

医学分子生物学原理与方法

伍欣星 聂 广 胡继鹰 主编

科学出版社

医学分子生物学原理与方法

伍欣星 聂 广 胡继鹰 主编

科 学 出 版 社

2 0 0 0

内 容 简 介

本书分上、下两篇。上篇为医学分子生物学基本理论,共17章。第一章绪论;第二至九章介绍分子生物学基本知识,以及生物大分子的结构与功能、基因工程的相关技术;第十至十七章着重介绍分子生物学在医学领域中应用及研究的成果,系统整理了医学科学的前沿领域,如心血管病、肿瘤、免疫、神经、信息传导、衰老等分子水平的研究进展。下篇为分子生物学实验技术,共收录了32个常用实验,每个实验详细介绍了实验原理、所需试剂和仪器以及操作步骤,具有很强的实用性。书末附录有医学分子生物学涉及的Internet上常用信息资源网址(站)以及各种试剂、培养基的配制等相关数据资料。

本书既注重分子生物学基础理论,又反映本学科最新研究进展和成果;既有理论知识,又有实验技术,使读者在获得理论知识的同时可动手操作,从而对医学工作者、科研人员及相关院校研究生、高年级本科生有直接指导作用。

医学分子生物学原理与方法

伍欣星 聂 广 胡继鹰 主编

责任编辑 牛海卫

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

武汉大学出版社印刷总厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经营

2000年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16
2000年10月第一次印刷 印张:25
印数:1~5000 字数:620 000

ISBN 7-03-008828-X/Q · 1009

定价:36.00元

前 言

分子生物学是发展迅速、最具有朝气的学科之一,分子生物学的原理、技术、方法已广泛应用于医学各个领域,取得了令人瞩目的成就。作为生命科学的一项重大发现,癌基因、抑癌基因不仅在肿瘤的发生中具有重要作用,而且在正常细胞的增殖和分化调控、个体衰老和许多疾病中发挥着重要作用;基因诊断、基因治疗更是分子生物学与传统医学相结合的典范。1990年开始实施的人类基因组计划与40年代提出的“曼哈顿原子弹计划”、60年代的“阿波罗登月计划”一并称为20世纪三大研究计划。如果人类基因组全部DNA序列得以测定,基因组的全部功能得到阐明,必将对人类认识疾病,乃至研究生命本质具有划时代的意义。分子生物学的上述成就启发人们从微观和宏观水平上来探讨人体发生、发育、衰老、死亡的奥秘,探讨疾病发生、发展的规律。

21世纪是生命科学的世纪,对人脑的认识、癌症的攻克、遗传病的根治等医学难题的解决,离不开分子生物学。医学分子生物学已成为现代医学的重要基础,因此,作为一名医学工作者掌握必要的医学分子生物学知识和技能是迎接新世纪挑战所必备的。鉴于此,我们在多年教学及科研基础上,编写了这部《医学分子生物学原理与方法》。

本书分上、下两篇。上篇为医学分子生物学基本理论,其中第一章为绪论,第二章至第九章介绍了分子生物学的基本知识,并对生物大分子的结构与功能、基因工程的相关技术等知识进行了深入浅出的介绍。第十章至第十七章着重介绍了分子生物学在医学领域中应用及研究的成果,系统整理了医学科学的前沿领域,如心血管病、肿瘤、免疫、神经、信息传导、衰老等分子水平的研究进展。下篇为分子生物学实验技术,共收录了32个常用实验,每个实验详细介绍了实验原理、所需的试剂和仪器以及操作步骤,具有很强的实用性。书末附录有医学分子生物学涉及的Internet上常用信息资源网址(站)以及各种试剂、培养基的配制等相关数据资料,还附有医学分子生物学常用名词的英汉对照,以方便读者查询。本书的特点在于:既注重分子生物学的基础理论,又反映本学科最新研究进展和成果;既有理论知识,又有实验技术,使读者在获得理论知识的同时可动手实践和操作,从而对医学工作者、科研人员及研究生具有直接的指导作用。

本书编写者都是具有硕士、博士学位的中青年教师和科研人员,他们来自武汉大学医学院、上海铁道大学医学院、湖北中医学院和深圳市东湖医院。国家自然科学基金委员会副主任朱作言院士对本书部分章节进行了审阅;武汉大学医学院基础部领导、科学出版社领导给予了大力支持;武汉大学医学院硕士生李辉、实验师谭云参加了文字校对工作;书中许多图表引自国内外作者的有关文献,在此一并表示衷心的感谢!

