



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材 • 供药学类专业用

药学分⼦生物学

第3版

主编 史济平



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供药学类专业用

药學分子生物学

第 3 版

主 编 史济平

编 者 (以姓氏笔画为序)

史济平 (复旦大学药学院)

宋大新 (复旦大学生命科学院)

杨渝珍 (华中科技大学同济医学院)

张景海 (沈阳药科大学)

陈建华 (中国药科大学)

崔景荣 (北京大学药学院)

楼 滨 (复旦大学药学院)

秘 书 董继斌 (复旦大学药学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药学生物学/史济平主编.—3 版.—北京:人民卫生出版社,2007.7

ISBN 978-7-117-08925-8

I. 药… II. 史… III. 药理学-分子生物学-高等学校-教材 IV. R915

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 100835 号

本书本印次封底贴有防伪标。请予识别。

平花史 编 主

(药生画学月教以) 青 编

(药生药生大旦夏) 平花史

(药生药生大旦夏) 薛大宋

(药生药生大旦夏) 薛大宋

(药生药生大旦夏) 薛大宋

药学生物学 大旦夏 薛大宋

第 3 版 药生药生大旦夏 薛大宋

(药生药生大旦夏) 薛大宋

主 编: 史济平

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26.5

字 数: 603 千字

版 次: 2000 年 11 月第 1 版 2007 年 7 月第 3 版第 9 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08925-8/R·8926

定 价: 37.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

卫生部“十一五”规划教材

全国高等学校药学类专业第六轮规划教材

出版说明

全国高等学校药学类专业本科卫生部规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第一版,1987年、1993年、1998年、2003年进行了四次修订,并于2003年出版了第五轮规划教材。该套教材曾为全国高等学校药学类专业唯一一套统编教材,后更名为规划教材,其具有较高的权威性和一流的水平,为我国高等教育培养大批的药学专业人才发挥了重要作用。近年来我国药学教育事业快速发展,开办药学及相关专业的院校数量已由上世纪90年代的几十所发展到现在三百多所,办学规模和水平在不断提高;同时很多学校根据自身特点,尝试新的教学方法,药学教育逐渐向多元化发展。为适应新时期我国高等药学教育改革和发展,做好药学类专业本科教材的组织规划和质量把关工作,全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会围绕药学专业第五轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学领域人才结构等多个主题,进行了广泛、深入地调研活动,并对调研结果进行了反复、细致的分析论证。根据药学专业教材评审委员会的意见和调研、论证的结果,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室决定组织全国专家于2006年夏季开始对第五轮教材进行修订。

药学类专业第六轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,以教育部新的药学教育纲要为基础,以国家食品药品监督管理局执业药师资格准入为指导,按卫生部等相关部委行业用人要求,强调培养目标与用人要求相结合,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生实验、自修、复习考试等需要,紧扣主干教材内容编写、修订了相应的学习指导与习题集、实验指导等配套教材25种。

全国高等学校药学类专业第六轮规划教材编写工作严格按照卫生部教材办公室“931”质量控制体系进行。经过全国各院校的推荐,全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会遴选,卫生部教材办公室最终确定了主干教材与配套教材主编、副主编和编者。在卫生部教材办公室的组织和严格管理,以及在全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会的指导下,各门教材主编、编者同心协力,积极参加主编人会议、编写会议和定稿会议,始终贯彻会议精神,克服各种困难,以对我国高等药学教育事业高度负责的态度认真编写教材,保证教材的质量和水平,并达到人民卫生出版社“齐、清、定”的交稿要求。经过1年多的努力,全国高等学校药学类专业第六轮规划教材即将出版,并向全国公开发行。

该套教材供全国高等学校药学及相关专业教学使用。全套教材中主干教材共29

种,其中修订 25 种,新组织编写 4 种;其中 22 种为普通高等教育“十一五”国家级规划教材(用星号表示);配套教材 25 种,其中 2 种为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。2007 年初,在卫生部的领导下,由卫生部教材办公室组织,全国高等医药教材建设研究会进行了卫生部“十一五”规划教材评审工作,本套教材及其配套教材全部入选卫生部“十一五”规划教材。

全套教材书目如下:

- | | | |
|-----------------------|-----|------------------|
| ★1. 药理学(第 2 版) | 毕开顺 | 沈阳药科大学 |
| 2. 高等数学(第 4 版) | 顾作林 | 河北医科大学 |
| 高等数学学习指导与习题集 | 顾作林 | 河北医科大学 |
| 3. 医药数理统计方法(第 5 版) | 高祖新 | 中国药科大学 |
| 医药数理统计方法学习指导与习题集 | 高祖新 | 中国药科大学 |
| ★4. 物理学(第 5 版) | 王 铭 | 北京大学医学部 |
| 物理学学习指导与习题集 | 王 铭 | 北京大学医学部 |
| ★5. 物理化学(第 6 版) | 侯新朴 | 北京大学药学院 |
| 物理化学学习指导与习题集(第 2 版) | 李三鸣 | 沈阳药科大学 |
| 物理化学实验指导(双语) | 崔黎丽 | 第二军医大学 |
| ★6. 无机化学(第 5 版) | 张天蓝 | 北京大学药学院 |
| 无机化学学习指导与习题集(第 2 版) | 姜凤超 | 华中科技大学同济药学院 |
| ★7. 分析化学(第 6 版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★ 分析化学学习指导与习题集(第 2 版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★ 分析化学实验指导(第 2 版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★8. 有机化学(第 6 版) | 倪沛洲 | 中国药科大学 |
| 有机化学学习指导与习题集(第 2 版) | 陆 涛 | 中国药科大学 |
| 9. 人体解剖生理学(第 5 版) | 岳利民 | 四川大学华西基础医学与法医学学院 |
| | 崔慧先 | 河北医科大学 |
| ★10. 微生物学与免疫学(第 6 版) | 沈关心 | 华中科技大学同济医学院 |
| 微生物学与免疫学习题集 | 谭 政 | 华中科技大学同济医学院 |
| ★11. 生物化学(第 6 版) | 吴梧桐 | 中国药科大学 |
| 生物化学学习指导与习题集 | 欧 瑜 | 中国药科大学 |
| 生物化学实验指导 | 刘 煜 | 中国药科大学 |
| ★12. 药理学(第 6 版) | 李 端 | 复旦大学药学院 |
| 药理学学习指导 | 程能能 | 复旦大学药学院 |
| 药理学实验指导 | 章蕴毅 | 复旦大学药学院 |

- | | | |
|-----------------------|------|-------------|
| ★13. 药物分析(第6版) | 刘文英 | 中国药科大学 |
| ★14. 药用植物学(第5版) | 郑汉臣 | 第二军医大学 |
| 药用植物学实验指导 | 潘胜利 | 复旦大学药学院 |
| ★15. 生药学(第5版) | 蔡少青 | 北京大学药学院 |
| 生药学实验指导 | 刘塔斯 | 湖南中医药大学 |
| ★16. 药物毒理学(第2版) | 楼宜嘉 | 浙江大学药学院 |
| ★17. 临床药物治疗学(第2版) | 姜远英 | 第二军医大学 |
| ★18. 药物化学(第6版) | 郑 虎 | 四川大学华西药学院 |
| 药物化学学习指导与习题集(第2版) | 徐 正 | 四川大学华西药学院 |
| ★19. 药剂学(第6版) | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| 药剂学学习指导与习题集 | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| 药剂学实验指导(第2版) | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| ★20. 天然药物化学(第5版) | 吴立军 | 沈阳药科大学 |
| 天然药物化学实验指导(第2版) | 裴月湖 | 沈阳药科大学 |
| 天然药物化学习题集(第2版) | 吴继洲 | 华中科技大学同济药学院 |
| 21. 中医药学概论(第6版) | 王 建 | 成都中医药大学 |
| 中医药学概论学习指导与习题集 | 王 建 | 成都中医药大学 |
| ★22. 药事管理学(第4版) | 吴 蓬 | 四川大学华西药学院 |
| 药事管理学学习指导与习题集 | 杨世民 | 西安交通大学医学院 |
| ★23. 药学分子生物学(第3版) | 史济平 | 复旦大学药学院 |
| ★24. 生物药剂学与药物动力学(第3版) | 梁文权 | 浙江大学药学院 |
| 生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集 | 梁文权 | 浙江大学药学院 |
| ★25. 药学英语(上、下册)(第3版) | 胡廷熹 | 中国药科大学 |
| 药学英语学习指导 | 胡廷熹 | 中国药科大学 |
| ★26. 药物设计学 | 徐文方 | 山东大学药学院 |
| 27. 制药工程原理与设备 | 王志祥 | 中国药科大学 |
| 28. 生物制药工艺学 | 何建勇 | 沈阳药科大学 |
| 29. 生物技术制药 | 周 珮 | 复旦大学药学院 |

