



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

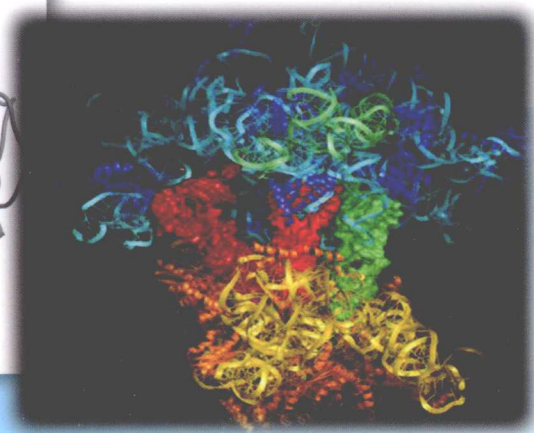
全国高等医药院校教材

供医药院校研究生及七、八年制学生使用

医学生物化学与 分子生物学

第2版

吴士良 主编



科学出版社
www.sciencep.com



中国医药出版社 中国医药出版社 中国医药出版社

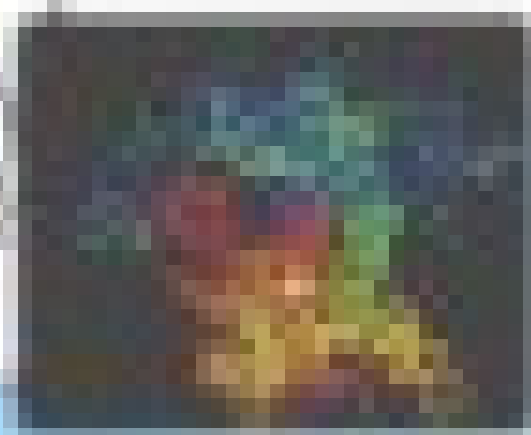
中国医药出版社 中国医药出版社 中国医药出版社

医学生物化学与 分子生物学

第2版



主编 王 强



中国医药出版社

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

供医药院校研究生及七、八年制学生使用

医学生物化学与分子生物学

第2版

主 编 吴士良
主 审 陈惠黎
副主编 周迎会 黄新祥 易光辉
编 委 (以姓氏笔画为序)
王明华 王泽荣 王尉平 仇 灏
史 宁 刘 君 刘振华 孙自玲
吴士良 汪家敏 陈 政 范 雁
易光辉 周迎会 姜旭淦 姜 智
贾 伟 钱 晖 徐 岚 黄超群
黄新祥 蒋菊香

科学出版社

北 京

本教材出版受苏州大学研究生优秀教材出版基金资助

· 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30章,分属基础、临床和专题3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,信号转导与疾病,肿瘤转移与肝纤维化的生化机制等内容。本书内容新颖,对基因组学、蛋白质组学、糖组学与代谢组学基础知识均有介绍,而与临床医学相关的肝胆生化和血液生化等亦有涉及,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进修班的教材或参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学生物化学与分子生物学 / 吴士良主编. —2版. —北京:科学出版社, 2009

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 978-7-03-024801-5

I. 医… II. 吴… III. ①医用化学:生物化学-医学院校-教材 ②药
学:分子生物学-医学院校-教材 IV. Q5Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第099943号

策划编辑:胡治国 / 责任编辑:胡治国 / 责任校对:宋玲玲
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

