

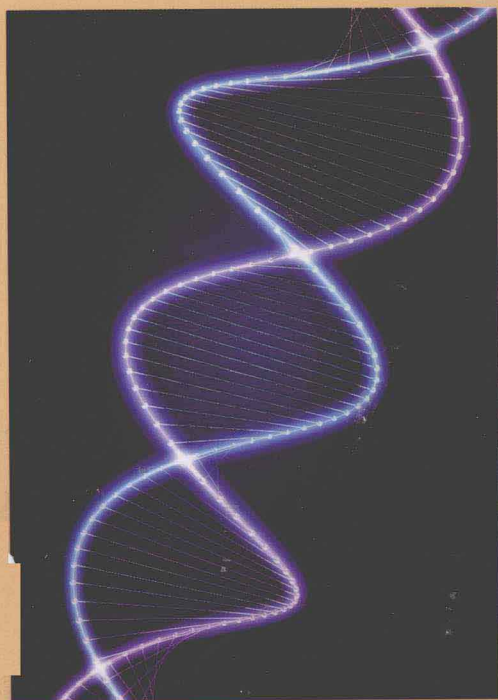


普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
供药学、生物技术等专业用

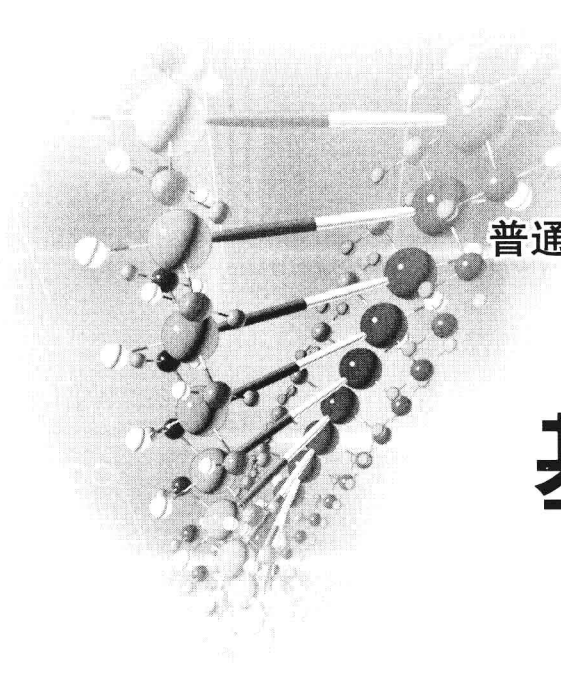
# 基因工程药学

# GENETIC ENGINEERING PHARMACY

主编 郭葆玉



人民卫生出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
供药学、生物技术等专业用

# 基因工程药学

主 编 郭葆玉

副主编 张俊平 季宇彬 金 坚

人 民 卫 生 出 版 社

**图书在版编目 (CIP) 数据**

基因工程药学/郭葆玉主编. —北京:人民卫生出版社,  
2010. 3

ISBN 978-7-117-12428-7

I. 基… II. 郭… III. 遗传工程-药理学-高等学校-教材 IV. R977 Q78

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 216591 号

|                                                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| 门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询、网上书店            |
| 卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训 |

**版权所有, 侵权必究!**

本书本印次封底贴有防伪标, 请注意识别。

**基因工程药学**

主 编: 郭葆玉

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23

字 数: 581 千字

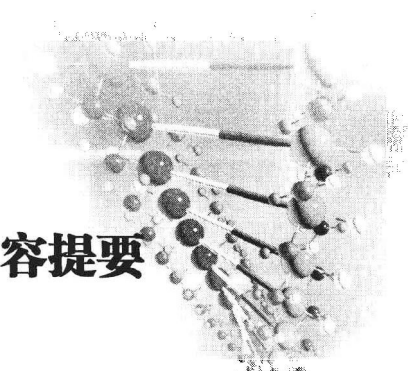
版 次: 2010 年 3 月第 1 版 2010 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12428-7/R · 12429

