

分子生物學

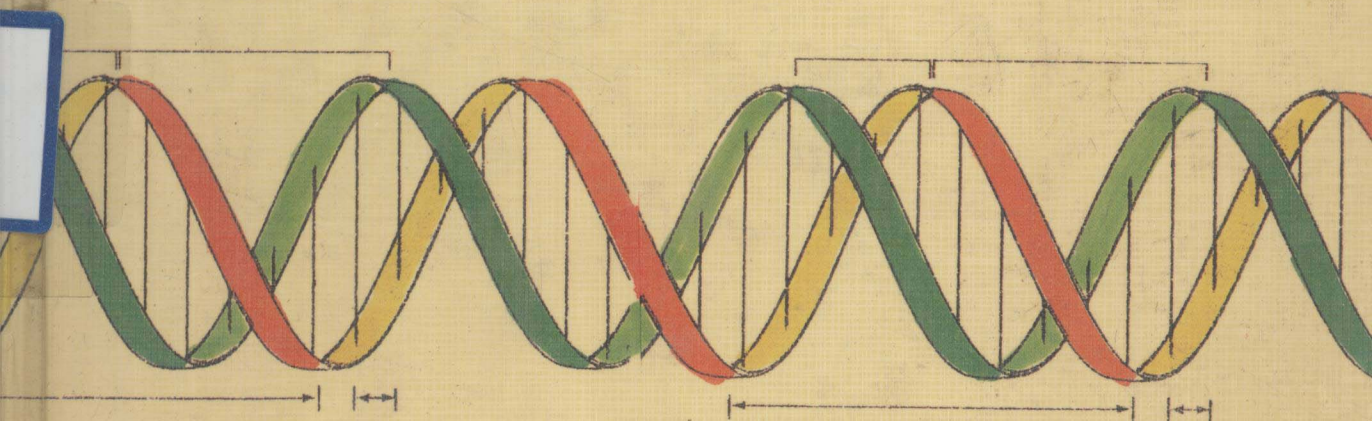
Molecular Biology

國立台灣大學醫學院

生化學教授：林榮耀校閱

原著：David Freifelder

譯者：方 鴻 明



大學圖書出版社印行

分子生物學

Molecular Biology

國立清華大學醫學院
生物學系編：張國輝編

原書：Campbell et al.

譯者：張國輝 編



九章圖書出版公司

分子生物學

Molecular Biology

國立台灣大學醫學院

生化學教授：林榮耀校閱

原著：David Freifelder

譯者：方 鴻 明

大學圖書出版社印行

版權所有 翻印必究

中華民國七十四年十月

分子生物學

定價：

原著者：David Freifelder

校閱：林 榮 耀

譯者：方 鴻 明

發行人：華 毛 幼 琪

發行所：大學圖書出版社有限公司

地址：台北市羅斯福路四段 24 巷 21 號

（國防醫學院旁）

電話：3215535 · 3413374 · 3211208

郵撥：0013668-4 號大學圖書公司

分公司：台北市石牌立農街二段 296 號

電話：8373972

出版登記證：局版台業字 1021 號

林 序

近幾年來，分子生物學的發展非常快，真可謂一日千里，舉凡與生命有關之學科，如醫學、藥學、生物學、農學以及化學都與之息息相關。由於基因重組技術的建立，更開創了生物技術與遺傳工程的領域，引起科學界重視，也造福了整個人類，故分子生物學是研習生命有關科學中，必修的一門基礎學科。

分子生物學的範圍廣泛，內容又多，却非常缺乏參考書籍，同學們難免對分子生物學陌生，甚至於有應接不暇之感，所以有本內容詳盡的參考書實在是必要的。本書「分子生物學」乃是由加州大學教授 David Freifelder 先生編撰出版的，他將多年教學心得，加上各分子生物學有關的參考資料、書籍，匯集於此書中，希望藉此書來幫助研習分子生物學的學生，這實在是可貴而有意義的貢獻。

David Freifelder 先生更以圖表來輔助說明，編排深入淺出，更易使學生了解與記憶，我深覺此書條理分明，內容詳盡，文筆流暢，相信必能使讀者獲益良多，故特書此文向讀者們鄭重推薦。

國立台灣大學醫學院
生化學研究所教授
林 榮 耀

民國 74 年10月

前 言

1975 年我開始從事於撰寫教科書。這是一項既有趣又苦惱的工作。當我完成那本書後，我發誓此後再也不幹這種事了。但不知怎地，在接下來的五年中，我又陸續寫了另外五本書。這幾年來，我的學生一直希望我能寫一本大學用的分子生物學教科書。應同學的要求，我在 1980 年決定撰寫本書。

「分子生物學」(Molecular Biology: A Comprehensive Introduction to prokaryotes and Eukaryotes) 這本書就是最近努力的成果。它是一本多目標的分子生物學教科書。內容部分是基於我在 Brandeis University 多年的教學經驗。本書適用於強調基礎分子過程（諸如 DNA、RNA、蛋白質的合成）及細胞遺傳現象的大學課程中。要想充分吸收本書，學生應當具備基本生物學及普通化學的知識，已修畢或正在修有機化學課程。