分子生物学是一门发展十分迅速的学科,新知识、新概念、新技术不断涌现,由于编者的学术水平所限,书中的缺陷、错误在所难免,希望广大读者悉心批评、指正。

伍欣星 聂 广 胡继鹰

2000年6月

目 录

前 言	(i)
-----------	-----

上篇 医学分子生物学原理

第一章 绪论	(3)
一、医学分子生物学的定义和性质	(3)
二、医学分子生物学的内容和体系	(3)
三、医学分子生物学简史	(4)
四、医学分子生物学的发展趋势	(8)
第二章 有机体、染色体、基因组与基因	(12)
第一节 有机体	(12)
一、原核生物	(12)
二、真核生物	(12)
三、病毒	(13)
四、系统进化树	(14)
第二节 染色质与染色体	(14)
一、染色质	(16)
二、染色体	(17)
三、端粒与端粒酶	(19)
第三节 基因组与基因	(19)
一、原核生物基因组	(20)
二、细菌基因组研究及意义	(22)
三、真核生物基因组	(24)
四、人类基因组的特点与人类基因组计划	(25)
五、DNA 芯片及 DNA 微阵列	(31)
第三章 生物大分子(Ⅰ)——核酸	(35)
第一节 核酸的分子结构	(35)
一、核酸的组成	(35)
二、DNA 的结构与性质	(36)
三、RNA 的结构及其特点	(41)
第二节 核酸的生物合成	(48)
一、DNA 的生物合成	(48)
二、RNA 的生物合成	(51)
第三节 RNA 的酶活性和反义 RNA	(54)
一、核酶——具有催化活性的 RNA	(54)
二、反义 RNA	(57)
第四章 生物大分子(Ⅱ)——蛋白质	(62)
第一节 蛋白质的基本组成与生物合成	(62)
一、蛋白质的元素组成	(62)

二、蛋白质的基本组成单位——氨基酸	(62)
三、肽键与肽单元	(65)
四、蛋白质的生物合成	(65)
第二节 蛋白质的结构层次	(67)
一、一级结构	(67)
二、二级结构	(68)
三、超二级结构和结构域	(71)
四、三级结构	(71)
五、四级结构	(71)
六、球状蛋白质构象的运动	(72)
第三节 蛋白质的功能体系	(73)
第四节 蛋白质工程	(74)
第五章 基因表达的调控	(76)
第一节 原核生物基因表达的调控	(76)
一、转录水平的调控	(76)
二、翻译水平的调控	(78)
第二节 真核生物基因表达的调控	(81)
一、基因表达调控的信号	(81)
二、基因表达调控的水平	(82)
三、转录水平的调控	(83)
四、转录后水平的调控	(90)
五、翻译水平的调控	(92)
六、蛋白质加工对翻译的调控	(94)
第六章 分子克隆	(97)
第一节 分子克隆中常用工具酶	(98)
一、限制性核酸内切酶	(98)
二、DNA 聚合酶	(100)
三、DNA 连接酶	(101)
四、反转录酶	(101)
五、末端脱氧核苷酸转移酶(末端转移酶)	(102)
六、碱性磷酸酶	(102)
七、依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶	(102)
第二节 基因克隆常用载体	(102)
第三节 目的基因的分离与制备	(109)
一、通过基因组文库分离、筛选基因	(110)
二、通过 cDNA 文库分离、筛选基因	(110)
三、人工合成基因	(112)
四、应用聚合酶链反应获取目的基因	(112)
第四节 目的基因的体外重组	(112)
一、几种常用的 DNA 分子连接方法	(113)
二、定向克隆	(114)
第五节 重组子导入宿主细胞	(114)
一、大肠杆菌的转化	(115)

