

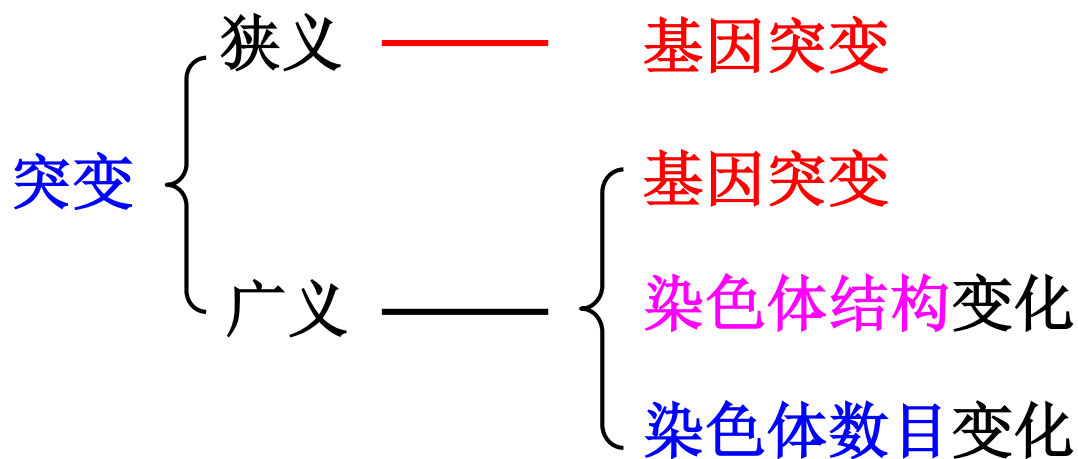


第五章 基因突变

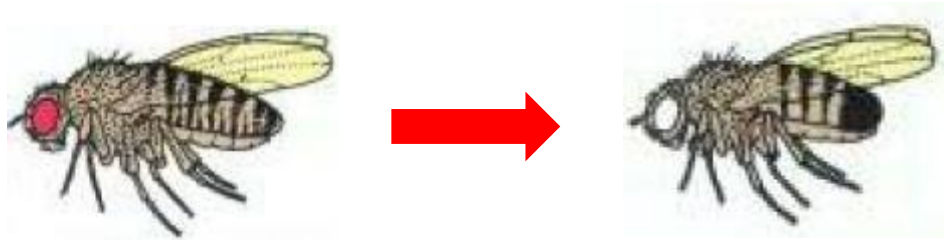


📖 基因突变（**Gene Mutation**）：指基因在结构上发生**碱基对组成或排列顺序**的改变。与原来基因形成对应关系；

如红眼基因+ \rightarrow 白眼基因 w



- 基因突变是摩尔根于1910年首先肯定的现象
→ 在大量红眼果蝇中发现白眼果蝇



- 动物、植物和微生物中广泛存在基因突变现象，
是生物进化原材料的主要源泉



第一节 基因突变的类型及特征

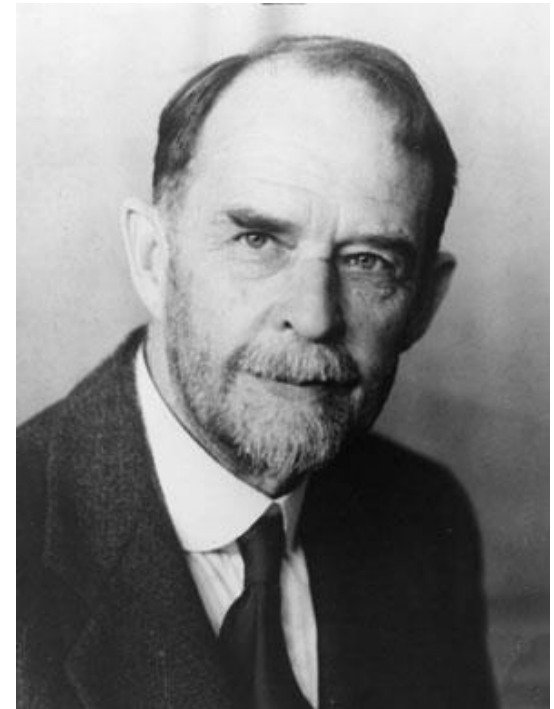
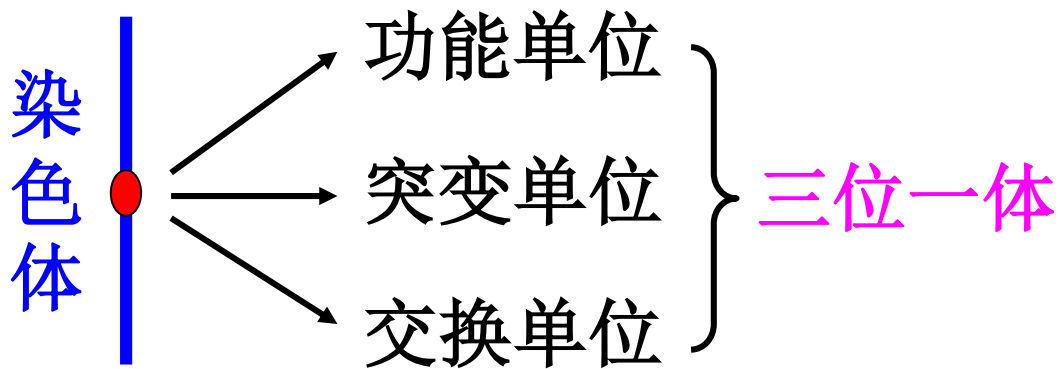
一、对基因认识的发展

★ 遗传“因子”

孟德尔认为，生物性状的遗传由遗传因子所控制，性状本身不遗传。

约翰生（Johannsen W., 1909）最先提出“基因(gene)”一词替代“遗传因子”概念

★染色体是基因的载体（1910）

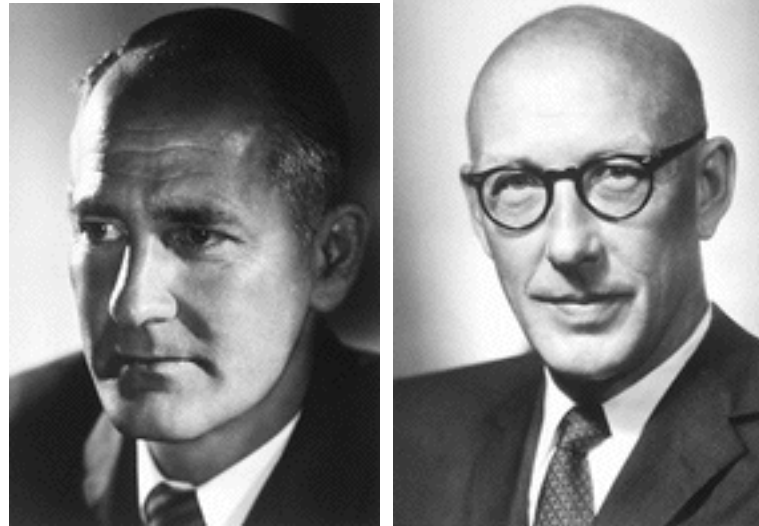


摩尔根(Thomas Hunt Morgan, 1866-1945)

∴ 基因位于染色体上，是一个最小的单位，不能分割；
基因既是结构单位，又是功能单位。

★ 一个基因一个酶

20世纪40年代Beadle和Tatum提出一个基因一个酶的假说，沟通了蛋白质合成与基因功能的研究。



遗传物质(基因)是DNA

1928年Griffith首先发现了肺炎球菌的转化； 1944年Avery用生物化学的方法证明转化因子是DNA而不是其他物质。

赫尔希（Hershey A. D., 1952）：

用同位素示踪法在研究噬菌体感染细菌的实验中，再次确认了DNA是遗传物质。

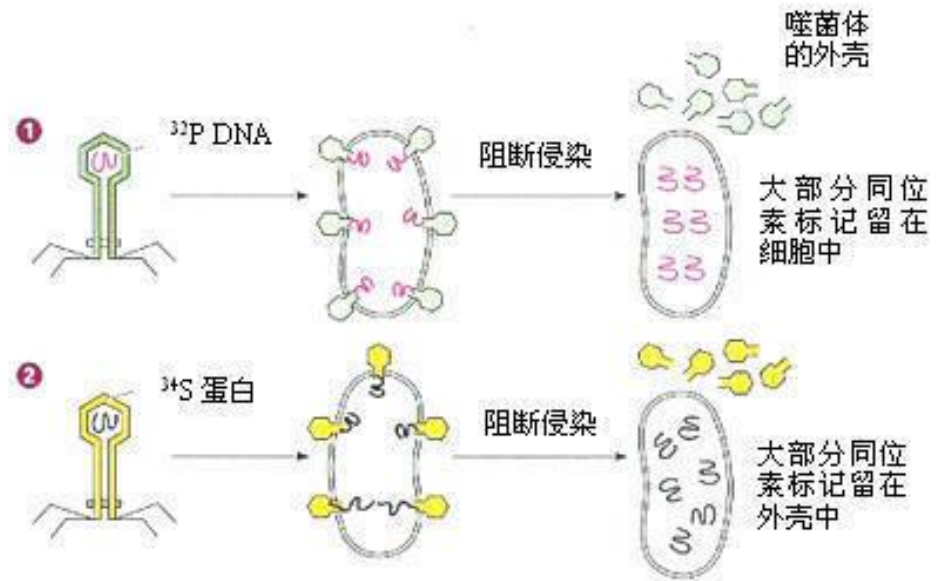
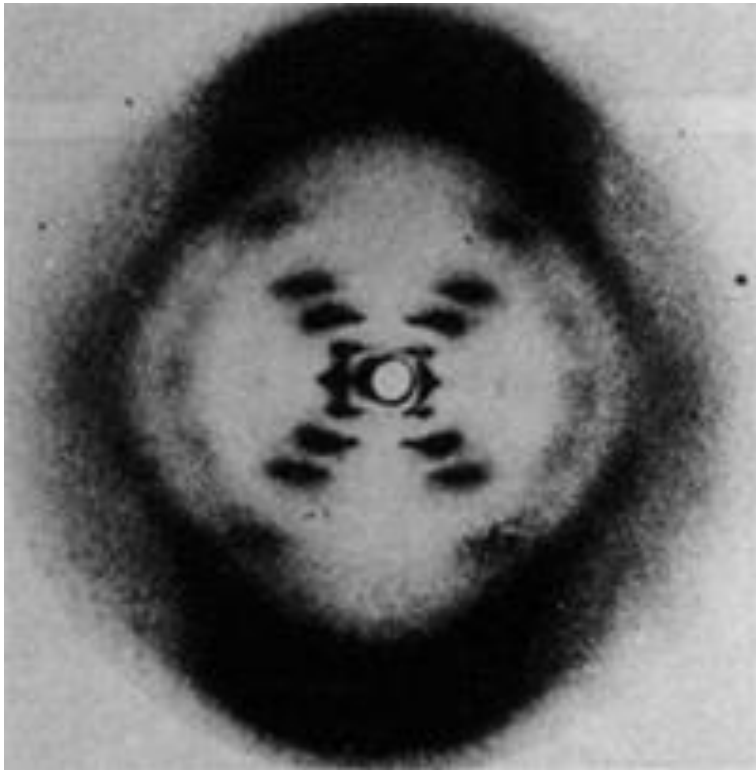


图 9-3 Hershey-Chase 的噬菌体实验图(引自 Peter, J.R.: GENETICS, 3rd Harper Collins Publishers 1992, Fig7-4)

★DNA的结构是双螺旋

沃森（Watson）和克里克（Crick），1953:



根据对DNA化学分析和X-射线晶体学结果 → DNA分子结构模式理论（双螺旋结构）。

★基因是顺反子

1957年Benzer用大肠杆菌T4噬菌体为材料，分析了基因内部的精细结构，提出了顺反子(cistor)的概念，证明基因是DNA分子上一个特定的区段，是一个功能单位，包括许多突变位点（突变子），突变位点之间可以发生重组（重组子）

