



“十五”国家级规划教材

基础 分子生物学

第3版

主编 郑用琰

高等教育出版社

(第3版)

基础分子生物学

Jichu Fenzi Shengwuxue

主 编 郑用琰 (华中农业大学)

副 主 编 罗 杰 (华中农业大学)

胡 南 (南京工业大学)

参编人员 (按姓氏拼音排序)

曲良焕 (华中农业大学)

闫达中 (武汉轻工大学)

张绍鹏 (武汉轻工大学)

高等教育出版社·北京

内容简介

本教材保持了主线突出、脉络清晰、内容精炼、教学适用性强等特点,并根据分子生物学学科的发展现状,增加了 miRNA 的形成与调控、副突变调控的 3D 假说、DNA 交换的 DSB 理论以及染色质重构与表观遗传修饰等内容,力求反映学科发展前沿。

全书以“基因”为主线并贯穿始终,围绕基因的复制、基因控制性状表达与基因的突变等基础理论逐步展开,并以一定的篇幅论述提出这些基础理论的研究方法和分析推理。全书包括绪论、基因概念的演变与发展、DNA 的复制、RNA 的转录、蛋白质的翻译、基因表达的调控、基因突变和遗传重组的分子机制、常用的分子生物学研究技术 8 章内容。在编写中力求图文并茂,基本概念与逻辑分析清晰明了、富于启迪,旨在使学生掌握分子生物学的基本概念,理解分子生物学的重要理论,了解生物技术的分子生物学基础,获得对分子生物学专著和科学论文的自学与阅读能力。

本书配有数字课程(<http://abook.hep.com.cn/49872>),收录了国家级教学名师奖获得者郑用琰教授讲授“分子生物学”课程的全套授课实录,十分有助于学生自学和教师参考。

本书适合高等院校生物科学、生物技术和生物工程等专业作为教材,也可作为相关专业的教学参考书和科技人员自学用书。

图书在版编目(CIP)数据

基础分子生物学 / 郑用琰主编. --3 版. --北京: 高等教育出版社, 2018.9

ISBN 978-7-04-049872-1

I. ①基… II. ①郑… 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 (2018) 第 121409 号

策划编辑 高新景

责任编辑 高新景

封面设计 张楠

责任印制 耿轩

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 北京市密东印刷有限公司
开本 889mm×1194mm 1/16
印张 23
字数 600千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.hepmall.com.cn>
<http://www.hepmall.com>
<http://www.hepmall.cn>
版 次 2007年6月第1版
2018年9月第3版
印 次 2018年9月第1次印刷
定 价 49.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 49872-00

数字课程 (基础版)

基础 分子生物学

(第3版)

主编 郑用琰



基础分子生物学 (第3版)

基础分子生物学 (第3版) 数字课程与纸质教材一体化设计, 紧密配合。数字课程收录了国家级教学名师奖获得者郑用琰教授讲授“分子生物学”课程的全套授课实录, 以及教学课件、思考题解析等资源, 十分有助于学生自学和教师参考。

用户名: 密码: 验证码: 5360 忘记密码?

<http://abook.hep.com.cn/49872>

扫描二维码, 下载Abook应用



第3版前言

2016年10月,《基础分子生物学》主编郑用琰先生对我说:分子生物学学科发展十分迅速,新的理论概念不断推陈出新。《基础分子生物学》第2版已发行5年了,需要再版修订。希望我能做一点力所能及的工作。受宠若惊之余,不忘“得寸进尺”,我向郑先生毛遂自荐,能否由我来写“前言”,先生欣然同意。

郑先生是我的老师。

第一次当先生的学生是作为学生。

初识郑先生是在华中农业大学最大的扇形教室。只要是他的课,近800多个座位的教室从来都是座无虚席,走道里、窗台上也挤满了人,这些听课者有学生也有老师,他们跨专业、跨年龄、跨学校,课堂上学生们已不是单纯地聆听,而是对解惑者的倾倒和沉醉。很多人不是为了学分,其实是来蹭课的。每当下课时,教室里总会响起长时间的掌声,堂堂如此,年年如此。老师独特的语言魅力和深厚的生物学功底总能快速地帮助我们建立起严谨的逻辑思维,带给大家一种收获知识的喜悦。那时,先生还没有出版教材,学生得不到温故知新的便利,也算是一个小遗憾吧!

