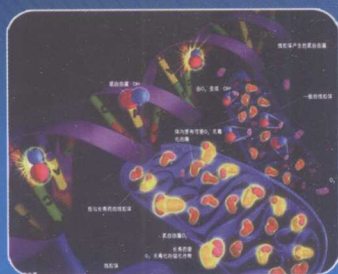
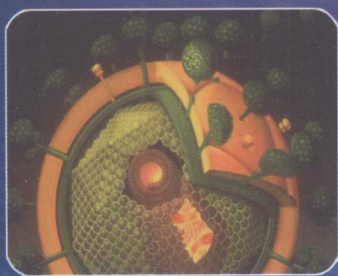
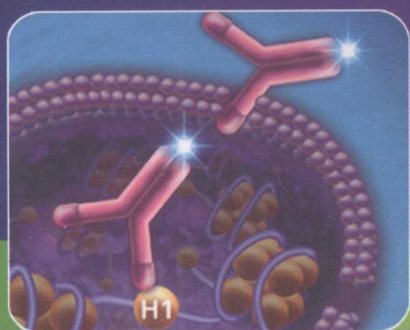


21世纪高等院校教材

# 医学分子生物学

马灵筠 杨五彪 主编



科学出版社  
www.sciencep.com



中国医药出版社  
CHINA MEDICAL SCIENCE PUBLISHING HOUSE

# 医学分子生物学

第2版 张英 主编



中国医药出版社  
CHINA MEDICAL SCIENCE PUBLISHING HOUSE

21 世纪高等院校教材

# 医学分子生物学

马灵筠 杨五彪 主编

河南科技大学教材出版基金资助出版

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书分为三篇,第一篇为分子生物学基础理论;第二篇为常用分子生物学技术,是本书的重点及核心内容;第三篇为常见疾病的分子生物学基础。书中内容汇集了分子生物学基础理论和常用技术,知识面宽,适用性强,体现了现代分子生物学的发展,为生命科学的研究提供了先进的理论知识和实验技术。

本书可供医学院校本科生、研究生使用,也可作为教师的参考用书。

### 图书在版编目(CIP)数据

医学分子生物学/马灵筠,杨五彪主编. —北京:科学出版社,2009

(21世纪高等院校教材)

ISBN 978-7-03-025062-9

I. 医… II. ①马…②杨… III. 医药学:分子生物学-高等学校-教材  
IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 125131 号

责任编辑:王国栋 周 辉 刘 晶/责任校对:钟 洋

责任印制:张克忠/封面设计:耕者设计工作室

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>

铭浩彩色印装有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2009年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009年8月第一次印刷 印张:19 3/4

印数:1—3 000 字数:412 000

定价:36.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 《医学分子生物学》编者名单

**主 编** 马灵筠 杨五彪  
**副主编** 陈群力 席守民 杨兰泽  
**编 者** (以姓氏笔画为序)  
万学东 马灵筠 李三强 李鹤宾  
杨五彪 杨兰泽 厉永强 宋晓伟  
陈群力 席守民

## 前 言

分子生物学是一门从分子水平研究生命现象、本质、活动及其规律的科学。医学分子生物学是分子生物学的一个重要分支，是从分子水平研究人体在正常和疾病状态下生命活动及其规律的一门科学。它涵盖了医学各专业学生必须掌握的分子生物学基础知识和常用技术，是当前生命科学中发展最快并与其他学科广泛交叉和渗透的重要前沿领域。这些知识为将来学习医学各学科的专业知识和了解各学科领域的研究进展奠定了坚实的基础。

医学分子生物学的理论与技术已在医学领域广泛应用。学习医学分子生物学这门课程，既要较系统地了解分子生物学的基础理论和技术，同时也要了解分子生物学在医学领域的应用和相关研究进展。近年来国内高等医药学校纷纷为本科生、研究生开设医学分子生物学课程，但目前仍缺少适合五年制临床医学、护理学、法医学及医学检验专业使用的教材，本书的出版将满足这一需要。

