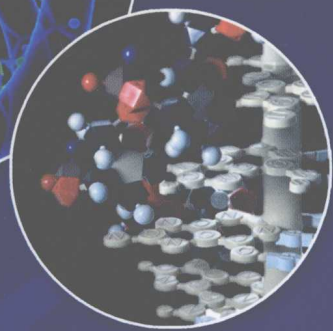
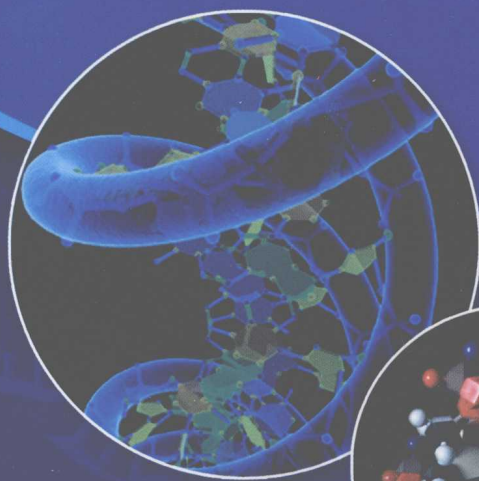


21世纪高等院校教材

生物科学系列

现代 分子生物学教程

潘学峰 编著



科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高等院校教材——生物科学系列

现代分子生物学教程

潘学峰 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

解析核酸、蛋白质、糖类等生物分子的结构和功能,并在亚细胞、细胞水平上阐释各自的生物学意义是传统分子生物学研究的内容。而现代分子生物学则在继承传统的基础上,又更加注重了对生物大分子在 DNA 复制、损伤修复、基因重组、转录、翻译、多肽折叠、基因表达调控、信号转导、细胞周期调控等主要分子过程中所具有的功能及其彼此之间相互作用的研究,标志着现代分子生物学已经进入整合分子生物学时代。不仅如此,现代分子生物学的研究领域也在不断扩展,从原先对少数基因功能的研究扩展到对整个基因组内众多基因表达调控的研究;从对单一或少数蛋白质分子结构与功能的研究扩展到对整个细胞内蛋白质表达与功能的研究,而且,已有的研究范围逐步得到升级,并因此催生了现代基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等,使现代分子生物学研究逐步进入到系统分子生物学阶段。本书沿着分子生物学的发展历程,对分子生物学研究的主要内容进行了系统的归纳总结,以此期望为学生提供“一站到位”的教学服务。

本书不仅适合作为不同层次大学和科研机构有关专业学生的专业教材,同时,也可以作为相关专业学生分子生物学基础课教材。

图书在版编目(CIP)数据

现代分子生物学教程/潘学峰编著. —北京:科学出版社,2009

21世纪高等院校教材——生物科学系列

ISBN 978-7-03-022082-0

I. 现… II. 潘… III. 分子生物学-高等学校-教材 IV. Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第136457号

责任编辑:王国栋 周 辉 席 慧 / 责任校对:包志虹

责任印制:张克忠 / 封面设计:耕者设计工作室

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>

北京智力达印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年1月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2009年1月第一次印刷 印张:27

印数:1—3 000 字数:516 000

定价:42.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新伟〉)

前 言

分子生物学不仅是现代生命科学的重要基础学科，同时也是与细胞生物学、神经科学并驾齐驱的三大前沿学科之一。分子生物学作为一门独立的学科始于二十世纪五六十年代。由许许多多的物理学家、化学家和遗传学家围绕生命的核心问题——基因，以及基因的结构和功能等展开了系统的探究。1953年，英国剑桥大学的沃森和克里克共同提出了DNA的双螺旋模型，标志着分子生物学开始成为一门独立的学科。

自此之后历经五十多年的积累，分子生物学作为生命科学领域的主力学科得到了长足的发展，已经成为现代生命科学体系的领军学科。同时，分子生物学的发展也直接催生了现代生物技术，并使之成为一个颇具发展潜力的新兴高新技术产业。

鉴于此，在国内、外的高等学校和科研机构里，分子生物学的教学和研究都非常注重对学生进行系统的分子生物学理论和实验技能的培训。特别是在欧美的高等学校里，为本科生和研究生开设的分子生物学都必须受到严格的行业标准规范。

