

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、基础、预防、口腔医学类专业用

医学生物化学与分子生物学

主 编 王 玉 明

清华大学出版社

教育部“十二五”规划教材
医学类生物化学与分子生物学

医学生物化学与分子生物学

主 编 王 健

人民卫生出版社

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、基础、预防、口腔医学类专业用

医学生物化学与分子生物学

主 编 王 玉 明

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本教材共分 21 章,涉及蛋白质、核酸、维生素、酶、葡萄糖、脂类、ATP、氨基酸、核苷酸、代谢网络、基因、复制、转录、翻译、基因调控、基因工程、信号转导、血液生化、肝生化、基因诊断与治疗等内容。基本涵盖了医学生物化学与分子生物学的理论知识,同时还包括相关内容的背景知识、发展简史、诺贝尔奖介绍、进展情况等,这些内容相对独立,与正文内容互相补充。本教材的主要对象为医学院校各专业的本科生,也可供其他类型院校的学生参考,与本教材配套的还有教学光盘和实验教材。本教材既可以作为教材使用,也可以作为考研的复习材料。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

医学生物化学与分子生物学/王玉明主编. --北京:清华大学出版社,2011.8

(普通高等教育“十二五”规划教材 全国高等医药院校规划教材)

ISBN 978-7-302-26625-9

I. ①医… II. ①王… III. ①医用化学:生物化学—医学院校—教材 ②医药学:分子生物学—医学院校—教材 IV. ①Q5 ②Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 172238 号

责任编辑:罗 健

责任校对:刘玉霞

责任印制:杨 艳

出版发行:清华大学出版社

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座

<http://www.tup.com.cn>

邮 编:100084

社 总 机:010 62770175

邮 购:010 62786544

投稿与读者服务 010 62776969, cservice@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010 62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:三河市春园印刷有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:185×260 印 张:30.75 字 数:818 千字

附光盘 1 张

版 次:2011 年 8 月第 1 版

印 次:2011 年 8 月第 1 次印刷

印 数:1~3000

定 价:49.80 元

产品编号:040141-01

编委会名单

- 主 编** 王玉明
- 副主编** 田余祥 何凤田 严世荣 陈 瑜
- 编 委** (按编写顺序排列)
- 王玉明 (成都医学院)
- 宋高臣 (牡丹江医学院)
- 严世荣 (湖北医药学院)
- 田余祥 (大连医科大学)
- 陈建业 (川北医学院)
- 宋永燕 (川北医学院)
- 于水澜 (黑龙江中医药大学)
- 陈 瑜 (福建医科大学)
- 王海生 (内蒙古医学院)
- 刘淑萍 (内蒙古医学院)
- 王 顺 (辽宁医学院)
- 李 洪 (泸州医学院)
- 刘友平 (泸州医学院)
- 杨 平 (成都医学院)
- 林 娟 (成都医学院)
- 秦宜德 (安徽医科大学)
- 王建东 (成都医学院)
- 何凤田 (第三军医大学)
- 田志杰 (成都医学院)
- 郭子林 (济宁医学院)
- 罗益民 (济宁医学院)
- 主 审** 王希成 (清华大学)

前 言

PREFACE

多年来，我们有一个良好的愿望，就是为医学生的教材建设做点贡献，感谢清华大学出版社为我们提供了这样的机会。

众所周知，生物化学与分子生物学是医学生的必修课，其学科地位十分重要。作为一门学科，既有悠久的历史，本身又在不断地发展，其研究内容十分丰富。但作为一门医学基础课程，受教学时数所限，不可能包罗万象、面面俱到。因此，我们编写本教材所遵循的原则是：精心选择，合理编排，在有限的篇幅中，既要突出本学科的特点，又要加强与医学的联系；既要继承业已成熟的内容体系，又要介绍新进展，更新内容；既要讲究学科的科学性和系统性，又要注意与其他课程的分工合作；既要面向未来，与国际接轨，顺应学科的发展趋势，又要结合我国医学教育的实际情况。

本教材定名为《医学生物化学与分子生物学》主要理由有三：①面向医学院校，在内容选择上贴近医学教育的实际，定位在基础医学层面，主要任务是为医学生后续课程的学习奠定基础，注重与相关课程的衔接，避免教学内容的重复和脱节。②生物化学和分子生物学是两门密切相关的课程，两者都是从分子水平研究生命活动，有着极深的渊源关系，很难将两者截然分开。目前出版的两门课的教材，内容多有重复，学界对此颇多争议。现在将其合二为一，有利于内容的组织和编写。③医学院校开设课程过多，每门课的学时都不足，因此有些院校采取减少课程门数，避免教学内容重复等措施，使部分课程的学时有所增加。本教材正是顺应这一潮流，在编排上力求创新。

本教材内容包括 21 章。所有章节尽量突出特点，以给学生留下深刻印象。每章都以“问题讨论”开始，以“小结”结束，中间插入若干“视窗”。视窗内容不拘一格，包括相关内容的背景知识、诺贝尔奖介绍、进展情况等，这些内容相对独立，同时与正文内容互相补充，以引导学生思考，使教材版面更加生动。

本教材突出“三基”内容，知识点明确，同时附有教学光盘，有利于教学的开展。同时我们还编写了《医学生物化学与分子生物学实验技术》，两本教材互相配套，在内容上互相补充，使本学科的内容体系更加完整。

