

■ 高等医学院校规划教材

(供临床、基础、预防、护理、口腔、药学、检验、影像、卫生法学等专业用)

医学分子生物学

主审 丁卫 姜文国

主编 程杉 孔璐

高等教育出版社

■ 高等医学院校规划教材

(供临床、基础、预防、护理、口腔、药学、检验、影像、卫生法学等专业用)

医学分子生物学

Yixue Fenzi Shengwuxue

主 审 丁 卫 姜文国

主 编 程 杉 孔 璐

副主编 余和芬 王雅梅

编 者 (以姓氏拼音为序)

程 杉 孔 璐 刘 华 牛 静

王雅梅 杨晓梅 叶海虹 余和芬

张晨光

高等教育出版社·北京

内容简介

全书共十四章,分为四个部分。第一部分阐述了分子生物学基本理论和基础知识,从基因组稳定性的视角在分子水平分析了生物大分子RNA及蛋白质的作用规律;第二部分结合分子生物学常用方法的原理与应用介绍了生物分子功能学分析的研究策略,针对性突出其在疾病诊断及治疗中的意义;第三部分以肿瘤的发生与进展的分子基础及诊断、治疗为代表,探讨了基因的异常行为与疾病的关系;最后结合分子生物学发展的前沿趋势,前瞻性地介绍了组学及系统生物学的方法,从生物整体水平研究复杂性疾病的应用思路和策略。本书配有相应的数字课程,内容包括章节中的深入学习内容和拓展图表,以及章节后的学习目标、重点内容简介、参考文献与思考题。

本教材适用于医学院校本科生及研究生的医学分子生物学教学使用,也可作为基础医学和临床医学相关学科的学生用书。

图书在版编目(CIP)数据

医学分子生物学 / 程杉, 孔璐主编. -- 北京: 高等教育出版社, 2017.3

供临床、基础、预防、护理、口腔、药学、检验、影像、卫生法学等专业用

ISBN 978-7-04-047161-8

I. ①医… II. ①程… ②孔… III. ①医学-分子生物学-高等学校-教材 IV. ①Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第000747号

策划编辑 瞿德竑 周 剑 责任编辑 瞿德竑 封面设计 于文燕 责任印制 赵义民

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印 刷 北京七色印务有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 15
字 数 310千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.hepmall.com.cn>
<http://www.hepmall.com>
<http://www.hepmall.cn>
版 次 2017年3月第1版
印 次 2017年3月第1次印刷
定 价 29.80元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 47161-00

数字课程 (基础版)

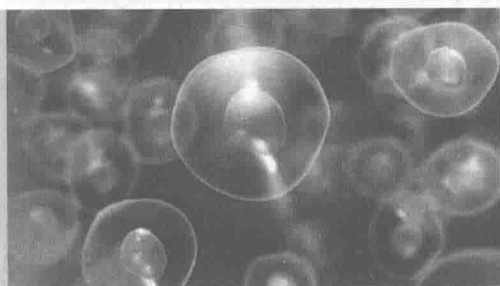
医学分子生物学

主编 程杉 孔璐

登录方法:

1. 电脑访问 <http://abook.hep.com.cn/47161>, 或手机扫描下方二维码、下载并安装 Abook 应用。
2. 注册并登录, 进入“我的课程”。
3. 输入封底数字课程账号 (20 位密码, 刮开涂层可见), 或通过 Abook 应用扫描封底数字课程账号二维码, 完成课程绑定。
4. 点击“进入学习”, 开始本数字课程的学习。

课程绑定后一年为数字课程使用有效期。如有使用问题, 请发邮件至:
medicine@pub.hep.cn



医学分子生物学

医学分子生物学数字课程与纸质教材一体化设计, 紧密配合。数字课程包括各章节的学习目标、重点内容简介和思考题, 以及部分内容的深入学习资源和拓展图表。充分运用多种形式媒体资源, 极大地丰富了知识的呈现形式, 拓展了教材内容。在提升课程教学效果的同时, 为学生学习提供思维与探索的空间。

用户名: 密码: 验证码: 5360 忘记密码?

<http://abook.hep.com.cn/47161>

扫描二维码, 下载 Abook 应用



序

分子生物学是近半个世纪以来推动生命科学和现代医学发展的主要动力，相关的技术进步及其向各学科的渗透使分子生物学始终处于高速发展之中，因此分子生物学作为一门独立的课程，其教学工作有相当的难度，而对于高等医学院校的医学分子生物学而言尤为如此，包括选择适合授课的实用性教材也非易事。本书的参编作者均为相关领域长期在一线从事教研工作的专业学者，根据长期实践工作的经验体会所完成的这部教材，能够使读者深切感受到其用心，并把握经典与放眼创新的双重追求。

这部教材的主要特点在于，在突出前沿和实用为原则的前提下，缩减了同类教材中普遍出现的与技术细节相关的大篇幅内容，而对理论和原理部分进行了扩展与强化；针对高等医学院校授课对象的特点，注重讨论与疾病和临床案例或相关问题的联系；根据对分子生物学发展趋势的把握，尝试了对系统生物学等前沿领域的介绍。该书的设计以高等医学院校学生医学分子生物学的专业授课为明确对象，知识重点和叙述线索明晰、文字简练易懂、案例实例较为充分，可以成为高等医学院校相关课程的备选教材，对研究生的入学考试复习以及培养阶段的学习也具有较好的参考价值。