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>

明辉印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年4月第一版 开本:850×1168 1/16

2009年7月第二版 印张:23 1/2

2009年7月第三次印刷 字数:721 000

印数:6 001—8 000

定价:48.00元

如有印装质量问题,我社负责调换

第2版前言

自本书出版以来,弹指间四年已逝去。在2007年底本教材成功地入围普通高等教育“十一五”国家级规划教材并开始修订再版,历时两年始告完工。近年来随着人类基因组计划的成功完成,极大地推动了生命科学的发展,以系统生物学和各种组学为代表的研究领域突飞猛进,而这些领域的发展又大大地促进了临床医学与基础医学的进展。生物化学与分子生物学学科作为生命科学的核心学科和医学生们的主修必修课程,现正随科学与技术的进步而同步发展。为此,全体编者(特别包括年轻的新编者)协力同心,在原有初版教材基础上作了较大修订,一是更加注意系统性,作为研究生或七、八年制学生教材,在本科五年制教材基础上延伸,全书仍分为基础、临床和专题3篇,以供选用。硕士研究生及七、八年制学生宜选用基础、临床两篇中内容讲述,临床研究生或临床医师进修班可选用临床篇为主,专题篇则可作为博士生专题讲座或硕士研究生参考教材使用。二是突出创新性,教材对基因组学、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。整篇编写中并注意先讲基础,再逐步深入,最后结合医学以体现本书特色,希望以新颖的知识激发学子们的创新思维。

总之,本教材在修订再版过程中力求改进并创新,以适应生物化学与分子生物学学科发展,符合医药类研究生培养目标。

整个编写得到本教材主审、原上海医科大学卫生部糖复合物重点实验室主任陈惠黎教授的关心与指导,也得到科学出版社、苏州大学研究生部、教务处及医学部领导的支持帮助,同时还有很多为本教材编写工作作出贡献的人士,在此一并致以衷心的感谢。

本教材在再版的编写工作中,一批年轻的博士、硕士生参与了大量的工作,他(她)们是:丁向明、周嘉梁、沈宏杰、孙其昌、潘浩、刘可人、吴艳、朱俐燕、秦芳、闫石、高媛、马珍妮、沈力、杨玲焰、王建浩、刘春亮、李炜、徐正荣、周进伟等,在此一并致谢。

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

吴士良

2008年12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 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,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

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3节 多肽: <i>N</i> -乙酰氨基半乳糖转移酶的研究 进展····· (86)
第1节 回顾20世纪生物化学····· (1)	第4节 肿瘤细胞 <i>O</i> -GalNAc 聚糖的生物合成 途径····· (89)
第2节 20世纪以来生物化学与分子生物学 的发展····· (4)	第5节 糖基化与病毒····· (91)
第3节 从基因组学到基因组医学····· (7)	第6节 寡糖链结构功能及研究方法····· (94)
第2章 蛋白质的结构、功能及其分离纯化····· (10)	第9章 代谢组学····· (96)
第1节 蛋白质的分子组成与分子结构····· (10)	第1节 代谢组和代谢组学····· (96)
第2节 蛋白质折叠和结构预测····· (12)	第2节 代谢组学的分析流程····· (96)
第3节 蛋白质的结构与功能的关系····· (14)	第3节 代谢组学的应用····· (97)
第4节 蛋白质的分离与纯化····· (16)	第10章 细胞信号转导····· (99)
第3章 核酸、基因和基因组····· (21)	第1节 细胞通讯的分子基础····· (99)
第1节 DNA的空间结构与功能····· (21)	第2节 主要细胞信号转导途径及其作用机制 ····· (115)
第2节 RNA空间结构与功能····· (24)	第3节 细胞信号转导过程的基本规律····· (130)
第3节 核酸疫苗的研究进展····· (27)	第4节 细胞信号转导研究在医学中的意义····· (132)
第4节 基因····· (28)	第11章 基因表达调控····· (135)
第5节 基因组····· (29)	第1节 原核生物的基因表达调控····· (135)
第4章 酶与酶分子工程····· (33)	第2节 真核生物基因表达的调控····· (143)
第1节 酶····· (33)	第12章 基质金属蛋白酶····· (152)
第2节 酶分子工程····· (39)	第1节 MMPs与细胞的迁移····· (153)
第5章 基因组学及基因克隆的常用策略····· (43)	第2节 MMPs与生物活性分子的调节····· (154)
第1节 基因组学常用策略····· (43)	第3节 MMPs与损伤的修复····· (154)
第2节 基因克隆常用策略····· (45)	第4节 MMPs与骨的发展····· (155)
第6章 蛋白质组学····· (52)	第5节 细胞外基质依赖的细胞增殖和凋亡····· (155)
第1节 蛋白质组学定义····· (53)	第6节 MMPs与组织形态发生····· (156)
第2节 蛋白质组学的研究内容及研究技术····· (53)	第7节 MMPs在植入中的作用····· (157)
第3节 蛋白质组学的应用····· (61)	第8节 MMPs与乳腺的形成····· (157)
第4节 蛋白质组研究的现状和前景····· (63)	第9节 膜型基质金属蛋白酶-1的结构、功能与 调节····· (157)
第7章 糖蛋白、蛋白聚糖和细胞外基质成分····· (67)	第13章 基因的功能研究····· (160)
第1节 糖蛋白····· (67)	第1节 基因功能的含义····· (160)
第2节 蛋白聚糖····· (70)	第2节 基因功能研究的方法····· (160)
第3节 细胞外基质成分····· (72)	
第8章 糖组学····· (75)	
第1节 聚糖:医学糖组学的主题····· (75)	
第2节 糖基转移酶····· (77)	

