



普通高等教育“十五”国家级规划教材

基础分子生物学

Fundamental
Molecular
Biology

主编 郑用璠

高等教育出版社
Higher Education Press

B

国家级精品课程
国家级教学团队

郑用璠
罗杰

Tel: 87281960

15972012745

邮箱: jie.luo@mail.hzau.edu.cn

(来源: 分子生物学 (2007), 郑用璠)



普通高等教育“十五”国家级规划教材

基础分子生物学

Fundamental
Molecular
Biology

主编 郑用琰

高等教育出版社
Education Press



(来源：分子生物学（2007），郑用琰)

第1章 绪论

二十一世纪——生命科学世纪

(来源：不详)

1. 1. 前言

1. 2. 基本分子生物学

1. 3. 分子生物学发展的历程



(Source: Corbis/Bettmann Archive.)

中国科学院周光召在谈及世界科
学的发展趋势时说,生物
获得新的突破,下一个
工程技术将成为发展
技术产业。

将结束,回顾20世纪的
不难看出,上半个世纪,

于物理学,爱因斯坦的
物理学
个世纪
学,19
NAX
基
技术

疗方法,例如1962年以前,用于治疗
糖尿病的胰岛素,只能从猪或牛的胰
脏中提取,1978年,利用基因工程技
术人工合成胰岛素取得成功,此后不
久,科学家已能够用经过基因转移的
微生物,批量生产纯净的人工胰岛素;
用于治疗侏儒症的人体生长激素于
1979年研制成功,1983年应用于临

生研究院的科学家用基因疗法治疗一
名腺苷脱氨酶缺乏症的患儿,他们将
能分泌腺苷脱氨酶的健康基因注入患
儿体内,患儿免疫系统缺陷得到修复,
功能恢复正常,我国复旦大学遗传研
究所与长海医院合作,采用反转录病
毒基因转移技术,治疗两例血友病患
者,取得了显著疗效,长期依靠输血维

工业中的应用也引人注目,1994年
5月18日,美国联邦食品和药物管
理局正式批准应用基因工程培育
的西红柿上市销售,加州基因公司
投资2000万美元,耗时8年培育成
功的这种转基因西红柿,不易腐
烂,耐贮存和运输,可以在充分成
熟后再行采摘,所以味道特别鲜

那样,能促进儿童
元素,1992年,英
德医药蛋白公司,
一种叫“特替西”的
绵羊,这种羊的奶
一种能控制人体组
织的蛋白酶,这种蛋
存在于人体,无法

如果把当今世界上的学术论文分为生命科
学与非生命科学两类,就会发现生命科学
类占到了53%,在权威刊物如《nature》、
《science》中,这个数据达到了56%。

21世纪是生命科学的世纪

化学、环境保护等各个
的应用,但迄今为止,生
出的成就就是在医药学方
面,工程师已经掌握了基因
重组技术,因此可以在生
用基因,加入有用基因,
物,创造出新的诊断、治

制成功了基因工程 α 干扰素,并用于
临床和实现了产业化,科学家认为,基
因工程师在今后几年内,将有可能研
制出治疗免疫系统疾病、心血管疾病
和癌症等顽疾的基因工程药物,利用
生物技术开发出的新疗法也日益增
多,在治疗遗传性疾病和免疫系统疾
病方面,尤为突出,例如,美国国立卫

☆刘坚

持生命的患者,关节出血、肌肉萎缩等
症状大为改善,体内凝血因子浓度成
倍上升,凝血活性大大提高,已持续18
个月未进行输血治疗,这是迄今世界
上治疗血友病疗效最好的一例,1990
年,国际上已正式将基因疗法用于临
床,经卫生部批准,上海复旦大学遗传
研究所与长海医院的基因治疗血友

基因马铃薯种苗,这样,每年约可
避免60%—10%的损失,不但除草
剂的转基因棉花、专供织牛仔布的
蓝色棉花,具有杀虫能力的转基因
烟草均已培育成功,最近,我国科
学家利用低能离子束技术培育出
世界首例转基因水稻,利用基因重
组技术培育出花期长、能改变花色
的牵牛花,表明我国植物基因工程
已缩小了与世界水平的差距,在动

子和治疗肺气肿疾
质,今年1月,以色
功一头名为“吉蒂”
上带有人类的血液
蒂”的雌性后代所
提取出10克白蛋白
体血浆中的一种主
来治疗休克、烧伤和
国剑桥大学的科学

人类进入21世纪

事件的出现、决策的改变、观念的更新



以DNA双螺旋结构模型和“中心法则”为核心的
现代分子生物学所引发的

DNA双螺旋结构模型

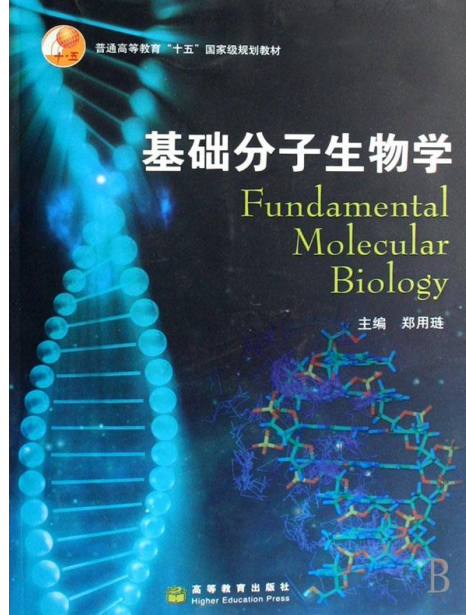


(来源：不详)

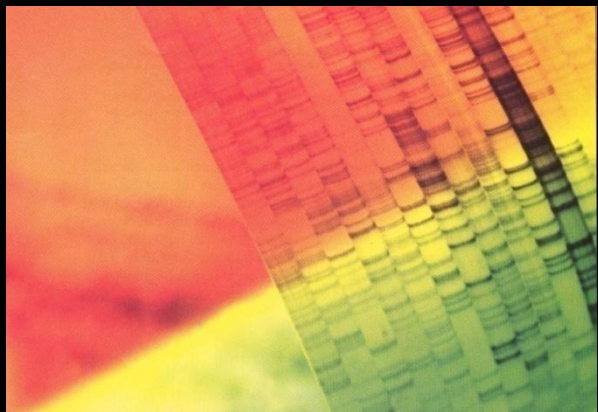
国务院常务会议原则通过

2008年9月18日

我国水稻，玉米，小麦，棉花，大豆，猪，牛，羊的转基因生物培育的重大专项计划正式启动



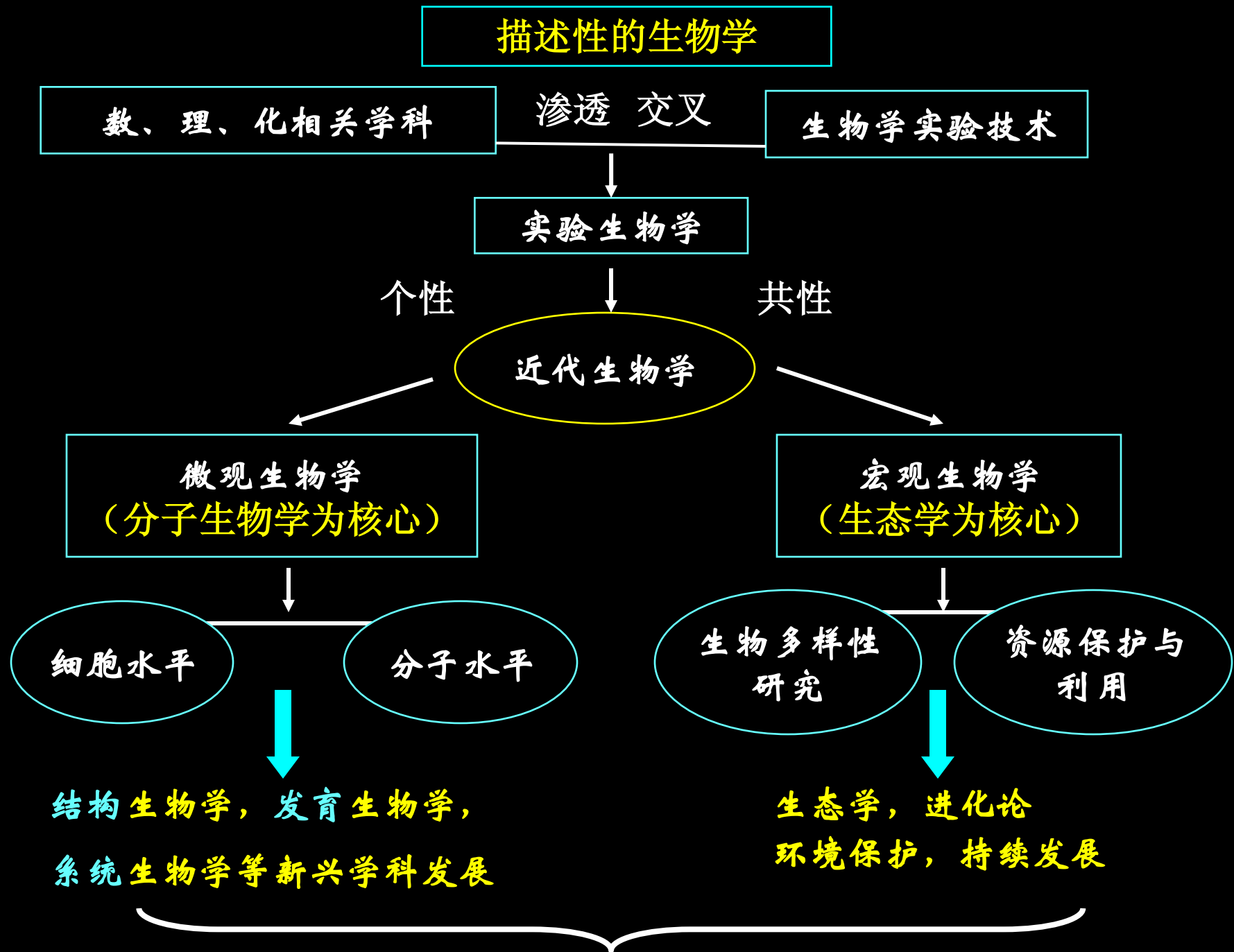
(Source:Peter Dazeley/Stone/Getty)



1.1. 现代生物学的发展



(来源：不详)





人类对生命现象的认识

20世纪

还原论
Reductionism

个体 → 染色体 → 基因 → DNA → dNt

逐步深刻认识

基因的概念

基因的本质

基因的功能



(来源：不详)

生物类群之间的本质差异? 质
生物学还原成简单的化学! 略

Maddox J. (editor of "Nature")

Is molecular biology yet a science ?

NEWS AND VIEWS

Is molecular biology yet a science?

The great successes of the past few years suggest that living processes consist of well ordered events exerted under strict control, but a few numbers would give a different and more fuzzy impression.

One can now slug off the pamphlet requirements of molecular biology, which touches everything in the life sciences and which also affects the character of research. There is now an army of people called molecular biologists whose published papers are annotated with references to whole plants and animals and which may have little to do with the questions at hand. For those people, experimental data may consist largely of what are called, in the ironic 'jargon', perhaps simply strips of filter paper allowing the comparison of the molecular weights of large molecules with those of similar materials by the sedimentation rate in which they move under the influence of an electric field. Such techniques are deliciously simple, at least in skilled hands. It is marvelous that so much continues to be learned from them.

The other side of this coin is that molecular biology ceases well on the way to becoming a largely quantitative science. The notion that science brings on measurement seems to have been diminished (although, to be fair, microspectroscopy is a measurement of a kind). For some purposes, that may not matter. If the objective is simply to tell the difference between the normal version of a gene and that which appears to be responsible for an inherited disease, then many will suffice. In a laboratory of each electrophoresis, for example, and then to determine their nucleotide sequences.

The worry is that, in the long run, strictly quantitative information such as that will not suffice. If some intracellular goal in biology is an understanding of the functioning of an entire cell, it is unthinkable that it will be attainable without the qualitative information about the abundance of the component molecular species. But it is also possible that many intracellular processes on which attention is now concentrated will not be amenable to about new quantitative information.

To what extent, for example, is the timing of the transcription of a particular gene determined by the concentration of the particular protein molecule (the 'transcription factor') that must bind to the purpose RNA polymerase before transcription can begin? And exactly how efficient are the processes by which the frame and other proteins migrate to the places in a cell where they 'belong'? If the development of an organism, the emergence of different parts is determined by the diffusion of molecular morphogens, what concentrations of them suffice for normal development?

In the biochemical economy of a cell, such questions are far from irrelevant. If, for example, the transcription of a gene requires a protein specific to that gene, and then the formation of a complex between that protein and suitably placed molecule of RNA polymerase, it is improbable that the pre-synthesis of a single molecular copy of the initiation factor will suffice. But the synthesis of more than a single molecule may be, strictly speaking, a waste of free energy. Is it not crucial to the understanding of the cell to know how local is the initial inefficiency?

In those bacterial systems in which cells are spontaneously transformed from one form into another, it seems that the accumulation of the transcription factor necessary to transcribe the genes active in the stage may also be the trigger for the transition to the next stage. The relationships between the regulatory processes concerned are intricate and, at their own way, elegant. But those concerned with them seem generally to be more excited by the indications than with the definition of what concentration of this or that element of the regulatory apparatus is needed for orderly development.

