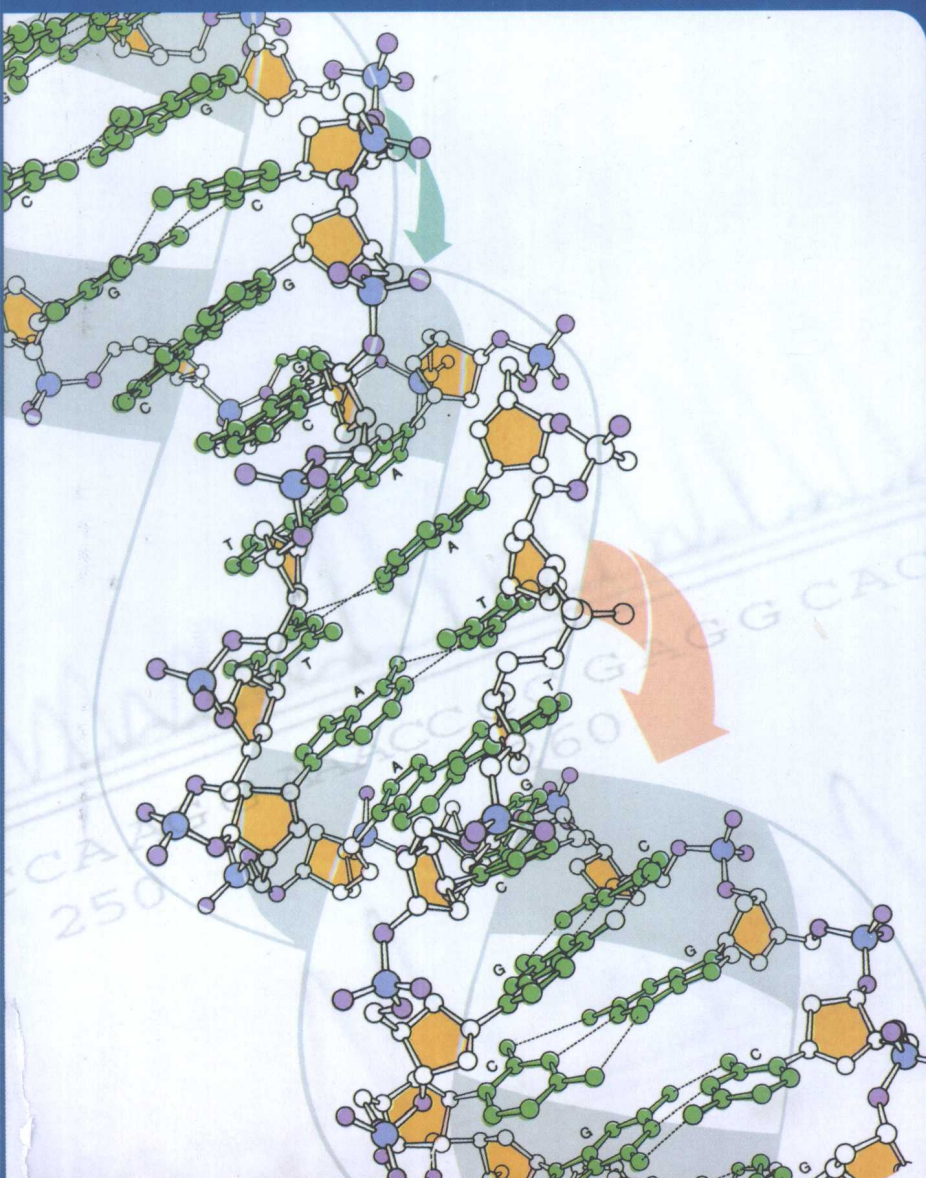


全国高等学校“十二五”生命科学规划教材

分子生物学

主编 汪世华



Molecular Biology



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

全国高等学校“十二五”生命科学规划教材

分子生物学

F E N Z I S H E N G W U X U E

主 编 汪世华

副主编 李学军

编 委 (按姓氏拼音排序)

曹慧颖 (沈阳农业大学)

陈雪燕 (陕西理工学院)

范海延 (沈阳农业大学)

侯典云 (河南科技大学)

黄加栋 (济南大学)

李今煜 (福建农林大学)

李学军 (西北农林科技大学)

刘 权 (黑龙江八一农垦大学)

刘 素 (济南大学)

马洪丽 (福建农林大学)

沙 莉 (福建农林大学)

汪世华 (福建农林大学)

夏润玺 (沈阳农业大学)

肖莉杰 (黑龙江八一农垦大学)

叶春江 (济南大学)

袁 军 (福建农林大学)

张灵玲 (福建农林大学)

张 涛 (陕西理工学院)



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容简介

在绪论中,简要介绍分子生物学发展简史和分子生物学研究的主要内容。本书的核心部分(第2章到第8章)按照狭义分子生物学的界定,深入浅出地介绍了基因与染色体、DNA复制、基因突变与交换、RNA转录、蛋白质翻译、原核生物基因表达调控和真核生物基因表达调控。由于现代分子生物学发展突飞猛进,所以本书的扩展部分(第9章到第13章)对表观遗传的分子生物学基础、基因组学与基因组计划、信号转导及生长发育调控、肿瘤的分子生物学和细胞凋亡的分子生物学也进行了介绍和翔实的阐述。

