

- calcineurin inhibited by the immunophilin-immunosuppressant FkBP12-FK506 complex. *Cell*, 1995, **82** (3): 507~ 522
- 6 Kissinger C R, Parge H E, Knighton D R, *et al.* Crystal structures of human calcineurin and the human FKBP12-FK506-calcineurin complex. *Nature*, 1995, **378** (6551): 641~ 644
 - 7 Wang M, Yi H, Guerini D, *et al.* Calcineurin A alpha, calcineurin A beta and calcineurin B are located on human chromosomes 4, 10q21-q22 and 2p16-p15 respectively. *Cytogenet, Cell Genet*, 1996, **72** (2/3): 236~ 241
 - 8 Groblewski G E, Yoshida M, Bragado M J, *et al.* Purification and characterization of a novel physiological substrate for calcineurin in mammalian cells. *J Biol Chem*, 1998, **273** (35): 22738~ 22744
 - 9 Barford D. Molecular mechanisms of the protein serine/threonine phosphatases. *Trends Biochem Sci*, 1996, **21** (11): 407~ 412
 - 10 Lai M M, Burnett P E, Wolosker H, *et al.* Cain, a novel physiologic protein inhibitor of calcineurin. *J Biol Chem*, 1998, **273** (29): 18325~ 18331
 - 11 Omura M, Yamaguchi M. Inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent phosphatase activity by regucalcin in rat liver cytosol involvement of calmodulin binding. *J Cell Biol Chem*, 1998, **71** (1): 140~ 148
 - 12 Jiang H, Xiong F, Kong S, *et al.* Distinct tissue and cellular distribution of two major isoforms of calcineurin. *Mol Immun*, 1997, **34** (8/9): 663~ 669
 - 13 Epstein A, Beall A, Wynn L, *et al.* Cyclosporin, but not FK506, selectively induces renal and coronary artery smooth muscle contraction. *Surgery*, 1998, **13** (4): 456~ 460
 - 14 Chow C W, Rincon M, Cavanagh J, *et al.* Nuclear accumulation of NF-AT4 opposed by the JNK signal transduction pathway. *Science*, 1997, **278** (5343): 1638~ 1641
 - 15 Rao A, Luo C, Hogan P G. Transcription factors of NF-AT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol*, 1997, **15**: 707~ 747
 - 16 Sussman M A, Lim H W, Gude N, *et al.* Prevention of cardiac hypertrophy in mice by calcineurin inhibition. *Science*, 1998, **281** (5383): 1690~ 1693
 - 17 Ranger A M, Grusby M J, Hodge M R, *et al.* The transcription factor NF-ATc is essential for cardiac valve formation. *Nature*, 1998, **392** (6672): 186~ 189
 - 18 de la Pompa J L, Timmerman L A, Takimoto H, *et al.* Role of the NF-ATc transcription factor in morphogenesis of cardiac valves and septum. *Nature*, 1998, **392** (6672): 182~ 185
 - 19 Shibasaki F, McKeon F. Calcineurin function in Ca^{2+} activated cell death in mammalian cells. *J Cell Biol*, 1995, **131** (3): 735~ 743
 - 20 Chin E R, Olson E N, Richardson J A, *et al.* A calcineurin-dependent transcriptional pathway control skeletal muscle fiber type. *Gene Dev*, 1998, **12** (16): 2499~ 2509

Progress in Studying of Calcineurin. FU Min-Gui, TANG Chao-Shu (*Institute of Cardiovascular Research, the First Hospital, Beijing Medical University, Beijing 100034, China*).

Abstract Calcineurin (CaN), a Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein serine/threonine phosphatase, broadly distributes in various mammalian cells and involve into regulation of cellular function. It was known that CaN play a central role in T cell activation and is essential to transmitter release and synaptic plasticity. It is reported recently that CaN is likely a link of Ca^{2+} signal with cardiac hypertrophy. The advances in the molecular structure, enzymatic properties, distribution and biological function of CaN were summarized.