全国高等医药教材建设研究会

卫生部教材办公室

2007年6月1日

全国高等学校药学专业教材

第三届评审委员会名单

主任委员	郑虎	四川大学华西药学院
副主任委员	毕开顺	沈阳药科大学
	姚文兵	中国药科大学
委员	(以姓氏笔画为序)	
	刘俊义	北京大学药学院
	吴梧桐	中国药科大学
	吴继洲	华中科技大学同济药学院
	吴满平	复旦大学药学院
	张志荣	四川大学华西药学院
	张淑芳	中国执业药师协会,国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心
	杨世民	西安交通大学医学院
	姜远英	第二军医大学
	徐文方	山东大学药学院
	郭姣	广东药学院
	曾苏	浙江大学药学院
	潘卫三	沈阳药科大学
秘书	徐正	四川大学华西药学院

前 言

《药理学分子生物学》(第3版)已列入普通高等教育“十一五”国家级规划教材。按照2006年6月在南京召开的全国高等学校药学专业第六轮规划教材主编人会议精神,围绕21世纪药理学教学模式转化为药理学、化学、生物学需要,本教材重点阐述药理学分子生物学基础理论、基本知识和基本技能。以药理学分子生物学理论、技术与药理学教育和研究相结合为出发点,适量补充遗传学、细胞生物学基本理论,强调微生物学、生物化学、遗传学、药理学等学科的相互渗透,反映药理学分子生物学新理论、新技术以及其在药理学研究中的地位和作用。

由于人类基因组学研究进展迅猛,推动药物基因组学进入到药物蛋白质组学层面,深化了药物作用机制的研究,促进新药筛选和新药治疗靶标的发现,所以从事教学和科研的第一线老师在编写教材过程中,以国内外相关文献为对照,注重了药理学分子生物学核心内容知识渐进性,完善了基因和基因组概念,引入了非基因组序列(编码蛋白质和RNA以外)新的概念和作用方式,突出了基因芯片、基因组学、蛋白质组学研究进展,强化了代谢调控和基因表达理论以及增加了基因工程载体研究和基因敲除等内容在制药工业中的应用。书末附有药理学分子生物学等相关专业名词英语注释。本书为全国高等医药院校药理学类专业学生教学用书,也可供相关学科研究生和工作人员等作为参考书。授课时可根据对象、学时、选择重点讲授。

在教材编写过程中,上海复旦大学药学院领导和人民卫生出版社的编辑们给予大力支持,在此一并致以衷心感谢。

鉴于分子生物学发展十分迅速,囿于我们的知识面和学术水平有限,疏漏和错误等不足之处在所难免,敬请老师、同行和学生批评指正,不胜感激。

主编 史济平

2007年3月

目 录

绪论	1
一、分子生物学与药学分子生物学	1
二、分子生物学发展的回顾	2
三、分子生物学和现代医药科学	3
第一章 核酸的分子结构、性质和功能	5
第一节 DNA 的结构与功能	6
一、DNA 的一级结构与种属的差异	6
二、DNA 的二级结构——双螺旋模型	7
三、DNA 的三级结构	9
四、三链 DNA	9
第二节 RNA 的结构与功能	10
一、mRNA、tRNA、rRNA	10
二、其他小分子 RNA	14
第三节 核酸的分子杂交	15
一、核酸分子杂交的基本原理	15
二、核酸探针及标记	16
三、核酸分子杂交的应用	16
第四节 反义核酸及药物	18
一、反义核酸概述	18
二、反义技术与药物	18
第五节 RNAi	20
一、RNAi 的发现及作用方式	20
二、RNAi 的应用	20
第六节 病毒核酸	21
一、病毒的基本概念	21
二、病毒核酸的一般特征	21
三、DNA 病毒的核酸结构	22
四、RNA 病毒的核酸结构	23
第二章 染色质、染色体、基因和基因组	25
第一节 染色质和染色体	25
一、染色质和染色体的形态	25

