

doi:10.3969/j.issn.2095-1736.2016.05.112

# 科学史引导的分子生物学教学架构和实践

莫日根, 邢万金, 范丽菲, 哈 达, 哈斯阿古拉  
(内蒙古大学 生命科学学院 呼和浩特 010021)

**摘 要** 以“中心法则”为主线,把分子生物学教学内容构架为“中心法则”与生物大分子结构功能、DNA复制与损伤修复和转座、转录调控、翻译调控、分子操作与合成生物学5个模块。实践了以科学史引导的分子生物学教学模式,即通过讲述分子生物学重要事件的来龙去脉来阐述分子生物学基本理论。科学史引导的教学模式提升课程趣味性,使学生轻松地学习基本理论,启发学生掌握每个理论背后的科学思想和逻辑推理,有助于创新能力培养。

**关键词** 分子生物学; 中心法则; 科学史; 教学

中图分类号 Q7; G642.4

文献标识码 C

文章编号 2095-1736(2016)05-0112-05

## Teaching practice of molecular biology in a mode of scientific story-directed

Morigen, XING Wan-jin, FAN Li-fei, Hada, Hasi Agula  
(School of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)

**Abstract** Using "the central dogma" as a main stream, five domains of structure and function of DNA, RNA and protein, DNA replication, damage repair and transposition, transcription control, translation regulation, synthetic biology and molecular operation are designed for teaching of molecular biology. A scientific-story-directed teaching mode where the theories can be discussed through telling stories behind the discoveries has been practiced. The story-directed teaching mode is found to be good for students to learn the biological theories and methods in an interesting and easy way, to understand the logic and reasoning behind the theories as well.

**Keywords** molecular biology; the central dogma; scientific stories; teaching

在万众创新时代,培养创新人才是高校的核心任务。为了提高学生创新意识、激发学生创新潜质、提高教学水平,我们采取了很多措施。在研究型生物学大实验的构建<sup>[1-2]</sup>、教学方法的改革<sup>[3]</sup>、遗传学教学内容的架构<sup>[4]</sup>、以科研促进教学<sup>[5]</sup>以及“生物学基地”班建设<sup>[6]</sup>等方面有独到的观点和看法。关于科学史在生物学教学中的作用国内有些报道<sup>[7]</sup>,但还未见以科学史统领整个课程的教学改革和实践。以“科学史引导的分子生物学教学”为关键词,百度搜索到3300多篇相关论文,然而,仔细查阅前23页论文(230篇)后发现,没有一篇论文中同时出现“科学史”和“分子生物学教学”两个关键词;更没有一篇探讨用科学史统领分子生物学教学改革和实践的论文。在分子生物学教学中,近年来我们所尝试的教学策略是:首先,梳理分子生物学授课主线,架构核心教学内容;其次,从重要

科学假设和发现开始,按时间循序渐进地、系统地讲述关键科学实验和其背后的故事;最后总结相应的重要理论。

### 1 分子生物学教学内容架构和主线的梳理

分子生物学(molecular biology)是在分子水平上研究生命现象的科学。主要通过研究复杂生物大分子的结构、功能及生物合成来阐明各种生命现象的共同本质。由于最重要的生物大分子是核酸和蛋白质,因此揭示核酸(DNA和RNA)与蛋白质的结构和功能及其相互关系就成为分子生物学的核心内容。核酸与蛋白质最主要的功能关系是DNA转录RNA、RNA翻译蛋白质,即“中心法则”。分子生物学的教学内容应该以“中心法则”为主线,从基因概念开始,讨论遗传物质DNA结构、与其功能的结合以及DNA复制、损伤与修复途径和调控,遗传信息由DNA转录为RNA的机制

收稿日期:2015-12-04;修回日期:2015-12-28

基金项目:内蒙古自治区生物化学系列课程教学团队建设项目资助

作者简介:莫日根,博士,教授,研究方向为DNA复制调控与细胞周期,E-mail: morigenm@life.imu.edu.cn;邢万金:博士,教授,研究方向为分子遗传学,E-mail: xwanjin@imu.edu.cn。莫日根和邢万金同为第一作者

