

高等医药院校改革创新教材
供医药学各专业用

分子生物学 基础教程

主 编 吕士杰
副主编 田志杰 罗 军 李 妍

 人民卫生出版社

高等医药院校改革创新教材
供医药学各专业用

分子生物学 基础教程

主 编 吕士杰

副主编 田志杰 罗 军 李 妍

主 审 潘文干

编 者 (以姓氏笔画为序)

万恂恂 (湖南师范大学医学院)

王 程 (吉林医药学院)

田志杰 (成都医学院)

吕士杰 (吉林医药学院)

芦晓静 (吉林医药学院)

李 妍 (吉林医药学院)

李 林 (解放军白求恩军医学院)

杨宇丹 (吉林大学电子科学与工程学院)

张 巍 (西北大学生命科学院)

张慧锋 (吉林医药学院)

罗 军 (吉林医药学院)

罗宏斌 (湖北民族学院医学院)

贾松彬 (辽宁大学生命科学院)

姜艳霞 (吉林医药学院)

柳明洙 (延边大学医学部)

徐俊杰 (吉林医药学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

分子生物学基础教程/吕士杰主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009.10
ISBN 978-7-117-12080-7

I. 分… II. 吕… III. 分子生物学-教材
IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 160972 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

分子生物学基础教程

主 编: 吕士杰
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
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 20.5
字 数: 486 千字
版 次: 2009 年 10 月第 1 版 2009 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-12080-7/R · 12081
定 价: 43.00 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)

前言

近半个世纪以来,生命科学领域取得了许多举世瞩目的重大成就,而分子生物学对于生命科学的发展一直起着至关重要的作用,特别是进入21世纪后,随着人类基因组计划的完成,分子生物学发展十分迅速,取得了很多重大成果。

20世纪50年代,J. D. Watson和F. H. Crick揭示了DNA双螺旋结构后,将生物学引入了分子世界,从而创建了分子生物学。随后,遗传信息传递中心法则的确定、基因重组理论和技术的诞生以及基因表达和调控的发展、生物大分子相互识别和细胞信号转导的深入研究等,大大地促进了分子生物学的发展。人类基因组计划的完成,不仅提供了大量的DNA内在信息与生命密码蓝图,而且为分子生物学研究提出了许多崭新的问题。

分子生物学是研究生物大分子(蛋白质、核酸等)的结构与功能,并从分子水平上阐述生命活动的基本规律和特征,诸如生命的存活与死亡,生命的繁殖与遗传,生命的发生及进化的机制等。

目前,分子生物学及其技术已经渗透到生命科学的各个领域,分子生物学已经成为生命科学领域十分重要的专业基础课之一。随着生命科学及其相关学科研究的不断深入,分子生物学课程内容愈来愈多,信息量大,更新快。因此,真正全面系统的掌握分子生物学的知识并不容易。本书在编写过程中,参考了目前最新的优秀教材,博采众长,努力追求提纲挈领,条理清晰,语言精炼,方便教学。

本书由二部分构成,第一部分是分子生物学基础理论,以基因和基因组为主线,深入浅出地介绍了基因的结构与功能、基因组复制、DNA损伤与修复、基因表达及其调控、细胞信号转导等基础知识。在突出基础理论、基本知识、基本概念的前提下,适当介绍了相关内容发展的前沿动态。第二部分是医学分子生物学常用技术及其应用,包括分子杂交技术、PCR技术、生物芯片技术以及基因重组与基因工程、基因诊断与基因治疗等。该部分在重点讲述这些技术的基本原理和方法的同时,较系统地介绍了这些技术在医药学研究方面的应用,充分把握分子生物学技术在疾病诊断与治疗、疾病预防、药物开发等研究方面的应用价值。全书共分15章,以简明的形式概括了分子生物学的核心内容,既全面重点地阐述了分子生物学的基本理论及常用技术,又介绍了学科发展的前沿。

分子生物学内容丰富而繁杂,发展迅速。本书的特点是将最基本而核心的内容汇集一体,取材新颖,简明扼要,内容在“广度”、“深度”和“新度”上能够符合教学要求。由于编写时间仓促,编者学识水平有限,加之分子生物学发展迅速,本书在编写上难免存在遗漏、缺憾之处,敬请广大读者批评指正。