Key words calcineurin, molecular structure, signal transduction, biological function

核糖体模型研究进展

柳树群 刘次全

(中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223)

摘要 随着低温电子显微镜、X射线晶体衍射等技术的发展以及有关核糖体各组分结构数据的增多, 高分辨率的 *E. coli* 核糖体模型已经被建立. 对该模型作了概要介绍, 包括了对 mRNA 通道, A、P 位点 tRNA, 肽基转位酶, 肽通道等在核糖体中的定位以及它们与核糖体的相互作用. 有助于提高对核糖体结构、功能、及翻译过程的理解.

关键词 核糖体模型, 高分辨率, 定位

学科分类号 Q617

作为翻译机器的核糖体是细胞中最为复杂的复合体之一, 它很象一个流动的小工厂, 不断地沿着 mRNA 移动, 在其他辅助因子的帮助下, 以极快的速度合成肽链. 任何生物的核糖体都是由大小两

个亚基组成, 核糖体蛋白质按照一定的顺序与 rRNA 以及蛋白质间相互结合, 组装成核糖体的两

Tel: (0871) 5195400, E-mail: shuqunliu@sina.com

收稿日期: 1999-03-18, 修回日期: 1999-08-16

个亚基, 其中大亚基是小亚基的两倍大小. *E. coli* 核糖体的分子质量约为 2.5×10^6 u, 沉降系数为 70S. 30S 小亚基由 21 个蛋白质与 16S rRNA 组成; 50S 大亚基由 34 个蛋白质和 23S、5S rRNA 组成. 真核生物核糖体分子质量为 2.9×10^6 u, 沉降系数为 80S, 其中 40S 小亚基由 33 个蛋白质和 18S rRNA 组成, 60S 大亚基由 49 个蛋白质以及 28S、5.8S、5S rRNA 组成. 尽管真核生物与原核生物的核糖体蛋白质和 rRNA 的差别比较大, 但核糖体的总体结构却相似. 因此, 来自任何物种的原子分辨率的核糖体模型均有某种普遍性. 目前构建核糖体结构模型的途径主要有两种: a. 将核糖体分解成为单个的蛋白质与 rRNA, 然后分别测定这些蛋白质与 rRNA 的结构, 最后再将它们组装成核糖体的整体结构; b. 通过物理、化学方法与计算机手段直接测定和构建核糖体的三维结构. 这两种方法是密不可分的, 前者测得的单个蛋白质或 rRNA 分子在核糖体中的定位离不开核糖体整体结构的指导; 后者得到的核糖体结构只是一个粗糙的轮廓, 进一步精确化时也不能不考虑到单个蛋白质或 rRNA 的分子结构. 近年来, 由于低温电子显微镜、X 射线晶体衍射、NMR 以及计算机技术的进步, 加之各种实验方法与实验手段 (如交叉联接、立体化学分析、核酸杂交、中子衍射、荧光标记、免疫保护) 的建立, 有关核糖体结构方面的实验数据越来越多, 综合这些数据, 一些研究者建立了高分辨率 (2.5 nm) 的核糖体模型^[1,2], 与以前低分辨率 (4 nm) 的核糖体模型不同的是, 高分辨率的核糖体模型更为细致, 对各功能位点的定位更为精确.

1 核糖体结构的基本形态特征

Frank 等^[1]将核糖体的能量过滤电子显微镜 (energy filtering electron microscope) 的图谱经过计算机图形处理得到了 *E. coli* 核糖体的结构模型, 分辨率为 2.5 nm (图 1b). 从图 1b 可以看出, 30S 小亚基与 50S 大亚基在基部明显分开, 仅有 5 个桥状物 (bridge) 跨越两亚基的交界面而将二者联接起来, 亚基间的空隙呈倒心形. 30S 亚基的平台 (platform) 的周边区域参与了大多数桥的形成, 这些桥很有可能是由 rRNA 的突出部分组成的, 通过大小亚基间的 rRNA-rRNA 相互作用使得亚基间的结合更为稳定.

