

学术
文库

分子生物学理论与 人才培养研究

曾 妍 袁武梅 张金莉 ◎ 著

分子生物学理论与人才培养研究

曾 妍 袁武梅 张金莉 ◎ 著



世界图书出版公司

西安 北京 上海 广州

图书在版编目 (CIP) 数据

分子生物学理论与人才培养研究 / 曾妍, 袁武梅,
张金莉著. — 西安: 世界图书出版西安有限公司,
2017.10 (2018.12 重印)

(学术文库)

ISBN 978-7-5192-3828-5

I. ①分… II. ①曾… ②袁… ③张… III. ①分子生
物学—研究②分子生物学—人才培养—研究 IV. ①Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 250335 号

-
- | | |
|------|---|
| 书 名 | 分子生物学理论与人才培养研究 |
| | Fenzi Shengwuxue Lilun yu Rencai Peiyang Yanjiu |
| 著 者 | 曾 妍 袁武梅 张金莉 |
| 责任编辑 | 雷 丹 |
| 装帧设计 | 河北腾博广告有限公司 |
| 出版发行 | 世界图书出版西安有限公司 |
| 地 址 | 西安市北大街 85 号 |
| 邮 编 | 710003 |
| 电 话 | 029 — 87214941 87233647 (市场营销部)
029 — 87234767 (总编室) |
| 网 址 | http://www.wpcxa.com |
| 邮 箱 | xast@wpcxa.com |
| 经 销 | 全国各地新华书店 |
| 印 刷 | 北京虎彩文化传播有限公司 |
| 开 本 | 787mm×1092mm 1/16 |
| 印 张 | 14.375 |
| 字 数 | 200 千 |
| 版 次 | 2017 年 10 月第 1 版 2018 年 12 月第 2 次印刷 |
| 国际书号 | ISBN 978-7-5192-3828-5 |
| 定 价 | 45.00 元 |
-

版权所有 翻印必究

(如有印装错误, 请与出版社联系)

前 言

分子生物学是研究生物大分子结构和功能的学科，是现代生命科学中发展极快的分支学科。分子生物学的主要内容是在生物大分子结构、性质及其相互作用的层面上，研究基因的结构、功能、表达及其调控的分子机制。20 世纪 50 年代以来，包括形态分类学和生态学等宏观学科在内的生命科学的各个领域，都在越来越多地用分子生物学的理论和方法研究一些深层次的问题。因此，对生命科学各个领域（包括农学和医学）的科学工作者来说，掌握分子生物学的理论体系和研究方法是至关重要的。对生命科学领域的本科生和研究生来说，分子生物学无疑是一门十分重要的课程。

由于分子生物学的内容抽象而复杂，且发展速度极快，教好分子生物学，或学好分子生物学都是相当困难的。推出一本内容充实、条例清楚、重点突出、文字简明通俗、篇幅适中的专著，使学生能够比较容易地学到深入扎实的分子生物学理论和技术原理，是本书笔者追求的目标。

笔者力求使本书具备下列特色。

(1) 内容充实，反映学科新进展。由于分子生物学是一个实验学科，本书各章均在力求全面深入地讲述有关理论的基础上，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。如在深入讲述核酸结构和性质的基础上，顺理成章地介绍包括分子杂交和基因芯片在内的研究技术；在讲述基因结构和功能的基础上，系统地论述结构基

基因组学和功能基因组学的研究方法和成就；介绍基因结构、表达及其调控研究的新进展，焦磷酸测序技术、实时定量 PCR、基因的克隆和表达等新技术。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) 注重培养学生科学思维的能力和敬业精神。本书各章注重概要介绍一些重大科学发现的过程，如 DNA 结构的发现、遗传密码的破译、基因表达调控的研究方法等，使学生能够领悟科学思维的方法，和科学工作者不畏劳苦的敬业精神。

(3) 教师容易教，学生容易学。笔者在构建本书的知识框架时，力求做到条例清楚、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，使采用本书的教师能够教得轻松，学生能够学得容易。

