

医学研究生系列教材

总主编 / 李玉明

医学分子生物学

YIXUE FENZI SHENGWUXUE

主 编 / 呼文亮 陈立军



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

医学分子生物学

第三版 李凡著

医学分子生物学

YIXUE FENZI SHENGWUXUE

主 编：李凡 副主编：王世军



中国医学出版社
CHINA MEDICAL UNIVERSITY PRESS

医学研究生系列教材

医学分子生物学

YIXUE FENZI SHENGWUXUE

主 编 呼文亮 陈立军

副主编 龚燕华 靳秋月

编 者 (以姓氏笔画为序)

史 娜 张 敏 呼文亮

陈立军 周 蔚 姚 丽

龚燕华 谢 红 靳秋月



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

医学分子生物学/呼文亮,陈立军主编. —北京:人民军医出版社,2011.8

医学研究生系列教材

ISBN 978-7-5091-4819-8

I. ①医… II. ①呼… ②陈… III. ①医学:分子生物学—研究生—教材 IV. ①Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 163479 号

策划编辑:杨磊石 文字编辑:黄栩兵 责任审读:杨磊石

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927292

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:19.25 字数:465千字

版、印次:2011年8月第1版第1次印刷

印数:0001—1200

定价:75.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

序

研究生教育是本科学历毕业之后继续进行深造和学习的一种教育形式,其目标是为国家、军队和武警部队培养德、智、体全面发展的高素质专门人才。《中国医学教育改革和发展纲要》明确提出:到2015年,普通医学院校研究生招生规模将进一步扩大,并通过不断深化研究生教育改革,努力提高研究生培养质量。《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010—2020年)》也明确提出:到2020年,全面加大研究生教育培养规模,在校研究生达到200万人,不断提高研究生特别是博士生培养质量,建立完善军民结合,寓军于民的军队高层次人才培养体系。

武警医学院是武警部队唯一一所医学院校,自1998年以来,先后与天津医科大学、河北医科大学等单位开展联合培养博、硕士研究生工作,经过十余年不断探索与实践,逐步摸索出了一条具有武警特色的研究生教育之路,锻炼了一批创新精神强、业务技术精、教学经验丰富的导师队伍,为武警部队培养了一大批高层次卫勤保障人才。2010年,学院被国务院学位委员会正式批准为新增硕士学位授予立项建设单位,标志着学院研究生教育又迈入了一个新的发展阶段。目前,学院正在全力开展立项建设工作,为早日独立开展研究生教育奠定坚实基础。

加强研究生教材建设,逐步实现教材多样化、个性化、现代化,形成具有层次、专业特色的高质量医学教材,对于深化高等医学教育教学改革,完善医学教育体系,提高医学研究生培养质量,培养符合社会需求的高层次人才来讲尤为重要。

本套研究生教材的编写以突出理论创新为指导,以贴近武警部队遂行多样化任务需求为立足点,以努力培养高素质卫勤保障人才为目标,注重知识、能力、素质协调发展,力求突出教材的“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“六性”(创新性、科学性、先进性、启发性、实用性、适用性),有利于培养善于思考、勇于探索、敢于创新的科研型和临床型人才;同时本套教材还可作为各武警总队、机动师、警种部队医院及基层部队各级医务人员和卫生防疫、管理干部的参考用书。

本套教材由我院长期从事研究生教学的人员编写,汇集了部分地方、军队和武警部队一线研究生教学科研人员多年来在各自研究领域的成果和经验,希望这套教材的出版能为武警部队医学教育的探索、发展和医学研究生人才的培养尽一份力量。

此次编写的为研究生用系列教材,由于编写人员水平和时间有限,教材中难免存在疏漏之处,还望广大同仁多提宝贵意见。

李玉明

2011年5月

前 言

分子生物学是一门在分子水平研究基因及其活性的学科,其发展源于生物化学,是自 20 世纪 50 年代发展最为迅速的学科。在分子生物学发展过程中,有一些闪耀着璀璨光辉的名字,他们作过一些里程碑式的贡献,这些对于已有生物化学相关知识的本科生或相关学科的研究者已有了解。撰写本书的初衷:一是 20 世纪流行的研究主题是关于基因结构、基因组序列的,进入 21 世纪研究趋势已转向真核生物的基因组结构分析,以及转录组学和蛋白质组学的相关内容,新的研究视角要求有新的授课角度;二是 21 世纪创新型、知识型、学习型人才培养要求应当在注重分子生物学基础知识、基本理论和基本技能的基础上,了解新知识、新进展、新技术,培养学生的创新思维 and 实践能力。

