

## 科技消息

## 1993 年诺贝尔生理和医学奖介绍

蒋秋兴

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

像去年一样, 今年的诺贝尔生理和医学奖也授予一项早已广为人知且写入教科书多年的工作<sup>[1]</sup>. 英裔美籍科学家 R. Roberts 和美国科学家 P. Sharp 因独立发现断裂基因 (即真核基因的不连续性) 而分享这一殊荣.

1977 年 Roberts 及其合作者在冷泉港实验室、Sharp 及其小组在麻省理工学院用电镜观察腺病毒-2 的后期 mRNA (Hexon mRNA) 与其 DNA 限制性片段的杂交分子时, 分别发现这种 mRNA 的 5' 端对应于腺病毒 DNA 的三个被隔开的区域, 说明 Hexon 蛋白由四个不连续的 DNA 区域编码<sup>[2,3]</sup>. 这一发现引发了探索真核生物基因结构的高潮, 导致了全新的基因结构观点, 对分子生物学及相关领域的发展产生了永久性的影响.

断裂基因更新了对基因的认识<sup>[1,4]</sup>. 基因是遗传学和分子生物学的基本概念之一. 从 Mendel 研究豌豆性状遗传规律开始, 基因一直被看作最小的功能单位. 在 1977 年以前, 基因被认为是巨大 DNA 分子上连续的碱基序列, 并已提出一个基因一条肽链. 断裂基因的发现彻底改变了这一观点, 并导致 Gilbert 提出内含子/外显子的基因结构, 认为基因是由编码序列 (外显子) 和非编码序列 (内含子) 相间排列而成, 其碱基序列与所编码的蛋白质的氨基酸顺序之间缺乏严格的共线性. 迄今已发现绝大多数真核基因 (包括许多 rRNA 基因、tRNA 基因和细胞器基因组的基因) 都是断裂基因, 仅有少数例外, 如组蛋白基因、 $\alpha$  和  $\beta$  干扰素基因等.

断裂基因解决了高等生物有限的 DNA 量与其巨大的编码能力之间的矛盾<sup>[1,4]</sup>. 基因不再是不可分的结构单位, 与其编码的蛋白质之间不是严格共线性, 基因之间和基因内有大量非编码序列存在, 这种结构允许在 DNA 或 RNA 水平进行不同的拼接, 因此可编码不同的多肽. 抗体的多样性就是一个极好的例证. 抗体的轻链和重链基因在体细胞分别位于不同的染色体, 且 V 区和 C 区基因在生殖细胞也处于不同的染色体位置, 在分化过程中通过 DNA 重组才形成体细胞中的基因. 重链和轻链基因有可变区和不变区, 转录出的 mRNA 前体有很高的拼接能力, 因此能产生天文数字的不同的抗体分子. 从大肠杆菌到人类, DNA 量仅增加约 800 倍, 并且 95% 以上的序列不编码, 可人类基因组却能编码大量不同的蛋白分子, 这主要应归之于其断裂基因结构提高了基因组的编码潜力.

断裂基因描绘了基因进化的新蓝图<sup>[1,4,5]</sup>. 早在 1977 年, Crick 就提出基因内小片段的插入、转位和拼接有利于基因的进化. 时至今日, 基因重排和非特异性重组加快进化速度且有利于新基因的出现已成为生物学家的共识. 外显子或内含子作为单元在不同种生物之间横向传递可以加强竞争和加快优良性状的选择也逐渐受到广泛的注意. 这个领域方兴未艾, 估计将有较大的突破.

断裂基因结构加深了对蛋白质结构和功能的认识<sup>[5]</sup>. 许多蛋白质可以看成由一些小的模块单元 (modular element) 组成, 它们与这些

蛋白质基因的不同外显子相对应,而且不同蛋白质的模块单元具有同源性,特别是同一超家族(如G蛋白超家族)的成员更是如此.这为宏观认识蛋白质结构和功能关系、为在分子水平进行物种分类和研究蛋白分子进化提供了理论基础.目前,已经鉴定的模块约120多种,并已从分支分类学角度确定了这些模块可能的进化历程.同样,认识蛋白质的结构域和功能域的关系也可以从认识其模块单元的结构和功能开始.这种观点已经得到许多科学家的认同.

断裂基因结构使真核生物复杂的基因调控成为可能<sup>[1,4]</sup>.真核生物细胞的组织复杂性要求发育过程中基因表达在空间和时间上精确地调控.外显子/内含子基因结构为DNA和RNA水平对基因表达的调控提供了条件,并允许其它的RNA加工(RNA processing)过程参与基因调控.此外,研究表明有些基因的内含子也含有调控元件,如启动子、增强子等.有些内含子在适当的条件下能编码蛋白质,而这些蛋白分子有时也能起调控作用.真核基因

这种极其复杂的结构特征使得真核基因的表达调控必然在多层次多阶段上进行.

总之,断裂基因的发现带来了分子生物学研究领域的一场革命,催生了许多新概念、新观点、新学说,加快了人类认识生命现象的步伐.

**致谢** 承蒙张锦珠老师和周筠梅老师审阅,特此感谢.

### 参考文献

- 1 Watson J D, Hopkins N H, Roberts J W *et al.* Molecular biology of the gene, 4th ed. Menlo Park: Benjamin-Cummings, 1987; Part IV, V and VI
- 2 Chow L T, Gelinas R E, Bucker T R *et al.* Cell, 1977; 12: 1
- 3 Berget S M, Moore C, Sharp P A. Proc Natl Acad Sci USA, 1977; 74 (8): 3171
- 4 Crick F. Science, 1979; 204: 264
- 5 Doolittle R F, Bork P. Scientific American, 1993; 269: 34

## 1993年诺贝尔化学奖简介

高 音

(中国科学院生物物理研究所,北京 100101)

瑞典皇家科学院将1993年的诺贝尔化学奖授予两位分子生物学家 Michael Smith 和 Kary B. Mullis, 以表彰他们对分子生物学研究方法所作出的卓越贡献. Smith 在1978年创立的寡聚核苷酸介导的基因突变法 (oligonucleotide-directed mutagenesis) 和 Mullis 在1985年发明的聚合酶链式反应法 (polymerase chain reaction, PCR), 大大加速了分子生物学以致整个生命学科的发展, 开创了生物学、医学、农业领域内研究和应用技术的新篇章.

在反向生物学的研究途径中, 通过比较野生型蛋白与突变体蛋白的性质分析某一种蛋白

结构与功能的关系, 构建突变体是关键环节之一. 1970年 Weisbeek 采用自然存在的突变双链病毒 DNA 片段引入野生型 DNA 中, Lai 1974年首次发表了人工构建删除突变的报道, 随后有许多缺失、插入、转换等突变的研究报道, 但采用的那些基因突变方法很难使 DNA 序列中的某一特定碱基变异成另一指定碱基. 1978年 Hutchison 等人<sup>[1]</sup>及 Razin 等人<sup>[2]</sup>分别发表了用寡聚核苷酸介导的定点突变论文, Smith 是前篇论文的作者之一, 这篇论文的标题是: 在 DNA 序列特定位点进行突变 (mutagenesis at a specific position in a DNA se-