二、 λ 噬菌体转染受体细胞	(116)
第六节 阳性重组子的筛选和鉴定	(116)
一、根据遗传表型筛选	(116)
二、应用限制性内切酶酶切分析筛选	(117)
三、核酸探针筛选	(118)
四、PCR 筛选	(118)
五、原位杂交技术	(118)
第七章 克隆基因的表达	(119)
第一节 外源基因在原核细胞中的表达	(119)
一、原核细胞中的表达调控元件	(119)
二、外源基因在原核细胞中的表达形成	(123)
三、包含体	(125)
四、真核基因在原核细胞中的表达	(126)
五、外源基因在原核细胞中的表达调控	(126)
第二节 外源基因在真核细胞中的表达	(127)
一、哺乳动物细胞表达载体	(127)
二、外源基因导入哺乳动物细胞	(129)
三、外源基因在真核细胞中的表达方式	(130)
第三节 基因表达产物的检测	(131)
第八章 核酸分子杂交	(132)
第一节 核酸分子杂交的基本原理	(132)
一、DNA 变性	(132)
二、DNA 复性	(133)
第二节 核酸探针	(134)
一、探针的概念	(134)
二、探针的种类及其选择	(134)
三、各种标记物及其选择	(135)
四、杂交信号检测	(137)
第三节 核酸探针的标记	(139)
一、放射性标记	(139)
二、非同位素标记	(142)
第四节 基因组 DNA 的 Southern 杂交分析	(143)
一、Southern 转印	(143)
二、电转移	(144)
三、真空转移	(145)
第五节 Northern 杂交和 RNA 斑点杂交	(145)
一、Northern 印迹杂交	(145)
二、RNA 的斑点和狭线杂交	(146)
第六节 寡核苷酸探针的杂交方法	(146)
第七节 杂交反应体系中的主要成分及其影响因素	(147)
一、核酸分子杂交反应的因素	(147)
二、常用实验条件的选择	(147)
第八节 核酸原位杂交及其应用	(148)

一、核酸原位杂交的基本原理	(148)
二、核酸原位杂交的基本要点	(149)
第九章 PCR 技术及其在医学上的应用	(153)
第一节 PCR 原理与特点	(153)
一、PCR 基本原理	(153)
二、PCR 技术的特点	(154)
第二节 PCR 系统的组成及 PCR 最适条件	(155)
一、耐热 DNA 聚合酶	(155)
二、寡核苷酸引物	(156)
三、三磷酸脱氧核苷酸(dNTP)	(157)
四、PCR 反应缓冲液	(157)
五、模板 DNA	(158)
六、PCR 循环数	(158)
七、易发生的问题及解决方法	(158)
第三节 PCR 技术的发展	(159)
一、PCR 克隆技术	(159)
二、PCR 直接测序技术	(159)
三、定量 PCR	(160)
四、PCR 体外定点突变	(160)
五、PCR 与突变的分子水平分析	(160)
六、修饰 PCR	(161)
七、不对称 PCR	(161)
八、反转录 PCR	(162)
九、通用引物 PCR	(162)
十、套式 PCR	(162)
十一、单一特异性引物 PCR	(162)
十二、随机引物 PCR	(162)
十三、倒向 PCR	(163)
十四、免疫 PCR	(163)
十五、碱基替代 PCR	(164)
十六、锚式 PCR	(164)
十七、mRNA 差别显示	(165)
十八、原位 PCR	(165)
十九、膜结合 PCR	(165)
二十、简并引物 PCR	(165)
第四节 PCR 技术在医学上的应用	(166)
一、感染性疾病病原体的诊断和研究	(166)
二、遗传病相关基因的检测	(168)
三、恶性肿瘤的诊断和研究	(170)
四、法医学研究	(170)
五、在骨髓移植配型中的作用	(171)
第十章 基因诊断与基因治疗	(172)
第一节 基因诊断	(172)

