



讨论题

1. 《把吃出来的病吃回去》是张悟本在大型系列养生讲坛《大国医道》电视栏目30集专题讲座内容基础上编纂而成的养生书。诸多提法荒诞不经且缺乏理论依据，请据此讨论食物能治疗疾病么？
2. 大约 $1/5$ 的癌症患者有长期慢性炎症刺激。炎症提醒我们关注身体，请就“炎症距离癌症到底有多远？”展开讨论。
3. 新冠病毒的核酸检测与抗原检测的区别和优劣？
4. 我国在这次新冠疫情中投入研发的疫苗有哪几种？
5. 以免疫应答为例说明为什么稳态对于生物体重要
6. 癌产生机理和治疗方法

Lecture 14

生物技术

授课教师：孙亚东



疫苗技术，抵抗微生物，防治与治疗癌症，



生物技术—疫苗

Your immune defenses

Infectious agent(s)



Bacterial byproducts



Viral

Schistosoma spp. *Aspergillus* spp.



Parasitic



Fungal



Innate Immunity

先天性免疫

Adaptive Immunity

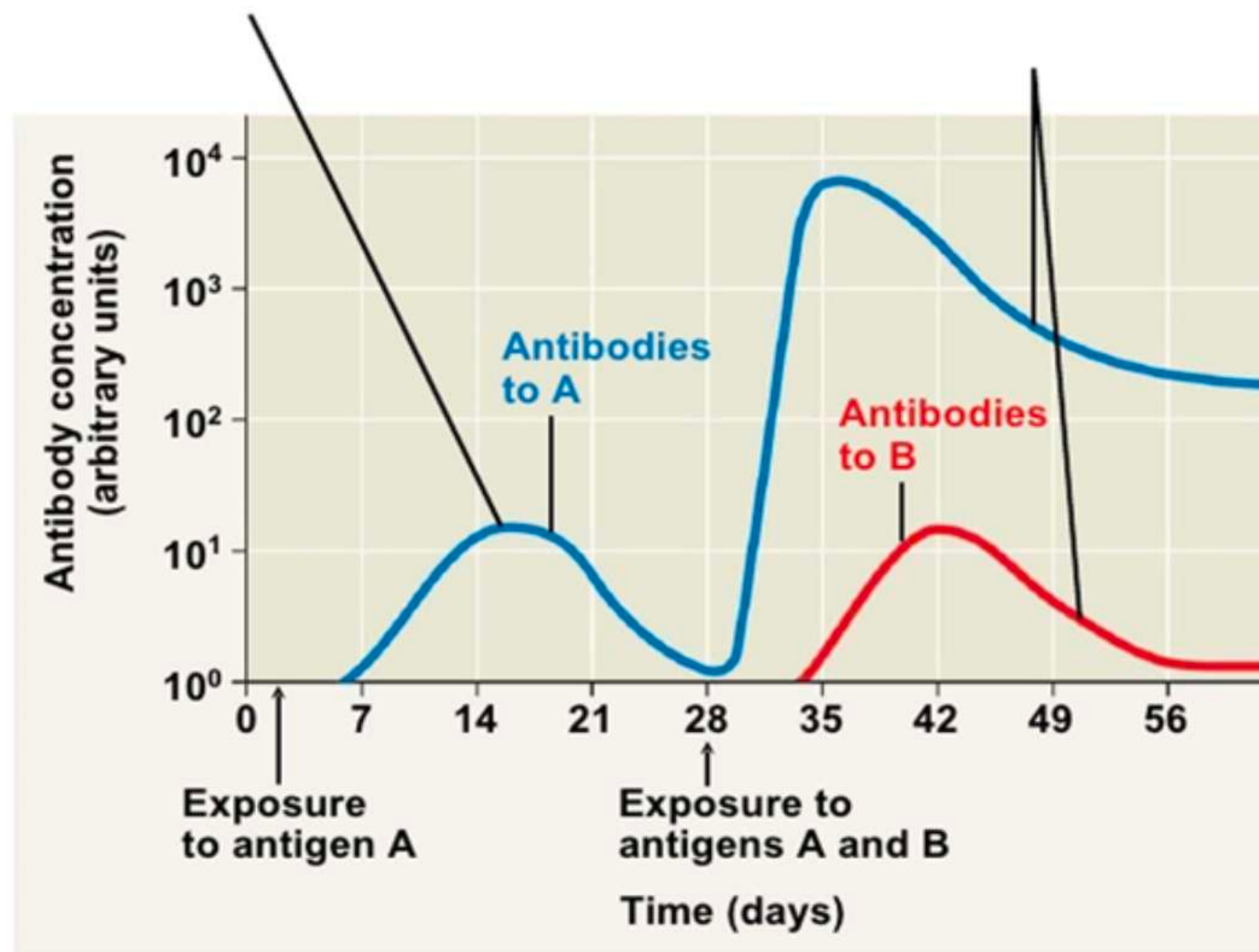
适应性免疫

免疫应答和免疫记忆—疫苗的原理

- 让机体的免疫系统**记住**病菌的模样的过程
- 以便在真的遇到该病菌的时候能**快速**将其**清除**
 - 免疫记忆
 - 免疫应答

第一次遇到抗原A产生的抗体

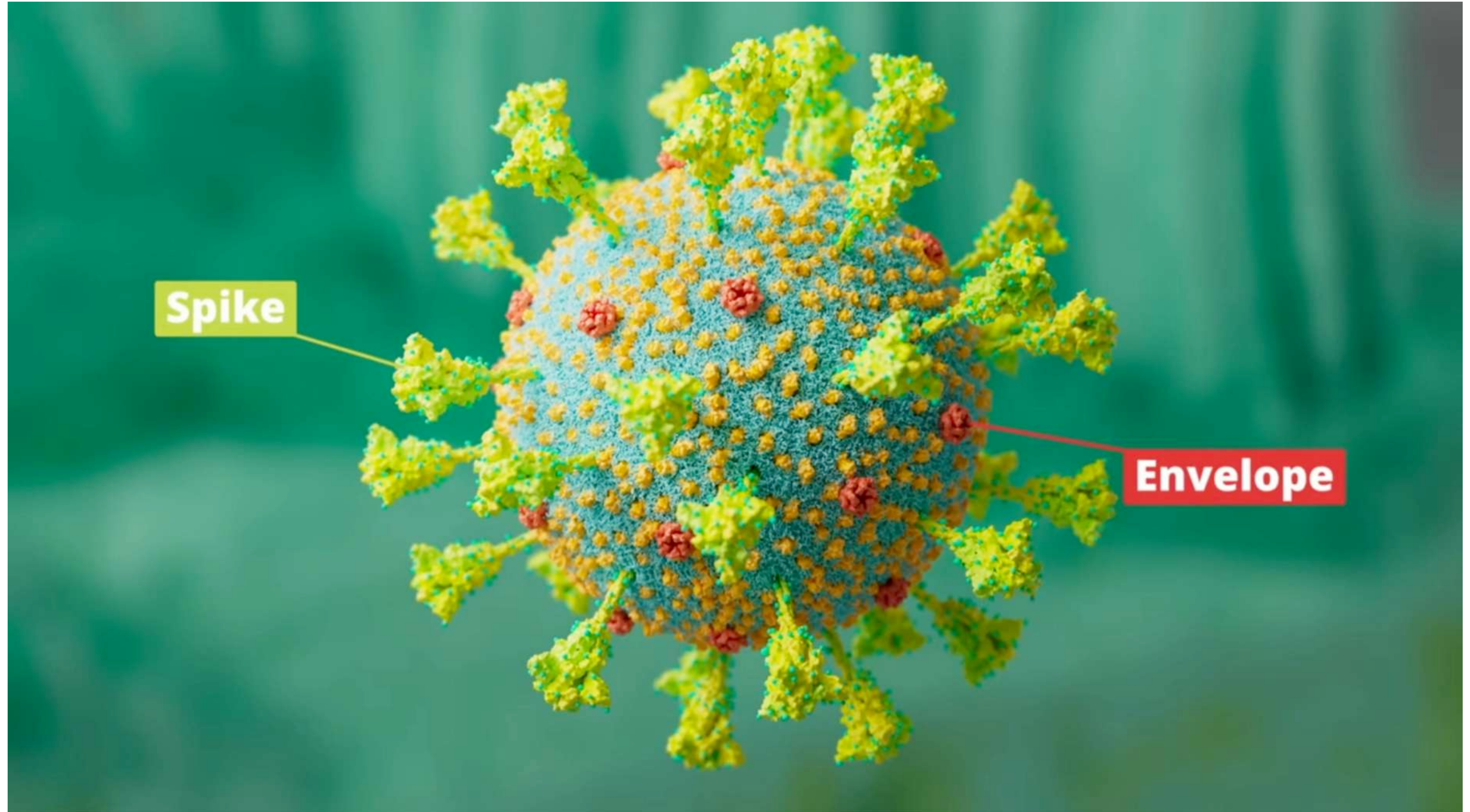
第二次遇到抗原A产生的抗体；
第一次遇到抗原B产生的抗体



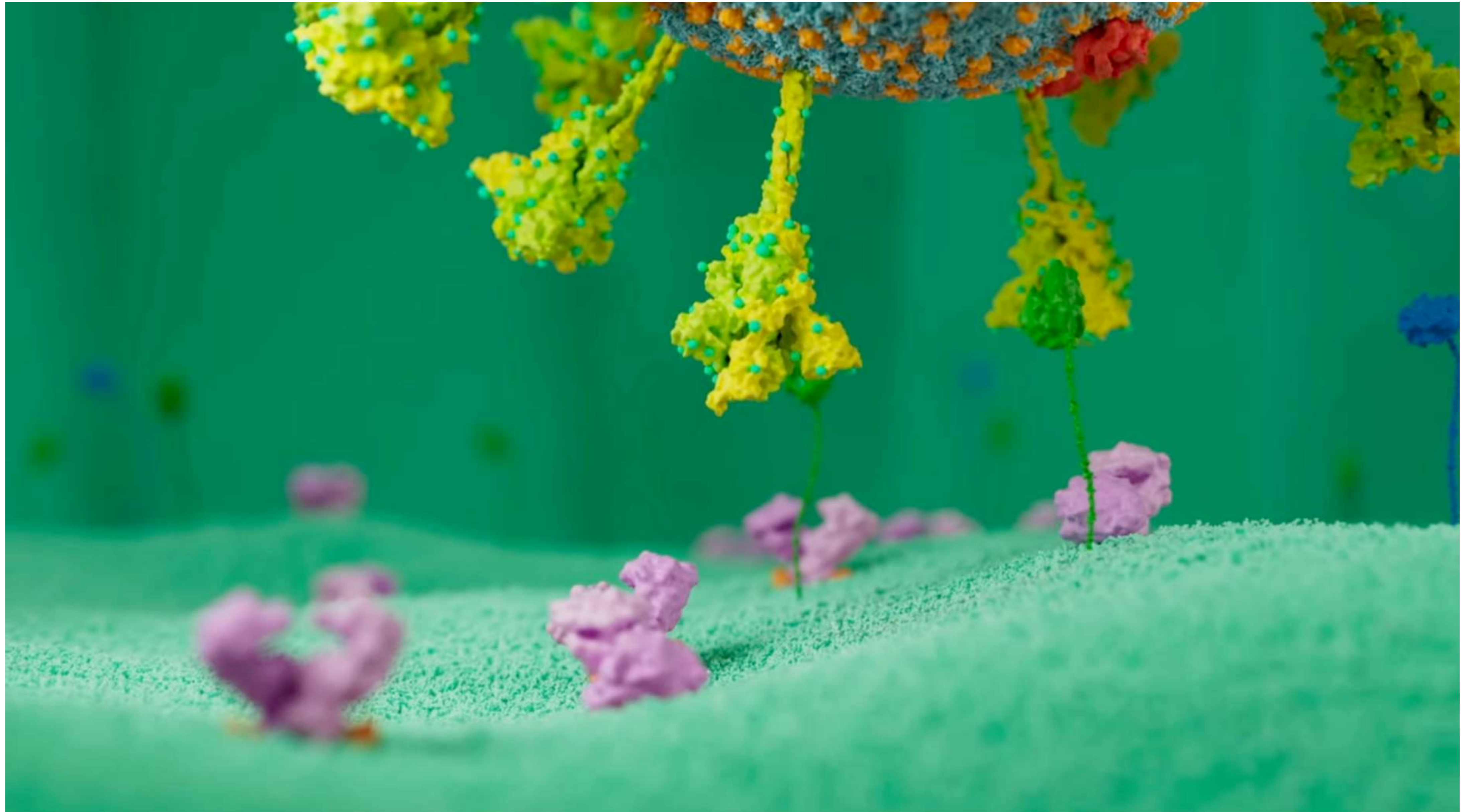
例子

新冠病毒

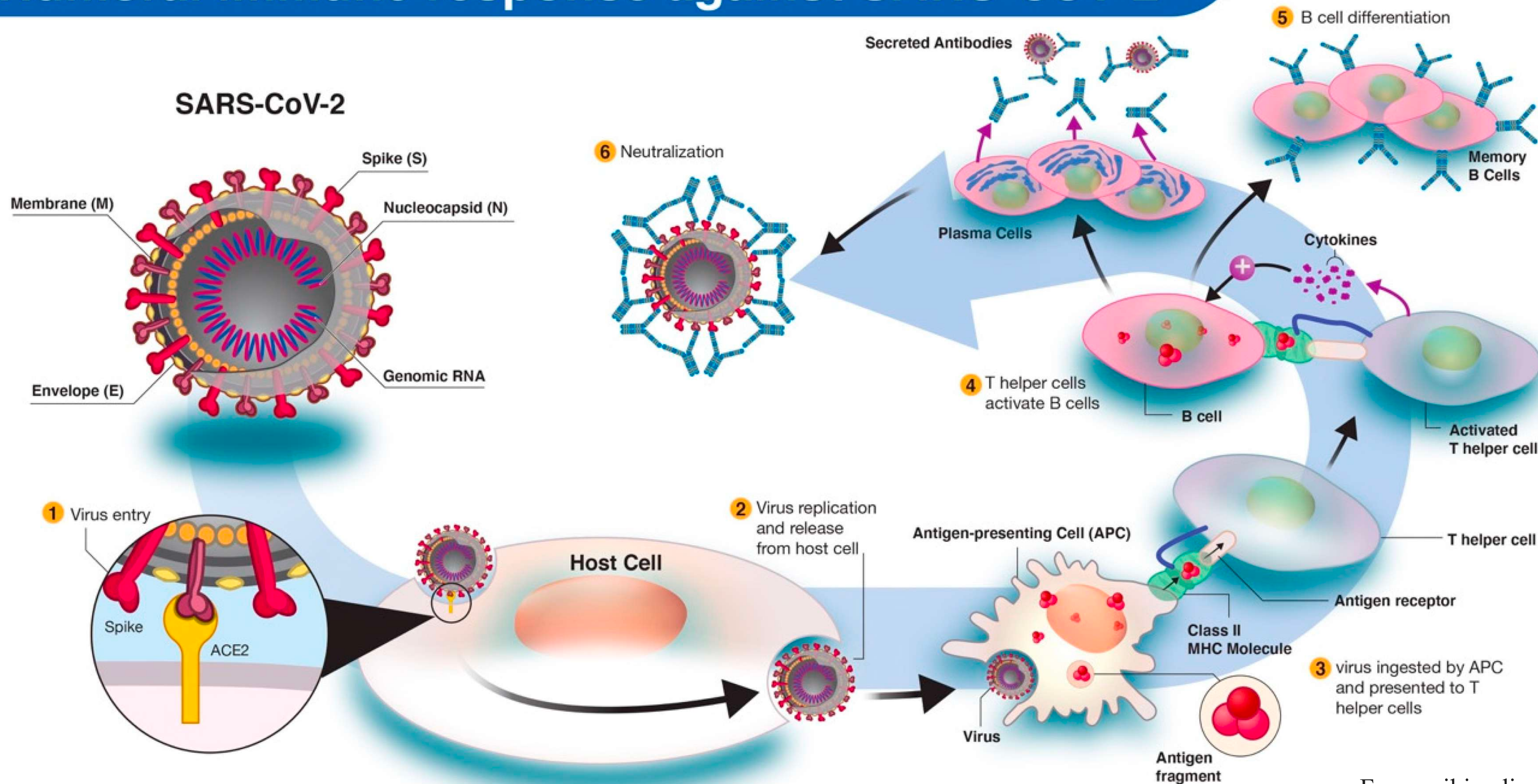
From Youtube, Phospho Biomedical Animation

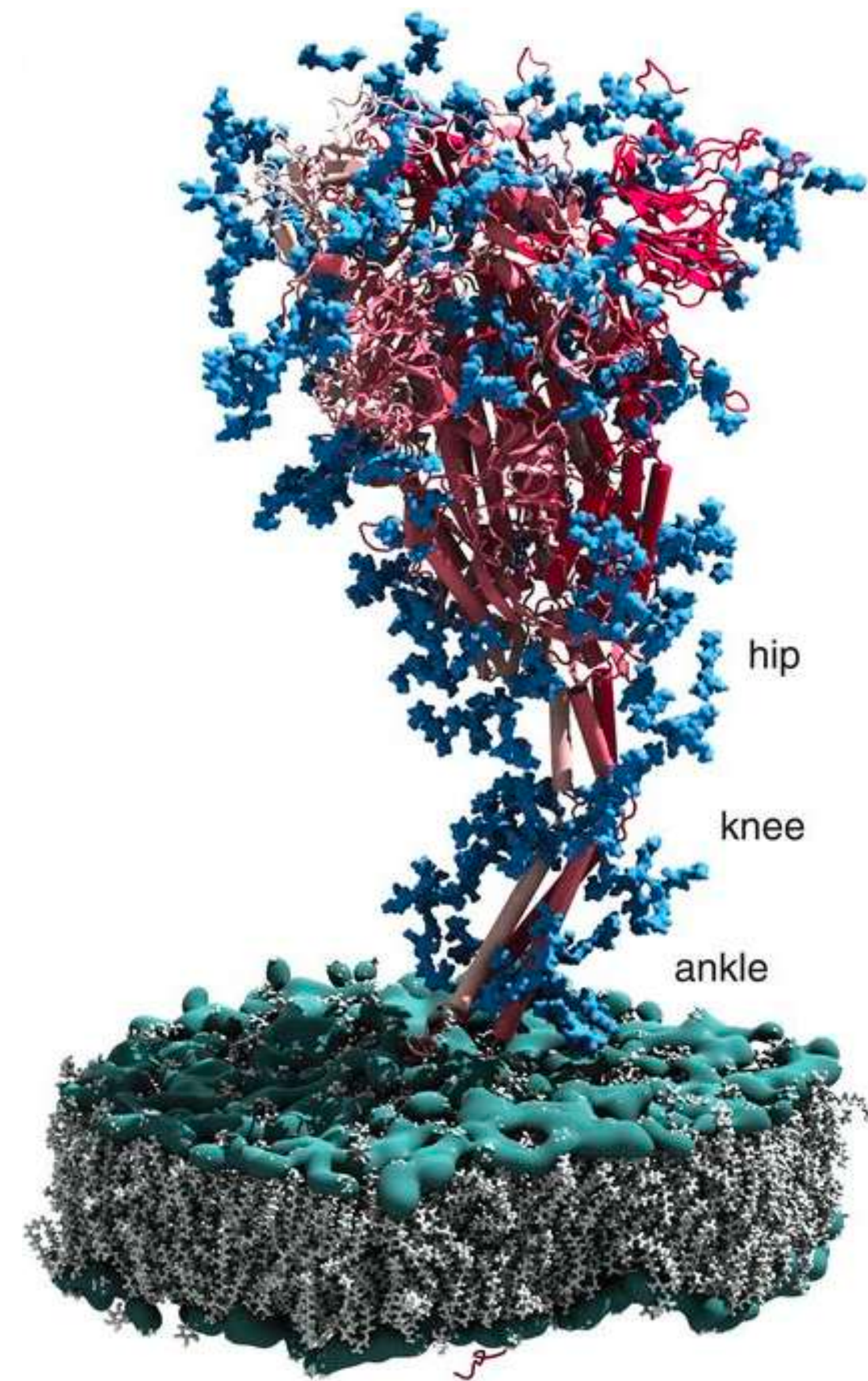
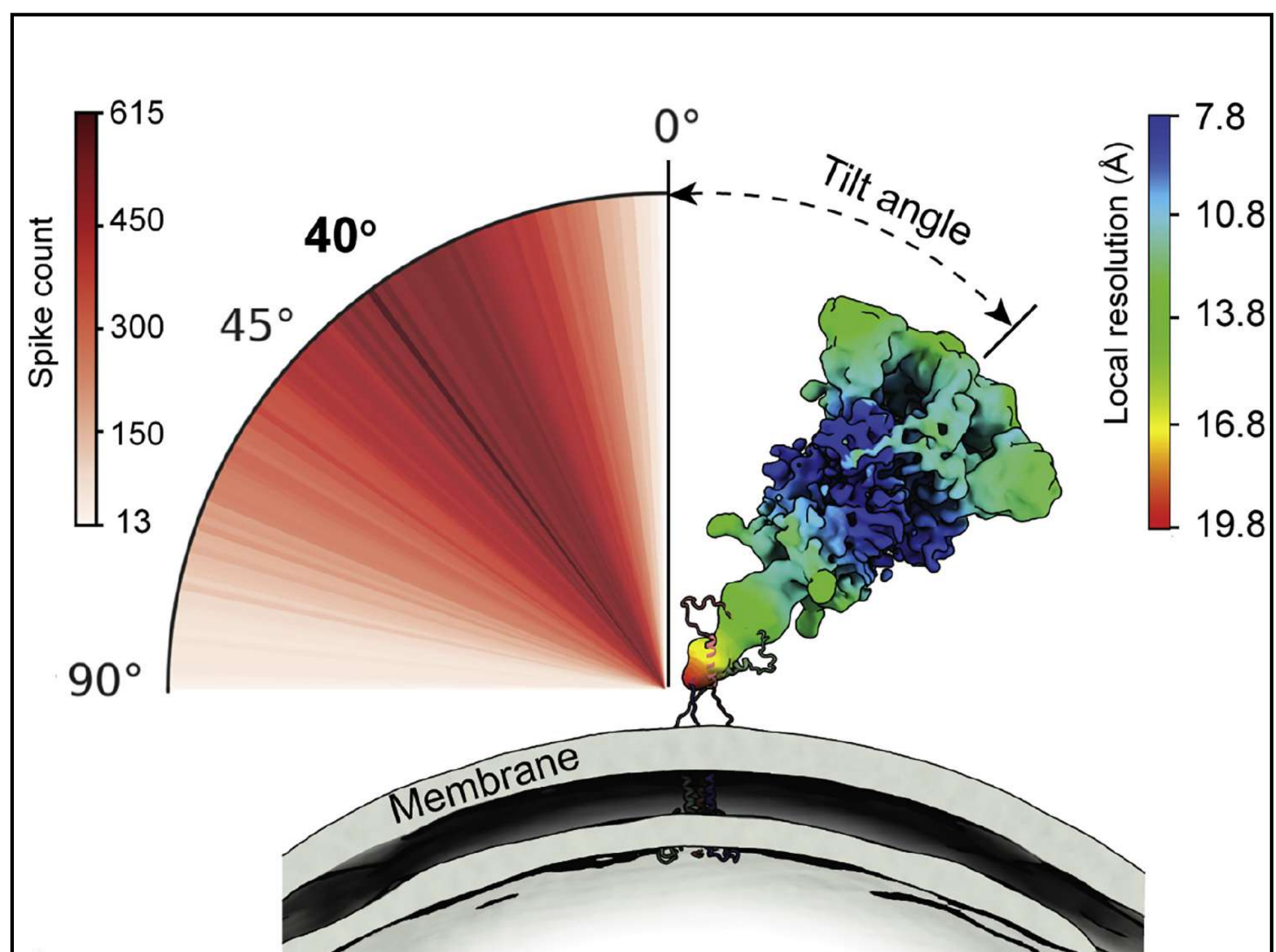
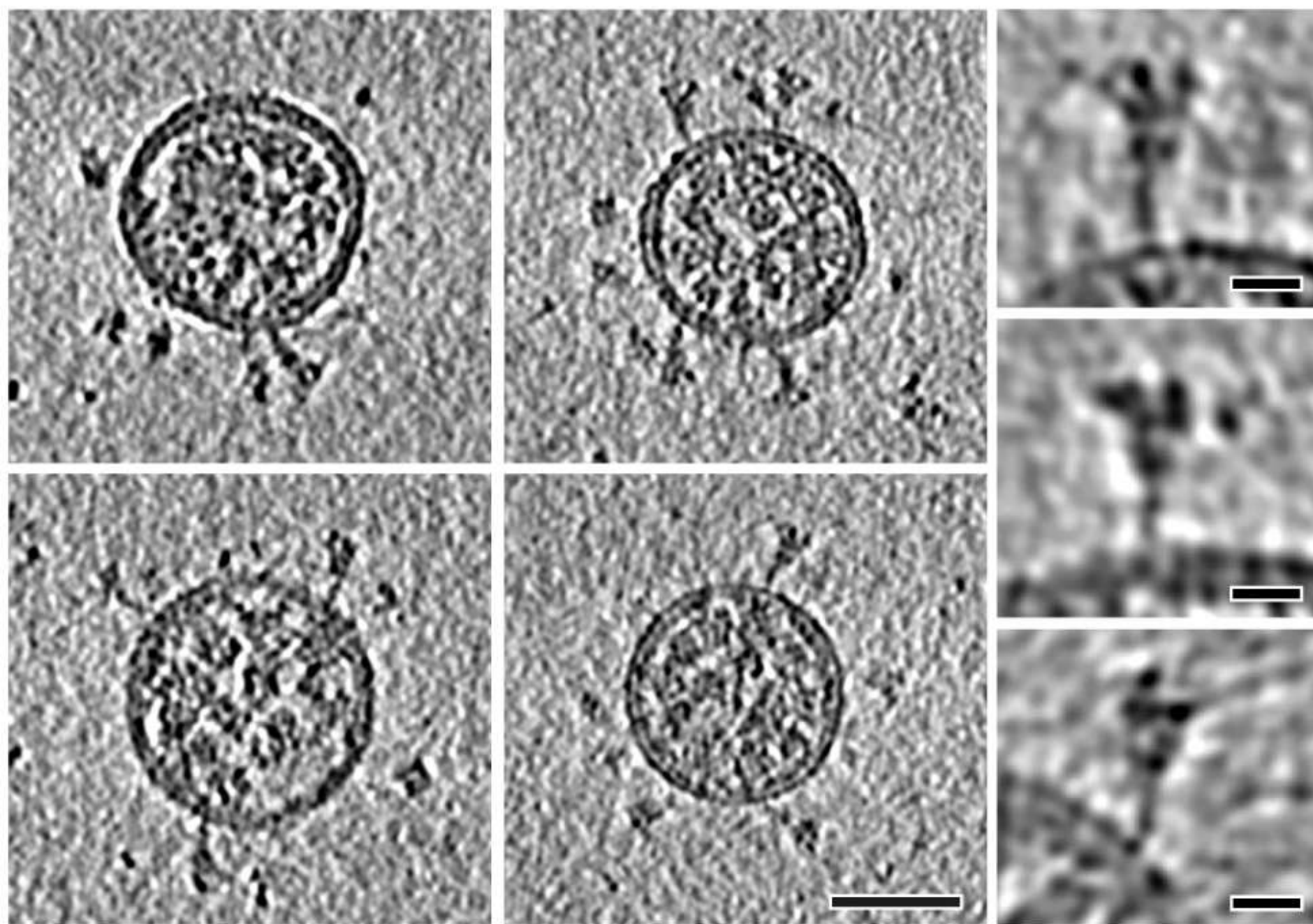


