

编者按 只是到了近代,科学的发展才对人类和社会产生关键的影响,然而,科学史的源头却可以远溯得同历史学一样久远。科学史作为一门独立的成熟学科不过是 20 世纪的事情。经过 80 多年来世界各地科学史家的努力,科学史已发展成一项蔚为可观的学术事业。今日的科学史已成为研究科学、技术和医学的发展过程及其规律,以及它们与社会互动关系的一门学问。

本刊今起开辟《科学史简介》栏目,不定期的发表相关文章,旨在对过去的科学发展史作一些简要的介绍和回顾,以期引起大家的关注。欢迎来稿。

遗传信息传递的中心法则发展过程

屈艾 汪承润** 蒋继宏*

(徐州师范大学生物系 *徐州师范大学生物工程中心 江苏 徐州 221116)

摘要 回顾经典中心法则由萌芽到产生和修正的历史过程,阐述中心法则的发展及其新的外延和内涵,指出遗传信息的传递过程是非共线性的;遗传信息的传递必需经过加工和修饰,蛋白质和酶也传递遗传信息;最后结合朊病毒遗传机制的研究成果展望其发展趋势。

自 1958 年 Crick 提出中心法则的理论以来,中心法则经历了近半个世纪的检验和发展。中心法则曾经为分子生物学的建立奠定了基础,也是现代生物学最基本、最重要的规律之一。随着研究的深入,中心法则在形式上得到了修正,在内容上得到了充实。然而,当人们谈起中心法则时,往往把它看成一个固定的 DNA 模板,而忽略了其新的内涵。因此,回顾经典中心法则产生的历史,并进一步阐述其新的发展内容是很有意义的。

一、经典中心法则的产生

20 世纪前半叶,人们对遗传物质是核酸还是蛋白质的问题分歧很大,由此引起人们努力寻找和证明遗传物质。1928 年,Griffith 在肺炎链球菌中首次观察到转化现象;1944 年 Avery 证明了肺炎链球菌中起转化作用的活性物质是 DNA,并认为 DNA 是遗传特异性的分子基础,有人称他的发现标志着 DNA“黑暗时代的终结”,然而,Avery 的工作当时并未得到充分的重视。1952 年,Hershey 和 Chase 在研究 T4 噬菌体的侵染实验时,也获得了 DNA 是遗传信息来源的证据。这时,四核苷酸理论才被彻底否定,微生物与高等生物间的遗传统一性得到了承认,由此人们的注意力开始从蛋白质转向核酸分子的结构和功能。1953 年,Watson 和 Crick 综合 X 射线衍射技术和其他方面的研究成果,提出了 DNA 分子的双螺旋结构模型理论,对 DNA 的分子结构、

自我复制、相对稳定性、变异性以及 DNA 如何贮存和传递遗传信息等问题进行了合理解释,并明确了基因是 DNA 分子中的一个片段。DNA 自我复制的机制很快得到 Kornberg、Meshlson 等人的证实。当时的生物学出版物首次使用了“信息”这一概念,但尚未下具体的定义。1956 年,Mazia^[1]认为,RNA 的作用是把 DNA 的信息传递到细胞质用于蛋白质合成;而 Spiegelman^[2]则认为,只有 DNA 和 RNA 具有足够的信息复杂性作为蛋白质合成的模板。Lederberg^[3]则特别指出,这里的“信息”即所谓的“特异性”。DNA 的双螺旋结构模型的建立,信息概念的初步解释以及 Beadle 等在 40 年代提出的“一个基因一个酶”的理论在结构和功能上解释了遗传物质的基本特性,把“基因是什么”和“基因如何表达”结合起来,中心法则的产生也就势在必行了。1957 年,Crick 在实验生物学年会上递交了“关于蛋白质合成”的论文(发表于 1958 年)。在这篇论文中,他提出了著名的中心法则理论:“信息一旦传到蛋白质就不能再行输出,更具体地说,信息从核酸到蛋白质的传递是可能的,但是从蛋白质到蛋白质或从蛋白质到核酸的传递是不可能的。这里的信息指的是序列的精确决定,即核酸的碱基或蛋白质的氨基酸残基”^[4]。他首次列举了 20 个氨基酸的标准组,并指出核酸片段的特异性是通过其碱基序列表达的,这种序列是编码特定蛋白质氨基酸序列的密码。