顺反子：不同突变之间没有互补的功能区。

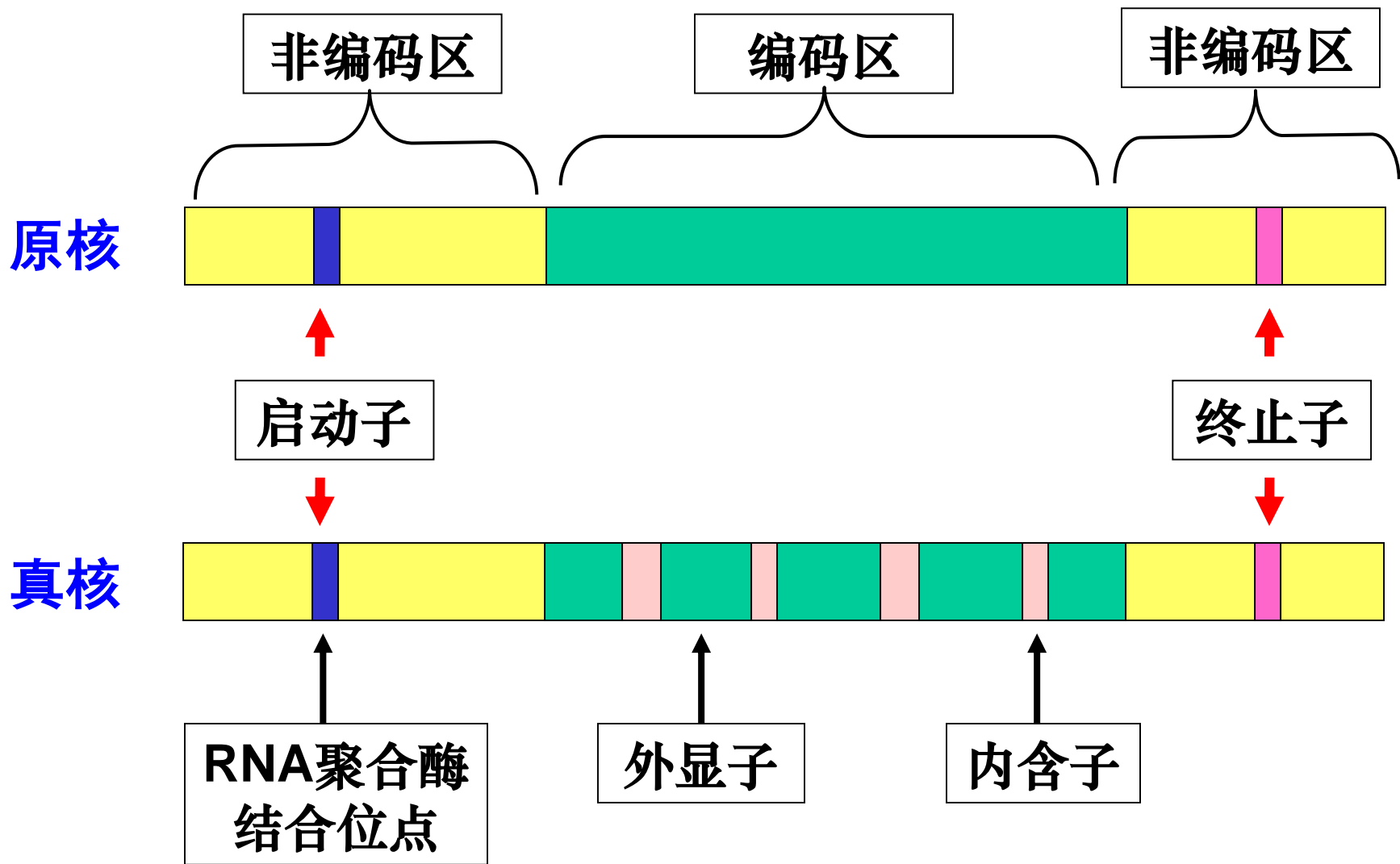
顺反子学说打破了“三位一体”的基因概念



分子生物学时期---现在的基因概念

基因概念：基因是一段特定的可转录的DNA序列，包括与其转录有关的启动子区域、表达调控区域和终止子区域等。

基因的结构



- 内含子存在的意义:

- (1)、有利于储存较多的信息，增加信息量;

- (2)、调控基因表达。

- (3)、增加重组机率;

- (4)、有利于变异和进化;

二、基因突变的类型

1. 按突变发生的细胞类型：

- 体细胞突变(somatic mutation)
- 生殖细胞突变(germinal mutation)

♥ **突变率：** 生殖细胞高于体细胞

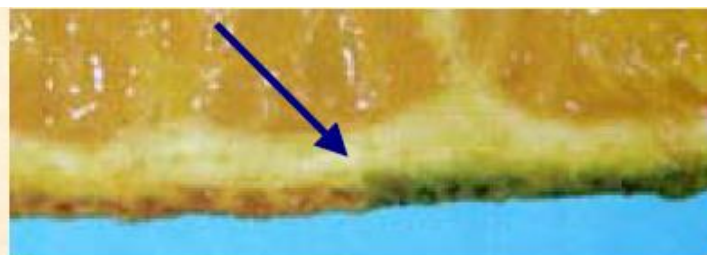
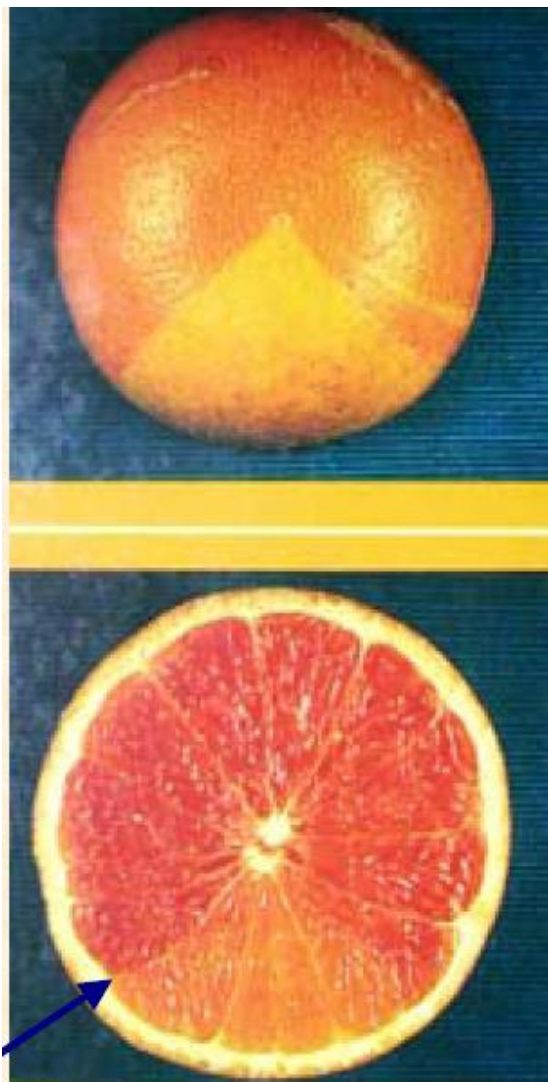
生殖细胞在减数分裂末期对外界环境条件的敏感性较大；

♥ **遗传：** 生殖细胞突变可以通过受精直接传递给后代；

♥ **表型：** 体细胞突变形形成镶嵌现象或嵌合体，

突变越早形成的嵌合范围越大；

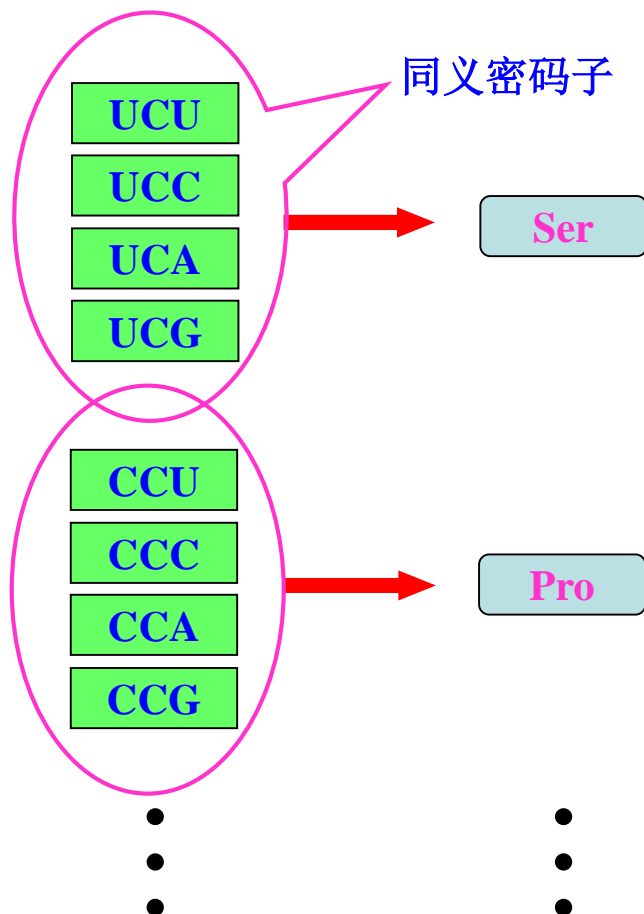




柑桔体细胞突变



2. 按突变后氨基酸的变化:



◎ 同义突变 (Synonymous mutation)

例如: **UCC** → **UCA**
Ser → Ser

◎ 错义突变 (missense mutation)

例如: **UCC** → **CCC**
Ser → Pro

◎ 无义突变 (nonsense mutation)

例如: **UCA** → **UAA**
Ser → Stop

◎ 移码突变 (frame shift mutation)

例如: UAU CGA CGA ACU
UAU **A**CG ACG AAC U(插入)
UAU **G**AC GAA CU (缺失)



3. 按突变的表型特征:

- ◎ **形态突变 (shape mutation)**: 导致生物体某些形态发生改变, 如形状、大小、色泽等的改变
- ◎ **生化突变 (biochemistry mutation)**: 突变后没有明显的形态变化, 但可导致某种特定生化功能的改变;
- ◎ **致死突变 (lethal mutation)**: 突变主要影响个体生活力, 导致个体死亡, 可分为显性致死和隐性致死;
- ◎ **条件致死突变 (conditional lethal mutations)**: 在某些条件下成活, 而在另一些条件下致死;



- 📖 **渗漏突变**（leaky mutation）：突变基因的产物仍有部分活性，使表型介于突变型与野生型之间的某种中间类型；
- 📖 **中性突变**（neutral mutation）：不影响蛋白质活性或即不显示有害又不显示有利的突变；
- 📖 **无声突变**（silent mutation）：对蛋白质的生理功能没有影响的点突变；

三、基因突变的一般特征

1、突变的稀有性

♥ 即在正常的状态下，基因的突变率往往是很低的；

玉米籽粒6个基因的自然突变率

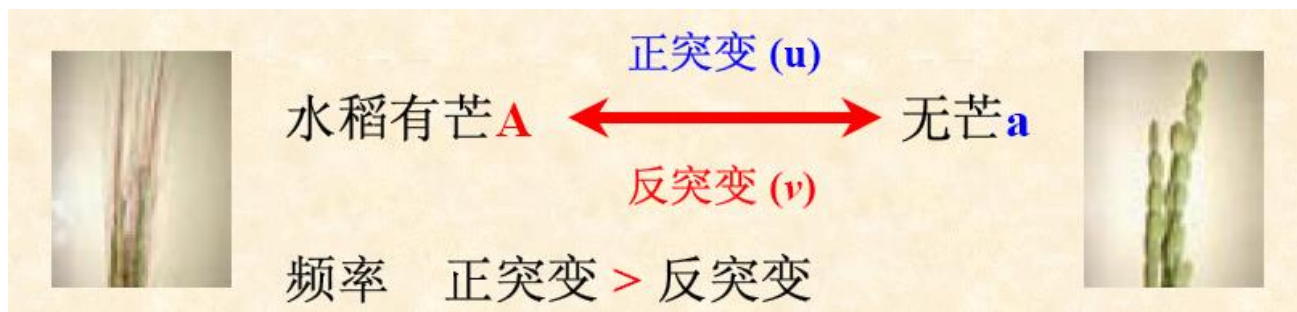
基因	表现的性状	测定配子数	观察到的突变数	百万配子中平均突变率
R	籽粒色	554786	273	492.0
I	抑制色素形成	265891	28	106.0
Pr	紫色	647102	7	11.0
Su	非甜粒	1678736	4	2.4
Y	黄胚乳	1745280	4	2.2
Sh	饱满粒	2469285	3	1.2