及其调控、RNA 分子结构和功能, RNA 分子携带的信息翻译为蛋白质的调控、后者的结构与功能的相适应等问题。分子生物学还包括合成生物学、分子生物学研究基本方法和新方法及其应用等内容。分子生物学教学可以从5个角度阐述“中心法则”的分子事件及其生物学意义,即架构成5个教学内容模块:模块1阐述“中心法则”及其组成分子的结构和功能,即DNA、RNA和蛋白质结构和功能;模块2讲述“中心法则”中遗传物质DNA复制, DNA损伤修复与转座调控和基因组学;模块3陈述“中心法则”中遗传信息从DNA转录到RNA分子的过程和其调控,包括原核和真核细胞基因表达调控;模块4阐述“中心法则”中遗传信息由RNA密码子翻译为蛋白质的过程及其调控;模块5讲述合成生物学和分子生物学基本技术和新兴方法论。详细章节内容和课时分配见表1。

## 2 科学史能够提高课程趣味性和启发性

如何提高诸如生物化学、细胞生物学、遗传学、分子生物学等在细胞与分子层面上阐述生命奥秘的“微观”课程教学的趣味性和启发性是生命科学教学中困扰教师的一个普遍问题。分子生物学是一门实验性

强、发展快速的学科。每个理论或假说都来自实验,而每个实验都有其独特的故事。基于分子生物学学科特征和教学需要,我们尝试了用科学史引导教学内容的教学模式,即通过科学故事来引领分子生物学基本理论、新理论的产生以及后来的验证等内容的讲述。这样的教学模式有如下好处:1)能够让学生轻松地学习分子生物学理论;2)学生通过故事更容易记住课程内容;3)激发学生对该门课程以及科学研究的兴趣,实现创新能力培养;4)使学生了解每个理论背后科学家的科学思想和逻辑推理,初步建立科学思想和方法论;5)有助于学生励志,设计远大目标。

## 3 科学史引领的分子生物学教学实践

### 3.1 如何讲好DNA双螺旋结构?

分子生物学的诞生依赖于DNA双螺旋结构的解析, DNA双螺旋理论既揭示了遗传的分子机理,即遗传物质DNA的复制,也解决了转录机制。讲好DNA双螺旋结构以及其生物学意义在分子生物学教学中非常重要。所以,我们尝试从DNA的发现开始,按时间循序渐进地、系统地陈述发现DNA双螺旋结构的故事,进而讨论双螺旋结构和其生物学意义。

表1 本科分子生物学5个教学模块与学时分配

Table 1 Five teaching domains of molecular biology and credit hour allocation

| 模块     | 章节                                                          | 学时 |
|--------|-------------------------------------------------------------|----|
| 绪论     | 分子生物学诞生和发展 An introduction to molecular biology             | 1  |
| 模块1    | 中心法则和意义 The central dogma                                   | 1  |
| 中心法则   | DNA 结构和功能 DNA structure                                     | 2  |
| 与生物大分子 | RNA 结构和功能 RNA structure and function                        | 2  |
|        | 蛋白质结构与功能 Protein structure and function                     | 2  |
| 模块2    | DNA 复制原理和调控 DNA replication                                 | 4  |
| 基因组复制  | DNA 损伤、修复和重组调控 DNA repair and recombination                 | 4  |
| 修复与转座  | 基因转座和意义 Gene transposition                                  | 2  |
|        | 基因组学 Genomics                                               | 2  |
| 模块3    | 转录 Transcription                                            | 1  |
| 转录调控   | 原核细胞 RNA 聚合酶和启动子 Prokaryotic RNA polymerases and promoters  | 2  |
|        | 乳糖操纵子转录调控 Transcription control of the <i>lac</i> operon    | 2  |
|        | 色氨酸操纵子转录调控 Transcription control of the <i>trp</i> operon   | 1  |
|        | 阿拉伯糖操纵子转录调控 Transcription control of the <i>ara</i> regulon | 1  |
|        | 真核细胞 RNA 聚合酶和启动子 Eukaryotic RNA polymerases and promoters   | 2  |
|        | 真核细胞基因转录 Eukaryotic gene transcription                      | 3  |
|        | 基因修饰和表观遗传 Gene modification and epigenetics                 | 2  |
|        | RNA 加工和剪切 RNA processing and splicing                       | 4  |
| 模块4    | 遗传密码子与翻译 Genetic code and translation                       | 2  |
| 翻译调控   | 核糖体、tRNA 结构和功能 Ribosome, tRNA and function                  | 3  |
|        | 反式翻译 Trans-translation                                      | 1  |
| 模块5    | 分子操作 Molecular manipulation                                 | 3  |
| 分子操作   | 合成生物学 Synthetic biology                                     | 1  |
| 与合成生物学 |                                                             |    |

