

分子生物学 前沿技术

——现代生物医学丛书

主 编

方福德 杨焕明 张德昌
郑德先 王克夷 罗静初

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

· 现代生物医学丛书 ·

分子生物学前沿技术

主 编

方福德 杨焕明 张德昌
郑德先 王克夷 罗静初

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学 联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

分子生物学前沿技术/方福德等编著. —北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998

(现代生物医学丛书)

ISBN 7-81034-779-9

I. 分… II. 方… III. 分子生物学-新技术 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 04947 号

分子生物学前沿技术

——现代生物医学丛书

主编 方福德 杨焕明 张德昌

郑德先 王克夷 罗静初

责任编辑: 徐 威

*

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/10 27.75 印张 彩插 4 页 字数: 683 千字

1998 年 7 月第一版 1998 年 7 月北京第一次印刷

印数: 1—3000

ISBN 7-81034-779-9/R·777

定 价: 66.00 元

编写人员名单

第一章

- 方福德 (中国医学科学院基础医学研究所)
左 瑾 (中国医学科学院基础医学研究所)
侯晓丽 (沈阳市妇幼保健所)

第二章

- 杨焕明 (中国医学科学院基础医学研究所)
张秀清 (中国医学科学院基础医学研究所)
刘国仰 (中国医学科学院基础医学研究所)

第三章

- 张德昌 (中国医学科学院基础医学研究所)

第四章

- 郑德先 (中国医学科学院基础医学研究所)
刘彦信 (中国医学科学院基础医学研究所)
张兴民 (北京协和医院)
张四清 (中国医学科学院基础医学研究所)
肖 声 (中国医学科学院基础医学研究所)
何亦平 (中国医学科学院基础医学研究所)
李雪梅 (北京协和医院)
李 澍 (北京阜外医院)
赵芳萍 (中国医学科学院基础医学研究所)
袁 泉 (中国医学科学院基础医学研究所)

第五章

- 王克夷 (中国科学院上海生物化学研究所)

第六章

- 罗静初 (北京大学生命科学院)
王晓川 (美国 MSI 公司)
王春炜 (美国 Utah 大学)

序

医学是研究人类自身最关心的健康、医疗、疾病预防及有关生、长、老、病、死等生命问题的一门科学，由于其极端重要性，始终受到高度的重视。生物医学大致包括基础医学、临床医学和预防医学，尽管它们的具体研究目标、内容和技术方法有所差别，但从根本上说，其理论基础是相通的，相互之间具有内在的联系。这决定了生物医学研究必将在合乎人类道德规范的前提下，融合自然科学各种门类的科学、学科和研究领域，不断产生新的交汇点和生长点，并从中引出某些重大的科学问题，围绕这些重大科学问题的研究，逐渐形成了现代医学的前沿领域。可以这样说，对医学前沿领域的研究是医学发展的重要推动力，因为它具有导向性并带动了医学整体的发展。事实上，医学前沿研究已经给予医学以丰厚的回报，使医学得到了长足的进步。为了医学的持久深入发展，前沿研究应当始终成为我们关注的重点和工作重点。

我们高兴地看到，方福德教授等主编的《分子生物学前沿技术》一书正是适应国内学者关注前沿研究和需要全面了解前沿研究的时候诞生的。它除了从整体上对现代医学的现状、挑战、机遇和可能的发展趋势进行精辟的分析和概括介绍外，还选择了5个最基本和富有深远意义的分子生物学前沿领域——即人类基因组计划与疾病相关基因的克隆、跨膜信息传递、细胞凋亡、糖生物学和分子模拟与设计，对其理论基础、研究方法、现状和研究趋向进行系统、全面的介绍，从而从某些侧面勾勒出现代医学研究的轮廓。参加本书编写的作者都是在第一线从事各该领域研究的中青年专家，他们在广泛汇集国内外资料的基础上，结合各自的实践，使全书的内容新颖实用，理论联系实际，具有较高的学术品位，为科研、教学和产业开发人员提供了很有参考价值的资料。

不可否认，我国医学科学研究虽然已取得巨大成就，但在许多方面与国际先进水平仍有一定差距，相信本书的出版有助于我国医学研究的发展，为赶上世界先进水平作出应有的贡献。

基于以上原因，我愿向医学界的同仁推荐此书。

巴德年

1997. 6. 25

前 言

大约一年前,北京医科大学中国协和医科大学联合出版社副社长袁钟同志向我表达了这样的意向:希望组织一班强有力的人马,将现代医学中最富有活力和最有发展前景的研究领域作一全方位展示,把这些研究领域的目标、意义、现状、成就和发展趋势写出来,编辑成书,奉献给医学界、生物学界及其他感兴趣的读者。我认为这个意向很好,便欣然答应予以落实。这个意向好在什么地方呢?主要有3点:(1)内容好。抓住了现代医学当中具有影响全局作用的前沿领域作为介绍对象,学术品位高,导向性强,必将产生良好的社会效益。(2)精神佳。本书内容专业性强,考虑到经济效益,一般出版社是不愿意出版的,北医大协和医大联合出版社则坚持以弘扬学术为己任,重视有价值的科学著作的出版组织工作,真正体现了科学精神,实为难能可贵。(3)可行性强。国内目前有一批阅历丰富、训练有素的中青年科学家正在从事各前沿领域的研究工作,他们熟悉情况并具有各自的学术见解,因此,组织编写高质量书稿的作者班底的条件是具备的。在这种基本思想的指导下,我邀请有关专家组成编写组,得到了各方大力支持。本书能够顺利完稿,与所有参加编写工作的同仁的辛勤劳动是分不开的,在此谨向他们表示衷心的感谢!

