



国家精品课程配套教材
普通高等教育“十二五”规划教材

分子生物学 (第二版)

杨建雄 主编

MOLECULAR BIOLOGY
(SECOND EDITION)



科学出版社

国家精品课程配套教材
普通高等教育“十二五”规划教材

分子生物学

(第二版)

杨建雄 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书在第一版的基础上修订而成,力求与时俱进,反映分子生物学的基础理论和最新研究趋势与进展。

本书分12章深入地阐述了主要生物大分子的结构、生物合成及其调控机制,介绍了基因组学、PCR、DNA克隆、克隆基因的表达等研究方法的基本原理和应用。每章后附有摘要和思考题,概括本章的主要内容,使读者能抓住复习的重点。全书每章以引人入胜的导言为开端,以本章内容的发展史,理论和实践方面的意义为切入点来激发学生的学习兴趣。本书配套的数字教程介绍了70多位科学大师的生平和业绩,以培养学生科学思维的能力和敬业精神。同时在纸质教材的基础上还扩展了大量的知识点,可供延伸阅读,学习。还有习题解析帮助学生复习,有教学课件帮助教师备课。

本书内容充实,条理清楚,重点突出,简明通俗,篇幅适中,可作为各类高等院校生物、农林、医学等专业本科生和研究生的教材,也可作为相关专业教师和科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

分子生物学/杨建雄主编.—2版.—北京:科学出版社,2015.7

国家精品课程配套教材·普通高等教育“十二五”规划教材

ISBN 978-7-03-045212-2

I. ①分… II. ①杨… III. ①分子生物学-高等学校-教材 IV. ①Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第164574号

责任编辑:刘 畅 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:赵 博 / 封面设计:迷底书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年9月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年9月第一次印刷 印张:21 1/2

字数:550 000

定价:49.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



《分子生物学》编写人员名单

主 编 杨建雄

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

李红民 西北大学

李 森 北京师范大学

骆 静 北京师范大学

王 令 陕西理工学院

杨建雄 陕西师范大学

杨章民 陕西师范大学

叶海燕 陕西师范大学

张 涛 陕西理工学院

前 言

本书编者多年从事本科生和研究生的生物化学和分子生物学教学工作,经多年积累,于2009年编写一本《分子生物学》教科书,其主要特色有:

1. 各章均在力求全面深入讲述有关理论知识的基础上,介绍相关研究技术的基本原理,且力求反映新理论和新技术,使学生能够掌握分子生物学的理论体系和技术原理,熟悉学科的发展动态,具备从事有关科学工作的基本能力。

2. 各章注重概要介绍一些重大科学发现的过程,使学生能够领悟科学思维与方法,和科学工作者不畏劳苦的敬业精神。

3. 力求条理清楚、重点突出、图片精美,篇幅适中。语言表达力求简明通俗,层次分明,使使用本教科书的教师能够教得轻松,学生能够学得容易。

几年来,该教科书被不少学校采用,发行量较大。同时,编者发现,原书仍有较大提升空间,决定在原有基础上重新编写。主要举措有:

1. 在保留原有基本架构的前提下,根据学科发展,对部分内容作了较大调整。

2. 编写制作了“电子教程”,包括4个部分:①“知识扩展”约15万字,介绍纸质教材未能包含的一些专业知识及其应用状况,一些重要的研究方法,和学科的一些新进展。图文并茂,内容充实,文字简明通俗,可供师生阅读,也可供一些学校选择其中的部分内容用于教学,进一步扩大本教材的适用范围。②“科学史话”约12万字,介绍了70多位科学大师的生平和学术成就,用于提高学生科学思维的能力、敬业精神和科学素养。③“习题解析”包括填空、判断、选择、名词解释、解答题、分析和计算题等题型,约10万字,难度适中,可帮助学生提高分析问题和解决问题的能力。④“电子课件”主要依据纸质教材制作,广大师生可以下载,用于教学和复习。

3. 将原教材的部分内容转移到电子教程,并进一步凝练语言表达,使纸质教材条理更清楚,重点更突出,篇幅由约614千字压缩到约550千字。

本书第1章至第8章由陕西师范大学杨建雄编写,第9章由北京师范大学骆静编写,第10章由北京师范大学李森编写,第11章由陕西理工学院张涛和王令编写,第12章由西北大学李红民编写。电子教程的“科学史话”和“习题解析”主要由陕西师范大学杨章民编写制作,“知识扩展”和“电子课件”主要由陕西师范大学叶海燕编写制作。编者希望本书能够成为各类高等院校生物科学专业、生物技术专业、生物工程专业、农学类各专业、医学类各专业本科生的教科书。同时,能够成为上述专业研究生和科学工作者的良好参考书。

编者虽然花费很大的精力,但由于水平所限,不妥之处在所难免,恳请广大读者给予批评指正。本书第一版的第11章和第12章由华东师范大学李晓涛和党永岩编写,为第二版编写提供了很好的基础,谨表示衷心感谢。感谢出版社对本书编辑加工和印制所做的出色工作,感谢使用本书的广大师生和读者。