一、单基因遗传病的基因诊断	(172)
二、多基因疾病的基因定位	(174)
三、恶性肿瘤的基因分析	(176)
四、病原体的基因检测	(178)
五、疾病相关基因的研究策略和方法	(179)
第二节 基因治疗	(181)
一、基因治疗的定义与类型	(181)
二、基因治疗的程序	(182)
三、基因治疗的目标	(186)
四、基因治疗的回顾与展望	(188)
第十一章 病毒分子生物学	(191)
第一节 病毒基因组的结构特点	(191)
第二节 乙型肝炎病毒及其基因组结构	(192)
一、HBV 基因编码区	(193)
二、HBV DNA 病毒的复制和繁殖	(195)
第三节 丙型肝炎病毒	(195)
第四节 反转录病毒及其基因组结构	(196)
一、反转录病毒的生物学性质	(196)
二、反转录病毒(科)基因组的结构	(196)
三、反转录病毒的基因转录与复制	(197)
第五节 人类免疫缺陷病毒基因组及其结构	(199)
一、HIV 的生物学性质	(200)
二、HIV 的基因结构	(200)
三、HIV 结构蛋白	(201)
第六节 疱疹病毒基因组及其结构	(202)
一、异构体结构	(202)
二、基因组内部串联重复序列	(203)
三、基因组末端结构	(203)
四、不同疱疹病毒基因组的比较	(204)
第七节 人乳头瘤病毒及基因组结构	(204)
一、乳头瘤病毒的主要生物学性质	(204)
二、乳头瘤病毒基因组的特点	(205)
三、乳头瘤病毒的基因转录	(206)
第八节 朊病毒	(208)
一、朊病毒的结构	(208)
二、PrP 基因	(209)
三、朊病毒的复制	(210)
四、朊病毒病	(211)
五、结语	(212)
第十二章 肿瘤分子生物学	(213)
第一节 癌基因	(213)
一、病毒癌基因	(213)
二、细胞癌基因	(215)

三、原癌基因的分类	(215)
四、原癌基因的功能	(217)
五、原癌基因的激活机理	(220)
第二节 抑癌基因	(222)
一、抑癌基因的基本概念	(222)
二、抑癌基因举例	(222)
三、抑癌基因失活与肿瘤发生的关系	(224)
第三节 周期蛋白与肿瘤的关系	(225)
一、周期蛋白	(225)
二、周期蛋白依赖性激酶	(226)
三、周期蛋白依赖性激酶抑制物	(226)
四、周期蛋白-CDK-CDKI 系统与肿瘤的关系	(226)
第四节 肿瘤转移的分子基础	(227)
一、肿瘤转移相关基因	(227)
二、肿瘤转移抑制相关基因	(229)
第五节 肿瘤的基因治疗	(230)
一、基因转移	(230)
二、基因治疗策略	(231)
第十三章 免疫分子生物学	(234)
第一节 免疫球蛋白	(234)
一、免疫球蛋白分子的基本结构	(234)
二、免疫球蛋白基因的结构和重排	(236)
三、免疫球蛋白基因的重排	(237)
四、Ig 基因的表达调控	(240)
第二节 T 细胞抗原受体	(242)
一、T 细胞抗原受体的基本结构	(244)
二、TCR 基因的基本结构	(244)
第三节 主要组织相容性抗原复合体	(245)
一、MHC 的分子结构	(246)
二、抗原的加工与呈递	(248)
第十四章 分子心血管病学	(251)
第一节 心血管疾病发生的分子生物学基础	(251)
一、原发性高血压	(251)
二、高脂血症	(254)
三、动脉粥样硬化	(258)
四、心肌疾患	(260)
五、心律失常	(262)
第二节 心血管病的分子生物学治疗	(262)
一、治疗基础	(263)
二、临床应用	(263)
第十五章 信息传导与受体分子生物学	(267)
第一节 信息分子	(267)
一、信息分子的种类	(267)

