



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校教材

供医学院校研究生、长学制学生及临床医师培训使用

医学生物化学与分子生物学

第 3 版

主 编 吴士良 魏文祥
何凤田 周泉生



科学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医药院校教材

供医学院校研究生、长学制学生及临床医师培训使用

医学生物化学与分子生物学

第 3 版

主 编 吴士良 魏文祥 何凤田 周泉生

副主编 华 东 黄新祥 周迎会 王明华

徐 岚 易光辉

编 委 (以姓氏笔画为序)

卜友泉	万 瑛	王明华	王泽荣	王尉平
仇 灏	朱琍燕	华 东	刘 君	刘振华
孙自玲	连继勤	吴士良	吴 艳	何凤田
汪家敏	沈 力	沈宏杰	张高川	邵雪君
范 雁	易光辉	周迎会	周泉生	赵 昀
俞慧君	姜 智	姜旭淦	骆志国	顾建兰
钱 晖	徐 岚	徐顺高	高上上	黄新祥
曹志飞	蒋菊香	戴双双	魏文祥	

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话: 010-64030229; 010-64034315; 13501151303 (打假办)

内 容 简 介

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。全书共分为33章, 分属基础、临床、专题三篇。主要内容涉及生物分子结构与功能、遗传信息传递、信号转导及疾病、肿瘤转移的分子生物学及临床生化部分内容。本书内容新颖, 对基因组学、蛋白质组学、糖组学与代谢组学均有专门介绍, 对与临床医学密切相关的肿瘤生化、血液(含白血病)生化及骨、心血管生化更有详述, 与医学相关性强。

本书主要面向医药类研究生和医学长学制学生, 也可用作临床医师进修培训班(含研究生班)的教材及医学院校教师参考书。

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. —3版 —北京: 科学出版社, 2014. 6

普通高等教育“十一五”国家级规划教材·全国高等医药院校教材
ISBN 978-7-03-041167-9

I. ①医… II. ①吴… III. ①医用化学-生物化学-医学院校-教材 ②医药学-分子生物学-医学院校-教材 IV. ①Q5 ②Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第127658号

责任编辑: 胡治国 杨鹏远 / 责任校对: 张小霞 彭 涛
责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

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>

文林印务有限公司 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

2014年6月第 三 版 印张: 36

2014年6月第十一次印刷 字数: 850 000

定价: 79.80元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

第3版前言

自本书第2版以来,又一个四年过去。为此,全体编者(包括年轻的新编者)协力同心,在第2版教材基础上作了较大修订。本书可作为研究生或长学制本科生教材,也可作为临床医学专业的医学或临床生物化学选修课教材及(或)临床医师进修与培训教材。本书是在本科五年制教材基础上的延伸。全书仍分为基础、临床和专题三篇,以供选用。硕士研究生及长学制本科生宜选用基础、临床两篇中的内容;临床研究生或临床医师进修班可以临床篇为主;专题篇则可作为博士生专题讲座或硕士研究生参考教材或临床医师高级进修班使用。本书对基因组学、蛋白质组学、代谢组学、糖组学均有专门章节介绍,特别对糖的部分结合我们的体会较为深入。整篇编写中注意先讲基础,再逐步深入,最后结合医学以体现本书特色,希望以新颖的知识体系激发学子们的创新思维。

参加本版教材编写工作的有苏州大学、第三军医大学、重庆医科大学、江苏大学、江南大学附属医院、南华大学、湖北医药学院和南通大学的多位教授和老师。同时,本书亦获各校相关领导的支持帮助,还有很多为本教材编写工作做出贡献的人士,在此一并致以衷心的感谢。

由于我们的学术水平有限,难免存在缺点与不当之处,期盼同行专家及使用本教材的读者批评指正。

吴士良

2014年1月于苏州

第1版前言

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Watson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3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,临床篇则有特点地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,希冀以上内容对博士、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