That is not only unfortunate in its own right, but part of the reason why I am seeking explanations of, say, the arrest in cell division persistently lasts for qualitative triggers when quantitative triggers — such as the accumulation of unwanted products of aneuploid stages — may be a large part of the answer. More generally, a greater concern for the quantitative features of gene control might show light on phenomena such as that in which children produce both fetal and adult haemoglobin for some months after birth, which could well be relevant to the understanding of anaemia.

Curiously enough, even when molecular biology derives from fields in which there is a strong tradition of measurement, and especially for example, attempts to make arguments quantitative appear to be neglected. It is true, it is possible, using standard thermodynamic arguments, to rate the molecular potentials in a neuron to the ratio of the concentration of potassium and other ions inside and outside the cell, but what does that imply for the rate at which such a cell must generate ATP so as to maintain the polarized state, let alone to recover from depolarization? The sums can, obviously, be done, but are their indications explored?

Even the textbooks are not enlightening. For instance, *Molecular Biology of the Cell* (Alberts et al.) and *Molecular Cell Biology* (Darnell, Lodish and Baltimore) have impeccable accounts of how mitochondria convert the energy of the respiratory cycle into ATP by maintaining a gradient of hydrogen ions across the inner membrane, but neither goes so far as to describe even back-of-the-envelope calculations to suggest what quantities and concentrations may be involved.

There are two important consequences of the neglect of quantitative considerations in molecular biology, one of which is psychological. So long as people search for (and continue to find) qualitative explanations for phenomena in molecular biology, they will give credence to the view that the average cell is just a box filled with molecular switches that exist to be turned off and on as be appropriate molecular activators make their appearance in some predetermined sequence. That helps to give the impression that the reductionist agenda would make the description of living things neatly cut and dried, which could not be further from the truth.

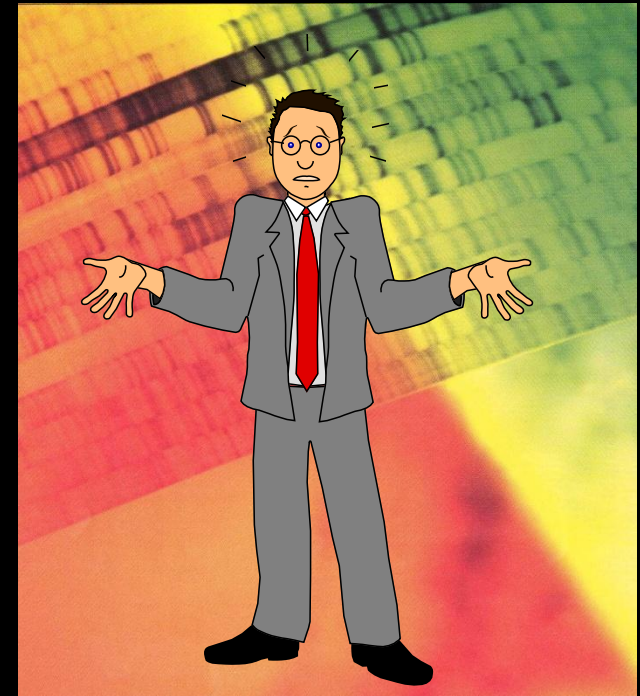
Very seriously, the neglect of quantitative considerations may well be a recipe for overlooking problems inherently of great importance. Biochemistry is different as the search for the origin of life and the understanding of the dynamics of the secretory mechanism in cells require not just the knowledge of what molecular processes are occupationally possible but also some understanding of the concentrations in which participating chemical species are likely to be found. And there is every likelihood that, then, the dynamics of these processes would significantly limit the range of what is otherwise possible.

No should molecular biologists mind their ways, resurrecting the Law of Mass Action more conspicuously by its absence from what they publish? That would be to ask too much when there is so much to be learned from qualitative relationships. But it would be a worthwhile precaution against the quantitative days that lie ahead that people should make sure that published data are available in a quantitative interpretation by those who have the zeal for that. Astonishing, one, that is far from true.

John Maddox

NATURE • VOL. 335 • 18 JANUARY 1992

Nature 1992 (335): 201

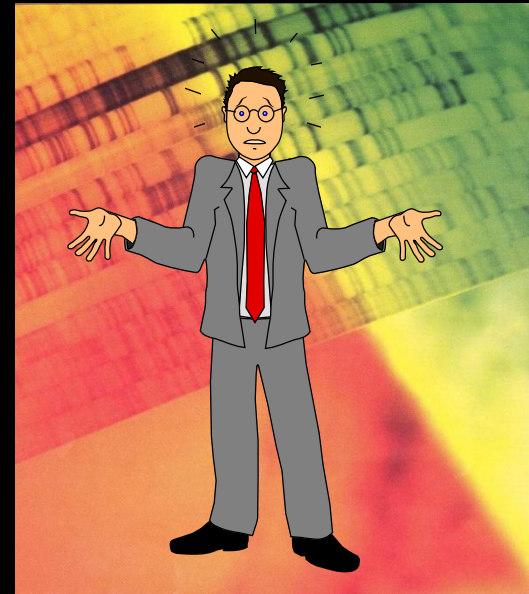


Maddox J. (main editor of “Nature”)

Is molecular biology yet a science ?

Nature 1992 (335): 201

There is now army of people
现在有那么一群叫做分子生
called molecular biologists whose
物学家的人，他们的文章
published papers are innocent of
参考文献的人，他们的文章
references to whole plants and
无视整体的植物与动物
animals and which may have little
也很少言及生理学。对于这
to say about their physiology
些人来说，实验资料大部
either. For these people,
分来自所谓凝胶 called, in the
experimental data may consist
largely of what are called, in the
trade, 'gels'



(Source: Peter Dazeley/Stone/Getty)



人类对生命现象的认识

21世纪

整体论 holism



揭示生命的奥秘

“组学” → “系统生物学”



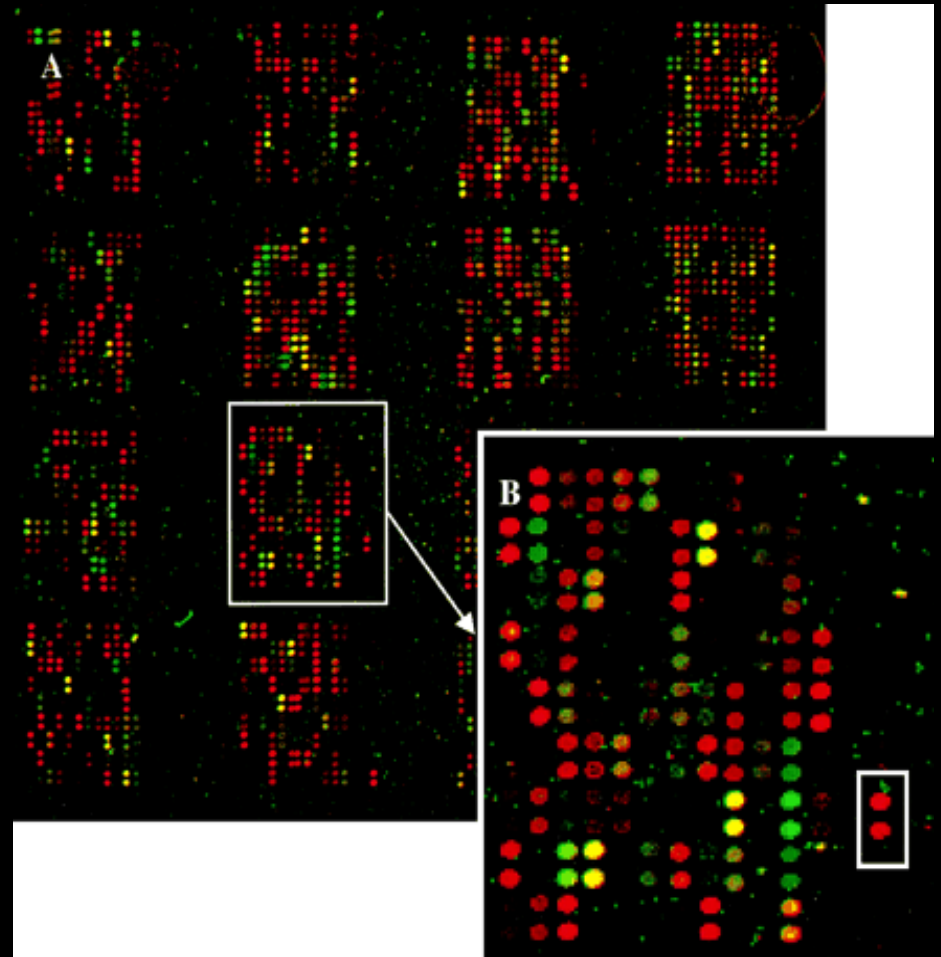
Genome=Gene+ome

(Source:Peter Dazeley/Stone/Getty)



Transcriptome =
Transcript+ome

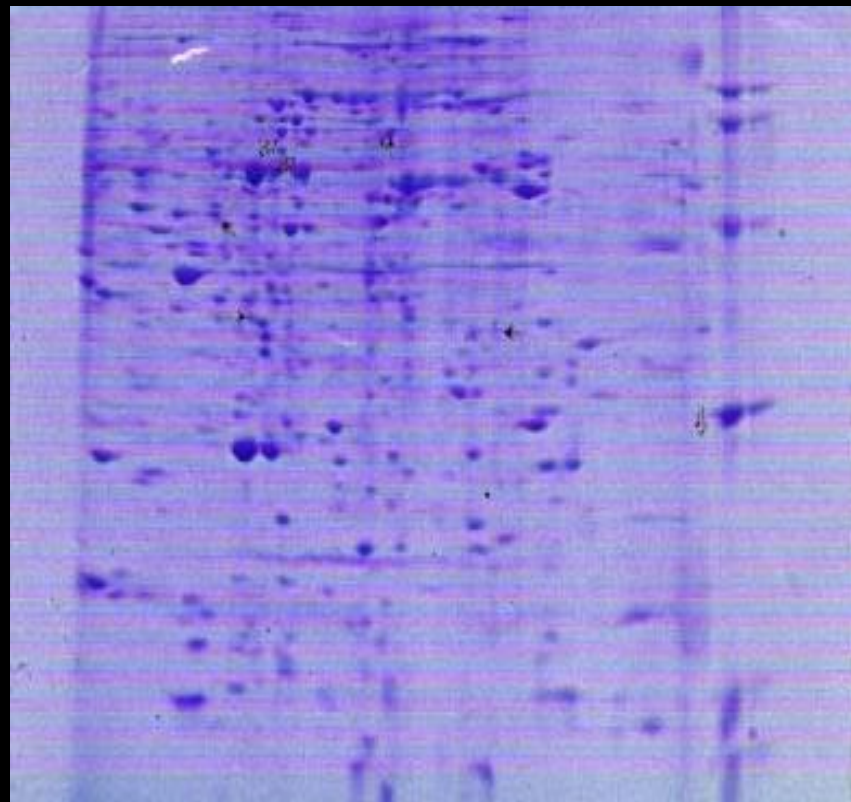
(non-coding RNA、
Small RNA)



Protein+ome



Proteome

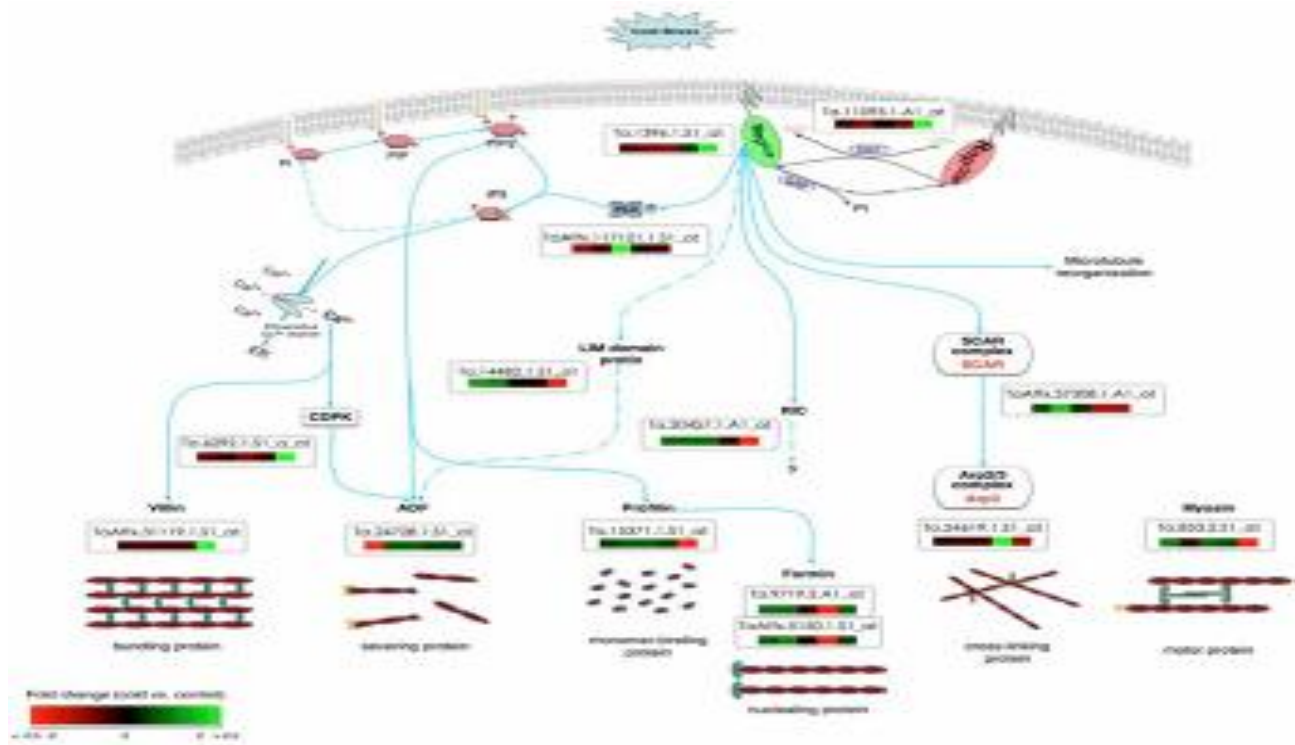


(来源：不详)

Metabolism + ome



Metabolome



21世纪生命科学发展的重要态势

- 对生命现象的认识从单基因水平向全基因组整体水平发展
- 现代生命科学研究理论与技术从较长期的积累走向应用

1.2. 分子生物学的概念

What is Molecular Biology ?

