

以高水平科学研究促进分子遗传学教学

莫日根^(✉), 邢万金, 王潇

内蒙古大学生命科学学院, 呼和浩特, 010021

摘要: 分子遗传学是一门日新月异的学科。分子遗传学课堂教学如果脱离科学研究、对分子遗传学的前沿进展没有深入了解, 注定是落伍的。本文通过介绍分子遗传学的诞生和发展、科学研究与教学的相互关系以及学生反馈, 阐述了我们所实践的“以高水平科学研究促进高水平教学”的教学理念。文中较为系统地介绍了DNA复制和转录、RNA遗传以及合成生物学方面的最新成果和发展方向, 力图以具体的例子来说明科学研究以及对相关领域前沿的把握对推动教学发展的作用。

关键词: 教学, 科学研究, 相互结合

Improvement in Teaching of Molecular Genetics by Introducing the Latest Advance in Research of Molecular Genetics

Morigen^(✉), XING Wan-jin, WANG Xiao

College of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China

科学研究是学科建设和发展的基础。早在17世纪, 物理学家van Leeuwenhoek发明了显微镜并在显微镜下观察到了“细胞”, 奠定了细胞学说的基础。1839年, 基于前人的研究和自己的成果, Schwann发表了题为“动、植物结构和生长的相似性的显微研究”的论文, 指出一切动、植物组织, 无论彼此如何不同均由细胞组成。后来, Schwann和Schleiden指出“所有的细胞无论是植物细胞还是动物细胞, 均由细胞膜、细胞质、细胞核组成”, 由此确立了细胞学说。细胞学说的出现对生命科学的发展起到了革命性的作用。恩格斯认为: “细胞学说、达尔文的进化论和孟德尔的遗传学是现代生物学的三大基础”。进化论的建立是基于达尔文的大量实地考察、收集化石并与现代生物进行比较研究所得的成果。孟德尔遗传学理论则依赖于他本人所进行的豌豆杂交实验结果和其

天才般的逻辑推理和统计分析的产物。总之, 所有学科的产生和发展都是以科学研究成果的积累为基础的。

1 科学研究促使分子遗传学的诞生和发展

在孟德尔经典遗传学理论的基础上诞生和发展起来的分子遗传学离不开相关领域的科学研究。1944年Avery通过细菌转化实验证明了DNA是遗传物质。1953年Watson和Crick提出DNA双螺旋模型, 认为两个以磷酸二酯键相连、以戊糖为骨架的单链DNA分子以反方向平行排列, 内侧的A和T之间、G和C之间分别形成2个和3个氢键。这样的DNA结构为DNA自我复制、相对稳定性以及DNA作为遗传信息的储存和传递等提供了合理的解释, 并明确了基因是DNA分子的一个片段, 从而开创了分子遗传学的时代。Meselson和Stahl(1958)在大肠杆菌证实半保留复制理论以及Monod和Brenner(1962)提出的复制子(replicon)模型全面揭示了遗传物质DNA复制的基本原理。三种RNA在细

胞里的存在以及其功能的研究成果发展了分子遗传学。1961年, Jacob和Monod提出的操纵子(operon)概念阐述了基因转录调控的基本原理。1962年, Nirenberg和Khorana破解了所有遗传密码, 搞清了遗传信息的本质。一系列的研究成果搭建了分子遗传学的核心骨架——中心法则。中心法则认为DNA是遗传物质的携带者, 遗传信息通过转录传递到RNA分子上, 然后经过翻译, 把RNA分子上的遗传信息传递到蛋白质中。蛋白质是生命活动的基本表现形式: 结构蛋白构成细胞和生物体的主要部分, 如羽毛、肌肉、头发和蛛丝等; 功能蛋白有催化、运输、调节、免疫和运动等功能。显然, 几乎一切生物体的生命活动都有蛋白质的参与, 而蛋白质的结构和相关功能由遗传信息所决定。分子遗传学技术的发明和创造给分子遗传学带来了巨大的发展, 比如Southern杂交(Southern, 1975)、Northern杂交(Alwine, Kemp, Stark, 1977), 特别是分子克隆技术(Berg, 1972)、DNA测序技术(Sanger, 1975)和PCR(Mullis, 1985)等的发明和应用引起了分子遗传学甚至生命科学的革命^[1]。