《现代分子生物学教程》在写作过程中，参照了国际上其他院校相关分子生物学授课内容和授课标准，努力尝试做到在顾及分子生物学知识体系的系统性和全面性的同时，又在一个学期的时间内为学生系统地讲授分子生物学的主要知识。为此，本书尝试把基因的结构与功能等传统分子生物学教学内容和生物大分子的结构生物学，以及应用分子生物学（生物工程技术）等内容加以重新梳理，力争做到既突出相关领域的核心内容和重点内容，又要打好基础，然后直达前沿，尽可能地为学生提供“一站到位”式的教学服务。我应该感到侥幸的是，我本人的学术阅历在这种尝试中帮了不少忙。回想从最初接触分子生物学到成就本书，我已经在有关领域内摸爬滚打了二十余载，在这相对漫长的学习、科研和教学工作过程中，我几乎涉足了分子生物学的各个主要领域，也曾经历了国内外诸多单位的转换。从中国科学院遗传所实验室到大西洋东岸爱丁堡校园，曾经的历程依然历历在目！

在本书公开出版之际，我要特别感谢北京理工大学生命科学学院的本科生、研究生们在学习过程中和我进行的许多有益的交流，曾经来自他们的肯定、鼓励和支持一直是我远离海外家人、只身在京工作的动力源泉。特别是当我十几年国内外科研资料不幸被盗丢失殆尽的时刻，正是来自他们的爱坚定了我继续留下工

作的信心！我更要感谢北京理工大学生命技术教学中心的唐力老师、刘芳老师在分子生物学实验教学过程中所给予的宝贵协助。我的研究生廖玲妮同学参与了本书的复校并编制了全书的索引，对此深表感激。同时，我真诚地感谢科学出版社周辉老师为本书的付梓所做的辛勤工作。

潘学峰 (BSc, MSc, Ph. D)

2007年8月3日于北京理工大学

目 录

前言

第一篇 分子生物学起源

第一章 分子生物学简史.....	1
第二章 分子生物学主干知识体系	15
主要参考文献	22

第二篇 生物大分子的结构和性质

第三章 DNA、RNA 和蛋白质分子的组成、结构与功能	25
第一节 生命元素及其化学性质	25
第二节 核酸分子的化学性质	31
第三节 RNA 世界：细胞内的 RNA 分子	45
第四节 蛋白质分子	48
主要参考文献	67

第三篇 核酸、基因、核小体、染色体、基因组和基因组学

第四章 核酸与基因	68
主要参考文献	77
第五章 DNA 在生物细胞内的存储	78
主要参考文献	101

第六章 基因组和基因组学	104
第一节 基因组.....	104
第二节 人类基因组计划和人类基因组.....	112
第三节 基因组中的单核苷多态性 (SNP)	118
第四节 基因组学.....	123
主要参考文献.....	131

第四篇 DNA 活体内代谢

第七章 DNA 复制	133
第一节 DNA 复制的一般过程	133
第二节 原核生物 DNA 复制	149
第三节 真核生物 DNA 复制	160
第四节 DNA 复制过程中的拓扑学变化	166
主要参考文献.....	168
第八章 损伤与修复	171
第一节 DNA 的损伤及遗传效应	171
第二节 DNA 损伤的修复	183
主要参考文献.....	219

第五篇 DNA 重组及重排

第九章 同源重组	221
主要参考文献.....	249
第十章 其他形式的重排	252
第一节 位点特异性重组.....	252
第二节 转位重组.....	258
第三节 非常规重组.....	270
主要参考文献.....	277

第六篇 基因的表达

第十一章 基因的表达和调控	280
第一节 基因转录.....	280
第二节 基因转录物的加工和修饰.....	296
主要参考文献.....	301
第十二章 基因表达的调节控制	303
第一节 基因表达调节控制概论.....	303
第二节 原核生物基因在转录水平上调节控制.....	306
第三节 真核生物基因表达调控.....	318
主要参考文献.....	328
第十三章 蛋白质的合成	330
第一节 核糖体是蛋白质翻译的机器.....	330
第二节 蛋白质合成过程中氨基酸排列顺序的确定——遗传密码.....	339
第三节 多肽的折叠和修饰.....	345
主要参考文献.....	353
第十四章 转录组、蛋白质组和蛋白质组学	354
第一节 转录组、转录组学、蛋白质组和蛋白质组学.....	354
第二节 蛋白质组学研究常用技术和方法简介.....	359
主要参考文献.....	364