三、基因突变的一般特征

2、突变的可逆性

♥即突变型基因可以通过突变回复到原来的野生型状态；



三、基因突变的一般特征

3、突变的平行性

♥ 亲缘关系相近的物种因遗传基础近似，常发生相似的基因突变

♥ 例如：玉米有高、矮秆变异类型，其它物种如水稻、大麦、高粱等同样存在着这些变异类型。



三、基因突变的一般特征

4、突变的多向性

♥ 基因突变的方向不定，可多方向发生：

如 $A \rightarrow a$ ，可以 $A \rightarrow a_1$ 、 a_2 、 a_3 、...都是隐性；

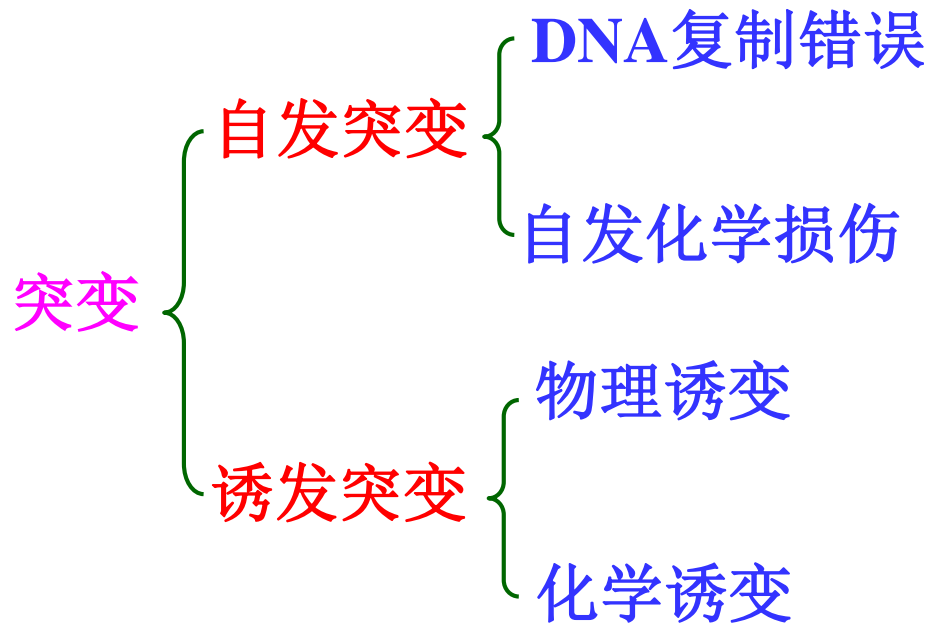
♥ 复等位基因（multiple alleles）：指位于同源染色体相同位点上多个等位基因的总体；

♥ 复等位基因分布在不同的个体中；



第二节 基因突变的分子基础

基因突变的分子基础



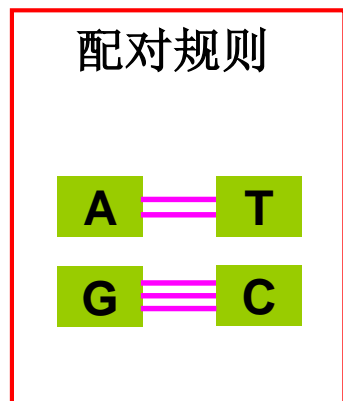
一、自发突变(spontaneous mutation)

(一). DNA复制错误

1 — 替换

♥ 半保留复制

♥ 碱基互补配对规则



A
T
G
C

结构改变

A
T
G
C

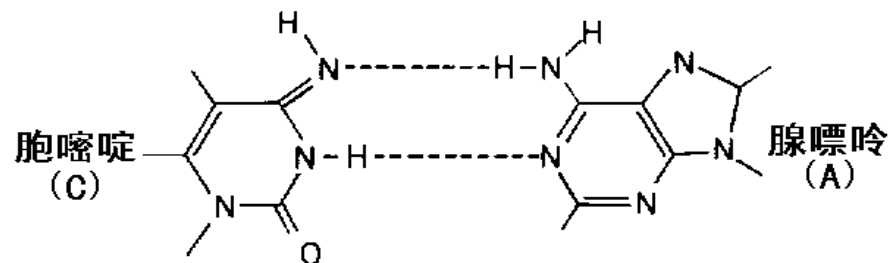
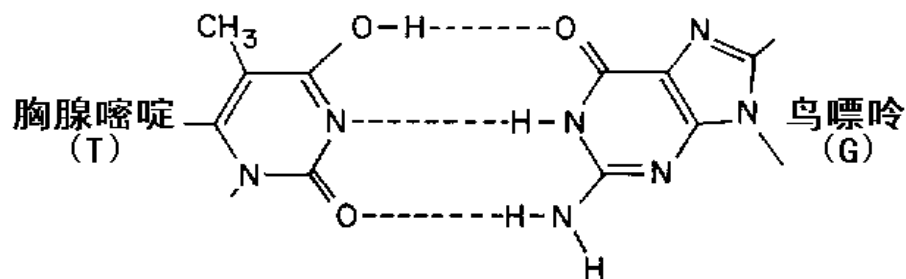
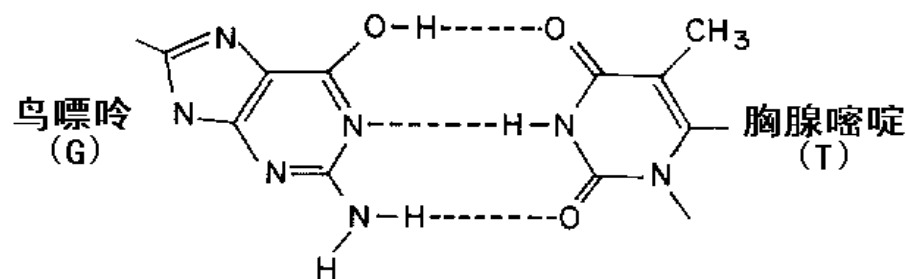
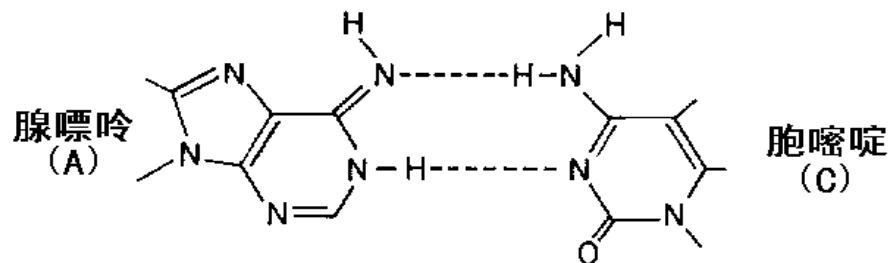
互变异构体
(稀有)

不守规则

错配!



