基因的定义起始,介绍现代基因的概念和发展,基因如何拷贝自己(复制),基因如何工作(转录),基因怎样工作(加工),怎样有效地工作(调控),怎样指导“别人”工作(翻译)。没有了操作方法的堆砌,充实了基础概念的描述,它是一本有关基因的基础理论专著,是一粒撞击研究者思想火花的碎石。

本书分为 8 章。第一章“基因的概念及其发展”和第二章“基因组的表观生物学”是第二本书的改写,增加了隐蔽基因、卫星 DNA、线粒体和叶绿体基因组等新内容。

第三章“基因复制的分子基础”，重点以原核基因为例，讨论了DNA复制的相关基因和复制的机制，总结了DNA复制的1234规则。鉴于基因转录调控的重要性，作者将它分为两章重点介绍。第四章“基因转录及其顺式调控元件”分为转录起始水平的启动子、增强子、操纵子、UAS、静息子；转录终止水平的终止子、衰减子和抗终止子等内容；第五章“基因转录的反式调控因子”重点讨论原核生物和真核生物的RNA聚合酶、原核的Sigma等主体转录因子，与真核基因TATA框、增强子、CAAT框、GC框和八聚体序列结合的普通转录因子，与反应单元序列结合的特殊转录因子以及不与DNA结合的独立转录因子，最后详细讨论了反式作用因子激活基因转录的机制。第六章“基因转录后加工的分子基础”，介绍基因转录后的加工成熟，重点是三类内含子的拼接和mRNA的编辑。第七章“基因密码子翻译的分子基础”，这一章内容丰富，是本书的又一个重点。从翻译的顺式作用元件入手，重点介绍SD序列、Kozak序列、5'帽特别是mRNA 3'UTR中翻译调控的各种顺式作用元件，接着是翻译的反式作用因子，除tRNA、核糖体和氨酰tRNA合成酶以外，在翻译的起始、延长和终止3个阶段上分别介绍真核生物的12种起始因子、原核生物的3种起始因子、2种延长因子、1种转位因子和3种终止因子，详细讨论了它们的结构、功能及激活翻译的机制。第八章“基因功能的典范——细胞凋亡”是本书的重要特色。鉴于细胞凋亡在生命科学各二级、三级学科中的重要性，鉴于细胞凋亡对生物“生老病死”的调控，以及鉴于至少国内到目前为止尚无一本有关细胞凋亡的著作，作者几乎用了本书一半的篇幅充实这一章的内容。作者不希望做泛泛之谈，写得不深不透，而是不惜浓墨重彩，尽量把细胞凋亡的来龙去脉、盘根错节写得淋漓尽致、尽善尽美，所以这一章分为8节，除概述和病毒与细胞凋亡之外，重点介绍了细胞凋亡的诱发基因（TNF家族）、细胞凋亡的调控基因（*bcl-2*家族，*iap*家族和*p35*家族）、细胞凋亡的执行基因（Caspase家族），最后是细胞凋亡的信号转导途径和网络调控，内容沸沸扬扬，丰富多彩。由于没有一本有关细胞凋亡的著作可兹借鉴，只能以近10年的文献和作者及其博士生们的论文为素材写成了这一章，期望能使读者对细胞凋亡的历史、现状和发展有一个全面深刻的了解。

鉴于齐义鹏教授从事基因和分子生物学的教学和研究工作20多年，因此这本书可说是作者20多年之所学、之所研的总结。书中贯穿了作者的心得体会，提出了一些为人先的概念。其一，生命的分子概念，作者认为凡是能自我复制的个体，细胞、质粒、DNA、RNA和基因都是有生命的；其二，基因的“永生化”和“功能化”概念，物理学家提出了物质不灭，能量守恒定律，作者认为在生命科学中应该遵守基因“不死”，信息转换的法则；其三，顺式和反式调控相辅相存的概念，无顺式作用元件则无调控“基地”，无反式作用因子则无调控工具；顺式依赖反式，反式需要顺式，相辅相存，调控始成；其四，真核基因分类的概念，作者把rRNA基因、mRNA基因和tRNA基因分别称为Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型基因。本书以Ⅱ型基因为主体，也对Ⅰ、Ⅲ型基因的转录，启动子和反式作用因子做了适当介绍；其五，DNA复制调控主要是起始水平调控的概念；一旦ori活化起始，其余部分则跟着ori被动复制；其六，RNA病毒转录/复制一体化的概念；其七，反转子是所有病毒祖先的概念；最后，细胞凋亡的网络信号转导概念

