

THE FIRST
SCIENCE VIEW

第一科学视野

★ 众多**诺贝尔奖**得主及世界**顶级**科学家倾力撰写

★ 荟萃从**爱迪生**到**比尔·盖茨**都喜欢阅读的大众**科普**文章

遗传与基因



《环球科学》杂志社 编
飞思科普出版中心 监制



电子工业出版社

PUBLISHING HOUSE OF ELECTRONICS INDUSTRY
<http://www.phei.com.cn>

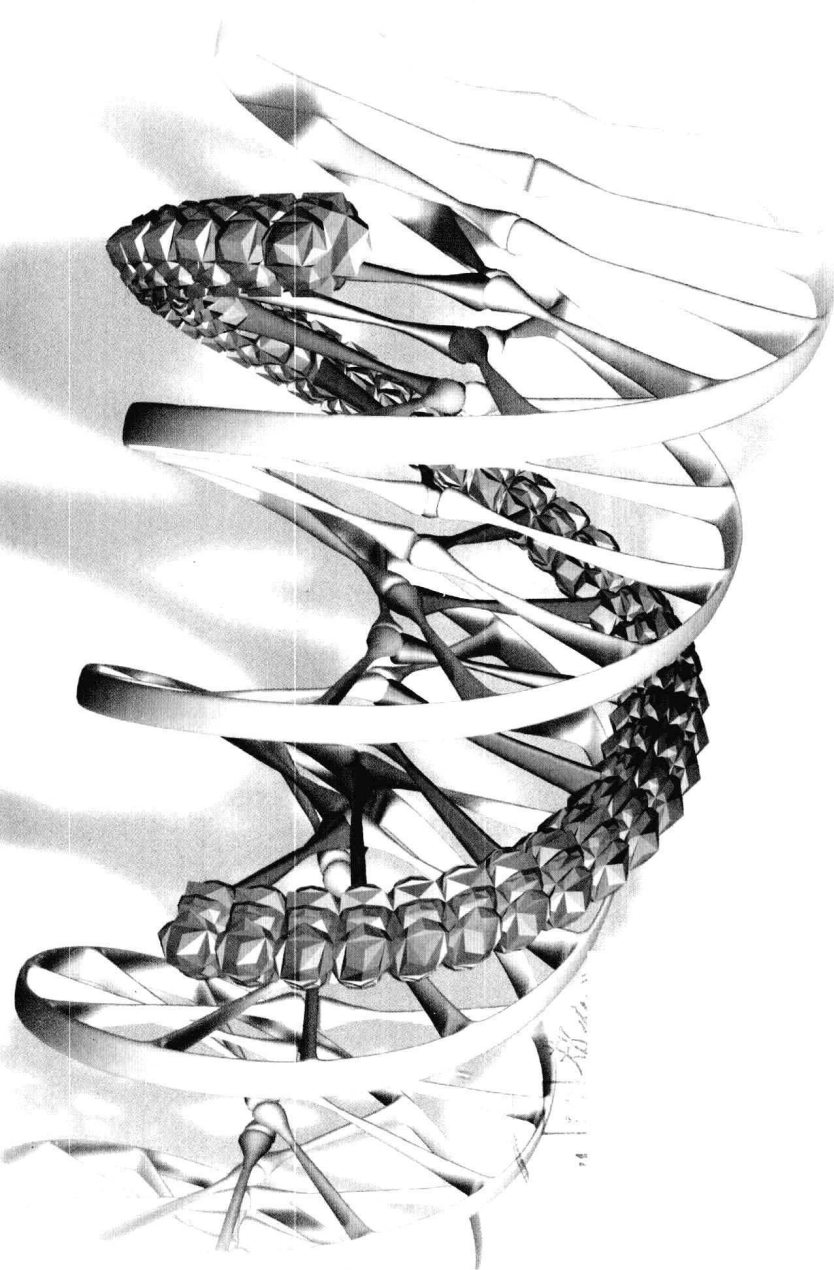
SCIENCE VIEW

第一科学视野

《环球科学》杂志社 编

飞思科普出版中心 监制

遗传与基因

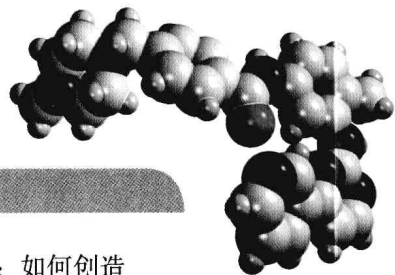


电子工业出版社

Publishing House of Electronics Industry

北京·BEIJING

内容简介



随着科技的发展,人类在遗传和基因方面的研究越来越深入:如何创造没有DNA的生命,人为什么能成为人,谁决定了你的智力,怎样破译癌症密码,如何修复基因缺陷……这些以前想都没有想过的问题现在成为人类研究的重点。这本书不仅对上述问题做了详细的阐释,而且用全方位的视角和先进的理念呈现了人类在遗传与基因科学方面取得的最新研究成果,是相关领域的研究人员和科普爱好者的高品质读物。

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的部分或全部内容。
版权所有,侵权必究。

图书在版编目(CIP)数据

遗传与基因 / 《环球科学》杂志社编. — 北京:电子工业出版社, 2011.1
(第一科学视野)
ISBN 978-7-121-12351-1

I. ①遗… II. ①环… III. ①遗传学—普及读物②基因—普及读物 IV. ①Q3-49

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第227546号

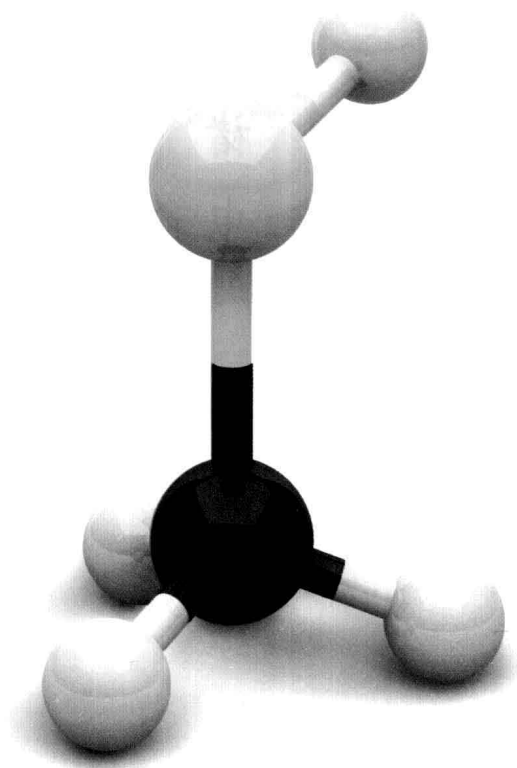


责任编辑:郭晶 李娇龙
文字编辑:彭婕
印刷:北京画中画印刷有限公司
装订:北京画中画印刷有限公司
出版发行:电子工业出版社
北京市海淀区万寿路173信箱 邮编:100036
开本:889×1194 1/16 印张:12 字数:422.4千字
印次:2011年1月第1次印刷
定价:49.00元

凡所购买电子工业出版社图书有缺损问题,请向购买书店调换。若书店售缺,请与本社发行部联系,联系及邮购电话:(010) 88254888。
质量投诉请发邮件至zlts@phei.com.cn, 盗版侵权举报请发邮件至dbqq@phei.com.cn。
服务热线:(010) 88258888。

第一科学视野

遗传与基因



《第一科学视野》
丛 书 编 委 会

丛书主编

郭 涛 刘 芳

丛书编委 (按姓氏音序排列)