定 价: 39.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

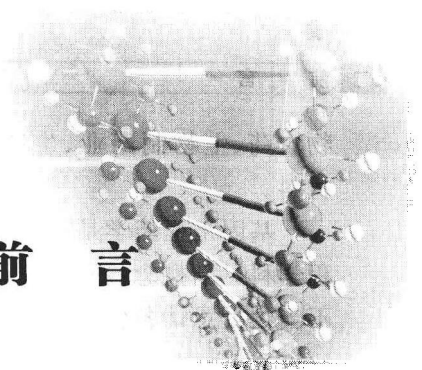
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



## 内容提要

基因工程是现代医药学和分子生物学的基础和主要研究内容。生物药物的研究进展和一切重大发现无疑能为一些疾病的诊断和治疗做出重大贡献并造福于人类。本书以分子生物学,特别是基因操作的理论和方法学为主,详细地介绍了有关当前最新的分子生物学实验方法。其特色是常用酶、载体、宿主细胞、聚合酶链反应、DNA 测序、杂交技术电泳、突变技术等。书中内容丰富翔实,基本涵盖了近年来的各项主要基因工程的基本技术和与基因有关药物的各个方面,在细胞因子章节又添加了造血因子、多肽药物等新的内容,还增加了反义药物、抗体药物和核酸药物等有望成为未来新生物药物的内容。对转基因动物、转基因植物的研究等新方法也进行了较为详细的介绍。

本教材内容丰富、图文并茂,较为系统详细地介绍了基因工程药物研究的基本理论、技术和前沿,可供普通高等院校药学、生物技术专业教学使用,对于从事生物技术制药、细胞生物学、分子生物学、生物化学、遗传学等方面的研究人员亦有较高的参考价值。



## 前言

现代生物技术是一门以现代生命科学为基础,由多学科综合而成的崭新学科,而基因工程药学则是以现代生物技术为主要手段来研究制造药物。从 1971 年第一家生物技术制药公司的成立到 2009 年,生物技术制造业已走完近 40 年的路程,全球研制中的生物技术药物共有 2200 多种,进入临床试验的有 1700 余种,已投放市场的约有 140 种,预计 5 年内投放市场的药物将达到 200 种以上。生物药物已广泛应用于治疗癌症、多发性硬化症、贫血、发育不良、糖尿病、肝炎、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性、生长发育不良和一些罕见的遗传性疾病。已经上市的生物药物一般分为三大类:即重组的治疗用蛋白质与多肽类,重组疫苗和诊断或治疗用的单克隆抗体(Mabs)。

2000 年以来,我国相继出台了一系列相关政策,对医药行业未来几年的发展指出了明确的战略性发展方向并给予了极大的投入,生物制药业面临良好的发展机遇,真正立足于生物制药业并有一定高新技术产品支持的医药企业已表现出良好的增长趋势。预计在今后几年,我国生物制药业将会保持 20%~30% 的年增长率,2009 年生物制药业的市场销售额已达到 150 亿~180 亿元,利润将达到 48 亿~56 亿元。与发达国家相比,虽然国内生物医药技术仍存在明显的差距,但生物医药业无疑正处在加速上升阶段,市场潜力巨大。

21 世纪是生命科学的时代,基因技术在医疗保健、农业、环保、轻化工、食品等重要领域对改善人类健康与生存环境、提高农牧业和工业产量与质量都开始发挥越来越重要的作用。基因工程技术已经成为现代科技研究和开发的重点。在发达国家,基因工程技术已经成为一个新的经济增长点,其增长速度大致是在 25%~30%,是整个经济增长平均数的 8~10 倍左右。中国的生物医药 15 年大致增长了 100 倍。