本书是高等教育出版社全国高等学校“十二五”生命科学规划教材,尤其适合生物科学、生物技术、生物工程、生物信息等专业的教材;也可以作为农学、植保、园艺、动科、林学等相关专业的教材。

图书在版编目(CIP)数据

分子生物学/汪世华主编. —北京:高等教育出版社, 2012. 1
ISBN 978 - 7 - 04 - 032180 - 7

I. ①分… II. ①汪… 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(2011)第279849号

策划编辑 潘超

责任编辑 孟丽

封面设计 张楠

责任印制 刘思涵

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 唐山市润丰印务有限公司
开 本 787 × 1092 1/16
印 张 20 25
字 数 450 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.landraco.com>
<http://www.landraco.com.cn>
版 次 2012年1月第1版
印 次 2012年1月第1次印刷
定 价 32.50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 32180 - 00

前言

1953年,DNA双螺旋结构的提出为生命科学研究揭开了新篇章,也标志着分子生物学的诞生。在近60年的时间里,生命科学领域取得了举世瞩目的成就。在此期间,分子生物学经历了其诞生和快速发展的黄金时期,成为生命科学领域中发展速度最快、取得成果最多的学科之一。人们对生命现象的研究在经历了整体水平、细胞水平后,进入了全新的分子水平。分子生物学是一门在分子水平上研究生命现象、阐明生命本质的学科,主要研究各种生命过程,如遗传、生殖、生长和发育等的分子机理,是人类从分子水平上真正揭开生命本质并主动改造和重组生物的基础学科。

虽然分子生物学从诞生至今仅半个多世纪,但它在理论和技术等方面所取得的成就却不胜枚举。其研究几乎渗透到生命科学的所有研究领域,一些传统的学科,如育种学、古生物学、进化学等的研究也已进入分子水平,并正在产生一系列新的分支学科,进而改变了或正在改变着整个生命科学的研究面貌,其研究结果已在工业、农业、生物制药等方面有了广泛的应用。因此,有理由认为分子生物学是生命科学领域的基础学科和前沿学科。目前,随着多种生物基因组计划的相继实施或完成,功能基因组学研究成为分子生物学的核心,而蛋白质组学与代谢组学研究则为这一核心研究搭建了一个崭新的技术平台。人类关于生命本质的研究将获得更多、更大的进展。与此同时,新的挑战、新的分支学科、新的技术平台也将不断应运而生。

目前,随着生命科学在分子水平研究的不断深入,分子生物学包含的内容越来越多,要使教师和学生有限的教与学的时间内真正全面系统地掌握分子生物学的核心内容,拥有一本好的教材是非常重要的。本书作者均为在分子生物学教学一线的教师,在综合了国内外一些最新分子生物学研究进展和分子生物学教科书的基础上,博采众长,根据在教学过程中对分子生物学这门学科的理解及教学科研的积累,编写了本教材。全书共分为13章,第1章绪论由

汪世华编写,袁军审稿;第2章基因与染色体,由李学军编写,汪世华审稿;第3章DNA复制,由李今煜编写,叶春江审稿;第4章基因突变与交换,由张涛和陈雪燕编写,李学军审稿;第5章RNA转录,由沙莉编写,曹慧颖审稿;第6章蛋白质翻译,由肖莉杰编写,马洪丽审稿;第7章原核生物基因表达调控,由叶春江和黄加栋编写,赵亚华审稿;第8章真核生物基因表达调控,由刘素和叶春江编写,赵亚华审稿;第9章表观遗传的分子生物学基础,由张灵玲编写,张积森审稿;第10章基因组学与基因组计划,由侯典云和夏润玺编写,李学军审稿;第11章信号转导及生长发育调控,由夏润玺编写,范海延和崔凯审稿;第12章肿瘤分子生物学,由曹慧颖编写,侯典云审稿;第13章细胞凋亡的分子生物学,由刘权编写,张建审稿。同时本书的出版还得到了福建农林大学教材出版基金的大力支持,在此一并表示感谢。

分子生物学的研究内容丰富而繁多,本书的特点是将最核心的内容和最新的研究内容融为一体,取材新颖、阐述扼要、图表简练、概念准确、知识面全、信息量大、具有良好的可读性和教学适用性,可使学生在有限的时间内掌握更多分子生物学的基础知识。为了更好地向读者呈现生动的原理,本书在编写中引用或仿绘了较多优质图片,来自图书、期刊或网络资源,编者尽力注明原出处,相关作者见书后可与编者联系以表诚挚谢意。