相信读者通过本书的阅读不仅能够对所学知识的理解更加深入和有条理，而且通过积极的思考还能获取更进一步的心得和乐趣。



2016年8月

前 言

生命现象在数以百万计的不同种属中以极其丰富多彩的表现形式令人感叹和惊奇。生命科学着眼于生命物质基础，并且致力于解析其结构和功能，从而了解和阐释生物体内、物种之间以及生物与环境之间的复杂关系。生命科学的各学科在各自的发展过程中相互交叉、彼此渗透，而近代理论和技术的突破使生命科学在综合的背景下获得了整体上的巨大进步。分子生物学作为生命科学的主要学科之一，虽然兴起较晚，但其高速发展使之迅速成为当代生命科学领域研究的前沿和主要推动力。分子生物学对生物学和医学各个领域的影响是极其深刻和广泛的。

医学分子生物学是分子生物学的一个重要分支，是在分子水平研究人体在正常和疾病状态下的生命活动及其规律的一门科学。随着新知识和新技术不断发现和应用，医学分子生物学的研究策略和技术手段几乎已经渗透到现代医学的所有分支领域，其发挥的重要作用举世瞩目且无法取代。随着生长发育、遗传变异、细胞增殖死亡，以及生命起源和演化等相关机制的研究不断深入，人们对许多过去诊治困难的疾病，特别是遗传性疾病，有了全新的认识，并且在核酸和蛋白质等精确的微观分子水平上获得了治疗和干预的先进策略和思路。

本书特别为高等医学院校本科生及研究生的医学分子生物学课程学习而编写。内容在紧扣当代分子生物学原理及其发展的同时，系统地介绍了当前医学分子生物学研究的前沿技术及其应用。此外，在基础和临床相结合的转化医学研究热潮的背景下，以肿瘤等复杂疾病为代表，重点探讨了疾病的分子基础及其与诊断和治疗的联系。本书力图使医学领域的学生在新的学习成长及个人发展模式下，快速掌握医学分子生物学基本知识、建立系统认识、树立整体和全局观念，并且熟悉和了解实用的研究方法和思路，为进一步开展科研工作奠定必要和扎实的基础。

全书共十四章，分为四个部分。第一部分（第一章至第七章）阐述了分子生物学的基本理论和基础知识，依次介绍基因及基因组的现代概念、基因表达调控及表观遗传调控的基本规律，并且进一步从基因组稳定性的视角在分子水平分析了生物大分子 RNA 及蛋白质的作用规律；第二部分（第八章至第十章）主要结合分子生物学常用方法的原理与应用介绍了生物分子功能学分析的研究策略，有针对性地突出其在疾病诊断及治疗中的意义，具实用性和示范性；第三部分（第十一章和第十二章）以肿瘤为代表，就其发生与进展的分子基础及诊断、治疗的临床问题，探讨了基因的异常行为与疾病的关系；第四部分（第十三章和第十四章）结合分子生物学发展的前沿趋势，简要介绍了应用生物组学及系统生物学的方法，从生物整体水平研究复杂性疾病的前瞻性思路和策略。本书配有数字课程基础版，各章均有学习目标、重点内容简介、参考文献和思考题，重要知识点，还配有深入

学习资源和拓展图表，帮助学生更好地掌握本课程知识。

参编作者均为相关领域长期在一线从事教学和研究工作的专业学者，分子生物学理论知识雄厚，实践工作经验丰富。

本书在整个编写过程中得到了丁卫教授及姜文国教授的精心指导和关心，分别承担了二至九章及十至十四章与绪论的审阅工作，同时丁卫教授还亲自参与本书中最后一章“系统生物学基础”的编写工作，在此表示由衷的感谢。

由于分子生物学发展迅速所带来的内容变化使相关教材与参考书籍的编写颇具挑战性，加上编者学识水平在面对前沿进展内容时的相对不足，书中一定存在一些错误或偏颇之处，我们真诚期待读者、师生的批评指正。

程彬

2016年12月

第一章 绪论	1
第一节 分子生物学的发展历程.....	1
第二节 分子生物学研究的主要内容.....	4
第三节 分子生物学在医学研究中的重要地位.....	5
第四节 中国科学家在分子生物学相关领域的成就.....	6
第二章 基因与基因组	8
第一节 基因的概念.....	8
第二节 基因的结构.....	9
第三节 人类基因组.....	12
第四节 基因组注释.....	19
第三章 基因表达调控	23
第一节 原核生物基因表达调控.....	23
第二节 真核生物基因表达调控.....	28
第四章 基因表达的表观遗传调控	38
第一节 表观遗传调控研究内容.....	38
第二节 基因表达的表观遗传调控机制.....	41
第五章 基因组稳定性与 DNA 损伤修复	56
第一节 基因组稳定性与 DNA 的损伤.....	56
第二节 DNA 修复的分子机制.....	62
第三节 DNA 修复异常与疾病.....	69
第六章 RNA 的加工与编辑	72
第一节 真核 mRNA 的加工.....	72
第二节 非编码 RNA 的加工.....	77
第三节 RNA 编辑.....	80
第七章 蛋白质加工与分选	86
第一节 蛋白质加工.....	86
第二节 蛋白质分选.....	93
第三节 蛋白质降解.....	98
第四节 蛋白质加工异常与疾病.....	101
第八章 基因结构分析的基本方法	103