第2篇 临床篇

第14章 基因诊断和基因治疗····· (167)	第4节 肝纤维化的治疗····· (194)
第1节 基因诊断····· (167)	第16章 肿瘤转移的分子生物学····· (196)
第2节 基因治疗····· (174)	第1节 癌基因、抑癌基因与肿瘤转移····· (196)
第15章 肝纤维化的生化机制····· (182)	第2节 肿瘤细胞的播散与相关因子····· (197)
第1节 肝纤维化的病因····· (182)	第3节 肿瘤细胞的运动和侵袭····· (199)
第2节 肝纤维化的发生机制····· (183)	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····· (201)
第3节 临床表现和诊断····· (194)	

第5节 肿瘤细胞在循环系统内的存活	(202)	第1节 血浆蛋白质	(236)
第6节 肿瘤细胞与内皮细胞的黏附	(203)	第2节 红细胞代谢	(239)
第7节 肿瘤转移后休眠-血管生成	(203)	第3节 血红蛋白	(243)
第17章 糖蛋白、蛋白聚糖与疾病	(205)	第20章 肝胆生化 and 肝性脑病	(247)
第1节 糖蛋白与疾病	(205)	第1节 肝在代谢中的作用	(247)
第2节 蛋白聚糖与疾病	(208)	第2节 肝的生物转化作用与排泄功能	(248)
第3节 胶原蛋白与疾病	(212)	第3节 胆色素的正常及异常代谢	(249)
第18章 心血管疾病的分子机制	(218)	第4节 肝性脑病	(251)
第1节 心血管疾病的分类和特征	(218)	第21章 细胞周期和细胞凋亡	(255)
第2节 动脉粥样硬化的分子机制	(220)	第1节 细胞周期	(255)
第3节 心肌肥厚的分子机制	(227)	第2节 细胞凋亡	(262)
第4节 心律失常的分子机制	(231)	第3节 细胞凋亡的检测	(268)
第19章 血液生物化学	(236)	第3篇 专题篇	
第22章 分子生物学常用技术的原理及应用	(271)	第3节 空间结构与功能的关系	(329)
第1节 分子杂交与印迹技术	(271)	第4节 天然毒素作用机制研究进展	(329)
第2节 聚合酶链反应(PCR)技术的原理与应用	(274)	第5节 天然毒素的检测方法	(330)
第3节 基因转移和基因敲除技术	(277)	第6节 天然毒素应用研究进展	(331)
第4节 RNA干扰技术	(278)	第7节 天然毒素分子生物学进展	(332)
第5节 microRNAs	(280)	第28章 脑胶质瘤的侵袭特点及其与临床治疗相关研究进展	(333)
第6节 蛋白质相互作用研究技术	(281)	第1节 脑胶质瘤的侵袭特点	(333)
第23章 生物芯片技术	(286)	第2节 脑胶质瘤的治疗策略	(335)
第1节 DNA芯片技术特性概述	(286)	第29章 多糖免疫调控分子机制研究进展	(336)
第2节 DNA芯片的设计与制备	(287)	第30章 糖组学研究进展	(339)
第3节 DNA芯片应用的基本操作	(290)	第1节 糖抗原肿瘤疫苗的研究进展	(339)
第4节 DNA芯片技术的应用与展望	(294)	第2节 糖基化在健康与疾病状态下的细胞机制	(341)
第5节 蛋白质芯片及其他生物芯片技术	(295)	第3节 脊椎动物唾液酸识别蛋白糖基间相互作用的重大研究概况	(344)
第24章 肿瘤发生和转移的酶学研究	(297)	第4节 真核生物中蛋白质的O-GlcNAc修饰	(345)
第25章 遗传性出血性疾病的分子生物学	(300)	第5节 O位N-乙酰葡萄糖胺与阿尔茨海默病	(347)
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	(300)	第6节 乙酰肝素酶特异性抑制研究进展	(349)
第2节 血小板功能缺陷所致出血性疾病的分子生物学	(303)	第7节 HIV多糖在艾滋病治疗中的应用	(351)
第3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	(304)	第8节 罕见糖的生物合成	(353)
第26章 放射损伤的生物化学及分子生物学机制	(306)	第9节 寡糖的自动合成及其在医学中的应用	(357)
第1节 电离辐射的种类及生物学效应	(306)	第10节 糖链结构在神经系统中的功能作用	(359)
第2节 放射损伤的原发作用	(306)	第11节 糖基化异常与表观遗传性疾病	(361)
第3节 放射损伤的分子生物学机制	(309)	第12节 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶家族	(363)
第4节 放射损伤的生物化学机制	(318)	第13节 蛋白质的糖基化作用分类及相关数据库	(366)
第5节 辐射生物化学损伤与放射病的药物防护、诊断及治疗的关系	(325)	附录:糖化学和糖生物学的进展	(369)
第27章 天然毒素分子	(327)		
第1节 天然毒素分子概论	(327)		
第2节 天然毒素分子结构与功能的关系	(327)		
本书主要参考书目			(370)
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及/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),将基因组学知识应用于临床医学实践的学科。