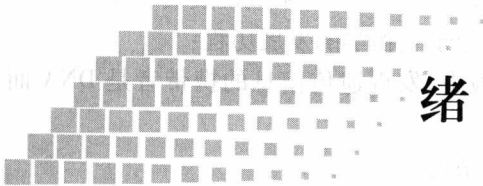
二、染色质和染色体的化学成分及组成	30
三、染色质和染色体的功能	32
第二节 基因	39
一、基因生物学定义	39
二、基因的分子生物学定义	42
三、原核生物基因特征	43
四、真核生物基因特征	44
五、细胞器基因	49
六、亚细胞结构基因特征	50
七、原核和真核细胞中基因和顺反子的关系	51
八、癌基因与抑癌基因	52
第三节 基因组	53
一、基因组定义	53
二、基因组的结构特点	54
三、基因组的染色体倍数性和数目	56
四、遗传图谱、物理图谱、基因图谱	56
五、人类基因组	59
第三章 可移动的遗传因子(转座子)和染色体外的遗传因子	68
第一节 转座子	68
一、转座子分类和结构特征	69
二、转座子机制	71
三、转座效应——引起 DNA 重排	77
四、逆转录病毒和逆转录转座子	79
第二节 质粒	82
一、质粒遗传学类型	82
二、质粒 DNA 特性	83
三、特殊细菌质粒	86
四、真核生物中的质粒	87
第三节 遗传重组	88
一、同源重组	89
二、位点特异性重组	96
三、等位基因间重组	101
第四章 DNA 的复制、突变、损伤和修复	103
第一节 DNA 的复制	103
一、DNA 复制的一般特征	103
二、原核生物的 DNA 复制	110
三、真核生物 DNA 复制	113

四、线粒体 DNA 复制	118
五、噬菌体和病毒 DNA 的复制	121
第二节 基因突变	133
一、突变概念和类型	133
二、突变原因	135
三、突变体的分离与分析	142
四、突变与人类疾病	143
五、基因突变在药物评价中的应用	145
第三节 DNA 的修复系统	145
一、复制修复	145
二、损伤修复	148
三、复制后修复	151
四、限制与修饰	153
五、DNA 损伤修复系统与药物	153
第五章 转录、转录后加工	155
第一节 转录的基本原理	155
一、基本概念	155
二、转录与复制的异同	155
第二节 与转录起始和终止有关的 DNA 结构	156
一、原核生物启动子和终止子	156
二、真核生物启动子	161
三、原核生物和真核生物转录启动子的结构异同	163
第三节 原核生物和真核生物转录及抑制剂	164
一、原核生物转录的起始	164
二、原核生物转录的延长	165
三、原核生物转录的终止和新合成 RNA 链的释放	166
四、真核生物的转录	166
五、RNA 生物合成抑制剂	167
第四节 转录后加工及其机制	169
一、mRNA 前体的加工	169
二、rRNA 前体的加工	171
三、tRNA 前体的加工	172
四、RNA 的剪接	173
五、RNA 催化活性	178
六、RNA 编辑	179
第六章 蛋白质生物合成——翻译及翻译后过程	182
第一节 遗传密码	182