目前,中国国内已将生物医药产业作为经济中的重点建设行业和高新技术中的支柱产业来发展,在一些科技发达或经济发达的地区建立了国家级生物医药产业基地,比如上海浦东生物医药开发基地,广东中山健康产业基地等,在深圳、上海、苏州、南通、启东、长春、厦门、杭州等地,一些生物技术骨干企业已经迅速崛起。我国基因工程制药产业虽然发展较快,但也存在严重的问题,如源头创新投入少,研制开发力量薄弱,技术创新落后;在药品开发与生产上重复建设现象严重;力量分散,企业规模小,整体生产现代化水平不高,设备落后;市场开发理念失常,缺乏品牌意识;企业管理相对滞后,技术兼经营性人才匮乏;企业相互之间缺乏交流和合作,很多项目起点不高,由于种种原因许多厂家只看重利润和追求短、平、快的项目,从而造成高科技创新药物距发达国家相对滞后的现象。

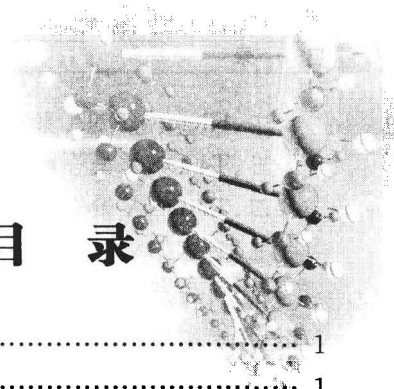
中国已列出了 10 大领域、35 类关键技术,力争培育 1000 多家大型企业,以实现生物经济强国战略。未来中国将重点发展新兴疫苗、小分子药物、新兴中药、高产优质农作物、生

物农药、生物制药业、生物能源、环境生物技术。同时,扩大生物技术产业链,发展生物材料。

基因工程药学是一门随着社会进步而迅猛发展、日新月异的现代综合性高技术制药工程学科。新概念、新理论、新方法、新技术、新发现和新思维不断涌现。本书的疏漏与编写不当之处恳请各位同道与广大读者批评指正,以便今后进一步完善。

**郭葆玉**

2009年12月12日于上海



# 目 录

|                      |   |
|----------------------|---|
| 第一章 总论               | 1 |
| 第一节 基因、基因工程与基因工程药学   | 1 |
| 一、基因与基因工程            | 1 |
| 二、基因工程药学             | 4 |
| 第二节 基因工程药学的发展沿革与研究内容 | 5 |
| 一、从基因工程技术到基因工程药物     | 5 |
| 二、基因工程药学的主要研究内容      | 7 |
| 第三节 基因工程药物的类型和临床应用   | 8 |
| 一、目前已上市的基因工程药物类型     | 8 |
| 二、几种基因工程药物在临床上的应用情况  | 9 |