本书共八章约 20 万字。其中第一至第三章、第五章共约 10 万字，由石河子大学医学院曾妍撰写；第四、第六章共约 5 万字，由石河子大学医学院袁武梅撰写；第七、第八章共约 5 万字，由石河子大学医学院张金莉撰写。本书难免会有疏漏或不足，恳请广大读者批评指正。

笔 者

2017 年 4 月

目 录

第一章 绪论.....	1
第一节 历史回顾	1
第二节 分子生物学的遗传学背景	4
第三节 分子生物学的诞生、发展及展望	8
第二章 我国分子生物学教学改革与人才培养模式.....	15
第一节 教育思想和观念的问题	15
第二节 大学分子生物学人才培养模式改革	20
第三节 分子生物学教学改革与人才培养模式.....	28
第三章 生物大分子的基本结构和性质	35
第一节 生物大分子概述	35
第二节 DNA 的结构和性质.....	40
第三节 RNA.....	50
第四节 蛋白质.....	58
第四章 遗传物质的维持及维护	75
第一节 复制	75
第二节 DNA 损伤修复和基因突变.....	99
第三节 遗传重组	110

第五章 真核基因组及其基因表达调控	122
第一节 真核生物基因组	122
第二节 真核基因	133
第三节 真核基因表达的调控	136
第六章 细胞信号调控	158
第一节 细胞信号的一般概念	158
第二节 通过 G 蛋白偶联受体进行的信号调控	160
第三节 通过酶联细胞表面受体进行的信号调控	163
第四节 通过细胞内受体进行的信号调控	165
第五节 细胞对信号的反应	166
第七章 癌分子生物学	168
第一节 癌发生的分子基础	168
第二节 癌的发生和发展	169
第三节 癌基因	170
第四节 细胞癌基因的激活	175
第五节 抑癌基因	177
第八章 分子生物学的研究方法	181
第一节 生物大分子的分离	181
第二节 标记示踪剂	184
第三节 核酸杂交	187
第四节 转录子的作图和定量分析	190
第五节 体内测定转录速率	194
第六节 DNA 与蛋白质的相互作用	196
第七节 基因敲除技术	199
第八节 基因工程	201
参考文献	223

第一章 绪论

第一节 历史回顾

现代遗传学之父、奥地利生物学家格雷戈尔·孟德尔（Gregor Mendel, 1822—1884）发现了遗传定律，他通过繁育豌豆，画出结果图，得出了卓越的结论。孟德尔发现，在预先可知规律下控制的组合，亲代可将其独特的特性传给子代。

20 世纪初，科学家推断必然是某些实际的物质携带这种遗传特性，创立了基因（gene）这个词，以后又证明了基因的化学本质是脱氧核糖核酸（DNA）分子。1953 年，发现了 DNA 的双螺旋结构。

一、孟德尔遗传定律

孟德尔对“种瓜得瓜，种豆得豆”的生物遗传现象感到好奇和困惑，他挑选了 20 多种大小不同，形状、颜色各异的食用豌豆，反复进行杂交、自交等试验，并做了详细的记载。他集中研究明确界定的特征间的差异，几年间选择了 7 对差异明显的简单性状，通过对豌豆的生长进行仔细观察，总结得出了独立分配和自由组合两大定律。

（一）分离定律

孟德尔用红花豌豆的植株同白花豌豆的植株杂交，得到的杂种第一代（ F_1 ）全是表型为红花的个体，再将子一代个体自交，得到的杂种第二代（ F_2 ）中，红花后代为 705 株，白花后代为 224 株，红花和白花的比例为 $705:224 \approx 3:1$ 。在 F_1 中表现的性状称为显性（dominant），而在 F_1 中不表现的性状称为隐性（recessive）。

红花豌豆与白花豌豆杂交所产生的 F_1 植株，全开红花。在 F_2 群体

中出现了开红花和开白花两类，比例为 3:1。孟德尔曾将父本母本反过来做杂交，结果完全一致，这说明 F_1 和 F_2 的性状表现不受亲本组合方式的影响，父本性状和母本性状在其后代中还将是分离的。

