

李景泰 林万明 王国卿 主 编

临床医学分子生物学 现状和未来

LINCHUANG YIXUE FENZI
SHENGWUXUE XIANZHUANG
HE WEILAI



中国科学技术出版社

K33
L57

临床医学分子生物学 现状和未来

李景泰 林万明 王国卿 主编

中国科学技术出版社
• 北 京 •

(京)新登字 175 号

图书在版编目 (CIP) 数据

临床医学分子生物学现状和未来 / 李景泰等主编.
北京: 中国科学技术出版社, 1993.5
ISBN 7-5046-1048-8

I. 临…
II. 李…
III. 分子生物学: 临床医学
IV. R318

中国科学技术出版社出版

北京海淀区白石桥路 32 号 邮政编码: 100081

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

军事医学科学院情报所印刷厂印刷

※

开本: 787×1092 毫米 1/32 印张: 19.63 插页: 0 字数: 500 千字

1993 年 5 月第 1 版 1993 年 5 月第 1 次印刷

印数: 1-3 000 册 定价: 18.80 元

前 言

21 世纪是以分子生物学为代表的生命科学的世纪, 分子生物学已渗透到医学科学的几乎所有领域, 推动着现代医学由细胞水平向分子水平、基因水平发展, 形成了分子形态学、分子生理学、分子药理学、分子病理学、分子毒理学、分子创伤学、分子心脏病学、分子神经学、分子内分泌学、分子肿瘤学、分子遗传学、分子细胞学、分子免疫学、分子微生物学和分子流行病学等新学科。紧密结合临床医学、深入开展分子生物学的研究工作, 已经成为提高临床诊治水平的重要途径。

本世纪 90 年代是生物高新技术开发和迅猛发展的黄金时代。生物技术愈来愈成为各国保持竞争优势的重要技术之一。不少国家和地区相继制定出了得力的措施和积极的政策, 如放松对生物高技术产品的严格管理, 简化和加快生物高技术产品审批手续, 增加生物高技术研究经费和优先资助生物技术专家等。同时, 许多跨国、跨地区的大中型生物技术公司的生物高技术产品的销售额成倍增长, 并产生了极大的经济效益。尤其是在医药卫生领域, 对疾病诊断、预防和治疗有重要价值的生物高技术产品(如遗传工程药物、重组药物、各种活性多肽生物因子和各种诊断试剂等)的研制成功和临床医学中的使用, 已经展现出生物高技术产品的广阔前景, 并预示着医药工业体系的划时代变革。

总之, 生物高技术不但影响着社会的现在, 而且更塑造着世界的未来, 今天使用生物高技术最出色的人, 将是下世纪最成功的人。为此, 我们在医学分子生物学系列讲座的基础上, 紧密结合临床发展较快的几个领域, 编辑出版本书, 希望对读者有所启迪、有所裨益。但由于时间仓促、水平有限, 难免有疏漏和错误之处, 望读者予以批评指正。

李景泰

1992 年 11 月 15 日

目 录

1. 生物工程概述	林万明 李景泰 (1)
2. 遗传性疾病基因诊断的现状与展望	吴冠芸 (24)
3. 癌基因的研究进展	杨晓燕 林万明等 (30)
4. 肿瘤免疫诊断的研究进展	李春海 (54)
5. 肿瘤相关碳水化合物分子结构变化	袁 玫 (63)
6. 单克隆抗体防治肿瘤研究进展	袁 玫 (71)
7. 肝癌单克隆抗体的研究	姬亚友 (81)
8. 肺癌诊断的生物标志	林汝仙 孙志贤 (96)
9. 肿瘤的免疫性	刘静仪 (102)
10. 肿瘤疫苗的研究	樊代明 吴开春 (109)
11. 肿瘤坏死因子的抗肿瘤作用及临床应用	王国晨 (118)
12. 肿瘤多药耐药的分子基础	诸亚君 李学汤 (122)
13. 流式细胞光度术在肿瘤生物研究领域的应用	高玉民 (126)
14. 检测白血病微小残留病变的研究	朱元晓 (134)
15. 血细胞的生成与调控	吴祖泽 (139)
16. 造血细胞因子调控与血液肿瘤	赵春华 唐佩弦 (147)
17. 脐带血造血细胞的生物特性与临床应用	高玉民 (150)
18. 造血细胞低温冷冻保存的现状与展望	高玉民 (158)
19. 人类巨噬细胞的功能研究	高玉民 (164)
20. 巨噬细胞激活因子与巨噬细胞活化	陆承荣 (172)
21. 肝再生刺激物质的研究	周 平 林万明 (174)
22. 抗精子避孕疫苗	魏曙光 (181)
23. 单个精子分型	纪立农 (185)
24. 乙型肝炎病毒的分子生物学研究进展	王永俊 林万明 (189)
25. PCR 在乙型肝炎病毒感染研究中的应用	周 平 (197)
26. 丙型肝炎病毒的分子生物学及其应用	李冬田 任中原 (203)
27. 抗病毒药物的分子生物学研究进展	曹凡济 (208)
28. 特异性药物治疗病毒病的现状及进展	朱关福 (218)
29. 基因治疗与病毒和病毒性疾病	楚雍烈 袁育康 (223)
30. PCR 技术在临床检验中的应用	明德松 徐志学 (231)
31. PCR 检测技术	林万明 王国卿 杨瑞馥 (242)
32. PCR 引物自动设计与分析系统及其应用	王槐春 (261)
33. 分子病理学进展	豈冀平 (271)
34. 乙酰胆碱酯酶的结构与功能研究	朱美财 (280)
35. 杆状病毒载体及外源基因表达	储文明 王永俊 林万明 (290)
36. A 组轮状病毒的分子生物学研究	袁丽娟 钱 渊 (295)
37. 免疫活性肽的研究进展	温守明 (299)

