

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供中药学、药用植物学、中药资源学、中药鉴定学等专业使用

本草基因组学

主编 陈士林

科学出版社

北京

内 容 简 介

本草基因组学是从组学水平研究中药及其与人体相互作用的一门新兴学科。本书在前版《本草基因组学》专著的基础上,对近十年来本草基因组学研究进行了细致的梳理和总结,并对学科发展与未来的研究思路 and 方向进行了探讨,为传统中药与现代生命科学的结合提供了学科支撑。本书上篇包括绪论、结构基因组学、功能基因组学、表观基因组学和宏基因组学等,下篇包括药用模式生物、中药合成生物学、基因组辅助育种、中药分子鉴定、中药体内过程组学研究、关键实验技术和生物信息学及数据库等内容。

本书适用于高等院校中医药相关专业本科和研究生课程使用,也可作为教师的教学和科研参考书。

图书在版编目(CIP)数据

本草基因组学 / 陈士林主编. —北京: 科学出版社, 2018.8

普通高等教育“十三五”规划教材 全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-03-058430-4

I. ①本… II. ①陈… III. ①中草药-基因组-高等学校-教材
IV. ①R284

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第174634号

责任编辑: 刘 亚 曹丽英 / 责任校对: 张凤琴

责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 黄华斌

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京虎彩文化传播有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年8月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018年9月第二次印刷 印张: 23 1/4

字数: 554 000

定价: 99.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《本草基因组学》编委会

- 总编审 周宏灏（中南大学）
- 顾 问 肖培根 胡之璧 周宏灏 刘昌孝 张伯礼
吴以岭 杨宝峰 王广基
- 主 编 陈士林（中国中医科学院中药研究所）
- 副主编 孙 超（北京协和医学院）
宋经元（北京协和医学院）
徐 江（中国中医科学院中药研究所）
徐宏喜（上海中医药大学）
王 平（湖北中医药大学）
张 伟（中南大学）
- 编 委（以姓氏拼音为序）
- 曹 晖（暨南大学）
陈万生（中国人民解放军第二军医大学）
程显好（鲁东大学）
代云桃（中国中医科学院中药研究所）
董林林（中国中医科学院中药研究所）
段礼新（广州中医药大学）
郝海平（中国药科大学）
何 柳（北京协和医学院药用植物研究所）
胡灏禹（中国中医科学院中药研究所）
开国银（浙江中医药大学）
乐 亮（中国中医科学院中药研究所）
李 滢（北京协和医学院药用植物研究所）
李 正（天津中医药大学）
李西文（中国中医科学院中药研究所）
廖保生（中国中医科学院中药研究所）
刘 霞（武汉理工大学）

刘春生（北京中医药大学）
刘志国（武汉轻工大学）
卢善发（北京协和医学院药用植物研究所）
罗红梅（北京协和医学院药用植物研究所）
彭 成（成都中医药大学）
王彩霞（中国中医科学院中药研究所）
王建华（山东农业大学）
王丽芝（天津中医药大学）
王艳芳（吉林农业大学）
王一涛（澳门大学）
肖水明（中国中医科学院中药研究所）
徐福荣（云南中医药大学）
徐志超（北京协和医学院药用植物研究所）
杨大坚（中国科学院重庆分院）
姚 辉（北京协和医学院药用植物研究所）
张 栋（中国中医科学院中药研究所）
张永萍（贵阳中医学院）

编 者 高继海 韩建萍 王 喆 胡鸢雷 李 轩 刘义飞
漆小泉 宋振巧 师玉华 谭何新 谭红胜 向 丽
肖友利 徐 燃 吴 斌 吴 杰 吴问广 郑夏生

前 言

中医学不仅是中华民族优秀传统文化的重要组成部分和杰出代表，也凝聚着我们先辈深邃的哲学智慧，反映了中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验，是我国人民与疾病长期斗争过程中积累起来的宝贵财富，为中华民族的繁衍生息和人类生命健康做出了巨大贡献。近代以来随着化学和医药工业的发展，中药现代化发展取得许多突出成就。中国中医科学院中药研究所屠呦呦研究员的团队从黄花蒿中分离纯化出具有良好抗疟疾活性的青蒿素，屠呦呦教授因此获得 2015 年诺贝尔生理学或医学奖，成为中药现代化进程中的里程碑性事件。