第二次当先生的学生是作为教师。

博士毕业后,我也走上了“分子生物学”课程的讲堂,在教学过程中,自觉已精心备课,但总感有些知识诠释得不够透彻。得到由先生赠送的《基础分子生物学》一书,如获至宝,细致阅读,此前的疑惑变得豁然透亮。全书展示学科的历史、现状和前沿,以“基因”为主线,层次清晰,语言精练;教材论及的理论、实例和概念,定位“基础”,但不是对基础理论的一般罗列,不是对学术概念的简单定义,全书在给出严谨学术概念的基础上,更加注重理论建立的研究过程和对问题的科学解析,期望通过课堂的系统讲授和学生的课后学习,能启发学生的思辨能力,培养学生的“自养”能力。同样对提高教师的讲授逻辑也大有裨益。

第三次当先生的学生是作为编者。

和先生一起写书,是十分辛苦的。在确定第3版修订要坚持“基础”原则的指导思想后,大到知识要点的精心筛选,表述段落的合理增减,小到标点符号的规范使用,文字句式的逻辑提炼,先生都要反复权衡,力求字斟句酌,反复多次的全书审读。先生常用这样一句话与编者探讨:“这样表述学生是不是更容易理解?”这次以编者的身份当先生的学生,先生教会我的除了跟踪前沿知识,除了传授科学知识,还有知识背后映衬的国家名师的教育情怀、教学理念和教师责任。

经与第2版编者协商,在先生的主持下,《基础分子生物学》第3版邀请执教分子生物学多年的优秀中青年教授、博士参与修订。第1、2章由郑用琰修订,第3章由曲良焕修订,第4、5章由罗杰修订,第6章由胡南、郑用琰修订,第7章由张绍鹏,郑

用璉修订，第8章由闫达中、郑用璉修订。全书插图、课堂讲授全程视频和教学课件由胡南加工美化、编辑修改。

尽管先生要求严格，编者认真负责，但因水平有限，难免百密一疏，恳望读者提出批评建议，以臻完善！

言前頭と榮

胡 南

2017年12月于南京

第2版前言

《基础分子生物学》作为普通高等教育“十五”国家级规划教材，自2007年由高等教育出版社出版发行至今，被部分高校选用作生命科学类本科生和研究生教材，现已印刷4次。近5年来，生物学学科的发展日新月异，分子生物学的理论被不断刷新，例如miRNA的形成与调控、副突变调控的3D假说、DNA交换的DSB理论以及染色质重构与表观遗传修饰等，已令国内外分子生物学各类教材的作者们深感修订不及、应接不暇。

在读者的要求和建议下，在高等教育出版社的鼓励与敦促下，一种教师的责任感要求我们紧跟学科发展前沿，催促我们对第1版进行补充、修订。国际优秀教材《GENES》、《MOLECULAR BIOLOGY》几乎每两年就再版更新，内容推陈出新的速度鞭策我们给同学们提供一本既能涵盖分子生物学的基本概念与理论，又能反映学科发展的进展与前沿；既能启迪从事分子生物学研究的逻辑思维，又能使同学们掌握开展分子生物学研究的方法原理的教材或自学参考书，帮助同学们在迅速发展的分子生物学领域里获得自养的能力。

经与第1版作者协商，本次再版特别邀请了部分在海外求学多年，并在某一领域学有专长的优秀中青年教授参与修订。第2版的第1、2章由郑用琰修订，第3、7章由闫达中修订，第4、5章由罗杰修订，第6章由肖海林修订。同时由闫达中和郑用琰共同增写第8章，简略介绍分子生物学的主要研究方法与技术的基本原理，即使这一章不作为教学内容讲授，也会有助于初涉分子生物学学科的同学及不同专业背景的读者通过自学更好地理解书中所述的理论及原理。

郑用琰

2011年12月于武汉

第1版前言

从1859年达尔文《物种起源》巨著的出版,到21世纪生物“基因组计划”的实施,人类在解码生命奥秘的过程中,创建了以阐明基因的结构、基因的复制、基因的表达以及基因的突变等生物共性规律和基本理论为主要内容的分子生物学,它使传统的观察性和验证性的生命科学迅速发展成为现代的干涉性和创造性的科学,在人类解决人口与粮食,健康与疾病,环境与生态,能源与资源等自然、社会的矛盾中发挥了其他自然科学不可替代的作用。自DNA双螺旋结构被揭示的半个世纪以来,分子生物学不仅进入了自身迅速发展的时期,而且不断向生物学各学科领域渗透,成为现代生物学的核心学科。生命科学与生物技术已成为我国赶超世界发达国家生产力水平,实现国力后发优势和经济跨越式发展最有前途和希望的领域。