为了向读者奉献一本医学精品书,本书在内容选择上是费了一番苦心的,原因是现代医学前沿研究领域众多,它们都很重要,而本书不是“百科全书”,不可能面面俱到,只能取其精华,故选择内容本身就有一定的难度。经过反复推敲、比较和讨论,最后确定了分子生物学的5个专题内容,即人类基因组计划与疾病相关基因的克隆、跨膜信息传递、细胞凋亡、糖生物学及分子模拟和设计。这些专题的研究层次涉及分子水平、细胞水平和整体水平,是多学科交叉和汇合点,具有极强的综合性和新颖性,通过对它们的研究,可有力地促进各相关学科领域的融合和深入发展。此外,由于这些专题既有理论意义,又有潜在的应用价值,通过对它们的归纳和引申,有可能将研究成果转化为应用,发挥社会效益和经济效益。总之,上述专题的深入研究将会给生物医学带来新的面貌,增加新的活力。

本书在对各专题内容进行介绍时,注重理论与实践并重的原则,即除了介绍基本理论外,还对各领域的研究思路和研究方法、技术作指导性阐述,这对专业工作者具有很大的参考价值和启迪作用,对一般读者亦有裨益。

但是,美中不足的是本书各章在繁简尺度的掌握上不甚一致,以致在篇幅上不大平衡,有待今后改进。

中国医学科学院院长、中国协和医科大学校长巴德年院士为本书作序,在此表示深深的谢意!