等。这些独特的见解是作者的浅见，可能言之成理，也可能失之偏颇，仅作为引玉之砖，为我国学术界的百花齐放、百家争鸣增添一砖一瓦。

一本著作务求写出特色。作者希望这本书尽量不与其他分子生物学著作雷同，所谓创新则生，模仿则死。本书特色除一般性的文字通俗、深入浅出、图文并茂、内容新颖等以外，还有如下重要特色：首先是编排新颖，本书以基因为主线编排，体现了较好的系统性和合理性，有助于读者建立明晰的概念；其次是个案分析，本书以介绍基础知识为主，为了加深读者对某一章基础理论的深刻理解，在第一、四、五、七、八各章插入了作者及其博士生们发表的论文（其中多篇曾获教育部自然科学一等奖）作为实例，从思路、方案、技术、学术等多方面对基础知识进行剖析，以期收到画龙点睛之功效；最后是热门话题。当前生命科学的研究热点不外神经、发育与细胞凋亡等方面，而细胞凋亡则是热点之最。自20世纪90年代初期至今，研究工作之广、之深无不出其右者，至今仍盛况不衰，然而却罕见相关专著，实为憾事。本书以作者近10多年之研究成果并收集了当今的最新成就写成一章，作为基因总论之具体阐释。以上3点可能为其他著作所未见，是本书特有的色彩，故谓之曰特色。

本书内容除了作者的部分研究成果外，还得益于国内外学者们发表的论文、出版的著作和取得的成果，没有前人和今人知识的沉积就不可能有本书的问世。本书的出版足以证明科学是无国界的，科学成果是人类共同财富这一真理。作者对为本书作出过贡献的许多认识和不认识的科学家表示敬意，对他们提供的资料表示谢忱。另一方面本书的部分内容也得益于齐义鹏教授的博士研究生们发表的论文，没有他们的劳动和智慧，本书很可能暗淡失色，成为平庸之作。我还要感谢况二胜博士、程明博士及硕士研究生凌维芳、肖巍、邹婷婷、陈璐、朱蕾、许琴等为本书的打字、画图等付出了辛勤劳动。最后，由于作者水平所限，疏忽遗漏在所难免，务请各位院士、教授、专家、学者不吝斧正，谢之再三。

齐义鹏
2010年10月

目 录

第一章 基因的概念及其发展	1
第一节 概述	1
第二节 基因的性质	4
第三节 真核基因的类型	7
第四节 基因的现代概念	7
第二章 基因组的表观生物学	24
第一节 概述	24
第二节 原核和真核生物的染色体基因组	25
第三节 真核生物的细胞器基因组	38
第三章 基因复制的分子基础	43
第一节 概述	43
第二节 DNA 复制的元件	44
第三节 细菌基因组的复制子	45
第四节 真核基因组的复制子	46
第五节 酵母复制子	46
第六节 质粒 DNA 的复制子	47
第七节 DNA 复制的模型	51
第八节 基因复制的调控	54
第九节 RNA 病毒基因组及其转录复制多样性的分子基础	67
第四章 基因转录及其顺式调控元件	76
第一节 概述	76
第二节 基因的转录过程	77
第三节 基因转录的起始元件	78
第四节 基因转录的终止元件	100
第五章 基因转录的反式调控因子	108
第一节 概述	108
第二节 基因转录的主体转录因子 RNA 聚合酶	109

