

供 中 医 药 类 专 业 用

普通高等教育“十一五”国家级规划教材



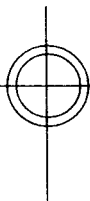
**新世纪全国高等中医药院校创新教材**

XIN SHI JI QUAN GUO GAO DENG ZHONG YI YAO YUAN XIAO  
**CHUANG XIN JIAO CAI**

# 医学分子生物学

主编 唐炳华 王继峰

中国中医药出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
新世纪全国高等中医药院校创新教材

# 医学分子生物学

(供中医药类专业用)

主 编 唐炳华 (北京中医药大学)  
王继峰 (北京中医药大学)

中国中医药出版社  
· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

医学分子生物学/唐炳华, 王继峰主编. —北京: 中国中医药出版社, 2006

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 7-80156-959-8

I. 医... II. ①唐... ②王... III. 医学: 分子生物学-中医学院-教材 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 150683 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: 64405750  
北京市燕鑫印刷有限责任公司印刷  
各地新华书店经销

开本 850 × 1168 1/16 印张 20 字数 469 千字  
2006 年 4 月第 1 版 2006 年 8 月第 2 次印刷  
书号 ISBN 7-80156-959-8/R·959 册数 3001-6000

\*

定价: 24.00 元

网址 [www.cptcm.com](http://www.cptcm.com)

如有质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线: 010 64405720

读者服务部电话: 010 64065415 010 84042153

书店网址 [csln.net/qksd/](http://csln.net/qksd/)

# 编写说明

为了促进 21 世纪高等中医药教育的改革与发展, 推动素质教育, 培养有作为的新世纪中医药人才, 全国高等中医药教材建设研究会组织编写“新世纪全国高等中医药院校创新教材”, 其中《医学分子生物学》由中国生物化学与分子生物学会中医药专业委员会组织编写, 已被列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

医学分子生物学是一门医学基础理论课, 属于生命科学的前沿学科。因此, 作为医药专业的本科生和研究生, 学好医学分子生物学非常重要。本教材承接医学院校生物化学的教学内容, 并以此为基础, 更为深入和系统地介绍分子生物学的理论、技术和应用, 尤其注重与基础医学和临床医学的结合, 为进一步学习其他专业课程和开展医学研究奠定基础。

编委会由来自 20 所医学院校的 24 位教授组成。各编委在教材中充分结合个人的科研成果和教学经验, 以使学习者对相关理论有更为深刻的理解。

全书内容涉及分子生物学基础理论、基本技术和基本应用。基础理论部分介绍蛋白质和蛋白质组学(马建吟编写)、从核酸到基因组(姬可平、施红编写)、DNA 的生物合成(文朝阳、孙丽萍编写)、RNA 的生物合成(魏敏惠编写)、蛋白质的生物合成(唐炳华、杨云编写)、基因表达调控(汪远金、张晓薇编写)、细胞通讯和信号转导(彭嘉、刘连起编写); 基本技术部分介绍核酸的提取与鉴定(柳春编写)、印迹杂交技术(郑晓珂编写)、DNA 芯片技术(赵刚编写)、核酸的体外扩增(李德淳、冯雪梅编写)、重组 DNA 技术(任颖、于赫编写); 基本应用部分介绍疾病和衰老(于英君编写)、原癌基因和抑癌基因(张丹编写)、基因诊断和基因治疗(李丽帆、谭宇蕙编写)。

本书所用专业名词主要依据《英汉·汉英生物学名词》(全国科学技术名词审定委员会), 力求统一、规范, 专业名词后注明了英文和专业符号, 书后附有专业名词索引, 便于读者查阅。需要指出的是, 由于分子生物学专业名词层出不穷, 其中有些名词尚无审定的译名, 只能使用暂译名, 或以英文列出。

本教材在编写过程中始终得到中国中医药出版社的指导, 使教材的质量得到保证。同时, 本教材在编写过程中还得到北京中医药大学及全国兄弟院校同道们的热情支持, 他们对本书的编写提出了许多宝贵意见, 在此一并致以衷心感谢。