第一节	核酸分子杂交技术	103
第二节	聚合酶链反应	107
第三节	DNA 序列分析	117
第九章	基因克隆与基因体外表达	130
第一节	基因克隆的工具酶	130
第二节	基因克隆的载体	134
第三节	基因克隆的基本过程	141
第四节	克隆基因的表达	148
第十章	基因功能研究的基本策略	151
第一节	基因修饰小鼠的类型和制备方法	151
第二节	基因修饰策略和应用	157
第三节	RNA 沉默	161
第十一章	疾病的分子基础	166
第一节	基因序列的改变与疾病的发生	166
第二节	基因表达的表现遗传学异常与疾病	172
第三节	蛋白质性质和动态异常与疾病	174
第十二章	肿瘤分子生物学	178
第一节	肿瘤发生的分子基础	178
第二节	肿瘤转移的分子基础	188
第十三章	生物组学与研究方法	193
第一节	基因组学及转录组学	193
第二节	蛋白质组学	199
第三节	代谢组学及其他医学相关组学研究	203
第十四章	系统生物学基础	207
第一节	系统生物学简介	208
第二节	系统生物学的相关概念和实例	211
第三节	系统生物学的相关技术和资源	218
	索引	222

第一章 绪论

分子生物学 (molecular biology) 是在分子水平阐释生命现象及其内在规律的一门现代生物学的实验性分支科学。分子生物学的诞生是遗传学和生物化学发展到特定历史阶段深度交叉的必然产物, 继而在与微生物学和细胞生物学等学科的交融进程中迅速发展, 并且极大地推动了整个生物医学领域的进步。自始至终, 分子生物学研究的核心内容紧紧围绕并聚焦在对“基因”(gene) 的阐释, 并且以之为核心逐步形成了较为完整的理论和技术体系。

第一节 分子生物学的发展历程

在分子生物学的发展历史中, 两个重要的里程碑事件的出现, 即 DNA 分子结构的解析和人类基因组图谱的绘制完成, 使人们习惯上将其发展历程大致划分为三个阶段。

一、孕育和萌芽阶段

1950 年, 英国生物大分子晶体分析学家 William Thomas Astbury 以“分子生物学”为题在哈佛大学作公开讲演, 许多学者认为这是分子生物学被首次正式提出。虽然美国数学家 Warren Weaver 曾在 1938 年的一份呼吁支持生物学研究的文件中使用过“分子生物学”一词。事实上, 分子生物学的孕育萌芽历史更加久远。

核素 (nuclein) 是 1869 年 Friedrich Miescher 提出的一个概念, 但在随后的半个多世纪中并未引起重视。1920—1930 年间, 自然界中 DNA 和 RNA 两类核酸的广泛存在陆续被发现, 并且证实了核苷酸是其基本的组成单位。由于对核苷酸和碱基的定量分析在当时不够精确, 一度认为 DNA 中 A、G、C、T 含量大致相等。很多人认为 DNA 结构是四种核苷酸单位的简单重复, 其有限的多样性不能携带丰富的表型决定信息, 因此蛋白质更多被考虑为携带遗传信息的候选分子。直到 20 世纪 40 年代后, 人们在实验基础上对核酸功能的认识获得了长足的进步。1944 年, Oswald Theodore Avery 等证明了肺炎链球菌的转化因子是 DNA 成分; 1952 年, Alfred Day Hershey 和 Martha Cowles Chase 用 ^{35}S 和 ^{32}P 分别标记 T2 噬菌体的蛋白质和核酸, 用于感染大肠杆菌, 进一步证明了 DNA 是遗传物质。1952 年, Sven Verner Furberg 等的 X 线衍射分析表明核酸在空间上并非平面构象, 提出 DNA 可能具有螺旋结构; 1948 年, Erwin Chargaff 等开始利用层析和电泳技术分析 DNA 的碱基组成, 基于大量数据, 于 1953 年提出了 DNA 碱基组成 A-T、G-C 配对的 Chargaff 规则, 为 DNA 结构的最终解析奠定了基础。1953 年 4 月 25 日, *Nature* 杂志刊登了 James Dewey Watson

和 Francis Harry Compton Crick 关于 DNA 双螺旋结构的分子模型。DNA 双螺旋结构发现的深刻意义在于，不仅确立了核酸作为遗传物质具备成为信息分子的结构基础，同时提出了碱基配对是核酸复制、遗传信息传递的基本方式，从而为认识核酸与蛋白质的关系及其在生命中的作用铺垫了基石。这一成就被认为是 20 世纪最伟大的生物学发现和分子生物学诞生的标志性事件。