鉴于分子生物学发展迅猛、研究成果繁多,而学者们关注的侧重点和研究方向往往不同,因此本书难以面面俱到,疏漏之处在所难免,敬请读者批评指正,不胜感激。

编者

2011年3月于福州

目 录

1 绪论	1	2 基因与染色体	9
1.1 创世说与进化论.....	1	2.1 DNA 的分子结构	9
1.2 细胞学说	1	2.1.1 DNA 的一级结构	9
1.3 经典生物化学与遗传学	2	2.1.2 DNA 的二级结构 (双螺旋模型)	9
1.4 分子生物学的概念.....	2	2.1.3 三链结构 DNA	12
1.5 分子生物学的发展简史	3	2.1.4 四链结构 DNA	13
1.5.1 分子生物学的诞生	3	2.1.5 DNA 的超螺旋结构	13
1.5.2 现代分子生物学的发展时期	3	2.2 DNA 的变性、复性与分子 杂交	16
1.5.3 分子生物学深入发展 应用时期	4	2.2.1 DNA 的变性与复性	16
1.6 分子生物学的研究内容	4	2.2.2 分子杂交.....	18
1.6.1 生物大分子的结构 与功能	5	2.3 基因的概念	19
1.6.2 基因的表达调控	5	2.3.1 经典遗传学关于基因 的概念	19
1.6.3 细胞信号转导	6	2.3.2 分子遗传学关于基因 的概念	20
1.6.4 DNA 重组技术	6	2.4 基因簇和重复	26
1.7 后基因组学研究.....	6	2.4.1 基因簇.....	26
1.7.1 功能基因组学研究	6	2.4.2 重复.....	29
1.7.2 转录组学研究	7	2.5 染色体与核小体	31
1.7.3 蛋白质组学研究	7	2.5.1 染色体.....	31
1.7.4 代谢组学研究	7	2.5.2 核小体.....	35
1.7.5 生物信息学研究	8	2.6 基因组	37
思考题	8		

2.6.1	基因组大小与 C 值	37	4.2.2	尿嘧啶 - N - 糖 苷键系统	67
2.6.2	原核生物基因组与真核 生物基因组	38	4.2.3	光复活	67
2.7	遗传信息流	39	4.2.4	切除修复	68
	思考题	40	4.2.5	重组修复	68
3	DNA 复制	42	4.2.6	紧急呼救修复系统	69
3.1	DNA 复制的基本原则	42	4.3	DNA 重组	70
3.1.1	DNA 的半保留复制	42	4.3.1	同源重组	70
3.1.2	DNA 复制的半不 连续性	43	4.3.2	位点特异重组	72
3.1.3	DNA 复制的引物	44	4.4	转座	72
3.1.4	DNA 的双向复制	45	4.4.1	转座子的种类和结构 特征	73
3.2	DNA 复制的方式	45	4.4.2	真核生物的转座 因子	75
3.2.1	θ 型复制	45	4.4.3	转座机理	77
3.2.2	滚环复制	46	4.4.4	转座的遗传学效应	78
3.2.3	D 环复制	47	4.5	遗传多样性	78
3.3	DNA 复制的酶类体系	48	4.5.1	遗传多样性产生的 原因	78
3.3.1	原核生物 DNA 复制 的酶及蛋白质	48	4.5.2	遗传多样性检测 方法	79
3.3.2	真核生物 DNA 复制 的酶及蛋白质	50	4.6	目的基因的分子标记 定位	84
3.4	DNA 复制过程	51	4.6.1	质量性状基因的分子 标记定位	84
3.4.1	原核生物 DNA 复制 的过程	51	4.6.2	数量性状基因的分子 标记定位	84
3.4.2	真核生物 DNA 复制 的要点	54		思考题	85
3.5	端粒和端粒酶	55	5	RNA 转录	86
	思考题	57	5.1	原核生物转录机理	87
4	基因突变与交换	58	5.1.1	原核生物转录的相关 酶类	88
4.1	基因突变	58	5.1.2	原核生物转录的 过程	89
4.1.1	基因突变的类型	58	5.2	真核生物转录机理	95
4.1.2	突变发生的机理	60	5.2.1	真核生物基因转录的 相关酶	95
4.1.3	突变的热点	65			
4.2	DNA 修复	66			
4.2.1	DNA 错配修复机理	66			