根据豌豆一对相对性状杂交试验的结果，孟德尔提出了以下假设。

① 遗传性状是由遗传因子所控制，遗传因子在体细胞中成对存在，每对遗传因子中，一个来自母方，一个来自父方。一个单位性状由一对遗传因子控制。

② 遗传因子间存在显隐关系。

③ 形成配子时，两个遗传因子彼此分开，分别随机进入到不同配子中，配子只含有成对遗传因子中的一个。这就是遗传学三大基本规律之一的分离定律（law of segregation）。

分离规律的实质是：在配子形成时，成对的基因彼此分离，互不干扰。这一规律从理论上说明了生物界由于杂交和分离所出现变异的普遍性。

（二）独立分配规律

孟德尔还进行了具有两个相对性状的豌豆品系之间的双因子杂交试验。他发现，当选用产生黄色圆形种子的豌豆品系同产生绿色皱皮种子的豌豆品系进行杂交时，所产生的 F_1 种子全是黄色圆形的。但在自交产生的 F_2 的 556 粒种子中，不但出现了两种亲本类型，而且还出现了两种新的重组类型，其中黄色圆形 315 粒，黄色皱皮 121 粒，绿色圆形 108 粒，绿色皱皮 32 粒，这四种类型的比例接近于 9:3:3:1。

通过分析豌豆两对相对性状杂交试验的结果，孟德尔提出了遗传学第二个基本规律——独立分配规律（principle of independent assortment），也称作自由组合规律。

独立分配规律的实质是：在减数分裂形成配子时，位于不同对染色体上的、控制不同相对性状的等位基因随着同源染色体的分离和非同源染色体的自由组合，在等位基因分离的基础上，非等位基因随机组合在一起进入不同配子中。同源染色体上的等位基因发生分离，非同源染色体上的非等位基因自由组合。但是孟德尔当时并不知道独立分配规律的实质。

令人遗憾的是，由于孟德尔的研究方法和结论都远远超过了科学界当时的认识水平，因此，他的这些天才的科学发现和见解，并没有立即引起生物学界的注意。从1865年他发表《植物杂交试验》一文到1884年逝世，欧美各国科学界几乎无人理睬他的巨大贡献。直到1900年，他的理论才被重新发现并得到普遍应用，孟德尔也逐渐被公认为经典遗传学的奠基人。

二、遗传的染色体理论

在孟德尔遗传学的基础上，美国著名的遗传学家摩尔根（Morgan）又提出了基因学说。1910年，Morgan和他的助手们发现了第一只白眼雄果蝇。因为在正常情况下，果蝇都是红眼的，称为野生型，所以，他们将白眼果蝇称为突变型。到1915年，他们一共找到85种果蝇的突变型。这些突变型果蝇与野生型相比，在翅长、体色、刚毛形状、复眼数目等性状上都有差别。有了这些突变型，就能更广泛地进行杂交试验，从而更加深入地进行遗传机理探讨。Morgan将白眼雄果蝇与红眼雌果蝇交配，所产生的 F_1 代不论雌雄，全为红眼果蝇。让这些 F_1 果蝇互相交配所产生的 F_2 有红眼也有白眼，但有趣的是所有的白眼果蝇都是雄性的，说明白眼性状与性别有联系，这一点与孟德尔的遗传性状独立分离规律是背道而驰的（现在已经知道，当所研究的两个基因位于同一染色体上而又距离较近时，Morgan的连锁遗传规律起主导作用；而当所研究的两个基因位于不同染色体上时，孟德尔的独立分离规律起主导作用）。

为了解释这些现象，有必要对果蝇的染色体做一简单介绍。果蝇只有4对染色体。在雌果蝇中，有1对很小呈颗粒状的染色体，2对呈“V”形的染色体，另有1对呈棒状、称为XX的染色体。在雄果蝇体内，前3对染色体同雌果蝇完全相同，但缺少棒状的XX染色体，而由一条棒状的X染色体和一条呈“J”形的Y染色体所取代，人们称这一对染色体为XY染色体。Morgan当时就知道性染色体的存在，因此他推想，白眼这一隐性基因（ ω ）是位于X染色体上，而在Y染色体上没有它的等位基因。他让 F_1 红眼雌果蝇（ $W\omega$ ）与白眼雄果蝇亲

