

作业:

P104

第10、11题

10. 果蝇的长翅 (Vg) 对残翅 (vg) 是显性, 该基因位于常染色体上; 红眼 (W) 对白眼 (w) 是显性, 该基因位于 X 染色体上。现在让长翅红眼的杂合体与残翅白眼纯合体交配, 所产生的基因型如何?
11. 将无角的雌羊和雄羊交配, 所生产的雄羊有一半是有角的, 但生产的雌羊全是无角的, 试写出亲本的基因型, 并作出解释。

10

$$V_g v_g X^{\overline{w}} x^w \times v_g v_g X^w \gamma$$

$\begin{array}{c} \nearrow \\ z \end{array}$	$v_g x^w$	v_g
$V_g x^{\overline{w}}$	$V_g v_g X^{\overline{w}} x^w$	$V_g v_g X^{\overline{w}} \gamma$
$V_g x^w$	$V_g v_g X^w x^w$	$V_g v_g x^w \gamma$
$v_g X^{\overline{w}}$	$v_g v_g X^{\overline{w}} x^w$	$v_g v_g X^{\overline{w}} \gamma$
$v_g x^w$	$v_g v_g x^w x^w$	$v_g v_g x^w \gamma$

11. Hh × hh

 ↓

 Hh hh

雌 无角 无角

雄 有角 无角

即雌性中无角显性
雄性中有角显性

作业:

P104

第10、 11题

50 50

第五章 基因突变 (P105)

生物界变异的来源？

遗传

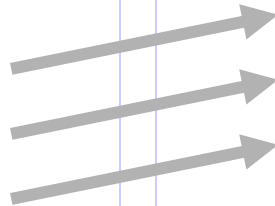
变异

- 遗传的物质基础

- 细胞学基础
- 分子基础

- 三大遗传基本规律

- 分离定律
- 自由组合定律
- 连锁遗传定律



- 不可遗传变异(环境变异)

- 遗传变异

- 重组

- 等位基因分离

- 非等位基因自由组合
- 连锁基因交换与重组
- 不同类型雌雄配子结合

- 染色体结构/数目变异

- 基因突变

- 核基因突变
- 细胞质基因突变

1901年，狄.弗里斯用“**突变 (mutation)**”一词表示突然发生的可遗传变异，即遗传物质发生质的变化。

第一节 基因突变的概念与意义

一、基因突变gene mutation的概念 (P105)

(一) 指染色体上某一基因内部发生了化学性质的变化,与原来基因形成对性关系.又称点突变 point mutation

例如: 植物高秆基因 D 突变为矮秆基因 d 。

(二) 由于基因突变而表现突变性状的细胞或个体为**突变体** (mutant) 或**突变型**。而自然界中最常见的典型类型称为**野生型** (wild type) 。



(三) 自发突变与诱发突变

- 如果突变是在自然状态下发生，称为**自然突变**（**自发突变**）。
- 如果突变是人们有意识地利用物理或化学因素诱发产生的，称为**诱发突变**。

二、基因突变的意义 (P106)

- ?

二、基因突变的意义 (P106)

- 基因突变产生新等位基因,其遗传功能产生差异,并形成个体间相对性状差异是鉴定该基因的存在,进行遗传分析的重要前提。
- 突变基因是生物进化的根本源泉。

第二节 基因突变的一般特征 (P106)

- (一)、突变的重演性
- (二)、突变的可逆性
- (三)、突变的多方向性
- (四)、突变的有害性和有利性
- (五)、突变的平行性

一、 **突变的重演性（P106）**：指相同的基因突变可以在同种生物的不同个体上重复发生。

如：玉米籽粒7个基因中前6个，在多次试验中都出现过类似的突变，且其突变率也极为相似。

玉米子粒性状 7 个基因的自发突变率

基因	表现型	测定配子数	突变数	平均突变率 (1/100 万)
R	籽粒颜色	554786	273	492. 0
I	抑制色素的形成	265391	28	106. 0
Pr	紫色	647102	7	11. 0
Su	非甜粒	1678736	4	2. 4
Y	黄色胚乳	1745280	4	2. 2
Sh	饱满胚	2469285	3	1. 2
Wx	非糯性	1503744	0	0

突变频率：

指突变体占观察总个体数的比例。

- ①高等生物： $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-8}$
- ②低等生物： $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-8}$

有性生殖生物的突变率：

通常用每个配子发生突变的概率表示，
即突变配子数占总配子数的比例。

胚乳(花粉)直感：估算配子的突变率

例：玉米 非甜Su 甜粒su

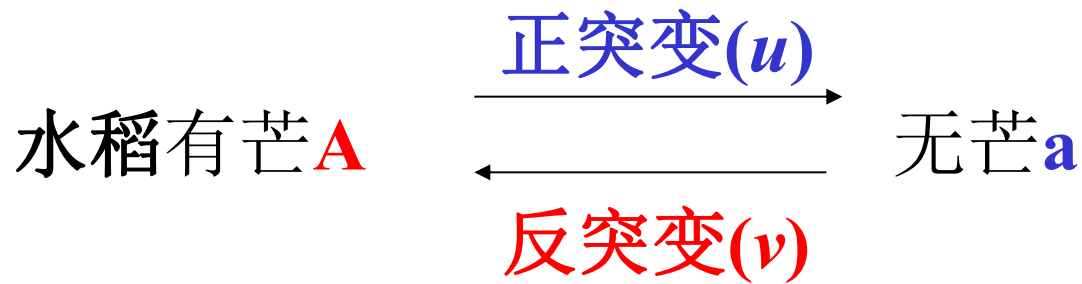
	甜粒		非甜
P	susu	×	SuSu
	↓ 对父本进行射线处理		
F1	大部分为Susu，极少数为susu		

如果10万粒种子中有5粒为甜粒，则

突变率 = $5/100000 = 1/20000$

二、突变的可逆性（P107）： 即显性基因 A 可突变~~为~~隐性基因 a ，正突变（forward mutation）而隐性基因 a 可突变形成显性基因 A ，反突变（back mutation）

$U \gg V$



突变的可逆性是区别基因突变和染色体微小结构变化的重要标志。

❖ 大肠杆菌中

$$\text{his}^+ \rightarrow \text{his}^- \quad 2 \times 10^{-6}$$

$$\text{his}^- \rightarrow \text{his}^+ \quad 4 \times 10^{-8}。$$

三、基因突变的多方向性（P107）：基因突变可以多方向发生，即一个基因 A 突变后可能形成 a_1 、 a_2 、 a_3 等不同等位基因。

- 基因突变的方向是不固定的， $A \rightarrow a_1; A \rightarrow a_2; A \rightarrow a_3$ ，是随机的
- **复等位基因：**一个基因座位上有两个以上的等位基因。

二倍体生物

人类ABO血型的复等位基因

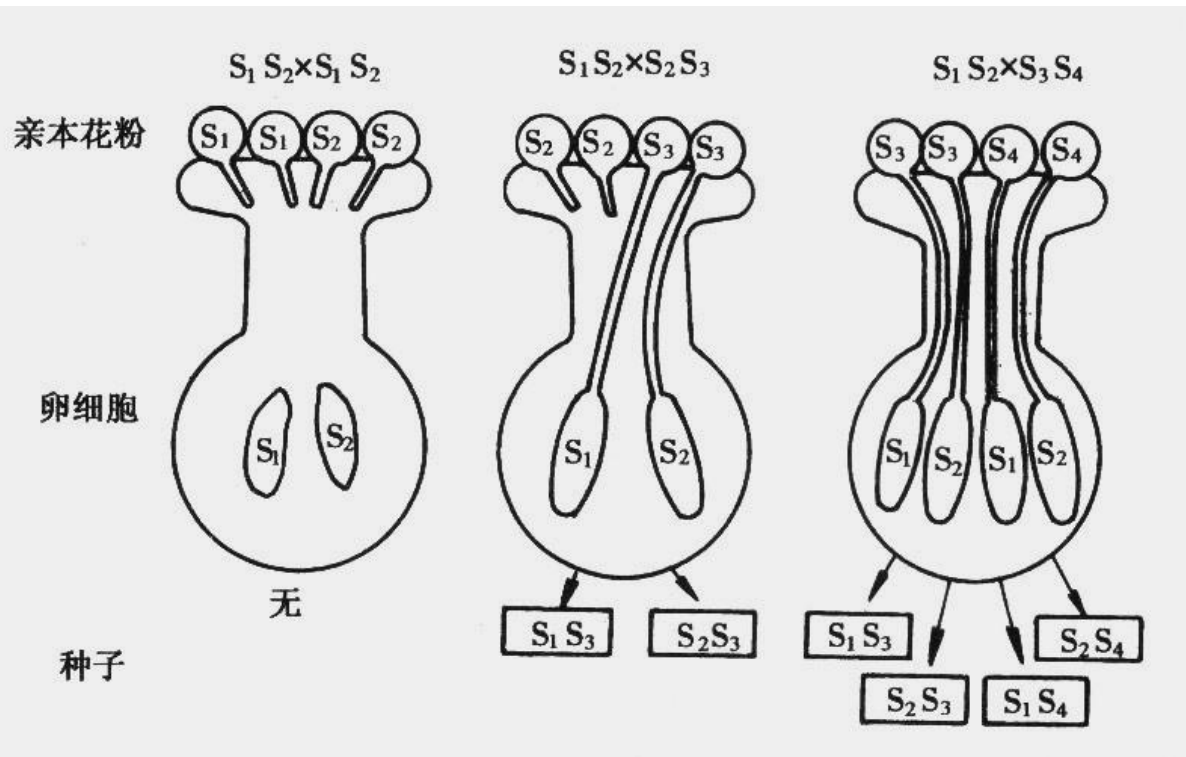
血型的表型和基因型及其凝集反应

表型 (血型)	基因型	抗原	抗体	血 清	血 细 胞
AB	$I^A I^B$	A、B	—	不能使任一血型的红细胞凝集	可被 O、A、B 型的血清凝集
A	$I^A I^A$ $I^A I^O$	A	β	可使 B 及 AB 型的红细胞凝集	可被 O、B 型的血清凝集
B	$I^B I^B$ $I^B I^O$	B	α	可使 A 及 AB 型的红细胞凝集	可被 O、A 型的血清凝集 OA
O	$I^O I^O$	—	α 、 β	可使 A、B 及 AB 型的红细胞凝集	不能被任一血型的血清凝集

三个复等位基因: I^A , I^B , i

烟草：自花授粉不能结实由一组15个复等位基因控制（S1、S2、 、 、S15）

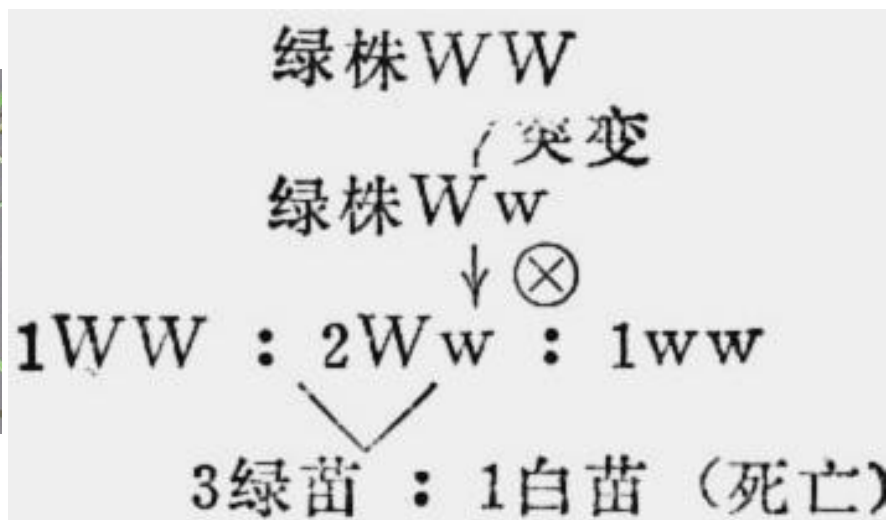
♀	♂	S1S2	S1S3	S2S3
S1S2	×	×	S1S3、S2S3	S1S3、S2S3
S1S3		S1S2、S2S3	×	S1S2、S2S3
S2S3		S1S2、S1S3		×



四、突变的有害性和有利性 (P109)

(1) 从生物角度来讲

对生物本身来说，大部分的突变是有害的，早期淘汰不可见。



但是，也有少数基因突变是有利的。例如，植物的抗病性突变、耐旱性突变、微生物的抗药性突变等，都是有利于生物生存的。

(2) 对人类来讲

对人类来说，有些有利，如雄性不育，自花不能授粉、结实，杂种优势上利用。

(3) 中性突变 (neutral mutation)

指突变型的性状变异对生物个体生活力与繁殖力没有明显的影响。 如水稻有芒无芒。

五、基因突变的平行性（P109）

指亲缘关系相近的物种遗传基础相近，往往发生相似的基因突变，这种现象叫**基因突变的平行性**。

性 状		黑麦	小麦	大麦	燕麦	黍	高粱	玉米	水稻	冰草
颜色	白	+	+	+	+	+	+	+	+	
	红	+	+	+			+	+	+	+
	绿	+	+	+	+	+		+	+	+
	黑	+	+	+			+	+	+	
	紫	+	+	+				+	+	+
形状	圆	+	+	+	+	+	+	+	+	
	长	+	+	+	+	+	+	+	+	+
品质	玻璃质	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	粉质	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	蜡质			+		+	+	+	+	

一个物种或属所具有突变类型，在近缘物种或属内也可能存在，对人工诱变有一定的参考意义。

第三节 基因突变与性状的表现

一、基因突变与性状变异类型 (P110)

— **形态突变** (morphological mutations)

突变影响生物的形态结构，导致形状、大小、色泽等的改变。因为这一类突变可以用肉眼直接看到，又称为**可见突变** (visible mutations)。





人类的白化症

— 生化突变 (biochemical mutations)

突变影响生物新陈代谢过程，导致一个特定的生化功能的改变或丧失。

如细菌的营养缺陷型

红色面包霉的生长本来不需要在培养基中添加氨基酸，有的菌株发生突变以后一定要在培养基中添加某种氨基酸才能生长。这就是发生了生化突变。

事实上基因的作用就是决定特定的生化过程，而生化过程决定形态结构的建成，在这个意义上说，几乎所有的基因突变都是生化突变。

-致死突变(lethal mutation)

指发生突变后会导致特定基因型个体死亡的基因突变。

- 大多数致死突变都为**隐性致死**(recessive lethal)，只有突变后代中的隐性纯合体才表现为致死的效应。如：植物隐性白化突变。
- 少数致死突变表现为**显性致死**(dominant lethal)，带有突变基因的个体都会死亡。如：人的神经胶症(epiloia)基因。
- 如果致死突变发生在性染色体上，将产生**伴性致死**(sex linked lethal)现象。