由於主題的多樣性及某些章節的細節陳述，這本書也可以用在其他課程中。例如，由於對高分子構造有完整的交代，本書也可以充作短期結構生物學課程的教科書。（這一主題進一步的課程將需要一本物理生物化學的附加讀物）。關於 DNA 的物理和化學性質及核酸合成的較長章節中所含的材料，我曾用於一學期的核酸課程中。關於古典遺傳學、微生物遺傳學、遺傳重組的一般特性等內容，也有同樣的詳細介紹。據我的經驗，只要補充以一組問題，這些主題可以作為一分子遺傳學課程的核心。（另編一本問題集可以達到這個目的）。我也希望這本書能用於高等遺傳學課程中。最後，任教於醫學院的評論者向我指出：本書也可以作為醫用生物化學及細胞生物學課程的部分材料。現代的趨勢是在這些課程中強調分子過程。我在寫這本書以前，曾作過調查，想知道通常分子生物學和分子遺傳學是在那一年級教授。結果發現，從大一到大二都有。為求配合，我在書中每一章都包含了基本知識（有時用複習或縱覽方式），進一步的題材，及專門系統的討論。

本書在組織上，和其他分子生物學教科書不同。這是基於我的看法：分子生物學必須同時強調「分子」和「生物學」。為了是「分子的」，所以同時必須是物理的和化學的——這對一本書而言，是個很高的要求。心中有這一目標，我決定首先對此主題作一生物學的介紹（第一章），再進入複雜的分子細節部分。如此學生將知道現在分子生物學家想解釋什麼。也能熟悉研究中所牽涉到的生物學系統。下一介紹性的討論（第二章），複習讀者需要知道的有機化學知識，並提供一些基本的生物化學概念。這些介紹性材料之後的第一個主要討論，是關於物理生物化學方面。因此，本書很早便廣泛地提到高分子的特性。這是本書內容組織的一個值得注意的特徵。早點提出這些材料乃是基於我的教學經驗。我覺得假如學生一開始對高分子構造有全面的了解，他們將能早些認識到各種各樣的現象其中高分子交互作用扮演一角色。舉例而言，學生該清楚的了解分子形狀的意義及由於一特殊分子的形狀所促成的交互作用。否則、模板、活性中心、結合的專一性，和突變等概念如何能被了解呢？

討論過高分子後，本書轉向傳統上認為是分子生物學社材料——DNA、RNA、和蛋白質的合成。每一主題，在同一章中均同時述及原核生物和真核生物的系統。對原核生物談得

較詳細，因為我們對它們了解較多。原核生物和真核生物的異同，亦在書中指出。

下一主要部分談及這些基本的合成過程如何綜合起來而使一個原核細胞有效地運轉並對環境改變作出反應。這裏，本書詳細的討論細菌和噬菌體中的代謝控制，特別強調效率的概念。

遺傳交換的特徵——諸如質體、轉位子、同源重組及人爲的遺傳工程等——爲下一部分的內容。每章材料採用縱覽方式編寫，適合於初級課程。但特殊模型的討論也一併提出，以便在較深的課程中使用。

本書最後一單元專門討論真核生物系統。分爲二部分：一論及動植物的病毒——它們的基本生物學及它們如何控制寄主細胞。第二部分探討各種真核生物系統的調節，包括單細胞和動物組織。

本書另編有問題集(Problems for Molecular Biology)，有超過八百題的題目，並附詳解。可以和教科書依章節來配合使用。練習問題(Drill Question)附於每一主題後，可測驗學生是否能掌握課本內容。許多較實質，有時較困難的問題也被編入。這些問題在試教時都已用過，並由 Brandeis 大學的學生及加州柏克萊大學的教授和畢業學生校訂其解答。

由於本書可用於一個緊湊的一學期課程，正如我所教過的；或用在一個較從容的全學年課程。一學期課程的教師勢必作一番採擇。下列的摘要——特別是各章的觀點，可以有助於教師的採擇。

既然分子生物學家的工作模型(*modus operandi*)須要有噬菌體生物學、細菌學、細胞生物學、古典及微生物遺傳學的知識，這些主題在第一章中以描述現象的方式提出。常用的遺傳學工具諸如重組輿圖，互補作用等也加以溫習。區別分子生物學和較早的生物學的分分子生物學研究方法也有簡短的評論。分子生物學家使用的特殊生物系統的基本生活史——*E. Coli*，噬菌體、病毒、酵母、動物細胞等；及研究它們的方法——如液體培養、洋菜培養基、菌落、溶菌斑計數，及真核細胞培養等，均詳細說明。第二章提供一平行的有機化學複習(例如：官能基)及介紹在生物系統中常見的分子。因爲許多學校中，分子生物學課程排在生物學和細胞生物學之前，所以，一些生化的內容，如醣類的代謝，ATP 在生化反應中的角色，及代謝途徑等概念都包括在這一章中。各種有機體生長所需物質也一併提到。對某些學生來說，這些材料都不是新的，但根據我教書的經驗，大多數學生已經把從前所學的忘掉一大半了，這樣的一個複習對他們十分有益。較深課程的教師可以略去一、二章不教。但我建議讓學生很快地看過去，並且回想一下可能忘記的主題內容。