30S 亚基的基本形态特征为 (图 1b): 镰刀状的头部 (head), 具不规则边缘的平台 (platform)

以及联接二者的狭窄的颈部 (neck), 此外, 高分辨率的小亚基与以前测定的 4 nm 分辨率的小亚基^[3]相比包含了一些新特征, 即可以看到穿越颈区的通道和位于亚基基部 (base) 的突出的刺状物 (spur), 平台并不平坦, 其边缘向上弯曲而呈杯形结构, 平台周边的不规则的突出参与了桥的形成. 50S 亚基的基本形态特征为 (图 2): 突出的 L1 臂 (L1 arm), 中央突起 (central protuberance), 位于 L1 臂对面的 L7/L12 柄 (L7/L12 stalk), 靠近 L7/L12 柄的基部且面向 30S 亚基的表面峡谷 (a)

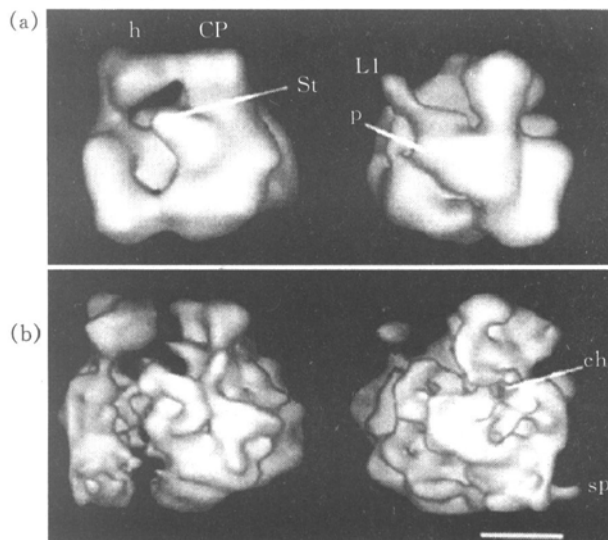


图 1 *E. coli* 4 nm (a) 和 2.5 nm (b) 核糖体重组模型
其中 30S: p (platform) 为平台; h (head) 为头部; sp (spur) 为刺状物; ch (channel) 为通道. 50S: CP (central protuberance) 为中央隆起; L1 为 L1 臂; St 为 L7/L12 柄. 尺度标记为 10 nm.

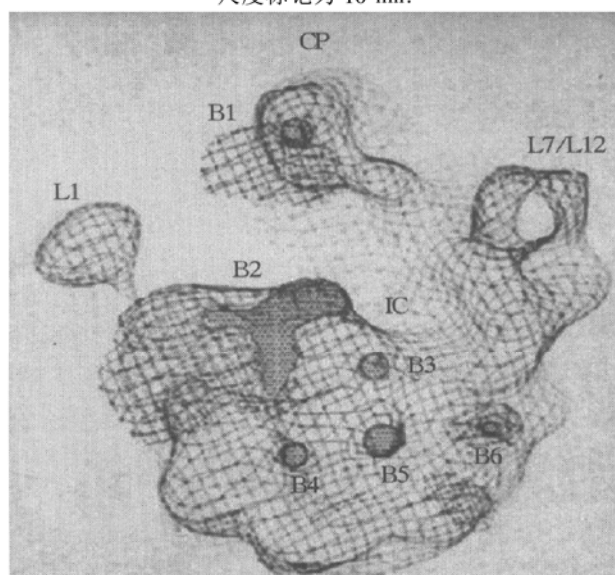


图 2 *E. coli* 70S 核糖体的 50S 亚基透网格视图
其中 B1~ B6 为 6 个桥 (bridge) 的位点; IC 为大亚基的表面峡谷 (interface canyon); CP 为中央隆起 (central protuberance).

(canyon) 以及开口于此峡谷中部的分叉通道. 峡谷对周围环境来讲显得更为开放与可及, 是 mRNA 进出核糖体的路径. 将大小亚基结合成为一个整体观察该模型时, 两亚基间的倒心形空间 (图 1b) 成了人们研究的焦点. 该位置容纳了 mRNA 的解码区, A、P 位点 tRNA, 肽基转移酶以及肽通道的入口. 因此, 对该区域精细空间结构的研究以及各功能配体精确定位的研究仍是今后细化和精确化核糖体模型的关键.