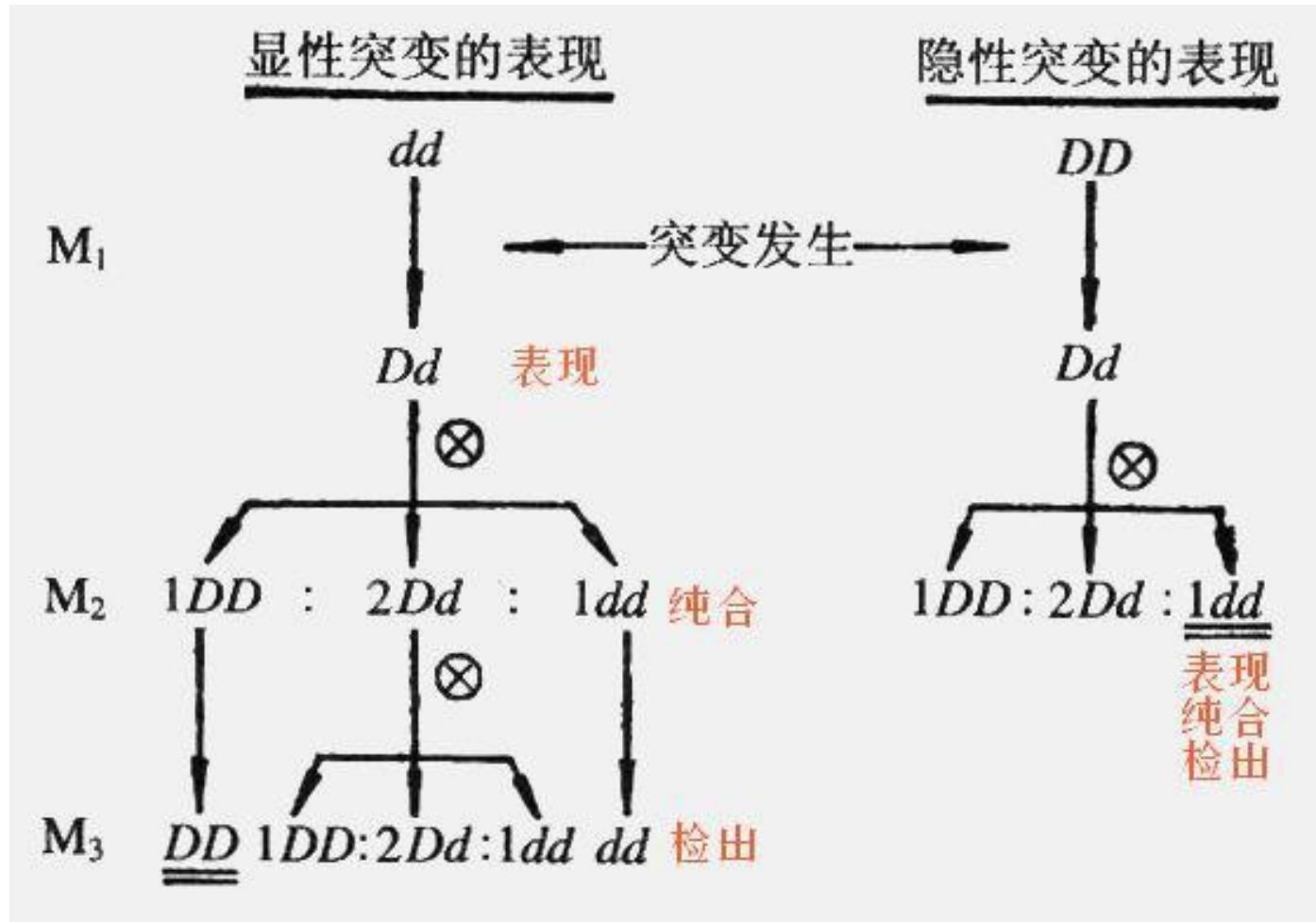
- **条件致死突变**(conditional lethal mutant): 在某些条件下是能成活的，在另一种条件下是致死的。

例如噬菌体T₄的温度敏感突变型在25°C时能在*E.coli*宿主上正常生长，形成噬菌体斑，但在42°C时不能。

抗性突变 (resistant mutation) : 指突变细胞或生物体获得了对某种特殊抑制剂的抵抗力。

二、显性突变和隐性突变的表现 (P110)

(一) 自花授粉植物



显性突变表现得早而纯合得慢；隐性突变表现的晚而纯合得快。

(二) 异花授粉作物

(三) 无性繁殖作物

(二) 异花授粉作物

隐性基因 → 显性基因，当代个体表现

显性基因 → 隐性基因，长期潜伏状态

(三) 无性繁殖作物

显性突变能表现，可用无性繁殖法加以固定；

隐性突变则长期潜伏。

三、体细胞突变和性细胞突变的表现（P111）

（一） 体细胞突变

必须是显性或纯合隐性的突变可能表现，不易保存（因镶嵌），竞争不过正常细胞，必须及时通过无性繁殖保存。



（二） 性细胞突变

性细胞因减数分裂时对外界条件敏感，且通过有性繁殖遗传给后代，突变不易丢失，出现的突变性状易于保存。

四、大突变和微突变的表现（P112）

基因突变引起性状变异的程度是不同的：

（一）大突变：突变效应大，性状差异明显，易于识别。

例：玉米籽粒非糯 → 糯

（二）微突变：突变效应小，性状差异不大，较难察觉。

例：玉米果穗的长短、小麦籽粒的大小。

第四节 基因突变的筛选与鉴定 (P112)

一、微生物基因突变的筛选与鉴定（P113）

生化突变:由于诱变因素影响导致生物代谢功能的变异。

1. 红色面包霉生化突变的鉴定方法？

2. 红色面包霉突变类型研究与 “一个基因一个酶” 假说的关系？

作业:

第3 4 5

作业：

P125

3. 兔子毛色受 3 个复等基因控制：正常毛色基因 C 、喜马拉雅白化基因 Ch 和白化基因 Ca 。它们的显隐性关系为： $C>Ch>Ca$ 。试写出兔子有哪几种毛色基因型和表现型。

4. 下表所示三种硫胺素（thiamine）缺陷型的链孢霉突变株效应的可能前体化合物。请推测硫胺素的生物合成途径是什么。三种硫胺素的缺陷型在不同培养基上生长情况如下（+表示突变体能生长，-表示突变体不能生长）

生长于存在				
	基本培养基	噻唑	嘧啶	硫胺素
<i>thi-1</i>	-	-	-	+
<i>thi-2</i>	-	-	+	+
<i>thi-3</i>	-	+	+	+

5. 从某种培养细胞中分离出5个突变体，它们的生长都需要G化合物。已知细胞内几种化合物A、B、C、D、E的生物合成途径，并如下测试了这几种化合物能否支持每种突变体（1~5）生长：

		A	B	C	D	E	G
突变体	1	-	-	-	+	-	+
	2	-	+	-	+	-	+
	3	-	-	-	-	-	+
	4	-	+	+	+	+	-
	5	+	+	+	+	+	-

+ 表示突变体能生长
- 表示突变体不能生长

试问：（a）A、B、C、D、E、G六种化合物在生物合成途径中的先后次序是什么？

（b）每种突变体在这一生物合成途径的哪一点发生阻断？

(一)、红色面包霉的生化突变型：

1. 基本培养基：野生型可在这种培养基上生长。

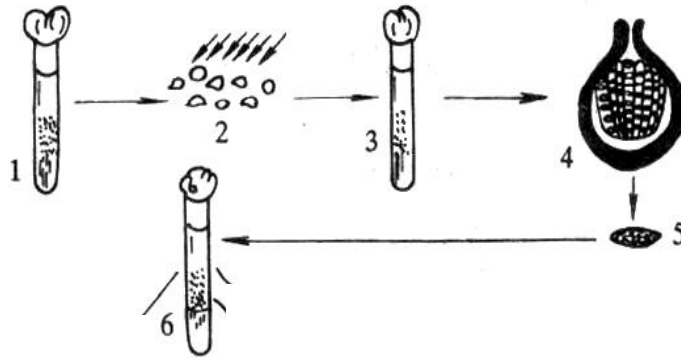
2. 完全培养基：各种突变型可以在这种培养基生长。

3. 红色面包霉的突变型：

红色面包霉 → 合成其生活所需物质 → 一系列生化过程 → 由一定的基因所控制。

(二)、红色面包霉生化突变的鉴定方法：

1.诱发突变：以X射线或紫外线照射分生孢子，
可以诱发突变。



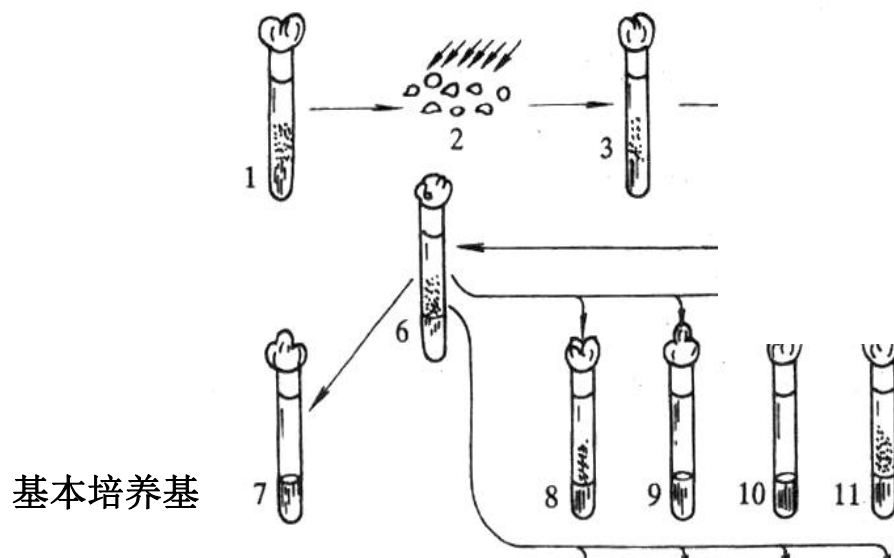
- 1.野生型
- 2.X射线或紫外线照射分生孢子
- 3.照射过的分生孢子与野生型交配
- 4.含有成熟子囊的子囊壳
- 5.子囊孢子
- 6.子囊孢子生活在完全培养基里

2、突变的鉴定：

➤ **突变的真实性：** 在基本培养基上培养——

能够生长 → 未发生营养缺陷型突变；

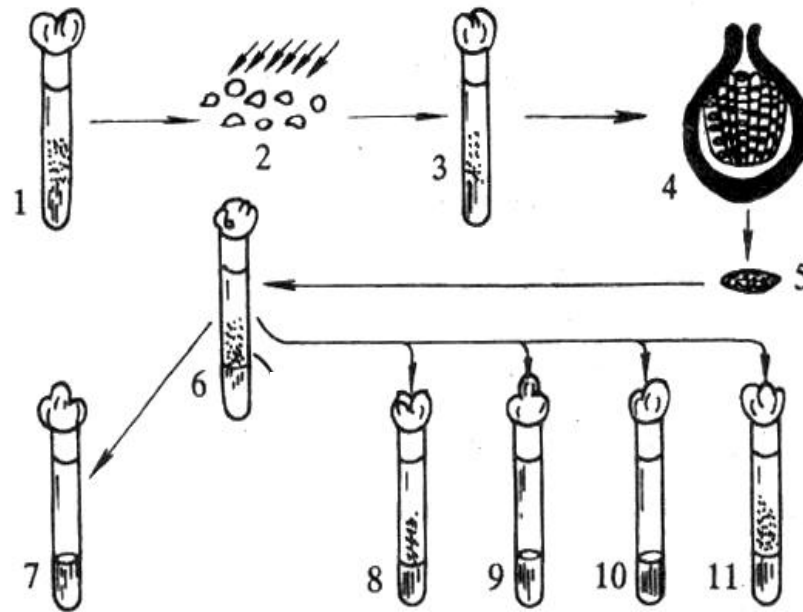
不能生长 → 可能发生营养缺陷型突变。



➤ **突变的类型**(哪类型营养缺陷型突变?):

氨基酸? ➡ (加入各种氨基酸) ➡ 不能生长。

维生素? ➡ (加入各种维生素) ➡ 能够生长。



8.基本培养基另加维生素

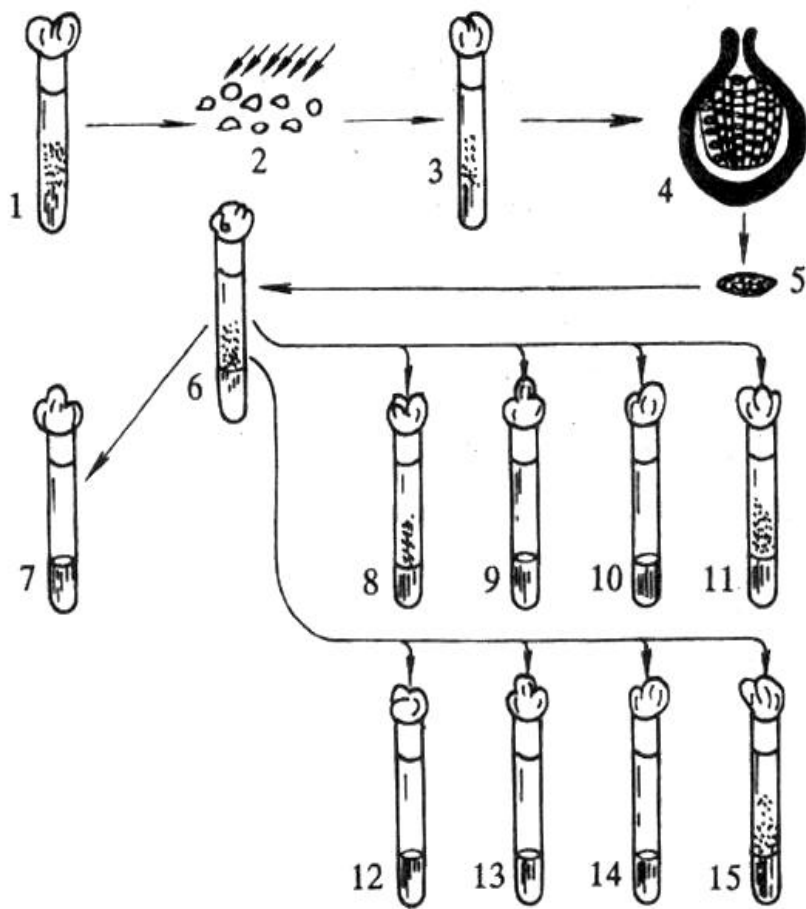
9.基本培养基另加氨基酸

10.基本培养基

11.完全培养基

进一步鉴定具体类型:

硫胺素(V_B1)、吡醇素(V_B6)、泛酸、肌醇。



12.基本培养基另加硫胺素

13.基本培养基另加吡醇素

14.基本培养基另加泛酸

15.基本培养基另加肌醇

基本培养基、完全培养基、基本培养基+维生素、基本培养基+氨基酸
不能生长 能生长 能生长 不能生长

说明是控制维生素合成的基因发生了突变。

基+硫胺素(VB1)、基+吡醇素(VB6)、基+泛酸、基+肌醇
不能生长 不能生长 不能生长 能生长

说明发生生化突变的是控制肌醇合成的基因。

(三) 一个基因一个酶假说 (P114)

类型	基本培养基	加精氨酸	加瓜氨酸	加鸟氨酸
野生型	√			
a	×	√		
c	×	√		
o	×	-	√	
	×	√		
	×	-	√	
	×	-	-	√
	×	-	-	-

- **突变型a:** 提供精氨酸才能正常生长，说明它丧失了合成精氨酸的能力。
- **突变型c:** 在有精氨酸能够正常生长，但不给精氨酸而只给瓜氨酸也能生长，说明它能利用瓜氨酸合成精氨酸。
- **突变型o:** 在有精氨酸或瓜氨酸的条件下能够正常生长，但不给这两种物质而只给鸟氨酸也能生长，说明它能利用鸟氨酸最终合成精氨酸。

可以推论精氨酸合成步骤为：

O *C* *a*

→ 鸟氨酸 → 瓜氨酸 → 精氨酸 → 蛋白质

∴ 从鸟氨酸 → 精氨酸的合成至少需要 *A*、*C*、*O* 三个基因

Beadle, G. W.(1941)通过红色面包霉突变研究发现：基因是通过酶的作用控制性状表现。

提出 “一个基因一个酶” 假说：一个基因通过控制一个酶的合成来控制某个生化过程。

二、植物基因突变的筛选与鉴定

(一) 突变真实性的鉴定

原始材料→自然与人为因素→发现变异体(突变体)

如何鉴定突变真实性?