本书分为基因与基因组、蛋白质和细胞信号转导三篇,共 12 章,重点介绍了基因的结构与功能、基因组、DNA 的生物合成与损伤修复、原核生物基因的表达和调控、真核生物基因的表达和调控;蛋白质分离和鉴定,蛋白质分子的折叠、组装、细胞内定位及降解,蛋白质的结构和功能、蛋白质相互作用原理及实验研究方法;细胞通讯和信号分子、受体、细胞信号转导通路。基因实验操作部分未编入本书,而是另撰写入《分子生物学相关操作技术》。

在编写过程中,我们强调科学研究经典史话、完整严谨的理论知识体系及前沿知识进展介绍,试图将生命科学分子水平的无限奥秘加以阐述,拓展医学院校研究生的分子生物学知识面,激发他们学习生命科学的兴趣,引导他们能将分子水平的微观世界与机体疾病的宏观临床表现结合起来。

除作为研究生教材外,希望本书能成为相关基础学科的必备知识储备和临床医学学生的基础知识工具书。由于编写者水平有限,难免存在遗漏、错讹和遗憾之处,望广大师生和相关读者批评指正。

编 者

2011 年 5 月

目 录

第一篇 基因与基因组

第 1 章 基因的结构与功能	(2)
第一节 遗传的基本单位——基因.....	(2)
一、基本概念	(2)
二、DNA 的结构特点及其性质	(3)
第二节 基因的结构特点与分类	(13)
一、染色体 DNA	(13)
二、线粒体 DNA	(19)
第 2 章 基因组	(20)
第一节 基因组与人类基因组计划	(20)
一、基因组	(20)
二、基因组学	(22)
三、基因组存储的遗传信息	(22)
四、人类基因组计划	(24)
五、人类基因组计划图谱	(26)
第二节 染色质结构、组蛋白化学修饰与基因组表达	(30)
一、染色质结构	(30)
二、组蛋白化学修饰	(31)
三、基因组表达	(35)
第三节 生物信息学及其在基因组研究中的应用	(40)
一、生物信息学	(40)
二、在基因组研究中的应用	(42)
第四节 人类基因组计划的发展方向	(44)
一、精绘图谱	(44)
二、功能基因组学	(44)
三、蛋白质组学	(44)
四、对更多基因组进行测定	(46)
五、细胞计划	(47)
第 3 章 DNA 的生物合成与损伤修复	(48)
第一节 复制	(48)
一、DNA 复制的基本特点	(48)
二、原核生物染色体 DNA 的复制	(53)
三、真核生物染色体 DNA 复制的特点	(60)

四、DNA 复制的形式	(65)
五、反转录	(66)
第二节 DNA 的损伤、突变和修复	(68)
一、DNA 损伤、突变的意义和类型	(68)
二、DNA 损伤、突变的引发因素	(70)
三、DNA 损伤、突变的修复	(72)
四、DNA 损伤、修复与人类疾病	(75)
第 4 章 原核生物基因的表达和调控	(77)
第一节 概述	(77)
一、基因表达的时空特异性	(77)
二、原核生物基因表达的方式	(78)
第二节 原核生物基因的表达	(78)
一、转录起始	(78)
二、RNA 延伸	(80)
三、转录终止	(80)
四、转录后加工	(82)
五、翻译的起始	(83)
六、肽链的延伸	(84)
七、翻译的终止	(87)
第三节 原核生物基因表达的调控	(89)
一、顺式作用元件和转录调控蛋白	(89)
二、转录起始调控的主要模式	(95)
三、翻译的可调控性及调控方式	(101)
第 5 章 真核生物基因的表达和调控	(107)
第一节 真核生物基因的表达	(107)
一、转录起始	(107)
二、RNA 延伸	(109)
三、转录终止	(110)
四、转录产物的加工	(111)
五、RNA 跨核膜运输	(117)
六、翻译	(117)
七、翻译后加工	(119)
第二节 真核生物基因表达的调控	(121)
一、染色质和 DNA 水平上的基因表达调控	(121)
二、转录起始调控	(122)
三、转录后的基因表达调控	(130)
四、翻译的可调控性及其调控方式	(133)
五、翻译后加工的调控	(137)

