

基础分子生物学

网址: <http://www.bio.pku.edu.cn/download/>

郑晓峰

生命科学大楼403室

62755712

xiaofengz@pku.edu.cn

基础分子生物学课程安排 (2014 秋季)

时间：每周一，周三（双周），第3、4节，

地点：理教102

授课教师：

郑晓峰：第1- 6章，22学时，11次课

期中考试

郭红卫：第8-11章，22学时，11次课

期末考试



助教—杨传真

生命科学大楼401

Tel: 62754390

faxyang2010@163.com



考试

期中考试 (2014年11月10日), 50%

期末考试 (2014年1月?日), 50%



课程基本要求

- 熟知核酸信息的储存、表达等过程的基本生物化学特性；
- 掌握DNA、RNA和蛋白质的基本代谢过程，特别是基因的一般结构与生物功能，基因活性的修饰与调节；
- 掌握分子克隆与DNA重组的基本技术及原理，了解现代分子生物学基本研究方法，了解基因治疗与基因组学的新成果，新进展。

主要参考书

1. 《现代分子生物学》
朱玉贤、李毅、郑晓峰、郭红卫，第四版（2014）
2. **Molecular Biology of the Gene**
James D. Watson, et al. 2013 第七版
3. **Genes VIII (XI). Benjamin Lewin**
4. **Lehninger Principles of Biochemistry,**
2008 第五版

第一章 绪论

- 分子生物学的概念
- 分子生物学的发展简史（主要里程碑）
- 分子生物学研究内容
- 分子生物学研究展望

分子生物学

- 是研究核酸、蛋白质等生物大分子的形态、结构特征及其重要性、规律性和相互关系的科学；
- 是人类从分子水平上真正揭示生物世界的奥秘，由被动地适应自然界转向主动地改造和重组自然界的基础学科。

分子生物学发展的三个阶段

(一) 准备和酝酿阶段

(二) 现代分子生物学的建立和发展阶段

(三) 初步认识生命本质并改造生命的深入发展阶段

(一) 准备和酝酿阶段

(19世纪后期到20世纪50年代初)

- 1、确定了蛋白质是生命的主要物质基础;
- 2、确定了生物遗传物质基础是**DNA**。

孟德尔的遗传学规律最先使人们对性状遗传 产生了理性认识



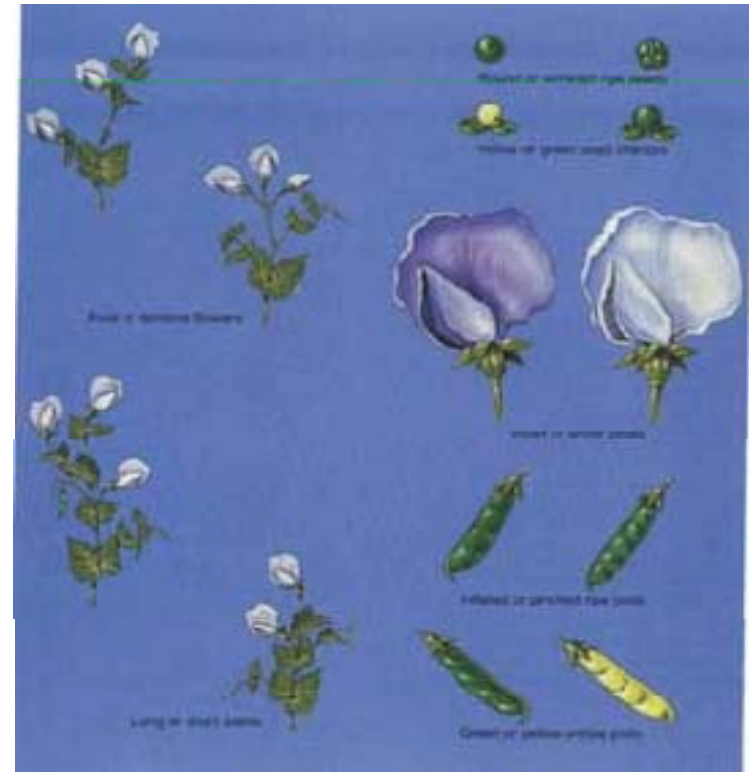
孟德尔(Gregor Mendel)
(1822-1884):
奥地利科学家,
经典遗传学的奠基人



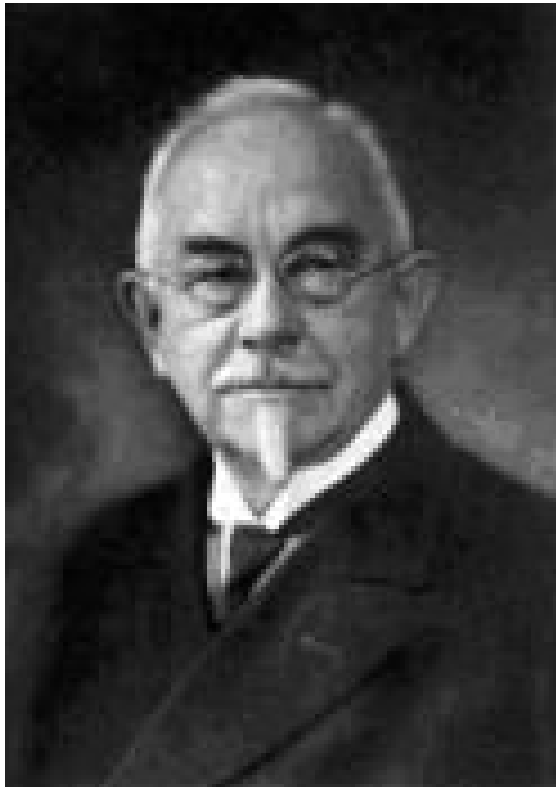
1856-1864经过8年的杂交试验,
1865年发表了《植物杂交试验》论文。

提出了“**遗传因子**”的概念，得出了两条规律：

- 分离规律(**The Law of Segregation**)
- 自由组合规律(**The Law of Independent Assortment**)



1909年，约翰逊根据希腊文“给予生命”
之意，创造了基因 (gene) 一词。



- 1896年发表的《论遗传和变异》
(On Heredity and Variation) ;
- 1905年以《遗传学原理》
(Elements of Heredity) 为书名
重新出版。

约翰逊 (Wilhelm Ludwig Johannsen)
1857~1927，丹麦生物学家

1910年，Morgan的染色体—基因遗传理论

第一次将基因定位于染色体上。进一步将“性状”与“基因”相耦联，成为现代遗传学的**奠基石**。



摩尔根(Thoman Hunt Morgan 1866~1945)和他的学生们利用果蝇作了大量的潜心研究—**连锁遗传规律**。1926年他的巨著“基因论”出版，从而建立了著名的**基因学说**。

1933年度诺贝尔生理学及医学奖金

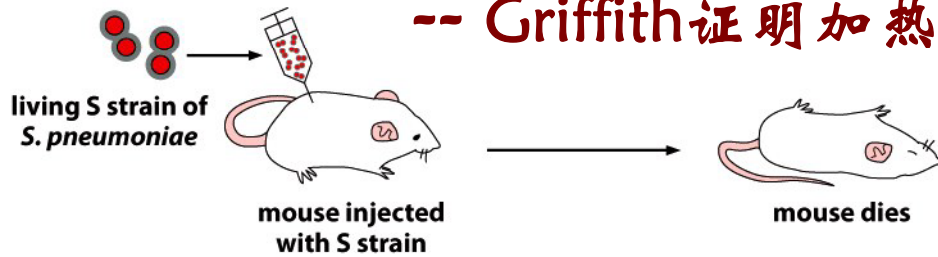
证明DNA就是遗传物质的实验

- **Griffith (1928) 及Avery (1944) 的肺炎双球菌转化实验**，表明 **DNA**是遗传信息的载体；
- **Hershey和Chase (1952) 的噬菌体侵染细菌实验**，证明**DNA**是可以进入寄主细胞的转染因子。



DNA是“转化源”

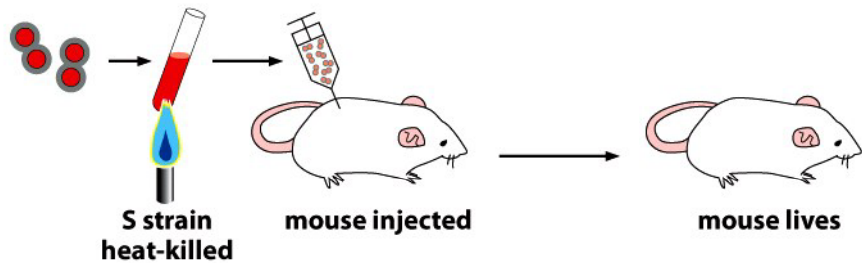
-- Griffith证明加热致死的细菌可以转化活细胞



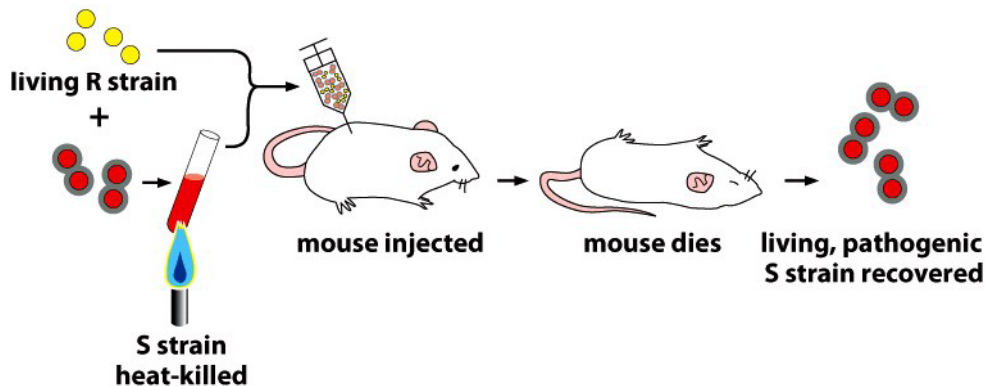
具有光滑外表的S型肺炎链球菌能使小鼠发病



具有粗糙外表的R型细菌没有致病力



S型细菌烧煮杀灭活性以后再感染小鼠，丧失了致病能力。



灭活S型细菌与R型细菌混合感染小鼠，使小鼠发病。

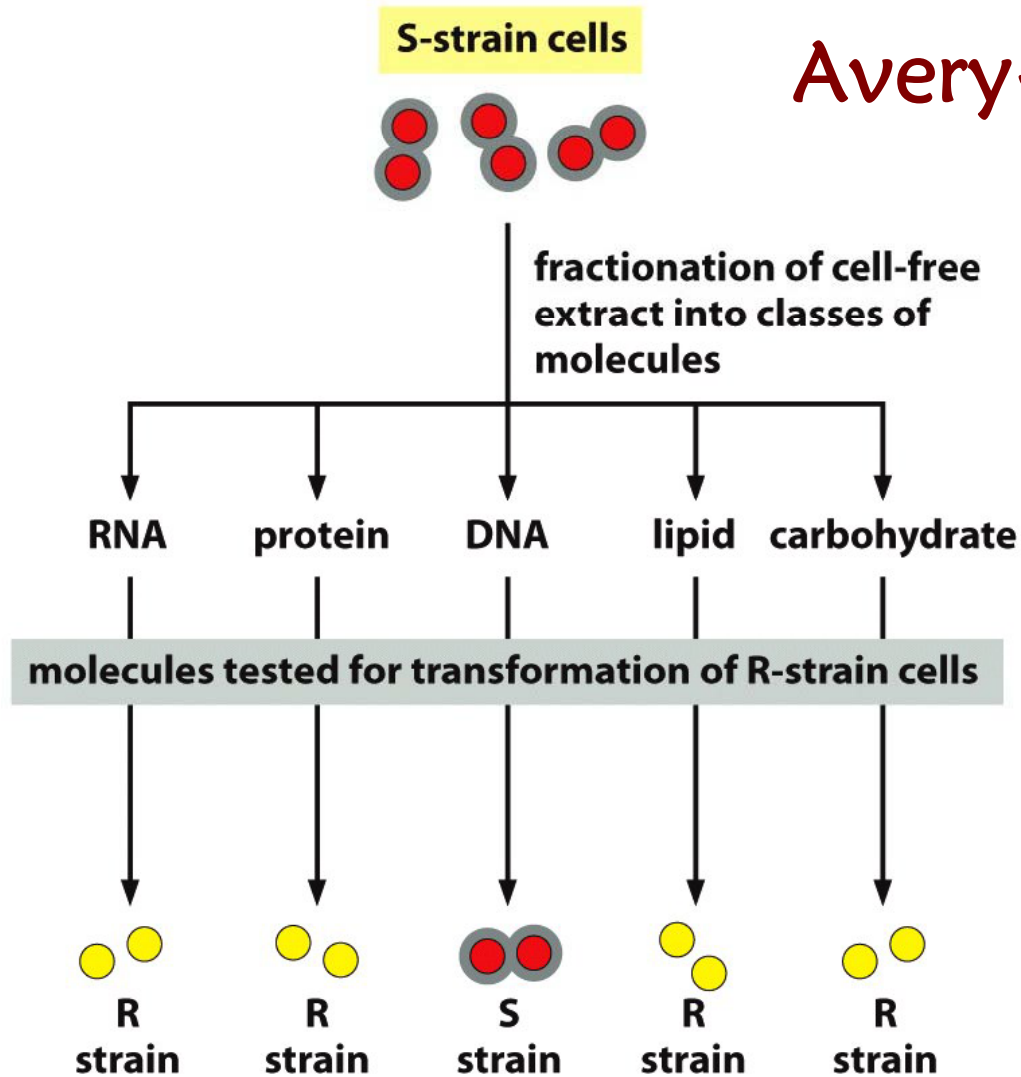
Figure 5-3 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

1944年，Avery的肺炎双球菌转化实验，证明基因就是DNA分子，提出DNA是遗传信息的载体。



Oswald Theodore Avery, 1877~1955

Avery证明DNA是遗传物质

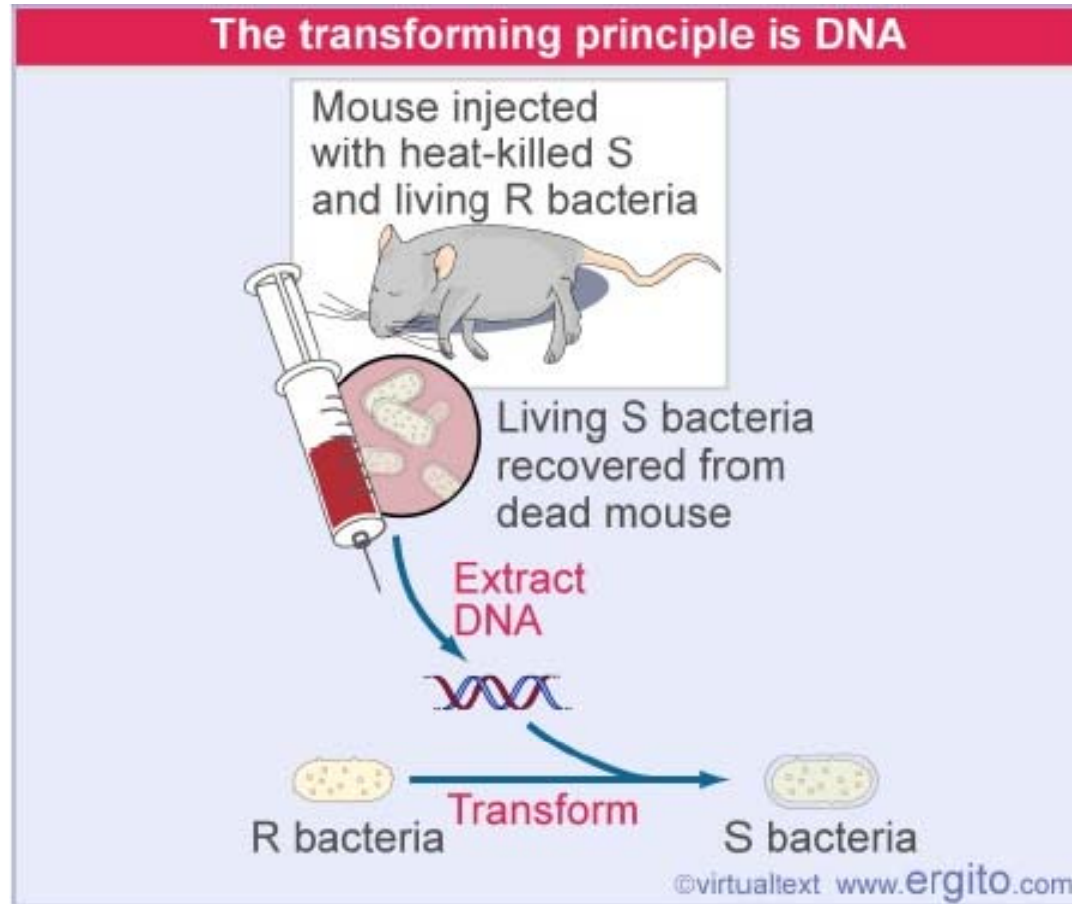


CONCLUSION: The molecule that carries the heritable information is DNA.