本教材在编写过程中得到了主审潘文干教授的精心指导,提出了宝贵的修改意见;同时还得到了吉林医药学院教务处、湖南师范大学、吉林大学及延边大学等领导和同行的大力支持,在此一并表示感谢。

由于我们学术水平有限,难免存在缺点与不当之处,期望同行专家和使用本教材的师生批评、指正。

吕士杰
2009年6月

目 录

绪论	1
一、分子生物学的定义	1
二、分子生物学发展历程	2
三、分子生物学的现状与发展趋势	4

上篇 分子生物学基础理论

第一章 基因	9
第一节 基因的化学结构	9
一、DNA 和 RNA 的化学组成	9
二、DNA 和 RNA 的一级结构	11
第二节 DNA 的结构与功能	11
一、DNA 的二级结构	11
二、DNA 的高级结构	14
第三节 RNA 的结构与功能	15
一、信使 RNA	15
二、转运 RNA	16
三、核糖体 RNA	17
四、其他小分子 RNA	18
第四节 核酸的变性、复性与分子杂交	19
一、核酸的变性	19
二、核酸的复性与分子杂交	20
第五节 核酸酶	20
第二章 基因组	22
第一节 原核生物基因组	22
一、细菌染色体基因组的一般特点	23
二、质粒基因组	25
第二节 真核生物基因组	25

一、真核生物基因组的特点	25
二、真核生物基因组的结构	27
第三节 病毒基因组	30
一、病毒基因组的特点	31
二、典型病毒基因组介绍	32
第四节 人类基因组	34
一、人类基因组的重复顺序	35
二、人类基因组中 DNA 多态性	35
第五节 人类基因组计划	36
一、人类基因组计划的 4 张图	37
二、人类基因组计划下一步研究方向	38
第三章 基因组复制	40
第一节 DNA 复制的基本过程	40
一、DNA 复制的基本规律	40
二、DNA 复制的酶学	43
三、DNA 复制过程	45
第二节 原核生物 DNA 的复制	46
一、大肠杆菌 DNA 聚合酶	46
二、大肠杆菌 DNA 复制的基本过程	48
第三节 真核生物 DNA 的复制	50
一、真核生物染色体 DNA 与原核生物 DNA 复制的区别	51
二、真核生物染色体 DNA 复制过程	51
三、线粒体 DNA 的复制	54
第四节 某些病毒基因组的复制	55
一、腺病毒 DNA 的复制	55
二、单链 RNA 病毒基因组的复制	56
三、反转录病毒基因组的复制	57
四、乙型肝炎病毒基因组的复制	58
第四章 DNA 损伤与修复	60
第一节 DNA 损伤	60
一、导致 DNA 损伤的多种因素及其机制	61
二、DNA 损伤的分子改变类型	63
第二节 DNA 损伤的修复	64
一、直接修复	65
二、切除修复	66
三、重组修复	68
四、跨越 DNA 损伤的复制后修复	70

第三节 DNA 损伤与修复的意义	71
一、DNA 损伤具有双重效应	71
二、DNA 损伤修复障碍与多种疾病相关	72
第五章 基因表达	75
第一节 RNA 的生物合成	75
一、RNA 转录的模板和酶	76
二、RNA 转录的过程	78
三、转录后的加工	83
第二节 蛋白质的生物合成	89
一、蛋白质合成体系	89
二、蛋白质生物合成过程	95
三、蛋白质合成后的加工	99
第六章 基因表达调控	104
第一节 基因表达调控的基本原理	104
一、基因表达调控的分子基础	104
二、基因表达调控的基本方式	106
三、基因表达调控的基本规律	106
第二节 原核生物的基因表达调控	113
一、转录水平的调控	113
二、翻译水平上的调控	118
第三节 真核基因表达调控	119
一、真核基因的转录调节特点	119
二、DNA 水平上的调控	120
三、转录水平的调控	121
四、翻译水平的调控	128
第七章 细胞信号转导	134
第一节 细胞信号转导分子及其作用	134
一、细胞外信号分子	134
二、受体	135
三、细胞内信号转导相关分子	135
第二节 各种受体介导的信号转导途径	137
一、细胞内受体传递信号途径	138
二、离子通道型受体传递信号途径	138
三、G 蛋白偶联受体介导的信号转导途径	139
四、蛋白激酶偶联受体介导的信号转导途径	143
第三节 细胞信号转导过程的特点和规律	146