教材建设是一项长期工作。由于内容丰富、时间仓促、编者学识水平有限，加之分子生物学发展迅速，本教材难免存在遗漏、缺憾或错讹。谨请使用本书的广大师生和科技工作者批评指正，并提出宝贵意见和建议，随时通过 [prc.no.1@tom.com](mailto:prc.no.1@tom.com) 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。

《医学分子生物学》编委会  
2006年7月

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	(1)
<b>第一节 分子生物学和医学分子生物学的研究范围</b> .....	(1)
一、核酸的分子生物学 .....	(1)
二、蛋白质的分子生物学 .....	(1)
三、信号转导的分子生物学 .....	(1)
<b>第二节 分子生物学发展简史</b> .....	(2)
一、准备和酝酿阶段 .....	(2)
二、现代分子生物学的建立和发展阶段 .....	(3)
三、初步认识生命本质并开始改造生命的深入发展阶段 .....	(3)
<b>第三节 分子生物学与其他学科及医学的关系</b> .....	(5)
一、分子生物学与其他学科及现代医学相辅相成 .....	(5)
二、分子生物学促进中医药研究 .....	(5)
<b>第二章 蛋白质和蛋白质组学</b> .....	(7)
<b>第一节 蛋白质的分子结构</b> .....	(7)
一、蛋白质的一级结构 .....	(7)
二、蛋白质的二级结构 .....	(7)
三、蛋白质的三级结构 .....	(9)
四、蛋白质的四级结构 .....	(10)
<b>第二节 蛋白质的结构和功能的关系</b> .....	(10)
一、蛋白质的一级结构和功能的关系 .....	(10)
二、蛋白质的构象和功能的关系 .....	(12)
<b>第三节 蛋白质组和蛋白质组学</b> .....	(14)
一、背景 .....	(15)
二、蛋白质组和功能蛋白质组 .....	(15)
三、蛋白质组学和医学 .....	(16)
<b>小结</b> .....	(17)
<b>第三章 从核酸到基因组</b> .....	(18)
<b>第一节 DNA 的结构</b> .....	(18)
一、DNA 的一级结构 .....	(18)
二、DNA 的二级结构 .....	(19)
三、DNA 的三级结构 .....	(21)
四、线粒体 DNA 的基本结构 .....	(23)

第二节 RNA 的结构和功能 .....	(23)
一、概述 .....	(23)
二、mRNA .....	(23)
三、tRNA .....	(24)
四、rRNA .....	(24)
五、核酶 .....	(26)
六、snRNA .....	(26)
第三节 基因和基因组 .....	(27)
一、基因的化学本质 .....	(27)
二、基因的基本结构 .....	(27)
三、病毒基因组的结构特征 .....	(28)
四、原核生物基因组的结构特征 .....	(29)
五、真核生物基因组的结构特征 .....	(30)
六、真核生物 DNA 的多态性 .....	(31)
第四节 人类基因组计划 .....	(32)
一、人类基因组作图 .....	(33)
二、功能基因组学 .....	(34)
小结 .....	(35)
<b>第四章 DNA 的生物合成 .....</b>	<b>(37)</b>
第一节 DNA 复制的基本特征 .....	(37)
一、半保留复制 .....	(37)
二、从复制起点双向复制 .....	(38)
三、半不连续复制 .....	(39)
四、复制方式 .....	(39)
第二节 原核生物 DNA 的复制 .....	(40)
一、参与 DNA 复制的酶和蛋白质 .....	(41)
二、复制过程 .....	(46)
第三节 真核生物 DNA 的复制 .....	(50)
第四节 DNA 重组 .....	(52)
一、同源重组 .....	(53)
二、位点特异性重组 .....	(55)
三、DNA 转座 .....	(55)
第五节 DNA 的损伤和修复 .....	(57)
一、DNA 损伤 .....	(58)
二、DNA 修复 .....	(61)
第六节 DNA 的逆转录合成 .....	(66)
小结 .....	(69)