第二篇 蛋 白 质

第6章 概论	(140)
第一节 蛋白质的分离和纯化	(140)
一、分离纯化前的预处理	(140)
二、常用分离方法	(142)
第二节 蛋白质的光谱学特性、检测和鉴定	(146)
一、光谱学特性	(146)
二、检测和鉴定	(146)
第三节 蛋白质的结构测定方法及其生物功能研究方法	(150)
一、结构测定方法	(150)
二、生物功能研究方法	(152)
第四节 蛋白质研究的发展趋势	(153)
一、蛋白质组学的内容	(153)
二、蛋白质组学实验技术	(154)
第7章 蛋白质分子的折叠、组装、细胞内定位及降解	(158)
第一节 蛋白质的折叠	(158)
一、新生肽链的天然构象	(158)
二、蛋白质折叠的热力学	(158)
三、蛋白质折叠的动力学	(159)
四、生物体内蛋白质的折叠	(160)
五、蛋白质折叠的质量控制系统	(161)
六、膜蛋白的折叠	(162)
七、蛋白质折叠的研究方法	(162)
第二节 寡聚蛋白亚基的组装	(165)
一、蛋白质的存在形式	(165)
二、寡聚体的组装过程	(165)
三、细胞膜上蛋白复合体的组装	(166)
第三节 蛋白质分子在细胞内的定位	(166)
一、蛋白质分子携带的结构信号	(166)
二、真核细胞的蛋白质定位	(167)
第四节 蛋白质分子在细胞内的降解	(175)
一、蛋白质分子降解的意义	(175)
二、细胞内蛋白质的寿命	(175)
三、细胞内蛋白质降解的特点	(176)
第五节 蛋白质折叠、定位等错误与疾病	(179)
一、蛋白质错误折叠的疾病分类	(179)
二、朊病毒蛋白及其感染的分子机制	(180)
第8章 蛋白质的结构和功能	(184)

第一节 蛋白质结构·····	(184)
一、氨基酸·····	(184)
二、肽·····	(186)
三、蛋白质的结构特征·····	(188)
四、从结构信息分析蛋白质的功能·····	(196)
第二节 蛋白质分子功能的实现过程·····	(200)
一、通过非共价相互作用完成生物功能·····	(200)
二、非共价相互作用的物理本质·····	(201)
三、通过与其他分子特异相互作用完成生物学功能·····	(202)
四、蛋白质分子与配体结合的亲和力·····	(202)
五、蛋白质与配体结合的可逆性·····	(202)
六、蛋白质构象的动态性变化·····	(203)
七、蛋白质分子翻译后的化学修饰·····	(203)
第9章 蛋白质相互作用原理及实验研究方法·····	(209)
第一节 双杂交技术·····	(209)
一、酵母双杂交·····	(209)
二、细菌双杂交技术·····	(215)
三、哺乳动物双杂交技术·····	(216)
第二节 噬菌体展示技术·····	(217)
一、噬菌体基因组编码·····	(217)
二、操作步骤·····	(218)
第三节 免疫共沉淀实验·····	(219)
一、主要特点·····	(219)
二、实验过程·····	(220)
三、免疫共沉淀蛋白的鉴定·····	(221)
四、实验注意事项·····	(222)
第四节 GST-pull-down 实验·····	(223)
第五节 Far-Western blot 实验·····	(225)
第六节 串联亲和纯化技术·····	(227)
一、常用亲和纯化技术·····	(227)
二、理想标签的主要特征与纯化步骤·····	(228)
三、应用范围与优势·····	(229)
第七节 质谱技术的研究中应用·····	(230)

第三篇 细胞信号转导

第10章 细胞通讯和信号分子·····	(234)
第一节 细胞通讯·····	(234)
一、细胞间隙连接·····	(234)
二、膜表面分子接触通讯·····	(235)

三、化学通讯	(236)
第二节 信号分子	(236)
一、细胞间信息物质	(236)
二、细胞内信息物质	(242)
第 11 章 受体	(249)
第一节 受体研究简史及其作用特点	(249)
一、研究简史	(249)
二、作用特点	(249)
第二节 受体的分类、结构与功能	(251)
一、细胞表面受体	(251)
二、胞内受体	(259)
第 12 章 细胞信号转导通路	(261)
第一节 细胞膜表面受体介导的信号转导通路	(261)
一、AC-cAMP-蛋白激酶 A 信号转导通路	(261)
二、磷脂与 Ca^{2+} -蛋白激酶信号转导通路	(267)
三、GC-cGMP-蛋白激酶 G 信号转导通路	(273)
四、单跨膜 α 螺旋受体介导的信号转导通路	(276)
第二节 胞内受体介导的信号转导	(281)
附录 基因(符号)命名法	(283)
参考文献	(287)