第1篇 基础篇

第1章 绪论：从基因、基因组学到转化医学	1
第2章 蛋白质的结构、功能及其分离纯化	8
第一节 蛋白质的分子组成与分子结构	8
第二节 蛋白质折叠和结构预测	10
第三节 蛋白质的结构与功能的关系	13
第四节 蛋白质的分离与纯化	16
第3章 核酸、基因和基因组	21
第一节 DNA的空间结构与功能	21
第二节 RNA空间结构与功能	25
第三节 核酸疫苗的研究进展	29
第四节 基因	30
第五节 基因组	32
第4章 酶与酶分子工程	36
第一节 酶	36
第二节 酶分子工程	44
第5章 基因组学及基因克隆常用策略与基因功能研究方法	48
第一节 基因组学常用策略	48
第二节 基因克隆常用策略	50
第三节 基因功能研究的方法	58
第6章 蛋白质组学	65
第一节 蛋白质组学定义	66
第二节 蛋白质组学的研究内容及研究技术	66
第三节 蛋白质组学的应用	76
第四节 蛋白质组研究的现状和前景	79
第7章 代谢组学	83
第一节 代谢组和代谢组学	83
第二节 代谢组学的分析流程	84
第三节 代谢组学的应用	85
第8章 糖组学	87
第一节 聚糖：医学糖组学的主题	87
第二节 糖复合物：糖蛋白和糖脂	90
第三节 糖基转移酶	106
第四节 多肽：N-乙酰氨基半乳糖转移酶的研究进展	117

第五节 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶家族	119
第9章 DNA的生物合成	125
第一节 DNA生物合成的主要特点	125
第二节 原核生物的DNA生物合成过程	126
第三节 真核生物的DNA生物合成过程	129
第四节 其他复制方式和DNA的逆转录合成	131
第10章 RNA的生物合成	134
第一节 转录反应体系	134
第二节 转录的基本过程	137
第三节 转录后的加工	142
第四节 RNA的复制	148
第11章 蛋白质的生物合成	149
第一节 蛋白质生物合成体系	149
第二节 蛋白质生物合成的基本过程	153
第三节 蛋白质的翻译后加工和靶向输送	161
第12章 基因表达调控	167
第一节 原核生物的基因表达调控	167
第二节 真核生物基因表达的调控	176
第三节 表观遗传对基因表达的调节	184
第13章 基因重组与基因工程	188
第一节 重组DNA技术	188
第二节 重组DNA技术与医学的关系	198
第14章 细胞信号转导	204
第一节 细胞通讯的分子基础	204
第二节 主要细胞信号转导途径及其作用机制	224
第三节 细胞信号转导过程的基本规律	243
第四节 细胞信号转导研究在医学中的意义	245
第15章 细胞周期和细胞凋亡	252
第一节 细胞周期	252
第二节 细胞凋亡	260
第三节 细胞凋亡的检测	267
第2篇 临 床 篇	
第16章 基因诊断和基因治疗	270
第一节 基因诊断	270
第二节 基因治疗	278
第17章 血液生物化学	287
第一节 血浆蛋白质	287
第二节 红细胞代谢	291

第三节 血红蛋白	296
第18章 肝胆生化和肝性脑病	301
第一节 肝在代谢中的作用	301
第二节 肝的生物转化作用与排泄功能	303
第三节 胆色素的正常及异常代谢	304
第四节 胆性脑病	307
第19章 钙、磷及骨的代谢	311
第一节 血钙与血磷	311
第二节 钙、磷的吸收与排泄	313
第三节 骨代谢	314
第四节 钙磷代谢的调节因素	317
第五节 钙、磷代谢失常	323
第20章 心血管疾病的分子机制	327
第一节 心血管疾病的分类和特征	327
第二节 动脉粥样硬化的分子机制	329
第三节 心肌肥厚的分子机制	337
第四节 心律失常的分子机制	343
第21章 肝纤维化的生化机制	348
第一节 肝纤维化的病因	348
第二节 肝纤维化的发生机制	349
第三节 临床表现和诊断	362
第四节 肝纤维化的治疗	362
第22章 肿瘤的生物化学与分子生物学	363
第一节 肿瘤干细胞与肿瘤发生	363
第二节 肿瘤发生和发展的细胞学特性	366
第三节 肿瘤发生和发展的生物化学和分子生物学特性	371
第四节 肿瘤新生血管形成和转移	376
第五节 肿瘤靶向治疗	381
第23章 白血病的细胞与分子生物学	384
第一节 白血病概况	384
第二节 白血病的细胞生物学	385
第三节 白血病的分子生物学基础	388
第四节 白血病的靶向治疗	391
第24章 肿瘤相关糖蛋白抗原研究进展	394
第一节 鞘糖脂类抗原	394
第二节 糖蛋白类抗原	400
第三节 肿瘤相关糖抗原在实验室诊断中的应用	407
第四节 基于肿瘤相关糖抗原的抗肿瘤疫苗	409