**联系人。E-mail:Wchrun@Sina.Com

这就是中心法则和作为中心法则核心的序列假说。Crick 曾这样评价他的中心法则：“我本人的思想(还有我的许多同事)是基于两个基本原理,我称为序列假说和中心法则。对于它们两者的直接证据是无足轻重的,但我发现它们十分有助于去理解这些复杂问题。”所谓序列假说是假设“核酸片段的特异性完全由其碱基序列所表达,而且这种序列是某一蛋白质的氨基酸序列的密码。”因此,序列假说可归纳为 DNA、RNA、蛋白质信息传递的共线性。序列假说是中心法则的核心,中心法则是序列转换的法则。

其实,早在 20 世纪 50 年代初,许多生物学家就持有以基因为核心的蛋白质合成的观念。虽然当时对蛋白质合成的信息流程的认识尚处于萌芽阶段,然而,对中心法则的形成却起着重要的促进作用。Crick 的中心法则理论提出后很快被绝大多数科学家所接受,同时也以更具体的形式被重新阐述或改造。例如,1965 年 Watson 把中心法则的理论进一步构思为^[5]:

Watson 这样解释他的模型:“首先我们应该注意到这样一个事实,DNA 自身并非是编码氨基酸序列的直接模板。相反,DNA 的遗传信息转移到作为蛋白质模板的另一类分子,这种中间模板分子即 RNA...环绕 DNA 的箭头表示自我复制,DNA 与 RNA 之间的箭头表示所有 RNA 分子都来自 DNA 模板,相反地,所有蛋白质序列都由 RNA 模板决定。更为重要的是,后两个箭头都是单方向的,即蛋白质从不作为 RNA 的模板,RNA 也从不作为 DNA 合成的模板(图 1)。”可见,Watson 强调的是单程性的蛋白质合成机制,而 Crick 强调的是信息流,两人对中心法则的定义有所不同。



图 1 1965 年 Watson 提出的中心法则

经典中心法则产生的历史预示着其自身不断发展的过程。20 世纪四、五十年代,人们逐步证明了 DNA 是遗传物质,于是也伴随着产生了 DNA 是合成蛋白质中心的思想。然而,几乎与此同时,有些科学家开始怀疑 DNA 作为遗传物质的垄断性。1958 年,Temin 开始对劳斯肉瘤病毒(RSV)进行研究,认为 RSV 可能通过一种 DNA 中间物进行复制,由此提出“原病毒假说”(provirus hypothesis)。1970 年,有两个科研小组同时报道了从 RSV 中分离出依赖 RNA 的 DNA 聚合酶^[6,7]。这些结果证明从 RNA

到 DNA 的遗传信息传递的可能性。于是,Crick 立即在 Nature 上撰文重新解释中心法则:逆转录的发现与他当初的设想一致^[8]。

Crick 是这样具体解释的:图 2 中显示的箭头位置与我 1958 年构思的一样(当时他未发表模式图),实线箭头表示很可能的信息传递(Probable transfers),虚线箭头表示可能性的信息传递(Possible transfers),未标明箭头的则表示不可能的信息传递,即从蛋白质起始的三种(从蛋白质→DNA,蛋白质→RNA 及蛋白质→蛋白质)不可能的信息传递。同时 Crick 还表明:“只要能够发现有一种细胞能够执行三种未知的信息传递过程,则将动摇整个分子生物学的理论基础,正因为如此,修改后的中心法则同当初提出时一样重要。”其实,他当初并未明确表明核酸既包括 DNA 又包括 RNA。可见,Crick 当初是十分谨慎的。