<b>第五章 RNA 的生物合成</b> .....	(71)
第一节 转录的基本特征 .....	(71)
第二节 RNA 聚合酶 .....	(72)
第三节 与转录有关的调控序列 .....	(74)
一、原核生物基因的启动子 .....	(74)
二、原核生物基因的终止子 .....	(75)
三、真核生物基因的启动子 .....	(75)
四、真核生物基因的终止子 .....	(77)
第四节 原核生物 RNA 的转录和后加工 .....	(77)
一、转录起始 .....	(77)
二、转录延长 .....	(78)
三、转录终止 .....	(78)
四、转录后加工 .....	(78)
第五节 真核生物 RNA 的转录和后加工 .....	(80)
一、转录起始 .....	(80)
二、转录延长 .....	(82)
三、转录终止 .....	(82)
四、转录后加工 .....	(82)
第六节 病毒 RNA 的复制 .....	(85)
小结 .....	(87)
<b>第六章 蛋白质的生物合成</b> .....	(89)
第一节 概述 .....	(89)
第二节 参与蛋白质合成的主要物质 .....	(90)
一、mRNA 从 DNA 传递遗传信息 .....	(90)
二、tRNA 既是氨基酸转运工具又是读码器 .....	(93)
三、核糖体是蛋白质合成机器 .....	(93)
第三节 氨基酸的负载 .....	(94)
第四节 原核生物蛋白质的合成 .....	(96)
一、翻译起始 .....	(96)
二、翻译延长 .....	(97)
三、翻译终止 .....	(99)
第五节 真核生物蛋白质的合成 .....	(101)
一、翻译起始 .....	(101)
二、翻译延长 .....	(102)
三、翻译终止 .....	(103)
四、多核糖体循环 .....	(103)
第六节 蛋白质的翻译后加工 .....	(104)



4 · 医学分子生物学 · .....	
一、糖基化 .....	(104)
二、形成二硫键 .....	(105)
三、折叠和组装 .....	(105)
四、部分切除 .....	(107)
五、氨基酸修饰 .....	(107)
第七节 蛋白质的靶向转运 .....	(108)
一、蛋白质进入内质网腔 .....	(108)
二、蛋白质嵌入内质网膜 .....	(110)
三、蛋白质通过高尔基体分选 .....	(110)
四、蛋白质进入细胞核 .....	(111)
小结 .....	(112)
<b>第七章 基因表达调控</b> .....	(114)
第一节 原核生物的基因表达调控 .....	(115)
一、原核生物基因表达调控的特点 .....	(115)
二、转录水平的调控 .....	(115)
三、翻译水平的调控 .....	(120)
第二节 真核生物的基因表达调控 .....	(121)
一、真核生物基因表达调控的特点 .....	(121)
二、DNA 水平的调控 .....	(122)
三、转录水平的调控 .....	(123)
四、转录后加工水平的调控 .....	(127)
五、翻译水平的调控 .....	(127)
六、翻译后加工水平的调控 .....	(128)
小结 .....	(128)
<b>第八章 细胞通讯和信号转导</b> .....	(130)
第一节 基本原理 .....	(130)
一、细胞通讯的基本方式 .....	(130)
二、信号转导的基本机制 .....	(131)
三、信号转导的基本规律 .....	(132)
第二节 分子基础 .....	(134)
一、化学信号 .....	(134)
二、受体 .....	(135)
三、GTPase 开关蛋白 .....	(137)
四、第二信使 .....	(139)
五、蛋白激酶和蛋白磷酸酶 .....	(140)
六、信号转导蛋白衔接的分子基础——结构域 .....	(141)
第三节 主要信号转导途径 .....	(142)