第五节	其他常见糖类肿瘤标志物	411
第六节	TF相关性抗原与胃肠道肿瘤	412
第七节	多聚乳糖胺简介	414
第25章	胃癌发生和发展的分子生物学研究进展	416
第一节	胃癌发生和发展的临床研究	416
第二节	胃癌发生和发展分子机制	422
第三节	胃癌发生发展相关的糖生物学研究	426
第26章	遗传性出血性疾病的分子生物学	435
第一节	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	435
第二节	血小板功能缺陷所致出血性疾病的分子生物学	440
第三节	先天性纤维蛋白原分子异常所致出血性疾病的分子生物学	442
第3篇 专 题 篇		
第27章	分子生物学常用技术的原理及应用	443
第一节	分子杂交与印迹技术	443
第二节	聚合酶链反应(PCR)技术的原理与应用	447
第三节	基因转移和基因敲除技术	451
第四节	RNA干扰技术	452
第五节	microRNAs	454
第六节	蛋白质相互作用研究技术	455
第28章	生物芯片技术	461
第一节	DNA芯片技术特性概述	461
第二节	DNA芯片的设计与制备	463
第三节	DNA芯片应用的基本操作	466
第四节	DNA芯片技术的应用与展望	470
第五节	蛋白质芯片及其他生物芯片技术	471
第29章	放射损伤的分子机制与代谢改变	474
第一节	电离辐射的种类及生物学效应	474
第二节	放射损伤的原发作用	474
第三节	放射损伤的分子机制	476
第四节	放射损伤的代谢变化	485
第五节	放射损伤的药物防护与生化诊治	489
第30章	天然毒素分子	491
第一节	天然毒素发展史	491
第二节	天然毒素分子的毒理作用	491
第三节	天然毒素的分子结构	492
第四节	天然毒素分子的检测	494
第五节	天然毒素分子与疾病	495
第六节	天然毒素分子的应用	496

第31章 多糖的功能及研究进展	497
第一节 最常见的多糖：膳食纤维	497
第二节 植物类多糖	499
第三节 真菌多糖	500
第四节 多糖功能与免疫调控分子机制研究进展	502
第32章 糖组学研究进展	507
第一节 糖抗原肿瘤疫苗的研究进展	508
第二节 糖基化在健康与疾病状态下的细胞机制	510
第三节 脊椎动物唾液酸识别蛋白糖基间相互作用研究概况	514
第四节 HIV多糖在艾滋病治疗中的应用	516
第五节 肿瘤细胞O-GalNAc聚糖的生物合成途径	518
第六节 糖基化与病毒	522
第七节 糖链结构在神经系统中的功能作用	524
第八节 蛋白质的糖基化作用分类及相关数据库	527
第九节 脑胶质瘤的侵袭特点及其与临床治疗相关研究进展	530
附：寡糖链结构功能及研究方法	533
第33章 生物信息学及其在生物医学研究中的应用	536
第一节 生物信息学简介	536
第二节 网络数据库资源	538
第三节 生物信息学在生物医学研究中的应用	550
参考文献	562
后记	563

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

20世纪中叶即80年代30~40年间发展包括：

- (1) 对蛋白质分析技术发展。
- (2) 鲍林（Pauling）提出分子病名称，并获诺贝尔化学奖和和平奖。
- (3) 英国桑格（F.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。

二、20世纪以来生物化学与分子生物学的发展

50年代发现DNA双螺旋——中心法则的基础；60年代，遗传密码——生命起源和中心法则；70年代，重组DNA——基因工程、蛋白质工程；80年代分别有Ribozyme——生命起源，逆转录——中心法则补充，结构生物学——分子拓扑学等发现；90年代，Prion发现和克隆羊成功；进入21世纪，人类基因组计划——后基因组（功能基因组）、蛋白质组全面启动、糖组和基因组医学开始启动并应用于临床医学研究。