互变异构效应 引起不正常的 碱基配对



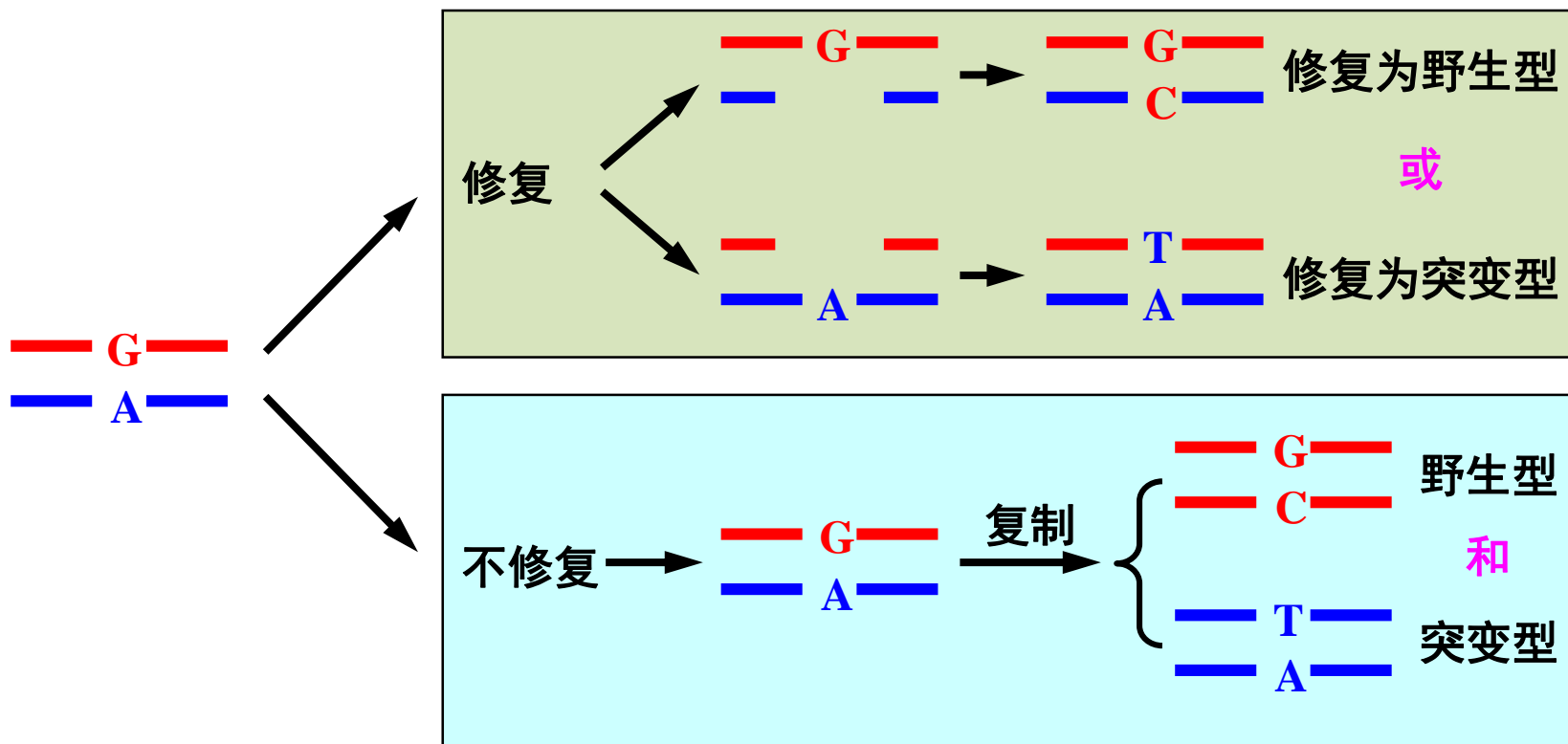
稀有形式

常见形式

错配碱基对的不同修复结果

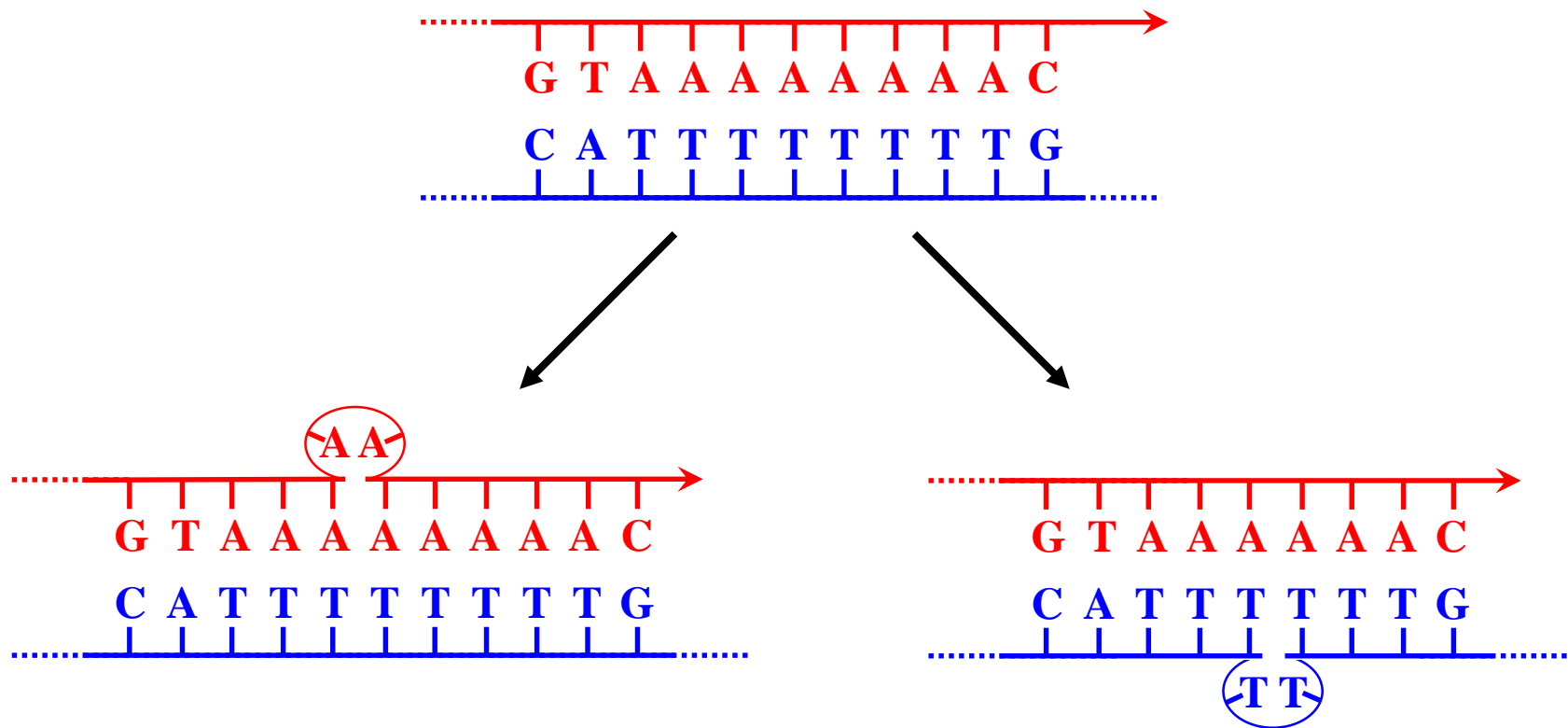
G≡C为野生型

以GA错配为例：**G≡C**→**T=A** 或 **G**→**T**



2

重复和缺失



新合成链环出

插入突变

模板链环出

缺失突变

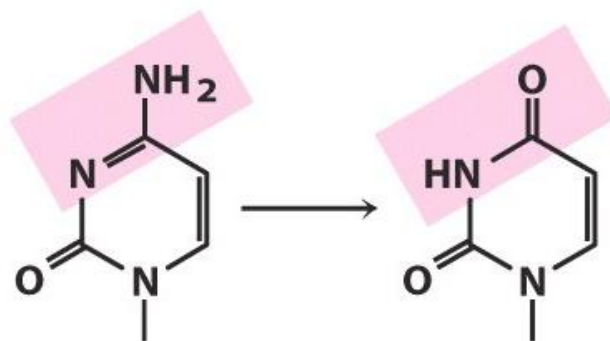
(二) 自发损伤

♥ **氧化性损伤**：有活性的氧化剂（如 O_2 、 $-OH$ 、 H_2O_2 等）可导致**DNA的氧化损伤**，从而引起突变，例胸苷氧化后形成胸苷乙二醇，导致错配；

♥ **脱嘌呤**：嘌呤碱基与脱氧核糖间的**糖苷键受到破坏**，在无嘌呤位点对面**随机插入一个碱基**；

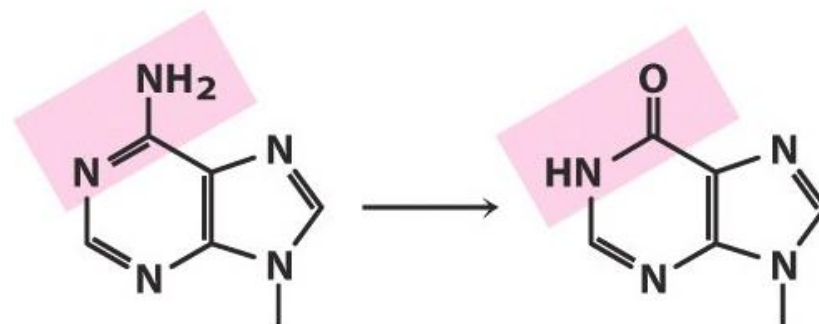
♥ **脱氨基**：**胞嘧啶(C)脱氨基后变成尿嘧啶(U)**，U在复制时和腺嘌呤（A）配对，结果造成  ；





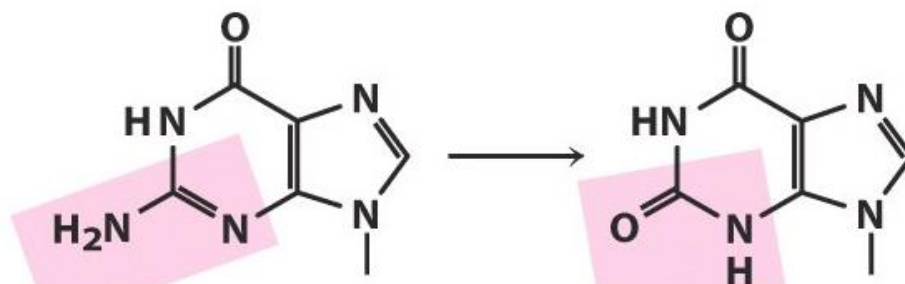
胞嘧啶

尿嘧啶



腺嘌呤

次黄嘌呤



鸟嘌呤

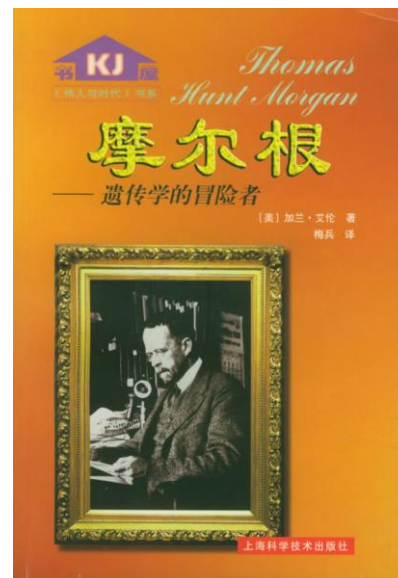
黄嘌呤

二、诱发突变（induced mutation）

📖 诱发突变又称人工诱变，是指人为的对生物体施加物理因素或化学因素所引起的突变。

🎯 科学研究——例：摩尔根与白眼果蝇

🎯 自然条件下各种动、植物发生基因突变频率不高，可保持生物种性的相对稳定性。但不利于动、植物育种。



马勒和斯特德勒（1927）用X射线研究人工诱变，

➔ 证实人工诱发基因突变可以大大提高突变率。



一、物理因素

♥ 电离辐射：造成DNA断裂、重接而致结构变异或碱基脱落等；

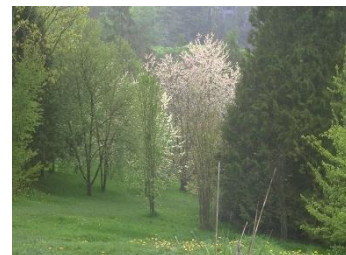
诱变中常用射线

射线	穿透力	辐射源	应用时间	照射方法
X	较强	X光机	早(1927)	外照射
γ	强	^{60}Co 、 ^{137}Cs	较早	外照射
β	弱	^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{65}Zn	较迟	内照射(浸泡或注射)
中子	弱	核反应堆或加速器 如钋-铍中子源	最近	外照射

辐射诱变的作用是随机的（无特异性）：

性质和条件相同辐射 → 诱发不同的变异；

性质和条件不同的辐射 → 诱发相同的变异；



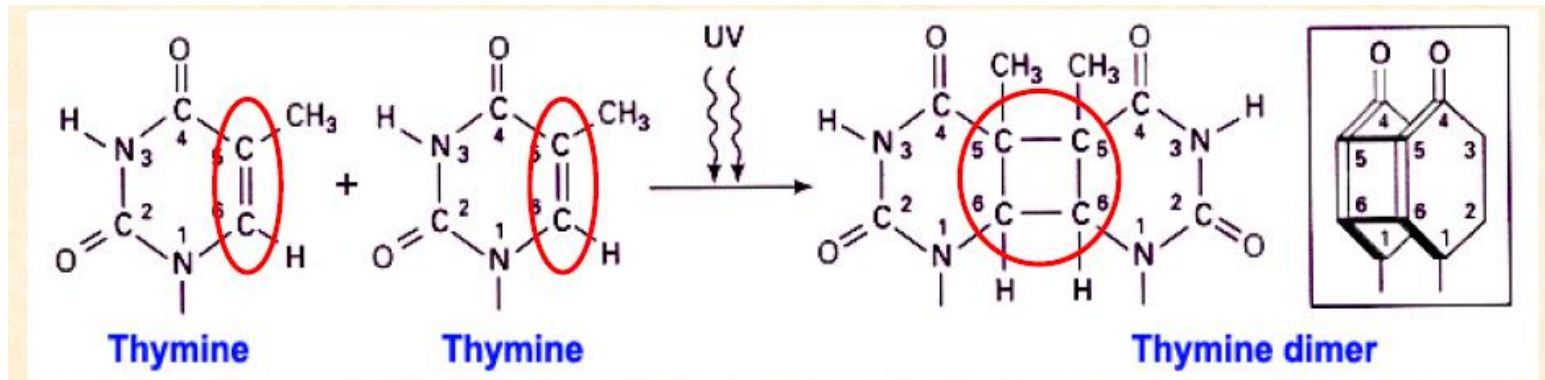
太空育种



♥紫外线(UV):

主要作用于嘧啶，使同链邻近的胸腺嘧啶核苷酸间形成多价的联合。

◎ 使相邻的T联合成二聚体;



◎ C脱氨成U;

◎ 将H₂O加到的嘧啶C₄、C₅位置上成为光产物，削弱C-G之间的氢键，使DNA链发生局部分离或变性;



二、化学因素

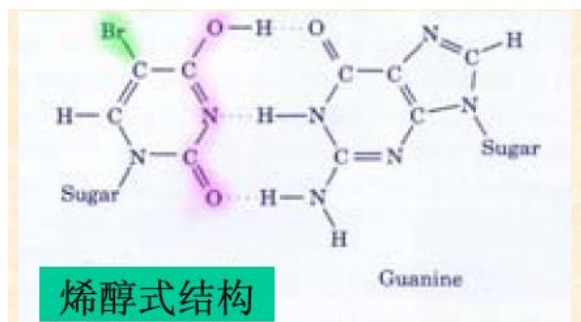
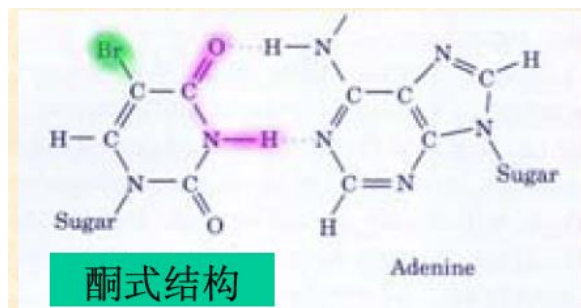
1. 碱基类似物:

诱变原理: 化学药物分子结构与**DNA**碱基相似, 在不妨碍基因复制的情况下能**渗入**到基因分子中, 在**DNA**复制时引起碱基配对差错, 最终导致碱基对替换, 引起突变。

如**5-溴尿嘧啶(5-BU)**、**5-溴去氧尿核苷(5-BudR)**、**2-氨基嘌呤(2-AP)**;



例：5-溴尿嘧啶(5-BU)



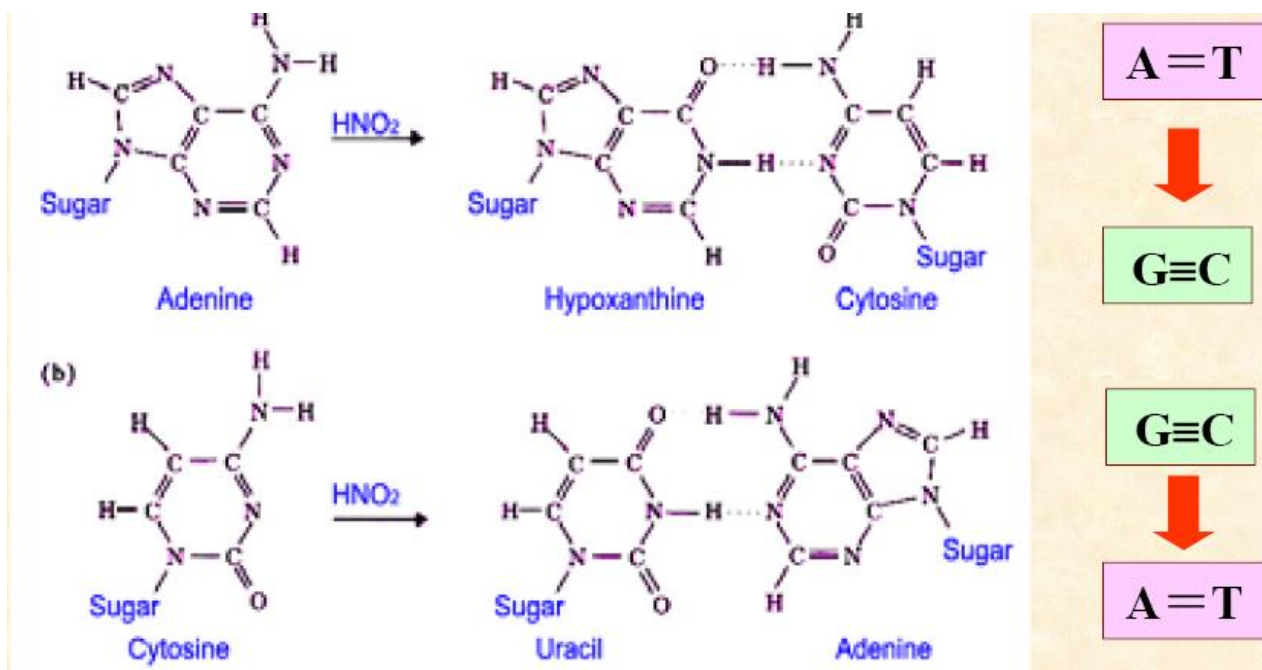
- ① 5-溴尿嘧啶(5-BU) 以酮式结构代替T渗入DNA;
- ② 变为烯醇式结构与G配对;
- ③ 复制时G与C配对;
- ④ 导致 $A=T \rightarrow G \equiv C$;



