



全国高等医药院校药学类规划教材

药学生物学

- 主 编 谭树华
- 副主编 胡昌华 王克威

中国医药科技出版社

药 学 分 子 生 物 学

主 编 谭树华

副主编 胡昌华 王克威

编 者 (以姓氏笔画为序)

王永庆 (江苏省人民医院)

王克威 (北京大学)

田 浚 (中国药科大学)

杨荣武 (南京大学)

邱 郑 (中国药科大学)

邱 磊 (中国人民解放军第二军医大学)

张 娟 (中国药科大学)

陈 松 (中国药科大学)

陈 莉 (福建中医药大学)

陆一鸣 (中国人民解放军第二军医大学)

尚广东 (南京师范大学)

胡 静 (天津中医药大学)

胡文军 (中国药科大学)

胡昌华 (西南大学)

郭 薇 (中国药科大学)

唐冬生 (佛山大学)

谭树华 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书系全国高等医药院校药理学类规划教材。内容共 17 章, 首先详细介绍了基因、基因组与染色体, DNA 复制与重组, DNA 突变、损伤与修复, 基因转录与加工, 蛋白质的生物合成, 基因表达与调控, 重组 DNA 技术, 蛋白质工程。在此基础上, 又依据生物医药及主要药学相关学科的发展趋势, 重点介绍了药物基因组学、药物蛋白质组学、基因治疗与反义技术、基因打靶技术、基因分析检测与诊断、分子生物学与药靶研究、分子生物学技术与中药学研究, 以及重组工程技术及其应用等。

本书系统全面, 简明扼要, 内容新颖, 且突出了药学特色, 可供高等医药院校生物技术、生物工程、生物制药、药学及药学相关专业学生使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学分子生物学 / 谭树华主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2017. 8

全国高等医药院校药理学类规划教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 9427 - 5

I. ①药… II. ①谭… III. ①药理学 - 分子生物学 - 高等学校 - 教材 IV. ①R915

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 178940 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm ¹/₁₆

印张 26

字数 521 千字

版次 2017 年 8 月第 1 版

印次 2017 年 8 月第 1 次印刷

印刷 三河市双峰印刷装订有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 9427 - 5

定价 58.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010 - 62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前言

分子生物学是一门生命科学领域的重要基础学科，其主要任务是以核酸和蛋白质等生物大分子为研究对象，从分子水平上阐明生命的本质。同时，它又通过与其他学科的广泛交叉与渗透，为整个生命科学的迅速发展以及生物医药产业的崛起做出了重要贡献。

为了适应生物医药产业的快速发展，满足药学人才培养的需要，我们在广泛征集意见的基础上，组织编写了本版《药学分子生物学》，以期为本、专科学生提供一本合适的分子生物学理论课教材。

本教材共 17 章，首先介绍了基础分子生物学内容，包括基因、基因组与染色体，DNA 复制与重组，DNA 突变、损伤与修复，基因转录与加工，蛋白质的生物合成，基因表达与调控，重组 DNA 技术和蛋白质工程。在此基础上，又依据药学及其相关学科的发展趋势，重点介绍了药物基因组学、药物蛋白质组学、基因治疗与反义技术、基因打靶技术、基因分析检测与诊断、分子生物学与药靶研究、分子生物学技术与中药学研究以及重组工程技术原理与应用等内容。希望通过本教材的学习，使药学及相关专业的本、专科学生在全面掌握分子生物学基础理论的同时，又熟悉和了解药学研究相关的前沿分子生物学技术及发展趋势，拓宽学术视野，为今后从事医药领域的相关工作打下良好基础。

本教材由来自国内多所重点大学及药学院校从事分子生物学方面教学和研究的教授和专家编写，中国药科大学教务处为本教材的出版给予了大力支持，在此对他们表示衷心的感谢。由于分子生物学发展非常迅速，内容也十分丰富，且已渗透到药学研究的诸多领域，教材中难免出现疏漏和不足，敬请各位同仁和广大读者批评指正。

编者

2016 年 12 月

目 录

第一章 绪论 / 1

第一节 分子生物学概述	1
第二节 分子生物学发展	1
一、早期对遗传信息传递和 DNA 的认识阶段	1
二、重组 DNA 技术的建立和发展阶段	2
三、分子生物学的飞速发展阶段	2
第三节 分子生物学与现代药学	3
一、现代生物技术药物的诞生与发展	4
二、药物靶点的发现、确认与验证以及新药筛选	4
三、药物基因组学与临床合理用药	5
四、生物芯片技术应用于临床疾病检测	5
五、降低新药申报淘汰率,提高批准率	5
六、分子生物学技术在中药研究中的应用	6

