

A7
v34

研究生教学用书

教育部研究生工作办公室推荐

医学分子生物学原理

Principles of Medical Molecular Biology

王琳芳 杨克恭 主编

高等教育出版社

内容提要

本书是教育部研究生工作办公室推荐的第一批研究生教学用书之一。作者多年从事医学分子生物学教学和前沿领域的科研工作,具有扎实的分子生物学理论基础和丰富的科研经验。本书依据硕士研究生医学分子生物学课程教学内容,并参考了美国权威性最新版本分子生物学教科书,围绕当前医学分子生物学领域的若干重要分支,重点介绍了有关基本概念、经典理论、常用方法和最新进展,力图在经典内容和最新进展、基本理论与分析方法之间寻求最佳平衡。

本书可作为硕士研究生分子生物学类课程教材,也可供分子生物学领域的教学和科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

医学分子生物学原理/王琳芳,杨克恭主编. —北京:
高等教育出版社,2001.7

ISBN 7-04-009485-1

I. 医… II. ①王…②杨… III. 医学:分子生物学
IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 031239 号

医学分子生物学原理
王琳芳 杨克恭 主编

出版发行	高等教育出版社	邮政编码	100009
社 址	北京市东城区沙滩后街 55 号	传 真	010-64014048
电 话	010-64054588		
网 址	http://www.hep.edu.cn		
	http://www.hep.com.cn		
经 销	新华书店北京发行所		
印 刷	中国农业出版社印刷厂		
开 本	787×960 1/16	版 次	2001 年 7 月第 1 版
印 张	64.5	印 次	2001 年 7 月第 1 次印刷
字 数	1 000 000	定 价	85.60 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

本书编写人员

主 编

王琳芳 (中国协和医科大学)

杨克恭 (中国协和医科大学)

编 者 (按姓氏拼音为序)

陈保生 (中国协和医科大学)

陈惠黎 (复旦大学医学院)

林澄涛 (中国协和医科大学)

刘彦信 (中国协和医科大学)

汤 健 (北京大学医学部)

童坦君 (北京大学医学部)

王琳芳 (中国协和医科大学)

杨克恭 (中国协和医科大学)

袁建刚 (中国协和医科大学)

张俊武 (中国协和医科大学)

张宗玉 (北京大学医学部)

郑德先 (中国协和医科大学)

周爱儒 (北京大学医学部)

目 录

第一章 蛋白质化学	1
第一节 氨基酸化学	2
一、氨基酸的构型	2
二、氨基酸的类型	2
三、氨基酸的酸碱性	5
四、氨基酸的特性	6
第二节 蛋白质结构	6
一、肽键、肽平面、二面角和多肽链的构象	6
二、蛋白质的结构层次	8
三、研究蛋白质结构的几种方法	9
四、蛋白质的二级结构	17
五、结构域、模体(基序)和三级结构	23
六、蛋白质三级结构的稳定因素	25
七、蛋白质的四级结构	27
八、蛋白质的氨基酸顺序、功能和进化	28
九、蛋白质的变性与复性	29
十、蛋白质分子伴侣	30
第三节 蛋白质分离纯化的一般方法	31
一、离心	31
二、液相层析	35
三、电泳	40
四、高度特异的蛋白质分子检测分析	47
第二章 酶的催化机制	49
第一节 过渡态理论	49
第二节 催化机制的五种类型	51
一、邻近效应	51
二、一般酸碱催化	52
三、静电效应	54
四、亲核或亲电催化	55
五、结构柔性	57