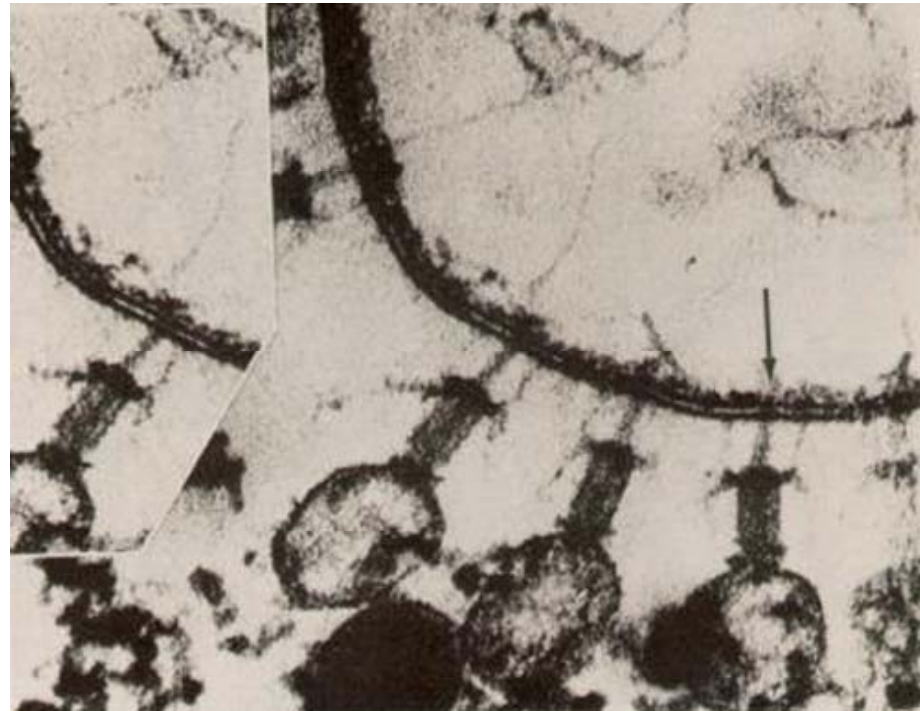
携带可遗传信息的分子是DNA。实验表明，DNA就是转化源。

Avery等人的工作树立了遗传学理论上一个新观点

— DNA是遗传信息的载体



1952年，Hershey和Chase的噬菌体侵染细菌实验
——DNA是可以进入寄主细胞的转染因子



Alfred Day Hershey, 1908~1997
美国微生物学家

DNA是病毒的遗传物质

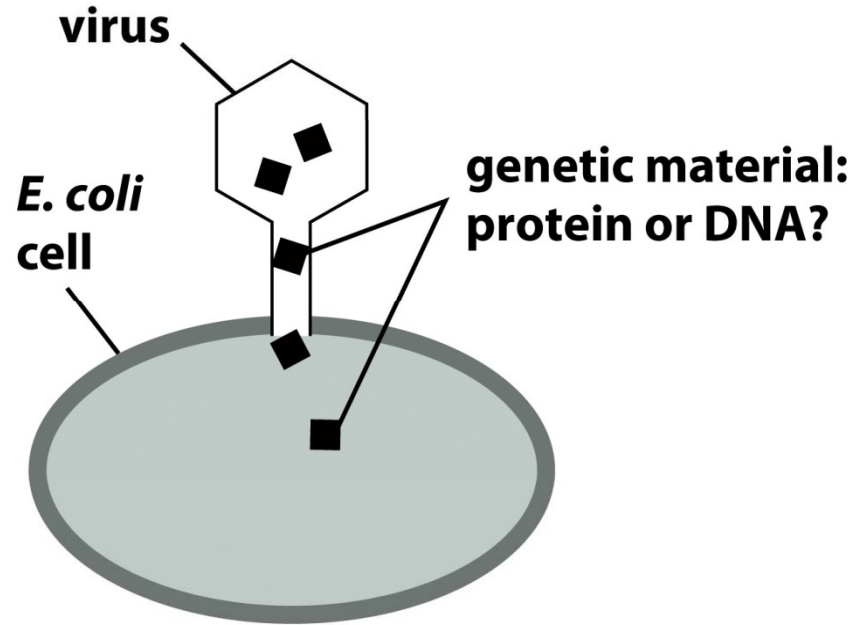


Figure 5-5a Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

美国冷泉港卡内基遗传学实验室科学家Hershey和他的学生Chase在1952年从事噬菌体侵染细菌的实验。噬菌体专门寄生在细菌体内，其头、尾外部都是由蛋白质组成的外壳，头内主要是DNA。

DNA是病毒的遗传物质

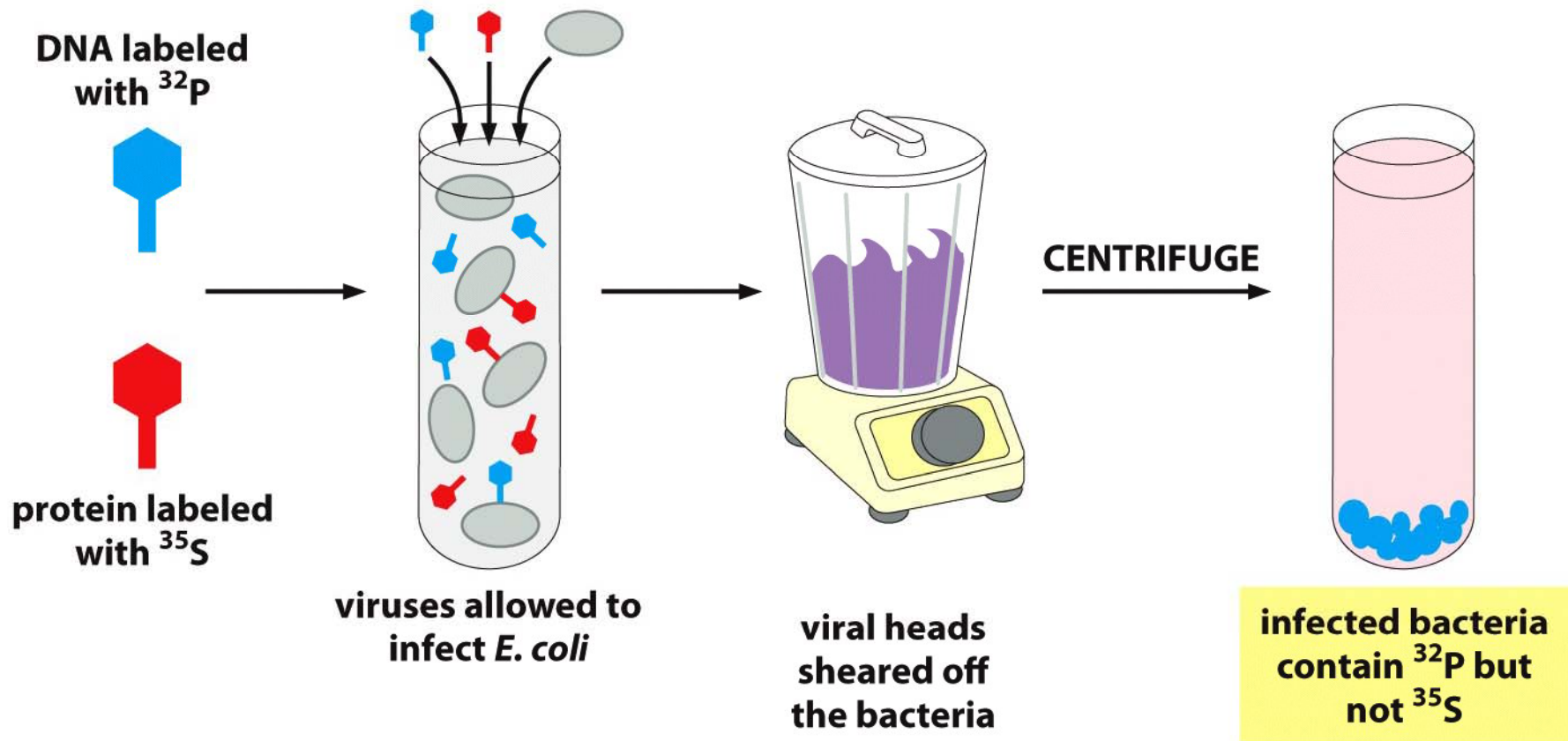


Figure 5-5b Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

噬菌体侵染细菌后，把空的病毒外壳从感染的细菌上分开，发现大多数 ^{32}P 标记的DNA进入了细菌的细胞中。

DNA是动物细胞的遗传物质

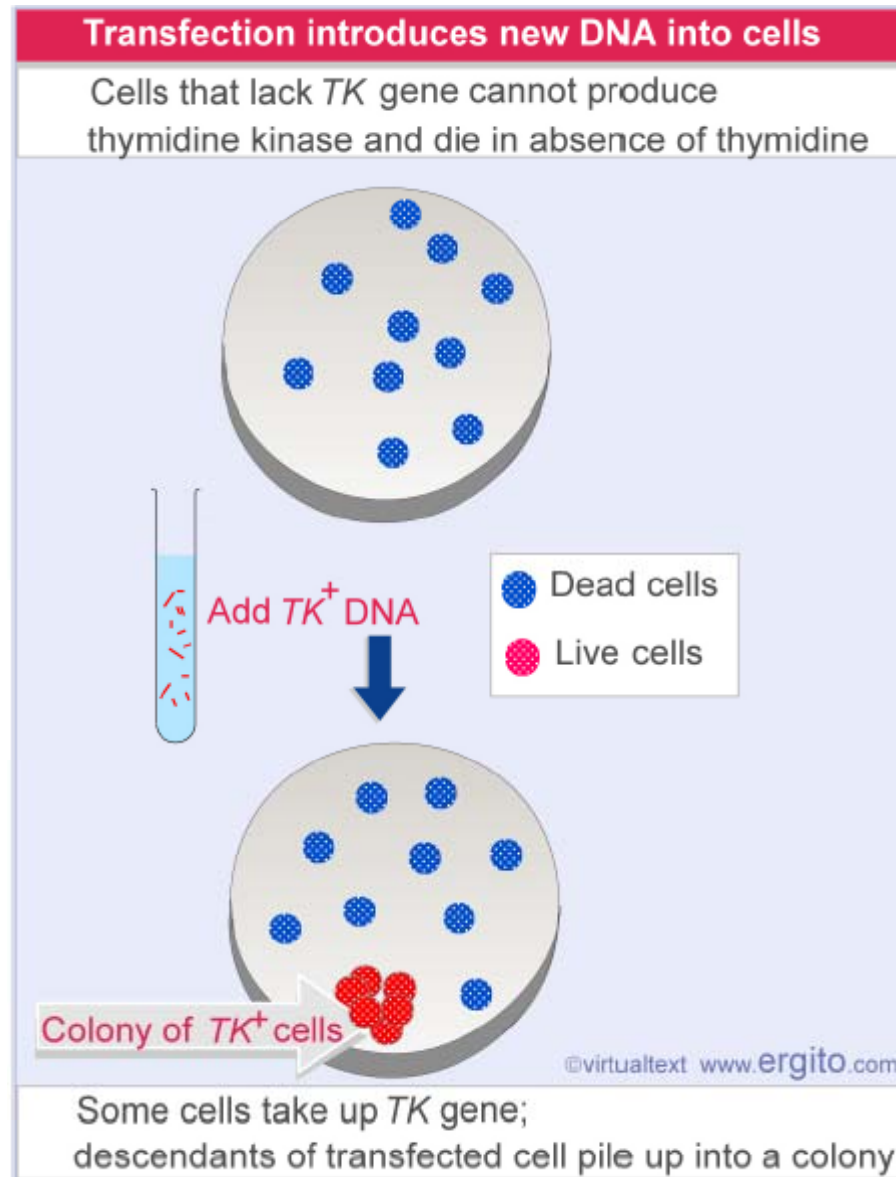


图. 胸腺嘧啶核苷激酶的合成

DNA到底是什么样的呢？

Avery在**1944**年的报告中这样写道：当溶液中酒精的体积达到**9/10**时，有纤维状物质析出；如稍加搅动，这种物质便会像棉线绕在线轴上一样绕在硬棒上，溶液中的其他成分则以颗粒状沉淀留在下面。溶解纤维状物质并重复沉淀数次，可提高其纯度。这一物质具有很强的生物学活性，它就是**DNA**。

(二) 现代分子生物学的建立和发展阶段

(20世纪50年代初到70年代初)

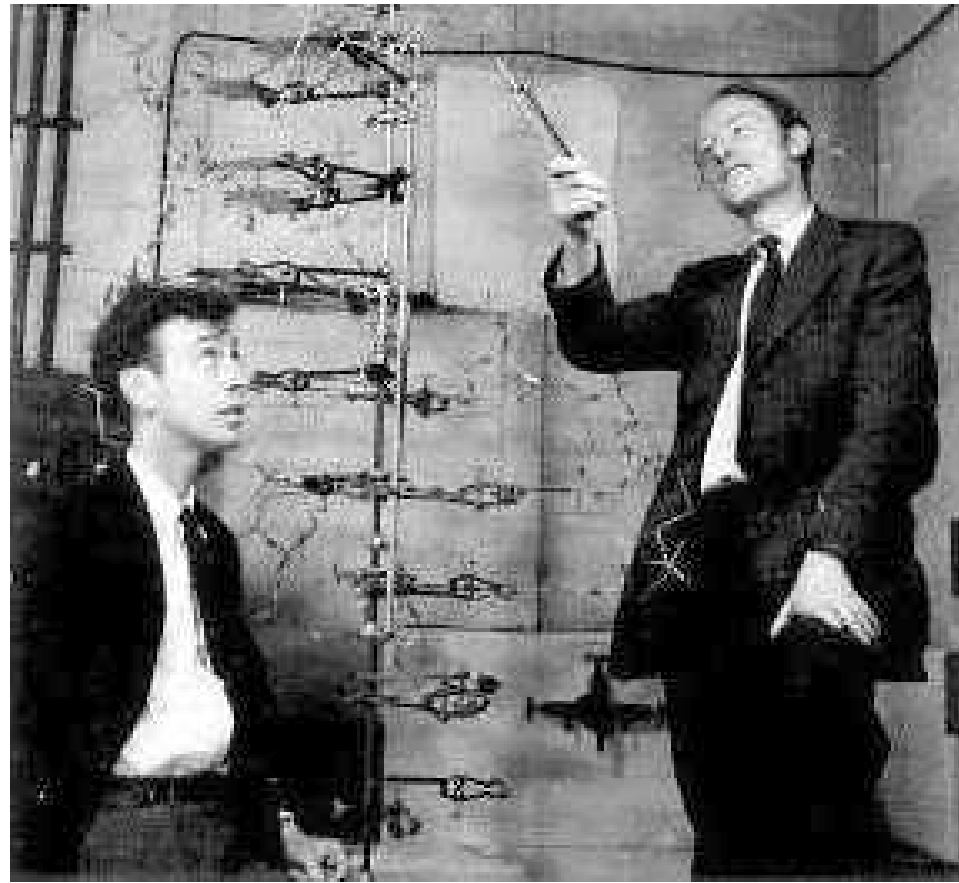
1、DNA双螺旋结构模型（1953）

(现代分子生物学诞生的里程碑)

2、遗传信息传递中心法则的建立

3、对蛋白质结构与功能的进一步认识

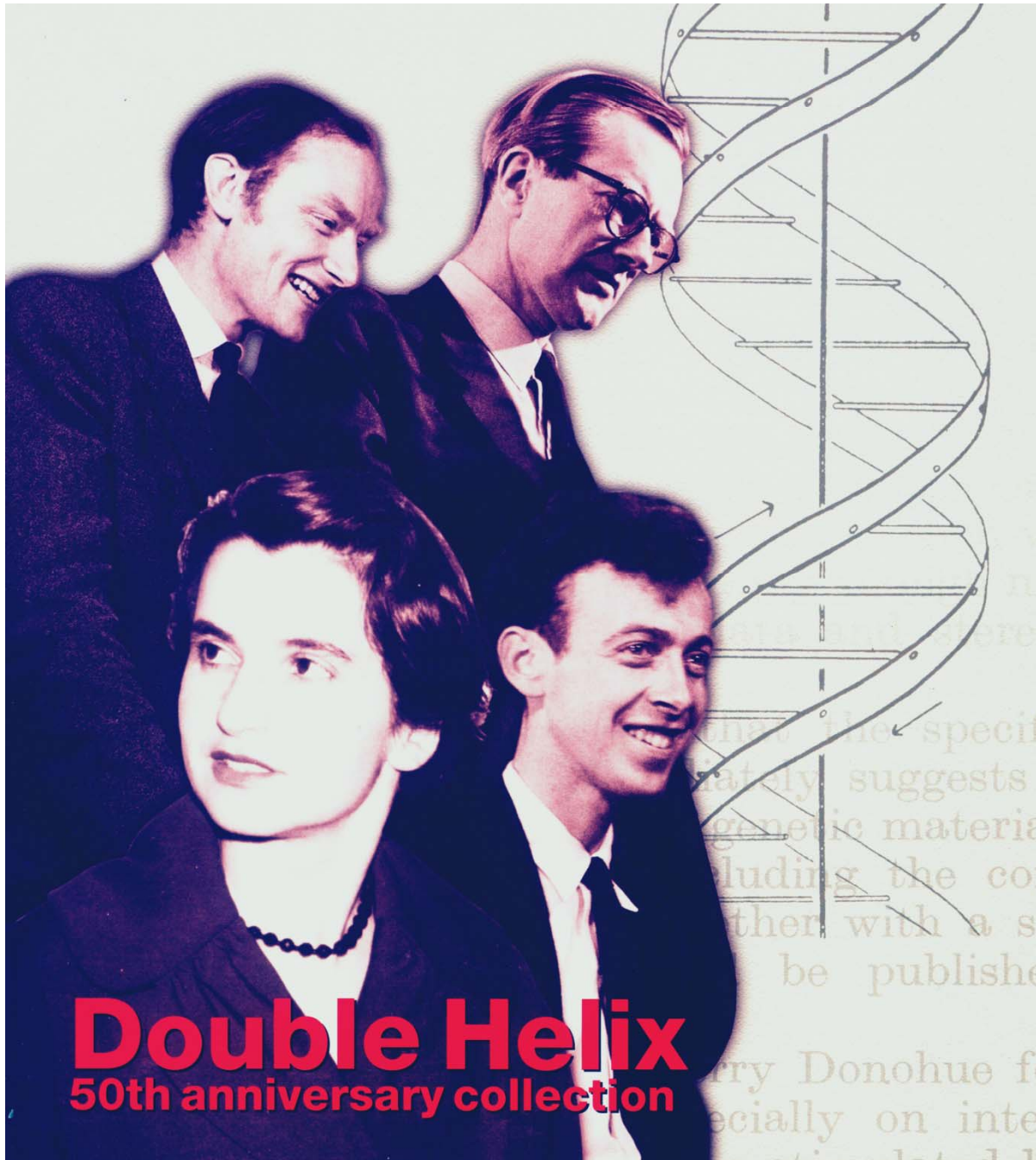
1953年，Watson和Crick所提出的脱氧核糖酸双螺旋模型，为充分揭示遗传信息的传递规律铺平了道路。



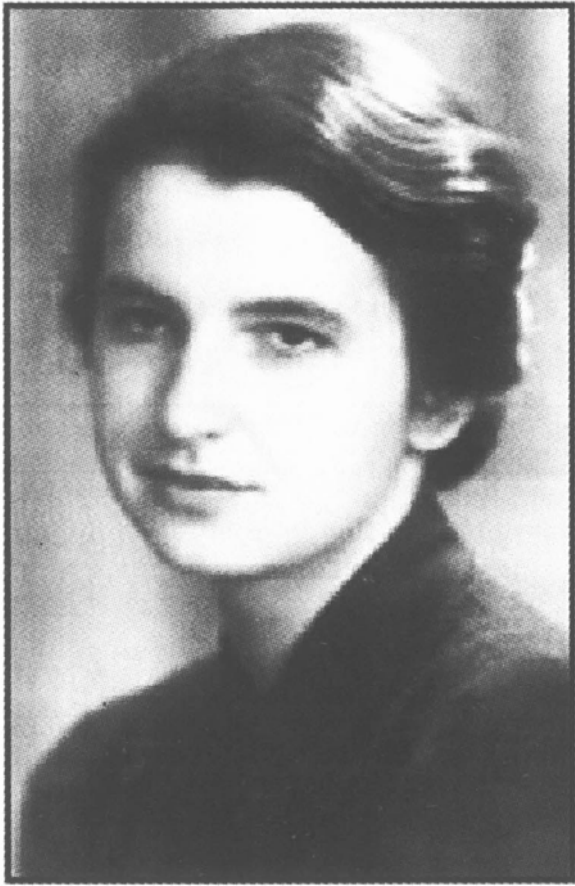
DNA双螺旋结构的发现标志着分子生物学从此诞生。

On Feb. 28, 1953, Francis Crick walked into the **Eagle pub** in **Cambridge, England**, and, as James Watson later recalled, announced that **"we had found the secret of life"**.

