



# 第五章 遗传及其分子基础

第一节 遗传学基本定律

第二节 基因的奥秘

第三节 遗传密码与蛋白质合成

第四节 基因表达的调控和DNA损伤的修复

第五节 人类基因组计划简介

- 生命通过繁殖而延续，繁殖是生命最基本的特征之一。通过繁殖，生物的基本特征信息由父方和母方传递给下一代，这种信息传递称为遗传。
- 1953 年，Watson 和 Crick 确立了DNA双螺旋模型，开创了遗传学乃至生命科学的新纪元。



# 第一节 遗传学基本定律

## 一、Mendel 的遗传学定律

1822年 出生于奥地利乡村

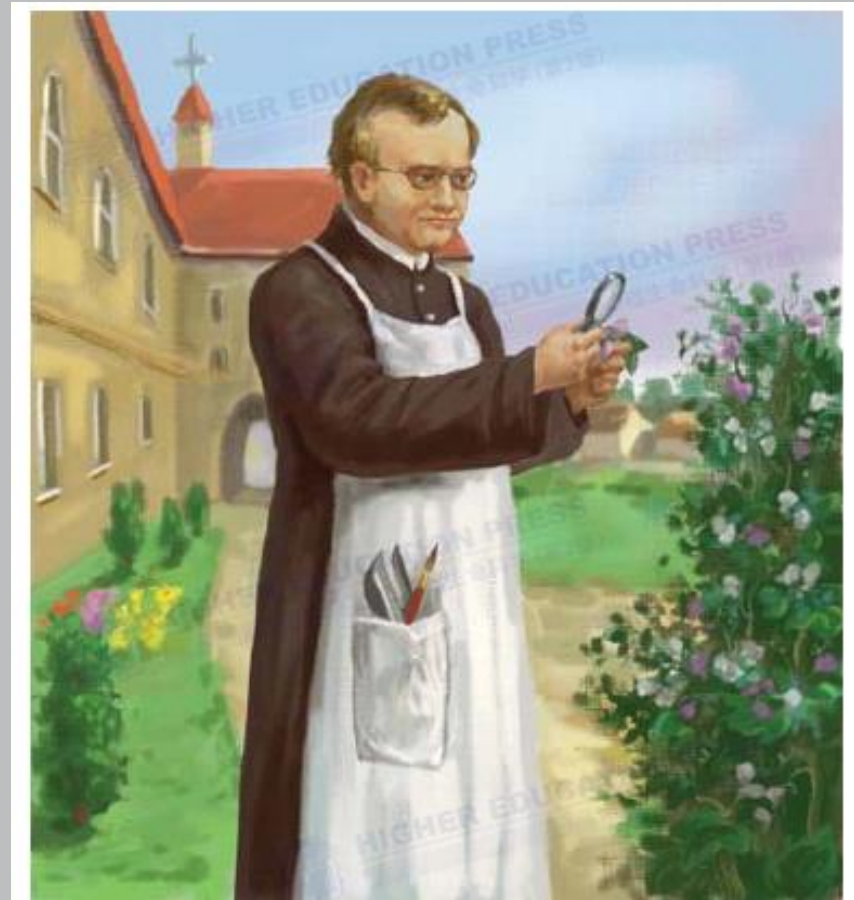
21岁 修道院进修

中学代课教师

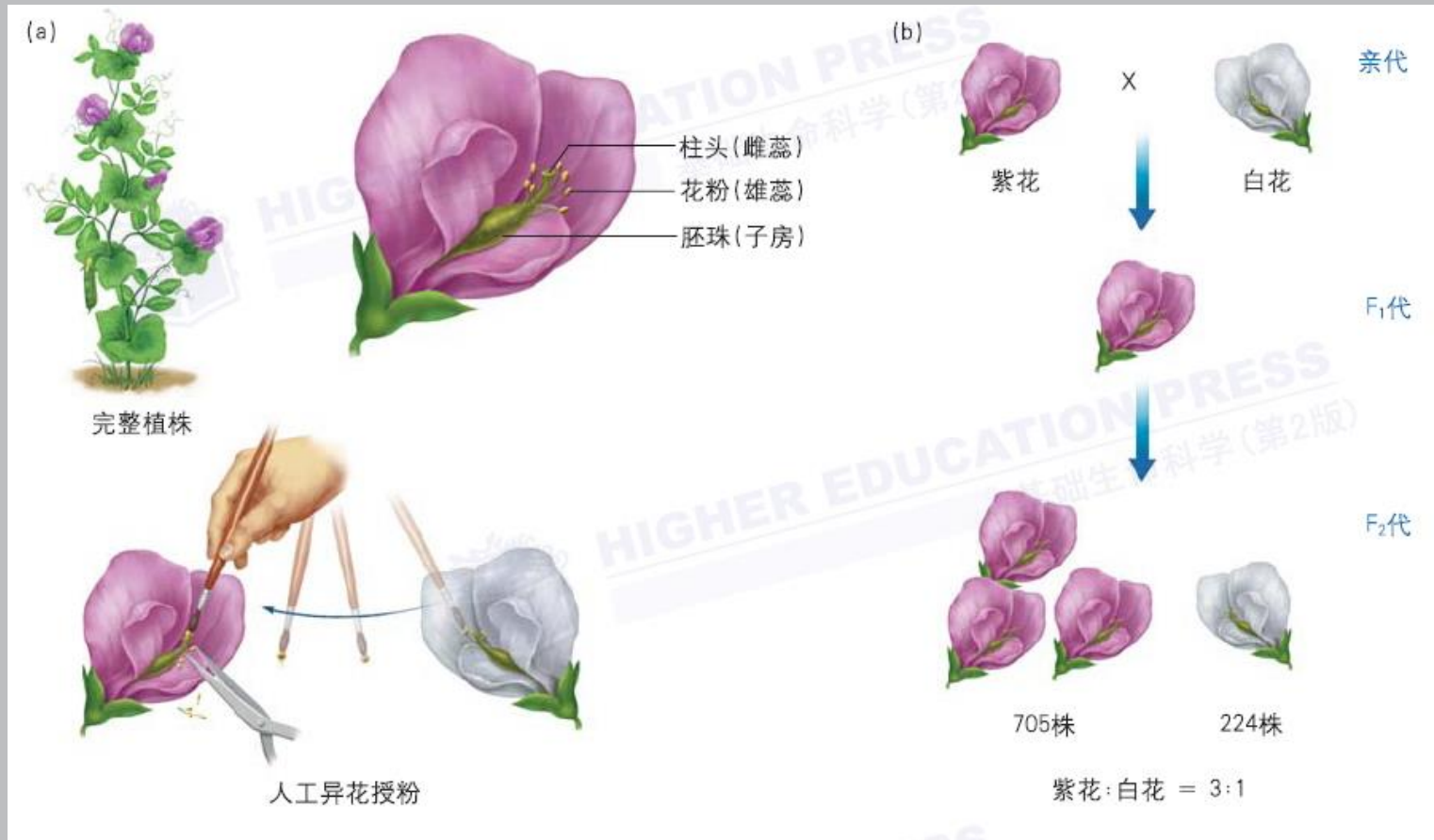
1851-1853 维也纳大学

大学毕业

在修道院的花园里，  
Mendel 进行豌豆的遗传育种  
研究获得了重要的成果。















- 对单个相对性状的亲代进行杂交：所有杂交产生的子一代 ( $F_1$ ) 都只表现一个亲代的性状。
- 让  $F_1$  代植株自花授粉产生子二代 ( $F_2$ )：有些植株表现显性性状、有些植株表现隐性性状，统计发现 3 : 1 的规律。



为什么Mendel选择豌豆作为实验材料能获得成功？



- Mendel按上述方法继续对多组相对性状分别进行杂交实验，总体上都体现了3：1的规律。
- Mendel推断，生物细胞中存在控制遗传性状的一对等位因子，这一对因子如果都是显性因子或隐性因子，则称为**纯合子**，如果一个是显性，一个是隐性，则称为**杂合子**。在每一个植株中，每一个相对性状都来源于两个相同的“等位基因”，显性基因使之表现为显性性状，纯合的隐性基因使之表现为隐性性状。

性状	显性性状	×	隐性性状	F <sub>2</sub> 代实验记录 显性:隐性	比率
花的颜色	 紫色		 白色	705:224	3.15:1
花的位置	 腋生		 顶生	651:207	3.14:1
植株高度	 高植株		 矮植株	787:277	2.84:1
豆荚形状	 饱满		 皱缩	882:299	2.95:1
种子颜色	 黄色		 绿色	6022:2001	3.01:1
种子形状	 圆形		 皱缩	5474:1850	2.96:1

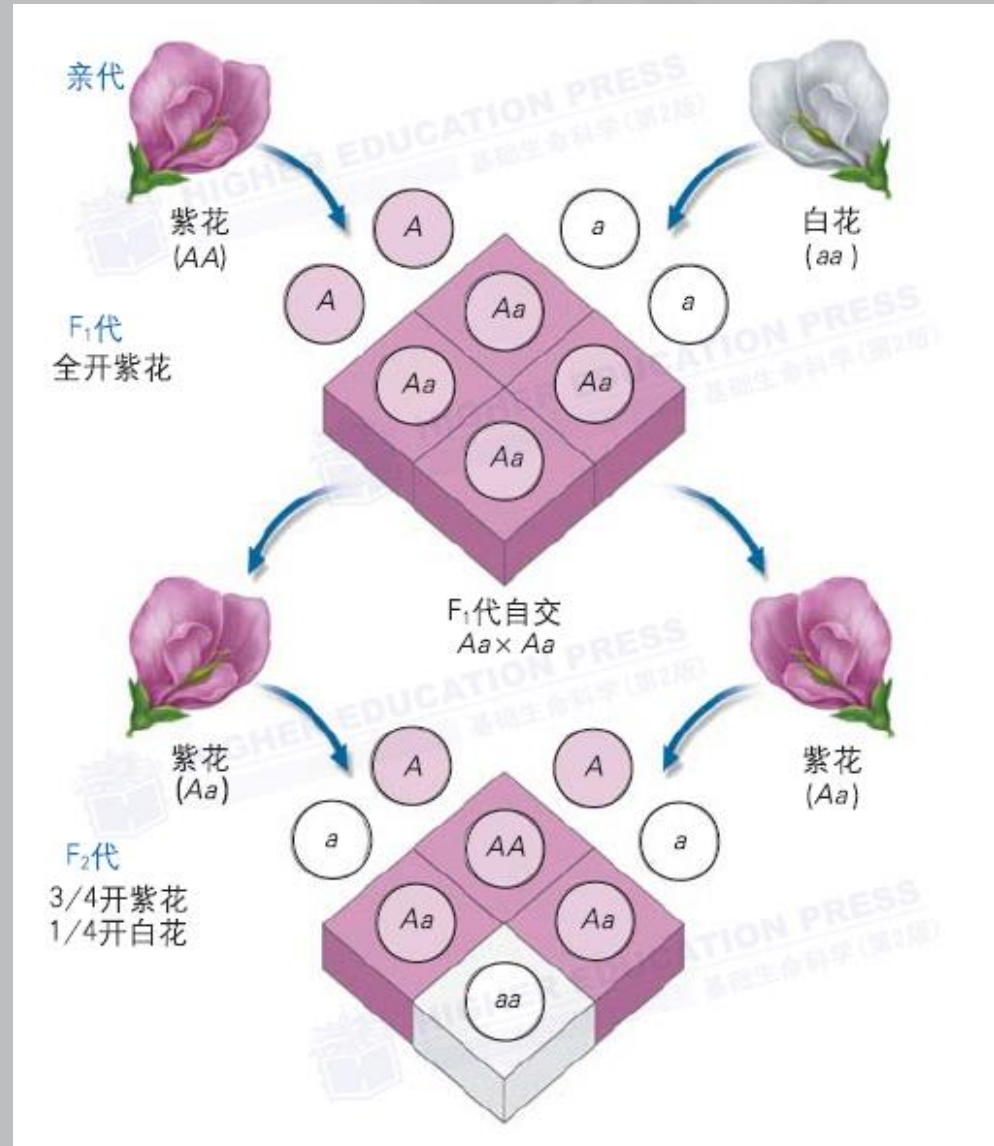
豌豆 6 组相对性状分别杂交实验结果

用等位基因分离定律解释豌豆杂交实验出现的3：1 现象

例如，紫花和白花这一对不同性状的杂交，紫花亲本产生花粉 $A$ 和卵 $A$ ，白花亲本产生花粉 $a$ 和卵 $a$ 。紫花亲本和白花亲本杂交产生的 $F_1$ 含有 $Aa$ 一对基因，因为 $A$ 为显性，表现为开紫花。

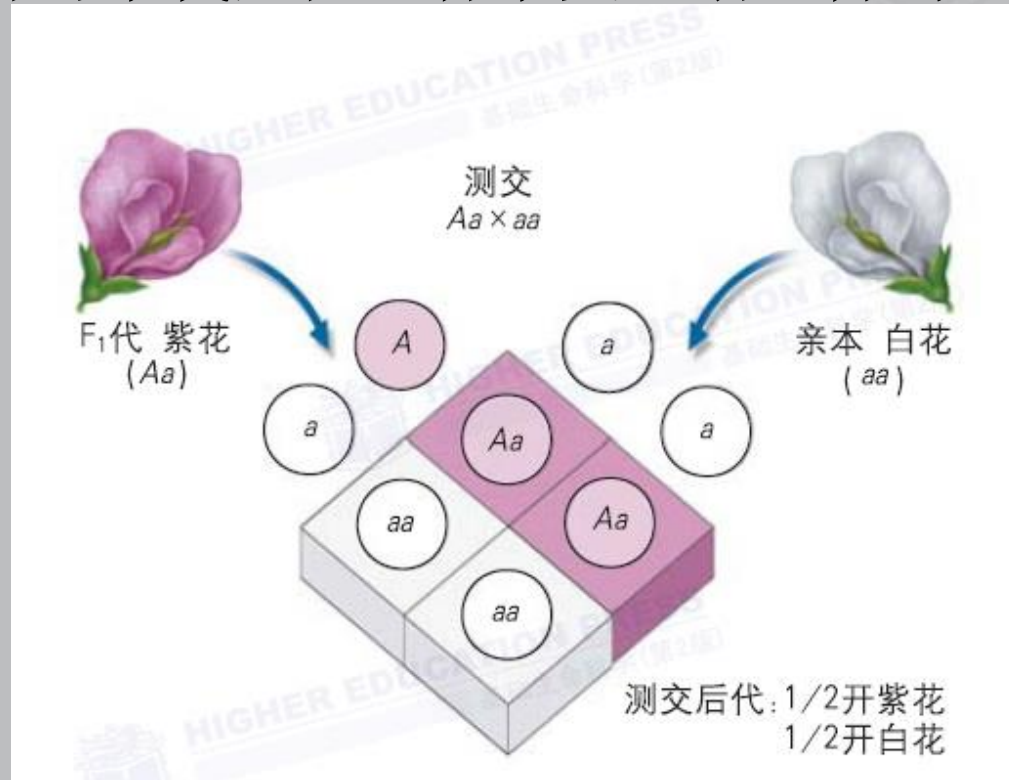
$F_1$  ( $Aa$ ) 可以产生两种花粉和两种卵，即花粉 $A$ 、花粉 $a$ 、卵 $A$ 、卵 $a$ 。它们之间以同样的概率组合，则可产生4种组合的 $F_2$ 后代，即 $AA$ 、 $Aa$ 、 $aA$ 、 $aa$ 。

$F_2$  开紫花的植株与开白花的植株之比为3：1。



- 利用测交实验方法，验证了推断的正确性。
- 用子一代杂种与亲代隐性纯种杂交，期望得到1：1的比例。

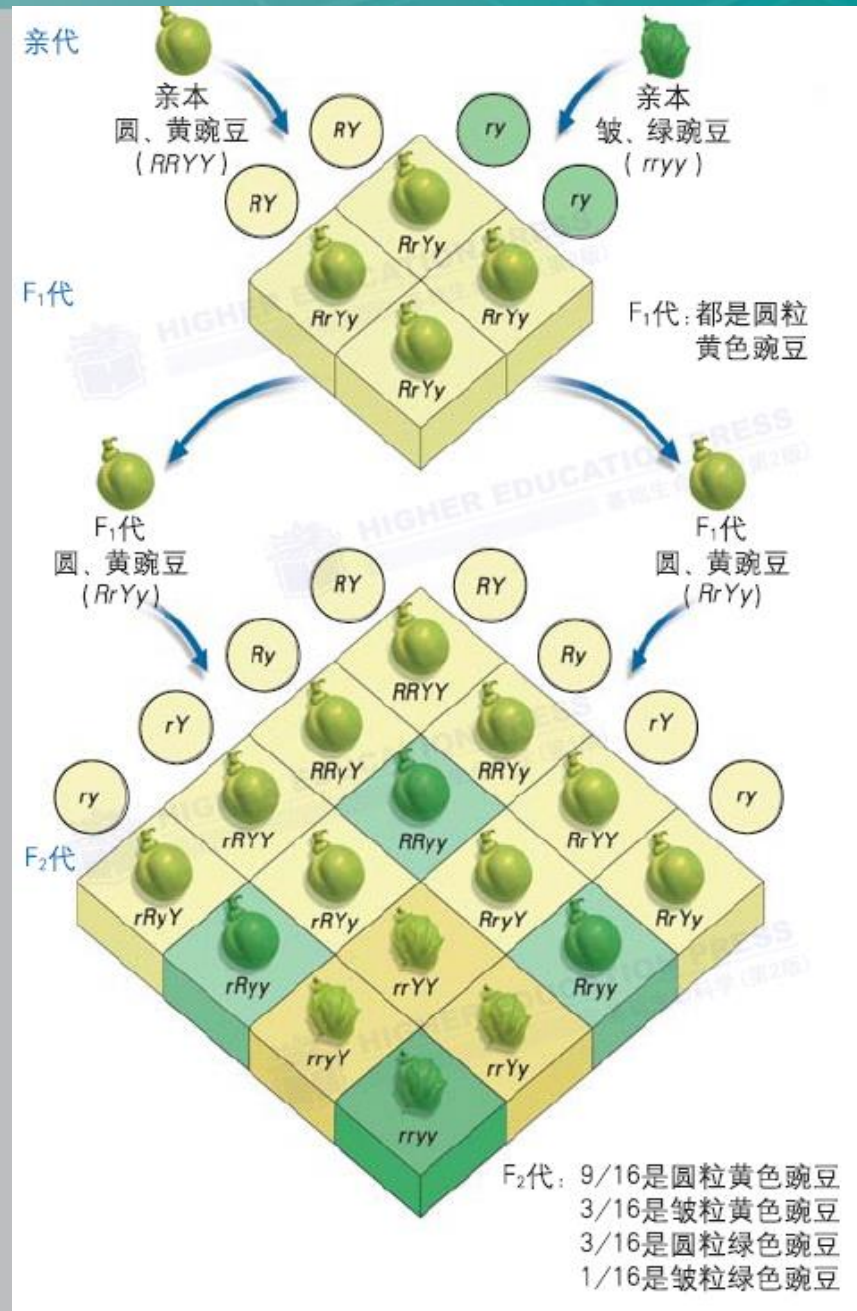
用等位基因分离定律预测豌豆测交实验结果



- 根据上述实验和分析，Mendel建立了遗传学第一定律，即“分离定律”：一对等位基因在形成配子时完全独立地分离到不同的配子中去，相互不影响。



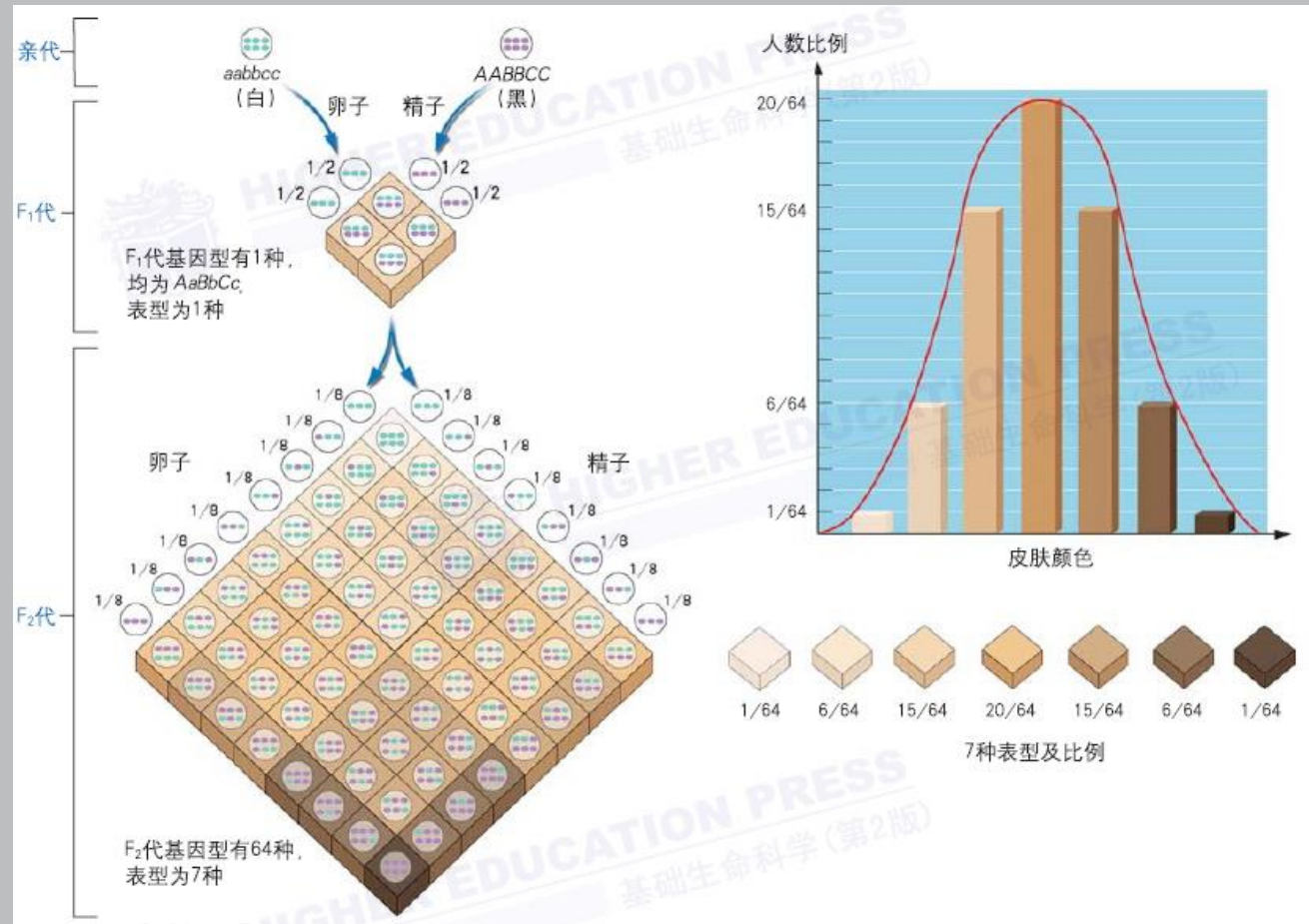
- Mendel进一步进行了两对相对性状杂交的遗传分析。
- Mendel由此推论得出“多对等位基因的独立分配和自由组合定律”。这个规律表明，当两对或更多对基因处于异质接合状态时，它们在形成配子时的分离是彼此独立不相牵连的，受精时不同配子相互间进行自由组合。





- Mendel遗传学定律准确地反映了一些有性生殖过程中遗传性状的传递规律，但并不能代表所有遗传因子表现的性状及遗传规律。
- 遗传规律具有多样性，Mendel遗传学定律的延伸和变化。