进入新世纪后,分子生物学学科的迅速发展已使国内外有关分子生物学的各类教材有“修订不及、应接不暇”的感觉。作者在种类众多并不断翻新的优秀教材的书库中,定位编写《基础分子生物学》一书,其宗旨顾名思义,突出“基础”二字,作者在20多年的教学过程中,面对来自不同专业,具有不同学科背景的学生,深切地感受到他们渴望掌握分子生物学的基本理论与研究方法,急盼跟踪分子生物学的最新进展,但查阅“文献、资料”,阅读“专著、精要”又感到缺东少西,难以系统把握,研究过程中遇到问题又不知如何联想分析。其实关键在于“基础”。什么是分子生物学的基础?作者在《基础分子生物学》教材中,以“基因”为主线,贯穿全书,围绕基因的复制、基因控制性状表达与基因的突变等“基础”理论而逐步展开。

面对不断产生新理论,新概念,新方法的分子生物学,任何一本教材都不可能包罗所有,作者试图通过对《基础分子生物学》教材的系统讲授,培养学生们扎实的分子生物学基础和严谨的逻辑思维方法,教会他们“自养型”的本领。哈佛学校长在谈及哈佛学生特点时说:学生从教师,从课堂中学到的知识只有其总体的40%,而60%的知识来自于学生自学和同学间的讨论、启发与帮助,基于这一“教渔与授鱼”的教学理念,作者力求在基本概念与逻辑分析上做到清晰明了,富于启迪,形成特色。使同学们通过对《基础分子生物学》一书的学习,掌握分子生物学的基本概念,理解分子生物学的重要理论,了解生物技术的分子生物学基础。帮助同学们获得并拓展对其他分子生物学专著和科学论文的自学与阅读能力。

本书的第一章、第二章、第三章、第七章由郑用琰编写,第四章、第五章由刘曼西、汪世华、郑用琰编写,第六章由张祖新、郑用琰编写。作者感谢高友军、肖海林、王毅、汪航、邹锡玲对全书进行文字编排和插图整理。

全书内容没有揽其所有,但其核心和基本内容是作者凝练了20多年教学经验与体会的总结,基础分子生物学课程两次得到“国家生物学理科基地创建名牌课程项目”

的资助,并两次在教育部举办的“全国分子生物学骨干教师培训班”上进行讲授,得到国内许多同行的建议与指正。由于编者水平有限,全书难免挂一漏万,不乏错误之处,恳望读者提出批评建议,以便对此书再版修订,更臻完善。

作者

2006年10月于武汉

目 录

1 绪论	1	2.4.2 DNA 的二级结构	34
1.1 分子生物学的基本概念	1	2.4.3 DNA 的三级结构	41
1.2 分子生物学的发展简史	2	2.5 基因概念的多样性	45
1.2.1 分子生物学的第一个重要发现	3	2.5.1 生物进化的 C 值矛盾	45
1.2.2 Oswald Avery 的历史贡献	3	2.5.2 重叠基因	46
1.2.3 DNA 双螺旋结构的揭示	4	2.5.3 重复基因	47
1.2.4 遗传密码的破译	7	2.5.4 间隔基因	52
1.2.5 信使 RNA 的发现	8	2.5.5 跳跃基因或转座子	59
1.2.6 操纵子模型开辟了分子生物学的新天地	9	2.5.6 假基因	77
1.2.7 遗传工程促进了分子生物学的发展	10	3 DNA 的复制	81
1.2.8 加速分子生物学发展进程的一项“简单而晚熟”技术	11	3.1 DNA 复制的基本特征	81
1.3 现代分子生物学的发展	12	3.1.1 DNA 的半保留复制	81
2 基因概念的演变与发展	15	3.1.2 DNA 复制按 5' → 3' 延伸方向	83
2.1 早期的“基因”概念	15	3.1.3 DNA 的半不连续复制	84
2.2 经典的基因概念	16	3.1.4 DNA 复制的起点、方向	86
2.2.1 经典基因概念的重要修正	17	3.1.5 DNA 复制的引物	90
2.2.2 拟等位基因概念的提出	18	3.1.6 DNA 复制的转录激活	93
2.2.3 顺反子理论	18	3.1.7 DNA 复制的模式	93
2.2.4 DNA 是主要的遗传物质	20	3.1.8 DNA 复制体的结构与复制的回环模型	95
2.3 基因的分子结构	22	3.1.9 线形 DNA 复制避免 5' 端短缩的方式	96
2.3.1 核酸的分子结构	22	3.2 真核生物 DNA 复制的特点	99
2.3.2 核苷的分子构象	22	3.2.1 染色体 DNA 为多复制子	99
2.3.3 DNA 双螺旋结构模型	24	3.2.2 染色体多复制子复制的非一致性	99
2.3.4 影响双螺旋结构稳定性的因素	27	3.2.3 真核生物避免 DNA 复制 5' 端短缩的机制	100
2.3.5 DNA 的变性与复性	27	3.3 DNA 复制的终止	104
2.4 核酸分子的空间结构	34	3.4 DNA 复制的调控	105
2.4.1 DNA 的一级结构	34	4 RNA 的转录	108