方福德

于中国医学科学院,北京. 1997年6月20日



图 6-4-1 Delphi 计算的蛋白质chev及其抑制剂静电势

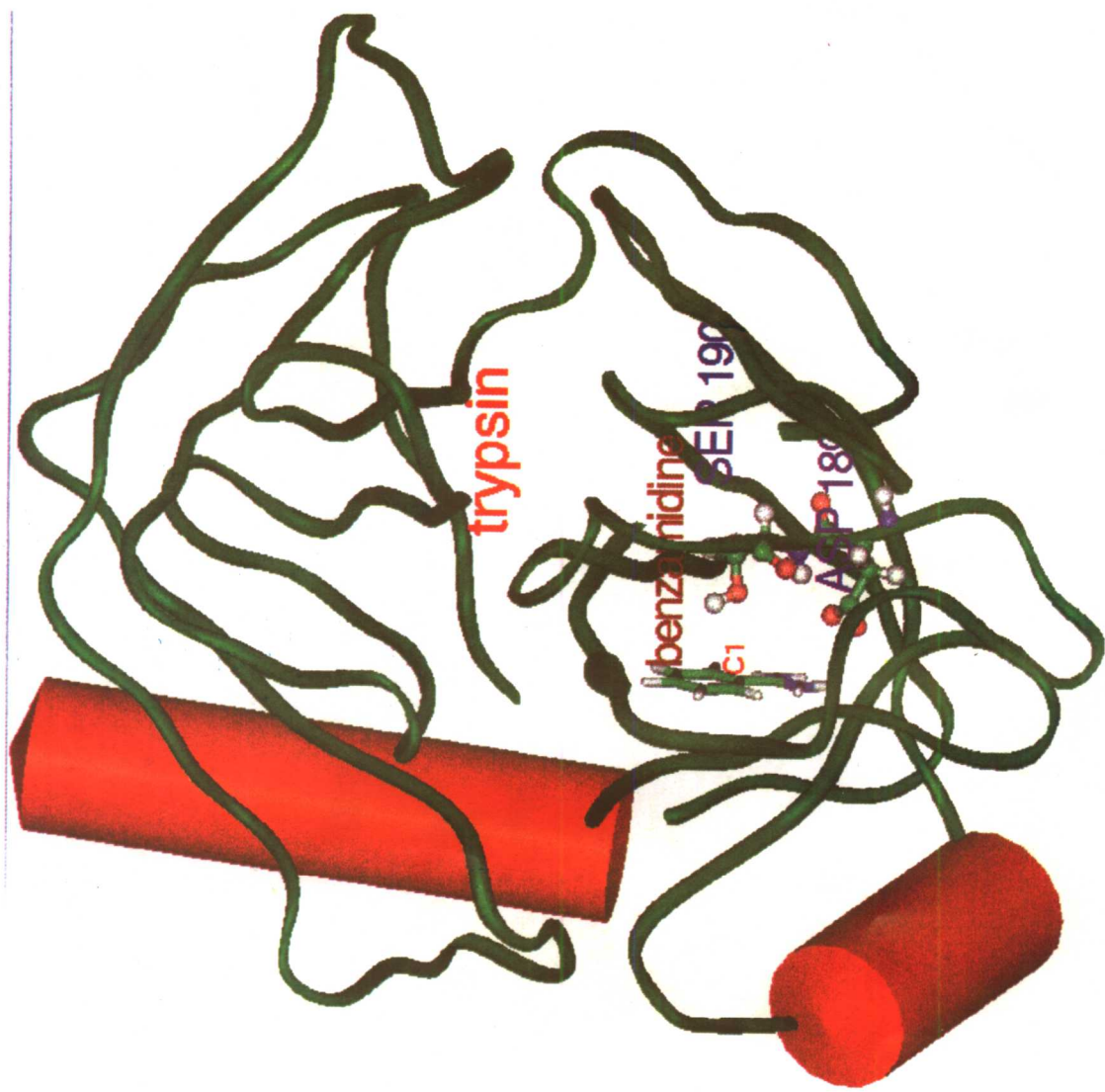