进入 21 世纪以来，现代医药工业面临着资源浪费与枯竭、环境污染与破坏等世界性难题，实现中药可持续性开发和利用成为中药现代化发展的首要问题。生命科学领域涌现出的前沿技术和创新性研究策略为古老的中药学注入了新鲜的血液，大量新概念、新思路、新问题的提出和探索也使中药研究焕发了新的青春，回归中药的生物学研究成为推动中医学实现跨越式发展的原动力。基因和基因组是现代生命科学研究的中枢，2015 年作者在 *Science* 增刊发表文章《本草基因组学解读传统药物的生物学机制》，首次提出在获取基因组和基因遗传信息的基础上，通过对基因功能的研究和开发来解决中药研究中面临的一系列难题。其中包括建立用于次生代谢产物生物合成及其调控研究的药用模式生物体系，通过合成生物学生产重要的天然药物或新药原料，利用基因组辅助育种培育中草药优良品种，开发用于鉴别中药材混伪品的分子标记，揭示药材道地性的生物学本质，建立中药基因数据库，保护珍贵的药用植物基因资源，以及研究人类基因组遗传多态性和肠道微生物的多样性对中药体内代谢和药效的影响等。

《本草基因组学》专著于 2016 年出版，受到相关学术界和大专院校的广泛关注。目前本草基因组学已被北京协和医学院、湖北中医药大学、吉林农业大学、上海中医药大学、武汉理工大学、成都中医药大学、云南中医药大学等一批大专院校列为中医药专业研究生或本科生专业课程。作者在广泛听取专家和读者的建议和意见的基础上对第一版进行了修订，并按教材进行了修改。新版对近期发表的研究案例和前沿动态进行了跟进，在原有基础上加强了概念性和理论性的介绍，以求更全面、完整地阐释本草基因组学的产生、发展和前景，同时为读者和学生搭建更扎实的理论基础和知识体系。本书第一章至第十章为基础篇，第十一章至第十七章为应用篇。基础篇包括绪论、结构基因组学、功能基因组学、表观基因组学和宏基因组学，论述了本草基因组学的核心研究内容。应用篇包括药用模式

生物、中药合成生物学、基因组辅助育种、中药分子鉴定、中药体内过程组学研究、关键实验技术和生物信息学及数据库等内容，重点论述了本草基因组学的主要应用，介绍本草基因组研究的关键实验技术、生物信息学方法及可查询的相关数据库。

感谢科学出版社在本书出版过程中付出的辛苦努力。感谢陈士林、孙超、徐江和宋经元在本书内容和章节中的构思，感谢徐宏喜、王平、陈万生、曹晖、彭成等编委的书稿设计，感谢所有编写人员在成稿和修改过程中付出的辛苦劳动，感谢章节的主要负责人：第一章陈士林、孙超、宋经元，第二章徐江、陈士林，第三章徐江、陈士林、郑夏生，第四章徐江、李西文、郑夏生，第五章罗红梅、徐燃、向丽，第六章何柳、乐亮，第七章段礼新、代云桃，第八章孙超、徐志超，第九章罗红梅、卢善发、吴斌，第十章董林林、韩建萍，第十一章徐江、孙超、陈士林，第十二章孙超、王彩霞，第十三章宋经元、董林林，第十四章姚辉、李西文，第十五章肖水明、张伟、郝海平，第十六章徐江、张栋、胡灏禹和第十七章李滢等付出的艰辛和汗水。感谢周宏灏、肖培根、胡之璧、张伯礼、刘昌孝、吴以岭、杨宝峰、王广基等院士的指导帮助，感谢漆小泉、陈之端、杨秀伟、朱平等著名专家学者对本书的指导和建议，限于我们的经验和能力，书中难免存在错误和不足之处，敬请广大读者提出批评和建议，以利再版时改进。