That morning, Watson and Crick had figured out the structure of deoxyribonucleic acid, DNA. And that structure — a "double helix" that can "unzip" to make copies of itself — confirmed suspicions that DNA carries life's hereditary information .



1962年，**Watson**和**Crick**因为在1953年提出DNA的反向平行双螺旋模型而与**Wilkins**共获Noble生理医学奖，后者通过X射线衍射证实了Watson-Crick模型。



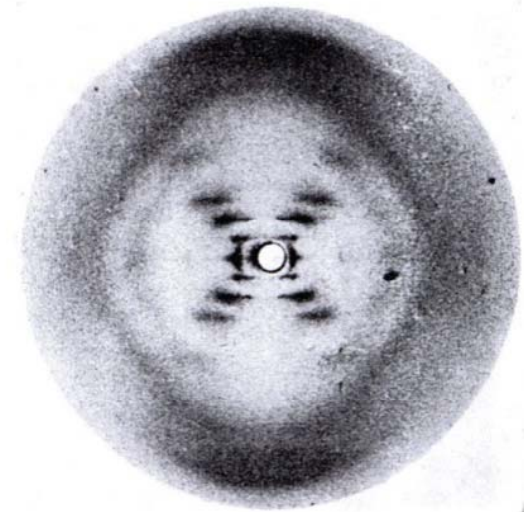
Rosalind E. Franklin 1920-1958

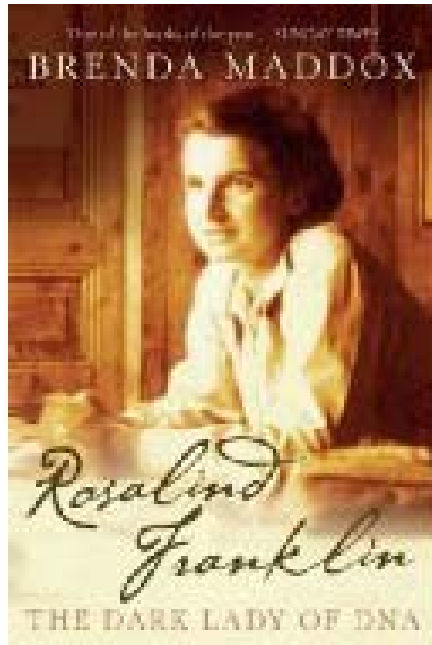
Rosalind 对 **DNA**晶体结构的研究为 **Wilkins**的获奖奠定了基础。

罗莎琳·富兰克林

(Rosalind Elsie Franklin, 1920—1958)

(图像来自于 www.spartacus.schoolnet.co.uk)





THE DARK LADY OF DNA

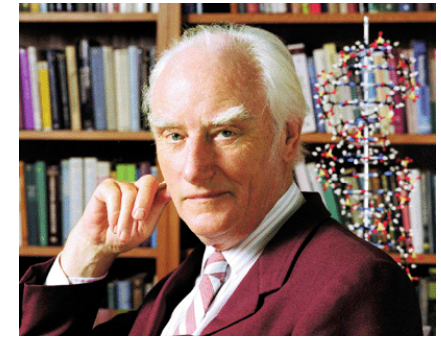
- By Maddox Brenda

- James Watson, Francis Crick and Maurice Wilkins. But their breakthrough would have been impossible without the work of a brilliant molecular biologist and crystallographer named **Rosalind Franklin**. In 1962, when the three men were awarded a Nobel Prize for their discovery, **Franklin's** name wasn't even mentioned. Tragically, she had died of cancer, four years earlier at age 37.

Through eyewitness accounts and the replication and re-enactments of numerous experiments, viewers will see the tragic story of a brilliant young woman and the male-dominated race to find the scientific secret of life.

中心法则

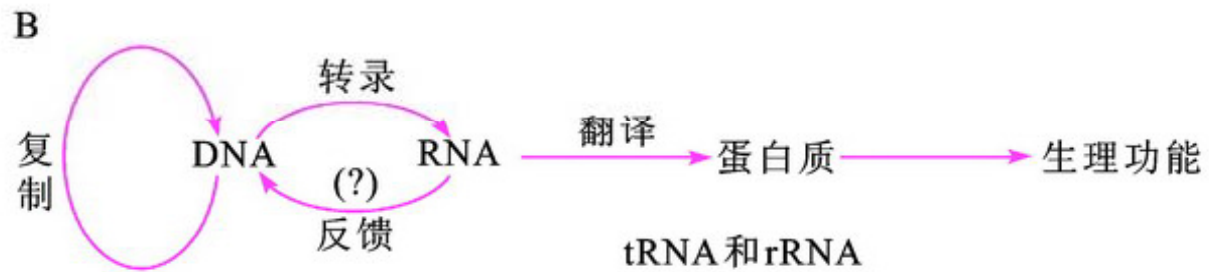
Crick于1954年提出的遗传信息传递规律



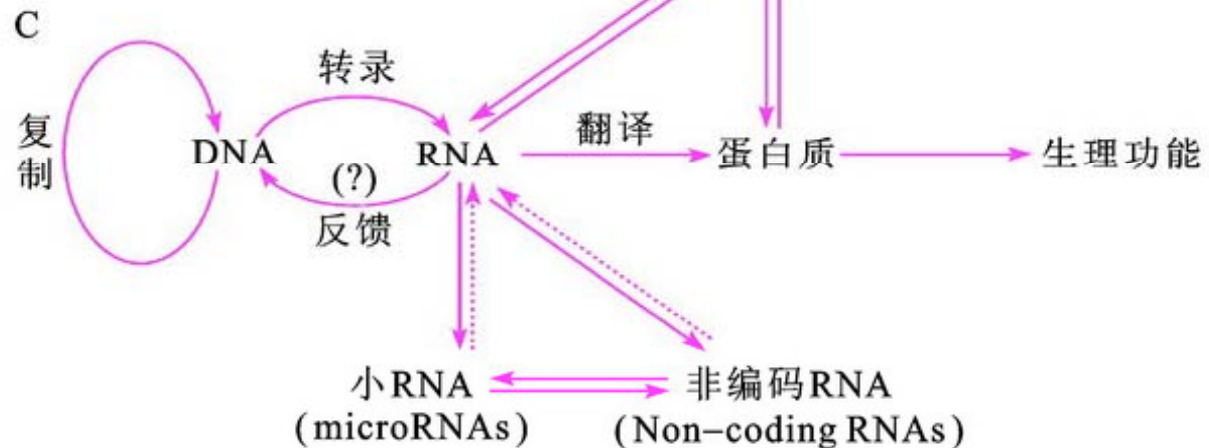
1954年首次提出的“中心法则”



1970-1980年的“中心法则”



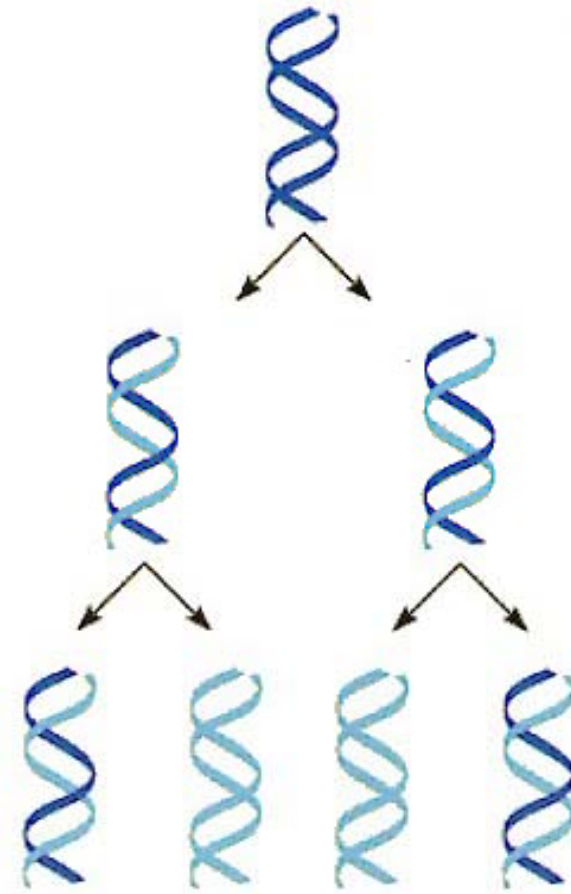
21世纪后修正的“中心法则”



1958年，**Meselson** 和**Stahl**证明了DNA半保留复制



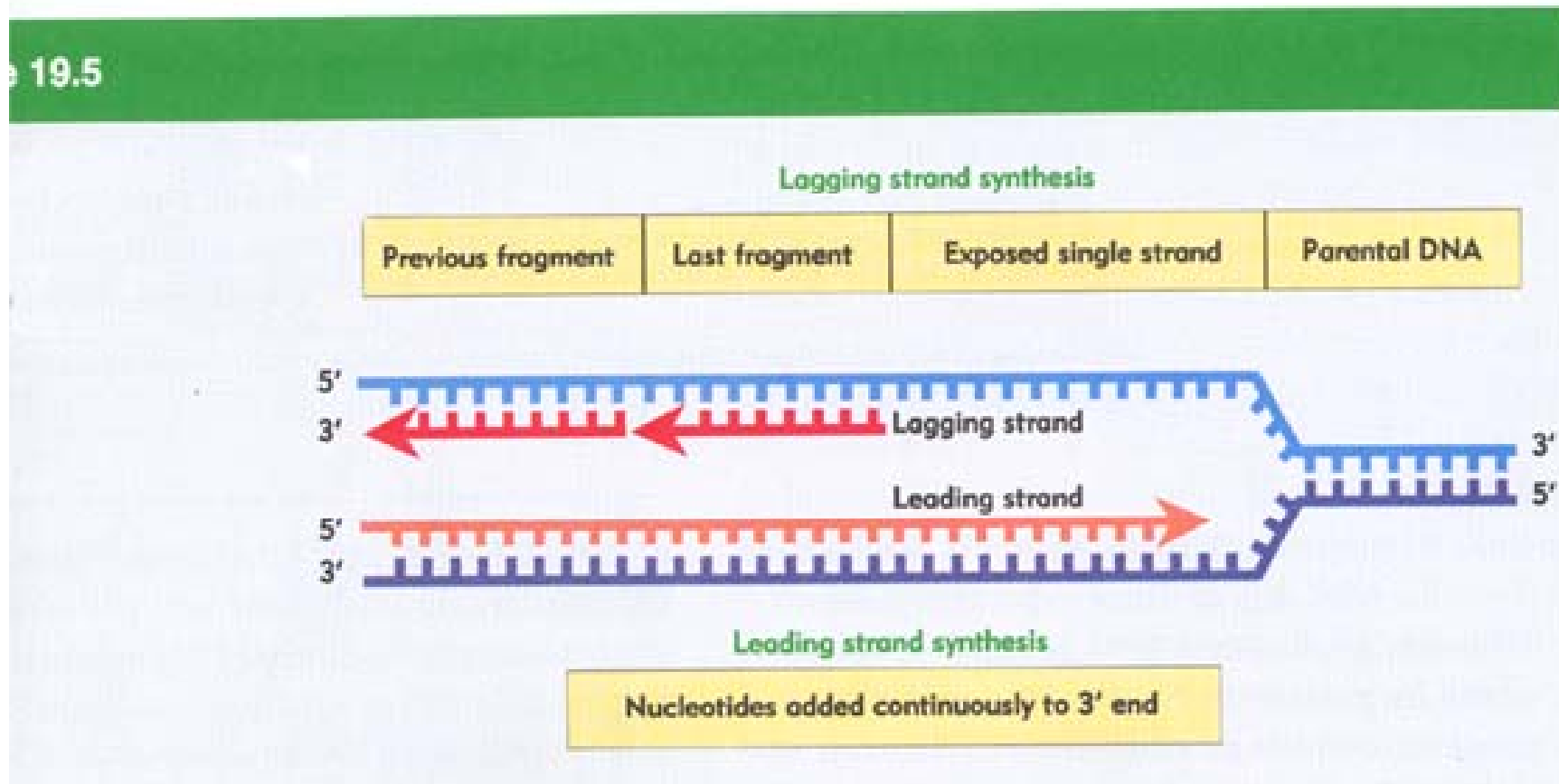
Stahl



Meselson

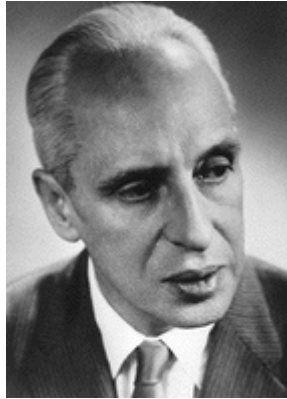
DNA分子的双螺旋结构模型和半保留复制机制，解决了基因的自我复制和世代交替问题。

DNA分子的半不连续复制解释了DNA双链的等速复制。



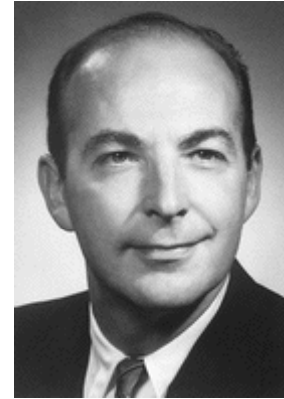
发现了RNA和DNA的生物合成机理

1959年诺贝尔生理与医学奖



Severo Ochoa

美国生化遗传学家
纽约大学医学院 教授



Arthur Kornberg

美国生化遗传学家
斯坦福大学 教授

1955年，Ochoa 第一次合成核糖核酸；

**1956年，Arthur Kornberg实现试管内细菌细胞中
DNA的复制。**

1961年，法国科学家Jacob和Monod提出操纵子 (operon)学说。

荣获1965年诺贝尔生理学或医学奖
发现了酶和病毒的合成的遗传调节

		
雅各布	尔沃夫	莫诺
François Jacob	André Lwoff	Jacques Monod
法国	法国	法国
巴黎巴斯德研究所	巴黎巴斯德研究所	巴黎巴斯德研究所
1920年--	1902年--1994年	1910年--1976年

- 提出并证实了操纵子（**operon**）作为调节细菌细胞代谢的分子机制。推测**mRNA**的存在。对分子生物学的发展产生了极其重要的指导作用。

1968年, Nirenberg、Holley和Khorana 破解了遗传密码及其在蛋白质合成方面的技能



Robert W. Holley
美国分子生物学家
康奈尔大学



Har Gobind Khorana
美国生物化学家
威斯康星大学



Marshall W. Nirenberg
美国生化遗传学家
国立卫生研究院

1968年,Nirenberg,Holley和Khorana共享诺贝尔生理医学奖

- **Nirenberg:** 破译DNA遗传密码;
- **Holley:** 阐明了酵母丙氨酸tRNA的核苷酸序列, 并证实了所有tRNA具有结构上的相似性;
- **Khorana:** 第一个合成了核酸分子, 并且人工复制了酵母基因。

发现在RNA肿瘤病毒中存在以RNA为模板， 逆转录生成DNA的逆转录酶



巴尔蒂摩

David Baltimore

美国

马萨诸塞技术研究所

1938年--



杜尔贝科

Renato Dulbecco

美国

伦敦帝国癌症研究基金实验室

1914年--



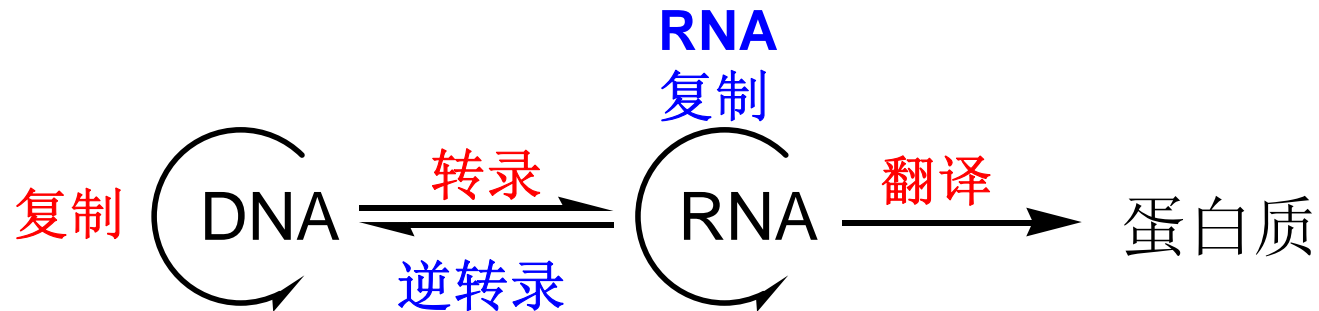
特明

Howard Martin Temin

美国

威斯康星大学

1934年--1994年

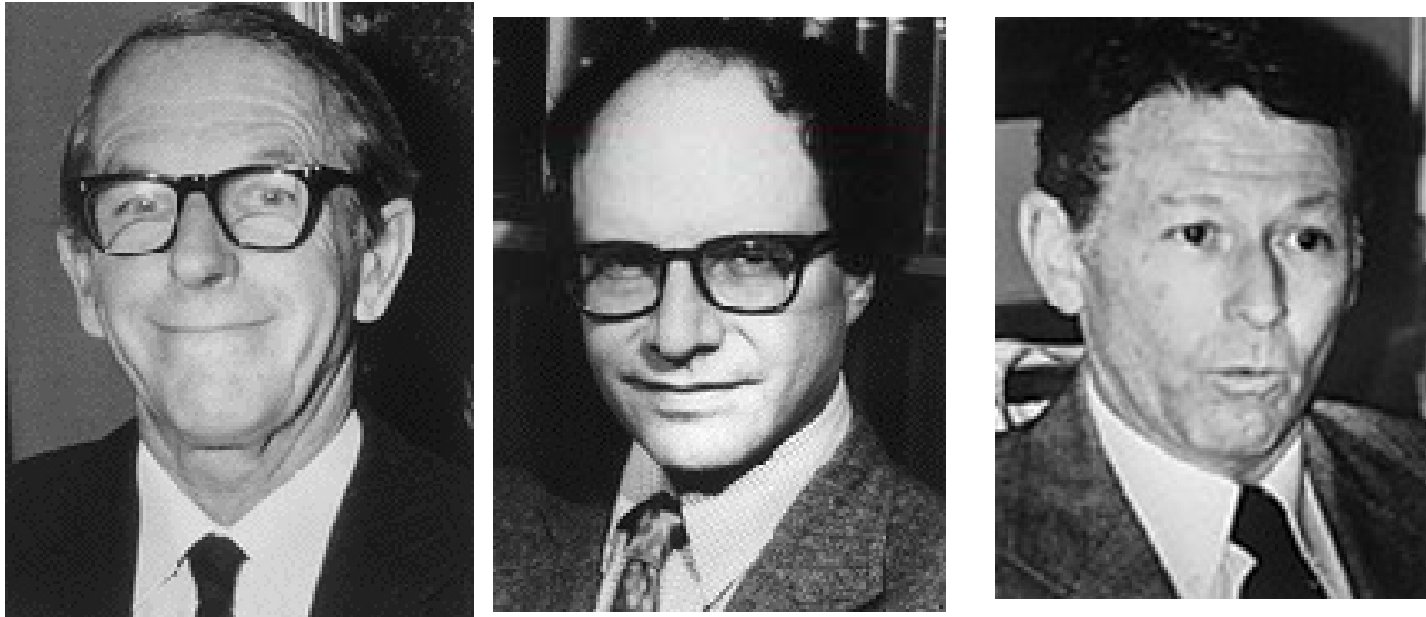


1975年，获诺贝尔生理医学奖

(三) 现代分子生物学深入发展的阶段

- 1、重组**DNA**技术的建立和发展;
- 2、基因组研究;
- 3、单克隆抗体及基因工程抗体技术;
- 4、基因表达调控机理;
- 5、细胞信号转导机理研究。