4.1 转录的基本概念	108	6.1.3 组氨酸利用操纵子的正 调控诱导模型	210
4.1.1 模板	108	6.1.4 衰减子的发现与衰减子 调控	211
4.1.2 不对称转录	109	6.2 不利生长条件下的应急反应	215
4.1.3 极性	109	6.2.1 严紧反应相关因子	215
4.2 转录起始	109	6.2.2 严紧因子反应的调控机制	215
4.2.1 原核生物的启动子	110	6.3 操纵子调控的综合实例	216
4.2.2 真核生物的启动子	113	6.3.1 λ 噬菌体的繁殖	216
4.2.3 RNA 聚合酶	116	6.3.2 λ 噬菌体基因组	217
4.2.4 转录的相关因子及功能	123	6.3.3 λ 噬菌体溶原途径的建立	219
4.3 转录延伸	137	6.3.4 λ 噬菌体裂解途径的建立	222
4.4 转录过程的终止	138	6.3.5 决定 λ 噬菌体发育途径选 择的其他因素	223
4.4.1 不依赖 ρ 因子的终止子的 结构与功能	138	6.4 DNA 重排与基因表达	224
4.4.2 依赖 ρ 因子的终止子的结 构与功能	139	6.4.1 沙门氏菌鞭毛 H1-H2 抗 原相的转变	224
4.4.3 抗终止作用	141	6.4.2 酵母交配型的转换	224
4.5 RNA 的加工	142	6.4.3 免疫球蛋白的多样性	229
4.5.1 加工的概念	142	6.5 转录后水平的调控	234
4.5.2 加工的目的	143	6.5.1 真核生物转录后 mRNA 的加工	234
4.5.3 加工的过程	144	6.5.2 RNA 干涉	235
5 蛋白质的翻译	163	6.5.3 反义 RNA	238
5.1 蛋白质合成的装备	163	6.6 翻译水平上的调控	239
5.1.1 mRNA 的结构与功能	163	6.6.1 同一操纵子内各基因翻译 量的差异	239
5.1.2 tRNA 的结构与功能	164	6.6.2 信息体与蛋白质合成	242
5.1.3 rRNA 和核糖体的结构与 功能	167	6.6.3 核糖体蛋白质合成的自体 调控	242
5.2 遗传密码及其简并	172	6.6.4 mRNA 的寿命对翻译的 调节	243
5.2.1 三联体遗传密码的破译	172	6.6.5 终止密码解读的移码与通 读调节	244
5.2.2 遗传密码的简并	174	6.6.6 翻译中的弱化子调控	246
5.3 蛋白质的翻译	183	6.7 翻译后的基因表达调控	246
5.3.1 蛋白质翻译的若干基本 概念	183	6.7.1 蛋白质前体的加工	246
5.3.2 多肽链的合成	184	6.7.2 蛋白质的转运(或分泌)	248
5.3.3 保证蛋白质翻译准确起始 的机制	195	6.7.3 蛋白质降解	251
6 基因表达的调控	200	6.7.4 蛋白质的折叠	255
6.1 原核生物基因表达调控的理论 与模式	201	6.8 真核生物基因表达调控的特殊	
6.1.1 操纵子调控模型	202		
6.1.2 “分解代谢产物阻遏”启 动子的正调控系统	208		

类型	257	7.3.4 同源重组的酶类及交换热点	314
6.8.1 原核和真核生物基因结构 和表达调控的差异	257	7.3.5 双链 DNA 断裂模式	316
6.8.2 真核生物的表现遗传调控	259	8 常用的分子生物学研究技术	320
6.8.3 转录因子可逆性磷酸化对 翻译的调节	270	8.1 基因克隆技术	320
6.8.4 mRNA 的结构对翻译水平 的调控	270	8.1.1 限制性内切核酸酶的作用	320
6.8.5 真核生物发育的基因 调控	272	8.1.2 连接	321
6.8.6 细胞程序性死亡与发育	278	8.1.3 载体	321
7 基因突变和遗传重组的分子机制	284	8.1.4 转化	322
7.1 基因突变	284	8.1.5 筛选	324
7.1.1 基因突变的种类	284	8.1.6 基因组 DNA 文库的构建	327
7.1.2 基因突变的表达类型	285	8.1.7 几种重要的 PCR 衍生技术	330
7.1.3 基因的诱发突变	285	8.2 研究基因结构及表达的常用 技术	333
7.1.4 基因的自发突变	295	8.2.1 标记性示踪物	333
7.1.5 基因的突变热点	296	8.2.2 基因活性和功能研究方法	334
7.2 生物体保证稳定遗传的机制	298	8.3 DNA-蛋白质相互作用分析 技术	340
7.2.1 DNA 复制过程中的错配 修复	298	8.3.1 过滤结合	340
7.2.2 尿嘧啶 -N- 糖苷酶系统 (ung 修复系统)	298	8.3.2 染色质免疫沉淀法	340
7.2.3 基因的回复突变	303	8.3.3 凝胶阻滞分析	341
7.3 基因重组交换的分子机制	308	8.3.4 DNA 酶足迹	342
7.3.1 同源重组的分子机制	308	8.4 蛋白质组学研究方法	344
7.3.2 异常分离现象——基因 转换	310	8.4.1 蛋白质分离	344
7.3.3 同源重组的分子机制	311	8.4.2 蛋白质分析	345
		8.4.3 蛋白质相互作用的研究 方法	345
		主要参考文献	349
		索引	350