From Youtube, Phospho Biomedical Animation

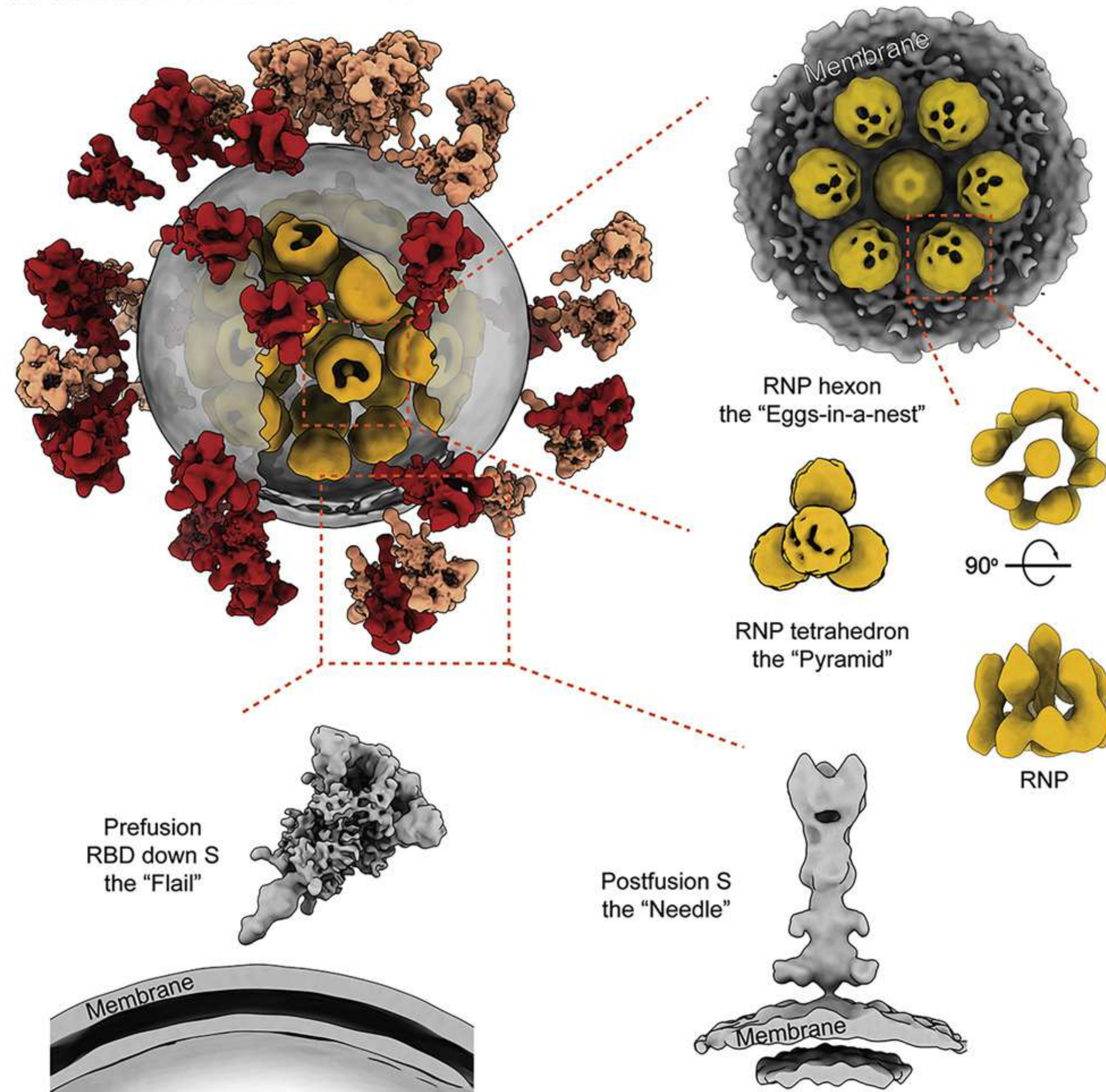


Humoral immune response against SARS-CoV-2



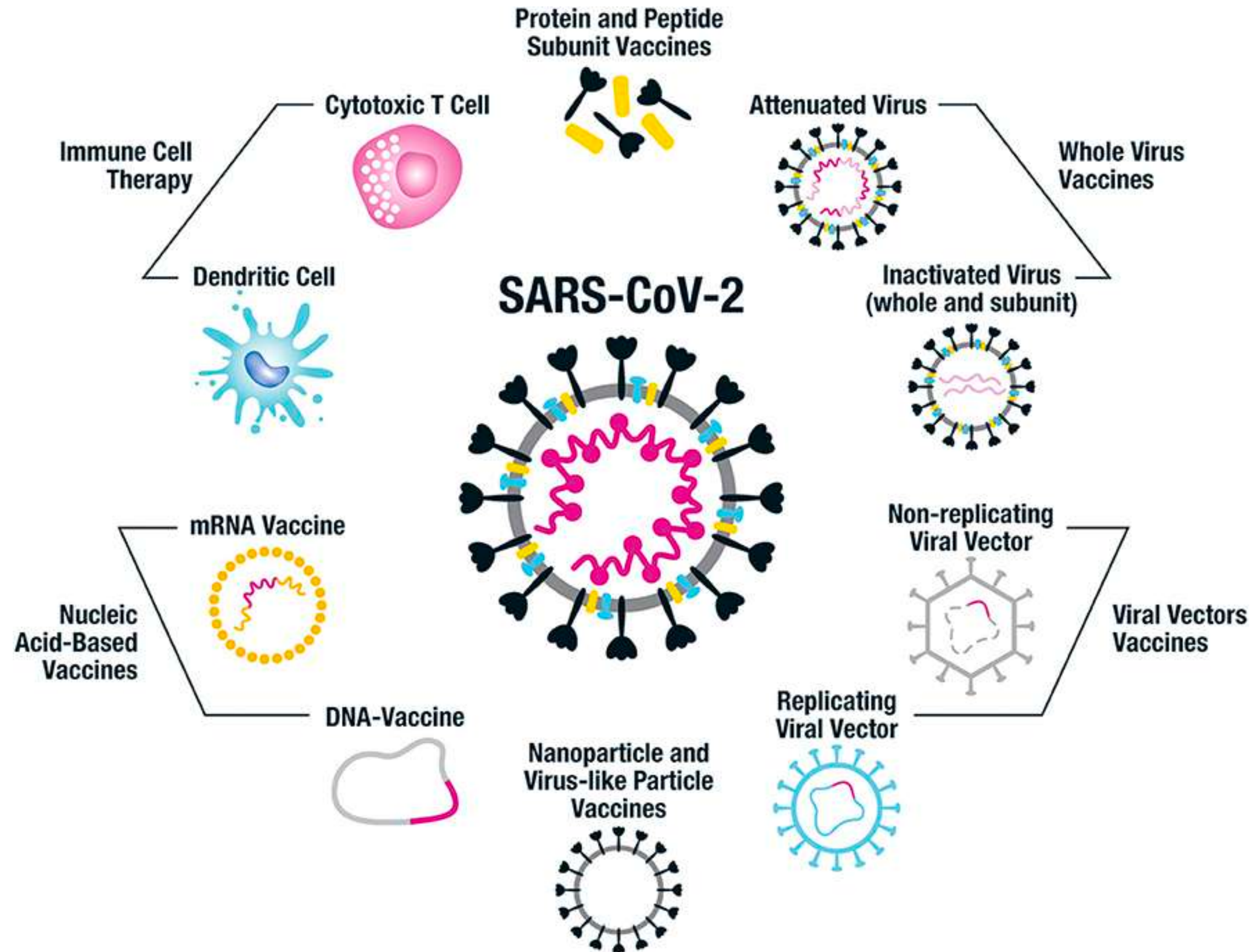


the authentic SARS-CoV-2 virus



李兰娟/李赛团队

Vaccine technologies



Advances in COVID-19 mRNA vaccine development



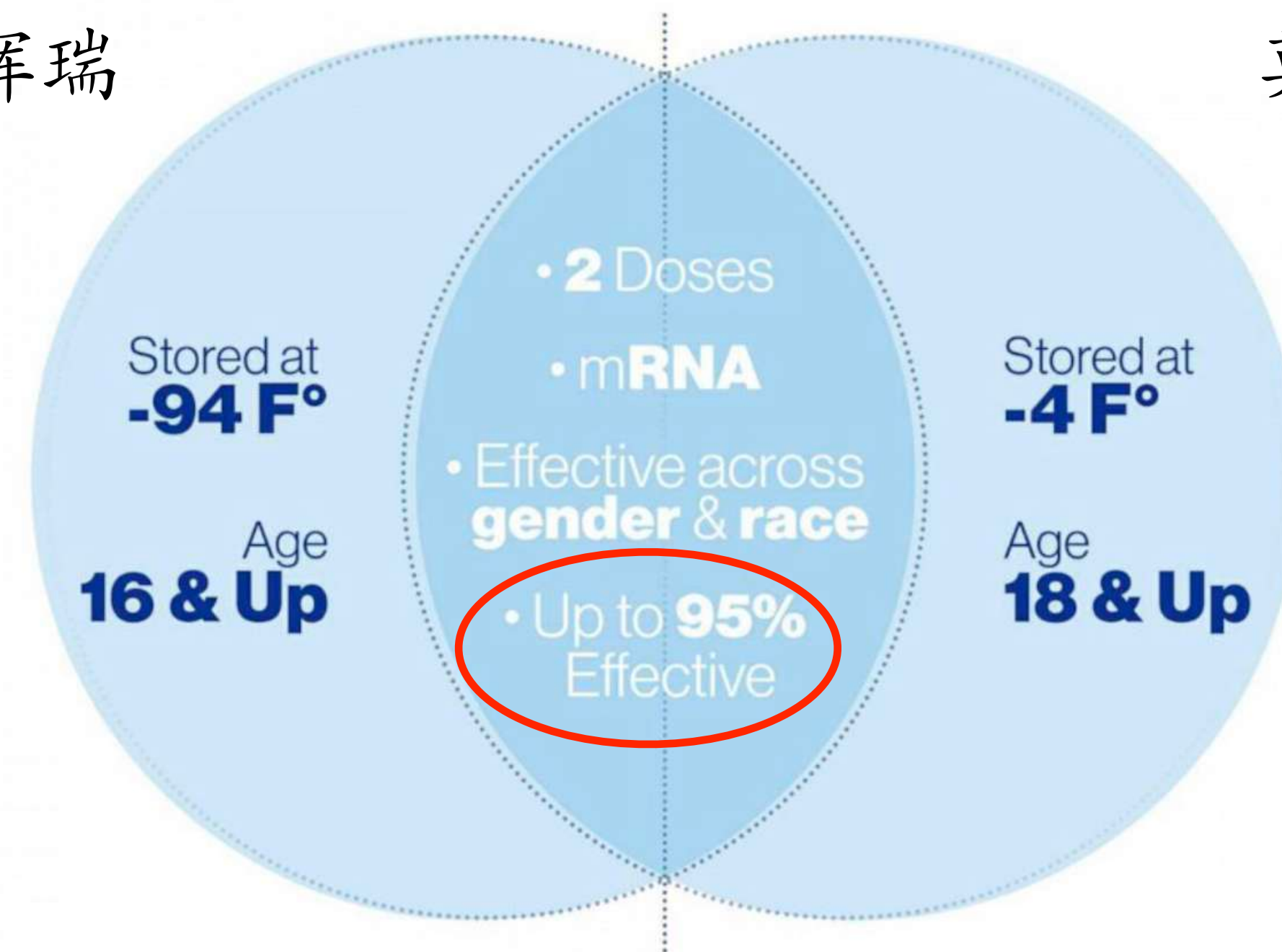
mRNA COVID-19 Vaccines

- teach cells to make a protein that prompts an immune response

PFIZER vs. MODERNA

辉瑞

莫德纳

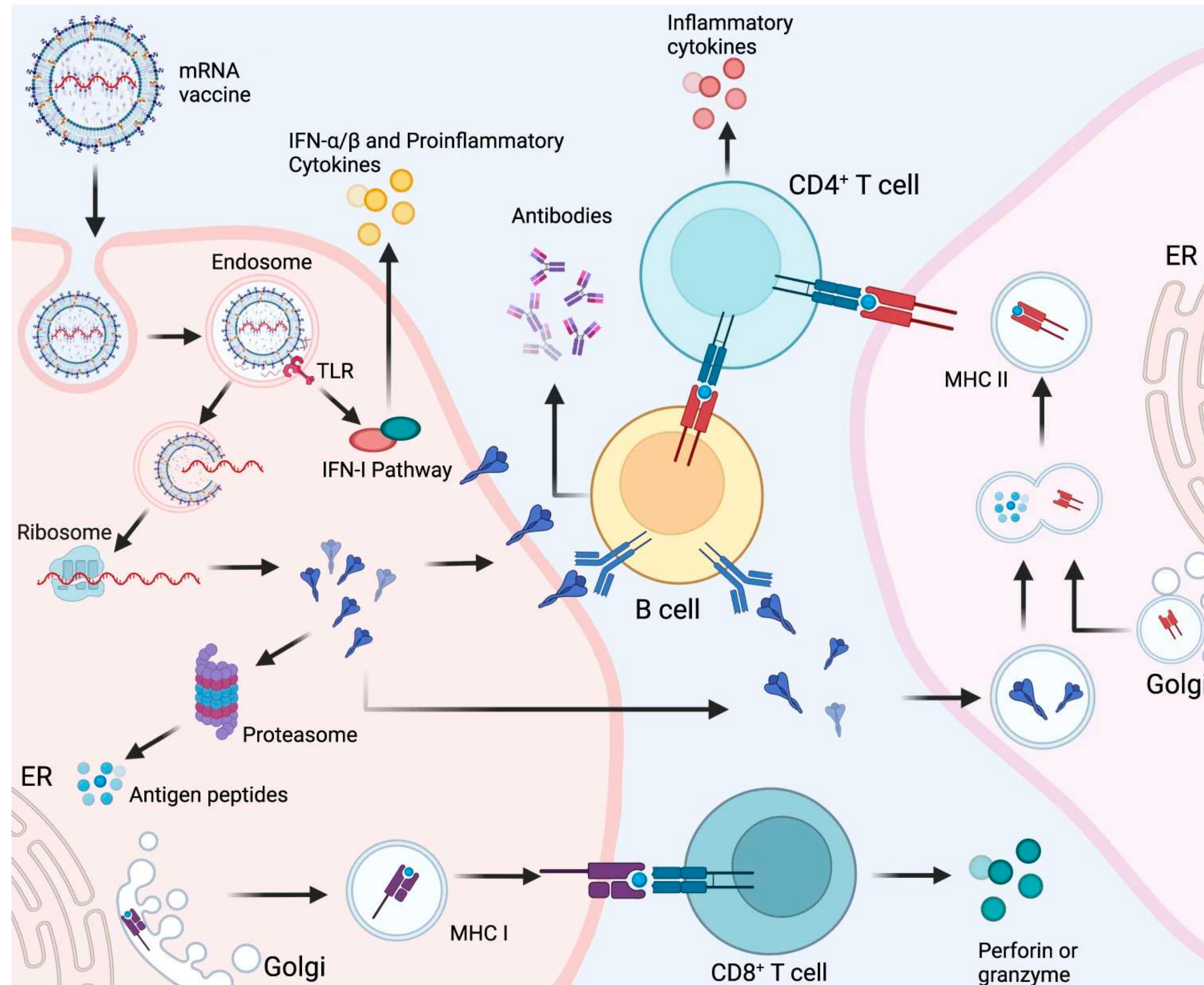


SOURCE: FDA

abc NEWS

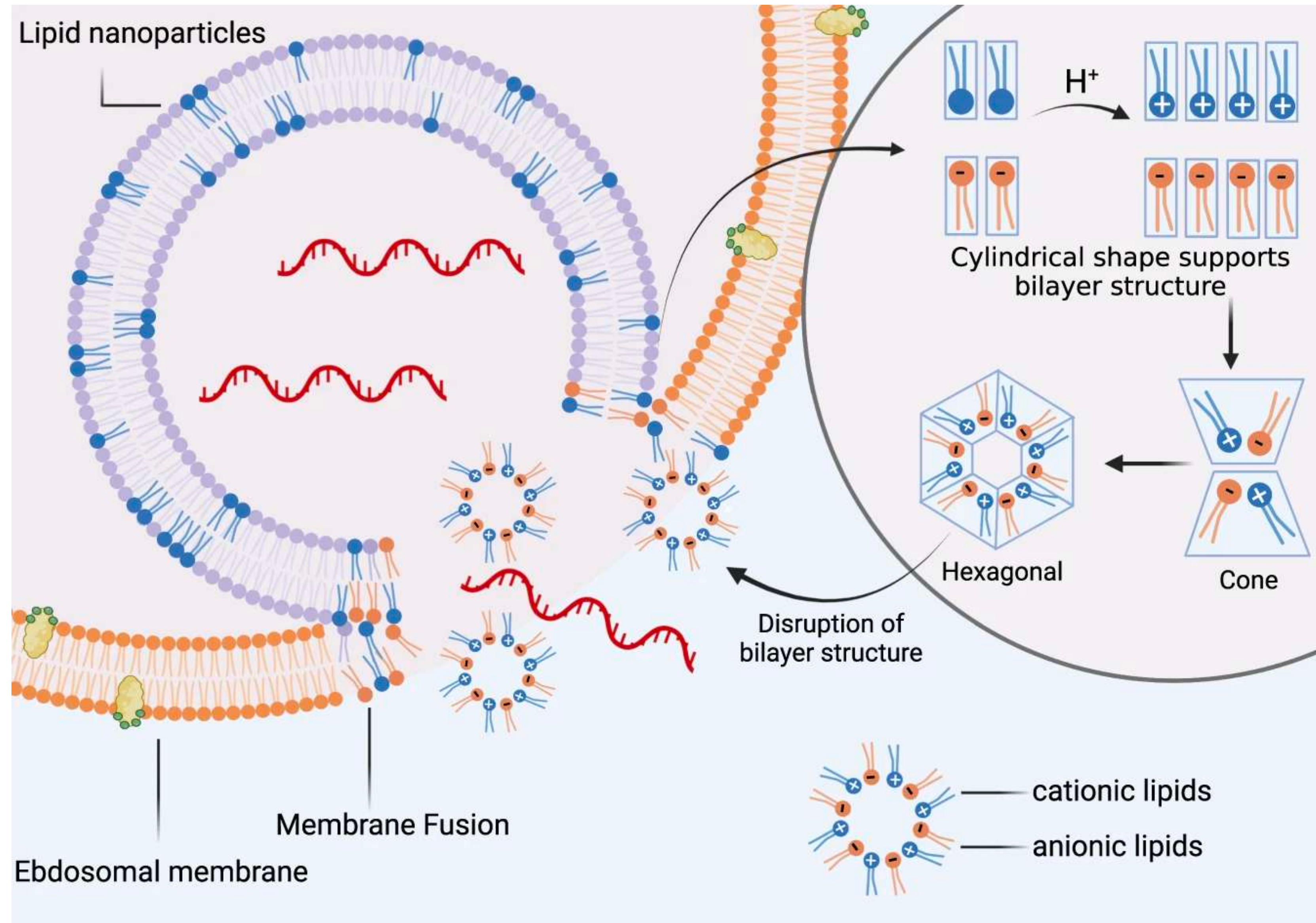


Cellular and humoral immune responses induced by messenger RNA (mRNA) vaccine