六、结合能	58
第三节 几种酶的催化机制	60
一、核糖核酸酶 A(RNase A)	60
二、蛋白水解酶	63
三、溶菌酶	74
四、磷酸丙糖异构酶	77
五、乙醇脱氢酶(ADH)和乳酸脱氢酶(LDH)	78
第三章 酶活性的调节	82
第一节 蛋白酶激活	83
一、消化酶酶原的激活	83
二、凝血酶和血液凝固	87
三、某些蛋白激素的活化	92
第二节 蛋白质可逆共价修饰	94
一、蛋白质可逆磷酸化	94
二、蛋白质腺苷酸化	98
三、二硫键还原	98
第三节 别构调节	99
一、别构酶和别构调节	99
二、天冬氨酸转氨甲酰基酶	103
三、糖原磷酸化酶	107
第四节 调控蛋白	109
一、兴奋性调控蛋白	109
二、抑制性调控蛋白	110
第五节 蛋白质自我剪接	111
第四章 跨膜转运	114
第一节 跨膜转运概述	114
一、跨膜转运的类型	114
二、转运蛋白的类型	116
三、研究跨膜转运的常用方法	117
第二节 通道蛋白介导的跨膜转运	118
一、配体控制通道——乙酰胆碱受体	119
二、电压控制通道	124
三、细胞间通道——间隙连接	133
四、小结:通道蛋白的共同特征	134
第三节 载体蛋白介导的跨膜转运	135
一、ATP 驱动泵	136

二、离子电化学梯度驱动泵	147
三、被动转运载体蛋白	152
第五章 细胞信号转导	155
第一节 细胞信号物质及其受体	156
一、细胞间信号分子和细胞内信号分子	156
二、细胞间信号分子的受体	159
三、细胞内信号传递的共同特征	163
四、气体信号分子 NO	165
第二节 G 蛋白偶联受体介导的信号转导	166
一、G 蛋白偶联受体和 G 蛋白	166
二、cAMP 信号传递途径	168
三、Ca ²⁺ 信号传递途径	175
四、cAMP 和 Ca ²⁺ 两条信号传递途径的关系	182
五、G 蛋白和离子通道	183
第三节 酶偶联受体介导的信号传递	188
一、受体 Tyr 激酶	188
二、SH2 和 SH3 结构域	192
三、Ras 蛋白	194
四、RTK 信号传递途径	197
五、MAP 激酶	200
六、小结:RTK - Ras 信号转导途径	202
七、酵母交配因子的信号转导途径	204
八、癌基因和 RTK 信号转导途径	205
九、其他酶偶联受体	206
十、蛋白激酶和细胞信号转导	210
第四节 靶细胞的适应	211
一、化学信号的适应	212
二、细菌的趋化性及其适应	214
第六章 抗体、T 细胞抗原受体与主要组织相容性抗原复合物	219
第一节 抗体	220
一、特异性抗体的产生	220
二、免疫球蛋白的结构与功能	222
三、Ig 的基因结构与抗体多样性的形成机制	238
第二节 T 细胞抗原受体	245
一、T 细胞抗原受体的分类	245
二、T 细胞抗原受体的基因结构	247

三、T 细胞抗原受体的基因重排	249
第三节 主要组织相容性复合物	255
一、MHC 基因组织、分类及其基因结构	255
二、MHC 的基因表达	257
三、MHC 蛋白分子的结构	259
四、MHC I 类分子的高级结构	260
五、MHC 的生物学功能	263
第七章 核酸的化学结构	265
第一节 核酸的化学组成	265
一、碱基、核糖与核苷	265
二、核苷酸与核酸	268
第二节 DNA 结构	268
一、DNA 是遗传物质	268
二、DNA 的一级结构	269
三、DNA 的二级结构	270
四、DNA 的三级结构	275
五、特殊的 DNA 结构	277
第三节 RNA 结构	282
一、RNA 的结构特征	282
二、RNA 的主要类型和功能	282
三、tRNA	283
四、rRNA	288
五、mRNA	294
六、其他的小分子 RNA	298
第八章 真核生物基因组的结构	299
第一节 基因组和基因的一般概念	299
一、基因组的一般概念	299
二、基因的一般概念	300
三、原核生物和真核生物的转录单位	300
第二节 病毒、原核生物及真核生物基因组结构的一般特点	302
一、病毒基因组的一般结构特点	302
二、细菌染色体基因组结构的一般特点	304
三、真核生物基因组的总体特征	305
第三节 真核生物 DNA 的主要类型	306
第四节 编码蛋白质的基因	307
一、编码蛋白基因仅占整个基因组的一部分	307

