

临床
分子生物学
上

MOLECULAR BIOLOGY OF
CLINICAL DISEASES

主 编 谢 维
主 审 单祥年



南京大学出版社

Molecular Biology of Clinical Diseases

临床分子生物学

上册

主 编 谢 维

副主编 李明发 吴开达 李运有

编写者 (拼音序) 陈于红 邓立华 李明发 李运有

吴开达 谢 维 许志大 杨国平 袁榴娣

张 军 张 悦 郑其平 朱 斌

主 审 单祥年

南京大学出版社

1995·南京

(苏)新登字 011 号

内 容 提 要

本书较全面地叙述分子生物学基础、临床疾病的分子生物学、分子生物学的原理与研究方法及其在医学上的应用,分上、下两册。

本册内容包括:生物大分子与分子病,遗传信息的载体及其结构组织,DNA 的复制、损伤、修复与基因突变,DNA 的转录,蛋白质的生物合成,基因的表达调控,以及血液系统、神经系统、呼吸系统、泌尿系统、心血管系统疾病的分子生物学。本书可供高年级医学生、研究生、临床医生以及与生命科学相关的教师、科研人员阅读参考。

临 床 分 子 生 物 学 上 册

谢 维 主 编

南京大学出版社出版发行

(南京大学校内 邮政编码:210093)

南京铁道医学院印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 22.125 字数 505 千

1995 年 9 月第 1 版 1995 年 9 月第 1 次印刷

印数 1—2000

ISBN 7-305-02904-1/Q·22

定价:28.80 元

绪 言

分子生物学的迅速发展已使它的内含不再仅仅限于生物学领域了！分子生物学的理论、技术与方法已经渗透到了生命科学几乎所有领域，使生命科学研究深入到分子水平，也使临床医学进入了一个崭新的时代。

分子生物学术语于 1945 年由 W. Astury 第一次使用，而分子生物学理论的真正确立则是以 1953 年 Watson-Crick DNA 双螺旋模型的建立为标志。分子生物学对于有关生命的本质，生物的进化，个体的发育、细胞的衰老与死亡以及疾病的发病机理、肿瘤的发生、遗传缺陷、免疫排斥反应等一系列基本问题的阐明，已使医学科学研究与临床实践取得了令人瞩目的进展，归纳起来有以下三个方面：

1. 阐明疾病的分子机理 疾病分子基础的阐明为疾病的病理机制提供了最终答案。自 1949 年 Pauling 等对第一个分子病——镰刀型细胞血红蛋白症的病理机制阐明以来，人们已明确鉴定了 400 多种异常的血红蛋白，其中有一些能引起不同程度的贫血；发现了 3000 多种酶蛋白缺陷或异常引起的先天性代谢缺陷症；此外还有血浆蛋白、受体蛋白、胶原蛋白、膜转运蛋白等结构与功能异常引起的疾病相继发现。有人估计，到本世纪末将有数以万计的疾病的发病机制在分子水平上得到阐明。

分子生物学用于心血管疾病的研究较晚，但在不到十年的时间里，人们已了解了许多心血管疾病发生的分子基础，探明了与高胆固醇血症、高血压、心肌肥大等疾病相关的基因，为这类疾病的基因治疗奠定了基础。“分子心脏病学”术语的出现正说明了这一点。

90 年代以来，由于神经科学，特别是神经分子生物学的迅速发展，使人们对脑有了更多的了解，90 年代也因此被称为“脑的 10 年”。随着神经分子生物学的发展，越来越多的与神经疾病相关的基因得到分离与克隆，涉及神经肌肉疾病，神经退行性变性，神经系统肿瘤以及神经迁移疾病；越来越多的神经疾病的分子基础、神经活性因子的作用机制也在不断地得到阐明，为治疗神经系统疾患提供新的途径，尤其是基因外元和非编码区域中不稳定三核苷酸序列与疾病相关性的发现，更丰富了有关人类基因组的知识。

作为一种特殊的分子病，肿瘤具有远为复杂的发病机制。肿瘤分子生物学的研究发现，与正常细胞发育调节有关的基因（如某些原癌基因、肿瘤抑制基因等）的异常，可能是某些癌症发生的根源，这一重大突破为人类攻克癌症堡垒提供了理论根据。