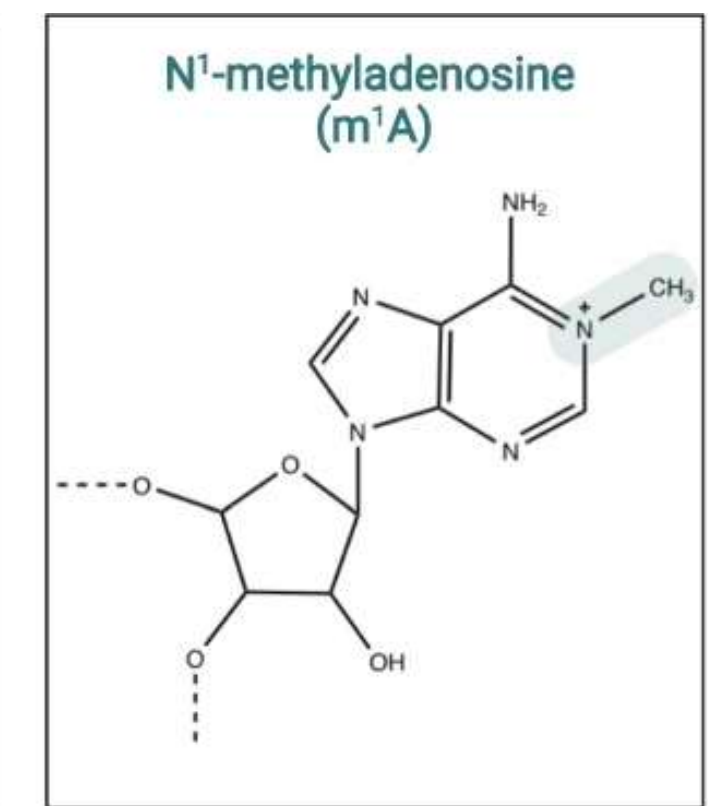
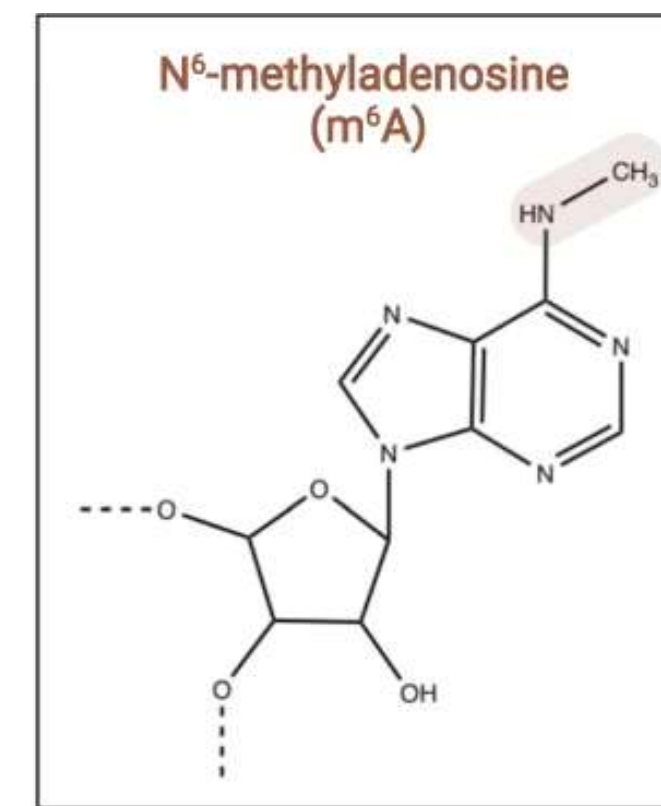
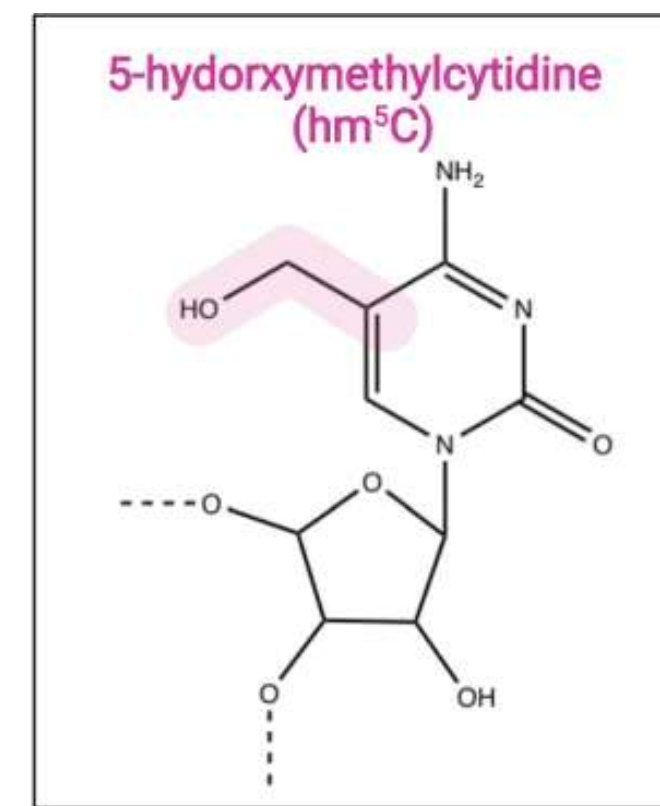
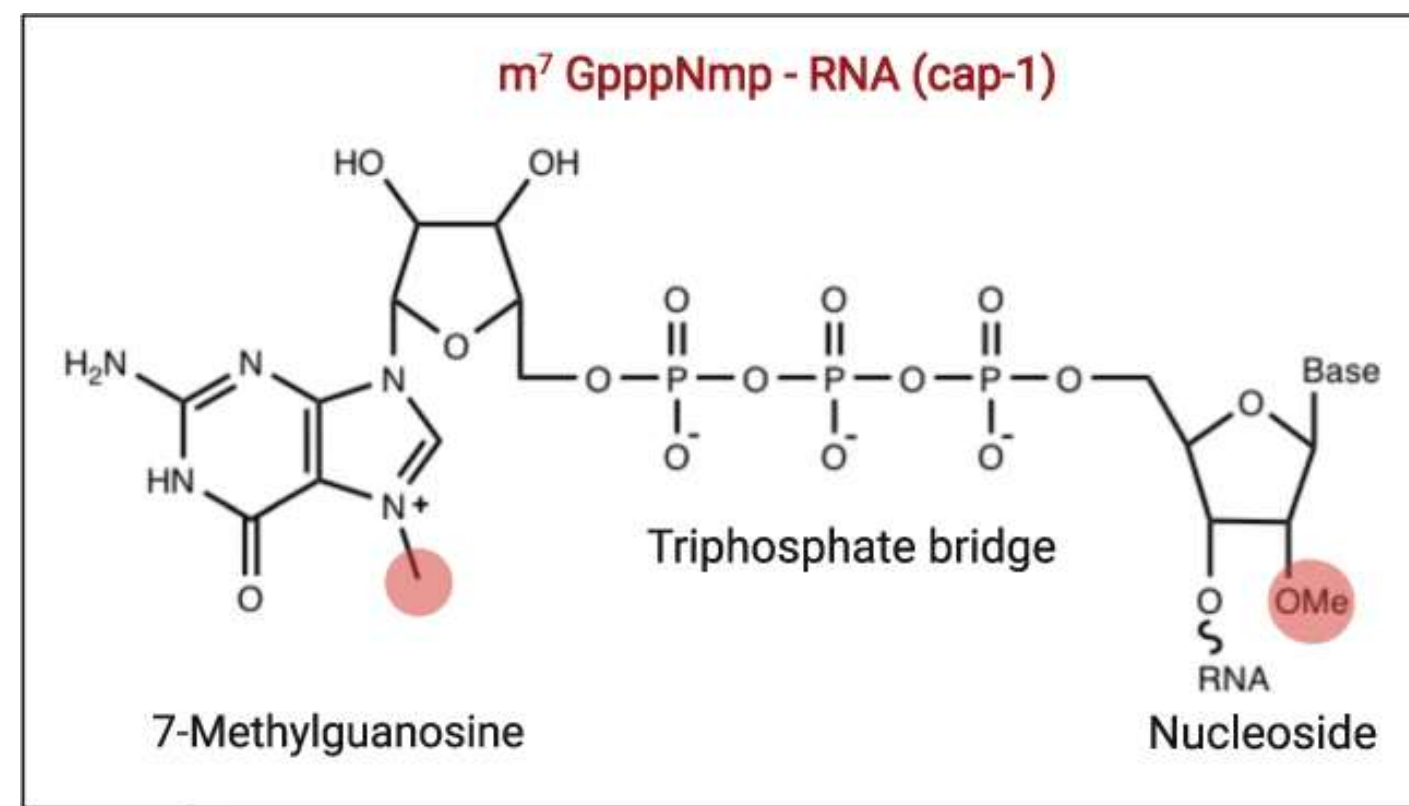


Cellular and humoral immune responses induced by messenger RNA (mRNA) vaccine

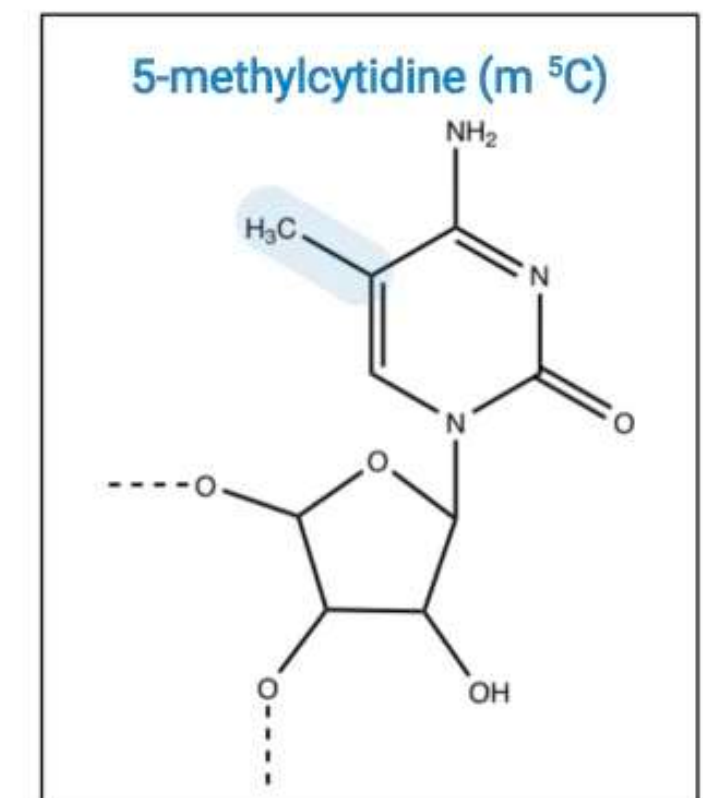
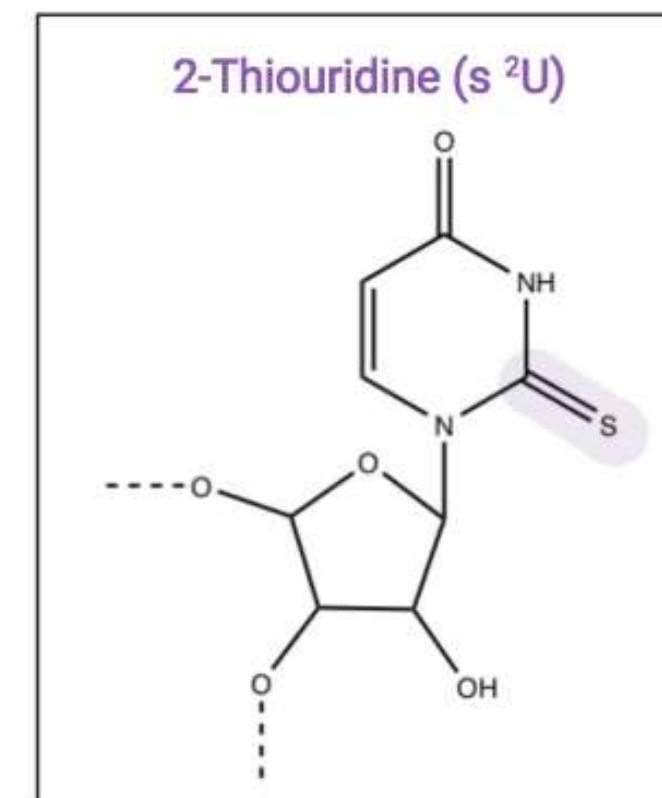
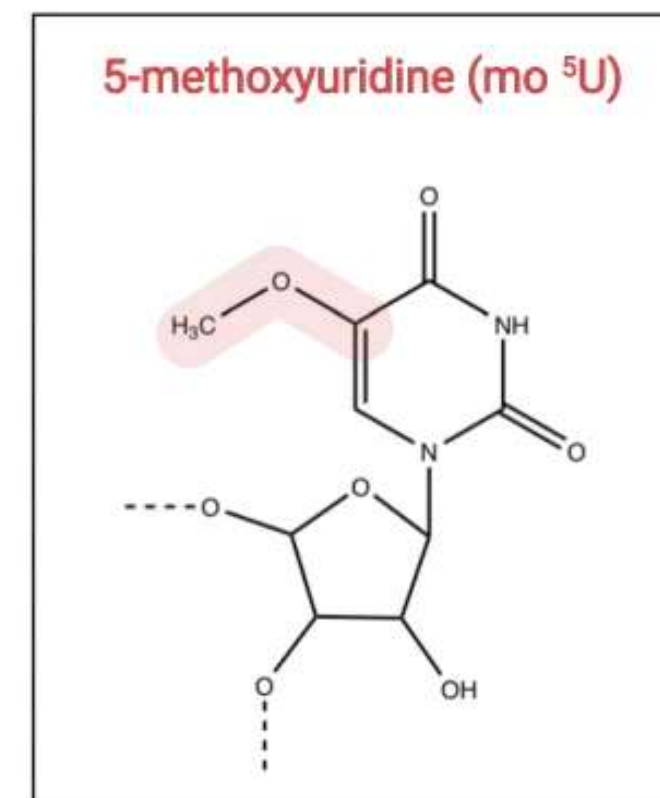
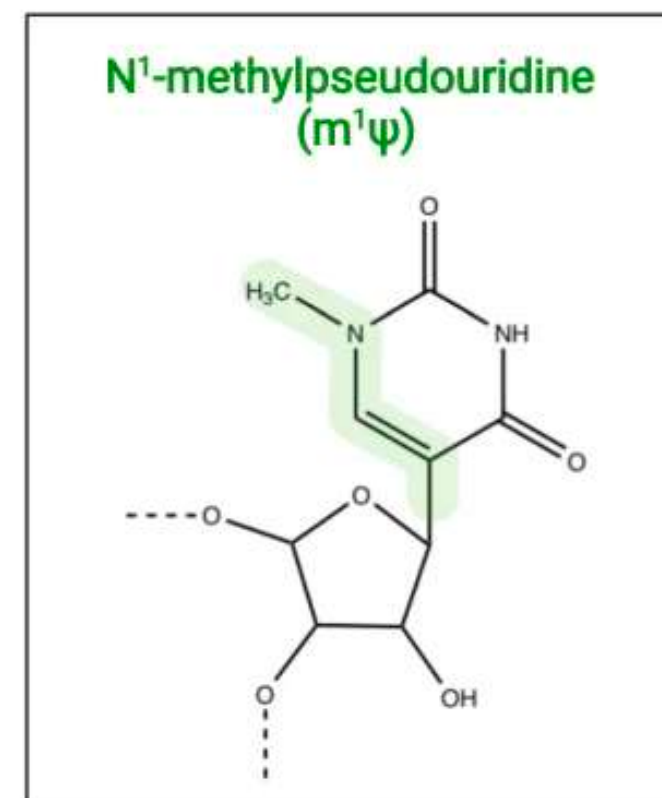
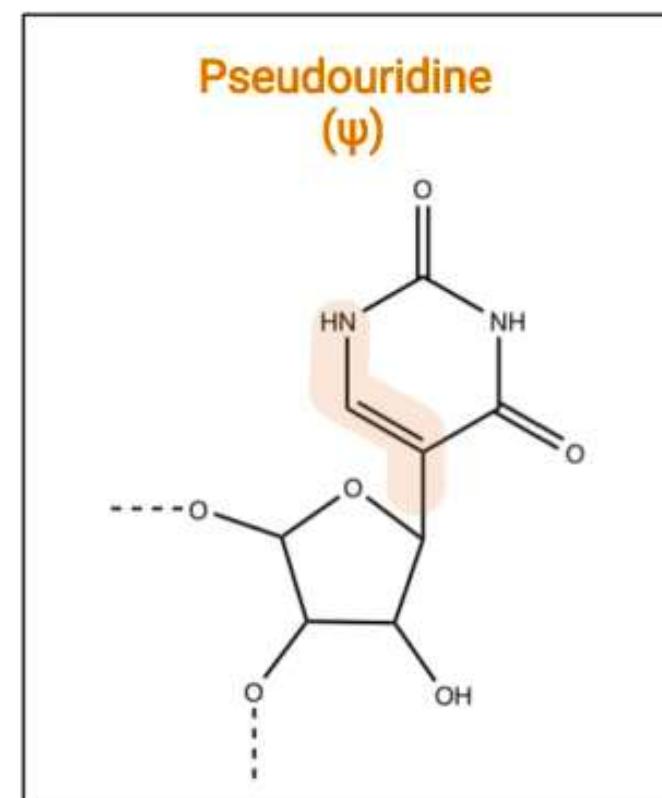
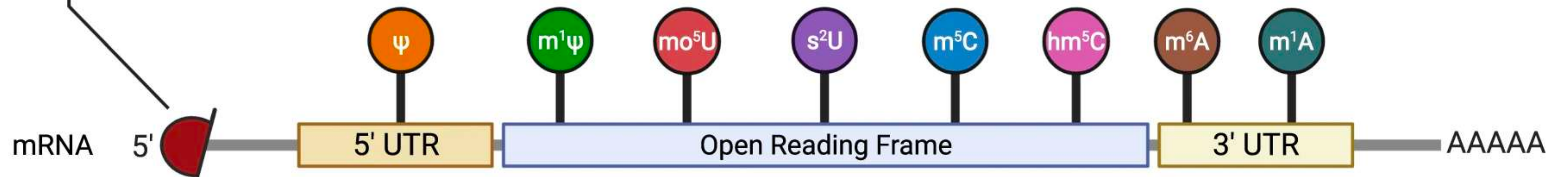
技术亮点1

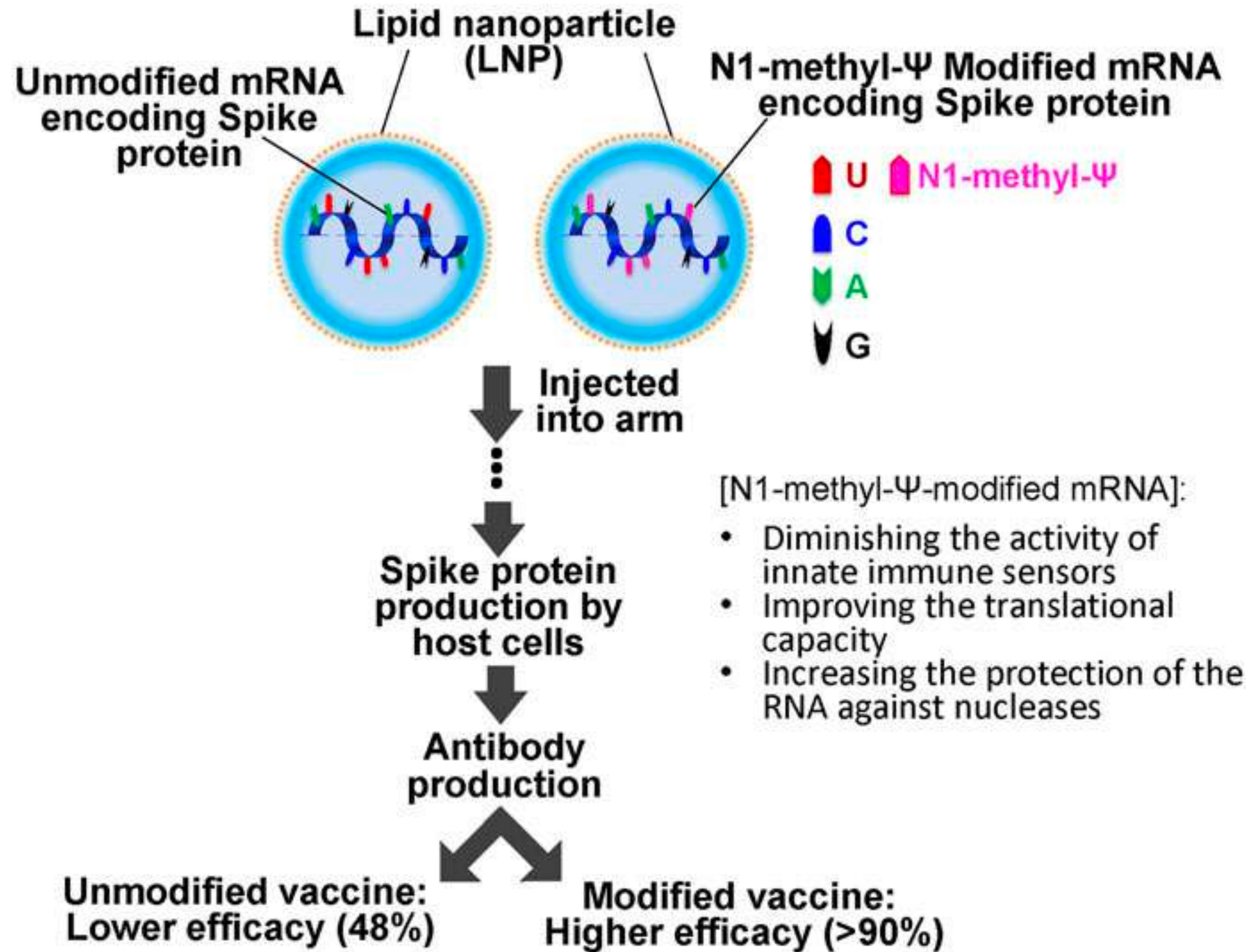
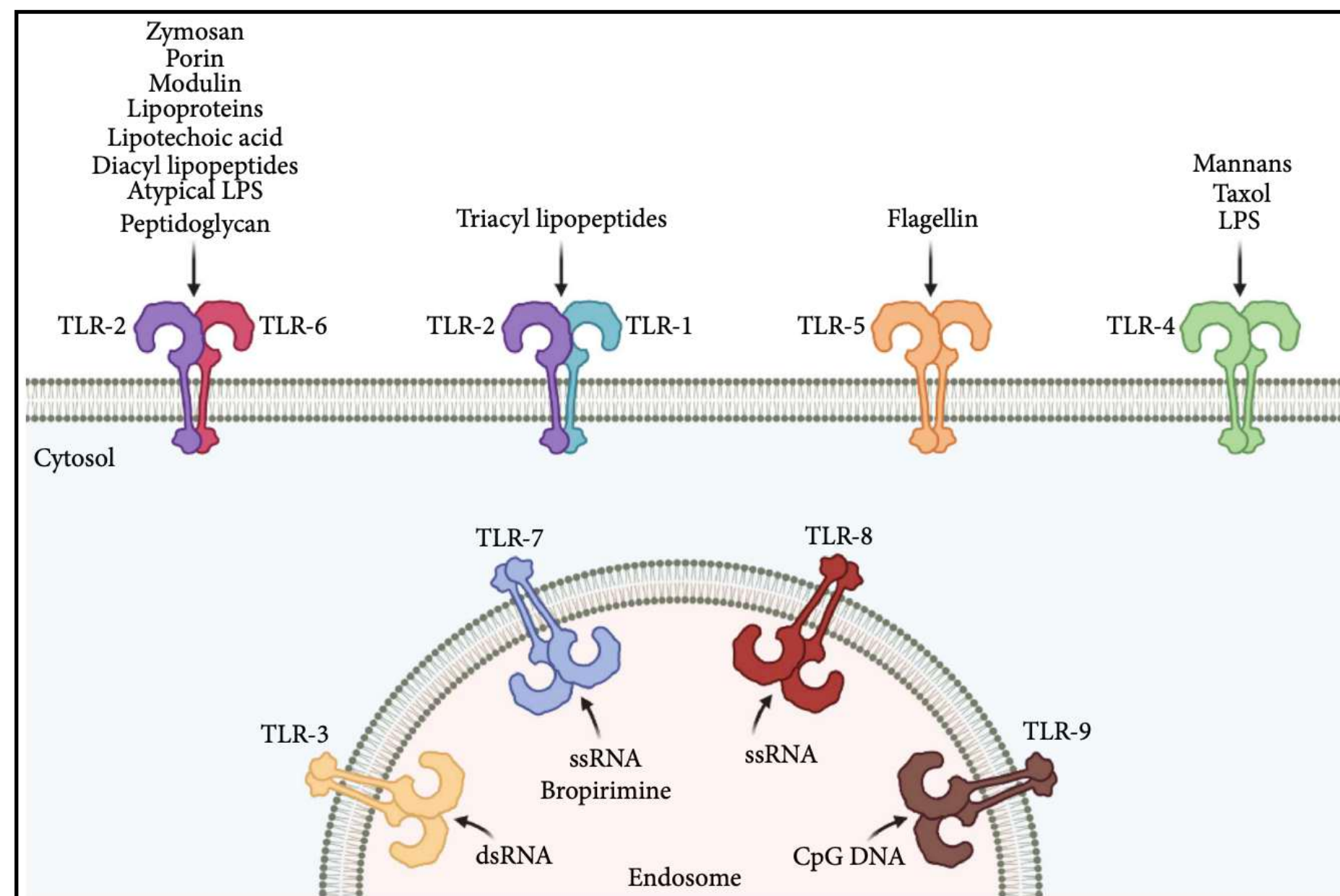