1980年，与Gilbert和Berg共享诺贝尔化学奖



桑格(Sanger) 吉尔伯特(Gilbert) 伯格(Berg)

- 1972年，Paul Berg（美）第一次进行了DNA重组。
- 1977年，Sanger和Gilbert（英）发明了一种测定DNA分子内核苷酸序列的方法（双脱氧链终止法）第一次进行了DNA序列分析。

吴瑞教授 (Prof. Ray Wu)

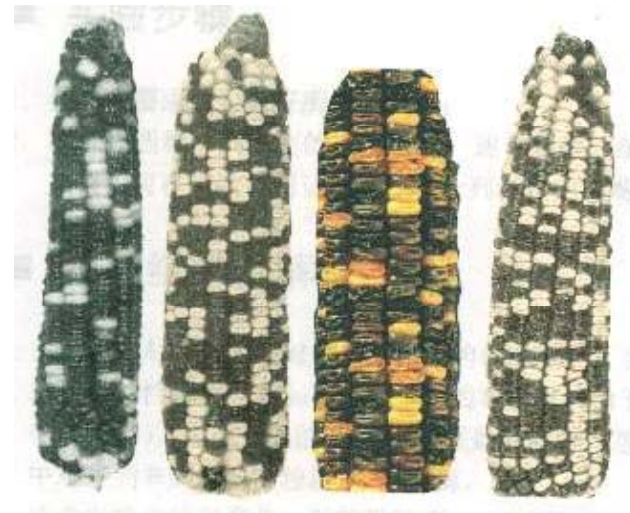


第一个建立了**DNA**核苷酸顺序的测定方法（1971年），其策略是利用能定位的引物加以延伸合成新的有标记的**DNA**，该基本策略改进后成为Sanger的**DNA**快速测序法和Mullis的**PCR**技术的基础。

他还是**DNA**细胞重组方面的先驱。吴瑞博士一生还致力于稻米的基因工程。

Wu, R & Taylor, E. 1971, J Mol Biol. 57(3):491-511.

1983年，McClintock由于在50年代发现了可移动遗传因子（jumping gene或称mobile element）而获得Nobel奖。



Barbra McClintock

1983年诺贝尔生理学 and 医学奖授奖

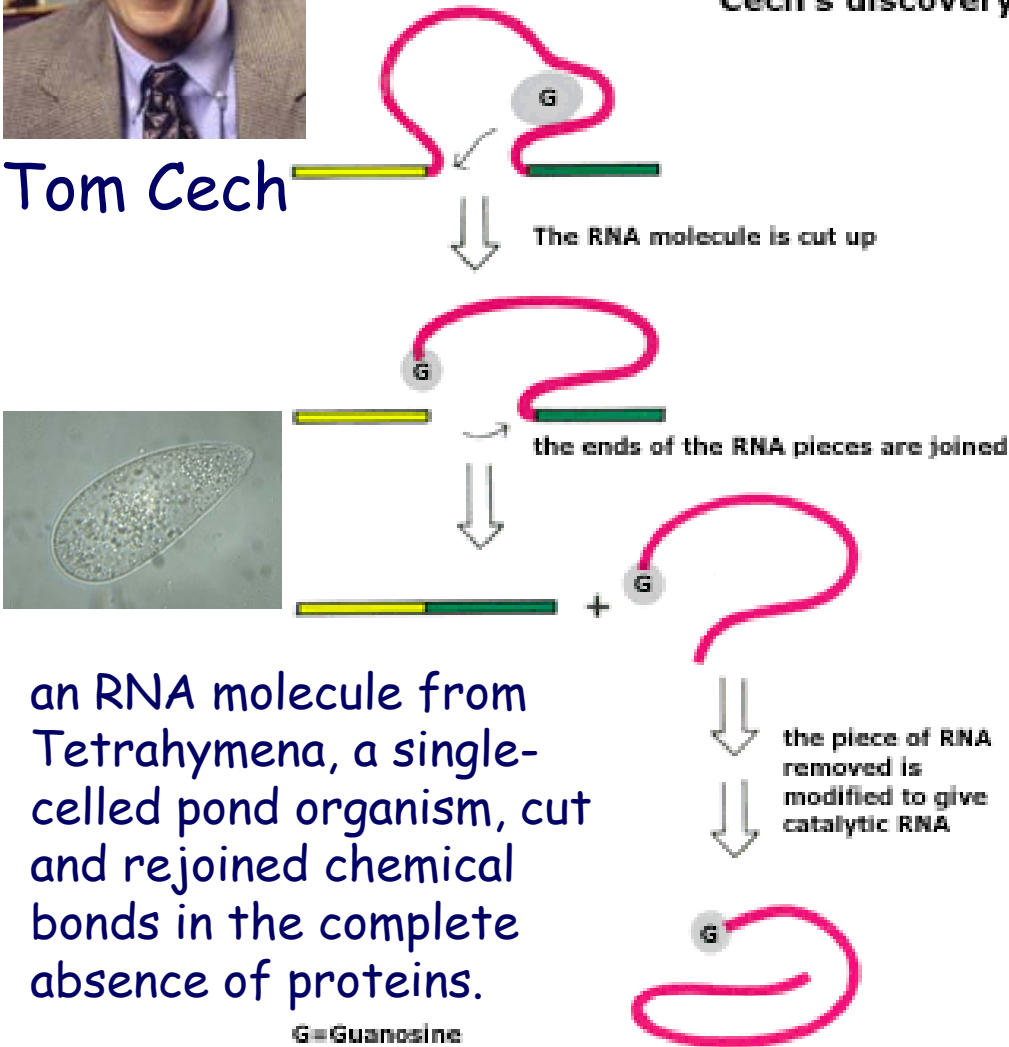


Altman和Cech发现RNA的催化功能 共享1989年Nobel化学奖

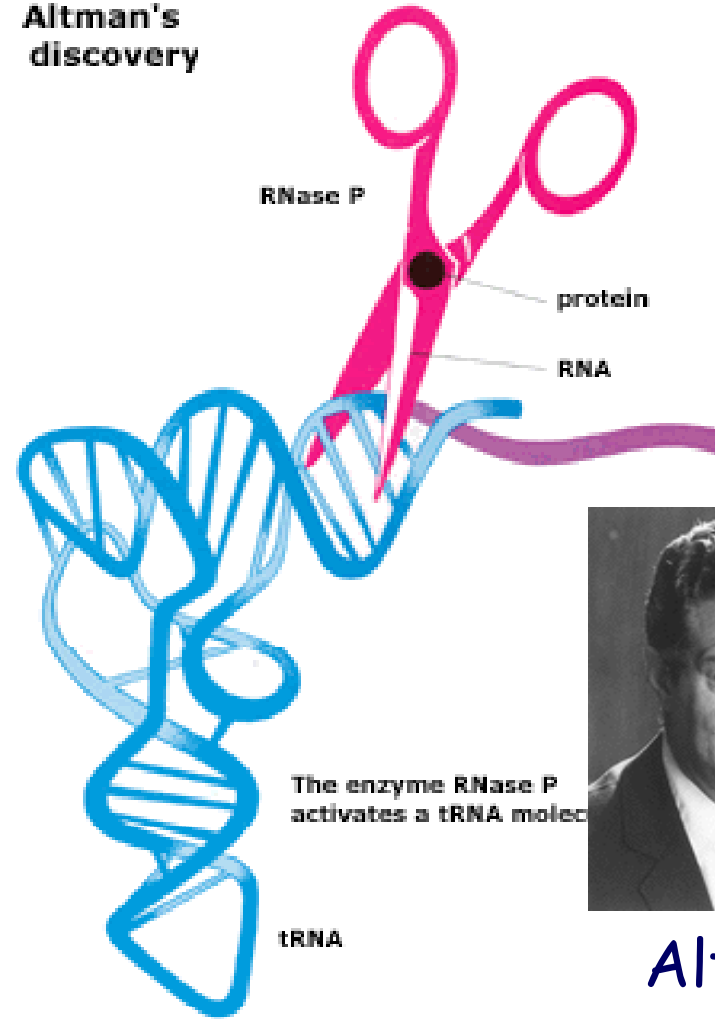


Tom Cech

Cech's discovery Altman's discovery



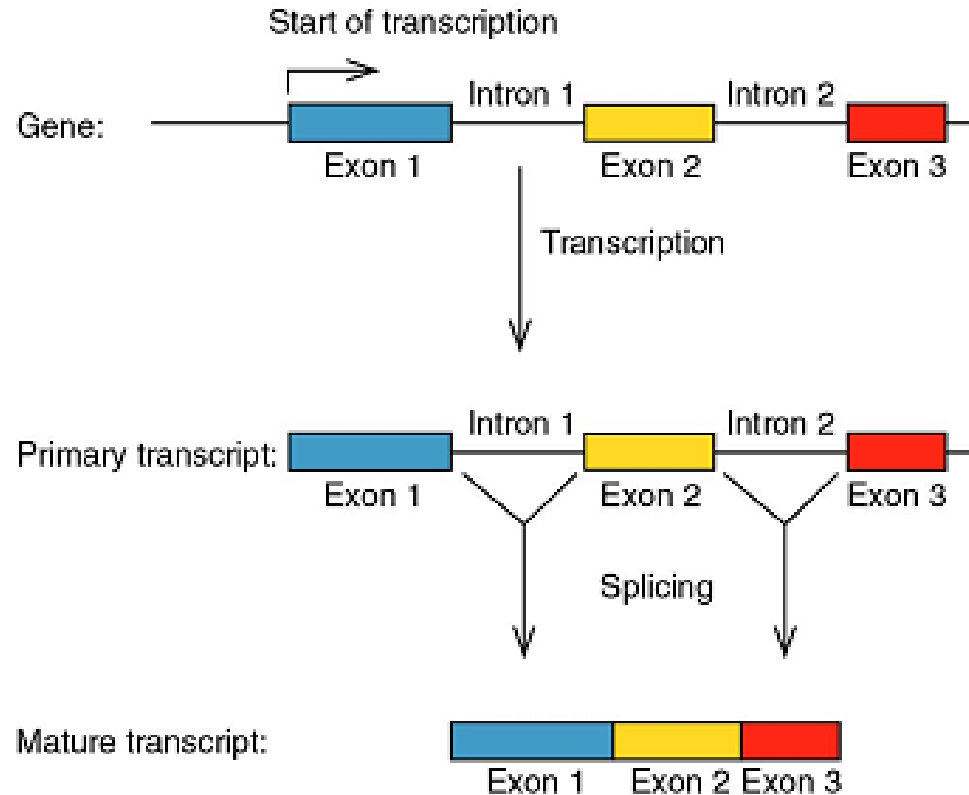
an RNA molecule from Tetrahymena, a single-celled pond organism, cut and rejoined chemical bonds in the complete absence of proteins.



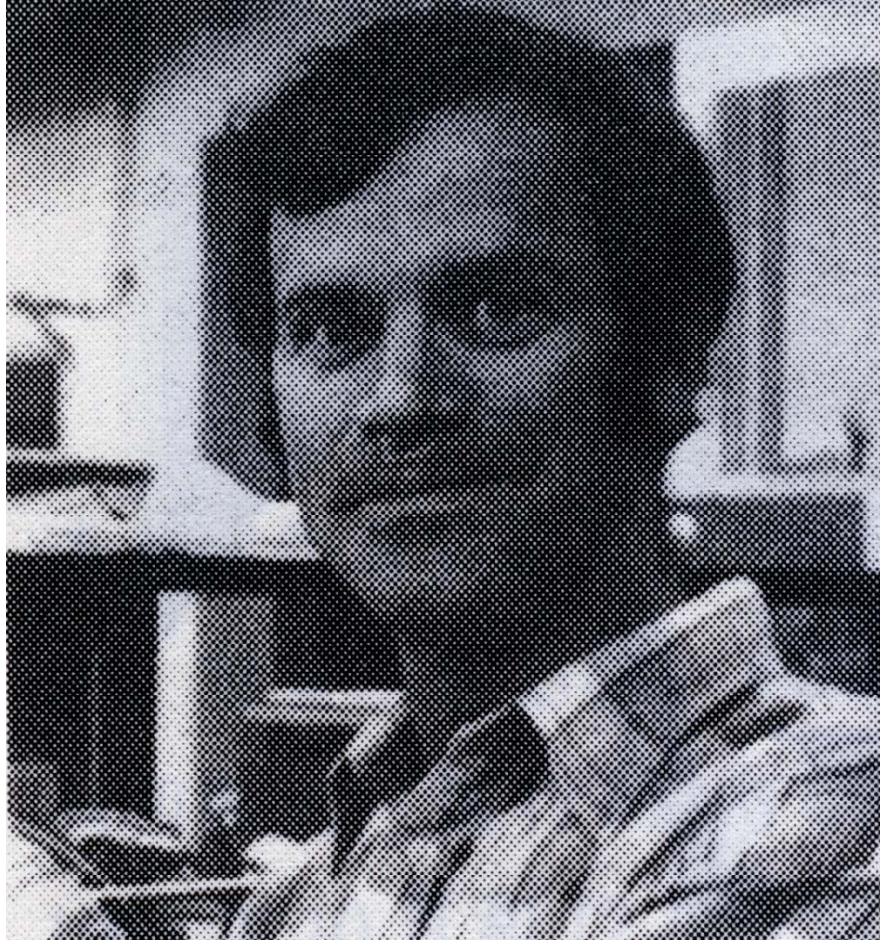
Altman

The active role of RNA in the RNase P in the process of maturation of tRNAs

1993年，美国科学家Roberts和Sharp因发现**断裂基因** (split gene) 而获得Nobel奖



1993. Roberts & Sharp → Splitting gene



1993年，Mullis由于发明PCR仪而与加拿大学者Smith（第一个设计基因定点突变）共享Nobel化学奖。

凯利·穆利斯

1983年8月，穆利斯第一次在公司正式作了一个有关PCR原理的学术报告。人们对这个报告的反应很冷漠，只有少数几个实验人员有些兴趣。穆利斯回忆道，“绝大多数人要么在我报告结束之前就离开了会场，要么故意留下来给我出难题”。

《PCR传奇》，p103页。

单克隆抗体技术

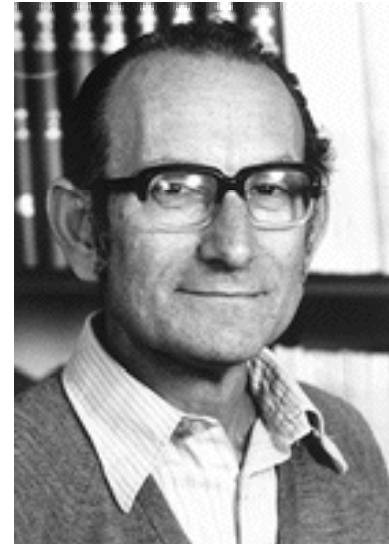
-1984年的诺贝尔生理学-医学奖



Niels Kaj Jerne
丹麦免疫学家



Georg Kohler
德国免疫学家



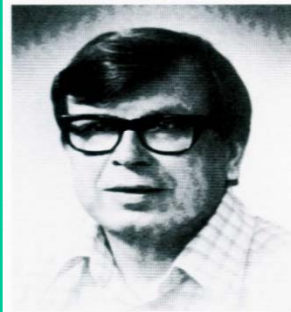
César Milstein
英国生物化学家

关于免疫系统的发育和控制特异性的理论，以及发现单克隆抗体产生的原理

1997年，普鲁西纳发现了朊病毒(prion) 诺贝尔生理医学奖

- 朊病毒就是PrP^c蛋白质病毒，受DNA序列控制，是细胞内蛋白质在分子水平的病变。

- 最常见的是引起传染性海绵样脑病(疯牛病)的蛋白质。



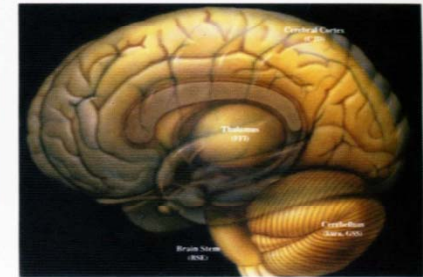
盖达塞克

了新的病原微生物——慢病毒，进而提出某些病因不明的神经系统疾病是由慢病毒所致，于1976年获奖。

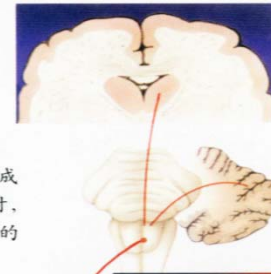


普鲁西纳

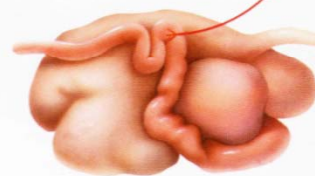
20世纪70-80年代，普鲁西纳发现了一种比病毒还小、不存在核酸的微生物致病因子——朊毒体，于1997年获奖。