3个假设的等位基因产生出人类皮肤色素连续性变化的情况

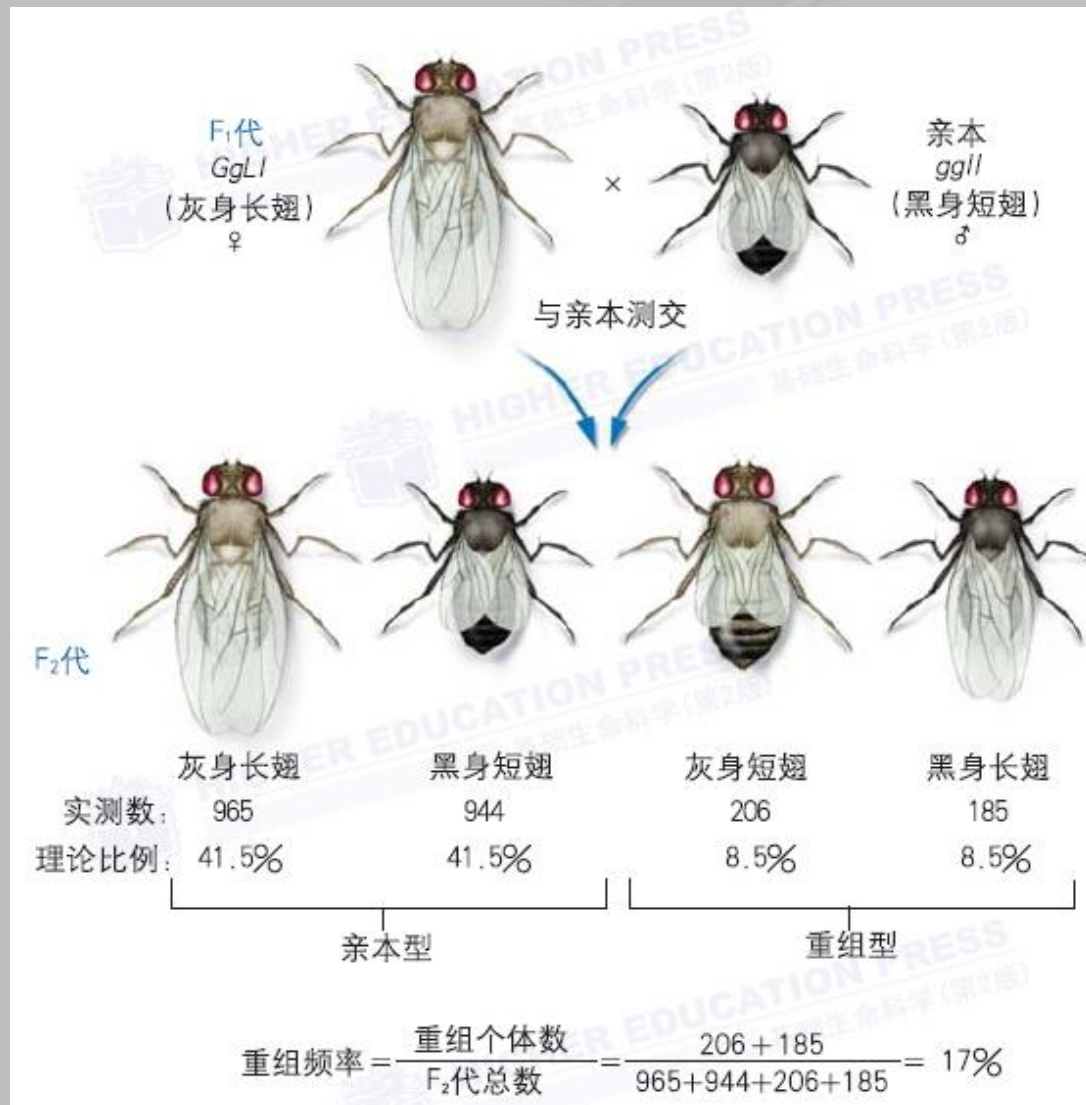


## 二、基因的连锁与交换

- 20世纪初，科学家们通过对细胞内染色体行为的研究，发现Mendel提出的遗传因子及其独立分离与自由组合规律与染色体的行为特性具有平行性。
- 遗传的染色体学说的建立，使人们重新认识到Mendel遗传学定律的重要意义。即：基因位于染色体上，成对的染色体及其位于染色体上的等位基因在细胞减数分裂时分离，独立分配到配子中，经过有性生殖过程中雌雄配子的结合，它们重新组合配对。
- 20世纪初，美国著名的遗传学家Morgan及其同事通过果蝇的杂交试验，确立了基因在染色体上的连锁和交换规律，被后人称为遗传学第三定律。

## ■ 基因连锁

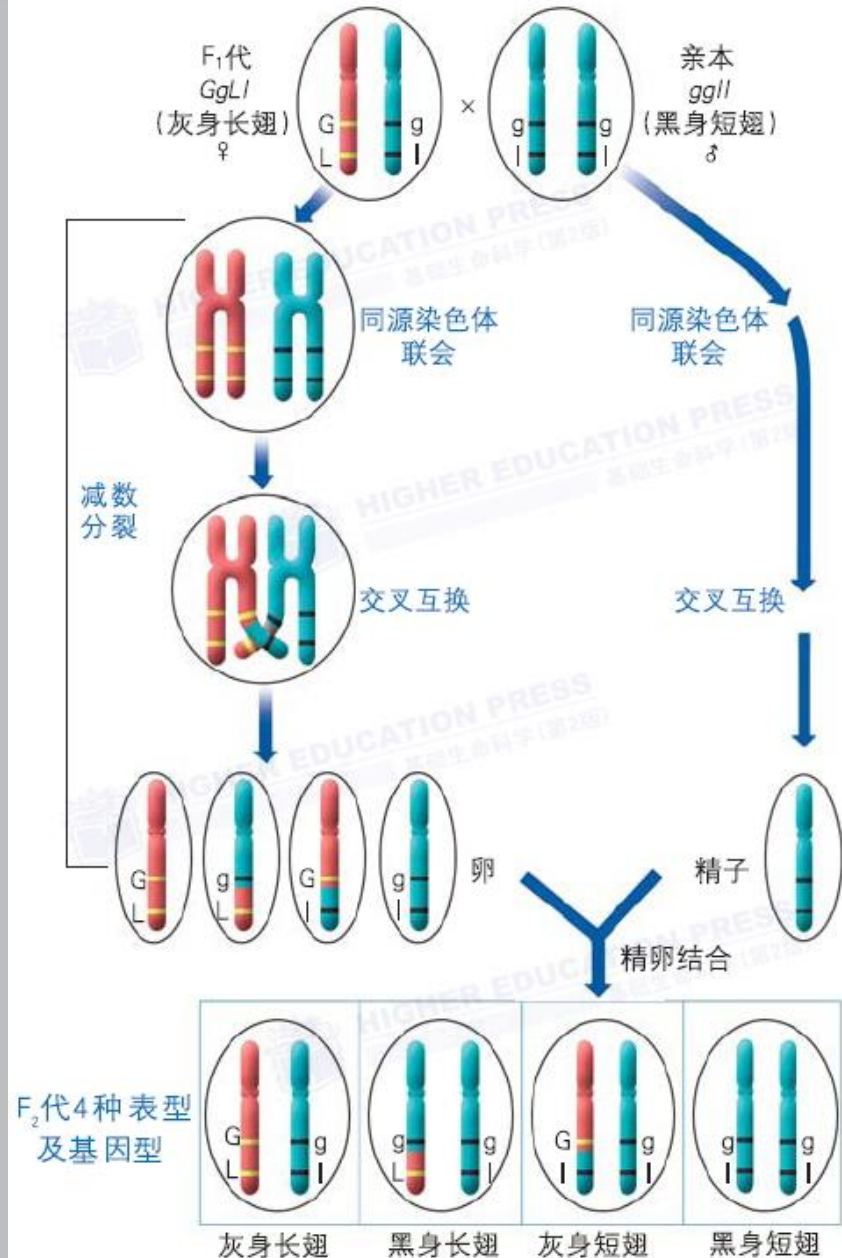
在染色体上灰身基因(*G*)与长翅基因(*L*)始终连锁在一起,黑身基因(*g*)与短翅基因(*l*)始终连锁在一起。 $F_1$ 代杂合子在形成配子时,这两对基因不能自由组合,原来两个位于同一染色体上的基因只能共同遗传而不能被拆开。灰身长翅和黑身短翅两亲本性状占测交后代的大多数且比例为1:1。



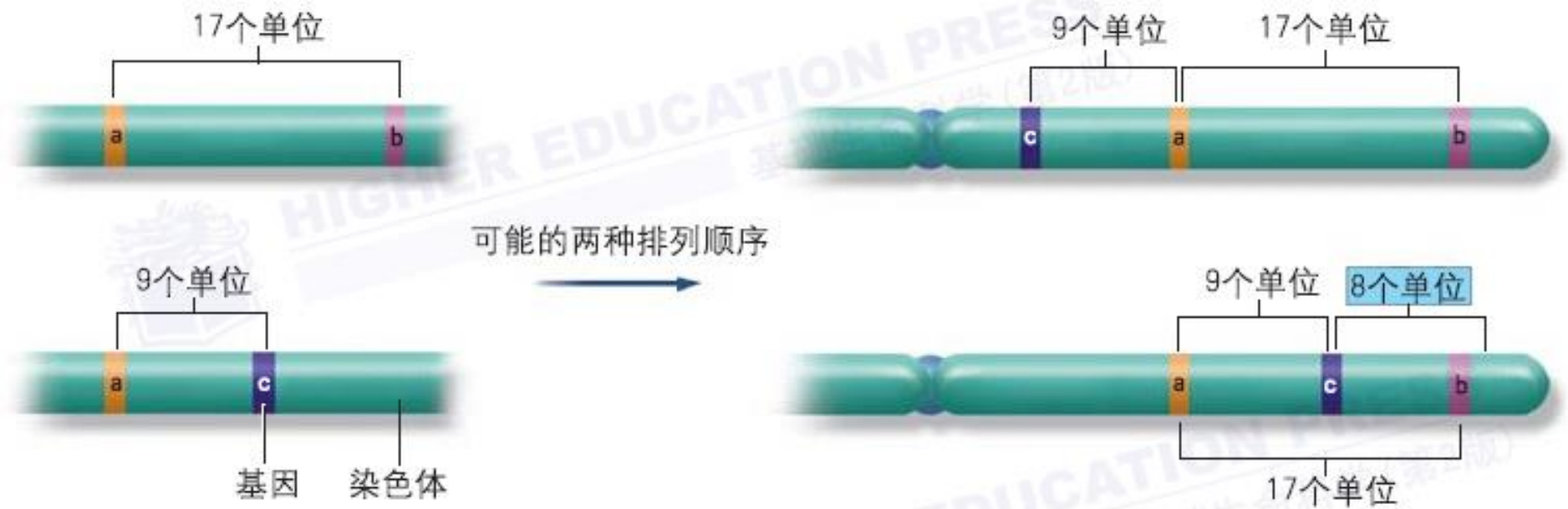
## 基因互换

■染色体上的连锁基因还可以发生交换。灰身和长翅基因（*G*和*L*）虽然原来定位在同一染色体上，但在减数分裂和配子形成过程中，同源染色体在配对时会发生同源染色体片段之间的相互交换，导致其上基因的重组。

染色体上各基因间的重组率与基因位点间的距离成正比，即两基因相距越远，发生交换的频率就越高。根据这一原理，Morgan和他的学生创建了3点测交法，对基因进行染色体上的定位。







## 基因定位与染色体作图

根据杂交实验中测得的基因重组率的数据并根据基因在染色体上的直线排列原理，对基因进行染色体上的定位。以重组率为距离画出的基因顺序图称遗传图谱，1%重组率作为1个图距单位，或称1 cM (centimorgan)。

### 三、性染色体和伴性遗传

- 与性别相关且形态特殊的一对同源染色体称为**性染色体**，一般用XY或ZW表示。生物中一般有X-Y型、X0型、Z-W型和单倍体-二倍体型4种**性别决定类型**，其中X-Y型是最为普遍的一种。
- 在性染色体上，除了含有决定性别的基因外，还带有与性别决定无关的基因，这些基因称为**性连锁基因**。性连锁基因的遗传称为**伴性遗传**。伴性遗传与常染色体遗传相比，具有和性别有关的特殊性质。
- 在生物体中，大多数性连锁基因定位在X染色体上。如**果蝇复眼颜色的遗传**是定位在X染色体上的基因伴性遗传。
- X连锁遗传病显示，这些伴性遗传的性状往往在男性中出现的机会比女性多。



X-Y 型 ♀ 44 + XX ♂ 44 + XY



X-O 型 ♀ 22 + XX ♂ 22 + X

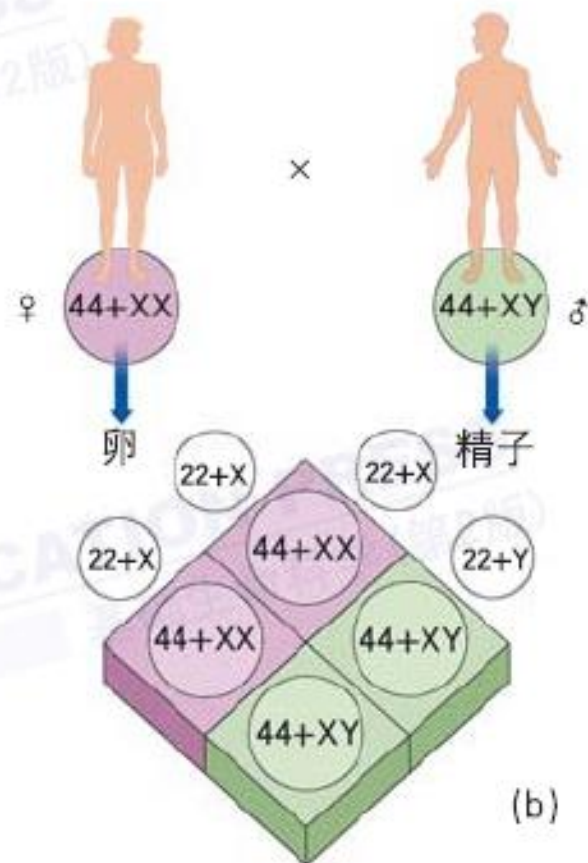


Z-W 型 ♀ 76 + ZW ♂ 76 + ZZ



单倍体-二倍体 型 ♀ 32(二倍体) ♂ 16(单倍体)

(a)



(b)

## 4种性染色体类型

返回

# 其它性别决定机制

## 基因决定性别

葫芦科的喷瓜: 决定性别的是三个复等位基因, 即 $aD$ 、 $a^+$ 、 $ad$ ; 其显隐关系为 $aD > a^+ > ad$ 。

$aD$ 基因决定发育为雄株;  $a^+$ 基因决定雌雄同株;  $ad$ 则决定发育为雌株。

性别的类型有5种基因型所决定:

$aDa^+$ 和 $aDad$ 为雄株;

$a^+a^+$ 和 $a^+ad$ 为雌雄同株;

$adad$ 为雌株;





# 其它性别决定机制

## 环境因素决定性别

### 1. 温度

乌龟卵：20-27°C 雄性， 30-35 °C雌性

鳄鱼： 30 °C及以下 全雌性， 32 °C雄性  
约占85%， 雌性仅占15%左右。

蝌蚪在20°C下发育，雌雄各半；在30°C下发育，全雄。

### 2. 光照

扬子鳄靠光照强弱来实现性别决定。巢穴建于潮湿阴暗的弱光处可孵化出较多雌鳄，巢穴建于阳光曝晒处，则可孵出较多的雄鳄。



# 其它性别决定机制

## 环境因素决定性别

### 3. 营养条件

多数线虫是靠营养条件的好坏来决定性别。

幼龄期侵入寄主体内，若营养条件差，就会失去1条X染色体，变为雄性染色体组成，发育为雄性成体。若营养条件好，则保留2条X染色体，发育为雌性成体。



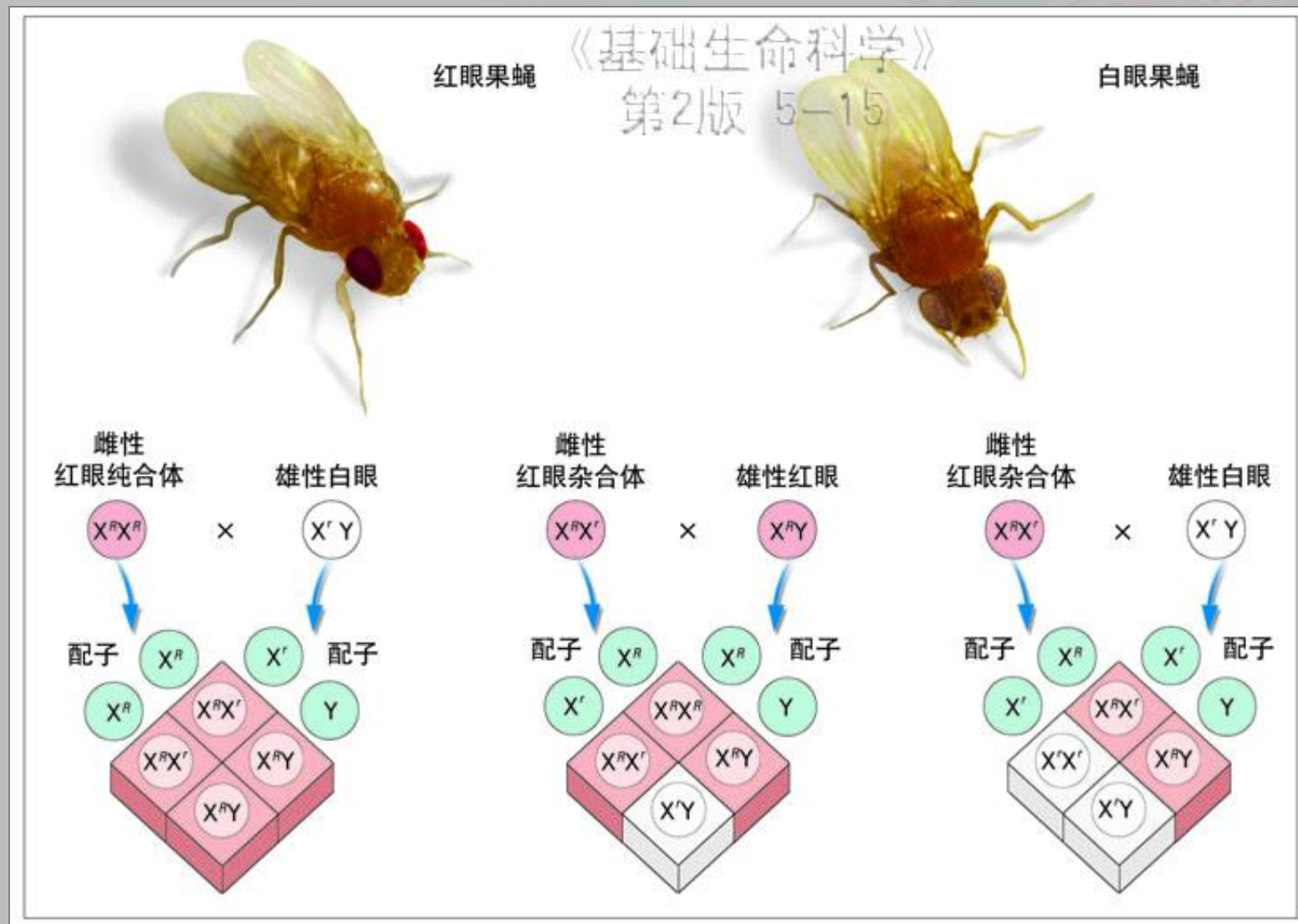
# 其它性别决定机质

## 环境因素决定性别

### 4. 激素

海生蠕虫后蛭，雌虫的身体前端有一分叉的长吻，吻部含有类似激素的化学物质，能影响幼虫性分化。当幼虫落到雌虫吻部，便发育成雄虫，没有落到雌虫吻部的幼虫则发育成雌虫。

牛一般是怀单胎的，若怀双胎时，两个胎儿的胎盘的绒毛膜血管相互连通。在双胎牛中，如果是一雄一雌，由于雄性的睾丸先分化，睾丸产生的雄激素通过绒毛膜血管流向雌性胎牛，使雌性胎牛的外生殖器表现为雄性。



果蝇复眼颜色的遗传是定位在X染色体上的伴性遗传。

返回



## 人的单个基因控制的可遗传性状

DOMINANT TRAITS



Freckles



Widow's peak



Free earlobe

RECESSIVE TRAITS



No freckles



Straight hairline



Attached earlobe

## 人的单个基因控制的疾病

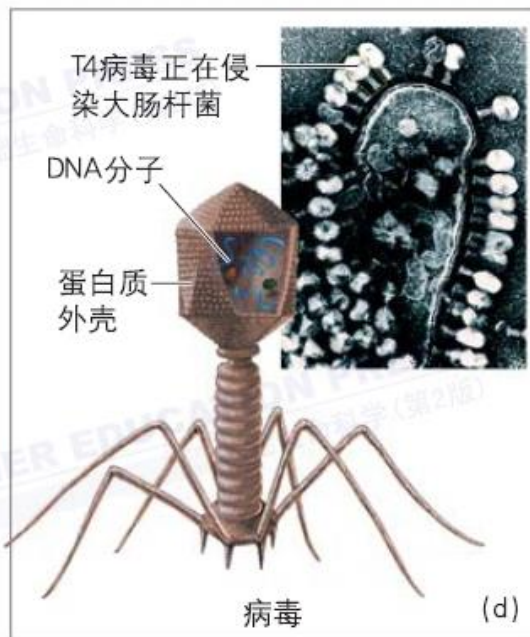
疾病（隐性基因）	症状
白化病	皮肤、毛发、眼睛黑色素少
囊肿性纤维化	肺、消化道、肝脏粘液多；容易感染；如果不治疗，年少死亡
苯丙酮尿症	血液中苯丙氨酸累积；正常皮素色素少；如果不治疗智力发育迟缓
镰刀型细胞贫血症	镰刀型红细胞；组织损伤
泰伊-萨克斯二氏病	脑细胞脂类累积；智力低下；眼瞎；童年死亡

疾病（显性基因）	症状
软骨发育不全	矮小
老年痴呆	精神衰退，晚年发作
亨廷顿病	精神衰退，动作不受控制，中年发作
高胆固醇血症	血液中胆固醇高，心脏病

## 第二节 基因的奥秘

### 一、基因是由什么物质组成的

- 在20世纪的前40年，困扰科学家的两个最基本的问题依然没有解决：①基因是由什么物质组成的？②基因是如何工作的？
- 在Mendel和Morgan时代，他们使用的实验材料主要是豌豆和果蝇等，它们都是一些非常复杂的多细胞生物，最初在人们不知道遗传基因是由什么物质组成的时候，不可能从这些复杂的生命形式中获得线索和证据。
- 后来，在对细菌和病毒这些极其简单的生命形式的研究中，科学家才发现了遗传物质的蛛丝马迹。事实再一次证明，从简单到复杂是科学的研究方法。