二、创立和高速发展阶段

在 DNA 双螺旋结构发现伊始，Crick 和 Watson 便提出 DNA 复制的可能模型，后由 Matthew Stanley Meselson 及 Franklin Stahl 在 1958 年用同位素标记和超速离心分离实验为 DNA 半保留模型提出了证明；1956 年，Arthur Kornberg 首先发现 DNA 聚合酶；随后 Kornberg 用细菌 DNA 聚合酶通过细胞外试管反应实现了 DNA 分子的复制。1959 年，Severo Uchoa 发现细菌的多核苷酸磷酸化酶并将其用于核糖核酸的合成，演绎了基因的遗传信息指导翻译成蛋白质的过程。1968 年，日本科学家 Okazaki Reiji 提出了 DNA 不连续复制模型，1972 年最终证实了 DNA 片段的复制起始需要 RNA 引物；20 世纪 70 年代初，DNA 拓扑异构酶及其在真核细胞 DNA 复制中的作用使得人们对 DNA 复制机制的认识更加细致深入。

在研究确认 DNA 复制能够将遗传信息传给子代的同时，发现蛋白质是接受 RNA 的信息进行合成，RNA 在遗传信息传递到蛋白质过程中起中介作用的假说被普遍接受。1958 年，Samuel Weiss 及 Jerard Hurwitz 等发现了依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶；1961 年，Francois Jacob 和 Jacques Lucien Monod 首次提出并证实了操纵子（operon）是细菌代谢调节的重要分子机制，认为存在与染色体 DNA 序列互补，并将 DNA 编码遗传信息带到蛋白质合成场所进行蛋白质翻译的信使核糖核酸，即 mRNA 分子。1961 年，Benjamin Hall 和 Sol Spiegelman 用 RNA-DNA 杂交方法证明了 mRNA 与 DNA 的序列互补，RNA 转录合成的分子机制开始逐步得到阐明。

1957 年，Mahlon Bush Hoagland、Paul Zamecnik 及 Mary Stephenson 等分离出 tRNA 并对它们在合成蛋白质中转运氨基酸的功能提出了假设；1961 年，Sydney Brenner 及 Gross 等观察了在蛋白质合成过程中 mRNA 与核糖体的结合；1965 年，Robert Holley 首次完成了酵母丙氨酸 tRNA 一级结构的测定；20 世纪 60 年代，在以 Marshall Warren Nirenberg、Severo Ochoa de Albornoz 及 Har Gobind Khorana 等为代表的科研小组共同努力下，破译了 RNA 上编码合成蛋白质的全部遗传密码，随后发现这套遗传密码在生物界具有通用性，蛋白质翻译合成基本过程的本质得到认识。上述一系列重要的历史发现共同铸就了以中心法则为核心的分子遗传学基本理论体系。

20 世纪 70 年代后，限制性内切酶的广泛应用和基因工程技术的出现推动分子生物学进入了高速发展时期，也标志着人类深入揭示生命本质并主动改造生命的新时期开始。1959 年，Weiss 和 Leonard Gladstone 在大鼠肝细胞核中发现了 RNA 聚合酶；1967 年，全球 5 家实验室几乎同时发现 DNA 连接酶；1970 年，发现活性更高、更稳定的 T4 DNA 连接酶；同年，分离出第一个限制性内切酶；1972 年，Paul Berg 获得了 SV40 和 λ 噬菌体 DNA 的重组 DNA 分子。1973 年，Stanley Cohen 与 Herbert Boyer 等合作，将非洲爪蟾编码核糖体的基因同 pSC101 质粒构成重组 DNA 分子，并导入大肠杆菌得到相应的 mRNA。至此，DNA 分子的体外重组及第一个质粒——大肠杆菌基因克隆系统的构建成功，宣示了“重组 DNA 技术”的创立。重组 DNA 技术使分子生物学研究人员能够在体外根据设计需

要进行 DNA 分子的切割和拼接,借助细菌大量制备所需的 DNA 片段,标志着生物学研究从认识和利用生物表型的时代跨入了能够改造和创造物种的新时期。

以重组 DNA 技术为基础的基因工程为医药产业的进步做出了重要贡献。1977 年,编码人胰岛素两条肽链的基因经质粒载体转入大肠杆菌中表达,获得了世界上第一种基因工程蛋白药物;同年,Herbert Boyer 等实现了人工合成的 14 肽生长激素释放抑制因子基因重组和原核表达;次年,Keiichi Itakura 等的基因工程 191 肽人生长激素表达成功;1979 年,人胰岛素基因被重组转入大肠杆菌,1982 年“重组人胰岛素”成为被正式批准生产和销售的基因工程蛋白药物。在中国,目前已有人干扰素(IFN)、人白介素 2(IL-2)、人集落刺激因子(GSMF)、重组人乙型肝炎疫苗及基因工程幼畜腹泻疫苗等多种产品投入生产并完成临床试验,而全球还有成百上千种基因工程药物及其他制品在研发之中。