编 者

2015年8月

目 录

前言	
第一章 绪论	1
1.1 分子生物学的概念	1
1.2 分子生物学的内容	1
1.3 分子生物与其他学科的关系	2
1.4 分子生物的学习方法	3
提要	3
思考题	4
第二章 核酸的结构和功能	5
2.1 DNA 是主要的遗传物质	5
2.2 核酸的组成成分	6
2.2.1 戊糖	6
2.2.2 含氮碱基	7
2.2.3 核苷	7
2.2.4 核苷酸	8
2.3 核酸的一级结构	11
2.4 DNA 的二级结构	12
2.4.1 双螺旋结构的实验依据	12
2.4.2 DNA 双螺旋结构的要点	12
2.4.3 DNA 二级结构的其他类型	14
2.5 DNA 的高级结构	18
2.5.1 环状 DNA 的超螺旋结构	18
2.5.2 真核生物染色体的结构	20
2.6 RNA 的结构和功能	21
2.6.1 tRNA	21
2.6.2 rRNA	23
2.6.3 mRNA 和 hnRNA	23
2.6.4 snRNA 和 snoRNA	24
2.6.5 asRNA 和 RNAi	24
2.6.6 非编码 RNA 的多样性	24
2.7 核酸的性质	25
2.7.1 一般理化性质	25
2.7.2 紫外吸收性质	26
2.7.3 核酸结构的稳定性	27
2.7.4 核酸的变性	27
2.7.5 核酸的复性	28
2.8 核酸的研究方法	29
2.8.1 核酸的提取与沉淀	29
2.8.2 核酸的电泳分离	30
2.8.3 核酸的超速离心	31
2.8.4 核酸的分子杂交	31
2.8.5 DNA 芯片技术及应用	32
2.8.6 DNA 的化学合成	33
2.9 核酸的序列测定	33
2.9.1 链终止法	33
2.9.2 新一代高通量测序技术	35
提要	36
思考题	37
第三章 基因和基因组	39
3.1 基因的概念	39
3.2 基因的类型	41
3.2.1 基因家族和基因簇	41
3.2.2 假基因	43
3.2.3 重叠基因	43
3.2.4 移动基因	44
3.2.5 断裂基因	44
3.3 基因组	49
3.3.1 基因组的概念	49
3.3.2 病毒的基因组	50
3.3.3 原核生物的基因组	50
3.4 真核生物的基因组	52
3.4.1 真核生物基因组的特点	52
3.4.2 真核生物基因组的重复序列	53
3.4.3 线粒体基因组的结构	57
3.4.4 叶绿体基因组的结构	58
3.5 结构基因组学	59
3.5.1 遗传图谱和物理图谱	59
3.5.2 重叠群的建立	60
3.5.3 高分辨率物理图谱的制作	61
3.5.4 序列测定	62

3.5.5 基因定位	63	4.9.1 PCR 的基本原理	101
3.6 功能基因组学	63	4.9.2 PCR 反应体系的优化	101
3.6.1 功能基因组学的概念	63	4.9.3 PCR 技术的扩展	102
3.6.2 蛋白质组学	64	提要	103
3.6.3 生物信息学	68	思考题	105
提要	69	第五章 DNA 的损伤与修复	107
思考题	70	5.1 DNA 损伤的产生	107
第四章 DNA 的生物合成	72	5.1.1 DNA 分子的自发性损伤	107
4.1 DNA 复制的概况	72	5.1.2 物理因素引起的 DNA 损伤	109
4.1.1 DNA 的半保留复制	72	5.1.3 化学因素引起的 DNA 损伤	111
4.1.2 复制的起点和方向	73	5.1.4 生物因素引起的 DNA 损伤	113
4.2 原核生物 DNA 的复制	74	5.1.5 环境诱变剂及其应用	114
4.2.1 参与原核生物 DNA 复制的酶和 蛋白质	74	5.2 基因的突变	114
4.2.2 复制的起始	80	5.2.1 突变的类型	114
4.2.3 DNA 链的延伸	81	5.2.2 突变的回复和校正	116
4.2.4 复制的终止	84	5.2.3 诱变剂和致癌剂的检测	117
4.3 真核生物 DNA 的复制	84	5.3 DNA 损伤的修复	118
4.3.1 参与真核生物 DNA 复制的酶和 蛋白质	84	5.3.1 直接修复	118
4.3.2 真核生物 DNA 复制的特点	86	5.3.2 碱基切除修复	120
4.3.3 真核生物 DNA 复制的过程	86	5.3.3 核苷酸切除修复	121
4.4 DNA 复制的其他方式	90	5.3.4 错配修复	125
4.4.1 滚环复制	90	5.3.5 双链断裂的修复	127
4.4.2 取代环复制	90	5.4 损伤跨越	129
4.4.3 线形 DNA 末端复制的方式	92	5.4.1 重组跨越	129
4.5 DNA 复制的高度忠实性	93	5.4.2 跨越合成	130
4.6 逆转录作用	93	5.5 DNA 缺陷修复与癌症的关系	131
4.6.1 逆转录病毒的结构	94	提要	132
4.6.2 cDNA 的合成	96	思考题	133
4.6.3 原病毒 DNA 的整合	97	第六章 DNA 重组和克隆	134
4.6.4 逆转录作用的生物学意义	98	6.1 同源重组	134
4.7 原核生物 DNA 复制的调控	99	6.1.1 同源重组的分子模型	135
4.8 真核生物 DNA 复制的调控	99	6.1.2 细菌的基因转移与重组	137
4.8.1 SV40 病毒 DNA 复制的调控	100	6.1.3 细菌同源重组的酶学机制	138
4.8.2 酵母染色体 DNA 复制的调控	100	6.1.4 真核生物的同源重组	140
4.9 DNA 的体外合成——聚合酶 链式反应	101	6.2 位点特异性重组	142
		6.2.1 位点特异性重组的机制	142
		6.2.2 λ 噬菌体 DNA 的整合与切除	143
		6.2.3 细菌的特异位点重组	144