参加本教材编写的人员来自全国 13 所医学院校，他们长期在教学一线工作，本教材凝聚着他们多年的教学经验和心得体会。本教材的编写得到有关院校的支持，例如成都医学院、福建医科大学为本教材的“编写会”和“定稿会”提供了很多帮助，有关领导和专家参会指导。尤值一提的是清华大学的王希成教授担任本教材的主审，对每一篇稿件详细审改，使本教材的质量得以保证。尽管如此，本教材仍然有很多不尽如人意之处，殷切希望得到广大师生的批评指正。

王玉明

2011 年 6 月于成都

目 录

CONTENTS

第 1 章

在分子水平研究生命的科学

1.1 生物化学与分子生物学发展简史	1
1.1.1 从可溶性催化剂的发现到酶学的建立和发展	1
1.1.2 从酒精发酵的研究到代谢途径的阐明	3
1.1.3 从核酸的发现到分子生物学的崛起	4
1.1.4 从蛋白质的初步研究到蛋白质组学的建立	6
1.2 生物化学与分子生物学主要内容	8
1.2.1 生物分子的结构和功能	8
1.2.2 生物体的新陈代谢	9
1.2.3 遗传信息的传递和表达	10
1.3 生物化学与分子生物学与医学的关系	11
1.3.1 生物化学与分子生物学同医学相互促进	11
1.3.2 生物化学与分子生物学引领未来医学发展方向	12

第 2 章

生命活动的物质基础——蛋白质

2.1 蛋白质的分类	14
2.2 蛋白质的分子组成	15
2.2.1 蛋白质的元素组成	15
2.2.2 蛋白质的基本组成单位——氨基酸	15
2.3 蛋白质的分子结构	19

2.3.1 蛋白质分子中氨基酸的连接方式	19
2.3.2 蛋白质的一级结构	21
2.3.3 蛋白质的空间结构	21
2.3.4 蛋白质结构与功能的关系	27
2.4 蛋白质的理化性质	33
2.4.1 蛋白质的两性解离和等电点	33
2.4.2 蛋白质的胶体性质	33
2.4.3 蛋白质的变性	34
2.4.4 蛋白质的沉淀	34
2.4.5 蛋白质的呈色反应	35
2.5 蛋白质组与蛋白质组学	35
2.5.1 蛋白质组	36
2.5.2 功能蛋白质组	36
2.5.3 蛋白质组学研究的科学意义	36

第 3 章

生命延续的物质基础——核酸

3.1 核酸的化学组成及一级结构	38
3.1.1 碱基	39
3.1.2 戊糖	39
3.1.3 核苷	39
3.1.4 核苷酸	40
3.1.5 核酸的一级结构	42
3.2 DNA 的空间结构与功能	42
3.2.1 DNA 的二级结构——双螺旋结构模型	43
3.2.2 DNA 的超螺旋结构及其组装	45
3.2.3 DNA 的功能	46
3.3 RNA 的结构与功能	48
3.3.1 信使 RNA 的结构与功能	49
3.3.2 转运 RNA 的结构与功能	50

3.3.3	核糖体 RNA 的结构与功能	52
3.3.4	其他小分子 RNA 及 RNA 组学	53
3.4	核酸的理化性质、变性和复性及其应用	55
3.4.1	核酸的一般理化性质	55
3.4.2	DNA 的变性	55
3.4.3	DNA 的复性与分子杂交	56
3.5	核酸的催化性质	57
3.5.1	核酶	57
3.5.2	脱氧核酶	57
第 4 章	生命活动的催化剂——酶	59
4.1	酶的分子结构与功能	59
4.1.1	酶的分子组成	60
4.1.2	酶的活性中心	61
4.1.3	同工酶	62
4.2	酶的催化特点	63
4.2.1	酶对底物具有极高的催化效率	64
4.2.2	酶对底物具有高度的特异性或专一性	64
4.2.3	酶具有可调节性	65
4.2.4	酶具有不稳定性	65
4.3	酶的命名与分类	65
4.3.1	酶的命名	65
4.3.2	酶的分类	65
4.4	酶的催化机制	66
4.4.1	酶与底物的诱导契合假说	67
4.4.2	邻近效应和定向排列	67
4.4.3	表面效应	67
4.4.4	多元催化	67
4.5	酶的调节	68
4.5.1	酶活性的调节	69
4.5.2	酶含量的调节	71
4.6	酶促反应动力学	72
4.6.1	酶促反应初速率	72
4.6.2	酶活性	72

4.6.3	影响酶促反应速率的各种因素	73
4.7	酶与医学	81
4.7.1	酶与疾病的发生	81
4.7.2	酶与疾病的诊断	81
4.7.3	酶与疾病的治疗	82
4.7.4	酶在临床检验分析中的应用	82
4.7.5	酶在科学研究中的应用	82

第 5 章 生命活动不可缺少的小分子——维生素

5.1	脂溶性维生素	85
5.1.1	维生素 A	85
5.1.2	维生素 D	87
5.1.3	维生素 E	89
5.1.4	维生素 K	90
5.2	水溶性维生素	90
5.2.1	维生素 B ₁	91
5.2.2	维生素 B ₂	92
5.2.3	维生素 PP	93
5.2.4	维生素 B ₆	94
5.2.5	泛酸	95
5.2.6	生物素	95
5.2.7	叶酸	95
5.2.8	维生素 B ₁₂	96
5.2.9	维生素 C	97