本(ωY)回交,结果产生的后代果蝇中有 $1/4$ 是红眼雌果蝇、 $1/4$ 是白眼雄果蝇。这个试验证明,白眼隐性突变基因(ω)确实位于 X 染色体上。这一现象被称为遗传性状的连锁定律,又称连锁遗传。

Morgan 和他的助手们第一次将代表某一特定性状的基因同某一特定的染色体联系起来,使科学界普遍认识了染色体的重要性并接受了孟德尔的遗传学原理。Morgan 特别指出:种质必须由某些独立的要素组成,我们把这些要素称为遗传因子,或者更简单地称为基因。

第二节 分子生物学的遗传学背景

一、DNA 的发现

尽管由于 Morgan 及其学派的出色工作,基因学说得到了普遍承认,但是,直到 1953 年 Watson 和 Crick 提出 DNA 双螺旋模型之前,人们对于基因的理解仍然是抽象的、概念化的,缺乏准确的物质内容。那时的遗传学家,不但没有探明基因的结构特征,而且也不能解释位于细胞核中的染色体和基因是怎样控制发生在细胞质中的各种生化过程,不能解释基因是怎样在细胞繁殖过程中准确地复制和遗传的。

认为 DNA 是遗传物质的思想是从 1928 年 F.Griffith 的观察开始的。他研究细菌和人类肺炎的关系。所用的细菌是肺炎双球菌,这种细菌的毒力依赖于它们有无荚膜。有荚膜的细菌能抵抗机体对它们的破坏,这种肺炎双球菌在琼脂平板上长成的菌落是光滑型(smoothedged, S 型),用光滑型菌株感染小鼠可使小鼠致死。后来 Griffith 分离到了一种形成粗糙型菌落的肺炎双球菌(roughedged, R 型)突变株, R 型菌株不能使小鼠致死。接着他做了一个很重要的观察,他用加热杀死的 S 型菌注射小鼠,小鼠存活了下来;但把加热杀死的 S 型菌和活的 R 型菌混合注射小鼠,出乎意料地小鼠死亡。从死亡小鼠血液中竟分离到了活的 S 型菌,看来在加热杀死的 S 型菌中存在一种使活的 R 型菌转变成 S 型菌的因子。他们把这种现象称为转化(transformation)。Griffith 下结论说是热杀死的 S 型菌的存在导致那些活的 R 型菌恢复了合成荚

膜的能力。三年后这一观点得到了验证，因为只要把 S 型菌加热杀死后加入到体外培养的 R 型菌培养物中，也可使 R 型转化为 S 型。两年后又证明仅把 S 型菌的细胞提取液加到生长着的 R 型菌培养物中也发生 R → S 的转化。

为了弄清楚这种转化因子的化学本质，Avery、Macleod 和 McCarty 着手于 S 型细菌细胞提取液的分离工作。他们发现用一系列的化学和酶学方法把提取液中的蛋白质、类脂、多糖、核糖核酸 (RNA) 去掉，并不影响 R → S 型的转化。最后他们对提取液进一步纯化，只要把纯化的 S 型菌 DNA 6×10^{-9} 的剂量加到 R 型菌细胞培养物中就足以导致 R → S 的转化，因此他们下结论认为这种转化因子就是 DNA。

Avery 还发现：①从转化了的细菌中可以提取到比原来多许多倍的转化因子，说明转化因子具有自我复制能力。②能指导细菌合成多糖。这也正是基因所具备的特点。因此，Avery 的转化实验实际上证明了 DNA 是遗传物质。

关于 DNA 遗传学特性的最有力证据来源于大肠杆菌噬菌体 T2 的实验。美国科学家 Hershey 和 Chase 证实噬菌体粒子注入细菌中的 DNA 含有全部合成子代噬菌体所需要的遗传信息。