6.2.4 免疫球蛋白基因的 V(D)J 重组	144	7.3 真核生物的转录.....	189
6.3 转座重组.....	147	7.3.1 真核生物转录的特点.....	189
6.3.1 转座子的概念.....	147	7.3.2 真核生物的 RNA 聚合酶.....	190
6.3.2 原核生物的转座子.....	147	7.3.3 RNA 聚合酶 II 催化的转录.....	191
6.3.3 真核生物的转座子.....	150	7.3.4 RNA 聚合酶 I 催化的转录.....	195
6.4 逆转座子.....	153	7.3.5 RNA 聚合酶 III 催化的转录.....	196
6.4.1 逆转座子的结构.....	153	7.4 转录校对.....	198
6.4.2 逆转座子的生物学意义.....	156	7.5 转录过程的选择性抑制.....	198
6.5 转座的分子机制.....	156	7.5.1 碱基类似物.....	198
6.5.1 非复制型转座.....	157	7.5.2 DNA 模板功能的抑制剂.....	199
6.5.2 复制型转座.....	157	7.5.3 RNA 聚合酶的抑制剂.....	199
6.6 DNA 克隆.....	159	7.6 RNA 复制.....	200
6.6.1 用于 DNA 克隆的工具酶.....	159	7.6.1 RNA 复制的特点.....	200
6.6.2 目的基因的来源.....	161	7.6.2 双链 RNA 病毒的 RNA 复制	201
6.6.3 常用的克隆载体.....	161	7.6.3 正链 RNA 病毒的 RNA 复制	201
6.6.4 DNA 分子的体外连接.....	163	7.6.4 负链 RNA 病毒的 RNA 复制	202
6.6.5 重组子导入受体细胞.....	165	7.6.5 无模板的 RNA 合成.....	203
6.6.6 重组子的筛选.....	165	提要.....	203
6.6.7 基因组文库的构建.....	167	思考题.....	204
6.6.8 cDNA 文库的构建.....	168	第八章 转录产物的加工	205
6.7 克隆基因的表达.....	168	8.1 原核生物 RNA 的转录后加工	205
6.7.1 检测表达产物的方法.....	169	8.1.1 原核生物 tRNA 前体的加工.....	205
6.7.2 外源基因在原核细胞中的表达	170	8.1.2 原核生物 rRNA 前体的加工.....	206
6.7.3 外源基因在真核细胞中的表达	172	8.1.3 原核生物 mRNA 前体的加工	207
6.8 转基因植物和转基因动物.....	175	8.2 真核生物 tRNA 前体的转录 后加工.....	208
6.8.1 转基因植物.....	175	8.2.1 真核生物 tRNA 前体的结构特点	208
6.8.2 转基因动物.....	177	8.2.2 真核生物 tRNA 前体的加工过程	208
提要.....	178	8.3 真核生物 rRNA 前体的转录后 加工.....	209
思考题.....	180	8.3.1 rRNA 基因的结构.....	209
第七章 RNA 的生物合成	181	8.3.2 rRNA 前体的核苷酸修饰.....	210
7.1 RNA 生物合成的概况.....	181	8.3.3 rRNA 前体的剪切.....	211
7.2 原核生物的转录.....	182		
7.2.1 原核生物的 RNA 聚合酶.....	182		
7.2.2 转录起始位点的结构.....	184		
7.2.3 转录起始的过程.....	185		
7.2.4 RNA 链的延伸.....	186		
7.2.5 转录的终止.....	188		