第一篇 基因与基因组

从分子生物学意义上说,基因(gene)是核酸分子中储存遗传信息的遗传单位,是指储存 RNA 序列信息及表达这些信息所必需的全部核苷酸序列。其中,储存 RNA 序列信息的 DNA 区段称为结构基因,结构基因上游和下游控制转录的序列即为基因的调控序列。RNA 的碱基序列信息直接来源于结构基因,其中大部分 RNA(信使 RNA)的序列中又储存有蛋白质多肽链的氨基酸序列信息。

分子生物学的核心内容是从分子水平研究基因和基因的活动,这些活动主要是通过核酸和蛋白质这两类生物大分子的活动来实现的。因此,有关核酸和蛋白质结构与功能的研究是对基因进行研究的基础。从分子水平研究基因和基因的活动,涉及核酸和蛋白质的结构与功能、基因组的结构与功能、基因的复制与表达、基因表达的调控及其生物学效应,涉及生物大分子之间的相互作用以及这些相互作用所形成的细胞间通讯和细胞内信号转导,涉及基因的结构、功能、表达调控的分析和基因的制备、改造、调控、应用所需的各种技术体系。本篇介绍的内容包括基因的结构与功能,基因组(包括基因组及基因组计划,基因组研究进展等),DNA 复制、损伤、突变和修复、基因重组,基因表达以及基因表达的调控等。

第 1 章 基因的结构与功能

实际上,分子生物学是在遗传学和生物化学发展到一定阶段相互渗透、相互融合形成的一门学科。对于基因的研究也是遗传学家们最早提出并且付诸实践的,最初是在 19 世纪由遗传学家提出基因这一概念的,而对其化学本质及功能的真正了解却是在 20 世纪 40 年代以后。如今生物学领域的许多新发现、新技术,包括基因治疗、基因诊断、基因工程、基因组计划以及克隆植物和动物等都与基因有关。基因作为分子生物学研究领域的主要内容之一,将生物化学、遗传学、细胞生物学等多种学科融合到一起,成为人们揭示生命奥秘的重要环节。

第一节 遗传的基本单位——基因

一、基本概念

“基因”一词经历了从“遗传因子”到“基因”的演变过程。

(一)演变过程

1866 年,现代遗传学的奠基人 Mendel 提出了遗传因子学说,并对遗传因子(基因)的基本性质做了最早的论述。他通过豌豆杂交试验,发现黄豌豆植株与绿豌豆植株杂交,子代都是黄豌豆,黄色对绿色来说是显性。当子代自花授粉时,子代豌豆有黄有绿。Mendel 根据实验结果认为,遗传性状是由成对的遗传因子决定的。在生殖细胞形成时,成对的遗传因子分开,分别进入两个生殖细胞中去。这被后人称为 Mendel 第一定律或分离律(law of segregation)。Mendel 还认为,在生殖细胞形成时,不同对的遗传因子可以自由组合,即 Mendel 第二定律或自由组合律(law of assortment)。这两个定律是 Mendel 遗传因子学说的中心内容。但是 Mendel 的工作在当时并没有引起任何人的注意。直到 1900 年,他的发现才被 Vries, Tschermak 和 Correns 重新证实。1903 年 Sutton 和 Boveri 分别注意到 Mendel 的遗传因子行为与生殖细胞形成和受精过程中染色体的行为完全平行,于是两人分别提出遗传因子就在染色体上。1909 年 Johanssen 将遗传因子改称为基因(gene),并提出基因型(genotype)和表现型(phenotype)的概念。基因型是指逐代传递下去的成对因子的集合,因子中一个来源于父本,另一个来源于母本;表现型则是指一些容易区分的个体特征的总和。1910 年,美国生物学家 Morgan 以果蝇(*Drosophila*)作为研究材料,发现有些基因的传代在不同性别的果蝇中有着不同的方式,表现为与“性染色体”的传递方式一致。同时,他还发现基因的连锁、交换和不分离现象,进一步创立了基因学说。Morgan 的观察既证实了性染色体在性别决定中的作用,同时也证实了 Sutton 和 Boveri 关于基因是由染色体携带的假说。然而,在当时人们对基因的化学本质并不清楚。在 20 世纪 30 年代,通过对染色体的化学分析表明染色体是由核酸和蛋白质组成的,但是这两种成分并没有被看成是同等重要的。人们普遍认为基因是由蛋白质组成的,而核酸仅仅起着支撑性或储存能量的作用。直到 1944 年,Avery 通过鉴定“转化要素”实验证实基因是由 DNA 组成的,才正式确定了基因的化学性质(参见本节的“DNA 的结构特点及其