生命科学研究在20世纪末到21世纪初发展到了“组学”时代。所谓“组学”,即研究细胞、组织或整个生物体内某种分子(DNA、RNA、蛋白质、聚糖、代谢物或其他分子)的所有组成内容的科学。在人类基因组计划实施的短短几年间,各种组学迅速在生命科学领域崛起,最早出现的是与DNA有关的基因组学,随后又分别出现了蛋白质组学、代谢组学和糖组学等等。

然而这些组学的基础都建立于生物化学与分子生物学学科。

第 1 节 回顾 20 世纪生物化学

生物化学=生命的化学

现代生物化学起始于法国Lavoisier 1783年提出了动物体内呼吸燃烧的学说,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,即生物化学;他的学生Miescher从脓细胞核分离出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;Kuhne的学生,美国留学生Chittenden回美国耶鲁从1882~1921年,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。

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)Panlin提出分子病名称,并获诺贝尔化学奖和和平奖。

(3)英国的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。

※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。

1931年,德国的Warburg发现呼吸链酶,发



明生化测压计,即华勃氏呼吸器。

1933年,美国的Morgan发现染色体在遗传方面的功能,提出基因论;主要内容:基因在染色体上呈线性排列。

1937年,匈牙利的Gyorgy,发现维生素C。

1943年,丹麦的Dam,美国Doisy,发现维生素K及化学性质脂溶性,萘醌;

1946年,美国的Muller,发现X线照射可诱发基因突变,开辟“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's循环(肌糖元-乳酸-肝糖元-葡萄糖-肌糖元)。

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

1953年,英国的Krebs发现了柠檬酸循环(三羧酸循环),美国Lipmann发现了CoA。

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,Kornberg发现了DNA、RNA合成机制。

1962年,美国的Watson,英国的Crick,Wilkins。

在Wilkins DNA X衍射图基础上,Watson,Crick大胆地提出了DNA双螺旋结构学说,Wilkins和Franklin再次证实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,德国的Jacob,发现了前人不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,美国的Hartline,发现了维生素A和视觉关系。