本书分为三篇。第一篇（第二章至第六章）为分子生物学基础理论，为后续内容奠定基础；第二篇（第七章至第十三章）为常用分子生物学技术及其在医学中的应用，是本书的重点内容和核心内容；第三篇（第十四章至第十八章）为常见疾病的分子生物学基础，介绍常见疾病的分子机制。本书知识面宽，适用性强，体现了现代分子生物学的发展，为基础医学和临床医学的研究提供了先进的理论知识和实验技术。

参加本书编写的人员有河南科技大学教师万学东、马灵筠、李三强、李鹤宾、杨五彪、杨兰泽、宋晓伟、陈群力、席守民和河南大学教师厉永强。本书的编写以适应 21 世纪医学教育为目标，旨在培养高素质现代医学人才。各章正文之后附有思考题，供学生进一步阅读和教师授课时参考。

由于我们水平有限，本书难免存在缺点或不当之处，敬请同行专家和各位读者批评指正。

马灵筠  
2009 年 6 月

# 目 录

## 前言

第一章 绪论	1
一、医学分子生物学的概念	1
二、医学分子生物学研究的主要内容	1
三、医学分子生物学的发展史	1
四、医学分子生物学的展望	4

## 第一篇 分子生物学基础理论

第二章 基因组的结构与功能	6
第一节 病毒基因组	6
一、病毒基因组核酸的主要类型	6
二、病毒基因组结构与功能的特点	8
第二节 原核生物基因组	9
一、原核生物基因组结构与功能的特点	10
二、质粒	10
三、转位因子	12
四、细菌基因组学研究及意义	14
第三节 真核生物基因组	15
一、真核生物基因组的结构与功能特点	15
二、真核生物基因组的结构	16
三、人类基因组的组织结构特征	20
四、基因组学与人类基因组计划	24
思考题	27
第三章 基因信息的传递	28
第一节 DNA 的生物合成	28
一、DNA 的复制	29
二、DNA 的损伤与修复	34
三、反转录	37
第二节 RNA 的生物合成	38
一、不对称转录	38
二、转录的过程	40
三、转录后的加工	43
第三节 蛋白质的生物合成	45
一、参与蛋白质生物合成的物质	45

二、蛋白质生物合成的过程——翻译 .....	49
三、翻译后加工 .....	52
四、蛋白质生物合成与医学 .....	53
思考题 .....	54
<b>第四章 基因表达的调控 .....</b>	<b>55</b>
<b>第一节 原核生物的基因表达调控 .....</b>	<b>55</b>
一、原核生物基因表达调控的特点 .....	56
二、转录水平的调控 .....	56
三、翻译水平的调控 .....	61
<b>第二节 真核生物的基因表达调控 .....</b>	<b>63</b>
一、真核生物基因表达调控的特点 .....	64
二、DNA 水平的调控 .....	64
三、转录水平的调控 .....	66
四、转录后水平的调控 .....	70
五、翻译水平的调控 .....	72
六、翻译后水平的调控 .....	75
七、组织特异性表达和时相性 .....	75
<b>第三节 基因表达调控异常与疾病 .....</b>	<b>75</b>
一、转录因子突变与疾病 .....	75
二、基因修饰改变与疾病 .....	75
三、mRNA 选择性剪接与疾病 .....	76
思考题 .....	77
<b>第五章 癌基因、抑癌基因与生长因子 .....</b>	<b>78</b>
<b>第一节 癌基因 .....</b>	<b>78</b>
一、病毒癌基因 .....	78
二、细胞癌基因 .....	79
三、原癌基因活化的机制 .....	82
四、原癌基因的产物与功能 .....	83
<b>第二节 抑癌基因 .....</b>	<b>85</b>
一、抑癌基因的概念 .....	85
二、常见的抑癌基因 .....	85
三、抑癌基因的抑癌机制 .....	86
<b>第三节 生长因子 .....</b>	<b>90</b>
一、概述 .....	90
二、生长因子的作用机制 .....	91
三、生长因子与疾病 .....	93
思考题 .....	94
<b>第六章 细胞间信号转导 .....</b>	<b>95</b>
<b>第一节 细胞间的通讯方式和细胞信号分子 .....</b>	<b>95</b>
一、细胞间通讯方式 .....	95