5.2.2 真核生物基因的转录因子	96	特异性	139
5.2.3 增强子、沉默子和绝缘子	98	6.4.3 校正 tRNA 的作用	140
5.2.4 真核生物转录的起始和终止	99	6.4.4 核糖体的校正功能	140
5.3 转录产物加工	100	6.4.5 蛋白因子的校正作用	141
5.3.1 rRNA 加工	101	6.5 蛋白质的定位和运输	141
5.3.2 tRNA 的加工	103	6.5.1 信号肽	141
5.3.3 mRNA 的加工	104	6.5.2 分泌型蛋白质的运输	142
5.4 核酶与催化 RNA	109	6.5.3 内质网蛋白质的运输	143
5.5 反转录	110	6.5.4 质膜蛋白质的运输	144
思考题	111	6.5.5 溶酶体蛋白质的运输	144
6 蛋白质翻译	112	6.5.6 线粒体蛋白质的运输	144
6.1 蛋白质翻译体系	112	6.5.7 叶绿体蛋白质的运输	145
6.1.1 mRNA 是蛋白质合成的模板	112	6.5.8 细胞核蛋白质的运输	145
6.1.2 tRNA 是氨基酸的运载工具	113	6.5.9 过氧化物酶体蛋白质的运输	146
6.1.3 核糖体是蛋白质合成的场所	114	思考题	146
6.1.4 参与蛋白质合成的各种辅因子	115	7 原核生物基因表达调控	147
6.2 遗传密码	116	7.1 原核生物基因表达转录水平的调控	147
6.2.1 遗传密码的破译	116	7.1.1 原核生物基因表达调控总论	147
6.2.2 遗传密码的特性	117	7.1.2 原核生物基因表达调控的类型	148
6.3 肽的合成	121	7.1.3 大肠杆菌乳糖操纵子——负控诱导系统	150
6.3.1 氨基酸的活化	121	7.1.4 大肠杆菌色氨酸操纵子——负控阻遏系统	155
6.3.2 肽链的合成过程	122	7.1.5 原核生物中其他操纵子基因表达调控形式举例	159
6.3.3 肽链的加工和修饰	131	7.2 原核生物基因表达的转录后水平调控	166
6.3.4 肽链合成的干扰和抑制	136	7.2.1 SD 序列对翻译的起始调控	166
6.4 保证肽链准确合成的机制	138	7.2.2 mRNA 稳定性对基因表达	
6.4.1 遗传密码的防错系统	138		
6.4.2 氨酰-tRNA 合成酶的			

强度的影响	166	8.5 真核生物中翻译水平上的	
7.2.3 稀有密码子的调控		基因表达调控	195
作用	167	8.5.1 mRNA 稳定性对基因	
7.2.4 反义 RNA 的调控		表达的影响	195
作用	167	8.5.2 mRNA 翻译起始的	
7.2.5 重叠基因调控作用	168	调控	196
7.2.6 严谨反应对于基因表达		8.6 真核生物基因表达的翻译	
调控的影响	168	后水平调控	198
7.3 基因表达调控综合实例—— λ		8.6.1 蛋白质的磷酸化	198
噬菌体基因的表达调控	169	8.6.2 其他类型的翻译后	
7.3.1 噬菌体生物学	169	水平调控	200
7.3.2 λ 噬菌体基因组的表达		思考题	200
调控	171		
思考题	181	9 表观遗传的分子生物学基础	202
8 真核生物基因表达调控	182	9.1 表观遗传现象	202
8.1 真核生物基因的表达		9.2 表观遗传的分子生物学	
特点	182	基础	203
8.2 DNA 水平上的基因表达		9.2.1 脱氧核糖核酸修饰	203
调控	183	9.2.2 核糖核酸调控	206
8.2.1 基因丢失	183	9.2.3 组蛋白修饰	208
8.2.2 基因扩增	183	9.2.4 染色质重塑	212
8.2.3 基因重排与变换	184	9.3 表观遗传学的意义及其	
8.2.4 活性染色质结构对基因		应用	213
转录的影响	185	9.3.1 表观遗传学在植物上	
8.2.5 DNA 甲基化的调控		的应用	213
作用	186	9.3.2 表观遗传学在微生物	
8.3 转录水平的基因表达调控	187	菌种改良上的应用	213
8.3.1 顺式作用元件	187	9.3.3 表观遗传学在人类疾病	
8.3.2 反式作用因子	187	中的作用	214
8.3.3 转录因子的结构与		思考题	215
功能	188		
8.4 转录后水平上的基因表达		10 基因组学与基因组计划	216
调控	193	10.1 基因组学	216
8.4.1 hnRNA 的选择性加工		10.2 基因组作图	216
和运输	193	10.2.1 遗传图谱	216
8.4.2 RNA 干扰	194	10.2.2 物理图谱	218
		10.3 基因组测序	221



10.3.1 DNA 测序的方法	221	11.3 植物生长发育与信号 转导	260
10.3.2 DNA 序列的组装	223	11.3.1 植物发育的基本 模式	260
10.4 基因组序列的解读	224	11.3.2 植物生长发育 调控	261
10.4.1 基因搜索	224	11.3.3 激素调节	263
10.4.2 单个基因功能预测	225	11.4 动物生长发育与信号 转导	264
10.5 人类基因组计划	225	11.4.1 果蝇的发育过程	264
10.5.1 人类基因组计划研究 进展	225	11.4.2 母体效应基因与体轴 的建立	264
10.5.2 人类基因组计划后续 研究	226	11.4.3 合子基因对早期胚胎 模式形成的调控	266
10.6 植物基因组计划	229	11.4.4 果蝇成虫盘分化的 基因调控	269
10.6.1 水稻基因组计划	229	思考题	269
10.6.2 黄瓜基因组计划	232	12 肿瘤分子生物学	270
10.7 后基因组学	233	12.1 肿瘤的诱发	270
10.7.1 功能基因组学	234	12.1.1 生物性致癌因素	271
10.7.2 比较基因组学	234	12.1.2 物理因素	273
10.7.3 转录组学	234	12.1.3 化学因素	273
10.7.4 蛋白质组学	234	12.2 癌细胞的特性	274
思考题	235	12.3 癌基因	276
11 信号转导及生长发育调控	236	12.3.1 癌基因概述	276
11.1 信号转导	236	12.3.2 癌基因的分类 和功能	277
11.1.1 细胞信号系统	236	12.3.3 癌基因的激活	279
11.1.2 G 蛋白偶联膜表面受体介 导的信号传递途径	241	12.4 抑癌基因	282
11.1.3 酶偶联受体介导的 信号途径	246	12.4.1 重要的抑癌基因	283
11.1.4 细胞内受体介导的 信号途径	251	12.4.2 抑癌基因的失活	287
11.1.5 细胞信号传递的 特征	252	思考题	289
11.2 细胞周期与生长调控	253	13 细胞凋亡的分子生物学	290
11.2.1 细胞周期	254	13.1 细胞凋亡	290
11.2.2 细胞周期调控系统主要 成员	255	13.1.1 细胞凋亡与细胞程序性	
11.2.3 细胞周期的调控	258		
11.2.4 与细胞周期调控有关 的其他因素	259		