作者

2018年6月

目 录

前言

上 篇

第一章 绪论·····	2	第五章 功能基因组学——药用生物 转录组研究·····	64
第一节 本草基因组学的产生和 发展·····	3	第一节 转录组研究策略·····	64
第二节 本草基因组学研究内容···	10	第二节 药用植物转录组·····	70
第三节 本草基因组学的应用···	13	第三节 药用动物转录组·····	82
参考文献·····	15	第四节 药用真菌转录组·····	83
第二章 结构基因组学研究策略·····	18	参考文献·····	87
第一节 核基因组研究策略·····	19	第六章 功能基因组学——药用生物 蛋白质组研究·····	91
第二节 叶绿体基因组研究 策略·····	22	第一节 药用植物蛋白质组·····	91
第三节 线粒体基因组研究 策略·····	24	第二节 药用动物蛋白质组·····	97
参考文献·····	27	参考文献·····	100
第三章 药用生物核基因组·····	28	第七章 功能基因组学——药用植物 代谢组研究·····	102
第一节 人参基因组·····	28	第一节 药用植物代谢组研究 策略·····	103
第二节 灵芝基因组·····	30	第二节 基于代谢组学的中药鉴定 和质量评价·····	107
第三节 丹参基因组·····	35	第三节 基于代谢组学的天然产物 合成研究·····	114
第四节 长春花基因组·····	38	参考文献·····	119
第五节 铁皮石斛基因组·····	39	第八章 功能基因组学——天然产物 生物合成途径解析·····	121
参考文献·····	47	第一节 天然产物生物合成途径 研究策略·····	122
第四章 药用生物细胞器基因组·····	49		
第一节 药用植物叶绿体基因组···	49		
第二节 药用生物线粒体基因组···	54		
参考文献·····	61		

第二节 萜类生物合成途径	126	第十章 药用生物宏基因组学.....	175
第三节 生物碱类生物合成途径	134	第一节 药用生物宏基因组学研究	
第四节 黄酮类生物合成途径	141	策略	175
参考文献	145	第二节 药用植物根际微生物宏	
第九章 表观基因组学.....	151	基因组	180
第一节 表观基因组研究策略	151	第三节 药用植物内生菌宏	
第二节 非编码 RNA	157	基因组	190
第三节 DNA 甲基化	164	参考文献	193
参考文献	170		

下 篇

第十一章 药用模式生物研究.....	196	第二节 超级条形码鉴定	290
第一节 药用模式生物研究策略	197	第三节 其他分子鉴定技术	293
第二节 药用模式真菌——灵芝	203	参考文献	297
第三节 药用模式植物——丹参	210	第十五章 药物体内过程组学研究.....	300
参考文献	221	第一节 中药药物基因组学	300
第十二章 中药合成生物学研究.....	228	第二节 中药肠道宏基因组学	307
第一节 中药合成生物学体系		第三节 中药药物蛋白质组学	314
创建	229	第四节 中药药物代谢组学	319
第二节 中药合成生物学体系优化		参考文献	322
策略	232	第十六章 本草基因组学关键实验	
第三节 萜类合成生物学	238	技术.....	329
第四节 生物碱合成生物学	242	第一节 结构基因组学关键技术	329
第五节 黄酮合成生物学	247	第二节 基因功能研究关键技术	335
参考文献	251	第三节 蛋白质组学关键技术	337
第十三章 药用植物分子育种研究.....	257	第四节 代谢组学关键技术	340
第一节 药用植物分子育种原理与		第五节 合成生物学关键技术	342
方法	257	参考文献	344
第二节 优质高产药用植物分子		第十七章 生物信息学及数据库.....	347
育种	261	第一节 生物信息学编程基础	348
第三节 抗逆药用植物分子育种	268	第二节 生物信息学常用分析	
参考文献	272	方法	349
第十四章 中药分子鉴定.....	275	第三节 基因组相关数据库	353
第一节 DNA 条形码鉴定	275	参考文献	360
核心参考文献.....	362		
主要名词中英文对照表.....	364		

上 篇

第一章 绪 论

中药学（古称本草学）是中华文明的重要组成部分，《神农本草经》、《本草纲目》等是中药学研究的杰出代表成果。中华文明赋予中药学强大的包容并蓄能力，使其不断吸收和融合先进的科学技术而持续向前发展。我国屠呦呦研究员因从传统草药青蒿（黄花蒿）中分离纯化得到了具有良好抗疟疾活性的青蒿素，获得了2015年诺贝尔生理学或医学奖，成为中药学与现代科学研究相互融合的成功案例。

基因组学被称为现代生命科学研究皇冠上的明珠，已成为各生命科学分支共同的基础。测序技术是基因组学研究的重要支撑，高通量测序技术的兴起和快速发展使得测序成本大幅度降低，测序时间极大缩短，基因组学研究对象也产生明显变化，不再局限于少数模式生物，非模式生物的基因组学研究呈现爆炸式增长。在测序技术进步和基因组学研究策略重大变革的双重驱动下，本草基因组学这门学科应运而生。