性质”相关内容)。

(二)“基因”概念的形成

早在人们对基因的化学本质有所了解之前,就有许多研究结果表明基因与有机体内发生的化学反应有关。1941年Beadle和Tatum在PNAS上发表了题为“链孢霉中生化反应的遗传控制”的研究报告,提出“一个基因一种酶”的假说(PNAS USA,1941,27:499-506)。他们以链孢霉(*Neurospora*)为实验材料,用X线照射真菌,获得了大量的失去合成某种有机物能力的突变菌。由于链孢霉是单倍体,其中的每一个基因都只有一个拷贝。因此,对于基因的任何修饰都会引起相应的表现。他们将所获得的突变孢子或者加入到正常培养基中,或者加入到添加了维生素B₁和维生素B₆的培养基中,因而分离到了几十个需要某种维生素才能存活的突变菌株。通过将这些突变菌杂交发现,是某些基因突变引起了某些酶的改变,因而产生了不同的突变菌。而且一个基因控制着某一种特定的酶的合成。接着他们又发现了一种不能合成色氨酸的突变菌,并鉴定了一些能够使他们准确描述色氨酸合成途径的变异菌株和基因,发现该代谢途径的每一步都是由一个不同的基因控制的。为此他们提出“一个基因一种酶”的假说,并因此获得了1958年诺贝尔生理学 and 医学奖。

毫无疑问,Beadle和Tatum建立的研究方法是研究代谢途径极为有效的工具。但是,对于具有多个亚单位的蛋白质来说,“一个基因一种酶”的假说却不够完善。进一步研究证实,如果一种蛋白质的几个亚单位相同,这种蛋白质称为同源多聚体(homomultimer),是由一个单基因编码的;如果一种蛋白质的几个亚单位不同,称为异源多聚体(heteromultimer),分别由不同的基因编码。因此,人们对“一个基因一种酶”的假说进行了修正,提出“一个基因一条多肽链”的概念。

随着分子生物学的发展,尤其是人类基因组草图的顺利完成,人们对基因的定义又进行了进一步的探讨。2000年,美国科学家Bacon就基因的概念问题提出疑问,他指出:就Johannsen在1909年对基因的定义而言,他并没有用基因这一概念来特指某种化学物质,而是针对其所具有的遗传特性的这种性质。因此,他怀疑将基因定义为DNA,是否完整而且令人满意(Is it true that the gene can be completely and satisfactorily defined by a single chemical, the deoxyribonucleic acid, or DNA?).毫无疑问,在某些特定的生物体内,RNA也可以作为遗传信息的携带者。但是,就基因的定义而言,目前人们普遍接受的是:基因是含有生物信息的DNA片段,根据这些生物信息可以编码具有生物功能的产物,包括RNA和(或)多肽链(Gene: A DNA segment containing biological information and hence coding for an RNA and/or polypeptide molecule)。

二、DNA的结构特点及其性质

1868年,瑞士外科医生Miescher首次从人的脓细胞核内分离得到一种酸性物质,并被命名为核酸。随后人们又相继从其他种属的细胞核内分离得到类似的物质,并且发现生物界的核酸有两大类,即脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)。核酸的发现与Mendel遗传定律的提出基本上是同一时期的事件,然而两者之间的关系,更确切地讲是DNA与基因的关系直到1944年才由McCarty和Avery通过实验得到证实。如今,DNA作为遗传信息的携带者已经得到公认。进一步的研究证实,在某些病毒中,RNA也可以作为遗传信息的携带者。