## 第一篇 基因工程药学基础

|                        |    |
|------------------------|----|
| 第二章 分子克隆工具酶            | 13 |
| 第一节 限制性内切酶             | 13 |
| 一、限制与修饰                | 13 |
| 二、限制性内切酶识别的序列          | 15 |
| 三、限制性内切酶产生的末端          | 16 |
| 四、DNA 末端长度对限制性内切酶切割的影响 | 16 |
| 五、位点偏爱                 | 17 |
| 六、酶切反应条件               | 17 |
| 七、星号活性                 | 18 |
| 八、单链 DNA 的切割           | 18 |
| 九、酶切位点的引入              | 19 |
| 十、影响酶活性的因素             | 19 |
| 十一、酶切位点在基因组中分布的不均一性    | 19 |
| 第二节 甲基化酶               | 19 |
| 一、甲基化酶的种类              | 19 |
| 二、依赖于甲基化的限制系统          | 20 |
| 三、甲基化对限制酶切的影响          | 20 |
| 第三节 DNA 聚合酶            | 20 |
| 一、大肠埃希菌 DNA 聚合酶        | 21 |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 二、Klenow DNA 聚合酶 .....      | 21 |
| 三、T4 DNA 聚合酶 .....          | 21 |
| 四、T7 DNA 聚合酶 .....          | 22 |
| 五、耐热 DNA 聚合酶 .....          | 22 |
| 六、反转录酶 .....                | 23 |
| 七、末端转移酶 .....               | 23 |
| 第四节 其他分子克隆工具酶 .....         | 23 |
| 一、依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶 .....   | 23 |
| 二、连接酶 .....                 | 24 |
| 三、T4 多核苷酸激酶 .....           | 25 |
| 四、碱性磷酸酶 .....               | 25 |
| 五、核酸酶 .....                 | 26 |
| 六、蛋白酶 K .....               | 26 |
| 七、琼脂糖酶 .....                | 27 |
| 八、DNA 结合蛋白 .....            | 27 |
| 九、其他酶 .....                 | 27 |
| 第三章 目的基因的获取与重组 DNA 技术 ..... | 30 |
| 第一节 化学合成法 .....             | 30 |
| 一、DNA 化学合成的原理 .....         | 30 |
| 二、DNA 化学合成的应用 .....         | 31 |
| 第二节 基因文库法 .....             | 32 |
| 一、基因组文库 .....               | 32 |
| 二、cDNA 文库 .....             | 36 |
| 第三节 重组 DNA 技术 .....         | 40 |
| 一、外源 DNA 与载体的连接 .....       | 40 |
| 二、重组 DNA 与导入受体细胞的方法 .....   | 41 |
| 三、重组体的筛选 .....              | 43 |
| 第四章 PCR 技术及其应用 .....        | 45 |
| 第一节 PCR 技术的发展 .....         | 45 |
| 第二节 PCR 技术的原理和操作 .....      | 46 |
| 一、PCR 的原理 .....             | 46 |
| 二、PCR 的反应体系 .....           | 47 |
| 三、PCR 的反应条件 .....           | 49 |
| 第三节 几种重要的 PCR 技术 .....      | 50 |
| 一、反转录 PCR .....             | 50 |
| 二、反向 PCR .....              | 51 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 三、不对称 PCR .....                     | 51 |
| 四、原位 PCR .....                      | 52 |
| 五、免疫 PCR .....                      | 52 |
| 六、实时定量 PCR .....                    | 53 |
| 七、PCR-单链构象多态性 .....                 | 54 |
| 八、限制性片段长度多态性 PCR .....              | 55 |
| 九、序列特异性寡核苷酸多态性 PCR .....            | 55 |
| 第四节 PCR 技术的应用 .....                 | 55 |
| 一、在遗传病诊断和研究中的应用 .....               | 55 |
| 二、在癌症诊断和研究中的应用 .....                | 56 |
| 三、在传染病诊断和研究中的应用 .....               | 57 |
| 四、在基因分型中的应用 .....                   | 57 |
| 五、在法医学中的应用 .....                    | 57 |
| 第五章 原核细胞表达系统 .....                  | 59 |
| 第一节 目的基因的来源 .....                   | 59 |
| 一、化学合成法 .....                       | 59 |
| 二、基因组 DNA .....                     | 59 |
| 三、cDNA 文库 .....                     | 60 |
| 四、聚合酶链式反应 .....                     | 60 |
| 第二节 原核表达载体 .....                    | 60 |
| 一、载体 .....                          | 60 |
| 二、常用的原核表达载体 .....                   | 60 |
| 第三节 DNA 分子的体外重组与筛选 .....            | 63 |
| 一、DNA 分子的体外重组 .....                 | 63 |
| 二、重组 DNA 分子导入宿主细胞 .....             | 65 |
| 三、转化子的筛选和重组子的鉴定 .....               | 66 |
| 第四节 克隆基因在原核细胞中的表达及实现高效表达的基本策略 ..... | 68 |
| 一、克隆基因在原核细胞中的表达 .....               | 68 |
| 二、克隆基因在原核细胞中的表达形式 .....             | 68 |
| 三、实现原核细胞中高效表达的基本策略 .....            | 69 |
| 第六章 真核细胞表达系统 .....                  | 71 |
| 第一节 哺乳动物细胞表达系统 .....                | 71 |
| 一、哺乳动物基因表达载体的组成 .....               | 71 |
| 二、哺乳动物基因表达载体的类型 .....               | 72 |
| 三、哺乳动物基因表达的宿主细胞 .....               | 74 |
| 四、提高哺乳动物细胞基因表达效率的策略 .....           | 75 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第二节 昆虫细胞表达系统 .....       | 76  |
| 第三节 酵母表达系统 .....         | 77  |
| 一、酵母菌基因表达载体的组成元件 .....   | 77  |
| 二、酵母菌基因表达载体的类型 .....     | 78  |
| 三、表达外源基因的常用酵母宿主菌 .....   | 80  |
| 第七章 基因的表达和调控 .....       | 83  |
| 第一节 真核表达和调控 .....        | 83  |
| 一、真核生物表达系统 .....         | 83  |
| 二、真核生物中的表达调控 .....       | 87  |
| 第二节 原核表达和调控 .....        | 89  |
| 一、原核生物表达系统 .....         | 90  |
| 二、原核生物中的表达调控 .....       | 93  |
| 第三节 翻译后的加工 .....         | 94  |
| 一、一级结构的修饰 .....          | 94  |
| 二、高级结构的修饰 .....          | 96  |
| 第八章 基因工程药物的分离纯化与鉴定 ..... | 98  |
| 第一节 基因工程药物分离的原理 .....    | 98  |
| 一、蛋白质分子形状、大小和密度 .....    | 98  |
| 二、蛋白质分子的酸碱性质和等电点 .....   | 99  |
| 三、蛋白质的溶解度 .....          | 100 |
| 四、蛋白质分子表面的性质 .....       | 100 |
| 五、蛋白质的特异结合力 .....        | 100 |
| 六、反常性质 .....             | 101 |
| 七、蛋白质折叠与蛋白质分子相互作用力 ..... | 101 |
| 第二节 基因工程药物的分离纯化 .....    | 102 |
| 一、目标产物初步分离 .....         | 102 |
| 二、目标产物精制纯化 .....         | 105 |
| 第三节 基因工程药物的鉴定 .....      | 107 |
| 一、理化性质的鉴定 .....          | 107 |
| 二、蛋白质纯度检查 .....          | 109 |
| 三、蛋白质含量测定 .....          | 109 |

