

**\*学科发展\*****分子生物学的前沿****邹承鲁**

(学部委员, 生物物理研究所研究员)

**一、引言**

自然科学的发展从 20 世纪以来有过两次重大变革, 第一次是在物理学领域, 它不仅全面推动了自然科学的发展, 所引起的技术革命也已经给人类生活带来了巨大影响。第二次变革发生在生物学领域, 是由于物理学和化学广泛而又深刻地渗入生物学的结果。这次变革以 50 年代中脱氧核糖核酸(DNA)双螺旋结构的确定和蛋白质晶体结构的阐明为标志, 确立了蛋白质和核酸是所有生命活动的主要物质基础, 开辟了在分子水平研究生命现象的新学科——分子生物学。生物的世代遗传由一种生物大分子核酸负责, 而生命活动则主要依赖于另一类生物大分子蛋白质(包括酶)的功能。分子生物学已经成为当代生物学的主流, 而当前分子生物学的基础, 则是生物大分子结构与功能的研究。分子生物学的兴起对自然科学和人类生活的全面影响, 完全可以和本世纪初物理学所引起的变革相比, 成为当代自然科学中的带头学科。

许多研究结果表明, 分子生物学, 特别是生物大分子结构和功能的研究, 涉及生命现象最本质的内容, 各个层次的生命活动都建立在生物大分子的运动及其相互作用的基础上。因此, 分子生物学正在全面推动生物学的发展, 连最古老的生物分类和进化也不例外, 分子分类学和分子进化学的出现就是明证。同时, 对生物大分子研究知识的积累, 也正在成为生物学领域一些重要新生长点的主要基础。例如, 最近十几年, 细胞生物学和神经生物学的研究, 已相继进入分子水平, 成为生物学领域新的主要生长点。分子生物学, 特别是我们对于蛋白质、核酸等生物大分子结构功能研究的已有成果, 正在将分子水平的生命活动规律, 生命世界各个层次的活动以及生命的全过程, 如细胞分化发育, 细胞间的信息传递, 高级神经活动, 大脑的研究等, 有机地联系起来, 从而在新的高度上揭示生命的奥秘。因此, 生物大分子的研究, 对深入认识生命的本质, 不断促进生物学的发展, 具有十分重要的意义, 是生命科学研究中的核心。

生物大分子的研究, 不仅是当代生命科学基础研究中的前沿学科, 而且也正在展示出广泛的应用前景。生物学研究进入大分子水平, 不仅使我们对生命的本质特征有了基本的了解, 而且使生物学开始以空前主动的态势, 对人类物质生产和社会生活产生了重大影响。1973 年重组 DNA 获得成功, 开创了基因工程。以此为基础, 生物技术正作为前途远大的高技术产业在世界范围兴起。进入 80 年代, DNA 合成技术的改进和基因定位突变技术的出现, 加上对生物大分子结构和功能关系研究的深入, 一方面提供了定向分子设计的基础; 另一方面使改造蛋白质成为可能。这两方面的结合开辟出一个新领域——蛋白质工程。它可以通过基因修饰, 对蛋白质定向改造, 产生出性能比天然蛋白质更加符合人类需要的新型蛋白质分子。特定基因在不同个体, 甚至在远为不同的生物种属之间的转移, 为某些遗传疾病的治疗和新品种的培

育等提供了前所未有的可能性,从而为人类健康、农业增产以及控制和改造生物界展现了无限广阔的美好前景。分子生物学不仅在基础研究上,已经成为当代生命科学理论研究中的前沿,全面地改变了现代生物学的面貌,而且在应用上,已使生物工程成为现代化的大工业,对医学和农业科学的实践也起了重要作用,同时,在这些领域中正在揭示出更加广阔的应用前景,定将会对人类的经济和社会生活产生更大的影响。

## 二、分子生物学的内容及其与生物化学和生物物理学的关系

本世纪以来,由于数理学科深刻地渗入生物学,相继出现了生物化学,生物物理学,和分子生物学。这三门学科的目标都是从了解构成生物体的基本物质及其活动入手,阐明生命活动的本质,三者的关系非常密切。它们的共同点是都强调以物理的和化学的概念为基础来认识生命现象,都强调物理和化学方法的应用,并且蛋白质和核酸都是它们的重要研究对象。但是这三门学科又互有差别。分子生物学强调的是研究对象,强调分子水平的研究,特别是从以蛋白质和核酸大分子的结构与功能为基础的研究入手。近年来,由于复合体系,特别是生物膜研究的发展,也逐渐涉及到亚细胞水平的工作。而生物化学和生物物理学强调的则是概念和研究方法,分别着重用化学和物理的概念、原理和手段来解决生物学的问题。虽然分子水平的研究也是它们重要的,有时甚至是主要的方面,但却又不限于分子水平的研究,实际上,从分子、细胞、个体一直到群体都属于生物化学和生物物理学的研究范围。事实上,这三者既有广泛的交叉重叠,又各自有所侧重。这种学科间的交叉重叠不但在自然科学发展过程中是不可避免的,而且也正是各个分支学科,特别是边缘学科健康成长的可喜的标志。