二、植物基因突变的筛选与鉴定

(一) 突变真实性的鉴定

原始材料→自然与人为因素→发现变异体(突变体)

原始材料与变异体在一致的环境条件下种植；

❖对两类个体进行性状考察与比较分析；

❖根据试验结果进行判定：

➤两类个体间没有差异→不可遗传变异(环境变异)；

➤差异仍然存在→存在真实差异为突变体。

（二）突变性质的鉴定

鉴定方法？

（显隐性）

(二) 突变性质的鉴定

1、把突变体与原始亲本杂交。

2、分子水平鉴定方法：

➤ 蛋白质产物的差异分析；

➤ DNA(PCR, RFLP, RAPD等方法)。

(三)、突变率的测定

1、**突变率**：指突变体占观察总个体数的比例。

基因突变率很低：不同生物和不同基因有很大差别。

①. **高等生物**： $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-8}$ ，即10万~1亿配子中有一个发生突变。

②. **低等生物**： $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-8}$ ，即1/1万~1/1亿，如细菌。

2、突变率的估算：

因生物生殖方式而不同，不同生物的不同基因，各有一定的突变频率。

(1) 有性生殖的生物： 突变率通常是用配子发生突变的概率，即用一定数目配子中的突变配子数表示。

①. 花粉直感：估算配子的突变率。

玉米籽粒胚乳：非甜 (Su) \rightarrow 甜 (su)

P: 甜粒亲本 (susu) \times 非甜粒亲本 (SuSu)

诱变处理

G: su Su \rightarrow su

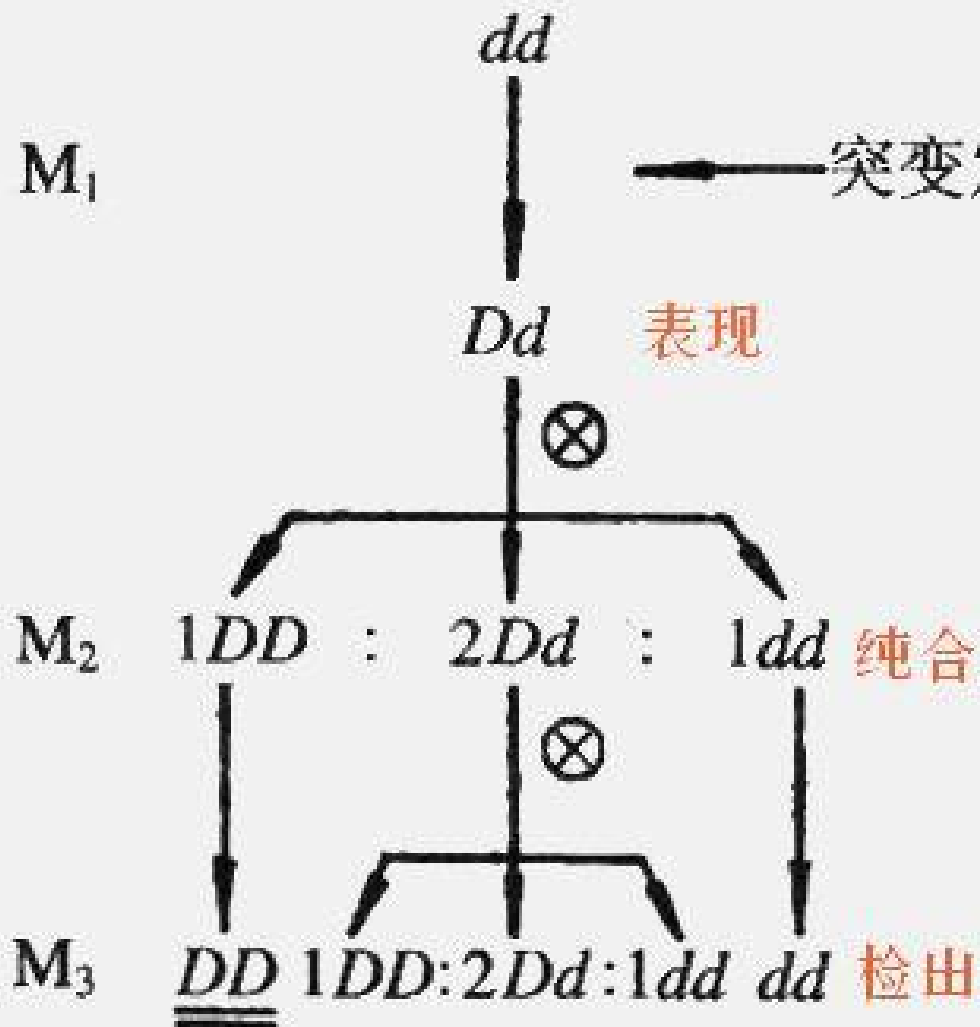
F₁:
Susu (非甜) susu (甜粒)
↓ ↓
正常花粉粒后代 突变花粉粒后代

如果10万粒种子中有5粒为甜粒，则突变率 = $5/100000 = 1/2$ 万

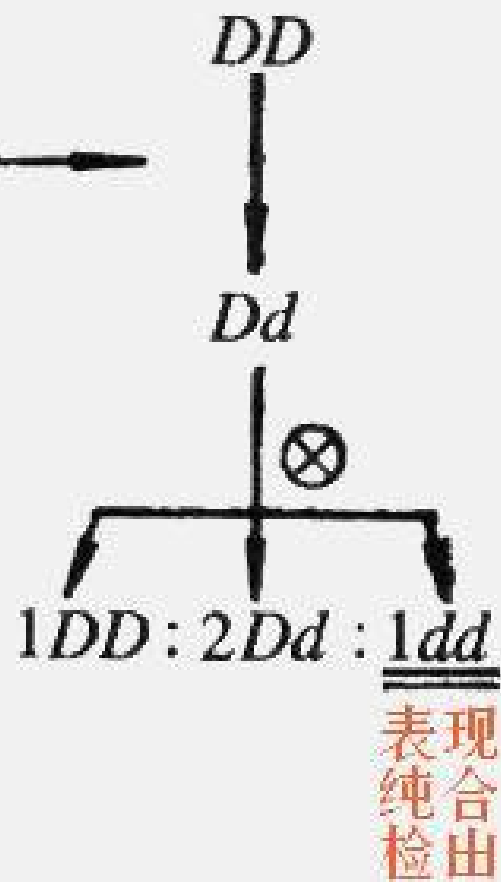
②. 根据 M_2 出现突变体 占 观察总个体数的比例 进行估算。

突变率： M_2 突变体数 / 观察总个体数

显性突变的表现

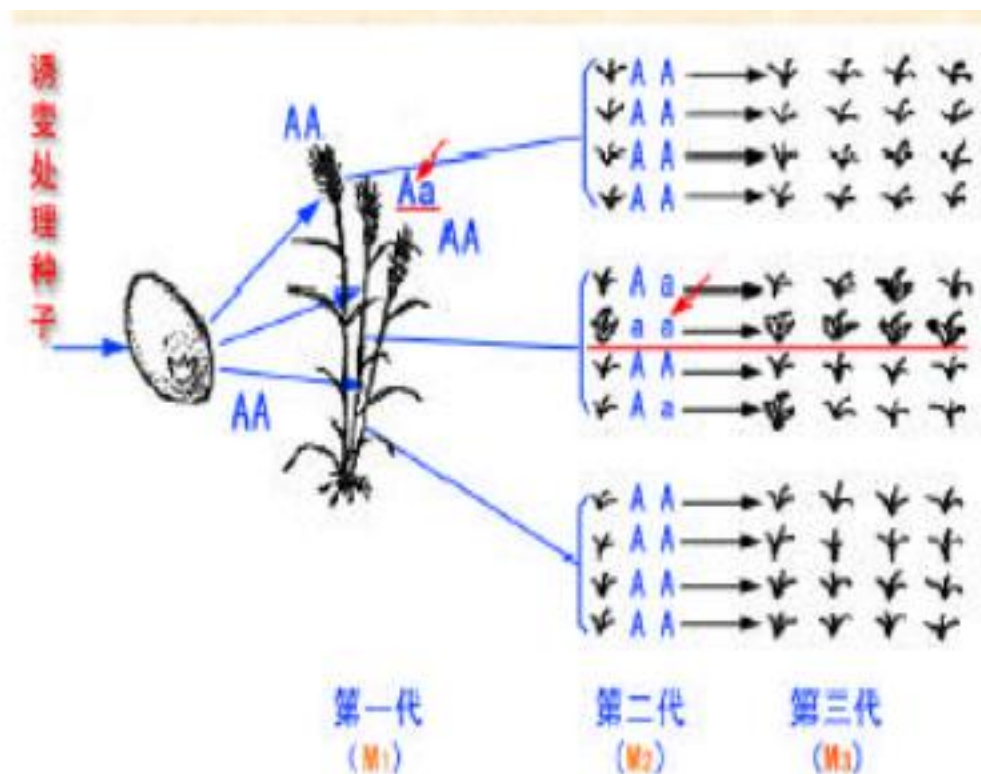


隐性突变的表现



禾谷类作物(如稻、麦)往往有几个分蘖，其体细胞突变常发生于其中一个，因而只影响一个穗子、甚至其中部分籽粒。

如果是隐性突变则必须分株分穗收获，然后分别播种几代才能发现突变性状，这时突变率的测定应以单穗或籽粒作为估算单位。



(2) 无性繁殖的生物：如细菌的突变率是用每一细胞世代中每一细菌发生突变的概率，即用一定数目的细菌在分裂一次过程中发生突变的次数表示。

第五节 基因突变的分子机制

(P117)

一、基因突变的分子机制:

(一) 位点和座位

● 经典遗传学认为:

- 基因是染色体上的一个点, 称位点(*site*)。

● 现代基因概念认为:

- 基因是DNA分子带有遗传信息的一段核苷酸序列, 基因在染色体上有固定的位置, 称为座位(*locus, loci*);

- 基因是由众多碱基对构成, 此时将一个碱基对称为基因的一个位点(*site*)。

TAATAACCGGGCAGGCCATGTCTGCCCCGATTTTCGCGTAAGGAAATCCATTATGTACTATTTAAAAACACAACTTTTG
GATGTTTCGGTTTATTCTTTTCTTTTACTTTTTATCATGGGAGCCTACTTCCCGTTTTTCCCGATTTGGCTACATGACATCAACCATATCAGCAAAAGTGATACGGGTATTATTTTGCCCG
TATTTCTCTGTTCTCGCTATTATTCCAACCGCTGTTTGGTCTGCTTTCTGACAAACTCGGGCTGCGCAAATACCTGCTGTGGATTATTACCGGCATGTTAGTGATGTTTGCGCCGTTG
TTTATTTTATCTTCGGGCCACTGTTACAATACAACATTTAGTAGGATCGATTGTTGGTGGTATTTATCTAGGCTTTTGTTTAACGCCGGTGCGCCAGCAGTAGAGGCATTTATTGA
GAAAGTCAGCCGTCGCAGTAATTCGAATTTGGTCGCGCGCGGATGTTTGGCTGTGTTGGCTGGGCGCTGTGTGCCTCGATTGTCGGCATCATGTTCAACCATCAATAATCAGTTTG
TTTTCTGGCTGGGCTCTGGCTGTGCACTCATCCTCGCCGTTTTACTCTTTTTCGCCAAAACGGATGCGCCCTCTTCTGCCACGGTTGCCAATGCGGTAGGTGCCAACCATTCCGGCAT
TTAGCCTTAAGCTGGCACTGGAAGTGTTCAGACAGCCAAAACGTGGTTTTTGTCACTGTATGTTATTGGCGTTTCCTGCACCTACGATGTTTTTGACCAACAGTTTGCTAATTTCTTTA
CTTCGTTCTTTGCTACCGGTGAACAGGGTACGCGGGTATTTGGCTACGTAACGACAATGGGCGAATTACTTAACGCCTCGATTATGTTCTTTGCGCCACTGATCATTAAATCGCATCGGT
GGGAAAAACGCCCTGCTGCTGGCTGGCACTATTATGTCTGTACGTATTATTGGCTCATCGTTCCGCCACCTCAGCGCTGGAAGTGGTTATTCTGAAAACGCTGCATATGTTTGAAGTACC
GTTCTGCTGGTGGGCTGCTTTAAATATATTACCAGCCAGTTTGAAGTGCGTTTTTCAGCGACGATTTATCTGGTCTGTTTCTGCTTCTTTAAGCAACTGGCGATGATTTTTATATGTCG
TACTGGCGGGCAATATGTATGAAAGCATCGTTTTCCAGGGCGCTTATCTGGTGTGCTGGGTCTGGTGGCGCTGGGCTTACCTTAATTTCCGTGTTACGCTTAGCGGCCCCGGCCCCG
CTTCCCTGCTGCGTCAGGTGAATGAAGTCGCTTAAGCAATCAATGTCGGATGCGG

开放阅读框 open reading frame, ORF

∴ 突变就是基因内不同位点的改变。这种由突变子的改变而引起的突变称为点突变。

一个基因内不同位点的改变 → 形成许多等位基因 → 复等位基因。

基因的内部结构发生改变—— DNA碱基对发生增添、缺失或改变。

增添

T	T	T	T
A	T	G	C
T	A	C	G
└	└	└	└



T	T	T	T	T
A	T	A	G	C
T	A	T	C	G
└	└	└	└	└

缺失

T	T	T	T
A	T	G	C
T	A	C	G
└	└	└	└



T		T		T
A		G		C
T		C		G
└	└	└	└	└

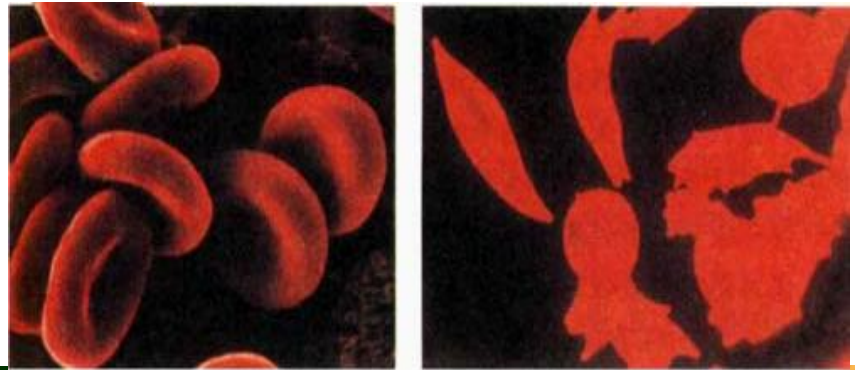
改变

T	T	T	T
A	T	G	C
T	A	C	G
└	└	└	└



T	T	T	T
A	C	G	C
T	G	C	G
└	└	└	└

实例：人类镰刀型贫血病的形成



由于某种原因，信息链上的碱基顺序由CTT变成了CAT，转录出来的信使RNA上一个密码由GAA变成GUA，翻译出来的蛋白质上



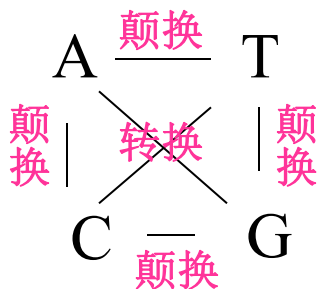
相应的氨基酸即由谷氨酸变成了缬氨酸。蛋白质的氨基酸顺序改变其特性也就随着改变，红细胞的形状即由正常的圆饼形变成了镰刀形。

(二). 基因突变的方式(P117):

1 碱基替换

指DNA分子单链（双链）中某个碱基（对）被另一种碱基（对）代替。

碱基替换 { 转换：同型碱基替换
颠换：异型碱基替换



2、**错义突变：**编码某种氨基酸的密码子经碱基替换以后，变成编码另一种氨基酸的密码子，从而使多肽链的氨基酸种类和序列发生改变。

无义突变：是编码某种氨基酸的密码子经碱基替换后，变成**不编码任何氨基酸的终止密码子**UAA、UAG或UGA。

沉默突变：由于密码子具有简并性，个别碱基的替换也有可能不改变密码子的意义，这种突变称为沉默突变。

错义突变

碱基替换的结果改变了密码子，改变了氨基酸

如： ACG————→GCG；
thr（苏）——→ ala（丙）

改变该基因编码的蛋白质的结构、化学性质和生物活性。

无义突变

- ❖ 有义密码子变为无义密码子，造成蛋白质合成的提前终止。

DNA TAC——→TAA

mRNA UAC——→UAA (终止密码子)