分子生物学对免疫系统及其调节作用的阐明为解决移植问题和宿主防御机理奠定了基础，也使解决包括器官移植、风湿性关节炎等自身免疫病，糖尿病等免疫相关性疾病以及艾滋病等传染性疾病的预防、治疗成为可能。

此外，分子生物学在消化、呼吸、泌尿、生殖等系统的疾病以及皮肤病、传染病等方面的研究都有长足的进展。

2. 基因诊断与治疗 分子水平上病因的阐明为基因诊断与治疗提供了可靠的依据。1978 年美国科学家 Y. W. Kan (简悦威) 首先对胎儿血红蛋白病进行产前基因诊断的成

功,显示了基因诊断的临床价值。十几年来,基因诊断不但在技术上有重大的发展和完善,如1985年Mullis建立的PCR技术,以其快速、简便、敏感、特异等优点而广为采用,而且应用范围也越来越广,它从传统的遗传性疾病扩大到肿瘤、微生物、寄生虫等各种病原体的感染等,特别在早期(包括产前)诊断、疗效判断、鉴别诊断、分期分型、预测预后等方面更显示出其优越之处。目前基因诊断技术正随着操作方法的简化而向临床各类各级医院普及,它必将成为临床诊断不可或缺的手段之一。

基因治疗最初的设想是针对人类单基因遗传病的,但随着疾病分子机制的阐明和分子生物学技术的发展,基因治疗的范畴已大大超出了单基因病。自1990年9月美国国立卫生研究院(NIH)临床中心对因缺乏腺苷脱氢酶而患重症联合性免疫症(SCID)患者进行首例临床治疗以来,美国食品与药品管理局(FDA)已批准了近百个基因治疗方案,涉及SCID、癌症、遗传性疾病、心血管疾病、血液系统疾病、艾滋病、肺气肿以及肝病等多种缺乏有效治疗手段的顽症。1991年12月复旦大学遗传所薛京伦教授和长海医院对血友病B进行临床I期试验,取得了较好的效果,开创了我国基因治疗的先河,并标志着我国基因治疗研究已具国际水平。基因治疗已成为医学领域的一个热点,从理论走向实践,它必将成为临床治疗中的重要手段。

3. 医药生物制品 分子生物学技术,特别是重组DNA技术的发展,给医药生物制品的研究产生了极大的影响。基因工程疫苗,诊断用蛋白质(酶、抗原、抗体)、蛋白多肽类药物等在疾病预防诊断和临床治疗方面已经发挥巨大作用。目前乙肝疫苗、胰岛素、人生长激素、干扰素、tPA、EPO、IL-2,心钠素、CSF、G-CSF、GM-CSF、凝血因子Ⅲ、Ⅹ、gp160病毒蛋白,小鼠抗CD₃单克隆抗体等已经上市。此外,还有上百种疫苗和医用活性蛋白和多肽类物质正在进行不同阶段的临床试验。这些新一代医用生物制品对预防医学、诊断学、分子内分泌学以及多种危及人类健康的疾病的治疗具有重要意义。

从上可见,分子生物学对医学的贡献,范围极为广泛,进展十分迅速,正如美国学者所言,在今后的20年中,医学的进展将超过过去2000年的全部医学成就,它给医学带来的深刻影响必将引起第三次医学革命。在这样的时代,日新月异的新知识、新概念不断涌现,我们中的许多同行常感到目不暇接,就像Cumming所形容的那样,使许多临床工作者茫然不知所措,大有被“抛弃”的感觉。有鉴于此,大家普遍感到我国广大的医务工作者,包括临床医生、医疗管理人员,当代医学生全面了解并掌握分子生物学理论、技术与方法,了解临床疾病分子生物学研究的国内外进展已刻不容缓;它对促进我国医学事业的快速发展、缩小我们与国际水平的差距,缩短医学研究与临床实践之间的距离,迎接生物学世纪的到来有着重要的意义。

