



全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材



全国高等中医药院校规划教材（第十版）

分子生物学

（供中医学、中药学、针灸推拿学、中西医临床医学等专业研究生用）

主编 唐炳华

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材

全国高等中医药院校规划教材（第十版）

分子生物学

（供中医学、中药学、针灸推拿学、中西医临床医学等专业研究生用）

主 编

唐炳华（北京中医药大学）

副 主 编（以姓氏笔画为序）

于英君（黑龙江中医药大学） 郑晓珂（河南中医药大学）

董 燕（广州中医药大学）

编 委（以姓氏笔画为序）

王 威（天津中医药大学） 冯雪梅（成都中医药大学）

朱 洁（安徽中医药大学） 朱庆均（山东中医药大学）

米丽华（山西中医药大学） 孙 聪（长春中医药大学）

杨 云（云南中医学院） 杨长福（贵阳中医学院）

李爱英（河北中医学院） 宋 岚（湖南中医药大学）

宋高臣（牡丹江医学院） 郑里翔（江西中医药大学）

柳 春（辽宁中医药大学） 郭淑贞（北京中医药大学）

詹秀琴（南京中医药大学） 魏敏惠（陕西中医药大学）

学术秘书

王 勇（北京中医药大学）

马利刚（河南中医药大学）

中国中医药出版社

· 北 京 ·

P: 730210

图书在版编目 (CIP) 数据

分子生物学 / 唐炳华主编. —北京: 中国中医药出版社, 2017.7

全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材

ISBN 978-7-5132-4136-6

I. ①分… II. ①唐… III. ①分子生物学 - 中医药学院 - 教材 IV. ①Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 070087 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

保定市西城胶印有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 850×1168 1/16 印张 37.5 字数 935 千字

2017 年 7 月第 1 版 2017 年 7 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-4136-6

定价 98.00 元

网址 www.cptcm.com

社长热线 010-64405720

购书热线 010-89535836

侵权打假 010-64405753

微信服务号 **zgzyycbs**

微商城网址 <https://kdt.im/LIdUGr>

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

天猫旗舰店网址 <https://zgzyycbs.tmall.com>

如有印装质量问题请与本社出版部联系 (010 64405510)

版权专有 侵权必究

编写说明

分子生物学在分子水平和整体水平上研究生命现象、生命本质、生命活动及其规律，其研究对象是核酸和蛋白质等生物大分子，研究内容包括生物大分子的结构、功能及其在遗传信息和代谢信息传递中的作用和作用规律。分子生物学理论和技术的不断发展将为认识生命、造福人类带来新的机遇、开拓广阔前景。分子生物学是为高等中医药院校研究生和八年制、九年制学生开设的一门重要专业课。它以生物化学、细胞生物学、遗传学、生理学、病理学、药理学及生物信息技术为基础，同时又为它们提供理论和技术支持，共同发展，服务于人类。

《分子生物学》是根据国务院《中医药健康服务发展规划（2015—2020年）》《教育部等六部门关于医教协同深化临床医学人才培养改革的意见》（教研〔2014〕2号）的精神，在国家中医药管理局教材建设工作委员会宏观指导下，以全面提高中医药人才的培养质量、积极与医疗卫生实践接轨、为临床服务为目标，依据中医药行业人才培养规律和实际需求，由国家中医药管理局教材建设工作委员会办公室组织建设的。

《分子生物学》是全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材之一，可供全国高等院校中医学、中药学、针灸推拿学、中西医临床医学等专业研究生和八年制、九年制学生使用，更可作为生命科学工作者的参考用书。

本教材共分20章，涉及分子生物学理论、技术和应用等诸方面，在编写过程中通过以下几方面贯彻内容前沿、组织科学、体系完整、特色突出、图表直观、叙述简洁、精益求精、方便读者的宗旨：①直接结合原始文献，确保内容的准确性；②融汇国内外各种优秀教材、专著，在确保体系完整的基础上突出核心内容；③从海量的数据库中归纳出科学性强、使用率高的专业术语和语言特征，确保读者阅读流畅、专业易懂，更便于指导阅读其他专业文献著作；④编辑了大量图表，充分发挥其信息量大、直观了然的特点，有助于读者理解；⑤图表套色，充分利用套色、灰度、翻转色、渐变色，线条的粗细、虚实，字号、字体的不同，箭头的大小、形状，展示更多的信息，可极大提高学习效率。

本教材编写得到北京中医药大学及全国兄弟院校同道们的支持。长春中医药大学、甘肃中医药大学先后承办《分子生物学》的编写会议和定稿会议。在此一并致以衷心感谢。

教材建设是一项长期工作。由于分子生物学内容丰富、编者学识有限，加之分子生物学发展迅速，本教材难免存在遗漏或错讹。谨请读者提出宝贵意见和建议，随时通过 tangbinghua@bucm.edu.cn 与编委会联系。编委会将及时回复并深表感谢，更将在修订时充分考虑您的意见和建议。