- ❖ 这种突变又称为无义突变。
- ❖ 无义突变对生物体的影响较大，很可能导致死亡。
- ❖ 无义突变若发生在阅读框的开始，后果严重，若发生在阅读框的后部，影响会小一些。

遗传密码表

		Second position					
		U	C	A	G		
First position (5'-end)	U	UUU	UCU	UAU	UGU	U	Third position (3'-end)
		UUC	UCC	UAC	UGC	C	
		UUA	UCA	UAA	UGA	A	
		UUG	UCG	UAG	UGG	G	
	C	CUU	CCU	CAU	CGU	U	
		CUC	CCC	CAC	CGC	C	
		CUA	CCA	CAA	CGA	A	
		CUG	CCG	CAG	CGG	G	
	A	AUU	ACU	AAU	AGU	U	
		AUC	ACC	AAC	AGC	C	
		AUA	ACA	AAA	AGA	A	
		AUG	ACG	AAG	AGG	G	
	G	GUU	GCU	GAU	GGU	U	
		GUC	GCC	GAC	GGC	C	
		GUA	GCA	GAA	GGA	A	
		GUG	GCG	GAG	GGG	G	

Initiation

Termination

沉默突变

由于密码子具有简并性，个别碱基的替换也有可能不改变密码子的意义，这种突变称为沉默突变。

UUA

UUG

CUU

CUC

CUA

CUG

这6个密码子都编码亮氨酸（leu）

中性突变

- 个别密码子的改变对蛋白质的结构、化学性质和生物活性的影响很小，甚至没有什么影响。

3、**缺失突变**：指DNA分子缺失了一个或多个碱基（对）。

插入突变：指DNA分子增加了一个或多个碱基（对）。

4、移码突变(shift mutation)

碱基数目的变化(缺失或插入)，影响一系列三联体密码的移码。(影响最大)

例如：mRNA GAA GAA GAA GAA → GGA AGA AGA AGA
A

谷氨酸开头的谷氨酸多肽 → 甘氨酸开头的精氨酸多肽。

原模板链

3'CTT CTT CTT CTT CTT CTT5'

mRNA的序列

5'GAA GAA GAA GAA GAA GAA3'

氨基酸顺序

glu glu glu glu glu glu

开始处插入一个C

3'CCT TCT TCT TCT TCT TCT T5'

mRNA的序列为

5'GGA AGA AGA AGA AGA AGA A3

氨基酸顺序

gly arg arg arg arg arg

改变了蛋白质中所有氨基酸的组成

第六节 突变的修复

- ❖ 生物界自身对诱变因素的作用具有一定的防护能力
- ❖ 也能对已经发生的DNA结构变化进行部分修复

一、生物有害突变的防护机制 (P117)

1. 密码的简并性:

UUA、UUG、CUU、CUC、CUA、CUG均为亮氨酸。
大部分氨基酸具有2个或2个以上的密码子。

2. 回复突变:

突变型 → 野生型

回复突变的频率 < 正突变。

	U	C	A	G
U	UUU } Phe	UCU }	UAU } Tyr	UGU } Cys
	UUC }	UCC } Ser	UAC }	UGC }
	UUA } Leu	UCA }	UAA } STOP	UGA } STOP
	UUG }	UCG }	UAG } STOP	UGG } Tyr
C	CUU }	CCU }	CAU } His	CGU }
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC }	CGC } Arg
	CUA }	CCA }	CAA } Gln	CGA }
	CUG }	CCG }	CAG }	CAG }
A	AUU }	ACU }	AAU } Asn	AGU } Ser
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC }	AGC }
	AUA }	ACA }	AAA } Lys	AGA } Arg
	AUG } Met	ACG }	AAG }	AGG }
G	GUU }	GCU }	GAU } Asp	GGU }
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC }	GGC } Gly
	GUA }	GCA }	GAA } Gln	GGA }
	GUG }	GCG }	GAG }	GGG }

3. 抑制突变 (suppressor mutation):

①. **基因间抑制** intergenic suppression : 一个基因的突变消除另一个基因突变表型的效应。抑制作用发生在不同的基因间。

②. **基因内抑制** intragenic suppression : 抑制作用发生在同一基因内。

一个位点上的突变有可能被另一个位点上的突变所掩盖，而使突变型恢复为野生型功能。

4. 致死和选择:

当防护机制未能起到修复突变的作用，而该突变又是致死突变，则该突变体将在群体中被选择所淘汰。

5. 二倍体和多倍体:

多倍体具有多套染色体组，每种基因多份，故能比二倍体和低等生物表现出更强的保护作用。

二、DNA修复 (P118)

DNA损伤的修复

- ❖ DNA损伤是经常发生的
- ❖ 细胞具有多重、复杂的DNA损伤修复系统。
- ❖ 许多损伤类型具有多种修复途径
- ❖ 一个修复途径可以修复多种损伤类型

修复系统

- ❖ 直接修复 (direct repair)
- ❖ 切除修复 (excision repair)
- ❖ 双链断裂修复 (double-strand break repair)
- ❖ 重组修复 (recombination repair)
- ❖ 错配修复 (mismatch repair)

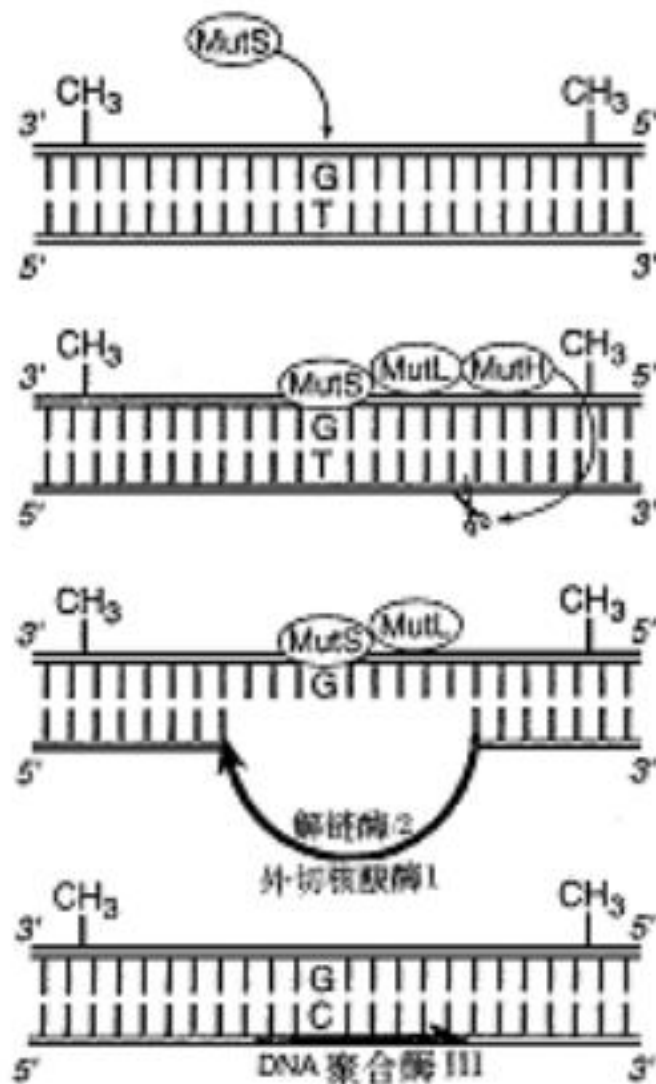
(一) 错配修复

未被DNA聚合酶矫正的负责错误，会被错配修复进一步补救，降低异常位点

- 1、修复系统识别杂种DNA分子中双螺旋结构异常的错配位点；
- 2、切除错误碱基；
- 3、进行修复合成封闭DNA链切口。

(大肠杆菌DNA复制后错误 10^{-6} — 10^{-5} ，经过进一步修复降低到 10^{-10})

模板链有甲基化特征



(二) 直接修复 (direct repair)