1. 50年来对生命现象基本法则的挑战和补充

- (1) DNA双螺旋：发现了DNA三股螺旋。
- (2) 中心法则：发现了逆转录和Prion。
- (3) 遗传密码通用性：单细胞生物及线粒体例外；连续性：移码、翻译绕过、反式翻译。
- (4) 一个基因一个蛋白质：不同读框；Promoter多样性；RNA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：生物催化剂还包括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。
 - 1) 疯牛病（牛海绵状脑病、蛋白传染粒子病）Prion。
 - 2) 构象病——蛋白质相聚引起构象改变致病。
 - 3) 老年性痴呆，正常Tau蛋白——糖化，异常Tau蛋白——磷酸化，正常 β 淀粉蛋白——磷酸化，异常 β 淀粉蛋白——糖化。所以老年痴呆症是否也是构象之病？

2. 展望21世纪生化及分子生物学的发展 预计生化及分子生物学仍将是生命科学核心学科（分子医学）；仍将包揽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。主要发展如下：

- (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；⑥细胞工程。
- (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。

3. 基因组学 在近代生命科技史上，唯有以人类基因组计划（HGP）为代表的基因组计划可以与物理学界的曼哈顿原子弹研制计划和航空史上的阿波罗登月计划相媲美。HGP旨在完成

人类基因组23对染色体(22对正常染色体和X/Y性染色体)上14万基因的作图(遗传图与物理图)和30亿碱基的DNA全序列的测定。此计划始于90年代初。HGP的提出与顺利实施,具有重要的理论意义和应用价值,将对生命科学的研究和人类对生命本质的认识带来巨大的冲击和深远的影响,远远超过过去2000年以来所有科技成就对此的贡献。在给传统医学生物学等基础学科带来深刻变革的同时,伴随着技术革新和新成果的诞生,这种影响正逐步向药理学、临床医学等应用领域渗透。毒副反应更小的重组胰岛素和组织纤维蛋白溶酶原激活剂正分别被内科医生广泛应用于糖尿病和心肌梗死的治疗;外科医生在决定对家族性乳腺癌进行手术前要进行基因检查;妇科医生开始借助羊水检查以确定胎儿是否患有某种遗传疾病。分子生物学和分子遗传学与内、外、妇、儿等传统学科不断融合、相互促进,业已形成新的学科——基因组医学。

建立在人类基因组计划和医学实践基础上的基因组医学,以疾病相关(或致病)基因的筛选和克隆为核心,将给疾病的预防、诊断、治疗带来深远影响,将在21世纪的医学发展进程中独领风骚。通过基因型分析,可以对个体未来发生某种疾病的可能性作出科学的判断,及早采取个体化的预防措施,把疾病消灭在萌芽状态,阻断疾病向不可逆病理变化转变,提高生活质量。疾病相关或致病基因的筛选克隆和功能研究,为从分子水平上阐明发病机制,找寻根治方法,治疗某些“不治之症”提供可能。针对表型的传统药物治疗学掩盖了基因型和全基因组的个体差异,药物疗效高低不一,还不可避免地带来了一系列毒副反应。借助于基因组学知识,通过个体化的药物治疗方案,就能减低或消除毒副反应,提高疗效。对于先天性生理缺陷的病人,在进行药物治疗的同时,希冀以基因治疗从根本上彻底治疗该疾病。此外,对疾病预后的判断,不仅要依靠临床经验,更要找寻疾病的分子基础,综合分析,才能作出准确判断。

4. 蛋白质组学 基因组学和蛋白质组学的兴起大大促进了从分子水平阐明生命现象及其相关的生理和病理过程。要对参与这些过程有关的基因功能和其调控机制研究清楚,不但要从核酸水平进行研究,更重要的是必须从蛋白质水平进行研究,能够在蛋白质水平上进行大规模研究的蛋白质组技术正是进行这方面研究工作的有力工具。蛋白质组技术可以研究蛋白质功能的很多方面:①蛋白质的表达丰度,在外界刺激和不同的生理和病理条件下,蛋白质的表达会呈现出丰度的不同,即有高丰度和低丰度之分;②翻译后修饰、甲基化、糖基化、硫化、磷酸化等;③蛋白质在亚细胞结构上的定位;④蛋白质三维结构及其同形和异形生物大分子之间的相互作用与关系。作为一个新的研究领域,蛋白质组技术,已经应用于医药学中,用来研究生理、病理、毒理的机制以及药物的研究开发。作为一种强有力的分子生物学工具,蛋白质组技术有其独特的优势。