## 第二篇 DNA 特殊技术与细胞因子

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第九章 DNA 序列分析 .....          | 111 |
| 第一节 经典的 DNA 序列分析原理及方法 ..... | 111 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 一、DNA 双脱氧链末端终止测序法 .....     | 112 |
| 二、DNA 化学降解测序法 .....         | 115 |
| 三、双脱氧法或化学测序法的选择 .....       | 116 |
| 第二节 发展中的 DNA 序列分析技术 .....   | 116 |
| 一、自动测序仪 .....               | 116 |
| 二、毛细管凝胶电泳测序技术 .....         | 117 |
| 三、杂交测序技术 .....              | 118 |
| 四、基因芯片测序技术 .....            | 118 |
| 五、Solexa 高通量 DNA 测序技术 ..... | 118 |
| 六、cDNA 微阵列技术 .....          | 119 |
| 第三节 DNA 序列的计算机处理和分析 .....   | 119 |
| 一、序列数据的录入 .....             | 120 |
| 二、DNA 序列数据的确证和组装 .....      | 121 |
| 三、同源性检索 .....               | 121 |
| 第十章 基因芯片 .....              | 124 |
| 第一节 基因芯片概述 .....            | 124 |
| 第二节 基因芯片原理、类型及相关技术 .....    | 127 |
| 一、原理 .....                  | 127 |
| 二、基因芯片的类型 .....             | 128 |
| 三、基因芯片的制备方法 .....           | 129 |
| 四、基因芯片的相关技术 .....           | 130 |
| 第三节 基因芯片的应用 .....           | 133 |
| 一、基因芯片技术在药学方面的应用 .....      | 133 |
| 二、基因芯片技术在其他方面的应用 .....      | 135 |
| 第十一章 DNA 诱变 .....           | 138 |
| 第一节 DNA 传统诱变 .....          | 138 |
| 一、物理因素诱变 DNA .....          | 138 |
| 二、化学因素诱变 DNA .....          | 139 |
| 三、生物因素诱变 DNA .....          | 140 |
| 第二节 DNA 定点诱变 .....          | 140 |
| 一、盒式诱变 .....                | 140 |
| 二、寡核苷酸介导的定点诱变 .....         | 141 |
| 三、PCR 定点诱变 .....            | 143 |
| 第三节 DNA 随机诱变 .....          | 145 |
| 一、化学诱变剂介导的 DNA 随机诱变 .....   | 145 |
| 二、易错 PCR .....              | 146 |

