

# 突变分子机理的某些方面

王 斌

(中国科学院遗传研究所)

我们都希望对突变进行分子水平的了解,即了解突变在分子水平上是如何发生的。一般所说的突变分子机理,就是指的初级突变损伤在分子水平上是如何产生、形成及修复的。

众所周知,生物体的遗传信息是贮存在 DNA 的碱基顺序中,通过 DNA 的自我复制把遗传信息一代一代地传下去。在后代个体发育过程中,遗传信息则以密码的形式,经过转录和翻译,使后代表现出和亲代相似的遗传性状。因此,只要改变 DNA 的碱基顺序就可能引起突变,这也就是我们谈的突变分子机理的遗传学基础。

## 一、初级突变损伤的分类

关于初级突变损伤的分类,不同的作者根据不同的目的各有不同的分类方法,其中 Freese 提出来的,又经 Brenner 及其同事改进了的分类方法,成为初级突变损伤分类最一致的方法,而被广泛采用(表 1)。

表 1 初级突变损伤的分类

大的损伤	缺	失
	重	复
	其它重排(易位,倒位等)	
小的损伤	碱基替代	转 换
		颠 换
	移	码

## 二、初级突变损伤的产生、形成及表型表现

DNA 片段的缺失、重复和其它重排都可能造成大的损伤。大的损伤比较直观,显然不是分子机理所要讨论的重点。小的损伤包括碱基替代和移码突变,这是深入到分子水平上研究的内容,也是本文所要讨论的重点。

### (一) 碱基替代

1、碱基替代的类型: 碱基替代包括转换和颠换两大类。由于 DNA 中一个嘌呤被另一个嘌呤,或者一个嘧啶被另一个嘧啶所替代就形成转换; 如果一个嘌呤被任何一个嘧啶,或一个嘧啶被任何一个嘌呤所替代,则形成颠换(图 1)。

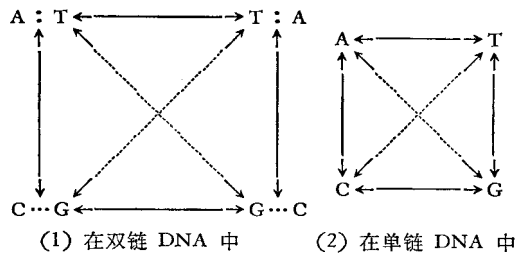


图 1 碱基替代的图解 虚线表示转换,实线表示颠换

目前已知能引起转换的诱变因素有 2-AP<sup>1)</sup>, 5-

1) 缩写: 2-AP: 2-氨基嘌呤; 5-BU: 5-溴尿嘧啶; EMS: 甲基磺酸乙酯; NMU: 亚硝基甲基脒; NEU: 亚硝基乙基脒。

1. 1977年5月,在加利福尼亚大学将大鼠的胰岛素基因转移到大肠杆菌。转移成功,但未表达。

2. 1977年11月,在斯坦福大学报告了大肠杆菌从高等细胞获得 DNA 的工作。

3. 1977年11月,加利福尼亚大学把化学合成的脑激素基因——生长激素释放抑制因子基因引入大肠杆菌,基因表达得到成功。

4. 1978年1月,科纳尔大学将细菌基因移入酵母菌细胞。基因稳定,但对表达有怀疑。

## 遗传工程的某些成就

5. 1978年3月,贝洛大学将控制卵清蛋白合成的基因从鸡细胞转移到大肠杆菌。

6. 1978年6月,哈佛大学和乔斯林基金公司首次将人造鼠胰岛素基因引入大肠杆菌并制出了鼠胰岛素。

7. 1978年9月,加利福尼亚霍普市医学中心的科学工作者首次将人工合成的人胰岛素基因转入大肠杆菌并产生了功能产物——人胰岛素。

(梁志国)

BU, EMS, NMU, NEU、亚硝酸以及羟胺等；能引起颠换的诱变因素有 EMS、NMU、NEU 等。

2、碱基替代对遗传信息传递的影响：碱基替代对于遗传信息传递的影响，总的来说，由于单个碱基的替代可以引起蛋白质一级结构中某个氨基酸的替代，或者引起多肽链终止、产生不完全的肽链。