(一)DNA一级结构——遗传信息储存场所

1. “转化”现象的发现 肺炎球菌在揭示DNA作为遗传信息携带者的研究中发挥了极为

重要的作用。早在 1928 年,英国医生 Griffith 就发现非致病的 R 型肺炎球菌(R 为英文 Rough 的缩写)可以转变为致病的 S 型肺炎球菌(S 为英文 Smooth 的缩写)。他将活的 R 型肺炎球菌与经过热灭活的 S 型肺炎球菌共同注射到小鼠体内,引起小鼠发病;而将这两种细菌分别注射给小鼠则不会引起小鼠发病。同时他还从发病的小鼠血液内检测到活的 S 型肺炎球菌。因此他推测某种物质从灭活的 S 型肺炎球菌转移到了 R 型肺炎球菌,并将 S 型肺炎球菌的致病性带给了 R 型肺炎球菌。1931 年,Dawson 和 Sia 在体外重复了这个转化实验。同时,Alloway 利用已经杀死的致病性 S 型肺炎球菌的提取液,将非致病的 R 型肺炎球菌在体外转化为致病的肺炎球菌。这一实验为后人进行的提取“转化要素”的工作奠定了基础。

2. “转化要素”的化学本质 1944 年,McCarty、MacLeod 和 Avery 在《实验医学杂志》上发表了他们历经将尽 10 年的实验结果(图 1-1A)。他们利用灭活的 S 型肺炎球菌的无细胞提取液进行了一系列分析,证实了 DNA 就是将 S 型肺炎球菌的致病性转移给 R 型肺炎球菌的物质。这一结论主要基于以下发现。

- (1)化学分析的结果提示这种物质符合 DNA 的性质。
- (2)这种物质的光学、超速离心以及电泳特性均符合 DNA 的特征。
- (3)将蛋白质和磷脂从抽提液中去除并不影响转化作用。
- (4)用胰蛋白酶和糜蛋白酶处理抽提液不影响转化作用。
- (5)用 RNA 酶处理抽提液也不影响转化作用。

(6)用未被加热的血清处理抽提液则使其丧失转化能力,而人们已知血清中含有一种能够降解 DNA 的酶。

这一工作成为生物化学发展的重要事件。

在此之前,人们普遍认为蛋白质是遗传物质的携带者,而 DNA 仅仅起了次要的作用。但由于人们当时对 DNA 的结构和性质缺乏了解,Avery 以及他的同事们无法使人们确信基因是由 DNA 组成的。实际上,他们自己在文章中的结论也是十分谨慎的,仅仅是概述了一种可能的关系。但是不能否认,他们的工作为“基因是由 DNA 组成的”这一理论奠定了基础。8 年后(1952),Hershey 和 Chase 利用噬菌体证实了 DNA 的遗传性质(图 1-1B)。

3. 噬菌体的化学组成 噬菌体十分简单,只包括 DNA 和蛋白质,在 20 世纪初已被广泛研究。Avery 等的实验结果促使 Hershey 和 Chase 把重点放到了噬菌体 DNA 的研究上。他们用硫(^{35}S)标记噬菌体的蛋白质分子,用磷(^{32}P)标记 DNA 分子。将这些用放射性核素标记的噬菌体放到含有细菌的培养液中,再经过一系列的实验,或去除噬菌体蛋白质,或去除噬菌体 DNA,最终证实噬菌体体内与复制有关的物质是 DNA,包裹 DNA 的蛋白质外壳只起到保护 DNA,并帮助 DNA 注入细菌细胞内的作用。这些实验证实了 Avery 等在 8 年前利用不同体系得出的结论:DNA 是遗传信息的携带者。1953 年,当 Watson 和 Crick 在冷泉港会议上公布他们的 DNA 双螺旋结构时,Hershey 和 Chase 的结果再度以概要形式被宣读,作为 DNA 具有遗传功能的附加证据。Hershey 因此与另外两位从事噬菌体研究的创始人 Delbrück 和 Luria 一起获得了 1969 年的诺贝尔生理学 and 医学奖。

4. 遗传信息储存及遗传密码破译 通过对 DNA 结构的分析,我们知道 DNA 是由碱基、脱氧核糖(deoxyribose)和磷酸三种成分组成的大分子(图 1-2)。组成 DNA 的碱基有腺嘌呤(adenine,A)、鸟嘌呤(guanine,G)、胞嘧啶(cytosine,C)和胸腺嘧啶(thymine,T)。在 DNA 分子的戊糖中,与第 2 位碳原子(C-2')相连的羟基上缺少一个氧原子,称为脱氧核糖。