绪 论

1.1 分子生物学的基本概念

人类进入 21 世纪后,世界各国高度关注生命科学理论及应用技术前沿的发展。自然科学各领域的科学家纷纷开展协同攻关,探求生命现象的奥秘;具有远见卓识的企业家投以巨资发展生物技术,开发生物技术产品;新闻媒体几乎每天都聚焦基因治疗、健康长寿、生物能源等报道;广大民众也更为关心并谈论转基因食品、环境保护等生命科学话题。这些决策的改变、观念的更新都是由 20 世纪中叶以“DNA 双螺旋结构模型”和“中心法则”为先导与核心诞生的分子生物学(molecular biology)所引发的。1953 年 Watson 和 Crick 根据 Wilkins 和 Franklin 对小牛胸腺脱氧核糖核酸(DNA)纤丝的 X 射线衍射图,划时代地提出了 DNA 双螺旋结构模型的理论,奠定了以研究核酸分子结构与功能为核心的分子生物学。

在广义水平上定义的“分子生物学”概念,即在分子水平上研究生命现象,或用分子的术语描述生物现象的学科。然而这种广义的分子生物学概念,无法界定与“生物化学”、“生理学”等学科之间的区别。因此人们通常将分子生物学定义在狭义的水平上,即在核酸与蛋白质等大分子水平上研究基因的复制,基因的表达(包括 RNA 转录、蛋白质翻译),基因表达的调控,以及基因的突变与交换的分子机制。Watson 将这种狭义的分子生物学也称为“基因的分子生物学”。

Crick 在论及分子生物学概念时说:“我本人的思想是基于两个基本原理,我称之为序列假说和中心法则。”所谓序列假说(sequence hypothesis)是指核酸片段的特异性完全由其碱基序列决定,而且这种序列决定了某一蛋白质的氨基酸密码的序列。所谓中心法则(central dogma)是指贮存在 DNA 中的遗传信息,通过 DNA 的自我复制得以永存,再通过转录成为信使 RNA,进而翻译成蛋白质的过程,是控制生命现象的一种遗传信息传递的基本法则。

依据这两个基本原理,分子生物学作为所有生物的共性学科遵循 3 大原则。其一,构成生物核酸与蛋白质大分子的单体是相同的。在动物、植物、微生物及人类等所有生物物种间都具有共同的核酸语言,即构成核酸大分子的单体均是 A、T(U)、C、G;所有生物物种间也都具有共同的蛋白质语言,即构成蛋白质大分子的单体均是 20 种基本氨基酸。其二,生物大分子单体的排列决定了不同生物性状的差异和个性特征。其三,所有生物遗传信息表达的中心法则是相同的。

人类在“还原论”思想指导下,将复杂的生命现象、丰富的生物多样性还原到核酸和蛋白质的单体及其排列差异的同时,还必须按“整体论”的策略,研究并回答这些单体分子如何控制细胞的分化、组织的特化、个体的发育、物种的进化等科学问题。从生命科学的发展趋势看,分子生物学是研究细胞内大分子的结构、功能及相互作用特点和规律,并通过这些规律认识生命现象的一门学科。

1.2 分子生物学的发展简史

几乎所有教科书的“绪论”部分都要罗列本学科发展的简要历史，以让读者通过了解学科发展的过去历程，把握学科发展的现在前沿，预测学科发展的未来趋向。

分子生物学是一门发展历史虽短但发展速度极快的现代生命科学。在仅仅半个多世纪的历程中，分子生物学每一步前进的历程都有一块诺贝尔奖的丰碑，可以说诺贝尔基金委员会的授奖名录就是分子生物学的发展历史。然而，我们在阐述分子生物学重要理论和伟大成就，赞美诺贝尔奖金质奖章的同时，应该用同样的分析方法和逻辑思维去对待其中一次次失败的研究经历，一个个遗憾的不幸人生。因为那些成功的发现与发明是在失败的基础上建立起来的，是在不断分析失败原因、获得新的启迪的过程中逐渐积累的。正如科学史学家米歇尔·莫朗热所说：“失败的实验结果也同样具有重要的参考价值，科学的理论是被‘构建’起来的。”