2. 直接改变DNA某些特定的结构的物质

诱变机制：与DNA起化学反应并改变氢键特性，从而引起错配。

①.亚硝酸(HNO_2): 对A和C具有氧化脱氨作用，产生 A=C、C=A;



2. 直接改变DNA某些特定的结构的物质

②烷化剂

如： 甲基磺酸乙酯 [**EMS**, $\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)$]

硫酸二乙酯 [**DES**, $\text{SO}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$]

乙烯亚胺 [**EI**, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$]



烷化剂的**诱变作用**主要是通过**烷化作用**改变基因的分子结构，从而造成基因突变。

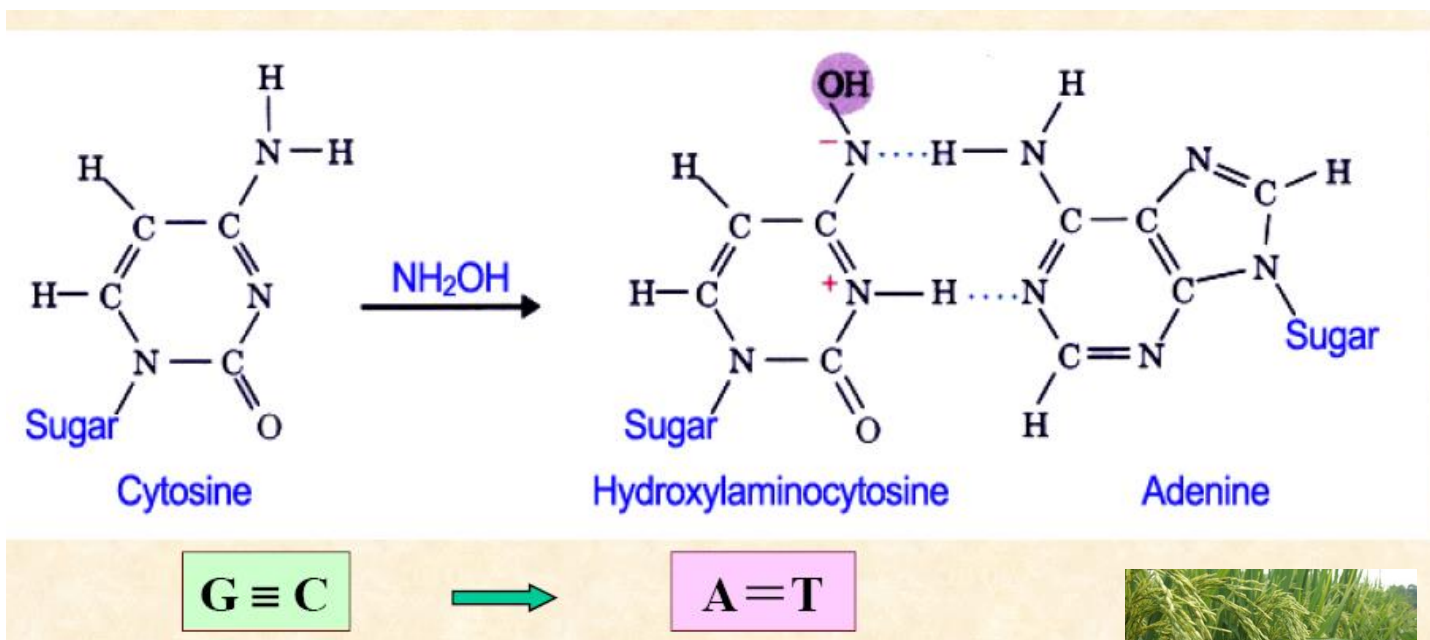
烷化作用：通过**烷基**置换其它分子**氢原子**的作用。



2. 直接改变DNA某些特定的结构的物质

③羟胺

作用专化：只与胞嘧啶（C）起作用，使胞嘧啶C₆位置上氨基羟化 ➡ 变成象T（胸腺嘧啶）的结合特性，DNA复制时与A（腺嘧啶）配对 ➡ 形成GC与AT的转换。



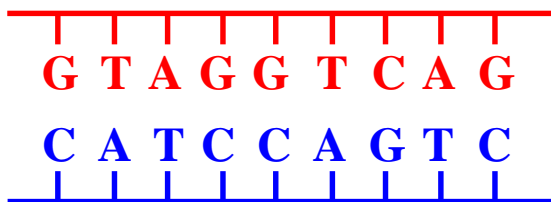
3. 嵌合剂

诱变剂：2-氨基吡啶、吡啶橙、ICR-170等。

能嵌入DNA双链中的碱基之间，引起单一核酸的缺失或插入，造成突变。

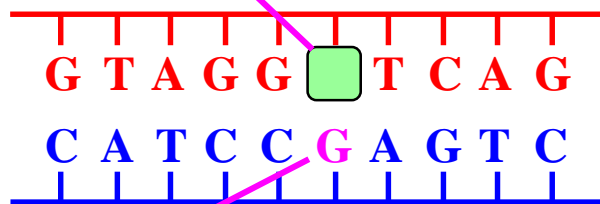


原序列:



模板链

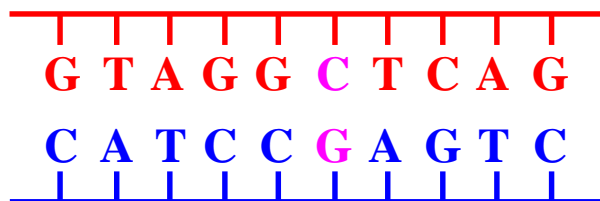
嵌合分子



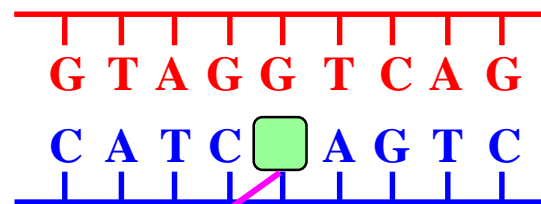
新合成链

随机碱基

下一轮复制

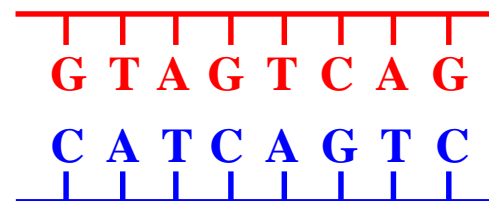


插入突变



嵌合分子

嵌合分子脱
离后复制



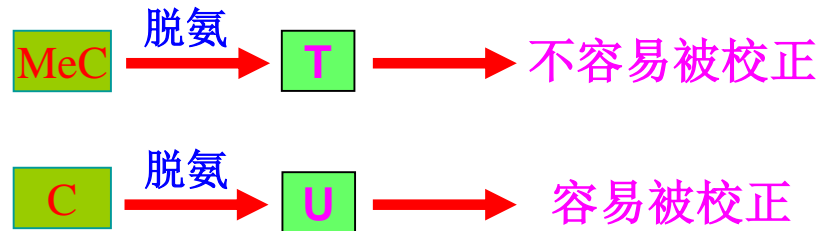
缺失突变

三、突变热点和增变基因

(1) 突变热点：突变率大大高于平均突变率的位点。

例如：

◎ 5 - 甲基胞嘧啶 (MeC)



◎ 短的重复序列易发生嵌入和缺失

——DNA复制前模板链与新生链之间的滑动造成



三、突变热点和增变基因

(2) 增变基因(mutator gene): 指某些基因突变后可使整个基因组中的突变率明显上升的基因。

◎ DNA聚合酶基因

突变后 3'-5' 校正功能降低或丧失, 使基因突变率升高。

◎ 与修复系统有关的基因

突变后错配修复功能丧失, 使基因突变率升高。



第三节 生物体的修复机制

基因突变的修复机制



目前已经发现的几种主要的修复系统：

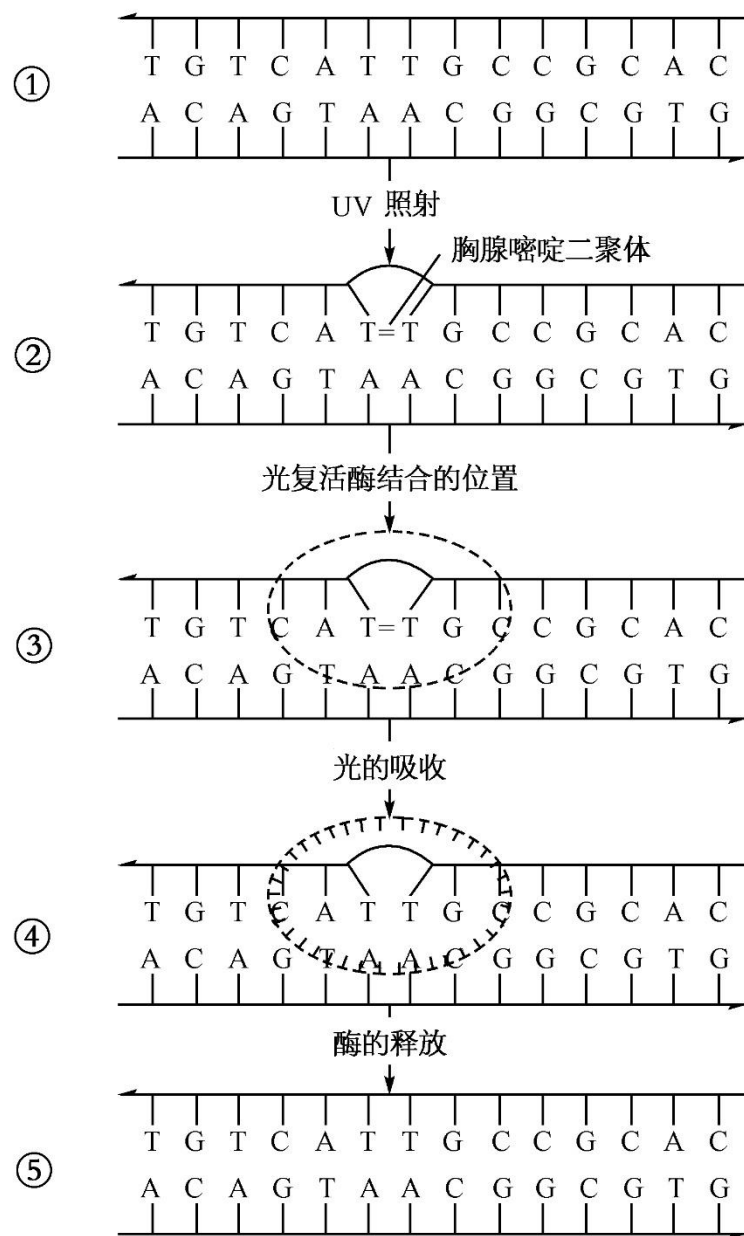
- ✓ 直接修复
- ✓ 切除修复
- ✓ 错配修复
- ✓ 重组修复
- ✓ SOS修复

■ 直接修复

(1) 光复活修复：

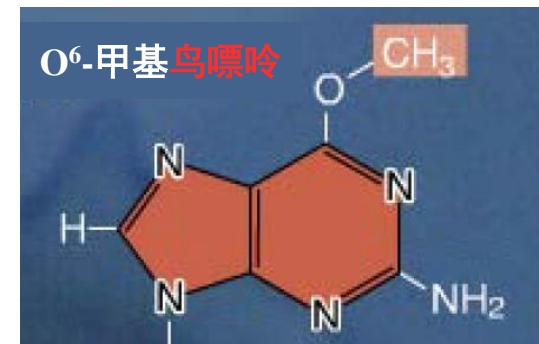
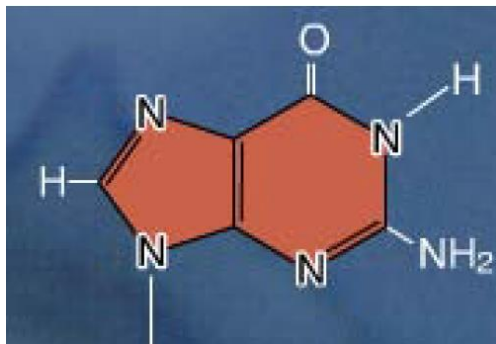
细胞内存在着一种**光复活酶**，在**可见光**的照射下，光复活酶被激活，从而能**识别嘧啶二聚体**并与之**结合**，形成酶-DNA复合物，然后利用可见光提供的能量，**解开**二聚体，此后光复活酶从复合物中**释放**出来，完成修复，这一过程称为光复活修复；

