



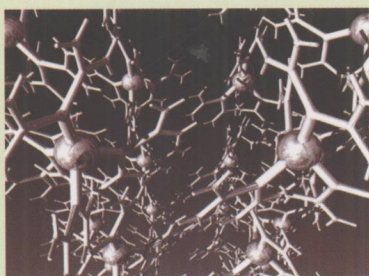
东北师范大学文库

DONGBEI SHIFAN DAXUE WENKU

本书系东北师范大学图书出版基金项目

现代生命科学 进展

XIANDAI SHENGMING
KEXUE JINZHAN



© 王 丽 等编著



东北师范大学出版社
NORTHEAST NORMAL UNIVERSITY PRESS

中国科学院植物研究所 编

现代生命科学 进展

中国科学院植物研究所 编



中国科学院植物研究所 编

中国科学院植物研究所 编

现代生命科学进展

王丽 等 编著

东北师范大学出版社
长 春

图书在版编目 (C I P) 数据

现代生命科学进展/王丽等编著. —长春: 东北师范大学出版社, 2007. 12

ISBN 978 - 7 - 5602 - 5456 - 2

I. 现... II. 王... III. 生命科学 - 进展 IV. Q1 - 0

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 007158 号

☐责任编辑: 孙维石 ☐封面设计: 李冰彬

☐责任校对: 曲 颖 ☐责任印制: 张允豪

东北师范大学出版社出版发行

长春市人民大街 5268 号 (130024)

销售热线: 0431—85687213

传真: 0431—85691969

网址: <http://www.nenup.com>

电子函件: sdcbs@mail.jl.cn

东北师范大学出版社激光照排中心制版

吉林省吉新月历制版印刷有限公司印装

长吉公路南线 1 公里处 (130031)

2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 次印刷

幅面尺寸: 170mm×227mm 印张: 15.25 字数: 248 千

印数: 0 001—1 000 册

定价: 30.00 元

前 言

生物学是研究生物体复杂结构、生理生化代谢和运动变化规律的一门科学。现代生物学正从群体、个体、细胞和分子的不同层次和多个侧面对生物体进行系统的研究。由于现代生物学的快速发展，其在自然科学中的地位变得越来越重要，已经成为 21 世纪发展最快、应用最广、潜力最大的科学研究领域之一。

本书的编写目的是将现代生物学的前沿知识以专题的形式介绍给读者。内容不仅包括了对近些年来发展迅速的学科的介绍，如基因组学、分子生态学、神经生物学、糖生物学、生物信息学、蛋白质组及蛋白质组学、发育生物学、免疫分子生物学，还涉及了现代生物学研究的热点领域，如表观遗传学，癌基因与抑癌基因，干细胞和组织工程，等等。

参加专题写作的教师不仅具有丰富的教学经验，还拥有从事该领域研究的经历。专题作者如下：王丽（第一专题“基因组学”）、庞劲松和刘宝（第二专题“表观遗传学”）、杨允菲（第三专题“分子生态学”）、周义发（第四专题“糖生物学概论”）、庞劲松（第五专题“生物信息学”）、王桂云（第六专题“蛋白质组及蛋白质组学”）、胡健（第七专题“发育生物学”）、鲍永利（第八专题“抗体工程”）、杨琼（第九专题“癌基因与抑癌基因”）、朱筱娟（第十专题“干细胞与组织工程”）。

由于现代生物学发展迅速及编写的时间有限，书中的错误和问题在所难免，敬请读者及时指出，以便修正。

本书得到了东北师范大学出版基金的资助，谨此致谢。

编 者

2008 年 5 月

目 录

第一专题 基因组学	1
1.1 生物的基因组	1
1.1.1 真核生物基因组	1
1.1.2 原核生物基因组	2
1.2 结构基因组学	2
1.2.1 人类基因组计划的概述	3
1.2.2 人类基因组研究的主要内容	7
1.3 功能基因组学	9
1.3.1 基因组的表达及其调控	10
1.3.2 基因组多样性的研究	11
1.3.3 模式生物体基因组研究	12
1.4 比较基因组学	13
1.4.1 基因共线性	13
1.4.2 直系同源集簇	14
1.4.3 基因岛和基因协同进化	15
1.5 基因组学研究展望	16
1.5.1 基因组学与生物学	16
1.5.2 基因组学与健康	18
1.5.3 基因组学与社会	19
1.5.4 热点研究领域	21
思考题	23
参考文献	23
第二专题 表观遗传学	26
2.1 表观遗传学的概念、内容和研究方法	26

