

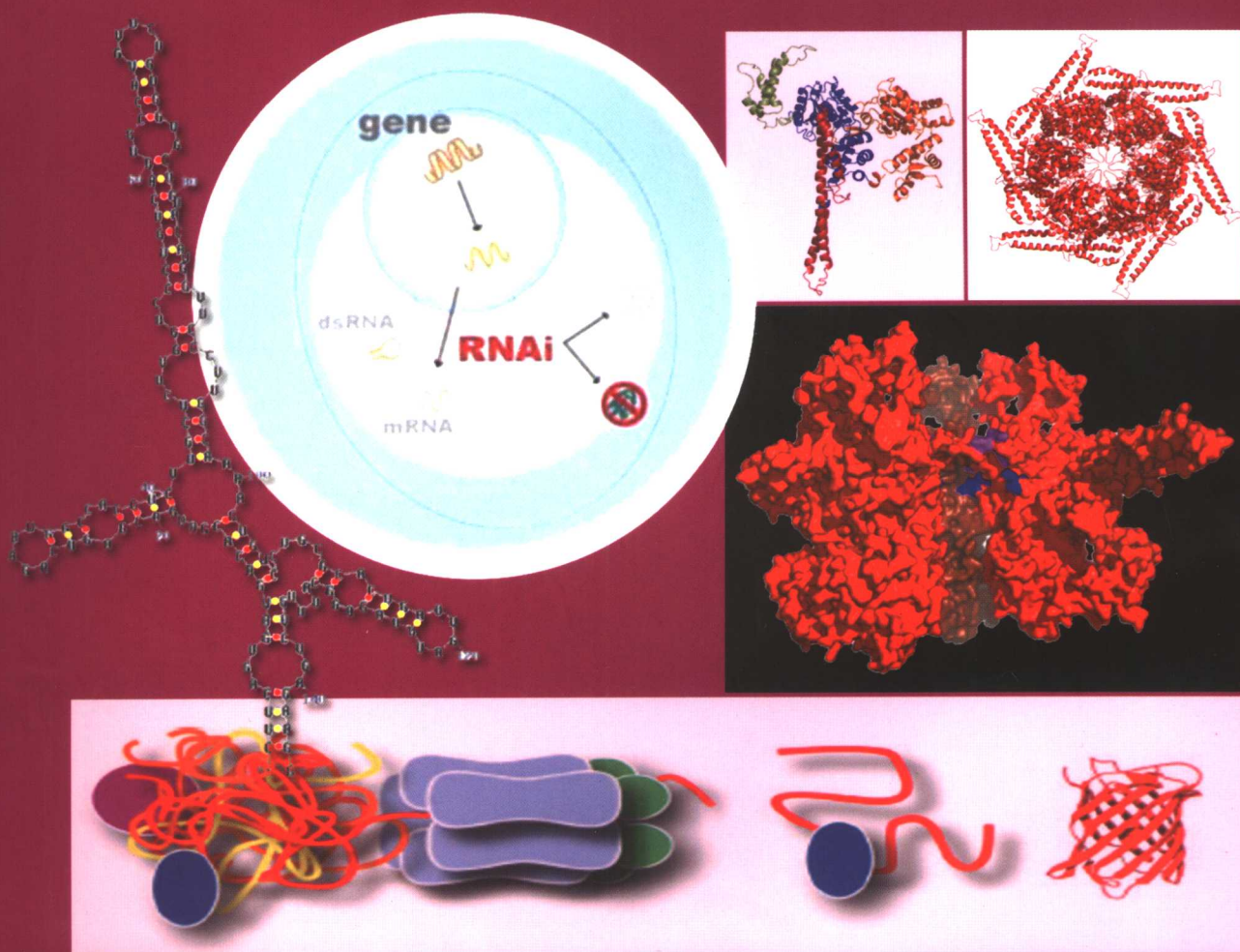


高等师范院校新世纪教材

王曼莹 主编

分子生物学

Molecular Biology



科学出版社

www.sciencepress.com

高等师范院校新世纪教材

分子生物学

王曼莹 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书由科学出版社组织全国 12 所高等师范院校从事分子生物学教学和科研的资深教授、博士与中青年骨干教师编写而成。全书由绪论、遗传物质基础、遗传信息与细胞信号传递、基因表达调控与分子生物学研究方法等五部分共 11 章组成。本书在详细介绍基本概念与新知识点的基础上,注重介绍了分子生物学重大事件发生的实验基础与科学背景。在基因表达调控部分增加了细胞周期调控与发育调控的要点。在分子生物学研究方法部分,重点介绍了分子生物学主要技术的原理、设计思路与最新的技术进展。