分子生物学包含的面很广,各人理解也不尽相同。但大体说来,可以划分为蛋白体系,核酸-蛋白体系(包括分子遗传学),以及脂质-蛋白体系三大领域。近年来由于分子遗传学的迅速发展,有的科学家,特别是一些美国科学家,倾向于把分子生物学和分子遗传学等同起来。但是分子生物学还包括了更为广泛的研究领域,而分子遗传学毕竟不过是一个比较狭窄的概念,只是这一广阔领域中的一个组成部分。

### (一) 蛋白质体系

蛋白质是生命活动的主要承担者,一切生命活动无不与蛋白质有关。新陈代谢是生命活动的主要特征,而构成新陈代谢的所有化学变化,都是在酶的催化之下进行的。酶的催化效率极高,某些在体外需要千万年才能完成的变化,在酶的催化下几秒钟内即能完成。没有酶的存在,生命活动是完全不可能的。除最近发现的极少数具有催化功能的核糖核酸(RNA)外,所有的酶都是蛋白质。生长、运动、呼吸、免疫、消化、光合作用以及对外界环境变化的感觉并作出必要的反应等,都必须依靠蛋白质来进行。虽然遗传信息的携带者是核酸,但遗传信息的传递和表达不仅仍然是在酶的催化之下进行的,并且也是在蛋白质的调节控制之下进行的。除此以外,毛发,皮肤等也是蛋白质。

几乎所有的蛋白质都是由 20 种氨基酸以肽键连接而成的。蛋白质中氨基酸的排列顺序称为蛋白质的一级结构。如果你怀疑千变万化,丰富多采的生命世界怎么可能由仅仅 20 种氨基酸构成的蛋白质所体现。那么一个简单的计算可以回答这个问题。一个仅含有 100 个氨基

酸的蛋白质几乎是最小的了,但是,在这样的一个小蛋白质中,20种氨基酸的排列有 $20^{100}$ 或 $10^{130}$ 种不同的方式。也就是说,可以构成 $10^{130}$ 种不同的蛋白质。这是一个极其巨大的天文数字。即使每一种蛋白质只有一个分子,它的总重量也将达到 $10^{100}$ 吨,这个重量是地球重量的 $10^{78}$ 倍,是太阳系总重量的 $10^{72}$ 倍。不但在地球上生命进化的40亿年过程中所有的蛋白质不会超过这个重量,再过40亿年也还不会超过这个重量。何况这还只不过是考虑了最小的蛋白质而已!

50年代中,胰岛素分子的氨基酸序列及二硫键连接方式的阐明,是蛋白质一级结构测定的开始。现在蛋白质中氨基酸序列测定的方法,在灵敏度及自动化两方面都有了很大进展,使得蛋白质全序列的测定仅需要微微克水平的蛋白质就可以进行。在另一方面,核苷酸序列测定技术的进展更加迅速,使蛋白质中氨基酸序列的测定,可以更为方便地根据编码DNA序列的测定而推断得到。现在氨基酸序列已知的蛋白质有数千种。

蛋白质分子,除具有以氨基酸形成的并有一定顺序的肽链结构以外,还具有肽链在空间的卷曲折叠而形成的特定的三维空间结构。蛋白质的生物功能和它的空间结构密切相关。即使肽链序列不变,只要空间结构受到轻微破坏,也会引起蛋白质功能的丧失。蛋白质在肽链保持完整下空间结构的破坏,称为蛋白质的变性。关于蛋白质变性的概念,最早是在1930年左右,由我国科学家吴宪根据他在国内的工作首先提出来的,现在已经被国际上广泛接受。X-射线蛋白质晶体衍射空间结构的测定,近年来在方法上也有很大的进展。已经确定的高分辨率空间结构的蛋白质已达数百个,最高分辨率可达 $1\text{ \AA}$ 。但是,这些一级和空间结构已知的蛋白质,只不过是自然界数以百万计的蛋白质中的一个微不足道的部分。

蛋白质在溶液中和在晶体状态时的结构可能不同,并且,蛋白质分子不仅在溶液中处于不断运动的状态,即使在晶体状态下运动仍在进行。酶分子在进行催化反应时,分子的迅速运动更是不可缺少的。根据晶体结构温度因子的研究结果,已经可以分别对蛋白质分子中结构固定的刚性部分和运动性较强的柔性部分有所了解。利用同步辐射的强X-射线作为光源,以及在衍射数据收集和处理方面的新技术,也可以在几秒的时间内收集一套完整的衍射数据,这就使蛋白质结构在时间为1秒以上运动状态的研究成为可能。但蛋白质发挥其生物功能时的运动过程,如酶的催化,有时在千分之一秒或更短的时间内即已完成,因此晶体衍射方法目前仍然受到极大的限制。新近发展起来的二维核磁共振方法现已进入结构研究领域,并已解出了几十个较小蛋白质的结构。这对蛋白质在溶液中的空间结构和运动状态方面的研究,将会起极为重要的作用。