Structure of mRNA and nucleotide modifications

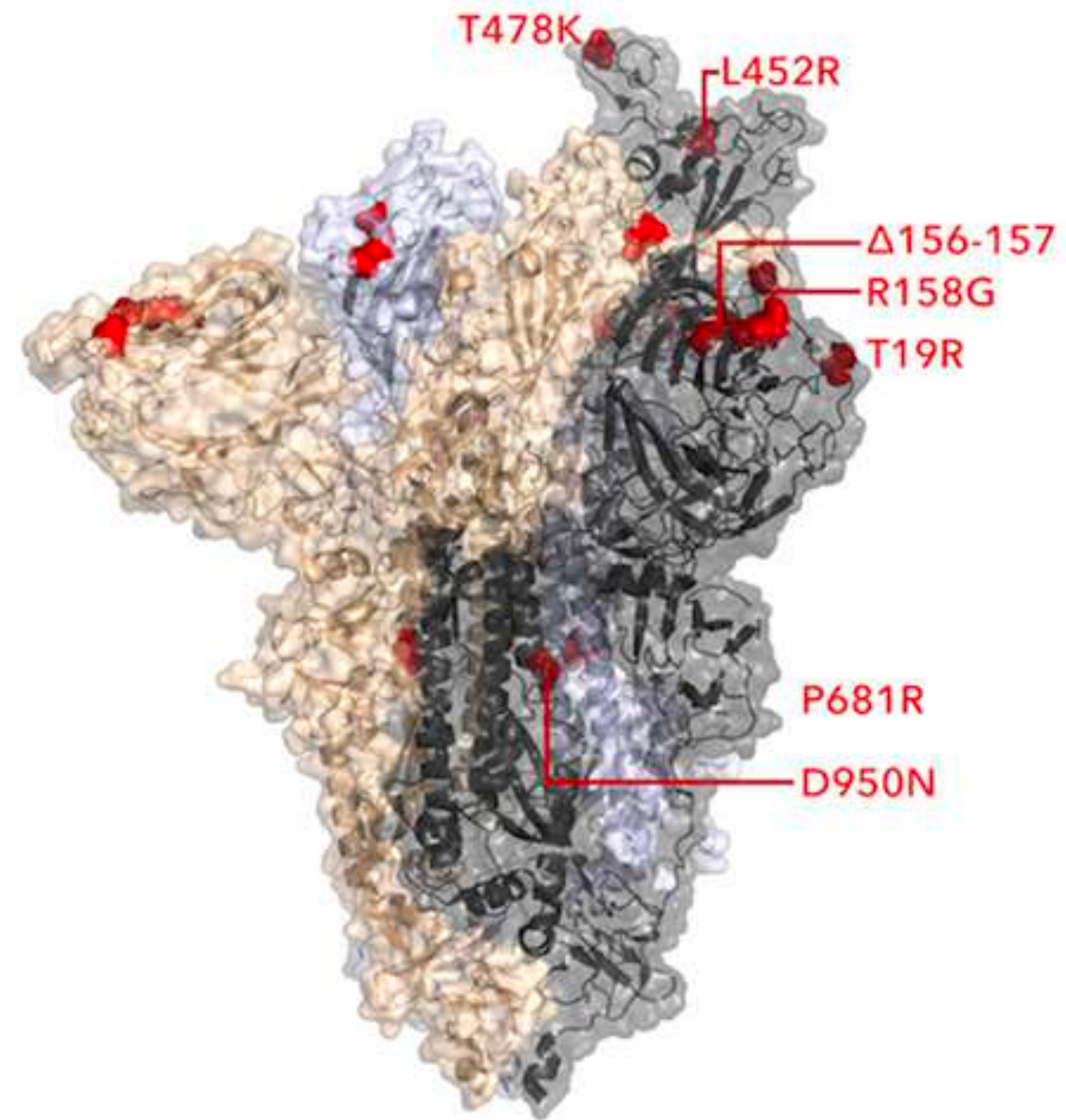


技术亮点2



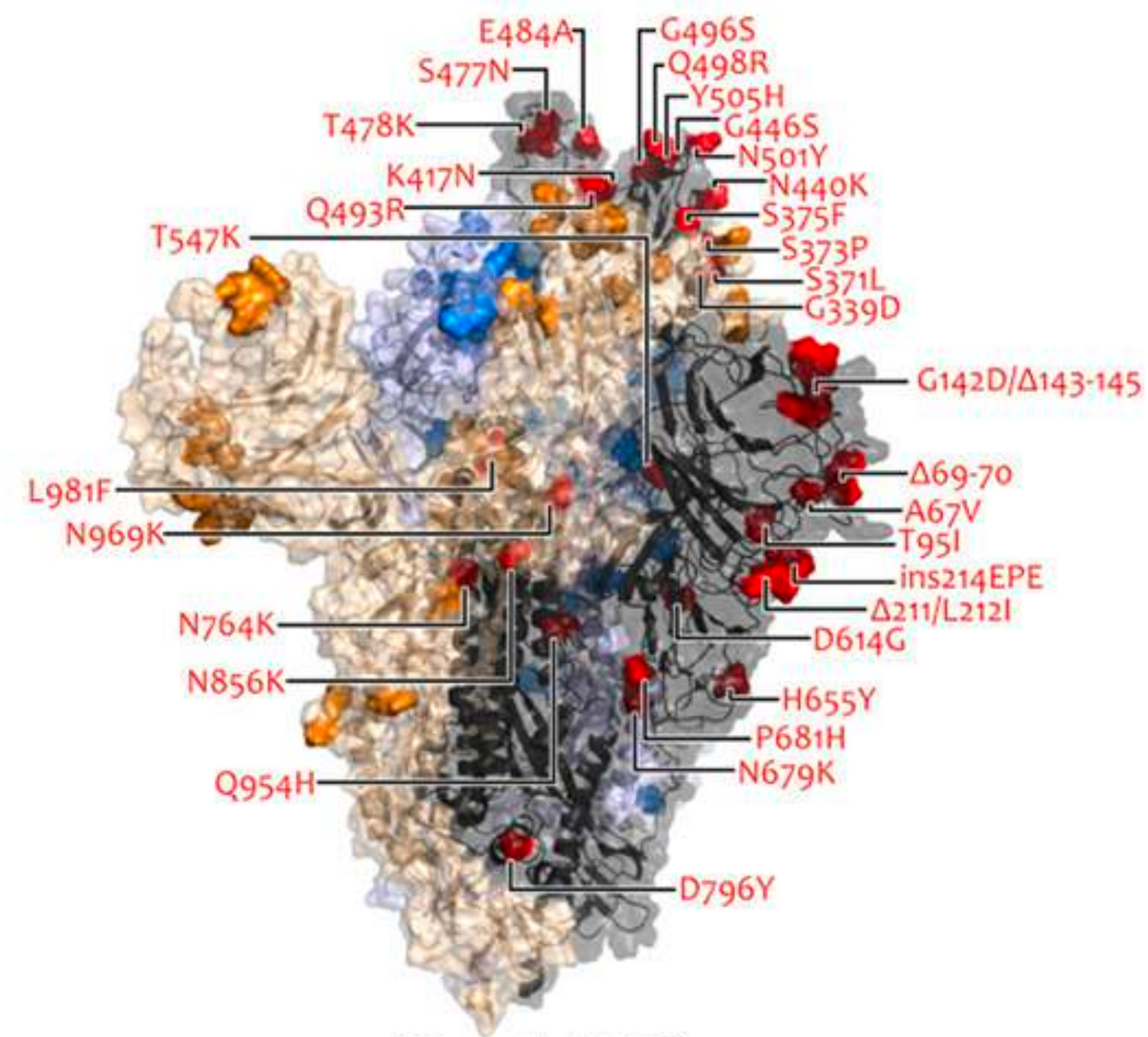


(A) Delta



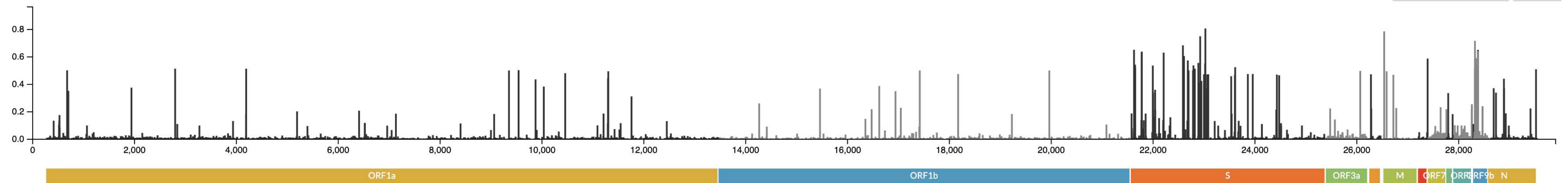
(B.1.617.2)

(B) Omicron

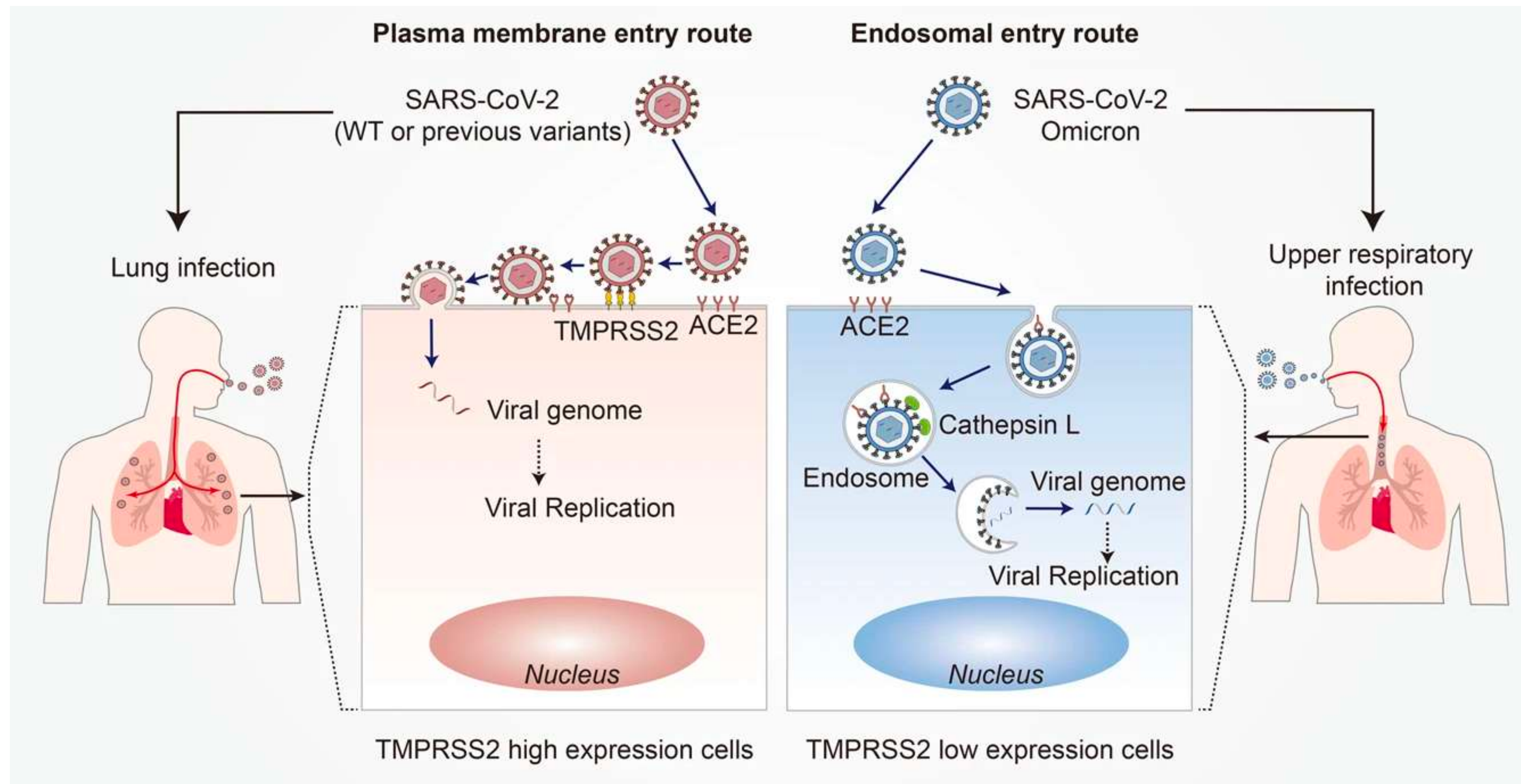


(B.1.1.529)

Diversity

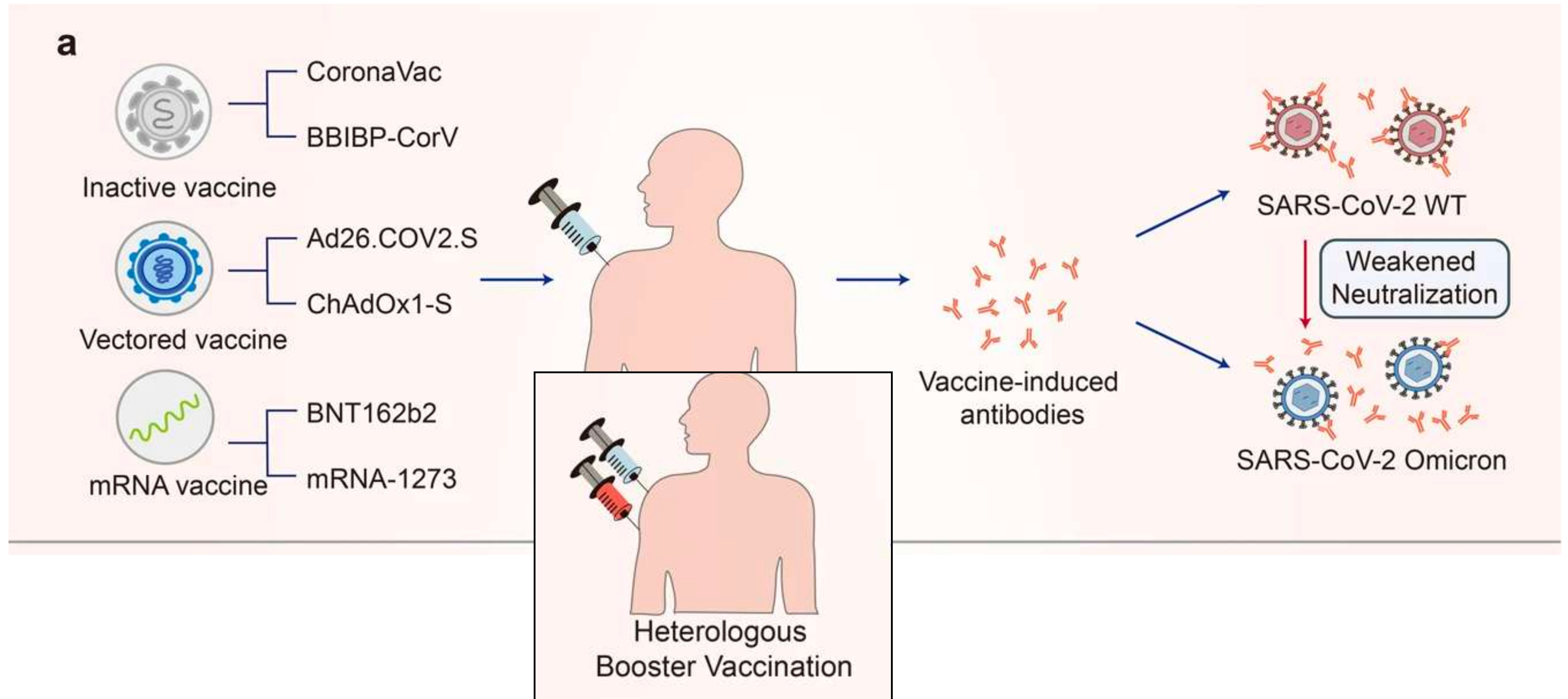


Mutations on the Omicron S protein non-RBD may alter the route of viral entry into host cells



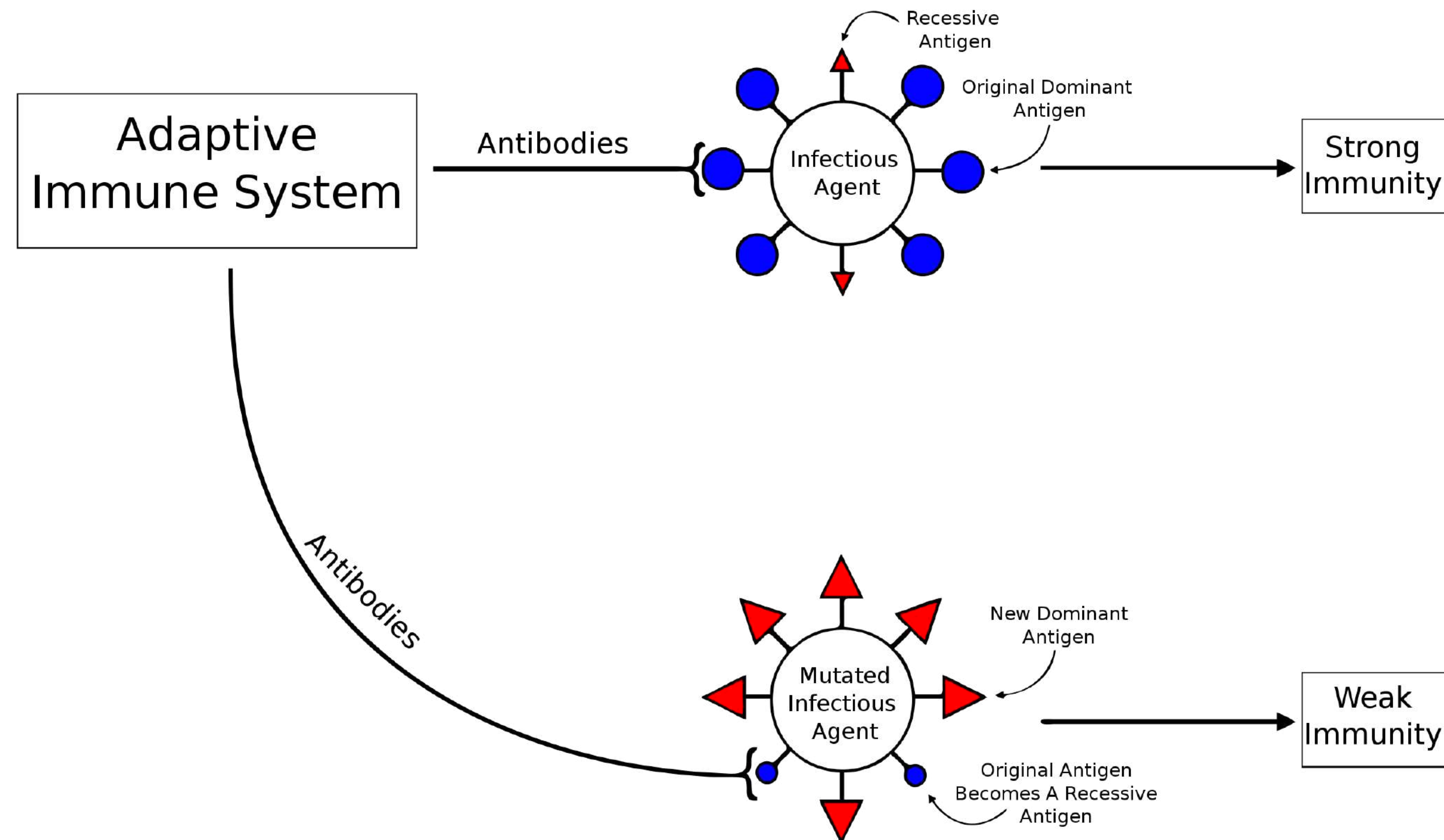
TMPRSS2: transmembrane serine protease

Vaccine-induced immunity against SARS-CoV-2 Omicron



抗原原罪

当身体首次遭遇感染时，他会制造对付该感染主要抗原的有效抗体，并消除感染。当在遭遇到相同的感染，但病原体经演化产生新的主要抗原，最初的抗原变得较为次要时，免疫系统仍只制造对付原先“过时的次要抗原”的抗体，而不会产生对付新的主要抗原的新抗体。这会导致产生无效的抗体与随之的虚弱免疫力。