为了使广大医务工作者和当代医学生在工作、学习过程中系统地了解并掌握临床分子生物学知识,特组织编写了《临床分子生物学》一书。全书包括分子生物学基础、临床疾病的分子生物学以及分子生物学在医学上的应用等三篇共二十余章。第一篇“分子生物学基础”以生物大分子与疾病的内在关系为主线,首先阐述了生物大分子在生命活动中的重要作用以及分子病产生的物质基础,然后着重介绍了基因在生物界的存在、传递方式以及它在生命活动过程中的主导作用——编码蛋白质的过程。在内容的选择上,力求简明扼要,深入浅出,并与后续章节呼应,为读者研修后续章节打下理论基础。第二篇“临床疾病

的分子生物学”着重介绍产生疾病的分子生物学基础以及分子水平诊断、治疗的现状与前景。由于各种疾病的分子生物学研究进展很不平衡,因此各章节的篇幅不一,但都尽可能为读者提供最大信息量和最新的研究成果。就某一系统而言,它又自成一体,也适合相关的专科医生参阅。第三篇介绍了现今分子生物学技术方法及其医学应用,旨在使读者能在理解原理的基础上应用这些方法进行科学研究,做到学以致用。因此,本书既可作为高年级医学生、研究生教材,又可作为广大医务工作者以及与生命科学相关的科研人员的参考书。

本书的作者为一个年轻人群体,他们成长于分子生物学迅猛发展并向许多学科渗透的年代。在这样的时代背景下,他们不失时机地抓住机遇,凭借其对新知识特有的敏锐力,立足于医学实践第一线,运用分子生物学理论和技术对临床疾病加以研究。数年的潜心学习与研究,他们获得了丰富的理论知识,积累了丰富的实践经验,为本书的编写奠定了基础。然而,在这群年轻的学者背后还有甘当人梯的学术先辈,他们辅佐和鼓励年轻人勇挑重担,经受锻炼,才使本书得以顺利完成。他们是南京大学生命学院院长朱德煦教授,南京大学医药生物技术国家重点实验室徐贤秀教授,南京大学生化系孙乃恩副教授,南京大学出版社副编审荣翠琴老师,南京铁道医学院医学遗传及分子生物学教研室主任单祥年教授,医学科学研究所原所长高翼之副教授,附属医院金宝翠主任,南京医科大学心血管研究所马文珠教授,王敬良教授,山东潍坊医学院原院长严明仁教授,徐州医学院院长许志大教授、上海铁道大学医学院冯子强教授,中国人民解放军空军总医院临床分子生物学研究中心原主任林万明研究员等。他们曾在百忙中对本书全部或部分章节进行审阅、提出宝贵意见,使本书大为增色;特别是孙乃恩老师在生病期间还关心此书的出版。他们对年轻人的爱护与关怀的精神实在令人感动。在此作者对上述各位师长表示由衷地感谢!

本书编写过程中,先后参阅了《分子遗传学》(孙乃恩、孙东旭、朱德煦,1990),《医学遗传学》(杜传书,刘祖洞,1992),《Genes》(Benjamin Lewin,1990),《Biochemistry》(Lubert Strger,1987)等优秀书籍和引用了大量的文献资料,我们向这些作者表示诚挚的谢意。

本书的出版还得到南京铁道医学院基础医学部领导及有关部门的大力支持,南京铁道医学院印刷厂的协助,在此一并致谢。

本书的编写是向临床医生介绍分子生物学的一次尝试,我们期望能对有关的临床医生掌握分子生物学理论,了解国内外新进展有所帮助,对我国医学事业的发展有所贡献。但由于时间仓促、水平所限,不足之处在所难免,读者若能不吝赐教,我们将不胜感激。