二、单一编码蛋白基因	307
三、重复的编码蛋白基因及歧化基因	307
第五节 编码 rRNA、tRNA 及组蛋白的串联重复基因	311
一、rRNA 及 tRNA 的重复	312
二、组蛋白的重复	313
第六节 重复的 DNA 组分 (Repetitious DNA Fractions)	314
一、简单顺序 DNA (卫星 DNA)	314
二、中度重复 DNA 及可移动的 DNA 元件	316
第七节 线粒体 DNA 的结构及功能	321
一、线粒体 DNA 的大小、结构及编码能力	322
二、人类线粒体 DNA 的结构	323
三、线粒体 DNA 缺陷导致的综合征	324
第八节 人类基因组计划简介	324
第九章 DNA 的生物合成与损伤修复	326
第一节 DNA 复制	326
一、核酸生物合成的一般规则	326
二、染色体 DNA 复制的一般特征	327
三、大肠杆菌 DNA 复制	335
四、真核细胞 DNA 复制	345
五、线粒体和噬菌体的 DNA 复制	359
六、DNA 复制的忠实性	361
七、拓扑异构酶	366
第二节 DNA 的损伤修复	370
一、需要修复的 DNA 损伤	370
二、几种 DNA 损伤修复机制	371
三、DNA 结构和损伤修复	382
四、DNA 损伤修复和疾病	383
第三节 逆转录	385
一、逆转录和逆转录酶的发现	385
二、逆转录酶和逆转录	386
三、逆转录病毒的生活周期	389
第十章 原核基因转录调控	392
第一节 转录和 RNA 聚合酶	392
一、转录的一般原则	393
二、RNA 聚合酶催化的转录过程	394
三、RNA 聚合酶由多个亚基组成	397

第二节 σ 因子和启动子	399
一、 σ 因子调节 RNA 聚合酶与 DNA 的结合	400
二、启动子共有序列	402
三、RNA 聚合酶结合于启动子 DNA 的一侧	406
四、 σ 因子的类型及其作用	408
第三节 转录终止	412
一、两种转录终止机制	412
二、抗终止作用	416
三、RNA 聚合酶两种主要形式	421
四、具有转录终止作用的抗生素	421
第四节 操纵子	422
一、乳糖操纵子	423
二、Lac 阻遏蛋白的结构与功能	427
三、cAMP-CAP 对操纵子的正调节作用	430
四、色氨酸操纵子	432
五、翻译水平调节的操纵子	436
六、反义 RNA	439
七、少数 mRNA 的切割加工	440
八、 <i>rrn</i> 操纵子	441
第五节 噬菌体	442
一、溶菌性循环的转录调节级联	444
二、 λ 噬菌体的生活周期	446
三、溶菌性循环基因表达	447
四、维持溶源性循环的自我调节机制	448
五、 λ 阻遏蛋白和溶源性循环调节级联	449
六、Cro 蛋白和溶菌性循环调节级联	453
七、溶源性循环和溶菌性循环之间的脆弱平衡	454
第十一章 真核基因转录调控	456
第一节 真核基因转录概述	456
一、真核基因转录的一般规律	456
二、真核 RNA 聚合酶	459
三、研究真核转录起始的几种方法	461
第二节 转录起始复合物	465
一、蛋白质编码基因的转录调控区	465
二、研究上游顺式作用元件的方法	476
三、RNA 聚合酶 II 的通用因子和基本转录装置	478