8.4 真核生物 mRNA 前体的加工	9.4.2 氨酰-tRNA 合成酶的特异性
..... 211 237
8.4.1 形成 5'端帽子结构	9.5 原核生物的蛋白质合成
..... 212 238
8.4.2 形成 3'端的多聚腺苷酸	9.5.1 原核生物肽链合成的起始
..... 213 238
8.4.3 断裂基因的拼接	9.5.2 原核生物肽链的延伸
..... 215 239
8.5 不同类型内含子的比较	9.5.3 原核生物肽链合成的终止
..... 219 241
8.5.1 I型内含子	9.6 真核生物的蛋白质合成
..... 219 243
8.5.2 II型内含子	9.6.1 真核生物肽链合成的起始
..... 220 243
8.5.3 内含子剪接机制的比较	9.6.2 真核生物肽链的延伸
..... 221 246
8.6 核酶	9.6.3 真核生物肽链合成的终止
..... 221 246
8.6.1 核酶的发现	9.7 蛋白质生物合成的抑制剂
..... 221 246
8.6.2 核酶的类型	9.7.1 原核生物肽链合成的抑制剂
..... 222 246
8.6.3 核酶的结构	9.7.2 真核生物肽链合成的抑制剂
..... 222 247
提要	9.7.3 作用于原核生物和真核生物的
..... 223	肽链合成抑制剂
思考题 247
..... 224	提要
第九章 蛋白质的生物合成 248
..... 226	思考题
9.1 蛋白质生物合成的概述 249
..... 226	第十章 肽链的加工和输送
9.1.1 mRNA 是蛋白质合成的模板 250
..... 226	10.1 肽链的加工
9.1.2 tRNA 是氨基酸的运载体 250
..... 227	10.1.1 肽链的剪接
9.1.3 核糖体是蛋白质合成的场所 251
..... 228	10.1.2 氨基酸残基的修饰
9.1.4 参与蛋白质合成的各种辅因子 254
..... 229	10.1.3 多肽链的折叠
9.2 遗传密码的破译 258
..... 230	10.2 肽链的定向输送
9.2.1 遗传密码是三联体 258
..... 230	10.2.1 共翻译途径
9.2.2 用人工合成的多聚核苷酸破译 261
遗传密码	10.2.2 翻译后途径
..... 231 266
9.2.3 用人工合成的三核苷酸破译遗	提要
传密码 267
..... 232	思考题
9.3 遗传密码的特性 267
..... 233	第十一章 原核生物基因表达的调控
9.3.1 遗传密码是连续排列的三联体 268
..... 233	11.1 原核生物基因表达调控的
9.3.2 起始密码与终止密码	概述
..... 233 268
9.3.3 遗传密码的简并性	11.2 DNA 水平的调控
..... 233 269
9.3.4 遗传密码的变偶性	11.2.1 细菌 DNA 重排对基因表达的
..... 233	影响
9.3.5 遗传密码的通用性 269
..... 234	11.2.2 σ 因子对原核生物转录起始的
9.3.6 遗传密码的防错系统	调控
..... 235 269
9.3.7 开放阅读框	11.3 操纵子对基因表达的调控
..... 235 271
9.4 氨酰-tRNA 的合成	11.3.1 操纵子的基本结构
..... 235 271
9.4.1 合成氨酰-tRNA 的反应	11.3.2 乳糖操纵子
..... 235 272
	11.3.3 阿拉伯糖操纵子
 274
	11.3.4 色氨酸操纵子
 275

11.4	转录终止阶段的调控	278	12.4.2	DNA 甲基化对转录活性的影响	297
11.5	翻译水平的调控	279	12.5	真核生物转录水平的调控 ...	298
11.5.1	mRNA 结构对基因表达的调控	279	12.5.1	顺式作用元件	298
11.5.2	mRNA 稳定性对翻译的调节	280	12.5.2	反式作用因子	300
11.5.3	反义 RNA 对翻译的调控	281	12.5.3	转录调控的作用机制	305
11.5.4	蛋白质合成的自体调控	282	12.5.4	固醇类激素对基因转录的调控	306
11.5.5	严谨反应与 CRISPR 系统的调控	284	12.6	转录后水平的调控	308
11.6	核开关和群体感应	285	12.6.1	可变剪接	308
11.6.1	核开关	286	12.6.2	反式剪接	310
11.6.2	群体感应	286	12.6.3	RNA 编辑	312
提要	287	12.6.4	RNA 的转运	312
思考题	288	12.7	翻译水平的调控	313
第十二章 真核生物基因表达的调控 ...		289	12.7.1	mRNA 稳定性对基因活性的影响	313
12.1	真核生物基因表达调控的特点	289	12.7.2	翻译起始阶段的调控	314
12.2	染色体水平的调控	290	12.7.3	mRNA 的选择性翻译	316
12.2.1	异染色质化对基因活性的影响	290	12.7.4	RNA 干扰导致的基因沉默 ...	316
12.2.2	组蛋白对基因活性的影响	290	12.8	翻译后调控	318
12.2.3	非组蛋白对基因活性的影响	294	12.9	真核生物发育过程中的基因表达调控	320
12.2.4	核基质对基因活性的影响	295	12.9.1	母性基因	320
12.2.5	基因丢失	296	12.9.2	分节基因	320
12.2.6	基因扩增	296	12.9.3	同源异型基因	321
12.3	染色体重排	296	提要	322
12.4	DNA 水平的调控	297	思考题	323
12.4.1	DNA 甲基化	297	缩略词	324
			参考文献	330