结构与功能关系的研究,一直是蛋白质研究的核心问题之一。过去最常用的方法,是用化学方法修饰蛋白质的侧链基团,以观察对蛋白质生物活性的影响。最近,蛋白工程方法已经可以替换蛋白质中的任意一个氨基酸残基,并观察其对生物功能的影响。但是如果引入由核苷酸编码的20种天然氨基酸以外的结构,仍然需要用化学修饰的方法。近来另一个开始引人注意的问题,是蛋白质空间结构与其生物活性的关系。新近的研究结果指出,空间结构对酶的功能极为重要,即使极其细微的扰乱,也会导致酶活力的丧失。最近我们自己的工作指出,不仅蛋白质分子结构本身,而且其结构的运动性对其行使功能十分重要,酶分子活性部位的一定程度的柔性,或称可运动性,对酶充分发挥其催化功能更是十分必需的。

由于酶具有极高的催化效率,制造符合人类需要并可用于化学工业的酶一直是人们十分

重视的问题。现在对于酶的结构与功能关系的了解,已经为这个想法提供了理论基础。但酶仅在生物体内存在而且含量通常极为有限。现在遗传工程和蛋白工程的发展,又使酶的大量生产以及人工对酶进行改造,提供了新的途径。此外,将抗体和酶融为一体的研究,还为把酶用于治疗某些疾病开辟了新的前景。

免疫是人体抵抗外界病害侵入的重要手段,由异体蛋白诱导机体生成的抗体蛋白质,可以高度专一地与外界病原结合,最终除去这些病害。近年来,在免疫学方面取得了不少重要进展。单克隆抗体已经在基础和应用研究两方面起了重大作用。关于为什么结构基本一致的各种抗体分子,能专一地识别不可计数的抗原分子,现在也已有了初步的认识。最近又发现多肽具有抗原性。过去人们认为,抗原性是完整蛋白所特有的性质,连变性蛋白质都不具有相同的抗原性,更不用说蛋白分子中的一个短短的肽段了。现在知道,某些处于蛋白分子表面的肽段,不但是有抗原性的,并且其抗体可以识别这个蛋白分子并与其发生相互作用。由于免疫在许多疾病的防治上有重要的应用。因此用人工合成的肽段作为抗原,可以为有些较难制备的抗原蛋白开辟新的来源。

## (二) 核酸-蛋白体系

核酸是遗传信息的承担者,核酸以核苷酸链构成。每一个核苷酸包含碱基、糖和磷酸三部分。根据所含糖的不同,核酸分为两类, RNA 中所含的是核糖,因而称为核糖核酸, DNA 中含脱氧核糖,称为脱氧核糖核酸。虽然碱基种类较多,但 DNA 和 RNA 都分别各含四种主要碱基,各构成四种核苷酸。在 DNA 分子中的碱基是腺嘌呤,鸟嘌呤,胸腺嘧啶和胞嘧啶。RNA 分子中的碱基除以尿嘧啶代替胸腺嘧啶外,与 DNA 中的完全相同。RNA 和 DNA 分子分别以这四种核苷酸构成的链组成。核苷酸链之间根据其碱基性质,存在着两两配对的关系。在 DNA 中,脱氧腺苷酸和脱氧胸苷酸配对,脱氧鸟苷酸和脱氧胞苷酸配对。DNA 以双股核苷酸链形式存在,并在双链之间有严格的上述配对关系,复制时双链解离,各以单链为模板,合成与原来的单链分子有严格配对关系的双链。这样就生成了和原来完全相同的两个双股 DNA 分子。绝大多数生物体的遗传信息存在于 DNA 分子之中, DNA 的复制构成了遗传的分子基础。这一复制过程是极为可靠的,发生误差的可能性仅为一万亿分之一。虽然发生错误的可能性极小,但毕竟还是会发生的。如果 DNA 的复制是绝对可靠,绝对没有任何错误,那么生物体的突变就不会发生,生物的进化也就不可能了。

RNA 分子中的碱基除以尿嘧啶与鸟嘌呤配对外,也有与 DNA 分子中同样的两两配对的关系。这样,以 DNA 为模板,就可以合成出与其结构完全对应的 RNA 分子。但是生命活动的承担者是蛋白质,虽然 RNA 分子可以有多种功能,但其中最重要的无疑是作为蛋白质合成的模板。这种携带遗传信息的 RNA 称为信使 RNA。然而 RNA 和蛋白质之间在结构上却完全没有相似之处。人们后来发现,在核酸中的核苷酸序列与蛋白质中的氨基酸序列之间,有着以三个一定顺序的核苷酸与一个氨基酸相对应的关系。这就是通常所谓的三联密码。现在这种对应关系已经完全清楚,所谓密码实际上早已是明码了。根据这个密码,就可以从有一定核苷酸序列的核酸,合成有一定氨基酸序列的蛋白质。

遗传信息由 DNA 到 RNA 再到蛋白质的过程,是分子生物学的核心,通常称之为中心法则。由 DNA 到 RNA 的过程称为转录,这是由于二者都是由四种核苷酸(字母)组成,好



象是同一种文字的两种写法,而由 RNA 到蛋白质的过程,由于二者分别由不同的字母构成(核苷酸与氨基酸),好象是两种文字,因此被称为转译。后来发现一些病毒中的遗传信息是由 RNA 携带的,在这些病毒的复制过程中,信息由 RNA 传给 DNA,这一过程称为反转录。但这不过是极少数特例,并不影响分子生物学中心法则的普遍性。