用 ^{32}P 、 ^{35}S 标记的噬菌体的核酸和蛋白质外壳分别去感染细菌就可以根据其放射活性将噬菌体的 DNA 和蛋白质在被感染的细胞上定位。Hershey 和 Chase 证明了这些噬菌体注入细菌细胞内的是 ^{32}P 标记物而不是 ^{35}S 标记物。

二、基因的组成

基因是指表达一种蛋白质或功能 RNA 的遗传物质的基本单位，基因是遗传物质的最小功能单位。一个基因相当于 DNA 分子上的特定区段，含有特定的遗传信息。这类信息或者被转录为 RNA 或者被翻译成多肽链或者对其他基因的活动起调控作用。

基因根据执行功能和性质可分为：rRNA 基因 (ribosomal RNA gene)、tRNA 基因 (transfer RNA gene)、结构基因 (structural gene)、调节基因 (regulatory gene)、操纵基因 (operator gene) 及启动基因 (promoter

gene) 等。

(一) 原核生物的基因

1910 年, 摩尔根通过用果蝇作为材料对生物的遗传规律进行研究, 提出遗传因子定位于染色体上, 之后, 又发现了多个伴性基因, 并发现了基因的连锁和交换规律。

1941 年, Beadle 和 Tatum 根据研究粗糙链孢霉的试验结果, 提出了“一个基因一个酶”的假说。从此, 人们对基因的认识初步有了以下的轮廓: 基因是遗传的基本单位; 基因是遗传突变的基本单位; 基因是功能单位; 基因位于染色体上, 染色体在细胞分裂过程中所表现出的行为有利于等位基因的分离及非等位基因之间的重新组合。

1957 年, Benzer 通过对 T4 噬菌体 r II 基因的突变进行分析发现, 重组或交换可以发生在基因内。他发现同一基因内部的不同突变位点之间可发生重新组合, 进一步证实了基因还可以细分出更小结构单位的现象。基因含有线性分布的亚单位, 亚单位之间可发生改变, 由此提出了顺反子的概念。

1960 年, Jacob 和 Monod 等人通过大肠杆菌对乳糖的利用试验提出了原核生物基因的操纵子学说, 建立了原核生物基因的操纵子模型, 进一步证实了原核生物基因是以有组织的 DNA 片段存在。

(二) 近代基因概念的转变

真核生物的基因结构和功能远比原核生物基因的结构和功能复杂。真核生物细胞内的 DNA 需要和组蛋白形成核小体完成 DNA 的初级包装, 再经过包装形成染色质纤维形式或更为致密的染色体形式。这些染色质可以进一步允许在 DNA 序列和 (或) 组蛋白 N 端尾部结构域上发生诸多形式的共价修饰, 包括甲基化 / 去甲基化、乙酰基化和去乙酰基化等在内的一系列共价修饰, 或者以较为松散的常染色质形式用于基因转录, 或者再经过上述共价修饰后, 进一步和其他非组蛋白及 RNA 分子 (在染色质水平上的 RNA 干扰) 等结合形成更为致密的异染色质; 与此同时, 位于真核生物基因 DNA 序列 5' 端的 CpG 二核苷酸, 以及可以长达 1kb 的 CpG 二核苷酸所形成的“CpG 岛”(CpG island) 之中的胞嘧啶甲基化和去甲基化修饰等也会对基因的功能实体具有重要

贡献。因此,对于真核生物的功能基因而言,单纯 DNA 序列并不能充分满足基因的功能实体的需要。但是在原核生物细胞中,由于这些细胞不具典型的细胞核结构,遗传物质在很大程度上呈裸露状态,在这种情况下,参与基因转录的反式作用因子(trans-acting element)可以更容易地和特定的 DNA 结合。简而言之,在自然界中,尽管不同的生物都可能在共享由 DNA 所组成的遗传物质载体的基因库,但是涉及原核生物和真核生物基因实体和功能实体而言,可能两者的差别会非常显著。