抗原原罪

1918年西班牙流感：T细胞抗原原罪

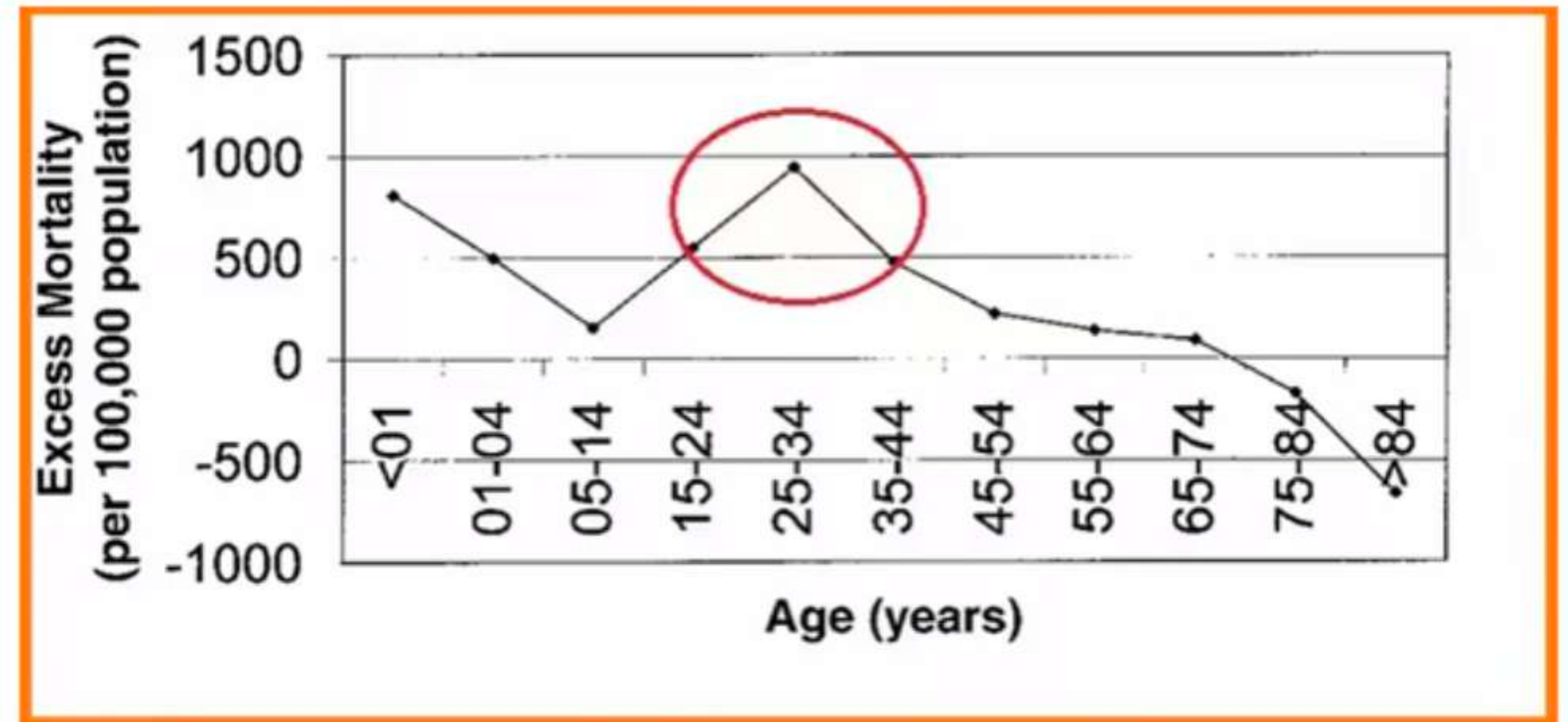
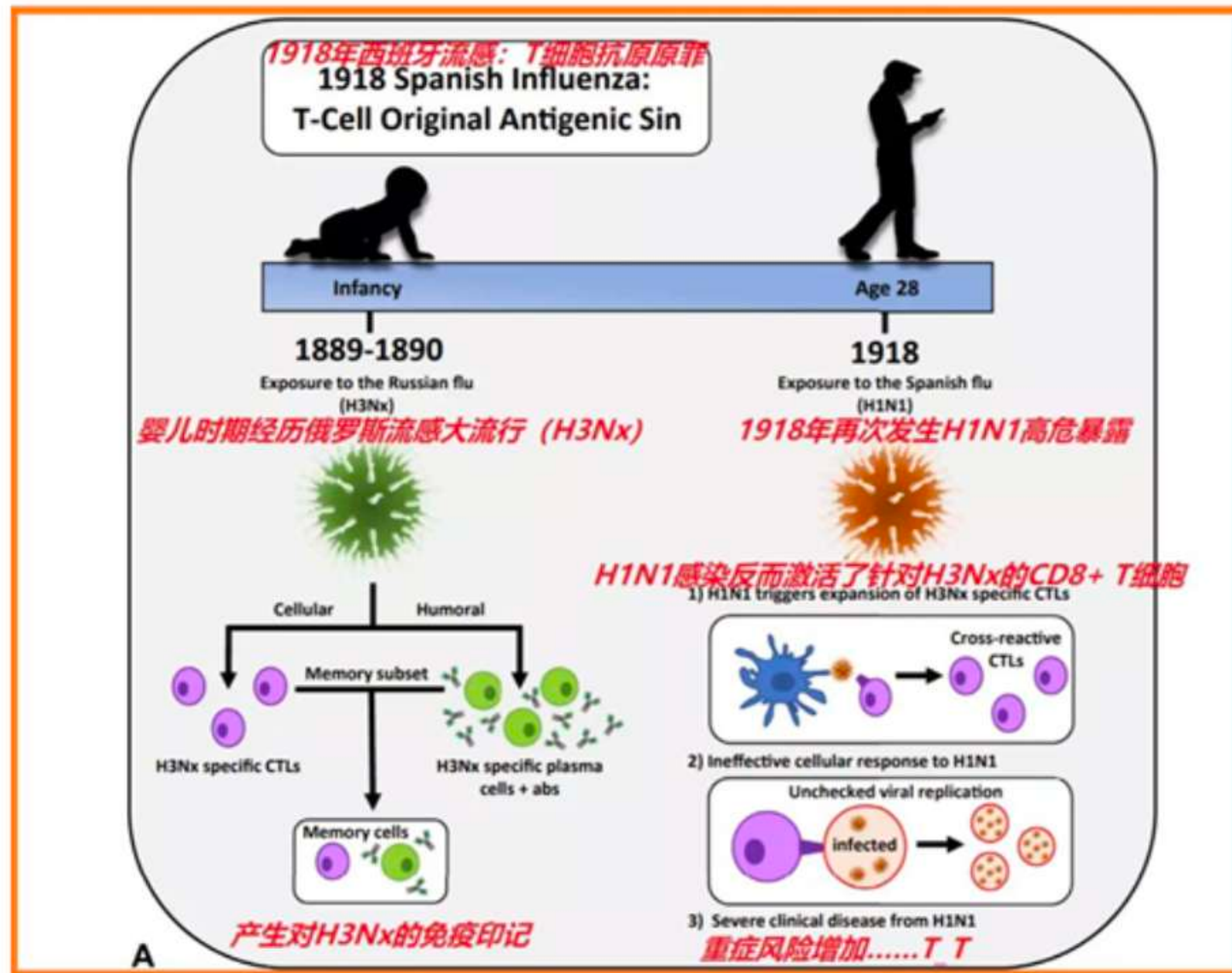
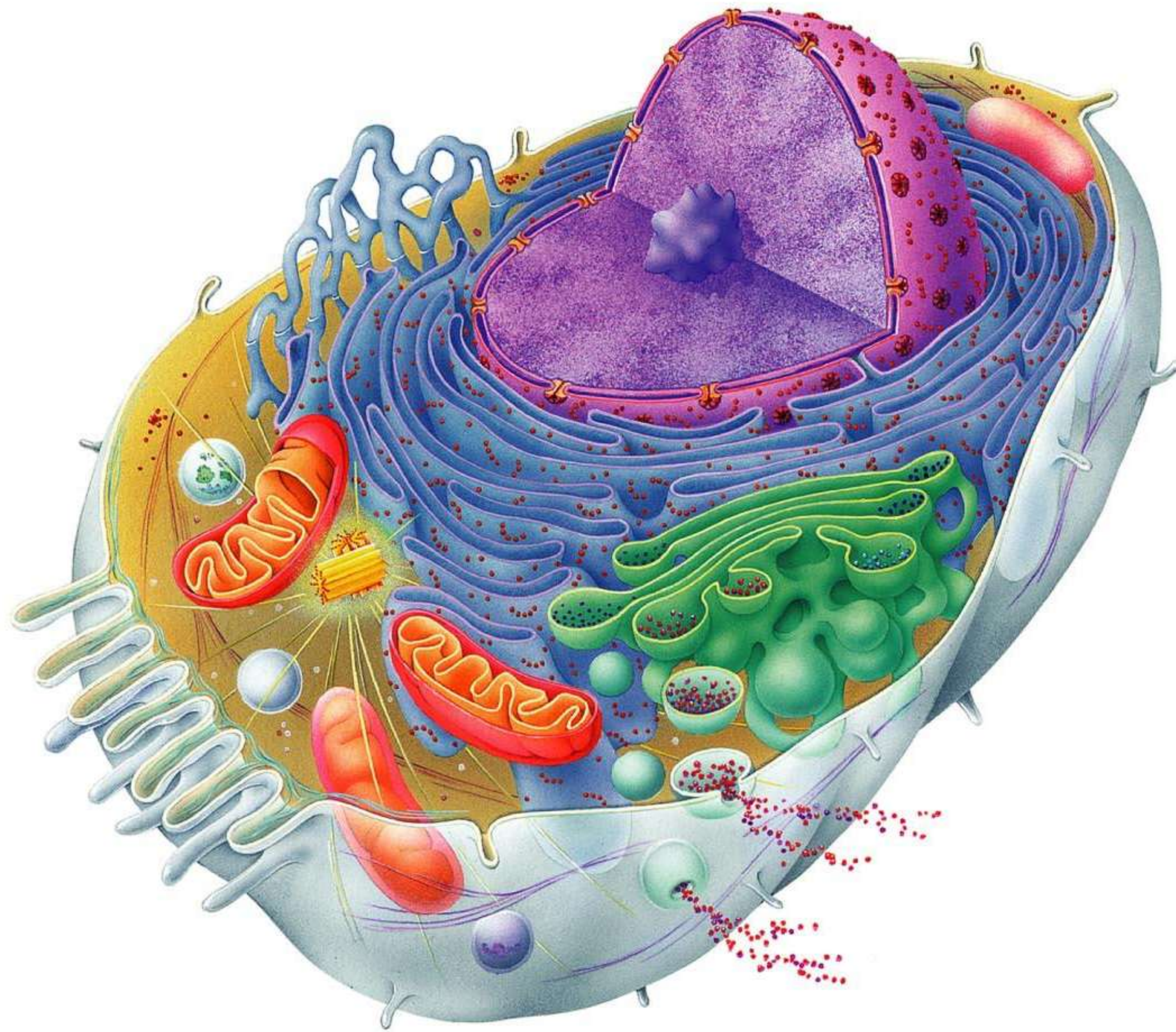


表 12-1 生物技术发展的大事件

1822—1884 年	Mendel 创立了经典的遗传学法则，被誉为经典遗传学之父。
1822—1895 年	Pasteur 创立了微生物学，在微生物发酵研究领域做出了巨大的贡献。
1929—1943 年	Alexander Fleming 发明青霉素，最终导致大规模工业生产青霉素。
1944 年	Avery 等的肺炎球菌实验，证明蛋白质不是遗传物质，DNA 是遗传物质。
1953 年	Watson、Crick 发现 DNA 双螺旋结构。
1960—1970 年	超速离心、层析技术、电泳技术、光谱技术、色谱技术、放射性同位素标记技术等日趋成熟。
1970 年	核酸限制性内切酶(分子手术刀) 和连接酶相继被发现。
1973 年	Cohn 和 Boyer 等完成了 DNA 体外重组，一举打开基因工程学大门。
1976 年	Swanson 与 Cohn 合作，全球第一家生物技术公司——Genetech 公司问世。两年后该公司首次用基因工程技术在大肠杆菌中表达和生产胰岛素。
1981 年	第一个单克隆抗体诊断试剂盒在美国被批准使用。
1988 年	美国 Kary Mullis 发明 PCR 技术。
1997 年	英国科学家 Wilmut 等人完成了首例哺乳动物——绵羊“多莉”的克隆。生物芯片问世。
1999 年 12 月	人类基因组计划获得重要进展，科学家宣布，人类第 22 号染色体（人类 23 对染色体中最小的染色体）所含的 3.34×10^7 个碱基序列的测定已经全部完成，这是人类完成的第一个人类自身染色体的全序列测定。
2000 年 6 月 26 日	在多方参与和协作下，人类基因组工作框架图完成，标志着功能基因组时代的到来。
2001 年 2 月	人类基因组框架图数据结果正式发表，人类 23 对染色体上的基因数为 3 万至 3.5 万。
2002 年 4 月	水稻基因组框架图数据结果正式发表，中国科学家在该项研究中贡献突出。



How to read the information on DNA?