本書接著開始研討高分子。第三章敘述高分子的一般特性及常用的研究方法。第四章和第五章分別提到核酸和蛋白質，對它們的物理和化學性質討論得十分詳細，盡可能說明構造和功能的關係。核酸部分的處理方式，乃是希望能給予學生必要的知識，以便了解複製(*replication*)和轉訊(*transcription*)的機制。在後面章節中，還要再深入探討。此外，讀者應仔細研讀核酸的一些特性，研究人員藉以設計實驗來調查基本生化機制的作用。第五章有三個目標：讓學生了解蛋白質構造的可能變化方式；說明蛋白質構造和生化功能的關係；說明在一突變型中，單一胺基酸的改變如何巨大地影響蛋白質的功能。近年來，關於高

分子構造的知識已累積至對複雜的高分子系統——例如：抗體、染色體、膜、核體、細胞壁等等——作一詳細探討，將十分有助益的地步。這些及其他一些主題，是第六章的內容。就短期課程言，部分主題可以省略。但是，免疫球蛋白質和染色質應該要教。因為，了解其構造在後面章節中乃是必要的。

爲了使這門科學課程跟上時代，教師不應該花費太多時間講述分子生物學如何發展成一門科學的故事。我相信，今日的一般學生對這些事比教師不感興趣。（教師的所以會感興趣，多半由於認識其中涉及的人物。但是，逐漸地，這些都必須被看成是陳跡。）所以，本書很少提到這些歷史。但我還是簡要地敘述DNA遺傳性質的發現經過。因為我覺得有必要給初學者一些這門學科如何誕生的概念。這段歷史插曲在第七章，但還是安排在一關於使核酸能夠作爲儲藏遺傳訊息地方之特性的普遍討論中。

傳統上被認爲屬於分子生物學的內容，從第八章開始敘述，由DNA的複製開始講——這是個不尋常的起點。我之所以如此安排，有五個原因：(1)用本書這種編排次序，模板（template）和化學極性的基本概念很容易介紹(2)DNA複製是許多生化系統中所遭遇幾何問題的一個簡單例子(3)這個主題說明一個所謂「單純」過程實際上多複雜(4)遺傳物質的可變性（如：突變）和既存資訊的保護（如：配對過程）兩概念，在此一主題中，特別顯而易見。(5)能介紹調節（regulation）（也就是，當細胞開始合成DNA時）的概念。DNA複製這一章特別長，因為我把幾乎是每一種已知的DNA複製方式（包括真核和原核生物）都提出說明。教師可能得作一番採擇。有些題材——例如：噬菌體DNA複製，可以考慮延到後面再講。

第九章——談DNA配對，和第十章——談突變，在邏輯順序來說，緊接在DNA複製之後。這二章中，我討論生物系統的不完美性及細胞如何對付環境物質損害它的遺傳物質的問題。此二章中的材料都是目前已完全了解的題材，除了SOS配對，該題材現今仍在積極研究中。

到現在，讀者已讀完第十章，將對重要的細胞內分子的構造十分熟悉，並且也仔細研究過一種高分子的合成。如此，就打好了了解細胞如何在恰當的時間中作出必須的動作，及細胞如何對外界因素作出反應等問題的基礎。因此，十一到十三章陳述RNA及蛋白質合成的機制（包括真核和原核生物）第十一章講轉訊（transcription），如同第八章，我們先敘述基本現象，然後儘可能詳細說明。對轉訊作用涉及的高分子，我們特別注意其基本特徵（如識別中心（recognition site））。了解整個核苷酸序列的價值也被說明。十二、十三章言及蛋白質合成。這個大題目分成二部分——資訊問題（第十二章）及化學（第十三章）。涉及的分子（t-RNA及胺基酸合成酶）和顆粒（核醣體）的構造將敘述兩次——第一次較概略，第二次則十分詳細。蛋白質合成的化學敘述得很完整，有些地方材料較深。但各節特意編排過，若不需要詳論的部分，可以將之略去。例如，一名學生可以學到蛋白質合成的概要，若他讀完僅有數頁的縱覽部分。若他想知道的更多，將近二十頁的詳論可供參考。

學完高分子合成的各單元後，讀者將進一步研討：這些合成如何被控制？第十四章討論原核生物中的控制，由於較複雜，延至二二章再講，但十四章後，它可能會被涉及一些）。lac operon 是這章的基礎，因大多數控制機制的概念和特徵都是藉研究此一系統而發展出

來的。關於 *lac operon* 的討論很長，某些教師可能決定略去某些子節。在分子生物學中期的研究中，當 *lac operon* 首先被研究時，大家以為發現了一種普遍的控制機制——也就是，藉操縱子來控制。而 *lac operon* 系統就是原型。但是，許多後來的實驗顯示：雖然在原核生物中，操縱子確是一普遍現象，但在不同的代謝系統中，却存有許多種不同的控制方式。更有甚者 *lac* 系統後來發現並非像早先所想那麼簡單。在十四章中，讀者將碰到形形色色的系統——負調節的，正調節的，有一個啓動子（*promotor*）的，多於一個啓動子的，降解的、生物合成的系統、等等。這章很長，我想教師將會從其中選一些來教。（雖然書中提出了很多種操縱子，教師作一番採擇是必要的。而且無疑，某些教師會發現，最拿手的系統，書上沒有提到。）