豌豆和果蝇是复杂的多细胞生物，而细菌和病毒是极其简单的生命形式，在对细菌和病毒的生命形式的研究中，科学家才发现了遗传物质的蛛丝马迹。



## 著名的肺炎链球菌实验

1928年, Griffith

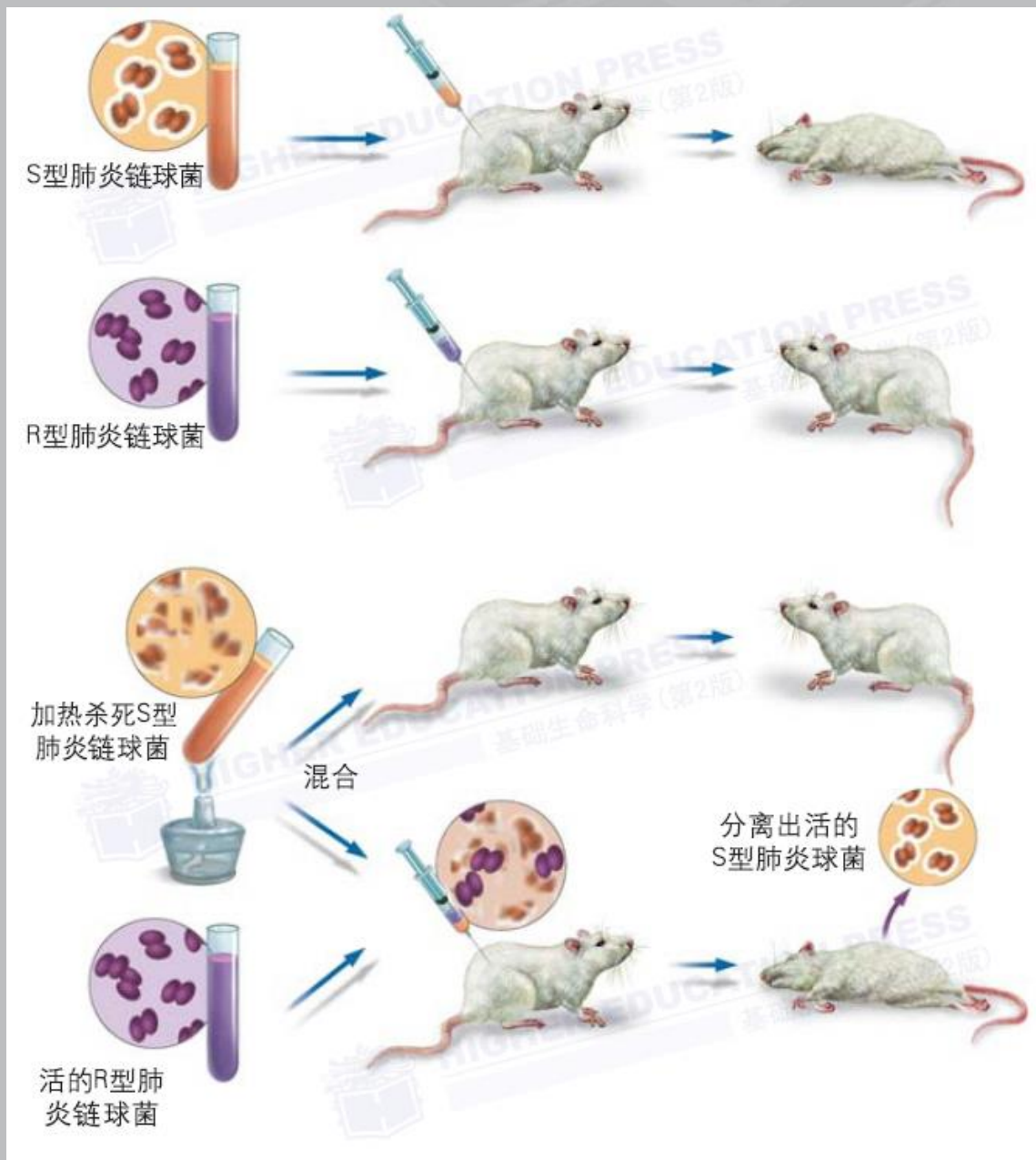
S型肺炎链球菌:

有荚膜, 菌落表面光滑

R型肺炎链球菌:

没有荚膜, 菌落表面粗糙

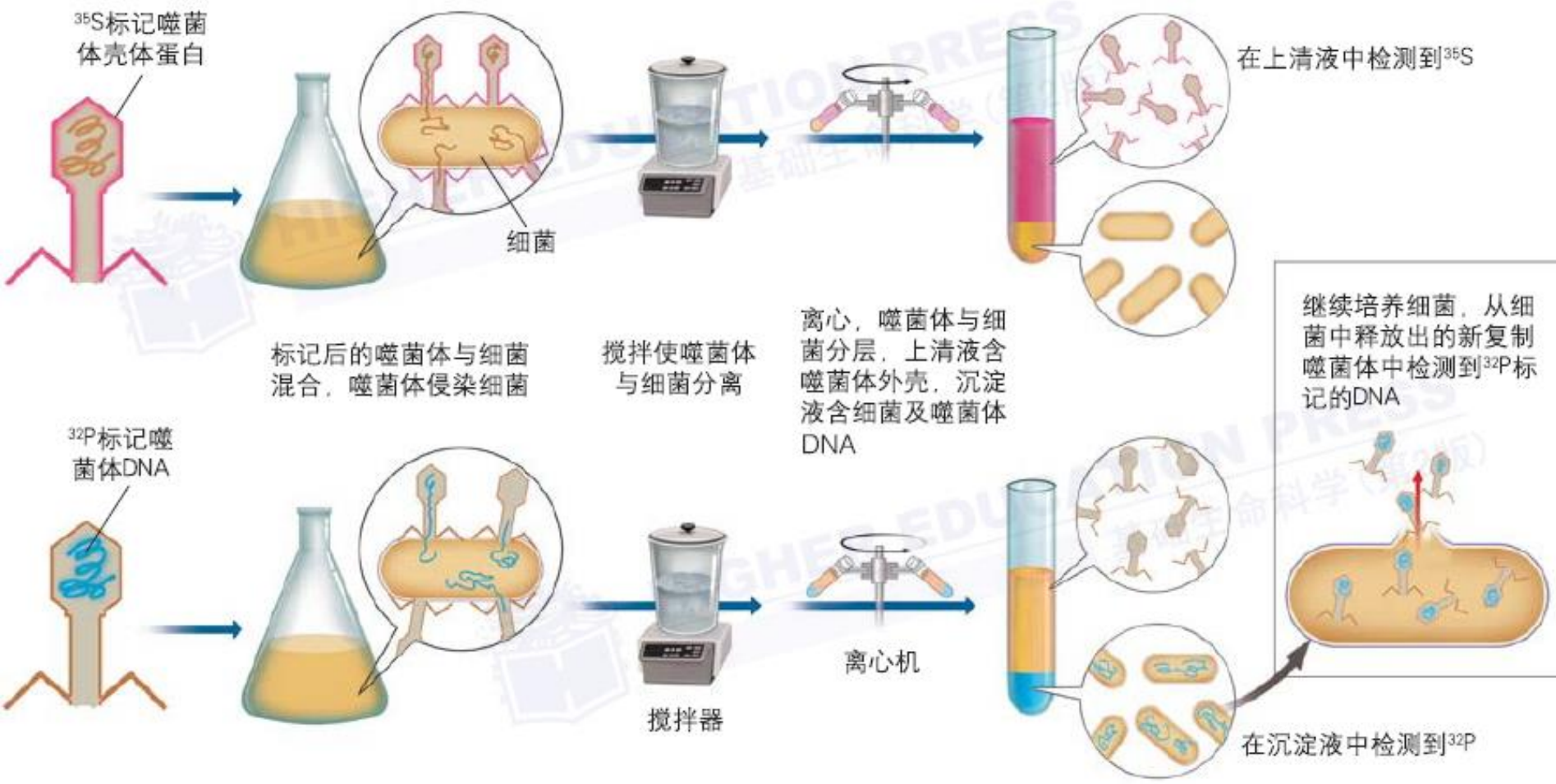
结果说明——?



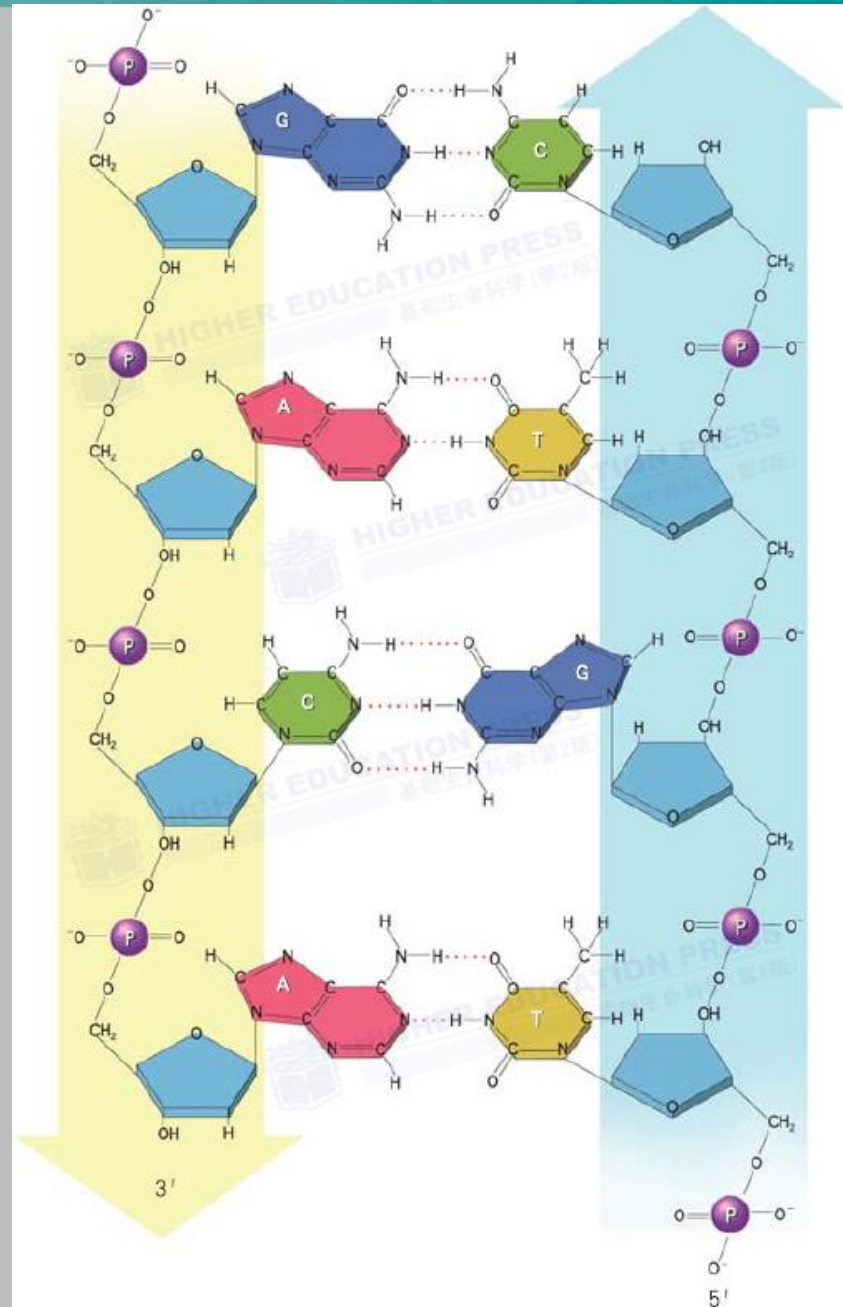
- 结果说明，加热杀死的S型肺炎链球菌中一定有某种特殊的生物分子或遗传物质，可以使无害的R型肺炎链球菌转化为有害的S型肺炎链球菌。
- 这种生物分子或遗传物质是什么呢？
  - 美国纽约洛克菲勒研究所的Avery。
  - 从加热杀死的S型肺炎链球菌中将各种生物化学成分如蛋白质、核酸、多糖、脂类等分离出来，分别加入到无害的R型肺炎链球菌中，
  - 结果发现，唯独只有核酸可以使无害的R型肺炎链球菌转化为有害的S型肺炎链球菌。
  - 1944年Avery等正式得出了结论：DNA是生命的遗传物质，蛋白质不是生命的遗传物质。

## ■ 更有说服力的噬菌体实验

- 1952年Hershey和Chase用专门感染细菌的病毒（噬菌体）为实验材料，利用放射性同位素标记完成了噬菌体实验。



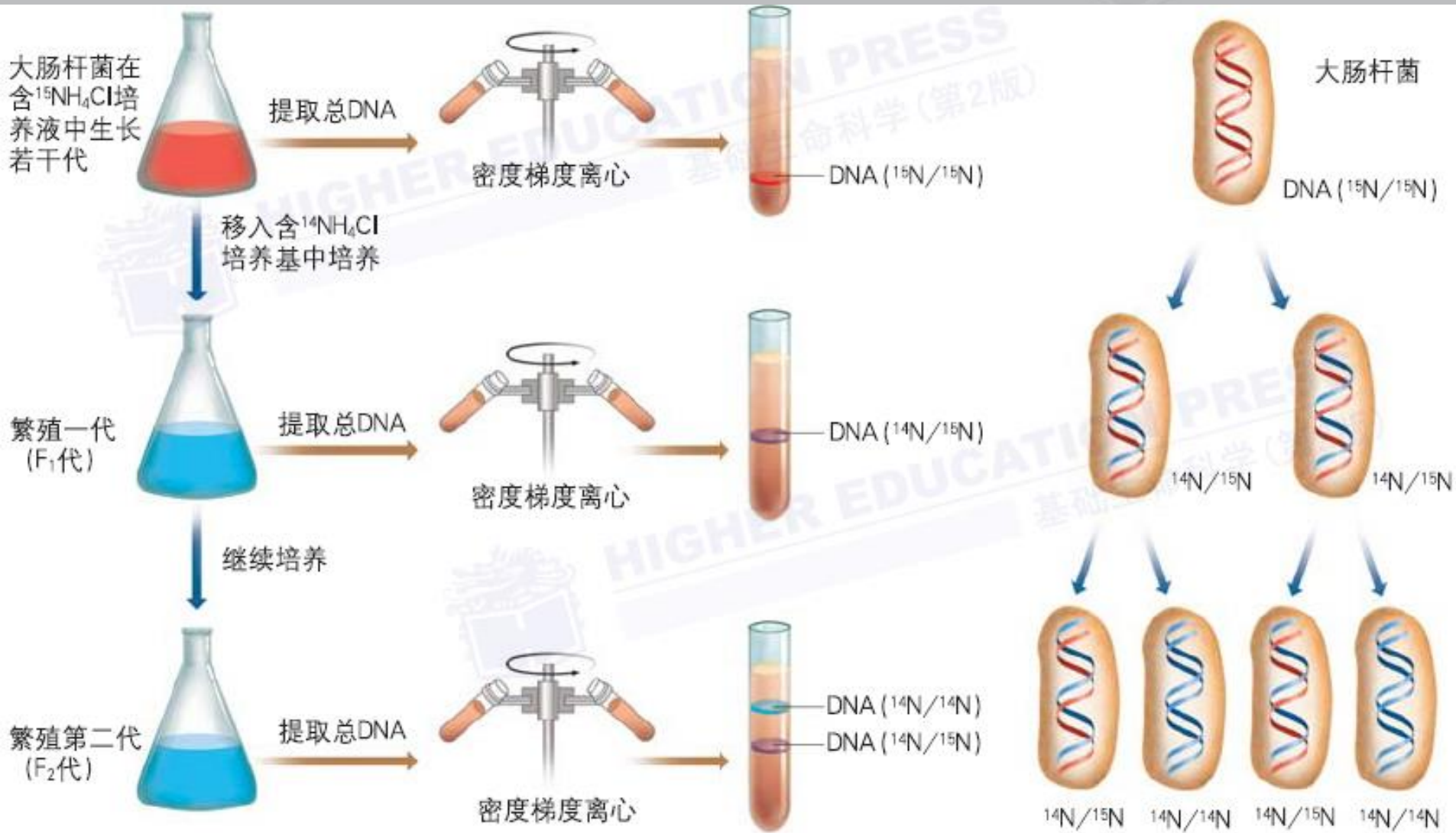
- Watson 和Crick 的DNA双螺旋结构理论奠定了生命遗传的分子生物学基础，标志着现代遗传学的开始。
- DNA分子是由两条脱氧核糖核酸长链互以碱基配对相连而成的螺旋状双链分子，连接的原则是A与T配对，G与C配对，两条链是互补的。由于碱基互补配对的高度精确性，在细胞分裂前DNA复制的时候，可以使贮藏在DNA分子中以4种核酸碱基编码的遗传信息得以稳定地向下一代传递。



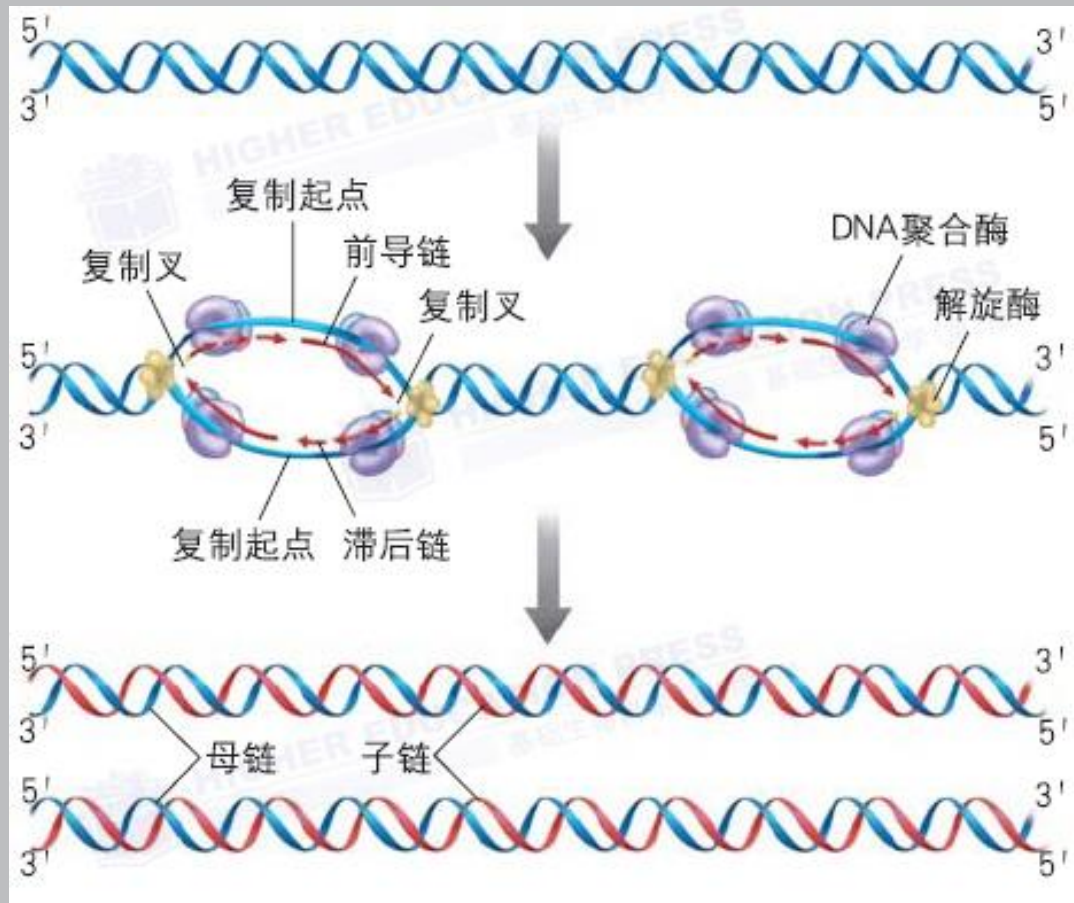


## 证明DNA半保留复制的同位素示踪实验。

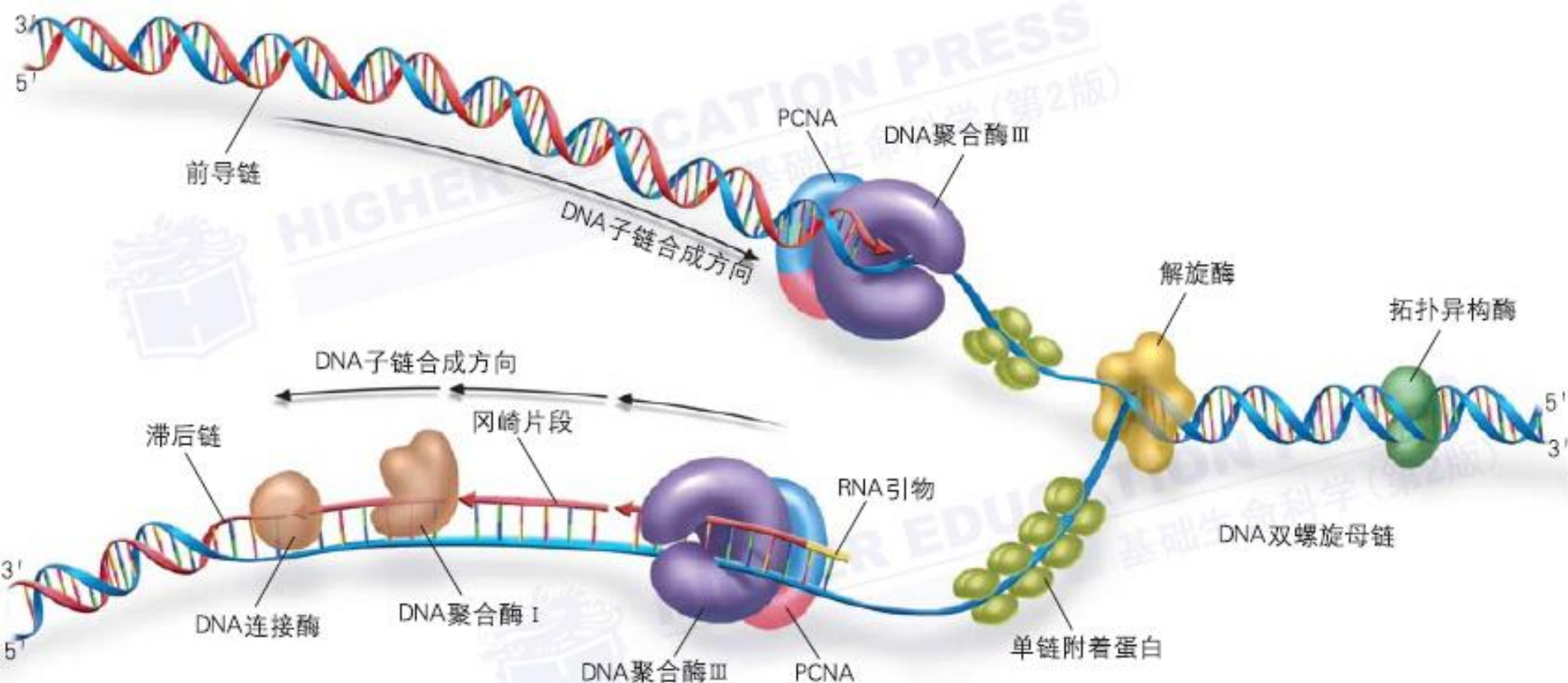
1958年，Matthew Meselson 和Franklin Stahl 设计了DNA合成的同位素示踪实验



■ DNA的复制发生在细胞周期的S期，在解旋酶的作用下，首先双螺旋的DNA可以同时在许多DNA复制的起始位点局部解螺旋并拆开为两条单链，如此在一条双链上可形成许多“复制泡”，解链的叉口处称为复制叉。



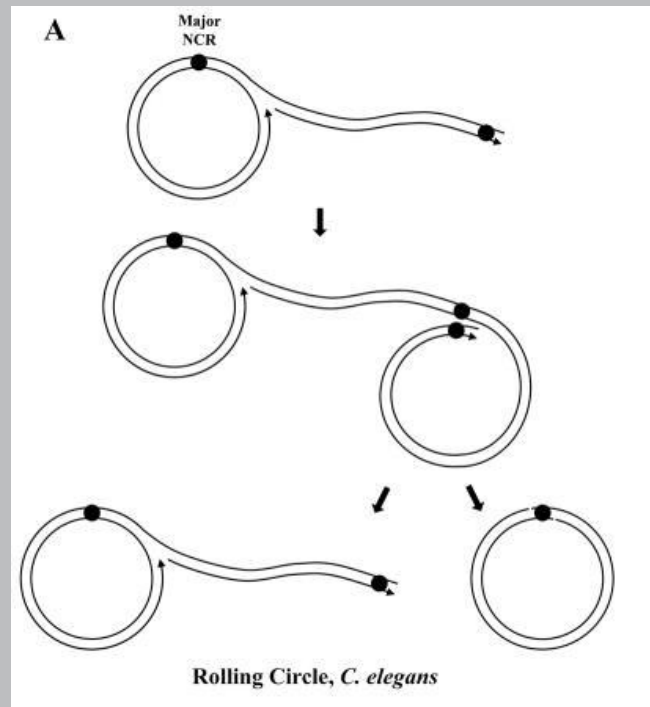
■ DNA 的复制总是由5' 向3' 方向进行。在亲代DNA解螺旋后的复制叉处，按照由5' 向3' 方向复制的原则，一条子链可以连续向着分叉处进行复制和延伸，而另一条子链则不能连续向着分叉处复制和延伸。因此，在DNA聚合酶的作用下，随着复制叉不断打开，先合成一段新的RNA短链，称为引物。在引物后再仍按5' 向3' 方向使游离的核苷酸加到新链的3' 端，这时的DNA的复制和延伸不是连续的，而是分段进行的，每合成的一小段片段称为冈崎片段。以后冈崎片段前的RNA引物被DNA短链取代，DNA连接酶又使冈崎片段连接成为连续的新链。