What is Molecular biology ?

The term has more than one definition

Define broadly;

understand biological phenomena in molecular terms

(difficult to distinguish from biochemistry)

Define restrictively;

**study of gene structure and their activities at
molecular level**

Gene concept

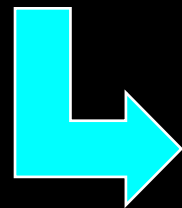
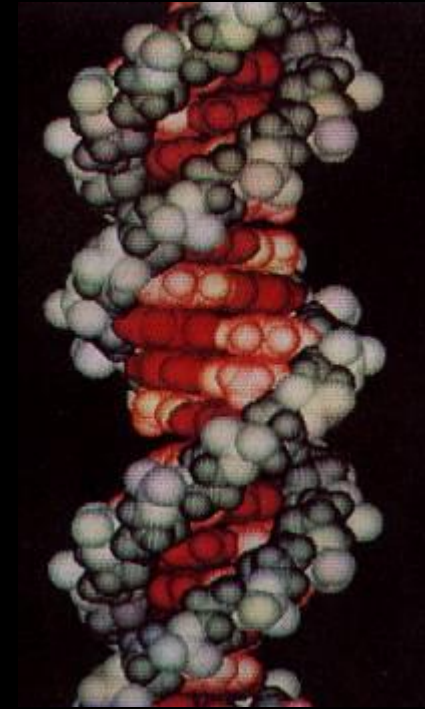
Gene structure

Gene replication

Gene expression

Gene recombination

Gene mutation



Molecular Biology of Gene

(来源：不详)

What is the gene? Basic property

Replication

Expression

Mutation

DNA Double Helix model



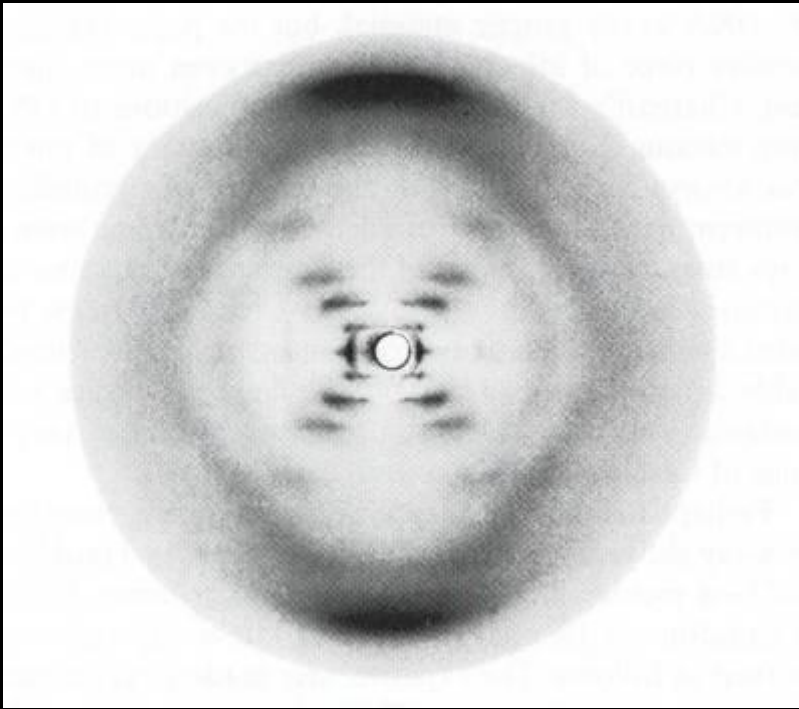
Source: Corbis/Bettmann Archive



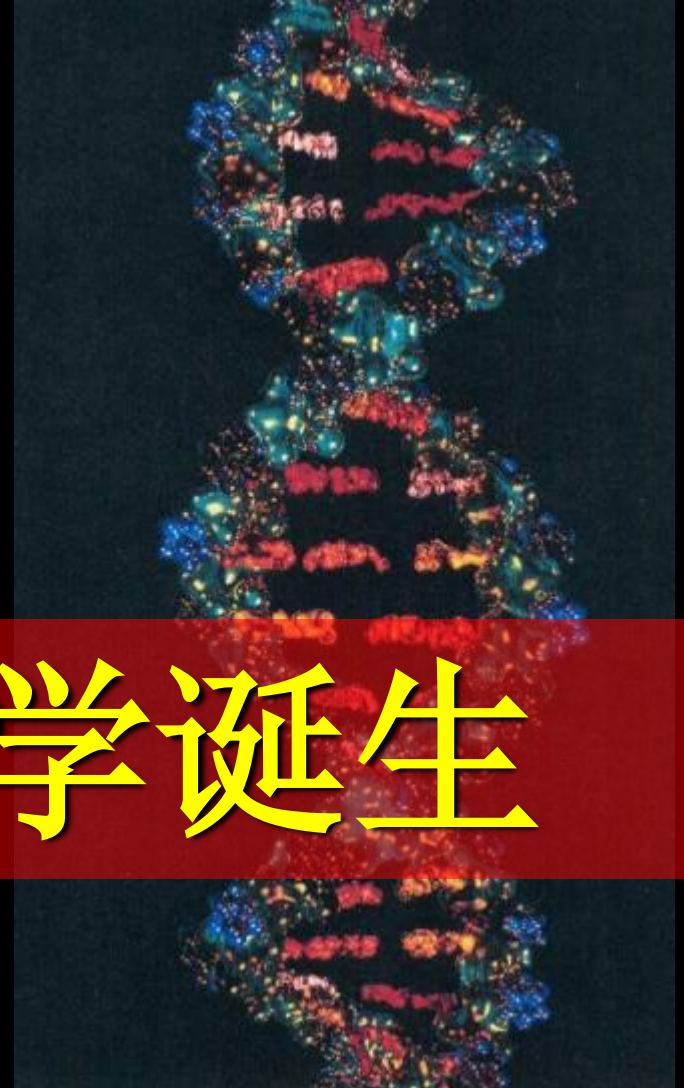
1953

J. Watson and F. Crick

(Source: Corbis/Bettmann Archive.)



Source: Courtesy Professor M.H.F. Wilkins, Biophysics Dept., King's College, London



分子生物学诞生

(Source: Douglas Structures/Stone/Getty.)

分子生物学研究领域共同遵循

三大基本原则

Crick.... 我本人的思想是基于两个基本原理，
序列假说（sequence hypothesis）
中心法则（central dogma）...

sequence hypothesis :

核酸片段的特异性完全由其碱基序列所决定，
而且这种序列是某一蛋白质氨基酸序列的密码

central dogma :

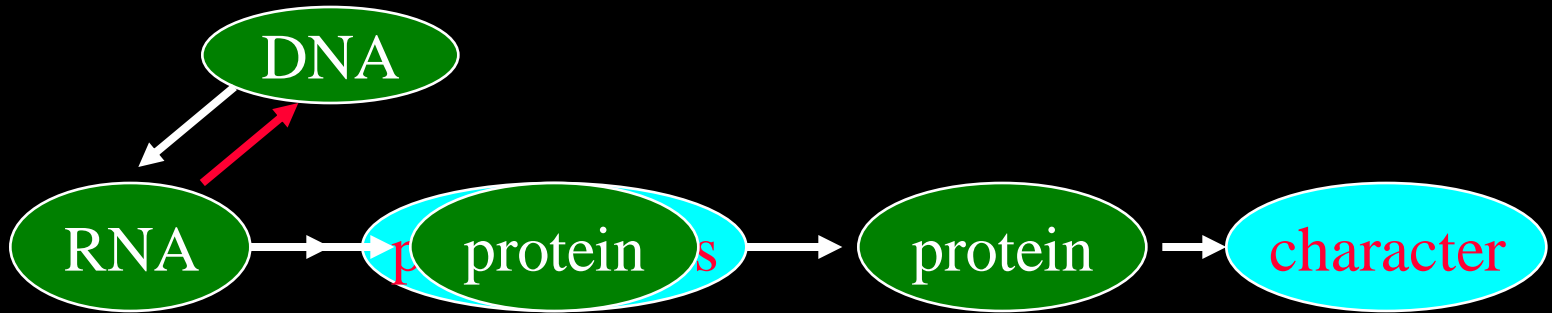
信息一旦进入蛋白质，它就不可能再输出

分子生物学的三大原则

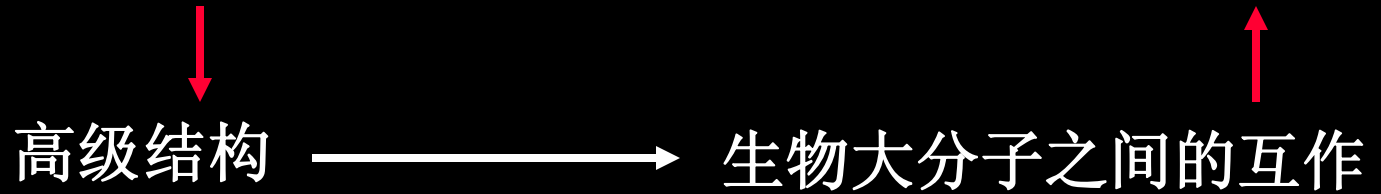
★ 构成生物大分子的单体是相同的

共同的核酸语言 (Nt) 共同的蛋白质语言 (aa)