DNA技术

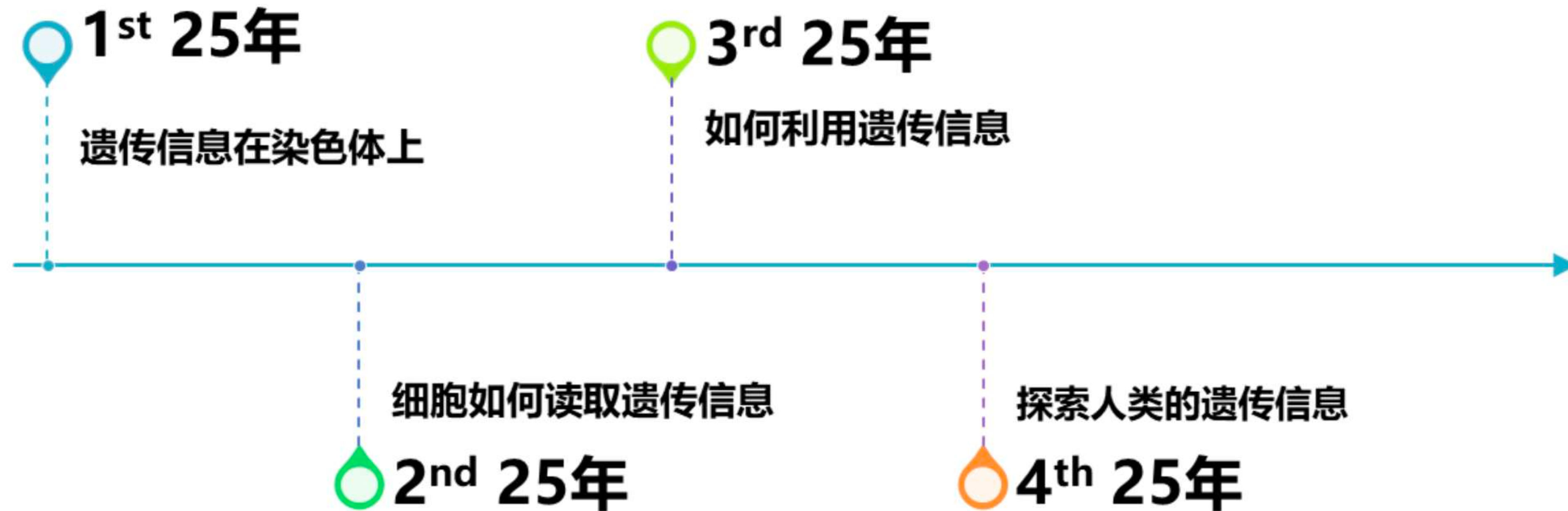


DNA技术

- 基于分子层面的技术
 - 生物信息学技术
- 包括分子和细胞层面的技术
 - 基因工程

生物信息学

20世纪遗传信息的研究



- 分解
- 分析
- 重组
- 创造

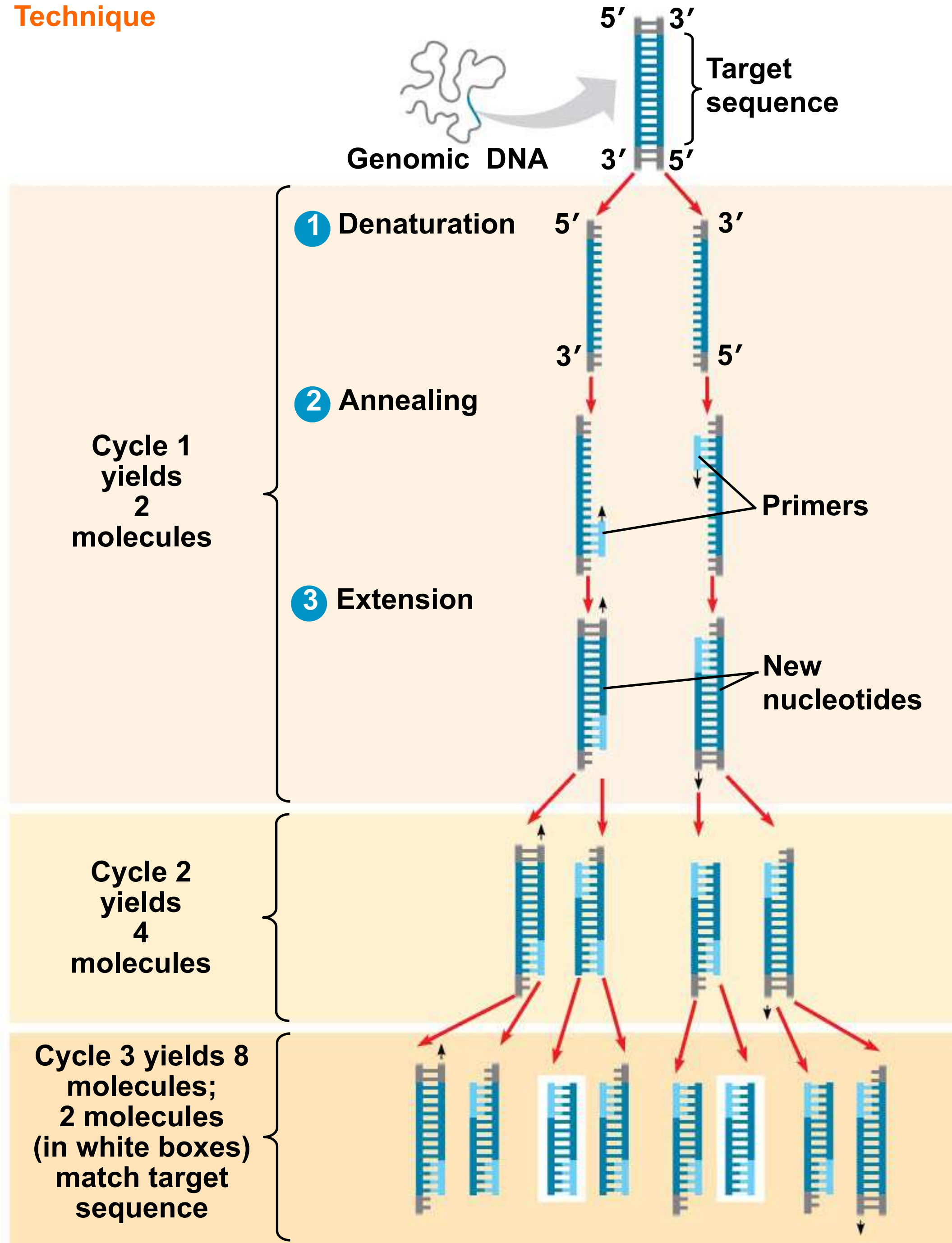
PCR技术

聚合酶链式反应 polymerase chain reaction

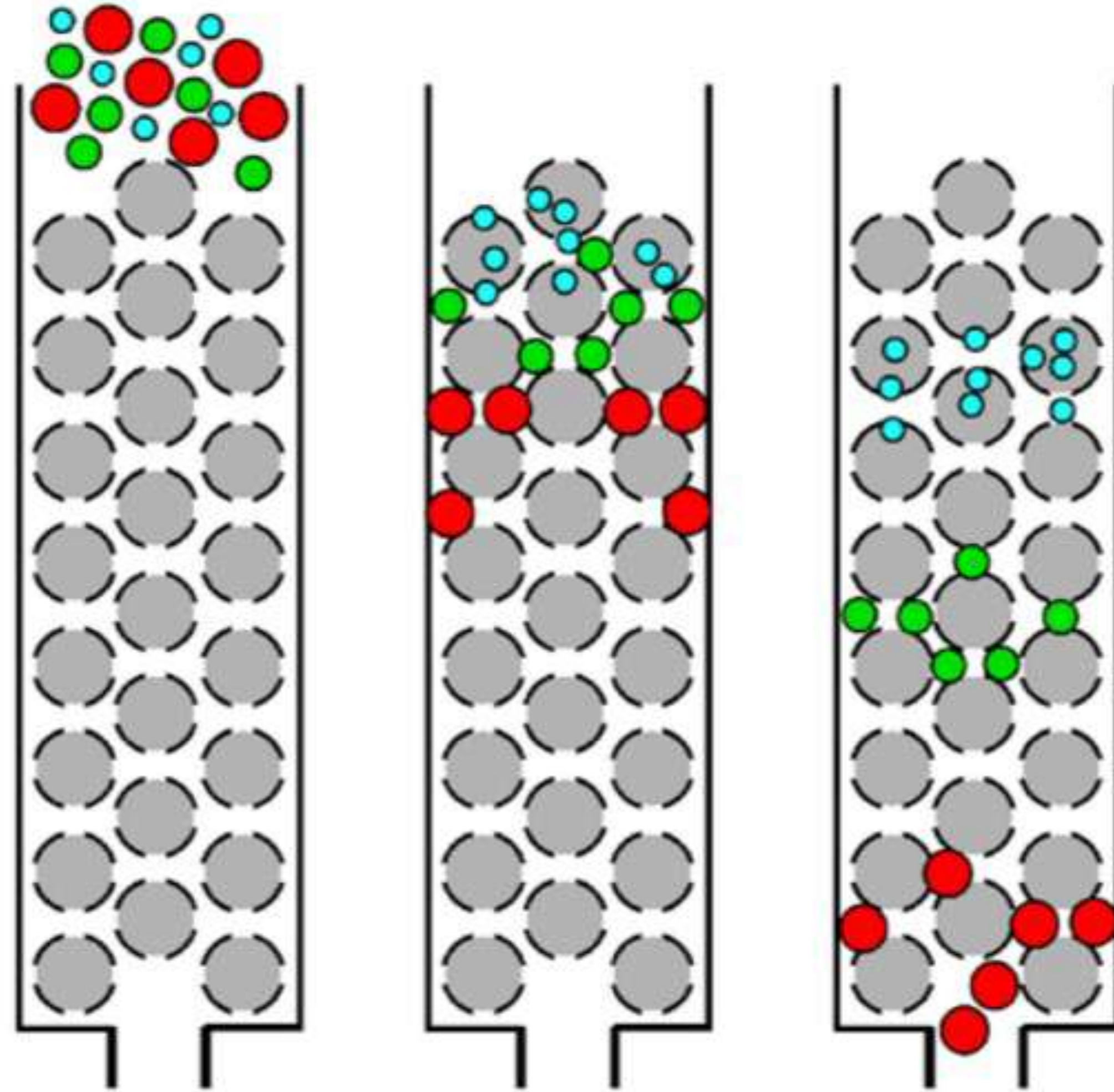
- 体外扩增 DNA 片段——扩增目标基因
- 应用： 核酸检测



Kary Mullis
1993 Nobel prize



DNA分离技术



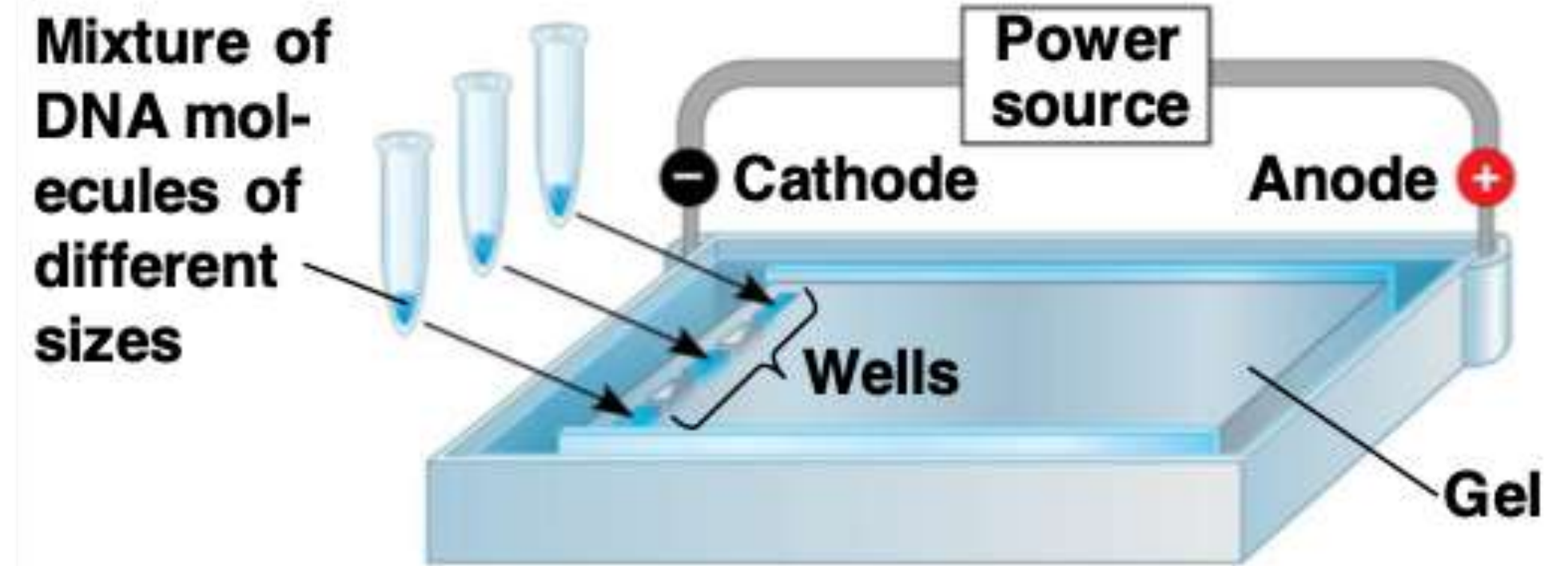
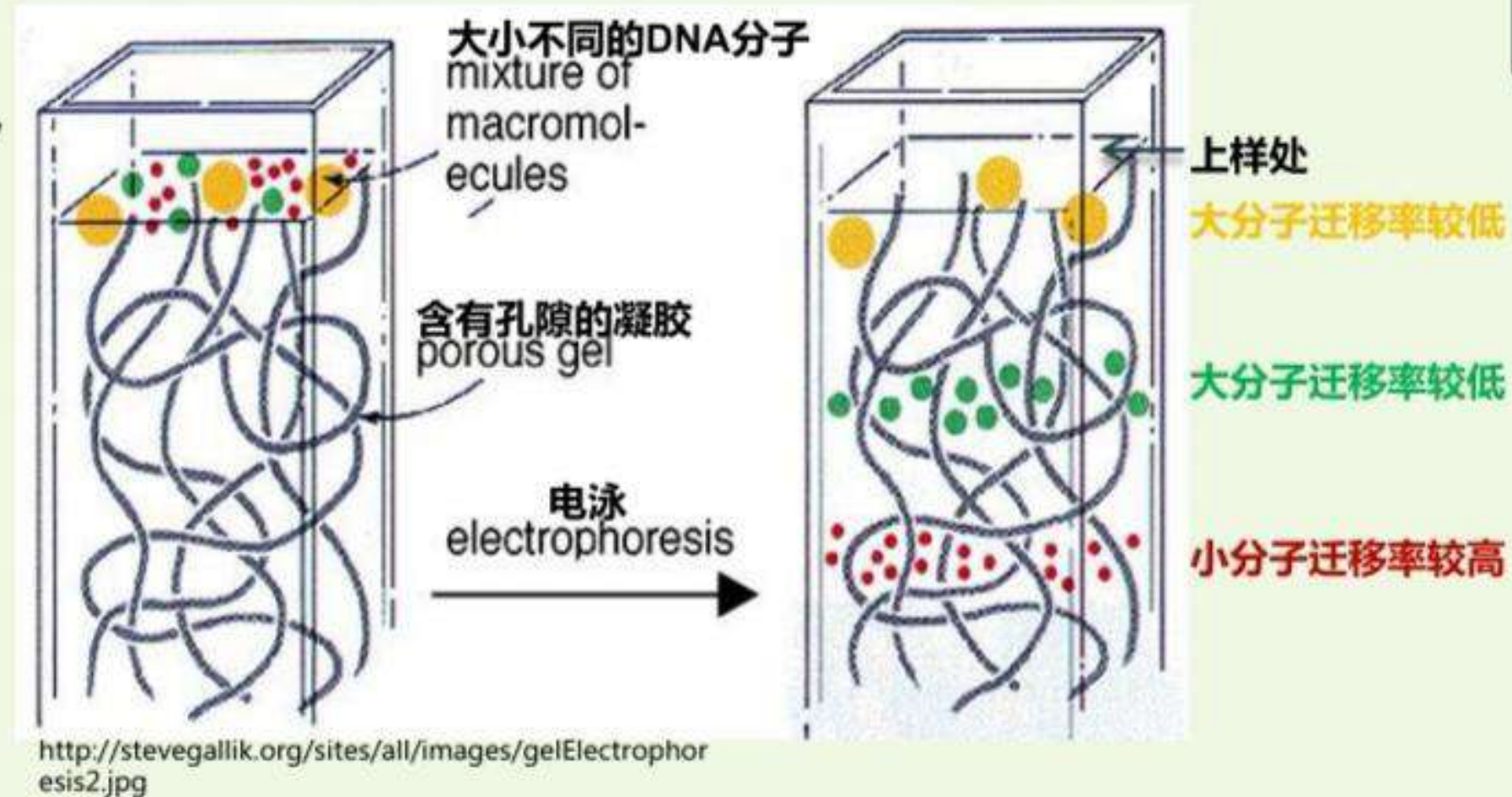
DNA分离技术

凝胶电泳的基本原理

特定时间内，
最小的分子：距离点样孔最远，
最大的分子：距点样孔最近。

不同大小的分子沿凝胶迁移距离不同，而被分离。

大小相同的分子聚集在凝胶上同一特定位置。



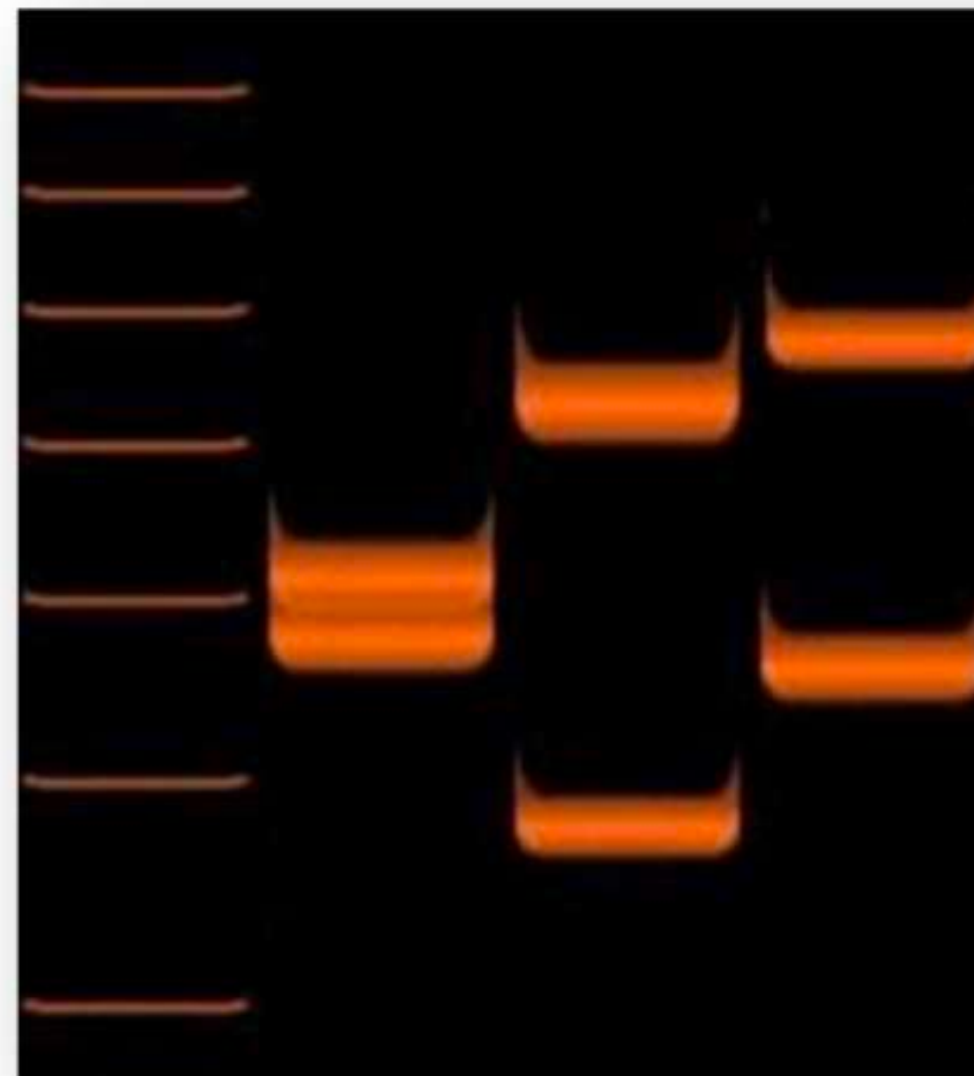
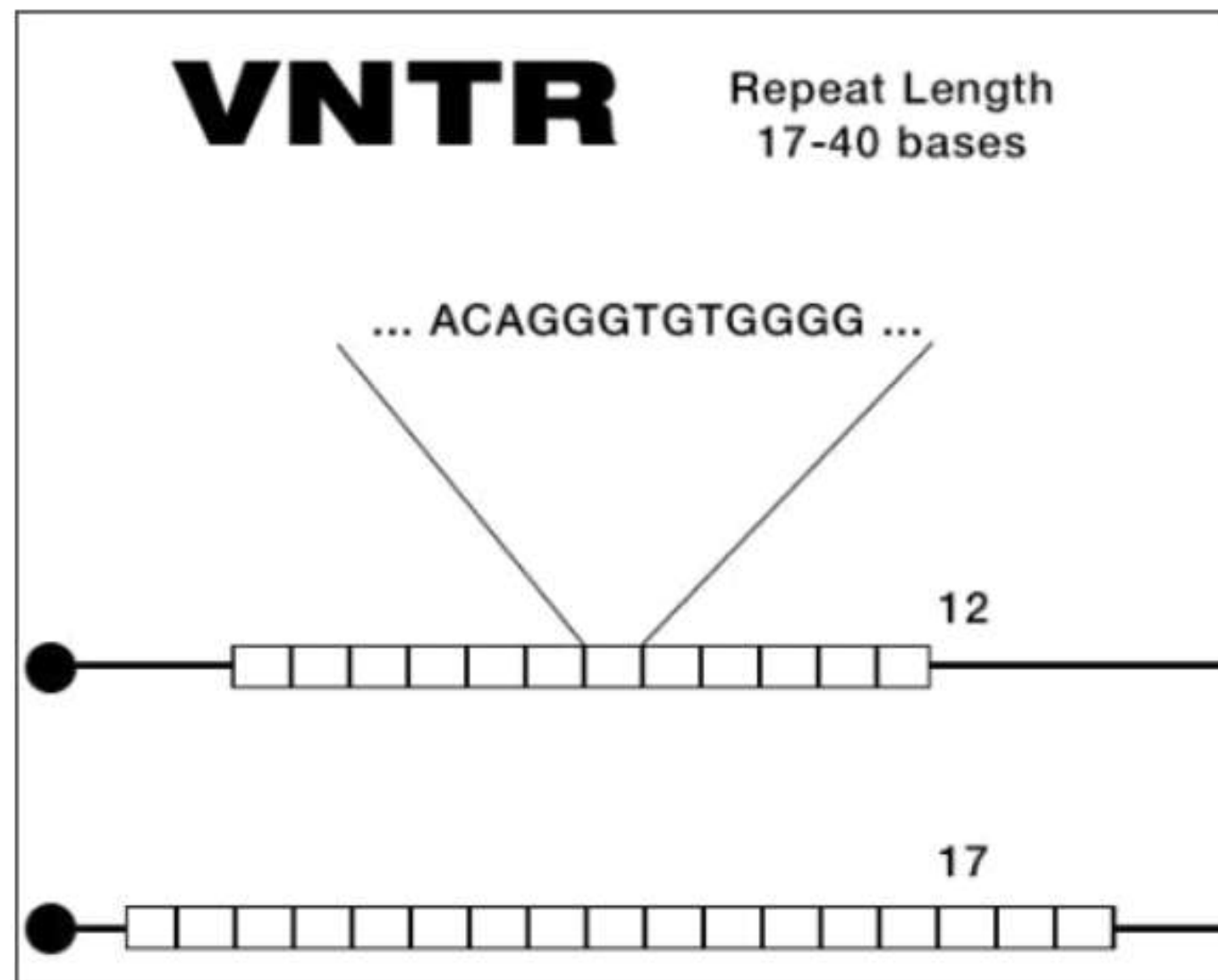
(a) Negatively charged DNA molecules move toward the positive electrode.



(b) Shorter molecules are slowed down less than longer ones, so they move faster through the gel.

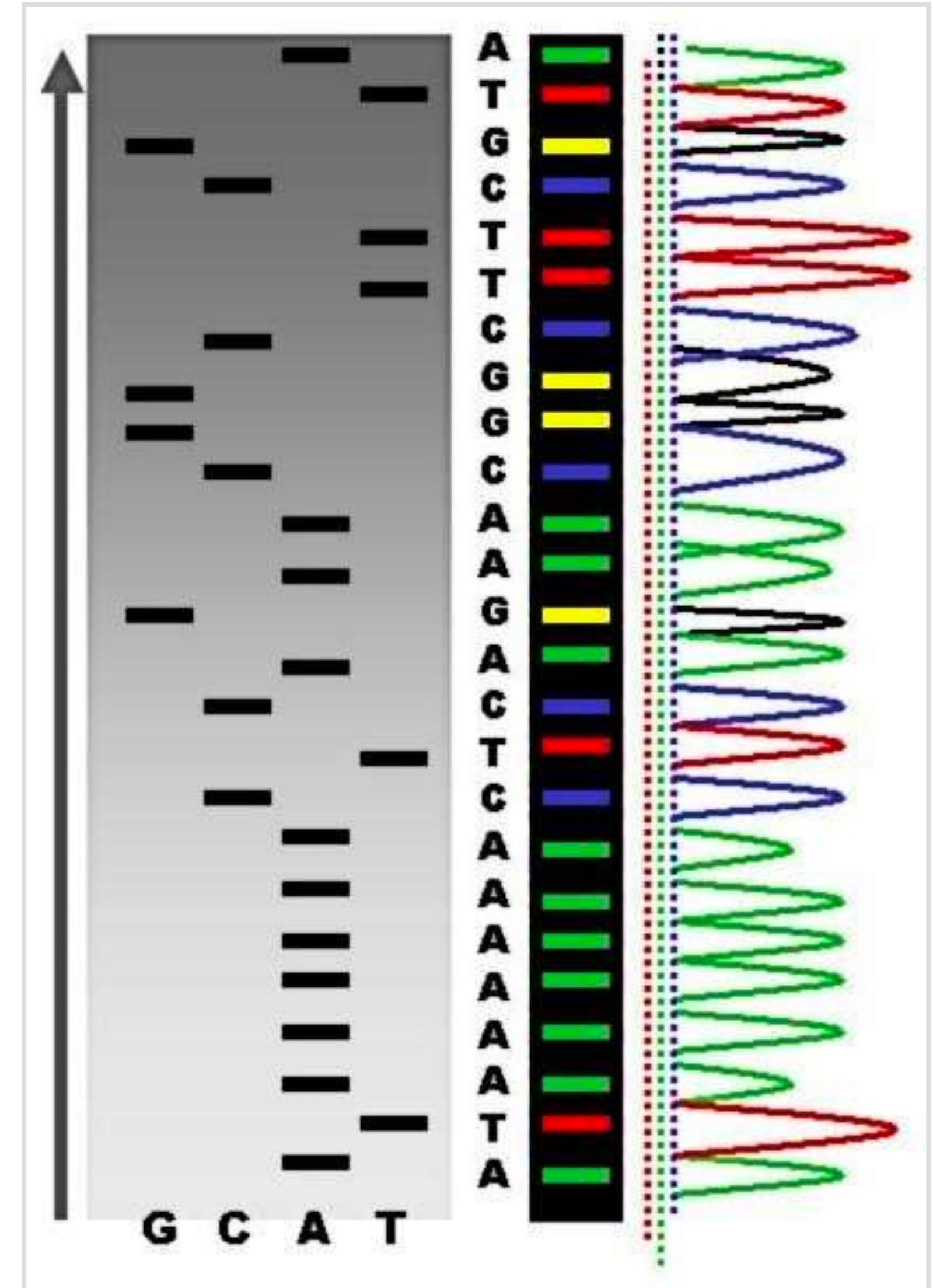
应用： 亲子鉴定 DNA指纹鉴定

- 检测： 可变的串联重复序列（Variable Number of Tandem Repeats）
- 这种序列特点：
 - 短，连续的重复序列
 - 每个个体中的拷贝数不同
 - 也叫做遗传标记