**DNA复制是半不连续复制。**



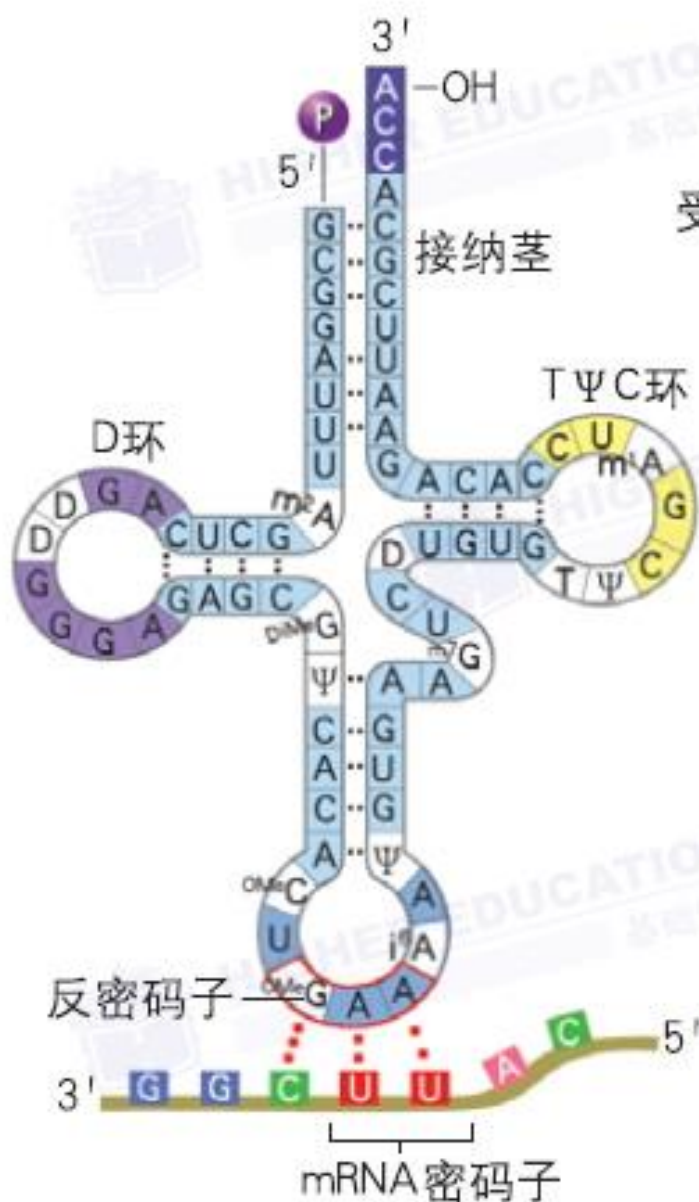
- 真核生物DNA的复制有多个特定的复制起点，原核生物（环状双链DNA）只有单个复制起点。例如，某种噬菌体的环状DNA只有一条链，当它进入宿主后，在引物酶和DNA聚合酶III的作用下，产生一条互补的新链，然后以这个双链环状DNA为模板，再形成新的单链DNA分子。噬菌体DNA的这种复制方式被称为滚环复制（rolling-circle replication）。



### 三、RNA的组成和作用

- RNA是核糖核酸的缩写，它与脱氧核糖核酸（DNA）的主要差别在于：
  - （1）RNA大多是单链分子；
  - （2）含核糖而不是脱氧核糖；
  - （3）4种核苷酸中，不含胸腺嘧啶（T），而是由尿嘧啶（U）代替了胸腺嘧啶（T）。
- 细胞中主要有3种RNA，即信使RNA（mRNA）、核糖体RNA、（rRNA）和转运RNA（tRNA）。
- 在真核生物中由DNA遗传信息控制的蛋白质合成涉及两个基本过程：第一步，DNA的遗传信息转录到mRNA中，发生在细胞核中，转录与DNA的复制过程大致相同；第二步，将mRNA的信息翻译成蛋白质的氨基酸序列，在细胞质中进行。

- mRNA是遗传信息的携带者。它在细胞核中转录了DNA上的遗传信息，再进入细胞质，作为蛋白质合成的模板。原核细胞与真核细胞mRNA的主要区别：①原核细胞mRNA的5'端有无帽子结构。②真核细胞mRNA的3'端有多聚腺苷酸结构。
- tRNA局部成为双链，在其3'、5'端的相反一端的环上具有由3个核苷酸组成的反密码子。tRNA的反密码子在蛋白质合成时与mRNA上互补的密码子相结合。tRNA起识别密码子和携带相应氨基酸的作用。tRNA的二级结构都呈三叶草形。



受修饰的核苷酸:

$m^2A$  (2-甲基腺嘌呤)

$m^1A$  (1-甲基腺嘌呤)

D (二氢尿嘧啶)

OMeG (2'-O-甲基鸟嘌呤)

OMeC (2'-O-甲基胞嘧啶)

T (胸腺嘧啶核糖核苷)

Ψ (假尿嘧啶)

$i^6A$  ( $N^6$ -异戊烯基腺嘌呤)

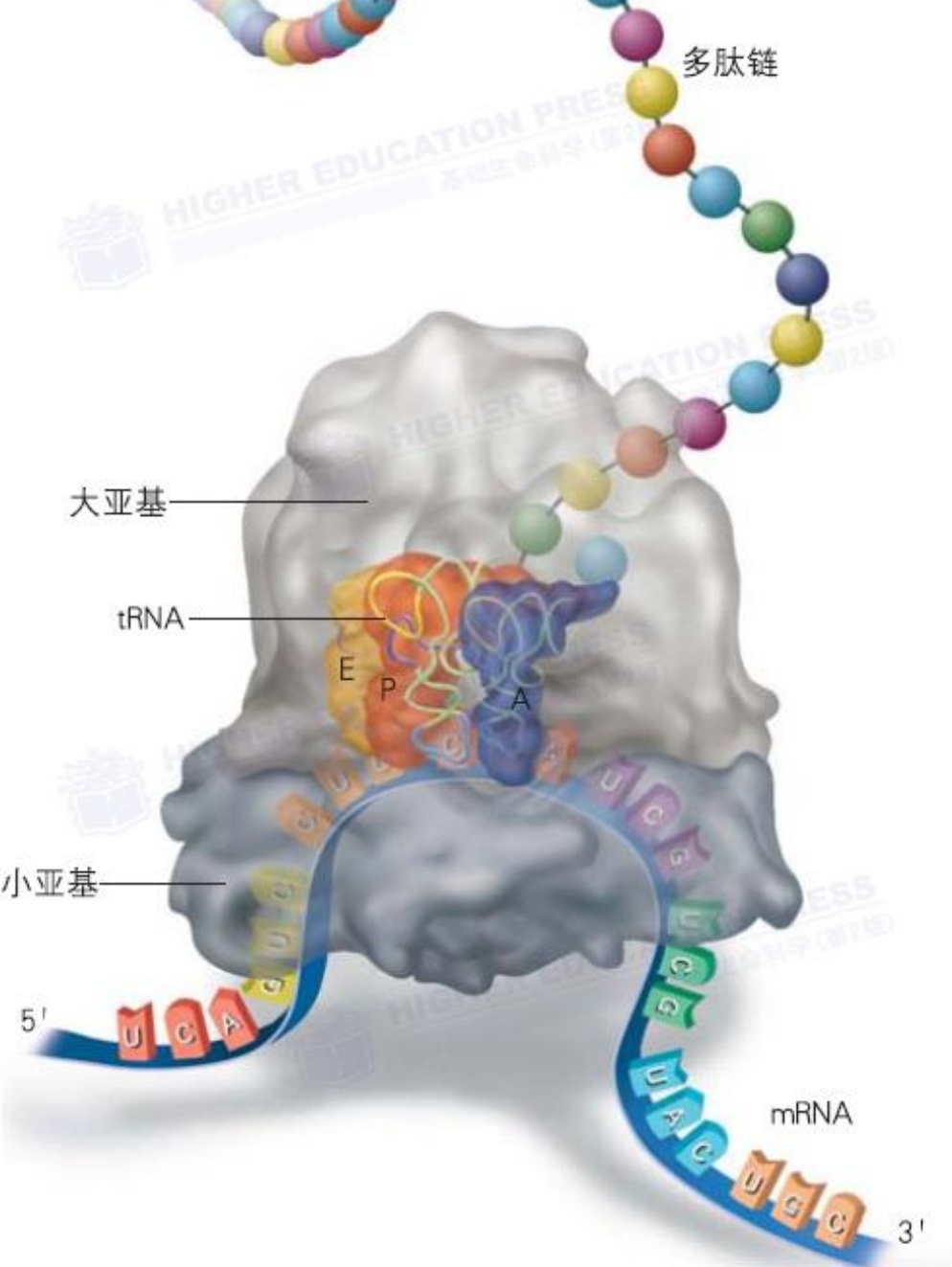
DiMeG (二甲基鸟嘌呤)

$m^7G$  (7-甲基鸟嘌呤)

**tRNA  
和反密  
码子**

返回





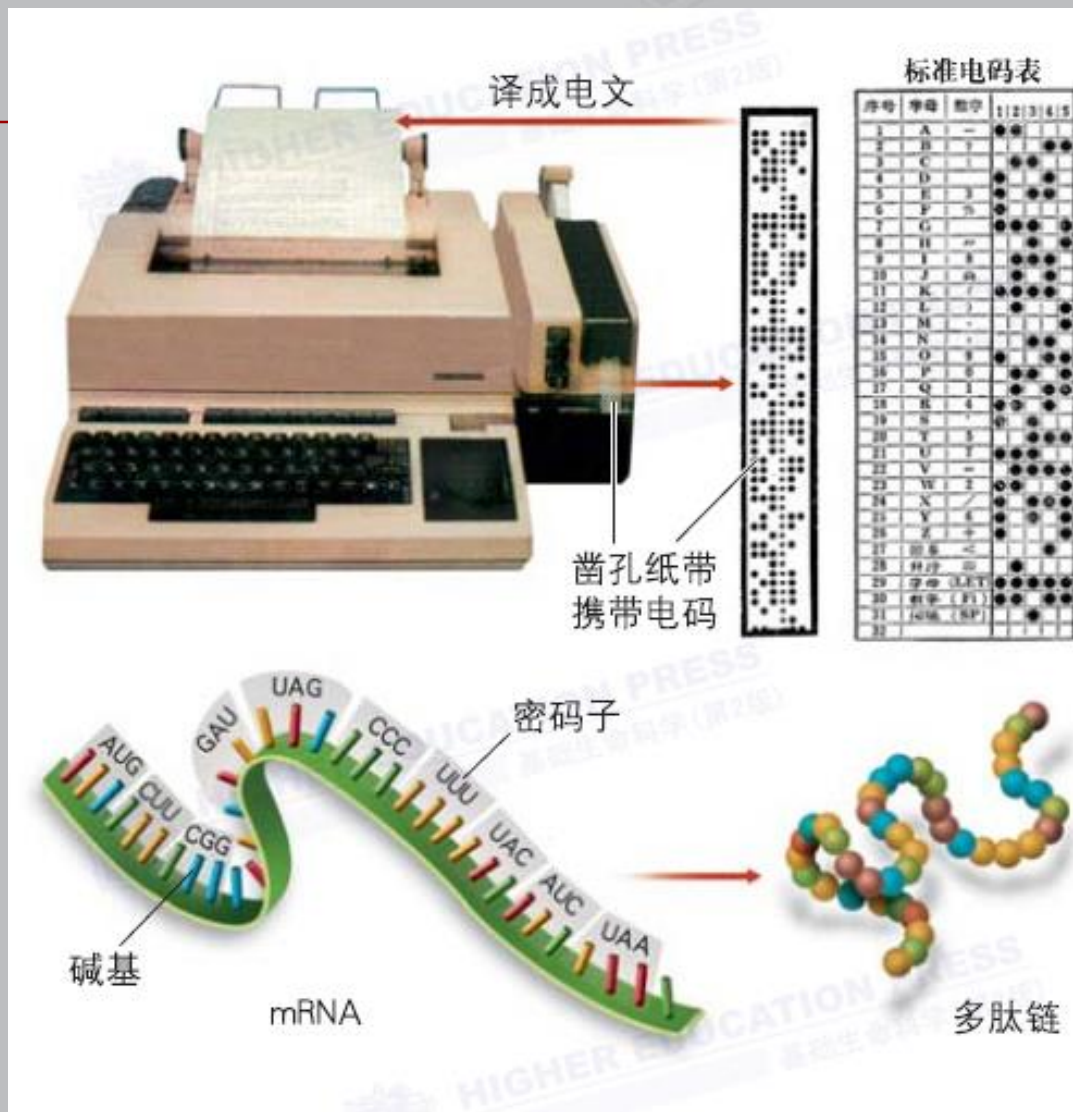
rRNA是细胞中最丰富的一类RNA，占细胞总RNA的80%。rRNA在核糖体中既具有结构上的功能，又参与翻译过程的起始等反应。在核糖体上具有附着mRNA模板链的位置，还有两个tRNA附着的位置，分别称为A位和P位。A位供携带一个新氨基酸的tRNA进入并停留，P位供携带待延长的多肽链的tRNA停留。

**rRNA和蛋白质共同组成的复合体就是核糖体，核糖体是蛋白质合成的场所。核糖体由大小不同的两个亚基组成，这两个亚基只有在行使翻译功能即肽链合成时才聚合成整体，为蛋白质的合成提供场所。**

## 第三节 遗传密码与蛋白质合成

### 一、遗传密码的破译

- 遗传密码的问题，即遗传信息是如何贮藏在只有简单的碱基差别的4种核苷酸中的？
- 遗传密码的最终破译不是由理论推演获得的，而是收获于两位分子生物学家无数艰苦的实验之后。



■ 1955年，纽约大学的Grunberg-Manago发现并分离获得了一种可以将核苷酸连接起来的酶，用这种酶，可以将核苷酸连接成RNA聚合体。例如：可以把腺嘌呤核苷酸（A）连接成多聚A（poly A, A-A-A-A-A-A-A），还可以制备polyC, polyG, polyU, polyAU等。

——问题：什么样的核苷酸组合可以被翻译成多肽片段？

■ 1960年，31岁的Matthei到美国国家健康研究所(NIH)与Nirenberg合作研究在试管中合成多肽的工作。他们在试管中将ATP和游离的氨基酸加入到从细胞中提取的核糖体、核酸和酶的混合物中，其他学者已经用这种方法将氨基酸连接到一段肽链上去，但是人们不知道应该在试管中加入什么遗传信息来合成特定的多肽。经过思考和讨论，他们共同提出了一个特别重要的基本问题。

——问题：哪一种RNA可以促进多肽的合成？

■ 他们建立和优化了一种对RNA高度敏感并可以及时检测多肽合成的试管实验系统。首先在试管中加入了ATP、游离的氨基酸、酶和核糖体及核糖体RNA，这时试管中并没有蛋白质的合成，实验说明，仅有核糖体及核糖体RNA是不够的。

——问题：可能还需要带有遗传信息的RNA？

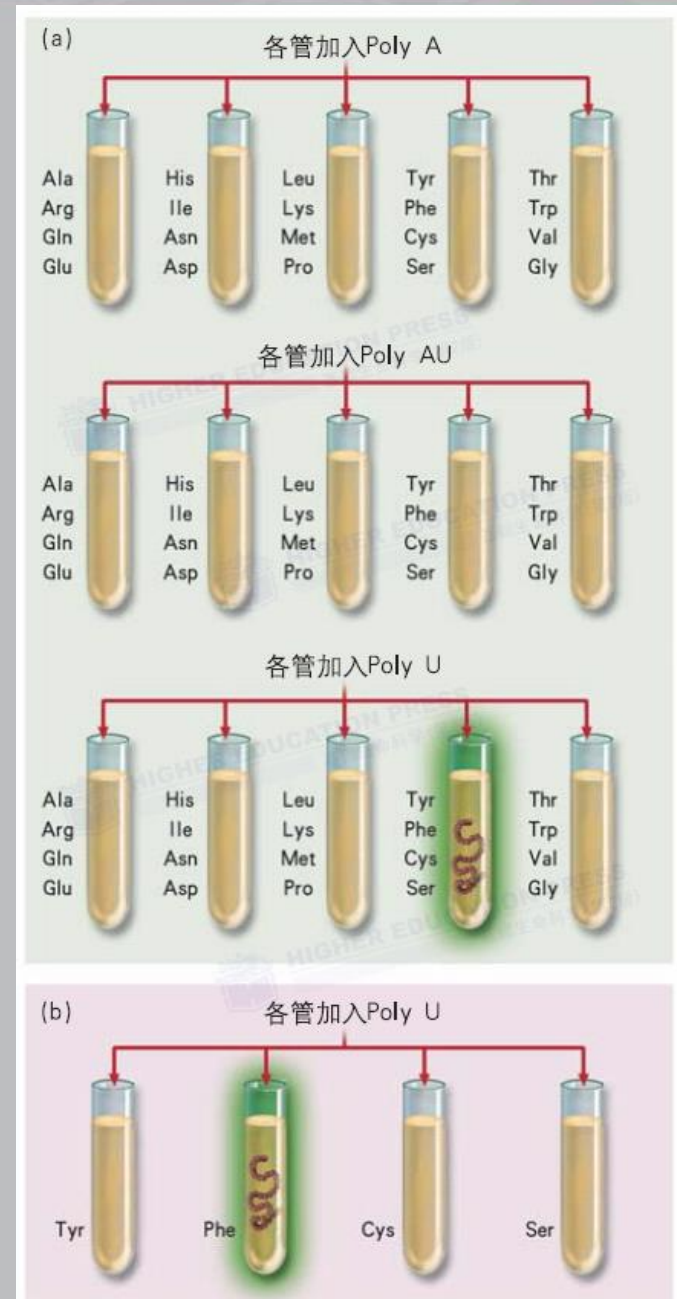
■ 列出了可以做实验的其他200多种RNA。选择烟草花叶病毒RNA，大量的氨基酸在他们的试管系统中被合成为一些神秘的蛋白质。接下来，在一组试管中加入不同的酶、核糖体、ATP、16种手头已有的氨基酸，然后在其中分别加入Grunberg-Manago方法人工合成的polyU、polyA、polyAU。在polyU试管中产生了许多蛋白质。

——问题： polyU主要利用了哪些氨基酸呢？

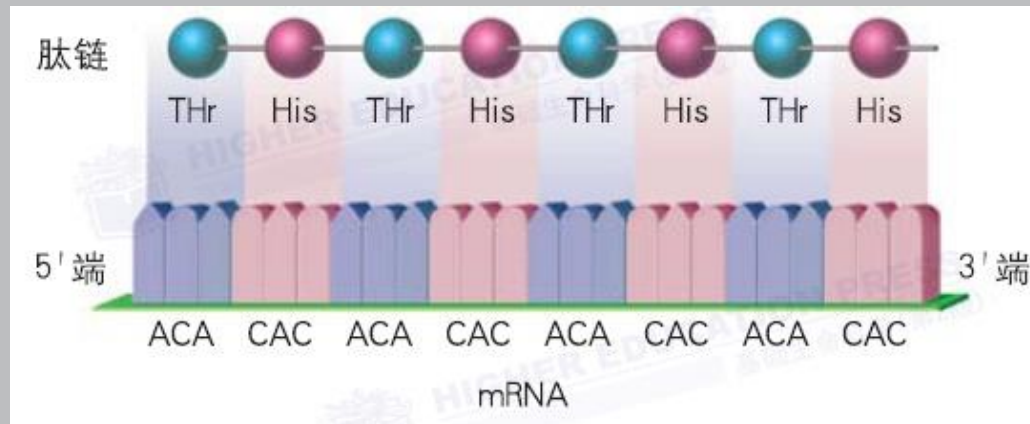


- Matthei将不同的氨基酸分别加入到polyU试管系统中。通过连续5天通宵达旦的工作，星期六早晨，熬红了眼的Matthei终于得到了答案：polyU合成的肽链全部是苯丙氨酸（Phe）。
- 世界上破译第一个遗传密码的人。

——问题：几个U可以在肽链上决定一个苯丙氨酸的合成？



- Nirenberg全力组织其他遗传密码的破译，Matthei回到德国独自进行研究。Nirenberg与其他科学家合作，发现3个核苷酸为一个密码子并决定一个氨基酸的翻译。
- Khorana发明了一种利用重复序列按设计需要连接任意核苷酸的方法，他发现ACACACACACAC链合成的是Thr-His-Thr-His（苏氨酸-组氨酸-苏氨酸-组氨酸）链，证明ACA是决定苏氨酸的密码子，CAC是决定组氨酸的密码子等。



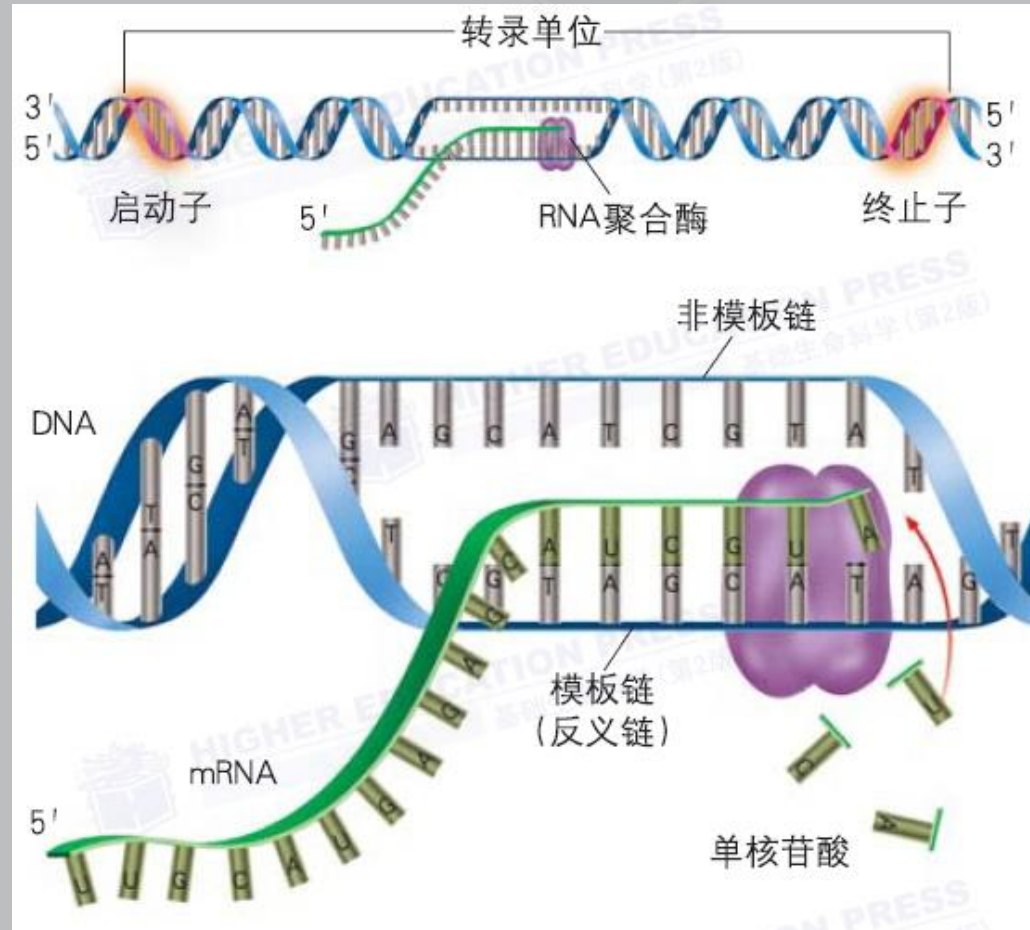
- 到1966年，Nirenberg和Khorana等人完成了对全部遗传密码的破译。1968年两人共同获得诺贝尔奖。

在全部64个密码子中，61个密码子负责20种氨基酸的翻译，1个是起始密码子，3个是终止信号（终止密码子）。遗传密码是无标点符号的，简并的，接近于完全通用的。在识别过程中，前两位比较重要，第三位不太重要。