一、细胞内受体介导的信号转导途径 .....	(142)
二、离子通道受体介导的信号转导途径 .....	(143)
三、G 蛋白偶联受体介导的信号转导途径 .....	(144)
四、单次跨膜受体介导的信号转导途径 .....	(146)
第四节 研究信号转导的医学意义 .....	(151)
一、信号转导与疾病 .....	(151)
二、信号转导与药物 .....	(152)
小结 .....	(152)
<b>第九章 核酸的提取与鉴定 .....</b>	<b>(154)</b>
第一节 核酸提取 .....	(154)
一、质粒 .....	(154)
二、真核生物基因组 DNA .....	(156)
三、真核生物 RNA .....	(156)
四、核酸纯度鉴定 .....	(157)
第二节 核酸凝胶电泳 .....	(158)
一、琼脂糖凝胶电泳 .....	(158)
二、聚丙烯酰胺凝胶电泳 .....	(159)
第三节 DNA 测序 .....	(159)
一、Sanger 双脱氧链终止法 .....	(160)
二、Maxam-Gilbert 化学降解法 .....	(161)
三、DNA 测序自动化 .....	(162)
小结 .....	(164)
<b>第十章 印迹杂交技术 .....</b>	<b>(165)</b>
第一节 核酸分子杂交 .....	(165)
一、DNA 变性 .....	(165)
二、DNA 复性 .....	(166)
三、核酸杂交 .....	(167)
第二节 探针与标记 .....	(168)
一、探针的基本条件 .....	(168)
二、探针的种类 .....	(168)
三、探针标记物 .....	(168)
四、探针标记 .....	(170)
五、探针纯化 .....	(172)
第三节 印迹杂交技术的基本原理 .....	(173)
一、固相支持物 .....	(173)
二、印迹方法 .....	(173)
三、印迹杂交过程 .....	(175)

6 · 医学分子生物学 · .....	
第四节 常用核酸分子杂交技术 .....	(175)
一、DNA 印迹法 .....	(175)
二、RNA 印迹法 .....	(176)
三、斑点杂交法和狭缝杂交法 .....	(176)
四、菌落杂交法和噬菌斑杂交法 .....	(176)
五、原位杂交 .....	(177)
六、等位基因特异性寡核苷酸杂交法 .....	(177)
第五节 影响杂交的因素 .....	(178)
第六节 蛋白质印迹法 .....	(179)
一、蛋白质印迹法的基本内容 .....	(180)
二、蛋白质印迹法的注意事项 .....	(180)
小结 .....	(181)
第十一章 DNA 芯片技术 .....	(183)
第一节 概述 .....	(183)
第二节 原理 .....	(184)
第三节 应用 .....	(187)
小结 .....	(189)
第十二章 核酸的体外扩增 .....	(190)
第一节 PCR 的基本原理和特点 .....	(190)
一、基本原理 .....	(190)
二、特点 .....	(192)
第二节 PCR 的体系组成和反应条件 .....	(192)
一、体系组成 .....	(193)
二、反应条件 .....	(195)
三、产物分析 .....	(196)
第三节 PCR 技术的发展 .....	(197)
小结 .....	(200)
第十三章 重组 DNA 技术 .....	(201)
第一节 重要的工具酶 .....	(202)
一、限制酶 .....	(202)
二、DNA 连接酶 .....	(205)
三、DNA 聚合酶 .....	(205)
四、修饰酶 .....	(206)
五、核酸酶 .....	(206)
第二节 载体的选择 .....	(207)
一、质粒载体 .....	(208)
二、噬菌体载体 .....	(209)