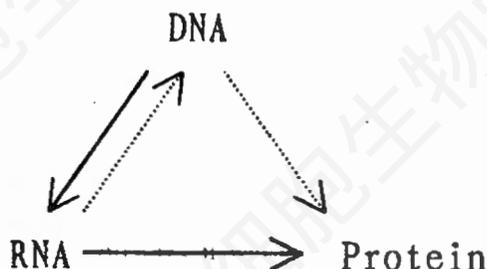


图 2 Crick 1970 年修改后的中心法则

1976 年, Watson 在他出版的《基因分子生物学》一书中对中心法则又做了更具体的描述^[9]:

“式中箭头表示遗传信息的传递方向,围绕着 DNA 的箭头表示 DNA 是自身复制的模板,DNA 和 RNA 之间的箭头表示所有细胞的 RNA 分子都是以 DNA 为模板制造出来的,与此相仿,所有细胞的蛋白质从来不做为 RNA 模板,RNA 也从来不作为 DNA 的模板(图 3)。”可见,Watson 根本不承认 RNA 到 DNA 的逆向传递,更强调信息传递的单程性,与他 1965 年提出的观点同出一辙。

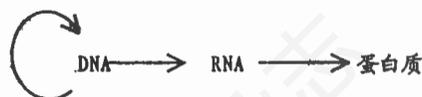


图 3 Watson 1976 年再次提出的中心法则

至此,经典中心法则的理论基本形成,可概括为:蛋白质是遗传信息传递的终点;遗传信息的传递从核酸到核酸或从核酸到蛋白质是可能的,但从蛋白质到蛋白质或从蛋白质到核酸是不可能的;DNA、RNA、蛋白质三者之间存在严格的共线性。

二、中心法则的发展

70年代以后,分子生物学家的研究对象开始由原核生物转向真核生物,陆续取得了一系列惊人的成果,人们逐步认识到经典中心法则的局限性。分子生物学的蓬勃发展拓展和充实了经典中心法则的外延和内涵,使人们对生命遗传信息流的认识进入了一个更广阔、更深邃的领域。

1. 遗传信息传递的非共线性

序列假说认为,DNA序列与其转录的RNA序列及翻译的蛋白质的氨基酸序列存在着严格的共线性,而一系列实验结果表明,遗传信息流是多维的、非共线性的传递过程。1977年,非编码序列的发现产生了内含子和外显子的概念,导致断裂基因的发现,从而证明了大多数真核生物基因是由内含子和外显子组成。80年代,人们又很快发现内含子中含有外显子^[10],外显子中含有内含子^[11],有些序列片段在不同mRNA拼接过程中时隐发现,有时是外显子,有时是内含子^[12]。早在1978年,Gilbert就曾提出RNA拼接的调节作用,他认为至少有两方面的效果:(1)蛋白质的编码序列在DNA上是不连续的;(2)需要调节蛋白的反馈作用来保证RNA的正确拼接,这两方面的调节作用排除了从DNA序列推导蛋白质序列的可能性。因此,DNA序列并未固定化为特定的外显子或内含子,从DNA到成熟mRNA的过程是一个不连续的选择性拼接的过程。

生物学家在病毒、噬菌体的基因组中还发现了重叠基因,如 ϕ x174病毒的9个基因中就有6个基因存在不同程度上的重叠。基因重叠现象表明,某些生物的DNA序列可以重新组合出不同的编码序列。1986年,Benne等在布氏锥虫及簇生短膜虫中首次发现了RNA编辑现象,后来发现在病毒、原生动、哺乳动物及植物RNA中普遍存在着A、U、G、C的插入、删除与替换现象。在人类寄生虫*Trypanosoma brucei*中,发现多达551个U插入编码NADH脱氢酶整个转录物RNA中,致使编码亚基7和亚基88的基因丢失^[13]。根据中心法则,“蛋白质的一级结构编码在DNA上,在表达过程中,贮存于DNA上的遗传信息被准确地一一对应地转录成mRNA,然后被翻译成蛋白质。现在我们知道,这是不完全的,至少有些蛋白质的个别序列不是编码在其核基因的相应位置上”^[14]。因此,RNA编辑又进一步改变了DNA与RNA之间的对应关系,使我们无法根据DNA序列推测蛋白质的序列,