第 6 章 生命活动的主要能源——葡萄糖

6.1	概述	100
6.1.1	糖类的生理功用	100
6.1.2	糖的消化吸收	100
6.1.3	糖代谢概况	101
6.2	糖的无氧糖酵解	101
6.2.1	糖酵解的反应过程	101
6.2.2	糖酵解的生理意义	103
6.3	糖的有氧氧化	104
6.3.1	糖有氧氧化的反应过程	104
6.3.2	三羧酸循环	106
6.3.3	糖的有氧氧化与 ATP 生成	109

6.3.4 巴斯德效应	110
6.4 戊糖磷酸途径	110
6.4.1 戊糖磷酸途径的反应过程	110
6.4.2 戊糖磷酸途径的生理意义	111
6.5 糖原的合成与分解	113
6.5.1 糖原的合成代谢	113
6.5.2 糖原的分解代谢	114
6.5.3 糖原贮积病	115
6.6 糖异生	116
6.6.1 糖异生途径	116
6.6.2 糖异生的生理意义	119
6.6.3 乳酸循环	119
6.7 糖代谢的调节	120
6.7.1 糖酵解的调节	120
6.7.2 有氧氧化的调节	121
6.7.3 戊糖磷酸途径的调节	122
6.7.4 糖原合成与分解的调节	122
6.7.5 糖异生的调节	124
6.8 血糖及其调节	124
6.8.1 血糖的来源和去路	124
6.8.2 血糖水平的调节	124
6.8.3 血糖水平异常	125

第7章**不溶于水的营养物质——脂类**

.....	128
7.1 脂类的概述	128
7.1.1 脂肪酸的命名	128
7.1.2 脂肪酸的分类	129
7.1.3 脂类的生理功能	129
7.1.4 脂类的消化与吸收	130
7.2 三酰甘油代谢	132
7.2.1 三酰甘油的分解代谢	132
7.2.2 三酰甘油的合成代谢	139
7.3 磷脂的代谢	147
7.3.1 甘油磷脂的代谢	147
7.3.2 鞘磷脂的代谢	151
7.4 胆固醇的代谢	153
7.4.1 胆固醇的结构、分布和生理功能	153
7.4.2 胆固醇的生物合成	153

7.4.3 胆固醇的代谢转化	157
7.5 血浆脂蛋白的代谢	158
7.5.1 血脂	158
7.5.2 血浆脂蛋白的分类、组成及结构	159
7.5.3 血浆脂蛋白的代谢及功能	160
7.5.4 血浆脂蛋白代谢异常	164

第8章**细胞能量代谢的货币——ATP**

.....	167
8.1 线粒体氧化体系与氧化磷酸化	168
8.1.1 呼吸链	168
8.1.2 氧化磷酸化是 ATP 生成的主要方式	173
8.1.3 影响氧化磷酸化的因素	178
8.1.4 ATP 是细胞能量的通用货币	180
8.1.5 线粒体内膜选择性地转运物质	182
8.2 非线粒体氧化体系	185
8.2.1 抗氧化酶体系具有清除反应活性氧功能	185
8.2.2 细胞微粒体的氧化体系	186

第9章**人体重要的含氮营养物质****——氨基酸**

.....	189
9.1 蛋白质的需要量和营养价值	189
9.1.1 氮平衡	189
9.1.2 蛋白质的生理需要量	189
9.1.3 蛋白质的营养价值	190
9.2 食物蛋白质的消化、吸收与腐败	191
9.2.1 蛋白质的消化	191
9.2.2 氨基酸和肽的吸收	193
9.2.3 蛋白质的腐败作用	193
9.3 氨基酸的一般代谢	194
9.3.1 体内蛋白质的降解	194
9.3.2 氨基酸的脱氨基作用	196
9.3.3 α -酮酸的代谢	199

9.4 氨的代谢	200
9.4.1 体内氨的来源	200
9.4.2 氨的去路	200
9.4.3 氨的转运	201
9.4.4 尿素的生成	202
9.5 个别氨基酸的代谢	206
9.5.1 氨基酸的脱羧基作用	207
9.5.2 一碳单位的代谢	209
9.5.3 含硫氨基酸代谢	211
9.5.4 芳香族氨基酸代谢	213
9.5.5 支链氨基酸代谢	215

第 10 章

遗传物质合成的基本原料

——核苷酸

10.1 核酸的酶促降解	219
10.2 核苷酸的生理功能	219
10.3 核苷酸在体内的合成过程	220
10.3.1 嘌呤核苷酸的从头合成	220
10.3.2 嘧啶核苷酸的从头合成	224
10.3.3 嘌呤核苷酸的补救合成	226
10.3.4 嘧啶核苷酸的补救合成	227
10.3.5 脱氧核糖核苷酸的生成	227
10.3.6 核苷酸的抗代谢物	229
10.4 核苷酸在体内的分解过程	231
10.4.1 嘌呤核苷酸的分解	231
10.4.2 嘧啶核苷酸的分解	233