从狭义上讲，本草基因组学是利用组学技术研究中药基原物种的遗传信息及其调控网络的一门学科。从广义上讲，本草基因组学是从组学水平研究中药及其与人体的相互作用，进而阐明中药防治人类疾病分子机制的一门前沿学科。广义的本草基因组学研究范围从对药用生物本身的组学研究，扩展到了动物和人在使用中药后，体内过程变化的组学研究。例如，从基因组水平研究人的基因序列多态性与药物效应多样性之间的关系，研究基因及

Chinese "mushroom of immortality" genome mapped

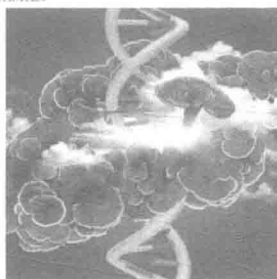
Comment

By Dan Vergano 10:5
TODAY

Updated 2014-06-26 6:51
PM

A medical mushroom has joined the modern age, added to the ranks of gene-mapped organisms.

Used in Chinese medicine for centuries, the *Lingzhi* "mushroom of immortality" or *Ganoderma lucidum*, has "antitumour, antihypertensive, antiviral and immunomodulatory," properties, notes the *Nature Communications* study led by Shilin Chen of



彩图请扫码

图 1-1 《今日美国》报道：“揭秘中国‘仙草’基因组”

其突变体导致药物作用效应差异的机制；从蛋白质组学角度研究中药作用靶点，特别是中药复方的多靶点效应，为中药配伍提供科学依据，指导药物开发及合理用药，为实现个体化精准医疗提供重要信息和技术保障。本草基因组学研究已获得国内外的广泛关注，如《今日美国》（*USA TODAY*）以“揭秘中国‘仙草’基因组”为题，对灵芝基因组研究进行了报道（图 1-1）。本草基因组学在传统中药与现代生命科学之间架起一座沟通的桥梁，将前沿组学技术引入中药研究，从而加速中药现代化进程。

第一节 本草基因组学的产生和发展

本草基因组学是中药学与基因组学的交叉学科，经过近十年的快速发展，通过不断夯实研究基础，持续吸收和丰富研究内容，目前已经成为涵盖药用生物多组学研究和中药与人体相互作用多组学研究的综合性学科，并广泛应用于中药合成生物学、中药分子鉴定和药用植物分子育种等领域，取得了令人瞩目的研究成果。

一、本草基因组学的产生

测序技术和其他组学技术的发展是基因组学研究发展的直接推动力。1976年前后，Sanger等发明了双脱氧链终止法测序技术，成为第一代DNA测序技术，也被称为Sanger测序技术。Sanger等（1978）完成首个物种全基因组测序，即大小为5836bp的噬菌体 ϕ X174基因组。此后近30年，测序技术的原理一直未出现突破性进展，高昂的测序费用和较低的测序效率使全基因组测序研究只能通过多国家多实验室的合作来完成，期间仅完成了人、果蝇、拟南芥和水稻等少数动植物基因组的测序和组装。2005年，罗氏454公司推出了第一台基于大规模平行测序原理的高通量测序仪，此后Illumina公司也推出了高通量测序平台，并迅速占据市场的主流。高通量测序技术的出现使测序成本急剧下降，测序时间大幅缩短，为本草基因组学的学科形成奠定了技术基础。

2009年陈士林团队提出本草基因组计划，即针对具有重大经济价值和典型次生代谢途径的药用植物进行结构基因组学和功能基因组学研究。该计划的结构基因组研究策略包括测序物种的筛选原则，待测物种基因组预分析，测序平台的选择，遗传图谱和物理图谱的绘制，全基因组的组装及生物信息学分析；功能基因组研究策略包括模式药用植物突变体库的建立和基因功能研究，药用植物有效成分的合成及其调控研究，药用植物抗病抗逆等优良性状的遗传机制研究及优良品种选育。该计划中提到的研究方向和研究策略构成了本草基因组学的主体内容。

Chen等（2012）应用光学图谱和新一代测序技术，完成了染色体水平的灵芝基因组精细图绘制，研究以“Featured image”形式发表在*Nature Communications*杂志，这是本草基因组计划提出以来取得的第一个重大研究进展。灵芝基因组大小约43.3Mb，由13条染色体组成，预测编码16 113个基因（图 1-2）。灵芝基因组精细图的公布为进一步开展灵芝功能基因组学研究奠定了基础，并推动灵芝成为研究三萜合成与调控的模式真菌。