2 mRNA 通道及 mRNA 在核糖体中的定位

高分辨率的核糖体模型使得我们有可能对 mRNA 进入核糖体的路径进行定位. 从图 1b 可以看出, 有一通道穿过 30S 亚基的颈部, 从细胞质一侧延伸进入亚基间的缝隙, 其出口位于小亚基平台的边缘. Frank 推测^[1], 此通道是 mRNA 进入核糖体的路径. Montesano Roditis 和 Glitz^[4] 的寡聚脱氧核糖核酸定位免疫电镜实验 (oligodeoxynucleotide-directed immunoelectron microscopy) 证明了上述假设的正确性, 同时显示出解码位点的 6 个碱基形成 U 形转角或扭结构象 (kink conformation), 这种构象不仅有利于 A、P 位点 tRNA 的反密码环在不发生扭曲的情况下与密码子同时作用, 而且有利于 tRNA 由 A 位点向 P 位点的转位. Oakes 和 Lake 的研究表明^[5] 16S rRNA 的 3' 端存在于此通道附近, 其 1 400~1 500 核苷酸序列高度保守, 会与 mRNA 相互作用. 综合以上研究成果, Frank^[1] 指出: mRNA 经过小亚基颈部的通道进入核糖体, 此时 mRNA 的二级结构要解折叠, 位于通道附近的 16S rRNA 会与 mRNA 发生特殊作用以完成 mRNA 的解折叠过程, 小亚基颈部的空间局限使得 mRNA 的解码区呈现 U 转角构象, 因此与 rRNA 和 tRNA 接触的 mRNA 仅仅是很短的一个小片段 (图 3), 加之 A、P 位点的 tRNA 只能位于宽度为 2 nm 的缝隙中, 便从几何特征上限制了 mRNA 的解读位点仅为一个密码子, 因而减少了错误概率.

3 A P 位点 tRNA 及肽基转移酶在核糖体中的定位

tRNA 的反密码子环位于 30S 亚基头部与颈部之间的裂缝中, 有利于反密码子与 mRNA 通道中暴露的密码子配对; CCA 末端位于大亚基中央隆起 (central protuberance) 的基部并靠近峡谷表面的肽通道入口, 从现有的核糖体模型可以比较清楚的看到这一点 (图 3, 图 4), 但是当涉及到 A、P

位点的两个 tRNA 分子在核糖体中的相对位置和具体分布时, 研究者之间却存在着较大的分歧. 蛋白质合成时, 两个 tRNA 分子同时结合于 A、P 位点, 它们的反密码子环必须相互靠近, 因为与反密码子配对的两个密码子是连续的; 它们的 CCA 末端也必须相互接触以便形成肽键. 可将这两个相互靠近的 tRNA 分子称为 “tRNA-tRNA 复合体” (“tRNA-tRNA complex”). 该复合体在核糖体上定位时存在两种可能的构型, 即 S 型和 R 型. 目前的争论便集中在 “tRNA-tRNA 复合体” 采取何种构型存在于核糖体的 A、P 位点的问题上.

当 A 位点 tRNA 的 T 环面向 P 位点 tRNA 的 D 环时, 复合体的构型为 R 型; 反之, 当 A 位点 tRNA 的 D 环面向 P 位点 tRNA 的 T 环时, 其构型为 S 型^[6]. 如果以左手的拇指和食指代表 A 位点的 tRNA, 右手的拇指和食指代表 P 位点的 tRNA (其中拇指代表反密码臂, 食指代表氨基酸臂), 当两手掌掌心相对, 左右手拇指与食指分别接触并指向观察者时为 S 型; 反之, 当两手掌掌背相对, 左右手拇指和食指相互接触且指向观察者时为 R 型.