死亡的区别	291	13.3.3 氧化应激	301
13.1.2 细胞凋亡与坏死的区别	291	13.3.4 细胞因子	302
13.1.3 细胞凋亡存在的广泛性及研究意义	293	13.4 细胞凋亡的临床检测	302
13.2 细胞凋亡的信号	293	13.4.1 早期检测	303
13.2.1 细胞凋亡的信号传递系统	294	13.4.2 晚期检测	304
13.2.2 细胞凋亡的基因调控	295	13.4.3 端粒酶检测	304
13.2.3 细胞凋亡的途径	297	13.4.4 mRNA 水平的检测	305
13.2.4 凋亡的执行	299	13.5 凋亡在疾病和癌症中的作用	305
13.3 凋亡过程中细胞的变化	300	13.5.1 细胞凋亡与自身免疫性疾病	305
13.3.1 形态学变化	301	13.5.2 细胞凋亡与艾滋病	306
13.3.2 生物化学变化	301	13.5.3 细胞凋亡与肿瘤	306
		思考题	306
		主要参考文献	308

1 绪 论

分子生物学从诞生到现在,经历了短短近 60 年的时间,已发展成为现代生物学不可缺少的重要组成部分,渗透到生物学研究的各个领域。现代分子生物学的主要研究目标是通过分子水平的研究来诠释细胞的结构与功能,最终揭示生命现象的本质。毋庸置疑,分子生物学恰好是实现这一目标的最有力工具。那分子生物学又是怎样产生和发展起来的呢?下面先简单回顾和了解一下分子生物学的相关背景知识。

1.1 创世说与进化论

生命最初的起源问题是长久以来人们一直猎奇求索的对象。在生命的本质被揭示以前,人们只能相信宗教色彩极为浓重的各民族所谓的创世说。在 19 世纪前的西方国家,由于宗教的宣扬,人们一直相信世界是由上帝创造的。据圣经描述:上帝先创造了世间万物,而后创造出第一个男人亚当,并把他的肋骨取了一根下来,做成女人,取名为夏娃,人类由此得以繁衍生息。

19 世纪中叶,在文艺复兴思想启蒙之后,现代科学的理性思维建立起来,这为达尔文创立自然选择进化论提供了思想依据。1859 年达尔文出版了震动当时学术界的《物种起源》一书,书中用大量资料证明了形形色色的生物都不是上帝创造的,而是在遗传、变异、生存斗争和自然选择中,由简单到复杂、低等到高等不断发展变化的,提出了生物进化论学说,从而摧毁了各种唯心的创世说和物种不变论。恩格斯将“进化论”列为 19 世纪自然科学的三大发现之一(进化论、细胞学说、能量守恒和转化定律)。

1.2 细胞学说

细胞学说的建立可以说是得益于显微镜的发明。17 世纪末, Leeuwenhoek 制造出了世界上第一台光学显微镜,并利用它从牙垢中发现了口腔细菌的存在,现在医学界称其为“细菌学之父”。而第一次真正给细胞命名的则是与 Leeuwenhoek 生活在同一时代的英国著名科学家 Hooke,他在 1665 年设计了结构更加复杂的显微镜,在一次切割软木薄片时,在显微镜下他观察到了构成软木片的很多小室,各个小室像蜂窝,而且小室之间都有壁隔断,他把这些小室取名为



“细胞”。虽然当时他观察到的细胞已经死去,只剩细胞壁而没有原生质,但他的发现使生物学研究从宏观世界走向了微观世界,细胞这个名词从此被沿用下来。然而,在细胞被发现后两个多世纪中,由于显微镜等实验设备及技术的限制,细胞的内部结构和功能以及在生物体中所处的地位仍不清楚。