在分子育种领域，Graham等（2010）在*Science*上发表论文，通过对黄花蒿转录组进行深度测序，发掘可用于快速育种的分子标记，构建高密度遗传图谱。结合14个影响青蒿

素含量的表型数据,发现4个与青蒿素含量相关的数量性状位点(QTL),该研究对于通过分子育种快速获得高青蒿素含量的黄花蒿具有重要意义(图1-3)。

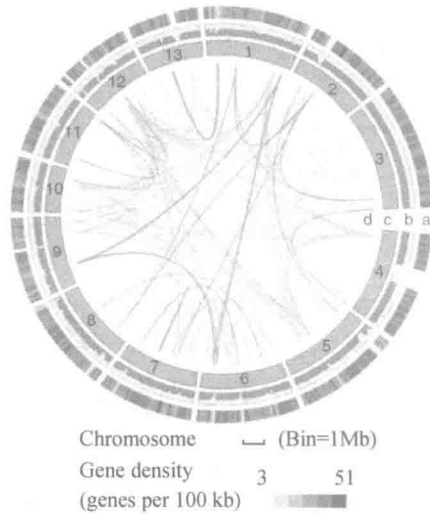
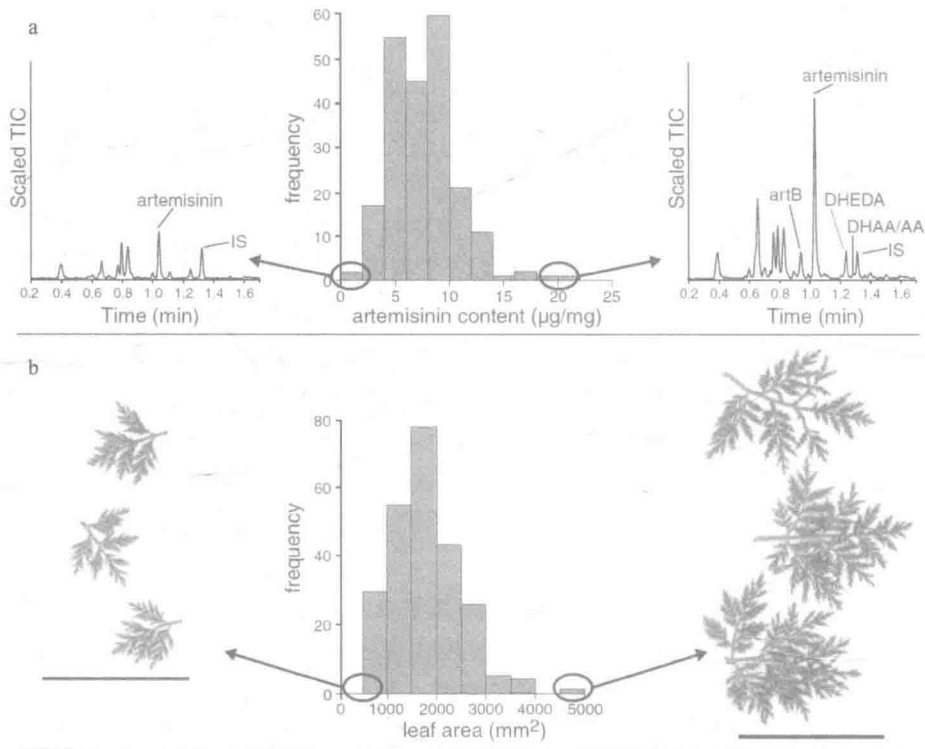


图1-2 灵芝基因组结构信息 (Chen et al. 2012)