正是基于这一科学发展史的观点，本章在介绍分子生物学发展简史时，既不单纯地罗列对分子生物学的发展做出重要贡献的诺贝尔奖获得者，也不仅仅简单地评论诺贝尔奖得主的丰功伟绩。而是希望通过回顾和总结这一辉煌而又艰辛的科学历程，使我们从中领悟到有益的科学启迪。

1847年两位背景不同却志同道合的德国科学家 Matthias Schleiden 和 Theodor Schwann 共同创建了19世纪三大发现之一的细胞学说，强调了所有生物的不同组织都是由形状非常相似而又高度分化的细胞组成，细胞的发生、形成、分化与活动是生物界普遍和永久的规律。1859年伟大的英国科学家 Charles Darwin 《物种起源》巨著的出版，以大量的考证资料和科学分析提出了“物竞天择，适者生存”的物种“进化论”，其重要的科学意义是从根基上动摇了上帝创造万物的“创世说”。从科学发展史的观点看，“进化论”与“细胞学说”的结合，使生物学从此由一门只能进行观察、比较、鉴定的描述性学科，发展成为数理化多学科渗透，研究技术不断发展的实验性极强的现代生命科学。

由 Mendel (1868) 和 Morgan (1910) 创立的以研究基因的遗传与变异规律为主要内容的遗传学，与以研究细胞内活性物质代谢规律为主要目标的生物化学是分子生物学的两大支撑学科。早期的遗传学家们研究基因时，往往是在不知基因化学本质的前提下，仅依靠表型突变体在世代间的传递规律来研究基因的特性和在染色体上的位置，描述基因突变和染色体的改变，分析它们对生物形态和生理特征所产生的效应（正向遗传学，forward genetics）。由于遗传学所采取的这种独特的研究思路，所以许多生物学家把遗传学看做是一门依靠逻辑分析的推理性科学。20世纪中叶的遗传学家们开始认识到仅仅依靠抽象的基因概念是难以揭示生命的遗传规律的，他们也开始将研究的前沿聚焦到探求基因的本质和它们的作用机制上。

19世纪末到20世纪的上半叶是生物化学发展的盛世，生物化学家们发现了糖酵解途径、尿素循环、三羧酸循环等主要的生化代谢途径，提出了“pH”概念，研制了模拟细胞内环境特性的“缓冲溶液”系统，提出了“胶体”的理论，这些均为酶学研究奠定了基础。生物大分子之间以氢键和离子键发生相互作用的重要性的揭示，成为我们现在理解生物大分子之间相互作用的基石。生物化学的这些原理支配着我们对所有生命形式的结构和功能的理解。生物化学家们为了阐明决定个体特异性的蛋白质和酶是怎样合成的，基因是如何指导与控制这一过程等重要的分子生物学现象进行了不懈的努力。Sumner、Northrop 和 Stanley 因在酶学和纯化病毒蛋白质方面的成就获得1946年诺贝尔化学奖，Sanger 因在胰岛素结构方面的研究成果获得了1958年的诺贝尔奖，Ochoa 因提出ATP的磷酸酯键是生物能源的理论并成功地分离出DNA聚合酶I的 Kornberg 同时成为1959年诺

贝尔生理学或医学奖的得主。

从这个观点来看, 分子生物学是遗传学和生物化学这两门学科融合的结果, 而遗传学和生物化学是分子生物学这一新学科的根基。

1.2.1 分子生物学的第一个重要发现

1941 年, George Beadle 和 Edward Tatum (图 1-1) 以粗糙链孢霉 (*Neurospora crassa*) 为研究对象, 提出“一基因一酶”的假说 (与时年 33 岁的 J. Lederberg 分享了 1958 年诺贝尔生理学或医学奖), 说明了基因的生化作用本质是控制着酶的合成, 对应每个不同的酶都有一个不同的基因。这一科学发现促使了生物化学和遗传学之间的联合, 也是分子生物学史上的第一个重要发现。但是如果不按年代顺序对这一理论重新评价, “一个基因控制一个代谢酶”的事实并不意味着“一个基因就足以能够指导合成一个酶”。因为酶是由众多的氨基酸连接在一起形成的肽链, 合成一个蛋白酶需要若干酶的作用, 需要若干基因的参与, Beadle 和 Tatum 所揭示的基因仅是合成这个酶分子的众多反应或复杂过程中的一个终端反应基因。