探索生物的信息

- 测序技术
 - 基因组信息
 - 基因表达信息
 - 致病基因信息
 - 突变基因信息
 - 演化关系

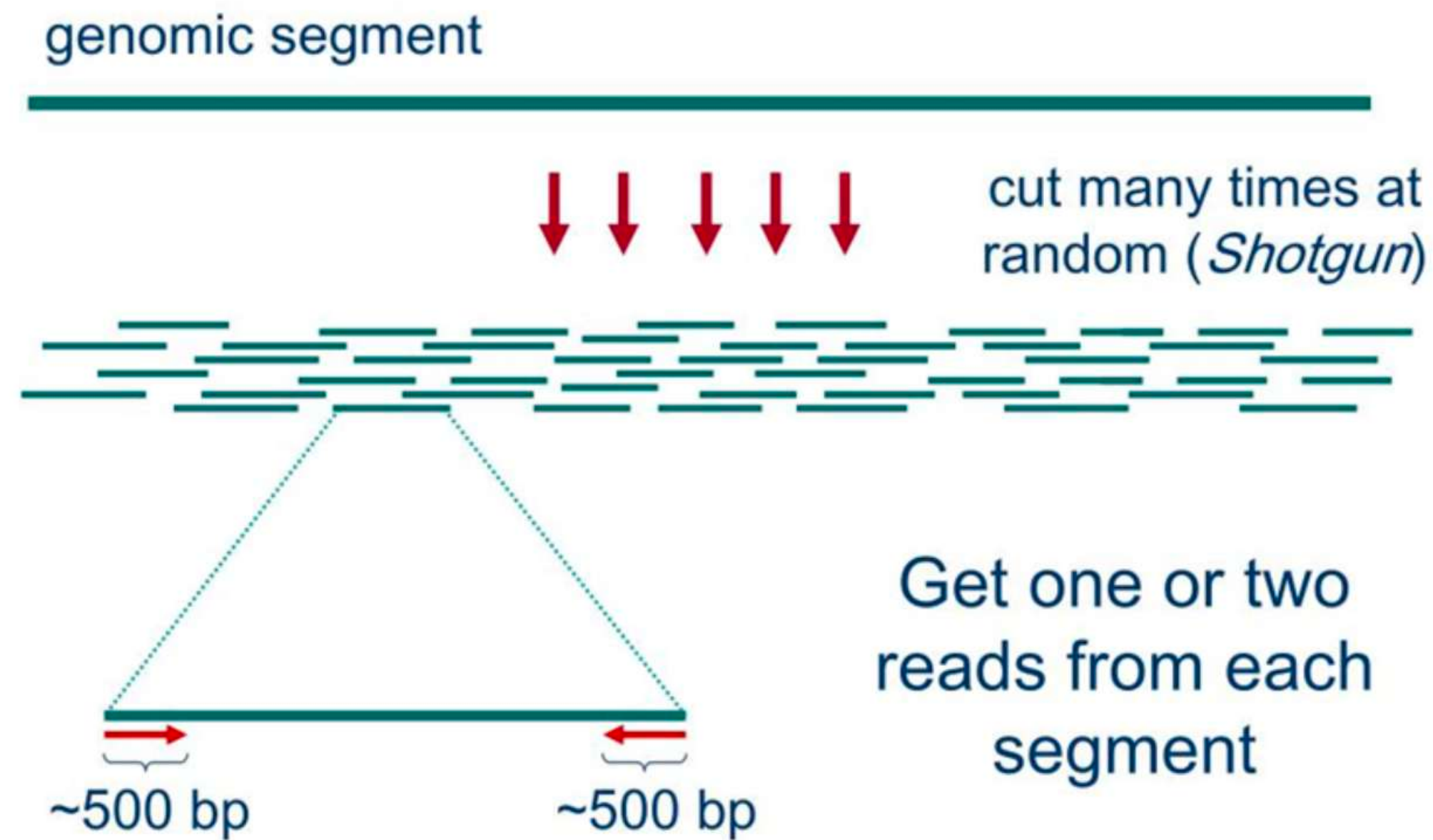


测序技术

- 人类基因组计划
- Shotgun sequencing

依赖计算机程序分析

“**structure**” 代表一个基因的序列



stru

uctu

ucture

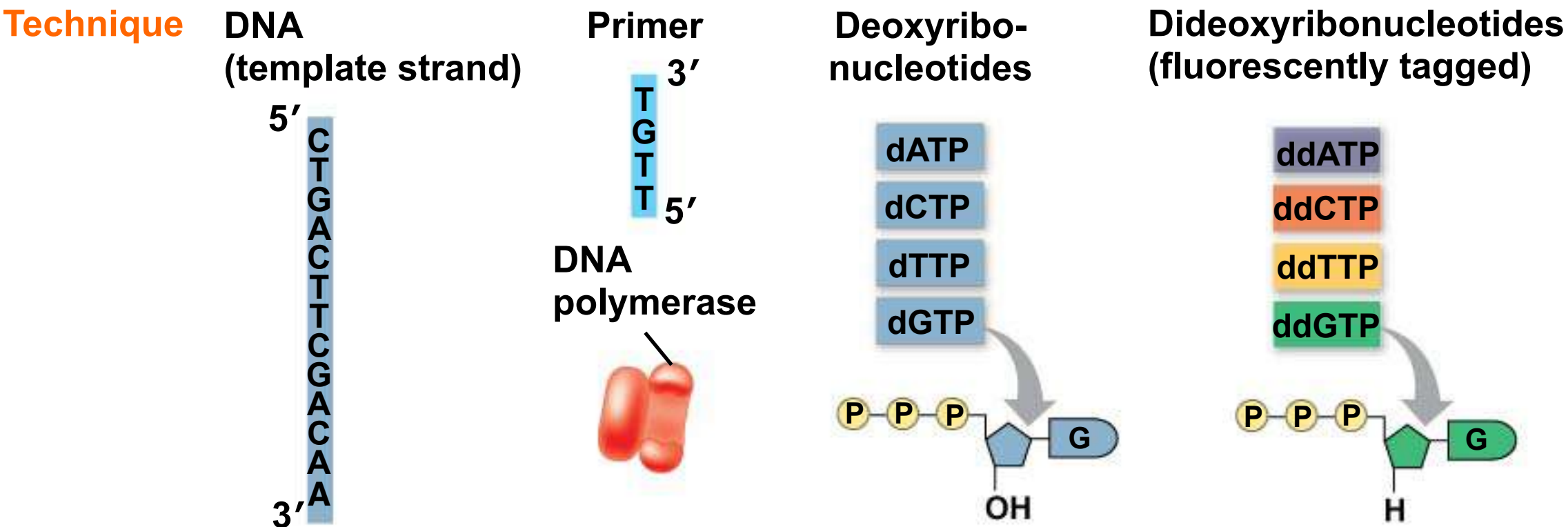
structu

ucture

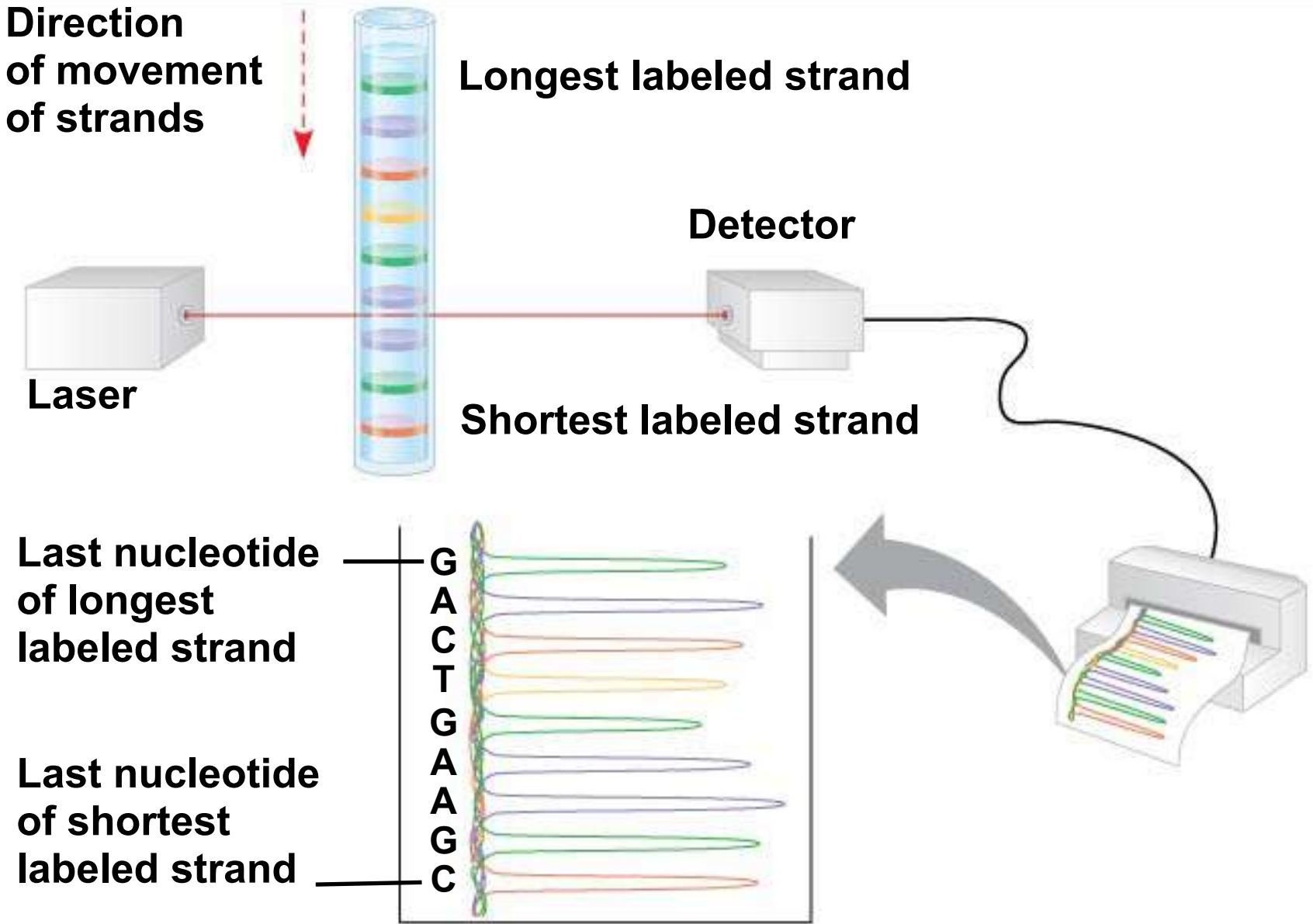
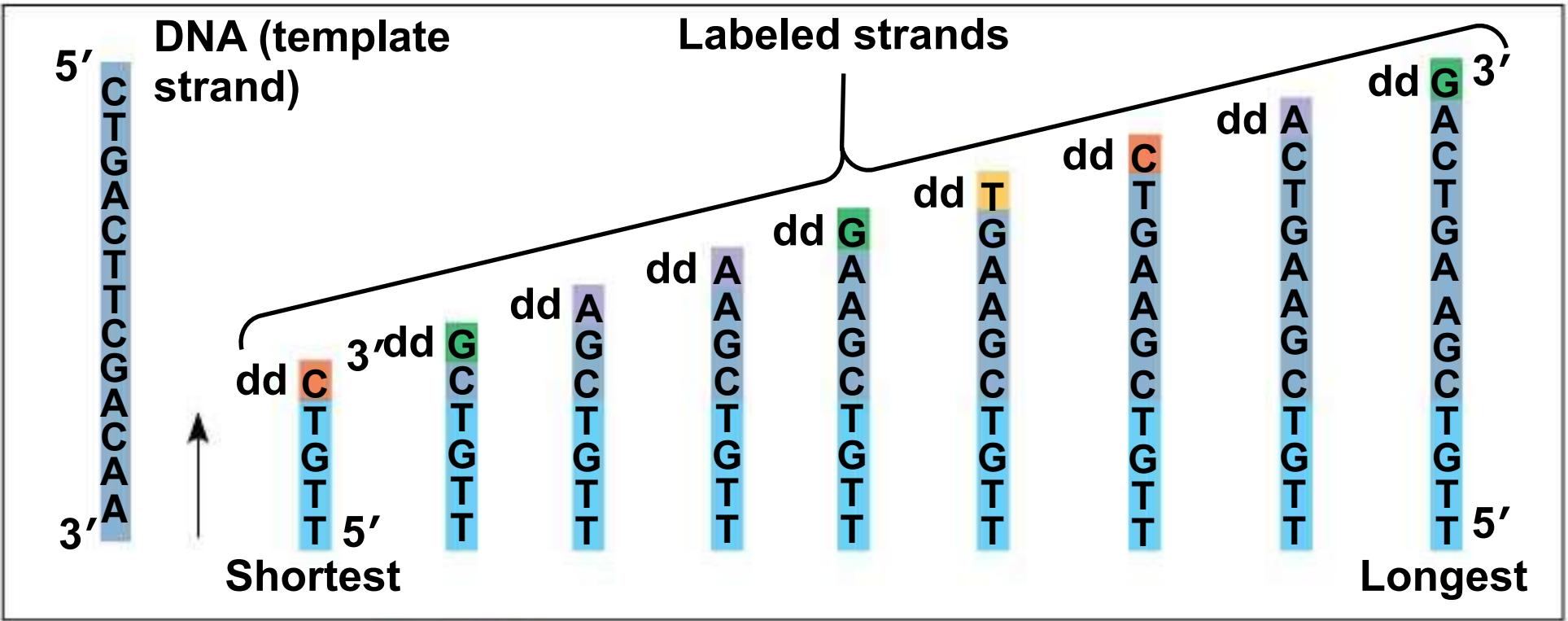
structure

第一代测序

Sanger法



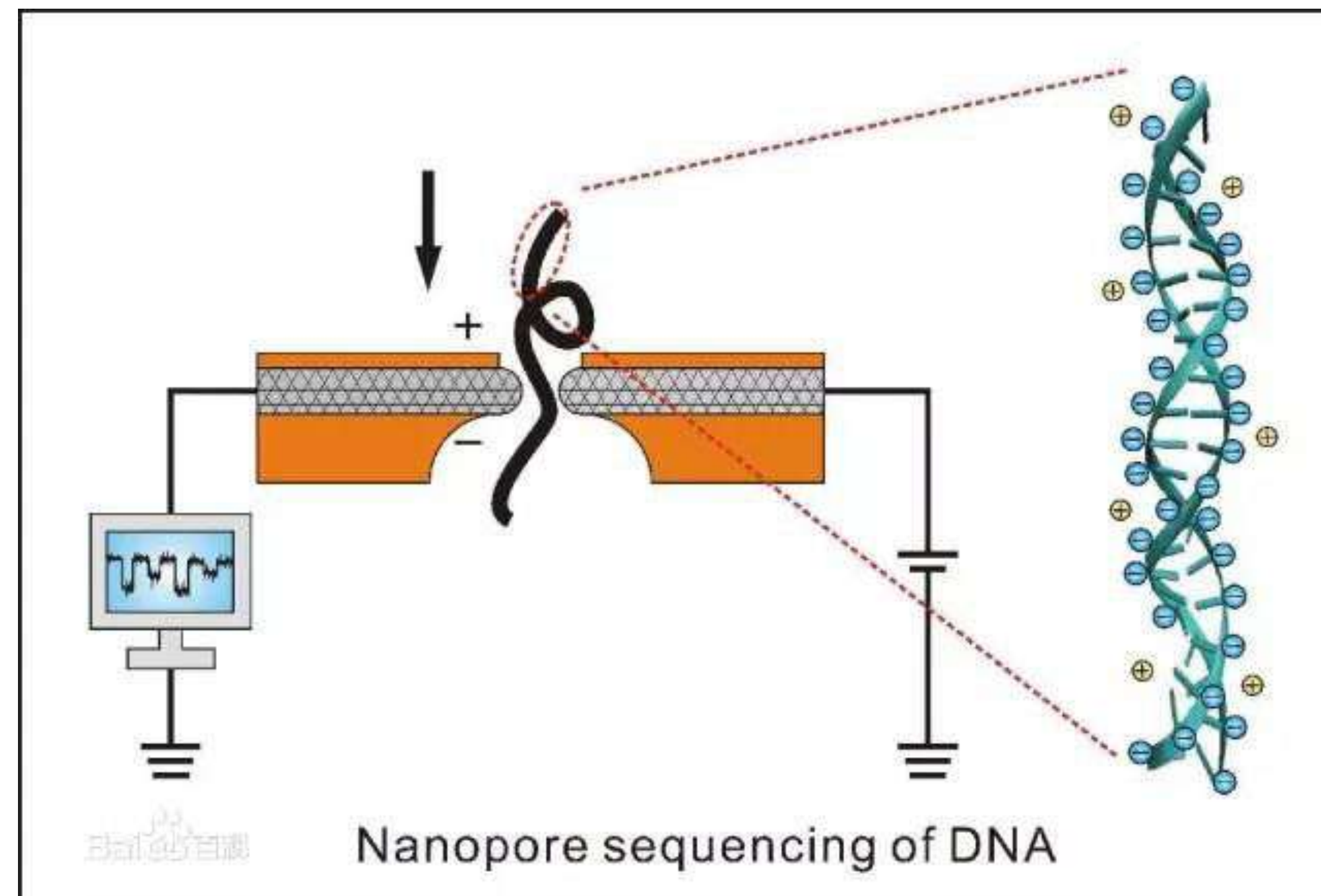
双脱氧核苷酸：
使合成终止



Results

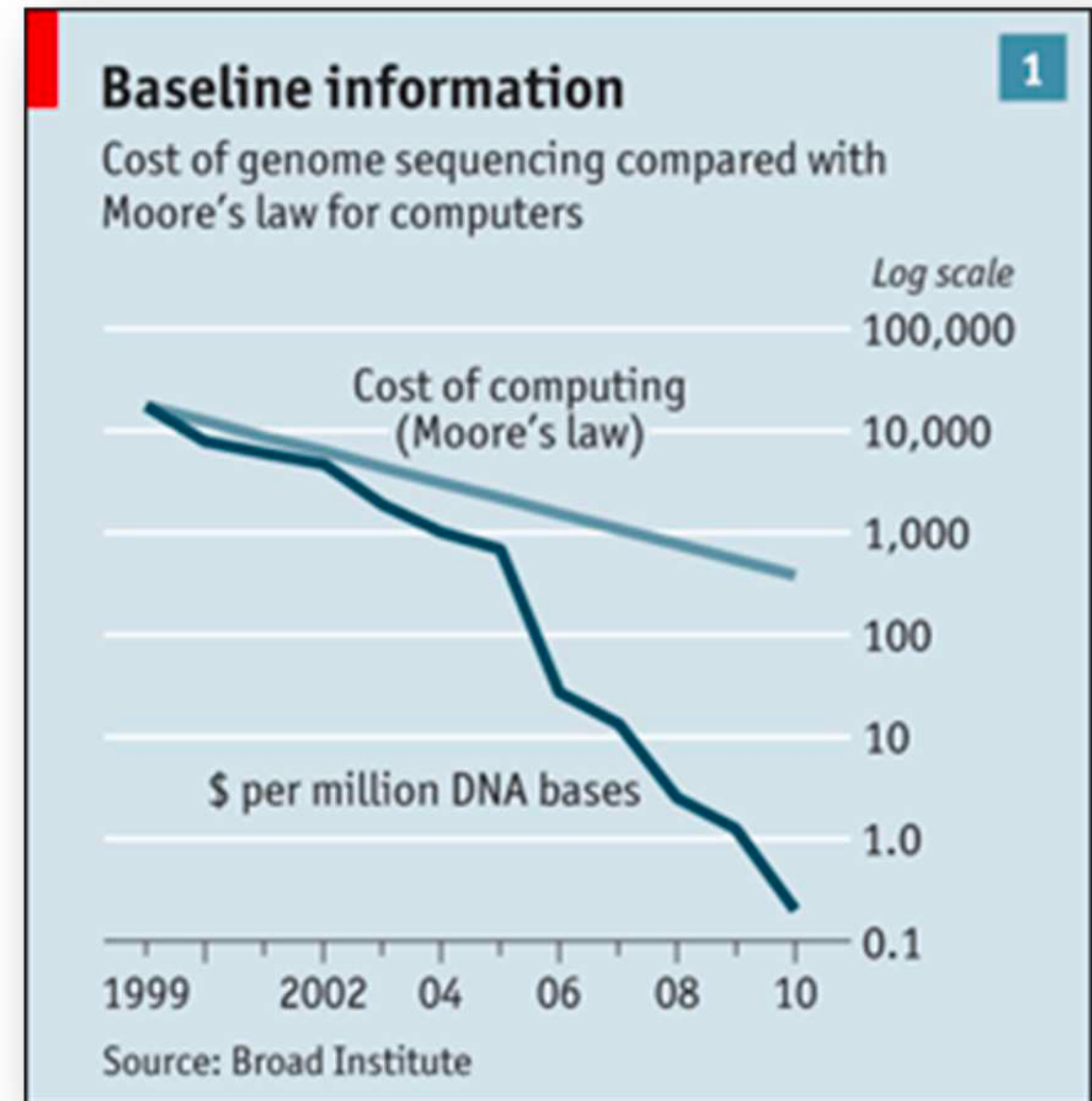
Nanopore sequencing

一种特殊的纳米孔，孔内共价结合有分子接头。当DNA 碱基通过纳米孔时，它们使电荷发生变化，从而短暂地影响流过纳米孔的电流强度（每种碱基所影响的电流变化幅度是不同的），灵敏的电子设备检测到这些变化从而鉴定所通过的碱基。



DNA测序价格对比摩尔定律

摩尔定律是英特尔创始人之一戈登·摩尔的经验之谈，其核心内容为：集成电路上可以容纳的晶体管数目在大约每经过**18**个月到**24**个月便会增加一倍。换言之，处理器的性能大约每两年翻一倍，同时价格下降为之前的一半。



测序行业的兴起

- 各种测序公司
- 新的技术/新的仪器

华大基因
BGI



个性化医疗?

- Personalized Medicine

Disease Risks (100) ?

↑ Elevated Risks	Your Risk	Average Risk
Gallstones new	11.1%	7.0%
Restless Legs Syndrome	2.5%	2.0%
more »		
↓ Decreased Risks	Your Risk	Average Risk
Prostate Cancer ♂	12.7%	17.8%
Alzheimer's Disease new	4.9%	7.2%
Colorectal Cancer	4.2%	5.6%
more »		
See all 100 risk reports...		

Carrier Status (24) ?

Hemochromatosis	
Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	Variant Absent
Bloom's Syndrome	Variant Absent
BRCA Cancer Mutations (Selected)	Variant Absent
Canavan Disease	Variant Absent
Cystic Fibrosis	Variant Absent
Familial Dysautonomia	Variant Absent
Factor XI Deficiency	Variant Absent
See all 24 carrier status...	

Traits (50) ?

Alcohol Flush Reaction	Does Not Flush
Bitter Taste Perception	Can Taste
Earwax Type	Wet
Eye Color	Likely Brown
Hair Curl 🌀	Slightly Curlier Hair on Average
See all 50 traits...	

Drug Response (19) ?

Warfarin (Coumadin®) Sensitivity	Increased
Abacavir Hypersensitivity	Typical
Alcohol Consumption, Smoking and Risk of Esophageal Cancer	Typical
Clopidogrel (Plavix®) Efficacy	Typical
Fluorouracil Toxicity	Typical
See all 19 drug response...	

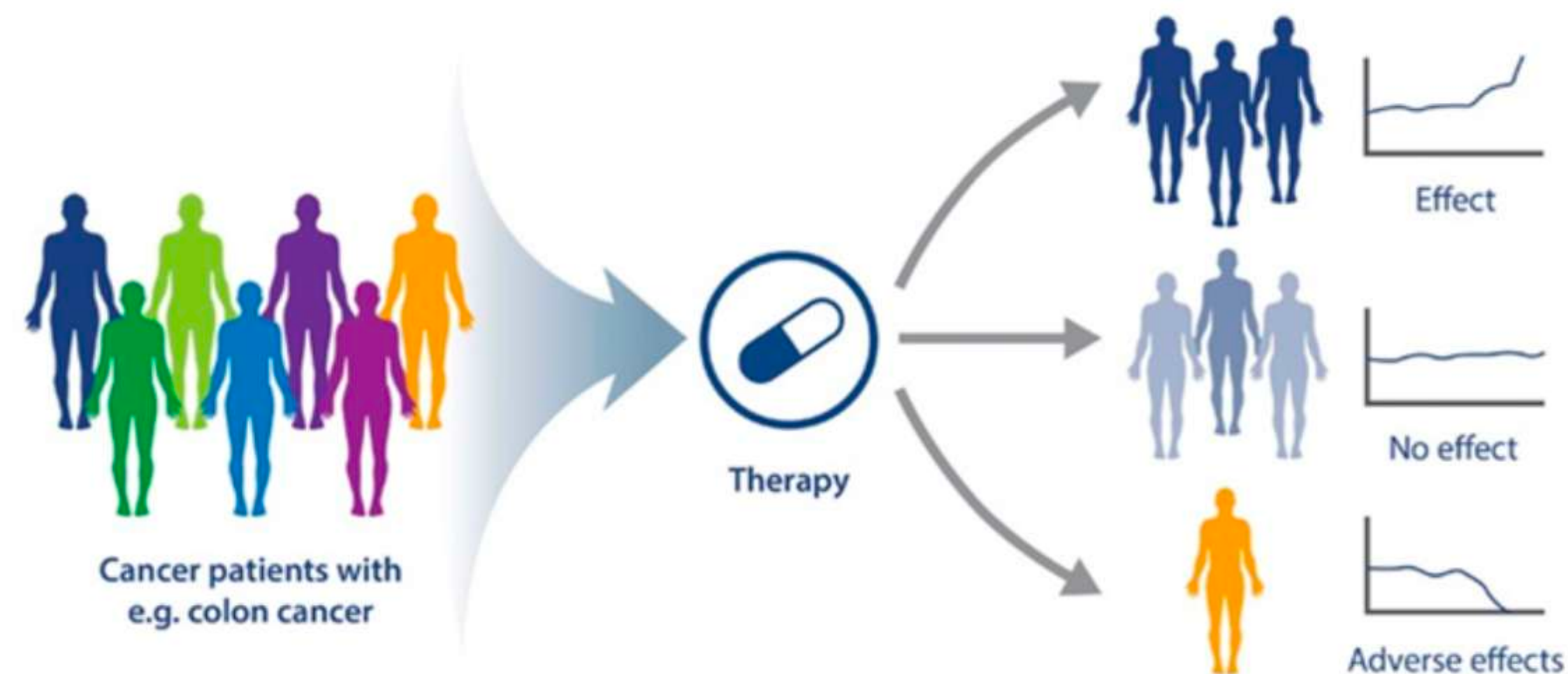


精准医疗

- 针对一部分人

Current Medicine

One Treatment Fits All



Future Medicine

More Personalized Diagnostics



DNA技术

- 基于分子层面的技术
 - 生物信息学技术
- 包括分子和细胞层面的技术
 - 基因工程

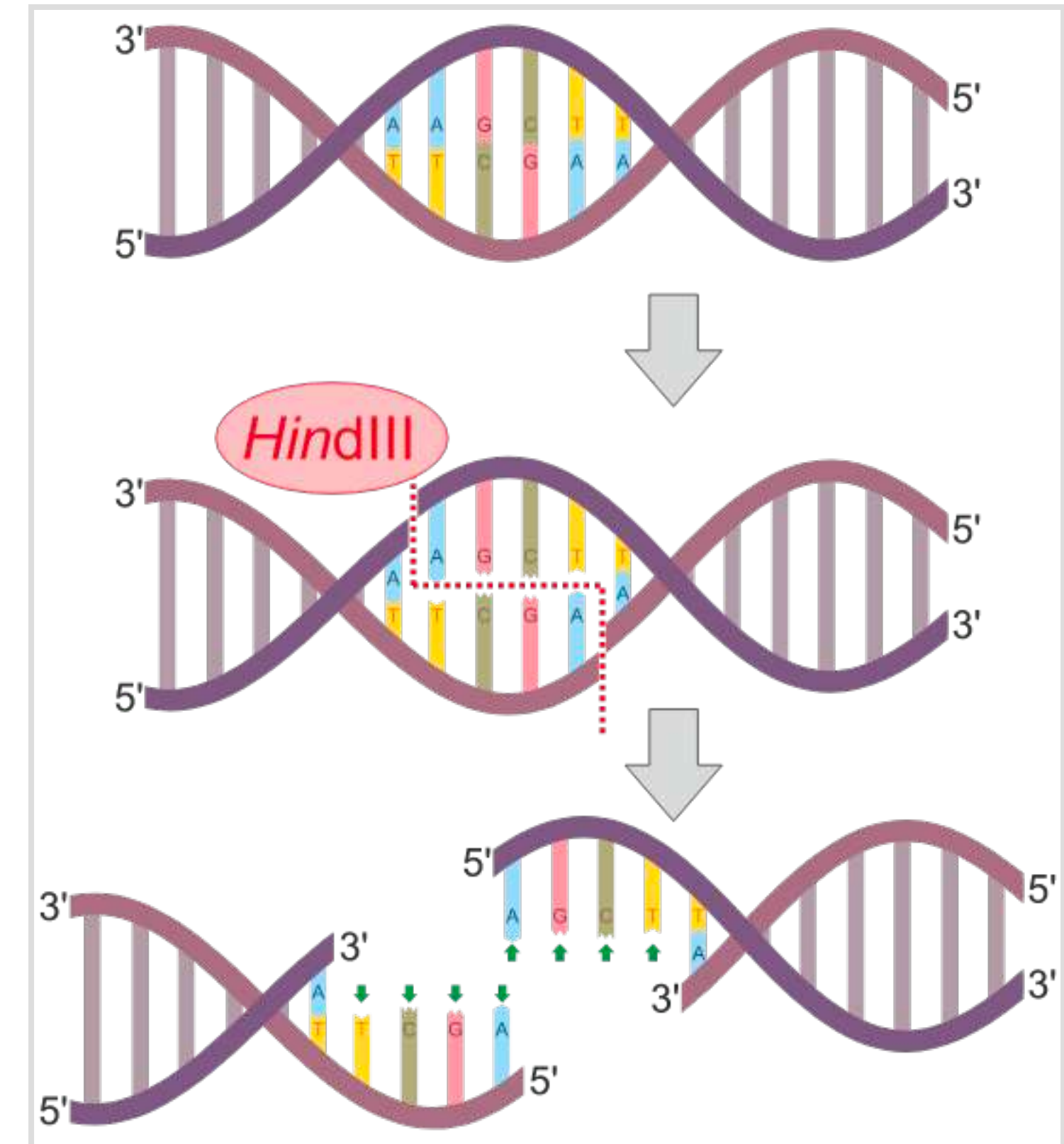
重组DNA技术

- 在实验室条件下，把两段本来在自然条件下不可能组合在一起的DNA分子组合到一起
- 目的：
 - 产生大量蛋白质（结构生物学，工业生产胰岛素）
 - 改变生物体的特征（基因工程，分子克隆，转基因生物）