二、细胞信号分子 .....	96
第二节 受体 .....	100
一、受体的类型 .....	100
二、受体作用特点 .....	103
第三节 膜受体介导的信号转导 .....	104
一、G 蛋白偶联受体介导的信号转导 .....	104
二、单跨膜受体介导的信号转导 .....	109
第四节 核受体介导的信号转导 .....	117
一、核受体的协同调节因子 .....	117
二、核受体介导的信号转导过程 .....	118
第五节 细胞信号转导通路基本特征 .....	118
一、信号的收敛与发散 .....	119
二、二聚化作用 .....	119
三、信号发生和终止的时效性 .....	119
四、信号途径的通用性和特异性 .....	119
五、交联对话与形成网络 .....	119
思考题 .....	120

## 第二篇

## 常用分子生物学技术

第七章 基因工程 .....	121
第一节 目的基因的获得 .....	121
一、化学合成法 .....	122
二、从染色体中直接分离 .....	122
三、反转录合成 cDNA .....	122
四、构建基因组文库及 cDNA 文库 .....	122
五、聚合酶链反应 .....	123
第二节 分子克隆载体与宿主的选择 .....	124
一、质粒 .....	124
二、噬菌体 .....	126
三、黏性质粒 .....	128
四、反转录病毒载体 .....	128
五、宿主细胞 .....	129
第三节 基因工程常用的工具酶 .....	129
一、限制性内切核酸酶 .....	130
二、大肠杆菌 DNA 聚合酶 I .....	131
三、反转录酶 .....	132
四、T4 DNA 连接酶 .....	132
五、末端脱氧核苷酰转移酶 .....	132
六、碱性磷酸酶 .....	132

七、Taq DNA 聚合酶 .....	132
第四节 外源基因与载体的连接 .....	133
第五节 重组 DNA 导入宿主细胞 .....	134
一、转化 .....	134
二、感染 .....	135
第六节 含 DNA 重组体的宿主菌落的筛选与鉴定 .....	136
一、利用宿主细胞遗传学标记初步筛选转化菌 .....	136
二、利用宿主细胞遗传学标记筛选带重组体的转化菌 .....	136
三、对重组子分子结构特性进行分析鉴定 .....	137
第七节 外源基因在大肠杆菌中表达 .....	139
一、大肠杆菌表达系统 .....	139
二、哺乳动物细胞表达系统 .....	143
思考题 .....	147
<b>第八章 聚合酶链反应 .....</b>	<b>148</b>
第一节 PCR 的基本原理和影响因素 .....	148
一、PCR 的基本原理 .....	148
二、PCR 引物的设计原则 .....	148
三、典型 PCR 的反应步骤 .....	151
四、PCR 反应条件 .....	151
五、PCR 注意事项 .....	155
第二节 PCR 扩展技术 .....	155
一、反转录 PCR .....	155
二、mRNA 差示 PCR .....	156
三、免疫 PCR .....	156
四、重组 PCR .....	156
五、原位 PCR .....	156
六、固着 PCR .....	157
七、不对称 PCR .....	157
第三节 PCR 的应用 .....	157
一、分子生物学领域 .....	157
二、临床医学领域 .....	158
思考题 .....	159
<b>第九章 DNA 序列分析 .....</b>	<b>160</b>
第一节 Sanger 的双脱氧链终止法 .....	160
第二节 Maxam-Gilbert 化学降解法 .....	161
第三节 其他的测序方法 .....	162
思考题 .....	163
<b>第十章 核酸分子杂交 .....</b>	<b>164</b>
第一节 核酸分子杂交的基本原理 .....	164
一、DNA 变性与复性 .....	164

