

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

供医学七年制、八年制、研究生使用

主编 吴士良 周迎会 黄新祥

医学生物化学 与分子生物学



 科学出版社
www.sciencepress.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
供医学七年制、八年制、研究生使用

医学生物化学与分子生物学

主 编 吴士良 周迎会 黄新祥
编 者 (以姓氏笔画为序)
仇 灏 史 宁 孙自玲 吴士良
汪家敏 张驰宇 陈 政 陈 美
范 雁 周迎会 周丽萍 姜旭淦
姜 智 贾 伟 徐顺高 徐 岚
钱 晖 顾范博 黄超群 黄新祥
蒋菊香
秘 书 范 雁

科



社

北 京

内 容 简 介

本书为中国科学院教材建设专家委员会规划教材之一。全书共 28 章,分属基础、临床和专题三篇,主要包括蛋白质结构与功能,基因克隆、表达调控及与疾病的关系,糖生物学基础知识及与疾病的关系,信号转导与疾病,肿瘤转移和肝纤维化的生化机制,以及艾滋病分子机制等内容。本书内容新颖,实用性强。

本书主要面向生物医药研究生和医学七、八年制学生,也可用作医学院校教师和临床医师的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学生物化学与分子生物学/吴士良等主编. —北京:科学出版社, 2005. 4

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
ISBN 7-03-015121-6

I. 医… II. 吴… III. ①医用化学-生物化学-教材②分子生物学-教材 IV. ①Q5②Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 016518 号

责任编辑:吴茵杰 胡治国 / 责任校对:陈丽珠

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

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>

丽源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 4 月 第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2005 年 4 月 第一次印刷 印张: 29 插页: 1

印数: 1—4 000 字数: 691 000

定 价: 48.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

序

生物化学与分子生物学是生命科学中的带头学科,近 30 年来发展极为迅速,已渗透到包括医学在内的生命科学的各个领域。生理学、药理学、微生物学、免疫学、遗传学及病理学等基础医学的研究均已深入到分子水平,并应用生物化学与分子生物学的理论与技术解决各学科的问题,由此产生了生化药理学、分子药理学、药物基因组学、分子免疫学、分子毒理学、分子遗传学、分子病理学、病理生化学等新学科。同样,在临床医学方面,许多疾病的发生、发展机制也需要从分子水平加以探讨,近年来由于生物化学与分子生物学的进展,大大加深了医学家对恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、免疫性疾病等的认识,并出现了很多新的诊断治疗和预防方法。相信在生物化学与分子生物学,尤其是疾病相关基因克隆、基因诊断基因治疗等研究成果的基础上,将会使医学的发展在 21 世纪有新的突破。

研究生教学是培养科技工作者的重要教学层次。为适应医学的发展及培养高素质人才的需要,使培养出的研究生成为新世纪的开拓性、创造性的人才,有扎实的生物化学与分子生物学基础是必要的条件之一。因而,在医学院校研究生培养的课程设置中,生物化学与分子生物学课程不仅在生物化学与分子生物学专业开设,而且也是基础医学和临床医学各专业的学位课程和必选课程。

苏州大学医学院生物化学与分子生物学教研室近二十多年来为全校硕士研究生开设生物化学与分子生物学有关理论和实验技术的课程,并编写了内部使用教材《生物化学与分子生物学——医学基础及临床》等受到了历届研究生的欢迎,并积累了经验。现在,在原内部教材的基础上,由苏州大学医学院和江苏大学医学技术学院的同行,交流了研究生培养和课程开设的经验,共同合作编写《医学生物化学与分子生物学》,由科学出版社出版,供硕士研究生开课使用。

本书的主编是两校生物化学与分子生物学的学科带头人和学术骨干,博士研究生导师和(或)硕士研究生导师,具有丰富的教学经验及较高的科学研究水平。参加本教材编写的几位中、青年教师也都是在生物化学与分子生物学领域学有专长的博士、硕士。