谢 维

1995年3月于南京大学
医药生物技术国家重点实验室

目 次

第一篇 分子生物学基础

第一章 生物大分子与分子病	(1)
第一节 多糖	(1)
一、概述	(1)
二、糖原	(2)
三、氨基多糖	(2)
四、蛋白多糖	(2)
五、糖蛋白	(2)
六、糖脂	(3)
七、多糖的医学应用	(3)
第二节 蛋白质	(4)
一、氨基酸	(4)
二、多肽	(6)
三、蛋白质	(7)
第三节 核酸	(13)
一、核酸的组成	(13)
二、核酸的结构	(14)
三、核酸的主要生物学功能	(17)
第四节 酶	(19)
一、酶的概念	(19)
二、酶作用的调节	(20)
三、酶的生物学功能与应用	(21)
第五节 分子病	(23)
一、分子病概念的产生	(23)
二、分子病	(24)
三、分子病的诊断与治疗	(25)
参考文献	(26)
第二章 遗传信息的载体及其结构组织	(27)
第一节 DNA 是遗传信息的主要载体	(27)
一、DNA 是遗传物质的证明	(27)
二、DNA 有两类不同的信息	(28)
第二节 基因组	(29)
一、基因组与C值	(29)
二、原核生物基因组	(29)
三、真核生物基因组	(32)

四、可移动基因	(36)
五、染色体外遗传组成	(41)
第三节 染色体	(42)
一、染色体是 DNA 的载体	(42)
二、染色体组成与结构	(43)
三、染色体与基因表达	(45)
四、人类染色体	(47)
参考文献	(51)
第三章 DNA 的复制	(52)
第一节 原核生物 DNA 的复制	(52)
一、DNA 复制的基本特征	(52)
二、DNA 复制中的酶和蛋白质因子	(53)
三、DNA 复制的基本过程	(55)
四、DNA 复制的其它类型	(58)
第二节 真核生物 DNA 的复制	(60)
一、真核生物 DNA 聚合酶	(61)
二、逆转录酶	(61)
三、复制原点与起始	(62)
四、染色体中组蛋白及其装配	(62)
五、真核生物染色体末端 DNA 的复制	(63)
第三节 DNA 复制的调控	(63)
参考文献	(64)
第四章 DNA 的损伤、修复与基因突变	(65)
第一节 概述	(65)
第二节 DNA 的损伤类型	(65)
一、碱基的损伤	(65)
二、链的损伤	(66)
第三节 DNA 损伤的修复机制	(66)
一、光复活作用	(66)
二、切除修复	(66)
三、重组修复	(67)
四、急救反应	(68)
五、其它修复	(69)
第四节 基因突变	(70)
一、基因突变的概念与类型	(70)
二、基因突变的分子机制	(71)
三、基因突变的表型效应	(73)
参考文献	(75)
第五章 DNA 的转录	(76)
第一节 RNA 合成的基本特征	(76)

第二节	RNA 聚合酶和启动子	(77)
一、	RNA 聚合酶	(77)
二、	启动子	(78)
第三节	DNA 转录过程	(79)
一、	转录的起始与延伸	(79)
二、	转录的终止	(80)
第四节	DNA 转录产物的加工	(83)
一、	前体 mRNA 及其加工	(83)
二、	前体 rRNA 及其加工	(85)
三、	前体 tRNA 及其加工	(88)
参考文献		(90)
第六章	蛋白质的生物合成	(91)
第一节	遗传密码	(91)
第二节	tRNA	(93)
一、	tRNA 的结构与组成	(93)
二、	tRNA 与氨基酸	(94)
第三节	核糖体	(95)
一、	核糖体的组成	(95)
二、	核糖体的活性位点	(95)
三、	rRNA	(97)
第四节	mRNA	(98)
第五节	多肽链的合成过程	(100)
一、	多肽链合成的起始	(100)
二、	多肽链的延伸	(100)
三、	多肽链合成的终止与肽链的释放	(102)
第六节	多肽链合成后的处理与到位	(103)
一、	新生肽的改造	(103)
二、	共价修饰	(104)
三、	蛋白质的分泌	(105)
四、	蛋白质的糖基化	(105)
五、	蛋白质的折叠与组装	(105)
参考文献		(108)
第七章	基因表达的调控	(109)
第一节	原核生物基因表达的调控	(109)
一、	转录水平的调控	(109)
二、	翻译水平的调控	(115)
三、	严谨反应与细菌生长速度	(117)
第二节	真核生物基因表达的调控	(118)
一、	转录前调控	(118)
二、	转录水平的调控	(119)

三、转录后水平的调控	(122)
四、翻译水平的调控	(122)
参考文献	(124)