生物工程概述

近 10 年来, 信息科学、生命科学和材料科学被称为现代科学的三大前沿学科, 而生物工程是生命科学的技术前沿之一。当今世界各国已把生物工程视为一种高技术, 并在整个科学技术中占据了特殊的显著地位, 成为新技术革命的重要标志之一。我国政府已把生物技术列于六大高技术的首位, 其次是信息、新材料、新能源、空间、海洋开发等, 现正组织力量追踪和攻关。生物工程是一个广泛的领域, 是多学科的“杂交”体系, 也是一个五彩缤纷的世界。现在让我们一道漫游这一神秘而又令人向往的世界, 领略它的神秘之处, 共享科学家揭开神秘面纱后的欢乐, 体验探索者在跨越障碍时所付出的艰辛, 从而扩充我们的知识领域, 激发我们对生物工程的兴趣。

一、概 述

(一) 生物工程的定义及特点

生物工程 (biotechnology), 有人把它译为生物技术, 也有人称作生物工艺或生物工业技术等。生物工程是一门应用生物科学和工程学的原理来加工生物材料, 或用生物及其制备物来加工原料, 以提供所需商品和社会服务的综合性科学技术。“服务”一词, 意思很广泛, 它所产生的直接效果是社会效益, 当前主要是指水的净化和废物处理, 以消除环境污染, 当然也包括疾病的诊断和治疗。

生物工程作为一门应用科学, 它植根于基础学科的土地之中, 与微生物学、遗传学、分子生物学、细胞生物学、生物化学、化学、物理学、数学等学科密切相关, 它的形成和发展又依赖于化学工程学、电子学、计算机科学、材料科学和发酵工程学等的发展。它既反映基础学科研究的最新成果, 也充分体现工程科学所开拓出来的新技术和新工艺。我们可以用图 1 来示意这种“杂交”关系。

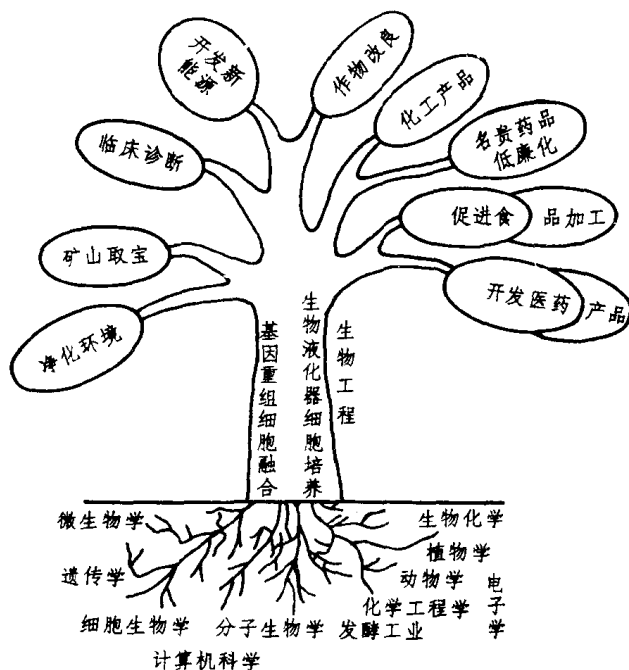


图 1 生物工程的基础和应用示意图

(二) 生物工程是高技术

高技术(high technology)一词是经济界人士首先提出来的,并于1983年正式定名。高技术是一个发展变化的概念,很难下一个定义。如企业界认为高技术就是高效益;政治界认为高技术是综合国力的竞争的制高点;军事界认为高技术是产生新武器、新材料的新战斗力;科技界认为高技术具有创造性、突破性和渗透性等,代表高水平。

目前,高技术和高技术产业的基本结构包括6大技术领域(高技术群)、12项标志和9个高技术产业:

1. 生物技术,是21世纪高技术的核心,两个标志是基因工程和蛋白质工程。
2. 信息技术,是高技术的前导,两个标志是智能计算机和智能机器人。
3. 新材料技术,是高技术的基础,两个标志是材料设计和超导材料。
4. 新能源,是高技术的支柱,两个标志是核聚变和太阳能。
5. 空间技术,是21世纪技术的外向延伸,两个标志是航天飞机和永久性太空站。
6. 海洋技术,是21世纪技术的内向拓展,两个标志是深海的挖掘和海水淡化。

9个高技术产业是:生物工程、生物医药、光电子信息、智能机械、软件产业、超导体、太阳能、空间和海洋产业等。

由于当今的所谓高技术仅占2050年高技术的1%,所以一位诺贝尔物理奖获得者在论述科学组织者的重要性时指出:科学发展到今天,科学组织家越来越起重要的作用。领导者对高技术的认识直接影响着群众。高技术影响着社会,高技术塑造着世界,当今使用高技术最出色的人将是下世纪最成功的人。正是由于科学组织家的高瞻远瞩和出色的科技管理,加强人才培养,才能推动高技术的迅猛发展。

在现代社会中,科学和技术是相互促进、相互制约、相互影响的关系。所以,我们常常把科学和技术联成一个复合词加以使用,称为“科学技术”。科学是发现,技术是发明;科学是认识世界,技术是改造世界;科学是发现世界上已有的东西,技术是发明世界上没有的东西;科学是技术的归纳和升华,是实践的抽象,技术是科学的演绎,是科学理论的应用;