		第二位核苷酸					
		U	C	A	G		
第一位核苷酸	U	UUU } 苯丙氨酸 (Phe) UUC } UUA } 亮氨酸 (Leu) UUG }	UCU } UCC } 丝氨酸 (Ser) UCA } UCG }	UAU } 酪氨酸 (Tyr) UAC } UAA } 终止密码 UAG }	UGU } 半胱氨酸 (Cys) UGC } UGA } 终止密码 UGG } 色氨酸 (Trp)	U	第三位核苷酸
	C	CUU } CUC } 亮氨酸 (Leu) CUA } CUG }	CCU } CCC } 脯氨酸 (Pro) CCA } CCG }	CAU } 组氨酸 (His) CAC } CAA } 谷氨酰胺 (Gln) CAG }	CGU } CGC } 精氨酸 (Arg) CGA } CGG }	C	
	A	AUU } AUC } 异亮氨酸 (Ile) AUA } AUG } 蛋氨酸 (Met) 或起始密码	ACU } ACC } 苏氨酸 (Thr) ACA } ACG }	AAU } 天冬酰胺 (Asn) AAC } AAA } 赖氨酸 (Lys) AAG }	AGU } 丝氨酸 (Ser) AGC } AGA } 精氨酸 (Arg) AGG }	A	
	G	GUU } GUC } 缬氨酸 (Val) GUA } GUG }	GCU } GCC } 丙氨酸 (Ala) GCA } GCG }	GAU } 天冬氨酸 (Asp) GAC } GAA } 谷氨酸 (Glu) GAG }	GGU } GGC } 甘氨酸 (Gly) GGA } GGG }	G	

## 二、遗传信息的转录

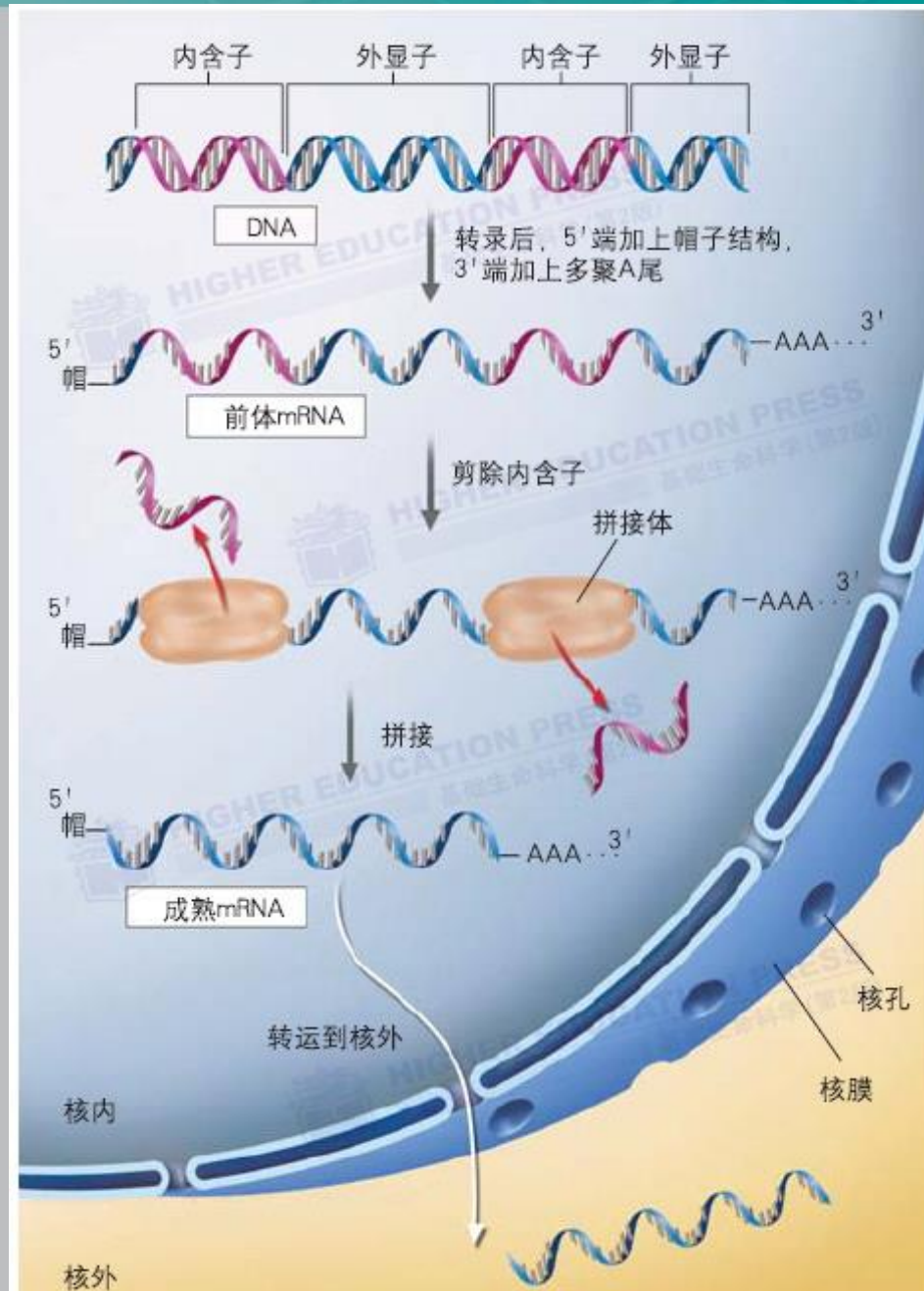
- 以DNA分子为模板，按照碱基互补的原则，合成一条单链的RNA，DNA分子携带的遗传信息被转移到RNA分子中，细胞中的这一过程被称为**转录**。转录发生在细胞核中。
- 转录的开始与终止是由**启动子**和**终止子**控制的。



终止子和终止密码子是什么关系？



在真核生物细胞核中，DNA链上具有不能编码蛋白质的核苷酸片段即内含子和编码蛋白质的核苷酸片段即外显子。转录后新合成的mRNA是未成熟的mRNA，又称为前体mRNA或核内非均一RNA，这些RNA需要经过一定的加工过程。包括剪接除去内含子，5'端加一个7-甲基鸟苷酸“帽子”和在3'端加上一个多聚腺苷酸尾。



■ 真核细胞mRNA分子5'端帽子结构有以下主要功能：

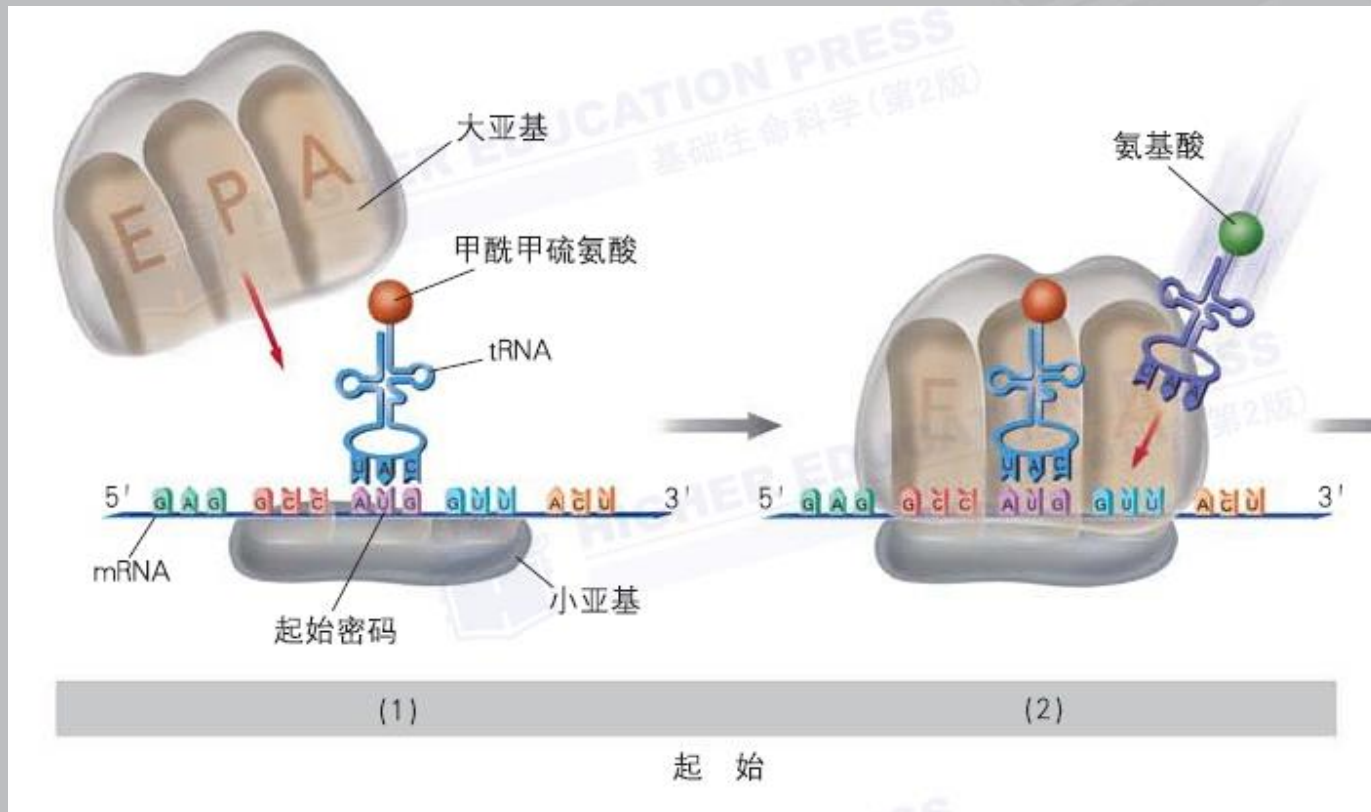
1. 供核糖体40S小亚基识别。
2. 保护合成中的转录产物免受核酸外切酶的降解。
3. 与成熟的转录产物从核内输送到细胞质的过程密切相关。
4. 保证前体mRNA正确的剪接。

另外研究表明，大多数mRNA的poly A尾上游10-35个核苷酸处都含有AAUAAA序列（少数为AUUAAA。如果这6个核苷酸序列的碱基发生突变，3'端的加尾就被抑制，并导致转录产物在核内被迅速降解。

在原核生物中，DNA链上不存在内含子，因此转录和翻译过程比真核生物要简单。

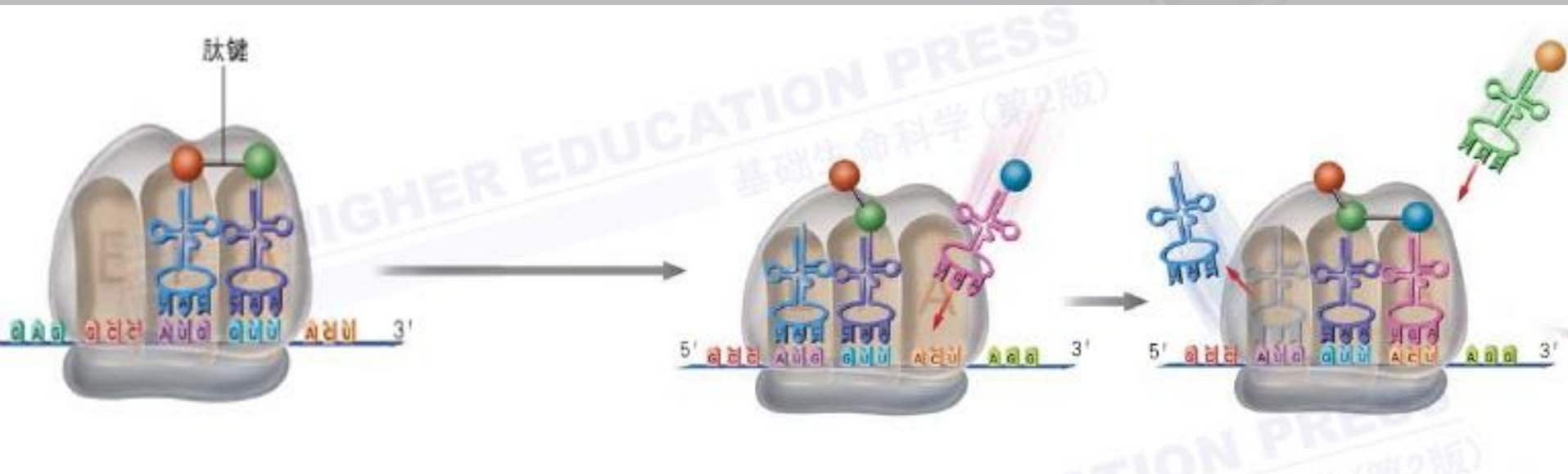
### 三、蛋白质的合成

- 细胞中蛋白质的合成是一个严格按照mRNA上密码子的信息指导氨基酸单体合成为多肽链的过程，这一过程称为mRNA的翻译。mRNA的翻译需要有mRNA、tRNA、核糖体、多种氨基酸和多种酶等的共同参与。翻译过程(即多肽链的合成)包括起始、多肽链延长和翻译终止3个基本阶段。
- 在细胞质中，翻译是一个快速过程，一段mRNA可以相继与多个核糖体结合，同时进行多条同一种肽链的合成。
- 蛋白质合成以后还要经历各种修饰和加工。真核细胞中蛋白质的修饰加工往往在特定的细胞器中进行。
- 分子遗传新的“中心法则”。

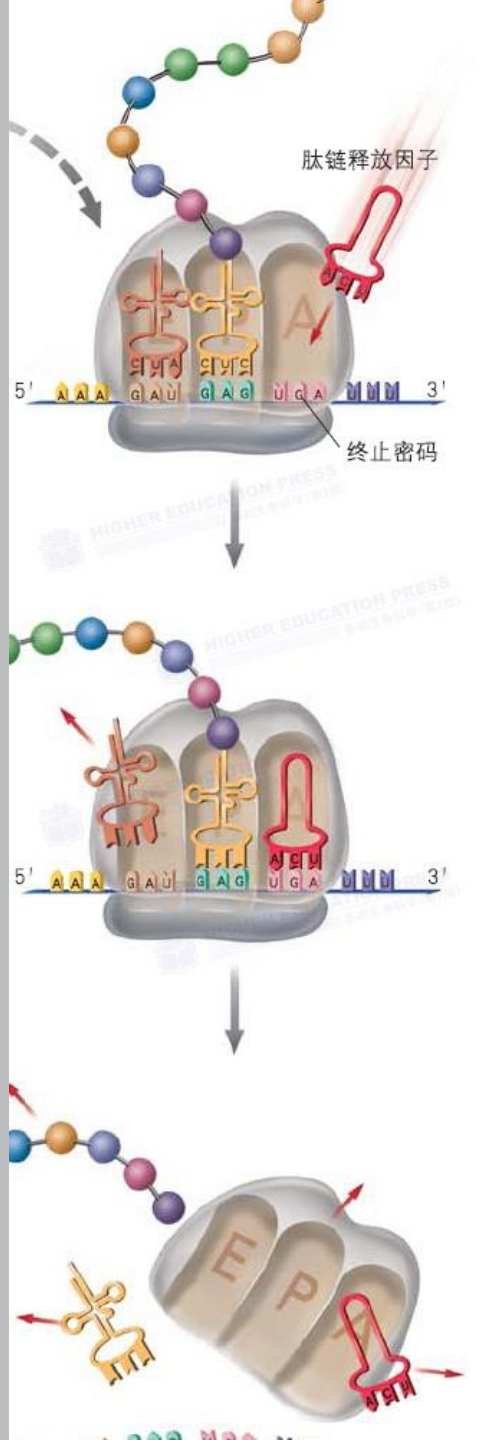


翻译开始时，核糖体小亚基先与mRNA的起始密码（如AUG）部位和一个带有相应反密码子的特定tRNA相结合。接着核糖体大亚基与核糖体小亚基结合，形成完整的核糖体。起始tRNA处于核糖体的P位，下一个氨基酸由相应的氨酰tRNA携带进入到A位。

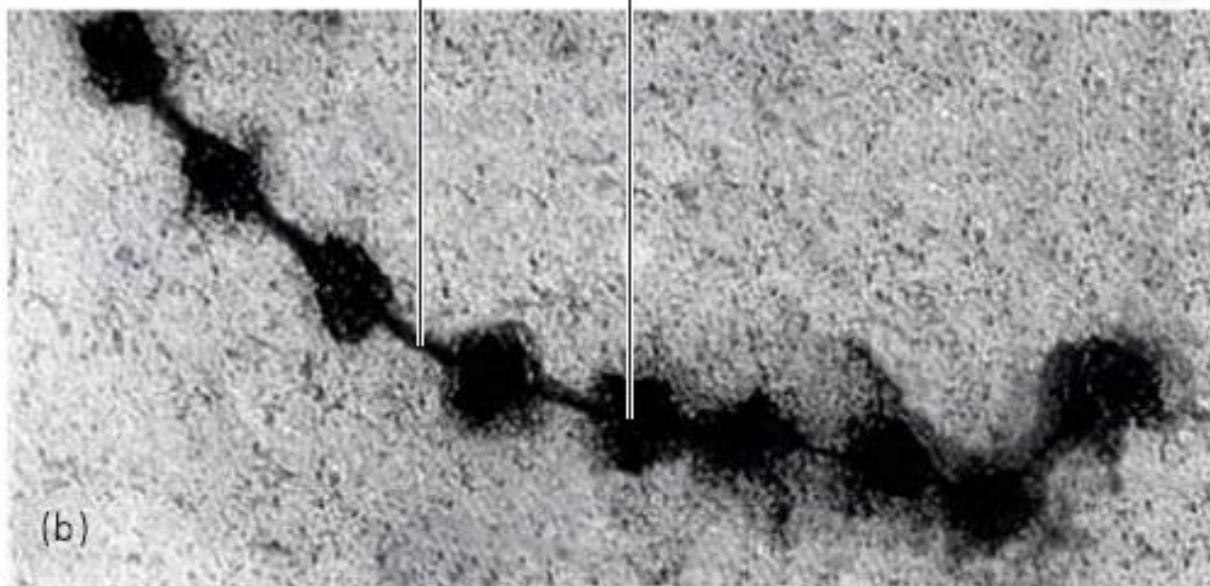
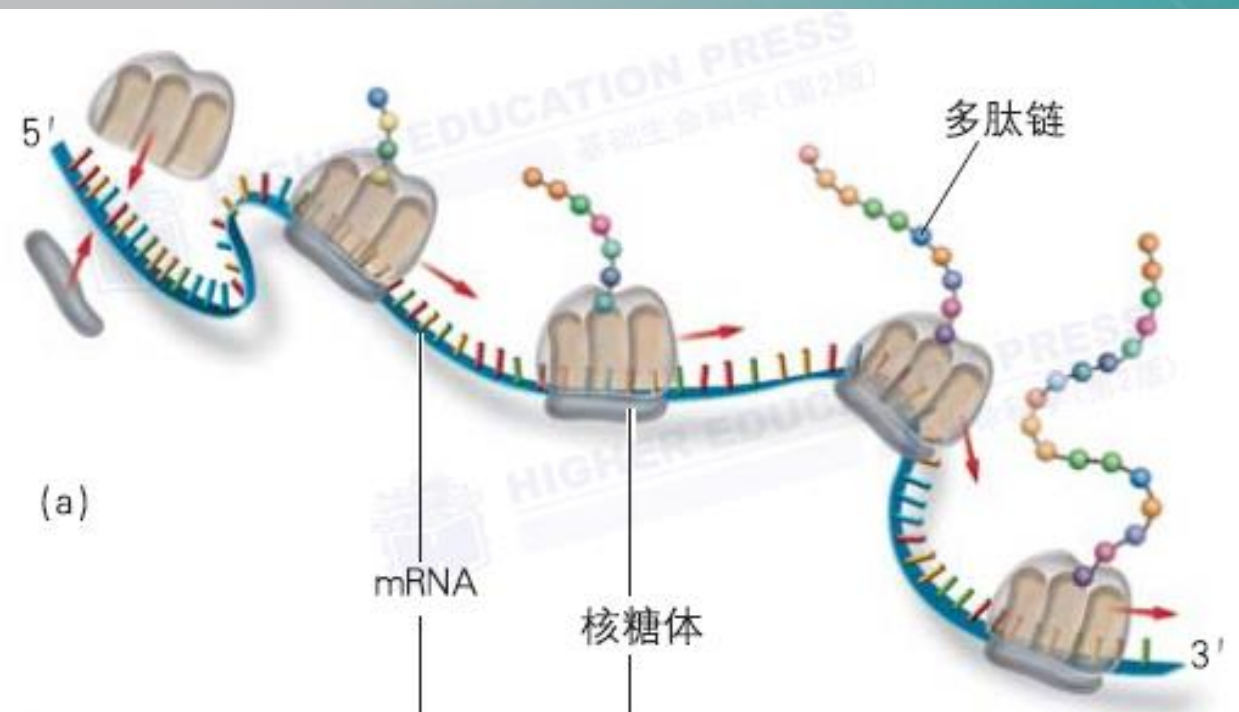




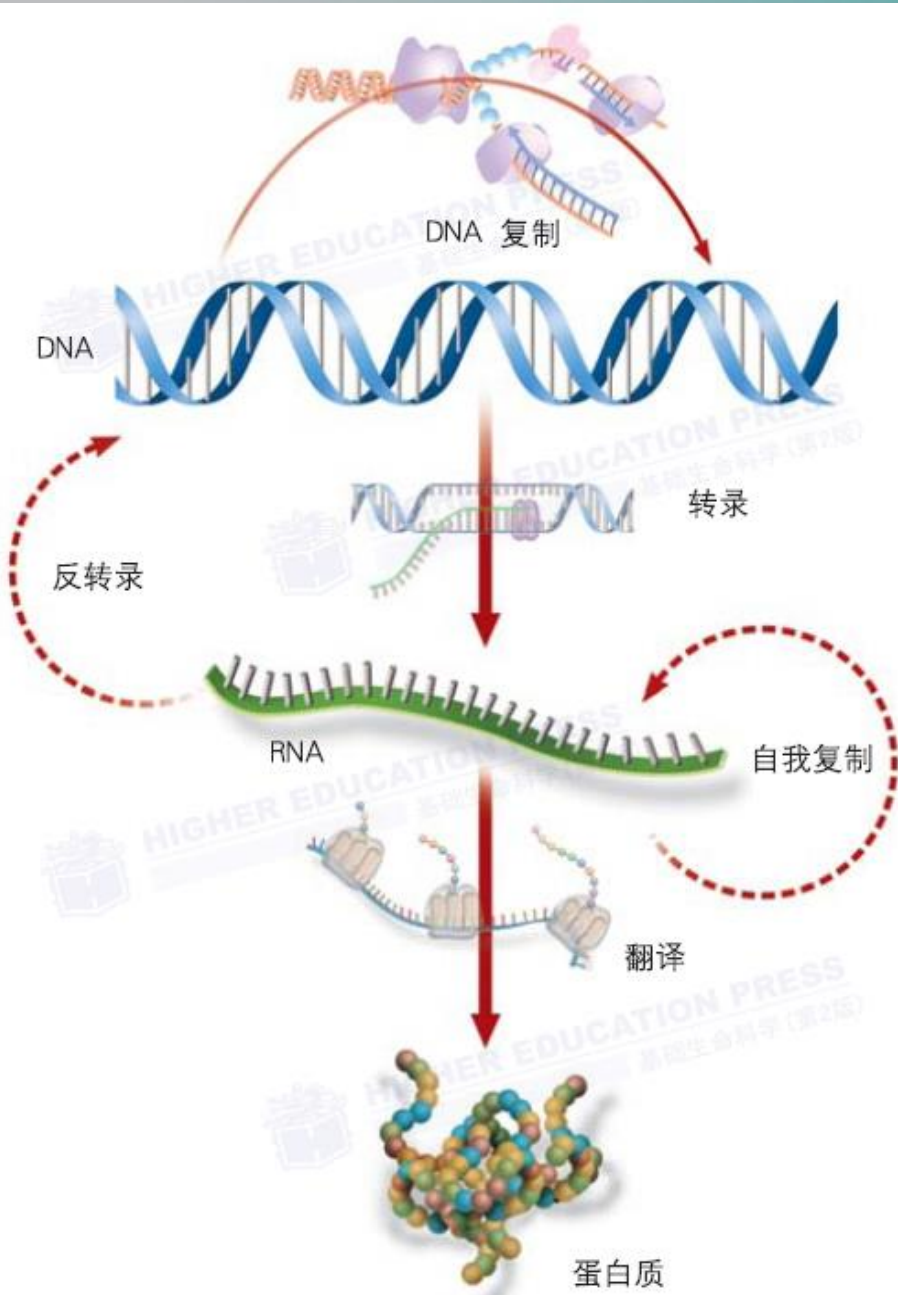
A位氨基酸的氨基与P位氨基酸的羧基之间形成肽键，起始tRNA与氨基酸脱离，P位的tRNA转移到E位后脱离核糖体。新形成的二肽的tRNA转移到已空出的P位上，A位又可以接受下一个氨酰tRNA，如此重复将氨基酸逐个合成到肽链上的过程。