(1) 产生链终止密码子。由于碱基替代有时能产生一个链终止密码子，因此使多肽链的合成到此终止，形成一条不完全的多肽链，称之为无义突变。例如，图 2-I 示出，当 DNA (ATG 部分) 中 G 被 T 代替(颠换)，那么原来在 mRNA 上的密码子 UAC 就变成了 UAA。UAA 是终止密码子，所以翻译到达此处即行停止，形成不完全的肽链，使蛋白质的生物活性和功能发生改变，甚至造成死亡。同理，转换也可以引起无义突变(图 2-II)。

(2) 产生一个能翻译出另一种氨基酸的新密码子。

由于碱基替代也可能产生一个能翻译出另一种氨基酸的新密码子，从而引起蛋白质一级结构中氨基酸替代，称之为错义突变。例如在图 3-I 的例子中，如果 DNA 的 ATG 部分中的 T 被 C 代替(转换)，那么就会使 mRNA 中原来的密码子 UAC 变成 UGC，相应地在多肽链中原来的酪氨酸就变成了半胱氨酸(图 3-I)。同理，通过颠换也可以产生错义突变(图 3-II)。

但是，由于密码子是简并的，所以不是所有的碱基替代都能产生氨基酸的替代(即翻译出另一种氨基酸)，这种替代只有 76% 的可能性。例如，在 DNA 的 GCG 部分中，由于转换 G 被 A 代替成为 GCA，那么在 mRNA 中，原来的密码子 CGC 就变成 CGU，但 CGC 和 CGU 都翻译出同一种氨基酸(精氨酸)，所以在蛋白质水平上并没有变化(图 4-I)。同理，颠换突变也可能只改变密码子，而不引起氨基酸的替代(图 4-II)。

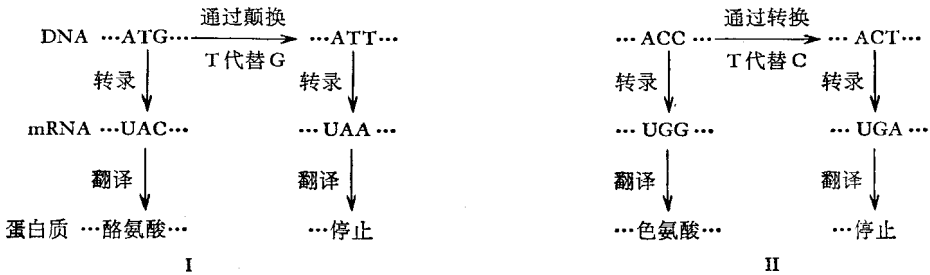


图 2 无义突变的产生：I 通过颠换产生无义突变； II 通过转换产生无义突变

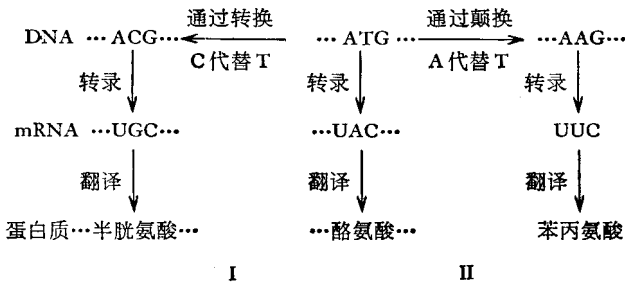


图 3 错义突变的产生：I 通过转换产生错义突变； II 通过颠换产生错义突变

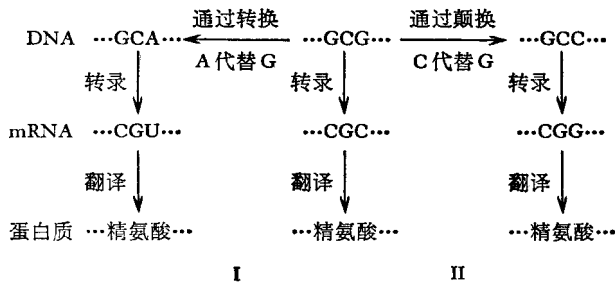


图 4 引起密码子改变但不产生氨基酸替代的转换突变 (I) 和颠换突变 (II)