1

第一章

绪论

1.1 分子生物学的概念

1938年 Report of the Rockefeller Foundation 首次使用了 molecular biology 一词,广义的分子生物学被定义为是研究生物大分子结构和功能的学科。按照这样的定义,除了核酸的结构和功能是分子生物学的基本内容外,分子生物学还包括蛋白质的结构和功能,酶的作用机制,膜的结构和功能,细胞的信号传导等内容。换句话说,广义的分子生物学可以包罗现代生物学在微观领域的大部分内容。

由于生命科学在微观领域的进展非常迅速,广义的分子生物学要包罗如此之多的内容比较困难。另一方面,广义分子生物学与生物化学、遗传学和细胞生物学的部分内容是很难区分的。因此,人们通常采用狭义的概念来理解分子生物学,即将分子生物学的范畴局限于核酸(基因)的分子生物学,主要研究基因和基因组的结构与功能,DNA 复制及损伤修复,基因的重组和克隆,RNA 的转录及转录产物的加工,蛋白质的生物合成及肽链合成后的加工,基因表达的调控等内容,其中也涉及与这些过程相关的蛋白质和酶的结构与功能。

狭义的分子生物学与细胞生物学的关系已经不那么密切了,但就其知识范畴而论,与生物化学和分子遗传学的内容依然是难以区分的。不过,由于生物化学和分子遗传学均是发展很快、知识容量很大的学科。因此,在生物化学中关于基因组学、基因重组和基因表达调控的内容通常是粗线条的。在分子遗传学中,关于生物大分子的结构及其相互作用的机制,特别是相关的研究方法,一般也是粗线条的。分子生物学则可以在对生物大分子结构及相互作用深入讨论的层面上,详细叙述基因组学、基因表达及其调控的分子机制。

1.2 分子生物学的内容

对基因和基因组的研究一直是分子生物学发展的主线。

自从有人类历史以来,人们自然会思考包括人类在内的生物为什么会有性状的遗传和变异,包括人类在内的生物是如何起源的,如何进化的,个体是如何发育的这样一些重要的问题。对这些问题的思考,可以看做分子生物学的启蒙阶段。由于问题的复杂性,在长达几千年的时间内,人们只能对这些问题进行猜想,产生了不少有趣的传说(见电子教程知识扩展1-1 关于生命起源的传说)。

20世纪50年代以前,主要在细胞水平和染色体水平进行基因的研究,50年代之后,主要从DNA分子水平进行基因的研究,70年代以后,由于重组DNA技术的完善和发展,人们能

够直接从克隆目的基因出发,研究基因的功能及其与表型的关系。这种研究途径改变了传统遗传学从表型到基因型的研究方法,而使基因的研究进入了反向生物学阶段,加快了对基因结构和功能的研究进程。

20世纪90年代以后,随着DNA序列测定技术的发展,以某物种全套遗传物质序列测定和基因定位为内容的结构基因组学蓬勃发展,促进了比较基因组学、生物信息学的发展。随后在生物芯片技术、蛋白质组学、生物信息学的促进下,以某物种全套基因表达产物的结构和功能研究为内容的功能基因组学得到广泛重视,已经和正在取得越来越多的成就。

分子生物学第二个方面的研究内容是基因传递和表达的机制,包括DNA复制和损伤修复,基因的重组和转座,基因转录和转录产物的加工,蛋白质生物合成及肽链合成后的修饰、折叠和输送。由于基因的复制、转录和翻译均是有多因子参与的复杂过程,这一方面知识体系已经相当丰富,但依然有不少问题有待进一步深入研究。

分子生物学第三个方面的研究内容是基因表达的调控。原核生物的转录和翻译在同一空间进行,一般在转录尚未完成时即可进行翻译,其基因表达的调控主要发生在转录水平。真核生物有细胞核结构,转录和翻译过程在时间和空间上都是被分隔的,且在转录和翻译后都有复杂的加工过程,其基因表达的调控可以发生在各种不同的水平,但主要的调控步骤是上游调控序列与转录因子的相互作用,以及RNA的剪辑。或者说,最主要的调控阶段依然在转录水平。

分子生物学的研究方法和技术是学科发展的重要推动力。特别是序列测定技术、分子杂交技术、分子重组技术、聚合酶链式反应(PCR)技术、生物芯片技术和生物信息学的进步,强有力地推动了分子生物学的发展。研究方法和技术是分子生物学的重要内容,对其原理的深入讨论和操作过程的介绍,需要专门的实验技术课解决。但在理论课的教学中,也需要对一些重要技术的原理进行概要的介绍,以帮助学生深入理解有关的教学内容。同时,也有利于培养学生科学思维的能力和创新能力。由于不少研究方法和技术是以生物大分子的结构和性质为基础的,本书将在各个章节穿插介绍一些重要研究方法的基本原理和应用范围,如在核酸变性复性一节之后,顺理成章地介绍有关分子杂交和基因芯片的原理和应用。有关方法和技术的详细介绍和操作层面的内容,读者应当阅读或参考实验技术方面的著作。