目前, 分子遗传学已经发展成以基因和基因组的结构与功能为基础, 从分子水平上阐明基因复制、变异、进化、基因表达调控、遗传重组与转座以及对个体发育、细胞癌变、表观遗传等生命现象的分子机理为目标的学科。

2 科学研究与分子遗传学教学

在课堂教学中融入相关领域最新研究成果是提高教学水平和质量的手段之一, 对于分子遗传学这样一个新兴、飞速发展的学科来说尤其如此。因为编写和出版一本教科书所需要的时间长, 一本教科书出版发行的时候, 其内容已经落伍, 所以教科书很难跟上科学发展的步伐; 另外, 教科书之间的差别大, 由于编写者的兴趣各异, 每本书的侧重点也不同, 讲课老师不容易把握学科的全貌。所以, 我们为了实践“以高水平的科学研究推动高水平的教学”的理念, 把分子遗传学相关研究领域的最新成果、发展以及展望等介绍给学生, 使学生了解分子遗传学研究的前沿进展和未来发展方向。在此, 从以下几个方面举例介绍分子遗传学某些领域的最新进展以及其课堂讲授。

2.1 DNA复制与转录

作者从事DNA复制、基因表达调控等方面的研究工作, 对该领域的研究现状非常熟悉。在分子遗传学, 特别是研究生的分子遗传学教学中, 我们介绍了DNA复制、复制与转录冲突的解决以及基因表达调控等方面的内容。下面举其中的一些例子: 目前, 所有教科书都写到: “在DNA复制过程中, 前导链上的DNA合成是连续而快速的, 滞后链上的合成则是间断的、慢速的”。那么, 前导链上的快速和滞后链上慢速DNA合成是如何协调的呢? 教科书中一般没有答案。2006年van Oijen实验室, 用单DNA分子研究证明由引物酶合成引物的过程是前导链上DNA合成的“分子刹车”, 也就是说, 当在滞后链上合成引物的时候, 前导链上的DNA合成就会停止, 以此来协调前导链上的快速和滞后链上的慢速DNA合成^[2]。2008年出版的由李振刚编写的《分子遗传学》认为“由DNA聚合酶组成的复制叉可能以两种方式进行DNA合成: 1) 移动模型(the-train-on-track model), 2) 固定模型(the factory model)”, 这与大部分教科书的内容相互一致, 且在20世纪70年代就已提出。然而, 对两种模型的对与错, 一直有争论。其实早在2006年, Kitamura等在酵母菌研究中非常客观而有力地证明固定模型是对的, 至少在真核细胞中是以固定模型进行DNA合成的^[3]。众所周知, DNA复制和转录是用同一个DNA分子作为模板的, 那么当DNA聚合酶和RNA聚合酶相遇并冲撞时会发生什么呢? 目前的教科书中也没给出答案。2010和2011年在*Science*和*Cell*上发表的多篇论文认为, RNA聚合酶和DNA聚合酶相撞会导致DNA合成的停止, 相继引起双链DNA的断裂, 其中Mfd蛋白起着重要作用, 可以缓解RNA和DNA聚合酶相撞所造成的双链DNA的断裂^[4]。在原核生物基因表达调控方面, 分子遗传学教科书一般只介绍经典的乳糖操纵子、色氨酸操纵子等内容。然而, 2006年, Cromie和施一燊等发现*mgfA*基因表达是由RNA的5'非翻译区(5'UTR, untranslated region)茎环结构来调控, 而5'UTR的结构则由Mg²⁺浓度来控制^[5]。