随着翻译的进行及多肽链的延长，当mRNA上的终止密码子进入到核糖体的A位时，一种肽链释放因子（蛋白酶）便与A位的终止密码子结合，多肽链与P位的tRNA水解分离，合成完毕的多肽链从核糖体中被释放出来，再折叠组装成有功能的蛋白质。



一段mRNA可以相继与多个核糖体结合，同时进行多条同一种肽链的合成。



DNA分子可以自我复制，将遗传信息传给下一代。DNA分子也可以转录成mRNA，mRNA再把遗传信息翻译成蛋白质，即遗传信息由DNA→RNA→蛋白质流动。在一些条件下，RNA可以进行自我复制，还可以在逆转录酶的作用下，以RNA为模板，反向转录形成互补的DNA，然后DNA转录产生mRNA再进行蛋白质的翻译。上述这些内容便构成了遗传的“**中心法则**”。

[返回](#)



## 第四节 基因表达的调控和DNA损伤的修复

### 一、原核与真核细胞基因表达的差异

(1) 除古细菌以外，原核基因缺乏内含子，而绝大多数真核基因具有内含子。

(2) 原核基因的mRNA在转录未完成之前就可以开始翻译，进行多肽链的合成。相反，真核基因必须在转录完全完成以后，成熟的mRNA由核内转运到细胞质中以后才能开始进行翻译即多肽链的合成。真核基因的转录和翻译存在时空间隔。

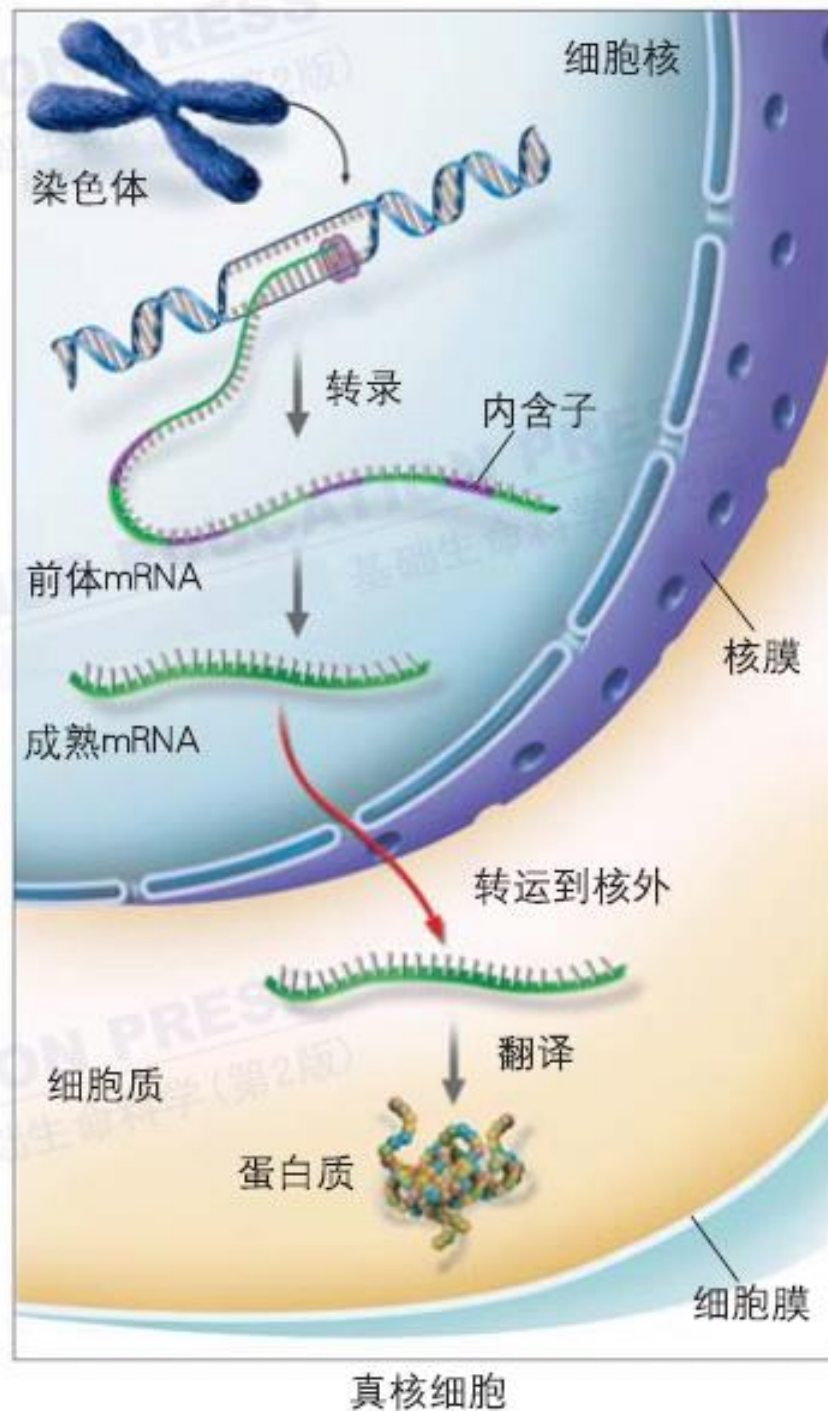
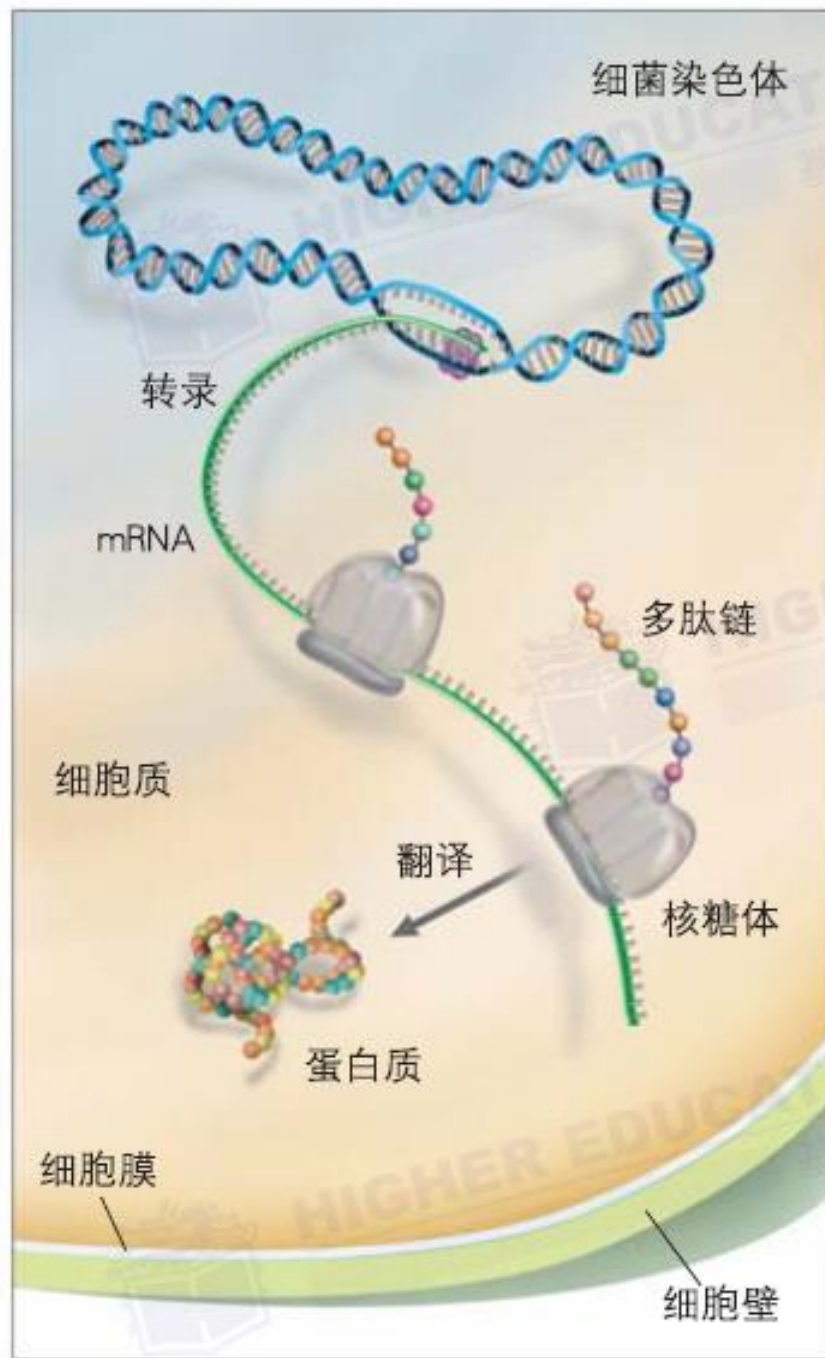
(3) 在原核细胞内，单个mRNA分子往往可以包含多个基因的转录物，如操纵子转录产生单一的mRNA分子，原核细胞的单个mRNA分子可以包含多个顺反子。而大多数真核基因仅产生单个顺反子mRNA，即大多数真核mRNA转录单位产生仅编码一个多肽的mRNA。

(4) 原核和真核mRNA一般都以AUG作为翻译起始密码子，GUG和UUG比较少见，但两者翻译的起始机制不同。原核mRNA在5'端起始密码子AUG上游有4~6个碱基的多嘌呤序列，协助翻译过程的启动。在真核细胞中，转录完成后mRNA被修饰加上了5'端帽子结构，该5'端帽子结构提供了信号，使之能够从核内输送到细胞质，也让40S核糖体小亚基识别并与之结合。

(5) 真核基因在翻译前需要一系列的修饰加工，包括切除内含子、外显子拼接、5'端加帽子结构、3'端加poly A尾。真核细胞mRNA有更长的半衰期。相反绝大多数细菌的mRNA半衰期很短。

(6) 真核细胞的核糖体比原核细胞大。原核生物核糖体为70S，由50S与30S两个亚基组成，真核细胞核糖体为80S，由40S和60S两个亚基组成。

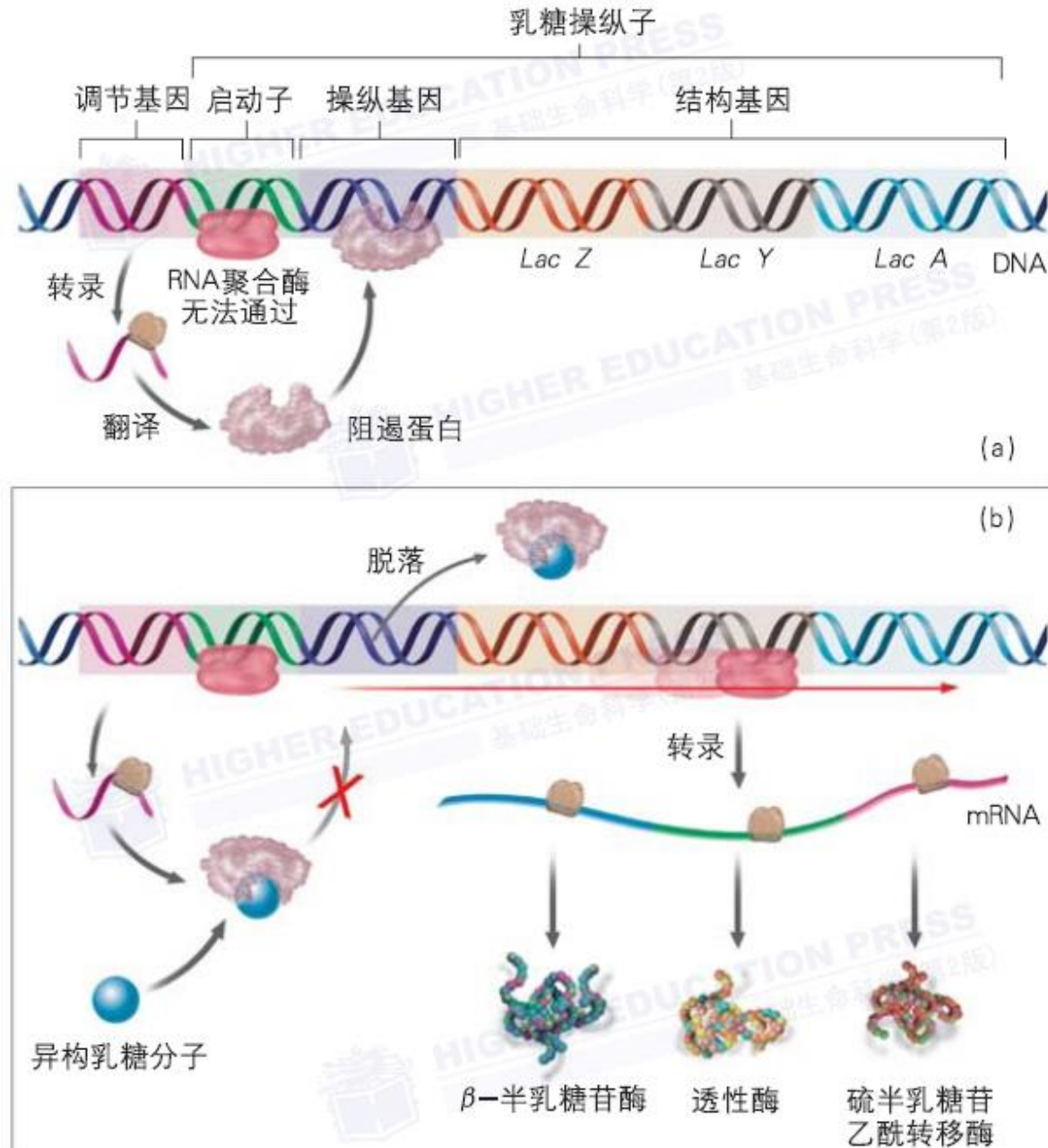
原核与真核细胞基因表达不同.





## 二、原核基因表达的调控

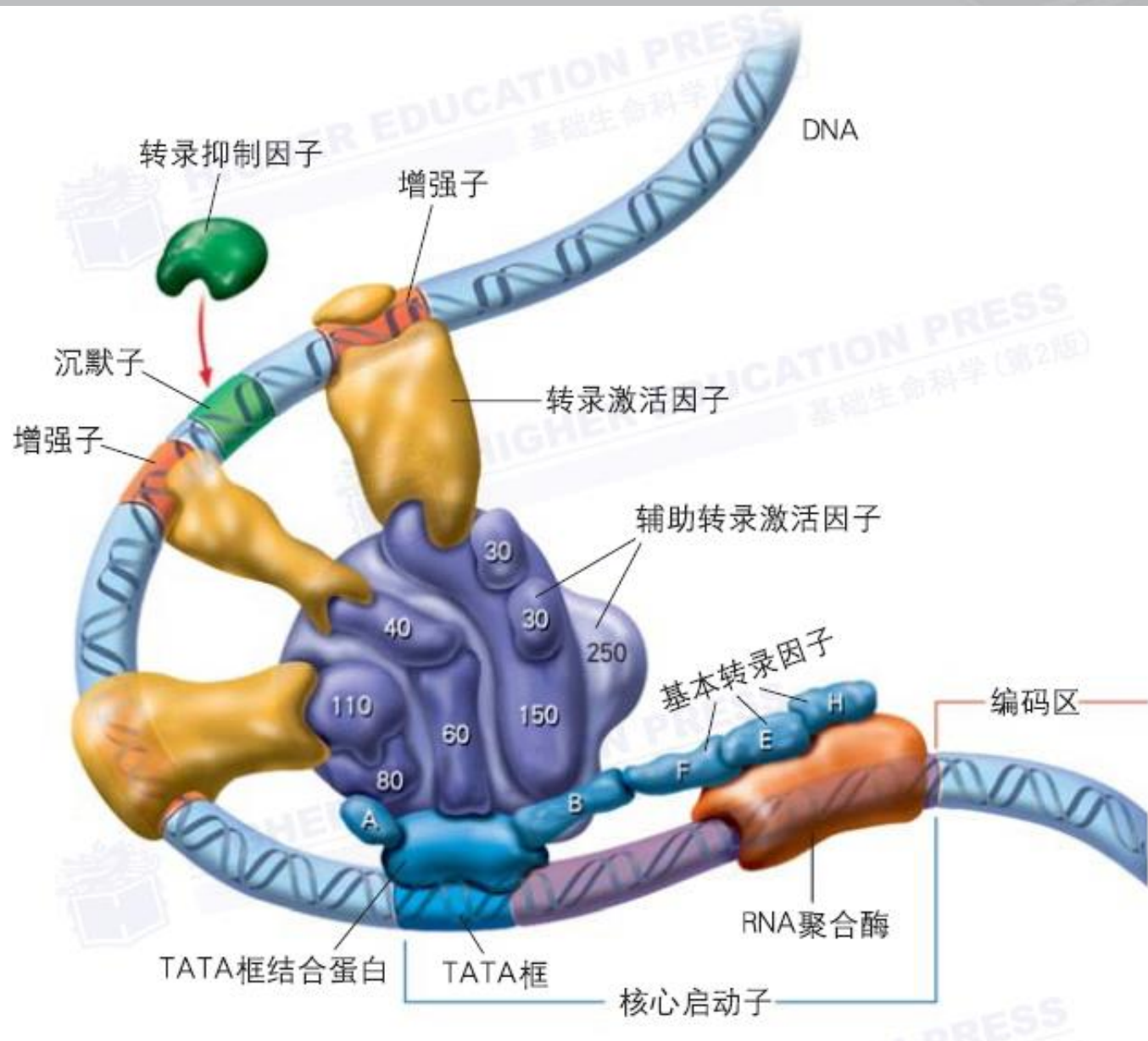
**乳糖操纵子学说：**没有乳糖时，操纵子前端的调节基因编码产生的阻遏蛋白使乳糖操纵子处于关闭状态；有乳糖时，乳糖分子首先与阻遏蛋白相互结合，改变了阻遏蛋白的形状，使后者不能再与操纵基因相结合。这时，操纵基因便开启。





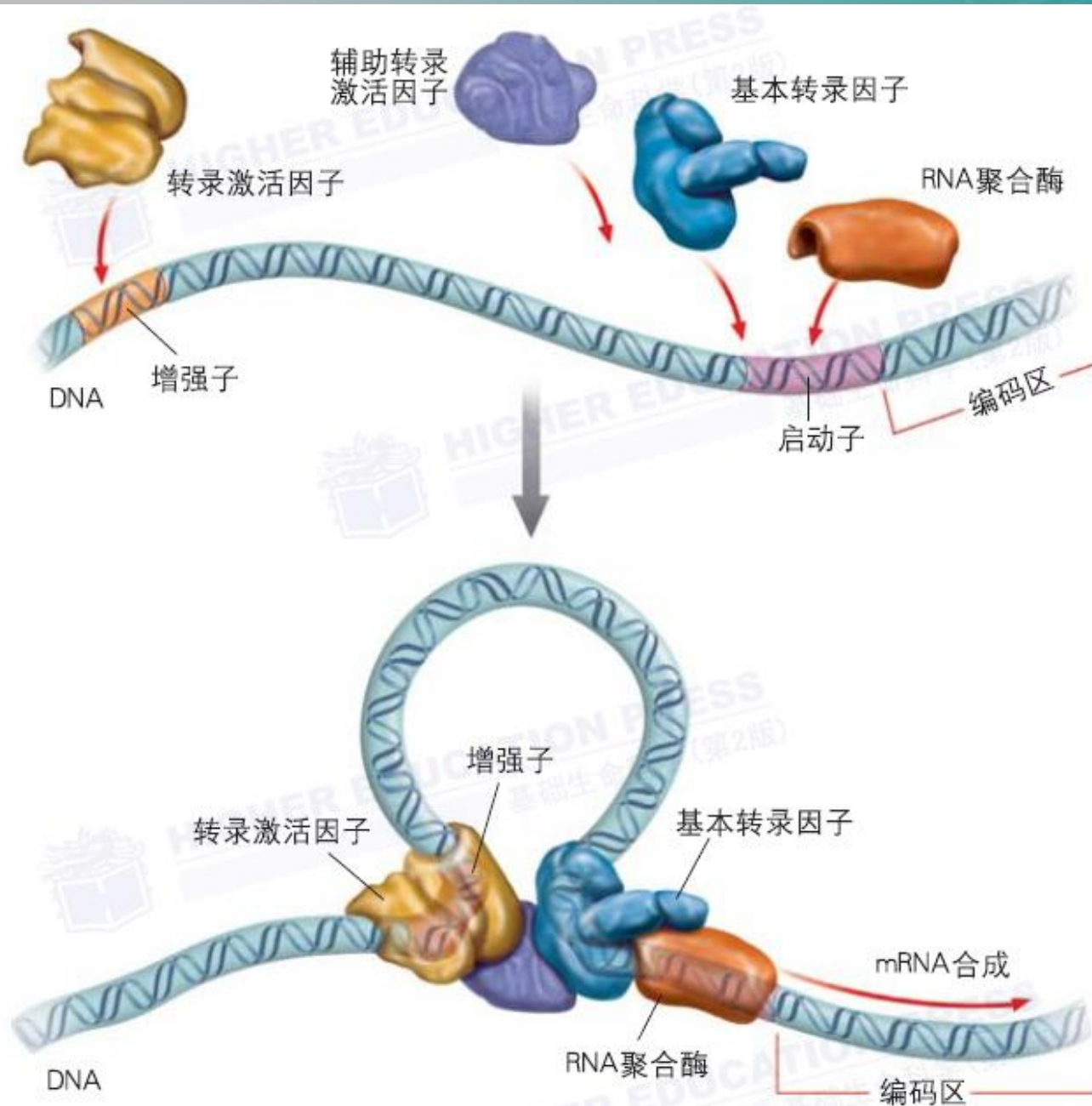
### 三、真核基因表达的调控

- 绝大多数的真核生物细胞中不存在类似于原核生物的操纵子。真核生物细胞中基因的表达调控要复杂得多。
- 真核基因的转录需要3种RNA聚合酶，分别称为RNA聚合酶I、RNA聚合酶II和RNA聚合酶III，它们分别负责不同基因的转录。
- 在真核基因转录起始阶段，识别和结合启动子的是各种特异的蛋白因子，称为**转录因子**，而不是RNA聚合酶。
- 各种转录因子连接RNA聚合酶使之定位，接着通常经过将RNA聚合酶磷酸化后从**起始复合物**解聚，RNA聚合酶进入编码区开始RNA的转录过程。
- 真核基因转录因子可以分为3类：基本转录因子、转录激活因子、转录抑制因子。