一、遗传密码及密码的破译	182
二、遗传密码的性质	185
三、阅读框架	187
第二节 蛋白质的生物合成	188
一、生物合成的模板——mRNA	188
二、蛋白质生物合成的场所——核蛋白体	189
三、蛋白质生物合成的机制	193
四、蛋白质生物合成的调节	202
第三节 蛋白质合成后的折叠与修饰加工	208
一、蛋白质合成后的正确折叠是其行使功能的基础	209
二、细胞内蛋白质正确折叠的质量保障机制	209
三、蛋白质翻译后的加工修饰的方式及对功能蛋白的重要性	210
第四节 蛋白质转运	219
一、新合成的蛋白质分选和运输的一般细胞学过程	219
二、蛋白质跨膜转运的相关理论	221
三、原核和真核生物的蛋白质跨膜运输	226
第五节 功能蛋白质研究进展	230
一、蛋白质的功能域及其模拟肽	230
二、蛋白质组学和药物蛋白质组学	233
第七章 基因表达的调控	237
第一节 概述	237
一、基因表达调控的元件和作用方式	237
二、原核生物与真核生物的基因调控策略	238
第二节 原核生物的基因表达调控	240
一、乳糖操纵子	241
二、色氨酸操纵子	243
三、转录水平调控	245
四、翻译水平调控	253
五、链霉菌的基因表达调控系统	263
第三节 真核生物的基因表达调控	267
一、染色体重排的调控	268
二、染色质水平调控	271
三、DNA 水平的调控	274
四、转录水平调控	277
五、转录起始与加工调节	285
六、翻译水平调控	286
七、基因的协调表达	291
八、RNA 对基因表达的调控	299

第八章 基因工程及其在医药工业的应用	304
第一节 基因工程的诞生、原理、技术路线和发展	304
一、基因工程基本原理	306
二、基因工程的技术路线及应用	306
第二节 基因工程相关的酶学	307
一、核酸限制性内切酶与 DNA 分子体外切割	308
二、DNA 连接酶	312
三、聚合酶	312
四、DNA 和 RNA 的修饰酶	314
五、核酸酶	315
第三节 基因工程的载体	315
一、大肠杆菌载体	316
二、链霉菌高拷贝质粒 pIJ101 载体	322
三、 λ 噬菌体载体	323
四、粘尾质粒	325
五、M13 噬菌体	325
六、真核细胞载体	327
第四节 目的基因制备和常用分离方法	330
一、已知基因的获得	330
二、未知基因获得	335
第五节 载体 DNA 与目的基因的连接	339
第六节 重组分子引入受体细胞	345
一、重组 DNA 导入大肠杆菌	347
二、抗生素生物合成基因引入链霉菌载体宿主系统	347
三、酵母菌转化	349
四、重组 DNA 导入哺乳动物细胞	350
第七节 重组体的鉴定和分析	351
一、生物学方法	351
二、核酸分子杂交法	352
三、免疫分析筛选	353
四、PCR 法	353
五、限制性内切酶图谱的鉴定	353
六、双脱氧终止法测序(Sanger 法)	353
第八节 克隆基因在大肠杆菌中表达系统策略	355
一、真核基因在原核细胞中表达的特点	355
二、外源基因在大肠杆菌表达系统中影响因素及研究进展	355
三、真核基因在大肠杆菌中的表达	360
四、表达蛋白提取纯化和鉴定	362
第九节 克隆目的基因在酵母中表达	364

一、常用宿主	365
二、酵母表达载体特点	365
三、在酵母中高效表达外源基因的策略	365
四、酵母表达系统应用	366
第十节 重组原核微生物生产药物	366
一、生产小分子药物	366
二、生产蛋白类药物	369
三、基因工程疫苗	372
第九章 基因敲除与药学	375
第一节 基因敲除的原理	375
一、基因敲除与转基因技术的概念	375
二、基因敲除的产生背景	375
三、基因敲除的原理	376
第二节 基因敲除的策略	376
一、基因敲除载体构建	376
二、基因敲除载体导入 ES 细胞	379
三、筛选与鉴定	380
四、基因敲除动物产生	383
第三节 基因敲除进展与应用	384
一、条件性基因敲除	385
二、体细胞基因敲除	388
三、基因诱捕	388
四、应用	389
参考文献	392
中英文对照索引	394



绪 论

一、分子生物学与药学分子生物学

生物学经历一个漫长的研究过程。由于生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学、细胞生物学、有机化学、物理化学的相互渗透、相互促进,从而使生物学研究进入细胞的水平。直到 20 世纪中叶,生物学引入了生物大分子为研究目标以后,开创了独立生物学科——分子生物学。

分子生物学(molecular biology)是在分子水平研究生命现象的科学,是现代生命科学的“共同语言”。它的核心内容是通过生物的物质基础——核酸、蛋白质、酶等生物大分子的结构、功能及其相互作用等的研究来阐明生命分子基础,从而探索生命的奥秘。