第七篇 细胞周期、细胞凋亡及其控制

第十五章 细胞周期及其工作机制	365
第一节 细胞周期概论.....	365
第二节 细胞周期的抑制——细胞周期关卡.....	383
主要参考文献.....	396
第十六章 细胞凋亡	398
主要参考文献.....	410
索引	411

第一章 分子生物学简史

尽管分子生物学已经占据现代生命科学的主要位置，但它却是一门相对年轻的学科。分子生物学起源于二十世纪的三四十年代，在此后的五六十年代才真正成为一门独立的学科。在这一章里，我们将分别对分子生物学的起源、分子生物学经典问题，以及分子生物学的发展方向加以介绍。

一、分子生物学的起源

1866年，奥地利博物学者、修道士孟德尔在《布鲁恩自然科学研究学会学报》(*Proceedings of the Brunn Society for Natural History*)上发表了他通过豌豆杂交实验而得出的两个遗传学定律，并推断生物体内存在决定性状的“遗传因子”。但遗憾的是，由于这一工作没能得到内格里(K. Naegeli)等“权威”人士的认同，所以没有引起人们的注意。

通过连续观察豌豆豆荚、花色等特定性状在亲代和子代之间的出现、消失和重新出现的演变，孟德尔总结出了一套控制这些遗传性状的遗传法则，即经典遗传学独立分配定律和自由组合定律（遗传的连锁定律是由美国遗传学家摩尔根通过对果蝇的研究提出的）。同时，他也推断，生物遗传性状是由彼此独立分散的“遗传单位”(unit of heredity)决定的，这些遗传单位可以在世代间传递，即使有些“遗传单位”并不能每一代中都以可见的性状加以表达。实际上，孟德尔所提出的这种遗传单位就是我们今天了解到的“基因”。可表达的遗传性状，即为“显性”性状；不表达的性状则为“隐性”性状。

二、分子生物学的萌芽期

在20世纪早期，孟德尔的分离定律和独立分配定律引导着遗传学的研究。但是，在这个时期，人们对于基因的繁殖、突变和基因表达的真正分子机制尚缺乏认识。

根据史实记载，分子生物学的诞生应该归功于遗传学家、物理学家和结构化学家对基因和基因的结构和功能的协作研究。

当时，比较著名的研究者包括摩尔根（Thomas Hunt Morgan）、穆勒（Müller）、德尔布吕克（Max Delbrueck）、鲍林（Linus Pauling）等。摩尔根及其同事以果蝇为模型，对遗传过程中的“基因”和染色体的相关性问题的研究开展了深入研究，并因此最终发现了遗传过程中基因的连锁和交换定律。在这个研究团队中，摩尔根的学生穆勒曾经在英国爱丁堡大学利用 X 射线处理果蝇，并因此发现了 X 射线对果蝇细胞的致突变效应。穆勒的发现进一步促进了经典遗传学研究向基因结构研究的转向。

在当时的爱丁堡大学，穆勒利用 X 射线对果蝇进行照射处理，发现了 X 射线（电离）辐射对果蝇的作用。于是，穆勒利用这一工具开始试图探索基因的大小和基因的本质。尽管 X 射线（电离）辐射可以导致果蝇的突变，但是，作为遗传学家的穆勒不得不承认，对于基因结构和基本性质的研究，单凭遗传学的手段是无能为力的。为此，穆勒曾在 1936 年发表的文章中写到：“对于上述问题的研究，单凭遗传学家自身是无能为力的，对于该问题的深入研究必须有物理学家和化学家的参与。但谁又自愿加入到这个行列之中呢？”（The geneticist himself is helpless to analyse these properties further. Here the physicist, as well as the chemist, must step in. Who will volunteer to do so?）

穆勒的呼唤很快得到了反应。在接下来的十几年里，确实有几位比较著名的物理学家把他们各自的研究兴趣转向了有关遗传物质的本质上来。其中，包括量子力学的奠基者薛定谔、波尔，以及德尔布吕克、克里克等在内的一批物理学家首先进入到分子生物学领域。