科学着重回答世界“是什么”、“为什么”的问题,技术着重解决世界的改造和利用、“做什么”和“怎么做”的实际任务。同样,生命科学技术也包括生命科学与生物技术两部分,生命科学是关于生命现象的科学,它包括对遗传、免疫、细胞发生和脑神经等领域的研究,分子生物学是生命科学的带头学科,而基因工程是分子生物学的生长点;生物技术是随着生命科学研究的进展而产生的一门直接或间接地利用生物体的机能生产物质的技术,它包括基因重组、细胞融合等技术。生命科学应用于产业方面称为生物工程学,它们之间的相关性见图2。

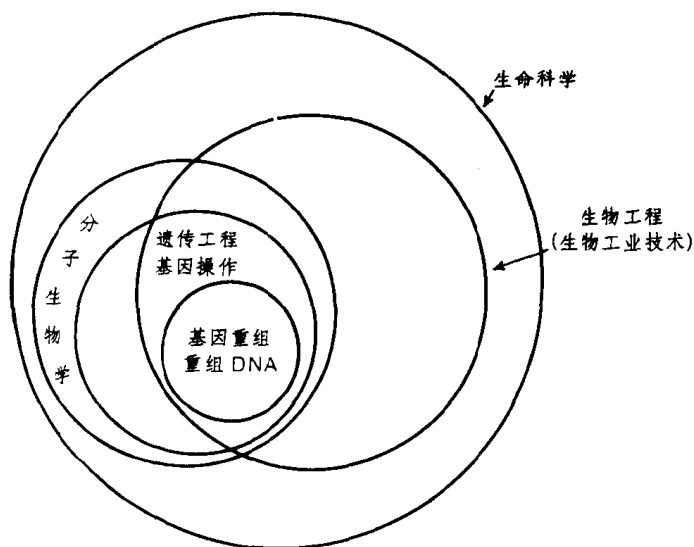


图2 生物工程的相关图

(三) 生物工程技术的分类

按照生物工程的含义,以及已经形成或有可能形成的生物产业,可用图3来概括生物工程的主要技术领域以及这些技术和应用领域的关系。

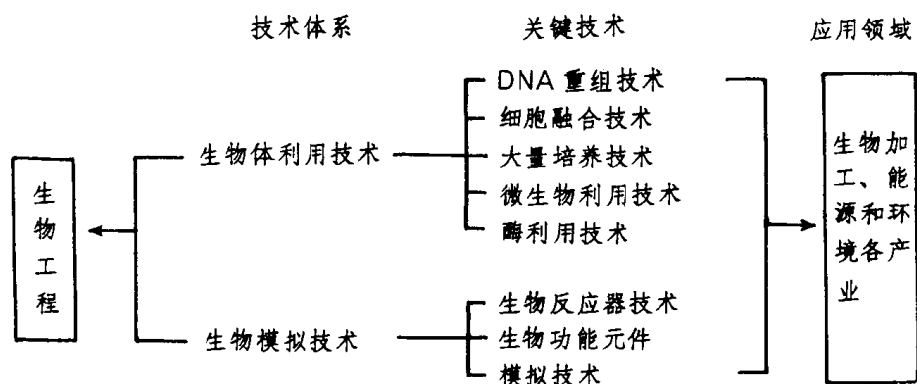


图3 生物工程技术分类图

从图3可以看出，生物工程主要包括6大技术领域。即(1)DNA重组技术，有时也称基因工程；(2)细胞融合技术，它是细胞工程的重要组成部分；(3)细胞大量培养技术，它主要包括微生物细胞、植物细胞和动物细胞的培养；(4)生物反应器技术，当前主要是指利用固定化酶或固定化微生物为催化剂的酶连续反应自动控制技术，是酶工程的核心内容；(5)生物功能元件模拟技术，它是指酶的人工修饰和人工合成技术，生物膜人工合成技术等；(6)非基因操作型的生物体直接利用技术，现在的发酵工业技术和酶利用技术就是属于这一类。