首先,向学生介绍DNA双螺旋结构的发现不是突发事件,是很多他人研究成果积累基础上由Watson和Crick完善和发展的。早在1868年瑞士科学家Mie-

scher从外科手术丢弃的绷带所含白细胞核中分离了一种含磷物质,称之为核素(nuclein),并认为该物质与遗传有关<sup>[8]</sup>,是今天的DNA。1944年退休后的美国科

学家 Avery 通过细菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质<sup>[9]</sup>。之后,出生于乌克兰的科学家 Chargaff 和他同事对 DNA 的结构开始感兴趣,并于 1950 年发现 DNA 中 A 的含量与 T 相近,而 G 的含量与 C 相近,这个规律与物种无关,与环境无关,与年龄也无关,这就是所谓的“Chargaff 定律之一”<sup>[10]</sup>;接着 Chargaff 还发现两条 DNA 链的 AT 和 GC 含量不同,意味着 A、T、G、C 的含量在不同物种也不同,这是“Chargaff 定律之二”<sup>[11]</sup>,使得科学家们更加坚定地相信 DNA 是遗传物质因为 A、T、G 和 C 含量的多样性为遗传与变异提供了更多的选择。有趣的是,Chargaff 在剑桥大学访问期间向 Watson 和 Crick 谈到他的“Chargaff 定律”,为 Watson 和 Crick 推导出 DNA 的双螺旋结构提供了有力的帮助。1953 年初,获两次诺贝尔奖的科学家 Pauling 和他的同事在 Watson 和 Crick 之前,提出了 DNA 三螺旋结构<sup>[12]</sup>,并认为三螺旋结构的骨架是磷酸二酯键形成。利用这些重要发现,1953 年 Watson 和 Crick 与 Wilkins 结合 Franklin 的 DNA 在溶液里的 X-光衍射图,即著名的 Photo 51,才解析了 DNA 双螺旋结构<sup>[13]</sup>。DNA 双螺旋模型认为:1) DNA 双螺旋是右手螺旋,由两个反向平行排列的单链 DNA 构成;2) 脱氧戊糖和磷酸基团之间的磷酸二酯键形成 DNA 链的骨架,在双螺旋的外侧;3) 一条链上的 A(或 T)和 G(或 C)与另一条链上的 T(或 A)和 C(或 G)配对,之间分别形成 2 和 3 个氢键,位于双螺旋的内侧,是维持两条反向排列的单链 DNA 的内在力,这部分是 Watson 和 Crick 的发现。因为发现 DNA 双螺旋结构,Watson、Crick 和 Wilkins 分享了 1962 年诺贝尔生理学或医学奖。显然,陈述 DNA 的发现、证实 DNA 为遗传物质、Chargaff 定律、DNA 三螺旋结构以及 Franklin 的 Photo 51 之后,以 Watson 和 Crick(1953 年)的论文,很容易总结出双螺旋结构特征及其深远的生物学意义。以上是我们讲解 DNA 结构功能的策略和流程。

### 3.2 DNA 复制和“中心法则”的讲解

Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋结构模型暗示,在 DNA 复制过程中两条链的一条可能为合成新 DNA 单链的模板。随即,科学家们提出 3 种可能 DNA 复制模型:半保留复制(semiconservative replication)、全保留复制(conservative replication)和分散复制(dispersive replication)。到底哪个对呢?以回答这个问题为目标,向学生介绍 Mesleson 和 Stahl 在 1957 年进行的实验。首先,他们在含有“重”<sup>15</sup>N 的培养基上把大肠杆菌培养多代,使其两条 DNA 链都被放射性<sup>15</sup>N 所标记,而这种 DNA 在氯化铯密度梯度离心场里,相对比“轻”<sup>14</sup>N 重。把两条链都被<sup>15</sup>N 所标记的大肠杆菌(0 代)转入含有“轻”<sup>14</sup>N 的培养基培养,培养 1 代和 2 代后取样,提取