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

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

1970年,瑞典的Euler等发现了神经递质。

1971年,美国的Sutherland发现了CAMP,提出了液素作用机制。

1972年,英国的Porter,美国的Edelman发现了抗体化学结构。

1975年,美国的Dulbecco,Temin,Baltimore发现了逆转录病毒及致癌性。

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,Na-

thans发现了限制性内切酶,并用于分子遗传学。

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

1983年,美国的Barbera,早在1947年她就发现有些基因在染色体中能从一个位置“跳跃”到另一位置,直到1967年发现转座子,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,意大利的Levi发现了生长因子(1956年NGF,1961年EGF)。

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

1989年,Var mus发现了逆转录病毒血症基因的细胞起源。

1992年,Fischer,Kreb发现了磷酸化/去磷酸化调控。

1993年,Roberts, Sharp发现了基因分裂。

1994年,Gilman,Rodbell发现了G蛋白。

1995年,Lewis发现了胚胎早期发育HOX基因。

1996年,Dohorty发现了T细胞表面MHC。

1997年,Prion(朊病毒)被发现。

1998年,NO对心血管系统作用被发现。

1999年,Blobel发现了蛋白质细胞内运输定位的信号支配。

2000年,瑞典的Corlssor、美国的Paul Greengard和Kandel。他们在研究脑细胞间信号的相互传递方面获得了重要发现。

2001年,美国的Hartwell、英国的Paul M·Nurse和Timothy Hunt。他们发现了导致细胞分裂的关键性调节机制,这一发现为研究治疗癌症的新方法开辟了途径。

2002年,英国的Brenner、Solston和美国的Horvitz。他们为研究器官发育和程序性细胞死亡过程中的基因调节作用做出了重大贡献。

2003年,美国的Lauterbur和英国的Peter mansfield。他们在核磁共振成像技术上获得关键性发现,这些发现最终导致核磁共振成像仪的出现。

2004年,美国的Axel和Buck。他们在气味受体和嗅觉系统组织方式研究中做出贡献,揭示了人类嗅觉系统的奥秘。

2005年,澳大利亚的Marshall和Warron。他们发现了导致人类罹患胃炎、胃溃疡和十二指

肠溃疡的罪魁祸首——幽门螺杆菌，革命性地改变了世人对这些疾病的认识。

2006年，美国的 Fire 和 Mello。他们发现了 RNA(核糖核酸)干扰机制。RNA 干扰已被广泛用作研究基因功能的一种手段，并有望在未来帮助科学家开发出治疗疾病的新疗法。

2007年，诺贝尔生理学或医学奖授予美国的 Capecchi 和 Smithies、英国的 Evans 以表彰他们在干细胞研究方面所做的贡献。这三位科学家是因为“在涉及胚胎干细胞和哺乳动物 DNA 重组方面的一系列突破性发现”而获得这一殊荣的。这些发现导致了一种通常被人们称为“基因打靶”的强大技术。这一国际小组通过利用胚胎干细胞在老鼠身上引入特定基因修饰获得了令人惊奇的结果。

2008年，诺贝尔生理学或医学奖授予西诺西和蒙塔尼及豪森，西诺西和蒙塔尼因于20世纪80年代早期从艾滋病早期病人淋巴和艾滋病晚期病人血液中分离出人类免疫缺陷病毒(HIV)而获奖，HIV也就是人们常说的艾滋病病毒。

另一位获奖者豪森的成就是发现了人乳头状瘤病毒(HPV)，这种病毒是导致女性第二常见癌症——宫颈癌的罪魁祸首。豪森于1976年提出猜测，HPV可能导致宫颈癌。他此后发现，某些类型的 HPV 就是宫颈癌的病原体，这一发现为开发出宫颈癌疫苗打下了基础。

宫颈癌是女性第二常见癌症，宫颈癌疫苗是人类开发出的第一种癌症疫苗。

HIV 发现者之争——拖教年：

美法科学家均称独立发现 HIV 病毒；里根和希拉克为此签协定。

诺贝尔生理学或医学奖往往会授予做出突破性贡献的科学家。无论以何种标准来看，发现艾滋病病毒都是足以获奖的突破性贡献，为何时至今日发现者才摘得诺贝尔奖？这涉及科学界一桩公案。