光修复过程



(2) 烷基化碱基的直接修复：

由**烷基转移酶**催化，将**烷基**从核苷酸**转移到自身肽链**上，修复DNA的同时自身发生不可逆转的失活。



(3) 无嘌呤位点的直接修复

DNA嘌呤插入酶能催化游离嘌呤碱基或脱氧嘌呤核苷与嘌呤缺失部位重新生成糖苷共价键，使DNA完全恢复，具有很强的**专一性**。

(4) 单链断裂的直接修复

DNA连接酶能够催化DNA一条链上缺口处的**5'-磷酸基团**与相邻片段的**3'-羟基**之间**形成磷酸二酯键**，从而直接恢复单链的连接状态。

■ 切除修复系统

切除修复需要先识别损伤部位，然后切除损伤的碱基或核苷酸，用正常的碱基或核苷酸填补缺口，用连接酶连接切口。

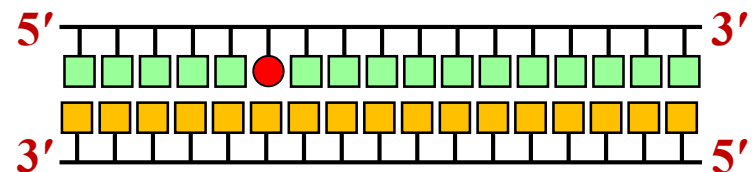
✓ 碱基切除修复 (base excision repair, BER)

修复损伤碱基、错配碱基和“非法”碱基

✓ 核苷酸切除修复 (nucleotide excise repair, NER)

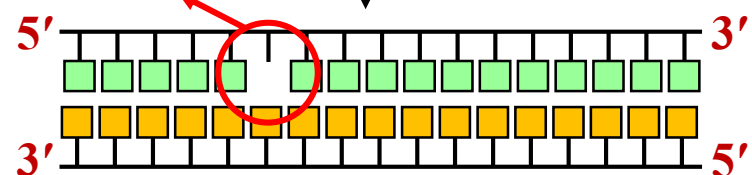
修复结构缺陷，如胸腺嘧啶二聚体

碱基切除修复

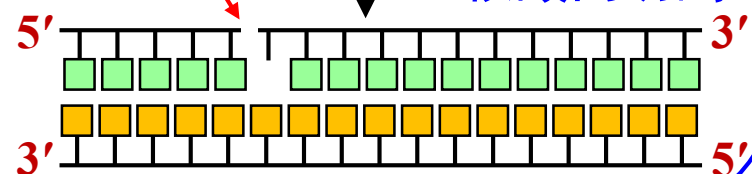


AP位点

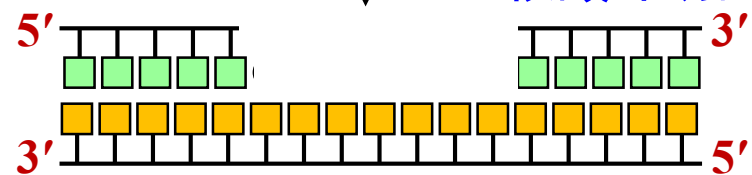
DNA糖基化酶



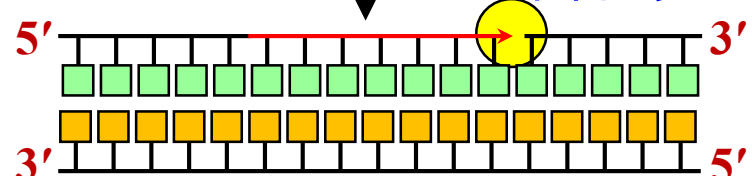
AP核酸内切酶



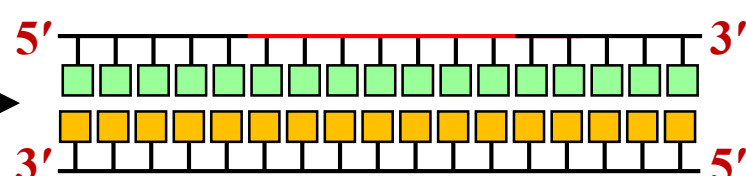
DNA核酸外切酶



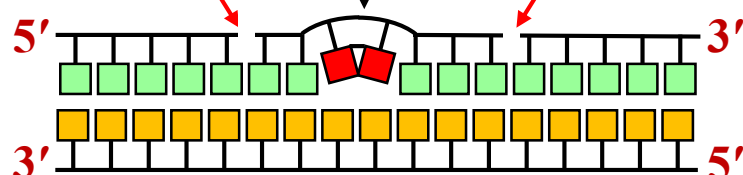
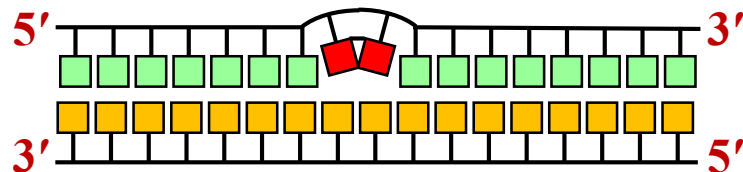
DNA聚合酶



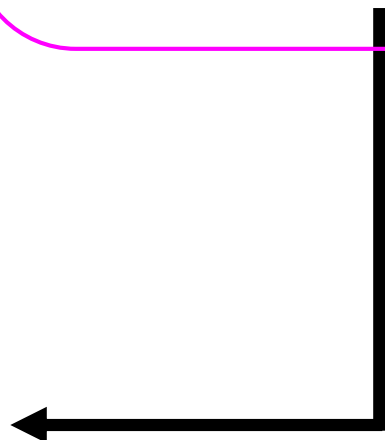
DNA
连接酶



核苷酸切除修复



DNA解旋酶



■ 错配修复系统

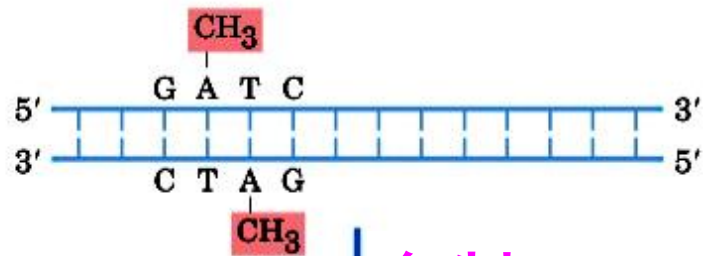
错配修复 (mismatch repair, MMR) 主要用来纠正 DNA 双螺旋上错配的碱基对。此外，还能修复一些因复制滑动而产生的小于 4nt 的核苷酸插入或缺失。

- ✓ MMR 系统需要区分母链和子链，做到只切除子链上错误的核苷酸，而不会切除母链中本来就正确的核苷酸。

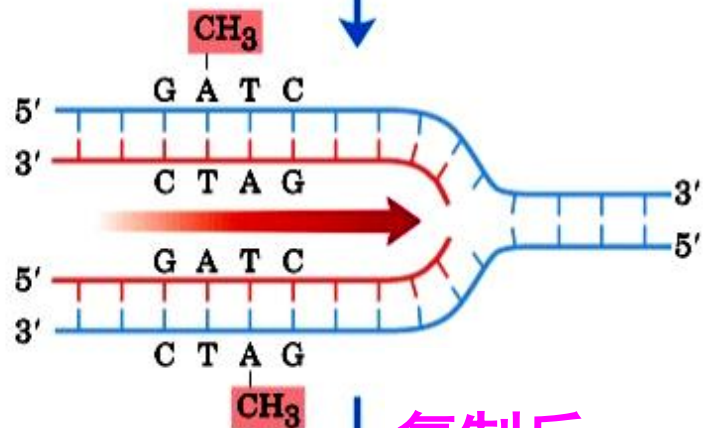
错配修复系统如何区分母链和子链？

以原核细胞为例：

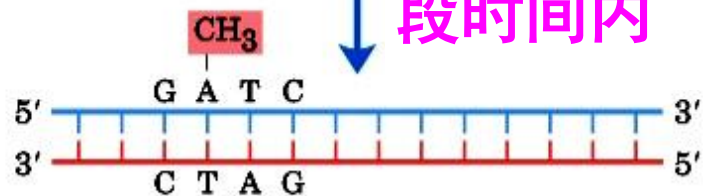
原核细胞基因组DNA中的GATC为m⁶A甲基化敏感位点，GATC中的A可在Dam甲基化酶的作用下产生N6位甲基化。DNA复制后在短期内（数分钟）为半甲基化状态，即母链是甲基化的，而新生的子链是非甲基化的。