2.1.1	什么是表观遗传学	26
2.1.2	表观遗传学改变对生物体表型的影响	27
2.1.3	表观遗传学研究方法	29
2.2	表观遗传学的发生机制	30
2.2.1	DNA 甲基化	30
2.2.2	组蛋白修饰	32
2.2.3	染色质重塑	35
2.3	表观遗传学的作用方式	36
2.3.1	基因组印迹	36
2.3.2	基因沉默	36
2.3.3	RNA 干扰	37
2.3.4	组蛋白密码	39
2.4	表观遗传学与人类疾病	40
2.4.1	表观遗传变异对免疫系统的影响	40
2.4.2	表观遗传变异与细胞癌变	41
2.5	表观遗传变异与基因组进化	43
2.5.1	DNA 甲基化与基因组稳定性	43
2.5.2	表观遗传学变异与植物远源杂种和异源多倍体物种形成	43
2.6	表观遗传学分子生物学软件——DNA 甲基化分析工具专题	46
2.6.1	基于引物设计功能的软件	47
2.6.2	CpG 岛序列分析软件	48
2.6.3	CpG 位点甲基化状态作图软件	48
	思考题	49
	参考文献	50
第三专题 分子生态学		52
3.1	分子生态学概述	52
3.1.1	分子生态学概念的提出	53
3.1.2	分子生态学的特点和应用前景	54
3.1.3	分子生态学的发展前提与条件	54
3.2	分子生态学的几个重要领域	55
3.2.1	遗传分子生态学	55
3.2.2	病毒分子生态学	58
3.2.3	免疫分子生态学	62

3.2.4 肿瘤分子生态学	65
3.3 重要物质作用过程的分子生态学	68
3.3.1 蛋白质结构与功能的分子生态学	68
3.3.2 干扰素的分子生态机制	69
3.3.3 基因突变与 DNA 修复的分子生态学	70
思考题	72
参考文献	72
第四专题 糖生物学概论	74
4.1 糖生物学的定义	74
4.2 糖生物学研究的主要内容	76
4.3 命 名	76
4.4 由单糖引起的糖链变化	77
4.5 聚糖的基本结构单位	77
4.6 糖缀合物中的聚糖	78
4.7 聚糖的生物学作用及其多样性	78
4.8 聚糖对蛋白前体或聚蛋白水解作用的调控	80
4.9 聚糖对膜通透性的调控	80
4.10 聚糖和免疫应答	80
4.11 聚糖可以作为细胞识别的信号	82
4.12 聚糖在白细胞运输中的作用	84
4.13 聚糖与微生物黏附	85
4.14 糖基化改变的生物学影响	86
4.15 研究糖基化的工具	87
4.16 糖生物学在生物工程和医学中的地位	87
4.17 糖技术的发展	88
思考题	89
参考文献	89
第五专题 生物信息学	94
5.1 生物信息学研究的基本内容与基本原理	96
5.1.1 生物信息学研究的基本内容	96
5.1.2 生物信息学数据库的构建	97
5.1.3 生物信息学数据库的理论研究	104