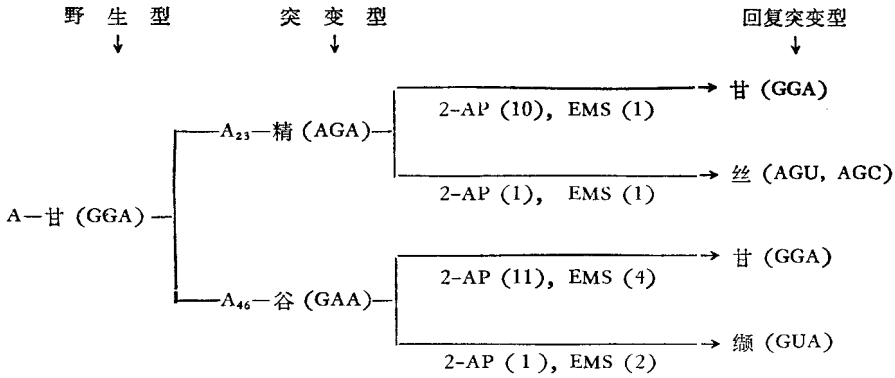


图5 大肠杆菌的一个色氨酸合成酶基因A的突变型及回复突变型的蛋白质中某些氨基酸的替代情况

图中，“精”、“谷”……分别表示精氨酸，谷氨酸……，其后括号里的字母是密码子；在诱变剂后面括号内的数字表示一种氨基酸发生变化的次数。

由于氨基酸的替代将导致蛋白质生物活性和功能上不同程度的丧失，据统计大多数只有小的影响，类似的氨基酸互相替代对蛋白质功能的影响较小，不同性质的氨基酸替代（如极性的和非极性的氨基酸互相替代），则可能强烈地影响蛋白质的功能特性。另外，在蛋白质中的某些位点，例如吸附和活性中心位点，比别的位点对氨基酸的替代要敏感的多。如 Langridge 通过错义突变，沿着大肠杆菌 K-12β-半乳糖苷酶的蛋白质链，在许多位点上用丝氨酸代替正常的氨基酸，然后观察所形成的酶的热稳定性，他发现丝氨酸的替代作用在某些位点对酶的热稳定性有强烈的影响，但在另一些位点上则影响很小。

由于生化及遗传学技术的发展，使人们能够对蛋白质中的氨基酸替代进行详细分析。如 Yanofsky 及其同事研究了大肠杆菌色氨酸合成酶基因 A 的突变，而且分析出了所产生的氨基酸替代，图 5 列出了其中的一部分。

和产生某种疾病的关系。例如，人的正常血红蛋白 β 链的第 6 个氨基酸是谷氨酸，如果它被缬氨酸代替时，就会导致镰刀型血球症 (HbS)，如果被赖氨酸代替时，就会导致轻度贫血症 (HbC) (图 6)。β 链第 63 个氨基酸是组氨酸，如果它被酪氨酸代替就会出现高铁血红蛋白血症 (HbMS)，如果被精氨酸代替时就会出现不稳定的血红蛋白血症 (HbZ) (图 7)。