《分子生物学》编委会

2017年4月

目 录

绪论	1	第二章 DNA 的生物合成	35
一、分子生物学发展简史	1	第一节 DNA 复制的基本特征	35
二、分子生物学的主要研究内容	3	一、半保留复制	35
三、分子生物学与其他学科及医学的关系	4	二、从复制起点双向复制	36
第一章 基因和基因组	6	三、半不连续复制	37
第一节 DNA 的结构和功能	6	第二节 大肠杆菌 DNA 的复制合成	38
一、DNA 的一级结构	7	一、参与 DNA 复制的酶和其他蛋白质	38
二、DNA 的二级结构	7	二、复制过程	43
三、DNA 的超螺旋结构	10	三、复制调控	46
四、染色体结构	11	四、原核生物 DNA 合成的抑制剂	47
五、染色体外 DNA	13	第三节 真核生物 DNA 的复制合成	47
第二节 RNA 的结构和功能	15	一、染色体 DNA 复制	47
一、RNA 组成	15	二、线粒体 DNA 复制	53
二、RNA 结构	15	第四节 病毒 DNA 的复制合成	53
三、RNA 分类	16	一、病毒 DNA 复制	53
第三节 基因	20	二、噬菌体 DNA 复制	55
一、基因的基本概念	20	第五节 DNA 损伤与修复	55
二、基因的基本结构	23	一、DNA 损伤	56
第四节 基因组	25	二、DNA 修复	60
一、C 值矛盾	25	三、DNA 修复和疾病	66
二、病毒基因组	25	第六节 DNA 重组	67
三、原核生物基因组	26	一、同源重组	67
四、真核生物基因组	27	二、位点特异性重组	70
第五节 DNA 多态性和遗传标记	30	三、转座	72
一、DNA 多态性种类	30	第七节 DNA 的逆转录合成	73
二、DNA 多态性意义	33	一、逆转录酶	74
三、DNA 多态性分析	33	二、逆转录病毒基因组	75
四、DNA 指纹	34	三、逆转录过程	75
		四、逆转录意义	76
		第三章 RNA 的生物合成	78
		第一节 转录的基本特征	78
		第二节 RNA 聚合酶	79

第三节 大肠杆菌 RNA 的合成和降解	81
一、转录起始	81
二、转录延伸	83
三、转录终止	84
四、转录后加工	84
五、RNA 降解	86
第四节 真核生物 RNA 的合成和降解	86
一、转录起始	86
二、转录延伸	89
三、转录终止	89
四、转录后加工	90
五、RNA 降解	98
第五节 RNA 病毒 RNA 的复制合成	99
第六节 RNA 合成的抑制剂	100
一、碱基类似物	100
二、核苷类似物	100
三、模板干扰剂	100
四、RNA 聚合酶抑制剂	100
第四章 蛋白质的生物合成	102
第一节 参与蛋白质合成的主要物质	102
一、mRNA	102
二、tRNA	105
三、核糖体	106
第二节 氨基酸负载	107
第三节 大肠杆菌蛋白质的翻译合成	109
一、翻译起始	109
二、翻译延伸	111
三、翻译终止	113
四、多核糖体循环	114
第四节 真核生物蛋白质的翻译合成	114
一、翻译起始	114
二、翻译延伸	116
三、翻译终止	117
四、多核糖体循环	117
五、硒蛋白合成	117
第五节 蛋白质的翻译后修饰	118
一、肽键水解和肽段切除	118
二、氨基酸修饰	119
三、蛋白质糖基化	121

四、蛋白质泛素化	122
五、蛋白质 SUMO 化	123
六、蛋白质折叠和亚基聚合	123
第六节 真核生物蛋白质的定向运输	127
一、进入内质网腔	127
二、嵌入内质网膜	129
三、进入线粒体	130
四、进入细胞核	130
第七节 蛋白质合成的抑制剂	132

第五章 原核基因表达调控 134

第一节 基因表达的方式	134
一、组成性表达	134
二、组织特异性表达	134
三、协同表达	135
第二节 基因表达的特点	135
第三节 基因表达调控的特点	136
第四节 DNA 水平的调控	137
第五节 转录水平的调控	138
一、调控要素	138
二、乳糖操纵子	140
三、色氨酸操纵子	142
四、阿拉伯糖操纵子	144
五、严谨调控	145
六、SOS 反应调控	146
第六节 翻译水平的调控	147
一、mRNA 稳定性	148
二、5'非翻译区	148
三、密码子偏爱性	149
四、基因重叠	150
五、翻译抑制	150
六、反义 RNA	151
七、核糖体移码	152
八、跳码	152
九、核糖体拯救	152