图 6-5-5 胰蛋白酶与抑制剂之间的相互作用

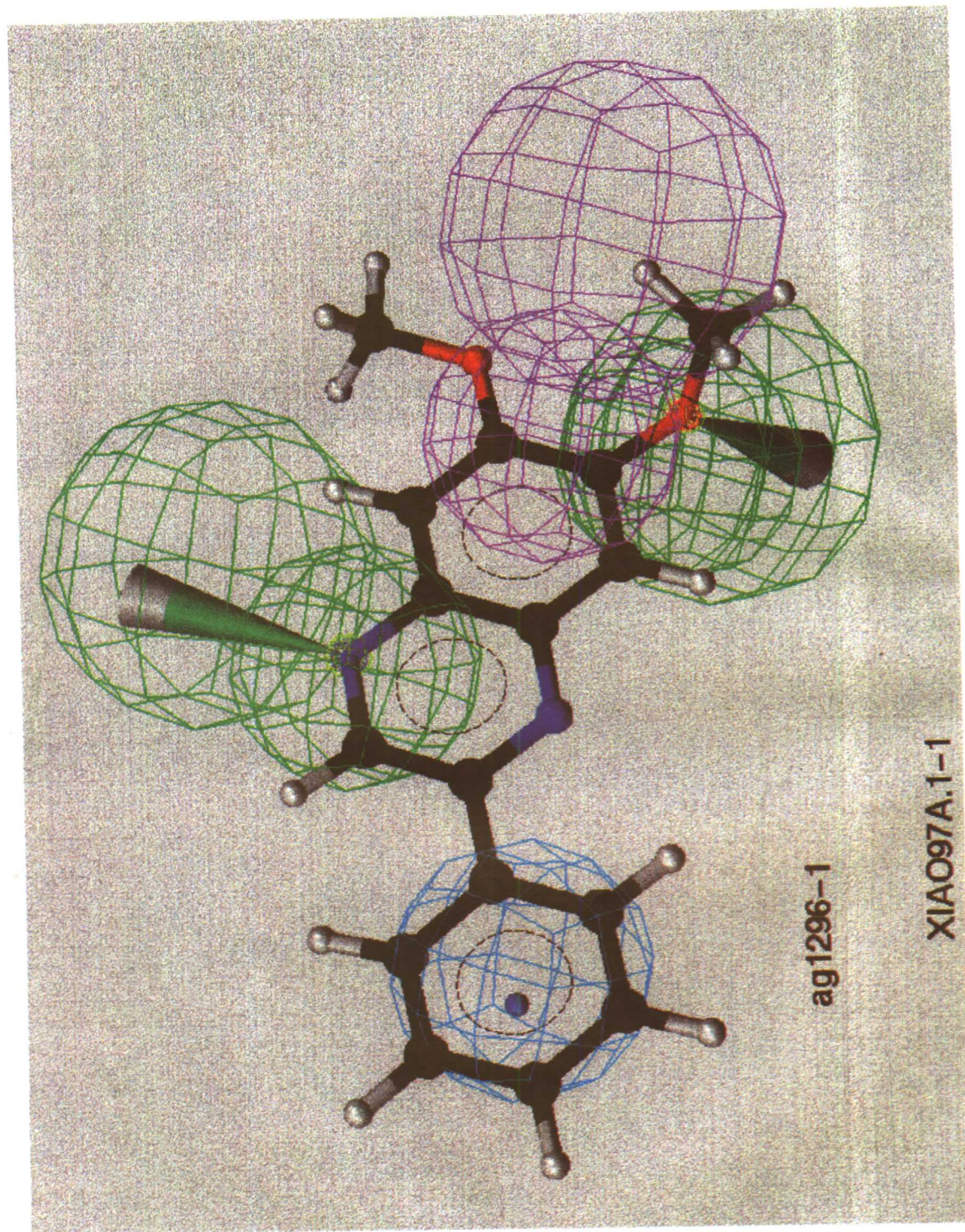


图 6-5-8 酪氨酸激酶抑制剂的药效结构基团