DNA,并用氯化铯密度梯度离心来分别分离这些 DNA。假如半保留复制是正确的,那么 0 代的两条 DNA 都为“重”<sup>15</sup>N 标记,氯化铯密度梯度离心后,离心管里位置靠下;1 代 DNA 的模板链为“重”<sup>15</sup>N,新合成的链为“轻”<sup>14</sup>N,即 1 代 DNA 全部为<sup>15</sup>N-<sup>14</sup>N 分子(一条链“重”<sup>15</sup>N,另一条链“轻”<sup>14</sup>N),离心后在离心管里比 0 代的两条链都为“重”<sup>15</sup>N 的 DNA 靠上因为<sup>14</sup>N 标记的 DNA 比<sup>15</sup>N 标记的 DNA 链轻;2 代 DNA 按半保留复制模型应该有两种分子,即 1/2 的<sup>15</sup>N-<sup>14</sup>N 的 DNA 和 1/2 的<sup>14</sup>N-<sup>14</sup>N DNA 分子;离心后在离心管里应该有两种分子,其中一个比 1 代的<sup>15</sup>N-<sup>14</sup>N 的 DNA 还要靠上,另一种与 1 代 DNA 相同。Mesleson 和 Stahl 所看到的实验结果与半保留复制模式所预测的结果一致,由此他们证明了半保留复制是对的。1958 年 Mesleson 和 Stahl 发表了这严密的逻辑推理和精准的实验结果,并证实 DNA 复制是以半保留模式完成的<sup>[14]</sup>。讲完 Mesleson 和 Stahl 实验,和学生一起总结半保留复制和其生物学意义。

但 DNA 到底是如何复制的呢?为了回答这个问题,讲述下面的故事。1958 年美国犹太人科学家 A. Kornberg 发现了 DNA 聚合酶 I,写了两篇论文<sup>[15-16]</sup>,当年秋天就投给“The Journal of Biological Chemistry”杂志,但被拒稿了,在各种苛刻的审稿意见中有“十分怀疑作者有资格谈论 DNA 的酶促合成”(It is very doubtful that the authors are entitled to speak of the enzymatic synthesis of DNA);“Polymerase 是个差劲的名称”(Polymerase is a poor name);“也许更应该删掉某些陈词滥调…”(Perhaps as important as the elimination of certain banalities…)”等的刻薄评价。幸好 1958 年 5 月,Edsall 被任命为该杂志的主编,在他的干预下才接受 A. Kornberg 的投稿并在 1958 年 7 月刊出,这一重要成果在第二年就被授予了诺贝尔生理学或医学奖。后来 A. Kornberg 的二儿子 T. Kornberg 在 1971 年和 1972 年分别发现了 DNA 聚合酶 II<sup>[17]</sup>和 DNA 聚合酶 III<sup>[18]</sup>。这些发现基本揭示了 DNA 复制机制。A. Kornberg 的大儿子 R. D. Kornberg 20 世纪 70 年代曾做过 Crick 的博士后,并在 1974 年提出了染色体的核小体模型<sup>[19]</sup>。20 世纪 90 年代研究真核生物转录机制,由于用 X 射线衍射揭示了酵母的 RNA Pol II 的结构和功能而获得了 2006 年诺贝尔化学奖。通过讲述 Kornberg 家族故事,总结出 DNA 复制原理,即 DNA 聚合酶以单链 DNA 为模板,使用 5′-3′引物,合成新的 DNA 链。

接下来,讲述天才科学家 Crick 的故事,介绍 Crick 于 1958 年提出<sup>[20]</sup>并于 1970 年加以完善和发展的“中心法则”(the central dogma of molecular biology)<sup>[21]</sup>。普遍来说,“中心法则”认为遗传信息的携带者 DNA 可以