5.2 生物信息学数据库的功能与使用	105
5.2.1 Genbank 核酸序列数据库	105
5.2.2 Swiss-Port 蛋白质序列数据库	106
5.2.3 PDB 蛋白质高级结构数据库	107
5.2.4 数据库的检索	107
5.3 DNA 序列分析	108
5.3.1 DNA 序列分析工具	108
5.3.2 基因分析与功能预测	110
5.3.3 RNA 结构分析	112
5.4 蛋白质序列分析	112
5.4.1 蛋白质序列分析工具	112
5.4.2 蛋白质结构分类	113
5.4.3 蛋白质二级结构预测	114
5.4.4 蛋白质三级结构预测	114
5.5 核酸和蛋白质序列的比对	115
5.5.1 序列比对基本原理	115
5.5.2 序列比对常用工具	116
5.5.3 多重序列比对	116
5.5.4 分子进化树的构建	117
5.6 生物信息学原理与技术的应用	118
5.6.1 生物工程制药	118
5.6.2 分子进化	118
5.6.3 比较基因组学	119
5.6.4 生物信息学的发展与展望	120
思考题	121
参考文献	122
第六专题 蛋白质组及蛋白质组学	123
6.1 蛋白质组和蛋白质组学概述	123
6.1.1 蛋白质组及蛋白质组学的概念	123
6.1.2 蛋白质组学研究的策略和范围	124
6.1.3 研究蛋白质组学的必要性	125
6.2 蛋白质组学的研究方法	126
6.2.1 概 述	126

6.2.2 蛋白质分离和鉴定技术	127
6.2.3 蛋白质组学中蛋白质相互作用分析技术	130
6.2.4 蛋白质组生物信息学	132
6.3 蛋白质组学国内外研究现状、发展趋势及其 在药物开发中的应用	132
6.3.1 蛋白质组学国外研究现状	132
6.3.2 蛋白质组学在中国的研究现状	133
6.3.3 蛋白质组学的发展趋势	134
思考题	135
参考文献	136
第七专题 发育生物学	141
7.1 发育生物学的基本概念和现状	141
7.1.1 发育生物学的基本概念	141
7.1.2 发育生物学的发展现状	141
7.2 当前发育生物学研究的主要热点和疑难问题	142
7.2.1 当前发育生物学研究的主要热点	142
7.2.2 发育生物学研究的主要疑难问题	147
7.3 动物个体发育中的基因活动	148
7.3.1 发育中基因活动的理论	148
7.3.2 同源转换区基因与同源域蛋白	149
7.4 小 RNA 在发育过程中的作用	153
7.4.1 小 RNA:一种新的基因表达调节子	153
7.4.2 MicroRNAs 在果蝇早期发育过程中的重要作用	154
7.4.3 MicroRNAs 在调节卵生长过程中的重要作用	154
7.4.4 人类三分之一基因由小 RNA 调控	155
7.4.5 MicroRNA 与癌症形成的关系	156
7.5 发育程序中的细胞凋亡	157
7.5.1 细胞凋亡的基因调节和分子机制	157
7.5.2 新确定程序性细胞死亡关键因素	159
7.6 干细胞研究进展	160
7.6.1 干细胞的分类与来源	160
7.6.2 干细胞的应用研究进展	162
7.6.3 RNAi 技术在干细胞研究中的应用	163

7.6.4 干细胞和再生研究新突破	164
7.6.5 肿瘤干细胞概念及研究展望	164
7.6.6 干细胞与癌症关系研究的新进展	165
7.6.7 干细胞的衰老研究	166
7.6.8 干细胞研究面临的问题	167
思考题	168
参考文献	168
第八专题 抗体工程	170
8.1 抗体概述	170
8.2 免疫球蛋白的结构	170
8.3 免疫球蛋白的基因重排与抗体的多样性	171
8.3.1 Ig 重链的基因结构及重排	171
8.3.2 Ig 轻链的基因结构及重排	173
8.3.3 Ig 多样性产生的机制	174
8.4 人工制备抗体的分类	175
8.4.1 多克隆抗体	175
8.4.2 单克隆抗体	175
8.4.3 基因工程抗体	176
8.5 抗体制备新技术	180
8.5.1 抗体库技术	180
8.5.2 转人 Ig 基因动物技术	182
8.5.3 纳米抗体制备技术	184
8.5.4 鸡蛋抗体制备技术	184
8.5.5 全人 B 细胞杂交瘤技术	185
8.5.6 胞内抗体技术	185
8.5.7 植物抗体技术	185
8.6 抗体在现代生命科学中的应用	186
8.6.1 抗体在科学研究中的应用	187
8.6.2 抗体在疾病预防中的应用	187
8.6.3 抗体在疾病诊断方面的应用	187
8.6.4 抗体在疾病治疗中的应用	187
思考题	191
参考文献	191