本书依据我国高等师范院校课程体系的特点编写,主要对象是高等师范院校生命科学各专业本科生,也可用作高等师范专科学校、电大生物专业、专升本学生等的分子生物学教材。本书还可用作医药、农林等其他高等院校教学科研人员以及中学生物学教师的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

分子生物学/王曼莹主编. —北京: 科学出版社, 2006
高等师范院校新世纪教材
ISBN 7-03-017856-4

I. 分... II. 王... III. 分子生物学-师范大学-教材
IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 096596 号

责任编辑: 陈 露 张 臻 / 责任校对: 连秉亮
责任印制: 刘 学 / 封面设计: 一 明

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>

南京展望文化发展有限公司排版

江苏省句容市排印厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 9 月第 一 版 开本: A4(890×1240)

2006 年 9 月第一次印刷 印张: 29

印数: 1—4 500 字数: 810 000

定价: 36.00 元

《高等师范院校新世纪教材·生命科学系列》

教材筹备委员会

主任委员 王全喜

副主任委员 安利国 张飞雄

委 员 (按姓氏笔画排序)

王全喜 王曼莹 刘家尧 刘祥君

安利国 张飞雄 张红绪 张恒庆

杨 玲 林跃鑫 聂刘旺 郭水良

黎维平 魏学智

《分子生物学》编辑委员会

主 编 王曼莹

副主编 杨 玲 邹 伟

编 委 (按姓氏笔画排序)

王逸群 王曼莹 刘石娟 刘维仲

江绍玫 李亚妮 李宗芸 张 健

杨 玲 陈雪岚 邹 伟 周建林

聂刘旺 袁金铎 崔永兰

前 言

分子生物学是一门新兴的学科,1953 年 Watson 和 Crick 提出的 DNA 双螺旋结构模型是分子生物学的奠基石,从此开创了生命科学分子水平探索的新纪元。随着现代科学技术突飞猛进的发展,分子生物学渗透到各个学科之中,如遗传学、细胞生物学、微生物学、发育生物学、神经学等。同时,分子生物学自身的发展极为迅速。

教育部在面向“21 世纪生物学教育专业的培养目标、规格和课程方案的改革与实践”(项目号 JS182B)项目研究的基础上,由科学出版社组织全国 12 所高等师范院校从事分子生物学教学和科研的资深教授、博士、中青年骨干教师编写了本教材。

在参阅与吸取各具特色的国内外优秀教材精华的基础上,根据编写人员自身的教学与科研经历与体会,进行了本教材框架的重点改建与内容上的梳理取舍,力求编写一本反映本学科前沿水平、信息量大、基本概念清晰、逻辑性强、具有明显教材属性的简明分子生物学教科书。本教材在编写框架上作了较大调整。全书由绪论、遗传物质基础、遗传信息与细胞的信号传递、基因表达调控与分子生物学研究方法等五大部分组成。

本教材重点编写的绪论部分,介绍了分子生物学发展的科学史与重大事件,复习与扩展了学习分子生物学的必备基础知识,提出了分子生物学的相关新概念、新技术、新成果等新的知识点。同时,提出了 21 世纪分子生物学的发展趋势与研究热点,引导学习者关注分子生物学研究领域的关键问题与亟待解决的挑战性课题,从而促使学习者在后续学习中有目的、有准备、有兴趣地获取知识。

在遗传物质基础部分,突出介绍了遗传物质发现与确认的科学实验基础,介绍了遗传物质的重要特性与基因、基因组的基本结构与重要特性,使学习者了解与掌握产生重大发现的著名科学实验的原理与设计思路,从中获得深刻启示并引发创新思维与灵感。

遗传信息与细胞的信号传递部分,在分别介绍遗传中心法则各个关键环节的要点时,注重复制-转录-翻译之间的相互关联,避免重复。重点增写的“细胞的信号传递”一章介绍了细胞的几种信号物质、信号传递途径以及它们在基因表达过程的重要作用。有助于学习者学习与理解生物大分子的结构以及它们所携带的各种生物信号对生命过程精确调控的相互关系。

在基因表达调控部分,注重归纳基因表达调控的类型,突出结构与功能间的关系,同时增加了“细胞周期调控与发育调控”要点的介绍。重点描述了转录水平调控、转录后调控、翻译水平调控的各自特征。突出了细胞周期与细胞周围环境的协调性。突出了发育过程不仅有时空特征,而且是一系列基因网络性调控的结果。

本教材增加编写的“分子生物学研究方法”部分,重点介绍了分子生物学研究最基本方法的原理与设计思路。通过经典实验的实例介绍,使学习者了解分子生物学理论产生的实验基础,熟悉分子生物学主要研究技术与方法进展。特别介绍了功能基因组、蛋白质组与核糖核酸组相关的研究内容与前沿技术。力求与前述的分子生物学基本理论连贯一起,加强学习者对分子生物学的全面了解、综合思维。