自我复制,通过转录(transcription)把遗传信息从DNA分子转移到RNA分子,再通过翻译(translation)把RNA分子上遗传信息转变为蛋白质。在个别情况下,遗传信息通过反转录由RNA分子转移到DNA分子,还可以通过以RNA为模板的RNA聚合酶由一个RNA分子转移到另外一个RNA分子;更有趣的是,遗传信息可以直接从DNA分子转变为蛋白质<sup>[22]</sup>。

### 3.3 以乳糖操纵子的发现来引导转录调控机制的讲解

“中心法则”是分子生物学的核心内容,是分子生物学教学中贯穿所有内容的主线。讲完DNA双螺旋结构、DNA复制以及“中心法则”,如何讲述遗传信息从DNA转移到RNA分子的过程和调控,即基因表达调控呢?我们采用最经典的乳糖操纵子的发现和其调控机制来讲述基因表达调控的基本原理和相关科学研究的逻辑推理。

Monod在1941年做博士论文的时候发现大肠杆菌和枯草芽孢杆菌在含有两种糖的培养基中表现出两个明显不同的生长期,注意到大肠杆菌细胞先利用培养基中葡萄糖,当培养基中的葡萄糖被消化完以后才转而利用乳糖。Monod在此后的10多年中一直认为这是因为细菌只用一种酶来适应代谢两种不同的糖。但因发现细菌交配而获得1958年诺贝尔生理学或医学奖的Lederberg在1950年分离到了 $\beta$ 半乳糖苷酶,并发现在乳糖中生长的菌产生的酶最多<sup>[23]</sup>。Monod实验室在1955年发现了 $\beta$ 半乳糖苷酶的诱导现象<sup>[24]</sup>,并在1955年分离到了透性酶<sup>[25]</sup>,1959年又分离到了转乙酰酶<sup>[26]</sup>。1958年,Monod开始与Jacob和Pardee研究 $\beta$ 半乳糖苷酶在突变的大肠杆菌株中的表达情况,由此引出了基因表达如何被打开和关闭的理论,并在1960年提出了“operon”(操纵子)这个名词<sup>[27]</sup>。Jacob和Monod通过实验证实了细胞中存在一种特殊的蛋白,这种蛋白通常在所有细胞中都有表达,它可以特异性地抑制lac DNA转录为RNA的过程。他们把这种抑制蛋白命名为Lac抑制因子,并发现:1)没有乳糖时,Lac抑制因子直接结合在控制转录的lac DNA序列,由此防止转录机器与这个调控DNA序列的相互作用,结果也就不能转录这些基因;2)有乳糖时,乳糖与Lac抑制因子相互作用,使Lac抑制因子再也不能与控制转录的lac DNA序列相互作用,失去了对lac表达的抑制作用。这就是Jacob和Monod发现的乳糖操纵子的工作原理,是一个反馈调控环(feedback loop)。他们后来把这种抑制基因调控模型延伸到其他基因的表达以及其他生物的基因表达调控。1965年,他们与另一位做微生物遗传的科学家Lwoff分享了诺贝尔生理学或医学奖。

### 3.4 以遗传密码子的发现为引子,讲述翻译和调控

讲完基因表达调控机制,如何讲述遗传信息从RNA分子翻译为蛋白质呢?我们通过最经典的Nirenberg实验,来介绍遗传密码子的发现和其生物学意义。

1959年的时候,尽管已经清楚遗传信息储存在DNA双螺旋里,然而,并不知道DNA遗传信息如何变成蛋白质,RNA在其中有什么作用?为了回答这些问题,Nirenberg和Matthaei合作于1961年合成出了多聚尿核苷酸(poly-U RNA),并把它加入大肠杆菌细胞提取液,该提取液含有DNA、RNA和核糖体等蛋白质合成所需要的物质<sup>[28]</sup>。为确保新合成的蛋白质来自他们合成的多聚尿核苷酸(poly-U RNA),用DNA酶降解DNA。在每个反应体系中有一种同位素标记氨基酸和19种未标记的其他氨基酸。结果发现只有同位素标记的苯丙氨酸体系能够合成出有同位素信号的蛋白质。这个结果说明苯丙氨酸是由RNA分子中重复的U来决定的,这也是人类认识的第一个遗传密码子。后来,Nirenberg团队用同样的方法破解了AAA决定赖氨酸,CCC决定脯氨酸。Leder博士加入Nirenberg实验室后,1964年发展了一种用tRNA分子破解遗传密码子的方法,大大加速遗传密码子破解工作,随即破解了50种遗传密码子<sup>[29]</sup>。这些密码子同时也被Khorana的实验室用人工合成短RNA链的实验结果破译。Nirenberg和Khorana因为在遗传密码破解方面的开拓性工作与Holley分享了1968年诺贝尔生理学或医学奖。遗传密码子的破解证明了储存于DNA分子的遗传信息通过RNA分子转变成蛋白质,进而完善了“中心法则”。