1944 年，著名物理学家、量子力学的奠基人埃尔温·薛定谔（Erwin Schroedinger）把他为英国（现为爱尔兰）都柏林大学开设自然哲学的讲义以《生命是什么？》的书名由剑桥大学出版社公开出版发行。在这本书中，薛定谔提出了一种设想，他估计量子物理学的原则可能适用于基因所表现出的稳定性和突变性。据薛定谔推测，所谓生物的“基因”可能只不过是存在于生物细胞中的一种无规则但又有周期性的“晶体”。这种“晶体”在遗传编码和解析过程中起作用。薛定谔认为，有关“基因”本质问题的研究应该由物理学家承担主要责任，而相关的生物学研究应该全部归到物理学的研究范畴中。

薛定谔的《生命是什么？》在当时影响了许多年轻的物理学家和生物学家对于“基因”本质的思考，并因此在一定程度上改变了当时有关“基因”研究的策略。而这样的改变同时也为当时不景气的物理学研究指出了一个新的方向。

但是，物理学对于分子生物学诞生的真正促进却来自同为量子物理学家的波尔（Niels Bohr）和他的学生德尔布吕克（Max Delbrueck）——在当时只有他们真正以物理手段研究生物学问题。这个故事应该回溯到 1933 年的一天，当德尔布吕克听过波尔的一次利用量子物理解释“基因”本质的讲座之后，便转而

生物学中“基因”的本质产生了兴趣。与薛定谔不同，波尔在他的讲座中试图揭示物理学和生物学的“互补”性，而并不试图把生物学纳入到物理学的研究领域。波尔主张应该利用物理学的手段对遗传现象进行研究。因为在他看来，这两个学科之间存在着某种程度的互补关系。在此基本思路的引导下，德尔布吕克率先开始寻找使生物学成为独立学科的方法。为此，德尔布吕克曾于1937年亲自参观了摩尔根在加州的果蝇实验室。但是，德尔布吕克最终并没有和摩尔根一样利用果蝇作为自己的研究材料。因为在他看来，即使是果蝇，如果用于揭示生命现象的本质“基因”的特征之一——自我繁殖，也显得过于复杂。于是，德尔布吕克最终选择了利用噬菌体作为研究材料，并在加利福尼亚理工学院成立了“噬菌体”研究组。

“噬菌体”研究组的成立最终成了分子生物学的发祥地之一。该噬菌体研究组的研究人员以物理学出身的生物学家卢拉和德尔布吕克等人为主。在他们的带领下，研究组成员利用物理学方法对基因的本质进行了卓有成效的研究。

三、分子生物学的经典时期

(一) 基因究竟是什么？

——DNA 而不是蛋白质才是遗传物质的载体。

1952年，美国加州理工学院噬菌体小组的 Alfred Hershey 和 Martha Chase 利用同位素标记技术追踪噬菌体进入细菌的化学组分，利用这项技术，Hershey 和 Chase 为 1928 年 Griffse 和 1944 年 Oswald Avery 等人的早期试验提供了进一步的证据，并和前面的工作一道，共同揭示了生物的遗传物质是 DNA，而不是为大多数科学家所想当然的蛋白质（有关内容见第四章）。

(二) DNA 的结构

有些遗憾的是，德尔布吕克在促进了物理学家和生物学家合作的同时，却忽视了能够达成这种跨学科合作的另一门学科——化学。

在这一点上，德尔布吕克和同为加州理工学院的同事鲍林大相径庭。在德尔布吕克利用物理方法研究噬菌体繁殖的同时，琳纳斯·鲍林 (Linus Pauling) 也开始利用结构化学的方法研究生物大分子的结构。鲍林的工作对分子生物学的发展起到了极大的促进作用。一方面，鲍林的共价键理论为人们理解化学键的本质起到了帮助，这些理论随后为进一步理解生物大分子的稳定力提供了思路（见第三章）。

毋庸置疑，如果研究生物大分子的结构，就必须首先理解维持包括蛋白质和核酸在内的生物大分子的稳定性的化学基础。与以往的生物化学家不同，鲍林从

研究氢键等弱化学键形式入手研究维持生物大分子稳定的因素。事实表明，鲍林所研究的弱化学作用对于维持生物大分子的三维结构起着十分重要的作用。与此同时，在鲍林的实验室里还进行着利用 X 射线衍射法研究生物大分子结构的实验研究工作。众所周知，X 射线衍射是研究生物大分子结构的常用而有效的手段。利用这一实验手段，加上建立缩微模型，鲍林首次发现了存在于蛋白质结构中的 α 螺旋结构；后来，在此基础上转而研究 DNA 的结构。