(四) 生物工程的基本程序

生物工程的基本程序(图4)是，按照人们的需要利用分子生物学的方法合成或分离目的

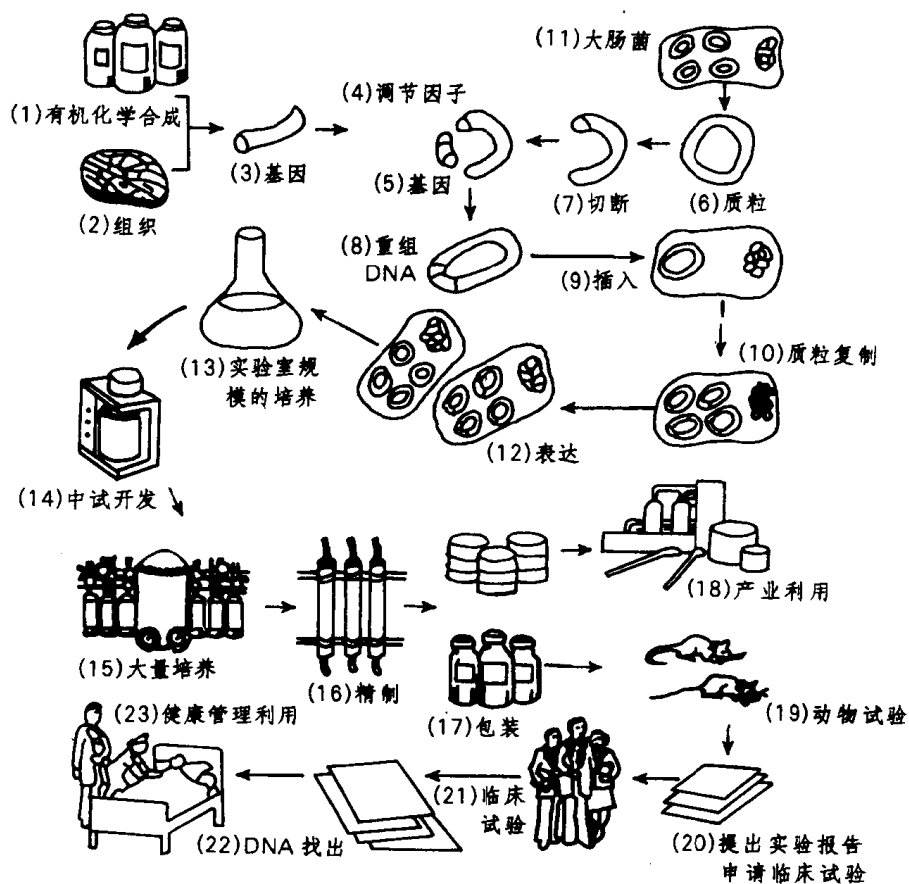


图4 生物工程的基本程序

基因, 经过适当的剪切与 DNA 载体重组, 然后导入宿主细胞进行克隆和表达, 生产人们所需要的物质。再将能表达有用物质的克隆株(生产株)进行大量培养, 产品精制和临床试验, 最后申请生产许可证和临床应用。

(五) 生物工程的应用

生物工程的应用领域相当广泛, 它可以创造出无数人类所需要的产品, 归纳起来主要用于下述几个产业, 即医药工业、食品工业、化学工业、农业、能源工业、环境净化和采矿业等方面(表 1)。

表 1 生物工程基础学科、应用领域和产品与项目一览表

基础学科	应用领域	产 品 与 项 目
微生物学 遗 传 学	农 业	良种, 农药(杀虫、杀菌剂), 生物固氮, 无性繁殖
生物化学 细胞生物学 分子生物学	食品工业	乳制品, 鱼肉制品, 淀粉, 糖浆、食品添加剂, 食品色素, 调味品, 凝固剂, 酵母, 维生素, 氨基酸
植 物 学 动 物 学 生 理 学 物 理 学	化 工	有机酸, 酒精, 丙酮, 酶, 多聚物, 香料, 其 它生物代谢物
化 学 数 学	药品制造	抗生素, 酶抑制剂, 激素, 疫苗, 类固醇等
	发酵工业	啤酒, 葡萄糖, 白酒, 乳酪, 单细胞蛋白, 燃 料酒精, 酶, 抗生素, 维生素, 疫苗
	能 源	酒精, 沼气, 生物能
	社会化服务	废物处理, 水的纯化, 污水处理, 油回收

(六) 生物工程的发展趋势

1. 各类生物工程技术的相互渗透, 基因工程对其他工程的渗透处于主导地位, 从而不断地提高生物技术的研究和开发层次。

2. 蛋白质工程的出现, 把基因工程研究提高到了新的水平, 出现了改造基因、改造蛋白质, 乃至改造生命的可能性。

3. 当代生物技术, 超越了陆地, 走向了海洋, 奔向了宇宙空间, 扩大了生物技术的研究和开发范围, 提高了产品研制的精细程度, 大幅度地降低了成本。如有人预测, 到 2000 年, 美国生物技术产品总销售额可达 1 000 亿美元。有的预测, 仅农业生物技术市场到那时将可达 1 500 亿美元。

4. 基因工程、蛋白质工程同电子学的结合, 开辟了生物分子电子学的新领域, 生物传感器、生物芯片的研制与应用, 是对电子学的突破, 一旦第六代生物电子计算机研究成功, 整个工业体系将出现又一次飞跃。

5. 当代生物技术的显著成就鼓励和激发了世界各国科学家和政府作出具有战略意义

的新的重大部署，出现了大规模深入研究的宏大计划，一旦这些计划得以完成，生物技术的研究与开发将进入新纪元，人类的文明将登上新的高峰。如美国关于“人类基因组”分析研究项目计划 15 年完成，总耗资达 30 亿美元；日本宏伟的“人类前沿科学计划”预定 20 年完成，预算暂定为 56 亿美元。

另外，还需要强调的是：

(1) 生物芯片在医学方面的应用前景实际上正在开辟生物技术同生物医学工程学相结合、相互渗透的又一新领域。生物芯片可以植入体内，控制假肢的活动；植入人脑内，防治失明和耳聋；植入心脏，调节心脏的跳动；植入血管，调节药物的释放等。

(2) 另一个值得注意的动向是，生物模拟的新思考和新高度。诸如第六代生物电子计算机，它将具有自我学习、自我判断、逻辑推理，并能用普通自然语言与人类交谈等功能。完全可以想象，将这样的计算机应用于理工农医等科技研究与生产实践中，整个社会的面貌将为之一新，人类的生活方式将因此而改变。总的看来，当前人们所考虑的生物模拟，不再是传统的、比较直观的模拟了，而是深入到生命现象的内在规律，从分子水平上搞清规律之后，在新层次、新高度上加以模拟，其在实际应用方面的价值当前是难以估量的，它对人类文明的影响却是可以想象的。

(七) 生物工程的美好前景

许多科学家预言，21 世纪将是生物工程为代表的生命科学的时代。作为生产力的一个组成部分，生物工程将会极大地提高社会生产力，提高人类的素质，渗透到社会生活的各个方面。

20 世纪 70 年代，生物工程包括基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等四大体系；80 年代，又形成了蛋白质工程、海洋生物工程、生物传感器和生物计算机等新领域。下面简述基因工程、细胞工程、酶工程、蛋白质工程和发酵工程等生物工程高技术。