随着研究技术的不断进步,比较基因组学和功能基因组学会进一步加快发展速度,同时会促进生物信息学的快速发展,加深人们对基因结构和功能的认识。基因组学的发展可促进对蛋白质结构和功能的研究,对蛋白质结构和功能的深入了解,又会反过来促进对基因表达及其调控的研究。这些研究成果逐渐走向应用,可以为农林牧业提供新的优良品种,在解决粮食问题、能源问题、环境问题等方面发挥作用。还可以为疾病的预防和治疗提供新方法,提高人类的生活质量。综上所述,分子生物学有辉煌的发展前途。

1.3 分子生物与其他学科的关系

分子生物学除与生物化学、遗传学和细胞生物学关系密切外,与生命科学的其他领域如发育生物学、神经生物学、生理学等学科也关系密切。分子生物学明显地促进相关学科的深入发展,同时,相关学科也为分子生物学提供了越来越广阔的研究领域。甚至形态分类学和生态学等宏观学科也越来越多地用分子生物学的方法研究一些深层次的问题。由此可见,生命科学各个领域的研究工作者,都需要掌握分子生物学的基本理论和基本技术,分子生物学领域的科

学工作者,也需要熟悉相关领域的基本理论和基本技术,以拓展自己的研究领域。对于生命科学领域(包括生物科学、生物技术、生物工程、医学和农学)的学生来说,分子生物学无疑是一门十分重要的课程。同时,为了学好分子生物学,学好相关学科的课程也是重要的。

分子生物学的不少内容是以化学和物理学的基本理论和研究方法为基础的,随着基因组学和生物信息学的发展,数学和计算机科学也越来越重要。分子生物学领域的研究工作者,特别是青年学生,应当掌握尽可能多的数理化知识。

1.4 分子生物的学习方法

(1) 要有良好的精神状态 分子生物学内容复杂而且抽象,学生要克服畏难情绪,积极培养兴趣,以良好的精神状态主动学习,才能有好的学习效果。

(2) 要注意记忆与理解的相互促进 分子生物学内容十分丰富,有不少知识点需要记忆,丰富的记忆材料是良好理解能力的基础,对问题的理解又可以促进记忆,要注意锻炼记忆与理解相互促进的学习方法。

(3) 要有动态观念 生物大分子不断进行着合成和降解,实现其功能伴随着空间结构的变化,如果生物大分子的运动停止,生命就完结了。因此,学习分子生物学一定要有动态观念。

(4) 要关注生物大分子的建成规则 生物大分子均由若干种单体脱水缩合而成,其序列蕴含着结构和功能信息。因此,学习分子生物学一定要注重生物大分子中单体的序列与其功能之间的关系。

(5) 要注重阅读和练习 分子生物学的有些内容比较复杂,还有一些内容需要对实验结果进行分析。不同的书叙述问题的角度不同,如果能读多本书,有助于加强对问题的理解。因此,加强阅读至关重要。

(6) 注重学习科学思维的方法和实验技能 分子生物学是一门实验学科,绝大部分知识是通过实验得到的,了解重要科学发现的思路和主要途径,对于培养学生的创新能力十分重要。要重视阅读实验原理和技能方面的书籍,进行必要的实验技能训练。

(7) 注重与数理化特别是化学知识的联系 用化学理论来探索基因的结构、表达和调控是分子生物学的重要内容,因此,学习分子生物学一定要有很好的化学基础。数学、物理学和信息科学为分子生物学提供研究思路 and 手段,分子生物学的许多重大突破是由化学家和物理学家完成的,从一个侧面说明了数理化对于分子生物学十分重要。

(8) 注重与生物学功能的联系 分子生物学以生物体为研究对象,因此,从生物学功能的角度理解问题,可以显著提高学习的效率。

提要

广义的分子生物学被定义为研究生物大分子结构和功能的学科,可以包罗现代生物学在微观领域的大部分内容,显得过于庞杂。狭义分子生物学将其范畴局限于基因的结构和功能,主要包括基因和基因组的结构,DNA复制及损伤修复,基因的重组和克隆,RNA的转录及转录产物的加工,蛋白质的生物合成及肽链合成后的加工,基因表达的调控等内容,其中也涉及与这些过程相关的蛋白质和酶的结构与功能。分子生物学的发展和应用,可能为农林牧业提供新的优良品种,在解决粮食问题、能源问题、环境问题等方面发挥作用。还可能为疾病的预防和治疗提供新方法,提高人类的生活质量。

分子生物学是随着遗传学、生物化学和细胞生物学等学科的发展兴起的,与发育生物学、神经生物学、生理学等学科也关系密切。化学、数学、物理学和信息科学为分子生物学提供基础及研究思路 and 手段。

学习分子生物学需要有良好的精神状态,注意记忆与理解的相互促进,要注重阅读和练习,注重学习科学思维的方法和实验技能,注重与数理化特别是化学知识的联系,注重与生物学功能的联系。