慢病毒、朊毒体可感染大脑的不同部位。盖达塞克、普鲁西纳的发现不仅找到库鲁病、老年性痴呆症、疯牛病、羊亚急性传染性海绵样脑、克雅氏症等病的病因，并向一切生物都存在核酸和遗传必须经过核酸的定论发出了挑战，但这一发现还有待进一步证实。



当病畜脑组织成为其他牲畜的饲料时，朊毒体便通过牲畜的胃肠道入侵其脑部。



疯牛病的病源是朊毒体



20世纪以前，人类健康的最大杀手是细菌。经过无数科学家的努力，在了解了大多数致病菌并找到对付其的有力武器——抗生素之后，病原微生物学家把更多的注意力转移到了病毒身上，流感、肝炎、艾滋病、“埃博拉”……而慢病毒、朊毒体又向人类提出了更大的挑战。21世纪的病原微生物学家们仍肩负着重大的使命。

1997，成功获得克隆羊—Dolly诞生



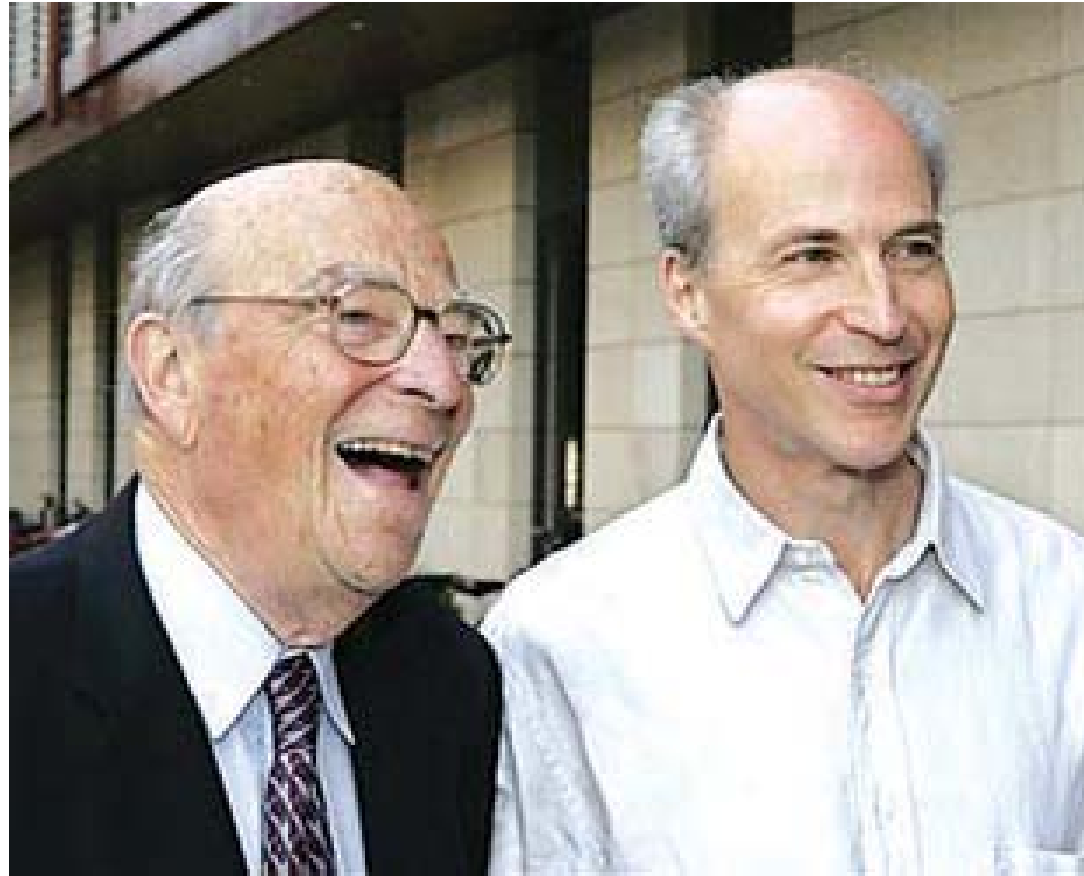
伊恩·维尔莫特与克隆羊多利

细胞程序化凋亡 - - 2002年诺贝尔生理学或医学奖



因发现器官发育和细胞程序性细胞死亡（细胞程序化凋亡）的遗传调控机理，英国科学家约翰·E·苏尔斯顿爵士与悉尼·布雷纳、H·罗伯特·霍维茨(南非生物学家)一起获得2002年诺贝尔生理学或医学奖.

2006年,美国科学家R. Kornberg揭示真核细胞转录机制

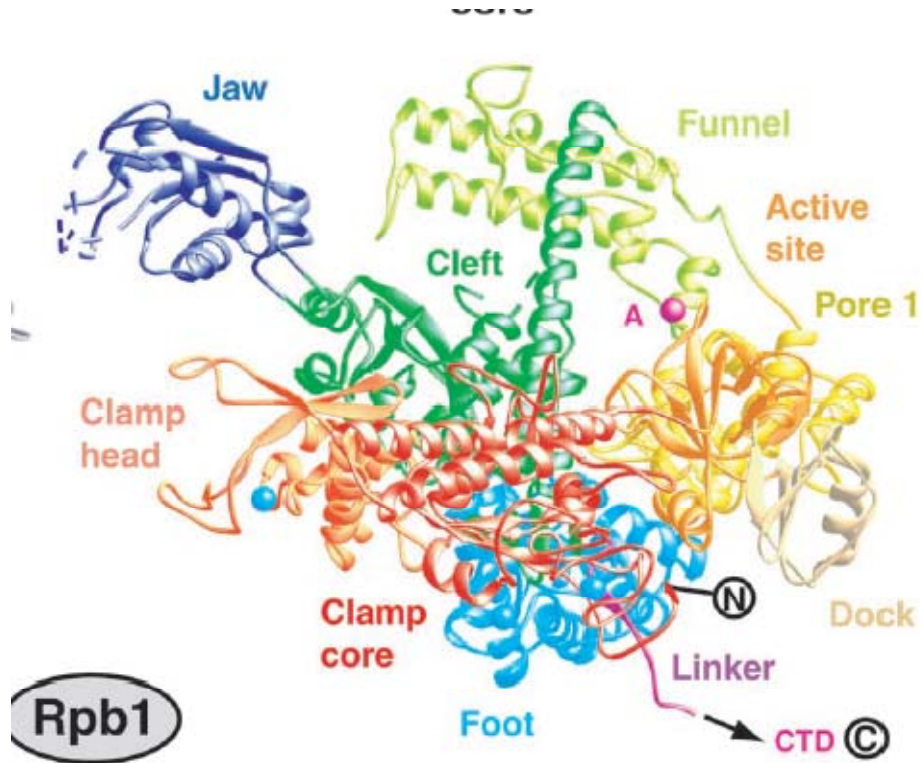


父亲: Arthur Kornberg
(1918—2007) 1959年 Nobel
Prize in Physiology or
Medicine

儿子: Roger D. Kornberg
(1947—) 2006年 Nobel
Laureates of Chemistry

老科恩伯格在**1950**年代初期用实验证明**DNA**的复制并分离了复制所需的酶，他在**1958**年发表的著名论文“脱氧核糖核酸的酶促合成”集中反映了该项研究成果。

Lehman I. R. , Bessman M J., E.S. Simms E. S., and Kornberg A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid (I). Preparation of substrates and partial purification of an enzyme from E. coli. JBC (1958) 233: 163-170.



小科恩博格的研究组鉴定了II型RNA聚合酶2.8Å的晶体结构，揭示了II型RNA聚合酶全部12个亚基之间的相互关系 (SCIENCE, 2001)。他根据观察到的蛋白质结构提出了转录起始的分子路径。

Cramer P, Bushnell DA, Kornberg RD. Structural basis of transcription: RNA polymerase II at 2.8 angstrom resolution. *Science*, 2001, 292: 1863-1876.

发现了RNA干扰现象，
揭示控制遗传信息流动的基本机制
2006年度诺贝尔生理学或医学奖



Andrew Z. Fire

斯坦福医学院病理学和
遗传学教授



Craig C. Mello

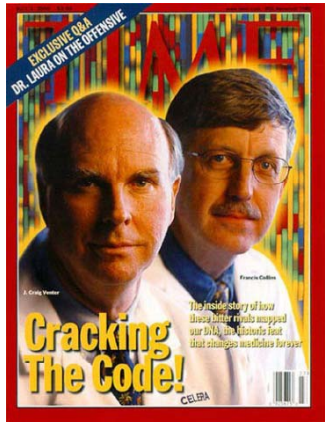
马萨诸塞州医学院分子
医学教授

基因打靶 (gene targeting) 技术

--2007年诺贝尔生理学或医学奖



- 美国科学家马里奥·卡佩基、奥利弗·史密斯和英国科学家马丁·埃文斯这3位获奖科学家，利用“基因靶向”技术让小鼠体内的特定基因失去活性，培养出研究价值极高的“**基因敲除**”小鼠。
- 基因靶向技术的重要性是使任意改变小鼠基因变为现实。其为人类遗传病研究提供了药物试验的动物模型。



人类基因组测序

- 基因组计划（**Genome Project**）是指对人类以及其它生物体全基因组的测序工作。其目的是了解生命的起源、生命体生长发育的规律、认识种属之间和个体之间存在差异的起因、认识疾病产生的机制以及长寿与衰老等生命现象、为疾病的诊治提供科学依据。
- 人类基因组计划（**Human Genome Project, HGP**）：90年代提出并于**2000**年基本完成，是二十世纪科技发展史上的三大创举之一。

Intl. Cons:

Francis Collins



Celera Genomic

Craig Venter

"跨世纪的曼哈顿工程"

- 1985年，美国能源部（DOE）率先提出，旨在阐明人类基因组 DNA长达 3×10^9 碱基对的序列。发现所有人类基因并阐明其在染色体上的位置，从而在整体上破译人类遗传信息。
- 1986年美国宣布启动“人类基因组启动计划”；
- 1989年，美国国家卫生研究院（NIH）建立国家人类基因组研究中心（NCHGR）；
- 1990年，NIH和DOE联合提出美国人类基因组计划，正式启动HGP，计划于15年内提供30亿美元的资助，在2005年完成人类基因组全部序列的测定。

2000年，人类基因组草图绘制完成



2003年4月14日，人类基因组序列图亦称“完成图”（99.99%），提前绘制成功。

中国的贡献

- 中国94年启动“中华民族基因组若干位点基因研究”“重大疾病相关基因研究”课题，
- 99年承担了人类基因组1%序列的测序任务，负责第3号染色体3千万核苷酸的序列测定工作。



人体的解剖图

- 格雷(H. Gray) 绘制了第一张人体解剖图，解开了许多人体奥秘，为近代医学的发展奠定了基础。
- 人类基因组计划将最终绘制出人体的第二张解剖图（遗传图（连锁图）、物理图、序列图和转录图），从基因水平上揭示出人体的奥秘，奠定21世纪医学和生物学飞跃发展的基础。

致病重要病毒的发现

--2008年诺贝尔生理学或医学奖



哈拉尔德·楚尔·豪森
德国癌症研究中心

发现了导致子宫颈癌的
人乳头状瘤病毒（**HPV**）。



弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西
法国巴斯德研究中心

发现人类免疫缺陷病毒（即艾滋
病病毒**HIV**）。



吕克·蒙塔尼
巴黎大学

发现端粒和端粒酶如何保护染色体

--2009年诺贝尔生理学或医学奖（第100届）



Elizabeth H. Blackburn
加州大学旧金山分校



Carol W. Greider
约翰·霍普金斯大学医学院



Jack W. Szostak
哈佛医学院

解决了生物学中的一个重大问题——细胞分裂期间染色体如何被完整复制，以及染色体如何得到保护不至退化。三位科学家的研究显示，解决方案应该存在于染色体的末端——端粒，以及形成端粒的端粒酶中。

2009年诺贝尔化学奖



Photo: MRC Laboratory of Molecular Biology

Venkatraman Ramakrishnan

🕒 1/3 of the prize

United Kingdom

MRC Laboratory of Molecular Biology
Cambridge, United Kingdom

b. 1952
(in Chidambaram, Tamil Nadu, India)



Credits: Michael Marsland/Yale University

Thomas A. Steitz

🕒 1/3 of the prize

USA

Yale University
New Haven, CT, USA;
Howard Hughes Medical Institute

b. 1940



Credits: Micheline Parry/CORBIS

Ada E. Yonath

🕒 1/3 of the prize

Israel

Weizmann Institute of Science
Rehovot, Israel

b. 1939

the strong-willed pioneer

solved the "phase problem"

"for studies of the structure and function of the ribosome"

2010年诺贝尔生理学或医学奖



英国生理学家罗伯特·爱德华兹，在体外受精技术领域做出了开创性贡献。

2011年诺贝尔生理学或医学奖 (在免疫学领域取得杰出成就)

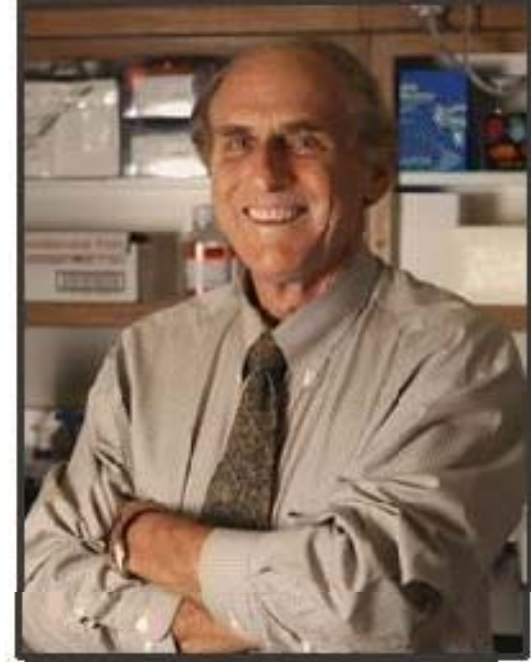


布鲁斯·博伊特勒(美)
斯克里普斯研究所

↓
发现了关键受体蛋白质，它们能够识别微生物对动物机体的攻击并激活免疫系统。



朱尔斯·霍夫曼(法)
斯特拉斯堡分子细胞生物学研究所



拉尔夫·斯坦曼(加)
洛克菲勒大学
↓
发现能够激活并调节适应性免疫的树突细胞。

2012年诺贝尔生理医学奖



日本京都大学教授山中伸弥，以及英国的约翰-戈登在细胞核重新编程研究领域贡献杰出。所谓细胞核重编程即将成年体细胞重新诱导回早期干细胞状态，以用于形成各种类型的细胞，应用于临床医学。

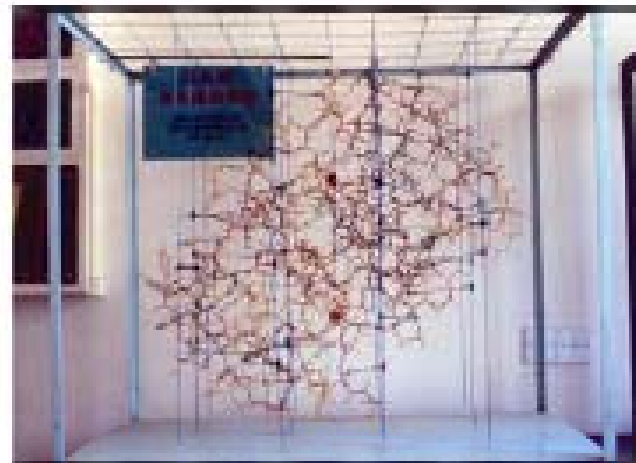
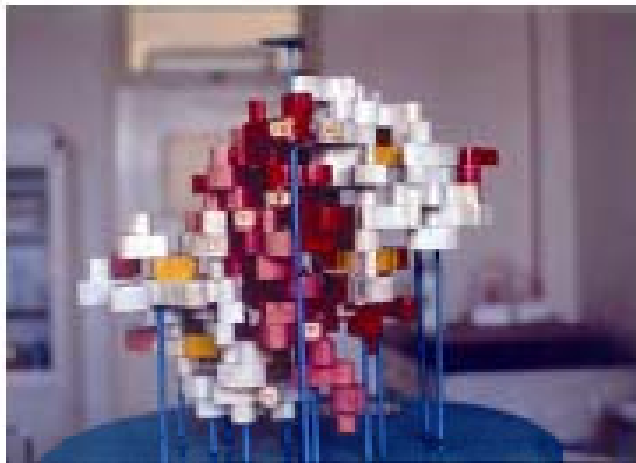
中国科学家的贡献

- 吴宪**20世纪20年代**与汪猷、张昌颖等人一道完成了蛋白质变性理论、血液生化检测和免疫化学等一系列有重大影响的研究。
- **20世纪中下叶**，我国科学家相继实现了人工全合成有生物学活性的结晶牛胰岛素，解出了三方二锌猪胰岛素的晶体结构，采用有机合成与酶促相结合的方法完成了酵母丙氨酸转移核糖核酸的人工全合成。

胰岛素晶体结构的研究



- 中国继60年代首次人工合成牛胰岛素之后，于70年代初测定了三方二锌猪胰岛素的三维结构。是亚洲第一个蛋白质晶体结构。
- 1986年中国已经完成这个结构1.2埃高分辨率的修正工作。



4 Å 分辨率胰岛素结构模型(1970)和1.8 Å 分辨率胰岛素原子结构模型(1973) (右)