分子生物学原理和技术在转基因和基因敲除实验动物模型制备方面的成功应用,成就了基因工程策略和技术发展的一系列重要代表性成果。1982 年,Richard D. Palmiter 等将克隆的生长激素基因导入小鼠受精卵的细胞核,培育出体形大于正常小鼠数倍的“巨鼠”;我国水生生物研究所的研究人员随后也成功将生长激素基因转入鱼受精卵;1991 年,White 等人用羊乳球蛋白启动子驱动抗胰蛋白酶(antitrypsin, ATT)的基因表达,应用微注射法获得乳汁富含 ATT 的雌性产奶期绵羊。在同年第一次国际基因定位会议上,转基因动物的制备被认为是遗传学中继连锁分析、体细胞遗传和基因克隆之后的第四代技术,成为生物学发展史的重要转折点之一。英国科学家 Ian Wilmut 等于 1997 年 2 月 23 日宣布,世界上第一只来源于体细胞的、通过克隆方式获得的克隆绵羊“多莉”问世了,这意味着利用体细胞在编码序列上的全能性,可进行动物的无性繁殖并有望产业化。1998 年,日本采用此类核移植技术培育出克隆牛,产出后经人工授精可产生第二代克隆牛,证明了克隆牛具繁殖能力;2002 年,中国台湾首次育成携带人类凝血因子 IX 和猪乳铁蛋白基因的转基因克隆猪,希望其乳汁能够用于血友病患者的治疗。近年来,干细胞和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS cells)的研究取得重大进展。针对免疫系统进行改造的转基因猪研究即将获得突破性进展,预期可以用于提供人类器官移植的供体。自 20 世纪 90 年代以来,仅英美等国已培育出数以万计的转基因克隆小鼠,用于各种医药领域的研究。

基因诊断与基因治疗是基因工程在医学领域的重要应用。最早的人体试验始于 1973 年对两姐妹痴呆症患者的基因治疗,1980 年的第二例基因治疗由美国医生对两名地中海贫血患者施行,遗憾的是试验均未成功。基因治疗理论和临床应用前景与发展方向一由 Freuch Anderson 博士提出,便很快受到大批科学家认可并开始了大量基因转移和基因标记的动物实验;1990 年,Steven Rosenberg 等用反转录病毒转导肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)并输回体内,发现导入的抗性基因在肿瘤部位的表达可持续至半年以上。经长期审查,美国国立卫生研究院(NIH)的重组 DNA 顾问委员会(recombinant DNA advisory committee, RAC)最终批准美国第一例临床体细胞基因治疗方案。1990 年 9 月 14 日,该临床试验正式开始,向一遗传性腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)基因缺陷患者体内导入重组的 ADA 基因,获得成功。1991 年 7 月,中国也开始了基因治疗的临床研究;1993 年 5 月 5 日,卫生部药政司颁布了《人的体细胞及基因治疗临床研究质控要点》作为相关事宜的管理依据;1994 年,用导入人凝血因子 IX 基因的方法对乙型血友病患者进行治疗。

三、成熟和渗透转型阶段

分子生物学的发展推动了人类对生命的认识。在解读生命的过程中,分子生物学技术

的进步发挥了不可替代的作用,极大地加速了相关研究的进程,并且使分子生物学的原理和应用向其他学科渗透。继1976年DNA重组技术问世以来,早期的DNA序列测定技术开始出现;1981年,第一台商业化DNA自动测序仪诞生;1983年,Kary Banks Mullis发明了体外扩增DNA的聚合酶链式反应,即PCR。1986年,诺贝尔奖获得者美国生物学家Renato Dulbecco倡议对人类的基因组进行全面解析,测定其全部序列以获得人类基因的全部遗传信息。1987年,美国能源部(DOE)和国立卫生研究院联合提出了人类基因组计划,并于1990年正式实施。该计划立足于1980年David Botstein、Ray White、Mark Skolnick和Ronald Davis四位科学家所提出的人类基因组制图框架,这一框架理论上对发生在人体内的任何单一碱基的突变都可以通过两个步骤检测出来。美国、英国、法国、德国、日本和中国的科学家共同参与了人类基因组计划。2001年,人类基因组工作草图的发表成为人类基因组计划成功的里程碑;2005年,人类基因组计划测序工作完成。