分子生物学的里程碑通常被认为始于 1953 年，以沃森和克里克发现 DNA 双螺旋为标志。

据传，沃森曾经是加州理工学院噬菌体实验室“掌班”卢拉的学生，曾在加州理工了解到利用晶体研究结构的方式方法，并认识到利用该方法解析 DNA 晶体结构的必要性。而他的“搭档”克里克则深受薛定谔《生命是什么？》思想的影响，从物理学学习转向生物学学习。当时，年轻的沃森是英国剑桥大学卡文迪许实验室的博士后，而克里克则是那里的一名博士研究生。最终沃森和克里克发现他们对 DNA 的结构具有同样的兴趣。

有一个广为流传的说法是沃森和克里克一道构建了 DNA 双螺旋模型。这个双螺旋的典型特征是 DNA 的两条链之间通过氢键的形成而彼此连接。实际上，在这个 DNA 双螺旋构建过程中，沃森和克里克大量采用了英国伦敦大学国王学院威尔金斯和富兰克林对于 DNA 结构的晶体学研究成果，并同时借鉴了美国加州理工学院鲍林建立生物大分子模型的相关技术。

有一点必须肯定，DNA 双螺旋模型的提出，直接推动了分子生物学向研究遗传物质复制和功能的方向转化。有了 DNA 双螺旋模型，分子生物学可以据此研究遗传物质的复制和功能的分子机制。而这些对于理解“基因”在遗传过程中的作用十分关键。

(三) DNA 中的遗传信息

人们对 DNA 是生物信息分子给予重新重视。其后的研究表明，基因是遗传信息分子。位于线形 DNA 链上的碱基排列顺序负责蛋白质中氨基酸的排列顺序。随后发现这些遗传密码是由三个碱基为单位决定的。三个连续的碱基组成一个遗传密码，并对应着 20 种氨基酸中的一种。在遗传密码的确定过程中，遗传学家和生物化学家各显身手，最终在 1961 年取得了突破性进展。美国国立卫生研究院 (NIH) 的生物化学家 Marshall Nirenberg 和 J. Heinrich Matthaei 发现特定的核酸序列决定特定的氨基酸产物。

随着遗传密码的破译及基因和蛋白质产物关系的阐释，在 20 世纪 60 年代后期，关于基因的结构和功能的研究似乎已经得到了清晰的阐释。人们普遍认为细胞内负责蛋白质合成的“机器”核糖体负责把“线性 DNA”编码的遗传信息解

读为蛋白质分子中线性排列的氨基酸序列。但是，这种认识随着“重叠基因”的发现并没有维持多久。

到了 20 世纪 70 年代末期，来自分子生物学家的系列发现改变了人们对基因和蛋白质产物之间那种单一的、连续的 DNA 序列之间的对应关系的看法。在这个时期，发现了重叠基因 (overlapping gene)。重叠基因是指两种或几种毫不相同的氨基酸序列可以由同一段 DNA 序列编码，只是在翻译过程中，不同的氨基酸序列可以通过从同一 DNA 序列的不同位点起始而加以解读。几乎与此同时，有人又发现了“分裂基因”现象。分裂基因是一个基因被分成几段，其间有不编码产物的 DNA 序列插入。

与基因编码蛋白质的共线性观点相比，分裂基因的发现表明在基因内编码序列之间并不一定是连续的。于是，人们把负责基因的编码序列称为“外显子”(exon)，而不编码的序列则称为“内含子”(intron)。

在当时，已有种种迹象表明，外显子之间的内含子曾一度被认为是“垃圾 DNA”的一种，但在 1978 年发现了内含子可以采取不同方式被“剪切”。随后，一系列的外显子可以采取不同的组合加以再连接，并可能因此产生众多的基因产物(见第五篇)。类似重叠基因、分裂基因，不同方式拼接等分子生物学现象的发现，使得分子生物学家们开始重新思考这样一个问题：究竟是什么因素把一个“基因”搞成了基因？