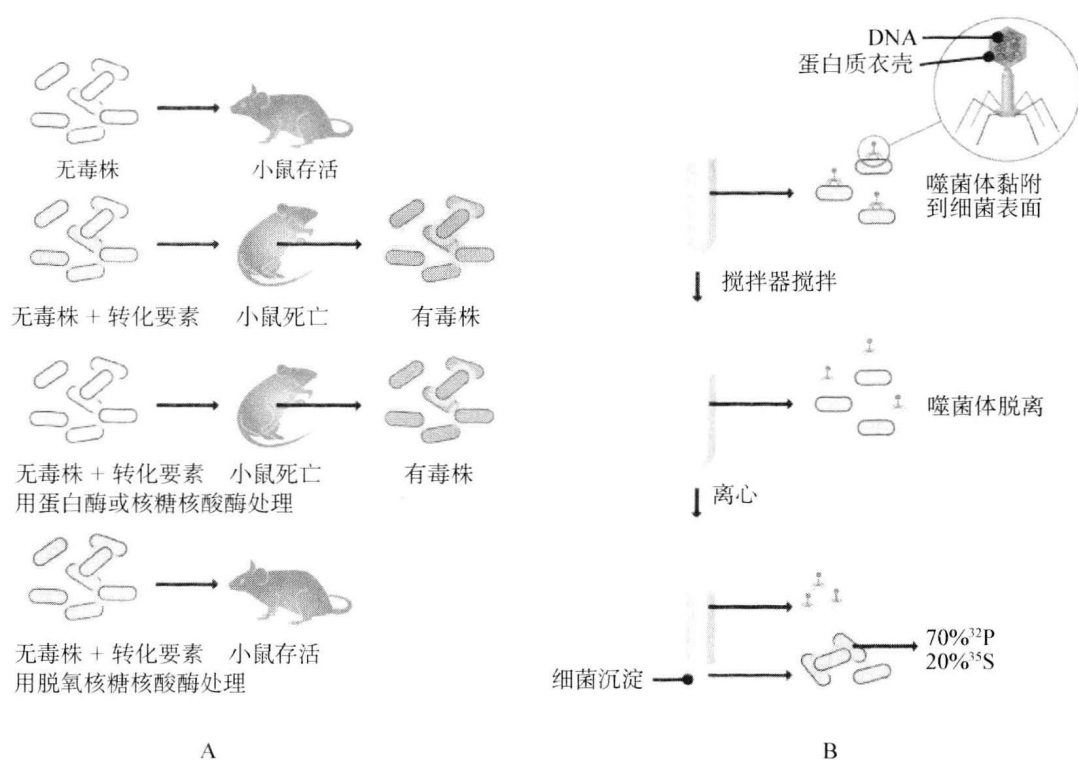


图 1-1 两个提示基因由 DNA 组成的实验

A. Avery 和同事发现转化要素是 DNA。最上面的两行显示的是当小鼠被注射了加或不加转化要素(从致病菌获得的细胞抽提物)的无毒肺炎链球菌后所发生的情况。当加转化要素的时候,转化要素中的基因将无毒株转化为有毒株从而导致小鼠死亡,随后这些致病株从死亡的小鼠肺部被分离出来。图的后两行显示的是用蛋白酶或核糖核酸酶处理对转化要素没有影响,但是用脱氧核糖核酸酶却能使之失活。B. Hershey 和 Chase 的实验使用了 T2 噬菌体,每一个 T2 噬菌体由一个 DNA 分子及头-尾结构的蛋白质衣壳组成,后者能使噬菌体黏附到细菌并注入基因。噬菌体的 DNA 用 ^{32}P 标记,而其蛋白质则用 ^{35}S 标记。在噬菌体感染细菌几分钟以后,振荡培养物使噬菌体的空壳从细菌表面脱落,然后离心培养物,收集离心管底部含有噬菌体基因的细菌沉淀,而相对较轻的噬菌体颗粒被保留在上清液中。Hershey 和 Chase 发现细菌沉淀含有绝大部分 ^{32}P 标记的噬菌体组分(DNA),但仅仅包含了 20% 的 ^{35}S 标记物质(噬菌体蛋白质)。在第二个实验中,他们发现在感染周期晚期产生的新的噬菌体仅含有 1% 的亲代噬菌体蛋白质

5. 脱氧核糖与碱基 在戊糖的第 1 位碳原子(C-1')和嘧啶的第 1 位氮原子(N-1)或嘌呤的第 9 位氮原子(N-9)以糖苷键相连构成脱氧核苷(deoxynucleoside)。磷酸与脱氧核苷中的戊糖在第 5 位碳原子(C-5')之间通过磷酸酯键相连,构成脱氧核糖核苷酸,后者靠 3',5'磷酸二酯键连接而形成一条多核苷酸链。这一连接方式决定了 DNA 的多核苷酸链具有特定的方向性,其 5'端为磷酸基、3'端为羟基,以 5'-3' 或 3'-5'来表示(图 1-3)。在 DNA 的一级结构中,脱氧核糖和磷酸都是相同的,核苷酸的差异主要是碱基不同,四种不同碱基的顺序也就代表了核苷酸的顺序。因此,核苷酸序列又称为碱基序列。