经过多年的研究,由 DNA 到 RNA 再到多肽链合成的过程,已经基本清楚。现在的问题是,这一过程是怎样得到调节控制的。这不但是细胞发育分化的基础,并且与生物体对环境的适应也有着密切的关系。已知调节主要发生在转录阶段,通过某些特定蛋白质与 DNA 的结合,从而控制信使 RNA 的合成。遗传信息传递的调节控制,现已成为分子生物学的核心问题之一,对细胞发育分化的研究也有重大的影响。此外,由于蛋白质分子除以一定氨基酸顺序排列形成多肽链以外,还有一定的空间结构。而以一定氨基酸顺序排列的多肽链,怎样生成有一定空间结构的蛋白质,仍是分子生物学中心法则中目前还没有解决的问题。并且,由于通过遗传工程或蛋白工程所得到的多肽链,有时并不能自己折叠卷曲生成有一定的空间结构和完整生物功能的蛋白质,因此这一问题的研究在实际应用上也是至关重要的。

前已提及,核酸的序列测定已经取得了极大的进展。在 70 年代第一个快速序列测定方法建立之前,一个熟练的工作者需要工作两年,才能测定短短的 50 个核苷酸的序列,而现在用自动序列测定仪,每人每天可以测定几万个核苷酸的序列。已知序列的核苷酸总长度已达约 3000 万个,目前正以每年 1000 万个的速度在增加。今后这个速度还必定会大大加快。现在甚至蛋白质序列测定,也可以根据编码 DNA 的序列来推定。虽然 X-射线衍射 DNA 分子双螺旋的测定,是分子生物学发展史上的一个里程碑,近年来又用 X-射线衍射方法发现了 DNA 分子中有不同类型的双螺旋结构。但是核酸分子精细空间结构的测定,除少数转移 RNA 外,却远远落后于蛋白质。近来一些蛋白质-DNA 复合物结构的测定,对蛋白质与核酸的相互作用方式这一与转录调节密切相关的重要问题,提供了进行研究的途径。现在国际上对已知空间结构,氨基酸顺序,核苷酸顺序的蛋白质和核酸,都建立了数据库,以备查用,我国也已参加了这一组织。

由于核酸中核苷酸序列测定的迅速进展,当前人类基因组 DNA 全序列的测定已经提上日程,并已引起全世界科学界的巨大兴趣及争议。人类基因组含有 30 亿个碱基对,它的全测定,从现在的技术发展速度来看,大约需要 10—15 年时间,投资 30 亿美元。这是生物学领域中的第一项所谓大科学。全部完成后,如果印成书,以每页 3000 个印刷符号计,也有 100 万页。这将远远超过现有的任何一种百科全书的篇幅。美国已经在国立健康研究所内建立组织并着手进行。其他国家的科学界也极为关注。支持者认为,这一宏伟计划的完成将不仅使我们能从根本上对人体所有的生命活动有全面的了解,并且也会对某些现在还不能控制的疾病,如癌症,找到根本的解决办法。反对者却认为,人体基因组中有大量 DNA 序列不编码任何蛋白,其功能还不清楚,解决其序列并无意义。总的来说,上述两个目的都不能达到,并且花费太大,势必影响其他科学项目的投资,在基础研究和实际应用两方面,都将是得不偿失的。

近年来的一个出人意外的发现,是某些 RNA 具有转换酶或水解酶的活性,可以把 DNA 的转录产物加工为成熟的信使 RNA。虽然 RNA 的催化活力远比一般的酶低,并且这一发现也并不影响分子生物学发展的主流,但是由于蛋白质的合成依赖于核酸的编码,而核酸的合成又依赖于酶(蛋白质)的催化,因此在生命起源问题上,长期存在着先有核酸还是先有蛋白质的

疑问。RNA 既能携带遗传信息,又具有酶活性的发现,为 RNA 或某些类似 RNA 的分子在生命起源过程中最先出现,并为 DNA、蛋白质和酶都是 RNA 进化产物的假说,提供了有力的证据。

### (三) 蛋白-脂质体系

膜结构是生物体的基本结构之一。除细胞的外周膜之外,细胞内也有多种功能各不相同的膜结构。膜主要由磷脂和蛋白质组成,对于代谢活动旺盛的膜,如线粒体膜,蛋白是主要成分,相反,如神经细胞的外周膜,则以磷脂为主要成分。由于磷脂是以甘油,脂肪酸酯和磷酸酯组成,因此既有脂溶性部分,也有水溶性部分。它在水溶液中的稳定结构,是以脂溶性部分内向,水溶性部分外向的双层结构。这也就是膜的基本结构。蛋白质或者穿透整个膜的双层,或者一部分在膜的内部,一部分暴露在膜的表面,此外,还有一些蛋白质完全结合在膜的表面。除蛋白质和脂质外,有时在膜结构上还有少量的糖和 RNA。已经知道,与糖结合的蛋白质和脂质(糖蛋白和糖脂),与细胞间的识别及信息传递有关。和生物体的许多其他结构一样,膜的嵌有大量蛋白质的双层结构也在不断的运动之中。除脂质的不断运动外,膜蛋白既有侧向移动,也有旋转扩散的运动。