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| 三、DNA 改组 .....                   | 147        |
| 四、随机引物体外重组 .....                 | 148        |
| 五、交错延伸技术 .....                   | 148        |
| <b>第十二章 细胞因子</b> .....           | <b>151</b> |
| <b>第一节 概述</b> .....              | <b>151</b> |
| 一、细胞因子的命名与分类 .....               | 151        |
| 二、细胞因子的作用方式 .....                | 152        |
| 三、细胞因子的作用特点 .....                | 152        |
| <b>第二节 干扰素</b> .....             | <b>153</b> |
| 一、干扰素的分型和性质 .....                | 153        |
| 二、干扰素的分子结构 .....                 | 154        |
| 三、干扰素的生物学活性 .....                | 154        |
| 四、干扰素的生产 .....                   | 157        |
| 五、干扰素的临床应用 .....                 | 159        |
| <b>第三节 白介素</b> .....             | <b>159</b> |
| 一、概述 .....                       | 159        |
| 二、IL-2 .....                     | 160        |
| 三、其他白细胞介素 .....                  | 162        |
| 四、白细胞介素受体和融合蛋白 .....             | 163        |
| <b>第四节 肿瘤坏死因子</b> .....          | <b>164</b> |
| 一、概述 .....                       | 164        |
| 二、TNF 的分子结构与功能 .....             | 164        |
| 三、TNF 的生物学活性及临床应用 .....          | 165        |
| 四、TNF 的制备 .....                  | 166        |
| <b>第五节 趋化因子</b> .....            | <b>166</b> |
| 一、趋化因子的分子结构与功能 .....             | 166        |
| 二、趋化因子的生物学活性 .....               | 168        |
| 三、趋化因子的作用特点及临床应用 .....           | 169        |
| <b>第十三章 重组凝血因子和纤溶酶原激活物</b> ..... | <b>171</b> |
| <b>第一节 凝血因子</b> .....            | <b>171</b> |
| 一、概述 .....                       | 171        |
| 二、凝血因子 VIII .....                | 171        |
| 三、凝血因子 VII .....                 | 172        |
| <b>第二节 纤溶酶原激活剂</b> .....         | <b>173</b> |
| 一、组织型纤溶酶原激活剂 .....               | 173        |
| 二、尿激酶 .....                      | 179        |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| <b>第十四章 造血生长因子和其他生长因子</b> .....    | 181 |
| <b>第一节 造血生长因子</b> .....            | 181 |
| 一、集落刺激因子 .....                     | 181 |
| 二、促红细胞生成素 .....                    | 185 |
| <b>第二节 表皮生长因子</b> .....            | 188 |
| 一、基因和蛋白结构 .....                    | 188 |
| 二、生物学活性 .....                      | 188 |
| 三、重组人表皮生长因子 .....                  | 190 |
| 四、临床应用 .....                       | 190 |
| <b>第三节 其他生长因子</b> .....            | 190 |
| 一、胰岛素样生长因子 .....                   | 191 |
| 二、血小板衍生生长因子 .....                  | 192 |
| 三、成纤维细胞生长因子 .....                  | 193 |
| 四、转化生长因子 .....                     | 194 |
| 五、神经营养因子 .....                     | 194 |
| <b>第十五章 多肽类药物</b> .....            | 198 |
| <b>第一节 多肽类药物的分类和优点</b> .....       | 198 |
| 一、多肽的分类 .....                      | 198 |
| 二、多肽药物的优点 .....                    | 200 |
| 三、目前多肽类药物的应用范围 .....               | 200 |
| <b>第二节 多肽药物分子设计与人工合成</b> .....     | 203 |
| 一、抗原多肽选择的基本原则 .....                | 203 |
| 二、抗原表位预测 .....                     | 203 |
| 三、抗原多肽设计的原则 .....                  | 204 |
| 四、多肽药物的合成与改造 .....                 | 205 |
| 五、目前进行的多肽药物研究热点 .....              | 208 |
| <b>第三节 多肽类药物药代动力学特点及分析方法</b> ..... | 209 |
| 一、多肽类药物药代动力学特点 .....               | 209 |
| 二、多肽类药物药代动力学研究的分析方法 .....          | 210 |
| <b>第四节 治疗用酶</b> .....              | 211 |
| 一、治疗用酶的种类 .....                    | 211 |
| 二、几种主要酶类 .....                     | 212 |