图 1-1 George Beadle (左) 和 Edward Tatum (右)

1.2.2 Oswald Avery 的历史贡献

尽管诺贝尔基金委员会至今未能授予 Avery (图 1-2) 诺贝尔奖, 但从历史的角度来看, 第一个以令人信服的实验证明基因是由 DNA 构成的应是美国科学家 Oswald T. Avery。他在英国细菌学家 Frederick Griffith 1928 年研究的基础上, 从 1935 年开始围绕肺炎链球菌的遗传转化进行了长达近 10 年的研究, 其重要的论文于 1944 年发表在《实验医学杂志》上。

Avery 的科学论文发表之后, 引起了一些重要的生物化学家、遗传学家以及正处于成长阶段的分子生物学家们的广泛注意, 他们都认为 Avery 是一名科学天才。Avery 的终身遗憾主要在于时代的局限。这种局限表现在当时科学家们对核酸的了解知之甚少, 核苷酸的化学结构和它们连接成聚合物的化学本质在当时都仍在争议之中, DNA 分子的功能也就更不为人知。时代的另一个局限



图 1-2 O. T. Avery

在于,当时广泛被科学界接受的是“蛋白质最有可能是遗传专一性的决定分子,蛋白质是基因的主要组分”的假说。也正是基于这种时代的局限,连 Avery 本人在他的论文题目和摘要中,所阐述的主要内容也是基本上是以“转化”为中心的,并没有强调其最终结果的重要性。在讨论部分,Avery 也是十分谨慎地提出了“转化因子(核酸)可能是与基因,或者与基因的本质是一样的‘假说’”。他只是评述了这两者之间的一种可能的关系,并没有使这一“结论”或“推论”更加大胆和明确一些。但无论这些局限是如何掩埋了 Avery 的丰功伟绩,他的成就仍然可以在分子生物学发展史上被记录为第一个动摇了“基因是蛋白质”的假说,为“DNA 是遗传物质”的理论建立奠定了基础。

虽然 Avery 的实验并没有引起一场概念上的革命,但他的研究工作引起了美国生物学家 Erwin Chargaff 的极大兴趣。以 Avery 论文为理论基础,Chargaff 更加坚信在他所有研究过的 DNA 样品中,腺嘌呤(A)与鸟嘌呤(G)的含量分别和胸腺嘧啶(T)与胞嘧啶(C)的含量相等是一项重要的发现。这个结果被人们称为 Chargaff 法则,并为 Watson 和 Crick 提出 DNA 双螺旋结构模型提供了重要的理论支撑。

事隔 8 年后,1952 年以 Delbrück、Luria 和 Hershey 为创始人的非正式学术机构“噬菌体研究组”,对噬菌体繁殖过程的深入研究,证明了 DNA 是主要的遗传物质,获得了与 Avery 相似但更为明确的结论。Delbrück、Luria 和 Hershey 也因此获得 1969 年度的诺贝尔生理学或医学奖。显然,他们的成功不仅是因为科学的发展使人们已经认识到 DNA 可能在遗传过程中起重要作用,而且他们的科学论文几乎与 Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋结构的发现同时发表,从而得到了媒体的广泛宣传;加上 Avery 是一个孤立的研究者,也较少参加学术交流与讨论,而 Hershey 等的结果却是通过“噬菌体研究组”的学术网络得到了迅速的传播和广泛的理解。其实,科学史学家在书写分子生物学这段历史时,没有忽视 Avery 工作的重要贡献,也没有忽略这两个实验的结果相差 8 年之久的事实,而是将 Avery 誉为分子生物学领域的孟德尔。

1.2.3 DNA 双螺旋结构的揭示

之所以选用“揭示”,而不用“发现”,不仅因为 DNA 分子作为主要的遗传物质,其固有的双螺旋结构的“面纱”终将被人类所揭开,而且是由于对这一结构的认识既是两位伟大科学家智慧的结晶,更是众多科学家为揭示这一科学真谛一次次去伪存真不懈努力的结果。了解这一历史过程的细节,品味双螺旋结构的共同发现者的科学生涯更具有启迪意义。

1945 年,Francis Crick(图 1-3,图 1-4)决定从为英国海军部研究磁铁矿的物理学领域转向生物学。当他听说剑桥大学的 Cavendish 实验室正在组建一个新的课题小组,开展利用 X 射线衍射技术进行蛋白质分子结构的研究时,凭借对衍射图案分析工作十分熟悉的优势,Crick 请求到 Cavendish 实验室工作,并完成血红蛋白晶体衍射图案分析的博士论文,虽然如愿以偿,但他很快就意识到专业背景、辅助技术对开展深入研究的制约。