膜结构是生物体的至关重要的结构,许多极为重要的生命活动都与膜结构紧密相关。能量转换是生命活动的根本需要,无论是动物从食物的氧化中通过氧化磷酸化作用获得能量,还是植物从光能通过光合磷酸化作用取得能量,都首先是合成含有所谓高能键的腺三磷(ATP)。二者都不能脱离细胞内部的膜结构,前者是在线粒体膜,后者是在叶绿体膜上进行的,并且都依赖于膜的完整性。

细胞内部的多种膜结构除能量转化外,还有其他重要的功能。为了完成一个完整细胞所有复杂功能,细胞内部有多种以膜包含而与细胞浆相对剥离的小体,即细胞器。每一种细胞器都有其相对独立的、特定的功能,例如,细胞核含有担负遗传功能的染色体,它为膜所包围,以保持染色体的相对独立性和稳定性;又如,溶酶体含有多种水解酶,仅在特定情况下发挥其功能。如果不被膜结构所包围,则将破坏细胞内部的蛋白质、酶及其它重要物质,从而导致细胞死亡。

近年对于膜研究的极大重视,主要是来自对细胞与其周围环境的相互作用的研究。从单细胞生物来看,必须通过其外周膜,才能有选择地吸取外界的营养物质,排斥外界有害物质,使其不能进入体内。细胞还要通过其外周膜接受外界传来的信息,调整自己的生命活动以适应环境的变化。对多细胞的高等生物而言,除上述所有活动外,还有细胞间的物质交换和信息传递。这些重要的生命活动,都要通过外周膜上的蛋白质(其中不少是糖蛋白)才能进行。下面还要谈到,细胞生物学和神经生物学领域内的许多重要问题都和膜-蛋白体系有密切关系。

由于膜外层的亲水和内部的疏水性质,一般物质是不能自由通过细胞膜的。这就保护了细胞内部环境的相对稳定性,使得尽管外部环境处于不断变化之中,细胞的生命活动也可以不受过多的影响。但是,细胞又需要不断与外部环境进行相互作用,如从外界吸取必需的营养成分,以及从外部接受信息,并作出必要的反应等。从外部吸取营养物质是通过穿透膜的蛋白质来进行的,即使是象钠离子那样的普通物质,也必需通过所谓的钠离子通道蛋白才能进入细胞。实际上,对钾钠离子出入细胞的控制是神经生物学研究的一项重要内容。

细胞内外和细胞间的信息传递,是通过细胞表面的一类被称为受体蛋白的物质进行的。

现在知道,激素、神经递质、细胞生长因子和分化因子,以及某些药物等,都首先通过它们与细胞表面的受体蛋白结合,才能把信息传递到细胞内部。动物体的感知行为,也必需通过受体才能实现。

### 三、分子生物学对整个生命科学的影响

从生命现象的表面观察日益深入生命活动本质的研究,是生物学发展到现阶段的不可抗拒的历史潮流。近年来分子生物学所取得的一系列重大进展,深刻地阐明了虽然生命现象在数以百万计的不同种属中的表现形式是多种多样、千变万化的,但是生命世界中最本质的东西,在不同生物体中却是高度一致的。

在所有的生物体中,蛋白质都是由相同的 20 种氨基酸以肽键连接而成的,核酸也都是同样的四种核苷酸以核苷酸链构成的。上面提到在核苷酸顺序和氨基酸顺序之间的对应关系,即遗传密码,除极少数例外,在整个生物界也是基本一致的。如果没有这种一致性,就不可能实现基因在不同生物体之间的转移及表达,已逐渐成为现代化大工业的遗传工程和蛋白工程也就完全不可能了。动物和植物从表面看来以两种完全不同的方式取得能量,动物从食物的氧化中通过氧化磷酸化获得能量,而植物从光能中通过光合磷酸化取得能量。然而现在知道氧化磷酸化和光合磷酸化这两种表面看来完全不同的作用,在分子水平上的机制是极其相似的。二者都是通过电子在一系列蛋白质间的传递,造成细胞膜内外两侧的质子梯度差,然后合成腺三磷。在整个生命世界中,都以腺三磷为细胞的多种活动提供能量。激素,通常也许认为是高等动物所特有的,但是近年来发现人雌性激素受体在酵母中表达后,对酵母细胞基因的转录可以进行依赖于雌性激素的调节。胰岛素本身也在某些单细胞生物中存在,并具有和在高等动物中类似的功能。以上这些生命活动的高度一致性都说明,分子生物学确实已经深入到了生命现象的核心和本质。生命现象的多样性和生命本质的一致性构成了现代生物学的特点。

正由于生命本质的高度一致性,分子生物学已经对生物学的各个领域产生了全面的影响,并形成了一系列新的分支学科,如:分子遗传学、分子细胞学、分子分类学、分子神经解剖学、分子药理学、分子病理学、分子流行病学等。分子生物学的发展不仅改变了整个生物学的面貌,也对医学和农业科学及其应用产生了巨大的影响。下面我们简略地介绍分子生物学对一些基础生物学领域的影响,由于篇幅有限,将特别着重介绍一些当代生物学研究的热点,或从表面看来和物理或化学关系较远,但实际上由于分子生物学的兴起已经面貌一新的学科。