基因表达的操纵子模式可能更适合原核生物基因结构及其功能控制,真核细胞中的基因表达更适合于用基因表达模式(gene expression pattern)来描述。真核生物基因组上的几个单独的基因区或一簇相关基因通常被组织成一个个的“域”(domain),每个域内的基因或基因簇体现不同的表达模式。真核生物基因表达模式是指真核生物基因是由一个由 RNA 干扰、组蛋白结构修饰和 DNA 甲基化系统组成的一个表观遗传修饰网络。

三、基因与蛋白质之间的关系

检查某个基因的改变会影响细胞中的哪一个蛋白质,是发现基因和蛋白质相互关系的最有成效的早期努力。最初这些研究相当困难,但不久人们就意识到研究简单的具有代谢功能的基因应该比研究影响整体结构的基因更容易,一个早期有效的例子来自影响某种氨基酸代谢的一种遗传病的研究。在人类中,会发生影响苯丙氨酸代谢能力的自发突变,当一个带有纯合的突变性状的个体食用了含苯丙氨酸的食物时,由于他不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸,就会造成苯基喹啉酸在血液中增加至毒性水平,这些疾病称为“先天代谢错误”。早在 1909 年,英国物理学家 Garrod 就认为其(“先天代谢错误”)野生型基因是负责某种特定酶的表达,在纯合的突变体中,这种酶将先天缺乏。

Garrod 提出的关于基因与蛋白质相互关系的一般假说在 1930 年通过下列工作而得到进一步拓展: Haldane 和 Rose Scott-Moncrieff、Wright、Kuhn 以及 Ephrussi 和 George Beadle 等人关于花、豚鼠的毛

发、昆虫眼睛色素工作, 试验证据都表明特定的基因影响色素形成的特定的步骤, 基因的缺失就会造成颜色的改变。

早在 1936 年, 孟德尔学派的遗传学家就清楚地意识到, 如何用简单的霉类、细菌和病毒进行遗传试验, 是获得关于基因是如何发挥作用的信息的有效方法。

多少年来, 基因的结构及其控制细胞特征的化学途径是神秘的。随着大量的自发突变体的研究, 人们越来越清楚, 一个基因控制一个性状的关系是不存在的, 所有复杂性状都受控于许多基因。最合理的观点是由 Garrod 在 1909 年提出的“基因控制酶的合成”。

第三节 分子生物学的诞生、发展及展望

一、分子生物学的定义

分子生物学是发展最快并正在与其他学科广泛交叉与渗透的重要前沿领域。分子生物学的发展为人类认识生命现象带来了前所未有的机会, 也为人类利用和改造生物创造了极为广阔的前景。分子生物学是以从分子水平研究生命本质为目的的一门新兴边缘学科, 它以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传信息和细胞信息传递中的作用为研究对象, 是当前生命科学中发展最快并与其他学科广泛交叉与渗透的重要前沿领域。

在分子水平上研究生命的本质主要是指对遗传、生殖、生长和发育等生命基本特征的分子机理的阐明, 从而为利用和改造生物奠定理论基础和提供新的手段。这里的分子水平指的是那些携带遗传信息的核酸和在遗传信息传递及细胞内、细胞间通信过程中发挥着重要作用的蛋白质等生物大分子。这些生物大分子均具有较大的分子量, 由简单的小分子核苷酸或氨基酸排列组合以蕴藏各种信息, 并且具有复杂的空间结构以形成精确的相互作用系统, 由此构成生物的多样化以及生物个体精确的生长发育和代谢调节控制系统。阐明这些复杂的结构及结构与功能的关系是分子生物学的主要任务。

分子生物学是由生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学、细胞学以至信息科学等多学科相互渗透、综合融会而产生并发展起来的，分子生物学的发展对其他生物学科的发展也产生了重大影响，现在生物学的其他学科也发展到了分子水平，学科之间的互相交叉和渗透越来越广泛。分子生物学从人们决定打破细胞、研究组成细胞的大分子的结构和生物学功能开始，逐步在分子水平上认识了生物的遗传、变异、进化、遗传信息的传递、基因的表达和调控、细胞内和细胞间的信号调节、细胞分化和细胞癌变、个体发育过程，直到认识高等动植物乃至人类基因组学、蛋白质组学。这样，分子生物学的发展又回到了整体生物学，而生物学的各学科则可能在分子生物学的基础上统一为整体生物学或总生物学。