二、基因工程

(一) 定义及特点

基因工程(gene engineering)就是采用类似工程设计的方法，人为地转移和重新组合生物遗传物质 DNA 中的基因 (gene)，从而达到改变生物的性状和功能，创造更加适合于人类需要的新生物的目的。有人也称基因工程为遗传工程(genetic engineering)或遗传操作(genetic manipulation)。

基因工程的“施工”，第一步是设法取得所需的基因，可以人工合成，也可以由供体细胞分离得到。分离基因所使用的“工具”是酶。这些工具酶可以识别 DNA 分子中特定的核苷酸顺序，在 DNA 双链上选择专门的“切点”切割，因此称为限制性内切酶。第二步是把从供体细胞 DNA 分子上切下来的基因转移到受体细胞中去，这就要依靠一种运载体。常用的运载体有病毒和质粒，其具体步骤是：先用限制性内切酶在特定的切点上把运载体的 DNA 分子切开，然后将其与分离出或人工合成的基因连接起来，并用另一种称为“DNA 连接酶”的工具酶将接合处的缝隙封闭，从而形成一个完整的 DNA 杂种分子；再把这种杂种 DNA 分子转移到另一种生物体(如大肠杆菌)的受体细胞中去，让它在里面自主地复

制。由于受体细胞中引入了新的基因，就可以改造原有生物体的遗传特性，或者创造出新的生命类型。

(二) 基因

决定并控制生物遗传性状的染色体主要是由脱氧核糖核酸(简称 DNA)所组成，低等生物(如病毒)的遗传物质有的是 DNA，有的是核糖核酸(简称 RNA)。DNA 是个大分子的有机聚合物，它含有四种称为碱基的环状有机化合物，它们是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)，每种碱基又与脱氧核糖结合形成四种核苷，每个核苷连上一个磷酸，称核苷酸，每个核苷酸首尾联结起来，形成一条长长的链，称核苷酸链。不管 DNA 链多长，它总是由四种核苷相应配对的排列和组合所构成。高等生物的 DNA 象“麻花”一样由两条链构成，这两条链有规律地配在一起(一条链上的 A 总是与另一条链上的 T 配对，G 总是与 C 配对，它们通过氢键彼此联结，形成所谓碱基对)并卷曲起来形成紧密的螺旋状。RNA 的组成和结构与 DNA 极为相似，四种碱基除 T 被换成 U(尿嘧啶)外，其他三种都相同，糖组分是核糖而不是脱氧核糖；磷酸的联结法与 DNA 相同。RNA 也有单链和双链之分；双链按 A—U，C—G 的规律配对。

基因就是 DNA 或 RNA 长链上占有一定位置的遗传单位。小的病毒只有四五个基因，而大肠杆菌就含有 3 000~4 000 个基因，高等动物的基因数尚难计算，估计得以几万计。所以，基因实际上就是 DNA 或 RNA 的小片段，也称为核苷酸片段。基因中四种核苷酸的排列顺序就决定了它所携带的遗传信息。

作为遗传物质，DNA 的基本功能包括两个方面：一方面，通过自我复制在生物的种接代中传递遗传信息(亲代把自己所有的 DNA 分子复制一份传给子代)；另一方面，遗传信息在后代的个体发育中，又能以一定方式反映到蛋白质的分子结构上，使后代表现与亲代相似的性状。基因对性状的控制，正是通过 DNA 控制蛋白质的合成而实现的(一个基因或多个基因可以决定某个多肽或蛋白质的基本组成单位，即 20 种氨基酸的组成比例及其排列顺序)。

(三) 中心法则

中心法则： $DNA \xrightarrow{\text{转录}} mRNA \xrightarrow{\text{转译}} \text{蛋白质}$

中心法则的意思是 DNA(基因)指导了蛋白质的合成，如表 2 和表 3 所示。一般说来，先由在细胞核中的 DNA(基因)的碱基以三个为一组(三联密码)转录成 mRNA 的三联密码，这个过程叫做转录(transcription)。之后 mRNA 到达细胞核外的核糖体上(蛋白质合成的场所)，且每一种三联密码指使一种特定的氨基酸同毗邻的氨基酸连接起来，变成了一种肽链(蛋白质)，这个过程称为转译(translation)。如果所合成的肽链很长，也可以形成有立体结构的蛋白质。表 2 是三联密码的关系表，讲的是 mRNA 三联密码同所编码的氨基酸的关系。U 在 DNA 中的对应碱基是 T(胸腺嘧啶)。怎样看懂这张图表呢？我们可以从 5'端看到 3'端，即按第一位、第二位、第三位的关系看：如 UCU(在 DNA 中则为 TCT)是丝氨酸；CCC(在 DNA 中也是 CCC)是脯氨酸；AAG(在 DNA 中也是 AAG)是赖氨酸；GGU(在 DNA 中是 GGT)是甘氨酸；以此类推。图表中所确定的关系是固定不

变的，这样，只要知道了任何一个三联密码(不管是 RNA 的，还是 DNA 的)，你便可以从图表中查到这个三联密码所编码的那个氨基酸了。

表 2 遗传密码

第一位 (5'端)	第 二 位				第三位 (3'端)
	U	C	A	G	
U	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	U
	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	C
	亮氨酸	丝氨酸	终止	终止	A
	亮氨酸	丝氨酸	终止	色氨酸	G
C	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	U
	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	C
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	A
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	G
A	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	U
	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	C
	异亮氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	A
	甲硫氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	G
G	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	U
	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	C
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	A
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	G

表 3 关于中心法则的图示

DNA:	ATG	AAG	AGT	GTC	CAT	CAC	TAA
mRNA:	AUG	AAG	AGU	GUC	CAU	CAC	UAA
蛋白质:	甲硫氨酸	赖氨酸	丝氨酸	缬氨酸	组氨酸	组氨酸	(无意义)