第二篇 临床疾病的分子生物学

第八章 造血系统疾病	(125)
第一节 遗传性球形细胞增多症 (HS)	(125)
一、红细胞膜的蛋白组成及相互作用	(125)
二、主要膜蛋白的基因定位及其结构分析	(127)
三、HS 的分子发病机制	(129)
四、HS 基因诊断	(130)
参考文献	(131)
第二节 遗传性椭圆细胞增多症 (HE)	(132)
一、HE 膜蛋白的分子生物学	(132)
二、HE 分子诊断	(134)
参考文献	(135)
第三节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症	(135)
一、G6PD 基因的克隆化及其结构分析	(136)
二、G6PD 缺乏症的分子生物学	(136)
三、G6PD 缺乏症的基因诊断	(139)
参考文献	(139)
第四节 丙酮酸激酶 (PK) 缺乏所致溶血性贫血	(140)
一、PK 基因的分子克隆及其在染色体上定位	(140)
二、PK 基因的结构及 PK 同功酶	(140)
三、PK 缺乏症的分子生物学	(141)
四、PK 缺乏症的基因治疗	(142)
参考文献	(142)
第五节 血红蛋白分子病	(143)
一、珠蛋白基因结构	(143)
二、 α 地中海贫血	(144)
三、 β 地中海贫血	(147)
四、类地中海贫血的异常血红蛋白变异型	(151)
五、血红蛋白分子病的基因诊断和防治	(151)
参考文献	(153)
第六节 急性白血病	(153)
一、概述	(153)
二、Ph 染色体与急性白血病	(157)
三、C-myc 原癌基因与白血病	(158)
四、转录因子与急性髓性白血病	(161)

五、染色体易位相关癌基因与急性淋巴细胞白血病	(166)
参考文献	(169)
第七节 急性早幼粒细胞白血病 (APL)	(170)
一、维甲酸受体 (RAR) 及其基因的结构、特征和在染色体上的定位	(170)
二、早幼粒细胞 (PML) 基因结构、特性及其在染色体上定位	(171)
三、PML-RAR α -融合基因及其蛋白的结构与功能分析	(172)
四、分子生物学在 APL 中的应用	(173)
五、存在问题	(173)
参考文献	(174)
第八节 慢性粒细胞白血病 (CML)	(174)
一、Ph 染色体阳性 CML 分子生物学	(175)
二、BCR/ABL 融合基因及其产物分析	(176)
三、BCR/ABL 的异质性	(176)
四、Ph 染色体阴性 CML 分子生物学	(177)
五、CML 急变的分子机制	(178)
六、CML 分子诊断与鉴别诊断	(178)
七、临床意义	(179)
八、CML 反义基因治疗	(179)
参考文献	(180)
第九节 骨髓增生异常综合症 (MDS)	(180)
一、X 染色体失活分析与 MDS	(181)
二、MDS 几种癌基因异常	(181)
三、MDS 肿瘤抑制基因的失活	(184)
四、MDS 是白血病多步骤发病过程中的早期还是晚期?	(185)
五、分子生物学在 MDS 研究中的应用	(185)
第十节 恶性淋巴瘤 (ML)	(186)
一、非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 的分子生物学	(186)
二、何杰金氏病 (HD) 的分子生物学	(189)
三、分子生物学研究在 ML 中的应用	(189)
参考文献	(190)
第十一节 多发性骨髓瘤 (MM)	(191)
一、MM 的分子生物学	(191)
二、分子生物学方法在 MM 中的应用	(193)
参考文献	(194)
第十二节 血小板无力症 (GT)	(194)
一、Gp IIb 与 Gp IIIa 基因的克隆及其结构分析	(194)
二、GT 的分子生物学	(195)
三、GT 的分子诊断	(197)
参考文献	(197)
第十三节 血管性假血友病 (vWD)	(198)