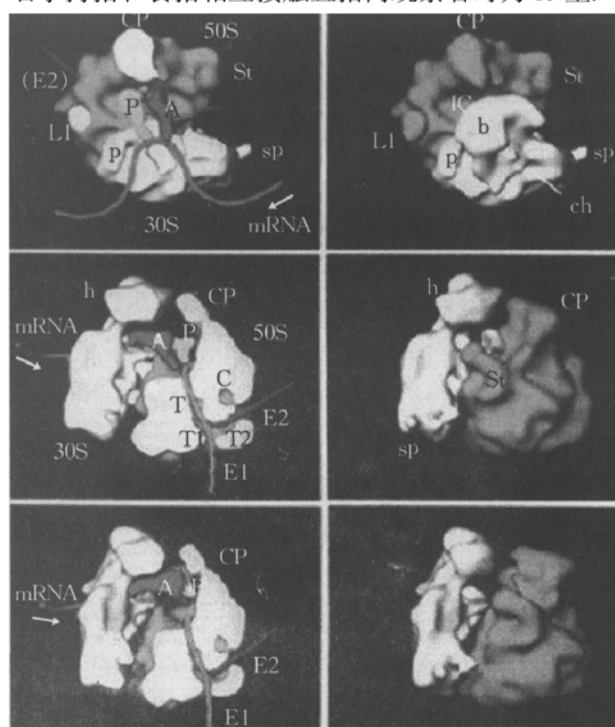


图 3 蛋白质合成过程当中 mRNA, A、P 位点 tRNA 以及新生肽链在核糖体中的位置示意图

为了显示肽通道, 左边的核糖体模型被切开, 右边为完整的核糖体模型. 其中 A、P 分别代表 A、P 位点的 tRNA, T、T1、T2 代表不同的肽通道, E1、E2 代表 T1、T2 肽通道的出口, C 代表小室.

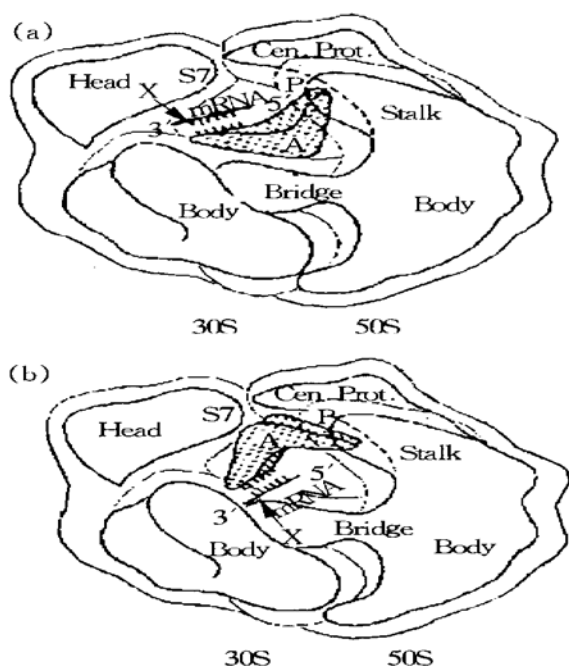


图4 “tRNA-tRNA 复合物”在70S核糖体中的位置示意图
(a) “tRNA-tRNA 复合物”为R型; (b) “tRNA-tRNA 复合物”为S型。

3.1 “tRNA-tRNA 复合物”采取R型的证据

荧光标记实验表明A位点tRNA的D环与核糖体的某些残基会发生接触^[7], 同时P位点的D环会与A位点的tRNA发生相互作用^[8]。当“tRNA-tRNA复合物”为S构型时, A位点tRNA的D环面向P位点的tRNA, 但是核糖体上的某些残基位于两个tRNA分子之间, 不但限制了两个tRNA分子的接触, 而且阻碍了tRNA由A位点向P位点的移位。当复合物为R型时, A位点tRNA的D环与核糖体接触, 而T环面向P位点tRNA的D环并与其发生作用(图5a), 表明“tRNA-tRNA复合物”偏向R型而非S型。

Simith和Yarus^[9]将P位点tRNA反密码子环5'端保守的嘧啶残基替换为嘌呤残基, 这一替换影响到了A位点tRNA的结合, 说明P位点tRNA的反密码子环与A位点tRNA发生直接的物理接触, 同时也说明为什么只有P位点先被tRNA占据时, A位点才能结合相应的tRNA。Thomas等的立体化学分析实验表明, 只有当“tRNA-tRNA复合物”呈R型时才能使P位点的tRNA分子与A位点的tRNA反密码子环发生物理接触且不会引起反密码子环构象的扭曲^[10](图5a, 图6a), 相反, 当复合物为S型时, 两个反密码子环彼此分开(图5b, 图6b), 为了使反密码子环相互靠近, 只