一、各种信号转导机制的共同特点和规律·····	146
二、信号转导分子对不同信号转导途径的影响和调节·····	148
第四节 细胞信号转导与医学·····	149
一、信号转导异常与疾病·····	149
二、信号转导分子与新药开发·····	150
第八章 癌基因与抑癌基因 ·····	152
第一节 癌基因·····	152
一、病毒癌基因·····	152
二、细胞癌基因·····	153
三、细胞癌基因激活的分子机制·····	155
四、原癌基因的产物与功能·····	157
第二节 抑癌基因·····	158
一、抑癌基因的相关概念·····	158
二、抑癌基因的功能·····	158
三、抑癌基因作用的分子机制·····	159
第三节 癌基因、抑癌基因与肿瘤发生·····	162
一、肿瘤发生的多基因协同作用·····	162
二、癌基因、抑癌基因与细胞周期·····	162
三、癌基因、抑癌基因与细胞凋亡·····	166

下篇 医学分子生物学常用技术及应用

第九章 基因重组与基因工程 ·····	171
第一节 基因重组·····	171
一、同源重组·····	171
二、细菌的基因转移与重组·····	172
三、位点特异性重组·····	175
四、转座重组·····	176
第二节 基因工程·····	178
一、基因工程相关概念·····	178
二、基因工程基本原理及操作步骤·····	179
第三节 基因工程与医学·····	189
一、疾病基因的发现与克隆·····	189
二、基因工程药物·····	190
三、疾病的诊断与治疗·····	194
四、遗传性疾病的预防·····	196

第十章 分子杂交与印迹技术	199
第一节 分子杂交与印迹技术的原理	199
一、核酸分子杂交的原理	199
二、影响核酸分子杂交的因素	200
三、印迹技术	200
四、探针技术	202
第二节 分子杂交与印迹技术的类型及应用	203
一、Southern 印迹	203
二、Northern 印迹	204
三、蛋白质印迹	204
第十一章 PCR 技术	206
第一节 PCR 技术的基本原理和反应体系	206
一、PCR 技术的基本原理和基本反应步骤	206
二、PCR 技术的反应体系与反应条件	207
三、PCR 技术的反应特点	211
第二节 PCR 技术的主要用途	211
一、目的基因的克隆	211
二、DNA 和 RNA 的微量分析	211
三、DNA 序列测定	211
四、基因突变分析	212
五、基因的体外突变	212
第三节 几种主要 PCR 技术的衍生技术	212
一、逆转录 PCR	212
二、原位 PCR 技术	213
三、实时 PCR 技术	213
第十二章 核酸序列分析	218
第一节 化学裂解法	218
一、化学裂解法的原理	219
二、化学裂解法的特点	220
第二节 DNA 链末端合成终止法	221
一、DNA 链末端合成终止法的原理	221
二、DNA 序列测定的策略	222
三、DNA 序列测定的主要步骤	224
第三节 DNA 自动测序	225

第十三章 生物芯片技术	228
第一节 生物芯片技术概述	228
一、生物芯片技术的概念	228
二、生物芯片的产生与发展	228
三、生物芯片技术的特点	229
四、生物芯片技术的分类	229
五、生物芯片分析步骤	230
第二节 基因芯片	231
一、基因芯片的概念	231
二、基因芯片技术的基本原理与方法	232
三、基因芯片技术的应用	236
第三节 蛋白质芯片	239
一、蛋白质芯片的概念	239
二、蛋白质芯片技术的基本原理与方法	240
三、蛋白质芯片技术的应用	245
第四节 芯片实验室	249
一、芯片实验室的概念	249
二、芯片实验室实例	250
第十四章 生物大分子相互作用研究技术	253
第一节 蛋白质-DNA 相互作用研究技术	253
一、电泳迁移率变动测定	253
二、染色质免疫共沉淀技术 (ChIP)	254
第二节 蛋白质相互作用研究技术	255
一、标签蛋白沉淀	256
二、酵母双杂交技术	257
第十五章 基因诊断与基因治疗	260
第一节 基因诊断	260
一、基因诊断的概念	260
二、基因诊断技术的方法	262
三、基因诊断在医学上的应用	269
第二节 基因治疗	273
一、基因治疗的策略和程序	273
二、基因治疗的临床应用现状	281
主要参考资料	287