第十五章和第十六章論及噬菌體，是控制作用和高分子合成的原理的一個極佳例證。噬菌體生物學的研究並不簡單，因為，雖然大多數噬菌體的生活史都具有相同的基本形態，但核酸複製及控制作用的細節，則隨種類而異。讀者在此章中也會遇到，以DNA作遺傳物質，的第一個例外——含RNA的噬菌體。這兩章中將介紹多種噬菌體——每一種被挑選出來以說明噬菌體生物學的某些特徵，這種特徵在這一型噬菌體上最顯著。例如：*T4*說明控制寄主細胞及在包裝前DNA縱裂的機制；入在研究轉訊的控制及交錯生活型態上較有用； $\phi 174$ 說明了單股DNA分子面臨的難題；含RNA噬菌體則顯示，遺傳系統不用DNA仍可發揮功能，雖然會碰到一些特殊的難題。第十五章專門討論溶菌型生活史（*lytic life cycle*）；第十六章為論及產噬菌原（*lysogeny*）——主要是噬菌體入——及相關現象：特化的轉導（*transduction*）。

到此，學生將已見到原核細胞如何在變動且常有害的環境中生長和生存，及世代如何完成其延續。然而，生命的特徵之一是：有機體會隨時間而變化。有機體藉累積的突變而緩慢演化，但遺傳變異亦可藉遺傳物質的交換而達成。十七~十九章研討各種的交換現象，即所謂遺傳重組。這三章分別論及質體（*plasmids*）及其可傳遞性（*transmissibility*）；同源染色體重組的機制；及轉位（*transposition*）。再次地，每章先描述基本現象，再隨之以深入討論。在一短期課程中，想教完這幾章不太可能。然而，如果以後要學遺傳工程，第十七章（討論 *plasmids*）應該要教。相當新的題材——十九章的 *transposition*——也十分重要，假如後面要講真核生物系統中的調節的話。但這章也可以略去轉位模型（*Model of transposition*），而很快交代過去。

新的生物技術的基礎——遺傳工程，在二十章中敘述。我把這一重要主題放在這兒，乃因在學到高分子合成及調節作用之前，要了解這一技術的難題及應用十分不易。但是，許多教師可能想早些講到這個題材，所以在講轉訊和控制時，可以約略提到一點遺傳工程。若是如此，我建議，本章可以緊接在十七章（*plasmids*）和十一章（*transcription*）之後來教。

在前面章節中，除了十四章（原核生物的調節機制）外，真核生物和原核生物均同時加以描述，並作比較。本書剩餘部分，將主要講真核生物。動物性病毒——在二十一章中占了很長篇幅——在構造和生活史上，變化很大。這兒，讀者可以看到，正如噬菌體的研究使我們洞察細菌的高分子過程及控制作用，對病毒的研究供給了有關真核生物調節機制的重要線

索。當然，病毒本身也很有趣，它既是高度控制的系統，又是疾病的病原。在二十一章中，我們檢視許多種病毒。每一種為一種特殊的轉訊，複製或病毒蛋白質合成型態提出例證。其型態隨病毒特有之遺傳物質不同而不同。本章強調二點：一、不同的病毒，用不同的策略來產生 m-RNA 二、病毒用很多種方法來解決從有限的核酸形式中，製造出充足的各種不同蛋白質形態之問題。一學年課程的學生，將從詳細研讀本章中獲益不少。在短期課程中，時間當然不夠。但我希望教師至少要講小兒麻痺病毒和囊口炎病毒，藉以說明多蛋白質在真核生物系統中所扮演的角色。

本書最後一章——二十二章——論述真核生物中的調節機制。酵母菌之類的單細胞生物和經過分化後的動物細胞都包括進去了。真核生物 DNA 不尋常的組織化、基因群，及各種型式的 DNA 缺陷、放大、和重組，都是重要的題材。激素作為調節子 (regulator) 的角色也詳細地探討。一些題材——諸如抗體和卵黃發生素的合成——占了很長篇幅。這一章必然會使一些讀者有挫折感，因為，本章中提出的問題比回答的問題還要多。因為真核生物的調節作用這一領域進展的十分迅速，教師有必要以一本最新的資料來補教科書之不足。在這快速進展的領域中，沒有一本教科書能完全跟上時代。我選擇提出一些系統，它們能成為普遍原理的例證，並且已為人了解得差不多了。這一章當然在任何分子生物學課中不可忽略，除非專門研究原核生物者。因為將來這是分子生物學研究的主題。