有意思的是,为了与纽约大学医学院因发现多核苷酸磷酸化酶(Polynucleotide phosphorylase)并在体外合成RNA而与A. Kornberg分享1959年诺贝尔生理学或医学奖的Ochoa的团队竞争,使Nirenberg争取诺贝尔奖,他所在的美国国立卫生研究院(NIH)主导下,很多科学家放下手中活,帮助Nirenberg破解遗传密码子。体现了团队合作对重大科学发现的重要意义。

### 4 教学效果

几年来,作者实践了“科学史引导的教学”模式,即在分子生物学教学中通过介绍重要分子生物学事件来阐述分子生物学基本理论。为了正确评估我们所实践的教学模式,我们制作了一份问卷,主要包括学生对课程、所用教材、所用教学模式、课堂讨论的感受和收益以及存在的问题等。在2015年春季期末收回的22份问卷中,18名同学对该课程的总评价为“优”,4位同学的评价为“良”;大部分同学认为所用教材难易“适中”;全体同学认为采用的课堂讨论模式好,能使同学们主动获取知识。对“科学史引导的教学”模

式的看法可总结如下:1) 能使學生受到启发,提高对生命科学的兴趣和爱好,学习生命科学的思想方法和逻辑推理;2) 能够使学生轻松地学习分子生物学基本理论和技术;3) 适合实验性强、快速发展的分子生物学教学。

## 5 结语

分子生物学是在揭示 DNA 双螺旋结构基础上快速发展起来的一门新兴实验性学科。随着 DNA 和 RNA 聚合酶的发现、遗传密码子的揭示、乳糖操纵子的发现、PCR 技术的开发和应用、组学研究的深入以及合成生物学的诞生,使分子生物学得到了长足的发展。特别是近年来 CRISPR/Cas9<sup>[30]</sup> 和 CRISPR/Cpf1<sup>[31]</sup> 技术的发展和运用,给分子生物学的发展带来了新的机遇,将使分子生物学研究和教学内容更加丰富。教师应当及时了解这些突破性进展的研究“史话”,在课堂上用有趣的故事帮助学生了解学科的前沿进展。