二、信息分子的特性	(268)
第二节 受体	(269)
一、受体的概念	(269)
二、受体的分类	(269)
三、受体的分子组成	(270)
四、受体的功能及特性	(272)
五、受体的调节	(274)
第三节 信息的传导途径	(276)
一、膜受体介导的信息转导和传导	(276)
二、胞内受体介导的信息传递	(281)
第四节 信息传导障碍及受体病	(282)
一、信息传导障碍与疾病发生	(282)
二、受体病	(283)
第十六章 分子神经生物学	(285)
第一节 神经元膜和突触的分子结构特点	(285)
一、神经元膜分子结构特点	(285)
二、突触的分子结构特点	(287)
第二节 神经传导的分子基础	(288)
一、跨膜电位	(288)
二、突触传递	(289)
第三节 中枢神经递质	(290)
一、乙酰胆碱	(290)
二、单胺类	(291)
三、氨基酸类	(293)
第四节 神经肽	(294)
一、神经肽的分类	(294)
二、神经肽的生物合成	(296)
三、神经肽的释放和降解	(298)
第十七章 衰老的分子生物学	(299)
第一节 自由基与衰老	(299)
一、自由基的产生	(299)
二、自由基对生物大分子的损伤致衰作用	(300)
三、自由基损伤的防御	(301)
第二节 基因与衰老	(302)
一、端粒 DNA 丢失与衰老	(303)
二、DNA 损伤与衰老	(304)
三、衰老基因与长寿基因	(304)
第三节 线粒体 DNA 与衰老	(307)
一、mtDNA 的结构及遗传特点	(307)
二、mtDNA 损伤与衰老	(307)
三、mtDNA 的突变与衰老	(308)
第四节 NO 与衰老	(309)
一、NO 与中枢神经系统衰老	(310)

二、NO 与循环系统衰老	(310)
三、NO 与免疫系统衰老	(311)
四、NO 与生殖系统衰老	(311)

下篇 医学分子生物学实验技术

实验一 真核基因组高分子量 DNA 的制备	(315)
实验二 人外周血白细胞 DNA 的制备	(317)
实验三 质粒 DNA 的提取与纯化	(318)
实验四 DNA 限制性内切酶消化	(321)
实验五 琼脂糖凝胶电泳	(323)
实验六 DNA 聚丙烯酰胺凝胶电泳	(325)
实验七 DNA 体外连接	(327)
实验八 DNA 与 RNA 含量测定	(329)
实验九 重组 DNA 的转化	(331)
实验十 从琼脂糖凝胶中回收 DNA	(333)
实验十一 重组质粒的筛选	(335)
实验十二 真核总 RNA 的制备	(337)
实验十三 DNA 探针的标记	(339)
实验十四 寡核苷酸探针的制备和标记	(343)
实验十五 Southern 印迹	(344)
实验十六 DNA 斑点杂交	(346)
实验十七 Northern 杂交	(348)
实验十八 非放射性标记的显示反应	(350)
实验十九 地高辛标记 DNA 探针及杂交检测	(353)
实验二十 蛋白质的 SDS-PAGE 技术	(354)
实验二十一 Western 印迹法检测表达蛋白	(357)
实验二十二 包含体的分离溶解与复性	(358)
实验二十三 PCR 临床标本的制备	(360)
实验二十四 逆转录 PCR(RT-PCR)	(363)
实验二十五 DNA 病毒与 RNA 病毒同步检测	(364)
实验二十六 单链构型多态性分析(SSCP)	(366)
实验二十七 PCR-微孔板杂交-ELISA	(368)
实验二十八 细胞培养基本技术	(369)
实验二十九 DNA-磷酸钙转染技术	(371)
实验三十 表达蛋白免疫荧光检测	(372)
实验三十一 基因免疫	(373)
实验三十二 荧光原位杂交(FISH)	(374)
附录一 Internet 上常用生物信息资源	(375)
附录二 分子生物学实验常用数据	(376)
医学分子生物学常用名词	(387)