到了 20 世纪的 70 年代，分子生物学家发展了大量用于操作遗传物质的技术。一类在特定位点对 DNA 进行特异性切割的限制性内切核酸酶和连接酶的发现，为进行不同物种之间 DNA 的重组创造了可能。这些发现标志着一个物种的 DNA 片段是可以在体外被重新加工的。人们可以把一种物种的 DNA 和其他物种的 DNA 进行拼接。这项分子生物学技术的出现，一方面极大地促进了分子生物学理论研究的发展，同时，也催化了现代生物技术基因工程的诞生，并进一步促进了转基因技术在现代医疗和农业等领域的普及应用。

四、从“基因”扩展到其他的生物分子

(一) 分子生物学与发育生物学和神经生物学

分子生物学从最初关注“基因”问题进一步拓展到对其他生物分子的研究始于 20 世纪的 60 年代初期。在 1963 年，英国剑桥大学的分子生物学家伯伦纳(曾任教剑桥大学，现为新加坡细胞与分子生物学研究所名誉所长)曾写信给同在剑桥工作的著名生物化学家佩鲁兹(Max Perutz)，表达了对分子生物学将来需要进行“智力”移动的看法。在伯伦纳看来，当时“基因”这一分子生物学领域内的经典问题已经基本得到解决。而其他与基因有关的问题则会在今后的 10

多年间得到解决。鉴于这种情况，他感觉到分子生物学的发展未来需要向其他生物学领域延伸，特别是向发育生物学和神经生物学等领域延伸。

和伯伦纳一样，在 20 世纪的 60 年代末期到 70 年代早期这一段时间里，很多当时领先的分子生物家开始重新规划他们的研究议程，并开始利用分子生物学技术研究其他领域内悬而未决的问题。

其中，在 1961 年，法国巴黎巴斯德研究所的雅各布 (Francois Jacob)、莫诺 (Jacques Monod) 及其同仁们率先对基因的表达调控问题进行了研究，并首次发现细菌中存在基因之间的协同调控现象。这一发现在一定程度上促进了描述胚胎学向分子发育生物学的转化。雅各布和莫诺等人发现大肠杆菌中三个不同的基因协同控制乳糖的体内代谢。

我们知道，在通常的情况下，大肠杆菌并不总是制造与牛奶中乳糖代谢有关的酶，只有当乳糖是培养基中唯一碳源的时候，大肠杆菌才可以被这些乳糖诱导产生与之代谢有关的一系列酶。这项工作清楚地表明，与乳糖代谢相关的基因平时是被“抑制”着的，而只有在“诱导者”存在的情况下才能被活化，并开启相关基因的表达。在这个过程中，起着“抑制者” (repressor) 作用的分子是一种蛋白质，由一个基因编码。抑制者能够阻止与乳糖代谢有关的基因转录出 mRNA 分子。雅各布等人把上述具有协同控制的一组基因及与它们有关的调解基因位点一起称作操纵子 (operon) (见第五篇)。这一发现在当时被人们理解为有可能适用于胚胎发育过程中的基因表达模式的控制。但后来的研究发现表明，胚胎发育并不只是通过“阻遏”这种手段进行的。尽管如此，分子生物学还是促进了胚胎学向分子发育生物学的转化，使得胚胎学家开始着眼于胚胎发育过程中的基因表达调控方面的研究。

在促进分子发育生物学发展的同时，有关行为和神经系统机制的研究也吸引了许多分子生物学家的注意。在这方面，寻找合适的模型生物开展相关研究曾使分子生物学家们大伤脑筋。一开始，人们还是习惯性地采用果蝇为材料，本泽 (Seymour Benzer) 曾经建立了果蝇的行为异常突变体，并以此为手段开展了基因与行为相关性的研究。

在此之后，英国剑桥大学的伯伦纳发展了神经系统和行为遗传学研究的线虫模型。他们的工作后来被授予诺贝尔奖。在美国，尼伦伯格则建立了成神经细胞瘤模型，并展开了对神经组织发育方面的研究。

简言之，分子生物学技术在当时已经帮助了众多的生物学科不断向分子水平深入。这方面比较突出的例子有分子生物学促进了细胞学向分子细胞生物学的转化，使得当时的细胞学研究开始从对细胞形态和结构“描述性”的研究转向分子水平的研究，并催生了分子细胞生物学的诞生；此外，分子生物学还使得分子进化学采取了通过比较不同物种基因 DNA 序列，乃至整个基因组 DNA 序列进行