第 11 章

生命的主要特色——代谢网络

11.1 代谢网络的特点	235
11.1.1 代谢网络具有整体性	235
11.1.2 代谢网络具有复杂性	236
11.1.3 代谢网络具有可调性	236
11.1.4 代谢网络具有特异性	236
11.1.5 代谢网络具有无尺度性	237
11.2 细胞水平的代谢网络	237
11.2.1 细胞水平代谢网络与物质互变	237
11.2.2 细胞水平代谢网络与能量代谢	240

11.2.3 细胞水平代谢网络的调节	241
11.3 器官水平的代谢网络	244
11.3.1 不同组织器官中物质代谢的特点	244
11.3.2 饥饿状态时器官水平的代谢网络	245
11.3.3 饱食状态时器官水平的代谢网络	247
11.3.4 适度运动时器官水平的代谢网络	248
11.3.5 器官水平代谢网络的调节	249
11.4 整体水平的代谢网络	249
11.4.1 应激状态时整体水平的代谢网络	249
11.4.2 肥胖时整体水平的代谢网络	250
11.5 代谢组学及相关组学	250
11.5.1 代谢组学研究的意义	251
11.5.2 代谢组学的研究方法	251
11.5.3 代谢组学的应用	252

第 12 章

遗传信息的表达单元——基因

12.1 基因	254
12.1.1 基因概念的发展	255
12.1.2 基因的定义	255
12.1.3 基因的功能	255
12.1.4 基因的结构	256
12.2 基因组	261
12.2.1 基因组的概念	261
12.2.2 原核生物基因组	261
12.2.3 真核生物基因组	263
12.2.4 病毒基因组	265
12.3 线粒体 DNA	266
12.3.1 线粒体 DNA 的特征	267
12.3.2 线粒体基因的编码特点	267
12.3.3 线粒体 DNA 突变与衰老和疾病	267
12.4 人类基因组计划与基因组学	268
12.4.1 人类基因组计划	268

12.4.2 功能基因组学	270
---------------------	-----

第13章 DNA的生物合成——复制

13.1 复制的基本规律	272
13.1.1 半保留复制	272
13.1.2 半不连续复制	273
13.1.3 双向复制	274
13.1.4 保真性复制	275
13.2 参与复制的酶和其他蛋白质	276
13.2.1 解旋酶	276
13.2.2 单链结合蛋白	276
13.2.3 DNA拓扑异构酶	277
13.2.4 引物酶	277
13.2.5 DNA聚合酶	277
13.2.6 DNA连接酶	280
13.3 复制的基本过程	281
13.3.1 原核生物DNA的复制过程	281
13.3.2 真核生物DNA的复制	283
13.4 反转录和其他复制方式	285
13.4.1 RNA指导的DNA合成——反转录	285
13.4.2 其他复制方式	287
13.5 DNA损伤(突变)与修复	287
13.5.1 突变的意义	288
13.5.2 引发突变的因素	288
13.5.3 DNA突变的类型	289
13.5.4 DNA损伤的修复	289

第14章 RNA的生物合成——转录

14.1 转录的基本特性	292
14.1.1 转录的不对称性	292
14.1.2 转录的连续性和单向性	293
14.2 RNA聚合酶	293
14.2.1 原核生物RNA聚合酶	293
14.2.2 真核生物RNA聚合酶	294
14.3 与转录起始有关的DNA结构	295

14.3.1 原核生物启动子	295
14.3.2 真核生物启动子	296
14.4 转录过程	297
14.4.1 原核生物的转录过程	297
14.4.2 真核生物的转录过程	299
14.5 RNA前体的加工	303
14.5.1 原核生物RNA前体的加工	303
14.5.2 真核生物RNA前体的加工	304
14.6 RNA依赖的RNA复制	310
14.6.1 RNA复制酶	310
14.6.2 RNA复制的方式	310

第15章 蛋白质的生物合成——翻译

15.1 蛋白质生物合成体系	313
15.1.1 mRNA是蛋白质合成的模板	313
15.1.2 tRNA是氨基酸的运载体	316
15.1.3 rRNA参与组成核糖体	316
15.1.4 蛋白质生物合成需要的酶类及各种因子	318
15.2 蛋白质的生物合成过程	319
15.2.1 氨基酸的活化	319
15.2.2 核糖体循环(广义)	320
15.3 翻译后加工	327
15.3.1 新生多肽链的加工修饰	327
15.3.2 新生多肽链中非功能性片段的切除	328
15.3.3 多肽链折叠形成高级结构	328
15.3.4 空间结构的修饰	329
15.4 蛋白质生物合成的干扰和抑制	330
15.4.1 抗生素对蛋白质生物合成的抑制	330
15.4.2 其他干扰蛋白质生物合成的物质	331
15.5 蛋白质在细胞中的分选和定位	332

15.5.1 蛋白质定向输送的两种机制	333
15.5.2 分泌性蛋白质的靶向输送	333
15.5.3 线粒体蛋白的靶向输送	335
15.5.4 细胞核蛋白质的靶向输送	335