1983年，法国巴斯德研究所的蒙塔尼教授从一名患者的病变淋巴结组织中提取了一种病毒(即艾滋病病毒)，并将其称为“淋巴腺病相关病毒”(简称 LAV)。为得到世界病毒学界权威的认可，蒙塔尼把病毒样本送与美国国立卫生研究所(NIH)的罗伯特·盖洛，请他帮助鉴定和审阅。

1年后，盖洛在 *Science* 杂志上发表文章，宣布从艾滋病病人淋巴细胞中鉴定出了一种病毒，命名为“人类 T 淋巴细胞 III 型病毒”(简称 HTLV-III)。

经过对比之后，蒙塔尼发现盖洛所谓的独立发现的病毒正是他送给盖洛请求鉴定的 LAV。他发表声明，指责盖洛剽窃他的研究成果。两人各执一词，法庭都难以做出判决。

1986年，国际病毒分类委员为给这一尚存争议的病毒命名，放弃了蒙塔尼的 LAV 和盖洛的 HTLV-III，而是取名为人体免疫缺陷病毒(HIV)，并沿用至今。

1987年，争论惊动了两国领导人，经过时任美国总统里根和法国总理希拉克双边调停达成共识：双方平分数以百万美元计的艾滋病血液检测专利使用费，这场争端才告一段落。1991年，经过调查，蒙塔尼的样品污染了盖洛的样品，才导致双方的研究成果如此接近。实际上两人都分别发现了 HIV，只是蒙塔尼在前，盖洛在后。

包括美籍华裔科学家钱永健在内的3名科学家获得2008年度诺贝尔化学奖。帮助他们获奖的是绿色荧光蛋白。这种蛋白为生物与医学实验带来革命，它发出的荧光像一盏明灯，帮助研究人员照亮生命体在分子层面和细胞层面的诸多反应。

除了钱永健，分享2008年诺贝尔化学奖的还有美国生物学家马丁·沙尔菲和日本有机化学家兼海洋生物学家下村修。他们因发现和改造绿色荧光蛋白而获奖，首先发现绿色荧光蛋白的是生于1928年的下村修。他1962年从生活在美国西海岸近海的一种水母身上分离出了绿色荧光蛋白。

瑞典皇家科学院在公报中说，在20世纪90年代，沙尔菲指出绿色荧光蛋白的发光特性在生物示踪方面有极高价值，钱永健则为理解绿色荧光蛋白怎么发光做出了贡献。

在宣布获奖名单时，瑞典皇家科学院诺贝尔化学奖评审委员会主席贡纳尔·冯·海涅手持一支试管，内装用绿色荧光蛋白基因改造过的大肠埃希菌。用紫外线照射后，试管发出绿色荧光。冯·海涅说，这种级别的发现“能让科学家

的心跳比平时快上三倍”。

美联社援引哈佛大学医学和放射医学副教授约翰·弗兰焦尼的话评价说：“这一技术彻底改变了医学研究。研究人员第一次能在活体细胞和活生生的动物身上同时研究基因与蛋白。”

此外,化学奖中,Sanger在蛋白质测序和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,PCR法建立;2002年,Kurt等,用NMR检测生物大分子的三维结构等。

从1950年以来已有20多位诺贝尔化学奖为生物学家所囊括。

第2节 20世纪以来生物化学与分子生物学的发展

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
逆转录——中心法则补充
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、代谢组学和基因组医学。

一、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:①通用性:单细胞生物及线粒体例外。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,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?

二、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科学(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:

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 ①分子信息学;②分子(细胞)通讯学;③分子(细胞)社会学。

三、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 20 世纪 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。毒副作用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在与内、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,将对疾病的预防、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做出科学的判断,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患者,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,才能做出准确判断。

四、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及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。20 世纪 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附电离飞行时间质谱(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制提供了一个更好的解释。通过蛋白质组学方法对健康的或患病的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的。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研究。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。

五、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,继后基因组学及蛋白质组学之后,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。正因为重要,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需要糖类命名、生物合成、结构、化学合成及复合聚糖的功能的基础研究,还需要有分子遗传学、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为见图 1-1。