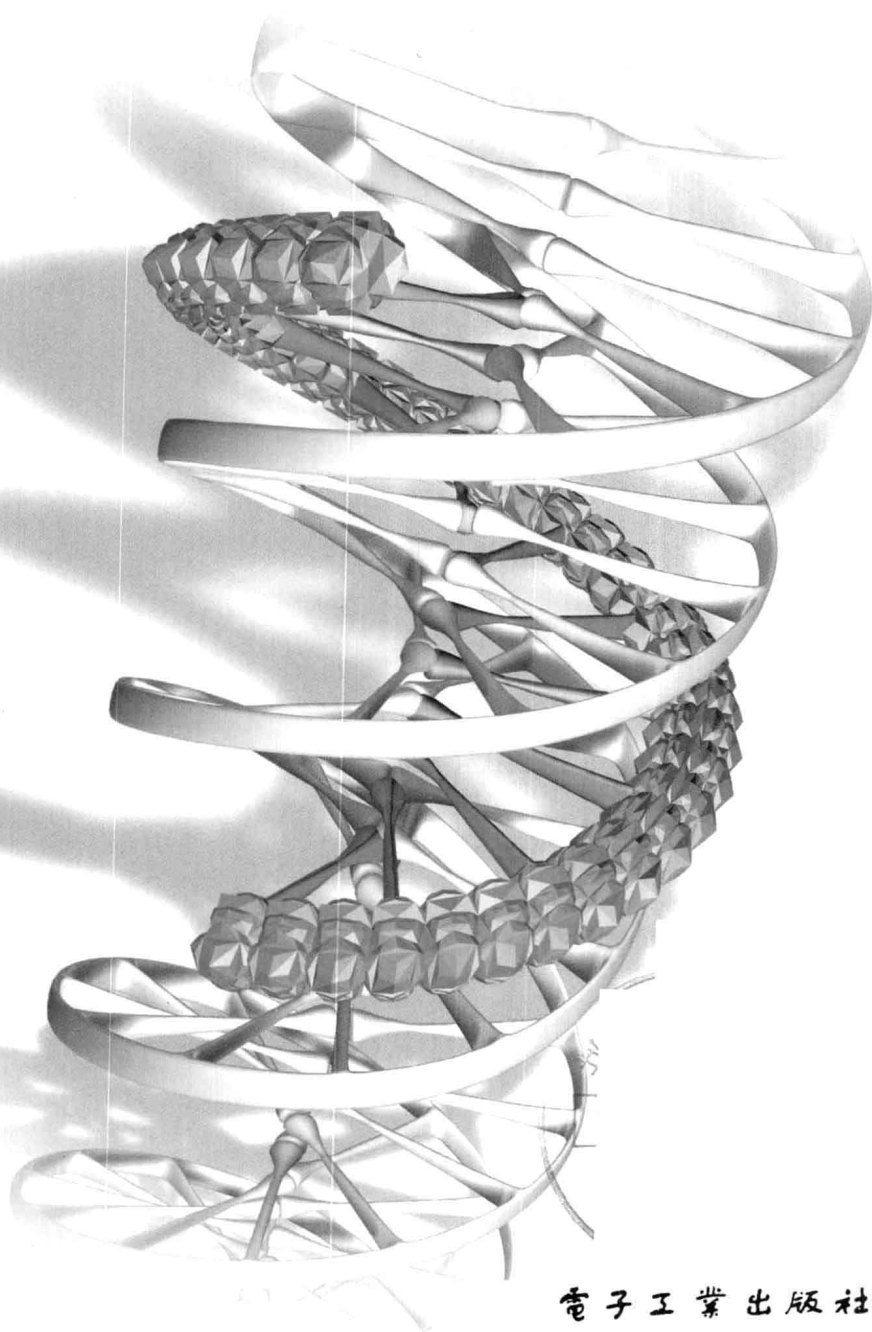
曹丽敏 陈宗周 褚 波 贺 佳
罗丽聪 罗 绮 申宁馨 虞 骏

THE FIRST
SCIENCE VIEW

第一科学视野

《环球科学》杂志社 编
飞思科普出版中心 监制

遗传与基因

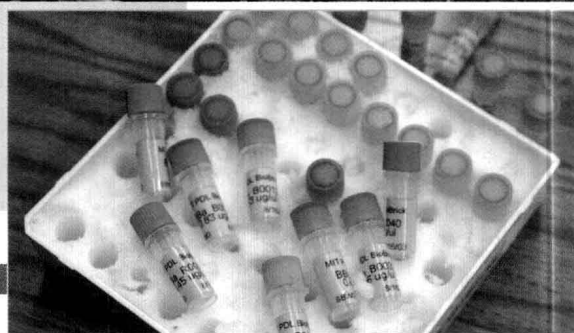


电子工业出版社
Publishing House of Electronics Industry
北京·BEIJING

目录 CONTENTS

- 006 创造没有 DNA 的生命
- 014 山中伸弥：为细胞重新编程
- 016 DNA 条形码分类物种
- 022 生命的源头
- 030 现代人身世之谜：DNA 记录人类迁徙路线
- 038 人为什么能成为人
- 044 本能来自父亲 智慧来自母亲
- 050 基因决定性格
- 054 谁决定了你的智力
- 062 谁拥有你的基因
- 070 长寿基因挑战寿命极限
- 078 沉默突变并不沉默
- 086 DNA 中的酒瘾开关
- 094 基因食谱的骗局
- 100 让霍金重新站起来
- 108 根治乳腺癌

- 116 寻找血吸虫疫苗
- 123 癌症病因的最新讨论
- 130 破译癌症密码
- 138 追击亨廷顿病
- 142 克隆技术的末日
- 144 克隆简史
- 146 会玩游戏的 DNA 计算机
- 155 1000 美元测出你的基因组
- 163 基因诊断时代呼之欲出
- 165 修复基因缺陷
- 166 DNA 揭示猫的世系图
- 174 生物学史上最著名的张冠李戴
- 177 假基因的真面目
- 184 组装生命的生物工厂



创造没有DNA的生命

肽核酸兼具蛋白质与 DNA 的特性,不仅可能制造出一类颇具潜力的新型药物,以它为基础,还可能合成出人造生命。

撰文/彼得·E·尼尔森 (Peter E. Nielsen)
翻译/赵瑾

PNA： 人造生命分子

- 十几年前,科学家合成了一种新分子,它不仅能像 DNA 一样储存遗传信息,还具有类似蛋白质的“骨架”,化学性质比普通 DNA 稳定。这类分子就是肽核酸 PNA。
- 以 PNA 为基础的药物,能与特定 DNA 或 RNA 片段结合,从而抑制或激活某些基因的活性。
- 对于希望利用化学物质制造人造生命的科学家来说,PNA 将是一个极为重要的“零件”。
- 科学家甚至猜测,类似于 PNA 的物质可能在生命起源初期发挥着重要作用。

从微小的细菌到海洋巨无霸蓝鲸,从依赖阳光的植物到地下数百米以矿物质为食的内岩生微生物 (endoliths),地球上生物物种之多,令人惊叹。但我们知道的所有生命形式在本质上是相同的:都以核酸 (即 DNA 和 RNA) 及蛋白质为基础,复制或繁殖时通常遵循“中心法则” (central dogma, DNA 转录为 mRNA, mRNA 充当合成蛋白质的模板,最后生成的蛋白质又作为组织中的重要结构分子和酶,在细胞中发挥重要的功能)。

合成与已知生命完全不同的人造

生命,一直是科学家们的梦想,因为这样就可以知道,合成新的生命形式到底能否实现,以及哪些组件才是生命体必不可少的 (这是人类探索生命本质及生命起源的一部分)。要实现这一目标,科学家就得用一种前所未有的方式,将一些能自我组织、代谢 (能源的利用)、生长、复制和进化的分子组合起来。