本教材在章节布局上,每章前面有内容提要,引导学习者有目的、有重点地学习本章内容。每章结束部分针对本章的要点提出思考题,供学习者复习掌握本章的基本概念与重要内容。书后列出了本书的主要参考书目与文献,以方便学习者阅读参考。按英文字母顺序排列的索引方便学习者学习专业英语与查阅本教材相关内容。

本教材由王曼莹主编、统稿。绪论由王曼莹编写,第1章、第11章第5节由崔永兰编写,第2章由李宗芸编写,第3章由王逸群编写,第4章由刘维仲编写,第5章由袁金铎编写,第6章由刘石娟编写,第7章由邹伟编写,第8章由江绍玫编写,第9、10章由张健、周建林编写,第11章第1、7、11节由杨玲编写,第11章第2节由李亚妮编写,第11章第3、8、9、10节由陈雪岚编写,第11章第4、6节由聂刘旺编写。各位编委在教材编写过程中通力合作、严谨认真,付出了艰辛的劳动。

希望本教材能与已出版的分子生物学教材相互补充,共同促进我国高等教育教材建设的发展与繁荣,为培养高素质的生命科学人才一起努力。限于时间和水平,本书难免存在疏漏、不妥之处,敬请各位读者批评指正,希望再版时予以更改使之趋于完善。

王曼莹

于江西师范大学生命科学学院

2006年3月

目 录

绪论	1
0.1 分子生物学的基本概念与发展历程	1
0.1.1 分子生物学的基本概念	1
0.1.2 分子生物学形成的科学背景	3
0.1.3 分子生物学发展过程中的重大事件	4
0.2 分子生物学的研究范围与主要内容	6
0.2.1 分子生物学的研究范围	6
0.2.2 分子生物学研究的对象与主要内容	8
0.3 分子生物学的进展与发展趋势	10
0.3.1 分子生物学的进展	10
0.3.2 分子生物学的研究热点	13
0.3.3 分子生物学的发展趋势	15
0.4 分子生物学与其他学科的交叉与应用成果	17
0.4.1 分子生物学与其他学科的交叉	17
0.4.2 分子生物学理论与技术应用成果	19
0.5 分子生物学的学习方法与探索	21
0.5.1 分子生物学的学习方法	21
0.5.2 勇于探索生命奥秘	22
思考题	23
第1章 遗传物质基础——核酸	24
1.1 发现与证明遗传物质的实验基础	24
1.1.1 肺炎双球菌转化实验	25
1.1.2 T2噬菌体感染实验	27
1.1.3 烟草花叶病毒重建实验	28
1.2 核酸的遗传载体与信息传递功能	29
1.2.1 DNA(或RNA)是遗传信息的载体	29
1.2.2 RNA是遗传信息的传递者	30
1.3 DNA的一级结构和物理结构的不均一性	31
1.3.1 DNA的一级结构	31
1.3.2 DNA物理结构的不均一性	33
1.3.3 DNA一级结构的测定	34
1.4 DNA的二级结构及其特性	35
1.4.1 DNA的二级结构及其呼吸作用	35
1.4.2 DNA二级结构的多型性	40
1.4.3 DNA变性和复性	43
1.5 DNA的超螺旋结构和多链结构	45
1.5.1 DNA的超螺旋结构与拓扑异构现象	45

1.5.2 DNA的多链结构·····	48
思考题·····	51
第2章 有机体、染色体与基因 ·····	52
2.1 有机体及生命进化系统理论·····	52
2.1.1 原核生物与真核生物·····	52
2.1.2 生命进化系统理论·····	54
2.2 染色体·····	55
2.2.1 染色质与核小体·····	56
2.2.2 染色体的着丝粒与端粒·····	61
2.3 基因、基因组与基因组学·····	65
2.3.1 基因与顺反子·····	65
2.3.2 基因组与C值·····	67
2.3.3 基因组学与HGP·····	69
2.4 原核生物染色体及基因组特点·····	71
2.4.1 大肠杆菌染色体·····	71
2.4.2 噬菌体·····	74
2.4.3 原核生物基因组结构特点·····	76
2.5 真核生物染色体及其基因组特点·····	77
2.5.1 真核生物基因组的包装·····	77
2.5.2 真核生物基因组的大小与C值矛盾·····	79
2.5.3 酵母与线虫的基因组结构·····	81
2.5.4 真核生物基因组的复杂性·····	85
2.5.5 人类基因组的结构和组成·····	98
思考题·····	102
第3章 DNA的复制 ·····	104
3.1 DNA的半保留复制·····	104
3.1.1 DNA半保留复制的实验依据·····	105
3.1.2 DNA的复制原点、方向与方式·····	106
3.2 DNA复制体系的复杂性·····	109
3.2.1 DNA复制的酶学·····	109
3.2.2 DNA复制的半不连续性·····	117
3.2.3 大肠杆菌DNA复制体系·····	119
3.3 DNA复制的起始·····	121
3.3.1 前导链合成的起始·····	121
3.3.2 后随链前体片段的起始·····	124
3.3.3 前导链和后随链的协同合成·····	125
3.4 DNA复制的终止·····	126
3.4.1 环形DNA复制的终止·····	126
3.4.2 线性DNA复制的终止·····	126
3.5 真核生物DNA的复制·····	128
3.5.1 真核生物DNA复制的特点·····	129
3.5.2 真核生物DNA复制模型——SV40复制过程·····	131
3.5.3 真核生物染色体末端的复制与端粒酶·····	132