第 16 章

确保基因的精确定表达——调控

16.1 基因表达调控概述	338
16.1.1 基因表达的特异性	338
16.1.2 基因表达的方式	339
16.1.3 基因表达调控的生物学意义	340
16.2 原核生物基因表达调控	340
16.2.1 原核生物基因表达调控的特点	341
16.2.2 原核生物基因表达转录水平的调控	341
16.2.3 原核生物基因表达翻译水平的调控	347
16.3 真核生物基因表达的调控	349
16.3.1 真核生物基因组结构的复杂性及特点	349
16.3.2 真核生物基因表达调控的特点	350
16.3.3 真核生物基因表达转录前水平的调控	351
16.3.4 真核生物基因表达转录水平的调控	352
16.3.5 真核生物基因表达转录后水平的调控	356
16.3.6 真核生物基因表达翻译水平的调控	357
16.3.7 真核生物基因表达翻译后水平的调控	360

第 17 章

打破 DNA 的物种界限

——基因工程

17.1 基因的天然重组	363
17.1.1 接合作用	363
17.1.2 转化作用	364
17.1.3 转导作用	364

17.1.4 位点特异性重组	365
17.1.5 转座重组	366
17.1.6 同源重组	366
17.2 基因的人工重组	367
17.2.1 基因工程技术的建立与完善	367
17.2.2 基因工程技术中常用的工具酶	368
17.2.3 基因工程技术中常用的载体	371
17.2.4 基因工程的实施过程	376
17.2.5 基因工程技术在医学上的应用	385

第 18 章

调节人体生理活动的重要环节

——信号转导

18.1 信息物质	387
18.1.1 细胞外信息分子	387
18.1.2 细胞内信息分子	389
18.2 受体	389
18.2.1 胞膜受体	389
18.2.2 胞内受体	393
18.2.3 受体与配体结合的特点	394
18.2.4 受体活性的调节	395
18.3 信号转导通路	395
18.3.1 胞膜受体介导的信号转导通路	395
18.3.2 胞内受体介导的信号转导通路	402
18.4 细胞信号转导通路的交叉联系	404
18.4.1 一种信息分子可使几条信号转导通路活化	404
18.4.2 一条信号通路的成员可调节另一条信号通路的活性	405
18.4.3 不同信号通路可协同调控同一效应蛋白或基因	405
18.5 细胞信号转导与疾病	405
18.5.1 信号转导异常与疾病发生	405

18.5.2	细胞信号转导与疾病治疗	406
--------	-------------	-----

第19章 沟通人体代谢的媒介——血液

19.1	血液概述	407
19.2	血浆蛋白	408
19.2.1	血浆蛋白的分类	408
19.2.2	血浆蛋白的特点	410
19.2.3	血浆蛋白的功能	410
19.3	血液凝固	413
19.3.1	凝血因子与抗凝血成分	413
19.3.2	凝血途径	415
19.3.3	血凝块的形成和溶解	415
19.4	血细胞代谢	417
19.4.1	红细胞代谢	417
19.4.2	白细胞代谢	423

第20章 物质代谢的主要基地——肝

20.1	肝在物质代谢中的作用	426
20.1.1	肝在糖代谢中的作用	426
20.1.2	肝在脂类代谢中的作用	427
20.1.3	肝在蛋白质代谢中的作用	427
20.1.4	肝在维生素代谢中的作用	428
20.1.5	肝在激素代谢中的作用	428
20.2	肝的生物转化作用	428
20.2.1	生物转化的概念	428
20.2.2	生物转化反应的主要类型	429
20.2.3	影响生物转化作用的因素	434

20.3	胆汁酸的代谢	435
20.3.1	胆汁	435
20.3.2	胆汁酸的种类	435
20.3.3	胆汁酸的生成	436
20.3.4	胆汁酸的肠肝循环	437
20.3.5	胆汁酸的生理功能	438
20.4	胆色素代谢与黄疸	438
20.4.1	胆红素的生成	438
20.4.2	胆红素在血液中的转运	439
20.4.3	胆红素在肝中的代谢	441
20.4.4	胆红素在肠道中的转变	442
20.4.5	胆素原的肠肝循环	442
20.4.6	血清胆红素与黄疸	443

第21章 二十一世纪的医学诊疗技术——基因诊断与治疗

21.1	基因诊断	447
21.1.1	基因诊断概述	447
21.1.2	基因诊断的基本策略	450
21.1.3	基因诊断的应用	455
21.2	基因治疗	460
21.2.1	基因治疗概述	460
21.2.2	基因治疗的基本策略及技术流程	463
21.2.3	基因治疗的应用	469

参考文献	474
------	-----

第1章

在分子水平研究生命的科学

问题讨论

1. 什么是生命?
2. 为什么生物会有生命?

大千世界，万世万物，千奇百怪。但究其本质，只有两类，一类是生物，一类是非生物。凡生物均有生命，没有生命的物体则为非生物。自从人类进化到开始思索“生命”的时候，就被一大堆的问题所困扰，“人为什么会有生命？人的生命与其他生物的生命一样吗？世界上存在生命元素吗？生命的物质基础是什么？生命是怎样延续的？生命靠什么提供能量？……”直到最近 100 余年，人类对这些问题才逐渐有了清晰的认识，并且形成了专门从分子水平研究生命的科学，这就是生物化学与分子生物学（Biochemistry and Molecular Biology）。

1.1 生物化学与分子生物学发展简史

任何一门学科就如同一个人一样，都要经历胚胎发育、出生，再经过幼年、青年而逐步成熟。生物化学与分子生物学也不例外，其学科历史也可分为学科的孕育、学科的形成和学科的发展三个阶段。