肽核酸 (peptide nucleic acid, PNA) 是科学家颇为关注的一种分子,它能像 DNA 和 RNA 一样储存信息,“骨架”却类似于蛋白质,比真正核酸的“糖-磷酸骨架”简单、结实。15 年前,我们研制 PNA 时,注重的是它的实际用途,并没有想过利用它来合成前所未有的生命形式。当时,我们想要设计一种药物,能作用于特定基因,抑制或增强它们的活性。从概念上看,这种药物类似于反义药物 (antisense compound) —— 能与特定 RNA 结合的短链 DNA 或 RNA 分子,可干扰疾病相关蛋白的合成。

但 PNA 的独特性质,赋予了它反义 RNA 和 DNA 都不具备的优势:既能与 DNA 结合又能与 RNA 结合,且结合能力更强,在充满酶的细胞环境中更稳定。很多研究显示,在分子生物学实验及细胞培养过程中,PNA 很适合

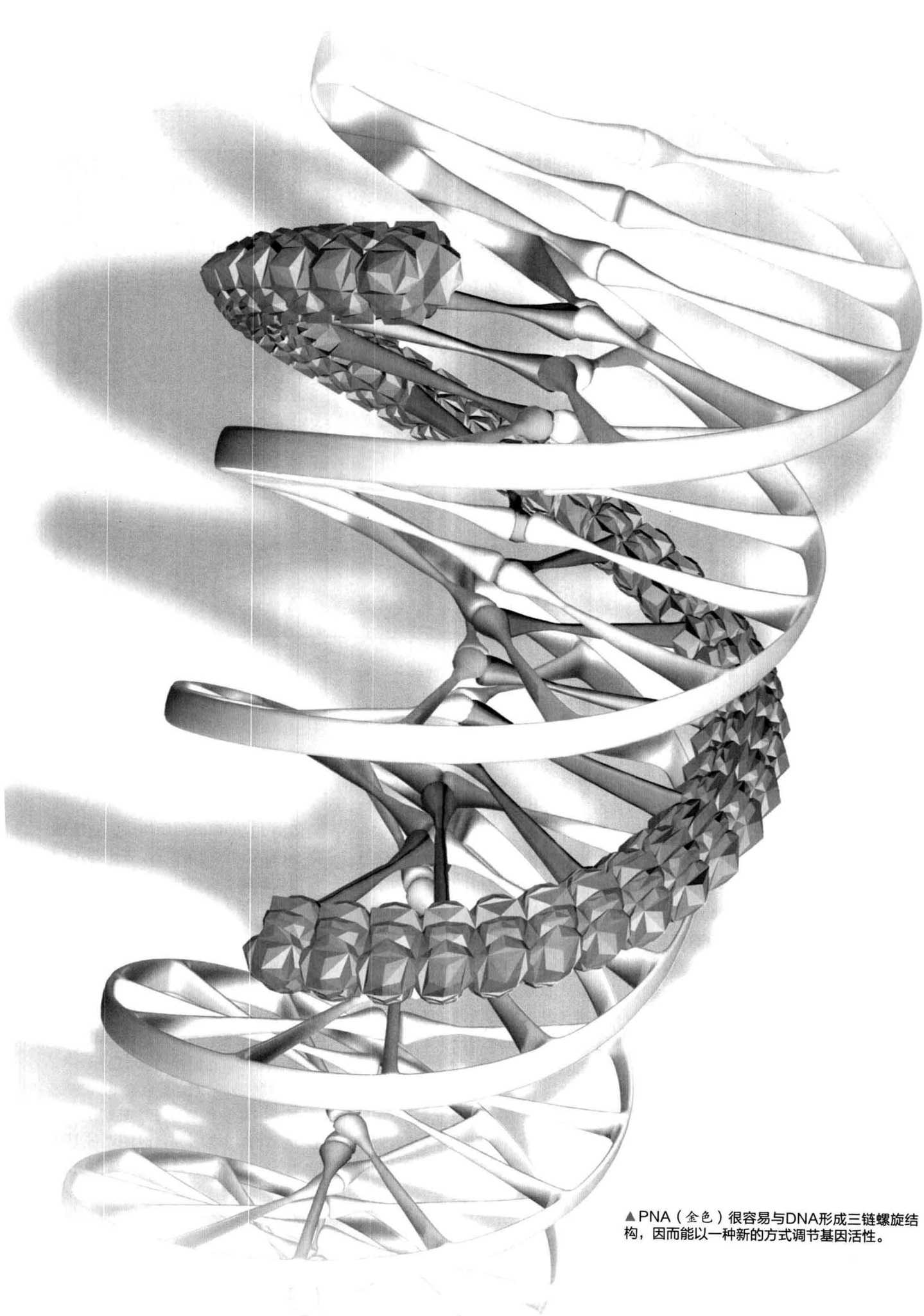
用于调节基因的表达。科学家已开始在动物实验中使用 PNA,希望将它转变成一种可从血液进入人体细胞的药物。

这种奇妙的分子不仅引起医药界的极大兴趣,更促使人们进一步思索地球生命是如何起源的。一些科学家提出,在蛋白质、DNA 和 RNA 出现之前,PNA 或一种类似分子可能是早期生命的基础。因此,忙着合成人造生命的科学家们可能不是在创造新的生命形式,而是在重建地球生命最原始的祖先。

●●● 识别双链DNA

科学家想要寻找一种能识别双链 DNA 的分子,但 DNA 的双螺旋结构却给他们制造了很大的麻烦:两条链上的碱基已经完成配对,很难再与其他分子结合了。

PNA 的故事开始于 20 世纪 90 年代初。为了制造比反义 RNA 作用范围更广的药物,我和同事迈克尔·埃格霍尔姆 (Michael Egholm)、罗尔夫·H·博格 (Rolf H. Berg)、奥勒·布哈德 (Ole Buchardt) 想要研制一种小分子,可以识别具有特定碱基序列的双链 DNA。这不是一个简单任务,给我们制造麻烦的正是众所周知的 DNA 双螺旋结构。