第二章 基因、基因组与染色体 / 7

第一节 基因	7
一、对基因的认识	7
二、基因概念的扩展	8
三、基因的种类和结构	10
四、基因的大小和数目	11
五、基因家族与重复基因结构	12
第二节 基因组	14
一、原核生物基因组	14
二、真核生物细胞核基因组	14
三、细胞器基因组	15
四、基因组计划	16
五、基因组学	18
第三节 染色体	24
一、染色质	24
二、染色体	24

三、真核生物染色体的包装	25
--------------------	----

第三章 DNA 复制与重组 / 28

第一节 DNA 复制	28
一、DNA 复制的一般特征	28
二、参与 DNA 复制的主要酶和蛋白质的结构与功能	29
三、DNA 复制的详细机制	36
第二节 DNA 重组	42
一、同源重组	42
二、位点特异性重组	48
三、转座重组	50

第四章 DNA 突变、损伤与修复 / 56

第一节 DNA 损伤与突变	56
一、DNA 损伤的原因	56
二、DNA 突变	59
第二节 DNA 损伤修复	60
一、DNA 损伤修复机制	60
二、与 DNA 损伤修复有关的人类疾病	66

第五章 基因转录与加工 / 68

第一节 概述	68
一、基因的表达与转录	68
二、基因转录的基本步骤	69
第二节 原核生物基因的转录和转录后加工	69
一、原核生物的 RNA 聚合酶	70
二、原核生物基因的转录	72
三、原核生物基因的转录后加工	77
四、原核 RNA 的降解	80
第三节 真核生物基因的转录和加工	80
一、真核生物的 RNA 聚合酶	80
二、真核生物基因的转录	82
三、真核生物基因的转录后加工	93
四、真核 RNA 的降解	104
第四节 反转录和 RNA 的复制	106
一、反转录 (逆转录)	106
二、RNA 的复制	108

第六章 蛋白质的生物合成 / 110

第一节 从 RNA 到蛋白质	110
一、mRNA 与遗传密码	110
二、tRNA 的结构与功能	115
三、核糖体的结构与功能	118
第二节 蛋白质生物合成过程	123
一、氨基酸的活化与转运	123
二、翻译的起始	126
三、肽链的延长	129
四、肽链合成的终止	130
五、蛋白质翻译的忠实性	132
第三节 蛋白质翻译后加工	134
一、翻译后折叠	134
二、翻译后修饰	136
三、翻译后转运	140
第四节 药物对蛋白质翻译过程的影响	143
一、抗生素	143
二、干扰素	143
三、毒素	144

第七章 基因表达与调控 / 146

第一节 概述	146
一、基因表达的多级水平调控	146
二、基因转录激活调节基本要素	147
三、基因表达调控的生物学意义	149
第二节 原核生物基因表达调控	149
一、乳糖操纵子模型	150
二、色氨酸操纵子模型	152
三、SOS 反应	154
四、原核基因表达的时序调控	155
五、DNA 重排与基因表达	158
六、生长速度的调节	160
七、RNA 与基因表达调控	164
第三节 真核生物基因表达的调控	168
一、染色体和 DNA 水平的调控	168
二、转录水平的调控	174
三、转录后水平的基因表达调控	178
四、真核生物翻译水平的调控	181

五、翻译后水平的调控	183
六、果蝇的发育调控	184

第八章 重组 DNA 技术 / 186

第一节 概述	186
一、重组 DNA 概念	186
二、重组 DNA 原理	186
三、重组 DNA 技术发展简史	187
四、重组 DNA 技术的应用	189
第二节 重组 DNA 技术的基本过程	189
一、重组 DNA 技术一般流程	189
二、目的基因的选择与制备	190
三、常用工具酶	192
四、载体的选择与表达体系的建立	196
五、重组子的筛选与鉴定	204
六、目的基因的表达与检测	206
第三节 重组 DNA 技术在生物技术药物研究中的应用	208
一、重组蛋白类药物	208
二、疫苗类药物	212
三、抗体类药物	214
第四节 重组 DNA 制品的分析与质量控制	217
一、重组 DNA 制品质量控制特点	217
二、重组 DNA 制品质量标准的研究内容	218
三、重组 DNA 制品的质量控制要点	218