四、RNA 聚合酶 I 的启动子和转录因子	485
五、RNA 聚合酶 III 的启动子和转录因子	487
第三节 转录因子	490
一、鉴定和纯化转录调控因子的方法	490
二、转录因子的结构域	493
三、DNA 结合结构域	495
四、上游转录因子和基本转录装置相互作用	507
五、细胞类型特异的转录因子	508
六、激活蛋白和阻遏蛋白	510
第四节 染色质转录调控	512
一、染色质的转录模型	513
二、基因座控制区和绝缘子	517
三、甲基化、去甲基化和低甲基化	520
第五节 特殊的转录系统	524
一、线粒体转录系统	524
二、叶绿体转录系统	525
三、古细菌转录系统	525
第六节 转录终止	526
一、HIV 的 Tat 蛋白	526
二、 <i>c-myc</i> 转录提前终止	527
三、果蝇 <i>hsp70</i> 基因转录暂停	527
第十二章 染色体、染色质和核小体	529
第一节 遗传物质的凝集和包装	529
一、遗传物质的包装比	529
二、染色质 DNA 的组织层次	530
第二节 病毒和细菌的染色体	531
一、病毒基因组的凝集和包装	531
二、细菌的基因组——类核	533
第三节 真核生物染色体和染色质	537
一、真核 DNA 中的环、结构域和蛋白支架	537
二、染色体和染色质	540
三、灯刷染色体和多线染色体	542
四、有丝分裂中的染色体:着丝粒和动粒	546
五、端粒和端粒酶	550
第四节 核小体	556
一、染色质的亚单位——核小体	556

二、核小体 DNA	557
三、组蛋白八聚体	561
四、核小体与基因转录	567
第十三章 转录后加工和调节	578
第一节 真核生物 mRNA 前体加工	578
一、hnRNA 和 hnRNP 蛋白	579
二、5'端加帽和 3'端加尾	581
三、剪接和剪接体	584
四、反式剪接(trans-splicing)	588
五、转录后加工调节某些蛋白质基因的表达	591
第二节 真核生物 rRNA 前体加工	599
第三节 自我剪接和 RNA 的催化活性	602
一、I 类内含子自我剪接	602
二、II 类内含子的自我剪接	605
三、剪接的进化	607
四、RNA 的催化活性	607
第四节 真核生物 tRNA 前体加工	612
第五节 RNA 编辑	615
一、哺乳动物的 RNA 编辑	616
二、锥虫线粒体的 RNA 编辑	618
第六节 mRNA 的出核运送	621
一、核内 RNA 转录和加工的位点	621
二、mRNP 和核孔复合物	623
三、5'端帽子结构与核运送机制	624
四、剪接体与核运送机制	625
五、mRNP 出核运送的调节	626
第七节 真核基因表达的转录后调节	627
一、mRNA 在细胞质中的定位	627
二、mRNA 在细胞质中的稳定性	629
三、mRNA 翻译调控举例	631
四、poly A 对翻译的调节作用	633
五、再编码信号和蛋白质合成支路	634
第十四章 转座子	636
第一节 细菌转座子	637
一、细菌插入序列	637
二、细菌复合转座子	639

三、复制和非复制转座机制	641
四、转座调控	643
第二节 真核生物转座子	646
一、玉米调控元件	646
二、果蝇 P 元件	650
三、逆转座子和逆转录病毒	653
四、酵母 Ty 元件家族	658
五、黑腹果蝇转座子	660
六、逆转座子的两种类型——病毒超家族和非病毒超 家族	662
第十五章 基因和生命起源与进化	666
第一节 生命的起源	666
第二节 基因和进化	671
一、可移动遗传元件和进化	671
二、断裂基因和进化	673
三、基因重复和进化	680
第三节 DNA 分子钟和系统发育	681
一、DNA 分子钟	681
二、生物界的分类	682
三、线粒体 DNA 分子钟	683
四、内共生理论	684
第十六章 基因工程基本原理	686
第一节 基因工程的产生背景及主要内容	686
一、基因工程的产生背景	686
二、基因工程的主要内容	687
第二节 基因工程中的运载体系	688
一、质粒载体	688
二、Lambda 噬菌体载体	697
三、考斯质粒(Cosmid)	701
四、更大容量载体	705
五、单链噬菌体载体	706
六、病毒载体	708
七、报告基因表达载体	713
第三节 目的基因的获得	713
一、从基因组 DNA 中分离	713
二、通过 RNA 合成 cDNA	714