三、酵母人工染色体 .....	(213)
第三节 目的 DNA 的制备 .....	(214)
第四节 目的 DNA 与载体的体外重组 .....	(216)
第五节 外源 DNA 导入宿主细胞 .....	(218)
第六节 细胞筛选和 DNA 鉴定 .....	(220)
第七节 克隆基因的表达 .....	(222)
一、表达载体 .....	(223)
二、大肠杆菌表达系统 .....	(224)
三、酵母表达系统 .....	(225)
四、哺乳动物细胞表达系统 .....	(226)
第八节 重组 DNA 技术的应用 .....	(226)
一、构建基因文库 .....	(226)
二、基因定点诱变 .....	(228)
三、基因工程药物 .....	(231)
小结 .....	(233)
<b>第十四章 疾病和衰老 .....</b>	<b>(234)</b>
第一节 疾病的分子生物学 .....	(234)
一、单基因病 .....	(234)
二、多基因病 .....	(237)
三、糖尿病 .....	(237)
四、高血压病 .....	(242)
五、高脂蛋白血症 .....	(243)
第二节 衰老的分子生物学 .....	(244)
一、衰老的一般性问题 .....	(244)
二、衰老的分子生物学 .....	(248)
小结 .....	(253)
<b>第十五章 原癌基因和抑癌基因 .....</b>	<b>(255)</b>
第一节 原癌基因 .....	(255)
一、癌基因的发现 .....	(255)
二、癌基因的定义 .....	(256)
三、癌基因的命名 .....	(257)
四、癌基因的分类 .....	(257)
五、原癌基因的激活与癌 .....	(258)
六、几种主要的原癌基因 .....	(261)
第二节 抑癌基因 .....	(262)
一、抑癌基因的发现 .....	(262)
二、抑癌基因的定义 .....	(263)

8 · 医学分子生物学 · .....	
三、抑癌基因的分类和功能 .....	(263)
四、几种主要的抑癌基因 .....	(264)
第三节 原癌基因和抑癌基因调控细胞增殖 .....	(266)
一、原癌基因表达产物与细胞信号转导 .....	(267)
二、原癌基因和抑癌基因表达产物与细胞周期调控 .....	(268)
第四节 肿瘤发生与多基因协同作用 .....	(271)
小结 .....	(273)
<b>第十六章 基因诊断和基因治疗 .....</b>	<b>(274)</b>
第一节 基因诊断 .....	(274)
一、基因诊断的特点 .....	(274)
二、基因诊断的内容和技术 .....	(275)
三、遗传病的基因诊断 .....	(276)
四、肿瘤的基因诊断 .....	(278)
五、感染性疾病的基因诊断 .....	(279)
六、基因诊断在法医学上的应用 .....	(279)
第二节 基因治疗 .....	(280)
一、基因治疗的基本条件 .....	(280)
二、基因治疗的主要策略 .....	(280)
三、基因治疗的基本程序 .....	(284)
四、基因治疗的应用 .....	(286)
五、基因治疗存在的问题和展望 .....	(287)
小结 .....	(287)
<b>附录一：名词索引 .....</b>	<b>(289)</b>
<b>附录二：参考书目 .....</b>	<b>(303)</b>

# 第一章

# 绪论

分子生物学 (molecular biology) 是在分子水平研究生命现象、生命本质、生命活动及其规律的一门生命学科, 是生物学的一个分支。它以核酸和蛋白质等生物大分子为对象, 研究其结构及在遗传信息和代谢信息传递中的作用, 是生命科学目前发展最快、并与其他学科广泛交叉和渗透的前沿学科。分子生物学的发展为人类认识生命带来了新的机会, 也为人类利用和改造世界开创了广阔前景。

## 第一节 分子生物学和医学分子生物学的研究范围

分子生物学建立伊始, 有两支主要研究队伍: 一支队伍以化学家和物理学家为主, 着重研究生物大分子的结构, 特别是蛋白质的构象, 称为构象学派; 另一支队伍以生物学家为主, 着重研究生物信息的复制和传递, 称为信息学派。现代分子生物学的形成源于两个学派研究内容的汇合及与其他学科的融合, 其研究内容包括以下几个方面。

### 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, 研究内容包括核酸和基因组的结构, 遗传信息的复制、转录和翻译, 基因的鉴定、改造、调控及相关基因工程技术的发展和应⤵用等。中心法则是核酸分子生物学理论体系的核心。基因组学的建立使核酸的分子生物学成为了生命科学领域的领头学科。

### 二、蛋白质的分子生物学

蛋白质的分子生物学研究操纵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得多, 但是研究蛋白质的难度大, 因而与核酸相比, 蛋白质分子生物学的发展较慢。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