第九章 蛋白质工程 / 224

第一节 概述	224
一、蛋白质工程的基本概念	224
二、蛋白质工程的发展与应用	224
第二节 蛋白质工程与药物开发	225
一、蛋白质工程原理	225
二、蛋白质工程在药学研究领域中的应用	225
三、蛋白质工程药物应用实例	227
第三节 蛋白质分子定向进化技术	231
一、定向进化的基本概念	231
二、定向进化技术的研究进展	232
三、定向进化的基本技术	233
四、定向进化技术的应用	241

第十章 基因组学及药物基因组学 / 243

第一节 概述	243
第二节 基因组学	243
一、结构基因组学	244
二、比较基因组学	245
三、功能基因组学	246
第三节 药物基因组学	247
一、药物基因组学的发展	247
二、药物基因组学的研究内容	248
三、基因多态性与药物代谢	248
四、基因多态性对临床用药的影响	254
五、药物基因组学的应用	265

第十一章 药物蛋白质组学 / 268

第一节 基本概念	268
第二节 蛋白质组学的分类	268
一、结构蛋白质组学	268
二、功能蛋白质组学	268
三、比较蛋白质组学	269
第三节 蛋白质组学技术路线及主要方法	269
一、样品制备	269
二、双向凝胶电泳	270
三、质谱分析	270
四、生物信息学分析	271
第四节 蛋白质组学在药物研究中的应用	273
一、药物作用靶点的发现和确认	274
二、阐明药物作用机制	274
三、研究药物毒理机制	274
四、耐药相关机制的研究	275
五、在临床诊断及治疗中的应用	275

第十二章 基因治疗与反义技术 / 277

第一节 基因治疗概述	277
一、概念	277
二、基因治疗研究和发展的历史	278
三、基因治疗的方式与途径	278

第二节 基因治疗载体	280
一、病毒载体系统	280
二、非病毒载体系统	285
第三节 基因治疗应用	287
一、遗传性疾病的基因治疗	287
二、恶性肿瘤的基因治疗	288
三、心脑血管疾病的基因治疗	288
四、神经系统疾病的基因治疗	289
五、感染性疾病的基因治疗	289
六、应用中急待解决的关键问题	289
第四节 反义技术	290
一、反义核酸	290
二、RNA 干扰	293
三、Decoy 转录因子	295
四、嵌合修复术	296
五、反义技术药物的应用	297

第十三章 基因打靶技术 / 298

第一节 概述	298
一、基因打靶技术概念	298
二、基因打靶技术的发展	299
三、基因打靶技术的应用前景	299
第二节 基因打靶技术的基本原理	300
一、同源重组技术的基本原理	300
二、胚胎干细胞技术的原理	300
第三节 基因打靶技术的策略	301
一、基因剔除	301
二、基因敲入	302
三、靶位点精细突变	302
四、条件基因打靶	303
五、随机基因剔除——基因诱捕	304
六、染色体组大片段的重排和删除	305
七、多位点基因打靶	305
第四节 基因打靶的方法	306
一、基因打靶载体的构建	306
二、胚胎干细胞的培养	306
三、基因打靶载体的转染	307
四、阳性细胞克隆的筛选	307
五、嵌合体小鼠的获得及纯合子小鼠的产生	308

第五节 基因打靶技术的医药应用	308
一、基因功能研究	308
二、人类疾病的动物模型建立	308
三、基因敲入转基因动物制药——乳腺生物反应器	309

第十四章 基因分析检测与诊断 / 311

第一节 概述	311
一、基因分析检测与诊断的含义	311
二、基因分析检测与诊断的对象	311
三、基因分析检测与诊断的特点	312
四、基因分析检测与诊断的意义	313
第二节 一般原则及基本方法	314
一、基因分析检测与诊断的标准化原则	314
二、基因分析检测与诊断的基本技术方法	316
第三节 基因分析检测与诊断的应用	324
一、遗传性疾病	324
二、感染性疾病	328
三、恶性肿瘤	330