真核基因转录起始复合物的结构示意图

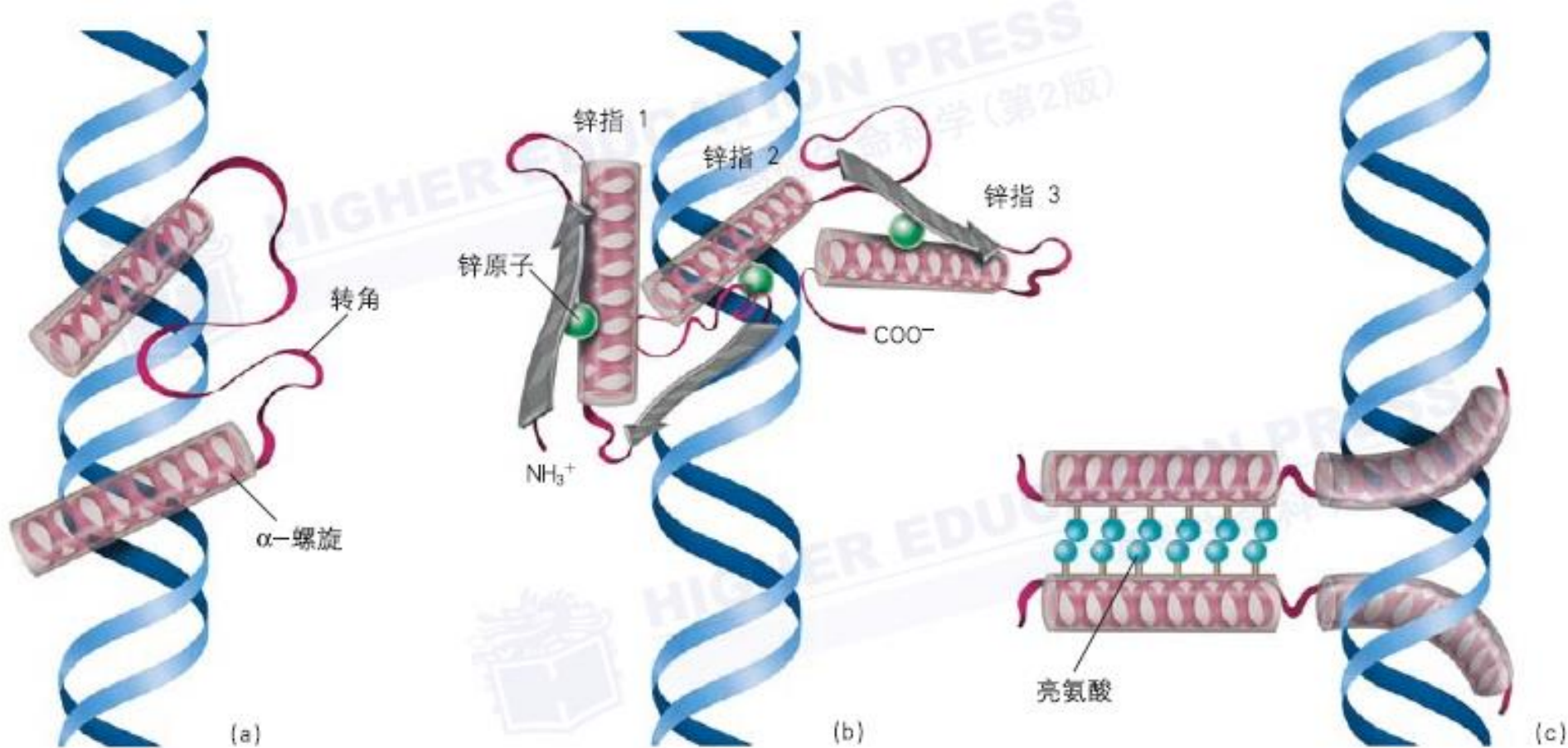
- 基本转录因子或一般转录因子：主要功能是将**RNA聚合酶**定位在启动子上。绝大多数真核基因的启动子都包含**TATA框**，是控制转录精确性的序列。
- 转录激活因子：与基因的调控顺序结合，识别上游启动子元件，或者与更远端的增强子结合。激活转录因子与增强子结合后可以**使DNA双螺旋链形成环状**，拉近了转录激活因子与基本转录因子，使之相互作用，导致与基本转录因子相连的**RNA聚合酶**活化，促进了在**RNA聚合酶**作用下的转录过程。一些并无**DNA**结合活性的蛋白，它们只是连接转录激活因子和基本转录因子，辅助完成转录起始复合物的组装，被称为辅助转录激活因子。
- 转录抑制因子：可以与起负调控作用的**DNA**序列元件（沉默子）结合的蛋白，使**TATA框**结合蛋白和转录起始复合物被封闭，从而阻碍或抑制基因的正常转录。



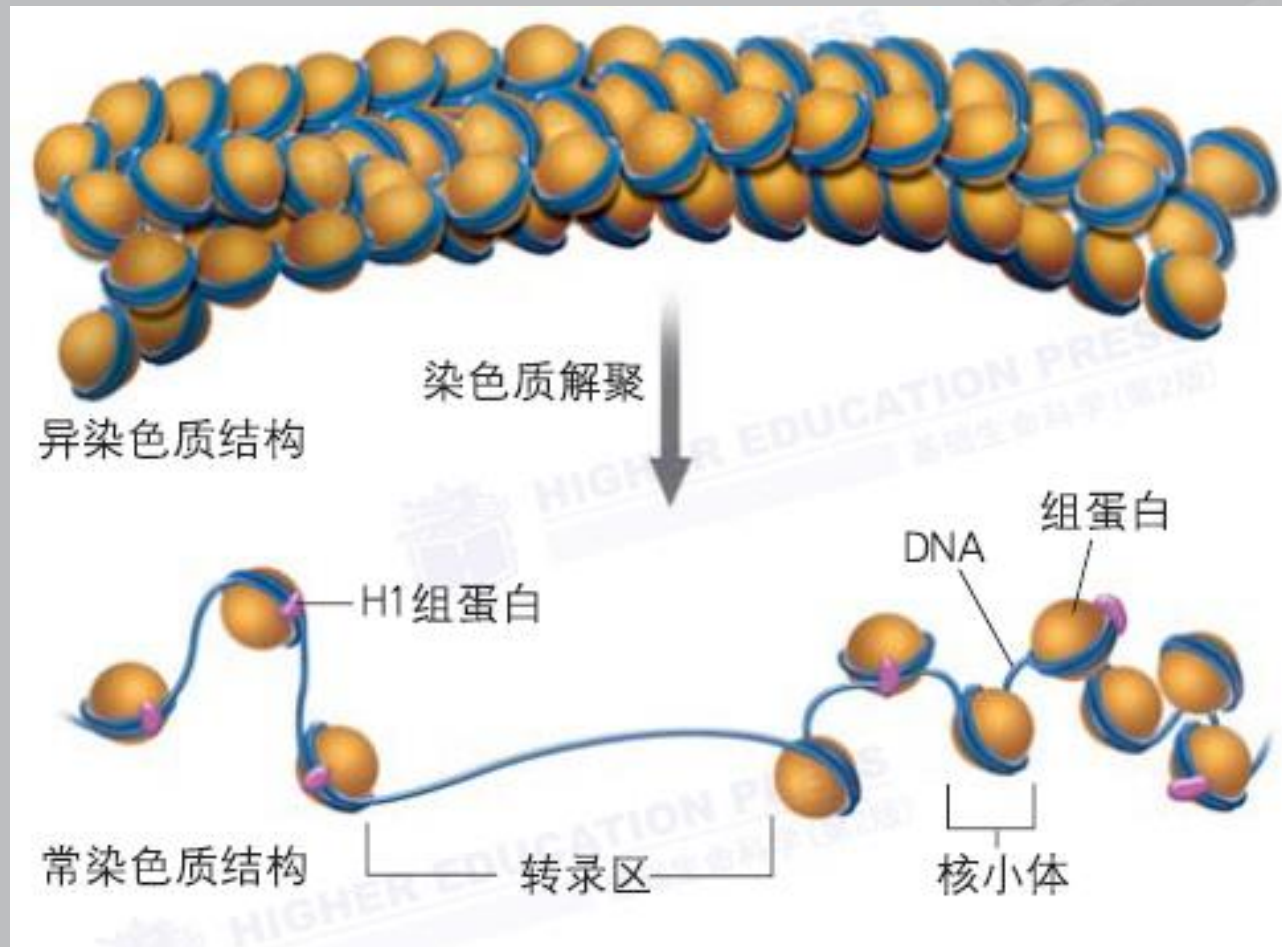
激活转录因子与增强子结合后可以使DNA双螺旋链形成环状



■ 转录因子结构域中的DNA结合基序的结构和与DNA的相互作用是研究基因表达调控的重要内容。真核基因（也包括少数原核基因）转录因子的DNA结合基序主要有螺旋-转角-螺旋、锌指、亮氨酸拉链等几种。



- 除了转录因子的调控以外，影响真核基因表达的调控的因素还有很多。
- 真核细胞染色质的状态和结构的变化对于基因的转录非常重要。染色质的结构对基因的表达起总体控制作用，染色质处于更开放、解折叠的常染色质状态，更有利于基因的转录，排列紧密的异染色质结构会阻止基因的转录。
- 基因组内DNA的化学修饰（如甲基化和去甲基化）也可改变基因的表达。甲基化可能阻碍转录因子与DNA特定部位的结合从而影响转录。
- 化学信号包括某些激素对基因的表达可以起重要的诱导控制作用。
- 真核生物基因表达的调控可以发生在不同的水平上。



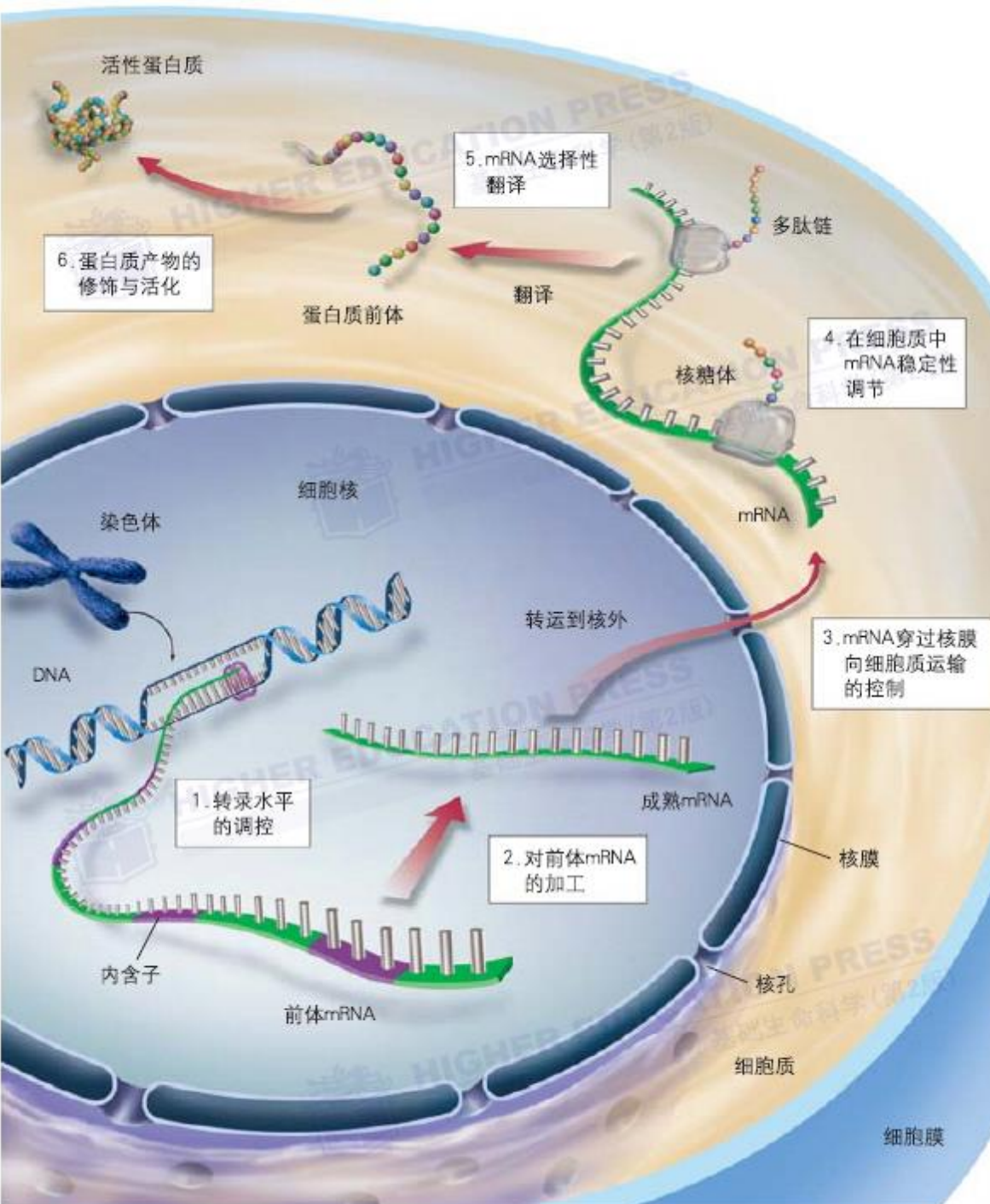
染色质的结构对基因的表达起总体控制作用，染色质处于更开放、解折叠的常染色质状态、更有利于基因的转录。



真核生物基因表达的调控可以发生在不同的水平上：

- (1) 转录水平的控制。
- (2) 对前体mRNA的加工。
- (3) mRNA穿过核膜向细胞质运输的控制。
- (4) 在细胞质中mRNA的稳定性调节和mRNA的选择性降解。
- (5) mRNA的选择性翻译和翻译速率的调节。
- (6) 蛋白质产物的修饰、与活化等。

返回

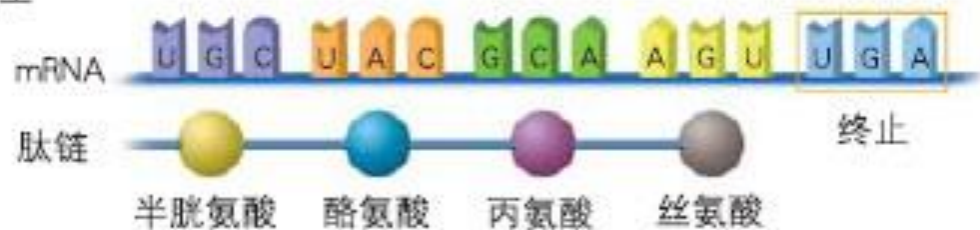




## 四、基因突变和DNA损伤的修复

- 细胞中核酸序列的改变通过基因表达有可能导致生物遗传特征的变化。这种核酸序列的变化称为基因突变。
- DNA序列中涉及单个核苷酸或碱基的变化称为点突变。点突变通常有两种情况：一是一个碱基或核苷酸被另一种碱基或核苷酸所替换；二是一个碱基的插入或缺失。
- DNA链中某一个碱基被另一个所替换，这种替换的结果有时可以不影响其所翻译的蛋白质的结构和功能。这种突变称为同义突变。
- DNA链中有的碱基的替换造成一个密码子的改变，进而改变了多肽链上一个氨基酸种类，这种替换称为错义突变。
- 在DNA链上，插入或缺失一个或几个非3的碱基，这种突变会使其下游的三联密码子都被读错，产生完全错误的肽链或使肽链合成提前终止，称为移码突变。

(a) 野生型



(b) 同义突变



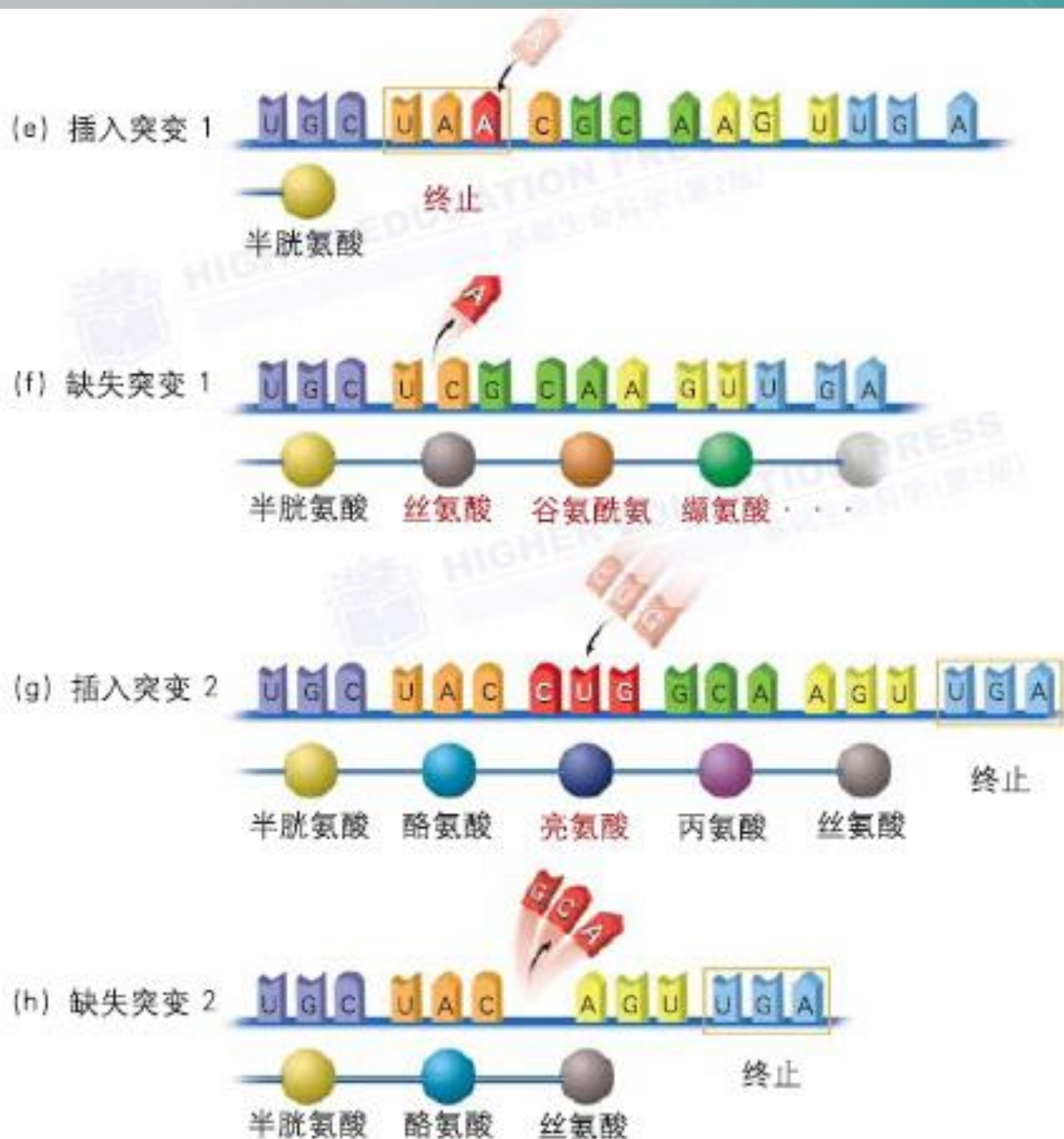
(c) 错义突变 1



(d) 错义突变 2



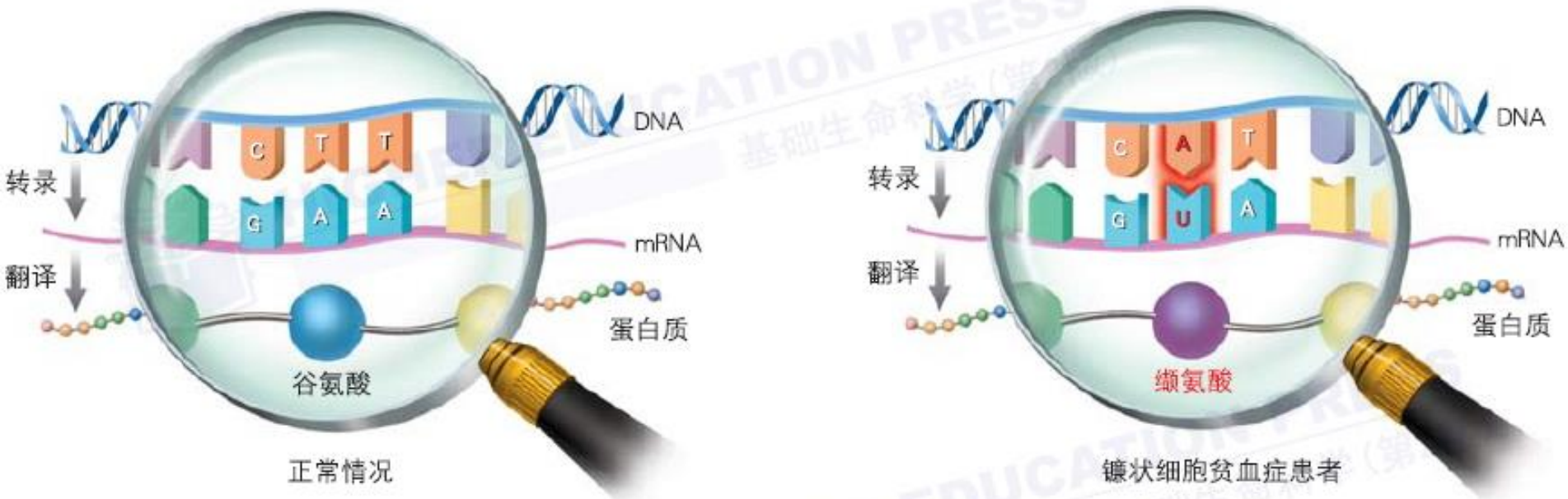
替换造成的同义突变和错义突变



## 插入突变和缺失突变

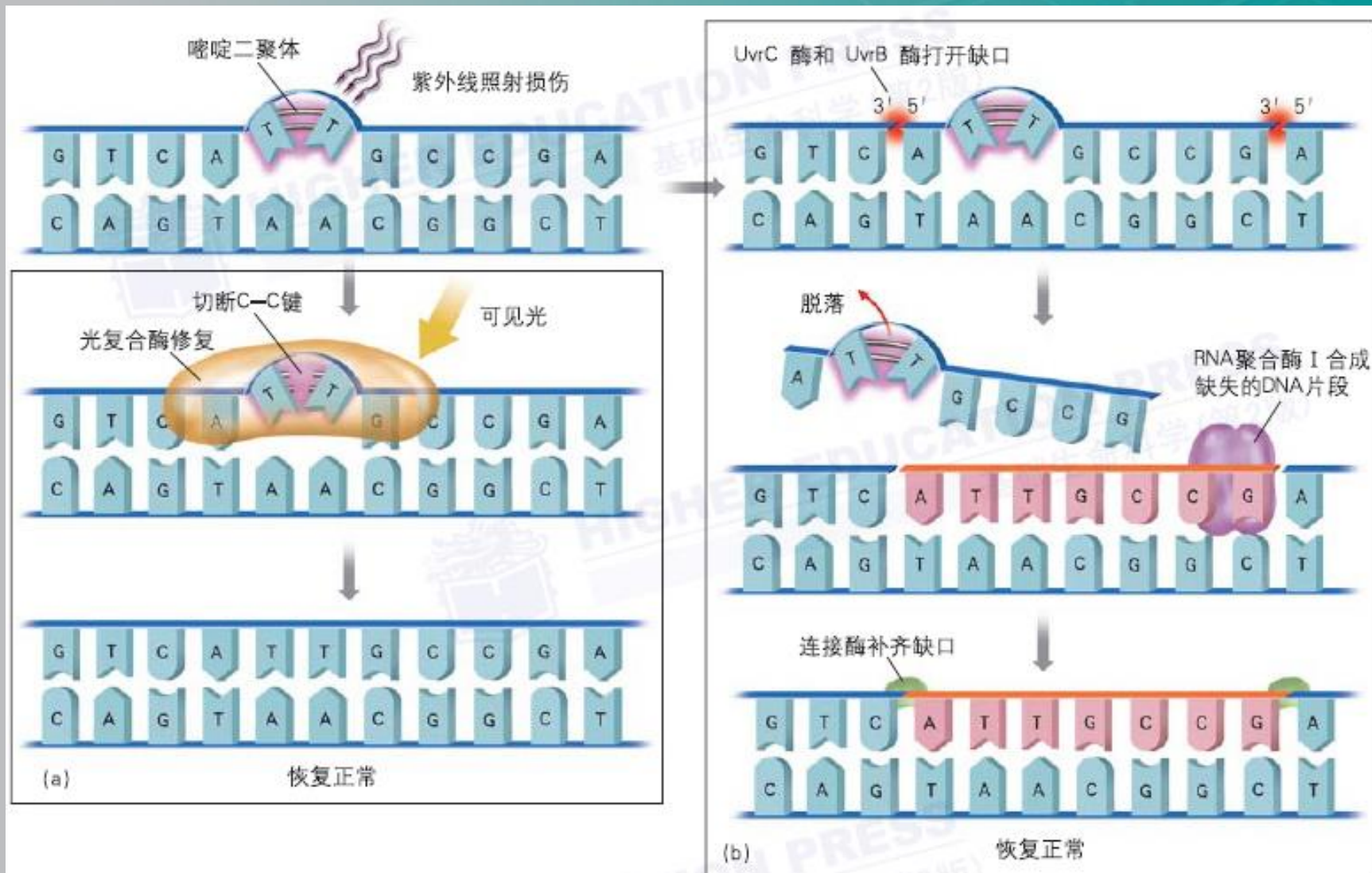
返回

- 基因突变可能改变蛋白质（酶）的结构与功能，使生物体的形态、结构、代谢过程和生理功能等特征发生改变，严重的突变则影响生物体的生存力或导致生物个体的死亡。如肿瘤的发生就与一些控制细胞周期、分裂和生长的基因突变有密切的关系；引起镰状细胞贫血症的原因就是基因的点突变等。