二、分子生物学的发展简述

早在 20 世纪 40 年代之前，人们就已经知道蛋白质和核酸是细胞内的重要成分，蛋白质参与或催化细胞内的化学反应，而且细胞组分可以在不依赖完整细胞的情况下进行反应从而实现物质转换，并且那时已经发现了病毒这种比细胞结构简单得多、微小得多的原始的生命形式，Stainly 可以把这种生命在试管中像化学物质一样“结晶”沉淀出来，这种生命只含蛋白质和核酸。但当时人们并不知道核酸是遗传物质，尽管摩尔根的“基因”概念这时已从“一个基因一种性状”向“一个基因一个酶”过渡，并且 Avery 的肺炎双球菌的转化结果已为人所知，但人们仍相信蛋白质是遗传物质，因为人们认为蛋白质是由 20 种不同的氨基酸通过肽键连接而成，比核酸只含 4 种碱基的结构要复杂得多。后来用从热灭活杀死的光滑型（野生型致病）肺炎球菌中提取的 DNA 转化的粗糙型（不致病）肺炎球菌，证实可使部分子代恢复成野生型，但仍有人怀疑这是由于提取的核酸中带有蛋白质所致。直到 1952 年 Hershey 在著名的搅拌试验中分别用 ^{32}P 和 ^{35}S 标记 T2 噬菌体的核酸和蛋白质，证明在感染细胞时 T2 噬菌体只要把核酸注入细菌内，就能完成感染和复制的过程，从而产生子代噬菌体，这才最后确定了核酸是遗传物质。现在我们都知道，DNA 和 RNA（RNA 病毒的

基因组)都是遗传物质,是遗传信息的携带者。

确定 DNA 是遗传物质是分子生物学发展的重大里程碑,但是 DNA 只有 4 种不同的碱基,它如何能编码由 20 种不同氨基酸组成的蛋白质?它如何能准确复制从而把性状准确遗传给后代?它在核中携带的信息如何传递、如何准确控制细胞的各种生化反应?这些困惑科学家的问题立即就被提了出来,要回答这些问题,必须首先了解 DNA 的结构。1953 年, Watson 和 Crick 借助于其他研究组提供的 DNA 晶体 X 射线衍射照片来研究 DNA 结构。提出了 DNA 双螺旋结构模型,这一模型令人相信 DNA 可以通过碱基配对的原则准确复制而把信息遗传给后代,也可以转录成副本从核中转运到细胞质。Crick 接着又提出“中心法则”,即遗传信息从 DNA $\rightarrow$ RNA $\rightarrow$ 蛋白质。DNA 双螺旋结构模型的建立是分子生物学发展史上又一块丰碑,而有些学者认为这是分子生物学诞生的标志。此后,分子生物学发展越来越快,取得了不少重大突破性成果,取得的这些成果将永远载入学科发展史册,而这些成果同时也反映了分子生物学发展的历程。为使读者对分子生物学发展过程加深理解,现把这些重大发展略述如下。

1956 年, A. Kornberg 发现 *E. coli* DNA 聚合酶 I, 1958 年分离该酶并在体外环境下酶促合成有活性的 DNA, 因而其于 1959 年获诺贝尔奖。

1958 年, Meselson 用著名的“密度转移”试验证实 DNA 的“半保留复制”, 建立密度梯度离心技术。

1968 年, 冈崎片段发现后提出 DNA 复制是半保留不连续复制。

1959 年, S. Weiss 发现转录酶。

1961 年, 美国科学家 Watson 和英国科学家 Crick 由于 1953 年提出 DNA 双螺旋模型而与 Wilkins 共享诺贝尔奖。

1965 年, Jacob 和 Monod 经十余年研究后于 1965 年提出乳糖操纵子模型, 这是第一个原核基因表达控制的模型, 同时还预言了 mRNA 的存在。他们获得诺贝尔奖。

1966 年, M. W. Nirenberg 和 H. G. Khorana 完成全部遗传密码的破译。