全书分基础篇、临床篇、专题篇共 28 章,介绍了现代医学生物化学与分子生物学的基础理论与实验技术新进展。有些章内容如糖生物学、糖基转移酶、生物芯片、功能基因组学、蛋白质组学、HIV 的分子生物学等都是近年医学分子生物学研究的热点,也是两校多年来的研究方向和学科建设的重点,负责编写这些章节的作者都能结合本人的科研成果和教学经验予以选材和编写,这是本书的一个特点。本书不仅可以作为医学院校硕士生教材,亦可供七年制本科生选读及青年教师、临床医师、科研人员及生物技术专业硕士生、本科生及教学科研人员参考。

事业和工作总是在与时俱进的,从内部使用教材到两校同仁合作正式出版《医学生物化学与分子生物学》就是这样。我相信本书的出版和使用将对两校研究生的培养起到推动作用,而且对两校生物化学与分子生物学学科建设和科研水平的提高也将起到积极作用。我更期待着在这本教材使用2~3年以后,认真总结在教学实践中的经验,接受有关专家和广大学者的批评,修订再版,与时俱进。

黄谄森

2005年1月16日

前 言

20 世纪以来,生物化学得到了飞速的发展,而在 20 世纪 50 年代,由 Waston 和 Crick 奠基的分子生物学更是在生命科学史上具里程碑的发展,生物化学与分子生物学作为一门传统而又新颖的学科,其重要性自不待言,而随着 20 世纪 90 年代人类基因组计划的起始和初步成功,也敲响了 21 世纪作为生命科学世纪的晨钟,而随着基因组、蛋白质组乃至糖组学的发展,它们在医学研究和应用技术上的重要作用也获得全世界生命科学和医学科学家的重视,从而创立了基因组医学的概念,也预示着新的时代的来临。有鉴于此,我们在研究生教材的编写中将生物化学与分子生物学学科的基础知识和最新进展相结合,重点突出医学的特点,编写这本供研究生用的《医学生物化学与分子生物学》教材,参加编写的人员,以具有博、硕士学位的中青年骨干教师为主,其中有几位是出国归来人员,所撰写章节都是本人所熟悉的研究领域。在内容编排方面,分基础、临床和专题三篇,基础篇着重介绍医学生物化学与分子生物学的基本知识及进展,临床篇则有特点的介绍与临床疾病相关的生物化学与分子生物学问题,专题篇则突出介绍编者有特色的研究专题,以上内容希冀对博士、硕士研究生或医学研究人员有所裨益。

吴士良

2005 年 1 月于苏州

目 录

序 前言

第1篇 基础篇

第1章 绪论:从基因、基因组学到基因组医学	(1)
第1节 回顾20世纪生物化学	(1)
第2节 20世纪以来生物化学的发展	(3)
第3节 展望21世纪生物化学和分子生物学的发展	(4)
第4节 从基因组学到基因组医学	(4)
第2章 蛋白质的结构与功能	(8)
第1节 蛋白质的分子组成与分类	(8)
第2节 蛋白质的分子结构	(12)
第3节 蛋白质的结构与功能的关系	(18)
第4节 蛋白质的理化性质及其应用	(22)
第5节 蛋白质工程	(25)
第3章 核酸、基因和基因组	(27)
第1节 核酸研究的历史	(27)
第2节 核酸的一级结构	(28)
第3节 DNA的空间结构与功能	(29)
第4节 RNA空间结构	(34)
第5节 核酸的理化性质	(42)
第6节 基因	(45)
第7节 基因组	(47)
第4章 酶与酶分子工程	(51)
第1节 酶	(51)
第2节 酶分子工程	(60)
第5章 受体分子生物学	(65)
第1节 受体学发展简史	(65)
第2节 受体概念及基本特性	(67)
第3节 受体的分类	(69)
第4节 受体的结构与功能	(71)

第5节	受体活性的调节	(83)
第6章	细胞信号转导	(84)
第1节	细胞通讯的分子基础	(84)
第2节	主要细胞信号转导途径及其作用机制	(96)
第3节	细胞信号转导过程的基本规律	(118)
第4节	细胞信号转导研究在医学中的意义	(120)
第7章	基因表达的调控	(124)
第1节	原核生物基因表达的调控	(124)
第2节	真核生物基因表达的调控	(134)
第8章	糖蛋白、蛋白聚糖和细胞外基质成分	(144)
第1节	糖蛋白	(144)
第2节	蛋白聚糖	(149)
第3节	细胞外基质成分	(152)
第9章	基因克隆的常用策略	(156)
第1节	功能克隆	(156)
第2节	定位克隆	(157)
第3节	差异表达	(158)
第4节	电子克隆	(162)
第10章	蛋白质组学	(166)
第1节	蛋白质组的定义	(167)
第2节	蛋白质组学的研究内容及研究技术	(167)
第3节	蛋白质组学的应用	(177)
第4节	蛋白质组研究的现状和前景	(180)