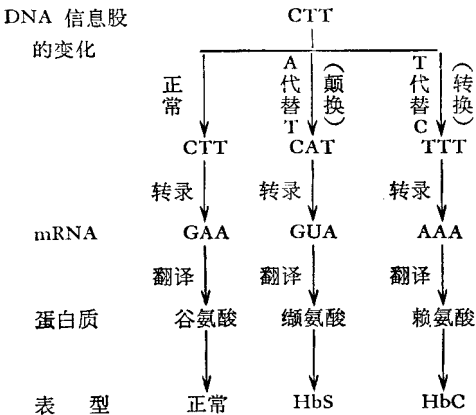


图6 人的血红蛋白β链第6个氨基酸(谷氨酸)发生替代引起的分子病

HbS: 镰刀型血球症; HbC: 轻度贫血症

更进一步的研究甚至弄清楚了某个氨基酸的替代

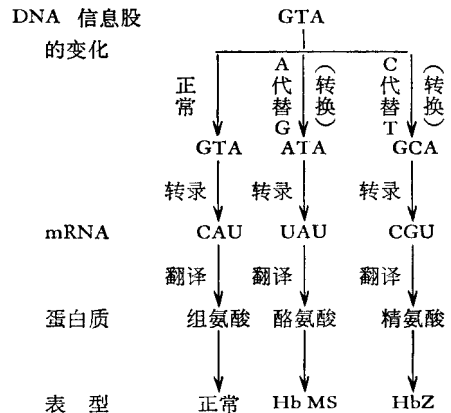


图7 人的血红蛋白β链第63个氨基酸(组氨酸)发生替代引起的分子病

HbMS: 高铁血红蛋白症;  
HbZ: 血红蛋白血症

由于构成血红蛋白的两条链(β链和α链)中氨基酸发生替代而导致的分子病还不只这两种，目前已经知道α链中氨基酸替代产生的分子病有40多种，β链的有80多种。

(3) 碱基替代突变的抑制突变。碱基替代突变的一种主要的抑制突变是由于 tRNA 结构(反密码子部分)发生改变引起的，这种抑制突变是在翻译水平上发生的。无义突变的抑制突变是由于 tRNA 基因发生突变，导致 tRNA 反密码子改变，这种改变了的 tRNA 使无义密码子翻译成了某种氨基酸，因此使多肽链的合

成又恢复进行。例如,正常情况下,两种酪氨酸的 tRNA 反密码子都是 GUA,当酪氨酸 tRNA 基因发生突变后,产生了一种改变了的酪氨酸 tRNA,其反密码子成为 CUA,由于 CUA 可以和链终止密码子 UAG 配对,因此就将链终止密码子 UAG 译成了酪氨酸(图8)。

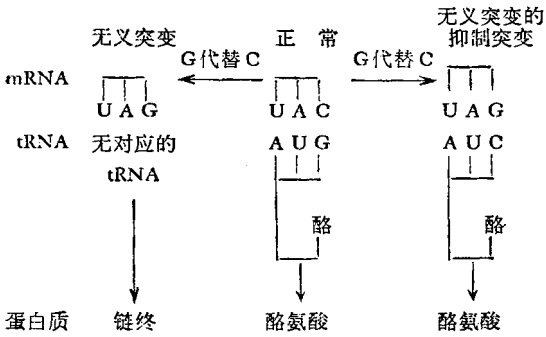


图8 无义突变的抑制突变

错义突变的抑制突变同样是由于 tRNA 反密码子的改变造成的。例如,甘氨酸的一种密码子是 GGG,当 G 被 A 代替时,就成为精氨酸的密码子 AGG,因此,在蛋白质中甘氨酸就被精氨酸代替。当甘氨酸 tRNA 反密码子 CCC 变成为 CCU 时,由于 CCU 能与 AGG 配对,因此又将错义突变形成的精氨酸密码子译成了甘氨酸,所以在蛋白质中又恢复了原来正常的氨基酸