第六章 真核基因表达调控 153

第一节 基因表达的特点	153
第二节 基因表达调控的特点	155
第三节 染色质水平的调控	156

一、染色质重塑	156
二、组蛋白修饰	157
三、DNA 甲基化	159
四、基因重排	161
五、基因扩增	162
六、染色质丢失	163
七、基因印记	163
第四节 转录水平的调控	163
一、调控元件	164
二、转录因子	166
第五节 转录后加工水平的调控	172
一、加帽和加尾	172
二、选择性剪接	172
三、转运	173
四、转录后加工异常与疾病	173
第六节 翻译水平的调控	174
一、mRNA 稳定性	174
二、翻译起始复合物形成	175
三、RNA 干扰	177
四、核糖体移码	180
五、核糖体拯救	180
第七节 翻译后水平的调控	181
一、蛋白质分解	181
二、翻译后调控异常与疾病	183
第七章 信号转导	185
第一节 概述	185
一、细胞通讯概述	185
二、信号转导概述	186
第二节 信号转导的分子基础	187
一、信号分子	188
二、受体	190
三、分子开关	192
四、第二信使	195
五、蛋白激酶和蛋白磷酸酶	196
六、接头蛋白	198
第三节 细胞内受体介导的信号通路	200
第四节 配体门控离子通道介导的信号通路	202
一、配体门控离子通道	203

二、烟碱型乙酰胆碱受体	203
三、P2X 受体	204
四、配体门控离子通道与视觉	204
第五节 G 蛋白偶联受体介导的信号通路	204
一、PKA 途径	205
二、IP ₃ -DAG 途径	207
第六节 单次跨膜受体介导的信号通路	211
一、MAPK 途径	211
二、PI3K-Akt 途径	214
三、JAK-STAT 途径	216
四、TGF-β 途径	220
五、cGMP-PKG 途径	222
第七节 依赖泛素化的信号通路	223
一、NF-κB 途径	223
二、Wnt 途径	226
第八节 原核生物信号转导	229

第八章 细胞周期和细胞凋亡 230

第一节 细胞周期	230
一、细胞周期概述	230
二、细胞周期调控系统	231
三、细胞周期重要事件的分子机制	239
第二节 细胞凋亡	251
一、细胞凋亡的形态特征	251
二、细胞凋亡的生化特征	252
三、细胞凋亡调控概述	254
四、 <i>C. elegans</i> 凋亡	255
五、人胱天蛋白酶体系	256
六、死亡受体途径	259
七、线粒体凋亡途径	264
八、营养因子途径	270
九、内质网途径	272
十、颗粒酶途径	276
十一、细胞凋亡与肿瘤	277

第九章 癌基因、抑癌基因和生长因子 279

第一节 癌基因	279
一、癌基因的发现	279

二、癌基因的定义	281	二、HIV 基因组与基因产物	348
三、癌基因及其产物的命名	282	三、HIV 感染与复制	349
四、原癌基因产物的功能和分类	282	四、HIV 致病机制	350
五、原癌基因的激活	287	五、HIV 感染检测	350
六、部分癌基因	291		
第二节 抑癌基因	297	第十一章 核酸提取与鉴定	351
一、抑癌基因的发现	297	第一节 核酸提取	351
二、抑癌基因的定义	298	一、质粒提取	351
三、抑癌基因产物的功能和分类	299	二、真核生物基因组 DNA 提取	353
四、抑癌基因的失活	300	三、真核生物 RNA 提取	354
五、部分抑癌基因	301	四、核酸纯度鉴定	355
六、致癌物和看护基因	312	第二节 核酸电泳	356
第三节 抑癌基因、癌基因与 miRNA	312	一、琼脂糖凝胶电泳	356
第四节 生长因子	313	二、聚丙烯酰胺凝胶电泳	357
一、生长因子分类	313	三、毛细管电泳	358
二、生长因子功能	314	第三节 DNA 测序	359
三、生长因子作用机制	314	一、第一代 DNA 测序技术	359
四、生长因子与肿瘤	314	二、第二代 DNA 测序技术	362
		三、第三代 DNA 测序技术	365
		四、其他 DNA 测序技术	365
第十章 疾病的分子生物学	316	第四节 RNA 测序	366
第一节 概述	316		
一、遗传性疾病的分子生物学	316	第十二章 印迹杂交技术	367
二、感染性疾病的分子生物学	318	第一节 核酸杂交	367
第二节 血友病 A	320	一、变性	367
第三节 Duchenne 型肌营养不良	323	二、复性	368
第四节 高血压	324	三、杂交与核酸杂交技术	369
一、原发性高血压	324	第二节 核酸探针与标记	369
二、单基因遗传性高血压	327	一、核酸探针种类	369
第五节 脂血症	328	二、核酸探针标记物	370
第六节 糖尿病	330	三、核酸探针标记法	373
一、1 型糖尿病	331	四、核酸探针纯化	375
二、2 型糖尿病	333	第三节 固相支持物与印迹	376
三、特殊类型糖尿病	339	一、固相支持物	376
四、妊娠期糖尿病	343	二、印迹方法	376
第七节 乙型肝炎	343	第四节 常用核酸杂交技术	377
一、HBV 形态结构	344	一、DNA 印迹法	377
二、HBV 基因组与基因产物	344	二、RNA 印迹法	378
三、HBV 感染检测	346	三、斑点杂交法和狭缝杂交法	379
第八节 艾滋病	346	四、菌落杂交法和噬菌斑杂交法	379
一、HIV 形态结构	347		