蛋白质组学是高通量同时研究一个细胞、有机体或生物体液中的全部蛋白的一系列技术方法,它们包括蛋白质样品的准备、二维凝胶电泳(2-dimensional electrophoresis, 2DE技术),图像分析、分离蛋白的鉴定(mass spectrum质谱技术, MS技术),数据库检索等。蛋白质组学的核心技术是2DE和MS,前者进行蛋白质的分离,后者用于蛋白质的鉴定。2DE的出现使得对蛋白质混合物的分离达到高重复性和高分辨率,使得对多个样本的定量和定性分析成为可能。90年代初,ESI(electrospray ionization)和MALDI(matrix assisted laser desorption/ionization)的出现,使质谱成为蛋白质组学中不可缺少的技术工具。近年来基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)、电喷雾电离串联质谱(electrospray ionization tandem mass spectrometry; FSI-MS/MS),取代了速度较慢、灵敏度不高的EDMAN化学降解法,用于高通量分析和鉴定2DE分离的蛋白质。

除了以上几种核心技术外,还有抗体和蛋白质序列芯片,多维色谱和多维毛细管电泳,生物分子相互作用分析技术(biomolecular interaction analysis, BIA), BIA主要利用等离子表面共振技术(surface plasmon resonance, SPR)来研究生物大分子间相互作用。

蛋白质组学为人类疾病的病理机理提供了一个更好的解释。通过蛋白质组学方法对健康组

织或患病组织的不同水平的基因表达的分析研究的重要性如同于基因组水平的突变和多态性的检测,而且它们对设计合理性的治疗方案更有价值。应用蛋白质组学技术,对健康和疾病机体组织和体液的蛋白质分布特殊性研究是分子诊断学的基础。蛋白质组学合成在未来医学上将起着重要的作用,它独具一格地把诊断学和治疗学结合起来。

尽管有关识别诊断,预后或治疗的标记物或异常抗原的应用的研究是最重要的,但关于次要的致癌作用的分子学和进程正被日益重视。目前使用的大多数肿瘤标记物是从蛋白质的基础研究中识别的,从骨髓瘤病人中识别的一种1800S的异常尿沉淀物(本周氏蛋白)是由肿瘤产生的抵抗上皮癌细胞的特异性抗体。通过细胞遗传学或突变检验检测到的Gentio标记物目前亦正进入临床实验阶段,但在致癌作用、诊断及预后方面的某些变化很可能是至关重要的,正如原癌基因异常表达可能与明确的遗传性疾病无关。与癌肿相关的蛋白质,利用多种抗体可以同时存在的特性,使数个蛋白质联成一个网络。与已知癌肿相关联的许多蛋白质异常糖基化作用已被描述,蛋白质组学的基础研究在理论上被赋予特色,如翻译后修饰,尽管许多工作仍需要去做来评估它们的临床意义。

心功能障碍的发病机制仍很不清楚,但对心脏病和心功能不全的所有蛋白质表达的特征性变化的蛋白质组学基础研究,可以提供与心功能障碍有关的细胞机制的新进展,包括新的诊断学标记物 and 治疗的时机。联合人类心脏蛋白质双向电泳数据库已建立,而且几百种心脏蛋白质已被识别。

5. 糖生物学和糖组学 糖生物学是20世纪80年代兴起的一门生命科学的前沿学科,继后基因组学蛋白质组学之后,已发展成为专门的学科——糖组学。50%以上的蛋白质都是糖蛋白,糖的多样化功能在生命科学中具有重要意义。因此还需要我们去探索、研究和发现。

广义来说,糖生物学可定义为研究自然界广泛分布的糖类(糖链或聚糖)的结构、生物合成及生物学功能的一门学科。它是生物医学各学科中在基础研究、生物医学和生物技术方面发展较快的一个学科。事实上,已有好几个生物技术、制药、实验器材供应公司对此领域作了巨额投资。此领域包括从糖类的化学和修饰聚糖的酶学,到聚糖在复杂生物系统里的功能,以及对聚糖进行各种加工处理的技术。糖生物学的研究不仅包括糖类命名、生物合成、结构、化学合成及复合聚糖的功能的基础研究,还包括子遗传学、细胞生物学、生理学和蛋白质化学等方面的基础学科研究。

可以把分子生物学中心法则再扩大,见图1-1:

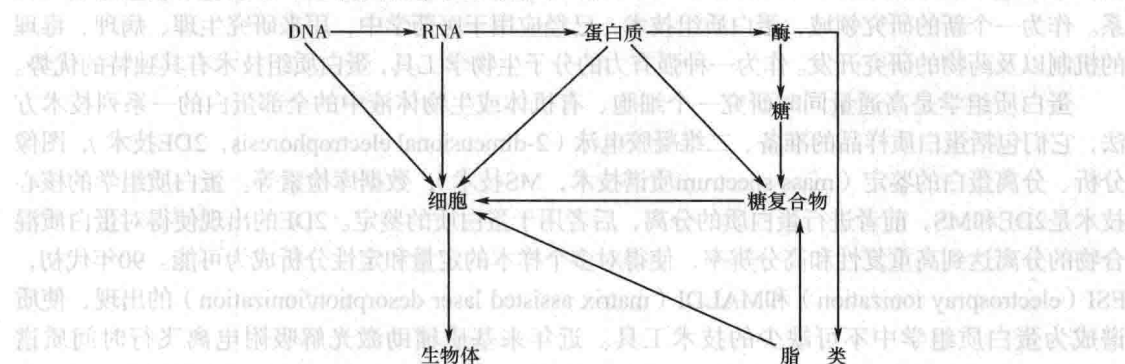


图1-1 分子生物学中心法则再扩大图

总之,正如基因组学研究带动了蛋白质组学研究一样,蛋白质组学的研究已经把重点瞄准了糖蛋白组,而这方面的兴趣已经必将大大推动糖生物学的发展。而基因组学及(或)蛋白质组学的发展也大大推进了糖生物学领域的进展。如重组技术使参与寡糖和蛋白聚糖组装、加工和降解过程的酶分子鉴定,以及对识别糖结构的植物和动物凝集素家族的鉴定成为可能。令人惊奇的是,还发现了参与糖蛋白和糖脂合成,以及完成其功能时所专用的大量酶和蛋白质,

这使人们对聚糖生物功能的认识有了很大程度的提高。现在我们已经知道这些分子有着多方面的功能，包括促进新生蛋白折叠及辨别淋巴细胞和粒细胞在循环中的穿行方向。聚糖的组装缺陷而引发的人类疾病不断被发现，也加深了人们对聚糖功能重要性的认识。未来的挑战是如何进一步鉴定聚糖的生物作用。在这方面，重组DNA技术为糖生物学家提供了另一宝贵工具，即具备了将小鼠和其他生物体中某个有关基因剔除的能力，这为阐释糖生物功能的科学家们提供了无比重要的契机。毫无疑问，这一领域充满了前所未有的光明前景。

三、从基因组学到基因组医学及转化医学

※ 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)的概念出现于20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”。

转化医学(translational medicine)或称为转化研究(translational research)的概念，是在2003年由美国EA. Zerhouni在NIH路线图计划(NIH roadmap)中提出的，它的核心是要将生物医学基础研究成果迅速有效的转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物，它要在实验室到病房(bench to bedside, 简称BtoB)之间架起一条快速通道。至今转化医学已经成为国内外医学领域的热点话题。

转化医学的主要目的就是要打破基础医学与药物研发、临床及公共卫生之间的固有屏障，在其间建立起直接关联；从实验室到病床，把基础研究获得的知识成果快速转化为临床和公共卫生方面的防治新方法。转化医学致力于弥补基础实验研究与临床和公共卫生应用之间的鸿沟，为开发新药品、研究新的治疗方法开辟出一条新途径。可以说转化医学是“从实验台到临床”的一个连续、双向、开放的研究过程。转化医学的核心就是在从事基础科学发现的研究者和了解病人需求的医生之间建立起有效的联系，特别集中在基础生物医学研究向最有效和最合适的疾病诊断、治疗和预防模式的转化。科学家越来越意识到这种“BtoB”模式具有的双通道效应：基础科学家给临床医师提供用于疾病治疗的新工具，临床研究者对疾病的进程和特性进行观察，提供反馈意见促进基础研究。转化医学研究被认为是“驱动临床研究引擎的激发器”。

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。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、系统生物学等都将以人类基因组作为基础建立并发展。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，即转化医学或基因组医学，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，转化医学或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，也必将融入公众的日常生活。

迄今为止，基因诊断(包括产前和植入前诊断及遗传咨询)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，当年引起万人注意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医学也起到一定作用,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医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医学发展很快,但其影响力还不足以改变主流医学。遗传医学只能使医学进步,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。除了外伤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导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,和遗传病一起,是严重危害人类健康的三大“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,功能基因组、SNP和HapMap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,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,而不是传统地针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十至十五年间基本解决。