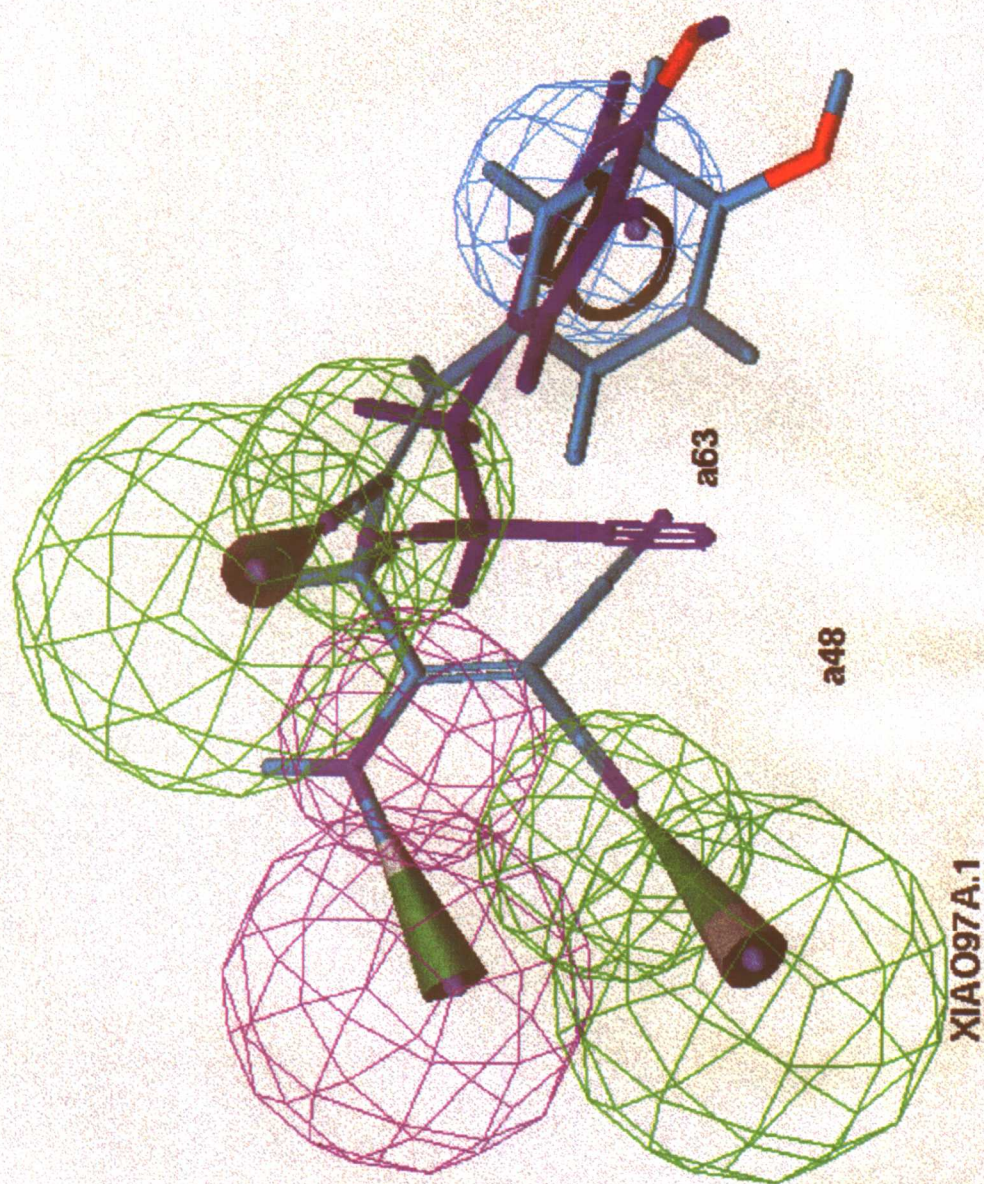
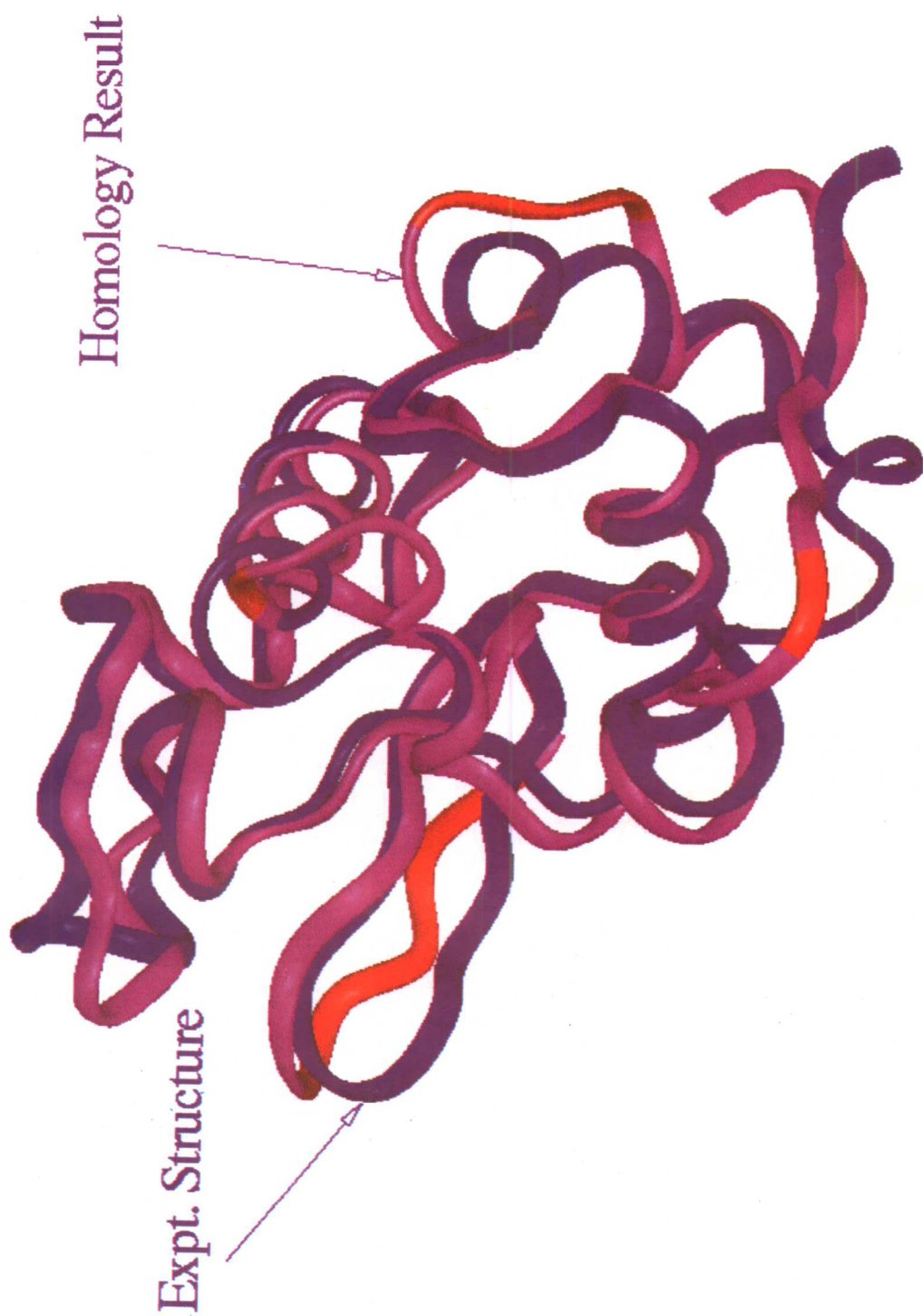