重组DNA技术

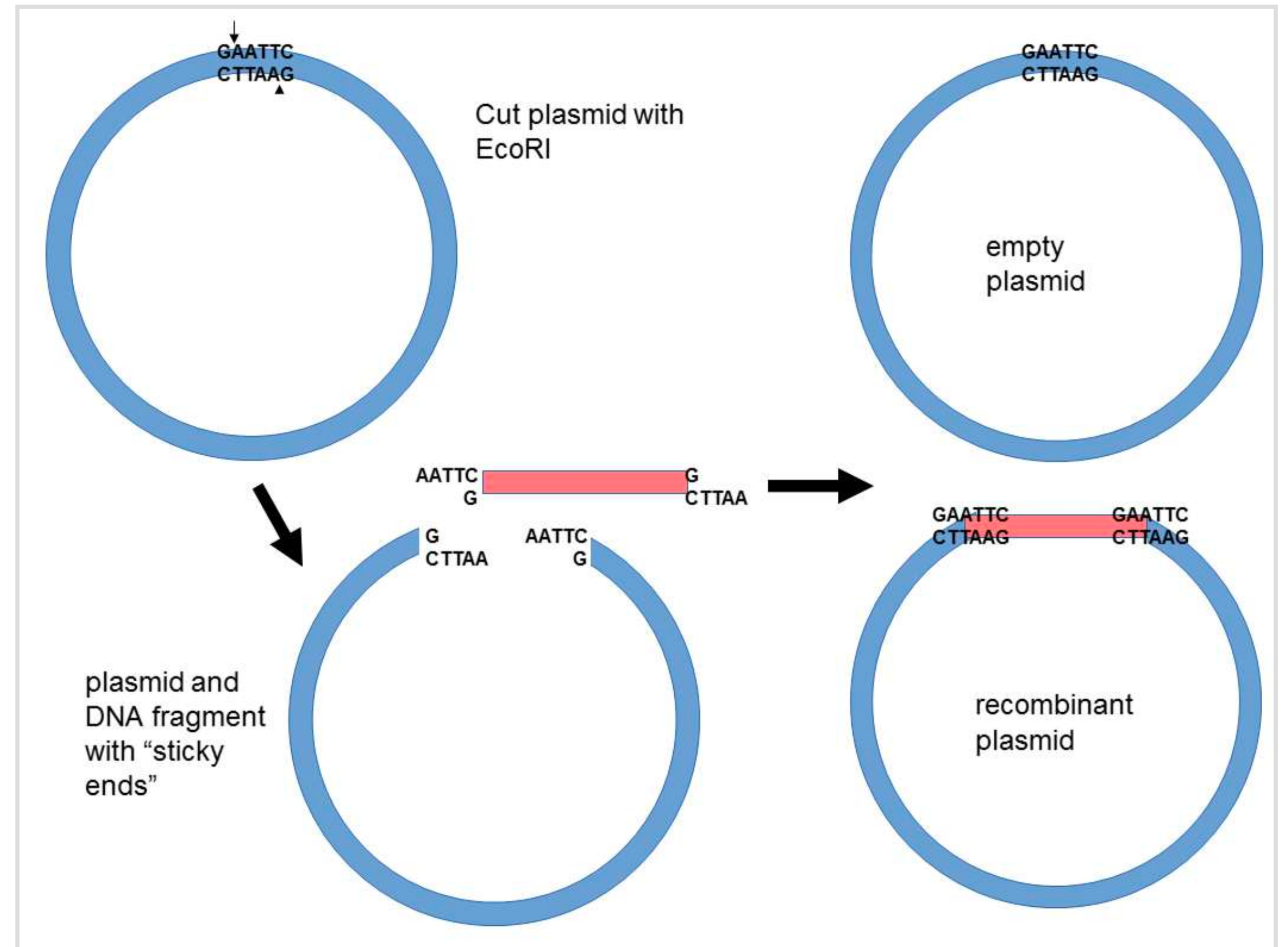
得益于生物学的重要发现

- 限制性内切核酸酶
 - 识别特定的DNA序列并进行剪切
 - 细菌免疫系统（降解外源病毒DNA）
- 载体（质粒）

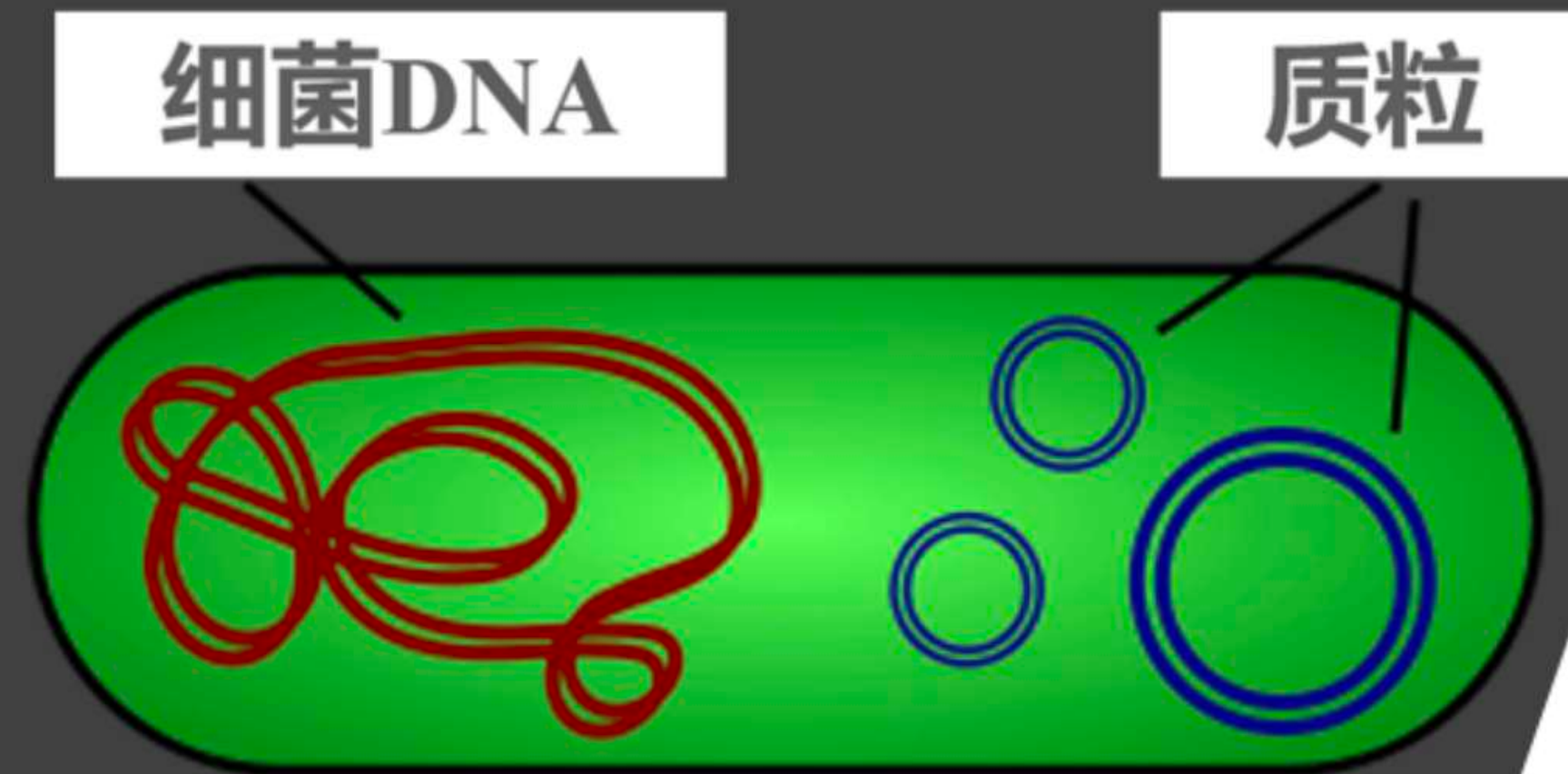


- 载体Vector (质粒)

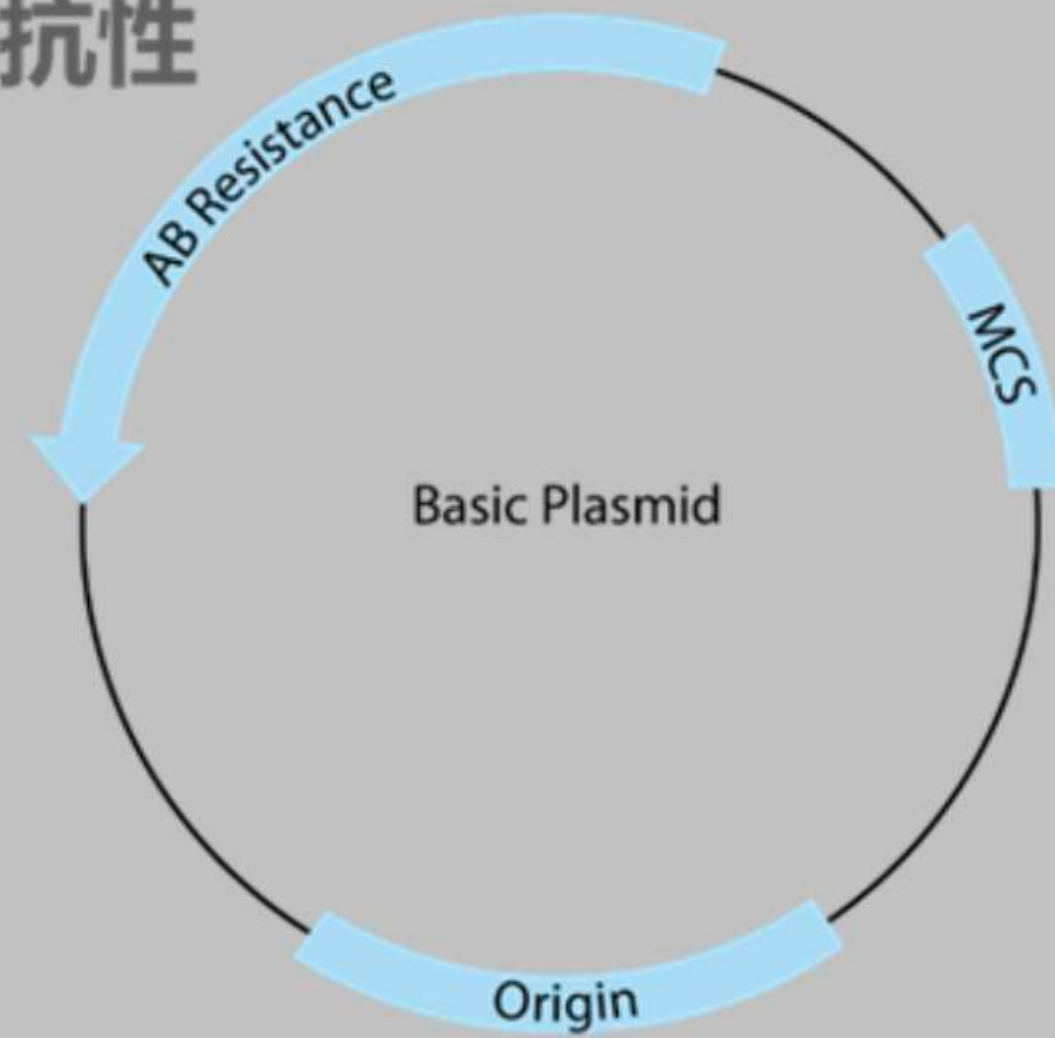
- 帮助目的基因进入活细胞
- 特点:
 - 可以把外源遗传物质转移到另一个细胞
 - 稳定不容易被降解
 - 可供筛选



- 质粒
 - 独立于宿主染色体
 - 双链环状DNA分子
- 最早在细菌中发现

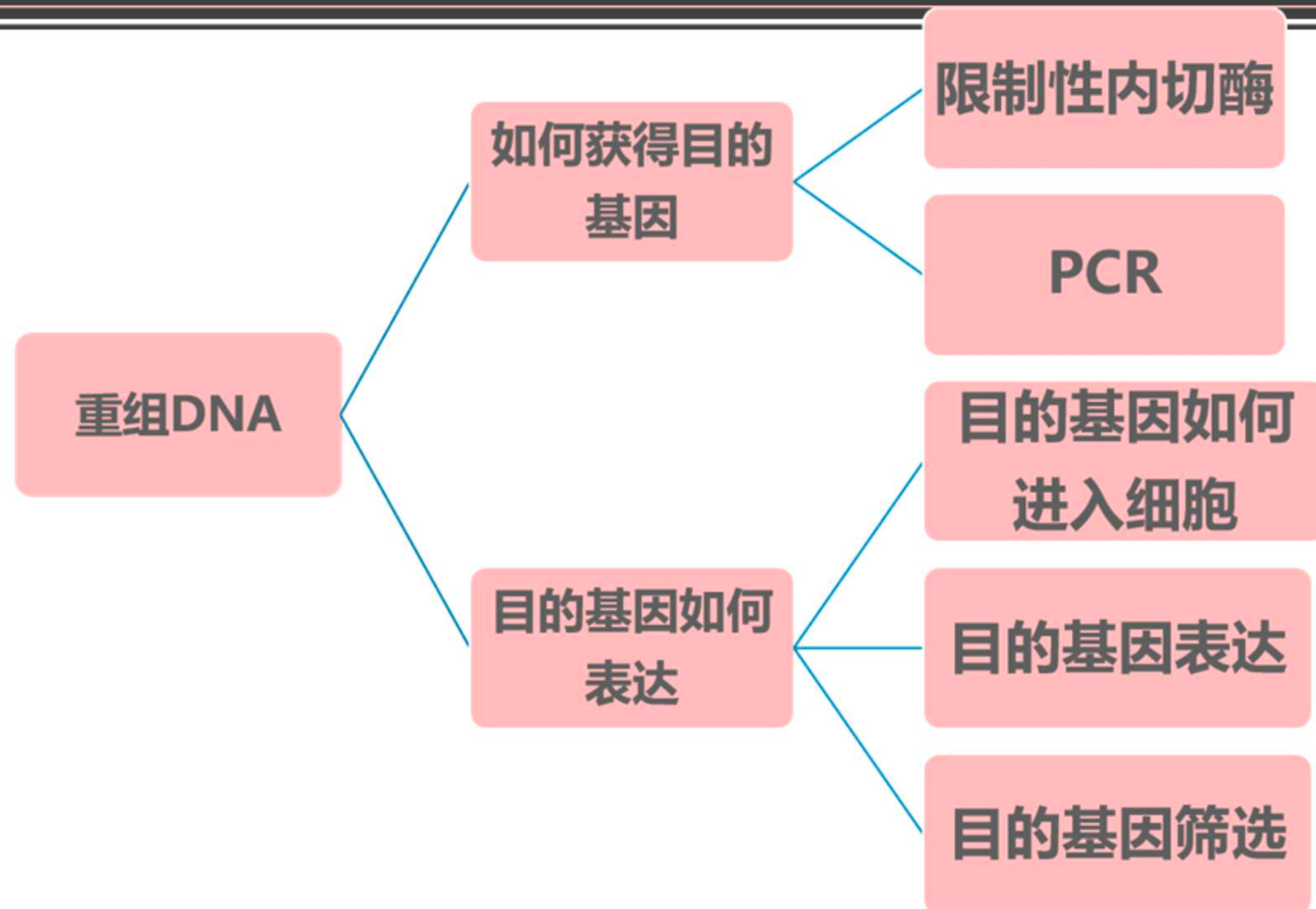


抗生素抗性



目的基因
插入位点

重组DNA技术的步骤

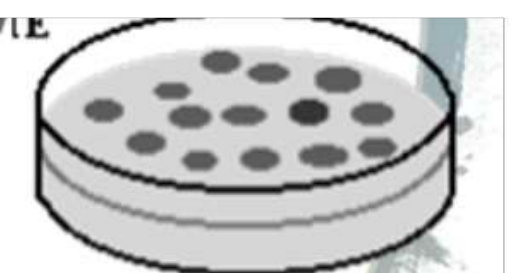


筛选依据—载体上的特征

- 抗生素：杀死细菌
- 携带抗生素抗性基因 (重组DNA)
 - 不被抗生素杀死
 - 可以生长在含有抗生素的培养基

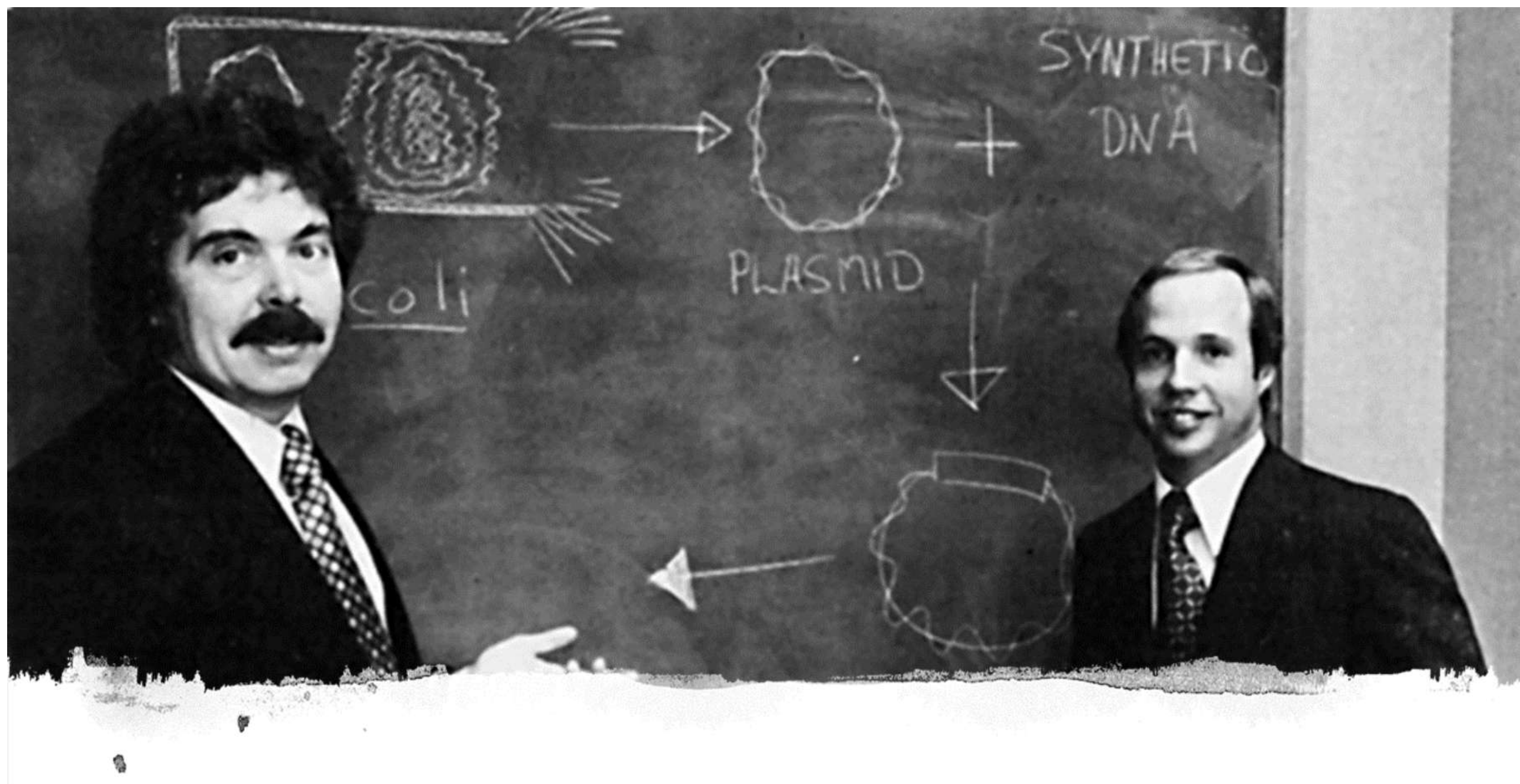


培养基中有抗生素



培养基中没有抗生素

21世纪是生物的世纪



Genentech 的创立

- 是生物科技产业的起步
- 成立于1976年

基因编辑技术



Jennifer
Doudna



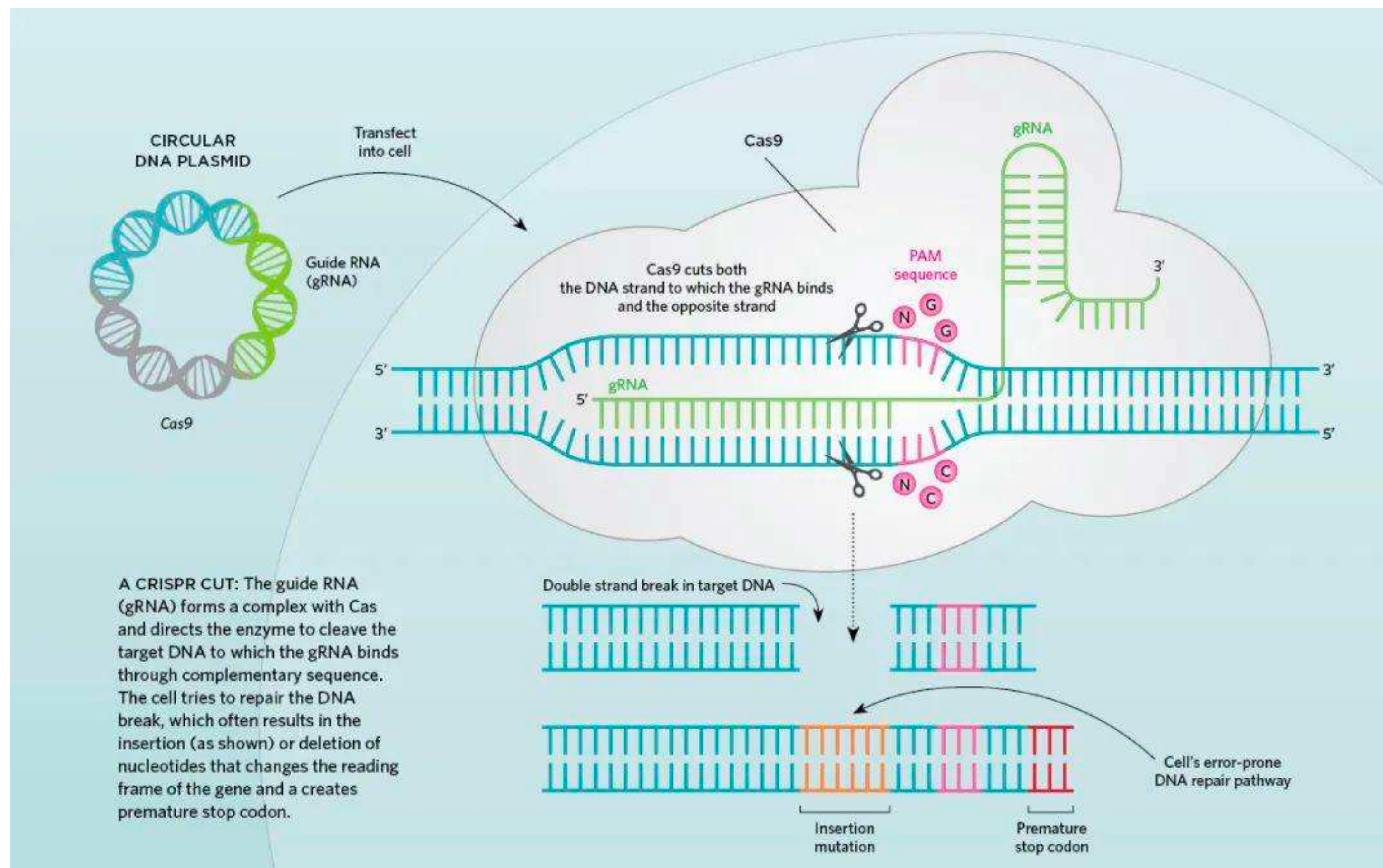
Emmanuelle
Charpentier



Feng
Zhang

CRISPR-Cas 编辑DNA

- Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
- 规律成簇间隔短回文重复序列
- 源于细菌的免疫系统



- 基因治疗
- 作物和牲畜改良
- 基础研究：细胞和动物模型



上海科技大学
ShanghaiTech University

Summary

疫苗的原理

PCR技术

重组DNA技术

限制性内切核酸酶

质粒

基因编辑