不需要DNA聚合酶参与

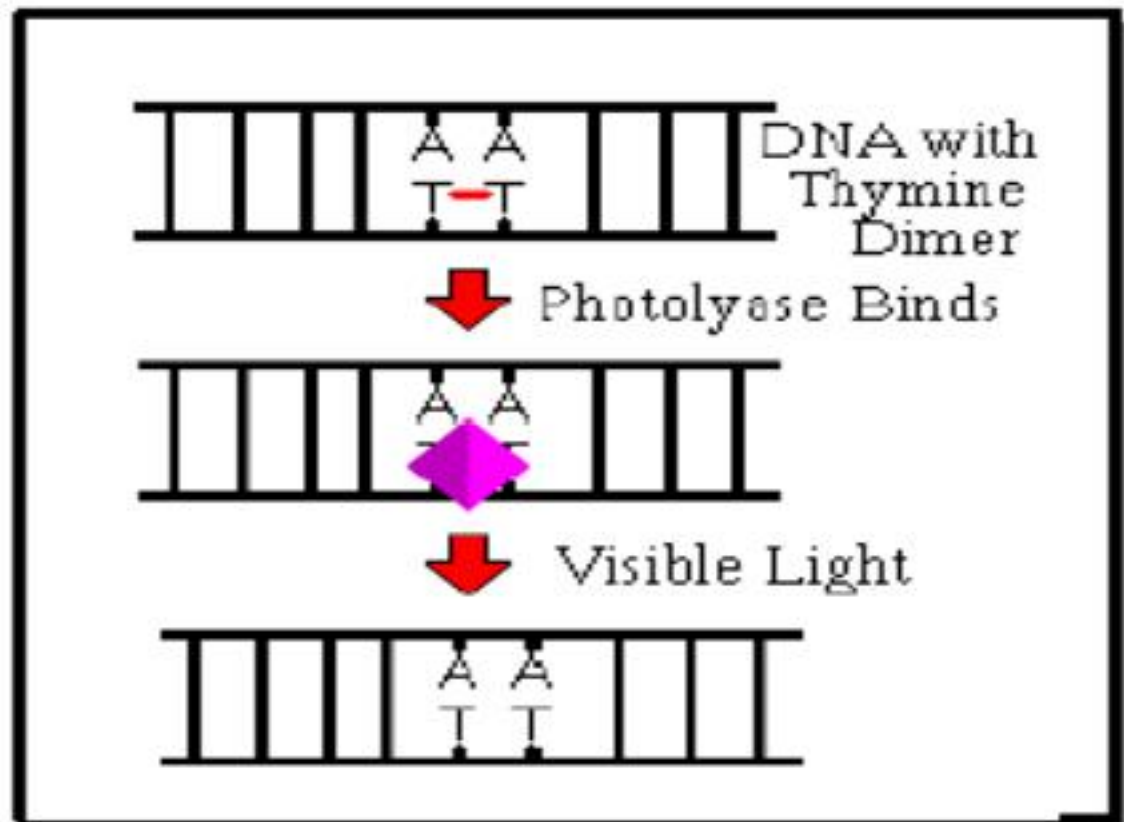
例：胸腺嘧啶二聚体的修复

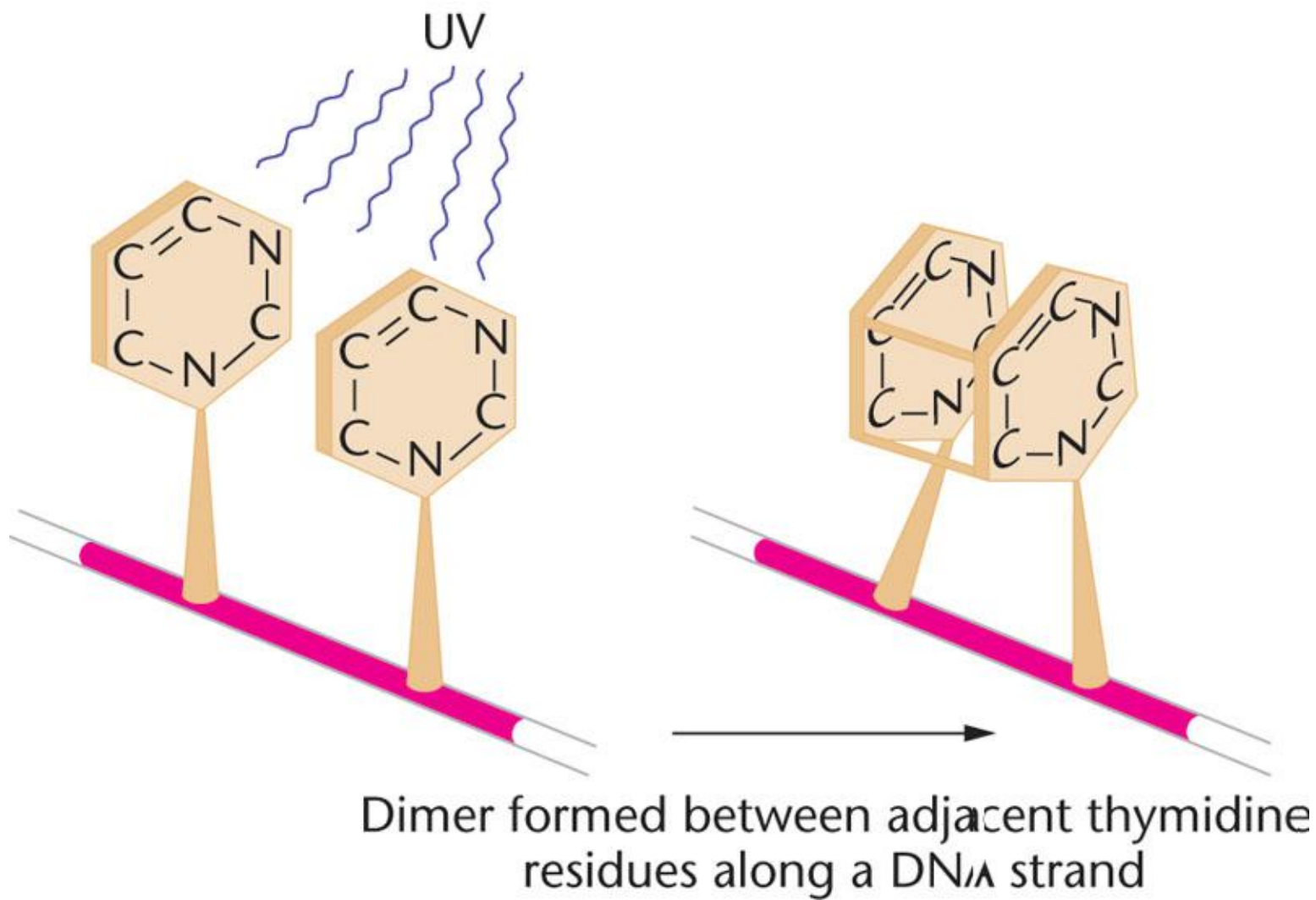
- 直接将DNA分子中的损伤碱基恢复正常。

TT二聚体，碱基化学修饰，单链断裂等损伤的修复

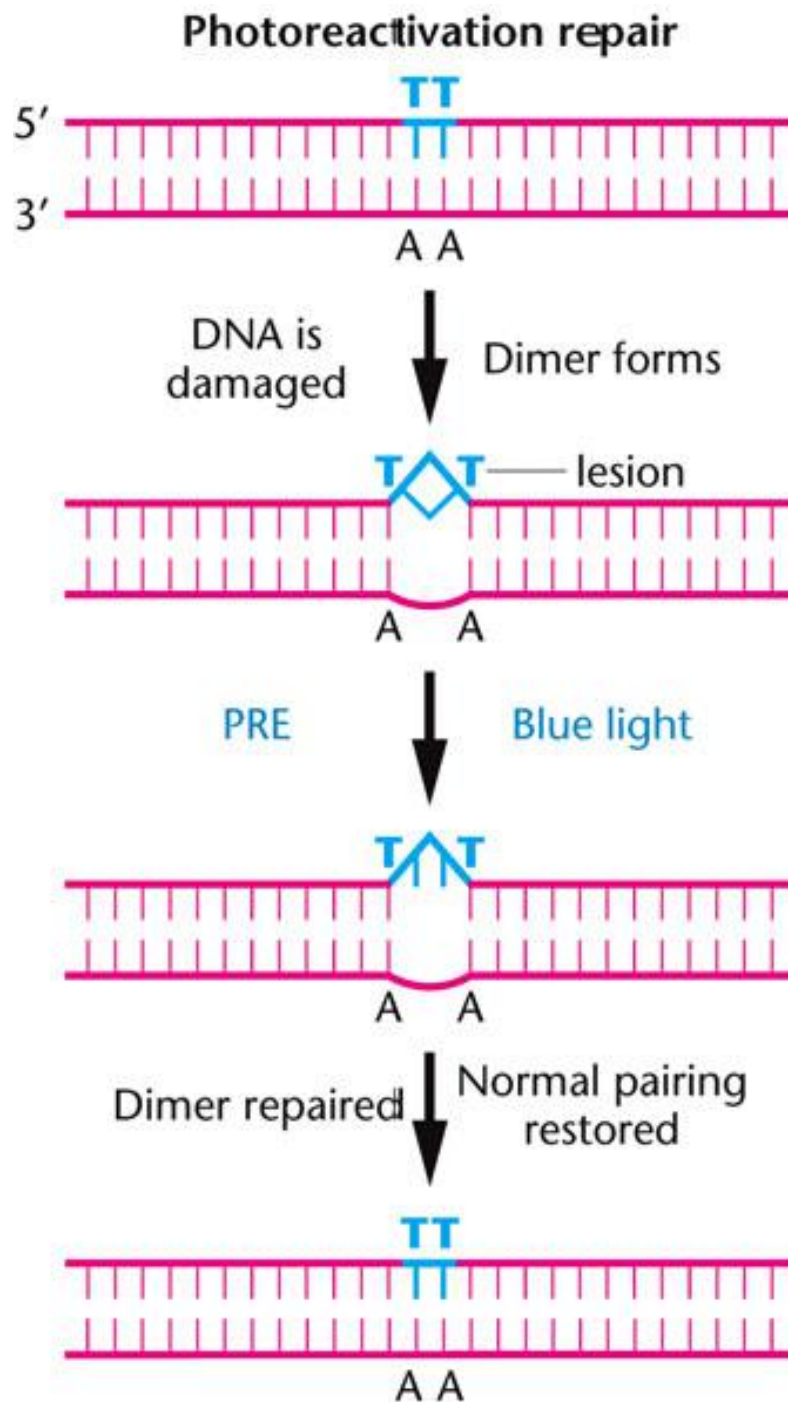
1.光修复:

- 当DNA受到大剂量紫外线（波长260nm附近）照射时，可引起DNA链上相邻的两个嘧啶碱基共价聚合，形成二聚体，例如TT二聚体。





胸腺嘧啶二聚体的形成



胸腺嘧啶二聚体的光修复

在蓝色光条件下，有一种光激活酶可以将TT二聚体切开，使DNA结构恢复正常。

紫外线灭菌必须在黑暗中进行

光修复就是直接修复

2.去烷基化

烷基化剂对碱基的烷基化修饰也可以通过去烷基化作用直接恢复正常碱基而得到修复。

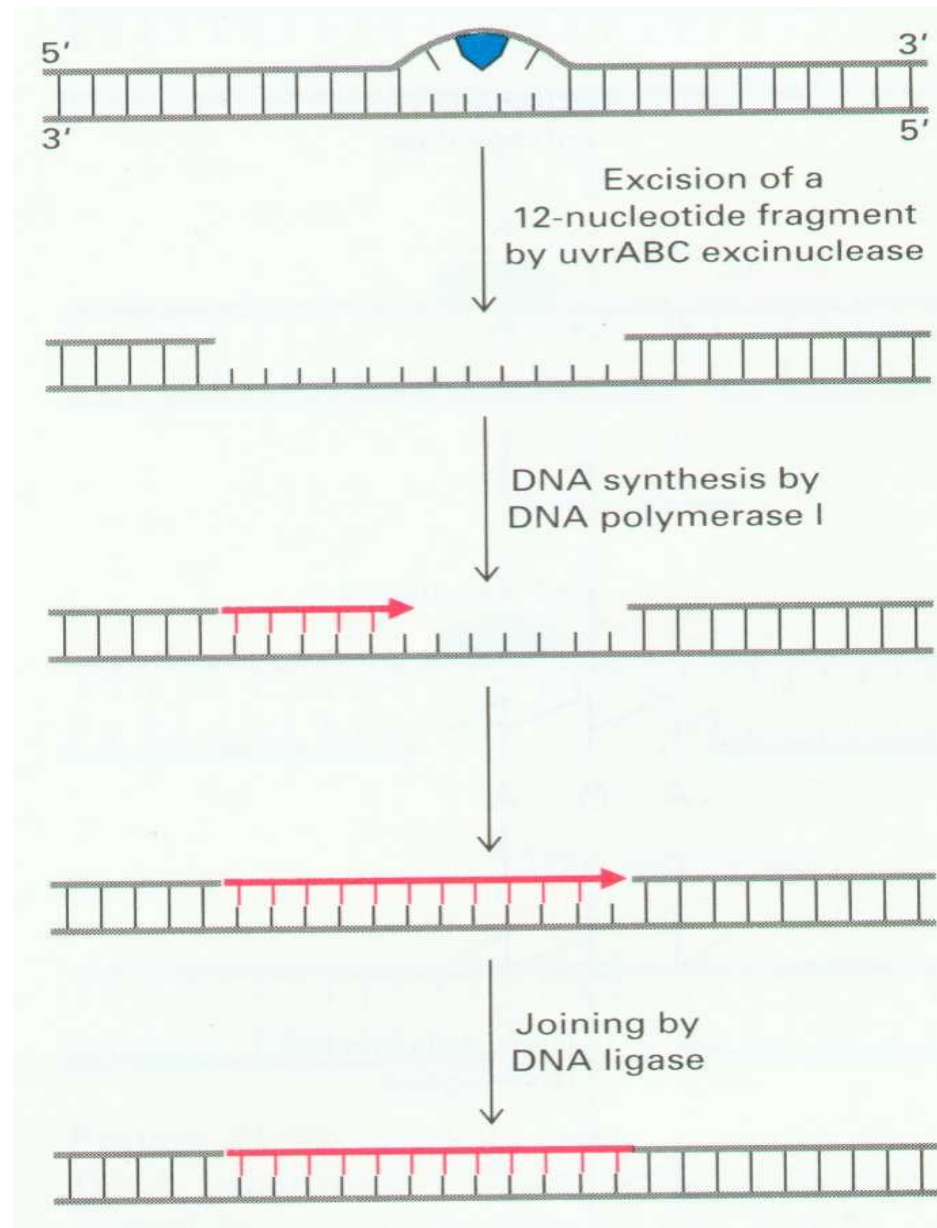
3.单链断裂修复

DNA单链断裂是由物理射线等因素诱导产生的一种常见损伤。

(三) 切除修复 (119)

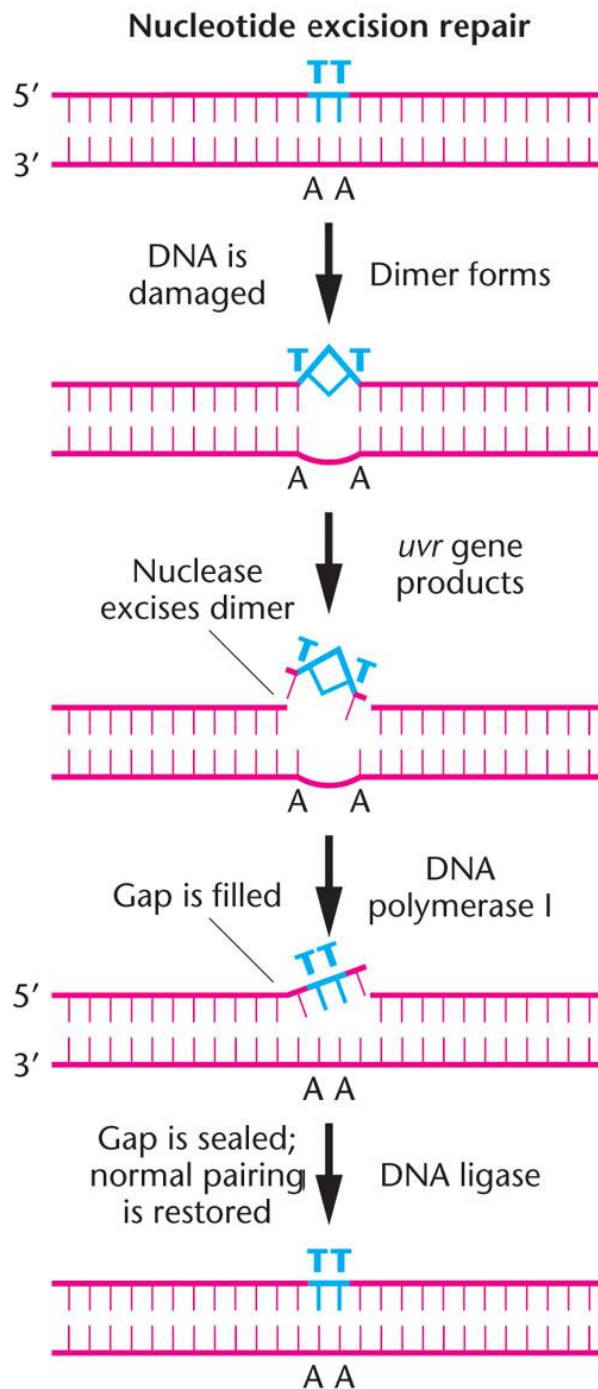
通过移除DNA分子中的损伤部位
进行修复 (暗修复)

- 1、检测
- 2、切除
- 3、聚合
- 4、连接



切除修复 (excision repair)

- ❖ DNA经UV照射后发生损伤，在下一轮复制前，体内的酶将包括二聚体在内的一段单链切除，重新合成一段单链予以修复。
- ❖ 与光修复相比，不依赖于光的存在，在黑暗中也能进行，所以被称为暗修复 (dark repair) 。
- ❖ 暗修复又称为切除修复。



切除修复
(暗修复)

(1) 碱基切除修复

- 指切除和替换由内源性化学物作用产生的DNA碱基损伤，是切除修复的一种。
- 受损碱基移除是由多个酶来完成的。
- 主要针对DNA单链断裂和小的碱基改变及氧化性损伤。

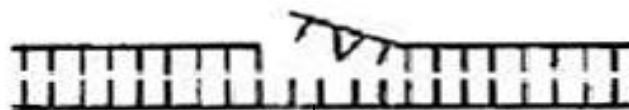
(2) 核苷酸切除修复

- 修复时切除含有损伤碱基的那一段 **DNA** 。

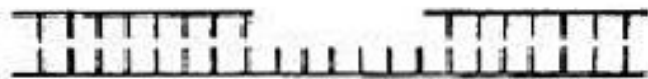
结构缺陷



切开 核酸内切酶



切除 核酸外切酶



修复 DNA聚合酶

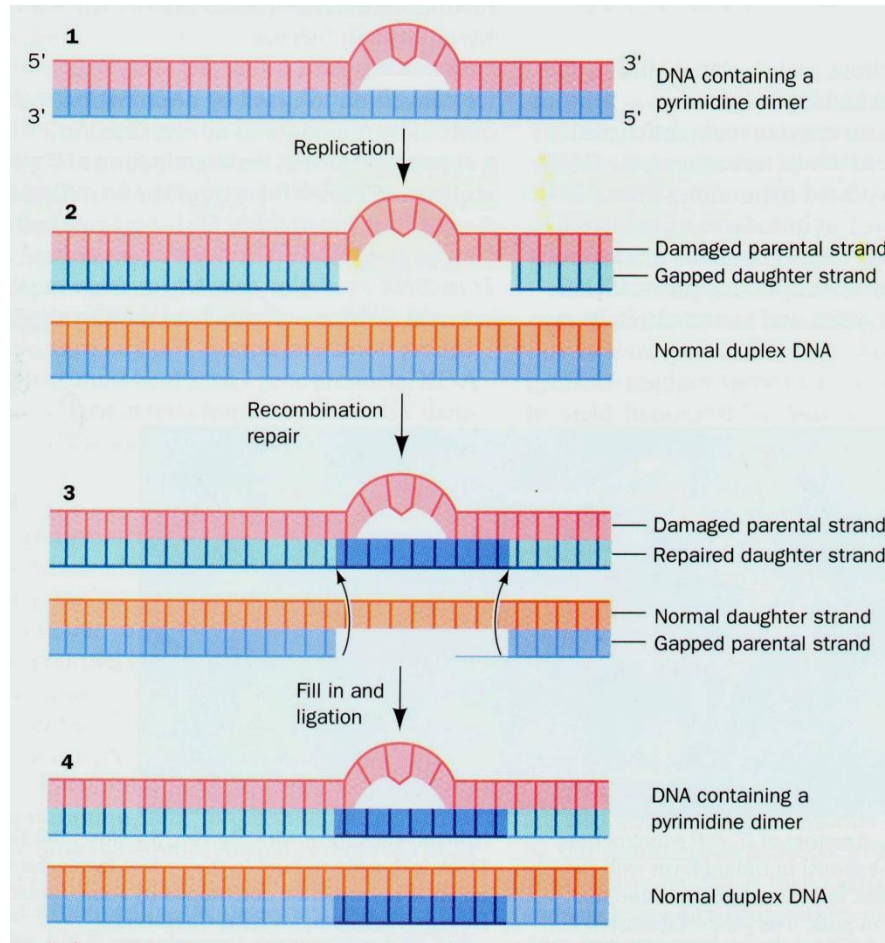


连接 DNA连接酶



(四) 重组修复(复制后修复):

在DNA复制后进行, 并不切除胸腺二聚体。



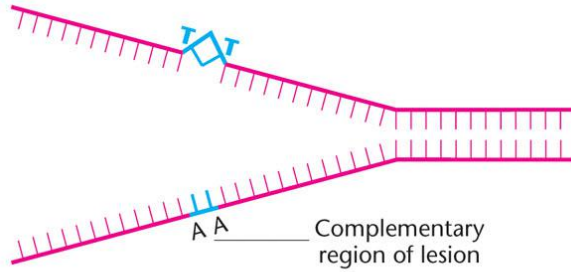
重组修复(recombination repair)

(又称复制后修复)

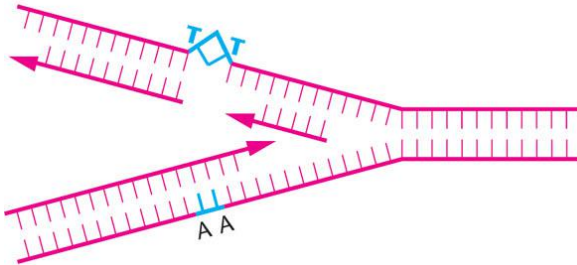
- ❖ 需要一系列的酶参与
- ❖ 修复以后，TT二聚体依然存在，但细胞却能勉强完成这一轮复制
- ❖ 在切割和修补过程中，会发生这样那样的差错，从而导致突变的产生
- ❖ 由UV照射引起的突变，并不是二聚体本身引起的，而多是修补过程中的差错引起的

Post replication repair

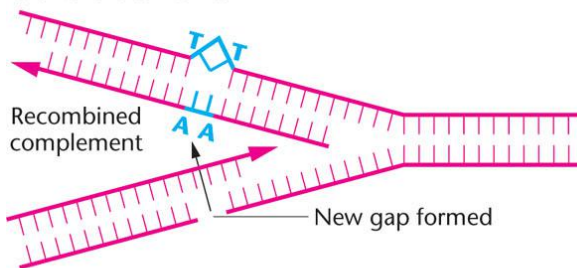
1. Lesion present in DNA unwound prior to replication