五、原位杂交	379	五、等位基因特异性 PCR	401
六、等位基因特异性寡核苷酸探针杂交法	380	六、修饰引物 PCR	401
七、夹心杂交	381	七、逆转录 PCR	402
第五节 影响杂交的因素	381	八、定量 PCR	402
第六节 蛋白质印迹法	383	九、PCR-限制性片段长度多态性分析	403
一、基本内容	383	十、PCR-单链构象多态性分析	403
二、技术发展	383	十一、随机扩增多态性 DNA	404
三、应用	384	十二、扩增片段长度多态性	405
四、特点	384	十三、锚定 PCR 和连接锚定 PCR	405
五、注意事项	384	十四、固相 PCR	406
第十三章 生物芯片技术	385	十五、反向 PCR	406
第一节 基因芯片	385	十六、巢式 PCR 和半巢式 PCR	406
一、分类	385	十七、多重连接探针扩增	407
二、基本操作	386	第十五章 重组 DNA 技术	408
三、应用	388	第一节 工具酶	408
第二节 蛋白芯片	389	一、限制性内切酶	409
一、基本操作	389	二、DNA 连接酶	412
二、应用	390	三、DNA 聚合酶	413
第三节 组织芯片	391	四、RNA 聚合酶	413
一、基本操作	391	五、修饰酶	413
二、应用	392	第二节 载体	414
第十四章 聚合酶链反应技术	393	一、概述	414
第一节 PCR 基本原理	393	二、质粒载体	416
第二节 PCR 特点	394	三、噬菌体载体	417
第三节 PCR 体系组成	395	四、细菌人工染色体	421
一、DNA 聚合酶	395	五、真核载体	421
二、引物	396	六、表达载体	423
三、dNTP	396	七、穿梭载体	425
四、模板	397	第三节 基本过程	426
五、缓冲液	397	一、目的 DNA 制备	426
第四节 PCR 条件优化	397	二、载体选择	428
第五节 PCR 产物鉴定	398	三、体外重组	428
第六节 常用 PCR 技术	399	四、基因转移	430
一、原位 PCR	399	五、细胞筛选和 DNA 鉴定	433
二、不对称 PCR	399	第四节 目的基因表达	436
三、多重 PCR	400	一、大肠杆菌表达系统	436
四、长距离 PCR	400	二、酵母表达系统	438
		三、哺乳动物细胞表达系统	439

第十六章 转基因技术和基因靶向技术	442
第一节 转基因动物技术	442
一、基本方法	443
二、应用	446
三、问题与展望	447
第二节 植物转基因技术	448
一、基本方法	448
二、医药应用	450
三、其他应用	451
四、问题与展望	453
第三节 基因靶向技术	455
一、完全基因靶向	455
二、条件性敲除	457
三、应用	457
第十七章 基因诊断和基因治疗	458
第一节 基因诊断	458
一、基因诊断的特点	458
二、基因诊断的内容和技术	459
三、遗传性疾病的基因诊断	461
四、肿瘤的基因诊断	466
五、感染性疾病的基因诊断	468
六、法医学鉴定中的基因诊断	469
第二节 基因治疗	470
一、基因治疗的基本条件	470
二、基因治疗的基本策略	470
三、基因治疗的基本程序	471
四、基因治疗的临床应用	475
五、基因治疗的问题与展望	476
第十八章 基因研究	478
第一节 基因文库构建	478
一、基因组文库构建	478
二、cDNA 文库构建	479
第二节 基因结构分析	479
一、转录起始位点分析	480
二、II类启动子分析	482
三、mRNA 编码序列分析	487
四、拷贝数分析	488
五、基因突变检测	488
第三节 基因表达分析	489
一、转录水平研究	489
二、翻译水平研究	491
三、DNA 甲基化研究	494
第四节 基因功能研究	499
一、基因沉默技术	499
二、基因捕获技术	502
三、定点突变技术	506
第十九章 蛋白质研究	512
第一节 蛋白质提取	512
一、材料选择和预处理	512
二、组织细胞破碎和细胞器分离	512
三、蛋白质分离纯化	513
第二节 蛋白质定性和定量	514
一、总蛋白含量测定	514
二、特定蛋白含量测定	516
第三节 蛋白磷酸化分析	516
一、磷酸肽/磷酸化蛋白富集	516
二、磷酸化蛋白质分析	518
三、蛋白激酶活性测定	519
第四节 蛋白质相互作用研究	519
一、酵母双杂交技术	519
二、标签蛋白结合技术	521
三、免疫共沉淀技术	521
四、表面展示技术	522
五、表面等离子体共振技术	523
六、荧光共振能量转移技术	524
第五节 核酸-蛋白质相互作用研究	524
一、指数富集配体的系统进化技术	525
二、酵母单杂交技术	525
第六节 蛋白质定位分析	526
第二十章 人类基因组计划与组学	527
第一节 人类基因组计划	527
一、人类基因组计划目标	527
二、人类基因组计划进程	528