★ 生物遗传信息的表达的中心法则相同



★ 生物大分子单体的排列（核苷酸，氨基酸）→ 个性



分子生物学的三大原则

★ 构成生物大分子的单体是相同的

基因的结构

★ 生物遗传信息的表达的中心法则相同

基因的复制与表达

★ 生物大分子单体的排列（核苷酸，氨基酸）→ 一个性

基因的表达调控

来自生物类不同专业的学生的共同理论基础！

分子生物学研究领域的

三大主要领域

分子生物学研究的三大主要领域

生物大分子的**结构与功能**

生物大分子之间的**互作**

DNA—protein

Hormone—receptor

Enzyme--substrate

狭义的分子生物学

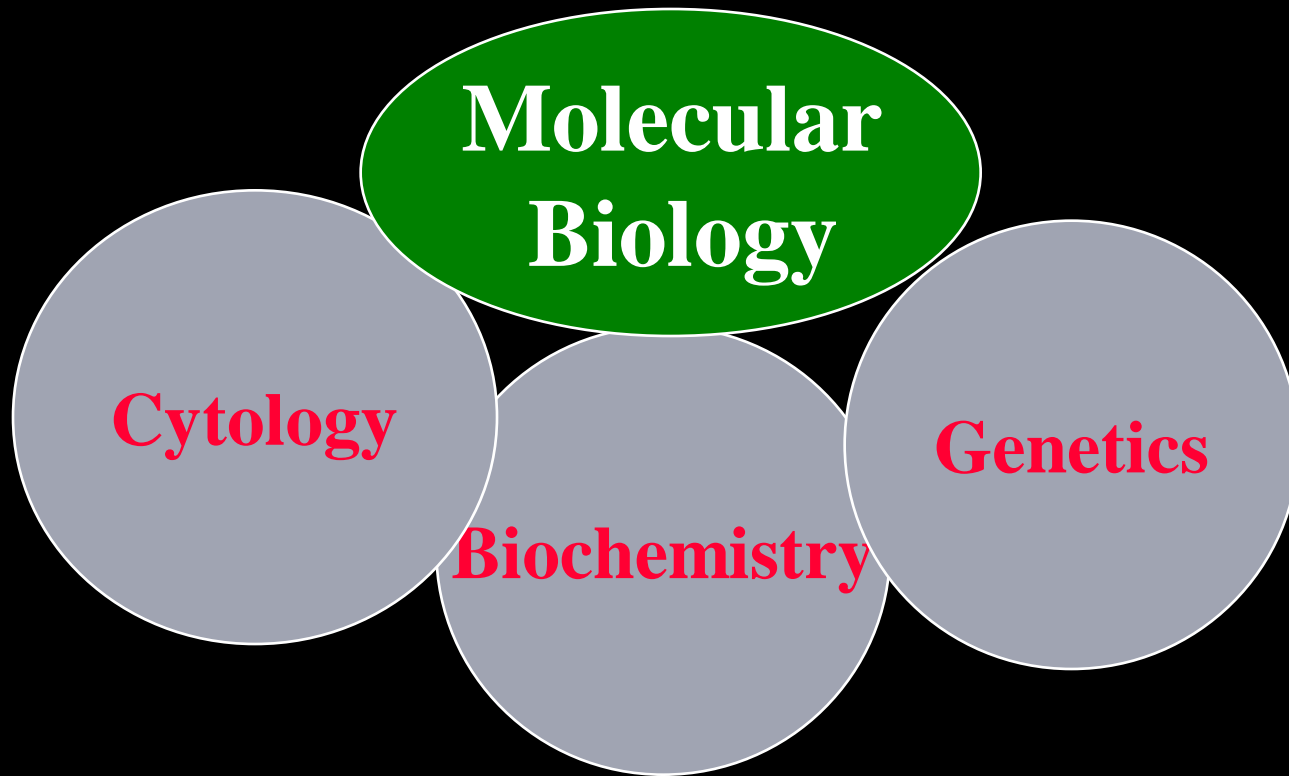
生物技术理论
与应用

结构生物学

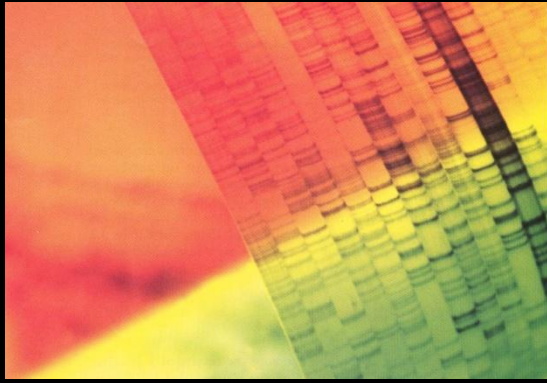
基因的概念
基因的结构
基因的复制
基因的表达
基因的重组
基因的突变

基因工程
细胞工程
酶工程
发酵工程
蛋白质工程

分子生物学的 三大支撑学科



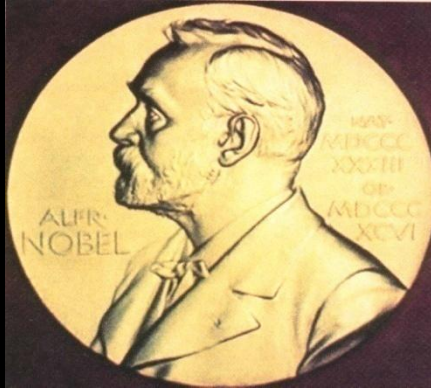
研究细胞的结构与功能的**细胞学**
研究基因的遗传与变异的**遗传学**
研究活性物质代谢规律的**生物化学**



1.3. 分子生物学发展的历程

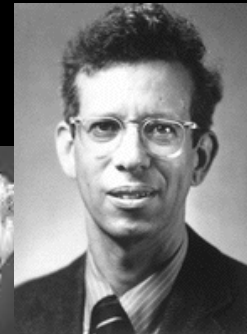
MILESTONE

(Source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes)



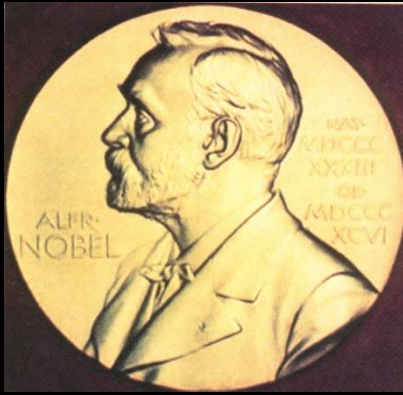
Nobel medal

Half a pound of 23-karat gold. 2.5 inches across



近半个世纪以来

(Source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes)



近半个世纪以来

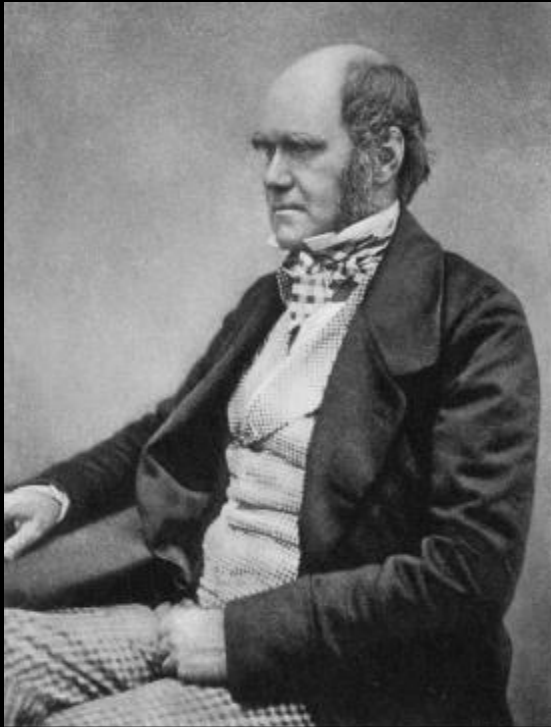
1.3.1.

“创世说”的动摇

进化论

物竞天择 自然选择
适者生存 生存竞争

“物种起源”



1859 Charles Darwin

从根基上动摇
了上帝创造万
物的“创世说”

1.3.2.

**分子生物学支
撑学科的崛起**

1839-1847

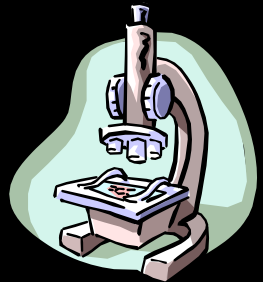
Matthias Schleiden & Theodor Schwann

身世不同 志同道合

- 生物体由细胞组成
- 所有组织的最基本单元---形状相似，高度分化的细胞
- 细胞的发生与形成是生物界普遍和永久的规律



Cytology



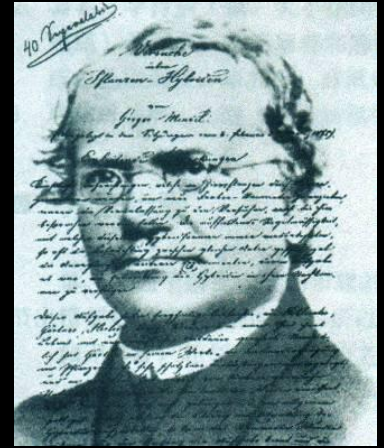
“进化论” + “细胞学”

观察、比较、鉴定
的描述性生物学

实验性的生命科学

遗传因子假说

(Hypothesis of the inherited factor G. J. Mendel 1866.)

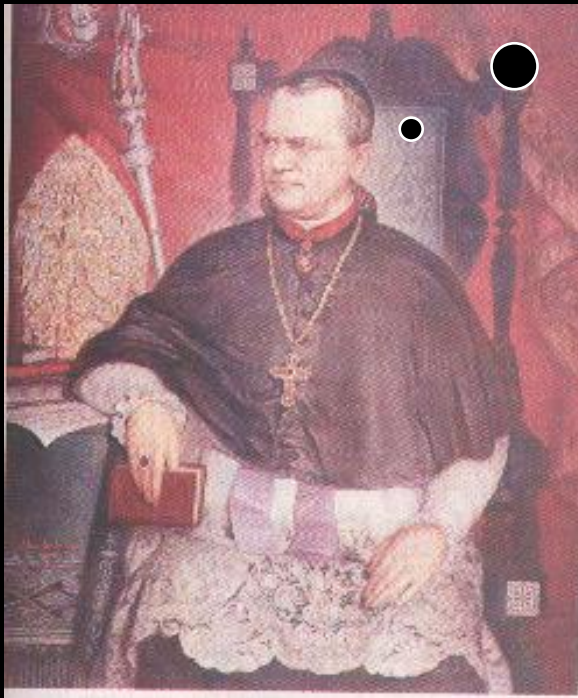


(Source:http://es.wikipedia.org/wiki/Gregor_Mendel)

- 生物性状由遗传因子控制
- 亲代传给子代的是遗传因子(A,a....)
- 遗传因子在体细胞内成双(AA,aa)
在生殖细胞内为单 (A,a)
- 杂合子体细胞内具有成双的遗传因子(Aa)
- 等位的遗传因子独立分离
- 非等位遗传因子间自由组合地分配到配子中

(Source:Holt Studios international (Nigel Cattlin)/Photo Researchers,Inc)

等着瞧吧，
我的时代总有一天会来临



Gregor Mendel 1822-1884

Mendel临终前说：

(来源：分子生物学（2007），郑用琰，第18页)



1933

Thomas Hunt Morgan

"for his discoveries concerning the role played by the Chromosome in heredity , demonstrated that genes are on the chromosome"

(Source:National Library of Medicine)

早期的遗传学家们研究基因

Forward Genetics

在不知基因化学本质的前提下

分析突变体在世代间的传递规律
研究基因的特性和染色体的定位
描述基因突变和染色体变异效应

遗传学是依靠逻辑分析的
推理性科学

二十世纪中叶的遗传学家们不再满足于基因的抽象观念
将研究的前沿聚焦到揭示基因的本质和它们的作用机制

Biochemistry的双重使命：

分析细胞的组成成分（静态生化）

研究物质的代谢规律（动态生化）

十九世纪末到二十世纪初 生物化学的重要发展时期

- 组成蛋白质的20种基本氨基酸被揭示
- 蛋白质中连接氨基酸的“肽键”被证实
- 糖酵解途径、尿素循环、三羧酸循环的发现
- “pH”概念，“缓冲”系统，“胶体”理论
- 大分子之间以氢键和离子键互作重要性的揭示

The Nobel Prize in Chemistry 1946



James Batcheller Sumner

Cornell University

(Source: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1946/sumner.html)

**"for his discovery
that enzymes can
be crystallized"**



John Howard Northrop

Rockefeller Institute USA

(Source http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1946/northrop.)

**"for their preparation
of enzymes and
virus proteins in a
pure form"**



Wendell Meredith Stanley

Rockefeller Institute USA

(Source http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1946/stanley.)

The Nobel Prize in Chemistry 1958



Frederick Sanger

(Source http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1958/)

"for his work on the **structure of proteins**, especially that of insulin"



1958 J. Lederberg (33y)

Phage transduction

(来源：不详)

The Nobel Prize 1959



S. Ochoa (54y)

**Rich phosphate bonds
of ATP --- Energy**



A. Kornberg (41y)

**Isolation of
DNA polymerase I**
2007.10.26日晚病逝，
享年89岁

(Source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1959/)



研究遗传物质—基因的本质
理解基因调控生化代谢过程

遗传学和生物化学是
分子生物学发展的根基
分子生物学是遗传学和
生物化学融合的结果

1.3.3.

**分子生物学史的
第一个重要发现**

One gene — One enzyme

1941年，George Beadle和Edward Tatum

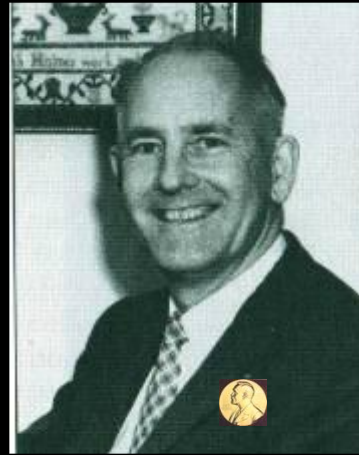
提出的“一个基因一个酶”的假说

(获得1958年Nobel奖)

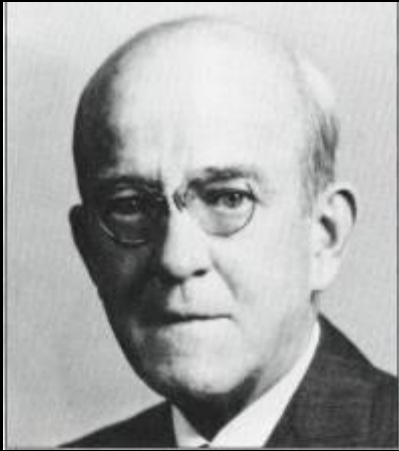
说明了基因的生化作用本质是控制酶的合成

(Source:AP/Wide World Photos)

生物化学和遗传学之间的联合迈出的第一步，也是分子生物学的第一个重要发现



G. Beadle & E. Tatum



分子生物学领
域里的孟德尔

(Source:National Academy of Sciences)

1.3.4.

奥斯瓦德 埃弗里

Oswald Avery

的历史贡献

1948. retired, The Nobel committee has been criticized for not recognizing Avery's achievement before his death (1877-1955)

1928-1944

进行16年的肺炎链球菌遗传转化研究

证明DNA是转化因子

The lifelong pity was due to.....