思考题

1. 解释广义的分子生物学和狭义的分子生物学。
2. 狭义的分子生物学包含哪些内容?
3. 简述分子生物学与有关学科的关系。
4. 简述分子生物学的学习方法。

2

第二章

核酸的结构和功能

20 世纪 50 年代初,核酸是遗传物质得到公认。1953 年 Watson 和 Crick 提出 DNA 的双螺旋结构模型,从此,核酸的研究成了生命科学中最活跃的领域之一。分子生物学和分子遗传学等新兴学科随之兴起,极大地推动了生命科学的发展进程。

对核酸结构和功能的深入研究,以及一系列工具酶的使用,推动了分子生物学各个领域的快速发展。基因的复制和转录,分子杂交和基因芯片,DNA 序列的测定,基因的克隆和表达,基因表达的调控等均以核酸结构和功能的研究为基础。因此,对生命科学工作者而言,掌握核酸的结构和功能是至关重要的。

2.1 DNA 是主要的遗传物质

1869 年瑞士科学家 Miescher 通过碱抽提和酸化从细胞核中分离得到一种新的富含磷的化合物,称之为核素(nuclein)。1889 年 Altman 制备了不含蛋白质的核酸制品,命名为核酸(nucleic acid)。Miescher 在 1892 年的一封信中指出,核酸由一些彼此相似但不完全相同的小的化学片段重复组成,可以表达非常丰富的遗传信息,正如很多语言的单词都是由 24~30 个字母组成的一样。但遗憾的是,这一推论在约半个世纪的时间内,既未得到实验证据的支持,也未得到学术界的重视。

1885~1901 年德国生物化学家 Kossel 从核酸中分离鉴定了 5 种碱基,因此荣获 1910 年诺贝尔生理学或医学奖。俄裔美籍生物化学家 Levine 发现不同来源的核酸中分别含有核糖和脱氧核糖,将核酸分为核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)。Levine 还证明核酸是由核苷酸组成的链状分子,但错误地认为核酸是由 4 种核苷酸构成的重复单位连接而成的,难以承担复杂的遗传功能。这一观点当时得到广泛认同,一度阻碍了对核酸的研究工作(见电子教程科学史话 2-1 核酸研究的早期工作)。

20 世纪 50 年代以前,尽管已证明了生物体普遍含有 DNA 和 RNA,但由于四核苷酸假说的影响,核酸的研究未能引起足够重视。1943 年 Chargaff 等证明 DNA 中 4 种碱基的比例并不相等,四核苷酸假说开始受到质疑。1944 年 Avery 重做 1928 年 Griffith 的细菌转化实验,从有致病能力的有荚膜细菌分离蛋白质和 DNA,分别加到无荚膜细菌(无致病能力)的培养液中,发现有荚膜细菌的 DNA,可以使无荚膜细菌转化为有荚膜细菌,而蛋白质没有这种作用,说明 DNA 是遗传物质(见电子教程科学史话 2-2,电子教程知识扩展 2-1 Avery 的细菌转化实验)。



1952年 Hershey 和 Chase 分别用³⁵S 标记噬菌体 T2 的蛋白质,用³²P 标记噬菌体 T2 的 DNA,然后感染大肠杆菌,说明噬菌体的 DNA 进入细菌后,合成了由其编码的外壳蛋白质,进一步证明 DNA 是遗传物质(见电子教程科学史话 2-3 Hershey 和 Chase 的噬菌体 T2 实验)。

现已证明,除少数病毒以 RNA 为遗传物质外,多数生物体的遗传物质是 DNA。不同生物体中 DNA 的结构差别(或 RNA 病毒中 RNA 的结构差别),决定了其所含蛋白质的种类和数量有所差别,因而具有不同的形态结构和代谢类型。

RNA 主要存在于细胞质中,核内 RNA 只占 RNA 总量的约 10%。RNA 的主要作用是从 DNA 转录遗传信息,并指导蛋白质的生物合成。此外,一些小分子 RNA 有重要的调节功能和催化功能。

2.2 核酸的组成成分

核酸经部分水解生成核苷酸,核苷酸部分水解生成核苷和磷酸,核苷可以水解生成戊糖和含氮碱基。

2.2.1 戊糖

RNA 和 DNA 两类核酸是因所含的戊糖不同而分类的, RNA 含 D-核糖, DNA 含 D-2-脱氧核糖。某些 RNA 中含有少量的 D-2-O-甲基核糖,即核糖的第 2 个碳原子上的羟基已被甲基化。

在核酸中,戊糖的第一位与碱基形成糖苷键,形成的化合物称核苷。在核苷中,戊糖中的原子编号改为 1', 2', 3'... 以便与各碱基的原子编号相区别。核糖和脱氧核糖均为 β-D-型呋喃糖,通常糖环的 4 个原子处于同一平面,另一个原子偏离平面,若突出的原子偏向 C-5' 一侧,称内式(endo),若偏向另一侧则称之为外式(exo)。DNA 中的核糖通常为 C-3' 内式,或 C-2' 内式, D-核糖和 D-2-脱氧核糖的结构式和立体结构如图 2-1 所示。