二、影响杂交的因素 .....	165
第二节 探针的种类及标记 .....	166
一、探针的种类 .....	166
二、探针标记物 .....	167
三、标记方法 .....	168
第三节 核酸分子杂交的基本方法 .....	170
一、固相杂交法 .....	170
二、液相杂交法 .....	175
思考题 .....	177
<b>第十一章 生物芯片技术</b> .....	<b>178</b>
第一节 生物芯片的概念和分类 .....	178
第二节 基因芯片技术的基本原理与方法 .....	179
一、芯片载体的表面修饰 .....	179
二、芯片的制备 .....	180
三、杂交探针的制备 .....	181
四、样品制备和标记 .....	182
五、分子杂交和杂交微环境 .....	183
六、杂交信号采集和处理 .....	183
七、生物信息的分析和提取 .....	184
思考题 .....	186
<b>第十二章 基因与疾病</b> .....	<b>187</b>
第一节 基因异常的分子机制 .....	187
一、基因结构异常与疾病 .....	187
二、基因表达异常与疾病 .....	190
三、外源性基因的入侵与疾病 .....	190
第二节 基因变异导致的常见疾病 .....	191
一、单基因遗传病 .....	191
二、多基因遗传病 .....	194
三、获得性基因病 .....	197
思考题 .....	197
<b>第十三章 基因诊断与基因治疗</b> .....	<b>198</b>
第一节 基因诊断 .....	198
一、基因诊断的概念、特点及意义 .....	198
二、基因诊断的主要技术方法 .....	199
三、疾病的基因诊断 .....	204
四、基因诊断在法医学上的应用 .....	206
第二节 基因治疗 .....	207
一、基因治疗的概念 .....	207
二、基因治疗的基本程序 .....	208
三、基因治疗的方法与策略 .....	210

四、基因转移的基本技术 .....	211
五、基因转移的靶细胞 .....	216
六、基因干预技术 .....	216
七、基因治疗的应用研究 .....	219
八、基因治疗的问题与展望 .....	228
思考题 .....	230

### 第三篇 常见疾病的分子生物学基础

<b>第十四章 肿瘤分子机制</b> .....	231
<b>第一节 肿瘤病因学</b> .....	231
一、化学致癌 .....	231
二、物理致癌 .....	234
三、致癌病毒 .....	234
四、遗传因素 .....	234
<b>第二节 肿瘤发病的多阶段</b> .....	236
一、癌变的二阶段学说 .....	236
二、癌变的多阶段学说 .....	236
<b>第三节 细胞周期与肿瘤</b> .....	238
一、细胞周期机制的核心——CDKS 调控机制 .....	238
二、细胞周期调控的两大机制 .....	239
三、细胞周期调节因素在肿瘤中的突变 .....	240
<b>第四节 细胞凋亡与肿瘤</b> .....	241
一、细胞凋亡的生物学意义概述 .....	241
二、细胞凋亡与恶性肿瘤 .....	241
<b>第五节 肿瘤转移</b> .....	243
一、肿瘤转移的基本过程 .....	243
二、肿瘤侵袭——肿瘤细胞从原发瘤进入循环系统 .....	244
三、肿瘤转移——肿瘤细胞从循环系统进入继发器官 .....	245
四、肿瘤转移的器官选择性 .....	247
思考题 .....	249
<b>第十五章 感染性疾病的分子机制</b> .....	250
<b>第一节 病原菌致病的分子机制</b> .....	250
一、病原菌毒素编码基因 .....	250
二、细菌外毒素对宿主细胞功能的影响 .....	251
三、抗药性基因 .....	253
<b>第二节 病毒致病的分子机制</b> .....	254
一、病毒进入细胞的机制 .....	254
二、病毒感染对宿主细胞造成的损伤 .....	256
思考题 .....	258