6. 重要意义 大多数生物(除 RNA 病毒以外)的遗传信息都是储存在 DNA 分子中。这

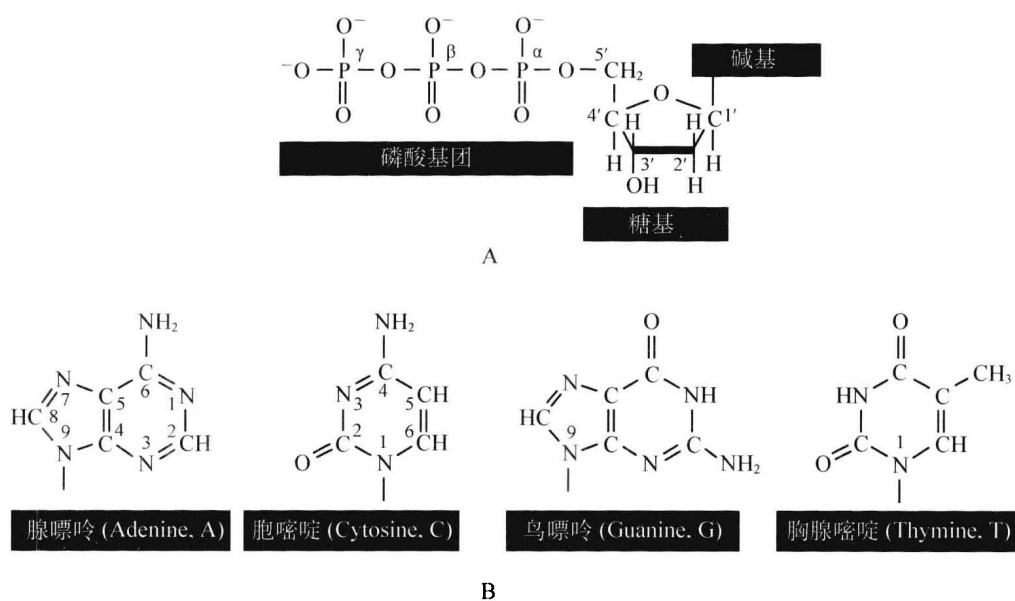


图 1-2 核苷酸的结构

A. 脱氧核糖核苷酸的一般结构,即 DNA 中的核苷酸的共同结构;B. 脱氧核糖核苷酸中的四种碱基

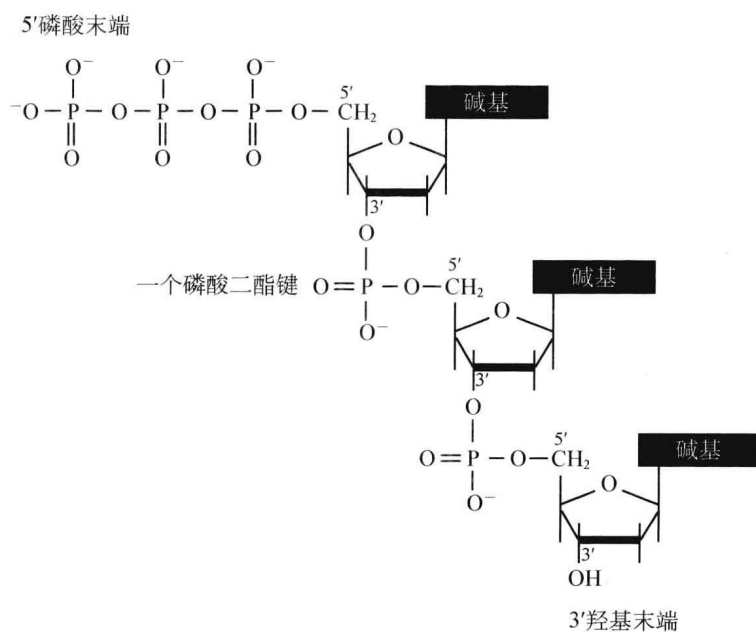


图 1-3 一段短的 DNA 多聚核苷酸序列来说明磷酸二酯键的结构

注意多核苷酸两个末端的化学性质不同