一、vWD 的基因克隆和结构分析	(198)
二、vWD 的分子生物学	(199)
三、分子生物学方法在 vWD 中的应用	(201)
参考文献	(201)
第十四节 血友病 A (HA)	(202)
一、凝血因子 VIII 基因与蛋白质结构分析	(202)
二、血友病 A 的分子生物学	(202)
三、血友病 A 携带者的检测与产前诊断	(203)
四、血友病 A 的基因水平治疗	(204)
参考文献	(205)
第十五节 血友病 B (HB)	(205)
一、凝血因子 IX 基因的克隆和结构分析	(205)
二、血友病 B 的分子生物学	(205)
三、血友病 B 的基因诊断	(209)
四、血友病 B 的基因水平治疗	(210)
参考文献	(210)
第九章 神经系统疾病	(212)
第一节 前言	(212)
参考文献	(214)
第二节 进行性肌营养不良症	(214)
一、概述	(214)
二、进行性肌营养不良症的分子生物学	(215)
三、进行性肌营养不良症的分子水平诊断与治疗	(217)
参考文献	(219)
第三节 强直性肌营养不良症	(220)
一、概述	(220)
二、强直性肌营养不良症的分子生物学	(220)
三、强直性肌营养不良症的分子水平的诊断	(223)
参考文献	(224)
第四节 Wilson 氏病	(224)
一、Wilson 氏病的分子生物学	(224)
二、Wilson 氏病的分子水平诊断	(225)
参考文献	(227)
第五节 Huntington 氏舞蹈病	(227)
一、概述	(227)
二、Huntington 氏舞蹈病的分子生物学	(227)
三、Huntington 氏舞蹈病的分子水平诊断	(229)
参考文献	(231)
第六节 帕金森氏病	(231)
一、概述	(231)

二、帕金森氏病的分子生物学	(231)
参考文献	(234)
第七节 Friedreich 共济失调	(234)
一、概述	(234)
二、Friedreich 共济失调症的分子生物学	(234)
三、Friedreich 共济失调的分子水平诊断	(236)
参考文献	(236)
第八节 神经纤维瘤病	(236)
一、概述	(236)
二、神经纤维瘤的分子生物学	(237)
三、神经纤维瘤病的分子水平诊断	(239)
参考文献	(239)
第九节 家族性淀粉样多发性神经病	(240)
一、概述	(240)
二、FAP 的分子生物学	(240)
三、FAP 的分子水平的诊断	(241)
参考文献	(242)
第十节 Alzheimer 氏病	(242)
一、概述	(242)
二、Alzheimer 氏病的分子生物学	(242)
三、Alzheimer 氏病的分子水平的诊断和治疗	(247)
参考文献	(247)
第十一节 癫痫	(247)
一、概述	(247)
二、癫痫的分子生物学	(248)
参考文献	(249)
第十二节 Leber 氏视神经萎缩	(250)
一、概述	(250)
二、Leber 氏视神经萎缩的分子生物学	(250)
三、Leber 氏视神经萎缩的分子水平诊断与治疗	(252)
参考文献	(253)
第十章 泌尿系统疾病	(254)
第一节 遗传性肾炎	(254)
一、概述	(254)
二、遗传性肾炎的分子生物学	(254)
三、存在的问题与展望	(257)
参考文献	(257)
第二节 成人型多囊肾病	(257)
一、概述	(257)
二、成人型多囊肾病的细胞生物学	(258)

三、成人型多囊肾病的遗传异质性及其分子生物学	(258)
四、成人型多囊肾病相关基因的克隆与基因诊断	(259)
参考文献	(260)
第三节 肾细胞癌	(260)
一、概述	(260)
二、肾细胞癌的分子生物学研究	(261)
三、肾细胞癌的分子水平诊断与治疗	(262)
参考文献	(263)
第四节 肾母细胞瘤	(264)
一、概述	(264)
二、 WT_1 基因	(264)
三、 WT_2 基因、 WT_3 基因及其它	(265)
参考文献	(266)
第五节 膀胱癌	(266)
一、概述	(266)
二、膀胱癌的分子生物学	(266)
参考文献	(268)
第十一章 呼吸系统疾病	(269)
第一节 囊性纤维化病	(269)
一、囊性纤维化病的分子生物学	(269)
二、囊性纤维化病的基因诊断与基因治疗	(271)
参考文献	(273)
第二节 肺癌	(273)
一、肺癌的分子生物学	(273)
二、肺癌的基因诊断与基因治疗	(275)
参考文献	(276)
第十二章 心血管系统疾病	(278)
第一节 概述	(278)
一、在体结构-功能分析和开发特殊药物	(279)
二、原位杂交与聚合酶链反应	(280)
三、心血管疾病的分子遗传学基础研究	(280)
四、心肌生长的分子基础研究	(281)
五、心血管疾病的基因治疗	(282)
参考文献	(283)
第二节 缺血性心脏病	(283)
一、动脉粥样硬化的遗传学	(283)
二、与动脉粥样硬化有关的分子缺陷	(285)
三、缺血性心脏病分子水平的诊断与治疗简介	(292)
参考文献	(294)
第三节 心肌病与心肌炎	(295)