比对的研究方法，以及促进了人们重新在分子水平上研究抗体和抗原分子之间的相互作用关系；促生了癌基因的研究，并催生了分子医学。

(二) 分子生物学与生物化学

克里克自认为他至少算是一位“生物化学家”。正如著名的生物哲学家米歇尔·莫朗热 (Michel Morange) 所说的那样，分子生物学的产生是遗传学遇到生物化学的结果。遗传学和生物化学这个学科在 20 世纪初期几乎是分子生物学家和生物化学家共同工作的领域。在这个领域，主要研究几乎完全相同，如对于蛋白质的合成机制的研究。然而事实上，分子生物学和生物化学的发展却各自有着自己的历史轨迹。在生物化学和分子生物学研究的早期，生物化学的研究侧重于对生命营养问题的研究，或者更为广义地讲是对生命所表现出的“代谢”现象的研究；而分子生物学则更多地承接了经典遗传学的研究思路和研究内容，主要着眼于研究生命的遗传本质。这一特点在某种程度上符合哲学家亚里士多德的生命观，即生命体现“代谢”和“遗传”或“生殖”两大特征。此外，从学科出现的时间看，生物化学出现于 20 世纪之前，远早于分子生物学的出现。

生物化学承接于 19 世纪的动物化学和医药化学。生物化学家的研究视野主要在于对蛋白质和酶的研究；而分子生物学则最先源于对生物遗传物质本质的研究，而“基因”的本质问题并没有引起生物学家们的关注和兴趣。在生物化学家眼里，基因只有可能是蛋白质，不大可能是核酸！直到 20 世纪的四五十年代出现了倾向于遗传物质是核酸，而不是蛋白质的实验证据。而在 1953 年以前的生物化学教科书里，核酸，包括 DNA 和 RNA 等内容通常只不过占据着可有可无的位置。在 20 世纪早期，生物化学的主要成果是对 20 种氨基酸的发现，以及它们是如何形成蛋白质的研究内容。这个时期，生物化学家们最感兴趣的问题是诸如共价键、酶的催化运动和化学反应过程中能量的变化等问题。

1953 年沃森和克里克发表了 DNA 的双螺旋结构之后，生物化学的研究一下子转向了对核酸等生物大分子的研究上来。

(三) 分子生物学与分子遗传学

分子生物学向其他领域的拓展及其把相关领域推向分子水平成了区分分子生物学和分子遗传学的标志之一。在过去相当长的一个时期，人们总是难以区分“分子遗传学”和“分子生物学”之间的差异。总习惯地认为“分子遗传学”只不过是经典分子生物学的“代名词”而已。或者总以为，分子遗传学只是意味着通过杂交所得到的变异体所产生的杂交物种，只是孟德尔遗传学理论和技术在细菌遗传操作方面的一种延伸。其他人则认为在分子水平上研究遗传学就是分子遗传

学,也就是对基因的任何分子生物学研究,如在一种新基因上的研究等。实际上,分子生物学研究和分子遗传学研究两者并不相同,分子生物学在关心遗传本质的同时更在意遗传物质的结构与功能之间的关系,更加注重于对遗传物质作用的分子机制的研究,并因此推动了一大批生物学科进入到分子水平。

五、走向系统和整合分子生物学——基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、作用组

在 20 世纪 70 年代,许多领先的分子生物学家开始向其他领域转移自己的研究兴趣。分子生物学本身也开始向“基因组学”转变。因为“基因”似乎已经变得清晰,而且基因并不单个地发挥作用。它们通常彼此相互作用,表现出“表现”效应(epistasis);同时,基因功能的发挥也离不开细胞内其他组分。因此,在较大的基因组内基因之间相互作用的研究显得非常有必要。我们通常所说的基因组指的是一种生物细胞内所有核酸所携带的碱基对的总和。我们注意到,不同物种细胞内的碱基对数目相差有时非常明显。例如,能够造成人们患流感的流感病毒(*Haemophilus influenzae*)约有 180 万碱基对,而患感冒的灵长类的基因组则含有 30 亿以上的碱基对。