3.6 DNA 复制的调控	133
3.6.1 DNA 复制与细胞周期的关系	133
3.6.2 DNA 复制的调控	135
思考题	136
第4章 DNA 的损伤、修复与突变	137
4.1 DNA 的损伤	137
4.1.1 自发性损伤	138
4.1.2 物理因素引起的 DNA 损伤	140
4.1.3 化学因素引起的 DNA 损伤	141
4.2 DNA 损伤的修复	142
4.2.1 错配修复	142
4.2.2 直接修复	143
4.2.3 切除修复	144
4.2.4 重组修复	146
4.2.5 应急反应和易错修复	146
4.3 DNA 的突变	148
4.3.1 DNA 突变的概念	148
4.3.2 DNA 突变的类型	149
4.3.3 突变生成的分子机制	150
4.3.4 DNA 突变热点	152
4.4 DNA 突变的回复	153
4.4.1 DNA 突变回复的鉴定与分类	153
4.4.2 基因内抑制突变	153
4.4.3 基因间抑制突变	154
4.5 离体定向诱变	158
4.5.1 寡核苷酸介导的基因突变	158
4.5.2 盒式突变法	159
4.5.3 利用 PCR 进行 DNA 序列的突变	159
思考题	160
第5章 转录	161
5.1 RNA 生物合成的相关概念	162
5.1.1 转录单位	162
5.1.2 有义链与反义链	163
5.1.3 正链和负链	163
5.2 RNA 生物合成的酶学体系	163
5.2.1 原核生物的 RNA 聚合酶	164
5.2.2 真核生物的 RNA 聚合酶	168
5.3 启动子	170
5.3.1 原核生物的启动子	171
5.3.2 真核生物的启动子	172
5.3.3 RNA 聚合酶与启动子的结合	178
5.3.4 启动子功能的研究方法	180
5.4 终止子	182

5.4.1 原核生物的终止子	182
5.4.2 真核生物的终止子	183
5.5 转录的机制	184
5.5.1 转录的起始	184
5.5.2 转录的延伸	192
5.5.3 转录的终止	194
5.5.4 抗终止作用	195
5.6 转录产物的后加工	197
5.6.1 原核生物转录产物的后加工	197
5.6.2 真核生物的转录后加工	199
5.6.3 RNA 的剪接	203
5.6.4 酵母 tRNA 的剪接	207
5.6.5 反式剪接	208
5.7 逆转录	209
5.7.1 逆转录病毒与逆转录的发现	209
5.7.2 逆转录酶的生物活性	210
5.7.3 逆转录的过程	210
5.7.4 逆转录现象的意义	210
思考题	210
第 6 章 翻译	211
6.1 mRNA 与遗传密码	212
6.1.1 核基因密码子及其特性	212
6.1.2 线粒体密码子及其特性	217
6.1.3 mRNA 结构与蛋白质合成的关系	218
6.2 tRNA	220
6.2.1 tRNA 的结构	220
6.2.2 反密码子	222
6.2.3 副密码子	222
6.2.4 tRNA 的丰富度与密码子的使用频率	224
6.3 rRNA 与核糖体	226
6.3.1 核糖体的结构	226
6.3.2 核糖体的功能部位	227
6.3.3 核糖体的装配	229
6.3.4 核糖体突变	230
6.4 肽链合成	231
6.4.1 氨基酸的活化	231
6.4.2 肽链合成的起始	231
6.4.3 肽链合成的延伸	236
6.4.4 肽链合成的终止与释放	238
6.4.5 多核糖体与蛋白质生物合成的抑制剂	238
6.5 蛋白质的运输与定位	241
6.5.1 翻译后转运	242
6.5.2 翻译转运同步机制	245
6.5.3 蛋白质的降解	247