一本介紹性的教科書當然包含了許多從前沒見過的名詞。為了方便認得這些名詞並找到它們的定義，新名詞第一次出現時，用黑體字排印。

「分子生物學」這本書是許多人努力的成果。許多科學家提供諮詢、評論、及說明圖片。我的顧問檢討了一份擬議的七頁的內容表，答覆一份關於各種課程的內容及修這些課程的學生的背景的問卷。並且讓我知道：他們認為一本分子生物學教科書中該有些什麼。我的評論者閱讀本書原稿，修正每一章的草稿並改正我的錯誤。他們提供給我來自他們的或別人的實驗室的最後而尚未出版的資料。他們的姓名在這篇序末列出，許多人供給我照片及電子顯微鏡照片。我特別感謝 Robley Williams (加州柏克萊大學分子生物學教授)。他允許我觀看並使用他收集的大量電子顯微鏡照片。本書的完成，另外三位人士也有不可或缺的貢獻：Mary Jane Voll (馬里蘭大學微生物學教授) 和 Peter Gray (奧克拉荷馬大學生化教授) 二位閱讀了第二次稿，提供大量的訂正意見，並給我有價值的科學上及教育學上的忠告；Cedric Davern (猶他大學副校長)，閱讀了全部的排印前最後一次手稿。我非常幸運地獲得 Peter Geiduschek (加州聖地牙哥大學生物教授) 的幫助，他讀了整本書的校樣，並檢查所有的已完成圖片。他發現了我遺漏的錯誤並及時向我提出。

Arthur Bartlett，我的朋友及本書與我以前作品的出版商在整個工作期間，給我充分的支持。Hal Lockwood 策畫並負責本書的出版。我很幸運地，得到一位了不起的科學插圖畫家，Donna Salmon——她以 Lubert Stryer 的「生物化學」一書插圖而聞名——的同意，為本書作插圖。Donna Salmon 不僅是一位極出色的畫家，而且，透過她對每幅圖表達的科學訊息不尋常的了解，她常能加上一些東西，值得每個學生和讀者感謝。同樣幸運地，我得到 Kirk Sargent，本書及我的二本較早作品的手稿排校者，的忠告及指教。他使本書文筆清晰，達到我本人所不及的標準。他也作了許多很有價值的建議，使本書圖片內容更

豐富。我的長期助理及朋友，Mildred Kravitz 爲大部分草稿打字。Elizabeth Lindeim, Judith Day, Thomas Armstrong 三位爲最後定稿潤色。我的女兒，Rachel 幫我校對。我那電腦專家的兒子，Joshua 幫我控制文字斟酌的性質。索引由一套新的電腦程式 “Indexor” 完成。它由 Jeremy Sagan 設計，並在它商業化發行前提供給我。對所有曾幫助我的人，我謹致上萬分謝忱。

如今，經過二年半最艱苦的工作——這是我的學生建議而我付諸實行的——他們和其他讀者終於能夠使用本書了。我希望投資在這本書上的努力沒有白費：任何地方的生物學教師和學生，能夠發覺本書是一新而有價值的工具。若能如此，我對教學的熱愛就能得到最大滿足了。

一九八三年二月 San Diego, 加州

David Freifelder

目 錄

第一章 分子生物學的系統與方法·····	1
第二章 生物化學的基礎·····	36
第三章 巨分子·····	52
第四章 核 酸·····	70
第五章 蛋白質分子的物理結構·····	106
第六章 巨分子交互作用和複合物凝集·····	133
第七章 遺傳物質·····	164
第八章 DNA 的複製·····	177
第九章 修補作用·····	221
第十章 突變發生，突變作用和突變種·····	236
第十一章 轉錄作用·····	255
第十二章 翻譯作用 I ·····	293
第十三章 翻譯作用 II ·····	339
第十四章 原核生物中基因活動和基因產物的調整·····	373
第十五章 噬菌體 I ·····	411
第十六章 噬菌體 II ·····	459
第十七章 遺傳物質的重排和交換機制 I ·····	483
第十八章 遺傳物質的重組和交換機制 II ·····	503
第十九章 遺傳物質的重排和交換機制 III ·····	527
第二十章 DNA 的重組和遺傳工程·····	550
第二十一章 真核細胞的病毒·····	577
第二十二章 真核細胞的調節·····	631

第一章 分子生物學的系統與方法

一世紀來，很多生物學家相信細胞所擁有的一些生命力在細胞破裂時候會消失，因此，生機論者認為假如可能的話，我們可從完整細胞外研究學到有關於生命的事。事實上證明，他們是錯的，當第一次決定打開活的細胞和去研究其內部構造，分子生物學就誕生了。

分子生物學的大概

分子生物學這個術語第一次在 1945 年被威廉·奧斯培理 (William Astbury) 使用，他用來參考於生物巨分子的化學與物理的構造。在此之前，生化學家已經發現很多基本的細胞間化學反應，特殊反應和蛋白質構造的重要性決定細胞的無數的性質。無論如何，分子生物學的發展必須等待“簡單”系統的細菌和噬菌體被研究所產生的了解，其提供生物的程序比研究動物細胞快，雖然細菌和噬菌體本身在生物學上是相當複雜的，但他們使得科學家認出 DNA 是細胞包含遺傳資料的大部分所在，而非全部。隨著此發現，分子遺傳學 (molecular genetics) 新領域的發展，在 1950 年代的晚期和 1960 年代的早期快速得與量子力學在 1920 年代的發展可比擬。開創性的成功和後來相伴的資料累積，使研究者能利用技術和分子遺傳學有力的邏輯方法到肌肉和神經的功能，膜的結構，抗生素反應的結構，細胞分化和發展，免疫等方面。在生命過程基本是一樣的信念是分子生物學快速發展的重要因素。亦即，基本生物學的原理掌握著簡單生物體的活動，如細菌和噬菌體，必能應用到更複雜的細胞，只是細節有所不同，此信念被實驗的很多結果所證實。