复制

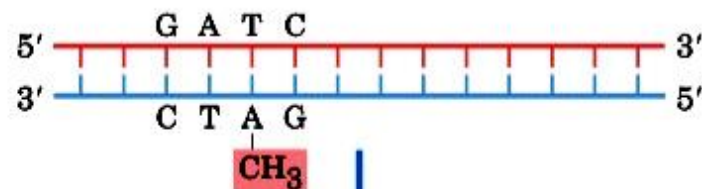


复制后一
段时间内



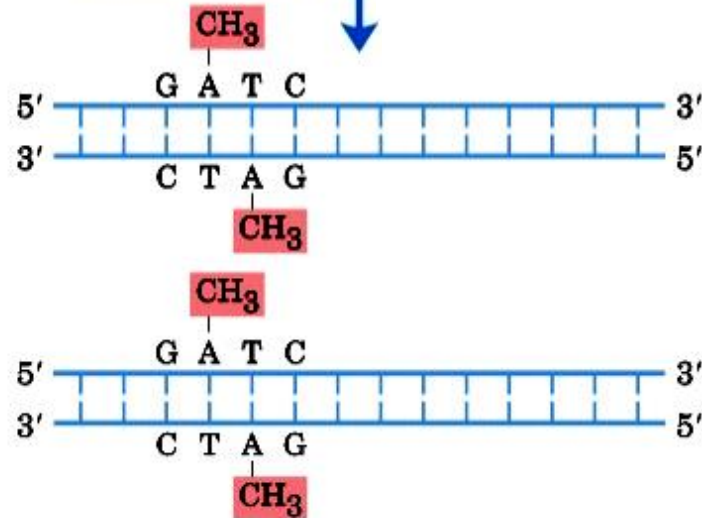
半甲基化DNA

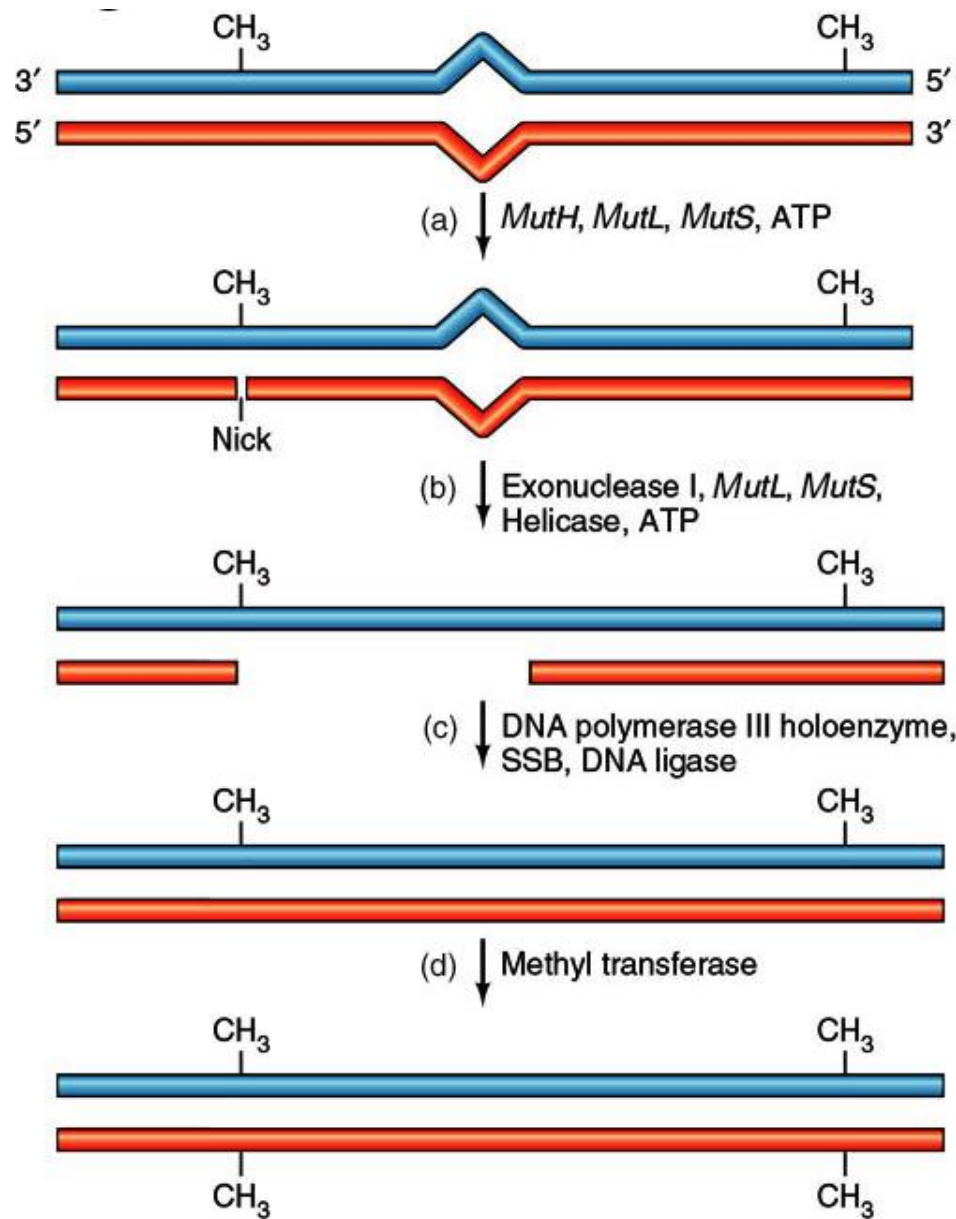
半甲基化DNA



Dam methylase

一段时间后





■ 重组修复

重组修复（recombination repair）：

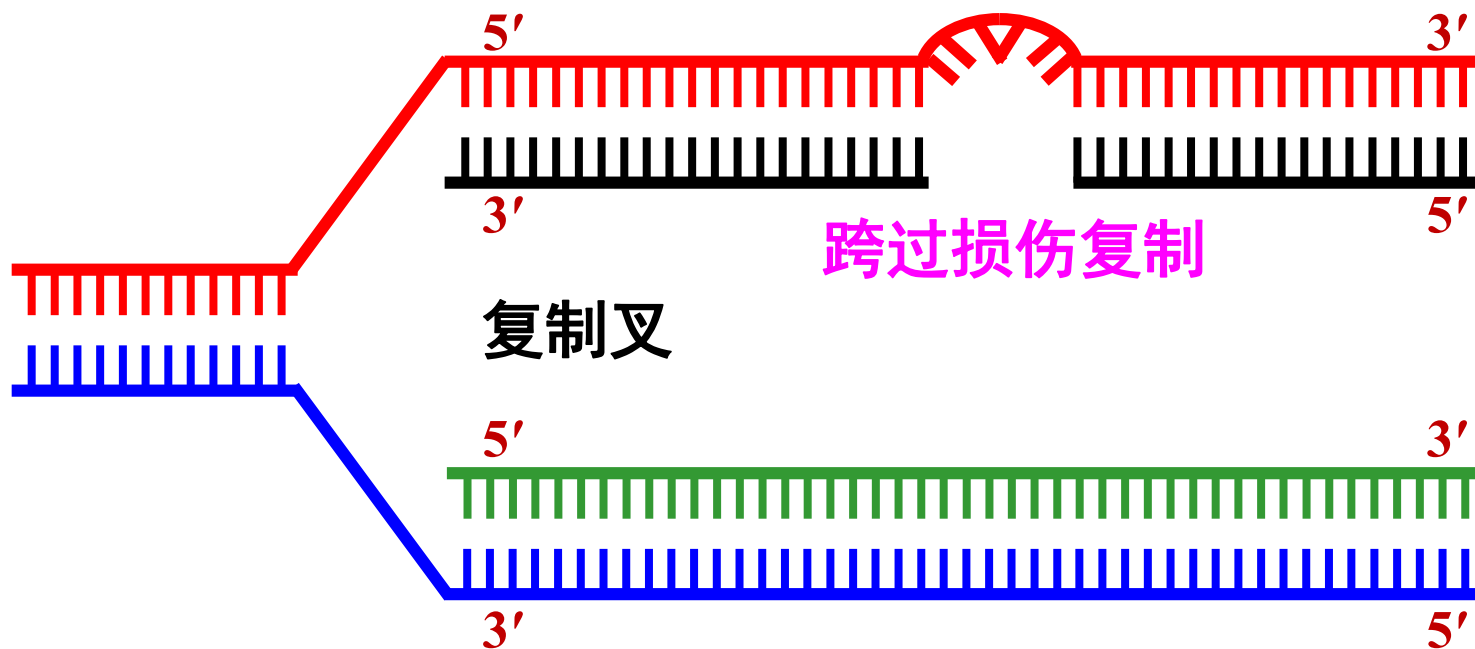
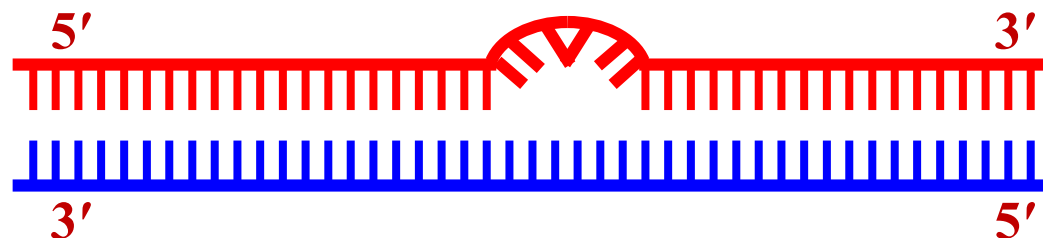
通过对DNA的复制和同源链的重组，来完成对损伤部位的修复，又称复制后修复；

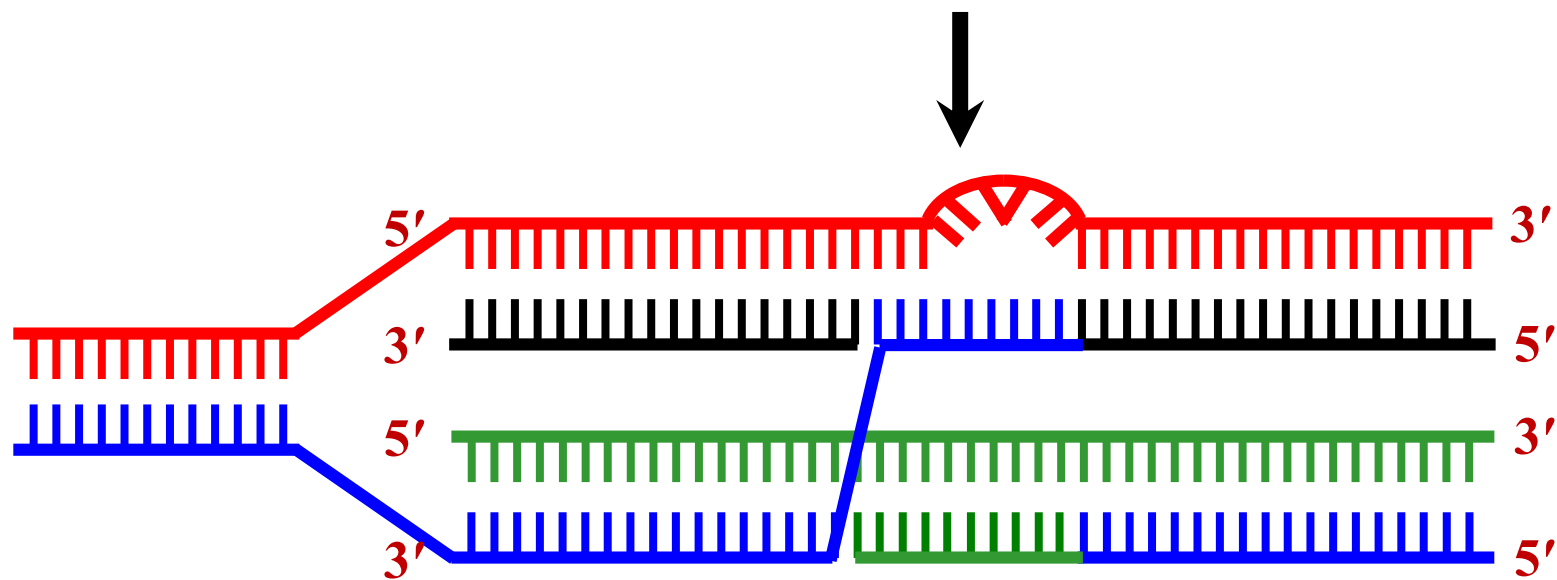
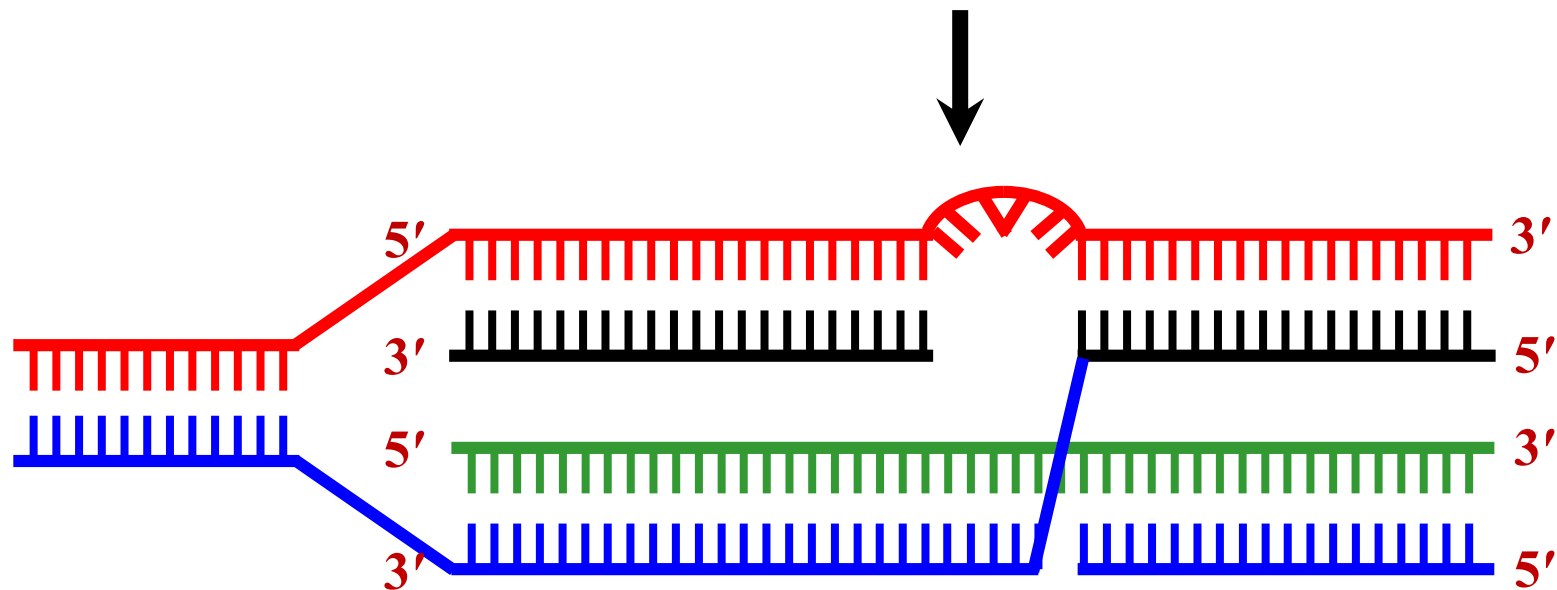
特点：