能使其发生扭曲, 而这又与实际测得的tRNA晶体结构不符, 同样说明“tRNA-tRNA复合物”偏向于使用R构型。

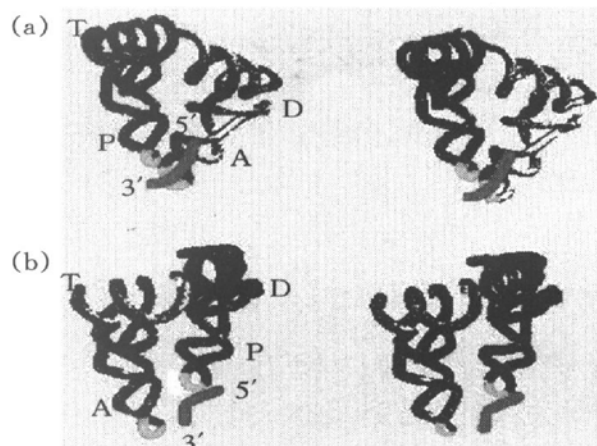


图5 “tRNA-tRNA 复合物”构型示意图
(a) “tRNA-tRNA 复合物”为R型; (b) “tRNA-tRNA 复合物”为S型。A、P分别代表A位点和P位点的D、T分别代表二氢尿嘧啶环和T ϕ C环。标出了mRNA的5'与3', 靠近mRNA的浅色部分为密码子。

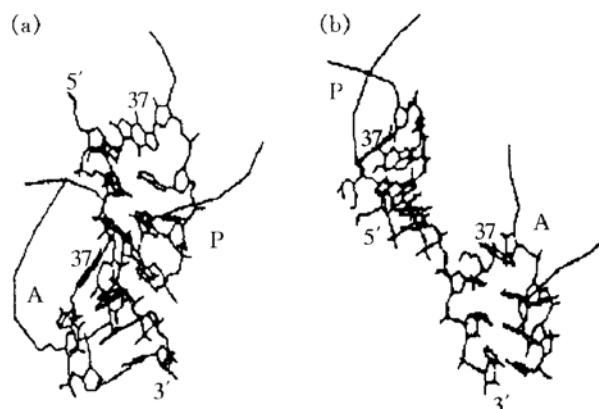


图6 “tRNA-tRNA 复合物”为R型和S型时密码子和反密码子相互作用的立体结构图
(a) “tRNA-tRNA 复合物”为R型; (b) “tRNA-tRNA 复合物”为S型。

3.2 “tRNA-tRNA 复合物”采取S型的证据

Thomas等^[11]用计算机构建的核糖体物理模型表明, 当“tRNA-tRNA复合物”为S型时, mRNA被A、P位点的两个tRNA分子的反密码子环包裹, 有利于转位过程的发生; 当“tRNA-tRNA复合物”采取R构型时, mRNA的5'端被包埋两个tRNA分子之间, 使得tRNA分子在转位时要求mRNA分子发生剧烈扭转以避免与tRNA分子的缠绕, 不利于tRNA由A位点向P位点的转移。用荧光漂变(fluorescence energy transfer)

实验^[12]测得的 tRNA CCA 末端到 mRNA 密码子的距离约为 9 nm, 该距离恰好能满足 S 型复合体的存在, 说明“tRNA-tRNA 复合体”偏向于以 S 型定位在核糖体上。

Frank^[1]基于用 S 型“tRNA-tRNA 复合体”构建的模型提出以下假设: 当 S 型的复合体锚定于 mRNA 的密码子上时, 它可以绕密码子轴以 30° 的范围在两亚基间的空间中旋转。这时有两种极端情况: a. P 位点 tRNA 的 CCA 末端靠近肽通道; b. P 位点 tRNA 的 CCA 末端高于肽通道 2.5 nm。这两种位置都能使 tRNA 的肘部 (elbow) 很好地容纳于亚基间的空隙中, 并且会给位于“tRNA-tRNA 复合体”背面的 E 位点留出足够的空间, 因此该模型比较合理, 但是要验证以上假设, 必须要得到更精细的三维点镜图谱。

“tRNA-tRNA 复合体”到底是以 S 型还是 R 型结合于核糖体 A、P 位点上的? 目前还没有定论, 相信随着更高分辨率的电镜图谱的获得以及相关实验数据的进一步丰富, 这一问题终究会被解决。

上面已经提到“tRNA-tRNA 复合体”在接触到 30S 亚基头部前可以绕 mRNA 解码区旋转 30°, 这时 CCA 末端高于肽通道入口约有 2.5 nm, 肽基转移酶很有可能就存在于这一空间里面。