1838年,德国植物学家 Schleiden 在他的“植物发生论”中,阐述了细胞是植物独立的、活的生物体的结构单位。1839年,德国动物学家 Schwann 发表《关于动植物的结构和生长的一致性的显微研究》一文,把 Schleiden 的研究成果扩大到动物界。至此,细胞学说的基础得以奠定。细胞学说认为一切生物都由细胞组成,细胞是生命的结构单位,细胞只能由细胞分裂而来。它论证了整个生物界在结构上的统一性,以及在进化上的共同起源。这一学说的建立有力地推动了生物学的发展,并为辩证唯物论提供了重要的自然科学依据。细胞学说的创立和发展为今天的细胞生物学及其衍生的分支学科奠定了坚实的基础。

1.3 经典生物化学与遗传学

现代生物科学是以生物进化论与细胞学说为基础发展起来的。其中生物化学与遗传学是它的两大核心学科。生物化学主要从化学的角度来研究生命现象,着重研究生物体的物质组成和生命过程中的生物分子的化学变化。中心内容涉及蛋白质、糖类、脂类、核酸和数以万计生物分子的结构与功能、代谢与调控等。到19世纪末,人们已经知道蛋白质是由各种氨基酸所组成。进入20世纪,人们开始对生物体各种组分进行分离、纯化、结构测定、合成及理化性质的研究。此后,维生素、激素、核酸等化学结构相继被解析。生物大分子,特别是蛋白质和核酸结构功能的研究,是分子生物学的基础。

遗传学是研究生物遗传和变异的科学,是研究基因的结构、功能及其变异、传递和表达规律的学科。遗传学比分子生物学更具有自己独立的学科体系。但现代遗传学与分子生物学是不可分割、相互交叉的两个学科,很难截然分开。现代遗传学主要任务是研究基因的结构与功能,阐明生物体遗传信息传递与表达,因而有些遗传学家把遗传学概括称为基因学。从遗传学的角度看,所有生命现象的机理,追根究底都会与基因的结构与功能相关。因此,遗传学在今后较长时间内仍然是生命科学的核心学科和推动力之一。

1.4 分子生物学的概念

什么是分子生物学?从广义上讲,它是一门在分子水平上研究生命现象、阐明生命本质的学科。主要针对各种生命过程,包括遗传、生殖、生长和发育等分子机理的阐明,从而为利用和改造生物奠定理论基础和提供新的技术手段。但是,分子生物学是由生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学等多学科相互渗透、融合产生并发展起来的一个学科。因此,这种广义上的分子生物学定义似乎与分子遗传学和生物化学等学科很难加以区分。

为了突出分子生物学的特征,使其更好地与其他学科相区别,现在对分子生物学的解释常常

用另一种比较严格的概念,即狭义的分子生物学定义:分子生物学是研究核酸、蛋白质等生物大分子的结构与功能,并从分子水平上阐述核酸与蛋白质、蛋白质与蛋白质之间相互作用的关系的学科。它主要涉及基因的复制及损伤修复,基因的表达、调控及基因的突变和交换的分子机理等,是人类从分子水平上真正揭开生物世界的奥秘并主动地改造和重组自然界的基础学科。

1.5 分子生物学的发展简史

分子生物学的发展至今已有近 60 年的历史,虽然在人类历史上只是短暂的“一瞬间”,但却以前所未有的发展速度使整个生物学的面貌发生了巨大的变化。这其中经历了许多重大事件,也正是这些重大事件构成了分子生物学发展的历程。回顾与浏览系列重大事件,可知分子生物学研究的历史与现状,启示并预测未来。

1.5.1 分子生物学的诞生

1802 年法国生物学家 Lamarck 和德国博物学家 Treviranus 开始采用“生物学(Biology)”一词,自此拉开了生物学蓬勃发展的序幕。1950 年,研究蛋白质结构的英国生物大分子晶体分析学家 Astbury 公开在美国以“分子生物学”为题进行讲演。随着后来相关工作的陆续开展,“分子生物学”一词逐渐得到普遍认同和广泛应用。1944 年,著名微生物学家 Avery 等人在对肺炎双球菌的转化实验中证实了 DNA 是生物的遗传物质。1950 年,Chargaff 提出了 DNA 碱基组成的共同规律,即胸腺嘧啶的物质的量含量总是等于腺嘌呤的物质的量含量,胞嘧啶的物质的量含量总是等于鸟嘌呤的物质的量含量,后人称其为“Chargaff 法则”。1952 年,Hershey 和 Chase 用同位素示踪技术,通过噬菌体侵染大肠杆菌实验,证实遗传物质是核酸而不是蛋白质。至此,DNA 作为遗传物质才被普遍接受。1953 年,美国生物学家 Watson、英国生物物理学家 Crick 首先提出了 DNA 双螺旋结构的分子模型,并推测了 DNA 复制机理。DNA 双螺旋模型的提出,标志着分子生物学的诞生,并推动了分子生物学的迅速发展,使生命科学全面地进入了分子水平研究的时代,这是生物科学发展史上的重大里程碑。