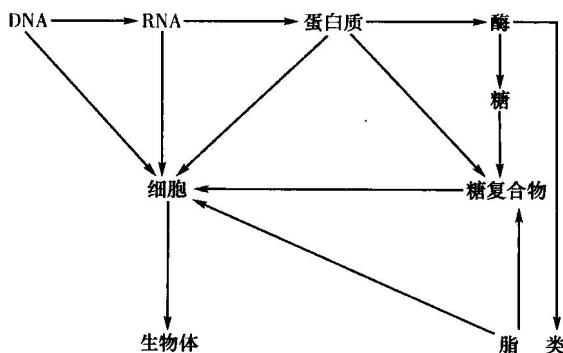


图 1-1 分子生物学中心法则再扩大图

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并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到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人类疾病的数量日益增加,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。

为什么蛋白质组对糖蛋白感兴趣?

蛋白质组学是一个以蛋白质为基础的整体生物学方法,这种方法是对 DNA 和 mRNA 的表达产物而不是 DNA 和 mRNA 本身进行分析。绝大多数情况下,一个成熟蛋白质的生物学活性是被翻译后修饰的,而这些修饰又是高度动态的。对哺乳动物来说,蛋白质的多糖组分的作用包括免疫反应的修饰、蛋白识别及定位、蛋白质折叠、血清清除率及信号调控。

人类最感兴趣的实验体系包括在受精及疾病的发生过程中糖蛋白的涉入。这些都涉及糖

生物学领域。

1. 糖蛋白与受精 对于动物体,从卵母细胞和精子细胞之间的识别开始,到一个成熟的有机体发展到顶点,在此过程中糖蛋白起着至关重要的作用。对于哺乳动物的受精,包围在卵子周围的细胞外糖蛋白外衣[透明带(ZP)]是关键部分。在渗透过滤细胞之后,精子捆绑于透明带(ZP),它是由三种硫酸化糖蛋白 ZP1、ZP2 及 ZP3 组成的,这些糖蛋白对识别与捆绑是关键性的。在精子表面的 β -1,4-半乳糖转移酶是研究卵壳 ZP3 的最佳受体。对于转基因小鼠,这种酶的表达可在许多方面对精-卵相互作用产生影响,此外,在 β -1,4-半乳糖转移酶基因丢失中幸存下来的一些小鼠的精子,仅能艰难地渗透过透明带,在体外不能与卵母细胞受精(Lu and Shur,1997)。在避孕与受精的研究中,糖蛋白组学方法可以监测和定位受精过程中糖蛋白的变化。

2. 糖蛋白与疾病 在疾病的最初阶段,糖蛋白通常在结构与功能上显示出变化,而这些变化涉及与蛋白相连的多糖结构。这种变化能够描绘疾病的进程,在这一领域有大量文献及两本书发表,其中描述了糖蛋白在人类疾病进程中的作用。最近 Brockhausen 等(1998)的综述讨论了在人类疾病过程中糖基转移酶缺失情况下这些糖蛋白交互作用的机理。真正引起疾病的糖基化变化是我们感兴趣的,因为它们干涉治疗的位点。

蛋白质组方法测定包括疾病进程初期,疾病与正常组织之间所表现出来的差异蛋白质的鉴定。这些蛋白以后可作为诊断及控制疾病的靶点。许多糖蛋白,特别是在糖基化方面发生变化的糖蛋白已经用于反映人类疾病的过程。

糖基化差异也被用于构建多糖类癌症疫苗。例如,正常上皮细胞上的黏蛋白表面就密集地包围着混合型多糖结构,在癌细胞上,隐藏的糖基抗原决定基(Tn 及唾液酸化 Tn 抗原)暴露于黏蛋白上,同时,成为了抗癌治疗疫苗的靶点。这些以特殊的多糖与合成多肽结合,用于免疫治疗的不同策略已在临床试用,同时,它已经成为这一领域的研究兴奋点。

第3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”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”(Genomic Medicine)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众所患的常见疾病。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,和遗传病一起,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,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,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,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. 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. 基因组医学的全球观 以解剖学为基础的现代医学(根据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)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)