科学家对核酸的了解还知之甚少

DNA分子的功能也就更不为人知

蛋白质可能是遗传专一性的决定分子

DNase失活实验中未能完全排除对蛋白酶的失活

第一个动摇了“蛋白质是基因”的理念
奠定了“DNA是遗传物质”的理论基础

尽管Avery的实验
未引起概念的革命

但他的研究工作引起了**Erwin Chargaff**的极大兴趣
为提出DNA双螺旋结构模型起到了非常重要的作用

1952年（8年后）

M. Delbruck, S.E. Luria, A. Hershey

对噬菌体繁殖过程开展了深入的研究

证明了DNA是主要的遗传物质

Hershey



Delbruck



Luria



(source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1969/hershey-photo.html)

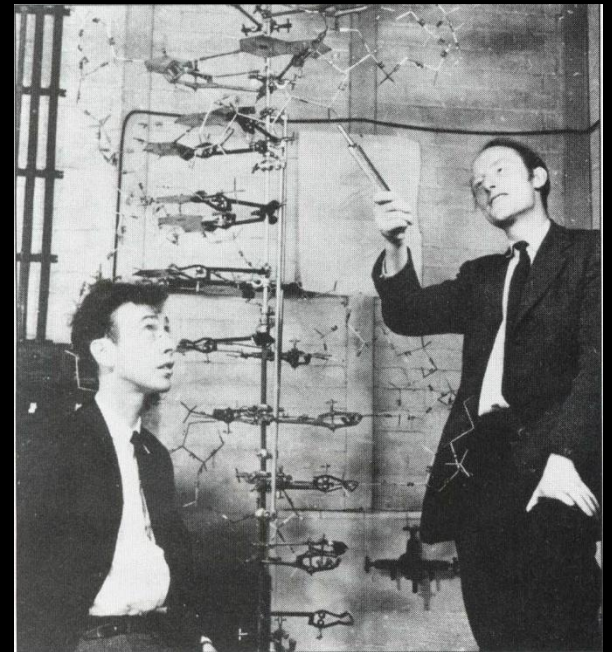
1969 Nobel medal

D.H.L成功的因素

- 人们已经认识到DNA可能在遗传过程中重要作用
- 他们的科学论文几乎与Watson, Crick的论文同时发表，从而得到了媒体的广泛宣传
- O. Avery是孤立的研究者，较少参加学术交流与科学讨论，研究结果未能引起人们的注意
- D.H.L.的结果通过“噬菌体研究组”的学术关系和网络得到了迅速的传播和广泛的理解

1.3.5.

DNA双螺旋结构的揭示



(Source: Corbis/Bettmann Archive.)

分子生物学的重要里程碑

1951. James Watson

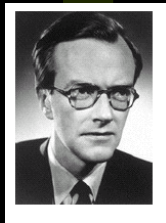
(Luria的第一个研究生 23y)

丹麦 哥本哈根 Kalckar Lab.

Post-Do

访问意大利的那不勒斯动物研究所时
King's Lab. London Univ.

Maurice Wilkins



35y

23y

Francis Crick

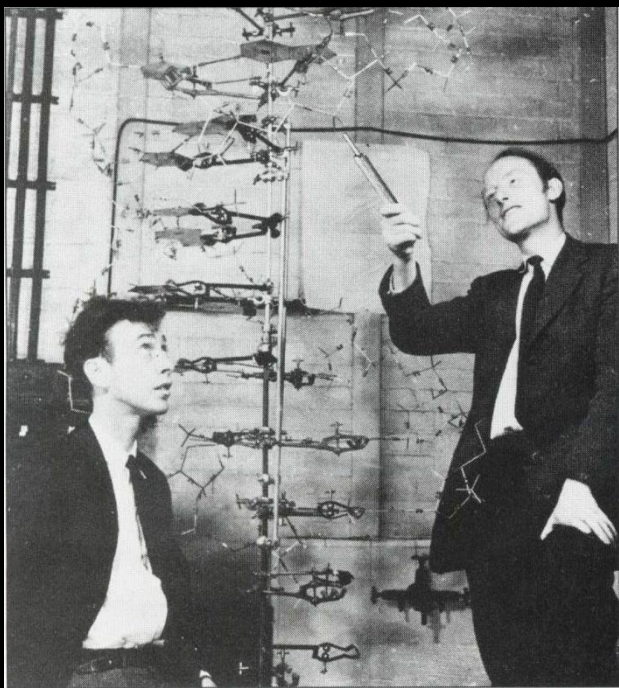
James Watson

1951 Cavendish Lab.

Cambridge University UK

(Source:Corbis/Bettmann Archive.)

性格不同，专业互补
紧密合作，锁定目标



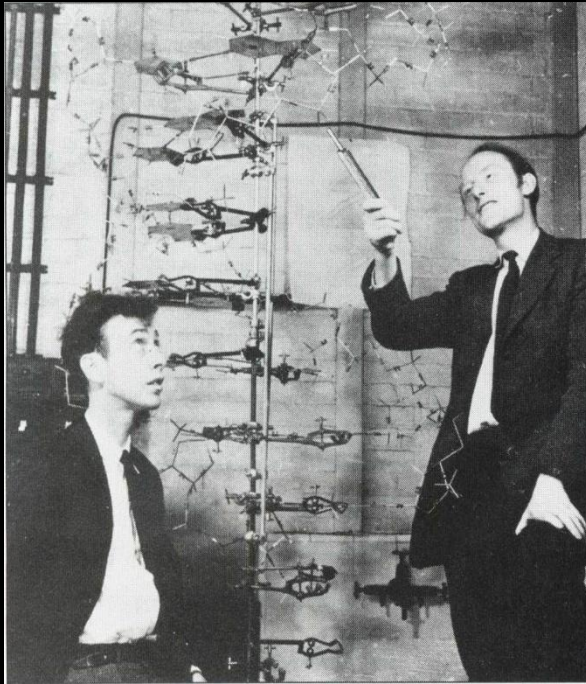
在确定DNA分子结构的研究中，没有用DNA分子做任何一个实验！

开创了一种研究风格

“对文章和实验进行讨论交流是重中之重，理论和讨论比实验和观察更为重要”。

“研究与讨论，分析与推论是建立在大量实验数据和科学论文的基础上的”

性格不同，专业互补
紧密合作，锁定目标



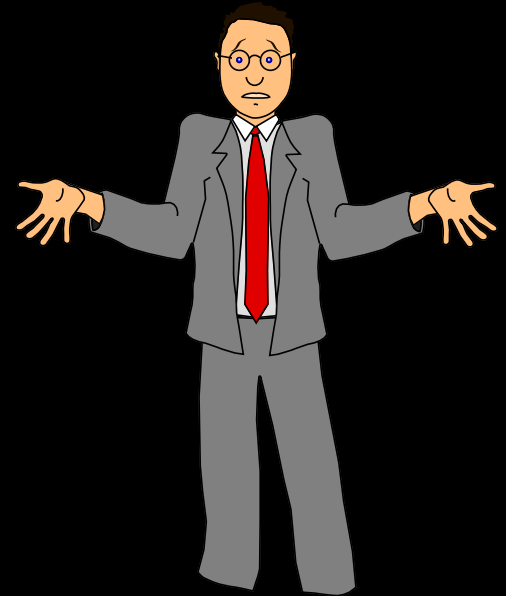
在确定DNA分子结构的研究中，没有用DNA分子做
任何一个实验！

海阔天空的想
脚踏实地的干

Imagination is more
important than
knowledge

**“DNA双螺旋结构”故事如果缺少了对
Rosalind Franklin悲剧命运的描述**

那么这个故事将是不完整的！



优秀女科学家

在双螺旋结构发现几年后，因癌症而病逝，
核糖与磷酸连接成的扭曲绳子，每
一节上都有配对的碱基
对揭示DNA双螺旋结构作出过重要贡献，但却受到
歧视和不公待遇



助手！ 待遇！
背景！ 交流！

**X-ray photograph of
DNA with high quality**

Rosalind Franklin

(Source: from the Double Helix by James D. Watson, 1968)

King's Lab. London University UK

1962

James Watson (34y)

Francis Crick (46y)

Maurice Wilkins (46y)



**DNA Double Helix model
1953**



(Source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1962/watson-bio.html)



(Source:Courtesy Professor M.H.F.Wilkins)

1.3.6.

遗传密码的破译



(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1968/nirenberg-bio.html)

破解遗传密码

DNA双螺旋结构揭示之后的又一研究热点

遗传学家：根据DNA的结构和基因在细胞中的作用进行推断

生物化学家：建立体外的蛋白质合成系统

生物化学家在破解遗传密码中所作出的贡献成为分子生物学中最卓越的发现之一



Marshall Nirenberg

1968 NP

约翰 马太(Johann Heinrich Matthaei) 和马歇尔 尼伦伯格(Marshall Nirenberg) 的成功完全是靠运气!

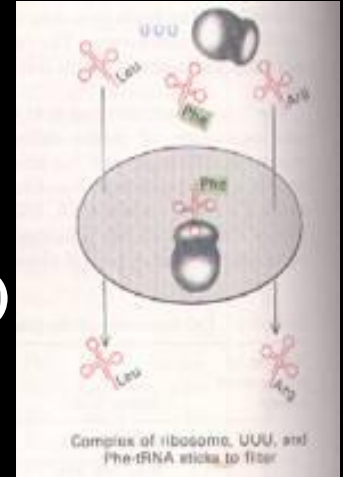
同在美国华盛顿国家关节炎和代谢疾病研究所工作的两位名不见经传的德国生物学家

22/May/1961, Mon

J. Matthaei: 细菌提取物、可溶性RNA组分
(tRNA)、20种(其中16种被标记)

ATP、缓冲液、**polyU**

混合，35℃下，1hr，



(来源:不详)

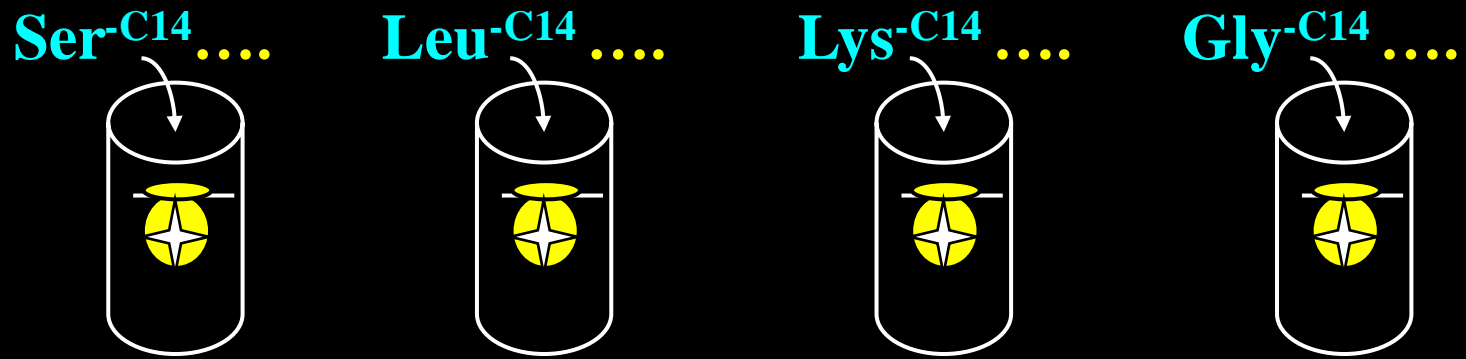
结果表明: **polyU**存在时，被标记的aa进入到蛋白质中

27/May/1961, Sat

答 案: **polyU**存在时，

合成了Phe—Phe—Phe....肽链

1周时间内: J. Matthaei 破译了第一个遗传密码



体外蛋白质合成系统方法进行改进
利用不同polyNt指导蛋白质的合成

Aug/1961, Nov/1961 (3个月内)

Marshall
Nirenberg

两篇文章投稿 <美国国家科学院进展 PNAS>

遗传密码的破译找到了突破口



在文章发表之前，两人有幸参加

- Nirenberg和Matthaei于1961年8月参加第五届国际生物化学大会

- 到会的寥寥无几，但内容被传向四方
- Crick意识到Nirenberg和Matthaei工作的重要价值
- 而且也得益于机遇和对机遇的把握
- Nirenberg被再次邀请大会报告

- 与会者被震惊，并成为大会的学术焦点

Gobind Khorana

建立了合成具有特定碱基序列的oligo dNt的有效方法
简便快速.....促进了在随后内5年所有密码的破译

R. Holley M. Nirenberg



1968

NP

(Source:<http://nndb.com/people/339/000129949/>)

(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1968/nirenberg-bio.html)

Robert Holley(46y)

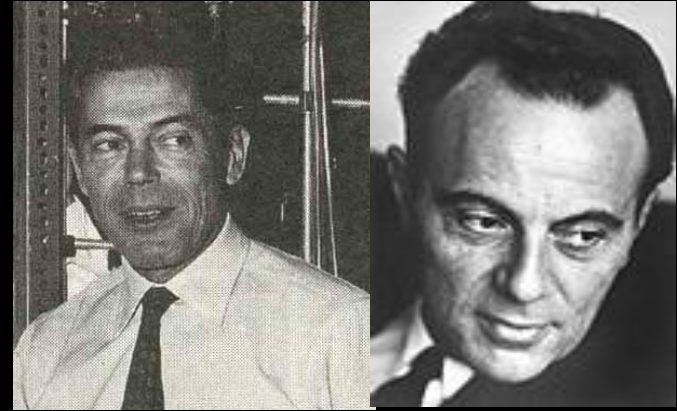
H. Gobind Khorana(46y)

Marshall Nirenberg(41y)

tRNA^{phe} cloverleaf structure

How to synthesize triplet RNA

Genetic codon



(Source:<http://www.nndb.com/people/157/000129767/>)

1.3.7

信使RNA的发现

**Crick (1957) 在英国实验生物学学会演讲
第一次论述了“中心法则”和“序列假说”**

我本人的思想是基于两个基本原理

sequence hypothesis :

核酸片段的特异性完全由其碱基序列所决定，
而且这种序列是某一蛋白质氨基酸序列的密码

central dogma :