分子生物學如何在本書中呈現

分子生物學與生俱來的是邏輯的學說，只要基本原則被了解。然而，它是多變性且是遺傳學、生物化學、細胞生物學、物理學、有機化學和生物物理化學 (Biophysical chemistry) 的交叉地帶，所以分子生物學不再被認為是一門獨立的學科。不幸地，分子生物學使得學生不知從何學起，例如：要去了解細胞如何複製，便需知道 DNA 和 RNA，要清楚了解 DNA 和 RNA 的功能，就需提至細胞。這是一個不知從何出發的問題。

本書解釋系統的過程必需了解基本的現象，在分子生物學發展過程，我們先從細菌和噬菌體談起，然後我們談至更複雜的系統如動物性病毒和動物細胞，這些細胞和其如何處理將在本章描述。遺傳技術提供分子生物學一個最有效的實驗工具，特別是在微生物的研究上，因此這些技術應廣泛地複習，特別要注意變種 (mutants) 用來分析系統，這是共通的途徑。

生物化學的技術和化學轉換的知識，在活細胞中發生，已經在生物學上的研究扮演重要的角色，因此我們將藉第二章來描述。

生物系統包含巨分子 (macromolecules) 的很多形式。例如，蛋白質、核酸和多醣、假如生物巨分子大略地了解，生化機構的討論將變得比較容易。因此我們在第三章至第六章

2 分子生物學

描述這個主題。

發生在細胞內的巨分子結構和化學反應的過程，藉著分子生物學研究和知識之助，我們將能研究決定每個細胞的生物性質的基本反應，如DNA的複製，RNA的合成，和蛋白質的合成，這是第七章至第十三章的主題，然後我們提出一個更深入的問題，既然能在細胞內可能發生的化學反應不在同一時間發生，那麼什麼決定特殊細胞內事情順序在某時候發生？如細胞內的調整將在第十四章至十六章描述，我們將提至細菌和細菌性病毒，在第二十一章和第二十二章，我們將談至有關動物性病毒和動物細胞。

在第十五章和第十六章，我們將研究噬菌體，爲了純粹內在的興趣，和看DNA如何合成，RNA和蛋白質如何合成，和蛋白質如何調節和統合去產生一個複雜功能的生物系統。

當我們進展至書的結尾處，我們當檢驗創造性的生物體有新的性質。從第十七章至十九章根據DNA攪合的自然過程，例如基因重組 (genetic recombination)，然後在第二十章我們轉至新的生物技術—合成DNA的技術，亦即遺傳工程—基本生化過程的知識用來決定新的生物體在研究上、醫學上、消費上和工業上有用的特徵。

合成DNA的技術也提供實驗室新的技術，藉著這些技術使得動物性病毒的研究變得可行 (第二十一章)。合成DNA的最大成就，至今在研究上大概是使我們更了解真核生物 (eukaryotes) 的調節作用。此迷人的主題在於本書的最後一章，在此章需要最近的資料，是在本書付印前所集，這些是經常被引用的，但“這是尚未了解的”且經常不再應用。

分子生物學的字彙是多的，因爲它從如此多的學科所引用的，這經常使得學生難以弄熟，因此，爲了幫助學生，在這整本書中，基本的術語在第一次出現時，將以粗體字印出。

分子生物學問題的物理方法

在這整本書中，物理和物理化學技術將用來了解分子的性質。用此方法在分子生物學上有兩個理由，其一是功能和構造有密切的關係；其二是很多生物學上的問題可從物理和物理化學所測量的數據可解釋。

構造—功能關係將重覆出現，例如：膠原 (Collagen) 構成肌腱的蛋白質，是三股在長度上，聚集邊連邊爲了增加的長度，且有使長、堅固纖維構成的特殊特徵，DNA，是在每個細胞內最重要的分子，是兩股的以致精密遺傳資料 (precious genetic information) 的複印成爲可能，細胞膜富於非極性的脂肪酸，以致極性分子不能自由進出細胞，然而，其他的分子和特殊的蛋白質提供特殊的物質進入細胞膜，數以百計的這種例子是明顯被知的，而且大多數的資料來自精密的物理測量使得分子結構更爲清晰，一些這類的例子將在第三章至第六章描述。

物理測量也提供資料的他種形式，例如用超離心法 (ultracentrifugation) 不完全合成的蛋白質分子和叫核糖體的細胞內分子一起沉澱。這觀察顯示出核糖體是蛋白質分子合成的結構。利用電子顯微鏡，DNA分子在隔離噬菌體時是直線性的，但在隔離被噬菌體感染過的細菌是圓形的，更進一步的研究顯示爲何如此的原因：在噬菌體生命循環中的早期，噬菌體的DNA變得像圓形。電子透入的研究顯示很多假設上的純酶有兩個部分。每個能夠在電場中以特殊的速率移動，這些酶有很多形式在新陳代謝的調節上是重要的，從鎌狀貧血