1.5.2 现代分子生物学的发展时期

从 20 世纪 50 年代到 70 年代,是现代分子生物学飞速发展的黄金时期,也是人类逐渐揭开生命本质神秘面纱的关键时期。DNA 双螺旋结构模型提出后,人类开始进入改造、设计生命的征程。1954 年,Gamow 从理论上研究了遗传密码问题。Crick 在前人研究工作基础上,提出了中心法则理论,对正在兴起的分子生物学研究起了重要的推动作用。1957 年,Kornberg 在大肠杆菌中发现了 DNA 聚合酶 I。1958 年,Hoagland 等发现了 tRNA 在蛋白质合成中的作用;Meselson 和 Stahl 应用同位素和超速离心法证明 DNA 的半保留复制。1961 年,Jacob 和 Monod 提出了原核生物基因表达调控的操纵子模型。1965 年,Holley 完成了酵母丙氨酸 tRNA 的核苷酸全序列测定。1966 年,Nirenberg 和 Khorana 最后破译生物遗传密码,证明 64 个密码子中有 3 个是终止密

码子。1970 年,Smith 和 Wilcox 等分离到第一种核酸限制性内切酶。同年,Temin 和 Baltimore 在 RNA 肿瘤病毒中发现了反转录酶。

1.5.3 分子生物学深入发展应用时期

进入 70 年代以后,由于基因工程技术的出现和快速发展,分子生物学的研究在理论知识不断发展基础上逐步向实际应用迈进。这一时期研究成果丰硕,主要集中在分子生物学研究技术手段的发展、基因与蛋白序列图谱的绘制、重大疾病的分子机理研究、基因工程药物的研发等方面。

1972 年,Berg 和 Boyer 等人发展了重组 DNA 技术,并完成了第一个细菌基因的克隆,开创了基因工程的新纪元。1975 年,Sanger、Maxam 和 Gilbert 等人发明了 DNA 序列测定技术。1977 年,Sanger 等人测定了噬菌体 Φ X174 全部基因组序列,并发现原核生物的基因重叠现象。同年,Berget、Moore 和 Shap 发现腺病毒基因中存在内含子和外显子,提出了断裂基因的新概念。1981 年,Cech 等发现四膜虫 26S rRNA 前体分子的自我拼接现象,提出了“核酶”的概念,向“中心法则”发出挑战。1983 年,Mullis 建立快速扩增特定基因或 DNA 序列的方法(即 PCR),这是分子生物学在技术上的一次革命,是现代分子生物学研究的一大创举。1990 年,人类基因组计划全面正式启动,到 1995 年,全基因组覆盖率达 94% 的人类基因组物理图谱问世。1997 年,Wilmut 等用成年绵羊的乳腺上皮细胞作为供体,成功克隆出“多莉”羊,标志着人类能够由哺乳动物的体细胞克隆完整动物个体。

2001 年,人类基因组计划正式完成,进而将蛋白质组学研究提上议事日程。2003 年,美国 *Science* 杂志连续 3 年将 RNA 组学研究成果(包括 RNA 干扰、siRNA 和 miRNA 在内的小分子调控 RNA)分别评为十大科技突破中的第一、第二与第四条。2006 年,Komberg 在分子水平上阐明了真核细胞中转录机理的全过程,该研究对于各种疾病的治疗及干细胞的分化调节有重大的实际意义。2007 年,Capecci 等 3 位科学家发明了“基因靶向”技术,为研究某些特定基因在发育、生理及病理方面的作用提供了平台,革命性地改变了现代医学的面貌。2009 年,Blackburn 等 3 位科学家发现了染色体端粒及端粒酶,回答了染色体复制中的重要问题,为医学研究提供了一条新途径。2010 年,Robert 成功研制了人类试管授精(IVF)技术。他的贡献使治疗不育症成为可能。在他的引领下,对 IVF 的研究获得了许多重要发现,他的贡献代表着现代医学史上的一座里程碑。

当今,分子生物学的核心就是功能基因组学研究,而蛋白质组学与代谢组学研究则是这一核心研究的技术平台。关于生命本质的研究将获得更多、更大的进展。与此同时,新的挑战、新的课题、新的学科分支、新的技术平台将不断应运而生。

1.6 分子生物学的研究内容

分子生物学涉猎的范围非常广泛,近些年来在生命科学中异军突起,已经成为发展最为迅速、与其他学科广泛交叉与渗透的重要前沿领域。分子生物学研究的主要目的是在于研究生命活动的普遍规律并阐明所有生物共同具有的基本特征。因此,分子生物学与生物学其他各分支

之间的界限越来越不明显。尽管其研究内容包罗万象,但是按照狭义分子生物学定义,我们可以将现代分子生物学的研究内容概括为几个大的方面。

1.6.1 生物大分子的结构与功能

生物大分子指的是作为生物体内主要活性成分的各种相对分子质量达到上万或更多的有机分子。常见的生物大分子包括蛋白质、核酸、脂质、糖类。它们的结构决定了其在生命活动中的重要作用。生物大分子,特别是蛋白质和核酸,是分子生物学研究的基础。