第三节	原核基因转录的辅助转录因子 σ 因子	111
第四节	真核 II 型基因的普通转录因子	115
第五节	真核 II 型基因的特殊转录因子	125
第六节	转录因子激活基因转录的机制	132
案例分析 1	用酵母双杂交系统鉴定一个新的人凋亡诱发基因 <i>hap</i>	138
案例分析 2	细胞因子 BCL10 转录激活功能的发现与确定	149
第六章	基因转录后加工的分子基础	158
第一节	概述	158
第二节	初级转录物 3', 5' 两端的加工和碱基的甲基化	158
第三节	初级转录物的拼接	161
第四节	顺式拼接和反式拼接	172
第五节	转录物 RNA 的编辑	173
案例分析	<i>hap</i> 基因不同转录物的产生及 AATAAA 的选择	177
第七章	基因密码子翻译的分子基础	187
第一节	概述	187
第二节	偶联翻译和非偶联翻译	187
第三节	基因密码子翻译调控的 5' 端顺式作用元件	190
第四节	基因密码子翻译调控的 3' 端顺式作用元件	195
第五节	基因密码子翻译调控的反式作用因子	202
第六节	基因密码子翻译调控的机制	214
案例分析	<i>hap</i> 基因 3'UTR 对基因表达的调控作用	221
第八章	基因功能的典范——细胞凋亡	236
第一节	概述	236
第二节	线虫——细胞凋亡的经典模型	251
第三节	病毒与细胞凋亡	253
第四节	细胞凋亡的诱导	260
案例分析	一个新的病毒凋亡抑制基因 <i>iap</i> 的研究	269
第五节	细胞凋亡的调控	277
案例分析 1	杆状病毒 P49 蛋白抑制细胞凋亡的机制	295
案例分析 2	2 个新蛋白 ASY 和 HAP 的聚合作用及其对细胞凋亡的调控	308
第六节	细胞凋亡的执行: Caspase 家族	314
第七节	细胞凋亡的信号转导途径	328
案例分析 1	内质网钙库 Ca^{2+} 的排空与 HAP/RTN3 诱导的 HeLa 细胞凋亡	347
案例分析 2	HAP/RTN3 对细胞凋亡网络调控的研究	360
第八节	细胞凋亡的大结局	367

第一章 基因的概念及其发展

第一节 概 述

21 世纪是生命科学由基因组学进入到后基因组学（或者功能基因组学、信息基因组学）以及蛋白质组学的世纪。随着生命科学的蓬勃发展，人类社会也开始了一个崭新的基因时代。由基因（gene）到基因组（genome）到基因组学（genomics）到后基因组学（post-genomics），经历了一个漫长的发展历史。

在生命科学领域，特别是现代生命科学领域，基因是一个非常重要的概念，基因组是一门非常重要的学科，它是生命科学各二级、三级学科的基础。基因是生物“生老病死”、生长发育、遗传变异、新陈代谢的物质基础和功能核心。

追溯历史，基因的概念最早是由奥地利传教士 Mendel 1865 年在进行著名的豌豆杂交实验之后提出的。他当时把杂交后出现的遗传分离现象总结成了遗传规律。首次用生物体内存在的一种遗传因子来解释这种规律。Mendel 当时虽然不可能知道这种遗传因子的本质，但他的贡献是巨大的，他开创了基因遗传学研究之先河，Mendel 是当之无愧的遗传学奠基人。由于时代的局限，Mendel 的论文被束之高阁，甚至被教会鞭之以笞。差不多过了半个世纪，Johansen（1903）肯定了 Mendel 的遗传定律。他认为生物的遗传只是生物本身具有的一种遗传性质，并不太强调它的物质属性。只是到了 1910 年，另一位伟大的科学家 Morgan 在进行了一系列精确的果蝇遗传实验之后才首次提出“Gene”一词来解释他和 Mendel 的遗传三大定律：遗传分离律、遗传交换律和遗传连锁律。Morgan 创造性地发展了 Mendel 的遗传学说，把遗传学纳入到现代化的范畴。他们对生物学和整个人类社会的贡献是无与伦比的。