6.6 翻译后处理	248
6.6.1 翻译后处理过程	248
6.6.2 翻译后处理的生物学意义	252
思考题	253
第7章 细胞的信号传递	254
7.1 信号转导的相关概念	255
7.1.1 信号与信号转导	255
7.1.2 细胞的信号分子	255
7.1.3 受体与受体类型	258
7.2 G蛋白与跨膜信号传递	262
7.2.1 G蛋白的结构特点与作用原理	263
7.2.2 G蛋白介导的信号传递系统	265
7.2.3 G蛋白激活和抑制腺苷酸环化酶	268
7.2.4 G蛋白对磷脂酰肌醇代谢的影响	269
7.3 酪氨酸蛋白激酶及其相关受体	271
7.3.1 酪氨酸蛋白激酶	271
7.3.2 受体酪氨酸蛋白激酶的活性与调节	273
7.3.3 受体酪氨酸蛋白激酶与信号跨膜传递	274
7.4 甾醇类激素受体与信号转导	277
7.4.1 甾醇类激素受体超家族	277
7.4.2 甾醇类激素受体超家族的结构域及活化	279
7.4.3 甾醇类激素受体的作用机制	280
7.5 第二信使转导系统	283
7.5.1 cAMP与腺苷酸环化酶	284
7.5.2 cAMP的信号转导途径	285
7.5.3 cAMP的生物学功能	288
7.6 磷脂酰肌醇系统	290
7.6.1 磷脂酰肌醇循环与信号分子的产生	290
7.6.2 DG/PKC信号传递途径	293
7.6.3 IP_3 / Ca^{2+} 信号传递途径	294
7.7 Ca^{2+} 信使系统	295
7.7.1 细胞内 Ca^{2+} 转移	296
7.7.2 Ca^{2+} 信号传递途径	299
思考题	305
第8章 原核生物基因表达调控	307
8.1 原核生物基因表达调控概述	307
8.1.1 原核生物基因表达调控的相关概念	308
8.1.2 原核生物基因表达调控的特点	309
8.2 转录水平调控	310
8.2.1 细菌对营养的适应	310
8.2.2 操纵子调节	311
8.2.3 严谨调节	321
8.2.4 衰减子调节	322

8.2.5 基因重排的调节	325
8.3 转录后调控	326
8.3.1 RNA 干扰的影响	326
8.3.2 RNA 编辑的影响	327
8.4 翻译水平调控	327
8.4.1 蛋白质合成的自体调控	327
8.4.2 mRNA 的寿命对翻译的调节	329
8.4.3 mRNA 的二级结构对翻译的调节	331
8.4.4 反义 RNA 对翻译的调节	332
8.5 翻译后调控——蛋白质的分泌	333
思考题	334
第9章 真核生物基因表达的调控	335
9.1 概述	335
9.1.1 真核生物基因调控的特点与复杂性	335
9.1.2 活跃表达基因的数目	336
9.1.3 基因表达的不同水平	336
9.1.4 管家基因和奢侈基因	337
9.2 活性染色质的调控	338
9.2.1 转录活性染色质中核小体的构件	338
9.2.2 DNA 酶 I 优先敏感性和 HMG 蛋白	340
9.2.3 DNA 酶 I 超敏感点	341
9.2.4 组蛋白的修饰作用	341
9.2.5 DNA 甲基化与去甲基化	343
9.3 DNA 水平的调控	344
9.3.1 基因丢失	344
9.3.2 基因扩增	345
9.3.3 基因重排	346
9.4 转录水平的调控	349
9.4.1 Britten-Davidson 模型	349
9.4.2 基因调控的顺式作用元件	350
9.4.3 基因调控的反式作用因子	355
9.4.4 rRNA 基因转录的调控	356
9.5 转录后水平的调控	357
9.5.1 5'端帽子的形成	358
9.5.2 3'端附加多聚 A 序列	358
9.5.3 hnRNA 的选择性加工运输	359
9.5.4 其他转录后水平的调控机制	360
9.6 翻译水平的调控	361
9.6.1 mRNA 的稳定性	361
9.6.2 mRNA 的翻译起始的调控	362
9.6.3 真核生物蛋白质合成的自体调控	364
9.7 基因表达调控的分子机制	364
9.7.1 基因开关系统	364
9.7.2 真核基因转录起始的控制机制	366