三、人类基因组遗传标记 529

四、人类基因组图谱 529

五、人类基因组单体型图计划和千人基因组计划 531

第二节 基因组学 532

一、基因组学基本内容 532

二、基因组学与医学 533

三、药物基因组学 534

第三节 功能基因组学 535

一、功能基因组学内容 535

二、功能基因组学技术 536

三、转录组学 540

四、RNA 组学 541

第四节 蛋白质组学 542

一、蛋白质组学内容 542

二、蛋白质组学特点 543

三、蛋白质组学应用 543

四、蛋白质组学技术 545

第五节 代谢组学 548

一、代谢组学概述 549

二、代谢组学与其他组学的联系 551

三、代谢组学在中医药研究中的应用 552

附录一 缩写符号 554

附录二 专业术语索引 563

附录三 参考书目 586

绪论

分子生物学 (molecular biology) 是在分子水平和整体水平上研究生命现象、生命本质、生命活动及其规律的一门学科, 其研究对象是核酸和蛋白质等生物大分子, 研究内容包括生物大分子的结构、功能及其在遗传信息和代谢信息传递中的作用和作用规律。分子生物学是生物化学与其他学科相互交叉和相互渗透而形成的一门新兴学科。分子生物学理论和技术的不断发展将为认识生命、造福人类带来新的机遇、开拓广阔前景。

一、分子生物学发展简史

分子生物学的诞生和发展大致分为三个阶段。

(一) 准备和酝酿阶段

19 世纪后期到 20 世纪 50 年代初是分子生物学诞生前的酝酿阶段。这一阶段在认识生命本质方面有两个重大突破。

1. 确定了蛋白质是生命现象的物质基础 1897 年, Büchner (1907 年诺贝尔化学奖获得者) 与其兄发现酵母无细胞提取液能使蔗糖发酵生成乙醇, 并提出酶是生物催化剂的论断, 开启了现代生物化学之门。1926 年, Sumner 提取并结晶了尿素酶, 提出酶的化学本质是蛋白质。到 20 世纪 40 年代, Northrop 等科学家陆续提取并结晶了胰蛋白酶、胃蛋白酶等, 证明酶的化学本质的确是蛋白质 (Sumner、Northrop、Stanley 因此获得 1946 年诺贝尔化学奖), 酶蛋白和其他蛋白质都与物质代谢、能量代谢联系密切, 与消化、呼吸、运动等生命现象密不可分。在此期间, 科学家对蛋白质一级结构的研究也有突破: 1945 年, Sanger (1958 年、1980 年诺贝尔化学奖获得者) 建立了用于分析肽链 N 端氨基酸残基的二硝基氟苯法; 1950 年, Edman 建立了应用异硫氰酸苯酯分析蛋白质一级结构的 Edman 降解法; 1953 年, Sanger 完成了第一种蛋白质——胰岛素的序列分析。此外, X 射线衍射技术的发展促进了对蛋白质构象的研究, Pauling 和 Corey 于 1950 年提出了 α 角蛋白构象的 α 螺旋模型, Perutz 和 Kendrew (1962 年诺贝尔化学奖获得者) 于 1959 年阐明了血红蛋白的四级结构。

2. 确定了 DNA 是生命遗传的物质基础 1869 年, Miescher 最早分离到核素, 但当时并未引起重视。20 世纪 30 年代, 核酸的结构开始得到研究, 但当时认为核酸的一级结构只是核苷酸单位的重复连接, 不可能携带遗传信息, 蛋白质可能是遗传信息的携带者。1944 年, Avery 等通过肺炎链球菌转化实验证明 DNA 是细菌的遗传物质; 1952 年, Hershey (1969 年诺贝尔生理学或医学奖获得者) 和 Chase 通过大肠杆菌 (又称大肠埃希菌) T2 噬菌体感染实验进一步证明 DNA 也是 DNA 病毒的遗传物质。1953 年, Chargaff 提出了关于 DNA 组成的 Chargaff 规则, 为研究 DNA 结构奠定了基础。

（二）诞生和发展阶段

1953年，Watson和Crick（1962年诺贝尔生理学或医学奖获得者）提出了DNA的双螺旋结构模型，成为分子生物学诞生的里程碑，使分子生物学基本理论的发展进入了黄金时代。他们进一步提出的碱基配对原则、DNA半保留复制特征和中心法则为研究核酸与蛋白质的关系及其意义奠定了基础。在此期间的主要发展包括：

1. 中心法则的建立 在提出DNA双螺旋结构模型的同时，Watson和Crick提出了DNA复制的可能机制；1955年，Kornberg（1959年诺贝尔生理学或医学奖获得者）发现了大肠杆菌DNA聚合酶；1956年，Crick提出了分子生物学的中心法则；1958年，Meselson和Stahl用同位素标记技术和密度梯度离心技术证明DNA是半保留复制的；1968年，Okazaki提出DNA是不连续复制的；1971~1976年，Wang先后发现了大肠杆菌I型DNA拓扑异构酶和II型DNA拓扑异构酶。这些都丰富了对DNA复制机制的认识。