### 第三篇 其他基因工程药物

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| <b>第十六章 基因工程抗体</b> ..... | 214 |
| <b>第一节 抗体生物学概述</b> ..... | 214 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 一、抗体的基本结构 .....            | 214 |
| 二、抗体的基因组成 .....            | 217 |
| 三、抗原识别特异性的产生 .....         | 217 |
| 四、亲和力和结合力 .....            | 218 |
| 五、类别转换 .....               | 218 |
| 六、抗体代谢动力学 .....            | 219 |
| 七、效应功能 .....               | 220 |
| <b>第二节 单克隆抗体</b> .....     | 222 |
| 一、单克隆抗体制备的原理 .....         | 222 |
| 二、单克隆抗体的局限性 .....          | 223 |
| 三、单克隆抗体的应用 .....           | 223 |
| <b>第三节 基因工程抗体</b> .....    | 224 |
| 一、嵌合型单抗 .....              | 225 |
| 二、人源化单抗 .....              | 225 |
| 三、人单克隆抗体 .....             | 225 |
| 四、抗体衍生物 .....              | 226 |
| 五、基因工程抗体连接物 .....          | 228 |
| <b>第四节 抗体的生产</b> .....     | 230 |
| 一、大肠埃希菌表达系统 .....          | 230 |
| 二、酵母表达系统 .....             | 230 |
| 三、哺乳动物细胞表达系统 .....         | 230 |
| 四、植物表达系统 .....             | 230 |
| 五、昆虫表达系统 .....             | 231 |
| <b>第十七章 基因工程疫苗</b> .....   | 232 |
| <b>第一节 传统疫苗技术</b> .....    | 233 |
| 一、活减毒疫苗 .....              | 235 |
| 二、灭活疫苗 .....               | 235 |
| 三、多糖疫苗 .....               | 236 |
| <b>第二节 现代疫苗技术</b> .....    | 236 |
| 一、基因改良的活疫苗 .....           | 236 |
| 二、基因工程亚单位疫苗 .....          | 238 |
| 三、核酸疫苗 .....               | 243 |
| 四、植物基因工程疫苗 .....           | 244 |
| 五、实用疫苗设计 .....             | 245 |
| 六、疫苗的相关法规和临床研究 .....       | 247 |
| <b>第十八章 动物基因工程药物</b> ..... | 249 |