三、基因的化学合成	715
四、用聚合酶链反应(PCR)方法扩增目的基因片段	715
第四节 基因的剪切和重组	716
一、基因的剪切与限制性内切酶	716
二、基因的体外重组	720
第五节 重组体 DNA 引入宿主细胞	722
一、重组质粒的转化(transformation)	722
二、重组噬菌体的转导(transduction)	723
三、重组 DNA 引入哺乳动物细胞	724
第六节 重组克隆的筛选	726
一、根据重组子遗传表型改变的筛选法	726
二、根据重组子结构特征的筛选法	727
第七节 基因表达	728
一、外源基因在大肠杆菌体系中的表达	729
二、外源基因在真核细胞体系中的表达	732
第八节 基因工程在医药学中的应用	734
一、蛋白和多肽药物的开发与生产	735
二、疫苗的研制	735
三、基因诊断和基因治疗	736
四、重大疾病发病机理及与医学相关的基础理论的研究	736
第十七章 基因诊断与基因治疗	737
第一节 基因诊断	737
一、基因诊断的一般概念及基因突变	737
二、基因诊断的途径和方法	739
第二节 基因治疗	751
一、基因治疗的概念、必要条件、类型及策略	751
二、基因转移的技术方法	753
三、体细胞基因转移的途径	763
四、基因治疗研究的现状	764
第十八章 癌基因和抗癌基因	768
第一节 肿瘤细胞的特征	768
第二节 癌基因	769
一、DNA 肿瘤病毒及其癌基因	769
二、逆转录病毒的癌基因	771
三、癌基因的分离和克隆	772
四、原癌基因的激活	774

五、细胞信号转导途径和原癌基因	780
六、原癌基因和转录因子	783
七、癌变过程的复杂性	783
八、细胞的正常生长优势	786
第三节 抗癌基因	788
一、癌症的易感性可以遗传	788
二、RB 基因	789
三、p53 基因	792
四、癌症的发生	796
第十九章 艾滋病和 HIV 病毒	800
第一节 HIV 基因表达调节	801
一、HIV 是一种最复杂的逆转录病毒	801
二、HIV-1 的基因表达调节	805
第二节 艾滋病的治疗	818
一、艾滋病治疗研究策略	818
二、抑制 HIV-1 附着细胞	819
三、HIV-1 逆转录酶的抑制剂	825
四、Tat 蛋白功能抑制剂	828
五、HIV-1 蛋白酶的抑制剂	828
六、艾滋病治疗研究现状与前景	831
第二十章 糖蛋白	834
第一节 糖蛋白中糖链的分类和结构	834
一、糖蛋白和糖基部分的连接方式和分类	834
二、糖蛋白中糖链的结构	837
第二节 糖蛋白中糖链的代谢	845
一、N-糖链的合成和加工	845
二、O-GalNAc 糖链的合成	850
三、糖链的降解	856
第三节 糖蛋白糖链的功能	857
一、N-糖链的功能	857
二、O-GalNAc 糖链的功能	864
三、凝集素对单糖或糖链的识别	867
四、病原体对细胞膜上糖基的识别和侵袭的关系	872
第四节 糖蛋白糖链和疾病	873
一、恶性肿瘤中糖链结构的改变,酶学机制及其和肿瘤转移 的关系	873