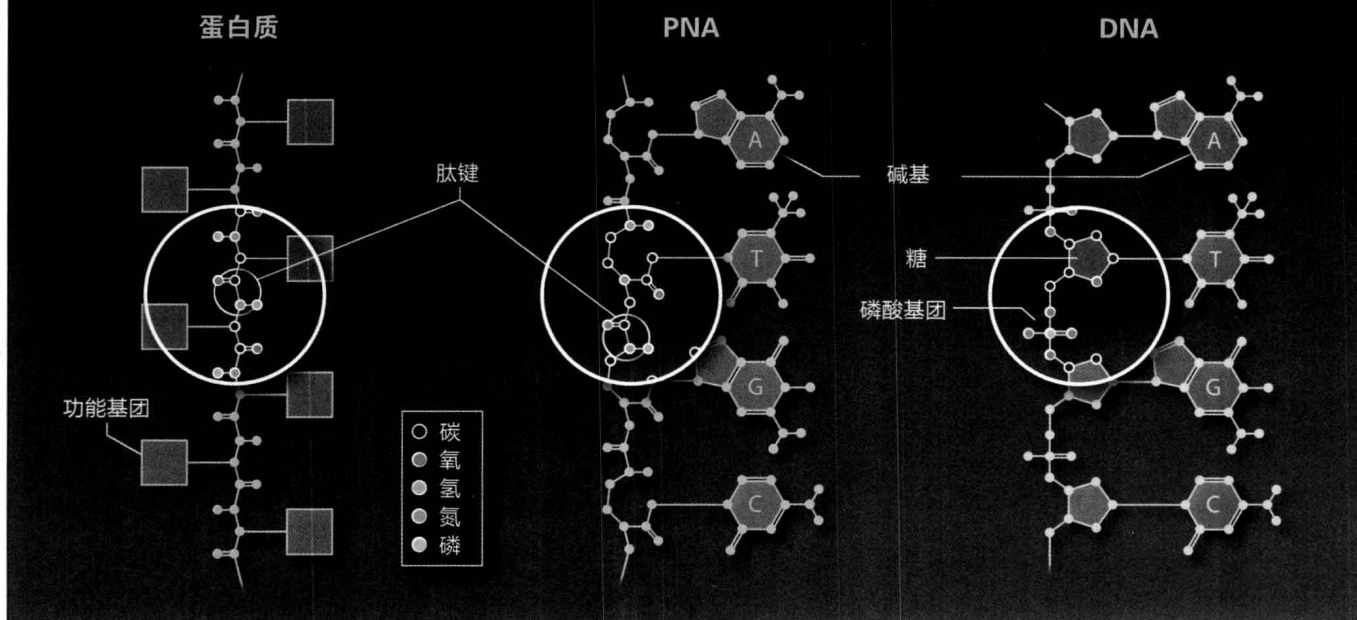


▲ PNA (金色) 很容易与DNA形成三链螺旋结构，因而能以一种新的方式调节基因活性。

► PNA : 蛋白质与 DNA 的混合体

PNA 兼具蛋白质和 DNA 的特性,它的主链与蛋白质相似,由相对简单的单元通过牢固的肽键(圆圈中的结构)相连而成,

比 DNA 携带负电荷的磷酸—糖骨架更稳定。PNA 的每个单位包含一个碱基,这又与 DNA 链类似。



胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)这4种碱基是DNA分子中的信息存储单元[在RNA分子中,胸腺嘧啶则是被分子结构类似的尿嘧啶(U)取代],它们通过氢键相连,形成DNA双螺旋中的阶梯。碱基配对遵循“沃森—克里克碱基配对原则”,即C与G配对,A与T配对(两条单链DNA上的碱基恰好可以配对,叫做碱基互补)。如果一种化合物能与具有特定碱基序列的双螺旋DNA结合,从理论上说,它就能与任何具有这段序列的基因发生反应(不管这段序列位于基因的哪条链上)。

如果化合物只是与单链DNA或

RNA结合,分子识别任务就相对简单,因为两条序列互补的核酸链通过标准的碱基配对就能相互结合。我们只要知道某个基因的序列(可以从基因库中查询),剩下的工作就很容易完成:合成与基因序列互补的分子。

然而,对于双链DNA,识别任务就没有那么容易了,因为两条链上的碱基已经完成配对,无法再与其他分子通过氢键结合了。不过,细胞中存在很多基因调控蛋白,它们可以识别双链DNA的序列,从而调控基因表达。由此可见,识别双链DNA序列并非无法完成的任务,如果我们能找到具有这种功能的分子,它就可能成为调控基因表达的药物。

基因表达分为两个阶段。首先是转录:一种特殊的酶以双链DNA中一条链为模板,合成相应的单链信使RNA(mRNA)。完成转录后,mRNA将被翻译成蛋白质——完成这一任务的是核糖体(ribosome)。核糖体由RNA和蛋白质构成,它能根据mRNA中的遗传信息,把一堆原材料(氨基酸)组装成蛋白质。反义药物正是通过与mRNA结合来阻碍翻译过程。这些药物通常是一些经过化学修饰的短小RNA或DNA分子,它们的序列经过专门设计,能识别特定mRNA。反义药物与mRNA的结合会激活某些酶,使它们分解mRNA,或者直接影响mRNA的功能。

在转录阶段,细胞会利用转录因子(一类蛋白质分子)来识别双链DNA中的特定序列,以便调控基因表达。当生物体不需要某类蛋白质时,转录因子会阻断RNA聚合酶(合成mRNA的关键酶),阻止DNA转录

本文作者

彼得·E·尼尔森是丹麦哥本哈根大学细胞与分子医学研究所生物分子识别中心(the Center for Biomolecular Recognition)的负责人。1980年,他在哥本哈根大学获得博士学位,并留校任教。

尼尔森是PNA的发明者之一,他在丹麦与其他人共同创立了两个生物技术公司(Pantheo和PNA Diagnostics),进行PNA的应用研究工作。目前,他已拥有20多项技术专利。



成 mRNA，从而抑制基因的表达。但在适当的时候，它们又会协助 RNA 聚合酶与相应的 DNA 序列结合，启动转录，激活基因表达。

虽然通过转录因子，我们了解到某些蛋白质能从 DNA 双螺旋外部识别基因序列，但在 20 世纪 90 年代，科学家不可能仅依照一段序列，就设计出能识别这段序列的蛋白分子。基因调控蛋白能识别特定 DNA 序列，不仅因为拥有合适的整体构型，而且分子表面的化学组成也利于它们与 DNA 大沟中的碱基结合（在 DNA 双螺旋表面，存在一大一小两条“沟壑”，基因调控蛋白一般与大沟中的碱基结合）。但是，蛋白质的表面结构取决于氨基酸链的折叠方式，而科学家很难精确模拟这个折叠过程。

后来，一种具有“锌指结构”的蛋白引起了科学家的注意：30 个氨基酸包裹着一个锌原子，形成了一个特殊的手指状结构。这种结构中的部分氨基酸能嵌入 DNA 的大沟，与其中的碱基结合。研究者已研制出一些人造锌指蛋白，但从目前的状况来看，即便设计一段只与较短 DNA 序列结合的氨基酸链，也很困难。

1957 年的一项发现也为我们提供了思路。当时，任职于美国国家卫生研究院的加里·费尔森菲尔德（Gary Felsenfeld）、亚历山大·里奇（Alexander Rich）和戴维·戴维斯（David Davies）共同研制出一种具有三螺旋结构的分子。在这种分子中，一条核苷酸链能以三碱基配对的方式，与双链核苷酸分子

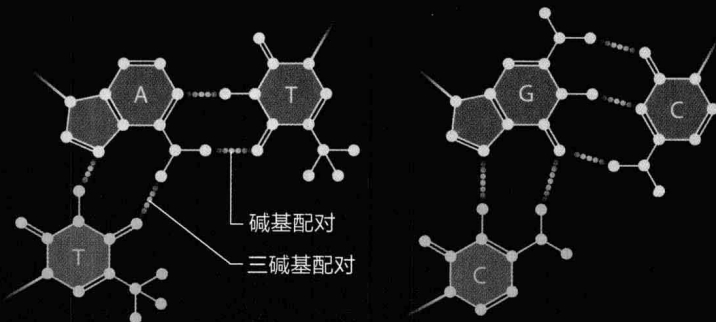
如何结合

识别 DNA

PNA 能通过两种方式与 DNA 和 RNA 结合：互补碱基配对（即如普通双链 DNA 中的碱基配对）和三碱基配对。这两种结合方式使得 PNA 可以多种方式发挥药物作用。