表 3 讲的是一个假定的基因(DNA)所编码的蛋白质(肽)的例子。表中 ATG(AUG)是转译的起始密码；TAA 是一个无意义的密码，它使一条肽链的合成到此为止，也称为终止密码。终止密码还有两种：TAG 和 TGA。表 3 中两个组氨酸的三联密码有所不同，这说明一种氨基酸可以有多个的三联密码(这一点从表 2 中也可以看到)。这样的密码称简并密码。但是，必须强调指出，20 多种天然氨基酸都有各自特定的三联密码，即使是简并密码也是特定的。三联密码一变，所编码的氨基酸也必定发生改变，除非属于简并密码，当然，这些仅仅是图解式的简明解释，实际过程要比这样的说明复杂得多。

另外，人们在研究只有 RNA 而无 DNA 的病毒时发现一种逆转录酶，该酶能以 RNA 为模板合成 DNA。然后再遵循中心法则，通过 mRNA 转译成蛋白质。从 DNA 通

过转录到 mRNA，再经过转译到蛋白质，这一全过程叫做基因表达。基因正是通过所表达的各种有生物功能的蛋白质来控制生物性状、生理特点的。

(四) 基因工程的基本程序

这个程序包括取得所需要的基因(或称目的基因)，将目的基因同载体连接，再将这个经过重组的环状 DNA 引入受体细胞(或称宿主细胞)并使目的基因和载体上其他基因的性质得以表达(即基因转录和转译为蛋白质)等几个环节，这个过程如图 5 所示。图中的环状 DNA 是作为外源 DNA 载体的质粒，称 pBR322，标记 Amp^r 为氨苄青霉素抗性基因。标记 Tet^r 为四环素抗性基因。质粒 pBR322 经内切酶(如 PstI)水解开环并带有该内切酶(PstI)特有的粘性末端，而外源 DNA 片段也带有同样的 PstI 的粘性末端。之后，将它们混合在一起，加入 DNA 连接酶，经一定温度保温之后，外源 DNA 片段便可以插入到质粒 pBR322 中去，并重新成为带有外源 DNA 片段的环状 DNA(杂合质粒)。这就是 DNA

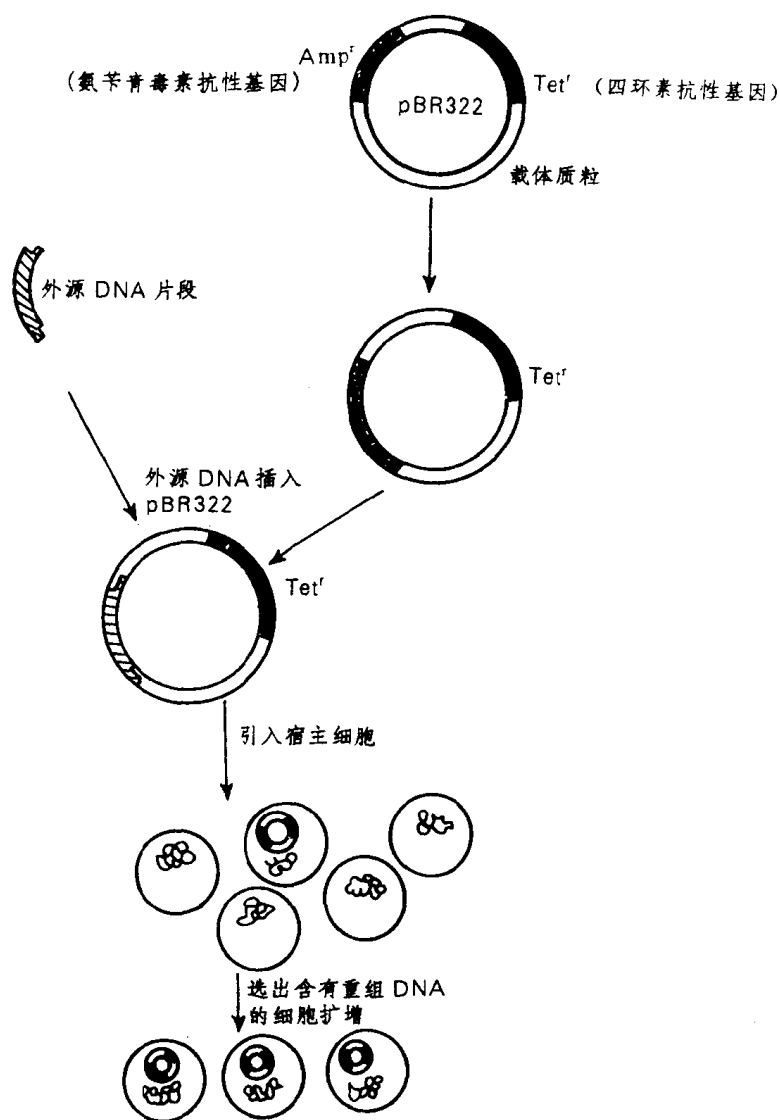


图 5 基因工程基本程序示意图

重组过程。之后，将重组的质粒转化(引入)宿主细胞，再将这些细胞于含有四环素的固体培养基上培养，便可以选出和扩增所需要的重组质粒(重组体)。如果该外源 DNA 片段带有目的基因，并在该基因的前面(称上游)带有启动子，则在一定的培养条件下(如进行诱导)，可使该目的基因合成所需要的蛋白质。如大家所熟知的人生长激素抑制素、人生长激素、胰岛素、干扰素等等都是大致按照这样的技术路线研制成功的。但实际情况要比这个过程复杂得多，每一步具体的技术方法也不尽相同。