<b>第十六章 炎症的分子生物学</b> .....	259
<b>第一节 主要致炎因子及其受体</b> .....	259
一、生物致炎因子的主要受体——TLR 受体家族 .....	259
二、物理及化学伤害性刺激信号受体 .....	260
<b>第二节 炎症介质</b> .....	261
一、细胞释放的炎症介质 .....	261
二、血浆中的炎症介质 .....	263
三、炎症标志物抵抗素与炎症因子的相关性 .....	265
<b>第三节 炎症反应相关的细胞及其作用机制</b> .....	266
一、参与炎症反应的细胞 .....	266
二、参与炎症反应的细胞聚集的分子机制 .....	266
<b>第四节 参与炎症反应的信号转导通路</b> .....	271
一、MAPK 信号转导通路对炎症反应的调控 .....	271
二、Janus 激酶-信号转导转录激活因子通路 .....	275
三、核因子- $\kappa$ B 信号转导途径 .....	275
四、三条信号通路共同参与炎症时信号转导和基因调控 .....	276
<b>第五节 典型炎症性疾病分子机制举例</b> .....	277
一、炎症与冠状动脉粥样硬化 .....	277
二、炎症与阿尔茨海默病 .....	278
<b>思考题</b> .....	279
<b>第十七章 动脉粥样硬化的分子基础</b> .....	280
<b>第一节 血管平滑肌细胞增殖与动脉粥样硬化</b> .....	280
<b>第二节 脂蛋白异常与动脉粥样硬化</b> .....	281
一、基因缺陷引起的高胆固醇血症 .....	281
二、基因缺陷引起的高甘油三酯血症 .....	283
三、基因缺陷对 HDL-C 水平的影响 .....	283
<b>第三节 动脉粥样硬化的相关基因及其多态性</b> .....	285
一、载脂蛋白 A 相关基因 .....	285
二、载脂蛋白 B 相关基因 .....	286
三、载脂蛋白 CIII 相关基因 .....	287
<b>思考题</b> .....	287
<b>第十八章 衰老的分子机制</b> .....	288
<b>第一节 衰老的概念</b> .....	288
<b>第二节 现代衰老学说的分子机制</b> .....	288
一、环境伤害衰老研究 .....	289
二、遗传衰老研究 .....	293
<b>第三节 衰老基因与长寿基因</b> .....	294
一、衰老基因 .....	295
二、长寿基因 .....	297
<b>思考题</b> .....	300
<b>参考文献</b> .....	301

# 第一章 绪 论

## 一、医学分子生物学的概念

分子生物学是一门从分子水平研究生命现象、本质、活动及其规律的科学。它以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传和细胞信息传递中的作用为研究对象，是当前生命科学中发展最快并正与其他学科广泛交叉及渗透的重要前沿领域。医学分子生物学是分子生物学的重要分支，它是从分子水平上研究人体在正常和疾病状态下的生命活动及其规律，并开展人类疾病的预防、诊断和治疗的一门科学，其侧重点不是化学而是生物学。医学分子生物学是在医学领域内探讨分子生物学的基本理论、基本技术，致力于阐明生物大分子结构、功能和调控机制，以及人体各种生理和病理状态的分子机制。医学分子生物学主要解决以下两方面的问题。一是在理论方面，阐明疾病和亚健康状态发生和发展的分子机制，对这种机制的解释将不会是单一分子、单一结构、单一通路、单一疾病的方式，而是多层次知识的系统整合。二是在解决理论问题的基础上发展新型分子生物学技术，为疾病的诊断、治疗和预防提供崭新的、可行的、符合人类经济和社会发展需要的手段。