上 篇

医学分子生物学原理

第一章 绪 论

近年来,随着分子生物学原理和技术的渗透,医学发展出现了神奇的加速效应,知识的增长日新月异。人们发现,在医学领域,只要将研究深入到分子水平,课题就变得具体起来,要做的事情多得几乎令人眼花缭乱。当今,发表在学术期刊上的采用分子生物学手段研究的论著越来越多;国家级的研究项目,几乎不到分子水平就难以立项和得到批准。因此,一门崭新的学科——医学分子生物学应运而生,并理所当然地成为当代医学的带头学科。

一、医学分子生物学的定义和性质

医学分子生物学是一门什么样的学科?它的研究对象、范围和方法有否特定标志?它能否自成体系?其内部结构以及与其他学科的关系怎样?它与分子生物学和医学如何区分?各有什么界限?当代科学分化出医学分子生物学是一种必然选择吗?弄清这些问题是确立医学分子生物学学科地位的重要前提。

有人提出过医学分子生物学的定义,认为它是从分子水平上研究人体正常状态和疾病状态下生命活动及其规律的一门科学。显然,这指的是“分子医学”。从字面上讲,分子医学是指分子水平的医学,而医学分子生物学则是指医学领域的分子生物学;前者代表医学的横断学科,后者为分子生物学的分支学科。这实际上表明,医学分子生物学和分子医学本来就是辩证的统一体,它们是分子生物学和医学的交叉学科。

其实,医学和生物学也是难分难舍的。众所周知,现代医学又称生物医学,说明它是建立在生物学基础上的医学。同理,医学分子生物学是建立在分子生物学基础上的医学。既然分子生物学能够从生物学中独立出来,医学分子生物学也就能够从医学中分化出来。当然,就研究对象和范围而言,医学分子生物学与分子生物学毕竟有所区别,正如医学与生物学一样,它们既有一般生物学研究的交叉内容,又有医学在应用方面诸如诊断、治疗、预防、康复等独特的具体内容。前者研究生命现象的分子基础,后者则主要研究疾病状态及其纠正措施的分子基础。那么,医学分子生物学与医学也有区别,前者主要研究生物大分子结构、功能、相互作用及其与疾病发生、发展的关系,乃至在诊断、治疗、预防上的应用;后者则从群体、个体、系统、组织器官、细胞和分子水平等不同层次,从宏观到微观,全方位地透视生命现象、疾病过程和治疗措施。就研究方法而言,医学分子生物学主要是应用分子生物学技术,结合现代医学技术,形成本学科自成一体综合技术和方法。

二、医学分子生物学的内容和体系

近 20 年来,分子生物学的概念、理论和技术突飞猛进,给现代医学带来了翻天覆地的变化,而且这种影响和势头还在持续增长。有人预言,21 世纪分子生物学将对医学的发展继续起主导作用,并和生物技术、生物医学工程相结合,带动医学各个领域的全面发展,加速诊断、治疗、预防等技术的更新,使整个医学的面貌发生根本改观,甚至可以说,一个庞大的分子医学体