的人分離出來血紅素的電子透入行為是和正常的有所不同。在鐮狀細胞的血紅素有個特殊的胺基酸被其他的胺基酸所代替；在嘧啶的紅外光吸收光譜顯示羧基和羥基的存在，這顯示烯醇（enol）和酮（keto）兩種形式的平衡，這對了解突變的機構是重要的，很多的這種例子可從分子生物學的很多分支的歷史上獲得。

在第三章，一些重要的物理技術將被詳細的描寫。

了解生物反應的試管方法

從研究活細胞的觀點，分開地檢驗個別細胞反應通常是必須的，此方法有簡化研究系統的好處，但忽略了一個細胞與其他細胞系統交互作用反應的事實。然而大量的資料能藉此方法獲得。因此，我們不能直接地研究到像細胞生長這樣複雜的現象，但是我們可看到DNA的合成，蛋白質和其他成分的合成。

很多例子顯出，在活細胞內研究一些部分的反應是不可能的，例如，含磷DNA單體聚合成DNA分子是不能藉著把這些物質加入生長培養劑來研究，因為有機含磷的化合物不能穿透細胞膜進入細胞。同樣地，不能決定一個在三千種其他蛋白質存在下能自由結合和分解的酶錯合物的活性。因此，打開細胞和純化反應的部分物質是必須的，任何必須打開細胞或純化部分物質的研究法叫試管研究法。這和活體內的研究是相對的，活體內的研究需要在完整的細胞做。

試管研究法有二種不同的形式，即使用天然抽出物（rude extract）和使用純化或重製物的系統。天然抽出物是當細胞破裂和沒有其他的物質雜開未破裂的細胞時浮懸在緩衝液中獲得，可能也包括細胞壁和細胞膜的破片。天然抽出物通常用來解說特種酶的存在。例如， β -乳糖苷酶（ β -galactosidase）使乳糖變成葡萄糖和分解乳糖（galactose），在天然抽出物中是容易偵出且易以數量化測量，天然抽出物通常來決定特種酶活性是否存在的早期。然而，牠們的用法需要實驗者能夠靈捷，因為很多物質存在於抽出液。從抽出液獲知的結論通常需小心，因為很多反應會同時發生，甚至產生相反的結果。後面有一個不需太注意的例子，核酸的合成是無法觀察因為核酸酶（nucleases）同等存在。

較有用且少有問題的方法去研究細胞內的反應是純化。實驗狀況是應可慮過程的刺激會同時發生或可能發生在細胞內的反應。這是最好的試管實驗，且是了解系統精密工作的情形。試管方法需要特別的技術，無論在實驗上或解釋上，將在這本書看到，因為如此多的錯誤可能會發生。例如：一個人可能選擇從不在細胞內發生反應的酶。聚合物分解酶（polymerases）是用來進行聚合物分解反應，去聚合物分解酶（depolymerases）是用來實行合成反應。一些重要因子也能在純化中消失。例如：在早期RNA合成的研究，聚合系統的過分純化會引起蛋白質消失在DNA上的特定起始點（specific start sites）和將使反應的主要特徵無法觀察。DNA分子的物理性質變化是共通的。例如：九十六年來DNA分子在分離的時候碎裂，直到1959年分離開而沒碎裂的DNA分子才產生，也了解DNA分子是巨大的且染色體只包含一個DNA分子，由蛋白質消化酶或使用於分離的物化程序將破壞蛋白質分子是很平常的，這也導致生物活性的缺乏。

試管方法無論如何對了解生物機制是有力的技術。在很多時候沒有其他的方法去充分了

4 分子生物學

解。我們將在這本書看到很多這種方法的例子。

分子生物學的邏輯

在分子生物學上，三種邏輯推理將重複出現，這種邏輯是以效率（efficiency），模型的檢驗（examination of models）和強有力的推論（strong inference）。將於下列幾節討論。

有效率的論證

活細胞演化已經很久了，在競爭和生存的困難的這段時間，選擇了效率作為目標（雖然這可能和系統內的潛在效率調和），少量的能量和物質被浪費，至於浪費在長期的結果是不利的；亦即，假如少浪費的突變種在浪費的羣中產生，這種突變種將比族羣的其他生長得快，結果此突變種的數目將成很大，最後族羣將全由此突變種構成。因此，當提出此機構時，我們通常想著避免浪費和錯誤的系統的方法，實驗顯示這通常是一種有效的方法且在早期分子遺傳學新觀念的發展是重要因素；例如：分子遺傳學常歸功於起始訊號（start signals），終止訊號（stop signals）和在DNA和RNA分子上的調節位置（regulatory sites），與避免浪費的相似方法。我們不能無疑地接受效率觀念，因為在解釋真核細胞的複雜性質是失敗的，這反映我們理解力的缺乏。