单核苷酸多态性图(SNP)是指对不同个体的基因组进行比较,从中找出DNA的基本组成单元——单核苷酸的碱基差别并作图。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,由5000~20 000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、中风、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。

1. 转化医学或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几十种基因型，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。

2. 转化医学或基因组医学的全球观 以解剖学为基础的现代医学（根据疾病症状作诊断和治疗），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，还需要预防很多常见病。医学各科的医生要了解他们的病人可能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）作早期诊断；

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、发展的分子机制将被阐明，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被阐明，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）

第2章 蛋白质的结构、功能及其分离纯化

蛋白质 (protein) 普遍存在于生物界, 是生物体的基本组成成分之一, 也是生物体中最丰富的生物大分子 (biomacromolecule)。它约占人体固体成分的45%, 在细胞中可达细胞干重的70%以上。蛋白质分布广泛, 种类繁多, 结构和功能复杂, 承担着完成生物体内各种生理功能的任务。酶、抗体、大部分凝血因子、多肽激素、转运蛋白、收缩蛋白、基因调控蛋白等都是蛋白质, 但结构与功能截然不同。它们在物质代谢、机体防御、血液凝固、肌肉收缩、细胞信号转导、个体生长发育、组织修复等方面发挥着不可替代的重要作用。研究蛋白质的分子结构、组成和某些理化性质, 需要纯的、均一的、甚至是结晶的蛋白质样品。研究活性蛋白质的生物学功能, 需要样品保持它的天然构象, 尽量避免因变性而丧失活性。因此, 在实际工作中, 要根据研究工作和生产的具体目的和要求, 制订出分离和纯化蛋白质的合理程序。

第一节 蛋白质的分子组成与分子结构

一、蛋白质的分子组成

蛋白质的元素组成: 所有蛋白质都含有碳 (50%~55%)、氢 (6%~7%)、氧 (19%~24%)、氮 (13%~19%), 大多数蛋白质含有硫, 有些蛋白质还含有少量磷或金属元素铁、铜、锌、锰、钴、钼等, 个别蛋白质还含有碘。

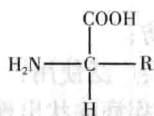


图2-1 氨基酸分子的结构通式

氨基酸 (amino acid) 是蛋白质的基本组成单位。存在于自然界中的氨基酸有300余种, 但组成人体蛋白质的氨基酸仅有20种基本氨基酸。除甘氨酸和脯氨酸外, 其余均为L- α -氨基酸 (图2-1)。

各种蛋白质的含氮量相对恒定, 平均为16%, 即1g氮相当于6.25g蛋白质。蛋白质是体内的主要含氮物, 因此可以根据公式: 每克样品中含氮克数 $\times 6.25 \times 100 = 100$ 克样品中所含蛋白质克数来推算出蛋白质的大约含量。

二、蛋白质的分子结构

(一) 蛋白质的一级结构

蛋白质分子中氨基酸通过肽键 (peptide bond) 相连。肽键是由一个氨基酸的 α -羧基与另一个氨基酸的 α -氨基脱水缩合构成 (图2-2)。肽链中的氨基酸分子因脱水缩合而基因不全, 被称为氨基酸残基 (residue), 各氨基酸残基的R基团, 统称为多肽链的侧链 (side chain)。不同的R基团使多肽链折叠成独特的空间结构, 并赋予多肽或蛋白质不同的理化性质和功能。

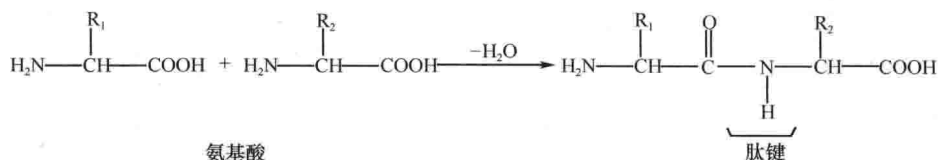


图2-2 肽键的形成

蛋白质的一级结构 (primary structure) 是指蛋白质多肽链中氨基酸残基的排列顺序 (sequence), 即氨基酸序列 (amino acid sequence), 也是蛋白质最基本的结构。它是由基因上遗