也无法根据蛋白质多肽链序列反推DNA序列。因此,DNA与RNA之间呈非共线性关系。

2. 遗传信息传递过程中的加工和修饰

1953年,Watson和Crick提出DNA复制的半保留机制假说,1958年,Meselson和Stahl利用¹⁵N标记大肠杆菌DNA的实验首先证明了该假说。1968年,冈崎运用³H-胸腺嘧啶脉冲标记实验发现了DNA复制中的冈崎片段的的存在,提出DNA不连续复制学说。复制是核酸自身贮存和传递遗传信息的方式,而转录是DNA与RNA之间进行信息传递的途径。1993年,McClain通过实验证明,DNA双螺旋的一定区域内只有一条链可以作为转录的模板,同年,Balvay等通过体外实验揭示了mRNA前体剪接的过程,证明在RNA剪接过程中,SnRNP先装配成核蛋白剪接体,内含子被特异性切割下来,形似套马索,而两侧的外显子则连接起来。后来在四膜虫rRNA前体剪接中却发现内含子可以通过自体催化而剪除,表明rRNA具有酶的功能。没有完成剪接过程或不能进行剪接的mRNA不能进入细胞质作为蛋白质合成的模板。翻译是成熟mRNA的遗传信息通过三联体密码子传递到蛋白质的过程,翻译的初级产物需要经过一系列的加工、修饰才能显示生物活性。例如,糖蛋白复合物是在多肽链基础上,在酶的作用下,经过内质网、高尔基复合体连续的转移或嫁接糖链,水解或保留少量必需的糖基,而后通过异构化、硫酸化等过程才能形成特定的空间构象,表现一定的生物活性。可见,核遗传信息决定蛋白质的一级结构,一级结构进而决定其高级空间结构,蛋白质的空间结构是由核遗传信息控制的。

3. 蛋白质/酶也传递遗传信息

研究发现,成熟mRNA中部分碱基序列与DNA序列有所不同,即mRNA的序列不都是从DNA直接转录而来,其产生原因是在转录后加工过程中,酶对初级转录物的部分碱基进行了加工和修正(即RNA编辑),而且只有经过编辑后表达的蛋白质产物才具有活性。就发生在细胞内的载脂蛋白B和谷氨酸受体RNA的编辑而言,已经找到了可催化编辑的RNA脱氢酶,而且发现了几种RNA腺嘌呤脱氢酶的异构体^[14]。可见,RNA编辑是RNA编辑酶直接作用的结果。对蛋白质高级结构形成的深入研究,“人们逐步认识到蛋白质或酶的空间结构的特异性和重要性,提出了空间密码或第二密码子理论,并指出蛋白质/酶的空间结构可决定它的底物与产物的特异性,底物与产物体现核遗传信息,因而

蛋白质/酶可继续传递核遗传信息”^[15]。

三、问题与展望

经典中心法则描述了遗传信息从核酸到蛋白质的共线性传递模式,它为分子生物学的诞生和发展奠定了基础。70年代后,中心法则得到不断充实和完善,人们对遗传信息流的认识开始由单程性向多维的非共线性方向发展。1982年 Prusiner 首次提出“Prion 蛋白质假说”,认为 Prion(现在多称之为朊病毒)不含核酸。后来又陆续得到一些实验结果的支持^[16-18]。这些发现促使人们进一步怀疑核酸在遗传信息传递中的垄断性,并相信蛋白质传递遗传信息的可能性。然而,有些科学家却认为,有些核酸片段能与朊病毒蛋白紧密结合而逃避了检测,不能因此认为朊病毒不含核酸^[19]。可见,关于朊病毒的遗传机制尚存在争议,但绝大多数生物学家仍然坚持朊病毒的“蛋白质假说”。如果朊病毒的遗传信息存在于蛋白质自身,那么存在两种可能性:一,蛋白质的空间结构贮存着信息(即蛋白质空间密码),指导新的肽链的合成。事实上人们已经发现,人类骨形成不全症中的胶原蛋白分子和 Ypsilants 血红蛋白分子的增殖都是从蛋白质到蛋白质的合成。这种新的遗传信息流的发现已经引起生物学家极大的兴趣和广泛的关注。二,翻译的遗传信息倒流,即在朊病毒蛋白质指导下合成 mRNA,再指导合成朊病毒蛋白质。然而,至今尚未发现逆翻译酶。总之,中心法则理论的核心思想并非简单的线形传递关系,而是核酸与蛋白质之间复杂的相互作用。随着生命科学研究的深入发展,人类必将揭开生命遗传信息更多的奥秘,中心法则的外延和内涵都将极大地拓展和充实,中心法则将发展成为延续的、开放的、广义的中心法则——一种揭示核酸与蛋白质之间相互作用、相互影响、密切合作,共同完成遗传信