在阐明DNA通过复制传递遗传信息的同时，对遗传信息表达机制的研究也取得了进展，mRNA介导遗传信息表达的假说被Jacob和Brenner等提出并于1961年提取到mRNA。1958年，Weiss和Hurwitz等发现了RNA聚合酶；1961年，Hall和Spiegelman通过RNA-DNA杂交分析证明了mRNA与DNA序列的互补性，RNA的合成机制得以阐明。

20世纪50年代，蛋白质合成机制的研究取得突破性进展，Zamecnik等通过实验证明核糖体是蛋白质的合成机器；1957年，Hoagland、Stephenson和Zamecnik等分离出tRNA，并对它们在蛋白质合成过程中转运氨基酸的作用提出了假设；1961年，Brenner和Gross等观察到在蛋白质合成过程中mRNA与核糖体结合；尤其令人鼓舞的是Holley、Khorana和Nirenberg（1968年诺贝尔生理学或医学奖获得者）等几组科学家于1966年破译了遗传密码，从而阐明了蛋白质合成的基本机制。

上述重大发现形成了以中心法则为基础的分生物学理论体系。1970年，Baltimore和Temin（1975年诺贝尔生理学或医学奖获得者）分别发现了逆转录酶，进一步补充和完善了中心法则。

2. 对蛋白质结构和功能的进一步认识 1956~1958年，Anfinsen（1972年诺贝尔化学奖获得者）和White根据对酶蛋白变性和复性的实验研究，提出蛋白质的空间结构是由其氨基酸序列决定的；1956年，Ingram证明一种镰状血红蛋白（HbS）和正常血红蛋白（HbA）只是 β 亚基的一个氨基酸不同，使人们对蛋白质一级结构决定其功能的意义有了更深刻的认识；20世纪60年代，血红蛋白、RNase A（核糖核酸酶A）等蛋白质的一级结构相继被阐明；1965年，中国科学家合成牛胰岛素，并于1973年完成对其空间结构的分析，为阐明蛋白质的结构规律做出了重要贡献。

（三）深入发展阶段

20世纪70年代，基因工程技术（重组DNA技术）的建立成为新的里程碑，标志着新阶段的开始。

1. 基因工程技术的建立 分子生物学理论和分子生物学技术的发展使基因工程技术的建立成为必然。1968年，Meselson和Yuan在大肠杆菌中发现了限制性内切酶；1972年，Berg（1980年诺贝尔化学奖获得者）等将大肠杆菌、噬菌体、病毒的DNA进行重组，成功构建了打破种属界限的重组DNA分子；1977年，Boyer等在大肠杆菌中表达生长抑素；1978年，重

组人胰岛素在大肠杆菌中被成功表达。研发基因工程产品成为医药业和农业的一个发展方向。

转基因技术和基因靶向技术的建立是基因工程技术发展的结果。Capecchi、Evans 和 Smithies (2007 年诺贝尔生理学或医学奖获得者) 在小鼠胚胎干细胞基因靶向技术方面做出了卓越贡献。1982 年, Palmiter 等用大鼠生长激素基因转化小鼠受精卵, 培育得到超级小鼠, 激发了人们对培育优良品系家畜的热情。自 1996 年以来, 转基因植物的培育突飞猛进: 转基因玉米和转基因大豆作为农作物已经规模种植; 我国科学家也成功培育出抗棉铃虫的转基因棉花和抗除草剂的转基因水稻。

基因诊断和基因治疗是基因工程技术应用于医药领域的一个重要方面。血红蛋白病等部分遗传病已经实现产前基因诊断。腺苷脱氨酶缺乏症等部分单基因隐性遗传病的基因治疗已经获得成功。

2. 基因组研究的开展 随着分子生物学的发展, 生命科学已经从研究单个基因发展到研究基因组。分析一种生物基因组核酸的全序列对揭示该生物的遗传信息及其功能具有重要意义。1977 年, Sanger 分析了 Φ X174 噬菌体的基因组序列; 1990 年, 人类基因组计划开始实施, 并于 2003 年基本完成测序工作。截至 2014 年 2 月 14 日, 已经有 12889 种生物的基因组完成测序。目前, 基因组研究已经进入后基因组时代。

3. 基因表达调控机制的揭示 在 20 世纪 60 年代之前, 人们主要认识了原核基因表达调控的一些基本规律。1977 年, 猿猴空泡病毒 40 (SV40) 和腺病毒基因编码序列不连续性的发现拉开了认识真核生物基因组结构和基因表达调控机制的序幕。20 世纪 80~90 年代, 真核基因的调控元件和转录因子开始得到研究, 人们认识到核酸与蛋白质的相互识别与相互作用是基因表达调控的根本所在。

4. 信号转导机制研究的深入 对信号转导机制的研究可以追溯到 20 世纪 50 年代。Sutherland (1971 年诺贝尔生理学或医学奖获得者) 于 1957 年发现 cAMP 和 1965 年提出第二信使学说是人们认识信号转导的一个里程碑。1977 年, Gilman (1994 年诺贝尔生理学或医学奖获得者) 等发现了 G 蛋白, 深化了对 G 蛋白介导信号转导的认识。之后, 癌基因和抑癌基因的发现、酪氨酸激酶的发现及其结构和功能的深入研究、各种受体蛋白基因的克隆及对受体蛋白结构和功能的揭示等, 使信号转导机制的研究得到进一步发展。