a. 灵芝的GC含量; b. 灵芝的基因密度; c. 灵芝的染色体组成; d. 灵芝的基因组重复区域



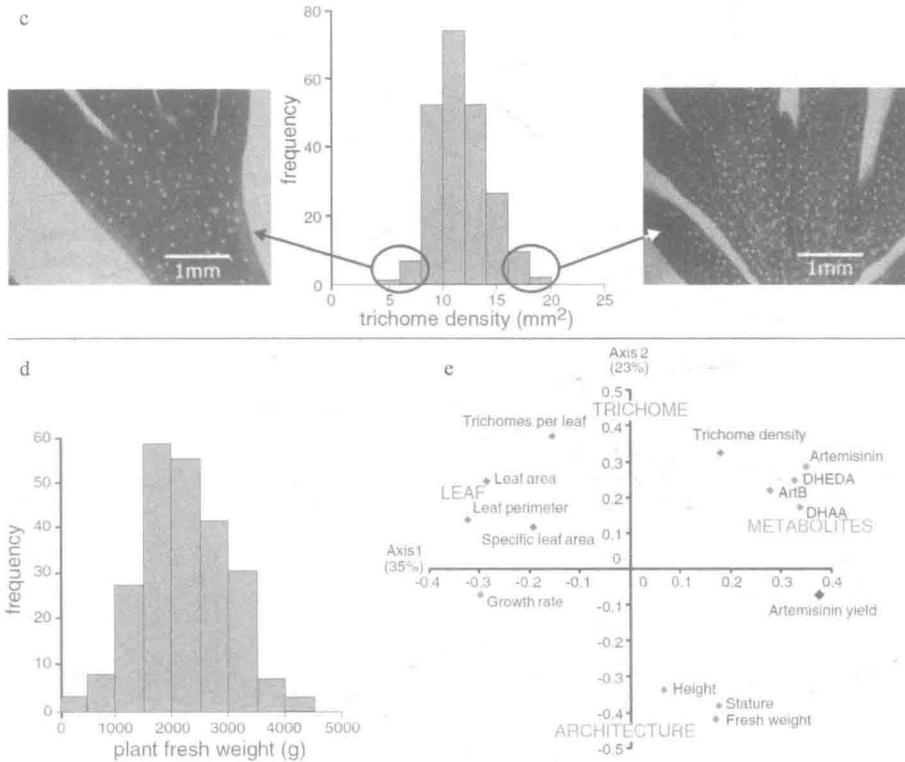


图 1-3 黄花蒿表型的变异 (Graham et al. 2010)

次生代谢途径的解析与合成生物学研究领域也取得了重大研究进展。丹参既是重要的大宗药材也是多种中成药的主要组分,对心血管疾病具有良好治疗效果,丹参酮是其主要有效成分之一。自从丹参酮的骨架合成酶—柯巴基焦磷酸合酶(CPS)被鉴定以来(Gao et al. 2009),相继鉴定出多个参与丹参酮骨架修饰的细胞色素P450。例如,Zhou等(2012)在JACS上发表论文,通过对酿酒酵母中甲羟戊酸途径(MVA途径)的改造和导入CPS和贝壳杉烯合酶(KS)的融合蛋白,成功地在酿酒酵母中合成出高达488mg/L的次丹参酮二烯,在此研究基础上,Guo等(2013)在PNAS上发表论文,报道了参与丹参酮合成的细胞色素P450羟化酶CYP76AH1。研究者通过比较转录组分析找到14个可能参与丹参酮合成的候选细胞色素P450,然后在酿酒酵母中进行异源表达和酶活性检测,发现CYP76AH1能够催化次丹参酮二烯转化为铁锈醇。Keasling研究团队(Paddon et al. 2013)在青蒿素的合成生物学方面进行了一系列开创性的工作,2013年Paddon等在Nature上发表论文,将青蒿素生物合成途径引入酿酒酵母,并通过底盘系统的基因组进行改造,使代谢流最大限度地流向外源青蒿素合成途径,使其产量最大化。经过十余年的努力,该团队可以在酿酒酵母中合成产量高达25g/L的青蒿素前体——青蒿酸(图1-4)。该工作被认为是利用合成生物学生产植物来源天然产物研究领域的里程碑,相关公司已启动青蒿素生物合成的工业化生产。