(五) 基因工程在医学应用研究的现状

1. 在医药工业中的应用研究

长期以来，困扰医学界的一个较大难题是，一些在疾病诊断，预防和治疗方面有着重要价值的药物如激素、淋巴因子、神经多肽、调节蛋白、酶类、凝血因子等人体活性多肽，以及某些疫苗，或由于材料来源困难或由于技术方法问题而无法研制成功、付之应用；即使勉强沿用传统技术予以研制，亦因造价太高而使病人望而却步；即使用得起，也因药源有限而供不应求；而且这类制品往往因为副作用大而疗效不佳。到了本世纪 70 年代，由于基因工程等高新技术的异军突起为这一方面的发展从理论上和技术原理上铺平了道路。今天，基因工程等新技术在医药研制方面的应用已经展示了广阔的前途，而且预示着医药工业体系的划时代变革。

如美国(1977 年)用化学方法合成了人生长激素抑制基因，再经过 DNA 重组导入大肠杆菌，结果大肠杆菌合成出大量的人生长激素抑制素。这一突破震撼了全世界。人们知道，运用传统的技术方法需要用 10 万只羊的下丘脑才能获得 1mg 人生长激素抑制素，所要耗资的资金大约等于由人造卫星从月球上搬回 1kg 石头，而用基因工程方法生产这一激素只需 10L 大肠杆菌培养液即可，其价格大约为每 1 毫克 0.3 美元，这就是基因工程这一高新技术的诱人之处，它预示着难以估量的社会效益和经济效益。

目前正在开展基因工程研究的活性多肽药物大约有 60 种，主要有人胰岛素、人生长激素(HGH)、干扰素(已经商品化)、白介素 2(IL-2)、组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA)、肿瘤坏死因子(TNF)(上述三种已批量生产)、IL-1 和-3、集落刺激因子(CSF)、B 细胞生长因子(BCGF)、巨噬细胞激活因子(MAF)、免疫球蛋白(Ig)、表皮生长因子(EGF)、人受孕激素、松弛素、肾素、心钠素、血管紧张肽、降钙素、内啡肽、某些消化酶、凝血因子Ⅷ、红细胞生成素(EPO)、尿激酶、胸腺素等。用基因工程研制的疫苗：细菌方面有麻风杆菌、百日咳杆菌、淋球菌、脑膜炎双球菌、传染性腹泻菌、链球菌、绿脓杆菌、梅毒等；病毒方面有乙型肝炎、甲型肝炎、丙型肝炎、带状疱疹、巨细胞病毒、单纯疱疹、流感、轮状病毒和人免疫缺陷病毒等；寄生虫方面有疟原虫、利什曼原虫、血吸虫、锥虫等；真菌方面有组织胞浆菌、曲霉菌和念珠菌等。其中乙型肝炎疫苗已投放市场(表 4 和表 5)。

生物工程技术及其产品的研究和开发，促进生物技术的产业化，目前全世界至少有 2 500 家生物工程公司，仅美国就有 1 100 家左右。从美国 1987 年生物工程产品的销售额中看出它已产生极大的经济效益(表 6)。

表 4 美国和日本 FDA 批准的生物工程新药和疫苗

品 名	用 途	商品名和厂家
干扰素 $\alpha 2a$	治疗毛细胞白血病 Kaposi 肉瘤(1989)	Roferon-A; Roche 公司
干扰素 $\alpha 2b$	治疗毛细胞白血病; 慢性髓细胞白血病; Kaposi 肉瘤(1989); 艾滋病	Intron-A; Shering-Plough 公司
干扰素 γ	防治肿瘤	日本公司
凝血液因子 VIII	治血友病	Moncelate; Armour 公司
胰岛素	糖尿病(1982)	Humulin; Eli Lilly 公司
HGH	儿童生长激素缺乏症 (1985)	Protropin; Genentech 公司 Humatrope; Eli Lilly 公司 Somatonorm 或 Genofropm; 日本公司
乙肝疫苗	预防乙型肝炎(1986)	Recombivax HB; Merck 公司 Hepatitis B Vac; 日本公司
OKT ₃ (单抗)	预防肾移植排斥	Orthoclone OKT ₃ ; Ortho 公司
tPA	急性心肌梗塞 (1987, 1988)	Activase; Genentech 公司 Eminase; Smith-Kline, Beecham 公司
LH RH(合成肽)	抗肿瘤	日本公司
促红细胞生成素 EPO	慢性贫血(1989)	Epogen, Amgen 公司
IL-2 (被丹麦批准)	肾癌(1989)	Proleukin; Cetus 公司
单抗诊断盒—300 多种		
DNA 探针—15 种		

2. 在疾病诊断中的应用研究

DNA 探针技术已广泛应用于疾病诊断方面。所谓 DNA 探针, 就是单股 DNA 小片段用同位素、酶、荧光分子或化学发光催化等予以标记, 之后同被检测的 DNA 中的同源互补序列杂交, 从而检出所要查明的 DNA(或基因)。事实证明, 应用 DNA 方法来诊断疾病可以达到前所未有的特异性强、灵敏度高、简便、快速等目的。用于诊断传染病的 DNA 探针, 现有腹泻病原菌和病毒、人性病原体、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、疱疹病毒等探针; 用于产前诊断遗传性疾病的有镰刀型贫血症、 β 地中海贫血和 Duchenne 肌营养不良症等探针; 还有用于动脉粥样硬化易感性、职业病、癌症及艾滋病病毒等探针。DNA 探针技术也是分子生物学基础研究的一个重要手段(表 7 和表 8)。