第2篇 临床篇

第11章	基因诊断和基因治疗	(185)
第1节	基因诊断	(185)
第2节	基因治疗	(194)
第12章	后基因组时代基因的功能研究	(204)
第1节	基因功能的含义	(204)
第2节	基因功能研究的方法	(204)
第13章	肿瘤转移的分子生物学	(212)
第1节	癌基因、抑癌基因与肿瘤转移	(212)
第2节	肿瘤细胞的播散与相关因子	(214)
第3节	肿瘤细胞的运动和侵袭	(215)
第4节	基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制物(TIMPs)与肿瘤侵袭转移	(217)
第5节	肿瘤细胞在循环系统内的存活	(219)
第6节	肿瘤细胞与内皮细胞的黏附	(219)

第 7 节	肿瘤转移后休眠-血管生成	(220)
第 14 章	肝纤维化的分子生物学	(222)
第 1 节	肝纤维化的病因	(222)
第 2 节	肝纤维化的发生机制	(223)
第 3 节	临床表现和诊断	(233)
第 4 节	肝纤维化的治疗	(234)
第 15 章	糖蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白与疾病	(235)
第 1 节	糖蛋白与疾病	(235)
第 2 节	蛋白聚糖与疾病	(239)
第 3 节	胶原蛋白与疾病	(245)
第 16 章	基质金属蛋白酶	(254)
第 1 节	MMPs 与细胞的迁移	(256)
第 2 节	MMPs 与生物活性分子的调节	(257)
第 3 节	MMPs 与损伤的修复	(257)
第 4 节	MMPs 与骨的发展	(258)
第 17 章	生物芯片技术	(260)
第 1 节	DNA 芯片技术特性概述	(261)
第 2 节	DNA 芯片的设计与制备	(262)
第 3 节	DNA 芯片应用的基本操作	(266)
第 4 节	DNA 芯片技术的应用与展望	(270)
第 5 节	蛋白质芯片及其他生物芯片技术	(272)
第 18 章	分子生物学常用技术的原理及应用	(275)
第 1 节	分子杂交与印迹技术	(275)
第 2 节	聚合酶链反应(PCR)技术的原理与应用	(281)
第 3 节	核酸的核苷酸序列测定	(286)
第 4 节	DNA 的化学合成	(290)
第 5 节	基因转移和基因敲除技术	(292)
第 6 节	RNA 干扰技术	(293)
第 7 节	蛋白质相互作用研究技术	(295)
第 8 节	蛋白质和多肽的氨基酸序列测定	(302)
第 19 章	血液生物化学	(307)
第 1 节	血浆蛋白质	(307)
第 2 节	红细胞代谢	(312)
第 3 节	血红蛋白	(318)
第 20 章	肝胆生化	(326)
第 1 节	肝在代谢中的作用	(326)
第 2 节	肝的生物转化作用与排泄功能	(328)
第 3 节	胆色素的代谢	(330)
第 21 章	细胞周期与细胞凋亡	(334)
第 1 节	细胞周期	(334)

第2节 细胞凋亡 (344)

第3篇 专题篇

第22章 肿瘤发生和转移的酶学研究 (354)

第23章 放射损伤的生化及分子生物学机制 (360)

第1节 电离辐射的种类及生物学效应 (360)

第2节 放射损伤的原发作用 (361)

第3节 放射损伤的分子生物学机制 (363)

第4节 放射损伤的生物化学机制 (375)

第5节 辐射生化损伤与药物防护、诊断及治疗的关系 (384)

第24章 CD40/CD40L 分子的生物学特性 (386)

第1节 CD40/CD40L 的生物学特性 (386)

第2节 CD40/CD40L 信号转导 (388)

第25章 遗传性出血性疾病的分子生物学 (394)

第1节 先天性凝血因子缺乏或异常所致出血性疾病的分子生物学 (394)