汉英名词对照表.....	288
--------------	-----

英汉名词对照表.....	301
--------------	-----

一、分子生物学的定义

生命科学是研究生命现象和生命活动规律的一门综合性学科。自 20 世纪 50 年代人类揭示了 DNA 双螺旋结构以后,生命科学进入了分子时代,由此,诞生了分子生物学,人类开始从分子水平上揭示生命的奥秘。生命科学的前沿领域包括分子生物学、分子遗传学、细胞生物学、发育生物学等,而分子生物学是生命科学的核心学科,并已成为现代生命科学领域中最具活力的科学。

分子生物学(molecular biology)是一门研究各种生物大分子(核酸、蛋白质等)的结构与功能的学科。从分子水平上阐明核酸与蛋白质、蛋白质与蛋白质等生物大分子之间相互作用的关系、基因表达调控机制以及人体各种生理和病理状态的分子机制,其根本任务就是解释核酸和蛋白质在生命过程中的作用,揭示生命的本质。

分子生物学源自遗传学和生物化学。早期遗传学是研究动、植物遗传变异规律,生物化学研究生物体的物质组成、细胞内的代谢变化及其规律,但还无法解释细胞内最重要的生命活动,即细胞成分是如何世代相传的,并不清楚基因的分子本质。直至 1944 年,人们认清了基因的化学成分,1953 年,提出了 DNA 双螺旋结构,从而使基因在分子水平上进行研究成为可能,分子生物学也由此诞生。

分子生物学研究生命现象的本质,阐明生物大分子结构、功能,生物大分子之间的相互作用及其与疾病发生、发展的关系。其中,人体的生长与发育、繁殖与变异、衰老与死亡等生命现象,人体疾病发生、发展的分子机制,是医学分子生物学的研究领域。分子生物学的研究内容主要包括以下几个方面:

1. 基因及基因组的结构与功能 基因的研究一直是影响分子生物学发展的主线。20 世纪 50 年代以前,主要从细胞染色体水平上进行研究,20 世纪 50 年代以后,主要从 DNA 水平上进行研究。近二三十年来,由于 DNA 重组技术的发展和运用,使得基因的研究能够直接从克隆目的基因出发,研究基因的功能及其与基因表型的关系。因此,在分子生物学的发展历程中,对基因及基因组的结构与功能的研究始终是分子生物学研究中最基础最重要的部分。

2. DNA 复制基因表达 DNA 分子中储存了生命活动的各种信息,蛋白质是生命活

动的执行者。DNA 或基因是如何在蛋白质的作用下,按照遗传学的中心法则规律进行复制、转录和翻译,转录后的加工及新生肽链折叠、加工后成为功能蛋白质的研究。

3. 基因表达调控的研究 所有生物的遗传信息,都是以基因的形式储存在细胞内的 DNA(或 RNA)分子中。基因表达的实质是遗传信息的转录和翻译的过程,形成蛋白质或功能 RNA 分子,执行生理、生化功能,完成生命活动,生物体基因组中基因的表达根据生长、发育和繁殖过程的需要,或者随着内外环境的变化而具有时间特异性和空间特异性。

基因表达调控主要表现在两方面:一是转录水平的调控,二是转录后的调控——包括转录后水平的调控和翻译水平的调控。原核生物基因表达调控比真核生物简单,转录和翻译在同一时空内发生,营养状况和环境因素对基因表达影响较大。真核生物有细胞核结构,转录和翻译在时间和空间上被分开,且在转录和翻译后都有复杂的信息加工过程,且基因表达可在多个层次上进行调控。基因表达调控主要表现在对上游调控序列研究、信号转导研究、转录因子研究以及 RNA 剪辑等方面。

4. DNA 重组技术 DNA 重组技术是 20 世纪 70 年代初兴起的技术科学,它是将不同来源的 DNA 片段按照人们的设计定向连接,并在特定的受体细胞中与载体同时复制,表达产生新的遗传性状。

DNA 重组技术主要应用在以下几个方面:①大量生产某些在正常细胞代谢中产量很低的多肽,如激素、抗生素、酶类及抗体等,提高产量,降低成本,增加应用。②定向改造某些生物的基因组结构,使它们所具备的特殊经济价值或功能得以大大地提高。③基础研究。分子生物学研究的核内基因结构,遗传信息的传递和调控,在这些方面的研究过程中 DNA 重组技术是不可或缺的手段之一。