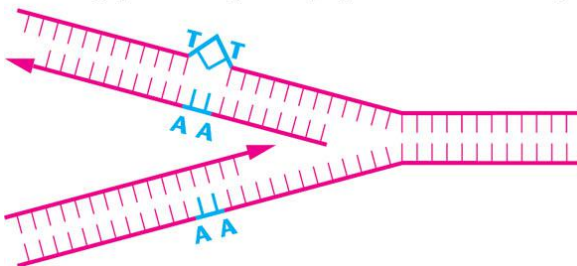
2. Replication skips over lesion and continues



3. Undamaged complementary region of parental strand is recombined



4. New gap is filled by DNA polymerase and DNA ligase



含二聚体的DNA仍可复制，新链在二聚体部位留有缺口；

完整的母链与有缺口的子链重组（交换）

缺口通过DNA聚合酶的作用，以对侧子链为模板将切去的母链修补起来；

由DNA连接酶将缺刻(nick)连接起来，完成修复。

(五) 双链断裂修复

双链断裂（DSB）发生在体细胞重组和转座的生理条件下，也是电离辐射和氧化应激的主要损伤形式。

In response to the threats caused by DNA damage, organisms have evolved effective mechanisms for DSB repair, including three major repair pathways: **homologous recombination (HR)**, **non-homologous end joining (NHEJ)** and **microhomology-mediated end joining (MMEJ)**

(六) SOS修复

是指DNA受到严重损伤、细胞处于危急状态时所诱导的一种DNA修复方式，修复结果只是能维持基因组的完整性，提高细胞的生存率，但留下的错误较多，故又称为**错误倾向修复**，使细胞有较高的突变率。

第七节、基因突变的诱发

自然条件下各种动、植物发生基因突变的频率不高，它可保持生物种性的相对稳定性。

穆勒和斯特德勒于1927年用X射线开始研究人工诱变，结果证实人工诱发基因突变可以大大提高突变率。

人工变异
自然变异

一、物理因素诱变

能够诱发基因突变的物理因素称为**物理诱变剂**

根据诱变作用特点



电离辐射

非电离辐射

物理因素诱变特点：

- (1) 随机性；即物理因素诱导变异不专一，而是随机的，多方向的。
- (2) 突变率与辐射剂量成一定的直线关系，成正比（在致死剂量内）

基因突变的频率与辐射的剂量成正比，但不受辐射强度的影响。

辐射剂量：单位质量被辐射的物质所吸收的能量的比值。
 γ 射线、X射线的剂量单位用伦琴（ γ ）表示， Γ 射线用“微居里”（ μcu ）表示。

- (3) 突变频率不受辐射强度的影响。

辐射强度：单位时间内照射的剂量数即剂量率。说明突变是可以累加的。但也有特殊情况：同样照射量不同剂量率，其结果不同。

(一)电离辐射诱变

1. 种类:

- 粒子辐射: α 射线、 β 射线(^{32}P 、 ^{35}S)、中子;
- 电磁辐射: X射线、 γ 射线(钴60、铯137)。

2. 方法:

- 外照射: 中子、X射线、 γ 射线;
- 内照射: α 射线、 β 射线。

3. 原理: 基因的化学物质(DNA)发生电离作用。

- 原发电离与次级电离。
- 碱基对、碱基结构破坏、改变→基因突变;
- 磷酸二酯键断裂、染色体断裂重接→染色体结构变异。

黑色瞬间：8吨强辐射物喷涌

1986年4月26日凌晨1时23分，**切尔诺贝利核电站4号反应堆发生爆炸**。8吨多强辐射物质混合着炙热的石墨残片和核燃料碎片喷涌而出。据估算，核泄漏事故后产生的放射污染**相当于日本广岛原子弹爆炸产生的放射污染的100倍**。

消防队比尔昆回忆说，赶到核反应堆附近时，他们看到的只有火光“反应堆的顶部已经被炸翻，里面的沥青、混凝土以及石墨都被炸了出来，”比尔昆说，“石墨落到哪个地方，它就把那里烧成火海。”

黑色创伤：死亡人数可能达9.3万

核泄漏过程持续了10天，核反应堆泄漏出的大量铯、锶、钚等放射性物质散到乌克兰、白俄罗斯、俄罗斯以及其他欧洲国家。事故发生20天后，核反应堆中心的温度仍然高达摄氏270度。

“绿色和平”组织本月18日说，20年前的苏联切尔诺贝利核电站事故造成致癌死亡人数10倍于联合国作出的官方估计，全球共有20亿人口受切尔诺贝利事故影响，27万人因此患上癌症，其中致死9.3万人



(二)非电离辐射诱变

❖ 主要是紫外线(380-15nm);

❖ 紫外线的作用机制:

激发作用

穿透能力

最有效波长260nm(嘌呤、嘧啶的共轭环)

间接诱变作用

二、化学因素诱变：

与物理因素相比：

- (1) 使用方便
- (2) 突变频率较高，遗传物质接触率高
- (3) 突变具有一定的专一性，即一定类型的药物能诱发一定类型的变异。

1. 诱变剂及其种类与作用机制:

碱基类似物: 与DNA分子碱基结构相似, 在复制过程中取代碱基渗入DNA分子中的化合物 (如5-溴尿嘧啶 5-BU, 2-氨基嘌呤 2-AP)

碱基修饰物: 直接修饰碱基化学结构, 改变其配对特性, 引起损伤和复制错误。 (如: **烷化剂类**、亚硝酸和羟胺类) ;

DNA插入剂: 可以插入到DNA链碱基之间。主要为吖啶类染料

2. 作用特点:

具有一定的碱基特异性。

碱基修饰物：直接修饰碱基化学结构, 改变其配对特性, 引起损伤和复制错误。（如：**烷化剂类**、**亚硝酸**和**羟胺类**）；

碱基转换的分子机制——以亚硝酸为例

亚硝酸可以使碱基发生氧化脱氨作用。



这些反应及形成物均可在DNA复制中产生影响，主要是使碱基对发生转换。

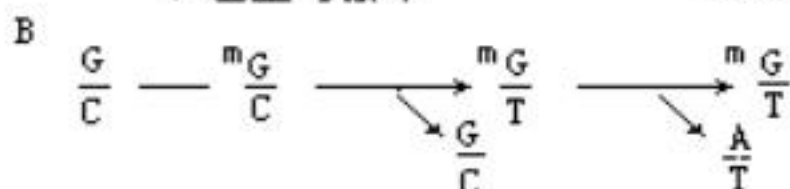
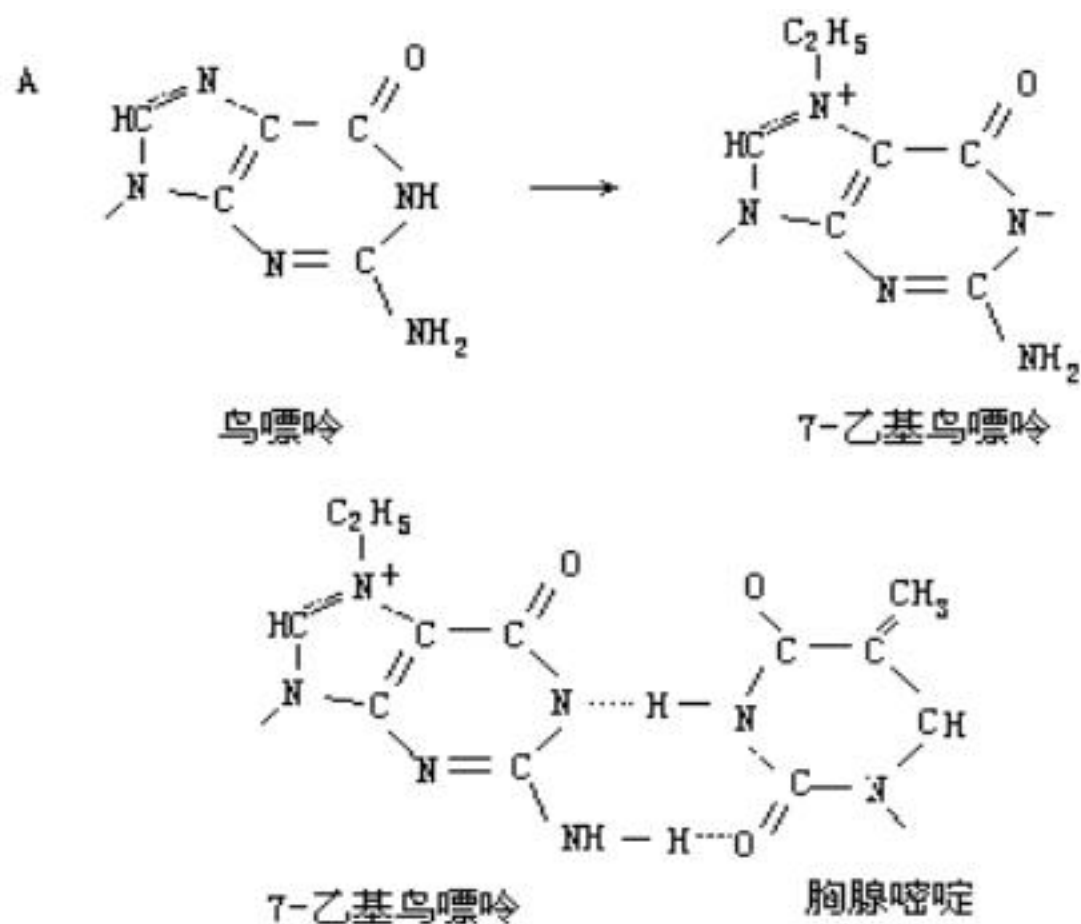
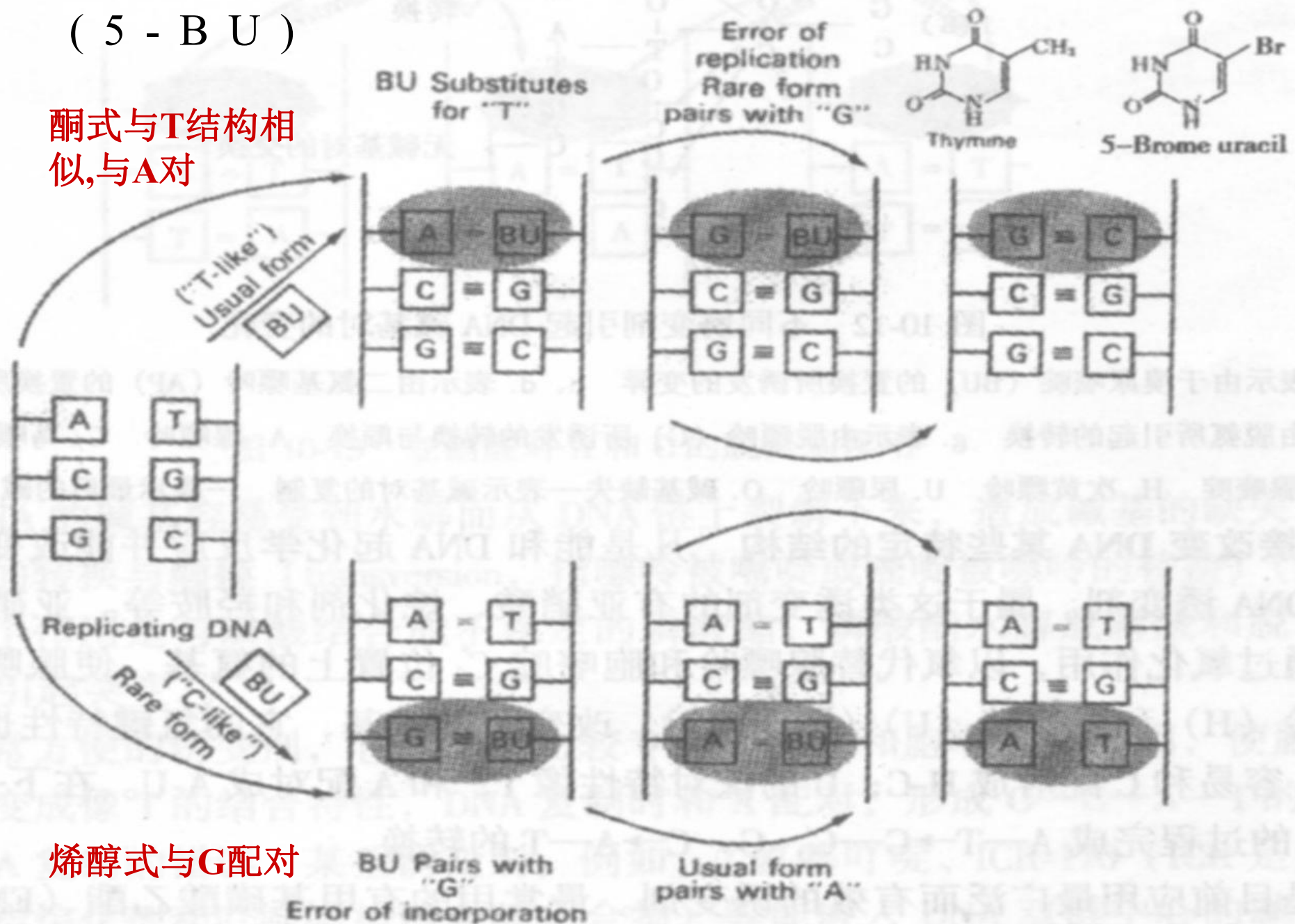