在 18 世纪中期，C. W. Scheele 开始研究生物体的化学组成，1776—1778 年，他分离出甘油、柠檬酸（枸橼酸）、苹果酸、乳酸、尿酸，这被看成是奠定生物化学基础的工作。1877 年，E. F. Hoppe-Seyler 首次使用了“biochemistry”；1903 年，C. Neuberg 再次使用了这一术语；1938 年，W. Waever 在对美国洛氏基金董事会的年度报告中首次使用了“molecular biology”；1945 年，W. T. Astbury 再次使用了这一术语。标志着生物化学与分子生物学作为新兴学科已经逐渐形成了。

1.1.1 从可溶性催化剂的发现到酶学的建立和发展

据我国古代文献记载，公元前 21 世纪已能酿酒，公元前 12 世纪已能制饴（麦芽糖），同时还能将酒发酵成醋。酿酒、制饴、制醋都涉及酶，虽然古人对酶并不了解，但在生产实践中已能熟练运用酶发酵技术。

1833 年，A. Payen 和 J. F. Persoz 从麦芽的水抽提物中获得一种对热不稳定的物质，它能使淀粉水解成可溶性糖，认为这是一种可溶性的类似催化剂的物质，由此开始了酶的研究。1877 年，

W. Kühne 首次将这种可溶性的催化剂命名为“enzyme”，这个词来自希腊语，意思是“在酵母中”。

人们很早就对酵母发酵产生了兴趣，这使人们逐渐认识到酶的重要性。1837年，J. J. Berzelius 提出发酵的催化性质的假设。1857年，L. Pasteur 提出发酵是酵母细胞生命活动的结果，认为只有活的酵母才能进行发酵，但这种观点遭到 J. von Liebig 的反对，他认为发酵是溶解于酵母溶液中的酶引起的。直到 1897年，E. Buchner 和 H. Buchner 用石英砂磨碎酵母细胞，用不含细胞的酵母提取液实现了发酵，证明发酵是酶在起作用，从而结束了长达 40 年的争论，Buchner 兄弟因此获得 1907 年的诺贝尔化学奖。

1893年，在酶被发现 60 年后，F. W. Ostwald 终于证明酶是催化剂，此后，对于酶的研究不断深入。1894年，F. Fischer 证明了酶的专一性，提出酶与底物之间是“锁和钥匙”的关系。1903年，V. Henri 提出了酶与底物作用的“中间复合物学说”。1909年，S. P. L. Srensen 证明 pH 对酶作用有影响。1913年，L. Michaelis 和 M. Menten 根据中间复合物学说推导出“米氏方程”，发展了酶促反应动力学理论，这是酶反应机制研究的重要突破。1925年，G. E. Briggs 和 J. B. S. Haldane 对米氏方程作了重要修正，提出了“稳态学说”。1937年，C. F. Cori 和 G. T. Cori 发现糖原磷酸化酶的可逆反应，Cori 夫妇由于这一成就获得 1947 年的诺贝尔生理学及医学奖。1943年，B. Chance 首次将灵敏的分光光度法用于酶-底物相互关系的研究。1961年，J. Monod 等提出酶促反应机制是酶分子发生变构效应的假说。

1897年，G. Bertrand 提出“coenzyme”一词。1905年，A. Harden 和 W. Young 浓缩了第一个辅酶，以后证明这个辅酶是 NAD^+ ，Harden 后来获得 1929 年诺贝尔化学奖。1932年，O. H. Warburg 和 W. Christian 发现“黄酶”是一种黄素蛋白。1935年，R. Kuhn 发现核黄素（维生素 B_2 ）是黄酶的组成成分，并于 1938 年获得诺贝尔化学奖。1937年，K. Lohmann 等证明硫胺素（维生素 B_1 ）是丙酮酸羧化酶辅基的组成成分，这样将维生素与辅酶联系起来。

1926年，J. B. Sumner 从刀豆中提取制备了脲酶结晶，首次证明酶是蛋白质，但对此有人表示怀疑，直到 1930—1936 年，J. H. Northrop 和 M. Kunitz 获得胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶结晶，并用相应方法证实它们是蛋白质后，酶是蛋白质这一观点才普遍被人们接受，Sumner 和 Northrop 因此获得 1946 年的诺贝尔化学奖。此后，对于酶的结构也进行了研究。1959年，S. Moore 和 W. H. Stein 首次测定了核糖核酸酶的 124 个氨基酸顺序，C. B. Anfinsen 在这方面也独立地做出了重要贡献，他们三人共同获得 1972 年的诺贝尔化学奖。

酶学一直是热门领域，人们对于酶的兴趣始终不减，新的酶也不断被发现。1912年，Batali 等发现脱氢酶。1933年，汤佩松发现植物中存在细胞色素氧化酶。1943年，A. Green 和 G. T. Cori 结晶出肌肉磷酸化酶。1955年，S. Ochoa 和 M. Grunberg-Manago 发现多核苷酸磷酸化酶。1956年，A. Kornberg 发现 DNA 聚合酶 I。Ochoa 和 Kornberg 因此获得 1959 年的诺贝尔生理学及医学奖。1958—1959 年，S. B. Weiss 和 J. A. Hurwitz 等发现 DNA 指导的 RNA 聚合酶。1967年，Weiss 又发现 T4 噬菌体 DNA 连接酶；R. Yuan 在大肠杆菌中发现第 I 类限制性核酸内切酶。1970年，H. O. Smith 提取出专一性很强的限制性核酸内切酶；同年，D. Baltimore、H. M. Temin 和 R. Dulbecco 各自独立地从鸡肉瘤病毒中发现逆转录酶，他们 3 人于 1975 年获得诺贝尔生理学及医学奖。1981年，S. Altman 和 T. C. Cech 发现了一种具有酶功能的 RNA 分子，这种分子能把基因内插入顺序剪切后再重新拼接在一起，据此提出核酶（ribozyme）的概念，这一发现打破了酶是蛋白质的传统观念，开辟了酶学研究的新领域，为此 Altman 和 Cech 于 1989 年获得诺贝尔化学奖。1986年，P. G. Schultz 与 R. A. Lerner 等人成功研制抗体酶（abzyme）。1989