一、肥厚型心肌病	(295)
二、扩张型心肌病与病毒性心肌炎	(296)
三、线粒体心肌病	(298)
四、肌强直性营养不良心肌病	(300)
五、Duchenne 氏和 Becker 氏肌营养不良心肌病	(301)
六、X 连锁心肌病	(302)
七、先天性 QT 间期延长综合征	(302)
参考文献	(304)
第四节 心力衰竭	(304)
一、心力衰竭时心肌钙离子改变的分子基础	(305)
二、心力衰竭时心肌蛋白基因表达调节	(305)
三、心力衰竭时神经内分泌系统改变的分子基础	(306)
四、心力衰竭时心肌细胞能量代谢异常的分子基础	(307)
参考文献	(307)
第五节 原发性高血压	(307)
一、概述	(307)
二、与血压升高有关的基因缺陷及其表达调节	(308)
参考文献	(314)
第六节 心血管肥厚及重构	(315)
一、致心肌肥厚因子及其可能的作用机制	(315)
二、心血管肥厚对心脏功能的综合影响	(318)
三、癌基因与心血管肥厚	(318)
四、心血管肥厚与重构的防治	(322)
参考文献	(323)
第七节 心血管调节系统	(324)
一、利钠肽系统	(324)
二、G 蛋白偶联受体	(329)
三、内皮素及其受体	(332)
四、RAAS 系统	(334)
参考文献	(334)

第一章 生物大分子与分子病

生物体系中的各类分子统称为生物分子 (biomolecule), 其分子量范围从 18Da (H_2O) $\sim 10^{11}$ Da (DNA), 甚至更大。典型的细胞含有 $10^4 \sim 10^5$ 种生物分子。人们通常简单地将其分为两类: 分子量一般不超过 500Da 的生物小分子 (small molecule) 和分子量大于 2000Da 的生物大分子 (biomacromolecule)。

生物大分子主要有三类: 多糖、蛋白质、核酸。它们分别由生物小分子单糖、氨基酸和核苷酸构成。这类小分子都具有 2 个或多个官能团, 小分子之间的官能团通过缩水形成多聚体。同一种小分子聚合成同聚物 (homopolymer), 如葡萄糖构成糖原; 不同种小分子聚合成杂聚物 (heteropolymer), 如不同种氨基酸构成蛋白质。多聚体中的每个小分子单元称为残基 (residue)。残基的种类、数量及其线性顺序构成特定生物大分子的序列 (sequence) 或称一级结构 (primary structure), 并决定该分子的高级结构。生物大分子复杂而又精确的结构使它具有了独特的性质来执行生命所具有的独特的功能, 催化生化反应, 产生运动, 负责遗传等。

生物大分子可以构成超分子集合体 (supermolecule aggregate), 进而形成细胞器、细胞、组织、器官、生物机体, 因此它是生命物质中的一个重要结构层次, 是生命的物质基础, 其特殊的运动体现着生命现象。

第一节 多 糖

一、概 述

糖类 (carbohydrates) 是多羟基碳水化合物 (醛或酮) 及其衍生物, 包括单糖、寡糖和多糖三大类。糖类广泛分布于生物体内, 作为能源物质、细胞结构物质和特定的生理功能物质。单糖 (monosaccharide) 是指不能再水解的糖, 包括简单单糖和单糖衍生物, 如葡萄糖和葡萄糖胺。寡糖 (oligosaccharide) 是指 20 个以下 的单糖聚合物, 如乳糖、蔗糖等。多糖 (polysaccharide) 是指数十乃至上万个单糖构成的聚合物。根据单糖种类, 可将多糖分为相同种单糖构成的同聚多糖 (homopolysaccharide), 不同种单糖构成的异聚多糖 (heteropolysaccharide)。糖还可以和非糖物质构成结合多糖 (complex polysaccharide), 如糖蛋白和糖脂, 其中糖成分为多种单糖形成的寡糖或多糖链。