5. 生物大分子结构功能研究——结构分子生物学 一个生物大分子(核酸、蛋白质或多糖)在发挥生物功能时,必须具备两个前提,一是拥有特定的空间结构(三维结构);二是在它发挥生物学功能过程中存在着结构和构象的变化。结构分子生物学就是研究生物大分子特定的空间结构及结构的变化与其生物学功能关系的科学。它包括生物大分子结构的测定,结构运动变化规律的研究及结构和功能相互关系的研究三个方面。

二、分子生物学发展历程

分子生物学源自遗传学和生物化学。从 19 世纪中叶 Mendel(孟德尔)最早的遗传学实验开始,人们开始对性状遗传学产生了理想的认识,而 Margan 的基因学说将“性状”和“基因”相偶联,成为现代遗传学的奠基石。20 世纪 50 年代, Watson 和 Crick 提出了 DNA 双螺旋模型,为人类揭示遗传信息的传递规律奠定了坚实的基础,开创了现代分子生物学的新纪元。

分子生物学发展至今只有 50 多年的历史,但却以前所未有的发展速度使生命科学领域发生了巨大的变化,取得了令人振奋的成果。为了解分子生物学发展进程,我们选择一些具有里程碑意义的重要事件作为纽带,介绍分子生物学发展简史。

1869 年,瑞士科学家 Friedrich Miescher 从人的脓细胞核中分离得到一种富含磷的化合物,他称之为核素。1889 年,他的学生 Richard Altmann 引入了“核酸”概念。

1910年,德国科学家 Albrecht Kossel 首先分离出了单核苷酸,并阐明核酸的三种主要成分——核糖、磷酸和碱基。Kossel 因为在蛋白质及细胞核化学的研究而获得诺贝尔生理学奖。Thomas Hunt Morgan 利用果蝇进行遗传学试验,发现了连锁遗传规律,证明了基因位于染色体上,1933年获得诺贝尔医学、生理学奖。

1944年,Oswald Avery 通过肺炎双球菌转化试验证明基因是由 DNA 组成,DNA 是遗传信息的载体。

1953年,美国科学家 James Watson 和英国科学家 Francis Crick 提出了 DNA 双螺旋结构模型,这一事件一直被认为是分子生物学发展的里程碑,是分子生物学兴起的标志。1962年 Watson、Crick 与 Wilkins 共享诺贝尔生理学奖,后者通过对 DNA 分子的 X 线衍射研究证实了 DNA 双螺旋模型。

1961年,法国科学家 F. Jacob 和 J. Monod 提出了调节基因表达的操纵子学说,证实了操纵子作为调节细菌细胞代谢的分子机制而与 Iwoff 分享 1965 年度诺贝尔医学、生理学奖。

1968年,美国科学家 Nirenberg 和 Holly Khorana 由于在破译 DNA 遗传密码子方面的贡献及阐明遗传密码在蛋白质合成中的作用而分获诺贝尔医学、生理学奖。

1970年,美国人 Themin 和 Baltimore 在 RNA 肿瘤病毒中发现了逆转录酶。逆转录酶的发现揭示了生物遗传中存在着由 RNA 流向 DNA 的过程,进一步发展和完善了“中心法则”。因此二人分享了 1975 年诺贝尔医学、生理学奖。

1975年,Sanger 发明了 DNA 序列测定技术(末端终止法),1977年 Gilbert 发明了 DNA 序列测定的化学裂解法,他们与 Paul Berg 分享了 1980 年的诺贝尔化学奖。Berg 首次把两个不同来源的 DNA 在体外进行连接,实现了 DNA 体外重组,因而被称为“重组 DNA 技术之父”。

1976年,H. Varmus 和 M. Bishop 在进行肿瘤病毒研究中发现了病毒癌基因 src,并确定了细胞癌基因的概念。

1981年,美国科学家 Cech 等发现四膜虫 26srRNA 前体的自我剪接作用,具有催化作用 RNA 的发现,促进了 RNA 研究的飞速发展,于 1989 年获诺贝尔化学奖。