9.7.3 真核基因转录调控蛋白识别和结合特异的 DNA 序列	368
9.7.4 基因转录激活蛋白的功能区域和结构花式	369
9.7.5 真核 RNA 多聚酶需要的通用转录因子	372
9.7.6 真核基因转录抑制蛋白的作用模式	375
思考题	376
第 10 章 细胞周期与发育基因表达调控	377
10.1 真核细胞的细胞周期	377
10.1.1 标准的真核细胞周期	377
10.1.2 特异细胞周期	378
10.2 细胞周期的调控	378
10.2.1 G_1 期与 G_2 期调控位点	379
10.2.2 p34 和 cyclin 对真核细胞周期的调控	379
10.2.3 生长因子与细胞周期调控	381
10.2.4 细胞周期调节的分子基础	382
10.3 发育基因表达调控	384
10.3.1 发育过程要点	384
10.3.2 母体基因调控	384
10.3.3 发育基因级联反应	386
10.3.4 同源异型基因调控胚胎的基本形态结构	386
10.3.5 发育基因表达模型动物	386
思考题	387
第 11 章 分子生物学研究方法	388
11.1 概述	388
11.1.1 分子生物学的研究特点	388
11.1.2 分子生物学的主要技术	389
11.1.3 分子生物学研究的模式生物	389
11.2 核酸的提取、分离、电泳和测序	389
11.2.1 DNA 的提取、分离、电泳和测序	389
11.2.2 RNA 的提取、分离和电泳	395
11.3 聚合酶链式反应	396
11.3.1 PCR 技术的基本原理	396
11.3.2 PCR 技术的应用	396
11.4 探针制备与分子杂交技术	398
11.4.1 核酸探针的种类	399
11.4.2 探针的标记及其选择	400
11.4.3 探针的标记方法	401
11.4.4 分子杂交技术	403
11.5 DNA 分子标记	407
11.5.1 基于分子杂交技术的分子标记	407
11.5.2 基于 PCR 技术的分子标记	409
11.5.3 单核苷酸多态性	412
11.6 基因组文库和 cDNA 文库	414
11.6.1 构建基因文库的重要载体	415

11.6.2	基因组文库的大小	416
11.6.3	构建基因文库的主要步骤	417
11.7	生物芯片技术	420
11.7.1	生物芯片技术的基本原理	420
11.7.2	生物芯片技术的基本过程	420
11.7.3	生物芯片的应用	422
11.8	功能基因组学的研究	423
11.8.1	功能基因组学的概念	423
11.8.2	功能基因组学的研究方法	424
11.9	蛋白质组学的研究	426
11.9.1	蛋白质组学的概念	426
11.9.2	蛋白质组学的研究技术	426
11.9.3	蛋白质组学在人类疾病中的应用	428
11.10	RNA 组学研究	429
11.10.1	RNA 组学研究背景以及主要研究内容	429
11.10.2	小干扰 RNA	429
11.10.3	微 RNA	431
11.10.4	小分子核 RNA	432
11.11	分子生物学研究一例——人 <i>APRIL</i> _{105~250} 基因的克隆与表达	433
参考文献		434
英文专业名词索引		438

绪 论

提 要

本章重点介绍了分子生物学的概念及其形成的科学背景,对分子生物学发展过程中重大事件作了较系统的简要回顾。分子生物学的主要研究对象是核酸与蛋白质等生物大分子化合物。生物遗传信息的传递、表达与调控是主要研究内容。生物基因的突变与转移是生物性状遗传的基本过程与生物进化的原动力,生物基因的稳定与修复是生物性状遗传的根本保证。现代生物学自身的快速发展及其与多学科的交叉互渗,确立了分子生物学在生命科学中的重要地位与价值。21 世纪分子生物学的主要任务就是后基因组计划的实施,进一步揭示基因的功能以及基因表达的调控。以功能基因组学为核心的基因组学、核糖核酸组学、蛋白质组学与代谢组学构成了系统生物学的研究体系,最终完成揭示生命真谛的重大使命。

生命是什么?这一久远以来的深沉发问,充满了人类对生命认识的渴求,也使得古今中外自然科学家和哲学家为之困惑、思考而倾毕生之力进行探索。但是,迄今还难于为“生命”下一个完整、确切的科学定义。因为生命现象的复杂性、生物种类的多样性、生物进化的不确定性以及某些相关生命属性的现时未知性,使得人们对生命真谛的探求一直在不懈努力之中。

20 世纪中叶,经历了漫长发展历程的生物学进入了以生物大分子——核酸与蛋白质为核心研究目标的新阶段。从此,分子生物学形成了一门独立的前沿生命学科。

20 世纪末,人类基因组计划(human genome project, HGP)开始实施。这一在人类科学史上可与曼哈顿原子弹计划和阿波罗人类登月计划相媲美的三大创举之一,开始了在分子水平上全面研究人类遗传信息携带者——基因的新目标。

随着分子生物学的形成与发展,随着 HGP 的提前完成,人类探索生命本质的研究进入了一个前所未有的大深入、大揭秘、大发展的重要时期。在分子水平上对生命现象的定量分析,在整体水平上对生命机制的系统整合,人类将更加了解自然、了解生命、了解自己。最终将回答这一千古难题。