系正在逐渐形成。

首先,从知识增长量看,由于传统生物医学的研究手段和研究层次的局限,医学发现和知识更新的速度曾经有所减缓。尽管不少有识之士曾经提出,医学模式应从生物医学模式向社会、心理和生物医学模式转化,并得到热烈响应,但事实上并没有为现代医学注入足够的活力来使医学知识增长出现神奇的加速效应。相反,还原论思维方式的进一步深化、分子生物学在医学领域的渗透却带来了意想不到的局面。人们发现,众多的医学家争先恐后地涌进这个小而稍带神秘气氛的领域,去学习和带走一些技术,并且干这一切都是急匆匆的,人们在掌握了这些有力的工具后发现,有待于去做的和学的东西竟是那样多。无论是基础研究还是临床应用,医学的各个学科都迫不及待地分子生物学中吸取养料,借鉴方法,并谋求自我发展,知识的增长日新月异,从而导致了众多学科的知识更新。例如,人类基因组计划(HGP)的实验,将对医学知识的增长和更新带来一系列变化:①对疾病本质的认识更加深刻,尤其是多基因疾病,人们过去无法对其深入研究,现在发现许多疾病的发生从本质上说是由于相关基因的结构和功能发生异常所致;②致病基因及疾病相关基因大量被发现,最近陆续报道酒精中毒、肥胖、多囊肾、糖尿病、遗传性耳聋等疾病的相关基因被发现,随着HGP的全面完成,疾病相关基因将逐步被发现和阐明;③肿瘤的基因诊断和基因治疗将取得突破性进展,其体细胞遗传突变、多基因参与和多阶段遗传变化的发病机理将得到全面阐释;④由HGP实施过程中创造发明的新技术、新方法将在各医学领域广泛应用,并导致出现更加迅猛的知识增长趋势。

其次,从学科体系来看,凡是传统生物医学涉及的领域,都可以成为医学分子生物学的研究对象,一大群交叉学科或分支学科已经或正在形成,有的已初步形成体系,如分子流行病学、分子病理学、分子遗传学、分子免疫学、分子病毒学、分子药理学、分子毒理学、神经分子生物学、细胞分子生物学、发育分子生物学、衰老分子生物学、肿瘤分子生物学等,不少已经有了专科著作和教材;有的正在积累资料,如分子心血管病学、分子内分泌学、分子血液病学、分子肾脏病学、分子肝脏病学、分子呼吸病学、分子创伤学、基因诊断学、基因治疗学等等。

三、医学分子生物学简史

科学的发展总是互相关联的,分子生物学与医学有着自始至终的、千丝万缕的联系。的确,20世纪40年代,一位外科医生首次从化脓伤口的脓细胞中分离出具有生物活性的遗传物质,并揭示出它的化学本质,从而拉开了分子生物学的序幕。其后,人们又从病毒、细菌这些致病恶魔中最早认识基因的结构、表达调控和信号加工。今天,人类基因组计划、人类基因组多样性计划、基因组后时代的研究等把分子生物学推向了高峰。可见,医学分子生物学的发展历程也就是分子生物学的诞生成长史(表1-1)。

(一) 孕育阶段

早在1871年,R. Lankester就预言,生物不同种属间的化学和分子差异的发现和发现,对确定系统发生的关系要比总体形态学的比较研究更为重要。在生物大分子研究方面,19世纪40年代即已分离出血红蛋白结晶。1871年,Miescher即分离出“核素”,开辟了近代生物化学和遗传学的新纪元。第一次世界大战之后,正是物理学量子理论和原子物理学研究的黄金时代,一些物理学家、生物化学家、遗传学家和微生物学家开始了应用物理学的基本原理来探讨和解释生命现象的新时期。以英国的Astbury等为代表的所谓结构学派(structurists),主要用X