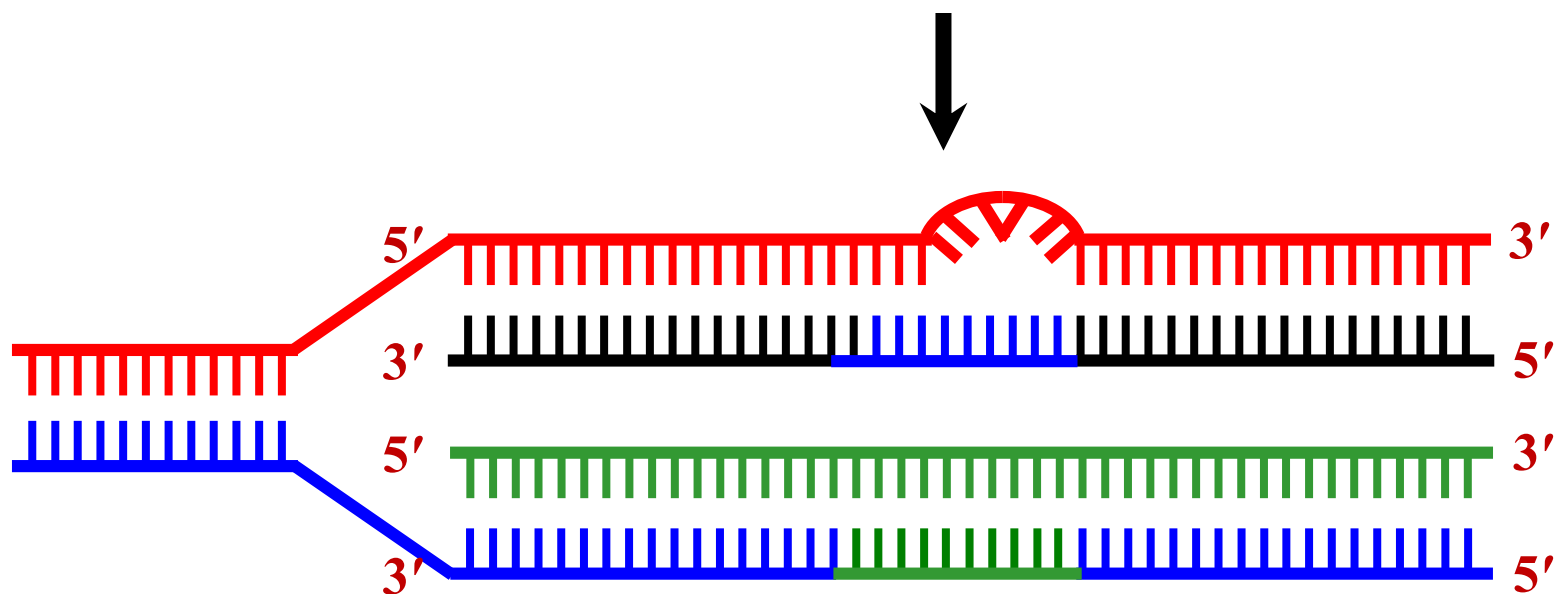
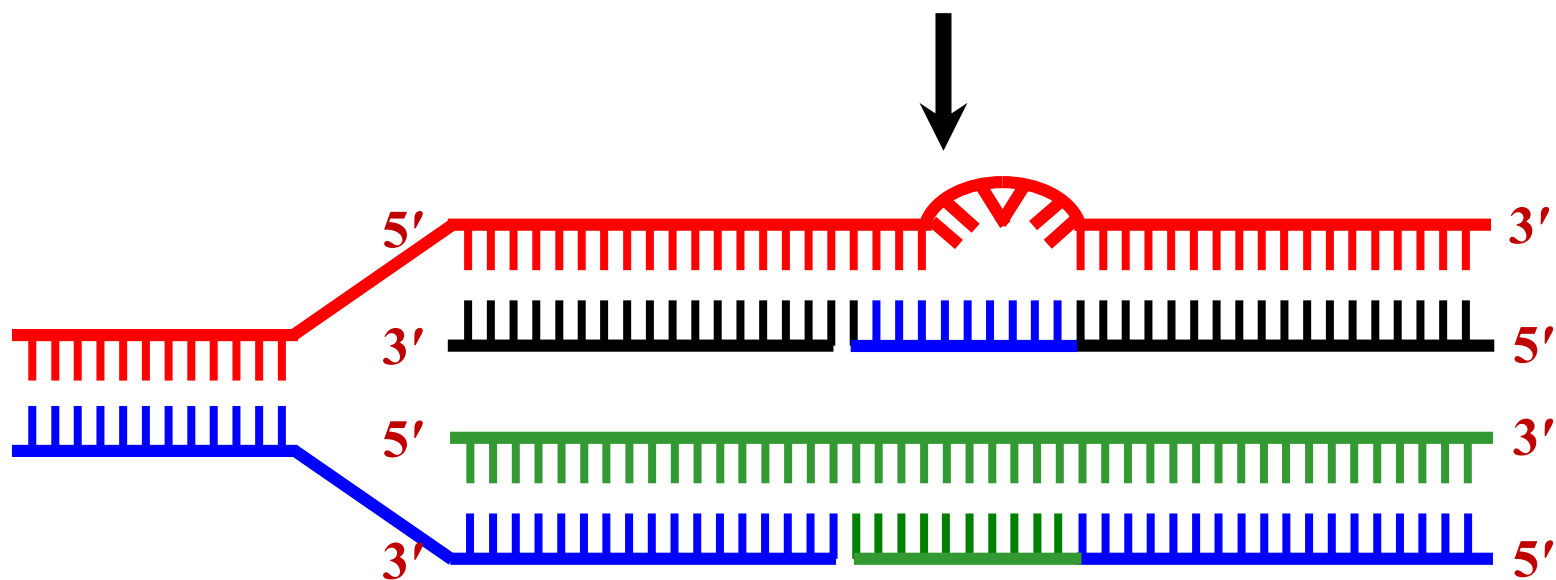
- ①. 修复过程伴随DNA的复制和重组；
- ②. 仅修复新合成的子链，原先母链的损伤仍然保留；
- ③. 部分重组蛋白的精确性差，修复的出错率较高；

胸腺嘧啶二聚体

原序列



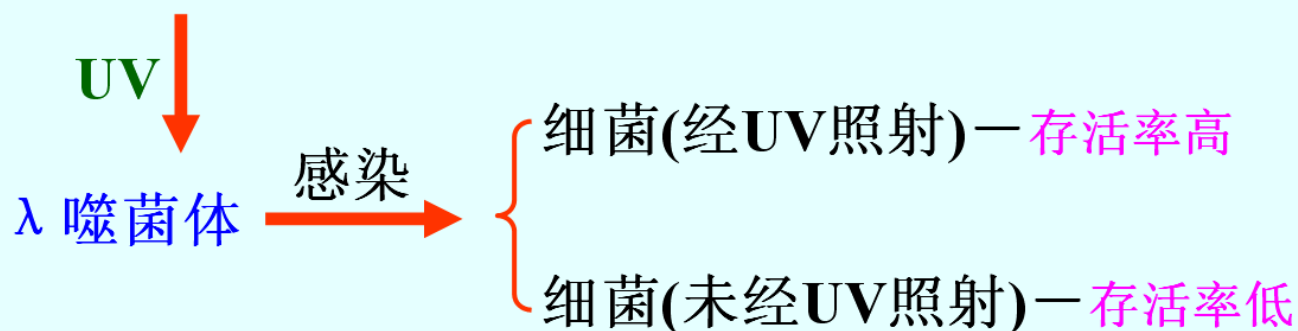




■ SOS修复

差错倾向修复（**Error prone repair**）

Jeam Weigle 等发现：



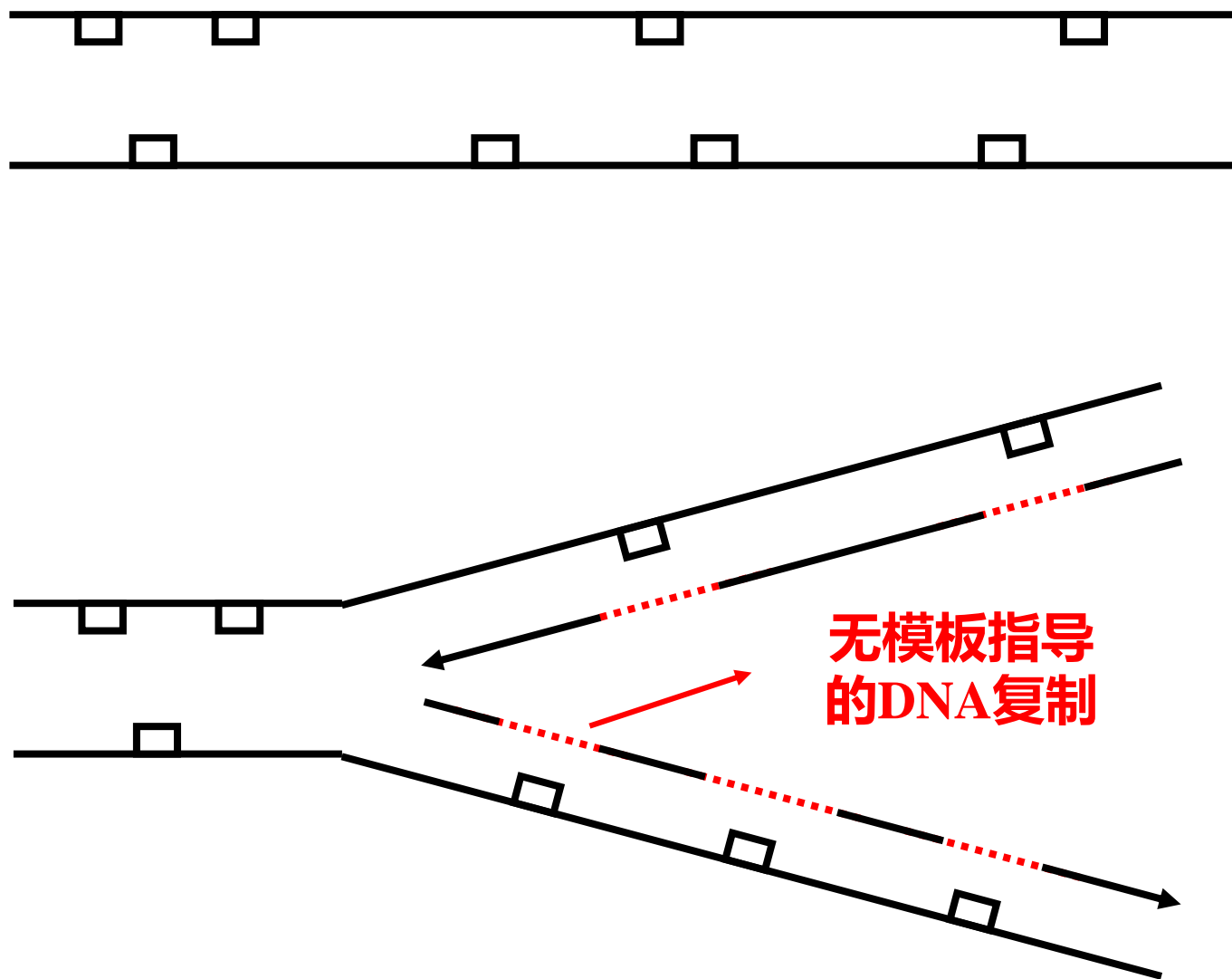
UV-复活（UV-reactivation），也称**W-复活**

原因：细菌内发生了**SOS**修复反应

SOS修复：是在DNA分子**损伤的范围较大且复制受到抑制时**出现的一种**应急修复**作用。

过程：

- ①当DNA损伤较大时，正常的DNA聚合酶无法跨过损伤位点导致复制受到抑制时启动；
- ②短暂抑制后产生一种**新的DNA聚合酶**，该酶**聚合功能强**，能够催化损伤部位进行**无模板复制**，但**校正功能较低**，因此新合成链碱基错配频率较高。



■ 修复缺陷与人类疾病

着色性干皮病(xeroderma pigmentosum, XP): 主要是切除修复系统异常造成;



肿瘤：

疾病	修复系统的缺陷	敏感的诱变剂	易感癌症	症状
HNPCC	MMR	UV, 化学诱变剂	大肠癌, 卵巢癌	早发性肿瘤, 高频率的自发突变
XP	NER	UV	皮肤癌, 黑色素瘤	皮肤和眼睛对光敏感, 角质病
Cockayne氏综合症 (Cockayne' s syndrome, CS)	NER和TCR	活性氧		对UV敏感, 早衰
毛发二硫键营养不良症 (Trichothiodystrophy, TTD)	NER	UV		毛发易断, 生长迟缓
布伦氏综合症 (Bloom' s syndrome)	重组跨越	中度烷基化试剂	白色病, 淋巴瘤	光敏感, 面部运动失调, 染色体变异
范康尼贫血 (Faconi anemia)	同上	DNA交联试剂, 活性氧	急性骨髓性白血病, 鳞状细胞癌	发育异常, 不育, 骨骼变形和贫血
遗传性乳腺癌 BRCA-1, BRCA-2基因缺失	同上		乳腺癌, 卵巢癌	早年发生乳腺癌或卵巢癌