2.2 RNA遗传

RNA研究是个发展非常快的领域, 其成果日新月异, 很多教科书都涉及RNA遗传方面的内容。2008年

由李振刚主编的《分子遗传学》第七章专门讨论了RNA遗传问题，主要介绍RNA干涉原理和技术、小分子RNA的产生与扩增、RNAi遗传、RNAi对基因表达的作用、RNAi引导的同源RNA降解和DNA修饰、RNA编辑及其原理等内容^[1]。尽管有些内容已经很新，但仍然赶不上分子遗传学发展的步伐，比如该教科书并没有包含2007年Nowacki等发现的RNA遗传。Nowacki等^[6]在原生动物纤毛虫*Oxytricha trifallax*的研究中发现了非常典型的RNA遗传现象。*O. trifallax*有两种细胞核，为所有无性生长所需基因转录提供模板的较大的体细胞核（macronucleus, MAC），以及为有性生殖过程中遗传物质交换所需要的较小的配子细胞核（micronucleus, MIC）。纤毛虫在有性生殖过程中没有精卵结合，而是通过细胞间细胞质相连来交换遗传物质。在此过程中，只有配子细胞核相互融合，体细胞核却断裂、分解而大部分消失。Nowacki等发现子细胞在后期发育中以RNA分子为模板重排基因组（DNA）而建立体细胞核，而体细胞核不会直接传递到子细胞^[6]。他们把改造的*O. trifallax* RNA分子注入生殖过程中的细胞质，发现在其子代细胞的体细胞核（MAC）中有以他们注入的RNA分子为模板的DNA，证明携带有遗传信息的RNA分子通过细胞质可以传递给子细胞，使后者拥有建立体细胞核的遗传蓝本。

2.3 合成生物

作者认为合成生物是人的生命，而合成生物学是对人造生命的研制、开发和利用的学科领域，是在基因组学研究基础上发展起来的分子遗传学新兴领域。分子遗传学教学内容中尽管包含了基因组学，但还没有合成生物学方面的内容。2010年美国科学家Craig Venter领导的科研小组研制出第一例人造生命，即“实验室支原体”（*Mycoplasma laboratorium*）^[6]。支原体（*Mycoplasma*）是一类基因组小的单细胞生命，其中生殖道支原体（*M. genitalium*）仅含475基因。他们在实验室里人工合成了蕈状支原体（*M. mycoides*）的基因组，然后植入去DNA的山羊支原体（*M. capricolum*）细胞中得到了“实验室支原体”（*Mycoplasma laboratorium*）。后者的所有细胞过

程由人造基因组来控制。他们通过合成生物来应对全球变暖和制备生物燃料。

3 科学研究促进分子遗传学教学质量的提高

在几年的研究生分子遗传学教学中，作者实践了“以高水平科学研究促进高水平教学”的教学理念，即在教学中引入最新科学研究成果来丰富和阐述分子遗传学基本理论。在课堂上和课后与学生的交流中发现，以这种教学理念为指导的分子遗传学教学是成功的，教学质量是好的。学生的反馈意见可总结如下：（1）能使学生受到启发，提高对生命科学的兴趣和爱好，能使某些学生立志从事生命学科学研究；（2）能够使学生了解分子遗传学，乃至生命科学的发展方向，在日后的生物学学习和研究中有明确方向；（3）丰富和充实了分子遗传学教科书中还未提及的教学内容；（4）适合“飞速发展的一门学科”这一分子遗传学学科特征；（5）有助于把最新科学研究成果整合于教学，提高教学质量。

参考文献

- [1] 李振刚. 分子遗传学 [M]. 北京: 科学出版社, 2008.
- [2] Lee J, Hite RK, Hamdan SM, Xie XS, et al. DNA primase acts as a molecular brake in DNA replication [J]. Nature, 2006, 439(2): 621–624.
- [3] Kitamura E, Blow JJ, Tanaka TU. Live-cell imaging reveals replication of individual replicons in Eukaryotic replication factories [J]. Cell, 2006, 125: 1297–1308.
- [4] Merrikh H, Machon C, Gringer WH, et al. Co-directional replication-transcription conflicts lead to replication restart [J]. Nature, 2011, 470 (7335): 554–557.
- [5] Cromie MJ, Shi Y, Latifi T, Groisman EA. An RNA sensor for intracellular M^{2+} [J]. Cell, 2006, 125: 71–84.
- [6] Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome [J]. Science, 2010, 329(5987): 52–56.

（责编 孟丽）