顺序(图9)。

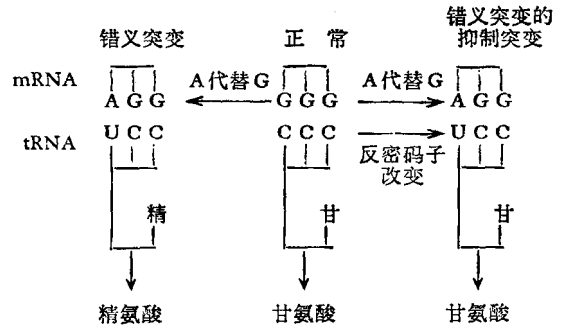


图9 错义突变的抑制突变

## (二) 移码突变

由于在 DNA 中插入或缺失少数碱基(主要是一个碱基),因此在 mRNA 中密码子就分别向左或向右移码,这样引起的突变就叫移码突变。当 DNA 上插入或缺失一个碱基时,引起密码子分别向左或向右移动一个碱基,因此使它后面的所有密码子的顺序都被打乱,结果在蛋白质水平上就使原来的氨基酸顺序发生了紊乱,并且一直延伸到整个顺序的末端(图 10 B、C)。如果插入或缺失恰好是三个碱基,那么在蛋白质水平上也恰好是一个氨基酸的插入或缺失(图 10 D、E)。