图 6-5-9 酪氨酸酶抑制剂与其它候选分子的叠合



The ALC Structure Comparison

图 6-6-1 ALC 结构预测与实验结果比较

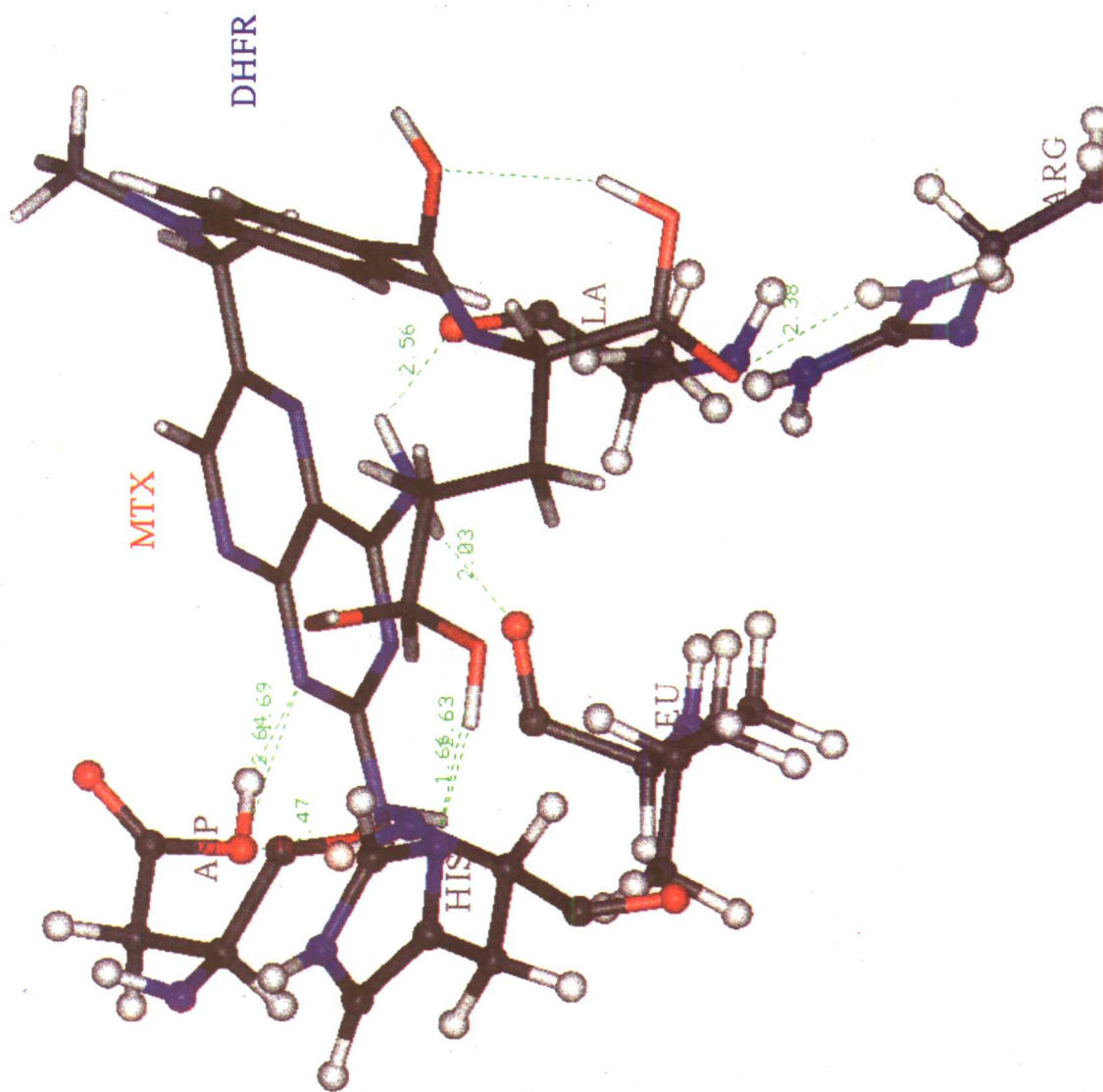


图 6-6-2 二氢叶酸还原酶和MTX相互作用模拟结果

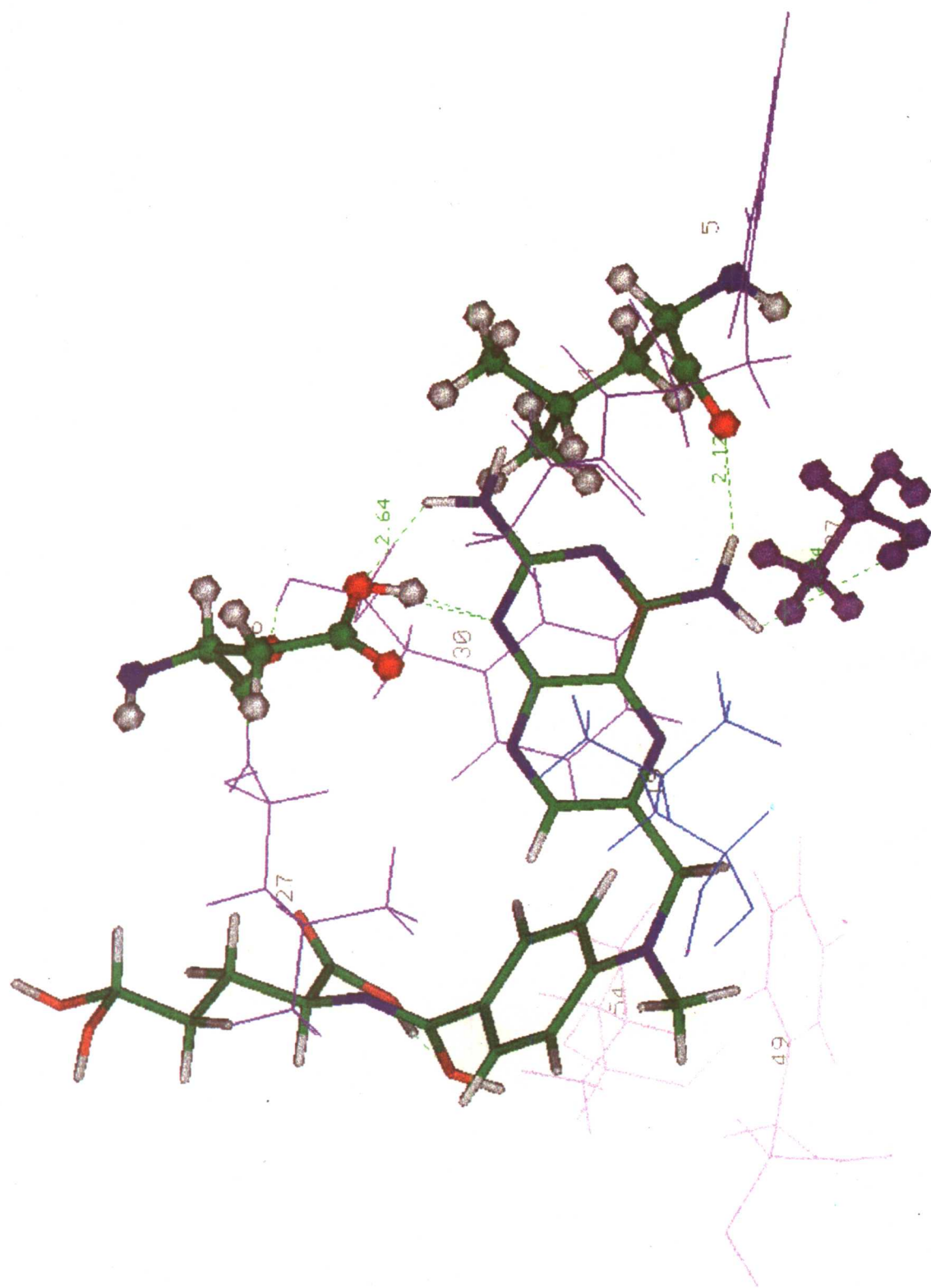


图 6-6-3 MTX蝶啶环与二氢叶酸还原酶的作用

目 录

第一章 概论	方福德 等 (1)
第一节 现代医学的主要挑战和机遇	(1)
第二节 分子生物学: 带动生命科学的前沿学科	(6)
第二章 基因组研究与疾病相关基因的克隆	杨焕明 等 (17)
第一节 “基因病”与“基因组学”	(17)
第二节 人类基因组计划	(19)
第三节 人类疾病相关基因的鉴定	(26)
第三章 跨膜信息传递	张德昌 (34)
第一节 概说	(34)
第二节 受体门控离子通道	(38)
第三节 通过 G 蛋白调节效应体系的受体	(40)
第四节 受体酪氨酸激酶信号系统	(54)
第五节 蛋白磷酸化和细胞内信息传递机理	(56)
第六节 癌基因与跨膜信息传递机理	(59)
第七节 信息传导体系之间的相互调节	(63)
第四章 细胞凋亡	郑德先 等 (67)
第一节 前言	(67)
第二节 免疫系统中的细胞凋亡	(70)
第三节 细胞凋亡与细胞周期	(79)
第四节 细胞凋亡相关基因及其表达调控	(87)
第五节 细胞凋亡信号传递途径	(100)
第六节 细胞凋亡与人类疾病	(124)
第七节 细胞凋亡的研究方法	(146)
第五章 糖生物学	王克夷 (175)
第一节 糖生物学中一些基本概念	(175)
第二节 糖生物学的现状	(197)
第三节 糖生物学的趋向和展望	(231)
第四节 糖类的检测和组成分析	(246)
第五节 糖复合物的分离和纯化	(268)
第六节 糖复合物中糖链的释放和分离纯化	(283)