第九专题 癌基因与抑癌基因	193
9.1 细胞转化	193
9.2 癌基因和抑癌基因	194
9.2.1 癌基因概述	194
9.2.2 抑癌基因	198
9.3 细胞癌变的分子机制	199
9.3.1 致癌病毒的转化作用	199
9.3.2 原癌基因的激活	202
9.3.3 抑癌基因的失活	205
9.4 肿瘤的基因治疗	206
9.4.1 针对癌基因的治疗	206
9.4.2 针对抑癌基因的治疗	206
9.4.3 表达调控治疗	207
思考题	209
参考文献	209
第十专题 干细胞与组织工程	210
10.1 干细胞	210
10.1.1 干细胞的一般特征及研究概况	210
10.1.2 胚胎干细胞	211
10.1.3 造血干细胞	212
10.1.4 神经干细胞	213
10.1.5 骨髓干细胞	214
10.1.6 皮肤干细胞	218
10.1.7 干细胞的应用前景	218
10.2 组织工程	219
10.2.1 组织工程种子细胞来源	220
10.2.2 组织工程支架材料	220
10.2.3 组织工程骨的构建	221
10.3 干细胞与组织工程面临的问题及展望	223
思考题	226
参考文献	226

第一专题 基因组学

20 世纪是有史以来生物科学发展最快成果最多的 100 年。在这 100 年中,最伟大的科学研究成果之一是始于 1990 年的国际人类基因组计划。这个被誉为“生命科学的登月计划”的研究工程,已于 2003 年 4 月提前完成基因组序列图谱的绘制。基因组序列图谱首次在分子层面上为人类提供了一份生命说明书。人类基因组计划不仅奠定了人类认识自我的基石,还推动了生命与医学科学的革命性进展,为全人类的健康带来了福音。

在人类基因组研究的推动下,分子生物学的主要研究目标已经从传统的单个基因的研究转向生物全基因组的结构和功能的研究,并形成了一门新的学科——基因组学。基因组学研究的对象涉及原核生物和真核生物不同的种属,研究的内容包括生命科学的各个领域。

根据研究的目的可以将基因组学分为以下几个方面:

- 结构基因组学,着重遗传图、物理图、测序等研究;
- 功能基因组学,包括以转录图为基础的功能制图(基因组表达图);
- 比较基因组学,包括对不同进化阶段生物基因组的比较研究,也包括不同人种、族群和群体基因组的比较研究。

另外,工业基因组学、环境基因组学、药物基因组学、疾病基因组学、化学基因组学等分支学科也不断地发展起来。

1. 1 生物的基因组

1. 1. 1 真核生物基因组

在真核生物基因组的研究中,最深入的部分是对人类基因组的探索。人

类基因组主要由两部分组成,即核基因组和线粒体基因组。

核基因组 人类核基因组的 DNA 的总长约 3×10^9 bp, 组成 24 条长度不等的线性 DNA 分子, 最长的分子为 250 Mb (megabase, 百万碱基对), 最短的为 55 Mb。如果将一个碱基比做一个英文字母, 以每 10 cm 书写 60 个字母计算, 30 亿个碱基对连接的长度可达 5 000 km。人类的每一条 DNA 分子都与蛋白质结合组成特定的染色体。24 条染色体中, 22 条为常染色体, 2 条为性染色体。

线粒体基因组 线粒体是细胞中提供生理生化反应所需能量的场所。人类线粒体基因组为一环状 DNA 分子, 长度为 16 569 bp, 每个细胞平均有 800 个线粒体, 每个线粒体含 10 个基因组拷贝。

其他真核生物的基因组 其他真核生物的基因组和人类基因组一样含有数目不等的线性 DNA 分子, 每个 DNA 分子均与蛋白质结合形成染色体。所有真核生物都具有环状的 DNA, 植物细胞还含有环状的叶绿体 DNA。