第十五章 分子生物学与药靶研究 / 334

第一节 药物靶标的分类与筛选	334
一、受体靶标	334
二、GPCR 的信号转导通路靶标	334
三、蛋白激酶靶标	339
四、离子通道靶标	340
第二节 药物靶标的鉴别与确认	343
一、基因芯片技术与药靶的鉴别	343
二、基因沉默与药物靶标的鉴别与确认	349
第三节 细胞的信号转导通路	353
一、信号转导通路概述	353
二、MAPK/ERK 信号通路	355
三、JAK - STAT 信号通路	357
四、依赖 cAMP 信号通路	357
第四节 整体转基因动物模型在药学研究中的应用	359
一、转基因动物的产生	360
二、整体转基因动物与药靶的确认及疾病模型	362

第十六章 分子生物学技术与中药研究 / 367

第一节 分子标记技术与药材鉴定	367
一、分子标记技术	367
二、近缘种及易混品种的鉴定	370
三、道地药材的评价	370
四、野生与栽培药材的鉴定	371
五、动物类中药的鉴定	372
第二节 中药活性成分生产	374
一、多肽类中药活性成分的生产	374
二、药用植物次生代谢产物的合成调控	376

第十七章 重组工程技术及其应用 / 381

第一节 概述	381
一、重组工程的定义	381
二、重组工程的发展及其特点	381
第二节 重组工程技术原理	385
一、重组工程系统	385
二、重组工程的操作类型	387
三、重组工程中使用的位点特异性重组酶	391
四、重组工程中使用的负选择标记	392
五、重组工程操作中的关键因素	394
第三节 重组工程的应用	396
一、重组工程在基础研究中的应用	396
二、重组工程在合成生物学中的应用	396
三、重组工程在药物研究和开发中的应用	397

参考文献	401
------------	-----

第一节 分子生物学概述

分子生物学 (molecular biology) 广义上讲是一门从分子水平研究生命现象的学科, 但这样定义很难将它与生物化学区分开。更确切地说, 分子生物学是一门研究核酸、蛋白质等生物大分子的结构和功能, 同时揭示核酸与蛋白质、蛋白质与蛋白质之间的相互作用, 并从分子水平上阐明遗传信息的传递、表达和调控的科学。通俗地讲, 分子生物学是以中心法则为主线, 阐述生物大分子在基因复制、转录、翻译、信息传导和基因表达调控中的作用及机制的学科。

分子生物学是生命科学领域一门重要的基础学科, 同时它又与生命科学以及医药学等领域的其他学科广泛交叉融合, 一方面分子生物学促进了这些学科的发展, 另一方面这些学科的发展又为分子生物学的应用提供了广阔空间, 同时也有力推动了分子生物学自身的发展。

第二节 分子生物学发展

分子生物学是在遗传学和生物化学的基础上发展起来的一门交叉学科, 其发展可以概括为以下几个阶段。

一、早期对遗传信息传递和 DNA 的认识阶段

分子生物学发展最早可以追溯到 19 世纪中叶开始的一系列遗传学研究成果, 但是当时还没有把遗传物质与核酸相关联, 而只侧重于研究遗传性状从亲本向子代传递的规律, 称为传递遗传学 (transmission genetics)。

1944 年, Oswald Avery 通过肺炎双球菌转化实验证明遗传物质就是脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA)。1952 年, A. D. Hershey 和 Martha Chase 利用噬菌体感染细菌实验进一步证实了 DNA 作为遗传物质的作用。自此以后, 人们才真正了解基因的化学本质, 才开始从分子水平研究遗传物质的传递和表达规律。

1953 年, 美国科学家 James D. Watson 与英国科学家 Francis Crick 提出了 DNA 双螺旋结构模型, 这一事件被认为分子生物学发展史上的里程碑, 是现代分子生物学兴起的标志。在提出 DNA 双螺旋结构模型五年之后, Crick 又提出了中心法则 (central dogma), 即遗传信息从 DNA 流向 RNA 再流向蛋白质。

1961 年, Marshall Nirenberg 和 Gobind Khorana 从不同途径破译了遗传密码。他们发现三个连续的碱基组成一个编码单位, 称为密码子 (codon), 代表一种氨基酸。在 64