0.1 分子生物学的基本概念与发展历程

0.1.1 分子生物学的基本概念

分子生物学(molecular biology)是在分子水平上研究生命的重要物质(注重于核酸、蛋白质

Note

等生物大分子)的化学与物理结构、生理功能及其结构与功能的相关性,揭示复杂生命现象本质的一门现代生物学。它是定量地阐明生物学规律(遗传进化规律、分化发育规律、生长衰老规律等),透过生命现象揭示生命本质的一门学科,也是当今生命科学中最具活力的一门学科。

从广义的角度来说,生命体中一切相关物质的结构、功能、变化及其规律都是分子生物学研究的内容,如蛋白质的结构、运动和功能及生物催化剂的作用机制和动力学,膜蛋白结构功能和膜运输,核酸的结构和功能研究等。总之,生物化学中所涉及的一切大大小小的生物组成成分及其各种物质的分子结构、代谢过程及作用机制都属于分子水平的生物学研究内容。

从狭义概念来描述分子生物学这一学科的定义与研究范畴,则是偏重于生物大分子——核酸(或基因),主要研究脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的复制、转录、翻译和基因表达调控的过程。同时涉及与重要调控过程有关的蛋白质和非编码核糖核酸(noncoding RNA, ncRNA)结构与功能的分子生物学研究。尤其是,近年来连续五年被美国 Science 杂志评为年度科技十大突破之一的核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)方面的研究,包括小干扰 RNA(small interference RNA, siRNA)和微小 RNA(microRNA, miRNA)在内的小分子 RNA 对生物分化、发育、细胞周期、凋亡、印迹、应激等的调控功能研究,以及核酶(ribozyme)催化蛋白质生物合成等功能的研究。2000 年,RNA 组学(RNomics)正式提出,受到全球科学界的关注。基因组学(genomics)、核糖核酸组学(RNomics)、蛋白质组学(proteomics)和代谢组学(smetabolismics)已成为以功能基因组学为核心的、不可分割的分子生物学内容,组成了系统生物学(system biology),在后基因组时代为破解生命之谜作出贡献。

20 世纪初,人们重新发现与证实了孟德尔遗传定律,从此,生物学沿着正确的基本原理与法则突飞猛进。同时,与之相关的化学、数学、物理学与计算机等基础学科的理论、技术及其各项新成果向生命科学不断渗透,推动了生物大分子结构与功能的研究。核酸、蛋白质、生物催化剂(蛋白酶、核酶)、多糖等大分子物质的分子结构、理化性质、生理功能、作用机制以及结构功能之间的关系等方面研究都有大量的文献资料积累和重大的理论与技术突破。尤其是随着核酸化学研究的进展,揭示出核酸化学的许多规律之后,1953 年 Watson 和 Crick 共同提出了脱氧核糖核酸的双螺旋模型。这个模型的建立为揭开遗传信息的复制和转录奠定了基础,也是分子生物学学科形成的奠基石。

生物性状遗传信息的传递方式是分子生物学的核心问题。1958 年, Crick 提出了生物遗传的“中心法则”,认为生物性状遗传信息是以单向不可逆的方式传递的,即 DNA(自我复制)→RNA→Protein 的单向不可逆的生物信息传递方式。其核心说明基因是连续的 DNA 序列,生命世界是 DNA-蛋白质的世界。1970 年, Temin 和 Baltimore 在 RNA 肿瘤病毒中发现了 RNA 逆转录酶,病毒 RNA 分子通过其编码的逆转录酶将病毒 RNA 分子转换成为与其互补的单链 DNA。这一发现使单向不可逆方式传递的中心法则受到挑战。为此,1971 年, Crick 对他自己所提出的“中心法则”作了补充。与此同时,人们已注意到蛋白质生物合成过程中新生肽的

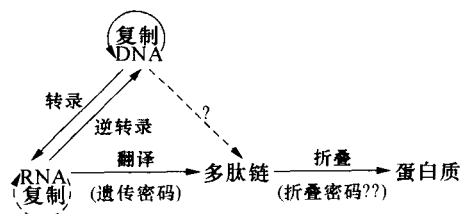


图 0.1 生物遗传信息传递中心法则

活性形成问题,如它们是如何通过自身内在的信息及其周围的微环境(如分子伴侣、折叠酶等)的相互作用而产生具有完全生物活性的蛋白质的?是否存在多肽折叠的密码?线性多肽折叠形成具有特定三维空间结构活性蛋白的机制是什么?只有这些相关研究的突破,才能深入了解蛋白质空间结构的形成与其功能表达之间的关系,才能最终完整地表述生物性状遗传信息传递的全过程(图 0.1)。