分子生物学,细胞生物学和神经生物学通常被认为是当代生物学研究的“热点”。但是这三者实际上并不能相提并论,因为正是由于分子生物学的兴起和发展,并深刻地渗入到细胞和神经的研究才推动了细胞生物学和神经生物学的前进,使这两门学科面貌一新,从而发展成为当代生物学研究的热点。只要浏览一下这两门学科在国际上的主要刊物,或者重要国际会议的内容,就可以知道它们的主要内容已经和传统的细胞学及神经生物学有了很大的不同,它们现在都以分子生物学为基础,它们的核心与生长点分别是分子细胞生物学和分子神经生物学。

细胞学的基本知识告诉我们,所有细胞的分裂都有一个周期。现在已经可以从分子水平说明细胞是如何控制其分裂周期的。一种可以称之为周期蛋白的物质在细胞内的浓度是周期性变化的,它的不断合成使其浓度不断增加,在细胞分裂之前达到高峰。周期蛋白活化了细胞



内的蛋白激酶,后者活力的升高,引起了一系列化学变化最终导致细胞分裂。在细胞分裂时,周期蛋白迅速被水解,浓度下降;在子细胞中周期蛋白再重新合成并积累,这样就开始了下一个周期。控制这个周期的分子机制,在从酵母到人的细胞中是完全一致的,这就再次说明了生命活动在分子水平上的高度一致性。

细胞分化是细胞生物学的热点之一,怎样由一个单一的受精卵发育,分化从而成为一个由不同类型的细胞组成的成熟个体,一直是细胞学研究的核心问题之一,也是发育生物学这一学科的中心内容。所有成熟的高等动植物都含有不同类型的、分工不同的细胞,如哺乳动物的神经、肌肉、肝等组织中细胞的形态和功能都很不相同,但它们都含有相同的遗传信息并都是从同一受精卵分化而来的。从现有证据来看,细胞分化同样也是由基因决定的,是在由基因编码的一类接受决定细胞分化方向信息的蛋白质的控制之下。例如,编码控制果蝇复眼细胞分化的有关蛋白的基因已被分离,DNA 序列测定的结果表明,它和癌基因有近似的特点,并且它所编码的蛋白质是一个膜蛋白,与某些生长因子受体结构相似,很可能具有酪氨酸蛋白激酶的活性。控制受精卵发育的一组基因的表达,遵循特定的程序,在这一程序的控制之下,昆虫的受精卵经过幼虫和蛹的阶段发育为成虫。程序紊乱,一个受精卵就不能发育成为成熟的个体。

除物质交换外,细胞与外界环境以及细胞间的信息传递,也依赖于存在于细胞表面的或跨膜的蛋白质。这些蛋白质,称为受体蛋白,接受外界信息,然后把信息传达到细胞内部,再引起一系列的变化,调节细胞的新陈代谢,以适应外部的环境。这些蛋白质在生命活动中有多方面的重要作用。例如,某些生长因子就是通过受体控制细胞的分裂繁殖。这种受体蛋白能与鸟三磷(GTP)结合,因此被称为G蛋白。这个G蛋白——GTP 复合物能够把细胞生长的信息传递到细胞内,但它又有GTP 水解酶活性,能在以上过程中把鸟三磷水解为鸟二磷(GDP)。所生成的受体蛋白——GDP 复合物则是细胞生长终止的信号。现在知道,G 蛋白在细胞生长调节等方面有重要作用。癌细胞生长失调也与此有关,这一点,下面还要详细论述。

在神经生物学领域,神经细胞中信息的存储及其组织,神经细胞间信息传递的研究,现在都已进入了分子水平。以电生理学而言,脑组织中的电流活动与膜的离子通道密切相关。这些离子通道都是跨膜蛋白,通过蛋白构象变化,控制离子出入神经细胞,并且这些离子通道蛋白都具有特定的专一性。脑组织中控制电流活动的离子通道蛋白,大体上可分为配体控制,如乙酰胆碱受体,及电压控制,如钠离子通道蛋白两大类。现在不少通道蛋白的编码基因DNA 序列,及由此得到的蛋白序列都已阐明,乙酰胆碱受体是一个五聚体,而钠离子通道蛋白则是由四个相似亚基构成的蛋白质。

感觉活动也是神经生物学研究的重要内容,动物一般有极强的感觉能力,这是动物生存所不可缺少的。例如,某些动物感知气味的灵敏度及分辨能力都是极其惊人的。灵敏度可达1 万亿分之一,并能分辨化学物质的光学异构体。现在这些现象已经从分子水平开始得到阐明。视觉、味觉和嗅觉等都有自己的受体,这些受体也都是蛋白质。这些受体蛋白质不但有极高的专一性,并且以极高的亲和力与配体结合。这就是生物体感觉的分辨力和灵敏度的分子基础。

大脑的研究也许是神经生物学领域中最复杂的问题之一,不少人认为它将是21 世纪最活跃的研究领域,现在也已开始进入分子生物学研究的范围。人的大脑可能含有100 万亿个突触接点,其物质基础仍然离不开受体蛋白。这些突触接点的连接组织方式,决定了人脑的活