|                  |     |
|------------------|-----|
| 第一节 转基因动物制备      | 250 |
| 一、转基因载体的构建       | 250 |
| 二、转基因的受体细胞       | 251 |
| 三、实验动物的准备        | 251 |
| 四、导入基因的方法        | 252 |
| 五、转基因小鼠的鉴定       | 254 |
| 六、转基因小鼠的繁育和品系建立  | 255 |
| 第二节 转基因动物生物反应器   | 255 |
| 一、动物血液生物反应器      | 256 |
| 二、动物膀胱生物反应器      | 256 |
| 三、动物精液生物反应器      | 256 |
| 四、家禽生物反应器        | 256 |
| 五、动物乳腺生物反应器      | 256 |
| 第十九章 植物基因工程药物    | 259 |
| 第一节 植物基因工程       | 259 |
| 一、植物表达载体的构建      | 260 |
| 二、植物转化           | 268 |
| 第二节 植物基因工程药物     | 270 |
| 一、植物基因工程重组蛋白药物   | 270 |
| 二、植物次生代谢工程       | 273 |
| 第二十章 基因诊断        | 277 |
| 第一节 概述           | 277 |
| 一、基因诊断的含义        | 277 |
| 二、基因诊断的对象        | 278 |
| 三、基因诊断的特点        | 278 |
| 四、基因诊断的意义        | 278 |
| 五、基因诊断面临的问题和展望   | 279 |
| 第二节 基因诊断的原理及方法   | 279 |
| 一、基因诊断的原理        | 279 |
| 二、基因诊断的方法        | 279 |
| 第三节 基因诊断的应用      | 283 |
| 一、遗传疾病           | 283 |
| 二、感染性疾病          | 286 |
| 三、恶性肿瘤           | 287 |
| 四、法医学中的应用        | 288 |
| 第二十一章 基因治疗与核酸类药物 | 290 |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 第一节 基因治疗的概念及重要疾病的基因治疗         | 290 |
| 一、基因治疗的概念                     | 290 |
| 二、基因治疗的分子机制                   | 290 |
| 三、基因治疗的条件及策略                  | 292 |
| 四、重要疾病的基因治疗                   | 292 |
| 第二节 基因治疗的基本程序                 | 294 |
| 一、目的基因的选择和制备                  | 294 |
| 二、基因治疗载体的选择                   | 294 |
| 三、基因治疗中的靶向性问题                 | 297 |
| 四、靶细胞的选择                      | 297 |
| 五、转移载体的选择与细胞转染                | 297 |
| 六、外源基因的表达及检测                  | 298 |
| 第三节 小分子 RNA、反义核酸和核酶           | 298 |
| 一、RNAi 的作用及其机制                | 298 |
| 二、miRNA 的基本特征                 | 299 |
| 三、RNAi 试验                     | 299 |
| 四、miRNA 和 siRNA 的关系           | 299 |
| 五、RNAi 与药物开发                  | 300 |
| 六、反义核苷酸                       | 300 |
| 七、核酶技术                        | 301 |
| 第二十二章 基因组学和蛋白质组学方法在药物靶点发现中的应用 | 304 |
| 第一节 药物靶点及其研究策略                | 304 |
| 一、药物靶点                        | 304 |
| 二、研究药靶的策略                     | 305 |
| 第二节 基因组学相关技术在药靶发现中的应用         | 308 |
| 一、基因芯片技术                      | 308 |
| 二、代表性差异分析技术等基因分析技术            | 310 |
| 第三节 蛋白质组学技术在药靶发现中的应用          | 311 |
| 一、蛋白质表达谱技术                    | 311 |
| 二、亲和色谱法                       | 312 |
| 三、表达克隆结合亲和色谱法                 | 314 |
| 四、基于蛋白质活性的蛋白质组学方法             | 317 |
| 五、芯片技术                        | 318 |
| 六、蛋白质相互作用方法                   | 319 |
| 七、结构蛋白质组学方法                   | 320 |
| 第四节 药靶的确证方法                   | 321 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第二十三章 基因工程药物质量控制与安全性     | 323 |
| 第一节 质量控制要点               | 323 |
| 一、基因工程药物对生产的要求           | 323 |
| 二、基因工程药物对产品的要求           | 325 |
| 第二节 蛋白质理化性质和生物学活性测定      | 325 |
| 一、蛋白质理化性质分析              | 325 |
| 二、生物学活性测定                | 331 |
| 第三节 微量杂质和其他外源污染物分析       | 333 |
| 一、来自宿主细胞的污染              | 333 |
| 二、来自动物、微生物的污染            | 333 |
| 三、纯化工艺、安全性试验及生物学活性测定的标准品 | 333 |
| 后记 我国基因工程药理学学科发展的战略构想    | 336 |
| 中英文对照索引                  | 340 |