## 二、医学分子生物学研究的主要内容

分子水平的生命活动主要是通过核酸和蛋白质两类生物大分子的活动来实现的，因此，分子生物学的研究几乎都是围绕核酸和蛋白质进行的。

核酸的主要作用是携带和传递遗传信息。20世纪50年代以来对核酸的结构和功能进行了广泛而深入的研究，已形成了比较完整的理论和技术研究体系，是目前分子生物学内容最丰富的一个领域。其研究内容包括基因组的结构；遗传信息的复制、转录与翻译；核酸存储的信息突变与修复；基因表达调控；基因工程等技术和应用等。遗传信息传递的中心法则（central dogma）是其理论体系的核心。

蛋白质是执行各种生命活动的主要大分子，其研究内容包括蛋白质的结构、结构与功能的关系、蛋白质与核酸的相互作用等。

医学分子生物学是研究人体发育、分化和衰老的分子基础；细胞增殖调控的分子基础；内分泌和免疫系统的分子基础；基因的结构异常或调控异常与疾病的关系；同时，应用分子生物学的理论和技术开展疾病的基因诊断和基因治疗、生物制药以及疾病预防。

## 三、医学分子生物学的发展史

分子生物学的形成经历了孕育、形成和逐步成熟几个阶段。

1. 1859~1953 年是现代分子生物学诞生准备和酝酿阶段, 在这一阶段产生了一些对生命本质认识上的重大突破。

1859 年达尔文在《物种起源》一书中提出了著名的生物进化论, 即物种进化的自然选择学说。该学说认为世界上复杂的生物(不论是动物还是植物)都是由最初的原始生物经过持续的进化而演化过来的, 第一次指出生物性状的可遗传性, 在自然选择压力下的可变性, 以及不同物种间的相关性。

生物性状为什么可以遗传呢? 1865 年 Mendel 在分析豌豆性状遗传的杂交实验结果时给出了初步的解释, 认为这是因为生物体内存在某种遗传颗粒或遗传单位, 能够从亲代传递到子代, 这种遗传单位控制着特定的生物性状, 之后人们开始把这种控制遗传性状的遗传单位称为基因。

1902 年, Walter Sutton 提出了染色体遗传学说, 该学说认为细胞核内有两套染色体, 基因是染色体的一部分, 在减数分裂时每个配子得到一套染色体。1910 年摩尔根证明了基因的确存在于染色体上。1944 年, Oswald Avery 和他的同事们通过试验证实了 DNA 是携带遗传信息、构成染色体的生物大分子。

1953 年 James Watson 和 Francis Crick 根据 DNA 的 X 射线衍射图谱和由化学分析得到的 A、T、G、C 碱基比例的规律, 建立了 DNA 双螺旋模型, 并推测 DNA 的复制方式是半保留复制, 从而拉开了从分子水平解释、研究生命活动的序幕。生物学研究从此进入了分子生物学时代。

## 2. 1953~1970 年是分子生物学理论和技术体系逐步形成阶段

1956 年, 俄国出生的美国天体物理学家 G. Gamow 提出了三联体密码的假设, 即每种氨基酸都有一个由三个核苷酸组成的密码子, 并提出有 64 个密码子的推论。

1958 年, Francis Crick 提出遗传学中心法则。同年, Matthew Meselson 和 Franklin Stahl 通过试验证明了 Watson 和 Crick 提出的 DNA 半保留复制假说。

1961 年, Jacob 和 Monod 提出了操纵子学说, 并假设了 mRNA 的功能。

1966 年, 经过美国多位生物化学家的努力, 确定了组成蛋白质的 20 种氨基酸的全部遗传密码子, 从而证明了 Francis Crick 的遗传学中心法则, 即遗传信息的传递方向是 DNA→RNA→蛋白质。1970 年, Temin 和 Baltimore 又同时从鸡肉瘤病毒颗粒中发现以 RNA 为模板合成 DNA 的反转录酶, 又进一步补充和完善了遗传信息传递的中心法则。中心法则的建立和完善, 使分子生物学作为一门学科初步形成了它的理论体系。