我国遗传学的开创者复旦大学谈家桢教授早年在 Morgan 实验室工作。回国后他把毕生的精力献给了我国的遗传学事业。他首先将 gene 一词介绍到我国，准确地翻译为“基因”。gene 之谓“基因”，不仅音同，而且意深，言简意赅，深富哲理。基因意即生命之基本因素，可见谈老在早年就显示了非凡的才赋。

基因的提出虽然合理地解释了生物的遗传现象，但基因是什么？仍然是模糊的，长期以来成为反对派批判基因学说的借口。科学家们相信有基因，但却没有什么先进的技术手段来认识基因，仅靠光学显微镜始终没有找到基因。作者在大学上课时，有的反对派学者讥讽说，某教授看基因一团漆黑。基因的研究限入了低潮。曙光是在 1934 年看到的，这一年，Avery 作为一名年轻的研究生进行了著名的遗传转导实验（图 1-1），即有毒和无毒肺炎球菌对老鼠的致病性转化。他指出引起无毒细菌致死老鼠的是有毒细菌的 DNA 转导到无毒的细菌中，使无毒细菌成了有毒细菌的缘故。这种“借尸还魂”的实验破天荒地第一次把生物的遗传性与 DNA 联系起来。细菌的毒力是一种

遗传性，而决定这种遗传性的是一种生物大分子物质 DNA，DNA 是生物遗传物质的基础。从此，遗传和 DNA、基因和 DNA 就结下了不解之缘。到了 1941 年，基因学说又得到了发展。Beadle 和 Tatum 提出了一个基因一个酶的学说。这时，人们已经知道酶是具有生物催化功能的蛋白质。一个基因决定一个酶，就是说，酶的产生与基因有关，或者说是由基因决定的。这是基因学说的一大进步。虽然从基因的现代观点看，一个基因和一个酶不能完全划等号，但无疑，这一学说的提出促进了基因学说的发展，为基因编码蛋白质的理论奠定了基础。