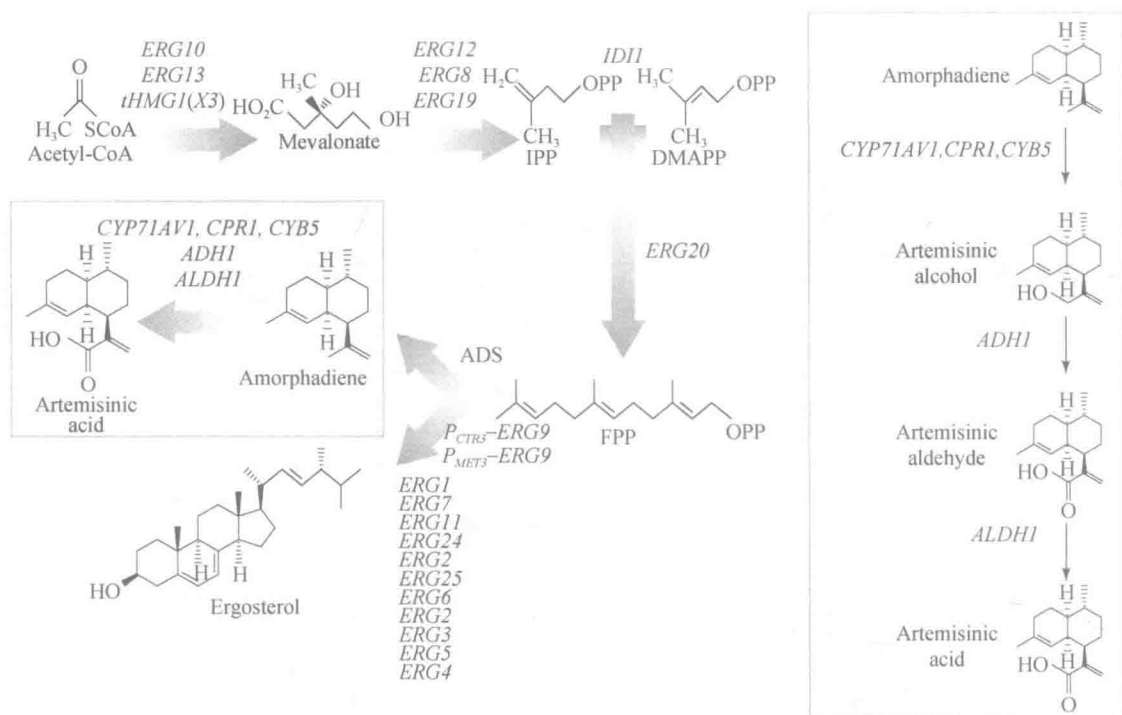


图 1-4 酵母菌株产青蒿酸的示意图 (Paddon et al. 2013)

二、本草基因组学的发展

Chen 等 (2015) 撰文“本草基因组解读传统药物的生物学机制”，提出本草基因组学为药用模式生物、道地药材研究、基因组辅助育种、中药合成生物学、DNA 鉴定、基因数据库构建等提供理论基础和技术支撑。近年来第三代单分子测序等新技术的出现，使组学技术在中药研究中得到日益广泛的应用。为了顺应中药组学研究的发展趋势，2016 年科学出版社发行了陈士林团队编著的《本草基因组学——中药组学的发展与未来》。2018 年《中国科学：生命科学》组织“本草基因组学”专辑，集中展示了本草基因组学研究的最新进展。

一些重要药用植物，如丹参、人参、三七、铁皮石斛等基因组相继发表，并在国内外产生重要影响。例如，美国基因组网站对中国学者发布的人参基因组研究 (Xu et al. 2017) 进行了报道。该研究利用二代测序技术对人参全基因组进行测序，组装得到 3.43Gb 的人参基因组图谱。人参基因组含有 62% 以上的重复序列，编码 42 006 个基因。基于 DESI-MS 获得了人参根部横切面人参皂苷的空间分布图像，表明人参根部人参皂苷分布不均一，推测次生代谢物不均匀分布与植物的防御机制及人参皂苷生物合成基因的表达差异有关 (图 1-5)。

2015 年，抗癌药物鬼臼毒素的生物合成研究取得重大进展。Lau 等 (2015) 在 *Science* 上发表论文，在受伤的桃儿七中发现一些基因能产生鬼臼毒素的前体——去氧鬼臼毒素。该团队将待选的 29 种基因转入本氏烟 (*Nicotiana benthamiana*) 进行筛选，发现其中的两个酶能将去氧鬼臼毒素转化成依托泊苷苷元，与依托泊苷相比仅少一个二糖基。同时该苷

元是更好的依托泊苷前体，与鬼臼毒素相比需要更少的步骤就可以半合成得到依托泊苷。加上之前已知的4种酶，研究人员构建了完整的依托泊苷元生物合成途径，并得到了可以生成依托泊苷元的本氏烟植株（图1-6）。