真核生物的基因组具有大量的重复序列。小的基因组重复序列较少, 大的基因组重复序列较多。最突出的例子为玉米的基因组, 它比人类基因组还多 5 000 Mb, 但是其中绝大部分为重复序列。人们对这些重复序列的功能还不清楚, 有待于进一步的研究。

1. 1. 2 原核生物基因组

原核生物细胞内缺少分隔的功能区域, 所有生理生化反应都在同一个无间隔的细胞质内进行。

原核生物基因组比低等真核生物基因组更为紧凑, 其主要原因为: 第一, 基因组中不存在内含子, 除古细菌中的一些种属外, 原核生物基因组中一般没有断裂基因; 第二, 很少有重复序列, 特别是绝大多数出现在真核生物中的重复序列还未在原核基因组中检测到。

原核生物细胞的基因数目远远少于真核生物, 如大肠杆菌的基因数为 4 397 个。

1. 2 结构基因组学

结构基因组学的研究在基因组学研究中是进行得最早, 且成果最多的部

分。下面将重点介绍人类基因组的研究情况。

1. 2. 1 人类基因组计划的概述

1. 2. 1. 1 人类基因组计划大事记

人类生命研究历史上最伟大的工程,即人类基因组计划(Human Genome Project, HGP),从讨论到实施经历了十几年的时间。

1984年,在美国 Alta Utah 召开的专业会议上,一些科学家已开始讨论对人类基因组 DNA 进行全序列分析的前景。

1985年5月,在美国加州的 Santa Cruz 由 Robert Sinsheimer 组织的专门会议上,提出了测定人基因组全序列的动议。

1986年,美国生物学家、诺贝尔奖获得者 Renato Dulbecco 首次提出人类基因组计划的设想,并建议组织国家级和国际级的项目来进行这方面的研究。

1986年3月,美国能源部在召开的一次专门会议上,正式提出实施测定人类基因组全顺序的计划。

1988年4月,国际人类基因组组织(HUGO)成立。

1988年10月,美国能源部和美国国立卫生研究院达成协议,共同管理和实施这一计划。

1990年10月,由美国国会批准正式启动 HGP 研究,随后法国、英国、意大利、德国、日本等也相继宣布开始各自的 HGP 研究。中国于 1987 年在“863 计划”中开始设立人类基因组研究课题。

1999年9月,中国正式加入国际研究计划,负责测定人类基因组全部序列的百分之一,也就是三号染色体上的三千万个碱基对,中国因此成为参与这一研究计划的唯一的发展中国家。

2000年6月,人类基因组“工作框架图”完成。

2003年4月,人类基因组序列图绘制成功。科学家发现人类基因组由 30 亿个碱基对组成,基因的数目约为 3.4 万左右。

1. 2. 1. 2 人类基因组计划的目标

人类基因组计划是一项国际性的研究计划。它的目标是通过全球性的国际合作,完成人类 24 条染色体的基因组作图和 DNA 全长序列分析,进行基因的鉴定和功能分析。人类基因组计划的“科学产品”将是一个人类遗传信息数据库,将是一本指导人类进化的说明书。人类基因组计划的最终目标就是确定人类基因组所携带的全部遗传信息,并确定、阐明和记录组成人类

基因组的全部 DNA 序列。因此, 可以将人类基因组计划的基因组图谱比做一张生命 (生物学) 周期表。

此外, 人类基因组计划改变了经典分子生物学零敲碎打地研究个别基因的状况, 力求在细胞水平上解决基因组的问题, 研究人类的基因及其产物, 以建立对生命现象的整体认识。

1. 2. 1. 3 人类基因组研究的应用

人类基因组计划的成果不仅可以揭示人类生命活动的奥秘, 而且人类 6 千多种单基因遗传性疾病和严重危害人类健康的多基因易感性疾病的致病机理也有望得到彻底阐明, 为这些疾病的诊断、治疗和预防奠定基础。同时, 人类基因组计划的实施还将带动医药业、农业、工业等相关行业的发展, 产生极其巨大的经济效益和无法估量的社会效益。要想完成这样一个宏伟的计划, 必须发展一系列新的实验技术及手段为科学家、医生及其他研究者所共享, 从而使研究成果能够尽快地服务于公众。