图 16-5 烷化剂EMS的诱变作用

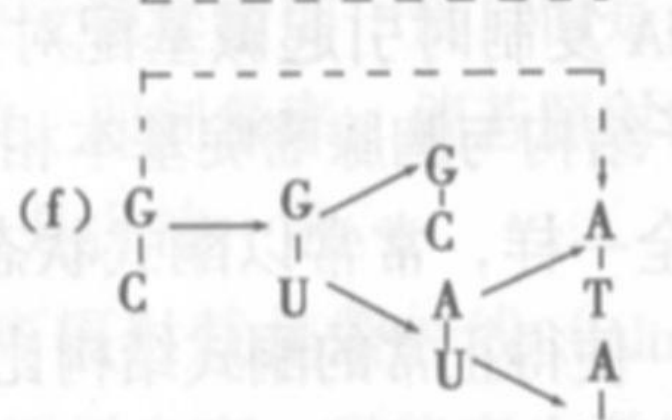
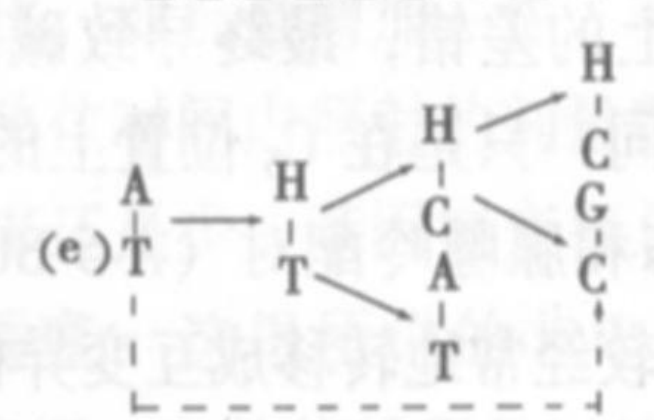
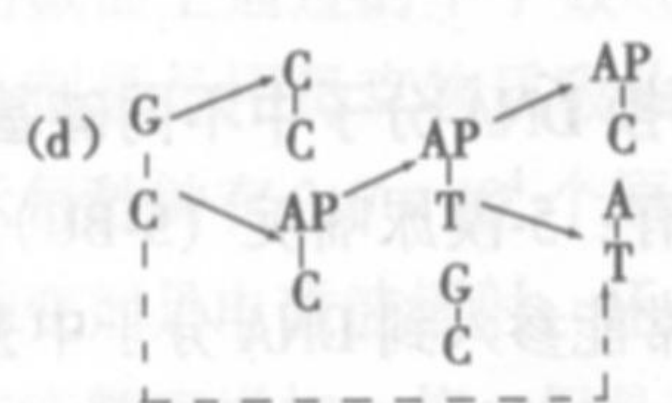
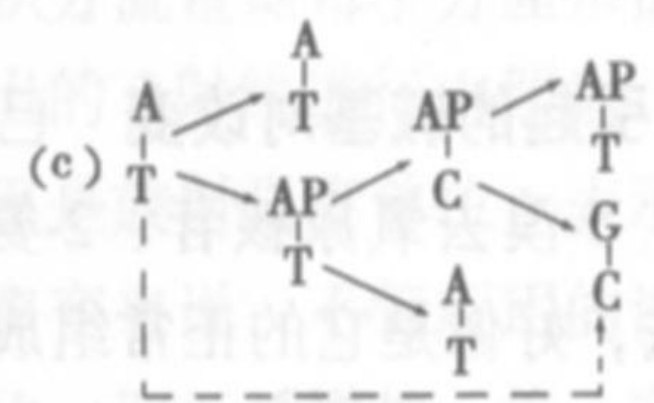
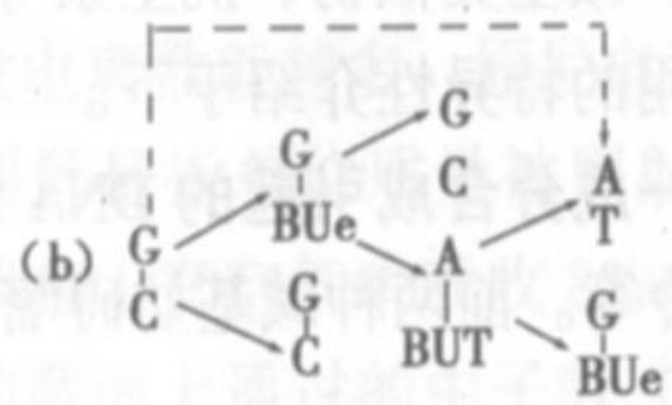
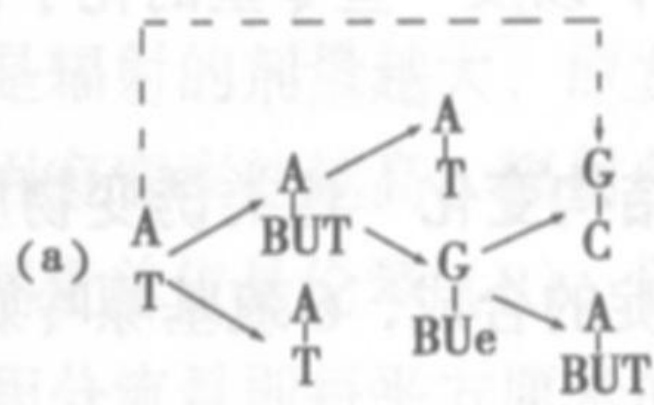
- A 鸟嘌呤的烷化及其所形成的7-乙基鸟嘌呤与胸腺嘧啶配对
- B 碱基配对行为改变导致碱基转换

5 溴尿嘧啶 (5 - B U)

酮式与T结构相似,与A对



烯醇式与G配对



三、转座因子诱变

移动遗传因子

- ❖ 上个世纪50年代初，McClintock发现了可以移动的遗传因子(transposable genetic elements)
- ❖ 这是遗传学发展史上一个重要的里程碑，McClintock因此而获得1983年的诺贝尔奖。

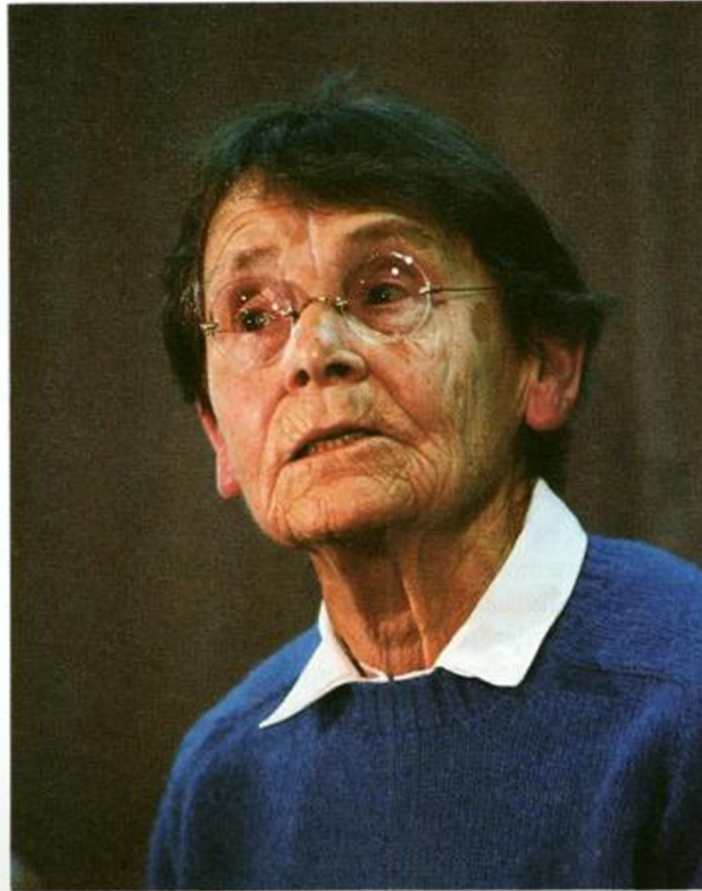
概 念

- ❖ 一些基因可以从染色体的一个基因座位转到另一个基因座位
- ❖ 又叫转座子 (transposon), 跳跃基因 (jumping genes)
- ❖ McClintock 叫它转座因子 (transposable elements)

.

Barbura McClintock

- 美国女遗传学家。
- 20世纪40年代开始研究Ac-Ds，花了20年时间。1983年被授予生理学及医学诺贝尔奖
- 终生没有结婚。

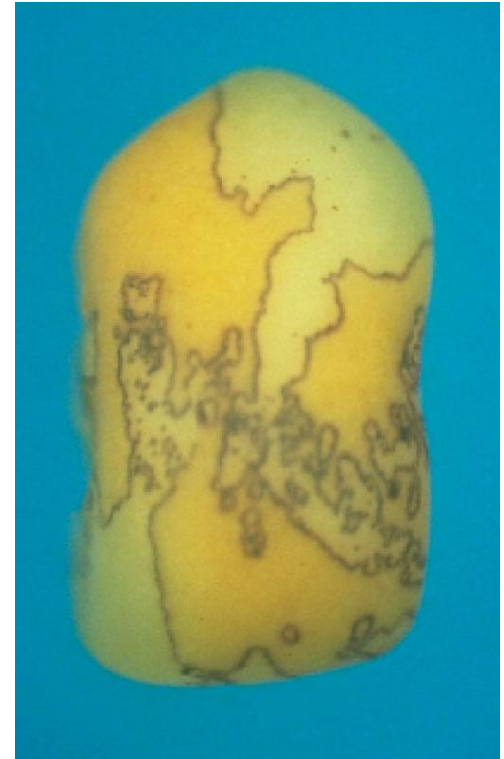


(一) 转座因子的发现

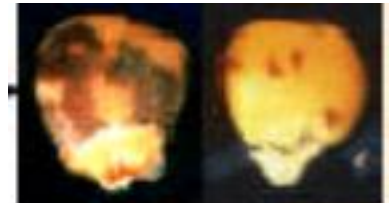
Emerson (1914) 在研究玉米果皮色素遗传时，发现一种特殊的突变类型→**花斑果皮**，产生宽窄不同，红白相间的花斑条纹的突变可以发生多次回复突变，产生在于突变基因的不稳定性，**但不知道原因**。

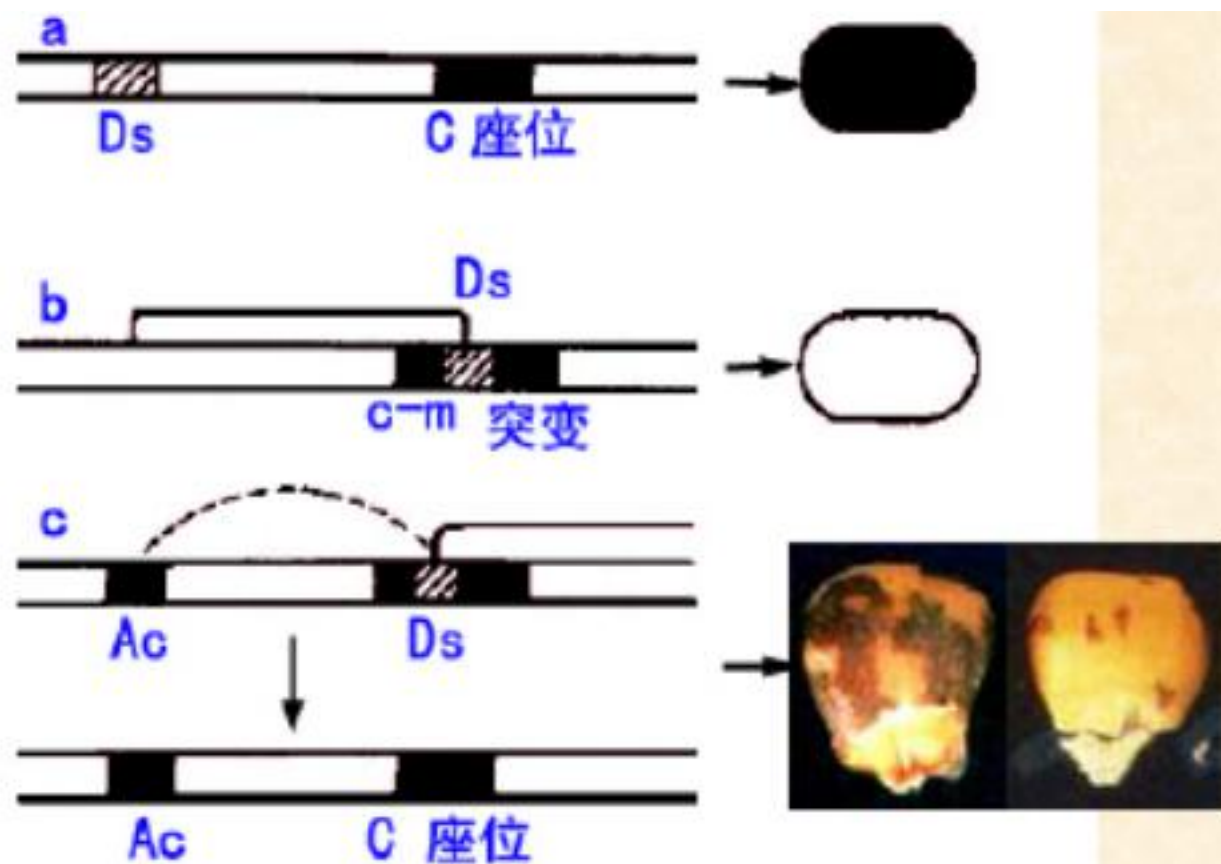


- ❖ 20世纪40年代初，McClintock开始研究玉米植株和糊粉层色素产生的遗传基础，她发现，色素的变化与一系列染色体重组有关。
- ❖ 她观察到，染色体的断裂或解离(dissociation)有一个特定的位点，命名为Ds。
- ❖ 但Ds不能自行断裂，受一个激活因子Ac(activator)所控制。Ac可以象普通基因一样遗传。但有时可以离开原来的座位，移动到同一染色体的另一个位置上，也可以移动到不同染色体上。



- 40年代初, *McClintock*开始研究玉米花斑糊粉层和植株色素产生的遗传基础,发现色素变化与一系列染色体重组有关。
- 染色体的断裂或解离(*dissociation*)有一个特定座位(*Ds*)。但*Ds*并不能自行断裂,受一个激活因子*Ac*(*activator*)所控制。
- *Ac*可以像普通基因一样进行传递,但有时表现很特殊,可以离开原座位,运动到同一个或不同染色体的另一座位。*Ds*也能移动,不过只有在*Ac*存在时才能发生。
- *McClintock*把*Ac*和*Ds*称为控制因子或转座因子“控制因子”假说。





玉米C座位控制因子突变

- a. 显性基因C产生有色糊粉层 b. Ds因子插入C座位，使C突变为c-m，使糊粉层无色 c. 在Ac存在时，可引起Ds在某些细胞转座，产生回复突变，故整个子粒呈现出在无色背景下散布着有色斑点

- 1961年Jacob和Momod发表乳糖操纵子模型和控制基因理论， *McClintock* “**控制因子**” **假说重新引起人们的注意**
- 60年代末期Shapiro在细菌中也发现了可转座的遗传因子后，转座因子被人们接受

(二) 转座子类型

1、DNA转座

- 复制型转座 (COPY AND PAST, 如TnA转座子家族 (Tn3, Tn1000), 转座酶, 解离酶)
- 非复制型转座 (CUT AND PAST, 如TN10, Tn5)
- 保守型转座 (每个核苷酸皆被保留, 其整合过程与 λ 的整合机制类似, 且转座酶与 λ 整合酶家族有关)

2、反转录转座子 (由RNA介导, 同过反转录酶将转座子RNA转变为cDNA, 再插入宿主基因组, 包括反转座子和反转录病毒, 只在真核生物中发现)

(三) 转座因子的结构特性:

I、原核生物的转座因子：

根据分子结构与遗传特性可以分为三类。

1. 插入因子（insertion sequence, IS）：

具有转座能力的简单遗传因子。

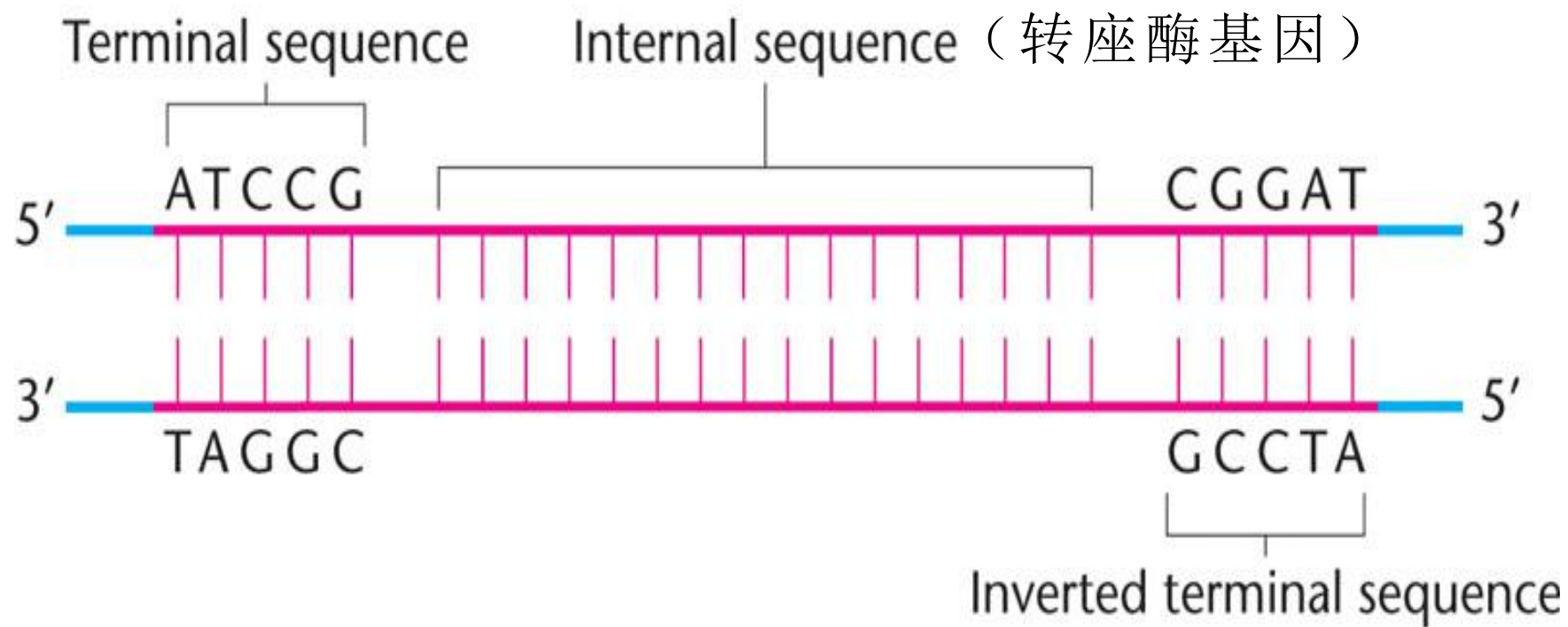
- IS因子只含有与转座有关的基因与序列。

长度一般小于2kb（768-5700bp），最小的插入序列，如大肠杆菌IS1 仅768bp。

- 共同特征是在其末端都具有一段反向的重复序列（inverted repeats, IR），其长度不一。

如IS10左边IR序列是17bp、右边是22bp

- 靶位点存在5-9bp的正向重复序列



2. 转座子 (transposons, Tn)