4 肽通道在核糖体中的位置

从 Frank 的核糖体模型^[3] (图 3) 可以看出, 核糖体大亚基表面的峡谷中部有一开口, 在开口的下方连有一狭窄的通道 T, 我们称之为为主要通道 T, 此通道在底部分叉成为两个通道 T₁、T₂, 它们的出口 E₁、E₂ 分布在大亚基的背面, 此外, 在 T₂ 通道的顶部靠近出口 E₂ 处还有一个小室 (compartment) C。各种实验^[13] 以及电镜图谱^[14] 均证明了上述通道的存在, 新生肽链便是经过这些通道进入细胞质或定位到其他膜细胞器上的。主要肽通道 T 的长度约为 8.5 nm, 大概与 40 个残基构成的 α 螺旋的长度相等。通道 T₂ 的长度约为 5 nm, 比通道 T₁ 略长, 其出口 E₂ 高于出口 E₁ 约 6.5 nm。目前认为, E₁ 可以与细胞质膜结合而成为蛋白质分泌路径的一部分。核糖体结合在膜上时, E₂ 则开口于细胞质中, 因此被认为是细胞质蛋白的出口。此外, 分子伴侣很可能存在于出口 E₂ 附近的球状小室 C 中, 与新生肽链的共翻译折叠有关。

5 小 结

从以上讨论可以看出, 2.5 nm 分辨率的核糖体模型对蛋白质翻译过程中的主要功能配体在核糖体上进行了比较精确与合理的定位, 但是其他配体如 EF-Tu、EF-G、IF、RF 的定位问题还没有解决, 一些功能配体还需要进一步地精确确定它们在核糖体上的位置分布。由于核糖体的结构非常复杂, 高分辨率的结构信息必需通过各种实验手段与实验技术的结合才能得到, 例如用 X 射线晶体衍射的方法可测得核糖体蛋白质的结构数据; 根据低温电子显微镜图谱可以了解核糖体的外观形貌; 利用 NMR 技术可以测得一些小蛋白质和 rRNA 的结构。毫无疑问, 随着技术的进步和方法的改进, 研究者们将会得到更大量的核糖体结构数据, 这样必然会导致更为精细的核糖体模型的建立, 这不仅能使各功能配体在核糖体进一步精确定位, 而且对翻译过程认识的进一步完善都具有重大的意义。

参 考 文 献

- 1 Frank J, Zhu J, Penczek P, *et al.* A model of protein synthesis based on cryo-microscopy of the *E. coli* ribosome. *Nature*, 1995, **376** (6539): 441~ 444
- 2 Verschoor A, Jonathan R W, Svivastave S, *et al.* Three-dimensional structure of the yeast ribosome. *Nucleic Acids Research*, 1998, **26** (2): 655~ 661
- 3 Frank J, Penczek P, Grassucci R, *et al.* Three-dimensional reconstruction of the 70S *E. coli* ribosome in the distribution of ribosomal RNA. *J Cell Biol*, 1991, **115** (3): 597~ 605
- 4 Montesano-Roditis L, Glitz D G. Tracing the path of message RNA on the *E. coli* small ribosomal subunit. *J Biol Chem*, 1994, **269** (9): 6458~ 6470
- 5 Oakes M L, Lake J A. DNA-hybridization electron microscopy: localization of five regions of 16 S rRNA on the surface of 30 S ribosomal subunits. *J Mol Biol*, 1990, **211** (4): 897~ 906
- 6 Rich A. How transfer RNA may move inside the ribosome. In: Nomura M ed. *Ribosomes*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1974, 871~ 874
- 7 Robertson J M, Wintermeyer W J. Effect of translocation on topology and conformation of anticodon and D loops of tRNA^{Phe}. *J Mol Biol*, 1981, **151** (1): 57~ 79
- 8 Sprinzl M, Wagner T, Lorenz S, *et al.* Regions of tRNA important for binding to the ribosomal A and P sites. *Biochemistry*, 1976, **15** (14): 3031~ 3039
- 9 Smith D, Yarus M. tRNA-tRNA interactions within cellular ribosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86** (12): 4379~ 4401
- 10 Lim V, Venclovas C, Spirin A, *et al.* How are tRNA and mRNA arranged in the ribosome? An attentive to correlative the stereochemistry of tRNA-mRNA interaction with constraints imposed by the ribosome topography. *Nucleic Acid Research*, 1992, **20** (11): 2627~ 2637
- 11 Thomas R, Easterwood T R, Harvey S C, *et al.* Modeling the structure of the ribosome. *Biochem Cell Biol*, 1995, **73** (11~