细胞信号转导的分子生物学研究细胞内部、细胞之间信息传递的分子基础。生物体每一个细胞的分裂和分化及其他活动均依赖外环境的各种信号。这些信号直接或间接刺激细胞,

使其做出应答,表现为一系列的生物化学变化,例如蛋白质构象的改变、蛋白质分子磷酸化和去磷酸化平衡的改变、蛋白质与蛋白质相互作用的改变等,以适应内外环境的需要。信号转导研究的目标是阐明这些变化的分子机制,阐明各种信号转导途径及信号转导分子的作用和调节方式,认识各转导途径之间的网络控制系统。信号转导的研究在理论方面和技术方面与核酸和蛋白质的分子生物学联系密切,是分子生物学目前发展最迅速的领域之一。

医学分子生物学是分子生物学的一个重要分支。它与基础医学、临床医学密切结合,研究生物大分子的结构、功能及其相互作用与疾病发生发展的关系。人体各种病理过程的发生发展大都与一种或多种基因有关,同时也涉及到细胞通讯和信号转导。因此,医学分子生物学主要研究人体生长发育和衰老死亡的分子基础、人体神经体液系统的调控机制、基因结构及表达异常与人体各种病理状态之间的关系。分子生物学的发展极大地促进了基础医学和临床医学的发展,有效地推动了疾病的诊断、治疗和预防方法的建立,促进了健康理念的发展。

## 第二节 分子生物学发展简史

分子生物学的发展大致可以分为三个阶段。

### 一、准备和酝酿阶段

19世纪后期到20世纪50年代初,是现代分子生物学诞生前的准备和酝酿阶段。这一阶段在认识生命本质方面有两个重大突破。

#### (一) 确定了蛋白质是生命现象的物质基础

19世纪末,Buchner兄弟证明酵母的无细胞提取液能使糖发酵产生酒精,第一次提出酶是生物催化剂。到20世纪40年代,科学家陆续分离提取并结晶了一些酶,证明酶的本质是蛋白质,发现酶和蛋白质与物质代谢、能量代谢、消化、呼吸、运动等许多生命现象都有联系。在此期间,对蛋白质结构的认识也有了较大的发展。40年代末,Sanger创立了二硝基氟苯法,Edman发展了异硫氰酸苯酯法,这些方法均用于分析肽链N端氨基酸;1953年,Sanger和Thompson完成了第一个蛋白质分子——胰岛素A链和B链的序列分析。此外,X射线衍射技术的发展促进了对蛋白质空间结构的认识。

#### (二) 确定了DNA是生物遗传的物质基础

虽然早在100多年前Miescher就分离出核素,但当时并未引起重视。20世纪30年代进一步阐明核酸包括DNA和RNA两类,均由核苷酸组成,但当时认为DNA的结构只是“四核苷酸”单位的重复,不可能携带遗传信息,蛋白质更有可能是遗传信息的携带者。1944年,Avery等证明了肺炎球菌转化因子是DNA;1952年,Hershey和Chase用大肠杆菌T2噬菌体感染实验进一步证明了DNA是遗传物质。在结构方面,Chargaff于1953年提出了关于

DNA 碱基组成的 Chargaff 规则, 为研究 DNA 结构奠定了基础。

## 二、现代分子生物学的建立和发展阶段

1953 年, Watson 和 Crick 提出 DNA 双螺旋结构模型, 成为建立现代分子生物学的里程碑, 开创了建立和发展分子遗传学基本理论的黄金时代。他们进一步提出的碱基互补原则、核酸合成和遗传信息传递理论为认识核酸与蛋白质的关系及其生命意义打下了最重要的基础。在此期间的主要进展包括:

### (一) 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 复制的可能模型; 1956 年, Kornberg 发现了 DNA 聚合酶; 1958 年, Meselson 和 Stahl 用同位素标记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; 20 世纪 70 年代初, DNA 拓扑异构酶得到鉴定, 对真核生物 DNA 聚合酶的研究也有了实质性进展。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, RNA 作为遗传信息表达中介的假说被提出。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 的合成机制被逐步阐明。