分子生物学的发展随之进入了一个新的转型时期。分子生物学的理论也在新的科学发现基础上不断进行扩展和完善。1990年,Hirata和Kane等在研究酵母(*S. cerevisiae*)液泡 H^+ -ATPase的相对分子质量为 6.9×10^4 的亚基基因*VMA1*时,首先发现蛋白质剪接(protein splicing)现象。1994年,Francine Perler等人对与蛋白质剪接有关的成分进行规范化的定义和命名。同年,Ming-Qun Xu等提出了剪接的分支中间体(branched intermediate)机制。2006年,诺贝尔生理学或医学奖授予了发现RNA干扰现象及其相关调控基因的美国科学家Craig Mello和Andrew Fire。与此同时,人们对生命本质的认识也进一步深入。1995年,Edward Butts Lewis、Christiane Nüsslein Volhard和Eric Wieschaus因先后独立在20世纪40—70年代鉴定了控制果蝇体节发育的基因而分享诺贝尔生理学或医学奖;1998年1月,端粒酶基因被美国得克萨斯西南医学中心的科学家们发现并宣布为人类的重要抗衰老基因;Joseph Takahashi等在20世纪90年代发现了节律基因及其编码的蛋白质产物CLOCK,其白天的激活作用蛋白为BMAL1和NPAS2,另外还存在4个夜晚抑制作用的节律调控因子PER1、PER2、CRY1和CRY2。除了功能基因组学的兴起,核酸测序技术的更新换代和成本的大幅度降低,使分子生物学与生物信息学和合成生物学等新兴学科交叉融合,迅速进入了以系统生物学为核心的新时代。组学以及大数据分析的技术手段为分子生物学的研究提供了更丰富的信息和更广阔的视野。

第二节 分子生物学研究的主要内容

作为分子生物学研究对象的分子主要是指核酸和蛋白质等生物大分子,通过对生物大分子的结构与功能的认识去了解生命现象的本质。遗传信息的传递和生命体表型的决定过程遵循中心法则(the central dogma),同时依赖于普遍的生物大分子间的相互作用。作为分子生物学核心理论基础的中心法则是现代生物学中最基本、最重要的规律之一,被认为是现代生物学理论及其发展的基石,同时也为生物学原理的归纳和统一指出了方向。自分子生物学进入蓬勃发展时期以来,围绕中心法则阐释及其在不同物种和组织系统中的演绎涵盖了分子生物学研究的主要内容。与此同时,中心法则的内涵和表现也在相关的研究中得到了扩展、修订和补充。直至今日,中心法则在复杂生命体和特定环境或刺激下的特殊表现及其发挥的作用仍然是分子生物学研究的主要内容之一。

生命科学研究目的在于揭示生命活动的本质、生命现象的特征与发生发展规律,以

及不同生物间和生物与环境之间的相互关系，最终使人类能够理性和有效地控制生命活动，改造生物并且造福人类。生命科学研究的重大领域和课题包括生物大分子的结构组成与生物大分子间相互作用的物理基础及其在生物化学反应或生理效应中的具体作用；遵循中心法则的遗传信息传递过程，即基因表达，在时间和空间层面的动态精细调控及其规律或原理；生物物种的进化以及组织器官的发育分化的演进过程、影响因素及内在规律等。对这些问题答案的探索近年来取得了长足进展，极大程度上依赖于分子生物学的成熟和发展。分子生物学在进入新的发展时期后，将在进一步与生物信息学、计算生物学、合成生物学和系统生物学的交叉融合中，更好地支持这些方面的研究。分子生物学作为一个相对独立的基础学科将持续在人类探索生命的过程中占据显著的地位并发挥更大的作用。

分子生物学同时也是一门理论与技术相得益彰的学科，在正确理论指导下的技术研发和应用非常高效，而技术的进步可以反之推动理论的发展和完善。在分子生物学理论建立及发展的重要时期都伴随着相应关键技术的诞生及应用，例如，核酸内切酶的发现大大拓展了基因工程的可操作性，PCR 及其衍生技术的应用在实验室研究的各个环节时时可见。在一些情况下，现代分子生物学技术发展已经成为推动生物学特定领域的主导因素，其广泛应用甚至成为某个学科发展的必要手段。当前，通过与蛋白质工程技术的结合，在实验室中人们可以解析并改造蛋白质中每个氨基酸残基的作用；转基因动植物的培育给出了无数生物技术造福人类的实例；在医学方面，越来越多的基因治疗试验从实验室走向临床；特别是最近，以新一代核酸测序技术为代表的高通量分析技术，使人类对疾病的认识达到了前所未有的程度，同时也极大地丰富了功能基因组学、蛋白质组学、代谢组学与疾病关系的研究。

然而，我们也需要清醒地认识到，尽管分子生物学在生物医学研究和应用中的贡献不可磨灭，经典的分子生物学研究思路 and 模式及其固有的局限性正在面临挑战。当前分子生物学即将跨越到一个以围绕系统生物学基本原理进行基因和表型描述为重要特征的新时期，网络、动态和宏观的分析观念将有效推动对多基因和表观遗传所决定的疾病或体征的认识。随着分子生物学及相关技术的进一步发展，人类对生命的认识会更加深入，更多分支学科的理论可能实现在高层级的综合，使生命科学的研究获得更大的突破。

第三节 分子生物学在医学研究中的重要地位

生物化学和遗传学作为分子生物学的起源学科与医学的关系十分密切。分子生物学在过去数十年的发展中不断与医学的许多分支学科进行渗透，如微生物学、免疫学和病理学等，持续交叉和融合。同时，现代医学也借助分子生物学的理论体系和研究手段获得空前的发展。在这一过程中，相继出现了分子病毒学、分子免疫学、分子病理学、分子药理学等一系列学科学组，使传统的基础医学学科在以 DNA 为主要对象的研究中获得了全面的升级；此外，临床学科也从基因水平、分子水平开启了新的视野，从而出现了所谓分子心脏病学、分子神经病学、分子内分泌学等全新的领域。由于分子生物学在技术层面具有很强的实用性，因此临床实践中，基因诊断和基因治疗等与基因工程联系紧密的领域，从一开始建立就颇受重视和瞩目。直至今日，不断有新的诊断方法或治疗策略付诸实施，或者正被积极探索。