评价与影响

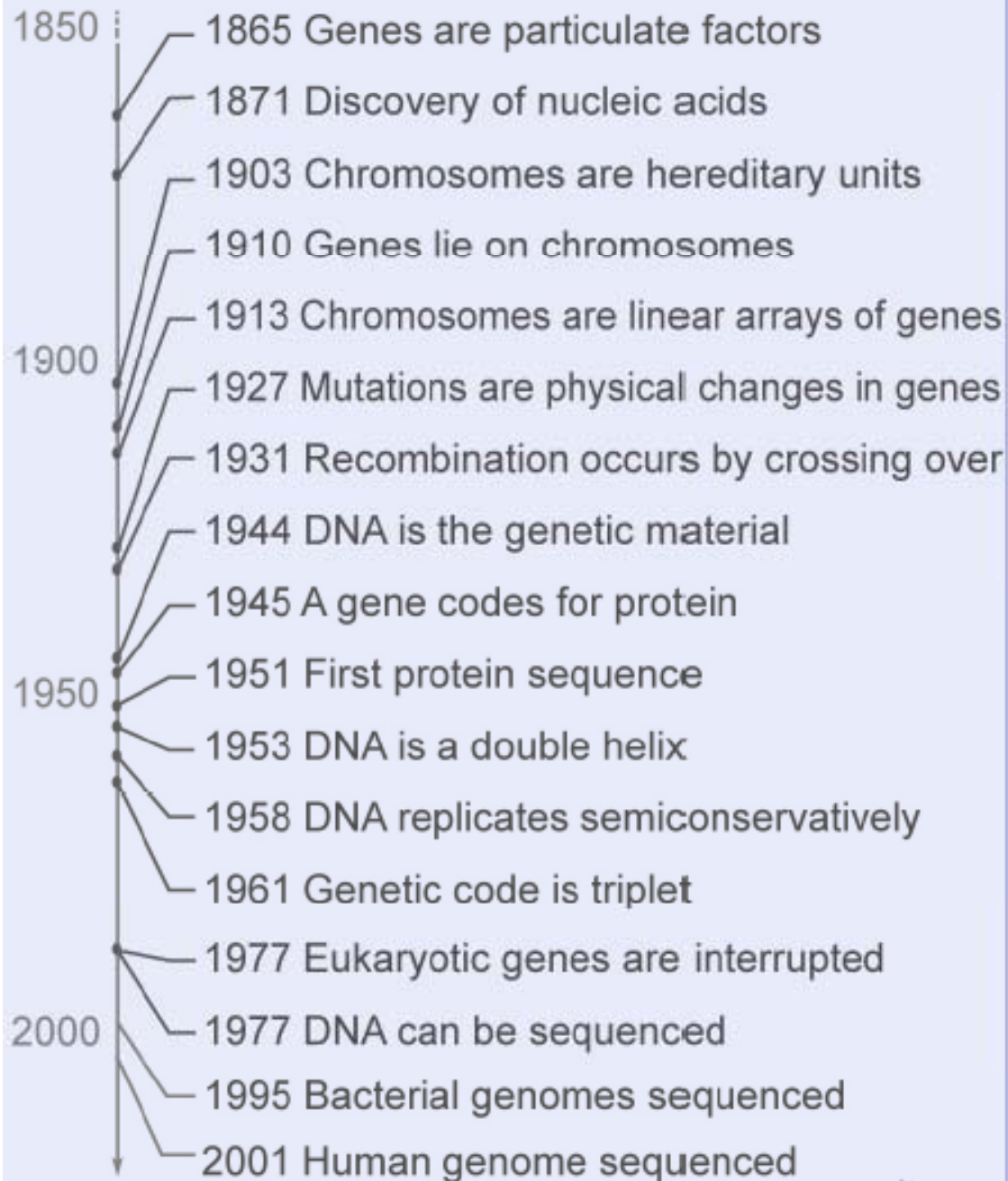


牛津小组访问北京胰岛素结构研究组时对胰岛素晶体结构研究结果进行“一对一”的深入比较和讨论。



国际蛋白质晶体学权威、诺贝尔奖获得者Dorothy C. Hodgkin先后在1972年第9届国际晶体学大会发表专题大会报告, 1975年*Nature*上发表述评, 高度评价我国胰岛素晶体结构研究。

Major events in the genetics century



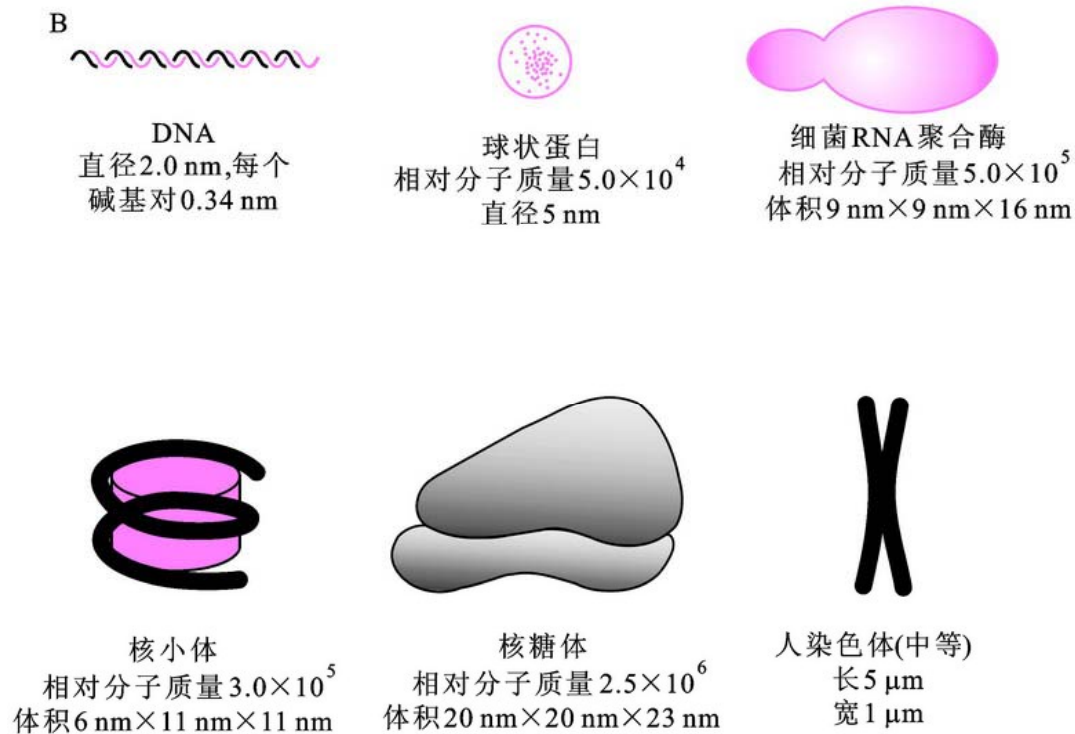
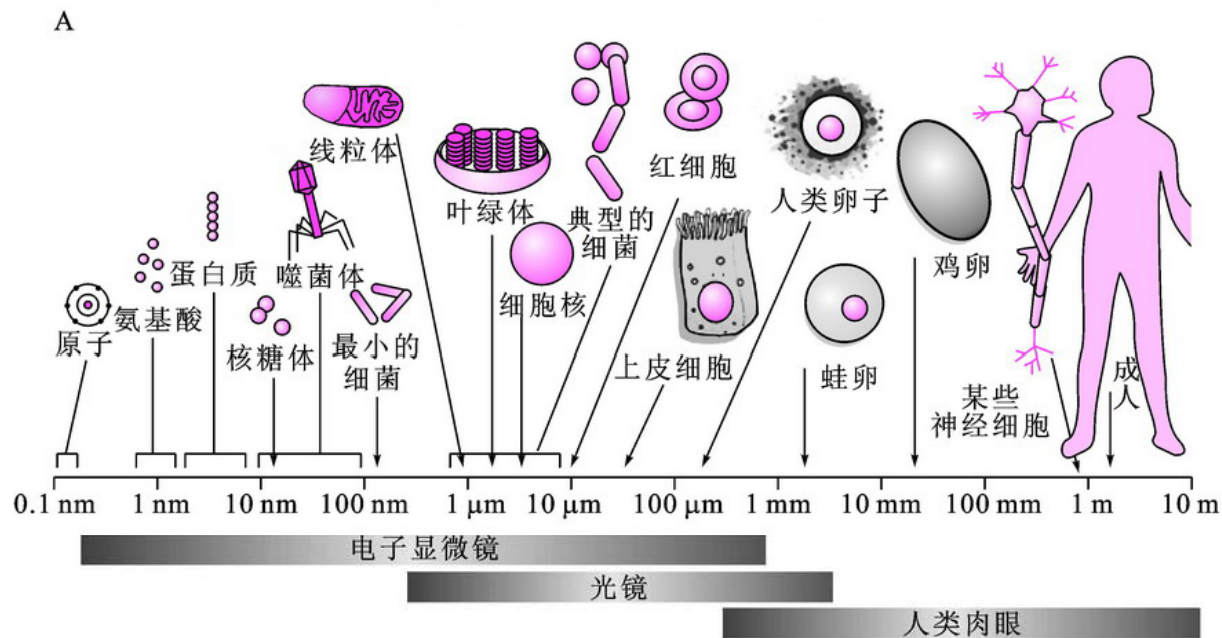
分子生物学的主要研究内容

从分子水平研究生物大分子的结构与功能从而阐明生命现象本质的科学，主要指遗传信息的传递（复制）、保持（损伤和修复）、基因的表达（转录和翻译）与调控。

基本定理：

- 1.构成生物体有机大分子的单体在不同生物中都是相同的；**
- 2.生物体内一切有机大分子的构成都遵循共同的规则；**
- 3.某一特定生物体所拥有的核酸及蛋白质分子决定了它的属性。**

生物体内各种大分子、亚细胞结构的大小



主要范畴:

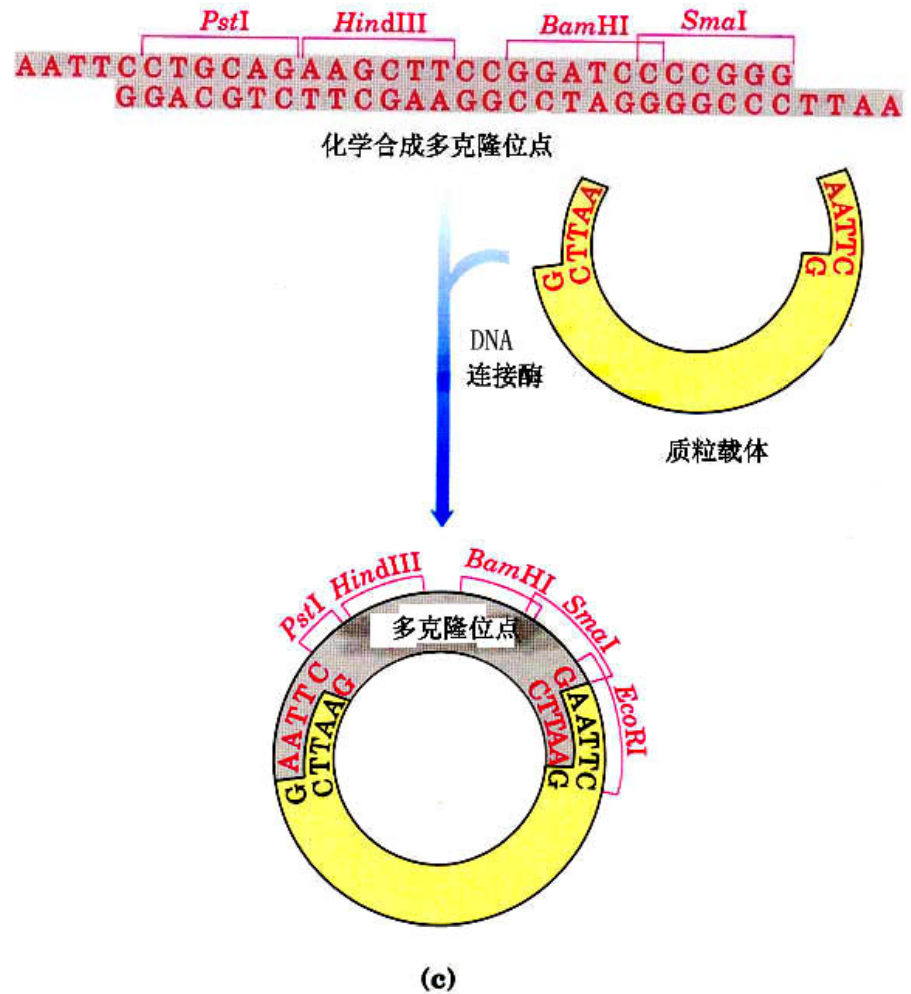
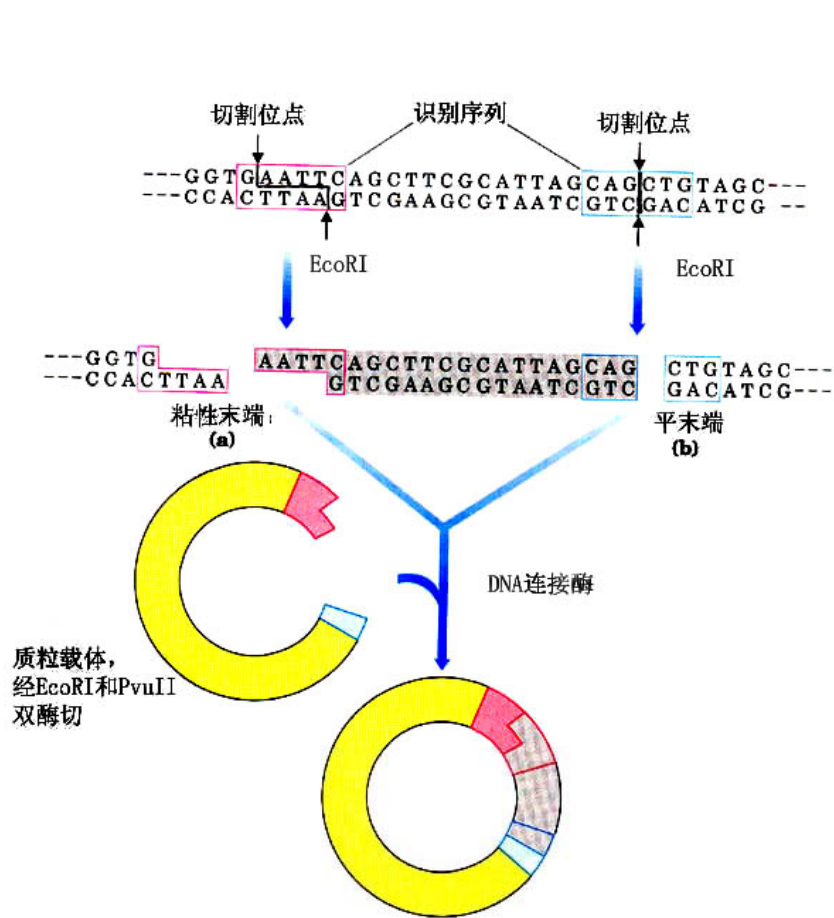
- **DNA重组技术 (基因工程)**
- **基因表达调控**
- **生物大分子结构和功能**
- **基因组、功能基因组与生物信息学**

DNA重组技术

- 20世纪70年代初兴起的技术，能将不同DNA片段按照设计定向连接，在特定受体细胞中复制并表达，产生影响受体细胞的**新的遗传性状**。
- DNA重组技术是核酸化学、蛋白质化学、酶工程及微生物学、遗传学、细胞学长期深入研究的结晶，而**限制性内切酶、DNA连接酶及其他工具酶**的发现与应用则是这一技术的关键。

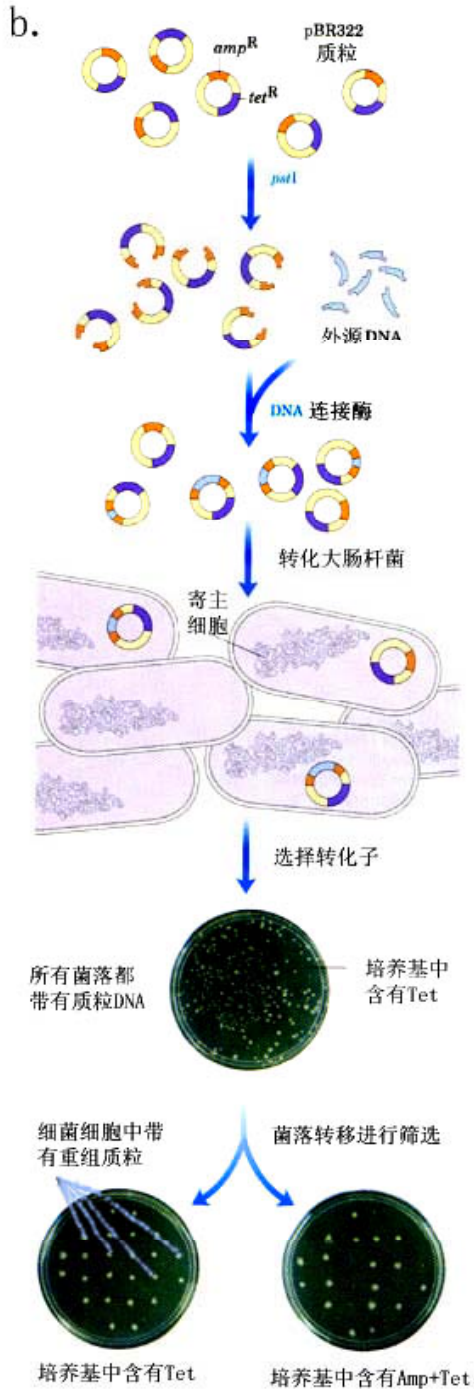
1972年，Boyer
获得第一个重组DNA分子。





通过DNA连接酶把不同的DNA片段连接成一个整体。a. DNA的粘性末端; b. DNA的平末端; c. 化学合成的具有EcoRI粘性末端的DNA片段。

重组DNA操作过程示意图



- 1、可被用于大量生产某些在正常细胞代谢中产量很低的多肽；
- 2、可用于定向改造某些生物的基因组结构；
- 3、可被用来进行基础研究。

基因表达调控研究

蛋白质分子控制了细胞的一切代谢活动，而决定蛋白质结构和合成时序的信息都由核酸分子编码。



基因表达实质上就是遗传信息的转录和翻译过程。

基因表达调控研究

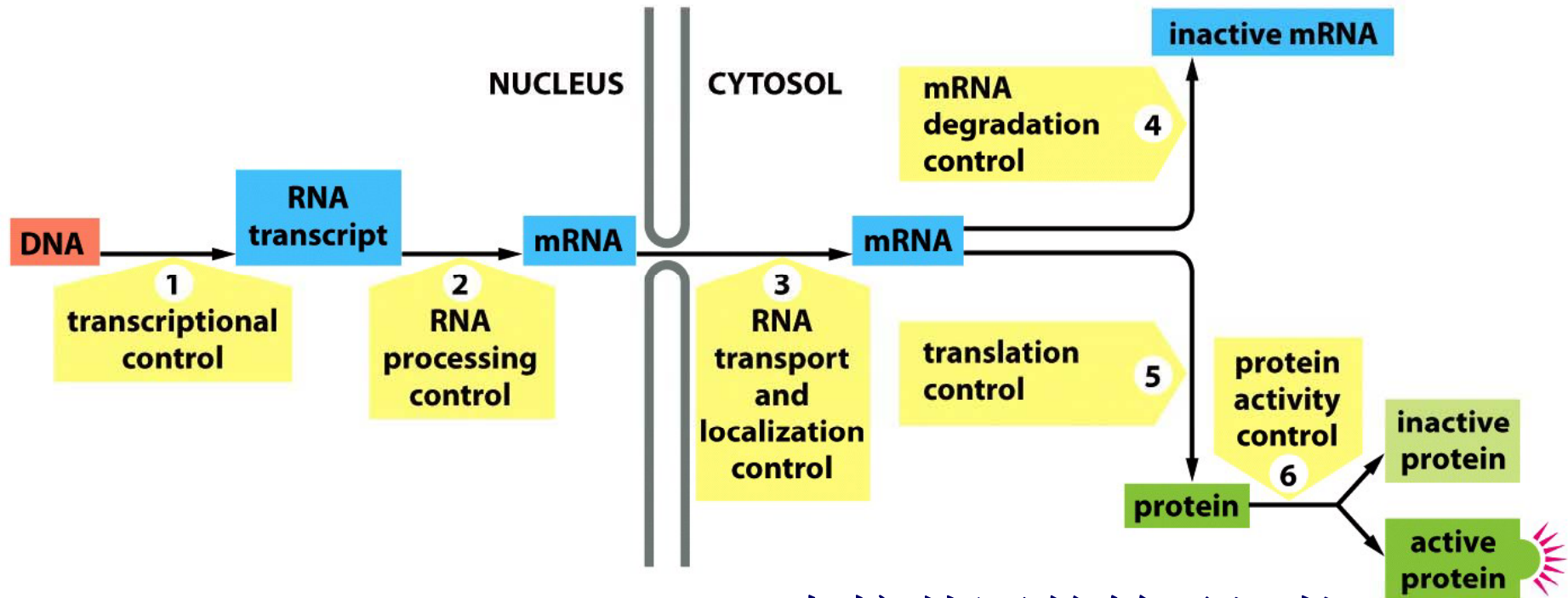


Figure 8-3 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

- 信号转导研究
- 转录因子研究
- RNA剪接研究
- 真核基因的转录调控
 - 转录起始
 - 组蛋白修饰
 - DNA甲基化
- 真核基因的转录后调控
 - RNA silencing