综上所述, 分子生物学是过去半个多世纪中生命科学领域发展最快的一个前沿学科, 推动着整个生命科学的发展。

二、分子生物学的主要研究内容

化学家和物理学家对生物大分子组成和结构、特别是对核酸构象和蛋白质构象的研究, 奠定了分子生物学的物质基础; 而遗传学家和生物化学家对生物大分子功能和作用机制的研究, 确立了以中心法则为核心的遗传信息传递理论。分子生物学的诞生是多学科研究相互融合的结果。

(一) 核酸的分子生物学

核酸的分子生物学研究核酸的结构和功能, 其研究内容包括核酸和基因组的结构, 基因的鉴定, 遗传信息的复制、转录和翻译, 基因表达的调控, 基因改造及基因工程相关技术的发展和应用等。中心法则是核酸分子生物学理论体系的核心。基因组学的建立和发展使核酸的分子

生物学成为生命科学的领头学科。

（二）蛋白质的分子生物学

蛋白质的分子生物学研究执行各种生命活动的主要大分子——蛋白质的结构和功能。核酸的功能往往要通过蛋白质的作用来实现。因此，两类大分子的代谢与生命活动密切相关。人类研究蛋白质的历史比研究核酸的历史长，但是与核酸分子生物学相比，蛋白质分子生物学的发展较慢，因为蛋白质的研究难度更大。蛋白质组学的建立将从根本上推动蛋白质分子生物学的发展。

（三）信号转导的分子生物学

信号转导的分子生物学研究细胞之间信号传递、细胞内部信号转导的分子基础。细胞的增殖、分化及其他活动均依赖各种环境信号。这些信号直接或间接刺激细胞，使其作出反应，表现为一系列生物化学变化，例如蛋白质构象的改变、蛋白质相互作用的改变等，以适应环境。信号转导研究的目标是阐明这些变化的分子机制，阐明各种信号转导分子及信号通路的效应和调节方式，认识由众多信号通路形成的信号网络。信号转导的研究在理论和技术方面与核酸的分子生物学、蛋白质的分子生物学联系密切，是分子生物学目前发展最快的领域之一。

三、分子生物学与其他学科及医学的关系

分子生物学是由生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学、细胞生物学和信息科学等学科相互渗透、综合融汇而建立和发展起来的，已经形成独特的理论体系和研究手段。

（一）分子生物学与其他学科及医学相辅相成

分子生物学与生物化学的关系最为密切，在教育部公布的二级学科目录中属于同一个二级学科，称为“生物化学与分子生物学”（代码 071010），但研究侧重点不同。生物化学通过研究生物体的化学组成、代谢、营养、酶功能、遗传信息传递、生物膜、细胞结构及分子病等阐明生命现象；分子生物学则着重阐明生命的本质，主要研究核酸和蛋白质等生物大分子的结构和功能、生命信息的传递和调控。

分子生物学与细胞生物学的关系也十分密切。传统的细胞生物学主要研究细胞及细胞器的形态、结构和功能。细胞作为生命的基本单位是由众多分子组成的复杂体系，在光学显微镜和电子显微镜下见到的结构是各种分子的有序集合体。阐明细胞成分的分子结构可以让我们更深入地认识细胞的结构和功能，因而现代细胞生物学的发展越来越多地应用分子生物学的理论和技术。分子生物学则从生物大分子的结构入手，研究生物分子之间的高层次联系和作用，特别是细胞整体代谢的分子机制。

分子生物学研究生命的本质，因而广泛地融合到医学领域中，成为重要的医学基础。分子生物学与微生物学、免疫学、病理学、药理学以及临床学科广泛交叉和渗透，形成了一些交叉学科，如分子病毒学、分子免疫学、分子病理学和分子药理学等，极大地推动着医学的发展。

（二）分子生物学促进中医药研究

近年来，中医药研究在继承的基础上借鉴现代科学特别是分子生物学技术，拓宽研究思路，为中医药现代化开辟了一个新的研究领域。

1. 分子生物学在中医基础理论研究中的应用 中医基础理论研究是中医药现代化研究的基石。一个时期以来，虽然在某些方面取得了一些进展，但就本质而言，依旧没有重大突破。

在新的形势下,研究人员将分子生物学技术与中医基础理论相结合,探索从微观角度阐明中医基础理论如藏象和证候的实质,为进一步研究提供理论基础。在证候的理论研究方面,研究人员还提出通过对足够数量的同一疾病证候患者的基因表达进行分析,建立辨证要素的基因表达谱数据库,再相互组合,建立证型的基因表达谱数据库,作为客观且规范的辨证标准,开展证候与易感基因相关性的研究,探索证候相关的易感基因型及其表达,寻找证候易感性差异的遗传学基础,从遗传多态性方面为证候学研究提供基因组依据。