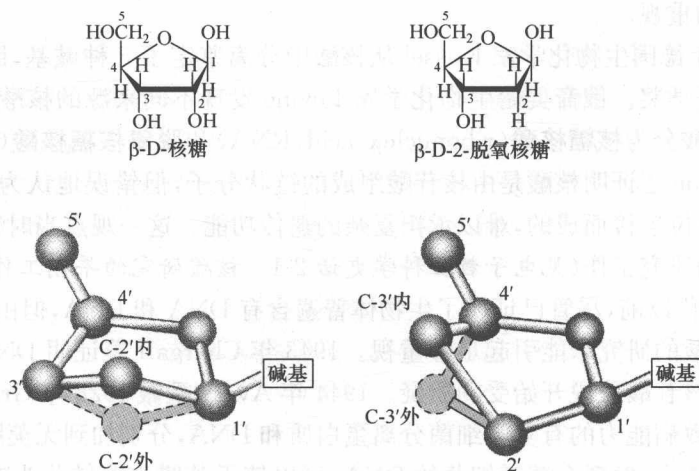


图 2-1 D-核糖和 D-2-脱氧核糖的结构式和立体结构

2.2.2 含氮碱基

如图 2-2 所示,核酸中的碱基有嘌呤和嘧啶两大类,DNA 和 RNA 均含有腺嘌呤和鸟嘌呤, RNA 主要含胞嘧啶和尿嘧啶, DNA 则含胞嘧啶和胸腺嘧啶(5-甲基尿嘧啶)。

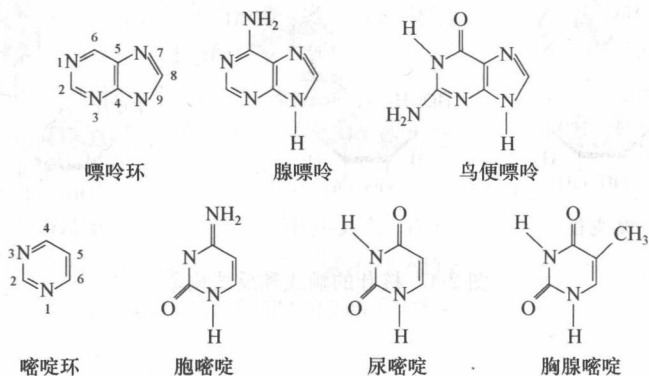


图 2-2 核酸中常见的碱基

多数 RNA 和某些 DNA 含有比较少见的特殊碱基,称稀有碱基。例如,小麦胚 DNA 含有较多的 5-甲基胞嘧啶,某些噬菌体(细菌病毒)含有 5-羟甲基胞嘧啶。稀有碱基是主要碱基经过化学修饰生成的,因此也可称作修饰碱基。在一些核酸中还存在少量的其他修饰碱基,如次黄嘌呤、二氢尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶(胸腺嘧啶)、4-硫尿嘧啶等。tRNA 中的修饰碱基种类较多,含量较高,某些 tRNA 中的修饰碱基可达碱基总量的 10% 或更多。

碱基有烯醇式和酮式两种互变异构体(图 2-3),在生理 pH 条件下主要以酮式存在。体内核酸大分子中的碱基一般也是以酮式存在的。

早年规定碱基用英文名称前 3 个字母表示,如腺嘌呤(adenine)为 Ade,鸟嘌呤(guanine)为 Gua,胞嘧啶(cytosine)为 Cyt,尿嘧啶(uracil)为 Ura,胸腺嘧啶(thymine)为 Thy,后来多用英文名称的第一个字母表示,分别为 A、G、C、U 和 T。

2.2.3 核苷

核苷(nucleoside)是戊糖和含氮碱基生成的糖苷,核糖的 1'碳原子通常与嘌呤碱的第 9 氮原子或嘧啶碱的第 1 氮原子相连。在 tRNA 中有少量尿嘧啶的第 5 位碳原子与核糖的 1'碳原子相连,这是一种碳苷,因为戊糖与碱基的连接方式较特殊,也称为假尿苷。

由嘌呤形成的核苷可以有顺式和反式两种结构类型,嘧啶形成的核苷只有反式构象是稳定的,在顺式结构中,C₂位的取代基与糖残基存在空间位阻(图 2-4)。

核苷常用单字符号(A、G、C、U)表示,脱氧核苷则在单字符号前加一小写的 d(dA、dG、dC、dT)。常见的修饰核苷符号有:次黄苷或肌苷(inosine)为 I,黄嘌呤核苷(xanthosine)为 X,二氢尿嘧啶核苷(dihydrouridine)为 D,假尿嘧啶核苷(pseudouridine)为 ψ (见电子教程知识扩展 2-2 常见修饰核苷的结构式)。取代基团用英文小写字母表示,碱基取代基

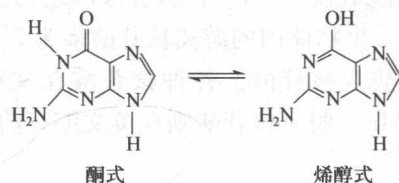


图 2-3 碱基的烯醇式和酮式互变异构体