1. 信号转导

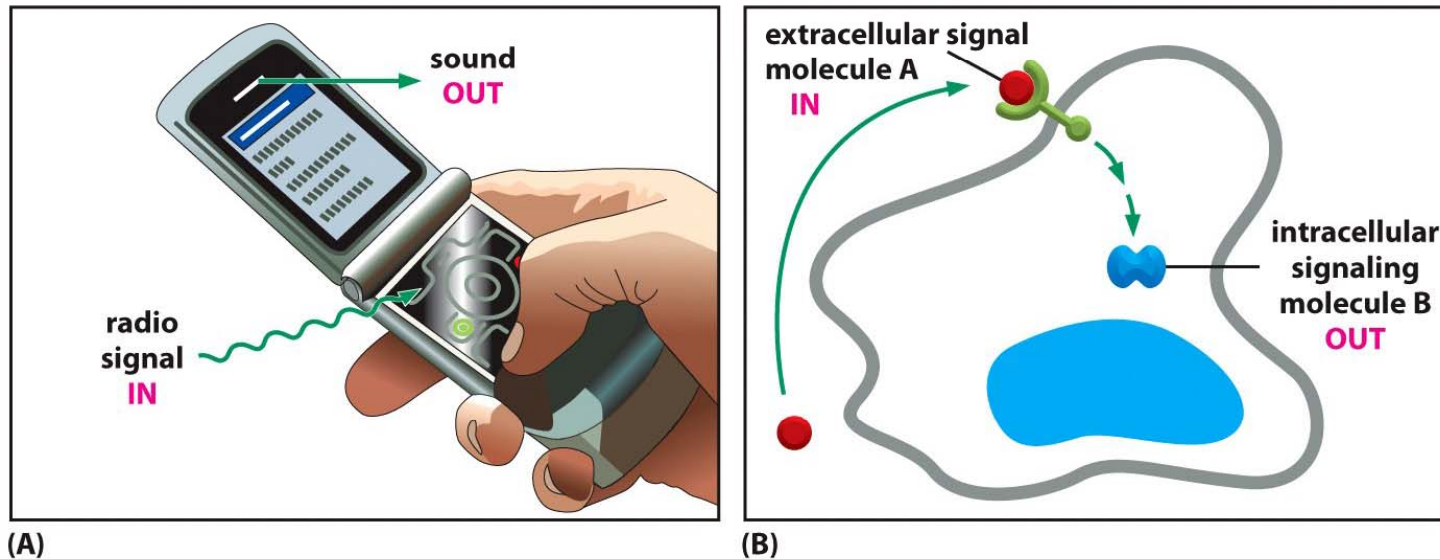


Figure 16-2 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

- 信号转导指外部信号通过细胞膜上的受体蛋白传到细胞内部，并激发诸如离子通透性、细胞形状或其他细胞功能方面的应答过程。

1. 信号转导

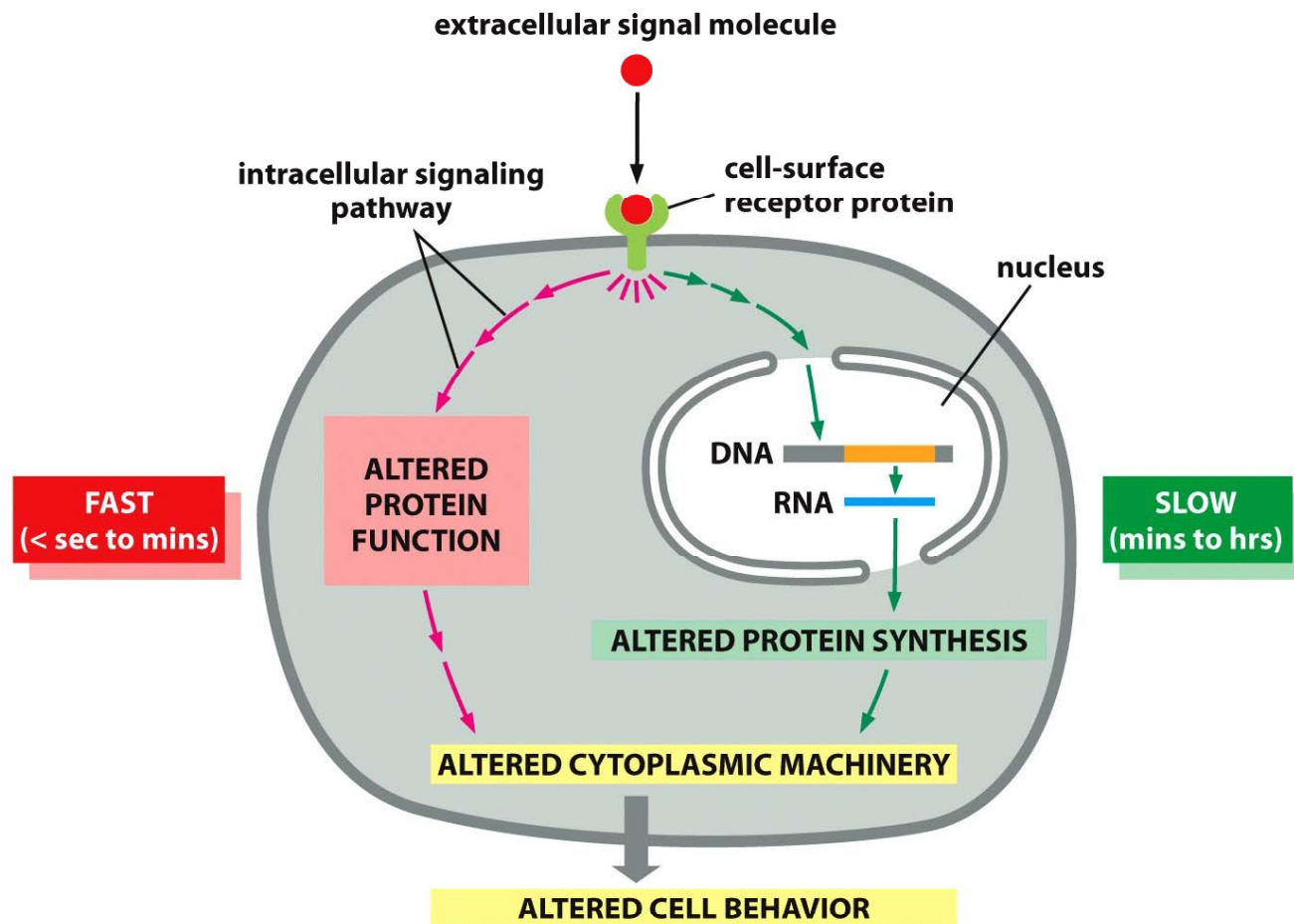


Figure 16-7 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

- 信号转导之所以能引起细胞功能的改变，主要是由于信号最后活化了某些蛋白质分子，使之发生构型变化，从而直接作用于靶位点，打开或关闭某些基因。

信号通路间是高度互相连接的

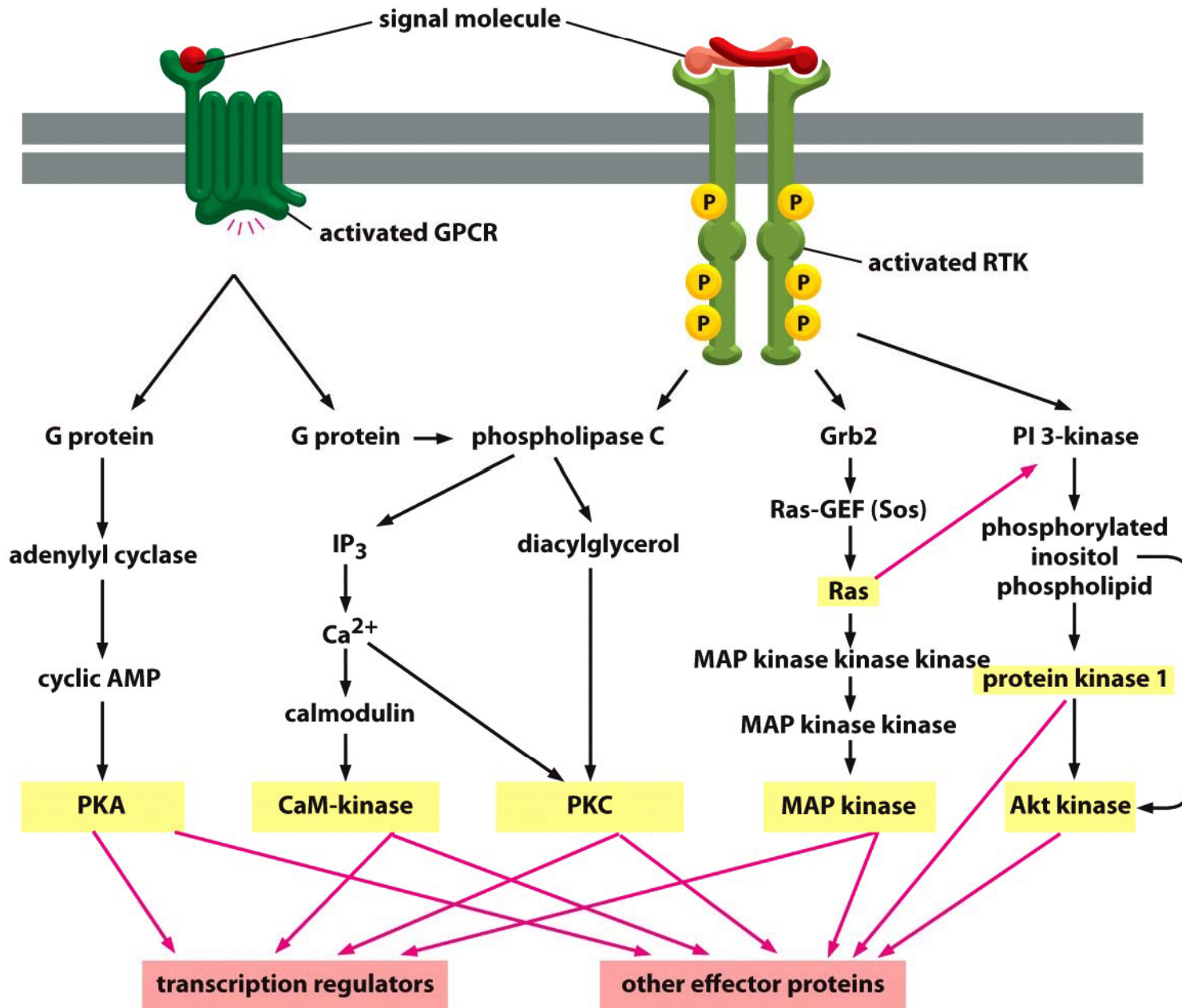
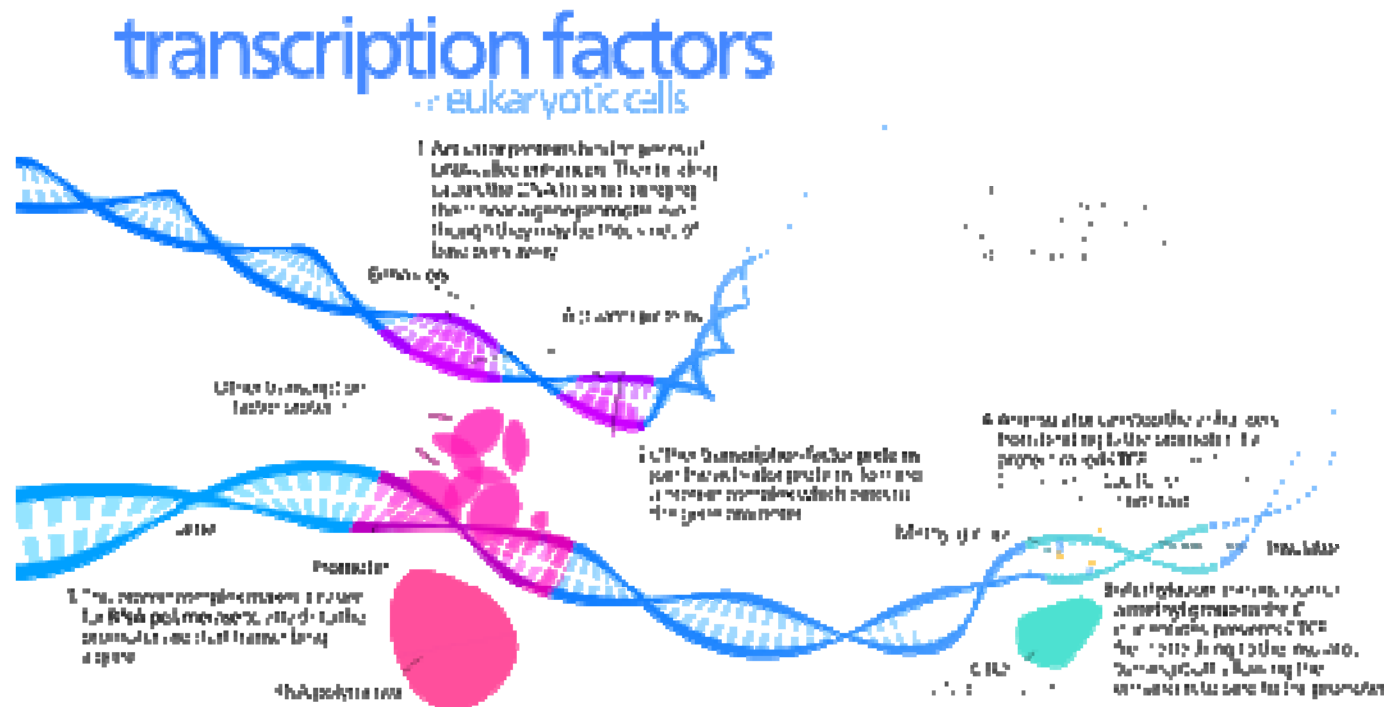


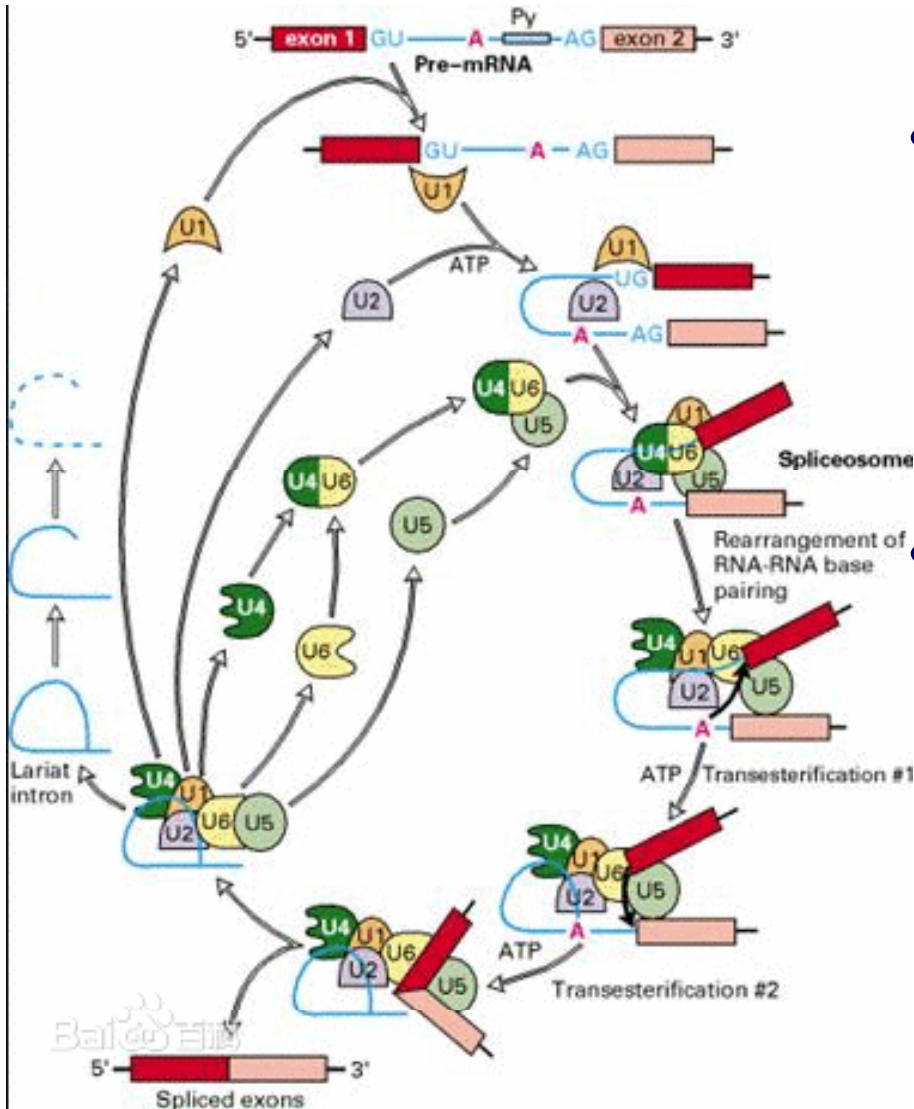
Figure 16-42 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