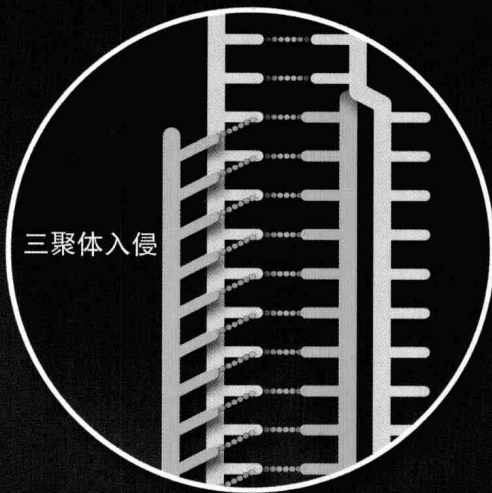
碱基配对

互补碱基配对（蓝色键）将互补碱基“A和T，G和C”连在一起，三碱基配对（绿色键）让另一个T（橘黄色，左边）与A—T碱基对相连，或是让C（有一个额外的氢键）与G—C碱基对相连。



PNA—DNA 结构

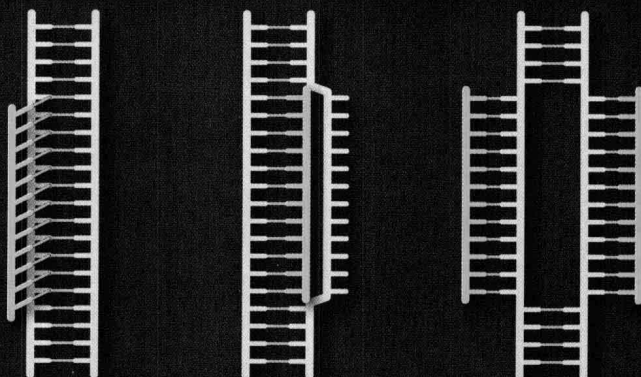
三聚体入侵是指两条 PNA 链（橘黄色）将双链 DNA 分子中的一条链取代，形成三链（三聚体）结构。这种结构特别有趣，因为它可能在细胞中引起许多有用的生物效应。



三聚体

二聚体入侵

双二聚体入侵



环球科学
小词典

三碱基配对：参与沃森—克里克碱基配对的核苷酸碱基还能形成一批额外的氢键，特别是在大沟里的功能基团，如一个质子化的 C 能和 G—C 碱基对中的 G 配对，T 和 A—T 中的 A 配对，这种非沃森—克里克碱基配对叫做三碱基配对（也叫 Hoogsteen 配对），在 DNA 转录的起始和调控上起重要作用。

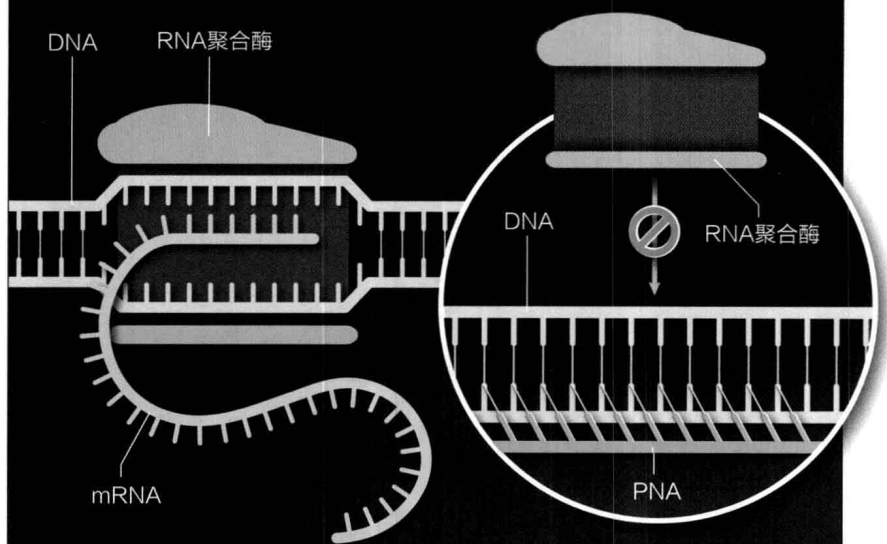
医学效应

► PNA 调控基因活性

PNA 不仅能与双链 DNA 结合，还能与 RNA 结合，这使它能够以多种方式来影响由特定基因编码的蛋白的合成。

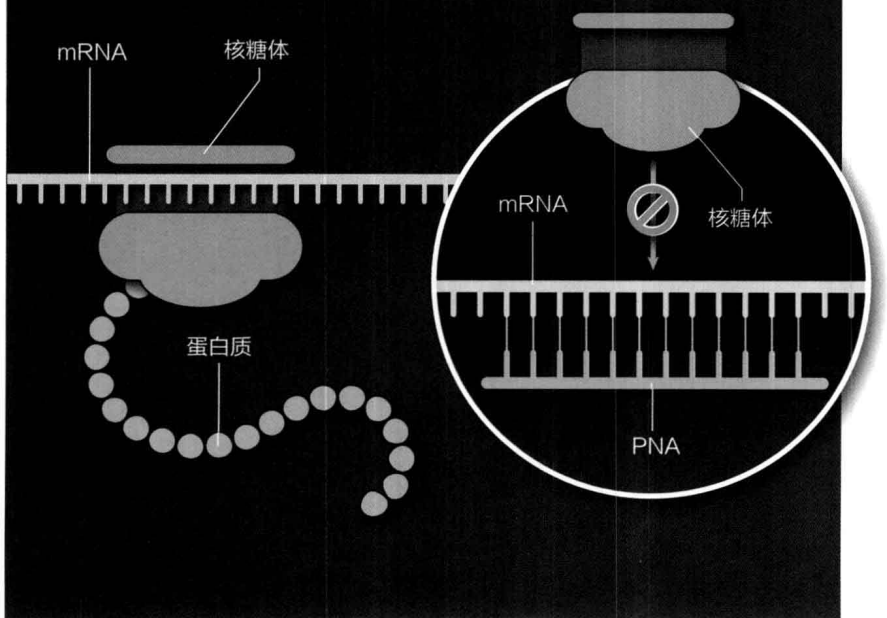
调控基因转录

在基因转录阶段，RNA聚合酶将DNA分子编码的信息转录成mRNA分子。PNA能与基因的某一部分结合，阻碍该基因的转录过程（见下图）。另外，PNA也可能通过三聚体入侵，使相应的单链DNA暴露出来，而让负责启动转录的酶更容易接近相应基因位点，从而促进基因转录。



阻止蛋白质翻译

在蛋白质合成的第二个阶段，核糖体将mRNA携带的信息翻译成氨基酸序列。PNA能通过和RNA的结合，来干扰这个过程。



的大沟结合，形成三螺旋结构（见右图）。因此，在三螺旋结构中的每一个位置，都具有由三个碱基结合成三联体。T 与 T—A 结合（即 T—A=T，其中“=”表示三碱基配对），或 C 与 G—C 结合（C—G=C）。第三条链必须是同型嘧啶链（homopyrimidine，即整条链的碱基完全由 T 或 C 组成）才能形成三螺旋结构，这是因为三碱基配对要求双螺旋链中含有 A 或 G。

1987 年，法国巴黎国家自然历史博物馆的克劳德·伊莲（Claude Hélène）和美国加州理工学院的彼得·德尔文（Peter Dervan）分别研究证实，三螺旋结构的确可用于设计能识别、并按三碱基互补原则与双链 DNA 序列结合的寡聚核苷酸（长度约为 15 个核苷酸的 DNA 链）。

●●● 入侵DNA

科学家合成出的一种奇特分子能以一种奇怪的方式入侵DNA，并与DNA形成三聚体结构。

受到三螺旋结构的启发，我们开始合成能与双螺旋 DNA 结合，且在结构和功能上不受限制的分子。具体来讲，我们想要合成的分子，不仅能与 G、A、T、C 四种碱基结合，还是中性的。通常情况下，核苷酸的分子骨架含有磷酸基团，在溶液中会带负电，如果在三螺旋的形成过程中，三条链的分子骨架都带负电，就会削弱第三条链与其他两条的结合力。