1.6.1.1 核酸的结构与功能

早在 1868 年,瑞士科学家 Miescher 就从脓细胞中提出了核素,即核酸。但是当时并未引起科学界的广泛重视。直到半个多世纪以后,研究者才确认自然界存在两类核酸,即 DNA 和 RNA,并初步阐明了核苷酸的结构组成。目前对核酸结构及其功能的研究已形成了一套较为完整的理论体系和研究技术,成为了现代分子生物学主要的研究领域之一。原定 2005 年完成人类基因组 DNA 测序的计划已提前完成。当前,基因组研究的重点正在由“结构”向“功能”转移,一个以基因组功能为主要研究内容的“后基因组”时代已经到来。

1.6.1.2 蛋白质的结构与功能

在证明 DNA 是遗传物质的载体以前,有研究者曾一度把组成生命的物质基础——蛋白质误认为是携带遗传物质的分子。所以从研究的历史来看,蛋白质的研究历史先于人类对核酸的研究。到了 20 世纪 40 年代后期,Sanger 发明的二硝基氟苯(DNFB)法和 Edman 的异硫氰酸苯酯法使得蛋白质一级结构的测定成为了现实。到 50 年代,由于 X 射线晶体衍射分析技术的发展,人们不仅对蛋白质一级结构有了较为清楚的认识,对蛋白质的二级结构及三维空间构象也有了初步的了解。之后,核磁共振、物质谱、蛋白芯片等技术的产生与发展又一次极大地促进了蛋白质结构与功能的研究。继人类基因组计划以后,人类蛋白质组计划(Human Proteome Project, HPP)已经提上历史日程。蛋白质的研究由以前的一对一(一个蛋白质的单一结构与功能)的研究模式发展到了目前高通量、大信息量的蛋白质组学模式。对生物大分子蛋白质的研究已经成为 21 世纪分子生物学研究的热点与前沿领域。

1.6.2 基因的表达调控

1961 年,法国科学家 Monod 与 Jacob 发表《合成中的遗传调节机理》一文,提出操纵子学说,开创了基因调控的研究。基因的表达调控是分子生物学的一个重要命题,也是研究的前沿和核心领域。组成基因的 DNA 分子通过转录成信使 RNA(mRNA)进而翻译成蛋白质来执行各项生命功能。虽然遗传信息的传递是忠实的,但是基因的表达同时还受到时空次序性的控制。原核生物的基因组较为简单,其转录和翻译几乎同时空发生,因而它的表达调控主要发生在转录水平。而真核生物细胞具有界限分明的细胞核和细胞质结构,在细胞核内的转录产物需要经过加工,通过细胞核上的核膜孔转移到细胞质后才能进行翻译。真核生物的转录和翻译过程在时空



上已经分隔开来,所以真核生物的基因表达可在不同层次上进行调控,也正是这样才使真核生物的表达调控研究成为现在分子生物学研究的重点之一。

1.6.3 细胞信号转导

细胞内基因表达可以通过表达调控来进行调节,那细胞与细胞之间、细胞与外界环境之间又是如何进行协调的呢?在细胞通讯系统中,细胞或者识别与之相接触的细胞,或者识别周围环境中存在的各种化学和物理信号(来自于周围或远距离的细胞),并将其转变为细胞内各种分子活性的变化,从而改变细胞的某些代谢过程,影响细胞的生长速度,甚至诱导细胞凋亡。这种针对外源信息所发生的细胞应答反应全过程称为信号转导。分子水平上的信号转导主要是研究细胞内、细胞间信息传递的分子基础,如受体结构、信号转导途径以及各级反应相关的蛋白质及其分子机理等。

1.6.4 DNA 重组技术

DNA 重组技术又称基因工程,是指在体外重新组合 DNA 分子,并使它们在适当的细胞中增殖的分子生物学研究手段。这种操作可把特定的基因组合到载体上,并使之在受体细胞中增殖和表达。DNA 重组技术能够按照人们的设计定向获得新的遗传性状,因此该技术在发酵工业、动植物育种、基因治疗及理论研究等方面均具有广阔的应用前景。至今已有人干扰素、人白介素、重组人乙型肝炎疫苗等多种基因工程药物和疫苗进入生产或临床试用,世界上还有几百种基因工程药物及其他基因工程产品在研制中。DNA 重组技术成为了当今农业和医药业发展的重要方向,将对医学和工农业发展作出新贡献。

1.7 后基因组学研究

继人类基因组 DNA 测序计划完成之后,人类基因组研究的重点正在由“结构”向“功能”转移,一个以基因组功能研究为主要研究内容的“后基因组”时代已经到来。生物信息学也应运而生,因此生命科学又将进入一个新时代。

1.7.1 功能基因组学研究

1986 年,美国著名人类遗传学家 Thomas Roderick 提出了基因组学的概念:是对所有基因进行基因组作图、核苷酸序列分析、基因定位和基因功能分析的一门科学。而今,基因组学已经成为生命科学研究中最为活跃的前沿领域。它的研究主要包括两方面内容:一是以全基因组测序为目标的**结构基因组学(structural genomics)**;二是以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional genomics)。其中,功能基因组学又称后基因组学(post genomics),它是利用结构基因组所提供的信息和产物,在基因组或系统水平上全面分析基因的功能。功能基因组研究的兴起,是后