种密码子中,有 61 种编码氨基酸,其他 3 种是终止信号。他们为此获得了 1968 年的诺贝尔生理学或医学奖。

1956 年, A. Kornberg 在大肠埃希菌中发现了 DNA 聚合酶 I, 即第一个可在体外合成 DNA 的酶。

1961 年, F. Jacob 和 J. Monod 提出了调节基因表达的操纵子学说。

1970 年前后, Howard Temin 和 David Baltimore 分别从致癌 RNA 病毒——劳氏肉瘤病毒 (Rous sarcoma virus) 和鼠白血病病毒 (Murine leukemia virus, MuLV) 中发现了逆转录酶 (reverse transcriptase, RT)。逆转录酶的发现揭示了遗传信息不仅可以从 DNA 流向 RNA, 也可以从 RNA 流向 DNA, 进一步发展和完善了“中心法则”。为此, Temin 和 Baltimore 共同获得了 1975 年的诺贝尔生理学或医学奖。

二、重组 DNA 技术的建立和发展阶段

在了解了基因与生物体遗传性状之间的关系、动植物品种的优劣和自身的某些疾病是由于遗传基因所导致之后, 人们便试图根据人类的需要改变遗传基因。于是, 以基因工程为核心的生物工程技术应运而生。

1965 年, 瑞士微生物遗传学家 Werner Arber 首次从理论上提出了生物体内存在着一种具有切割基因功能的限制性内切酶 (restriction enzyme, RE), 并于 1968 年成功分离出 I 型限制性内切酶。1970 年, Hamilton O. Smith 分离出了 II 型限制性内切酶。同年, Daniel Nathans 使用 II 型限制性内切酶首次完成了对基因的切割。他们于 1978 年共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。

1973 年, H. Boyer 和 P. Berg 等人将大肠埃希菌中两种不同特性的质粒片段采用内切酶和连接酶进行剪切和拼接, 获得了第一个重组质粒, 然后通过转化技术将它引入大肠埃希菌细胞中进行复制, 并发现它能表达原先两个亲本质粒的遗传信息, 从而开创了基因工程的新纪元。Berg 因而也被称为“重组 DNA 技术之父”。

1975 年, F. Sanger 发明了确定 DNA 分子一级结构的末端终止法 (酶法)。1977 年, Walter Gilbert 发明了测定 DNA 一级结构的化学断裂法。他们与 Berg 共同获得了 1980 年的诺贝尔化学奖。

1983 年, 美国遗传学家 Kary B. Mullis 发明了“聚合酶链式反应” (polymerase chain reaction, PCR)。该技术可从极其微量的样品中扩增出大量 DNA 分子, 使基因工程又获得了一个新的重要技术工具。

三、分子生物学的飞速发展阶段

1983 年, Barbara McClintock 因为提出并发现转座因子 (transposable element) 而获得诺贝尔生理学或医学奖。

1989 年, Sidney Altman 和 Thomas R. Cech 因为各自独立发现某些 RNA 也具有生物催化功能而共同获得了诺贝尔化学奖。

1995 年, Edward B. Lewis、Christiane Nüsslein - Volhard 和 Eric F. Wieschaus 因为先后独立地鉴定了控制果蝇体节发育的基因而共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。

1997 年, Stanley Prusiner 因为发现朊病毒 (prion) 以及在朊病毒致病机制方面的

研究而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2001 年, Leland H. Hartwell、Tim Hunt 以及 Paul Nurse 因为在细胞周期调控研究中做出的突出贡献而共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。

2002 年, Sydney Brenner、John E. Sulston 和 H. Robert Horvitz 因为在细胞凋亡 (apoptosis) 即细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 和器官发育的遗传调控机制方面的贡献而共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。

2004 年, Aaron Ciechanover、Avram Herskho 和 Irwin Rose 因发现泛素介导的蛋白质降解机制而获得诺贝尔化学奖。

2006 年, Andrew Z. Fire 和 Craig C. Mello 因发现 RNA 干扰而共同获得了当年的诺贝尔生理学或医学奖。同年, Roger D. Kornberg 因揭示真核生物的转录机制而获得诺贝尔化学奖。

2007 年, Mario R. Capecchi、Martin J. Evans 和 Oliver Smithies 因发现使用胚胎干细胞可将特定的基因修饰引入到小鼠体内的原理而共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

2008 年, Harald zur Hausen 发现感染人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 可导致宫颈癌, Françoise Barré-Sinoussi 和 Luc Montagnier 发现人类免疫缺陷病毒, 三人共同获得当年的诺贝尔生理学或医学奖。同年, Osamu Shimomura、Martin Chalfie 和 Roger Y. Tsien 因发现和利用绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 而共同获得诺贝尔化学奖。