息的复制、传递、加工和修饰等生命活动的规律。

参 考 文 献

- [1] Mazia, D., 1956, In *Enzymes: Units of Biological Structure and Function*. Gaebler, E. H., ed Academic Press, pp 261 - 278.
- [2] Spiegelman, S., 1956, In *Enzymes: Units of Biological Structure and Function*. Gaebler, E. H., ed Academic Press, pp 67 - 89.
- [3] Lederberg, J., 1956, In *enzymes: Units of Biological Structure and Function*, Gaebler, E. H., ed Academic Press, pp161 - 169.
- [4] Crick, F. H. C., 1958, *symp. Soc. Exp. Biol.*, XII: 138 - 163.
- [5] Watson, J. D., 1965, *Molecular Biology of the Gene*, W. A. Benjamin Inc.
- [6] Baltimore, D., 1970, *Nature*, 226(252): 1209 - 1211.
- [7] Temin, H.M. and Mizutani, S., 1970, *Nature*, 226(252): 1211 - 1213.
- [8] Crick, F. H. C., 1970, Aug 8, *Nature*, 227(258): 561 - 563.
- [9] Watson, J.D., 1976, *Molecular Biology of the Gene*, Third edition. W. A. Benjamin Inc.
- [10] King, C.R., Piatigorsky, J., 1983, *Cell*, 32(3): 707 - 712.
- [11] Schwarzbauer, J.E., et al., 1987, *EMBO. J*, 6(9): 2573 - 2580.
- [12] Breitbart, R.E., et al., 1985, *Cell*, 41(1): 67 - 82.
- [13] Koslowsky, D.J., et al., 1990, 7, *Cell*, 62(5): 901 - 911.
- [14] 叶鑫生等主编, 1999, 细胞调控的探索, 军事医学科学出版社, 北京, 1 - 5.
- [15] 杨典洱、王斌, 2001, 自然杂志, 22(5): 287 - 289.
- [16] Huang, Z., et al., 1994, *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 7139 - 7143.
- [17] Brandner, S., et al., 1996, *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(23): 13148 - 13151.
- [18] Prusiner, S.B., 1998, *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 13363 - 13383.
- [19] Nora Hunter., 1999, *Trends in Microbiology*, 7(7): 265 - 266.

胶原酶(工具酶)

上海医药工业研究院研制的注射用胶原酶冻干粉剂于 1993 年被批准为国家一类新药(治疗腰椎间盘突出症),获国家科技进步三等奖及原国家医药管理局科技进步二等奖。扩大应用于前列腺增生症已完成临床试验(国家五类新药),用于清创去疤的胶原酶软膏也已申报国家四类新药临床批文。

除医药用途外,胶原酶作为工具酶还应用于细胞分离、细胞移植等各种研究中,受到大专院校、医疗及研究单位的欢迎,销售遍及全国各地。酶活高于 300U/mg,使用效果完全可与国外进口试剂规格产品媲美,而且价格低廉,供货及时。有特殊要求可以洽商。

联系地址:上海市北京西路 1320 号综合科研楼 608 室 邮编:200040 电话:(021)62479134 (021)62479808-454,482, 499 传真:(021)62479134 联系人:张蓓蓓 崔守岩 E-mail:saiyi88@hotmail.com