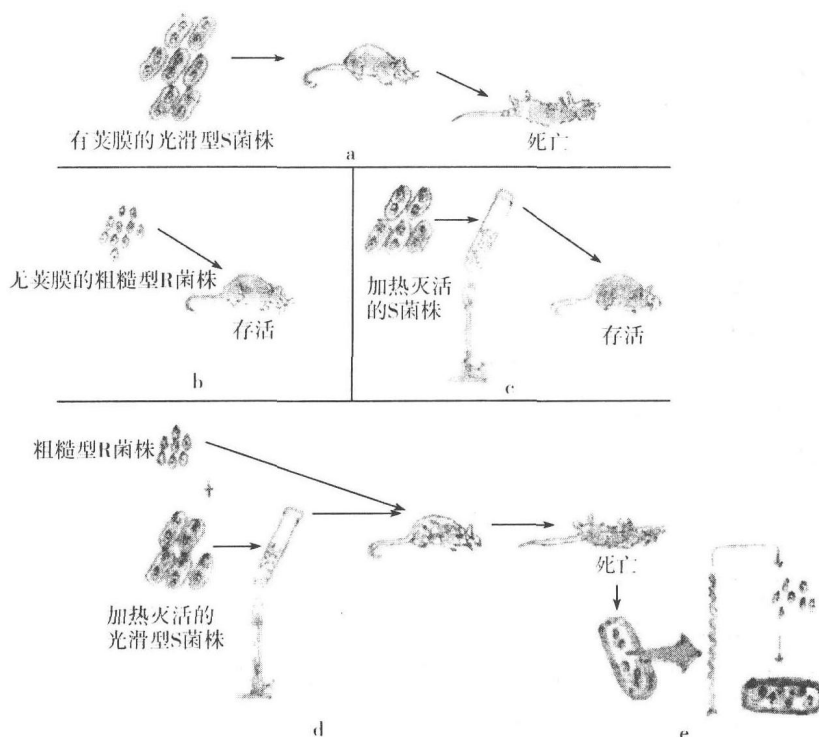


图 1-1 Avery 的细菌 DNA 转导实验

- a. 有荚膜的光滑型 S 菌株致小鼠死亡 b. 无荚膜的粗糙型 R 菌株不引起小鼠死亡 c. 加热杀死的 S 菌株致小鼠死亡 d. R 菌株 + 加热灭活的 S 菌株致小鼠死亡 e. 从死鼠体内分离出活的 S 菌株，说明灭活的 S 菌株的 DNA 转入 R 菌株，使 R 菌株变成 S 菌株

1953 年是生物学发展史上划时代的一年，这一年，两位年轻的科学家 Wateson 和 Crick 创造了 DNA 的双螺旋结构模型。从此，生物学的发展进入了一个翻天覆地、突飞猛进的时代，分子生物学作为一门学科也随着 DNA 双螺旋结构的提出而诞生。DNA 的双螺旋结构学说是 20 世纪最伟大的三大发现之一，与相对论和量子力学齐名。正是由于 DNA 双螺旋结构模型的问世，才敲开了基因研究的大门。基因研究重大成就的日新月异、基因概念的不断更新、对基因理解的不断深化、基因科普的日益普及等等催产了新世纪基因时代的诞生。在长达近 150 年的发展历史中，我们不可能把基因的每一项成就一一列举，只能把一些有代表性的突破性的成就总结于表 1-1。虽然九牛一

毛，但也可看出基因发展历史之一斑。

表 1-1 分子生物学研究的诺贝尔奖

年代	成 就
1958 年	G. W. Beadle (美国), E. L. Tatum (美国), J. Lederberg (美国), 基因调控、基因重组以及细菌遗传物质方面的研究
1959 年	S. Ochoa (美国), A. Kornberg (美国), RNA 和 DNA 复制的研究
1962 年	J. D. Watson (美国), F. H. C. Crick (美国), M. H. F. Wilkins (英国), DNA 双螺旋结构及其对信息传递的研究
1965 年	Francois Jacob (法国), Andre Lwoff (法国), Jacques Monod (法国), 操纵子的重大发现及病毒复制的基因调控研究
1968 年	Robert. Holley (美国), Har Khorana (美国), Marshall Nirenberg (美国), 基因 64 个密码子的重大发现及其功能研究
1978 年	W. Arber (瑞士), H. O. Smith (美国), D. Nathans (美国), 限制性内切酶的发现及其在分子生物学中的应用研究
1980 年	Paul Berg (美国), Walter Gilbert (美国), Frederic Sanger (英国), DNA 重组和序列测定技术的开创性研究
1982 年	Aam Klug (英国), 晶体电子显微镜技术测定核酸-蛋白质复合物的结构研究
1983 年	B. McClintock (美国), 发现跳跃的基因
1989 年	J. M. Bishop (美国), H. E. Varmus (美国), 动物肿瘤病毒的致癌基因源于细胞基因的重大发现 Sidney Altman (美国) 和 Thomas R. Cech (美国), 发现 RNA 的催化性质核酶
1993 年	P. A. Sharp (美国), R. J. Roberts (美国), 发现断裂基因和内含子 Kary N. Mullis (美国), PCR 扩增 DNA 技术的重大发明 Michael Smith (加拿大), DNA 复制用于定点诱变的研究
1999 年	G. Blobel (德国), 识别蛋白质在细胞内活动信号的研究
2000 年	Paul Greengard (美国), Carlsson (瑞典), Eric Kandel (美国), 神经细胞信号转导研究
2001 年	Leland Hartwell (美国), Paul Nurse (英国), Timothy Hunt (英国), 细胞周期调控机制中关键分子的研究
2002 年	Sydney Brenner (英国), John Sulston (英国), Robert Horvitz (美国), 线虫细胞凋亡信号转导的重大突破
2004 年	Litchfield Calzavara (美国), Linda Buck (美国), 味觉受体和嗅觉系统大型基因家族的研究
2006 年	Andrew Fire (美国), Craig Mello (美国), siRNA 干扰的重大发现
2007 年	Mario Capecchi (美国), Oliver Smithies (美国), Martin Evans (英国), 基因打靶和基因敲除技术的重大突破
2008 年	Elizabeth Blackburn (美国), Carol Greider (美国), Jack Szostak (美国), 端粒酶与肿瘤相互关系的重大突破