2009 年, Elizabeth H. Blackburn、Carol W. Greider 和 Jack W. Szostak 因发现端粒酶保护染色体端粒的机制而共同获得诺贝尔生理学或医学奖。同年, Venkatraman Ramakrishnan、Thomas A. Steitz 和 Ada E. Yonath 因研究核糖体的结构与功能而共同获得诺贝尔化学奖。

2012 年, John B. Gurdon 和 Shinya Yamanaka 因发现成熟的体细胞可通过重新编程成为多能干细胞而共同获得诺贝尔生理学或医学奖。同年, Robert J. Lefkowitz 和 Brian K. Kobilka 因研究 G 蛋白偶联受体而共同获得诺贝尔化学奖。此外, 在这一年还有多位科学家将早在 21 世纪初就被发现广泛存在于原核生物的规律成簇的间隔短回文重复 (clustered regularly - interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 系统成功引入到真核细胞内, 用于基因组编辑 (genome editing)。

2013 年, James E. Rothman、Randy W. Schekman 和 Thomas C. Südhof 因发现真核细胞内的囊泡运输调节机制而共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

2015 年, Tomas Lindahl、Paul Modrich 和 Aziz Sancar 因研究 DNA 损伤的修复机制而共同获得诺贝尔化学奖。

第三节 分子生物学与现代药学

随着生命科学的飞速发展, 以化学为主体的传统药学研究模式迅速转变为以生命科学与化学学科相结合的新型模式。分子生物学是生命科学领域的一门重要基础学科, 同时它又与现代药学广泛交叉渗透, 对整个现代药学包括新药靶点的发现、新药研究、药物生产和临床应用等均起到了推动作用。

一、现代生物技术药物的诞生与发展

自从第一个现代生物技术药物——重组人胰岛素于 1982 年经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市以来, 生物技术制药进入了一个新纪元, 它向世人展示, 以基因工程技术为核心的现代生物技术药物具有无限的发展应用前景和生命力。尤其是 20 世纪 90 年代以来, 分子生物学技术所取得的重大研究进展和技术突破, 推动了现代生物技术药物研究与开发的迅猛发展, 越来越多的结构复杂、相对分子量大的功能性蛋白如抗体、融合蛋白等得到开发与应用。

应用重组 DNA 技术生产的上百种以胰岛素、干扰素、白细胞介素、红细胞生成素以及以单克隆抗体为代表的生物技术药物的成功开发和临床应用, 使医药生物技术成为发展最快、效益最高、前景最好的科技领域之一。

此外, 反义寡核苷酸药物及基因治疗药物在治疗一些严重危害人类健康的重大疾病方面也发挥了重要作用。反义核酸是根据碱基互补原理, 利用特异互补的 DNA 或 RNA 片段与目的序列核酸结合, 通过空间位阻效应或诱导 RNase 活性的降解作用, 抑制或封闭目的基因的表达。如已上市的反义寡核苷酸药物 Vitravene 在临床上可用于治疗获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患者巨细胞病毒性视网膜炎。基因治疗是指将外源正常基因导入靶细胞, 以纠正或补偿由于基因缺陷或异常导致的疾病, 从而达到治疗的目的。我国食品药品监督管理局 (CFDA) 目前批准的基因药物有两种, 重组人 p53 腺病毒注射液和重组人 5 型腺病毒。

再有, 小干扰 RNA (siRNA) 类药物用于抗病毒和抗肿瘤治疗前景良好。RNA 干扰是由双链 RNA 介导的序列特性转录后基因沉默过程, 是通过双链 DNA 在 mRNA 水平上关闭相应基因的表达。能引发 RNA 干扰 (RNAi) 现象的小片段 RNA 双链分子即为 siRNA。如在抗肿瘤治疗中 siRNA 可通过抑制癌基因表达来达到治疗目的, 在抗病毒方面可以设计针对病毒基因组 RNA 或宿主细胞病毒受体的 siRNA 来达到抗病毒的目的。目前用于治疗可导致失眠的老年黄斑变性症 (AMD) 的 RNAi 药物, 治疗由呼吸道融合病毒 (RSV) 所引起的小儿疾病的 RNAi 药物, 以及治疗癌症的 CALAAOI 和 ALN - VSP02 都已进入临床实验。