日新月异的生物医学研究是人类基因组计划的另一受益者。随着计划的不断发展, 将培养出能熟练使用研究工具和利用知识资源的生物学家。自从人类基因组计划开始实施, 人们就清楚地认识到获得和利用这些遗传学知识对个人、社会具有的重大意义。社会也形成了许多关于公众和专业讨论的政策机构, 参与分析人类遗传学研究与伦理、法律及社会有关问题的关系。

1. 在医学领域的应用

(1) 对特殊疾病基因的确定

人体的各种器官系统和组织常受到各种特殊疾病的侵袭, 这些疾病严重影响着人类的健康, 但通过常规医疗手段无法诊断和治疗。认识这些疾病的基因序列及确定发生了规律性改变的 DNA 片段, 使这类疾病的诊断和治疗成为可能。

各种人类基因组图谱会使寻找与特定遗传疾病有关的基因的工作变得容易。以限制性内切酶酶切片段长度多态性 (RFLPs) 为基础的精细遗传连锁图谱将很快地使与疾病有关的位点定位在染色体亚区上成为可能。

利用 DNA 克隆库和限制酶切图谱, 人们可以对正常的患者的 DNA 有效地分析比较, 达到对某一疾病的基因进行定位的目的。

人类基因组的 DNA 全序列将有助于证实假定存在的所有基因, 可为分析病人 DNA 样品的序列提供一个数据库。

(2) 有利于优生和产前诊断

人类对基因组的了解会推动对遗传性疾病的诊断和预防。随着分离到的

疾病基因的增多,以DNA为基础的诊断会更为普遍。医生和遗传学家可以通过基因检测,识别出带有遗传疾病的胚胎细胞。在不久的将来,胎儿期的检测也许能够预测一般的常见病,如肥胖症、抑郁症和心脏病等。应用遗传座位专一性的分子探针,可检测出疾病基因的携带者,将使父母了解其子女出现遗传缺陷的危险程度。

(3) 加强对癌症的认识和治疗

癌症的高死亡率严重地威胁着人类的生命。癌症是由于细胞生长失控造成的。分子遗传学研究表明,细胞分裂的失控是由特定基因的异常造成的。遗传的缺陷通常会使人对特定的癌症具有高的易感性。寻找与癌症相关的基因是当前医学研究的热点之一。人类基因组计划将会大大地促进这方面的研究。一旦确定了易感基因,就可以进行癌前或早期癌症的特殊监护和治疗。

尽管人类对癌症的认识已有了一些进展,但是仍然存在着许多问题。何种正常蛋白质参与了细胞生长?这类蛋白质的改变如何使细胞发展成肿瘤,进而扩散到远处的器官?这些变化的遗传机制是什么?人体肿瘤的癌基因或与癌转移有关基因的类型如何?这些问题的解决将依赖于人类基因组计划的研究。

(4) 有利于医学生物学的研究

确定人类基因组中的转座子(transposon)、逆座子(retropon)和病毒残余序列的分布,了解有关病毒基因组感染人类基因组的情况,可指导人类有效地利用病毒载体进行基因治疗。对染色体和个体之间的多样性的研究结果可被广泛用于基因诊断、性别识别、亲子鉴定、组织配型、发育进化等许多医疗、司法和人类学的研究中。

通过研究DNA的突变、重排和染色体断裂等,了解疾病的分子机制,包括遗传性疾病、易感性疾病、放射性疾病和感染性疾病引发的分子病理学改变及其进程,为这些疾病的预后以及分子水平上的诊断、预防和治疗提供依据。

2. 在基础理论研究方面的应用

(1) 确定人类基因组中基因的序列和物理位置,有利于研究基因的功能以及基因之间在表达和调控机制方面的关系。

(2) 了解转录和剪接调控元件的结构与位置,有助于从整个基因组结构的宏观水平上理解基因转录与转录后的调控。

(3) 从整体上了解染色体结构,包括各种重复序列以及非转录“框架序