动。记忆的基础,可能与突触接点连接组织方式的改变有关,某些蛋白质的磷酸化,能对突触接点的加强或减弱起调节作用,从而影响突触的连接组织方式。

分类和进化是生物学领域中历史最悠久的学科之一。近年来由于分子生物学的影响,这两门古老的学科已经产生了根本性的变化。过去主要是依靠生物体的形态,并用生理特征作为辅助,探讨亲缘关系的远近,进行分类和研究不同种属间的进化关系。对于形体简单的生物体,如细菌等,生理特征的比较就成了主要手段。近年来由于蛋白质和核酸序列研究的进展,人们逐渐发现,不同生物体中担负相同功能的蛋白质和核酸在序列上的相似性,和它们在亲缘关系上的远近有直接的关系。由于生物体适应环境的能力,其形态和生理受它们所生活的环境的影响很大,而蛋白质和核酸序列则反映了不同生物体中更为根本的性质,较少受环境影响,因此也更为可靠。

目前应用较多的是核糖体 RNA 序列的比较。在原核生物中,过去的习惯分类法是分为蓝绿藻和细菌。但现在根据 RNA 的序列,更为合理的分类是分为古细菌和真细菌。前者包括甲烷菌,硫细菌和嗜盐菌,后者则包括其他较为常见的细菌如杆菌等。二者在细胞膜脂质的化学组成上也有明显的不同。关于真核生物的分类学,人们利用核糖体 18S RNA 序列的比较,也解决了一些过去不清楚的问题。

除直接的核酸或蛋白质的序列比较外,还可以用较为简单的不同种属间单股 DNA 的杂化,或抗原抗体的相互作用来分别比较 DNA 或蛋白质结构的相似性。根据碱基配对原理,不同种属间 DNA 序列越相似,其单股 DNA 配对后生成的双股 DNA 分子就越稳定。抗原抗体的相互作用也有类似的关系。这些方法都是不需要复杂的技术或设备就可以做到的。对于高等动物所得结果虽然大体上和经典的看法近似,但也解决了一些过去有一定争议的问题,例如,根据 DNA 的杂化和免疫蛋白的相互作用,已经明确了熊猫属于熊科等。和传统的方法相比,这类方法的另一个优点是可以根据核酸或蛋白质序列差异的程度,判断种属之间的分化时间。例如,熊猫与熊科其它种属分化的时间是 1500—2500 万年前,人类和黑猩猩的分化时间是在 630—770 万年前。

由于冷冻的尸体、骨骼、甚至化石中的 DNA 分子仍能保存一定的完整性,这就使对现已灭绝的生物种属在分子水平上研究其进化和分类成为可能。例如,西伯利亚冻土中保存的猛犸象尸体中的 DNA 仍然相当完整,其序列分析结果充分说明猛犸象和现代象有密切关系。已知保存最久的 DNA 或许是在美国 Idaho 州湖底发现的叶化石中的 DNA,已有 1700 万年以上的历史,仍有一定的序列完整性。从其序列可以知道,它是编码光合作用中一种极为重要的酶——核酮糖-1,5-二磷酸羧化酶-加氧酶的基因片断。并且从 DNA 序列比较就使对这种现已灭绝的植物与现存种属的关系的研究成为可能。类似的研究已形成了一门新的学科,分子古生物学。

考古学从表面看来和生物学关系不大,甚至可以被认为根本不是自然科学。但是即使是考古学家现在也不能不对分子生物学有所了解。近年来对保存了几千年的埃及木乃伊进行研究的结果,发现其体内的 DNA 分子仍然保存了一定程度的核苷酸顺序完整性,由于人体内的所谓卫星 DNA 的核苷酸顺序是极端多变的,对每一个都不一样,而不同个体之间顺序的相似性,依赖于他们之间的血缘关系。因此对埃及王族木乃伊的 DNA 的序列分析,就可以并已经对埃及王族的世系有所阐明。

#### 四、分子生物学的应用

虽然分子生物学的兴起还不到 40 年,但是在分子生物学基础研究领域内取得的成果,已经在工业、农业及医药卫生等方面有了重要应用,对人类的社会和经济生活产生了巨大影响。从近年来的发展看,这还不过仅仅是一个开端,将来必然会有更为广阔的发展前景。同样由于篇幅所限,这里仅能就工、农、医等方面各举几个例子。

分子生物学成果在工业上的应用,已经产生了一种新兴的工业,即以基因工程为基础的生产生物制品的工业。它的基础是从一种生物体分离编码某个蛋白质的基因,即 DNA 片断,把这个基因人工重组到可以用发酵法大量生产的如大肠杆菌或酵母的基因中去,使其在大肠杆菌或酵母的细胞中得到表达,并达到大量生产的目的。新近发展起来的蛋白工程则是分离出某个蛋白质的基因之后,再加以改造,根据三联密码,把这个 DNA 序列中编码某一个氨基酸的密码子,改变成为编码另一个氨基酸的密码子;或者用合成 DNA 的方法直接合成基因。从以上两种方法都可以得到在自然界原来并不存在的 DNA,再用和上面所说的类似的方法,引入大肠杆菌或酵母的基因中进行表达,以达到大量生产的目的,得到具有新的特性的蛋白质。