糖类在生物体内不仅作为能源物质、结构物质, 还作为信息物质参与一切重要的生命活动过程。就动物细胞而言, 糖原为能源物质, 粘多糖属结构物质, 而糖蛋白、糖脂中的糖则编码着生物信息。糖蛋白、糖脂是细胞膜的重要组分, 它们作为生物信息的携带者和传递者, 调节细胞的生长、分化、代谢及免疫反应等, 其中, 糖链起着重要作用。糖链是继蛋白质、核酸之后在细胞表面具有传递生物信息、构成细胞形态以及维持蛋白分子高级结构等

功能的第三种有机成分,在高级生物功能的产生与调节上有着独特的作用。

二、糖 原

糖原(glycogen)是存在于动物细胞中的贮存物质,故又称动物淀粉。它是由D-葡萄糖构成的多分枝同聚多糖,其链内借 α -1,4糖苷键相连,分枝点处由 α -1,6糖苷键连接。糖原分子呈球形,有一个还原末端和许多非还原末端。糖原分子表面暴露出众多的非还原末端,使葡萄糖能十分方便地聚合和解离,对调节葡萄糖的供求平衡,缓冲与稳定血糖的浓度具有重要意义。

三、氨基多糖

氨基多糖(glycosaminoglycan,GAG)是一类由氨基己糖和糖醛酸等结合的二糖单位聚合而成的异聚多糖。因此具有较强的粘性,故又称为粘多糖(mucopolysaccharide)。常见的氨基多糖有透明质酸、硫酸软骨素、硫酸角质素、肝素等,氨基多糖常以和蛋白质结合的形式表现其生物学功能。它广泛分布于结缔组织间质和细胞间质,充当组织和细胞间的天然粘合剂,是各种腺体分泌出来的起润滑作用的粘液的重要成分,与组织成长和再生、受精过程,以及机体与许多传染源相互作用有关。

四、蛋白多糖

蛋白多糖(proteoglycan)是由氨基多糖和蛋白质构成的结合多糖,故也称为粘蛋白(mucoprotein)。这种结合多糖的非糖部分是以丝氨酸和苏氨酸为主的简单多肽,多条氨基多糖链主要借O-糖苷键与这条蛋白核心链上的丝氨酸羟基或苏氨酸羟基结合而成,所以蛋白多糖中的糖量大于肽链。这一点曾作为蛋白多糖与糖蛋白的划分依据。

蛋白多糖是细胞外基质的主要成分,也是维持结缔组织功能的重要成分,其重要生理作用表现在以下几方面:

1. 调节细胞外液的组成 蛋白多糖分子大,亲水性强,是保持疏松结缔组织中水分的重要成分,进而保持组织的体积外形,阻滞血浆蛋白进入该组织和调节蛋白质转运。糖链中较多的酸性基团,具有调节 Ca^{++} 、 Mg^{++} 等阳离子在组织中移动的作用。

2. 成骨作用 软骨中蛋白多糖与骨盐结晶的生成有关。4-硫酸软骨素具有许多硫酸基团,可与软骨基质中的 Ca^{++} 结合,在富水的蛋白多糖中处于稳定的胶体状态,防止软骨骨化。当骨细胞溶酶体的酶作用于蛋白多糖而使其逐步分解时,则促进磷酸钙析出,导致软骨骨化。

3. 润滑作用 透明质酸是关节滑液的主要成分。它具有很大的粘性,通过透明质酸使关节液和关节软骨之间有较大的亲和力,进而对关节具有润滑作用。

4. 创伤愈合 蛋白多糖可能有促进纤维化作用,参与创伤修复。

蛋白多糖含量不适或结构破坏也会导致疾病。如:组织老化,动脉硬化,胶原病,肝硬化,以及类风湿性关节炎等均与其有关。

五、糖 蛋 白

糖蛋白(glycoprotein)是以蛋白质为主体的结合多糖。其蛋白质部分的结构和一般蛋