由于酰胺化合物之间的化学键与氨基酸之间的肽键相同，我们决定以酰胺化合物为基础来设计分子骨架。当时，基于肽键的合成技术已比较成熟，合成高稳定性中性分子并不难。我们设计的 PNA 分子具有一条类似多肽（即氨基酸链）的分子骨架，基本组成单元比 DNA 和 RNA 的“糖—磷酸骨架”简单得多。每一个单元都

连有一个标准碱基 (T、A、C 和 G) 或经过修饰、有特殊用途的碱基。在 PNA 分子中, 各碱基之间的间隔距离与 DNA 和 RNA 类似, 这就使 PNA 链能与 DNA、RNA 及其他 PNA 链形成非常稳定的二聚体结构, 链与链之间均通过沃森-克里克碱基配对相连。

出乎意料的是, 当我们试图用同嘧啶型 PNA 与双链 DNA 结合时, PNA 并没有结合到 DNA 的大沟处, 相反, 一条 PNA 链“侵入”了 DNA 双螺旋结构, 取代了其中一条 DNA 链的位置。紧接着, 第二条 PNA 链又以三碱基配对的方式结合上来, 形成“PNA—DNA=PNA”三聚体。同时, 被取代的那条 DNA 链则在三聚体旁边, 形成一种叫做 P—环的单链结构 (与磷酸盐结合的结构域)。

由于三聚体非常稳定性, P—环又能影响重要的生命过程 (基因转录、DNA 复制、基因修复), 这种侵入式结合能引起多种生物效应, 例如 P—环结构能启动 DNA 转录。单链环还可以用来诊断遗传疾病: 检验样本中的 DNA 时, 必须先对 DNA 进行多次复制, 而环状结构可以作为一个特殊的酶结合位点。

如果 DNA 序列和 PNA 碱基的修饰方式不同, 还会出现其他结合方式。其中, 二聚体侵入最为有趣。我们制备了两条“假互补”PNA 链——它们的碱基是互补的, 但经过修饰, 不能形成 PNA—PNA 二聚体, 但它们与 DNA 结合的能力并未被削弱, 因此, 这些 PNA 可以侵入双链 DNA, 形成两个 PNA—DNA 二聚体。相对于三聚体, 二聚体侵入的结合方式并不要求目标 DNA 具有很长一段嘌呤序列 (即 AG 序列), 只要其中含有 50% 以上的 A—T 碱基对就可以了。而且随着 G、C 碱基修饰技术的进步, 这个限制还有望进一步放宽。

通过这些结合方式, PNA 与 RNA 或 DNA 结合的效率, 甚至高

PNA 的应用前景

多项研究显示, PNA 影响生命过程的方式也许可用于治疗疾病。

美国耶鲁大学的彼得·M·格雷泽 (Peter M. Glazer) 证实, 在动物细胞中, PNA 能与 DNA 结合形成一个三聚体和一个 P—环, 从而启动一个突变基因的修复过程, 而该突变正是导致一种血液疾病——地中海贫血症的罪魁祸首。从这些研究来看, PNA 与 DNA 结合的过程, 有可能用于治疗由基因的单碱基突变或小段 DNA 缺失导致的疾病。

戴维·科里 (David Corey) 任职于美国得克萨斯大学西南医学中心。他与同事发现, 在人类的乳腺癌细胞中, 在 DNA 转录成 RNA 之前, PNA 能与 DNA 双链中的一条结合, 从而阻止转录的进行。

研究人员已制造出能抑制细菌重要基因表达的 PNA 分子, 从而达到抑制细菌生长甚至杀灭细菌的目的。这一发现可能导致一类新型抗生素的诞生, 解决细菌对现有药物的耐受问题。

于天然 DNA。因此, 具有荧光基团的 PNA 链就成为一种可用于检测特定基因的标记物。基于 PNA 的荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, 即让带有荧光标记的 PNA 与细胞或组织中的核酸结合), 就能显示特定基因序列在染色体中的位置。

●●● 药用前景

稳定、能与 DNA 或 RNA 结合的特性, 让 PNA 可能成为一种新型药物: 与特定 RNA 结合, 调控基因表达。

很多细胞培养和体外研究都证实, PNA 链能以多种方式与 DNA 结合, 抑制或激活特定基因的转录、复制或修复。其他研究还证明, 在细胞研究和一些小鼠研究中, PNA 链具有反义 RNA 的功能, 它能在蛋白质翻译阶段, 干扰目标基因的表达 (主要是阻断与 RNA 相关的生命过程)。相对而言, 执行 RNA 干扰任务的 DNA 或 RNA 链, 还需要一些酶的协助,

才能降解目标 RNA, 干扰相应基因的表达。由于 PNA 是外来物质, 不太可能得到酶类的协助——细胞中的酶无法识别外来物质, 但也正因为如此, PNA 在生物体内表现出异常的稳定性, 有更多的时间与互补 RNA 结合, 干扰它们的功能。

某些情况下, 干扰 RNA 相关过程能恢复正常蛋白的表达。2007 年, 英国牛津大学的马修·伍德 (Matthew Wood) 及其同事就证实了 PNA 具有这样的功能。他们将 PNA 注射到患有营养性肌肉萎缩的小鼠体内后, 注射部位附近肌肉中的抗肌萎缩蛋白含量开始升高 (抗肌萎缩蛋白的缺乏就是导致肌肉萎缩的原因)。PNA 可以阻止抗肌萎缩蛋白基因中的突变片段转录成 RNA, 从而消除不良突变, 同时又保证足够的蛋白质维持正常功能。

不过, PNA 和普通核酸面临一个共同的难题: 生物利用率很低。不管是 PNA 还是 RNA 或 DNA, 大部分是亲水大分子, 而细胞膜又是由疏水性磷脂膜所构成, 所以这些大分子很难进入细胞内部发挥作用。尽管 PNA 十分稳定, 却不会长时间地滞留于动物体内。由于具有亲水性, 它们会在一段时间后就会随尿液排出。在小鼠体内, PNA 总量的一半会在半小时内被排出。因此, PNA 药物何时进入临床应用, 取决于化学修饰或制药技术的进步, 以提高 PNA 的生物利用率。总的来说, 基因药物研究的主要方向就是解决药物在细胞中的传送问题, 科学家们认为, 这是取得重大医学突破的最后一道难关。

●●● 人造生命

PNA 兼具核酸和蛋白的特征与功能, 因此在科学家眼里, 它将成为人造生命的核心组件。

PNA 综合了核酸与蛋白质两种

分子的特点,既能像DNA一样储存信息,又能像酶蛋白一样作为人造细胞中的催化机器。PNA这种双重特性,激起了很多科学家的兴趣,他们想借此创造人造生命。

从很多方面来讲,科学家对RNA的研究远多于PNA。不少天然或合成的RNA分子都具有催化活性(核酶),相比之下,具有催化活性的PNA分子却还未发现。不过,就像蛋白质和RNA一样,PNA也会折叠成一定的形状(即高级结构),而这正是催化功能的基础。因此,我相信研制出具有催化活性的PNA分子是迟早的事。

通常,科学家都是以组装一系列分子的方式,来合成人造生命。在这类研究中,最先进的手段就是寻找具

有催化能力、能自我合成的RNA分子。从理论上讲,具有催化能力的RNA分子可用PNA或类似分子替代。目前,科学家已经发现了以短小核苷酸链为核心的自我催化复制体系,以及能自我复制的多肽。因此,研制一种类似的能自我复制的PNA体系并非不可能。