二、非肿瘤性疾病时糖链结构的改变	883
第二十一章 心血管疾病分子生物学基础	887
第一节 心血管系统基因克隆	887
第二节 心血管系统活性物质	889
一、舒血管活性多肽	890
二、缩血管活性多肽	894
三、非肽类血管活性物质	896
第三节 心血管细胞的增殖、分化与凋亡	898
一、血管平滑肌细胞的增殖与分化	898
二、细胞凋亡与心血管疾病	900
第四节 心血管疾病的基因治疗	902
一、心血管疾病基因治疗的策略	903
二、心血管系统基因转移途径	905
第二十二章 细胞衰老的分子机理	907
第一节 衰老相关基因	908
一、“长寿基因”	908
二、“衰老基因”——利用模式生物已获显著成果	909
三、人类衰老相关基因	911
四、老年病相关基因——多种基因与老年性痴呆 有关	913
第二节 内、外环境因素对衰老的影响	918
一、氧自由基可加快衰老	918
二、血糖浓度过高可促进非酶糖基化	919
三、衰老过程中多种激素浓度下降对整体衰老有重要 影响	919
四、提高机体应激能力——延缓衰老的要点之一	919
五、衰老时机体免疫力下降——辨认自我与非我的能力 减退	920
第三节 细胞生长停滞与凋亡现象	920
一、Hayflick 极限——最大分裂次数	921
二、生长停滞机理	921
三、衰老细胞凋亡的难易程度有可能因细胞种类而 不同	926
四、衰老与终末分化有所不同	927
第四节 DNA 损伤的累积与修复能力减退	927
一、动物最高寿限与 DNA 修复能力正相关	928

二、DNA 修复能力随增龄而减退,DNA 损伤修复基因 的反应性随增龄而下降	928
三、衰老期间某些高表达基因或许对 DNA 损伤修复 基因群有制约作用	929
四、衰老时线粒体 DNA 片段缺失与龄并增	929
五、衰老时基因的不稳定性增强	931
第五节 基因调控能力减退	933
一、活性染色质减少——与多项因素有关	933
二、衰老时总体转录活性下降的同时,mRNA 含量 变化不一	934
三、基因表达变化与转录因子有关	935
四、转录差错的出现	936
五、DNA 甲基化水平随细胞分裂次数的增加而降低	936
六、转录后的衰老变化	937
七、翻译后的衰老变化	938
第六节 免疫功能低下	940
一、T 细胞功能减退	940
二、T 细胞功能减退与其信号传递通路有关	940
三、老年人的淋巴细胞易凋亡	941
第七节 衰老及其相关疾病	941
一、神经退行性疾病	941
二、老年性糖尿病	942
三、肿瘤与衰老是一个铜板的正、反面	942
四、先天愚型是另一类型衰老相关疾病	943
第八节 分子水平的衰老生物学标志探索	943
一、成纤维细胞的体外增殖能力	944
二、端粒长度	944
三、衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)	945
四、DNA 损伤及其修复能力——彗星试验	945
五、晚期糖基化终末产物	945
第九节 延缓衰老的策略	946
一、提高机体的应激能力	946
二、具体措施	947
第二十三章 血浆脂蛋白	951
第一节 血浆脂蛋白的分类和组成	951
一、血浆脂蛋白的分类	951

二、血浆脂蛋白的组成	953
第二节 血浆脂蛋白的结构	953
第三节 胆固醇的运转	953
一、组织细胞胆固醇转位到细胞膜	954
二、细胞膜胆固醇外流到接受体	955
第四节 异常脂蛋白血症	956
第五节 脂蛋白的分离纯化	957
一、超速离心技术	958
二、层析技术	959
三、化学沉淀技术	960
四、电泳技术	961
第六节 载脂蛋白	962
一、载脂蛋白的结构与功能性质	962
二、载脂蛋白 A 类 (Apolipoprotein A)	966
三、载脂蛋白 A - II (Apolipoprotein A - II, ApoA - II)	970
四、载脂蛋白 A - IV (ApoA - IV)	971
五、载脂蛋白 B (Apolipoprotein B, ApoB)	974
六、载脂蛋白 B - 48 (Apolipoprotein B - 48)	979
七、载脂蛋白 C (Apolipoprotein C, ApoC)	980
八、载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE)	984
九、载脂蛋白(a) 的结构与分子生物学特点	987
十、脂蛋白受体	990
第七节 脂蛋白代谢中包括的酶类	997
一、脂蛋白脂肪酶的一般性质和功能	997
二、肝脂酶	998
三、卵磷脂胆固醇酰基转移酶	999
四、血浆脂质转运蛋白	1001
参考文献	1004