年, J. A. Latham 和 Cech 研究了四膜虫催化 RNA 分子的结构。1995 年, J. W. Szostak 等首次报道了具有 DNA 连接酶活性的 DNA 片段, 称之为脱氧核酶 (deoxyribozyme)。目前已鉴定出的酶有 4000 多种, 数百种酶已得到结晶, 而且每年都有新酶发现。

1.1.2 从酒精发酵的研究到代谢途径的阐明

1757 年, J. Black 发现 CO_2 ; 1771—1774 年, J. Priestly 和 C. W. Scheele 发现 O_2 , 由此开始了呼吸作用以及糖代谢的研究。1785 年, A. L. Lavoisier 证明动物需要 O_2 , 呼吸是氧化作用, 他首次测定了人的耗氧量, 认为酒精发酵是一系列化学过程, 这是生物氧化以及能量代谢研究的开端。1810 年, J. L. Gay-Lussac 推导出酒精发酵的反应式。1850—1855 年, C. Bernard 从肝脏分离出糖原并证明它可以转变为血糖, 同时发表了糖异生作用的过程。1907 年, W. M. Fletcher 和 F. G. Hopkins 证明缺氧条件下肌肉收缩时能定量地将葡萄糖转变为乳酸。1912 年, C. Neuberg 描述了发酵的化学途径。1929 年, Cori 夫妇发现肌糖原、血乳酸、肝糖原以及血糖之间的转化, 后称 Cori 循环。1933 年, G. G. Embden 和 O. F. Meyerhof 发现糖酵解及发酵过程中的关键性中间物。1935 年, Meyerhof、Embden 和 J. K. Parnas 阐明糖酵解过程的全部 12 个步骤, 因此, 糖酵解过程又称为“迈耶霍夫-埃姆登-帕纳斯途径”。1953 年, Horecker 等阐明了糖代谢的戊糖磷酸途径。

1905 年, F. Knoop 通过实验发现脂肪酸的 β -氧化作用。1942 年, K. E. Bloch 和 D. Rittenberg 发现乙酸盐是胆固醇的前体。1943—1947 年, L. F. Leloir 和 J. M. Munoz 研究了脂肪酸在肝脏无细胞体系中的氧化作用, A. L. Lehninger 证明脂肪酸氧化需要 ATP, 并且作了定量测定。1951 年, F. Lynen 提出辅酶 A 在脂肪酸氧化中的作用, 不久 A. Green 和 S. Ochoa 分离出脂肪酸氧化酶。1954—1958 年, E. P. Kennedy 报道了三酰甘油、磷脂的合成途径及胞苷酸的作用, 因此三酰甘油合成途径也称为“Kennedy 途径”。1964 年, Bloch 和 Lynen 因为在胆固醇和脂肪酸生物合成方面的研究获得诺贝尔生理学及医学奖。1985 年, M. S. Brown 和 J. L. Goldstein 因为在胆固醇代谢及相关疾病方面的发现获得诺贝尔生理学及医学奖。

1828 年, F. Wohler 在实验室里将氰酸铵转变成尿素, 氰酸铵是一种无机化合物, 尿素是哺乳动物尿中含氮物质代谢的主要产物, 人工合成尿素的成, 对生物化学发展起了很大的促进作用。1932 年, H. D. Krebs 和 K. Hensleit 发现尿素合成的“鸟氨酸循环”。5 年后, Krebs 又提出代谢的公共途径“柠檬酸循环”(枸橼酸循环)的设想, 并在 1940 年作了实验证实。1944 年, F. A. Lipmann 发现在代谢过程中起重要作用的辅酶 A, 打通了糖酵解、脂肪酸等氧化的最终产物进入三羧酸循环的通道。1947—1950 年, Lipmann 和 N. O. Kaplan 分离鉴定了辅酶 A。由于 Krebs 和 Lipmann 阐明了糖有氧氧化的三个阶段, 他们获得了 1953 年的诺贝尔生理学及医学奖。1949 年, E. P. Kennedy 和 A. L. Lehninger 发现线粒体是进行三羧酸循环、脂肪酸氧化和氧化磷酸化的场所, 糖酵解作用发生在细胞质中。1950—1965 年, B. Ames、J. Baddiley、K. E. Bloch 等一批科学家陆续报道了氨基酸、嘌呤、嘧啶、脂肪酸、类萜化合物等物质的生物合成与降解的反应过程, 至此, 生物体内各种小分子的代谢途径基本阐明。