信息一旦进入蛋白质，它就不可能再输出

直到1960年：
DNA—RNA—蛋白质之间的关系
仍未获得有力的实验证据
仍未提出明确的科学阐明

关键：

证明“遗传密码的携带者—mRNA的存在”



Jacques Monod

(Source: <http://www.nndb.com/people/157/000129767/>)

出生于一个传统的教徒家庭

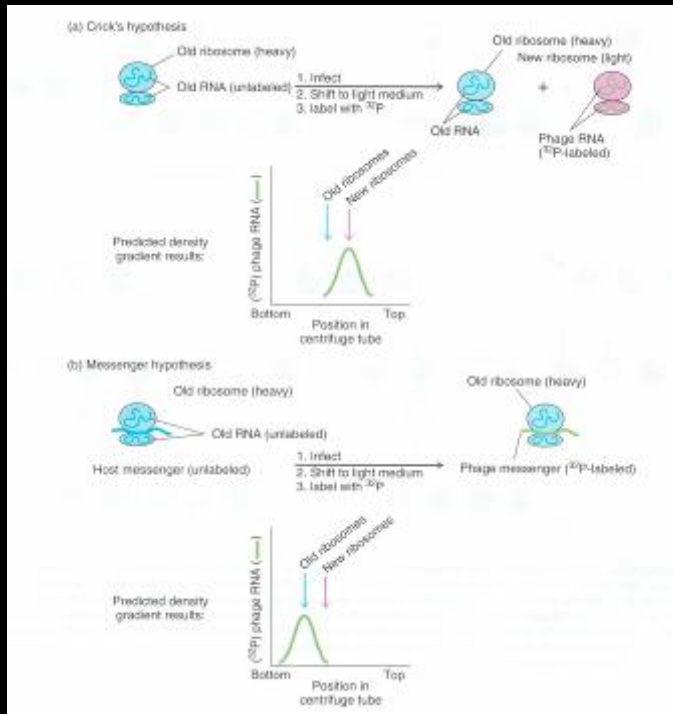
在**Andre Lwoff** 的带领下，开始了“微生物营养的研究生涯，发现了细菌的“二度生长”（diauxy）现象

Francois Jacob

退役军医。被**A. Lwoff** 招聘，从事生物学研究
利用Hfr的接合实验，对原噬菌体在细菌染色体上的整合位点进行了非常准确的定位



(Source: <http://www.nndb.com/people/204/000129814/>)



Arthur Pardee
 Francois Jacob
 Jacques Monod
 通过 (Pa-Ja-Mo)
 大量实验最终证明

(Source: Molecular Biology(2002), Robert F. Weaver, Page 39)

基因通过RNA严格地控制着蛋白质的合成

Naming as “messenger RNA”

(Source: <http://www.nndb.com/people/157/000129767/>)

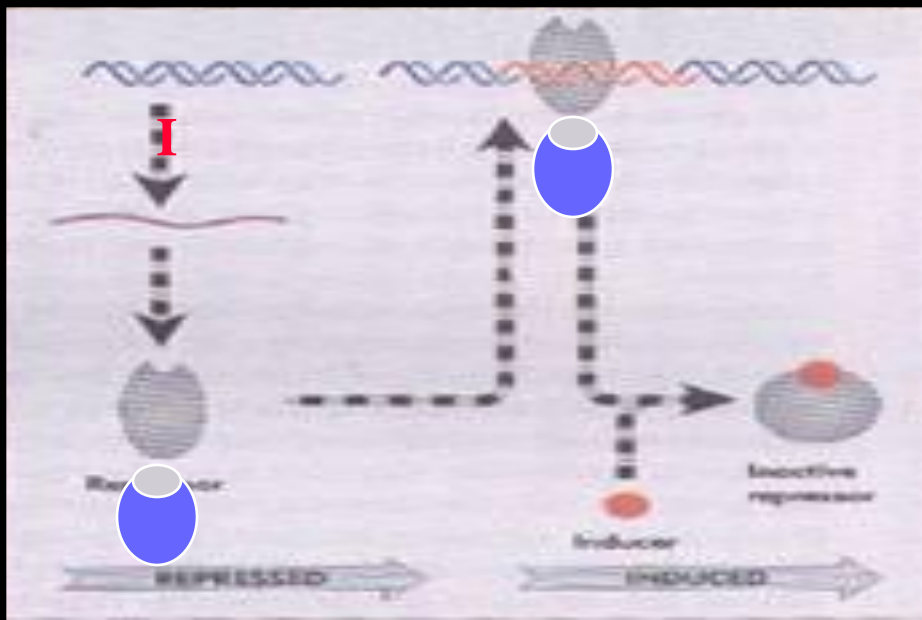


1.3.8.

操纵子模型开辟了分子生物学研究新天地



(Source: <http://www.nndb.com/people/204/000129814/>)



(来源：不详)

暗示了“三联体遗传密码”
以外的“空间调控密码”
的存在，为分子生物学
的发展奠定了基础

Lac. Operon

Concept of mRNA

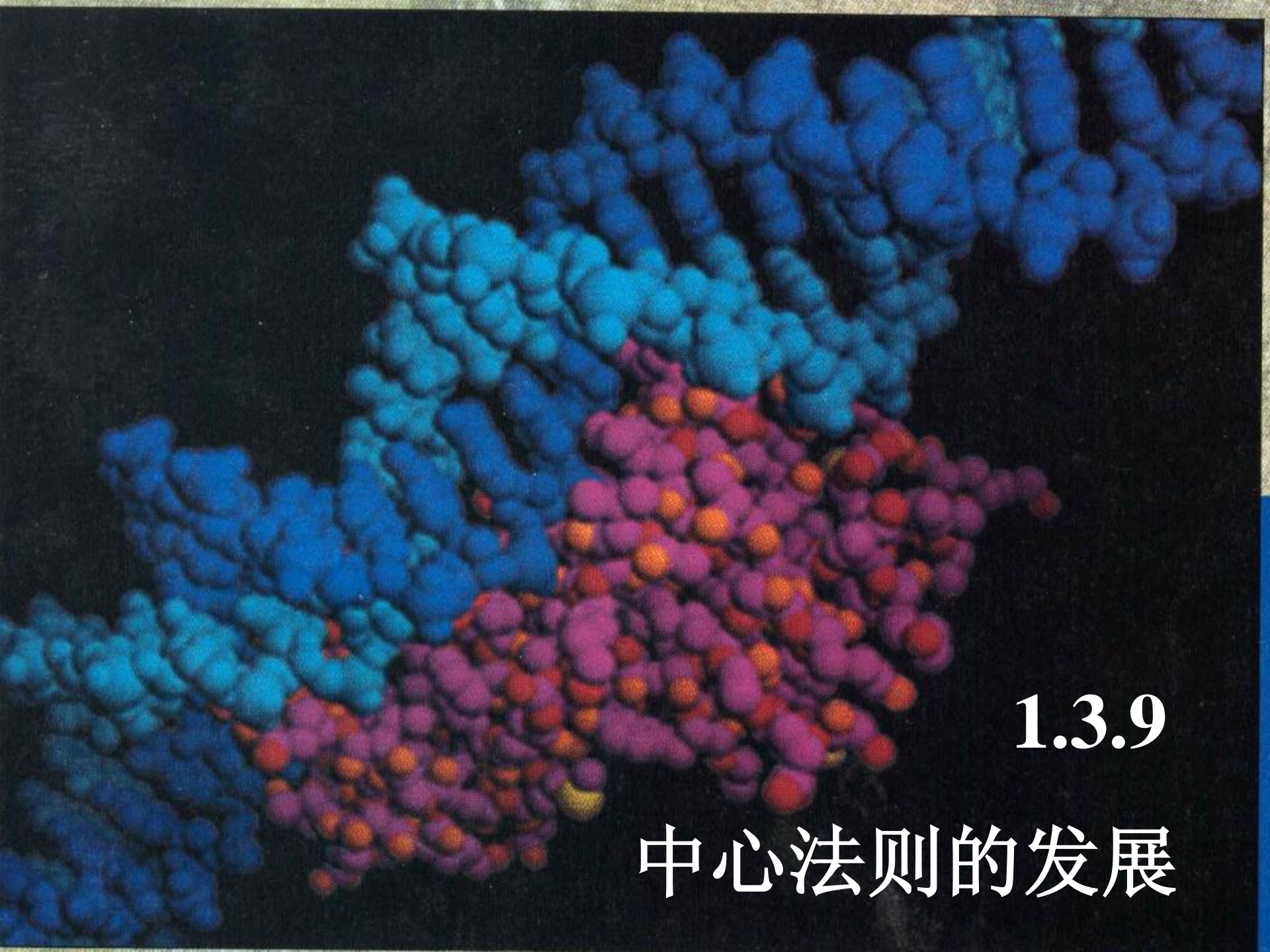
F. Jacob (44y)

J. Monod (55y)

A. Lwoff (63y)



(来源：不详)



1.3.9

中心法则的发展



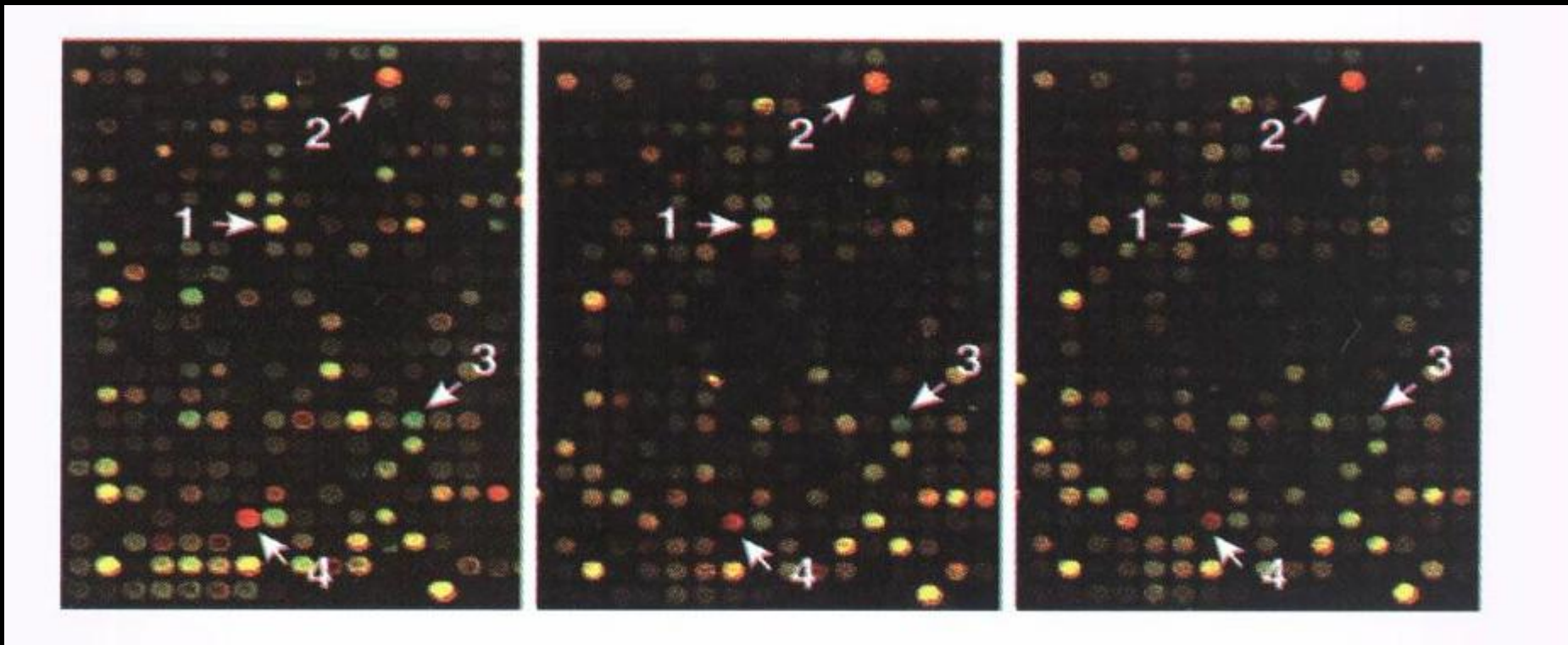
1962年
Howard Temin
发现了**Reverse
Transcription**

1975 NP
8年后，科学界
才确信“中心
法则”被“逆
转”了



1970年
David Baltimore
分离到**Reverse
Transcriptase**

丰富和发展了“中心法则”
为遗传工程提供了最重要的工具酶



(Source:Lyer,V,The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum.Science 283(1 Jan 1999)f.1,p.83)

1.5.10

科学技术 互促共进

科学为技术的发明与提升提供理论依据

技术为科学的发现与研究提供方法手段

DNA分子的克隆技术
基因的定点诱变技术
PCR的DNA扩增技术
细胞与组织培养技术

使分子生物学从
“观察性”和
“验证性”的科
学发展成“干涉
性”和“创造性”
的科学

遗传工程引发了一场分子生物学革命

不仅能将目标基因定向引入到其他物种中去

而且可以利用细菌对目的DNA分子进行克隆

基于“遗传重组”技术的生物学的理论不断创新

基于“遗传工程”技术的生物遗传改良成效明显

有关基因工程技术发明获得
Nobel奖

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1978

(Source:

[http://www.nndb.com/people/478/0](http://www.nndb.com/people/478/00131085/)

00131085/)



Werner Arber

discovery



(Source:

[http://www.nndb.com/people/47](http://www.nndb.com/people/479/000131086/)

9/000131086/)

Daniel Nathans

application

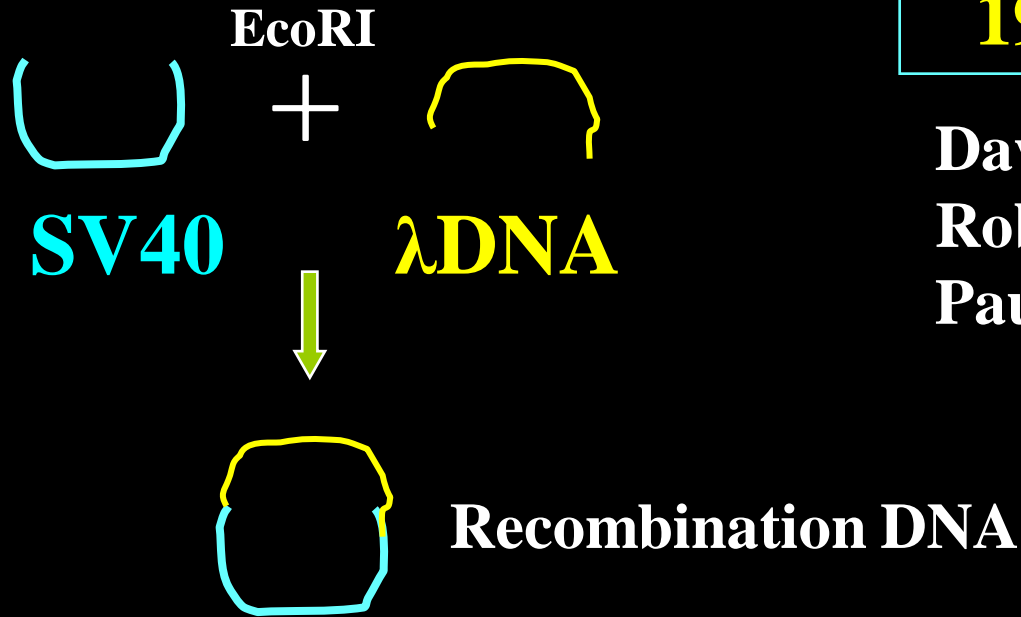


Hamilton O. Smith

identify

**for the discovery of restriction
enzymes and their application to
problems of molecular genetics**

“遗传工程”的奠基工作



1972. PNAS

David Jackson
Robert Symons
Paul Berg

虽然，没有任何一项技术具有原创性

但是，利用已报道的多项技术，

创造性地实现了不同DNA分子的体外重组

为分子生物学的研究和遗传改造
展示了一个清晰而又美好的前景

具有与沃森和克里克发现DNA双
螺旋结构模型同样的开拓性价值

(来源: 不详)



NP 1980



(Source: <http://www.nndb.com/people/631/000100331/>)

The Nobel Prize in Chemistry 1980

(Source:<http://www.nndb.com/people/213/000099913/>)



Walter Gilbert

(Source:
<http://www.nndb.com/people/634/000100334/>)



Frederick Sanger



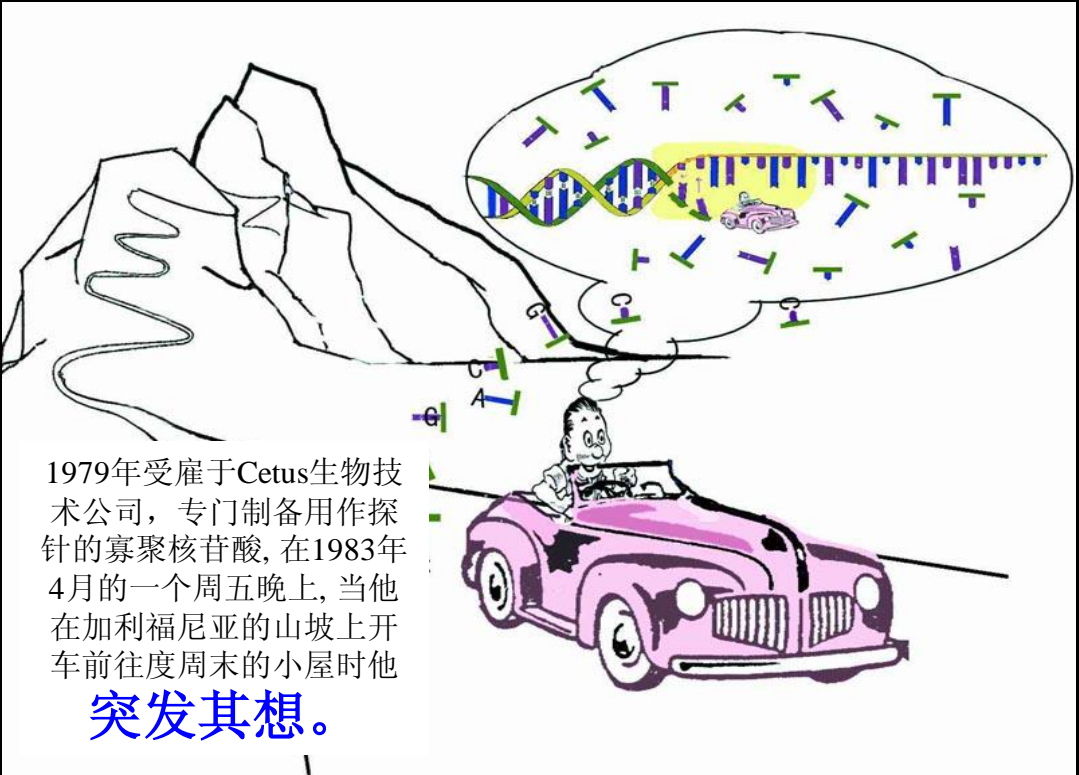
**1958
NP**

**For structure of
proteins especially
that of insulin**

**the determination of base
sequences in nucleic acids**

The Nobel Prize in Chemistry 1993

"for his invention of the polymerase chain reaction (PCR) method"



1979年受雇于Cetus生物技术公司，专门制备用作探针的寡聚核苷酸，在1983年4月的一个周五晚上，当他在加利福尼亚的山坡上开车前往度周末的小屋时他**突发其想。**

The illustration depicts a man driving a pink convertible car on a road. Above the car is a thought bubble containing a diagram of a DNA double helix being replicated. The diagram shows a yellow double-stranded DNA molecule with blue and red strands. Green and blue arrows represent primers and polymerase enzymes extending the strands. The background of the thought bubble shows a mountain range.

(Source:<http://www.nndb.com/people/872/000031779/>)

加速分子生物学发展进程的一项“晚熟却简单”技术

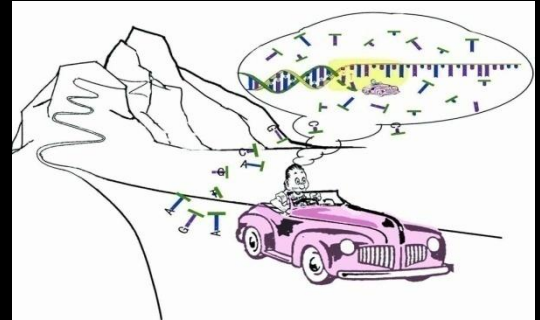
“晚熟”的技术

“DNA聚合酶”的酶学性质早在1955年就被**A. Kornberg**证明，分离和鉴定。它应该在**60年代**后被建立起来！！

而且当时**J. Lederberg**和**A. Kornberg**就已经讨论过用“DNA聚合酶获取大量DNA的可能性”。并且**Kornberg**利用高纯度的酶，能够使DNA在体外进行**20倍**的复制。



(Source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1959/)



“简单”的技术

引物设计—模板变性—引物配对—子链延伸—重复往返
但当他询问他人这种过于简单的想法时，却遇到了礼貌但不热情的反应。

经过几个月的准备后，实验立刻获得了成功。

Taq Pol 的成功提取又推进了扩增反应的自动化进程。



作为一项“扩增”DNA的技术，尽管它本身并未开辟分子生物学新的研究领域，但这项简单而又晚熟的发明对分子生物学家研究工作的影响程度超过了其他任何技术，它的应用领域几乎超过了其他任何技术。几年内以PCR为技术基础的科技论文数如同该技术本身的特征一样，以几何级数的方式增长。



The Nobel Prize in Chemistry 1993

Michael Smith



1932 - 2000

**for site-directed mutagenesis
and its development for protein
studies**

(Source:<http://www.nndb.com/people/780/000100480/>)

University of British Columbia
Vancouver, Canada

1.3.11

现代分子生物学的发展



现代分子生物学发展史的三大转折

研究对象的变换

研究策略的转变

研究内容的拓展

研究对象的变换



高等真核生物
宏观与微观的结合

(source:http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1969/hershey-photo.html)

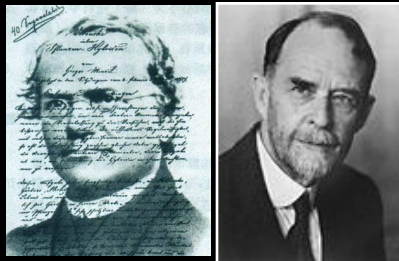
Hershey

Delbruck

Luria



1969 Nobel medal Phage group



40年代以病毒，细菌原核生物系统为试材，**Cistron**, **one gene – one enzyme**, **operon**, 等新理论不断被发现，新概念不断被提出，生物学开始腾飞。

以果蝇，豌豆为揭示生命奥秘的材料系统

(Source:http://es.wikipedia.org/wiki/Gregor_Mendel)

高等真核生物

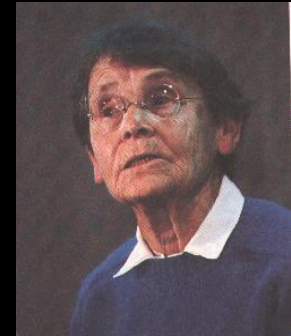
进化水平，细胞分化
组织特化，个体发育
重复序列，基因概念
人类健康，农业生态
已成为分子生物学家
狂热追踪的学科前沿



(来源：不详)

Barbara McClintock (81y)

1983. The Nobel Prize



1902-1992

(Source: Bettmann Archive/Corbis.)

**DNA
transposable
element**

The Nobel Prize in Chemistry 1989

"for their discovery of catalytic properties of RNA Ribozyme"



(Source:<http://www.nndb.com/people/767/000100467/>)

Sidney Altman

Yale University
New Haven, CT, USA

1939 -



(Source:<http://www.nndb.com/people/769/000100469/>)

Thomas R. Cech

University of Colorado
Boulder, CO, USA

1947



mini revolution

(Source:

<http://www.nndb.com/people/128/000133726>

/)



(Source: <http://www.nndb.com/people/088/000133686/>)

Richard J. Roberts Phillip A. Sharp

The NP 1993

split genes In 1978

discovered Genetic control of early development in *Drosophila*



Edward B. Lewis

(来源: 不详)



Christiane Nüsslein-Volhard

(Source:

<http://www.nndb.com/people/197/000133795/>)



Eric F. Wieschaus

(来源: 不详)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995

1997 NP



**Stanley B. Prusiner
University of California,
School of Medicine
USA
1942 -**

(Source: <http://www.nndb.com/people/136/000134731/>)

**for his discovery of Prions ----
a new biological principle of infection**

discovered key regulators of the cell cycle

(来源: 不详)

NP 2001



Leland H. Hartwell



**R. Timothy
(Tim) Hunt**



**Sir Paul
M. Nurse**

S. Brenner(75y)

H. R. Horvitz(55y)

J. E. Sulston(60y)

(来源: 不详)



2002



**Programmed Cell Death (PCD)
and development**

(Source:

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/

2006/)



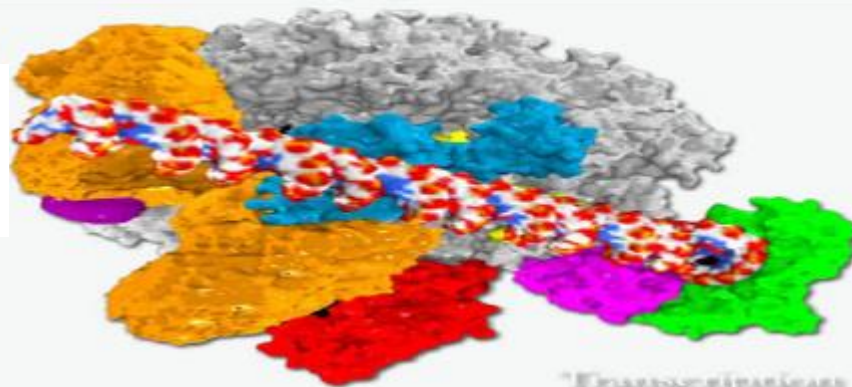
Roger Kornberg

laboratory

Stanford University

化学
奖授予 R. Kornberg

299 Campus Dr.
Stanford, CA 94305



RNA Polymerase

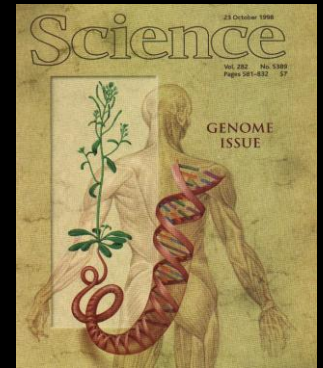
Transcription

X-ray Crystallography

Electron Microscopy



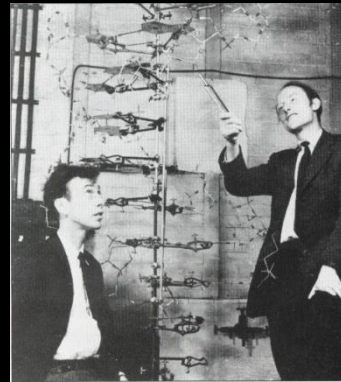
Genomics (strategy change)



1990. 10. 1. HGP

21世纪

Holism



(Source:Corbis/Bettmann Archive.)