第七节 糖链结构的测定	(317)
第八节 糖链代谢的研究	(341)
第九节 糖类的结构和功能的研究	(355)

第六章 分子模拟与设计	罗静初 王晓川 罗春炜 (370)
第一节 蛋白质分子构象基础.....	(371)
第二节 分子图形的计算机显示.....	(384)
第三节 分子模拟的理论基础.....	(388)
第四节 分子模拟的基本方法.....	(398)
第五节 分子模拟药物设计.....	(403)
第六节 蛋白质分子模拟.....	(412)
第七节 反应机制模拟.....	(416)
第八节 分子生物信息学.....	(420)
索引.....	(429)

第一章 概 论

第一节 现代医学的主要挑战和机遇

生物医学家有句箴言：探索生命，学习生命。生命是集自然之谜之大成者，对它的探索无止境，对它的学习也无止境，可以说医学是长在科学这颗长青树上的 1 个永不成熟的果子。医学是一门实用性极强的科学，它的主要功能是防病治病、保障健康和延年益寿。可以期待它给人类带来福音，却不可能规定它何时何地降下福祉。这意味着医学仍然面对难题累累，危害人类的疾病和致病因素一个个被克服，又一个个地萌生，似乎永无了结之时。

一、现代医学面临的主要挑战

多少世代来，人类对疾病的研究和斗争构成了人类社会永恒的主题之一。在人类朦胧时代，是不知疾病、虚弱和生老病死的渊源因果的。生存和实践使人萌发出对疾病和健康的具有自然哲学意味的思索，产生出以“天人合一”为基本哲思的概念，这便是中国医学的起始。过了很久，又从解剖和实验的探索中诞生出西方医学来。这两大医学体系汇聚了人类的智慧，经历了与疾病作斗争的艰辛历程，取得了辉煌胜利。近 1 个世纪来，各种生理和病理现象相继被发现和阐明，对疾病的治疗和预防的能力得到了空前的提高。面对未来，一个医学的新时代正在到来，它将更多地体现出挑战和应战的特征，体现出健康与疾病、虚弱的斗争。这些挑战和斗争涉及下述几方面。