模型的檢驗

模型是解釋系統如何工作的暫時方法。它提出事件的部分、交互作用和秩序。模型的重要功能是提供演伸的實驗。模型預測實驗且檢驗模型。假如預測和實驗結果不符，模型被認為是錯的，此矛盾需模型作些改變。去了解模型不能只靠它能做正確的預測便是正確的觀念是重要。然而，模型能產生較多的預測，這可能較正確，但非完全正確。模型真實性的嚴格證明在邏輯上是不可能，一些在優雅有力的模型是非常有說服性的。

強有力的推論

大量的生物學推理是歸納的，亦即，一些可多次觀察到的現象被認為是真實，我們相信是對的理論可解釋很多事情，然而，強有力的推論是基於排除可變性的邏輯過程。在分子生物學的邏輯方法是最有力的。推論方法首先用來解釋特殊情形的全部可能的解釋，然後實驗逐次減少可能的解釋。當唯一的解釋僅存時，被認為是正確的。這是真的，只要可能性被排除且全部的變素被固定。事實上，這在分子生物學是非完全正確的（在科學的另一支也非如此）考慮全部的可能性。通常，分子生物學家利用從其他生物學系統所得到的直覺與通則和只考慮合理的變素。為了這個理由，科學期刊上論文的讀者常遇到“這是可能的，當實驗數據是可解釋的。

分子生物學研究上的一些問題

去登錄需要分子的解釋的生物全部現象是很困難的。然而，登錄一些已被或正被分子生

物學方法攻擊的重要問題和描敘這些問題是有用的。

在所謂現代分子生物學的早期，主要的效應用來了解遺傳現象，這些效應構成這本書的大部分。遺傳物質的辨別和蛋白質合成的機構是最早的兩個主要問題：一旦DNA被知為遺傳物質，立即產生了兩個問題：DNA如何複製（此答案的細節尚待發現），和如何從DNA分子獲得遺傳資料？後一個問題和蛋白質合成的問題一樣，只要知道從DNA的基本秩序決定每個蛋白質分子的胺基酸秩序。關於此機構的主要問題已經或多或少有解，雖然還有很多細節並不知道。

在細菌的蛋白質合成機構不同於動物細胞的是明顯的，雖然他們是相關的。密集研究噬菌體和細菌系統的二十五年後的現在，分子生物學的技術已進步到如動物細胞的更複雜系統能被研究。動物細胞的研究始於在培養中細胞的生長。由於很多原因造成進步，至少24小時對在培養基的大多動物細胞就像25分對大多數細菌一樣。1970年中期了解基本現象藉由研究如噬菌體和細菌的較簡系統所得到最快迅的進步，動物細胞的分子生物學的知識也可從密集研究較簡單且快速成長的細胞迅速獲得。釀酒酵母菌（*Saccharomyes cerevisiae*），一種單細胞的生物能在70分內增殖一倍，因其基本的巨分子合成的基本機構和牠的調節機構很像更複雜的細胞，已使牠成為有用的實驗對象。

一旦基本合成系統被了解，新陳代謝的調節上問題就產生，細胞很少製造牠們不要的物質，一旦需要特別的物質，此合成將在“需要”訊號被接受後，快速產出，訊號的本質和全部起始訊號和終止訊號的辨別已經是重要的問題，一些複雜系統，如噬菌體的生命循環，在特別的形式調節；在這些系統，測時，順序和需要高效率的每件事與先決性的部分物質。一些噬菌體系統（特別是大腸桿菌 *E. coli* λ 和 T7）是非常不同，全部的起始、終結訊號和調節要素大略已經知道。

很多細胞物質的內濃度是明顯地不變，更進一步，細胞很注重選擇能進入細胞的物質。選擇力是由細胞膜的物理化學性質和各種載體分子、唧筒系統所決定、運輸系統的辨定，如何工作，不同膜的構造是令人驚異且被熱烈尋求的問題。

在特化的動物細胞，如肌肉和神經細胞，有很多神秘處，收縮性如何產生？什麼引起神經細胞的電衝動，什麼維持靜止神經細胞膜內外的電位差？為何某類型的細胞製出血紅素，而另一類型的細胞製出胰島素？一些這類的問題在第二十二章將會回答。

結構生物學（*structural biology*）是分子生物學最精密和有用的一支；也是現代分子生物學所起源，這學門的最大且具活力的推力是沒有無功能而存在的結構，同理可知，功能是經特別設計且有效率的系統執行，其活性通常決定於特殊巨分子的結構。例如：DNA的結構分析導致突變的了解且提供複製和基因組合的資料。各類型RNA的觀察打開了蛋白質合成的領域，但問題沒完全解決。然而，蛋白質合成的機構一亦即，核糖體，已經充分了解，且不同蛋白質合成的不同階段的位置已經知道。t-RNA的三度空間結構的明瞭解釋DNA的資料如何轉譯到蛋白質上胺基酸的順序。

現在，結構生物學有兩分支一個別巨分子原子排列的細節，在巨凝集體中巨分子的組織。DNA的結構是形成此學說的一個例子且已被知道。現今研究的重心放在蛋白質的合成—特別是酶。酶結構分析顯示在酶表面化學反應如何發生。生化學家對酶活動的機構特別有興