- 12): 751~ 756
- 12 Paulsen H, Robertson J M, Wintermeyer W. Topological arrangement of two transfer RNAs on the ribosome: fluorescence energy measurements between A and P site bound tRNA^{Phe}. J Mol Biol, 1983, **167** (2): 411~ 426
- 13 Ryaboval L A, Selivanova O M, Baranov V I, *et al.* Does the channel for nascent peptide exist inside the ribosome? Immune electron microscopy study. FEBS Lett, 1988, **226** (2): 255~ 260
- 14 Yonath A, Leonard K R, Wittmann H G, *et al.* A tunnel in the large ribosomal subunit revealed by three-dimensional image reconstruction. Science, 1987, **236** (4803): 813~ 816

Recent Advance in the Study of Ribosomal Model.

LIU Shu-Qun, LIU Ci-Quan (Laboratory of Cellular and Molecular Evolution, Kunming Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China).

Abstract With the technological developments of cryoelectron microscope, X-ray diffraction and the growing data available on various components of ribosome, some marvelously intricate structural models of the *Escherichia coli* 70S ribosome have been reconstructed. The picture of the ribosomal model are detailed, including the placement of the mRNA, the arrangement of the A-site and P-site tRNAs and the peptidyltransferase within the inter-face gap as well as the path of nascent polypeptide chain, which results in a better understanding of the structure and function of ribosome as well as the translational process.

Key words ribosomal model, high resolution, placement

后基因组时代的基因组功能注释

解 涛 梁卫平 丁达夫¹⁾

(中国科学院上海生物化学研究所, 上海 200031)

摘要 基因组功能注释是后基因组时代功能基因组学研究的热点领域。从基因组功能注释的研究内容与研究手段出发, 重点综述了生物信息学在该领域方法学上的研究进展, 并展望了今后的发展前景。

关键词 后基因组, 基因组, 基因组功能注释

学科分类号 Q71

早在 1920 年, Winkles 从 GENes 和 chromosOMEs 铸成 GENOME (基因组) 一词。随着人类基因组计划的实施, 开创了以图谱制作与序列测定为目的的序列基因组学时代^[1]。宏伟的人类基因组计划自 20 世纪 90 年代初正式启动以来, 已经提前完成了高密度的遗传图谱和物理图谱的制作, 测序工作正在紧张的进行当中。模式生物的基因组计划也开展得如火如荼。自 1995 年第一个细菌基因组——流感嗜血杆菌 (*H. influenzae*) 全基因组序列发表以来^[2], 已经完成了包括大肠杆菌、酿酒酵母在内的十余种微生物的全基因组序列。1998 年 12 月, 第一个多细胞真核生物线虫的基因组在美国《Science》杂志上发表^[3]。与此同时, DNA 序列数据库一直处在指数增长之中, GenBank 的容量每隔 14 个月就翻一番。1998 年 12 月 15 日释放的 110.0 版包含碱基数约 22 亿, 序列

数约 304 万 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/web/Genbank/index.html>)。在 1995 年左右, 一些眼光长远的科学家预见到序列爆炸的大趋势, 提出了“后基因组”的概念^[4], 即在基因组静态的碱基序列弄清楚之后, 转入对基因组动态的生物学功能的研究即“功能基因组学”^[5]。可见, 由于人类基因组计划的顺利进展, 提供了以往不可想象的巨量的生物学信息资源, 推动了世纪之交的生物学走向以功能基因组学为标志的后基因组时代, 从根本上改变了传统生物学的思维方式。人类基因组计划 1998 年~ 2003 年的新五年规划^[6]在重申主要目标是测定人基因组全序的同时, 多处强调了基因组研究从传统的序列基因组学向功能基因组学的转

¹⁾ 通讯联系人。

Tel: (021) 64374430-255, E-mail: dingdafa@server.shnc.ac.cn

收稿日期: 1999-03-29, 修回日期: 1999-08-16