20 世纪 70 年代末, Sharp 和 Robert 发现了断裂基因。1981 年, Cech 发现了核酶。上述修改了的“中心法则”再次受到挑战。尤其是 RNA 研究的新发现不断挑战“中心法则”的定义。一个由 RNA 组成的调控 DNA 遗传信息的网络已经显露出来。在 DNA-蛋白质的生命世界中,古老的 RNA 不仅不是“垃圾”,而且仍然占有一席之地,与 DNA、蛋白质共同构成生命世

界。生物遗传的“中心法则”将不断得以补充与完善。

围绕着生物遗传“中心法则”研究的不断深入与突破,核酸的分子生物学得到了异乎寻常的迅速发展,从而确立了分子生物学在生命科学中的地位与价值。

Note

0.1.2 分子生物学形成的科学背景

自从有了人类文明史,就有了人们对生命现象的记载与描述,就有了人们对大自然、对生命现象的观察与思考。分子生物学的形成经历了漫长的历史发展过程:由形态结构→细胞结构→分子结构;由定性分析→定位分析→定量分析;由表现型→基因型→表现型,不断深化、不断成熟。

生物学是一门古老的基础学科。自始至终人们都在探寻着原始生命从何而来?复杂多样的生命世界如何形成?生物如何进化与发展?研究生命的科学是如何形成与不断发展的?

人们根据化石证据和稳定同位素分析结果表明:地球孕育了生命,生命创造了地球。地球形成于45亿年前,生命形成于38亿年前。在历史的长河中,生命的形成与地球的形成几乎同步。从原始无定型生命→单细胞生物→多细胞生物,直至形成今天如此多种多样的生物学世界,整整经历了38亿年历程。

在漫长的岁月中,生命的形成经历了两个大的阶段:化学进化阶段与生物进化阶段。恩格斯说:“生命的起源,必然是通过化学的途径实现的。”奥巴斯也指出:“地球上生命的起源是碳氢化合物,和由它们形成的多分子系统进化过程中的有规律事件。”洪荒时代的地球是一个无生命的世界,被一氧化碳、二氧化碳、氢气、氮气、氨气、甲烷、硫化氢等组成的还原性大气笼罩。随着地球上化学反应的活跃,物质开始了化学进化。无机化合物借地热、放电、紫外线、宇宙射线等能量合成了简单的有机化合物。随着有机化合物的蓄积与有序组合,在某种特定环境中出现了原始生命。物质进化从此由化学进化步入了生物进化阶段。

研究生命现象及其本质的生物科学同样经历了一个漫长的发展历程。纵观生命科学史,根据已有的研究与证据,在漫长的38亿年中,关于生命现象与本质的研究可分为四个阶段:生命物质形成阶段;细胞形成阶段(单细胞生物);多细胞生物形成阶段与人类——高等智能生物的形成阶段。对生命研究的层次与内容也随之不断地多元化、精细化、定量化、系统化与整合化。

生物学最早是研究动植物的形态、解剖和分类,偏重于宏观的描述。从早期对自然界生物的观察与描述,发展到研究其结构、机能以及各种生命过程。自从1839年Schwann和Schleiden证明动物和植物都是由细胞组成之后,生物学进入细胞水平的研究。由于细胞学的研究得到迅速发展,遗传学原理也得到揭示,生理学和生物化学随之兴起。以细胞为主要材料,人们对细胞的化学组成的了解日益深化,对构成细胞的生物大分子(主要是蛋白质及核酸)在生命活动中所起的作用有了深刻的认识。这些促使生物学的探索逐渐进入了亚细胞水平与分子水平。

事实上,“molecular biology”一词最早出现在1938年的一份洛克菲勒基金会年度报告(Report of the Rockefeller Foundation)中。当时,洛克菲勒基金支持了Bernal和Crowfoot发表的第一张胃蛋白酶晶体的X线衍射图谱有关研究,以及Astbury和Bell关于DNA的X线晶体图谱所揭示的DNA结构像“一叠钱币”的研究。这一系列的研究工作已经开始应用了相当精细的技术进行了生命活动的定量研究,研究的内容已经涉及生命活动的精细过程。人们的目光已经注意到生命现象的深层次问题——大分子生命物质的分子结构与功能的相关性,一个新的研究领域已经被开辟。1945年,William Astbury正式使用“分子生物学”这一术语,并将分子生物学定义为生物大分子的化学和物理结构的研究。

从提取获得DNA到确定DNA就是生物的遗传物质,整整花了大半个世纪。1869年,德国学者Miescher首次从莱茵河鲑鱼精子中提取了DNA。1871年,Miescher又从白细胞核中分离出DNA。1910年,Kossel第一次分离获得了核酸类物质的组成单位——单核苷酸。19世纪末20世纪初,Mendel和Morgan等人根据长期实验研究结果,已开始认识到生物遗传的分子基础。一系列实验已经证明一切生命现象和生物性状都与细胞内核酸、蛋白质等生物大分子