2. 分子生物学在中药研究中的应用 中药是中医学的组成部分,其保健作用和治疗作用已经为几千年的生活实践所证实。不过,中药至今仍未在国际上得到广泛认知,大多数中药还不能作为药品进入国际市场。影响中药产业现代化和国际化的重要原因是大多数中药的有效成分还不明确。此外,还有药品质量控制不够标准、疗效评价不够规范、药理和毒理作用不够明确等问题有待解决。分子生物学技术应用于中药研究领域,不仅可以深化中药理论、提高中药疗效、减少中药副作用,而且有利于中药与现代医药接轨。运用分子生物学研究中药主要有以下几方面。

(1) 中药材的鉴定 为了保证中药的疗效,首先要控制中药材的质量。目前应用于中药材鉴定的分子生物学技术有电泳技术、免疫技术和 DNA 多态性分析等。

(2) 药用植物资源的研究和优质药材的培育 运用分子生物学技术进行分子亲缘研究,广泛收集并保护药用植物种质资源,可以筛选优质药用植物,防止现有品种退化;可以改良传统药用植物的遗传性状,提高其有效成分含量;还可以保护和繁殖濒危动植物药材,大量生产高品质地道药材,在传统药材的生产和加工过程中发挥作用。

(3) 中药有效成分的转化增量 中药有效成分(如生物碱、皂苷、糖苷、黄酮、挥发油等)大部分为次生代谢产物。应用基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程等技术可以大量获取这些原本含量很低的次生代谢产物。

(4) 中药分子药理学研究 近年来,随着分子生物学和现代药理学研究方法的结合,中药分子药理学已现雏形。在分子水平和基因水平上研究中药有效成分的作用机制,阐明中药药性理论,建立中药活性检测系统,或以受体和基因为靶点开发新药甚至开展基因治疗,将成为分子药理学的重要内容。中药作用的受体机制和受体的药理学特性、中药对基因表达的调控、基因水平的药物筛选、药物代谢酶及其基因的鉴定、中药诱发基因突变的分析等,将成为中药分子药理学研究中既有挑战性又有前景的新领域。

目前,中医药尚处于传统医学和现代医学的交会点。在传统医学这一层次上,中医药已经进入了后科学时期。中医药走向世界,一方面要通过更广泛的医疗实践来丰富中医药,另一方面要汇集全人类的智慧,结合现代医学成果来发展中医药,而分子生物学技术等现代科学技术将是完成这一使命的重要工具。

第一章 基因和基因组

自然界中从简单的病毒到复杂的高等生物，都有决定其基本特征和控制其生命活动的遗传信息，这些遗传信息的载体就是核酸。核酸包括脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）。DNA 包括染色体 DNA、线粒体 DNA、叶绿体 DNA 及质粒等，统称常居 DNA（resident DNA），是遗传物质。RNA 存在于细胞质、细胞核和其他细胞器中，参与遗传信息的复制和表达。此外，RNA 还是 RNA 病毒的遗传物质。

1869 年，瑞士科学家 Miescher 从脓细胞中分离到含 DNA 的核蛋白（nucleoprotein），并命名为“nuclein（核素）”。1909 年，丹麦植物学家 Johannsen 创造了“gene（基因）”一词（源于希腊语 *genos*，意为“出生”），用以命名 Mendel 遗传单位。对基因化学本质和功能的阐明是在 20 世纪 40 年代之后，基因（gene）是 DNA 表达遗传信息的功能单位，以一段或一组特定的核苷酸序列为载体，通过表达功能产物 RNA 和蛋白质控制着各种生命活动，从而控制生物个体的性状。

1920 年，德国植物学家 Winkler 创造了“genome（基因组）”一词（是由基因 gene 与染色体 chromosome 构成的混成词）。遗传学上把一个配子的全套染色体称为一个染色体组，一个染色体组所含的全部 DNA 称为一个基因组。现代分子生物学把一种生物所含的一套遗传物质称为基因组（genome）。基因组以染色体组 DNA（核基因组）为主体，真核生物的基因组还包括线粒体 DNA（线粒体基因组）、叶绿体 DNA（叶绿体基因组）。RNA 病毒的基因组则为一套 RNA。总之，从简单的病毒到复杂的高等生物，都有决定其基本特征的基因组。

当代生物学及医药领域的许多新发现、新技术都以基因、基因组为核心。

第一节 DNA 的结构和功能

DNA 的结构单位是脱氧核苷一磷酸（dNMP），包括一磷酸脱氧腺苷（dAMP）、一磷酸脱氧鸟苷（dGMP）、一磷酸脱氧胞苷（dCMP）和一磷酸胸苷（TMP），分别由腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）、胞嘧啶（C）和胸腺嘧啶（T）等碱基与磷酸、脱氧核糖构成。脱氧核苷一磷酸通过 3',5'-磷酸二酯键连接构成线性 DNA 单链，这是 DNA 的一级结构。两股 DNA 链反向互补结合并形成右手双螺旋结构，这是 DNA 的二级结构。原核生物及病毒的共价闭环环状 DNA 进一步盘曲形成超螺旋结构；真核生物线性 DNA 与蛋白质及少量 RNA 结合，经过层层压缩，最终形成染色体结构，这些是 DNA 的三级结构。