随着医学分子生物学研究的日益深入，有关遗传病的认识正在发生变化。从分子水平

解释，遗传疾病在本质上是由于与正常个体的遗传物质相比，患有遗传疾病个体的遗传物质发生了DNA序列或染色体片段上的改变。这种遗传物质上的异常可遗传给下一代，并且遵循孟德尔遗传规律。至今发现按照孟德尔方式遗传的遗传病已达3 000余种。但随着分子生物学的发展，复杂性疾病相关的基因也得到了分离，如肿瘤、心血管病、糖尿病、老年痴呆等。有的学者认为这些复杂性疾病也可归属于遗传病的范畴，其根本原因在于DNA的损伤。某些特定基因（如抗药基因、酗酒基因、肥胖基因、聪明基因、犯罪基因等）也在分子水平得到了进一步的发现和认识。随着高通量测序技术的发展，外显子测序、组学等新策略、新技术的应用，越来越多的遗传病致病基因被克隆鉴定。通过临床患者结合模式动物的研究，分子机制也得到了深入阐释，为生物学治疗提供了更明确的靶点。显然，检查出某病的易感基因对于个人保健是十分宝贵的信息，也是针对疾病危险因素采取预防措施的科学依据。在治疗上，过去一切对遗传病的疗法都只能是对症的，从理论上讲，只有基因疗法才是治疗遗传病的唯一根治方法。当然，要将这种方法付诸实践，在当前尚有许多理论上和技术上的困难有待克服。

大多数人类疾病是多因素、多步骤所造成的复杂结果。近年来，随着后基因组时代的来临，各种组学（omics）等高通量数据的产生以及生物信息学技术的发展，使分子生物学在疾病研究方面依然具有独到的优势，同时也推动了一门新兴学科——系统生物学的发展。经典的分子生物学研究是一种单层面的研究，即采用多种手段研究个别的基因和蛋白质。基因组学、蛋白质组学和其他各种“组学”则是网络型研究，即以单一的手段同时研究成千上万个基因或蛋白质。而系统生物学的特点，则是要把单层面研究和网络型研究整合起来，成为一种立体的研究。系统生物学的研究目标是要实现从基因到细胞、到组织、到个体的各个层次的整合，从而最终实现从整体水平揭示复杂的生物学现象。目前系统生物学已广泛应用于各类复杂性疾病，尤其是肿瘤的研究治疗，另外，也用于糖尿病、神经退行性疾病等的发病机制以及分子机制的研究。系统生物学尚处于发展初期，但其表现出来的活力和优势是不可比拟的。系统生物学先驱者之一Hood曾指出“系统生物学将是21世纪生物学和医学的核心驱动力”。系统生物学的发展与应用将为疾病靶点的识别与鉴定、复杂信号转导网络以及药物机制研究带来深远的影响。

第四节 中国科学家在分子生物学相关领域的成就

1949年以后，一大批科学家从海外回到中国，极大促进了我国科学事业的发展，其中包括许多生物学领域的学者，这些学者及其早期培养的学生成为生物医学领域科研和教学工作的中坚力量，特别是在改革开放以后。

从1968年开始，来自上海生物化学研究所、上海细胞生物化学研究所、上海有机化学研究所、北京生物物理研究所、北京大学生物系与上海试剂二厂等单位的科技人员历经13年的努力，于1981年在世界上首次完成了酵母丙氨酸tRNA的人工合成。侯云德等首次在国内分离到流感病毒I、II、IV型，研究了20世纪60年代北京地区呼吸道主要病毒的流行情况，并阐明了当时副流感病毒、腺病毒等在中国儿童呼吸道感染中的流行规律；其所在的中国医学科学院病毒学研究所为分子生物学技术在中国的推广及其在分子病毒学领域的应用作出了很大贡献。在基因克隆方面中国科学家也实现了零的突破。李载平等克隆了乙肝病毒的基因组，将表面抗原基因克隆到低毒性的痘苗病毒中，并在鸡胚中培养重组痘

苗病毒来表达乙肝表面抗原。纯化后的表面抗原能够形成 22 nm 颗粒，可作为安全的乙肝病毒疫苗应用。医学遗传学国家重点实验室的夏家辉等首次发现了耳聋基因 *GJB3*，实现了独立在中国完成的第一个疾病相关基因的克隆工作；此后，许多家族性遗传疾病（包括牙质发育不全、短指症、心房颤动等）相关基因也相继由中国科学家发现和克隆。