第2节 血小板功能缺陷所致出血性疾病的分子生物学 (399)

第26章 天然毒素分子 (401)

第1节 天然毒素分子概论 (401)

第2节 天然毒素分子结构与功能的关系 (402)

第3节 空间结构与功能的关系 (404)

第4节 天然毒素作用机制研究进展 (405)

第5节 天然毒素的检测方法 (406)

第6节 天然毒素应用研究进展 (407)

第7节 天然毒素分子生物学进展 (409)

第27章 艾滋病的分子生物学 (411)

第1节 HIV-1 的基因结构及分子流行病学 (411)

第2节 HIV-1 的传播途径和生活史 (414)

第3节 HIV-1 感染靶细胞的机制 (415)

第4节 抗 HIV 体液免疫及 HIV-1 的免疫逃逸 (417)

第5节 抗 HIV-1 细胞免疫及 HIV-1 的免疫逃逸 (420)

第6节 CD4⁺ 辅助 T 淋巴细胞在抗 HIV-1 免疫中的作用 (422)

第28章 糖生物学概述 (426)

第1节 糖基转移酶 (426)

第2节 肿瘤细胞 O-GalNAc 聚糖的生物合成途径 (439)

第3节 多肽:N-乙酰氨基半乳糖转移酶的研究进展 (444)

第4节 糖基化与病毒 (447)

第5节 人类多肽:N-乙酰氨基半乳糖转移酶 2 蓖麻样结构域的折叠识别和结构模拟 (452)

彩图

第 1 篇 基 础 篇

第 1 章 绪论：从基因、基因组学 到基因组医学

基因(gene):DNA 分子中的特定区段,遗传学上是遗传的基本单位或单元,含编码一种 RNA 和(或)一种多肽的信息单位;分子生物学上是负载特定遗传信息的 DNA 片段,结构包括 DNA 编码序列,非编码调节序列和内含子组成的 DNA 区域。基因组(genome):指来自一个遗传体系的一整套遗传信息。基因组学(genomics):即发展和应用 DNA 制图、测序新技术及计算机程序,分析生命体全部基因组结构与功能。基因组医学(genomic medicine):即将基因组学知识应用于临床医学实践的学科。

第 1 节 回顾 20 世纪生物化学

生物化学 = 生命的化学

(1) 现代生物化学起始于法国 Lavoisier 1783 年提出的动物体内呼吸燃烧学说,它推翻了燃素说 瑞典舍勒 1770 年分离出酒石酸,并涉及柠檬酸等研究(TAC 中间物);德国化学家 Liebig 1842 年提出新陈代谢学说;德国医生 Hoppe-Seyler 1877 年首创 Biochemie 即英文 Biochemistry or Biological Chemistry,生物化学;他的学生 Miescher 从脓细胞细胞核分离出 DNA;法国生理学家 Bernard 及学生 Kuhne 进行胰液对蛋白的消化,提出胰酶(Trypsin)名词;寇南学生,美国留学生 Chittenden 回美国耶鲁,从 1882 ~ 1921 居于美国生理化学的领导地位。

此外,勒布、艾贝尔都是德国人或德国留学生,1914 年前许多美国医生到德国留学。

(2) 20 世纪后生化发展 英国:剑桥生化中心 Hopkins 发现维生素和荷兰人 Eijkman 共获诺贝尔奖。

德国:E. Fischer 研究糖和嘌呤获 1902 年诺贝尔奖;H. Fischer 因血红素和叶绿素研究而获 1930 年诺贝尔奖;迈尔霍夫和英国赫尔因发现乳酸-糖原循环获 1922 诺贝尔奖。

美国:哈佛大学医学院 Folin 和中国学生吴宪于 1919 ~ 1922 年间设计了血液分析的量方法。

20 世纪中叶至 80 年代 30 ~ 40 年间发展包括:

1) 对蛋白质分析技术发展。

2) Panlin 提出分子病名称,并获诺贝尔化学奖和和平奖。

3) 英国生物学家 Sanger 1955 年确定了牛胰岛素结构,获 1958 年诺贝尔奖,1980 年又因设计测定 DNA 序列方法而获诺贝尔奖。

4) 对 DNA 方面的研究进展。

回顾 20 世纪生化及分子生物学发展:

从诺贝尔奖看 20 世纪分子生物学的崛起和发展(以下年份为获诺贝尔奖的时间)。

1931 年,德国的 Warburg 发现了呼吸链酶,发明了生化测压计,即华勃呼吸器。

1933 年,美国的 Morgan 发现了染色体在遗传方面的功能,提出了基因论。主要内容为基因在染色体上呈线性排列。

1937 年,匈牙利的 Szent. Gyorgyi 对 Vitamin C 作用深入研究。

1943 年,丹麦的 Dam,美国的 Doisy 发现了 Vitamin K 及其化学性质,脂溶性,萘醌。

1946 年,美国的 Muller 发现了 X 线照射可诱发基因突变,开辟了“人工诱变”(摩尔根学派骨干)。

1947 年,美国的 Cori 即科里夫妇阐明了 Cori 循环(肌糖原—乳酸—肝糖原—葡萄糖—肌糖原)。

1950 年,美国的 Kendall 和 Hench 发现了肾上腺皮质激素(结构及生物效应)。

1953 年,英国的 Krebs 发现了三羧酸循环,美国的 Lipmann 发现了辅酶 A。

1955 年,瑞典的 Theorell 用电泳法纯化了氧化酶(黄素酶)。

1959 年,美国的 Ochoe 和 Kornberg,发现了 DNA、RNA 的合成机制。

1962 年,在英国的 Wilkins DNA 的 X 衍射图基础上,美国的 Watson 和英国的 Crick 大胆地提出了 DNA 双螺旋结构学说,Wilkins 和 Franklin 再证实 X 衍射图,1953 年发表于 Nature。

1964 年,美国的 Bloch,前西德的 Lynen 发现了胆固醇和脂肪酸的代谢机制。

1965 年,法国的 Monod 和 Jacob 发现了未知的起调控作用的一类基因,提出了操纵子学说。

1967 年,美国的 Wald,瑞典的 Granit 和美国的 Hartline 发现了 Vitamin A 和视觉的关系。

1968 年,美国的 Nirenberg, Khorana 和 Holley 发现了遗传密码及 tRNA 的功能等。

1969 年,美国的 Delbruck, Luria 和 Hershey 发现了病毒的复制机理和基因结构。

1970 年,瑞典的 Euler 等发现了神经递质。

1971 年,美国的 Sutherland 发现了 CAMP,提示了激素作用机理。

1972 年,英国的 Porter 和美国的 Edelman 发现了抗体化学结构。

1975 年,美国的 Dulbecco, Temin 和 Baltimore 发现了反转录病毒及其致癌性。

1977 年,美国的 Guilemin 等建立了 RIA 方法,并发现了脑肽激素等。

1978 年,瑞士的 Arber,美国的 Smith 和 Nathans 发现了限制性内切酶,并将其用于分子遗传学。

1982 年,瑞典的 Bergstrom, Samuelsson 和英国的 Robert Vane 共同发现了前列腺素。

1983年,美国的 Barbera 早在1947年就发现有些基因在染色体中能从—个位置“跳跃”到另—位置,直到1967年发现了转座子后才被大家承认并获1983年诺贝尔奖。

1984年,丹麦的 Jerne 等发现了单克隆抗体。

1985年,美国的 Brown 发现了 LDL(低密度)胆固醇代谢。

1986年,美国的 Cohen 和意大利的 Levi 发现了生长因子(1956年 NGF,1961年 EGF)。

1987年,日本的 Susumu 发现了抗体多样性机理(10万个基因如何产生10亿种抗体)。

1989年,Varmus 发现了反转录病毒症基因的细胞起源。

1992年,Fischer 和 Krebs 发现了磷酸化和去磷酸化调控过程。

1993年,Roberts 和 Sharp 发现了基因分裂。

1994年,Gilman 和 Rodbell 发现了 G 蛋白。

1995年,Lewis 发现了胚胎早期发育 HOX 基因。

1996年,Doherty 发现了 T 细胞表面的 MHC。

1997年,Prion(朊病毒)被发现。

1998年,NO 对心血管系统的作用被发现。

1999年,Gunter Blobel 发现了蛋白质在细胞内运输定位的信号支配。

2000年,Arrid O Carlsson 等发现了神经系统的信号传递。

2001年,Leland H 等发现了细胞周期中的调节因子。

2002年,Brenner 等发现了器官发育和细胞凋亡中的遗传调节。

此外,在化学奖中 Sanger 的蛋白质测序和 DNA 测序共两次获得诺贝尔奖(1958年,胰岛素序列测定和1980年,DNA 双脱氧链中心法测序)。1993年,Mullis Michael 建立了 PCR 法。2002年,Kurt 等用 NMR 检测出生物大分子的三维结构等。