2. 转录因子

- 转录因子是一群能与基因5'端上游特定序列专一结合，从而保证目的基因以特定的强度在特定的时间与空间表达的蛋白质分子。
- 人类的基因组上已经推定出大约1800个基因控制转录因子的编码。



3. RNA剪接

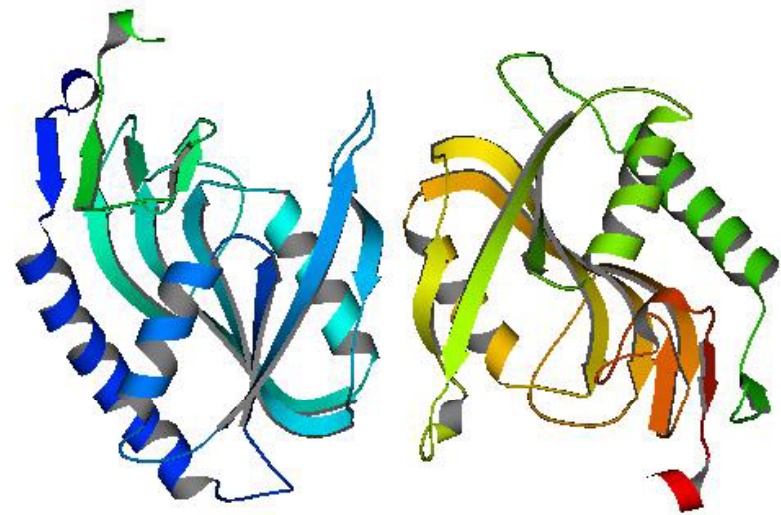
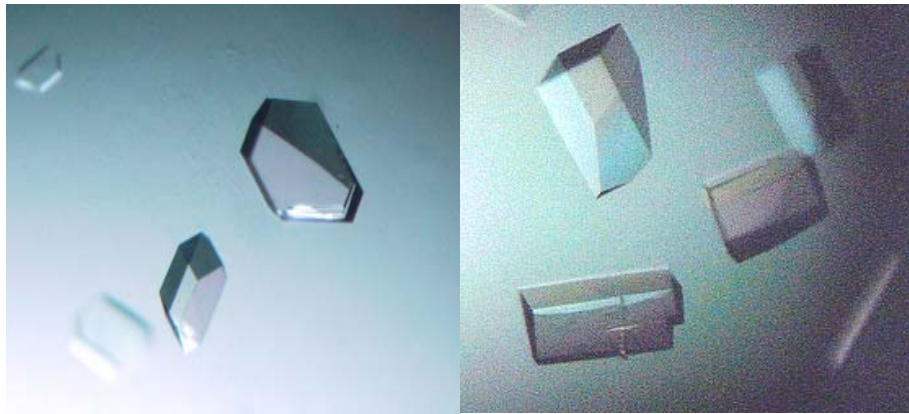


- 当真核基因转录成pre-mRNA后，除了在5'端加帽及3'端加多聚A(poly(A))之外，还要切去隔开各个相邻编码区的内含子，使外显子相连后成为成熟mRNA。
- RNA剪接是真核细胞基因表达中非常重要的生物过程，可以产生许多具有功能的，带有编码信息的mRNA，它对生物的发育及进化至关重要。

生物大分子的结构功能研究 (结构分子生物学)

是研究生物大分子特定的空间结构及结构的运动变化与其生物学功能关系的科学。

主要研究方向:(1)结构的测定;(2)结构运动变化规律的探索;(3)结构与功能相互关系的建立。



研究三维结构的主要方法

- X射线衍射的晶体学（又称蛋白质晶体学）
- 二维和 multidimensional 核磁共振法液相结构
- 电镜三维重组、电子衍射、中子衍射和各种频谱学方法研究生物高分子的空间结构。

基因组、功能基因组与生物信息学

- 对人类等基因组全序列测序的完成，为确定基因对人类生长发育和疾病的预防治疗提供了一个前所未有的大舞台；
- 蛋白组计划（功能基因组计划）的提出和实施，将快速、高效、大规模鉴定基因的产物和功能；
- 依靠计算机快速高效运算并进行统计分类和结构功能预测的生物信息学将最大限度地开发和运用基因组学所产生的庞大数据。

- **基因组 (GENOME)** 一词是1920年Winkles从**GENes**和**chromosOMes**铸成的，用于描述生物的全部基因和染色体组成的概念。
- 基因组是生物体内遗传信息的集合，是某个特定物种细胞内全部**DNA**分子的总和。



- 人类基因组包括**23**对染色体，单倍体细胞中约有**30**亿对核苷酸，编码了**2.7-3**万个基因。
- 携带了有关人类个体生长发育、生老病死的全部遗传信息。

基因组学 (Genomics)

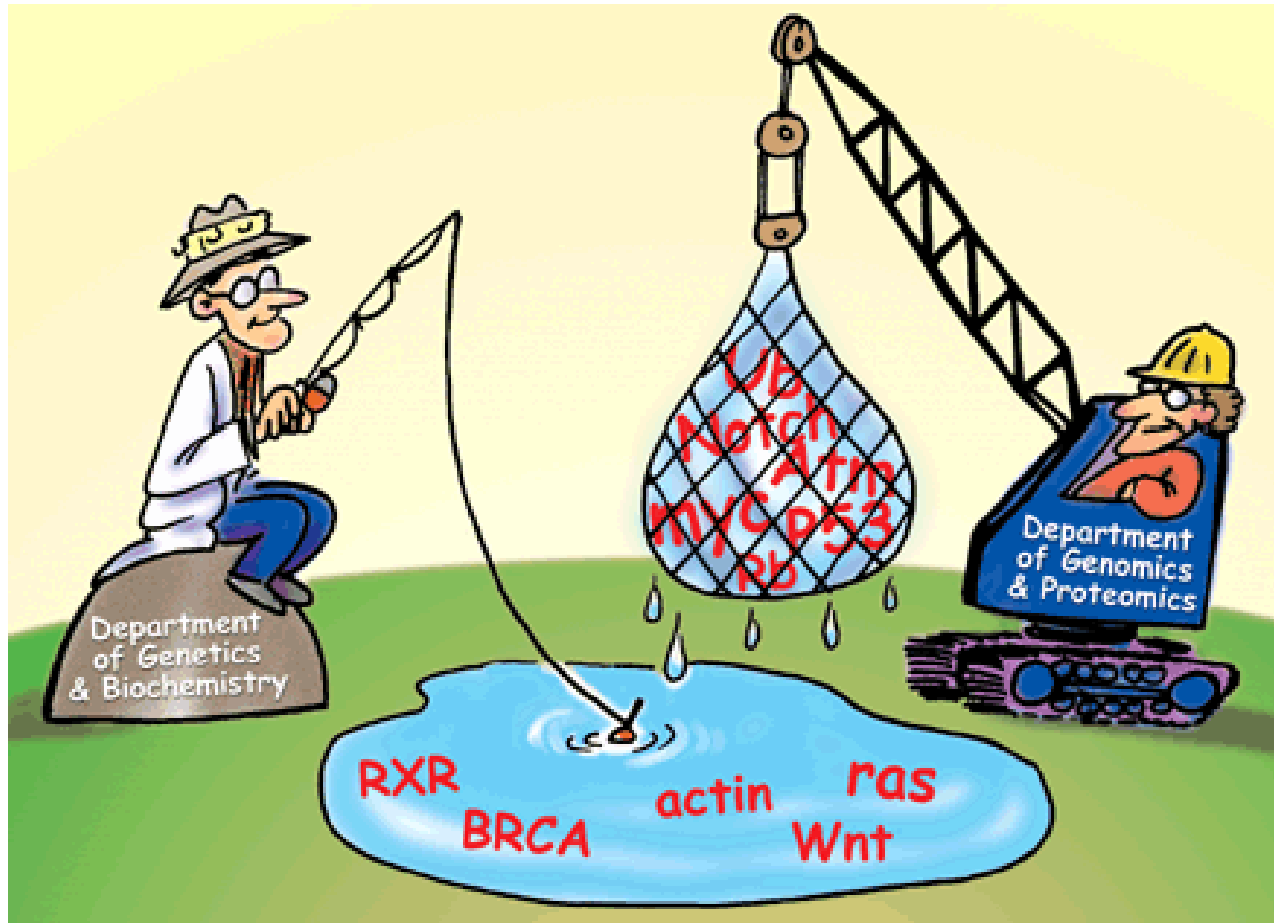
- 1986年美国科学家Thomas Roderick提出了基因组学，指对所有基因进行基因组作图（包括遗传图谱、物理图谱、转录本图谱），核苷酸序列分析，基因定位和基因功能分析的一门科学。
- 基因组研究应该包括两方面的内容：
 - 以全基因组测序为目标的**结构基因组学(structural genomics)**;
 - 以基因功能鉴定为目标的**功能基因组学(functional genomics)**，又被称为**后基因组 (postgenome)**。

后基因组学研究

- 人类在了解了自身的和远亲生物的基因序列后，正在面对指数扩增的基因序列资料和各种数据库；
- 面临的挑战：
约60%的人类基因的功能未知！
如何将基因序列资料转变为有用的知识，进而让这些知识服务于人类，使之能够造福于人类的健康。

后基因组时代的“捞鱼”

“钓鱼”



“捞鱼”

人类功能基因组学研究涉及 众多的新技术

- 生物信息学技术
- 生物芯片技术
- 转基因和基因敲除技术
- 酵母双杂交技术
- 基因表达谱系分析
- 蛋白质组学技术
- 高通量细胞筛选技术等。

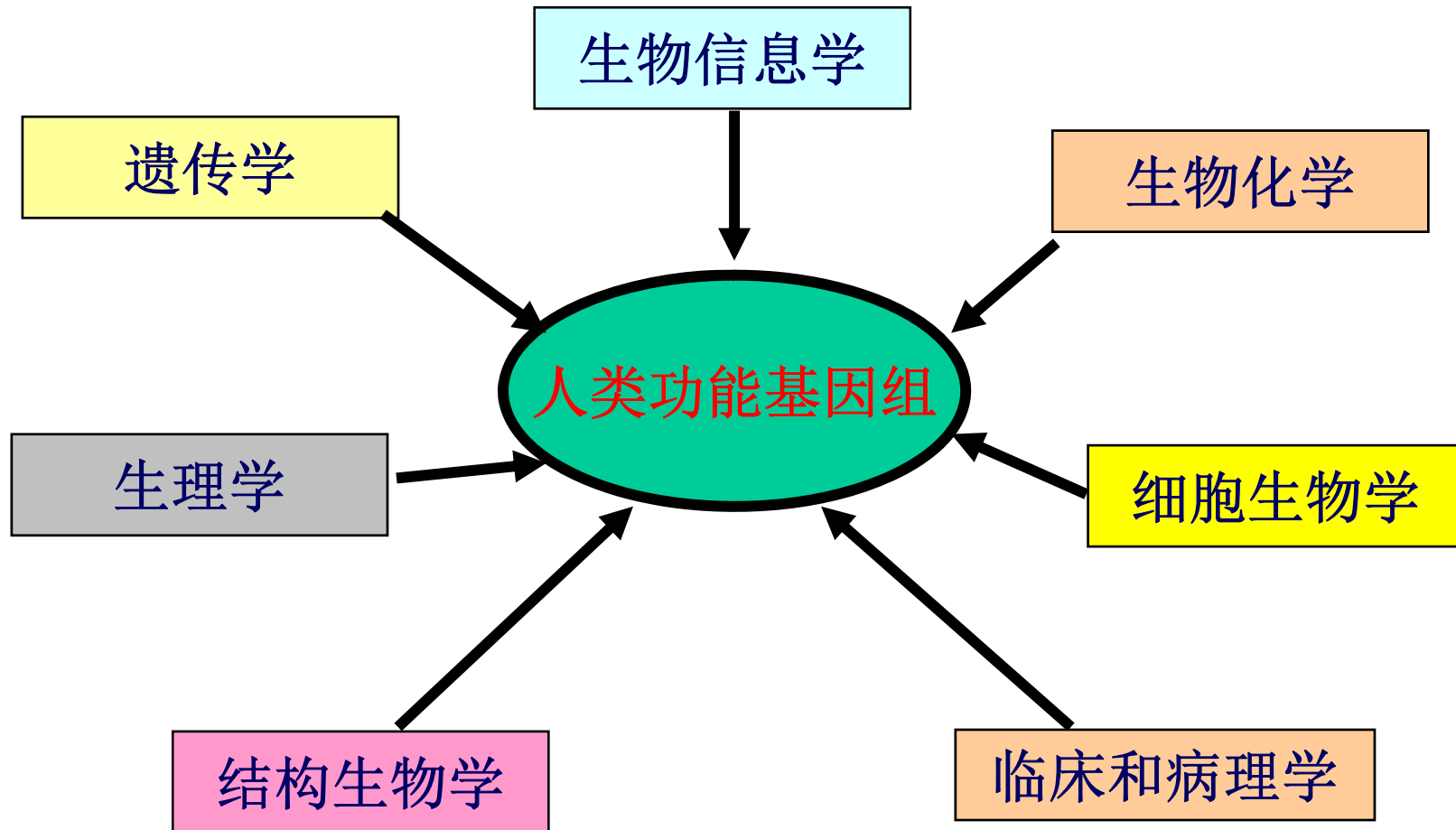
生物信息学是人类功能基因组学研究的必要工具

国际上4大生物信息中心：

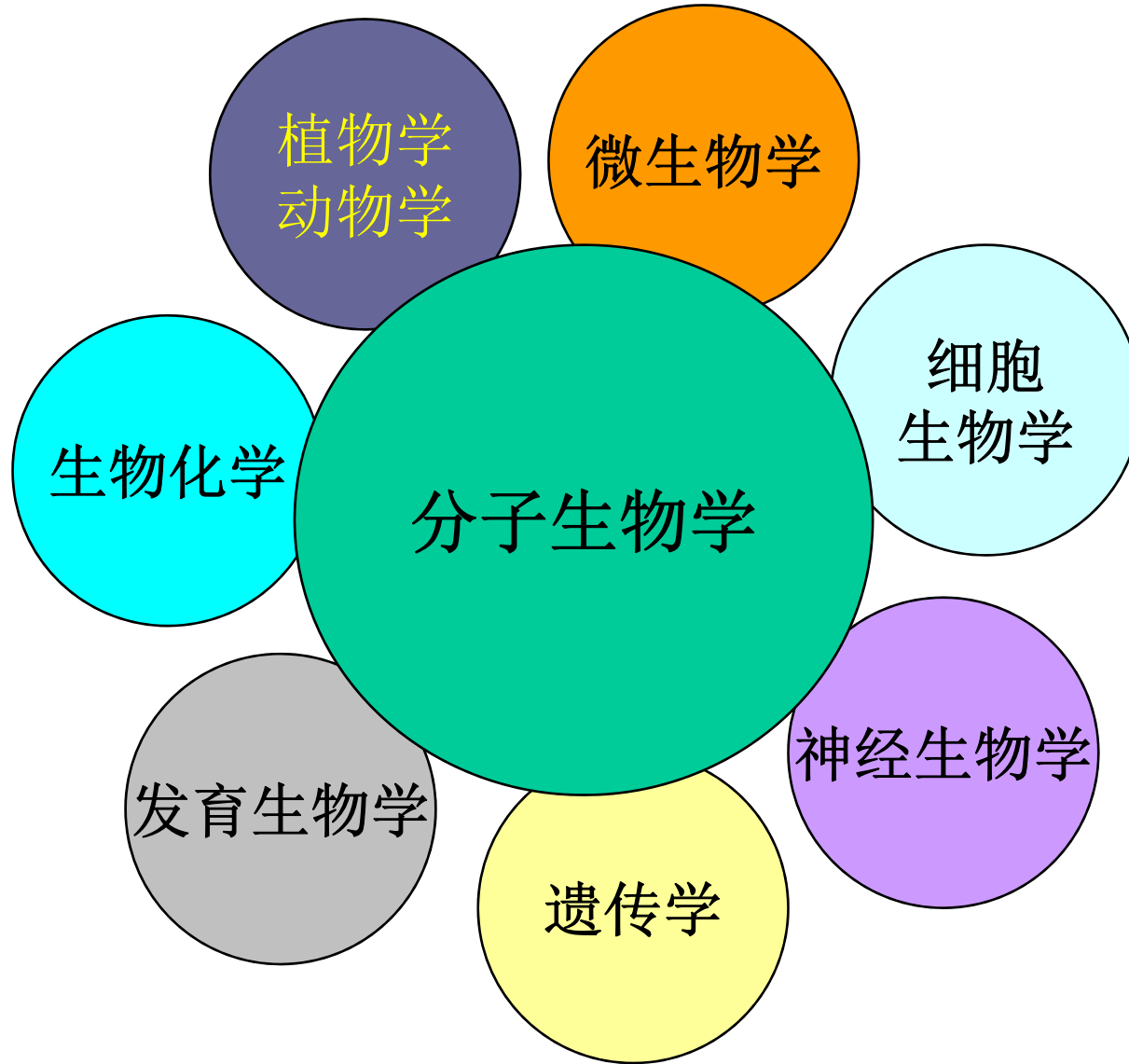
- 美国生物工程信息中心（GenBank）
- 基因组序列数据库（GSDB）
- 欧洲分子生物学研究所（EMBL）
- 日本DNA数据库（DDBJ）

生物信息学需要处理指数扩增的海量基因和蛋白质序列资料

多学科协作



分子生物学推动各学科的发展



庄子：吾生也有涯，而知也无涯。

- 要在书本上下功夫，理解并掌握其基本规律；
- 要跟踪和研究最新的科技文献；
- 要动手做实验或设计一些新的实验程序。

本章参考文献

J. D. Watson and F. H. C. Crick, A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. April 25, 1953 Nature 171, 737-738.

Wilkins et al., Nature 171, 738-740, 1953

Watson & Crick, Nature 171, 737-738, 1955

Meselson & Stahl, PNAS 44, 671-682, 1958

Crick et al., Nature 192, 1227-1232, 1961

Avery et al., J. Exp. Med., 79, 197-158, 1944

Hershey & Chase, J. Gen. Physiol., 36, 39-56, 1952

谢谢!