James Watson(图 1-3,图 1-4)是一位才华横溢的学生。生物学本科毕业之后,他成为 Luria 的第一个研究生。在攻读博士学位期间,他主要研究 X 射线对噬菌体繁殖与发育的影响。但仅依据获得的实验数据他却很难得出重要的科学结论,Watson 开

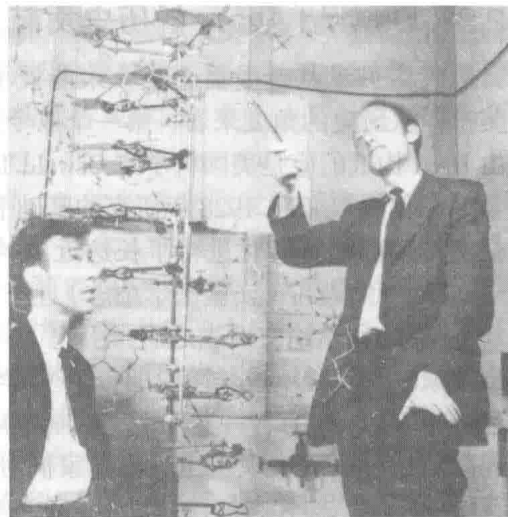


图 1-3 Watson 和 Crick 提出 DNA 双螺旋结构模型

始意识到在没有弄清楚噬菌体各组成部分的化学本质和结构,尤其是DNA的化学组成的前提下,想要回答噬菌体的复制机制几乎是不可能的(这种极为敏锐的预见,成为他转向核酸领域研究的重要原动力)。Luria不仅对这一点也有着十分清醒的认识,而且认为欧洲的科学家比他们的美国同行更富于科学想象力,因此他鼓励Watson在获得博士学位后从事有关核酸的生物化学研究,并决定将Watson送到哥本哈根,在Herman Kalckar实验室进行有关噬菌体的博士后研究。这种对学科发展动向的判断力和洞察力是他们成功的重要前提。

一次重要的学术报告会成为Watson走向成功的关键转折。在一次访问意大利那不勒斯动物研究所时,Watson和Kalckar参加了一个生物大分子领域的学术研讨会。他被Maurice Wilkins(图1-4)所作的关于DNA纤维的X射线衍射方面的报告深深吸引。他十分敏锐地意识到揭示DNA分子的结构,既可获得证明DNA在噬菌体繁殖过程中如何发挥作用的重要依据,更是理解DNA作为遗传物质的关键所在。这一领域既有严峻的挑战,又孕育着重大突破的机遇。Watson决定延长他的欧洲之行。在得到Luria的支持和推荐后,Watson加入到Cavendish实验室的研究团队之中。这一重要的机遇使Watson与Crick这两位性格迥然不同但专业明显互补的科学家开展了紧密的合作,并将目标锁定在揭示DNA的结构上。Crick可以为Watson理解晶体学的原理和解释其结果提供必需的信息,Watson可以为Crick提供细菌遗传学的发展动态和噬菌体研究组的最新结果。期间,Crick还必须花相当多的时间来完成他的博士论文,而且他们俩都不能直接进行DNA纤维衍射谱的测定,只能依靠于前人发表的研究结果,只能依赖于伦敦大学国王学院的Wilkins所提供的有关数据进行逻辑的分析与科学的推理。

Wilkins与Crick一样,都是通过遗传学而致力于生物学并期望人生应有重要成就,都是对自然科学前沿十分敏锐而转攻生物学的物理学家的代表。他在从事一段时间的紫外显微镜技术研究之后,开始转向从事DNA纤维的X射线衍射研究。利用高质量的DNA样品,获得了非常精准的DNA衍射图谱。

“在讲述人类揭示DNA双螺旋结构的故事中,如果缺少了对Rosalind Franklin悲剧命运的描述,那么这个故事将是不完整的。”Franklin(在DNA双螺旋结构发现几年后,因癌症而病逝)(图1-4)是一位对揭示DNA双螺旋结构做出过重要贡献,但却受到歧视和不公待遇的优秀女科学家。她是学物理化学出身的,对X射线衍射的使用与研究有十分深入的了解和深厚的功底,她曾经将这项技术成功地应用到对碳结构的研究之中。当她加入到Wilkins的研究组后,很快就获得了质量远远优于任何前人的高质量X射线衍射图谱,成为Wilkins的得力助手,也使Wilkins研究组具备了在DNA结构研究的竞争中取得优势的重要条件。但是,从Franklin进入实验室开始,她一直以为自己



Francis Crick

James Watson

Maurice Wilkins

Rosalind Franklin

图1-4 为双螺旋结构模型做出重要贡献的主要科学家