- 基因突变的原因多种多样。除了DNA复制错误造成碱基的替换、插入或缺失等自发突变外，一些外界因素如某些化学物质（又称为诱变剂）、紫外线、电离辐射等也可能诱导基因突变或损伤的发生。
- 在生物长期进化过程中，生物细胞也形成了一套DNA损伤或突变的修复机制。细胞自行修复DNA损伤的主要方式有光复合修复、切除修复，还有重组修复、应答修复、错配修复等几种。



DNA的光复合修复和切除修复

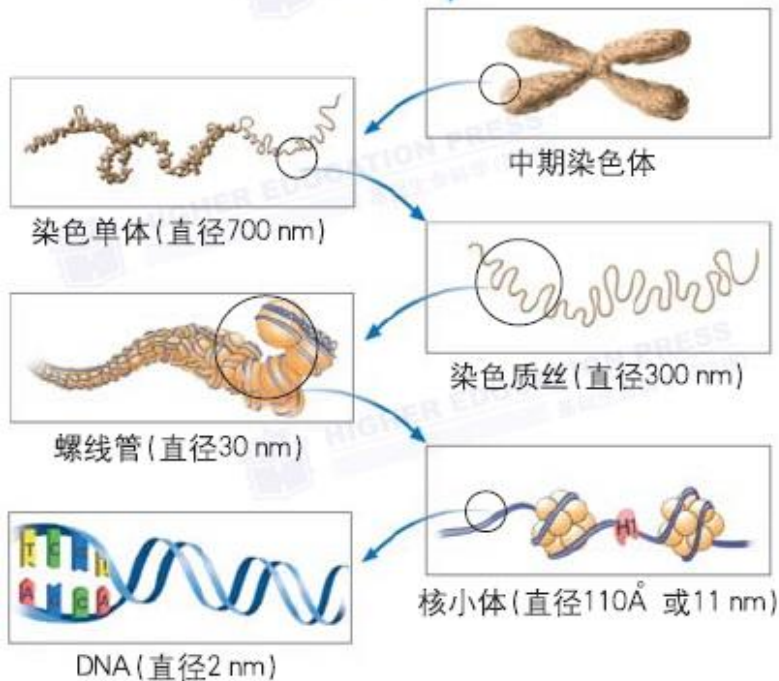
返回

## 第五节 人类基因组计划简介

### 一、基因组概念、人类基因组结构和人类基因组计划

- **基因组**是生物体内遗传信息的集合，是某一个特定物种细胞内部全部DNA分子的总和。**基因组学**从总体的角度解析生物体整个基因组的全部遗传信息。
- 从整体上看，人类个体的基因是相同的，人类只有一个基因组。由于不同的人可能拥有不同的等位基因，因此决定了人与人之间个体上的差异。这种遗传性差异被称为“单核苷酸多态性”。
- **人类基因组**主要是指核基因组，因此人类基因组包括了24条染色体上的全部基因。

正常人的染色体核型



## 人类基因组的结构

人类绝大多数细胞为二倍体，即细胞核内有23对、总数为46条染色体。其中22对为常染色体，每对都有相同的2条染色体；另一对为性染色体，性染色体有X染色体和Y染色体两种。人类基因组主要是指核基因组，因此人类基因组包括了24条染色体上的全部基因。



- 1988年，美国国家卫生研究院和能源部发起和实施了一项迄今为止在生命科学领域最宏大的研究计划-人类基因组计划，该计划的主要内容是完成人体23对染色体的全部基因的遗传图谱和物理图谱，完成24条染色体上30亿个碱基的序列测定。2000年6月完成了人类基因组序列的“工作框架图”，2002年2月又公布了“精细图”。
- 人类核基因组DNA总长约为31.647亿个bp, 分散为24条长度不一的线形DNA分子，最长的分子为250 Mb（百万碱基对），最短的为55 Mb。人类基因组数目为3.4万至3.5万个，远小于原先10万个基因的估计数。后确定人的基因数目不多于2.5万个。
- 除了人类基因组以外，迄今为止，世界各国的科学家还完成了大肠杆菌、酵母菌、集胞藻、线虫、果蝇、拟南芥、中国水稻等一些重要生物基因组的测序。

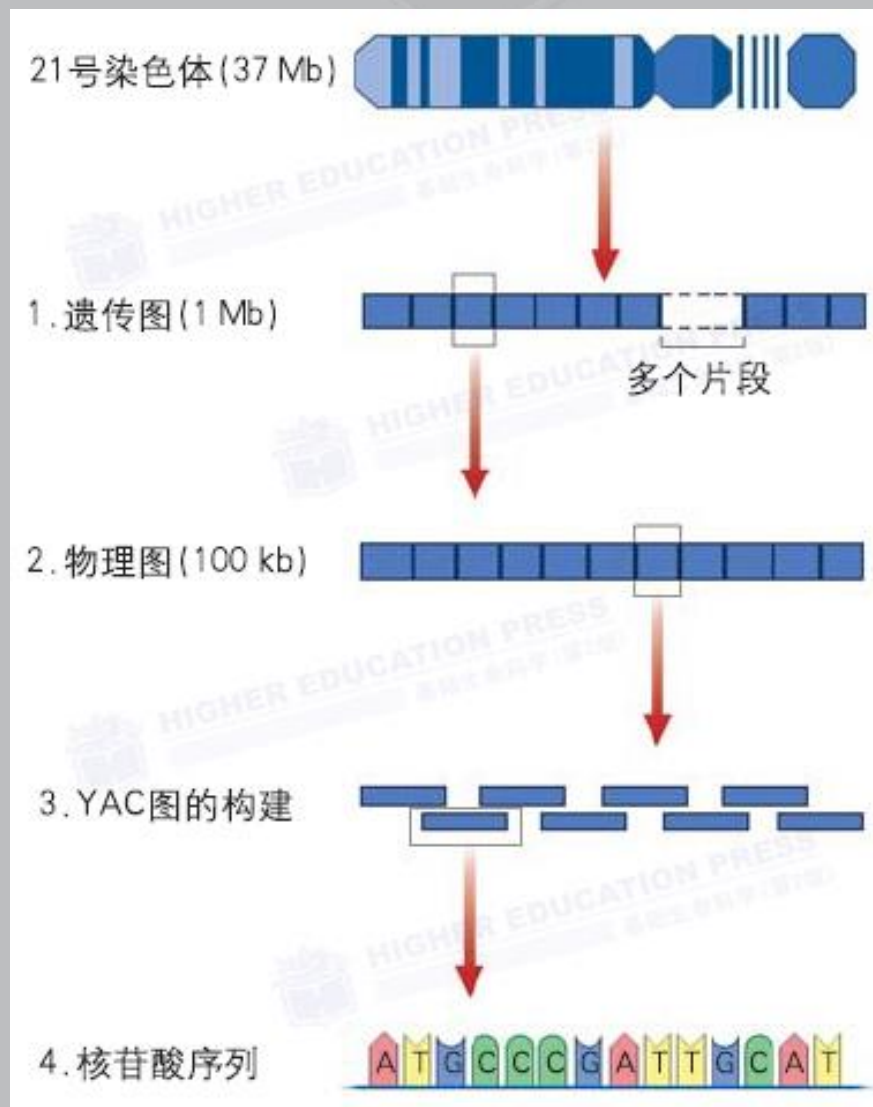


中国科学家独立完成的  
世界第一张农作物的基因组  
精细图谱——水稻基因组测  
序成果上了2002年11月21日  
出版的《自然》封面。

返回

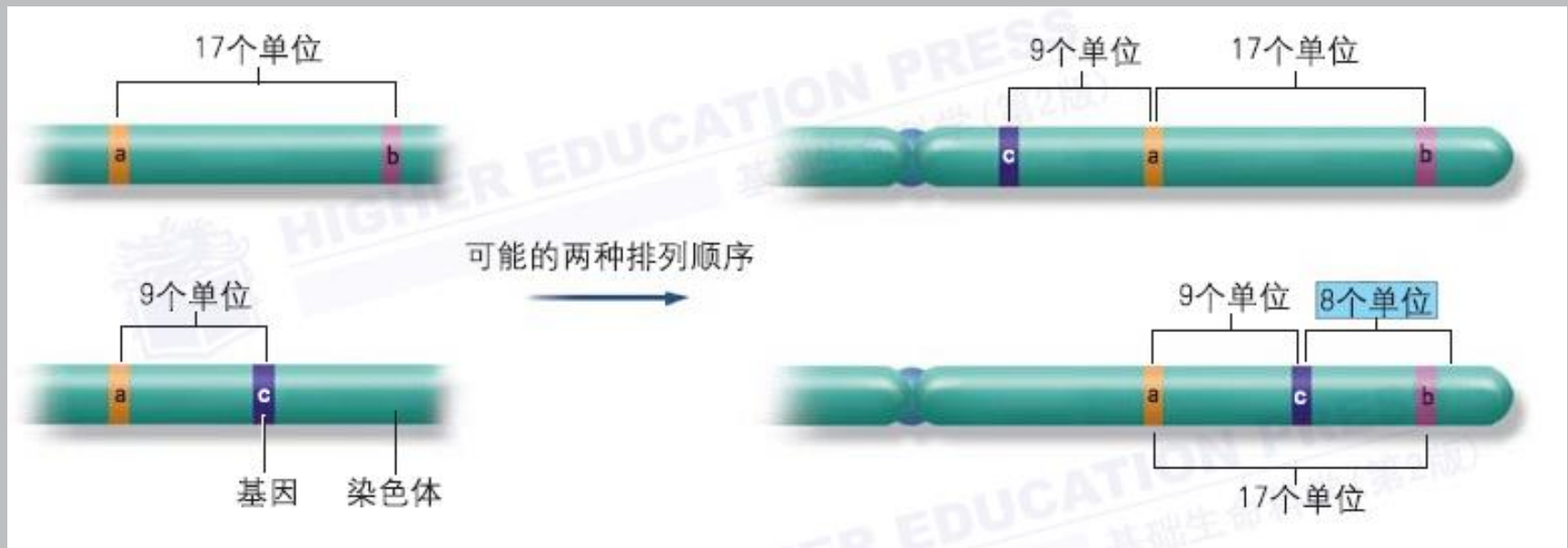
## 二、人类基因组研究技术和策略

- 对人类基因组作图和测序的实验采用了从染色体开始自上而下的分析、从一段碱基序列开始自下而上的分析以及随机化克隆分析 然后整合3种研究策略。



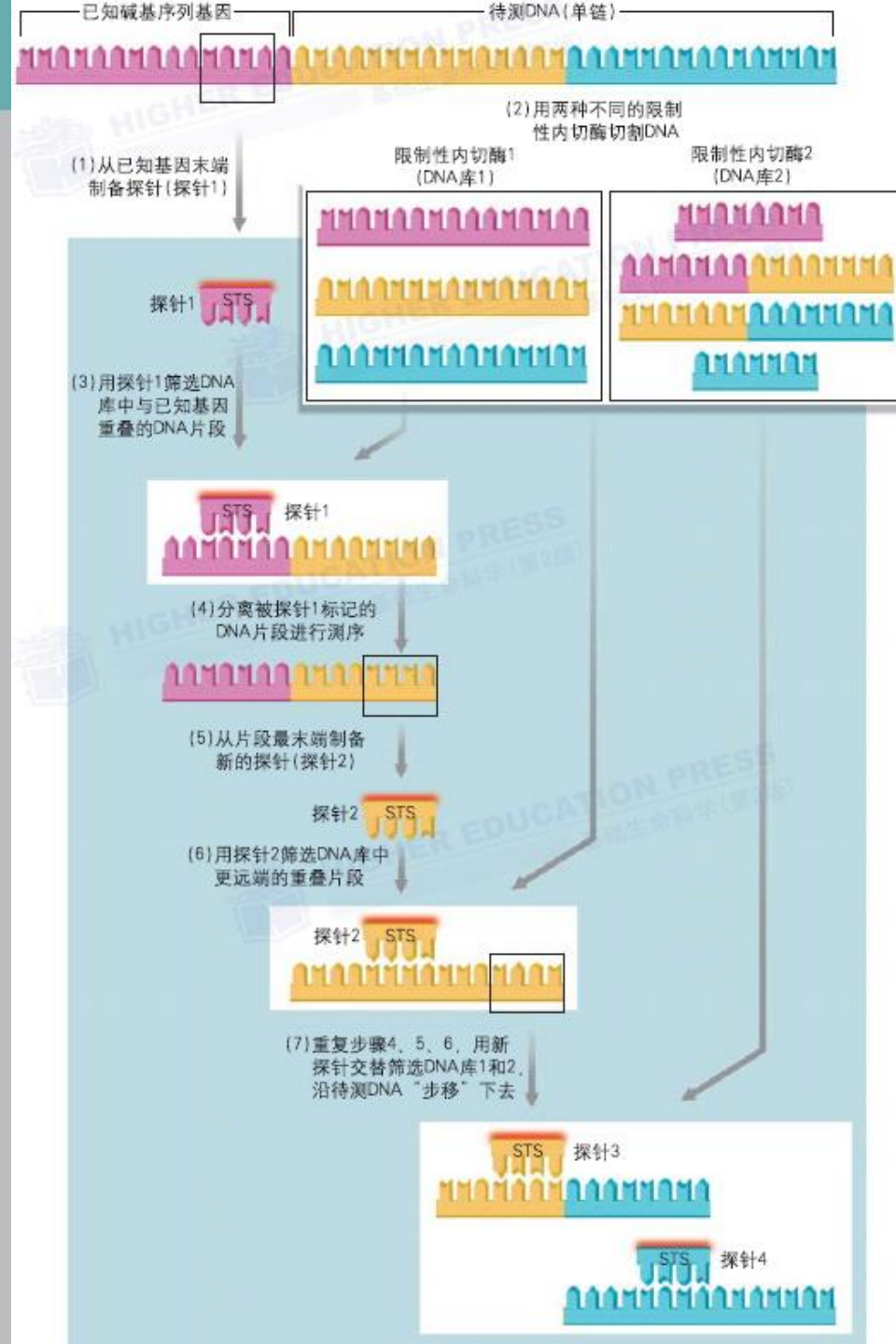
■ 人类基因组计划主要应用了4方面相互配合与补充的研究方法和技术：

1. 基因连锁图分析。利用人类家族遗传史和染色体上基因交换频率的实验数据，推断任何两个已知性状基因之间的距离，根据点测交试验确定各基因相互位置和排列顺序。连锁图表现了基因或DNA标志在染色体上的相对位置与遗传距离。



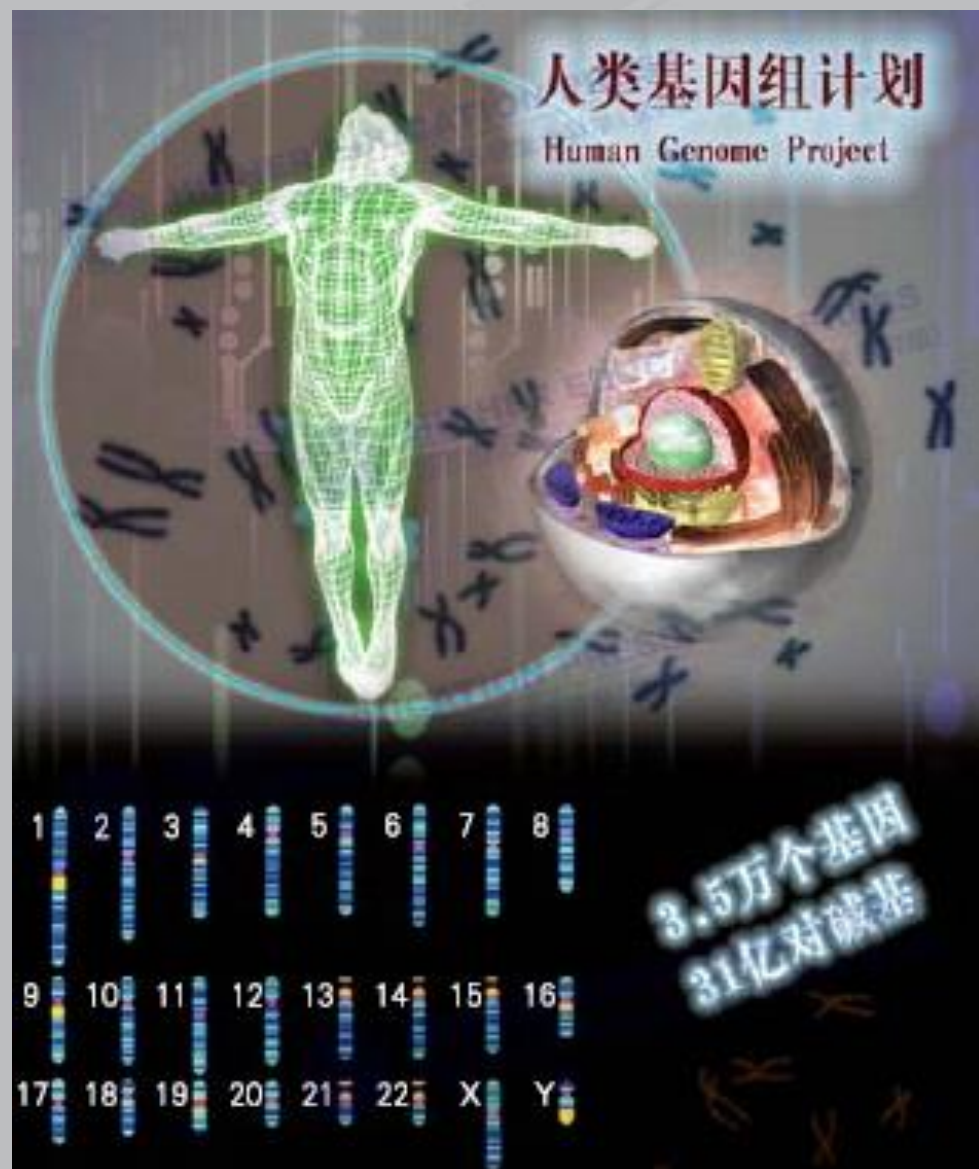


2. 基因组物理图测定。基因组物理图是以已知核苷酸序列的DNA片段作为序列标签位点（STS），以碱基对作为基本测量单位的基因组图。
3. 确定基因组转录图。具体分析测定人类23对染色体（包括男性和女性）的全部基因组的碱基序列，传统的测序方法为链终止法。
4. 随机测序与序列组装。将链终止法阅读的小片段DNA组装成原始的排列顺序。



### 三、人类基因组计划的科学意义

- 人类基因组草图被宣布已初步完成，标志着人类探索生命奥秘的进程和生物科学技术的发展进入一个崭新的时期。
- 人类基因组计划完成后，破译的大量基因信息将成为医学、医药等方面技术创新的源泉，还为其他重要生物包括农作物基因组研究提供借鉴。



## 四、关于后基因组时代及生物信息学

- 围绕已有的海量基因组序列信息，全面破解基因在生命活动中的内在作用和运动规律、在基因组水平上阐明DNA序列的功能、系统地认识各基因及蛋白质的功能和相互关联等是后基因组时代研究的主要内容，这些又被统称为功能基因组学。
- 功能基因组研究涉及生命科学研究领域包括分子生物学、细胞生物学、生物化学、生物信息学等，其中生物信息学在功能基因组研究中具有特殊重要的作用。
- 生物信息学包含了生物信息的获取、加工存储、分配、分析、解释等在内的交叉学科，它综合运用数学、计算机科学和生物学的各种工具阐明和理解大量数据所包含的生物学意义。

## 本章摘要

经典的遗传学提出，一对等位基因在形成配子时完全独立地分离到不同的配子中去，相互不影响。当两对或更多对基因处于异质接合状态时，它们在形成配子时的分离是彼此独立不相牵连的，受精时不同配子相互间进行自由组合。经典的遗传学反映了一些有性生殖过程中遗传性状的传递规律，还合理地解释了性连锁基因、伴性遗传现象以及基因的连锁和交换现象等。

著名的肺炎链球菌实验提出了DNA是遗传物质，更有说服力的噬菌体实验证实了这一结论。1953年，Watson和Crick 建立了DNA双螺旋结构理论，奠定了生命遗传的分子生物学基础。两条链的碱基对之间由氢键相连互补，在细胞分裂前DNA复制的时候，可以使贮藏在DNA分子中以4种核酸碱基编码的遗传信息得以稳定地向下一代传递。细胞中DNA的复制以亲代的一条DNA为模板，在DNA聚合酶的作用下，按照碱基互补的原则，由5' 向3' 方向合成另一条具有互补碱基的新链，复制的DNA子链与亲代双链完全相同，细胞中DNA 的复制被称为半保留复制。

RNA大多是单链分子，细胞中主要有3种RNA。mRNA是遗传信息的携带者，作为蛋白质合成的模板。tRNA起识别密码子和携带相应氨基酸的作用。rRNA与蛋白质共同组成的复合体就是核糖体。



以DNA分子为模板，按照碱基互补的原则，合成一条单链的mRNA，DNA分子携带的遗传信息被转移到RNA分子中的过程称为转录。按照mRNA上密码子的信息指导氨基酸单体合成为多肽链的过程称为mRNA的翻译。合成完毕的多肽链从核糖体中被释放出来，再折叠组装成有功能的蛋白质。蛋白质合成以后还要经历各种修饰和加工，真核细胞中蛋白质的修饰加工往往在特定的细胞器中进行。

DNA分子可以自我复制，也可以转录成mRNA，mRNA再把遗传信息翻译成蛋白质，即遗传信息由DNA→RNA→蛋白质流动。RNA也可以进行自我复制和反向转录形成互补的DNA，然后DNA转录产生mRNA再进行蛋白质的翻译。这些便构成了分子遗传新的“中心法则”。原核与真核基因表达存在差异，真核基因更复杂。

原核生物乳糖操纵子学说解释了原核基因表达调控的原理。绝大多数的真核生物细胞中不存在类似于原核生物的操纵子。真核基因的转录需要3种RNA聚合酶，分别负责不同基因的转录，同时还需要有识别和结合启动子的转录因子。真核基因转录因子包括基本转录因子，转录激活因子和转录抑制因子。这些转录因子都是一些特异性DNA结合蛋白。转录因子的DNA结合基序主要有螺旋-转角-螺旋、锌指、亮氨酸拉链等几种。真核生物基因表达的调控可以发生在不同的水平上。

细胞中核酸序列的改变通过基因表达有可能导致生物遗传特征的变化，称为基因突变。DNA序列中涉及单个核苷酸或碱基的变化称为点突变，包括碱基或核苷酸的替换、插入和缺失，可以形成同义突变、错义突变和移码突变。基因突变改变了蛋白质（酶）的结构与功能，可能使生物体的形态、结构、代谢过程和生理功能等特征发生改变，严重的突变则影响生物体的生活力或导致生物个体的死亡。在生物长期进化过程中，生物细胞形成了一套DNA损伤或突变的修复机制。细胞自行修复DNA损伤的主要方式除了光复合修复、切除修复以外、还有重组修复、应答修复、错配修复等几种。

基因组是生物体内遗传信息的集合，是某一个特定物种细胞内部全部DNA分子的总和。基因组学从总体的角度解析生物体整个基因组的全部遗传信息。人类基因组计划研究中，科学家们主要应用了基因连锁图分析、基因组物理图测定、确定基因组转录图和随机测序与序列组装4方面相互配合与补充的研究方法和技术。人类基因组计划完成后，破译的大量基因信息将成为医学、医药等方面技术创新的源泉。随着人类基因组测序的完成，生命科学研究进入了所谓“后基因组时代”。生物信息学在功能基因组研究中具有特殊重要的作用，为在分子水平上认识代谢、发育、遗传和进化的规律提供依据。