物质代谢与能量代谢是相互关联的, 在研究物质代谢的同时, 必然涉及能量代谢。1836 年, C. A. MacMunn 发现了细胞色素。1912 年, O. H. Warburg 证明在细胞中有一种激活氧的呼吸酶, 并发现氰化物能抑制这种酶的活性, 提出呼吸作用需要铁参加。1923 年, D. Keilin 重新发现了细胞色素, 并证明在呼吸时它可变为氧化态; 1927 年又进一步提出生物氧化过程电子传递的初步设想。1928 年, P. Eggleton 在肌肉中发现磷酸肌酸。同年, Warburg 指出呼吸酶中铁卟啉的性质,

他因此获得了1931年的诺贝尔生理学及医学奖。1929年, C. H. Fiske、Y. Subbarow 和 K. Lohmann 从肌肉提取液分离出 ATP 及磷酸肌酸。1931年, V. A. Engelhardt 发现磷酸化作用与呼吸作用的偶联。1932年, Lohmann 发现 ATP-磷酸肌酸反应; O. H. Warburg 和 Christian 分离出细胞色素 C, 并在特殊的心肌制剂中重建了电子传递系统。1935年, Lohmann 阐明了 ATP 的化学结构。1937—1938年, Warburg 证明 ATP 的形成与甘油醛-3-磷酸的脱氢作用相偶联。1937—1941年, F. A. Lipmann 提出 ATP 在能量传递循环中具有中心作用的假说。1943年, Ochoa 证明了三羧酸循环中氧化磷酸化的 P:O 为 3:1。1951年, A. L. Lehninger 证明从 NADH 到氧的电子传递是氧化磷酸化作用的直接能量来源。1954年, B. Chance 等用氧电极及差光谱法研究线粒体中电子传递的动力学。1961年, P. D. Mitchell 提出“化学渗透偶联假说”, 解释氧化磷酸化和光合磷酸化的能量转化机制, 他因此获得1978年的诺贝尔化学奖。1961—1968年, E. Racker 等从线粒体分离出 ATP 合酶, 以后在亚线粒体泡中重建了氧化磷酸化作用。P. Boyer、J. Walker 等因为阐明了 ATP 合酶的分子机制, 于1997年获得诺贝尔化学奖。

1.1.3 从核酸的发现到分子生物学的崛起

1868年, F. Miescher 首先从脓细胞核中提取出一种富含氮和磷的酸性物质, 以后又在鲑鱼精子细胞核中发现大量类似的物质, 由此揭开了核酸研究的序幕。

1879—1909年, A. Kossel、D. A. Levene 等分析出核酸的4种碱基和两种核糖, 为此 Kossel 获得1910年的诺贝尔生理学及医学奖。1925—1930年, Levene 弄清了单核苷酸的结构并证明单核苷酸是核酸的组成单位。1929年, Levene 发现核酸有脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)之分。1935—1936年, O. H. Warburg 和 H. von Euler-Chelpin 分离并测定了嘧啶核苷酸的结构。至此, 关于核酸的组成以及核苷酸的结构基本搞清。

在证实核酸是遗传物质之前, 核酸研究一直未引起人们的足够重视。1944年, O. T. Avery 等报告了肺炎双球菌的转化实验, 证明不同品系的肺炎双球菌相互之间的转化因子是 DNA 而不是蛋白质。1952年, A. D. Hershey 和 M. Chase 证明噬菌体 DNA 携带着噬菌体复制的全部信息, 再次证明 DNA 是遗传信息的载体。1956年, A. Gierer 和 G. Schramm 发现烟草花叶病毒里的遗传物质是 RNA。1957年, C. H. Franenkel 及 R. C. Williams 构建烟草镶嵌病毒, 证实其遗传物质是 RNA, 而不是蛋白质。

1950年, E. Chargaff 将各种来源的 DNA 进行完全水解并测定碱基, 结果发现碱基间存在 1:1 的比例关系, 以后被称为“Chargaff 规则”。此后, R. E. Franklin、M. H. F. Wilkins 用 X 射线衍射法研究 DNA 的晶体结构, 提出 DNA 呈螺旋状。这些研究为后来 DNA 结构的阐明奠定了重要基础。1953年, J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 综合当时 DNA 结构的研究成果, 提出了著名的“双螺旋结构模型”, 由此开创了分子生物学的新纪元。由于 Watson、Crick 以及 Wilkins 对 DNA 结构研究的杰出贡献, 他们3人共同获得了1962年的诺贝尔生理学及医学奖。但是, 双螺旋并不代表所有 DNA 的结构, 1959年, K. L. Sinsheimer 发现 ϕ X174 噬菌体含有单链 DNA。1963年 M. Nass 和 S. Nass 发现线粒体 DNA。1979年, A. Rich 和 A. H. J. Wang 发现左手螺旋的 DNA, 命名为 Z-DNA。

早在1941年, G. W. Beadle 和 E. L. Tatum 就提出了“一个基因一个酶”的假说, 这一假说一度被看作是基因功能的最佳诠释, Beadle 和 Tatum 因此获得1958年的诺贝尔生理学及医学奖。1956年, G. Gamow 提出三联体密码子的假设, 并推论有64个密码子; Crick 认为在模板 RNA 与把氨基酸带到模板上进行合成之间, 可能存在载体, 后被证明是 tRNA。1957年, M. B. Hogland、