在生命体中,尽管基因复制体系占据核心地位,但它只是一个组成部分。生命体的本质是一个化学反应网络,各个化学反应处于一个相对稳定但又非平衡的状态,允许物质的输入和输出(见后面的文章《生命的源头》),因此对于人造生命研究的主要挑战,在于如何将自我复制体系整合到其他催化、代谢体系中,并把所有体系都“搬入”一个物理隔

间(如脂质囊泡),形成“原始细胞”(protocell)。

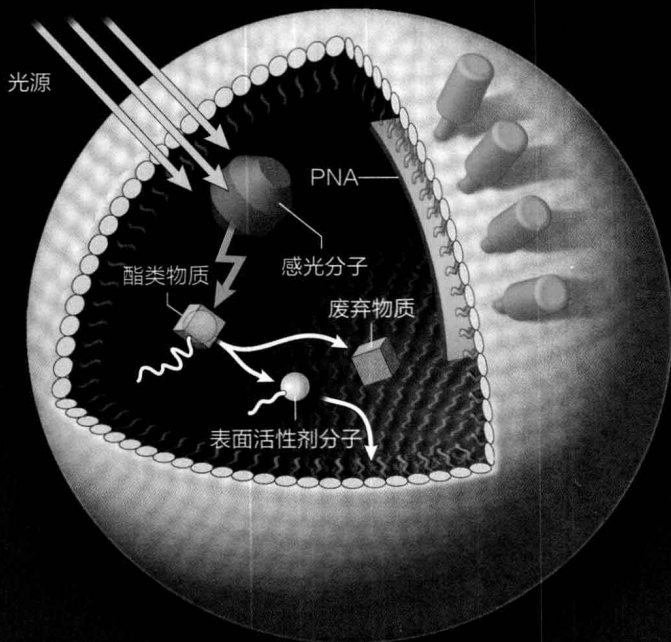
美国洛斯阿拉莫斯国家实验室的斯汀·拉斯姆森(Steen Rasmussen)和阿贡国家实验室的陈辽海(Liaohai Chen)提出了一种基于PNA的简单原始细胞设计方案(见下图):原始细胞是由表面活性剂分子(具有亲水头的脂质分子)自组装形成的球体,内部含有一些感光分子;PNA的多肽骨架上连有各种碱基,并经过进一步化学修饰,转变成了亲脂性分子,镶嵌在原始细胞表面。当受到光照时,感光分子就会吸收能量,用于制造新的表面活性剂分子;外源单链PNA也会与原始细胞表面的PNA结合,形成双链PNA,并进入细胞内部,重新分开,

异形基因

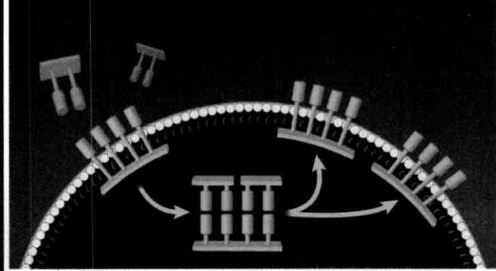
▶ 人造生命

对于想利用一系列“非生命分子”构建人造生命的科学家来说,PNA是很好的遗传信息载体,它不仅结构简单,而且比DNA、RNA稳定。在下面的构想中,PNA镶嵌在一个由表面活性剂分子自组装形成的原始细胞表面。细胞中的感光分

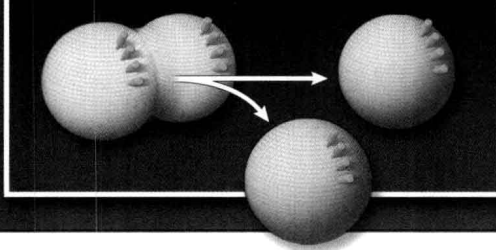
子能从入射光中吸收能量,让细胞利用酯类物质产生更多的表面活性剂分子。如果PNA也能复制,体积不断增大的原始细胞就会分裂,产生两个相对较小的细胞。通过自我构建、代谢、复制,原始细胞展现出了生命特征。



PNA的复制: 短小PNA链与原始细胞表面的PNA结合, 形成双链PNA并进入细胞内部, 然后再次分开, 出现在细胞表面。



当原始细胞体积增大, 就会变得不稳定, 并分裂成两个细胞。



出现在原始细胞表面。随着内容物越来越多,体积增大,原始细胞变得不稳定,开始自然分裂。不过,这一方案仍处于构思阶段,而且科学家们还得解决一个基本问题:双链 PNA 很稳定,如何才能让它自然分开,形成两条单链?要创造出与现有生命完全不同的人造生命,科学家们还有很长的路要走。

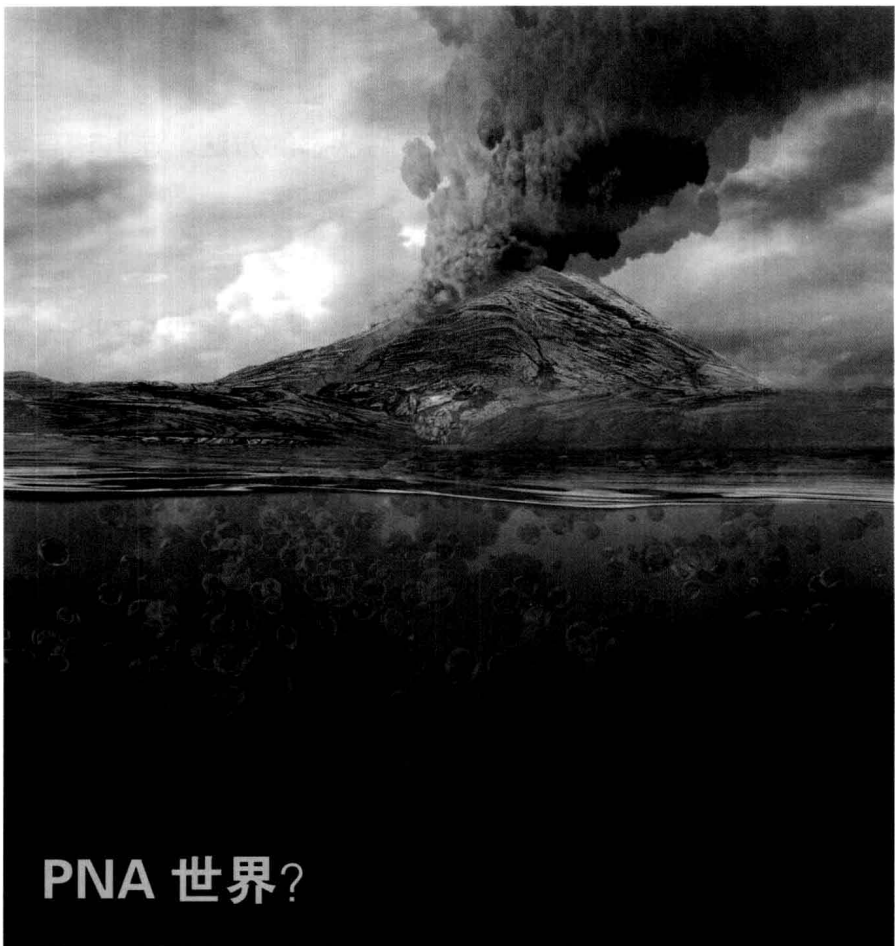
●●● 生命起源

人们通常认为,地球生命是从 RNA 开始的,但由于 RNA 在自然环境中极不稳定,科学家怀疑,在“RNA 世界”之前,可能还有一个“PNA 世界”。

合成生命体的重要目的,是为了更好了解原始生命是怎样形成的。如果从微观角度来看现代生命形式, RNA 显然比 DNA 和蛋白质更原始、更重要,它既能承载生物体的遗传信息,也能执行催化功能。由于 RNA 分子的这些特性,许多科学家都认为,在 DNA/RNA/蛋白质世界出现之前,还存在一个 PNA 世界。