20 世纪 50 年代初, 蛋白质合成机制的研究取得突破, Zamecnik 等发现核糖体是细胞内合成蛋白质的部位; 1957 年, Hoagland、Zamecnik 和 Stephenson 等分离出 tRNA, 并对它们在蛋白质合成过程中转运氨基酸的功能提出了假设; 1961 年, Brenner 和 Gross 等观察到了在蛋白质合成过程中 mRNA 与核糖体的结合; 尤其令人鼓舞的是在 60 年代, Nirenberg、Holley 和 Khorana 等几组科学家破译遗传密码, 从而阐明了蛋白质合成的基本过程。

上述重要发现共同建立了以中心法则为基础的分子遗传学基本理论体系。1970 年, Temin 和 Baltimore 同时发现逆转录酶, 进一步补充和完善了中心法则。

### (二) 对蛋白质结构和功能的进一步认识

1956 年 ~ 1958 年, Anfinsen 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; 1958 年, Ingram 证明镰状细胞病的血红蛋白和正常血红蛋白仅有一个氨基酸不同, 使人们对蛋白质一级结构决定功能的意义有了深刻的认识; 20 世纪 60 年代, 血红蛋白、核糖核酸酶 A 等蛋白质的一级结构相继阐明; 1965 年, 中国科学家人工合成牛胰岛素, 并在 1973 年测定其空间结构, 为阐明蛋白质的结构规律做出了重要贡献。

## 三、初步认识生命本质并开始改造生命的深入发展阶段

20 世纪 70 年代后, 基因工程技术的建立成为新的里程碑, 标志着新时期的开始。

### (一) 基因工程技术的建立

分子生物学理论和技术的发展使得基因工程技术的建立成为必然。1970 年, Yuan 和



Smith 等发现限制酶；1972 年，Berg 等在细菌中合成真核生物蛋白质，打破了种属界限；1977 年，Boyer 等在大肠杆菌中合成生长激素释放抑制因子；1979 年，美国基因技术公司在大肠杆菌中合成人胰岛素。基因工程产品作为当今农业和医药业发展的重要方向，将对工农业和医学发展做出贡献。

基因敲除和转基因技术的成功是基因工程技术发展的结果。1982 年，Palmiter 等将人类生长激素基因导入小鼠受精卵内，培育得到“巨鼠”，激起了人们对创造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，转基因玉米和大豆作为农作物已经大规模种植，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在医学领域发展的一个重要方面。1990 年，美国研究人员向一腺苷脱氨酶基因缺陷女孩体内导入重组腺苷脱氨酶基因，获得成功。1992 年，我国用导入人凝血因子 IX 基因的方法治疗血友病 B 获得成功。

## （二）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的结构和功能。分析一种生物基因组核酸的全序列对理解该生物的遗传信息及其功能有着极大的意义。1977 年，Sanger 分析了  $\Phi$ X174 噬菌体 DNA 全部 5 386nt (nt, 单链核酸长度单位) 的序列；迄今，一些病毒、原核生物和真核生物的基因组已经陆续测序。1990 年，人类基因组计划开始实施，并在 2003 年完成全部测序工作。

## （三）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生物基因表达调控的一些规律。1977 年，SV40 病毒和腺病毒基因编码序列不连续性的发现揭开了认识真核生物基因组结构和表达调控的序幕。80~90 年代，真核生物基因的调控序列和调控蛋白被揭示，人们逐步认识到核酸与蛋白质之间的分子识别与相互作用是基因表达调控的根本所在。

## （四）信号转导机制研究的深入

对细胞信号转导机制的研究可以追溯至 20 世纪 50 年代。1957 年 cAMP 的发现和 1965 年第二信使学说的提出是人们认识受体介导信号转导的一个里程碑。1977 年，Ross 等证实 G 蛋白的存在，深化了对 G 蛋白信号转导途径的认识。之后，癌基因和抑癌基因的发现、蛋白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受体蛋白结构和功能的探索等，使信号转导机制的研究得到进一步发展。

以上简要回顾了分子生物学的发展史。可以看到，在近半个世纪中，分子生物学是生命科学领域发展最为迅速的一个前沿学科，推动着整个生命科学的发展。