从1950年以来已有20多个诺贝尔化学奖为生物学家囊括。

第2节 20世纪以来生物化学的发展

20世纪50年代,DNA 双螺旋——中心法则的基础。

20世纪60年代,遗传密码——生命起源和中心法则。

20世纪70年代,重组 DNA——基因工程、蛋白质工程。

20世纪80年代,Ribozyme——生命起源。

反转录——中心法则的补充。

结构生物学——分子拓扑学。

20世纪90年代,Prion,克隆羊。

21世纪,人类基因组计划——后基因组(功能基因组)、蛋白质组、糖组和基因组医学。

生命现象基本法则的挑战和补充:

(1) DNA 双螺旋 它发现了 DNA 三股螺旋。

(2) 中心法则 它发现了反转录和 Prion。

(3) 遗传密码 ①通用性:单细胞生物和线粒体除外。②连续性:移码,翻译绕过,反式翻译。

(4) 一个基因一个蛋白质 ①不同读框。②Promotor 多样性。③RNA 剪接加工,编

辑。

(5) 生命体均含核酸 Prion。

(6) 蛋白质一级结构决定空间结构 构象病(疯牛病的 Prion, Alzheimer 病的 β 淀粉蛋白)。

(7) 酶是蛋白质,是生物催化剂 Ribozyme, Deoxyribozyme。

(8) 两种细胞类型(原核、真核) archaea: 无核环状染色体,基因组介于原核、真核之间。

疯牛病(牛海绵状脑病、蛋白传染粒子病) Prion。

构象病——蛋白质相聚引起构象改变致病。

老年性痴呆,正常 Tau 蛋白发生糖基化,异常 Tau 蛋白发生磷酸化;正常 β 淀粉蛋白发生磷酸化,异常 β 淀粉蛋白发生糖基化。

所以老年痴呆症是否也是构象之病?

第 3 节 展望 21 世纪生物化学和分子生物学的发展

预计生物化学及分子生物学仍将是生命科学的核心科学,仍将获得 Nobel 奖(还有神经生物学)。生命现象的基本法则还将不断补充发展。

主要发展:

(1) 完成人类基因组计划 后基因组计划:①基因功能;②基因调控。

(2) 生物工程

1) 蛋白质工程: Motif Domain 拼接,创造理想蛋白质。

2) 酶工程:活性中心拼接,一酶多用。

3) 糖工程:糖链糖基结构改造,影响分子识别。

4) 染色体工程:显微切割。

5) 基因工程。

(3) 结构生物学 生物大分子的三维结构,肽链折叠规律三级结构预测,构象密码。

(4) 糖生物学 糖基功能,糖链功能,糖 motif。

(5) 分子神经生物学 感觉(嗅、味、听)的分子机制,学习、记忆、梦幻的分子机制。

(6) 信号网络 信号通路图取代代谢通路图。

(7) 与其他学科的交叉渗透 分子信息学;分子(细胞)通讯学;分子(细胞)社会学。

第 4 节 从基因组学到基因组医学

600 多位全球顶尖的科学家提出,生命科学和临床医学结合,将是后基因组时代最主要的研究方向之一。

“基因组医学(Genomic Medicine)”是以人类基因组为基础的生命科学和临床医学的结合,将对整个 21 世纪产生重大的社会效应和经济效益。

“基因组医学”的概念出现于上世纪末。短短几年,包括世界顶级生物医学杂志《Science》《Nature》等发表了一系列的专题讨论,许多科学精英都提出了这一概念。特别在 2003 年,为纪念 DNA 双螺旋结构发现 50 周年,600 多位世界顶尖科学家在讨论后基因的研究方