“科学史引导的教学”模式可以广泛适用于生命科学领域其他课程教学,特别适用于细胞生物学、遗传学、基因工程等课程的教学。

## 参考文献

- [1] 莫日根, 邢万金, 王志钢, 等. 本科生物技术综合性超大实验课程的架构与建设[J]. 生物学杂志, 2014, 31(3): 104-107.
- [2] 林晓飞, 征, 荣, 莫日根. 本科植物细胞与基因工程研究型实验课程的构建与实践[J]. 遗传, 2015, 37(4): 402-406.
- [3] 邢万金, 莫日根, 苏慧敏. 生物学教学中研究型教学方法与内容的探索[J]. 遗传, 2014, 36(7): 732-738.
- [4] 邢万金, 莫日根, 阿拉坦高勒, 等. 以遗传信息为主线的遗传学教学架构及与其它课程的衔接[J]. 遗传, 2011, 33(6): 661-664.
- [5] 莫日根, 邢万金, 王, 潇. 以高水平科学研究促进分子遗传学教学[J]. 高校生物学教学研究(电子版), 2012, 2(1): 33-35.
- [6] 刘鹏霞, 王迎春, 王, 潇, 等. 以基地建设促进生命科学与技术创新人才培养[J]. 高校生物学教学研究(电子版), 2014, 4(4): 13-15.
- [7] 顾颖刚, 张, 旭. 科学史在“DNA 的复制”一节教学中的应用[J]. 生物学通报, 2014, 49(8): 27-29.
- [8] MIESCHER F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen (On the chemical composition of pus cells) [J]. Medicinisch-chemische Untersuchungen, 1871, 4: 441-460.
- [9] AVERY O T, MACLEOD C M, MCCARTY M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III [J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1979, 149(2): 297-326.
- [10] CHARGAFF E, ZAMENHOF S, GREEN C. Composition of human desoxyribose nucleic acid [J]. Nature, 1950, 165(4202): 756-757.
- [11] RUDNER R, KARKAS J D, CHARGAFF E. Separation of *B. Subtilis* DNA into complementary strands. 3. Direct analysis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1968, 60(3): 921-922.
- [12] PAULING L, COREY R B. A proposed structure for the nucleic acids [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1953, 39(2): 84-97.
- [13] WATSON J D, CRICK F H. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid [J]. Nature, 1953, 171(4356): 737-738.
- [14] MESELSON M, STAHL F W. The replication of DNA in *E. coli* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1958, 44(7): 671-682.
- [15] LEHMAN I R, BESSMAN M J, SIMMS E S, et al. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. I. Preparation of substrates and partial purification of an enzyme from *Escherichia coli* [J]. Journal of Biological Chemistry, 1958, 233(1): 163-170.
- [16] BESSMAN M J, LEHMAN I R, SIMMS E S, et al. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. II. General properties of the reaction [J]. Journal of Biological Chemistry, 1958, 233(1): 171-177.
- [17] KORNBERG T, GEFTER M L. Purification and DNA synthesis in cell-free extracts: properties of DNA polymerase II [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1971, 68(4): 761-764.
- [18] KORNBERG T, GEFTER M L. Deoxyribonucleic acid synthesis in cell-free extracts. IV. Purification and catalytic properties of deoxyribonucleic acid polymerase III [J]. Journal of Biological Chemistry, 1972, 247(17): 5369-5375.
- [19] KORNBERG R D. Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA [J]. Science, 1974, 184(4139): 868-871.
- [20] CRICK F H. On protein synthesis [J]. Symp Soc Exp Biol, 1958, 12: 138-163.
- [21] CRICK F. Central dogma of molecular biology [J]. Nature, 1970, 227(5258): 561-563.
- [22] MCCARTHY B J, HOLLAND J J. Denatured DNA as a direct template for in vitro protein synthesis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1965, 54(3): 880-886.
- [23] LEDERBERG J. The beta-d-galactosidase of *Escherichia coli*, strain K-12 [J]. Journal of Bacteriology, 1950, 60(4): 381-392.
- [24] HOGNESS D S, COHN M, MONOD J. Studies on the induced synthesis of beta-galactosidase in *Escherichia coli*: the kinetics and mechanism of sulphur incorporation [J]. Biochim Biophys Acta, 1989, 1000: 113-130.
- [25] COHEN G N, MONOD J. Bacterial permeases [J]. Bacteriol Rev, 1957, 21(3): 169-194.
- [26] ZABIN I, KEPES A, MONOD J. On the enzymic acetylation of isopropyl-beta-d-thiogalactoside and its association with galactoside-permease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1959, 1(6): 289-292.
- [27] JACOB F, PERRIN D, SANCHEZ C, et al. L'opéron: groupe de gènes à expression coordonnée par un opérateur" [Operon: a group of genes with the expression coordinated by an operator] [J]. Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences, 1960, 250(6): 1727-1729.
- [28] NIRENBERG M W, MATTHAEI J H. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1961, 47(10): 1588-1602.
- [29] LEDER P, NIRENBERG M W. RNA codewords and protein synthesis, 3. On the nucleotide sequence of a cysteine and a leucine RNA codeword [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1964, 52: 1521-1529.
- [30] JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity [J]. Science, 2012, 337(6096): 816-821.
- [31] ZETSCHE B, GOOTENBERG J S, ABUDAYYEH O O, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system [J]. Cell, 2015, 163(3): 759-771.