但科学家不清楚的是,在原始环境下, RNA 分子(特别是 RNA 分子骨架中的核糖)到底是如何产生的。即使 RNA 分子产生了,但由于它的化学性质极不稳定,也很难在没有任何保护的情况下长时间存在,更无法在最初的生命进化中发挥重要作用。因此, PNA 作为“RNA 前世界”的生命分子就显得很合理了,因为 PNA 非常稳定,化学组成也很简单,还能承载遗传信息。

50 年前,美国科学家斯坦利·L·米勒(Stanley L. Miller)在模拟原始地球环境的情况下,进行了经典的核酸合成实验,并因该实验而名声大噪。2000 年,他又在类似的实验中合成出 PNA 分子。研究人员还发现, PNA 可通过“化学复制”,将它携带的序列信息转移给另



PNA 世界?

▲一些研究者提出,地球上最早的生命形式也许是 PNA 或类似的信息承载分子,因为这类分子的结构比 RNA 分子(人们一般认为 RNA 先于 DNA 出现)简单且更稳定。“PNA 世界”进化成“RNA 世界”后继续进化,最终形成现在以 DNA、RNA 和蛋白质为基础的生命世界。

一个 PNA 或 RNA 分子—这个过程对于“PNA 世界”以及其后的过渡性“PNA/RNA 世界”是至关重要的。当然,我们也必须承认,仅根据少量观察结果,就断定“RNA 前世界”依赖于 PNA 或类似分子似乎有些勉强。而且,我们的假说想要得到证实,先得找到具有催化活性的 PNA。

尽管 PNA 已发现了十几年,但对于这种分子,仍有很多问题需要解决: PNA 分子能否具有催化活性?什么样的体系才能够将治疗性 PNA 导入细胞?在实验室条件下,我们能否制造出以 PNA 为基础的生命形式?我相信在未来十几年内,很多问题都能得到圆满的解答。

拓…展…阅…读

Sequence-Selective Recognition of DNA by Strand Displacement with a Thymine-Substituted Polyamide. Peter E. Nielsen, Michael Egholm, Rolf H. Berg and Ole Buchardt in *Science*, Vol. 254, pages 1497-1500; December 6, 1991.

Template Switching between PNA and RNA Oligonucleotides. Christof Böhler, Peter E. Nielsen and Leslie E. Orgel in *Nature*, Vol. 376, pages 578-581; August 17, 1995.

Peptide Nucleic Acid: A Molecule with Two Identities. Peter E. Nielsen in *Accounts of Chemical Research*, Vol. 32, No. 7, pages 624-630; July 1999.

Synthesizing Life. Jack W. Szostak, David P. Bartel and P. Luigi Luisi in *Nature*, Vol. 409, pages 387-390; January 18, 2001.

Prebiotic Chemistry and the Origin of the RNA World. Leslie E. Orgel in *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 39, No. 2, pages 99-123; March/April 2004.

山中伸弥：为细胞重新编程

山中伸弥发现了让细胞回到胚胎状态的方法，这些诱导多能干细胞将在医学领域取代胚胎干细胞。

撰文/蒂姆·霍尔尼亚克 (Tim Hornyak)

翻译/贾明月

当历史学家为干细胞研究撰写编年史时，山中伸弥 (Shinya Yamanaka) 很可能是作为一个“和事佬”载入史册：这位日本科学家用一种前所未有的方式，终结了胚胎干细胞领域旷日持久的伦理之争（要获取胚胎干细胞，往往需要破坏胚胎）。2007年，两个研究小组证明，通过基因重组，人类的普通皮肤细胞可以重返干细胞状态，其中一个小组的负责人正是山中伸弥。由皮肤细胞产生的干细胞叫做诱

导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS cells)。

46岁的山中伸弥喜欢整洁，像一位军人。在日本京都大学前沿医学研究所，我看到了他的办公室：很小很简陋，但出奇的干净整洁。站在办公室里，你很难把这间屋子的主人与万众瞩目的iPS细胞联系在一起。也许在未来某一天，这间办公室会多出一枚代表科学界至高荣誉的诺贝尔奖章。山中伸弥扫视了一下自己的办公室，对我说：“就

在办公室下方10米，有一个房间我从来没有进去过，因为没有政府的许可，我无权进入。在那间屋子里，存放着日本境内唯一一个取自人类胚胎的干细胞系。”

尽管在名义上，日本政府允许使用胚胎干细胞，但在实际操作中，人类胚胎干细胞的获取和使用都受到非常严格的限制。为了获准使用胚胎干细胞，研究人员往往要花费一年时间，来办理各种申请手续。

在日本，不仅科学氛围沉闷，研究人员还受到很多规则的束缚。不过，山中伸弥却意外成为这种科学文化的受益者。最初，他只是大阪的一位整形医生。20世纪90年代中期，他决定前往美国格拉德斯通心血管疾病研究所 (Gladstone Institute of Cardiovascular Disease) 做博士后，从事小鼠癌症相关基

因的重编程研究。到那里后，山中伸弥发现美国简直就是“天堂”，不仅容易接触到胚胎干细胞系，并且经费充足，可以和很多顶尖科学家交流。而在日本，他四处碰壁。山中伸弥回忆说：“做完博士后研究回到日本时，我丧失了全部动力：资金少得可怜，优秀科学家屈指可数，我还得亲自饲养近1000只小鼠。”

他陷入绝望，险些放弃研究重回手术室。好在有两件事激励着他继续留在科学界：一封邀请函及时到来，邀请他担任日本奈良科技研究所一个小实验室的负责人；美国威斯康星大学麦迪逊分校的詹姆斯·汤姆森 (James Thomson，另一个制造iPS细胞的研究组的负责人) 分离出了第一代人类胚胎干细胞。

汤姆森分离出胚胎干细胞后，很多研究人员试图控制这些细胞，让它们分化为特定细胞类型，以替代病变或受损组织，从而改进现有医疗手段。山中伸弥说：“对于这样的研究，我们实验室根本不具备竞争力，所以我想，反其道而行之或许是条出路——不是让胚胎干细胞变成什么，而是让别的东西变成胚胎干细胞。”1997年，英国科学家伊恩·威尔穆特 (Ian Wilmut) 成功克隆出多利羊，给了他很大启发：“我们从中了解到，即使是完全分化的细胞，也能回到类似胚胎干细胞的状态，但我们同时也认为，要实现这个目标，需要漫长的研究过程——可能要花二三十年。”

然而，山中伸弥只花了不到10年时间。为了解决胚胎干细胞研究中的两个关键问题，山中伸弥变得干劲十足。一个是细胞来源问题。他曾参观过一个朋友的生殖学实验室，在显微镜下看到了早期胚胎。尽管他强调不反对利用胚胎干细胞拯救病人，但脆弱的初生生命仍打动了；另一个

► 山中伸弥



◎诱导：他利用4种基因，使体细胞回到了干细胞状态。很多科学家都为胚胎干细胞研究的种种限制感到苦恼，因此这一发现立即引起了这些科学家的浓厚兴趣。

◎困难：寻找阻止iPS细胞发生癌变的方法和替代逆转录病毒的基因载体（逆转录病毒会使iPS细胞发生突变）。