然而，基因是什么？在基因研究深入发展的今天，要用几句话给出一个确切的定义是困难的。因为描绘基因性质的每一层含义都出现了科学研究的突破，出现了自相矛盾的现象。因此，与其给基因一个不全面的、说不清道不明的定义，还不如对基因的本质进行准确的理解更为合适。

(1) 基因是 DNA 或 RNA 长链上的一段序列。

(2) 基因是一个遗传转录单位，形象地说，基因有头（启动子），但也有把头藏在

身子里面的基因；有尾（终止子），也有共用一个头或尾的基因；有身（编码区），也有无编码区和编码区不完整的基因。

(3) 基因序列可以是连续排列的，也可以是不连续排列的（断裂基因）。

(4) 基因是 DNA 链上固定的一段序列，也可能是一段可以移动的序列（插入序列、转座子）。

(5) 基因具有编码能力（mRNA 基因为蛋白质编码），也可能不具编码能力（RNA 基因），它们的转录物不能翻译。

(6) 基因的转录物（transcript）可以真实地翻译，但有的基因是“伪劣产品”，它们的编码区不能翻译（假基因）。

(7) 基因可以在体外扩增，但在体内往往不能独立地自我复制，它只能随基因组 DNA 的复制而被动地复制自己。

第二节 基因的性质

一、基因是一个转录单位

一个基因是 DNA 长链上的一段核苷酸序列，数目之多，少则几百多则成千上万，众多的核苷酸按顺序排列成线状的基因。基因具有严格的组织结构特征。对于一般的 mRNA 基因而言，基因的碱基顺序从 5'→3'，即从头→尾。5'端是头，称上游；3'端是尾，称下游；中间是编码序列（ORF）。5'端由不具编码能力的碱基组成，称为 5'非翻译区（5'UTR），3'端由不具编码能力的碱基组成，称为 3'非翻译区（3'UTR）。5'UTR 长短不等，它是基因转录的重要调控部位，其中包括启动子（promotor）、增强子（enhancer）、操纵子（operator）、上游激活序列（UAS）等。3'UTR 中也包括一些转录和翻译的调控元件，如 poly(A) 元件、稳定子（stabiliser）、IRES 定位信号、终止子（terminater）等（图 1-2）。

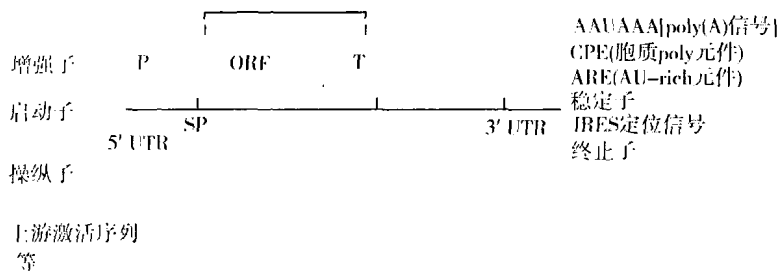


图 1-2 基因 3', 5'两端的调控元件

5'UTR: 5'非翻译区 3'UTR: 3'非翻译区 ORF: 开放阅读框 SP: 转录起始位点

当然并不是每一个基因都具有上述所有这些调控元件。RNA 聚合酶与其他转录因子结合在启动子上，起始了基因的转录。从转录起始位点（SP）开始，将基因的 DNA 序列转录成 mRNA 序列，直到 3'UTR 中的终止子结束转录。RNA 基因的组织结构与