1953 年, Watson 和 Crick 共同提出脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构模型,为解开遗传信息复制和转录的秘密奠定了基础,紧接着 Crick 提出中心法则,明确了遗传信息传递的规律。从此以后,核酸分子生物学迅速发展,分子生物学成为生命科学中的领先学科,促进了现代生命科学的内涵和外延不断扩展,并向各个领域延伸。

药学研究对象是应用于人类疾病的诊断、预防和治疗的药物。由于分子生物学的新理论、新技术渗入药学研究领域,从而使药物学研究以化学、药学的培养模式转化为以生命科学、药学和化学相结合的新药模式。因此,药学分子生物学(pharmaceutical molecular biology)的概念也就应运而生。

从广义来讲,蛋白质(酶)和核酸等生物大分子结构和功能、运动、代谢、作用机制及规律的研究内容都属于分子生物学的范畴。然而人们常常采用狭义的概念,即将分子生物学研究范畴侧重于核酸(基因)的分子生物学。从基因展开,围绕 DNA 复制、转录、表达和调控等方面给予论述,当然对其中所涉及相关过程的酶和蛋白也加以讨论。近几年关于重要调控过程中相关的蛋白质和非编码的核糖核酸(noncoding RNA, ncRNA)结构与功能的分子生物学研究较多,所以本教材仍以脱氧核糖核苷酸为主线,从分子生物学的基本原理、机制加以展开,并简单介绍包括小干扰 RNA 和微小 RNA 在内的小分子 RNA 对细胞生长发育、凋亡的调节以及核酶的作用,最后将基因工程及其在医药工业中的应用(基因敲除与转基因生物技术)做较为详细的应用性介绍,供学生们学习。

二、分子生物学发展的回顾

自从分子生物学诞生到今天,追溯过去 50 多个春秋,这个领域发展突飞猛进,始终领导着生命科学的最新潮流。重大事件构成了分子生物学的发展历程:

1944 年,Avery 等人在肺炎链球菌转化实验中,发现遗传信息的携带者是 DNA 而不是蛋白质。

1953 年,Watson 和 Crick 阐明 DNA 双螺旋结构。

1954 年,Crick 提出遗传信息传递规律中心法则。

1958 年,Meselson 和 Stahl 提出了 DNA 半保留复制模型。

1967 年,发现了可将 DNA 连接起来的 DNA 连接酶。

1970 年,Smith 分离到第一种限制性核酸内切酶,它在特定位置切断 DNA 分子。

1973 年,Boyer 和 Cohen 建立了 DNA 重组技术。

1982 年,第一个由基因工程菌生产药物——胰岛素在美国和英国获准使用。

1988 年,PCR 方法问世;Watson 出任“人类基因组计划”首席科学家,协调举世瞩目的人类基因组测序工作的进行。

1990 年,生命科学的登月计划——国际人类基因组计划启动。借助先进的 DNA 测序技术及相关基因分析,探明了人类基因组(genome)全部核苷酸的顺序。

1995 年 9 月,英国“自然”杂志发表了人类全基因组物理图,以及 3 号、16 号和 22 号人染色体的高密度物理图谱。

1996 年,完成了酵母基因组 DNA(125×10^5 bp)的全序列测定工作。

1997 年,英国爱丁堡罗斯林研究所培养出第一只克隆羊多莉。

1999 年,中国正式加入“人类基因组计划”(human genome project, HGP)。负责测定人类基因组序列的 1%。

2000 年 6 月 26 日,中、日、德、英、美、法公布人类基因工作框架。

2001 年 2 月,参加国际人类基因组计划科学家、美国 Celera Genomics 公司、美国“科学”杂志和英国“自然”杂志联合宣布绘制了更加准确的人类基因组图谱。人类基因组草图将蛋白质组学的研究提上议事日程。

2003 年,美国“科学”杂志连续三年将 RNA 组学研究成果(包括 RNA 干扰以及 siRNA 和 miRNA 在内的小分子调控 RNA)评为当年突破性的重大科研成果。