在理论体系形成的同时, 分子生物学技术体系也开始逐步建立。

1956 年, A. Kornberg 发现 DNA 聚合酶。

1958~1959 年, S. B. Weiss 和 Hurwitz 等发现 DNA 指导的 RNA 聚合酶。

1961 年, B. D. Hall 和 S. Spiegelman 建立了 DNA-RNA 分子杂交法。

1967 年, Weiss 发现 T4 噬菌体 DNA 连接酶。Robert Yuan 发现 *E. coli* 中的第 I 类限制性内切核酸酶。这些都为 DNA 重组技术的初步形成奠定了基础。

1965 年, James Watson 等编写了 *Molecular biology of gene* 一书, 1970 年又出版了该书第二版, 这标志着分子生物学开始有了较为完整的理论体系。

### 3. 1970~2003 年分子生物学得到了迅速的发展和完善

这一时期重组 DNA 技术迅速发展, 基因工程产品逐步进入临床, 疾病的诊断和治疗开始进入基因水平, DNA 序列分析技术建立并成熟, 于 2003 年完成人类基因组序列图谱。

#### 1) 在重组 DNA 技术方面

1971 年, 美国分子生物学家 Paul. Berg 把猴细胞病毒 SV40 的 DNA 与  $\lambda$  噬菌体的 DNA 在体外重组成功。他们的工作第一次证明了具有无限前景的基因重组技术的可行性。

1973 年, 美国遗传学家 S. N. Cohen 将外源 DNA 片段插入大肠杆菌质粒后, 能产生嵌合质粒。S. N. Cohen 发现当嵌合质粒重新导入大肠杆菌时, 仍具有功能。此后, 这成为外源基因克隆到细菌中的主要方法。

1977 年, 两组美国生物化学家 (H. W. Boyer 组和 A. D. Riggs 组) 共同努力, 利用重组 DNA 的方法, 将人工合成的丘脑下部生长激素抑制素 (somatostatin) 的基因导入大肠杆菌中, 并表达成功。这项工作揭开了分子生物学新的一页。

1978~1979 年, 美国基因技术公司与洛杉矶 Hope 市医学中心用人工合成的人胰岛素基因在 *E. coli* 中表达成功。

1987 年, D. T. Burke, G. F. Carle 和 M. V. Olson, 用酵母人工染色体 (YAC) 作为载体, 将大片段外源 DNA 克隆引入酵母细胞。

1982 年世界上第一个基因重组产品人胰岛素问世, 该产品由世界上第一家生物技术公司 Genentech 公司生产。

#### 2) 在基因组结构的认识方面

1977 年, D. A. Sharp 发现哺乳动物细胞内基因在 DNA 链上的排列是不连续的。

1979 年, M. Goldberg 和 D. S. Hogness 发现真核生物的 DNA 启动子的 TATA 构造, 后称 TATA 盒。

1993 年, 英国人 Roberts 与美国人 Sharp 发现断裂基因, 即一个基因可以是不连续的, 出现在彻底分离的几个 DNA 片段中。

#### 3) 在基因诊断和治疗方面

1978 年, 美籍华裔科学家 Kan YM 第一次利用 DNA 多态性与致病基因的关联性, 成功地对镰状细胞贫血进行了产前诊断, 开创了基因诊断技术在临床应用的新时代。

1983 年, S. L. C. Woo 和 J. H. Robson 建立了检测苯丙酸尿症的基因诊断方法。

1990 年, 第一例真正意义上的基因治疗是用腺苷脱氨酶 (ADA) 基因来治疗 ADA 基因缺陷引起的严重复合型免疫缺陷症 (SCID) 患者, 并获得成功。

#### 4) 在 DNA 测序方面

1974 年, F. Sanger 建立分析 DNA 碱基序列的方法, 并不断加以改进, 1977 年又完成了  $\Phi$ X174 噬菌体全部约 5400 个碱基序列的分析。