在 20 世纪 80 年代,因为有了 DNA 测序技术,美国国家能源部组织了“人类基因组计划”。这个计划的原意是希望对经受广岛和长崎核爆之后,辐射对人类基因组的影响的一部分。最终,人类基因组计划纳入美国能源部和美国国立卫生研究院(NIH)的共同管理之下,利用现有 DNA 测序技术,以及与此有关的新技术对人类的基因组中 DNA 序列进行了全面的解析。

英国剑桥大学的桑格(Frederick Sanger)是基因组计划的“播种者”。桑格曾经发展了蛋白质测序技术,并在 20 世纪的 50 年代中期,率先解析了胰岛素的氨基酸排列顺序,并因此获得他的第一次诺贝尔奖。到了 1962 年,桑格开始转向对核酸序列的解析研究。这项工作 在 20 世纪 70 年代出现了重大突破,并建立了 DNA 序列分析的“双脱氧测序”技术,再度获得诺贝尔奖。与此同时,美国哈佛大学的阿兰·麦克默木和沃尔特·吉尔伯特发展了“DNA 测序的化学法”。实际上,后者与桑格的方法比较显得效率较低。受桑格 DNA 测序技术的启发,卡瑞穆利斯(Kary Mullis)博士发展了 DNA 聚合酶链反应方法,并因此获得诺贝尔奖。

现在比较著名的争论来自官方的国际测序中心和私营的塞莱拉(Celera)公司。这两方面的研究人员在人类基因组测序方面的竞赛极大地促进了基因组测序的顺利进行。现存的问题是,这两支测序队伍所采用的测序策略和测序手段并不完全相同。所得到的人类基因组 DNA 序列的结果的准确性还尚未经过系统地比对。

迄今，基因组测序计划已经引发了公众普遍的关注。类似的基因组测序也已经针对其他基因组不断拓展开来。据美国国家人类基因组研究所的初步估计，现在已经有至少 1000 种生物的基因组的序列得到了测定。目前，可以利用这些已经测序的物种进行功能基因组分析、比较基因组学分析，以及结构基因组学分析。而这些研究却总是苦于社会伦理学的“绞缠”，很多为大家关心的问题由于涉及人类社会伦理而不能直接在人类中进行。与此同时，基因组学和微阵、芯片和质谱等分子生物学技术的发展也催生了转录组学、蛋白质组学、代谢组学、作用组学的出现和发展。同时，相应地也带动了行为遗传学、发育生物学、细胞生物学、进化学等的发展。现在基因组学已经成为许多大学的教学内容，并被写入有关基因组方面的教科书。与此类似，系统生物学也逐渐开始走进了大学课堂。当今，国际国内也出现了专门报道基因组学、转录组学、蛋白质组学、作用组学等研究成果的杂志，并出现了数十个专门收集基因组信息、储藏和加工处理有关的各种数据的数据库。

附：分子生物学主要大事年表

- 1865 年门德尔遗传学 (Mendelian Inheritance)

- 1869 年米歇尔首次分离出 DNA

- 1927 年 Müller 发现突变可以遗传

Müller 首次证实 X 射线引发的基因突变可以在世代间传递。

- 1928 年 Griffith 发现了两种肺炎链球菌之间存在转化现象

Griffith 无意间发现了“转化”现象，揭示了生活状态的有机体可以摄取遗传物质的现象（详细过程参见第三章）。

- 1941 年毕督和泰楚姆提出“一个基因一个酶”假说

Beadle 和 Tatum 联合发表了以紫外线照射灰色链霉菌 (*Neurospora crassa*) 可以诱发一种与基础代谢物合成有关的基因突变，而且这种遗传缺陷符合孟德尔遗传学定律。这些发现最终导致现代生物学中“一个基因一个酶”概念的出现。为此，Beadle、Tatum 和 Lederberg 一起获得了 1958 年诺贝尔医学或生理学奖。后来，“一个基因一个酶”的概念逐渐被“一个基因一个多肽”的概念所取代，因为人们发现很多酶是由多个多肽所组成的。现在有迹象表明，这一概念将会被“一个基因可能不止编码一个多肽”的概念所取代。

- 1943 年发现了随机突变现象 (random mutation)

Luria 和 Delbruck 在美国加州理工学院“噬菌体实验室”首次揭示了突变可以在细菌接触诱变剂之前随机发生。而细菌所表现出的遗传性状则取决于自然选择。为此，Delbruck、Luria 和 Hershey 共同分享了 1969 年的诺贝尔医学或生理学奖。