表 5 处于第Ⅲ期临床试验或待批准的生物工程新药

品 名	用 途	商品名和厂家
干扰素- α	艾滋病, 肾癌, 膀胱癌 生殖器疮疱	α -Leukoferon; Viragen 公司
干扰素- β	肿瘤, 细菌感染	Betaseron; Cetus 公司 日本公司
干扰素- γ	小细胞肺癌, 黑色素 瘤, 结、直肠癌, 风湿性 关节炎, 肾癌	Genentech 公司, 日本公司 Immuneron; Biogen 公司
尿激酶原	心肌梗塞	Collaborative Research Sandoz
粒细胞集落刺激 因子(G-CSF)	艾滋病, 白血病 先天性贫血	Nupogen; Amgen 公司
粒、巨噬细胞集落 刺激因子(GM-CSF)	艾滋病, 白血病, 先天性贫血症骨髓移植, Hodgkin 病	Hoechst-Roussel 和 Immunex 公司
IL-2	肿瘤	Amgen 公司、日本公司
EGF	伤口愈合, 眼外科	Chiron 公司
α 转化生长 因子(TGF- α)	伤口愈合	日本公司
胰岛素样生长因 子II(IGF-II)	营养与生长病	日本公司
人催乳激素	催乳	日本公司
超氧化物歧化酶	肾移植 灌注性损伤	Chiron 公司

表 6 美国 1989 年生物工程产品的销售额

投入市场 时间(年)	产品名 (商品名)	生产厂家	销售额 (单位:亿美元)
1983	人胰岛素(Humulin)	Lilly	2.5
1987	组织型纤溶酶原激活剂(Activase)	Genentech	2.0
1985	人生长激素(第一代)(Protropin)	Genentech	1.25
1989	促红细胞生成素(Epogen)	Amgen	0.95
1987	乙肝疫苗(Recombivax)	Merck	0.8
1986	干扰素- α 2b(Intron-A)	Schering	0.4
1986	干扰素- α 2 α (Roferon-A)	Roche	0.3
1986	单克隆抗体(Orthoclone)	Ortho	0.3
1987	人生长激素(Humatrope)	Lilly	0.3
1989	乙肝疫苗(Engerix-B)	Smith Kline	0.2
	合 计		9.0

表7 基因病及其基因定位

疾病名称	基因病变或定位
高铁血红蛋白症	珠蛋白基因簇变异
红细胞增多症	
α 地中海贫血	α 珠蛋白基因簇突变, 位 16 号染色体
β 地中海贫血	β 珠蛋白基因簇突变, 位 11 号染色体
血友病	凝血因子Ⅷ和Ⅳ基因的突变,Ⅷ位于 Xq28,Ⅳ位于 Xq27
α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)	
缺乏症(易患肺部疾病, 肺气肿)	α_1 -AT 基因突变
骨质疏松症	降钙素基因近外显子 5 之内含子发生突变
囊性纤维变性	位于 7 号染色体上的该基因发生突变
肌营养不良症	X 染色体上
恶性黑色素瘤	染色体 1 的短臂上
精神分裂症	可能在染色体 5
老年性痴呆症	染色体 21

3. 在环境监测和环境净化中的应用研究

环境监测和环境净化, 是预防医学中的一个领域。DNA 体外重组技术在这一领域的研究与应用中已发挥了重大作用, 并预示着十分光明的前景。

首先是环境监测。已有报道, 可应用基因探针检测水, 特别是饮用水中病毒的含量。方法是使用一个特定的核酸片段(可以是 DNA、也可以是 RNA)作为探针, 使之同被检测的病毒相应的碱基结合, 从而把病毒检测出来。该方法的特点是快速灵敏。用传统的方法检测一次要耗费几天或几个星期的时间, 精确度也不高; 而用探针的办法则只需不到一天的时间, 且能在 1000L 水中检测出 10 个病毒。现已有用于检测几十种病毒的不同探针。DNA 重组技术也可以应用于被污染环境的净化。早已有报道, 把不同假单胞杆菌的 4 种不同质粒重组成一个超级质粒, 即由 OCT(降解辛烷、己烷、癸烷)、XYL(降解二甲苯和甲苯)、CAM(分解樟脑)和 NAH(降解萘)构建成一个质粒并送入细菌, 获得了“超级菌”。这种“超级菌”能在原油中迅速繁殖, 因为它代谢碳氢化合物的活性比任何一种含单个质粒的细菌都强大得多。这种“超级菌”能够在浮游过程中除去污染了水面的石油, 几小时就可以降解三分之二的烃类物质, 而天然菌则需耗费一年以上的时间才能做到这一点。已有报道, 科学家已把嗜油假单胞杆菌的耐汞基因转移到腐臭假单胞杆菌中, 该菌株能把剧毒的汞化物吸收到细胞内并还原成金属汞, 然后可通过气化的方法从菌体中回收金属汞。该方法可用于净化汞污染。关于净化镉污染, 则是把中国仓鼠中的屏蔽基因(即可将重金属离子排去的基因)植入一种十字花科植物——芜菁的体内。这样, 植物可将土壤中有毒的镉金属留在植物根部, 而阻止它到达植物的茎、叶、果实部位。这对于保证人畜的健康很有好处。关于净化农药 DDT 残留问题, 已从能够耐受 DDT 的害虫中分离出抗 DDT 基因, 并将之转移到细菌中去。如把这种“超级菌”投放到土壤中, 则可把农田中残留的 DDT 降解掉。另外, 一些科学家正努力通过质粒的重组把环境中存在的有毒物质转化为无毒物质。还有一些科学家试图通过基因工程的办法把工业废弃物加以综合利用, 或是通