1976 年, Maxam 和 Gilbert 建立了快速测定大片段 DNA 序列的化学法。

1977 年, Sanger 提出了应用链终止抑制法测定 DNA 序列。

1995 年, 流感病毒基因组 (1 830 137bp) 序列测定完成。这是第一个完成的病原微生物基因组序列, 也是第一个完整生物的基因组序列。同年 10 月, 支原体基因组 580 070bp 测序完成。

1998 年, 结核杆菌基因组测序完成, 全长 4 400 000bp。



2000年, Craig Venter公司、Celera公司和人类基因组计划测序组织相继宣布, 人类基因组草图完成。

2003年, 人类基因组计划测序组织宣布, 人类基因组序列图绘制成功, 人类基因组计划的所有目标实现。

#### 4. 后基因组时代

随着医学分子生物学的不断发展, 人们发现对一个或几个基因进行研究几乎不可能解决像肿瘤发病机制、疾病的易感性、药物敏感性差异这类复杂问题。而随着人类基因组序列分析图谱的完成, 功能基因组学和蛋白质组学的起步, 人们进入了后基因组时代, 对疾病发生的分子机制、疾病的诊断和治疗、药物的研发等都会从基因的角度加以认识。

首先, 对于各种疾病发生、发展的分子机制的认识将取得长足的进步。对疾病发生的遗传背景、基因突变和基因多态性的研究等, 会使人们对肿瘤、心血管疾病、糖尿病、重要感染性疾病等发生的分子机制和相关基因有更深层次的认识。

其次, 在诊断方面, 人类基因组计划为正常的人类基因组提供了一个序列参考。在后基因组研究中, 新的基因变异将不断被发现, 其中有些是引起某些疾病或机体异常的主要原因; 有的虽然与这些疾病有关, 但不是其发生的直接原因。当深入了解了人类基因的多变性后, 通过检测有关疾病的发病基因, 就可以诊断和预测疾病的发生。

但由于疾病的病理、生理的复杂性(基因的多功能性、多种功能相互作用等)及人类遗传的多样性(表型所反映的基因型往往是通过极其多样的环境基础和其他重要方式起作用的), 目前大多只能以排除法对疾病进行诊断。例如, 对一种致命的遗传性神经系统错乱症——亨廷顿病, 若基因检测结果为阴性, 则可确诊为未患此病。还可通过对某些有遗传病(如癌症、糖尿病、心脏病、高血压等)危险倾向的人进行评估, 使其通过饮食或行为的改变, 预防或减少病情的发生。

最后, 在疾病的治疗方面, 一旦获知能够引起疾病的基因, 就可以将正常的治疗性基因导入人体, 替换或矫正有害基因。基因治疗最明显的应用是治疗遗传性基因疾病, 涉及各种恶性肿瘤、心血管病、代谢病、感染性疾病、遗传性疾病和艾滋病等, 例如, 1990年, 美国国立卫生研究所(NIH)首次对一名患有腺苷脱氨酶(ADA)缺乏症的4岁女孩进行了基因治疗, 标志着人类的基因治疗正式开始。ADA缺乏症是一种遗传性酶缺陷症, 可严重削弱机体免疫功能, 然而经治疗后, 该女孩已能正常生活和学习。

## 四、医学分子生物学的展望

医学分子生物学正处于迅速发展的时期, 人类基因组计划的实施彻底改变了以往生命科学研究的模式。规模化、整体化、自动化、信息化的趋势在包括医学分子生物学在内的所有生命科学领域似乎势不可挡。这一趋势的形成是医学面临的人类疾病的复杂性和分子生物学进展到一定程度所带来的必然结果。

目前, 人类基因组学的序列分析图已经完成, 功能基因组学和蛋白质组学已经起步, 在未来一段时间, 医学分子生物学将可能在以下几个方面取得较多的进展。

首先, 对于各种疾病发生发展的分子机制的认识会有相当大的进步。这些进步将体现在对疾病发生的遗传学背景将有更多和更深的认识, 从基因的突变、基因的多态性和个体基因