组织血栓溶酶活化蛋白(TPA),是一种有助于溶化血栓的蛋白质,在生物体中含量甚微,但现在已经能用基因工程方法大量生产,并被用于中风的预防和治疗。仅以此一种产品计,年产值已经超过一亿美元。糖尿病是一种常见病,过去胰岛素的生产是从动物胰脏中提取,产量有限,经常供不应求。目前世界市场上销售的胰岛素,用基因工程方法生产的已经占总产量的一半。这就大大缓解了胰岛素供应的不足,为糖尿病患者带来了福音。现在世界上的生物工程公司,已经在几年前纷纷建立的基础上取得了很大的发展。看来,在不久的将来,生物工程必然会成为在世界范围内年产值以百亿美元计的大工业。

基因工程用于农业,已经对农作物的品种改良起了以前不可能想象的重要影响。农作物以及家畜品种的改良,现在可以用定向引入有关基因的方法进行,这就从根本上改变了过去盲目大量诱变然后再从中进行筛选的传统作法。在农作物中,已经成功地对马铃薯进行了改造,不但使其获得了抗病毒基因,也得到了高蛋白质含量的马铃薯新品种。把一个蛋白水解酶抑制剂基因引入烟草之后,使得以烟叶为食的害虫不能消化其中的蛋白质,因而不能繁殖。这样,这一品种就获得了抗虫害的能力。对蕃茄的基因工程改造,得到了比较不易软化和擦伤的品种,可以在成熟后收获并且可以保存较长时间,这就避免了过去为了便于保存和运输在成熟前收获,因而口味不好的缺点。虽然植物基因工程的应用还不过刚刚开始,但为农作物的大量增产和品种改造,例如固氮基因的转移等,提供了无法充分估量的发展前景。

癌症是危害人类最严重的疾病之一。分子生物学的进展为认识癌症发病原因,从而彻底征服癌症提供了新的可能性。现在已经发现了几十种癌基因,其中有十余种已被认为与癌症病原学有关。前面提到生长因子受体蛋白,即 G 蛋白,能与 GTP 及 GDP 生成复合物,从而实现了对细胞生长的控制。某些癌基因的表达产物,如 p21 蛋白,与 G 蛋白的氨基酸序列极为相似,但 p21 蛋白与 GTP 生成复合物后,却不能引起 GTP 水解为 GDP,从而终止细胞的分裂,这就导致了细胞生长的失控。最近, p21 蛋白的 X-射线衍射空间结构已经解出,对它和 GTP 及 GDP 的结合方式,包括分子中与结合有关的肽段,及直接与 GDP 结合的氨基酸残基,

都已有所了解,并发现它分别和 GTP 及 GDP 结合后,在分子的空间结构上有明显的不同。最近,还利用同步加速器的强 X-射线光源,对 p21 蛋白水解 GTP 的动态过程进行了研究。这些都将对癌症的最终解决有所帮助。

人类的遗传疾病是由于基因缺陷而引起的。例如,镰刀性贫血症,是由于血红蛋白基因中一个核苷酸的突变而造成蛋白中一个氨基酸的突变,从而引起脱氧血红蛋白溶解度下降,在细胞内成胶或聚合,使红细胞变形成为镰刀状,并且丧失结合氧分子能力的结果。另外一种比较常见的遗传疾病是由于编码苯丙氨酸羟化酶的基因丢失,人体不能合成苯丙氨酸羟化酶,造成苯丙氨酸在体内的积累而引起的痴呆症。此外,某些过去曾被认为是生活习惯的问题,现在也证实与遗传有关,并发现其分子水平上的原因。酗酒基因的发现及克隆就是近来一个引人注意的例子。用引入有关基因的方法,来治疗遗传疾病已经取得了很大的进展。在美国,第一个基因治疗已经得到批准,即将进行。看来,在不远的将来,许多遗传疾病可望得到治疗。另外,有些遗传疾病在发现原因后可以直接用所缺乏的蛋白质来进行治疗,例如一种严重的免疫缺陷症,是由于基因丢失造成腺嘌呤脱氨酶不能合成而引起的,用纯化并经一种多聚物保护使其稳定的腺嘌呤脱氨酶进行治疗,取得了很好的效果。

前面说过,人体内的所谓卫星 DNA 序列是极端多变的,对每一个人都不一样。现代技术的发展,只要极微量的材料,如一滴血,一根头发,一块皮肤屑或极少量的精液,就可以对卫星 DNA 进行序列测定。罪犯可以极小心不留下指纹,但如果作案时曾经有过搏斗或挣扎,他很难完全避免留下身上的极少量上述物质,这一方法已经被用于刑事案件中罪犯的确定,被称为 DNA 指纹法。又由于不同个体之间 DNA 序列的相似性,依赖于他们之间的血缘关系的远近,根据卫星 DNA 之间序列相似性的比较,不仅可以决定亲子关系,甚至可以区别亲兄弟和堂兄弟。在民事案件中也十分有用。用这种方法,现在称为 DNA 指纹法并已开始在实际案件中使用,所得结果发生错误的可能性仅为一亿分之一。

## 五、结 束 语

分子生物学是一门正在迅速发展、面貌日新月异的学科。它不仅已经全面地改变了整个生物学的现状,并对工农业生产和人类的健康事业也起了巨大的作用。它和生物化学及生物物理学一起,吸引了大量的物理学家和化学家进入生物学领域工作,从而也影响了这两个学科的发展。它不仅现在是自然科学中发展最迅速的领域,到 21 世纪,也仍将毫无疑问地是自然科学领域中的带头学科。