在基因剪切工具限制性内切酶的研究方面，强伯勤等在国际上首次发现了八核苷高识别特性限制酶 *Sfi* I，并鉴定出第二种限制酶 *Not* I 的识别特异性；其课题组 1993 年以来主要从事脑发育及脑肿瘤相关基因研究，发现 50 个以上的新基因或新基因的片段。上海交通大学的邓子新等 2005 年首次在青链霉菌中发现了 DNA 的硫修饰现象发生在 *dnd* 基因簇的一段 8 kb 长度的 DNA 上，观察到与 DNA 降解表型相关的硫修饰在细菌中广泛存在。硫修饰是硫原子取代 DNA 磷酸骨架上非桥联氧原子形成 DNA 的磷硫酰化，是在 DNA 骨架上发现的第一种生理修饰，具有重要意义。军事医学科学院贺福初等发现一种能特异刺激肝细胞增殖和肝再生的细胞因子，即人肝细胞生成素（HPO），并完成其分子克隆和重组表达；首次揭示出在肝细胞膜上存在高亲和力 HPO 受体，并发现 HPO 作用的两个信号转导通路；进而通过对人胎肝的大规模 cDNA 克隆与测序以及建立系统的基因表达谱，发现了与肝发育、肝细胞分化与癌变及造血系统发育等过程相关的重要基因群；提出了生长因子的“发育相关进化”、细胞活性因子与受体的“协同进化”、mRNA 编码区与非编码区的“协调进化”、种系发生中的“分子减速进化”等规律性认识，并进行了部分实验验证。

1994 年，我国人类基因组计划（HGP）在吴旻、强伯勤、陈竺、杨焕明的倡导和推动下启动；1998 和 1999 年，分别在上海和北京成立了人类基因组南方和北方中心；1999 年 7 月，中国在国际人类基因组注册并承担人类 3 号染色体短臂一个约 30 Mb 区域的测序任务，该区域的序列信息约占人类整个基因组的 1%。我国科学家还开展了“中国人群的遗传学关系”研究，证实中国人群可分为南、北两大组，两组之间存在显著的基因型融汇现象；同时中国科学家还提出了东亚人类种群可能起源于东南亚，并且支持东亚现代智人与其他各大洲现代人群共同起源于 10 万 ~ 20 万年前“走出非洲”群体的学术观点。

随着中国经济的发展和政府对教育科研投入的增加，实验室的硬件条件（包括仪器设备）不断得到改善，逐渐接近甚至超过国外条件。近年来的高层次科研人才培养和队伍建设项目，更是引发了海外华人科学家选择回国发展的“归国潮”。我们有理由相信中国科学家在生物化学与分子生物学领域的贡献将会更加受到国际同行认可并能够引以为自豪。

(程杉丁卫)

第二章 基因与基因组

在分子水平上认识和研究基因是攻克疾病的基础。随着人类基因组计划的完成，当前的研究越来越多地在基因组水平上开展，系统地阐明基因的功能。本章以人类基因组为例主要介绍了真核生物基因及基因组的结构及特点。低等生物的基因组，包括原核生物和病毒等，在医学领域内更多地属于感染生物学、宏基因组学和微生物生态学的研究范畴，未列为本章讨论内容。

第一节 基因的概念

一、基因概念的提出

在孟德尔（Johann Gregor Mendel）定律发现之前，关于生物的遗传曾经出现过多种学说，其中最为流行的是“融合遗传”，该理论认为双亲的遗传物质在子代中像血液一样混合，可能被稀释但是不能被分离。19世纪60年代，孟德尔通过著名的豌豆杂交实验提出了生物的性状是由遗传因子控制的观点。

20世纪初期，遗传学家 Muoergen Morgen 通过果蝇的遗传实验，认识到基因存在于染色体上，并且呈线性排列，从而得出了染色体是基因载体的结论。1909年，丹麦遗传学家 Wilhelm Ludvig Johannsen 在《精密遗传学原理》一书中正式提出了“基因”的概念，并创立了基因型（genotype）和表现型（phenotype）的术语，把遗传基础和表现性状进行了比较科学的区分。随着遗传学的发展，特别是分子生物学的迅速发展，人们对基因概念的认识经历了逐步的深化。

二、基因的化学本质

1944年，Avery 通过肺炎链球菌的转化实验，首次证实了DNA可以作为遗传物质。Avery 利用从灭活致病肺炎链球菌提取的DNA转化非致病肺炎链球菌，使其获得了具有致病性的遗传性状，表明遗传物质的本质是DNA。1952年，Hershey 和 Chase 以病毒为实验模型证实了DNA是遗传物质的携带者。他们采用 ^{32}P 和 ^{35}S 分别标记噬菌体的DNA和蛋白质，然后用标记的噬菌体感染宿主细菌，发现噬菌体的DNA可进入被感染的细胞，而其蛋白质衣壳部分却留在胞外；只有进入宿主菌的DNA能够复制，产生与原序列相同的噬菌体DNA；该实验再次说明基因的化学本质为DNA。20世纪50年代以后，随着分子遗传学的出现，尤其是Watson 和 Crick 提出DNA双螺旋结构以后，人们进一步认识了基因的本质，即基因是具有遗传效应的DNA片段，并且有序排列在细胞的染色体