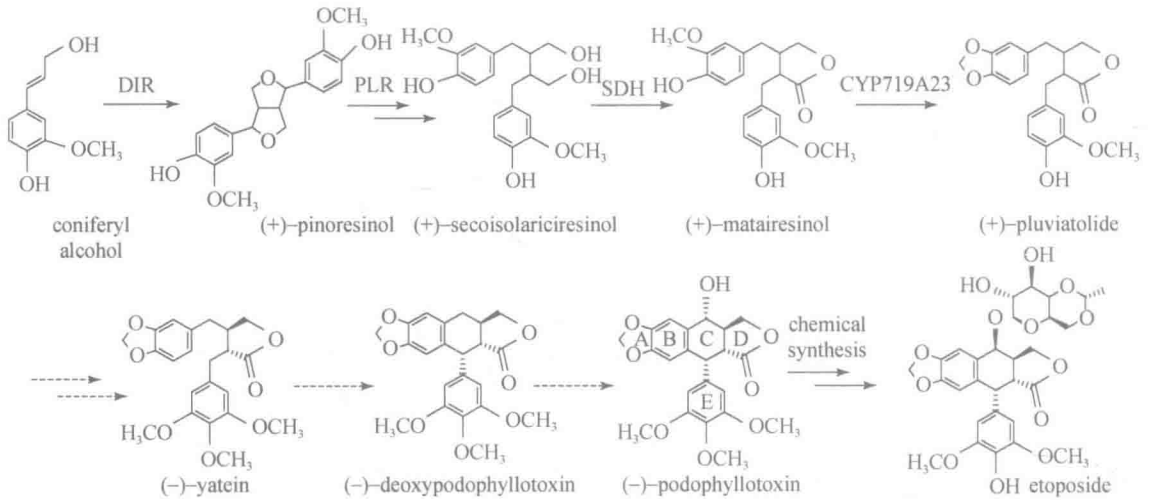


图 1-6 鬼臼毒素的合成生物学研究 (Lau et al. 2015)

2016年, Amamoto等(2016)在PNAS上发表论文,将质谱成像技术和单细胞质谱代谢组学技术应用于长春花的萜类吲哚生物碱合成研究。通过质谱成像技术发现单萜成分主要定位在表皮细胞中,而多种萜类生物碱主要定位在异型细胞和乳管细胞中(图1-7)。通

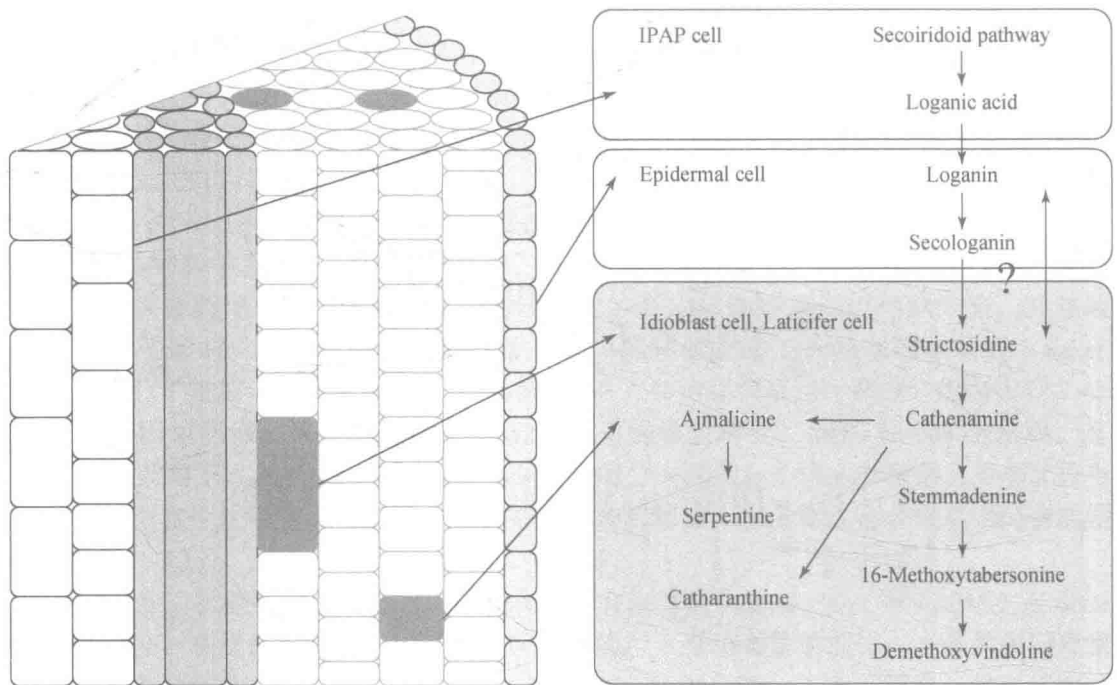


图 1-7 质谱成像与单细胞质谱分析揭示萜类吲哚生物碱在长春花叶中的合成部位

(Amamoto et al. 2016)