20世纪

Reductionism





人类对生命现象的认识

20世纪

还原论
Reductionism

宏观



微观

逐步深刻认识

基因的概念
基因的本质
基因的功能



人类对生命现象的认识

21世纪

整体论 holism



揭示生命的奥秘

微观



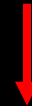
宏观

genomics

Gene + **ome** + ics



Transcriptome



Proteome

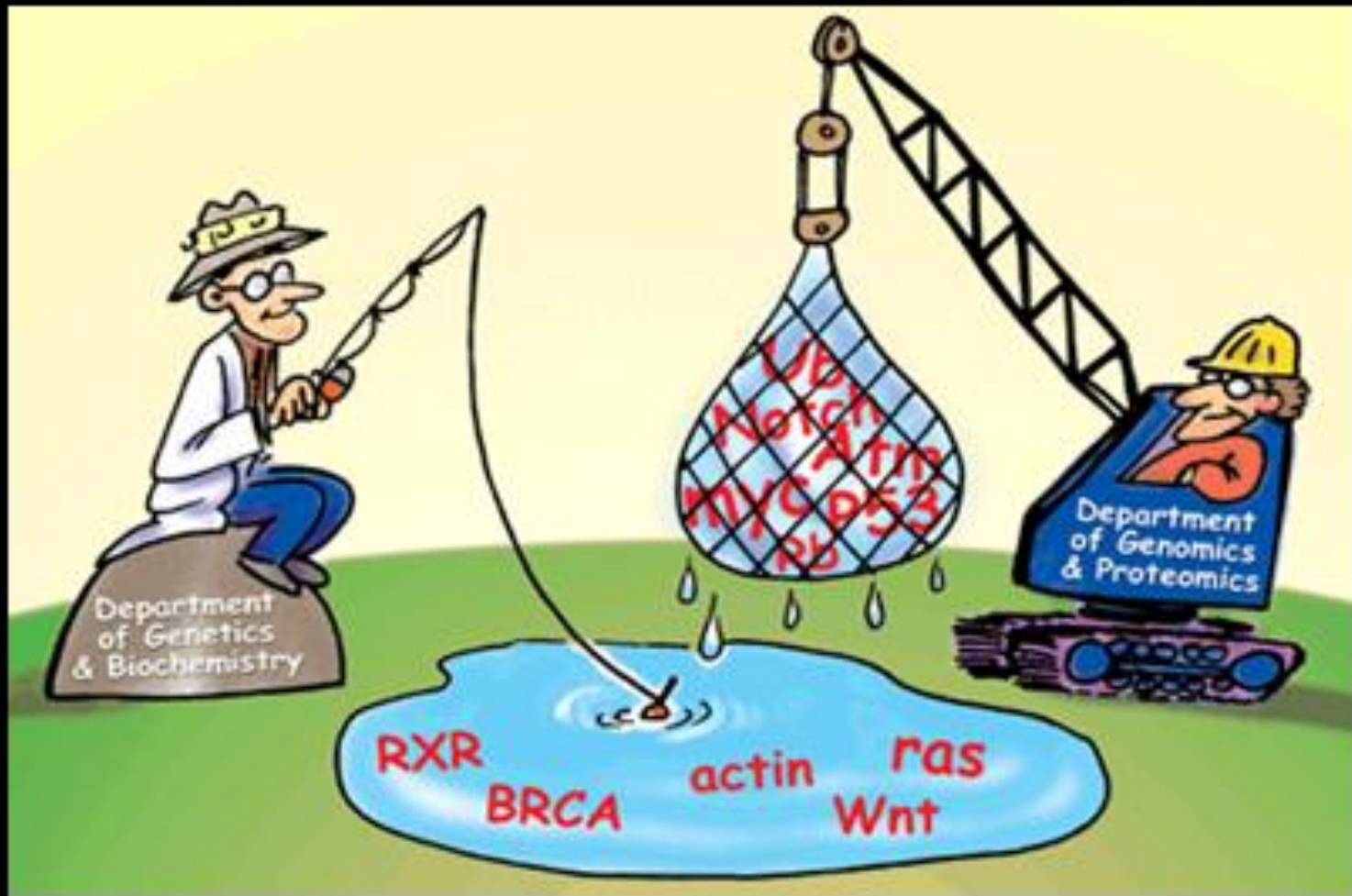


Metabolome



Phenotypome

揭示生命现象的本质



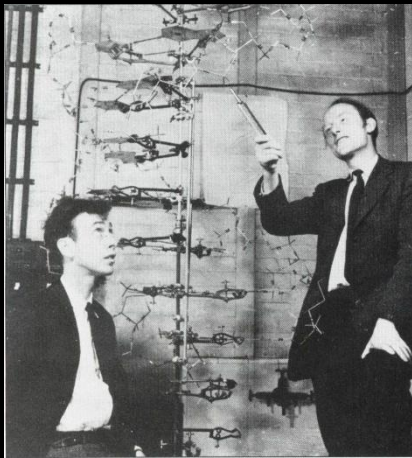
(来源: 不详)

Functional Genomics!?

研究内容的拓展

1940—1965

分子生物学的核心问题：**DNA**作为遗传物质的三大基本属性问题得以基本的阐明



(Source: Corbis/Bettmann Archive.)

分子生物学研究在已建立的基本理论框架中进行全方位的“解谜”

分子生物学发展史上划了个阶段性的句号

生命现象的“**分子观**”迅速向
其他生物学领域渗透“**分子
化**”的生物学学科逐渐形成

分子生物学的延伸

分子生物学已经渗透到生物学的几乎所有领域

分子生物学已经成为生命科学领域的带头学科

分子结构生物学

分子细胞生物学

分子遗传学

分子发育生物学

分子免疫学

分子数量遗传学

分子神经生物学

分子病毒学

分子生态学

分子育种学

分子生理学

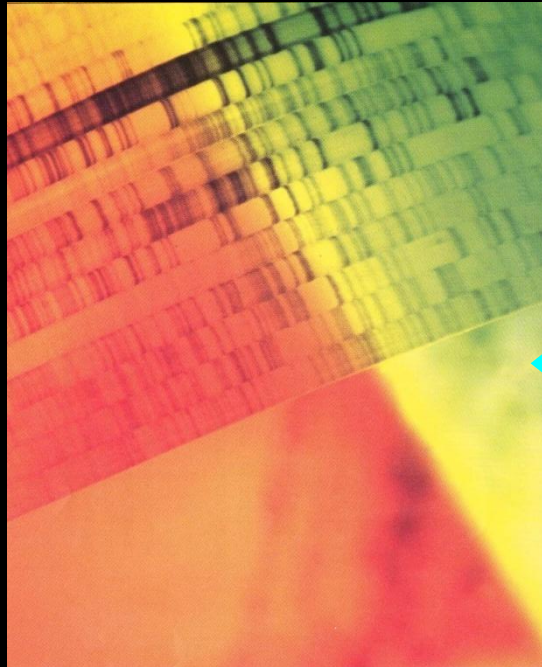
分子进化学

分子肿瘤学

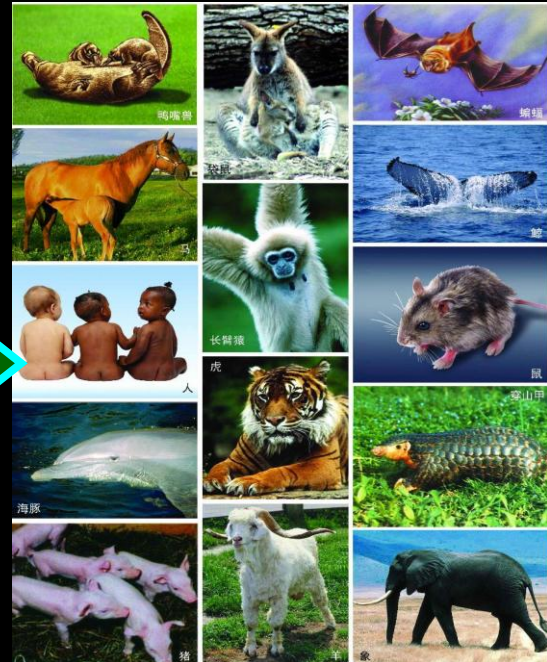
分子考古学

.....

Modern Biology



分子
进
化
论



(Source: Peter Dazeley/Stone/Getty)

(来源: 不详)

分子进化论

分子生物学家

不断重新发现现存世界的复杂性和多样性

进化生物学家

不断获得分子生物学所提供的工具和概念

毫无疑问

这种分子生物学和进化理论的殊途同归将成为
二十一世纪重大的科学事件之一

分子生物学

进化论  分子进化论

2003年，美国北卡州立大学著名教授Michael Purugganan在一篇文章中说：

".....今天，我们正站在一个十字路口。大量事实证明分子生物学家能够揭开许多生理、发育、甚至有时是表现生物体生命特征的行为过程背后的分子机制。现在正是生态学家有效地利用这些信息去进一步洞察有关生物体生态学本质的时候。"



主要参考书目

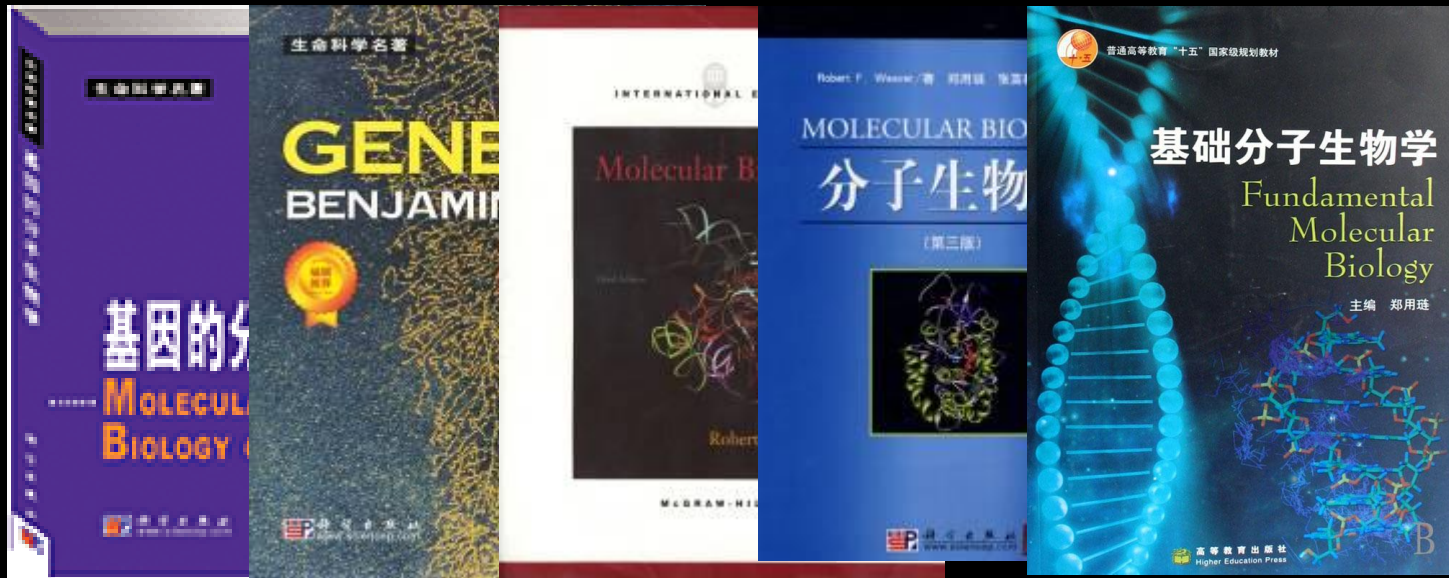
A History of Molecule Biology (法) 米歇尔.莫朗热

Watson et al., Molecular Biology of Gene, (Fourth Edition) 杨唤明译

Lewin,B, Genes IX , Oxford University Press, 2006

Robert F. Weaver Molecular biology 2004. (Third edition) 郑用珺等编译

基础分子生物学 2007 高教出版社 郑用珺等



哈佛大学校长谈哈佛特点:

学生从教师从课堂中学到的知识=40%

基本概念 + 逻辑分析

学生自学和从同学中学到的知识=60%



普通高等教育“十五”国家级规划教材

基础分子生物学

Fundamental
Molecular
Biology

主编 郑用珉

高等教育出版社
Higher Education Press

(来源：分子生物学（2007），郑用珉)

Tel: 87281960

15972012745

邮箱: jie.luo@mail.hzau.edu.cn

QQ: 1223005144

QQ群: 122910212

资料邮箱: mb_hzau@163.com

密码: mbhzau2011