若把插入指定为“+”,缺失指定为“-”,那么在

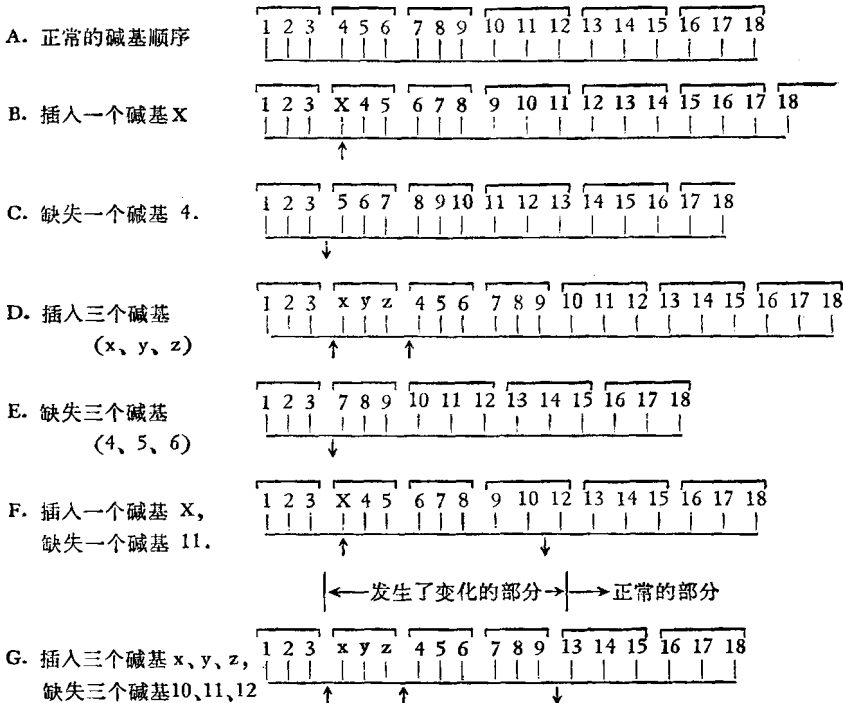


图10 移码突变的发生

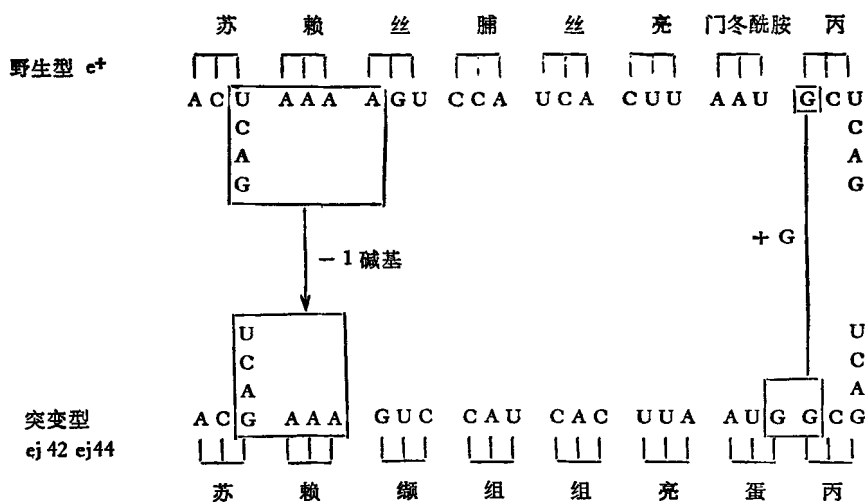


图 11 T4 溶菌酶野生型分子 (e<sup>+</sup>) 及其双移码突变型分子 (ej42ej44) 的部分密码子及其氨基酸顺序

“+”“-”双突变中，若插入和缺失碱基数目相等，则“+”就会抑制“-”的突变效果，反之，“-”能抑制“+”的突变效果（图 10 F、G）。也就是说经过第二次移码突变把第一次移码突变所搞乱了的编码系统又部分地变回去了，但这并不是真正的回复突变，而是抑制突变。例如 Streisinger 等人所作的 T4 溶菌酶双移码突变体的氨基酸顺序分析，很好地证明了这一点（图 11）。由图中可以看出：第一次突变是“-”突变，由于缺失一个碱基，使蛋白质中从第三个氨基酸开始发生了改变；第二次突变是“+”突变，由于插入了一个碱基，使蛋白质中从第八个氨基酸开始又恢复了（和野生型一样）原来的氨基酸顺序，中间第三到第七个氨基酸发生了改变。

如果在两个突变位点之间包括一个对蛋白质来说是很重要的位点，或者产生了正常的终止密码子 (UGA, UAA, UAG) 或起始密码子 (AUG)，那么产生的突变就不会是抑制突变。

现在已知能引起移码突变的诱变因素主要有吡啶类染料、紫外线以及 ICR<sup>1)</sup> 类化合物等。

诱变因素处理可以引起 DNA 产生初级突变损伤，但是，由于生物体在正常情况下都有一整套的修复系统，可以将产生的损伤进行修复，因此，只有那些不被修复而且固定下来的突变损伤，才有可能形成突变的表型表现。这种修复功能是生物保持其遗传稳定性的重要手段，修复机理的研究对于突变的深入了解有着极重要的意义，目前修复机理的研究主要是在酶的水平上，尚未深入到分子水平。

### 参 考 文 献

[1] 庄增辉：1974。突变的分子机理。微生物育种学术讨论会文集，78—104 页。

- [2] 盛祖嘉：1976。分子遗传学浅说，44—56 页。
- [3] Banks, G. R., 1971. Mutagenesis. Review of some molecular aspects. *Sci. progr.* 59(236): 475—503.
- [4] Brenner, S. et al., 1961. The theory of mutagenesis. *J. Mol. Biol.* 3: 121—124.
- [5] Drake, J. W., 1969. Mutagenic mechanisms. *Annu. Rev. Genet.* 3: 247—266.
- [6] Drake, J. W., 1970. The Molecular Basis of Mutation, p. 116—203.
- [7] Freese, E., 1959. On the molecular explanation of spontaneous and induced mutation. *Brookhaven Symp. Biol.* 12: 63—75.
- [8] Freese, E., 1963. Induced and spontaneous mutation in bacteriophage. *Methodology in Basic Genetics*, edited by Burdette W. J. p. 3—18.
- [9] Freese, E., 1963. Molecular mechanisms of mutation. *Molecular Genetics*, part I, edited by Taylor J. H., p. 207—269.
- [10] Philip, E. et al., 1973. Mechanisms of suppression. *Advan. Genet.*, 17: 1—105.
- [11] Roth, J. R., 1974. Frameshift mutation. *Annu. Rev. Genet.* 8: 319—346.
- [12] Streisinger, G. et al., 1966. Frameshift mutation and the genetic code. *Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 31: 77—84.
- [13] Sutton, H. E. and Wagner, R. P., 1975. Mutation and enzyme function in humans. *Annu. Rev. Genet.*, 9: 187—212.
- [14] Yanofsky, C., et al., 1966. Amino acid replacements and the genetic code. *Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 31: 151—162.

1) ICR 类化合物是氮芥的一类衍生物。ICR 是这类化合物的发现单位 “The Institute for Cancer Research” 的缩写。