据统计, 1998 年全球生物技术制药产业的年销售额为 149 亿美元, 2007 年为 840 亿美元, 2013 年增至 1650 亿美元, 预计到 2020 年生物技术药物年销售额将达到 2910 亿美元, 年增长速度将持续保持在 15% ~ 33%。与此同时, 我国政府也日益重视生物技术及生物产业的发展, 《国家中长期科学和技术发展规划纲要 (2006 - 2020)》把生物技术作为科技发展的五个战略重点之一。国务院 2012 年 12 月发布的《生物产业发展规划》又把生物医药产业列为七大战略性新兴产业之一。

二、药物靶点的发现、确认与验证以及新药筛选

由于药物大多通过与人体内“靶标”分子的相互作用而产生疗效, 药物作用新靶点的发现与确认已成为当今创新药物研究的主要任务。随着人类基因组计划的完成和后基因组时代的到来, 在总数约为 2.5 万个的人类基因中, 可以发现相当数量的基因与疾病的发生和防治有关, 这些疾病相关基因的发现及其结构和功能的研究, 将大大

推动药物作用新靶标的发现。到目前为止,已有近千个靶点蛋白被克隆纯化,其中包括约 750 个 G 蛋白偶联受体、100 多个配体门控性离子通道、60 多个核受体、50 多个细胞因子和大约 20 个具有重吸收和转运功能的蛋白质。

在新药筛选方面,目前国外几乎所有的制药公司都不同程度地采用了生物芯片技术。如 Merck 公司和 Hoffman-LaRoche 公司等已开始与 Affymetrix 公司合作从事基因芯片技术用于新药筛选的开发研究,再有如 Incyte Pharmaceuticals, Inc., Synteni, Nanogen 等公司,也都将基因芯片技术应用于新药筛选工作。

生物芯片在药物靶标发现、多靶位同步高通量药物筛选、药物作用机制研究、药物活性与毒副作用评价方面都有着其他方法无可比拟的优越性,它可以省略大量的动物试验,大大节省新药开发经费,缩短药物筛选所用时间。

三、药物基因组学与临床合理用药

同样的药物在临床上可能对不同的人群产生不同的疗效和副作用,这主要是由于不同的个体之间在药物相关基因上存在差异(单核苷酸多态性, SNP)所致。例如细胞色素 P450 药物代谢酶与大约 25% 广泛使用的药物代谢有关,如果患者该酶的基因发生突变就会对降压药异喹肼产生明显的副作用,大约 5% ~ 10% 的高加索人该酶基因产物缺乏活性。药物基因组学研究显示,这类基因变异在临床上广泛存在,如果先利用基因芯片技术对患者进行诊断,然后再开处方,就可对患者实施个体优化治疗,增加药物的有效性,同时降低毒副作用。因此,利用芯片诊断技术对基因组进行分析,可以针对每个人建立自己的治疗档案,疾病治疗也将由目前的“大众化治疗”转变为更具有针对性的“个体化治疗”,以达到精准治疗的目的。

四、生物芯片技术应用于临床疾病检测

生物芯片技术是融分子生物学、微电子学、化学和计算机科学于一体的高度交叉技术,主要包括 cDNA 微阵列、寡核苷酸微阵列、蛋白质微阵列等。生物芯片技术在疾病诊断方面的应用已得到越来越广泛的重视。如 Roche Molecular Systems 公司生产的诊断药物代谢缺乏症的细胞色素 P450 基因检测系统,是第一个获 FDA 批准上市的 DNA 微阵列检测产品。此外, Affymetrix 公司开发的判断是否携带艾滋病病毒的反转录酶基因 HIV 芯片和确定有无癌症可能的 P53 基因芯片也已成功应用于临床。再有,应用基因芯片也可以对胎儿进行有效的产前诊断与疾病筛查,防止患有先天疾病的婴儿出生,而婴儿出生后,也可采用芯片技术分析其基因图谱,预测他以后患有各种严重疾病如肿瘤、糖尿病、阿尔茨海默病等疾病的可能性,以便及时采取预防措施。因此,生物芯片在疾病诊断方面具有独特的优势,它可以通过一张芯片对患者进行多种疾病检测,同时,医务人员也可在极短时间内获得大量的患者疾病诊断信息。

五、降低新药申报淘汰率,提高批准率

利用生物芯片技术还可以对由于不良反应而放弃的药物进行重新评价,选取可适用的患者群,从而减少药物的不必要淘汰,提高新药批准率。比如,很多药品在一部分人群中效果很好,但另一部分人却可能出现比较严重的不良反应,因而不得不被淘