- 含转座有关基因和其他基因，如抗菌素抗性基因（IS因子+抗菌素抗性基因+IS因子，IS因子可以是反向重复构型或同向重复构型）（2000-25000bp）
- 两端具有插入序列
- 两端是反向重复序列
- 靶位点存在短的正向重复序列

如Tn3转座子

Tn3转座子

- ❖ 结构较复杂，长度约5000bp
- ❖ 末端有一对38bpIR序列
- ❖ 每个转座子都带有3个基因：

对氨苄青霉素抗性的 β -内酰胺酶(β -lactamase)基因，与转座作用有关的基因(TnpA和TnpR)

3. Mu噬菌体 (Mu)

- ❖ *E. coli*的温和噬菌体，溶源化后能起到转座子的作用
- ❖ 和转座子一样，Mu噬菌体也含有与转座有关的基因和反向重复序列
- ❖ Mu能够整合进寄主染色体，催化一系列染色体重排

II、真核生物的转座因子：

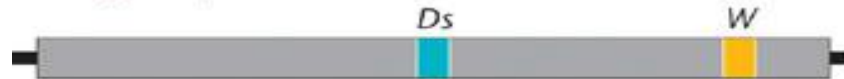
- ❖ 玉米籽粒色斑的产生
 - ❖ 果蝇复眼颜色的变异
 - ❖ 啤酒酵母接合的转换等
- 都与转座因子在染色体上的转座有关

Ac—Ds系统

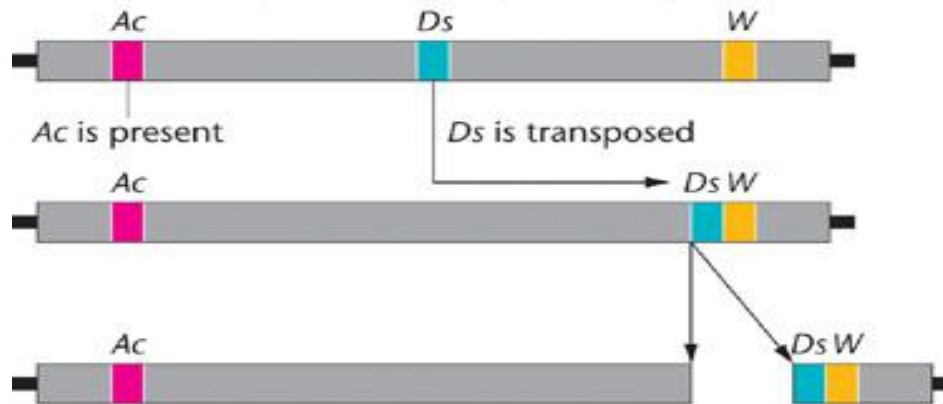
- **Ac:** 4563bp 两个编码序列，三个非编码区，1个TIR（末端倒位重复），长11bp
自主性转座子，末端的TIR是转座酶的识别位点
- **Ds:** 600-2000bp, 非自主性转座子，它的转位必须由Ac驱动，是自主性转座子的内部缺失或重排引起的变异类型。
- **Ds的TIR同Ac一样。**

(a) In absence of *Ac*, *Ds* is not transposable.

Wild type expression of *W* occurs



(b) When *Ac* is present, *Ds* may be transposed



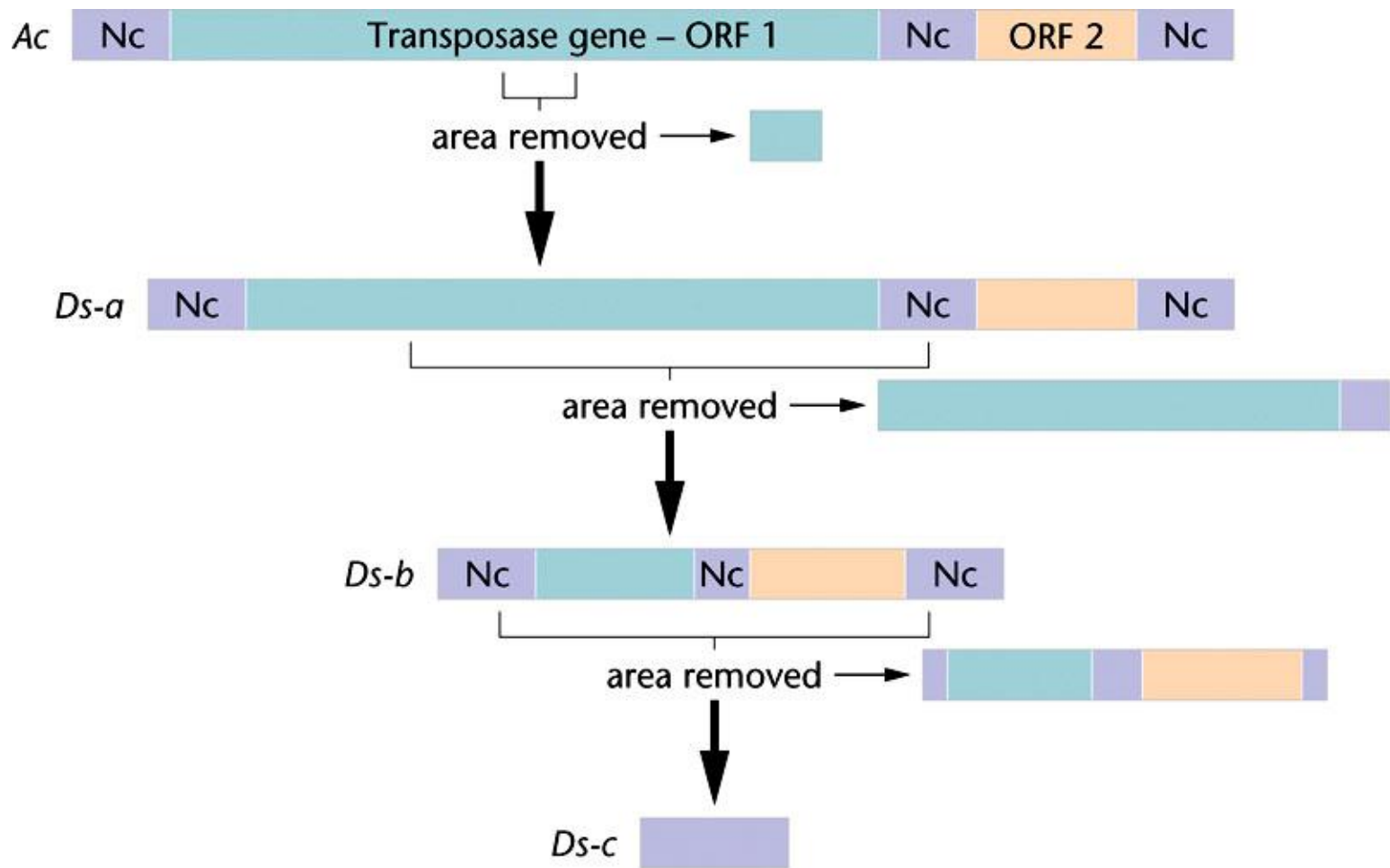
Chromosome breaks and fragment is lost
Expression of *W* ceases, producing mutant effect

(c) *Ds* can move into and out of another gene



Ds is transposed into *W* gene.
W gene is inhibited, producing mutant effect

Ds "jumps" out of *W* gene.
Wild-type expression of *W* is restored



Ds与Ac的关系

Table 3 | Transposons in the rice genome

	Copy no. ($\times 10^3$)	Coverage (kb)	Fraction of genome (%)
Class I			
LINEs	9.6	4161.3	1.12
SINEs	1.8	209.9	0.06
Ty1/ <i>copia</i>	11.6	14266.7	3.85
Ty3/ <i>gypsy</i>	23.5	40363.3	10.90
Other class I	15.4	12733.3	3.43
Total class I	61.9	71734.4	19.35
Class II			
hAT	1.1	1405.9	0.38
CACTA	10.8	9987.3	2.69
IS630/Tc1/ <i>mariner</i>	67.0	8388.3	2.26
IS256/ <i>Mutator</i>	8.8	13485.7	3.64
IS5/ <i>Tourist</i>	57.9	12095.8	3.26
Other class II	18.2	2703.6	0.73
Total class II	163.8	48066.6	12.96
Other TEs	23.6	6797.7	1.80
Total TEs	249.3	129019.3*	34.79

TE, transposable element.

* Total length; corrected for 2420.7 kb in overlaps of multiple, non-nested elements.

(三) 转座引起的遗传学效应

引起插入突变；

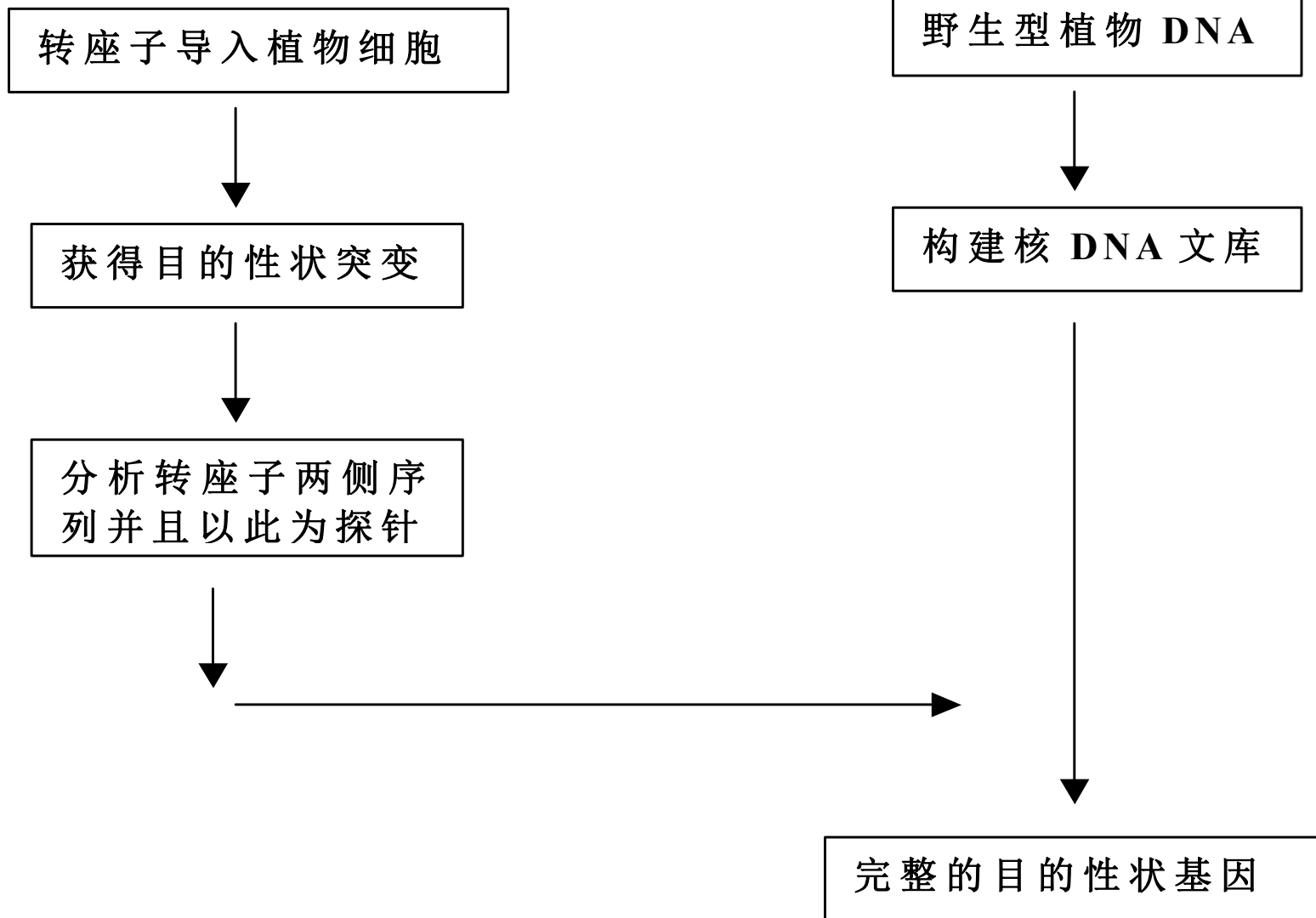
产生新的基因；

引起生物进化；

引起染色体畸变

(四) 转座因子的应用:

转座因子在细胞遗传、分子生物学和遗传工程等方面有**许多用途**，并可作为基因的标记克隆目的基因。现已利用玉米转座因子**克隆出**雄性不育、抗病等重要基因。



四、分子生物学诱变方法

- 基因编辑技术的发展历程

CRISPR/cas9

<https://wenku.baidu.com/view/663858cbfd0a79563d1e7269.html>

本章重点

- (1) 了解基因突变的概念，基因突变的一般特征；
- (2) 基因突变在生物进化过程和遗传学研究中的意义？
- (3) 筛选和鉴定基因突变的原理和一般方法；植物、人和红色面包酶基因突变的筛选与鉴定方法有何异同？
- (4) 基因突变的分子机理和生物界对有害突变的防护机制；
- (5) 物理诱变、化学诱变、分子生物学诱变方法的一般机理。
- (6) 基因座位、位点和等位基因和复等位基因概念，举例说明其区别

作业：

P125

3. 兔子毛色受3个复等基因控制：正常毛色基因 C 、喜马拉雅白化基因 Ch 和白化基因 Ca 。它们的显隐性关系为： $C>Ch>Ca$ 。试写出兔子有哪几种毛色基因型和表现型。

4. 下表所示三种硫胺素（thiamine）缺陷型的链孢霉突变株效应的可能前体化合物。请推测硫胺素的生物合成途径是什么。三种硫胺素的缺陷型在不同培养基上生长情况如下（+表示突变体能生长，-表示突变体不能生长）

生长于存在				
	基本培养基	噻唑	嘧啶	硫胺素
<i>thi-1</i>	-	-	-	+
<i>thi-2</i>	-	-	+	+
<i>thi-3</i>	-	+	+	+

5. 从某种培养细胞中分离出5个突变体，它们的生长都需要G化合物。已知细胞内几种化合物A、B、C、D、E的生物合成途径，并如下测试了这几种化合物能否支持每种突变体（1~5）生长：

		A	B	C	D	E	G
突变体	1	-	-	-	+	-	+
	2	-	+	-	+	-	+
	3	-	-	-	-	-	+
	4	-	+	+	+	+	-
	5	+	+	+	+	+	-

+ 表示突变体能生长
- 表示突变体不能生长

试问：（a）A、B、C、D、E、G六种化合物在生物合成途径中的先后次序是什么？

（b）每种突变体在这一生物合成途径的哪一点发生阻断？