向时,提及许多设想,其中最重要的即是将生命科学和临床医学结合,将人类基因组成果转化应用于临床实践中去,这即是“基因组医学”。

深入解读人类基因组,不但对生物医学的研究产生重大影响,而且将会给医疗保健卫生事业带来革命。人类基因组作为基础,许多生命科学领域的研究,如计算生物学、发育生物学、代谢通路生物学、系统生物学等都将建立并发展。这些整合的研究,在将来十年、几十年的发展将超过以往百年、千年的成果。由此推动的临床医学研究,即“基因组医学”,将在人结构基因组、功能基因组和蛋白质组水平上认识疾病;从基因和环境相互作用水平上研究疾病;通过疾病基因组早期诊断、预防治疗疾病;通过药物基因组、环境基因组深入到个体化医疗。由此,“基因组医学”的知识不再局限于生化分子生物学或分子遗传学专家,而是贯穿于所有医生的医疗实践,也必将融入公众和社会的日常生活。

迄今为止,基因诊断(包括产前和植入前诊断及其遗传咨询)对医学的最大贡献是在儿科和妇产科方面很大程度上降低了出生缺陷和严重遗传病。病理科也有很大改变,包括对遗传病、血液病、实体瘤和传染病的分析和早期诊断。基因诊断中的DNA指纹识别在法医学中有很大的应用,当年引起万人空巷观看的辛普森案件就是其中一例。美国现在所有的死刑犯都要经过DNA鉴定,一则可以将真正罪犯绳之以法,二则可以纠正冤假错案。迄今美国已对3000多位法官培训了遗传学和基因组学知识。尽管基因诊断和遗传筛查对内科学也起到一定作用,但内科医生仍然面临这样的挑战:许多病人都是复杂性疾病或多因子疾病。所以,以单基因病和染色体病为对象的遗传学必然要发展成为以所有疾病为对象的基因组医学。

虽然这二十年来遗传学发展很快,但其影响力还不足以改变主流医学。遗传学只能使医学进步,而基因组医学将可能成为改变主流医学的革命。因为,它是针对广大群体所患的常见疾病。已经知道,除了外伤以外,任何疾病都与遗传有关,只是遗传因素所起作用多少而已,还有许多环境的作用。即使是单基因疾病也会受环境影响致外显率和表现度的不同。人们更关心的肿瘤和癌症,心脏和脑血管疾病同遗传病一起,是严重危害人类的三大“杀手”。这些疾病的基因型都是在出生时就决定了的,而发病与否都与环境因素有关。通过流行病学分析找出这些疾病的易感基因型并进行预测、预防,即通过改变环境因素、改变生活方式、药物性的预防治疗,能在发病前预防。要使基因组医学进入以预测、预防为主的个体化医疗时代,那么功能基因组、SNP和HapMap就非常重要。

功能基因组的研究,主要包括蛋白质组、转录组、代谢组、癌基因组、疾病基因组、药物基因组、环境和行为基因组等。如蛋白质组计划,中国也参与了。选择八万个蛋白质中有代表性的3000~5000个蛋白质,计算机模拟它们的折叠,把三维结构搞清楚。转录组的研究也进展较快,已确认的转录子有一万多个,有望在几十年内可以了解所有的真基因。癌症研究有很大进展,直肠癌在美国有90%治愈率,即五年生存率,而这个数字在以前是60%。现在美国多数癌症平均5年生存率为50%,癌症不再是一个不治之症。英国已开始建立癌基因组。癌基因组的两个目标:①将所有与癌症有关的染色体不规则断裂都搜集起来,用计算机分析找出规律来。现代生物医学研究一定要通过计算机从整体上来研究,而不是传统地对单个基因单个蛋白。②通过流行病学研究将与癌症有关的所有SNP和基因型找出来。在癌基因组的基础上,科学家预期癌症的问题可能在10~15年间基本解决。