表 1-1 分子生物学发展史上的重要进展

年份	作 者	主 要 成 就
1871	Miescher	首次发现莱茵河鲑鱼类的精子 DNA
1943	Avery	证实 DNA 是能改变细胞遗传特性的遗传因子
1945	William	首次使用“分子生物学”概念
1946	Ledarderg	证明 DNA 在细菌中有重组作用
1948	Boivni	对单倍体、双倍体的 DNA 含量进行分析,发现后者为前者的两倍
1949	Pauling	提出镰刀细胞贫血症可能是一种“分子病”
1950	Chargaff	以其精确的实验数据,推翻了“四核苷酸论”,提出了“Chargaff 规则”
1951	Pauling	提出“ α -螺旋”学说
	Sanger	发表了胰岛素的苯丙酰链的氨基酸序列结构论文
	Mcclintock	对玉米染色体的构成及基因表达进行了研究
1952	Hershey 和 Chase	肯定了 Avery 的结论,证明 DNA 是遗传物质和基因载体
1953	Watson 和 Crick	创建了 DNA 双螺旋模型
1954	Gamow	研究了 DNA 与蛋白质结构间的可能关系,是遗传密码的最早理论研究
	Zamecmik	建立了蛋白质体外合成的一种有效体系
1955	Granberg-Manogo	首先分离到核苷酸磷酸化酶
1956	Vdkin	发现了 tRNA
1957	Brnner	遗传学实验支持 DNA 的遗传信息是由碱基顺序传递的假设
1958	Meselson 和 Sfahl	应用同位素和离心方法证明 DNA 半保留复制
	Kornberg	分离出 DNA 聚合酶 I,由此开始了对 DNA 复制的系列研究
	Crick	提出分子生物学的“中心法则”
1959	Weiss-Gladstone	分离到需要 4 种核苷酸及 1 个 DNA 引物的一种 RNA 聚合酶
1960	Marmar-Lauae	证明加热分开的 DNA 链可复性
	Dofg	证明可以形成 DNA-RNA 杂交分子,发现 DNA 聚合酶
	Rich	证明以上杂交分子与核酸之间的信息传递有关,发现 mRNA
1961	Jacob 和 Monod	提出操纵子学说
	Nirenberg	用人工合成 mRNA,破译出第一个遗传密码
1964	Robin	首次提出同源重组模型(Holiday 模型)
1965	Weigert Breaaer	发现了终止密码 UAG 和 UAA
	中国科学家	人工合成牛胰岛素
1967	世界上 5 个实验室	同时发现 DNA 连接酶
1969	Crick-Nirenberg	确定了全部遗传密码
1970	Baltimore	发现依赖于 RNA 的 DNA 聚合酶(逆转录酶)
	Smith	发现限制性内切酶 <i>Hinf</i> I,开创操纵大型 DNA 分子的新途径
1971	Datta 等	发现了转座子 A
	Daan-Nathaus	最先把内切酶用于 DNA 图谱化
1972	Berg 实验室	首先发现 <i>EcoR</i> I 核酸内切酶
	Mertz-Davis	进行内切酶酶切后用 T ₄ 连接酶连接 DNA 分子的研究
	Jackson	建立了把新的遗传信息插入 SV40DNA 的生化方法
	Kharanat	合成了酵母丙氨酸的 tRNA 的基因
1973	Cohen	在体外构建了具有生物学功能的细菌质粒的研究,开基因工程之先河
	Lobban 等	发展了末端连接
1975	Southern	发明了 Southern 分子杂交技术
1976	Stehelin	在正常细胞中发现了癌基因
	Struhl	使真核基因 <i>E. coli</i> 得以表达
	Kan	最先把 DNA 重组技术应用于人类遗传病的研究
1977	Berget	发现了断裂基因
	Sanger 等	创立 DNA 顺序分析
1978	Chand 等	分别进行真核基因在细菌中表达的研究
	Lassky	首次提出分子伴侣的概念
	Takura-Boyer	合成生长激素释放抑制素,首次实现真核基因在原核细胞中表达
1979	Rich	发现了左旋 DNA
1980	Gordon 等	首次建立转基因小鼠
	A. Gilman 等	发现了 G 蛋白
1982	Thomas Cech 等	发现了具有催化活性的 RNA——ribozymec(核酶)
	Beancage 等	革新了寡核苷酸合成技术,极大地推动了反义技术的发展
	Tabin-Reddy	发现癌基因的点突变可致癌
	S. Prusiner	发现感染性蛋白子(prion)
1983	Waferfield	认为 sis 基因的产物为 PDGF
	Sanger	测出了 λ 噬菌体 4850bp 全序列