1983年,美国科学家 Kary Mullis 等发明了“聚合酶链式反应”(PCR),1993年与第一个设计基因定点突变的 Smith 共享诺贝尔化学奖。

1984年,Kohler 等由于发展了单克隆抗体技术,完善了微量蛋白质检测技术,而获得诺贝尔医学、生理学奖。

1990年,James Watson 和其他人一起启动了人类基因组计划。

1994年,美国科学家 Gilman 和 Rodbell 由于发现了 G 蛋白在细胞内信号转导中的作用,而共享诺贝尔医学、生理学奖。

1997年,美国科学家 Prusiner 由于发现了朊病毒,以及在朊病毒致病机制方面的研究而获诺贝尔医学、生理学奖。Wilmut 等首次不经过受精,用成年母羊体细胞的遗传物质,成功地获得克隆羊——多莉。

2001年,Hartwell、Hunt 和 Nurse 因为在细胞周期调控研究中的杰出贡献而获得诺贝尔医学、生理学奖。

2003年,美、英、法、中国等六国共同宣布人类基因组计划完成。

2006年,美国科学家 Kornberg 由于在揭示真核细胞转录机制方面的杰出贡献而获得诺贝尔化学奖。Fire 和 Mello 因发现 RNA 干扰机制而获得诺贝尔医学、生理学奖。

从分子生物学发展历程中可以看出,20 世纪 50 年代的 DNA 双螺旋结构、60 年代的操纵子学说、70 年代的 DNA 重组、80 年代的 RNA 技术、90 年代的 DNA 测序都是分子生物学发展的里程碑。分子生物学的发展为人类认识生命现象带来了前所未有的机会,也为人类利用和改造生物创造了极为广阔的前景。

三、分子生物学的现状与发展趋势

人类基因组计划完成后,人类基因组研究的重点正在由结构向功能转移,一个以功能研究为主要研究内容的“后基因组”时代已经到来。它的主要任务是研究细胞全部基因的表达图式,因此,分子生物学研究的重点又回到蛋白质,生物信息学由此诞生。生命科学进入了一个新的时代。

1. 功能基因组学 1986 年美国科学家 Thomas Roderick 提出了基因组学(Genomics),指对所有基因进行基因组作图(包括遗传图谱、物理图谱、转录本图谱),核苷酸序列分析,基因定位和基因功能分析的一门科学。因此,基因组研究应该包括两方面的内容:以全基因组测序为目标的结构基因组学(structural genomics)和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional genomics),又被称为后基因组(postgenome)研究。

人类基因组计划实现了遗传图谱和物理图谱的制作,一方面是结构基因组学在向完成染色体的完整核酸序列图的目标奋进,另一方面是功能基因组学已提上议事日程。人类基因组计划已开始进入由结构基因组学向功能基因组学过渡、转化的过程。

功能基因组学(Functional genomics)又被称为后基因组学(Postgenomics),它利用结构基因组所提供的信息和产物,发展和应用新的实验手段,通过在基因组或系统水平上全面分析基因的功能,使得生物学研究从对单一基因或蛋白质的研究转向多个基因或蛋白质同时进行系统的研究。这是在基因组静态的碱基序列弄清楚之后转入对基因组动态的生物学功能学研究。在功能基因组学研究中,可能的核心问题有:基因组的表达及其调控、基因组的多样性、模式生物体基因组研究等。采用的手段包括经典的减法杂交和差异显示等,但这些技术不能对基因进行全面系统的分析,新的技术应运而生,包括基因表达的系统分析(serial analysis of gene expression, SAGE),cDNA 微阵列(cDNA microarray),DNA 芯片(DNA chip)等。

通过功能基因组学的研究,人类最终将能够了解哪些进化机制已经确实发生,并考虑进化过程还能够有哪些新的潜能。一种新的解答发育问题的方法可能是,将蛋白质功能域和调控顺序进行重新的组合,建立新的基因网络和形态发生通路。也就是说,未来的生物科学不仅能够认识生物体是如何构成和进化的,而且更为诱人的的是产生构建新的生物体的可能潜力。