单核苷酸多态性图(SNP)是指对不同个体的基因组进行比较,从DNA的基本组成单元——单核苷酸的碱基中找差别并做图。人类基因组平均每300对碱基中就有一个较常见的SNP,总数高达1000多万个。已知人类个体之间(不论是哪一个种族、民族)的基因组序列都具有99.9%的一致性,而这些SNP形成了各个个体之间的0.1%的基因组差异,并由此决定了每个个体的差异。科学家相信,这个0.1%的差异很可能导致个体之间对许多疾病反应性的差别。单型图(HapMap)是对SNP的深入研究。单型被认为是DNA的基本结构单位,大约由5000~20000个碱基组成,含有特定的SNP且以共同方式遗传。每个个体所具有的不同单型,可以导致人与人之间对疾病的发生、发展的作用、环境的诱导等方面都有不同的反应和结果。破译人类基因组的单型图,将极大地方便科学家通过大量比较不同个体的单型来发现那些与健康或疾病相关的基因变异;那些能够导致药物疗效高低或毒性强弱的基因及那些对相同环境诱导能够产生不同反应的基因变异。

HapMap计划是继HGP完成测序之后的又一个国际合作项目,由美国、英国、加拿大、中国、日本和尼日利亚等国参加,于2002年10月启动,目标是在3年内完成对270个对象(代表了全球主要的种族和地区)的基因型分析。270个对象的基因型分析至少包括100万个SNP。比较这些基因型总数,将能发现几乎所有的常见单型,以其中5000个常见的SNP(称为“标签”SNP,基本上代表了100万个SNP)为对象绘制人类基因组的单型图。用这些“标签”来研究比较健康组和疾病组之间不同的单型效率,可以低成本、高速度地发现致病基因。尽快建立人类基因单型图是加快研究许多与基因变异相关的严重疾病的重要工具,如癌症、心脏病、高血压、脑卒中、糖尿病、哮喘、精神性疾病、老年痴呆等常见病都是由遗传因素(易感基因型)经环境因素诱导造成。

(一) 基因组医学的现状和未来

个体化医疗将信息技术和基因组信息整合进入医学,对疾病既要进行预测和预防,也要做针对特定目标的治疗。如药物基因组已经发现了数十种基因型,包括对于感染性疾病的易感基因型和防御基因型;对癌症的易感型;对药物代谢速率不同的基因型。如对一种淋巴瘤的化疗药,有些人用很大剂量都没事,而带有TPMP基因的病人剂量就一定要降低,否则会致命。

基因组医学的发展离不开生命科学研究与医学实践。基因组医学的应用离不开对医生的遗传学和基因组学的训练;对病人的普及知识教育;以及可快速获得信息和分析信息的计算机系统,包括基因型数据库和表现型数据库,以便做出精确的个体化医疗决定。

(二) 基因组医学的全球观

以解剖学为基础的现代医学(根据疾病症状做诊断和治疗),正在逐步迈向基因组医学(可以在疾病症状发生前开展预测、诊断、治疗和预防)。在诊断方面,预测性遗传检查能够将诊断和预防联系在一起;在治疗方面,基因疫苗和干细胞治疗是新兴的,但药物治疗还是主流。以特定基因为目标的药物研发和针对特定基因型的个体的药物将大力推动基因组医学的发展。将来,人们不仅要预防传染病,还可能预防很多常见病。医学各科的医生要了解他们的病人可以涉及的与疾病相关的遗传因素和环境因素。基因和基因组不再是时新概念,而是日常生活实践的基础。科学家预期到2050年,一个较全面、完整的以基因组为基础

的医疗实践和卫生保健体系将有可能在发达国家成为标准和规范应用：

在5~10年内,常规的基因诊断将能够预测个体对某些常见疾病和遗传性癌症的易感风险。

在5~10年内,对肿瘤特征的基因诊断将能够对许多癌症(包括遗传性癌症和散发性癌症)做早期诊断。

在10~20年内,安全的基因治疗将成为对某些遗传病的有效治疗手段。

在10~20年内,安全的基因疫苗将成为对某些癌症的有效治疗手段。

在10~20年内,针对特定病原生物基因组的基因疫苗将会普遍用于预防。

在10~20年内,针对个体基因型的特异、高效、低毒性的基因药物将会广泛使用。

在50年内,人类许多疾病发生、发展的分子机理将会阐明,并能够在疾病症状出现前或早期在基因水平诊断和治疗。

在50年内,与许多复杂性疾病发生、发展相关的基因变异及其环境的诱导作用将会阐明,并能够通过改进习惯和改进环境条件来降低患病风险,使对这些疾病的预防成为可能。

(吴士良 黄新祥)