2003 年 4 月 14 日,人类基因组序列图绘制成功,人类基因组计划的目标全部实现。

由于人类遗传密码基因组(genomics)全部碱基对解读完成,HGP 计划重心转向后基因组学(postgenomics)。“基因组学”主要解决人类基因组的“结构”。后基因组学,包括环境基因组学(environmental genomics)、肿瘤基因组学(cancer genomics)和药物基因组学(pharmacogenomics),研究内容是基因的识别、鉴定以及基因功能信息提取鉴定。由此可见,是由结构基因组学研究演变为功能基因组学研究。

纵观分子生物学发展提示,人类基因组序列图完成帮助人类进行了自我认识。21 世纪将是生命科学、环境科学和信息科学全面取得成就的世纪。分子生物学和人类基因组学的深入研究将为寻找不同人群之间基因差异,破译不同基因功能奠定基础,为彻

底解码生命本质做出崭新的贡献。

三、分子生物学和现代医药科学

医药科学事业的发展和生物学的发展是相互依赖与相互丰富的。分子生物学在医学和药学各个领域中的渗透使医药科学进入分子水平。分子生物学的发展和人类基因组学的研究成果——破解基因功能将解决大量医药科学的重大前沿课题,包括基因结构与功能关系、疾病发生机制、生育控制、肿瘤防治、脏器移植、新药开发等。只有从分子水平深入研究,才能揭开生命的奥秘,为医学理论、临床实践、新药研究和生产等开拓灿烂的前景。

(一) 分子生物学发病机制和药学研究中的应用

1. 遗传性高脂血症可诱发冠状动脉粥样硬化 现通过基因分析定位明确患者具有编码胆甾脂转移蛋白(CETP)两等位基因,发现其中一个影响动脉硬化,它对高密度脂蛋白(HDL)胆固醇代谢起关键作用,普伐他丁降低胆甾脂转移蛋白水平,可以治疗冠状动脉粥样硬化。通过发病机制基因型预测证实了只对遗传水平的高 CETP 有效,说明基因型和疾病过程具有相关性,与药物动力学和药效学无关。

2. 对某些病毒致病作用的研究 通过乙肝病毒(HBV)DNA 资料发现,肝癌细胞 DNA 整合有 HBV-DNA,认为乙肝与肝癌的发生有密切的关系。

3. 认识了某些遗传疾病的发病机制 根据人类基因组计划的作图测序,利用遗传图、物理图、转录图(人类基因图的雏形)、序列图寻找遗传性疾病基因,如 Down 综合征是由于基因突变所致,并确证突变位置不同,临床表现也有差异。

(二) 分子生物学技术在疾病诊断中的应用

DNA 基因芯片(DNA-Chip)是最重要的一种生物芯片(Bio-chip)。它将在 DNA 诊断及核酸测序技术等方面应用。基因芯片有可能成为现代医学科学及医学诊断学发展强有力的工具,促进医学从第二阶段医学“系统、血管、组织和细胞层次”转换为“DNA、RNA、蛋白质及其相互作用层次”的第三阶段医学,并使其快速应用临床。文献报道通过“DNA 芯片”检测确证遗传性乳腺和卵巢癌是由于 BRCA1 第 11 外显子突变所致。此外,p53 抑癌基因突变检测芯片也在商品化。

(三) 分子生物学在疾病治疗中的应用

基因治疗是将基因加以修饰,转移至某个体细胞内,以达到治疗的目的。早期用于单基因遗传病,现在已扩展到肿瘤、心血管疾病、自身免疫病及病毒感染等危害较大而且不能有效治疗的疾病。科学家设计了恶性肿瘤基因特异治疗也取得一定成果,基因治疗途径很多,如导入抑癌基因的基因治疗,抑癌基因的两个等位基因中只要有一个有功能就可以抑制正常细胞癌变,但实际上癌症患者常常是抑癌基因的两个等位基因都缺失或突变。如将 p53 基因导入结肠癌细胞,肿瘤细胞将会失去活性。

(四) 分子生物学在医药工业中的应用

1. DNA 重组技术与新药研究

(1) 重组微生物是利用重组技术和组合生物技术生产有用小分子代谢产物(如维生素类、氨基酸、染料、抗生素以及生物多聚体的前体等)的反应器。

(2) 研制亚单位或合成肽疫苗。