2. 蛋白质组学 蛋白质组学(Proteomics)一词,源于蛋白质(protein)与基因组学(genomics)两个词的组合,意指“一种基因组所表达的全套蛋白质”,即包括一种细胞乃至一种生物所表达的全部蛋白质。蛋白质组本质上指的是在大规模水平上研究蛋白质的特征,包括蛋白质的表达水平,翻译后的修饰,蛋白与蛋白相互作用等,由此获得蛋白质水平

上的关于疾病发生,细胞代谢等过程的整体而全面的认识,这个概念最早是在 1995 年提出的。蛋白质组的研究不仅能为生命活动规律提供物质基础,也能为多种疾病机制的阐明及攻克提供理论根据和解决途径。通过对正常个体及病理个体间的蛋白质组比较分析,我们可以找到某些“疾病特异性的蛋白质分子”,它们可成为新药物设计的分子靶点,或者也会为疾病的早期诊断提供分子标志。因此,蛋白质组学研究不仅是探索生命奥秘的必需工作,也能为人类健康事业带来巨大的利益。

蛋白质组(proteome)研究是后基因组计划中一个很重要的内容。目前,大部分通过基因组测序而新发现的基因编码的蛋白质的功能都是未知的,而对那些已知功能的蛋白而言,它们的功能也大多是通过同源基因功能类推等方法推测出来的。因此,在未来的几年内,随着基因组测序工作的完成,人们研究的重点必将转到蛋白质功能方面,而蛋白质组的研究正可以完成这样的目标。

一个细胞在特定生理或病理状态下表达的所有种类的蛋白质称为蛋白质组(proteome)。同理,不同细胞在不同生理或病理状态下所表达的蛋白质的种类也不尽相同。蛋白质是基因功能的实施者,因此对蛋白质结构的定位和蛋白质-蛋白质相互作用的研究将为阐明生命现象的本质提供直接的基础。

蛋白质组学的研究内容包括:①蛋白质鉴定:可以利用一维电泳和二维电泳并结合 Western 等技术,利用蛋白质芯片和抗体芯片及免疫共沉淀等技术对蛋白质进行鉴定研究。②翻译后修饰:很多 mRNA 表达产生的蛋白质要经历翻译后修饰如磷酸化,糖基化,酶原激活等。翻译后修饰是蛋白质调节功能的重要方式,因此对蛋白质翻译后修饰的研究对阐明蛋白质的功能具有重要作用。③蛋白质功能确定:如分析酶活性和确定酶底物,细胞因子的生物分析/配基-受体结合分析。可以利用基因敲除和反义技术分析基因表达产物-蛋白质的功能。另外对蛋白质表达出来后在细胞内的定位研究也在一定程度上有助于蛋白质功能的了解。

3. 生物信息学(Bioinformatics) 是在生命科学研究中,以计算机为工具对生物信息进行储存、检索和分析的科学。它是当今生命科学和自然科学的重大前沿领域之一,同时也将是 21 世纪自然科学的核心领域之一。其研究重点主要体现在基因组学(Genomics)和蛋白质组学(Proteomics)两方面,具体说就是从核酸和蛋白质序列出发,分析序列中表达的结构功能的生物信息。

随着人类基因组测序工程的完成和 DNA 自动测序技术的快速发展,DNA 数据库中的核酸序列公共数据量速度增长,生物信息数据迅速膨胀,人们正从一个积累数据向解释数据的时代转变。数据量的巨大积累往往蕴含着潜在突破性发现的可能,“生物信息学”正是从这一前提产生的交叉学科。粗略地说,该领域的核心内容是研究如何通过对 DNA 序列的统计计算分析,更加深入地理解 DNA 序列、结构、演化及其与生物功能之间的关系。其研究课题涉及到分子生物学、分子演化及结构生物学、统计学及计算机科学等许多领域。生物信息学是内涵非常丰富的学科,其核心是基因组信息学,包括基因组信息的获取、处理、存储、分配和解释。基因组信息学的关键是“读懂”基因组的核苷酸顺序,即全部基因在染色体上的确切位置以及各 DNA 片段的功能;同时在发现了新基因信息之后进行蛋白质空间结构模拟和预测,然后依据特定蛋白质的功能进行药物设计;了解基因表达的调控机制也是生物信息学的重要内容。根据生物分子在基因调控中的作用,描述人类