（一）重大疾病的防治

本世纪 60 年代之前，疾病防治的世界性主题是如何控制和消灭传染病，当时的霍乱、鼠疫、结核病、小儿麻痹、病毒感染等疾病到处蔓延，危害甚烈。60 年代之后，这种状况已大为改观，如今医学面对的疾病谱发生了很大变化。免疫性疾病、恶性肿瘤、心脑血管病、呼吸系统疾病、遗传病、感染性疾病和外伤等已突显于主要位置。每年全球死于这些疾病的人数高达数千万。问题的严重性在于：一方面这些疾病的死亡率和死亡人数居高不下；另一方面发病和死亡威胁的势头还在扩大。而更为令人不安的是，对这些疾病的病因和发病机理了解不多，有的更是知之甚微，无法在早诊早治和预防等重要环节上做到有效防治。况且，这些疾病多数并非单纯生物因素所致，研究难度很大，防治难度更大。如何深入认识这些重大疾病的发病机理，掌握有效的救治手段，进而大幅度降低发病率，是未来医学面临的最大挑战之一。

对于细菌性疾病，面临的一大难题是对付细菌的抗药性。如今细菌对抗生素产生抗药性的速度超过了研制新抗生素的速度，更远远超过工厂生产新抗生素药物的速度。照此下去，小小细菌再次给人类致命一击的时代回归并非耸人听闻之言。我们该走别的抗菌之路了。

遗传性疾病在各国——特别在不发达国家发生率很高，在我国亦然。先天愚型和先天缺陷患儿出生率持续增长，已严重影响人口质量和社会进步。

艾滋病作为“超级癌症”，已有遍染全球之势。此病称得上当今医学的奇异现象。它的病

因明确，发病过程基本清楚，甚至连病原体的基因微细结构都已探明，但就是找不到有效的治疗和预防办法，尽管已动用了迄今医学宝库中所有的“武器”。艾滋病给了我们一个反思的机会，使我们认识到，即使没有艾滋病，今后也可能会有其它同样厉害的流行病发生。这是自然界已知的和潜在的病原体变异、适应的必然结果。我们的任务是要加紧探究其中的理论机理，探索防治措施。能不能在未来几十年内攻下艾滋病，是对医学家的严峻考验。

现代人面临的有：种种社会、环境压力，竞争意识；以及工作、生活方式导致身心经常处于高度应激状态、疲劳状态和紧张状态；与科技进步和物质文明相伴而生的“文明病”、精神沉沦；各种危及健康的因素，如吸烟、吸毒、酗酒、家庭瓦解和不良性格特点等发生频率增加。所有这一切，使精神性疾病、神经性疾病、忧郁症、高血压、衰弱症和外伤等逐渐成为棘手的医学问题。

随着人口城市化趋势和工业化程度的进一步提高，过敏性疾患和感染性疾病将趋增势，这些疾病采用传统疗法将难以奏效，针对它们的防治将成艰巨的任务。

随着太空开发、海洋开发、南极开发、高原开发等特种事业的发展，太空病、海洋病、南极病、高原病和其他特殊条件下发生的疾病的防治工作将提到议事日程上来。

未来医学无法回避正在变化中的疾病和死因构成（即疾病谱）。特别须强调的是，上述重大疾病的病因虽然主要是生物学的，但又不仅仅是生物学的了，它还包含社会的、心理的、文化伦理等诸多因素，因此采取对策日愈复杂和困难。

（二）医学模式的转变

60年代以前，医学模式基本上属“生物医学”。由于医学与其他科学（自然科学和社会科学）的不断交融和渗透，大大扩展了人们对健康和疾病的知识。现已认识到，人的健康、疾病和寿命状况归根到底是由遗传因素、机体的机能状况和环境因素这三大因素决定的。遗传因素主要体现在基因及其表达状态；机体的机能状态主要指代谢过程和免疫、神经、内分泌三大调节系统；环境因素则包含自然环境和社会环境。三大因素中生物因素虽占主导地位，但又与环境的、心理的和社会的因素密切相关。三大因素并非均等，亦非混合和简单相加。而是“综合”。这就是说，医学的内涵已经比传统的“生物医学”大大地丰富了，它在“生物医学”基础上打出了两张新牌：心理牌和社会牌。这意味着，医学模式应当改变，必须改变。改变后的医学模式的基本框架是“生物—心理—社会”模式抑或“多元—整体—综合”模式。医学模式代表一种医学观和发展方式，它犹如站在高处，鸟瞰医学全貌，引导医学向更加符合客观规律的正确方向发展。

当今已经掀起的新技术革命浪潮正在冲击医学这块阵地。这种冲击最鲜明的特点是大量新技术、新材料和新方法被引入医疗保健之中，如全新的医学图象技术、遗传工程技术、人工器官、微电子技术、计算机技术等等，对传统的临床思维方式和工作方式提出了强烈的挑战，呼唤更新和嬗变。这为医学的未来发展注入了新的内容和活力，增添了“工程”或“技术”色彩。因此在未来几十年内，医学模式不仅须完成由“生物医学”向“生物—心理—社会”模式的战略转变，也须适时地向“生物—心理—社会—工程或技术”模式的战略转变。当然，让一向习惯于分科研究的生物医学家去做自然科学与社会科学的“综合”工作，肯定会碰到困难，会不适应。这不要紧，尽力学习、尽力而为之就是，一代人做不完，下一代接着做。重要的是要认识到上述转变的意义所在。

（三）老年医学提到重要议事日程