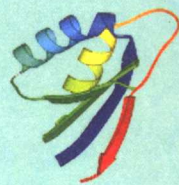


XIANDAI  
YIXUE FENZI SHENGWUXUE

第二版



现代

医学分子生物学

主编 谷志远 赵亚力

 人民军医出版社  
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

XIANDAI YIXUE FENZI SHENGWUXUE

---

# 现代医学分子生物学

XIANDAI YIXUE FENZI SHENGWUXUE

---

(第二版)

主 编 谷志远 赵亚力



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

XIANDAI YIXUE FENZI SHENGWUXUE

## 图书在版编目(CIP)数据

现代医学分子生物学/谷志远,赵亚力主编. —2版. 北京:人民军医出版社,2004. 1  
ISBN 7-80194-048-2

I. 现… II. ①谷…②赵… III. 医药学:分子生物学 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 086426 号

主 编:谷志远 赵亚力

出 版 人:齐学进

策划编辑:姚 磊

加工编辑:杨德胜

责任审读:余满松

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

出版发行:人民军医出版社

地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586、66882585、51927258

传真:(010)68222916,网址:www. pmmp. com. cn

印 刷:北京京海印刷厂

装 订:腾达装订厂

版 次:2004 年 1 月第 2 版,2004 年 1 月第 1 次印刷

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:24. 75 字 数:601 千字

印 数:0001~5000 定 价:58. 00 元

---

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289、51927290)

---

## 编 著 者 名 单

(以姓氏笔画为序)

---

王金顺	博士	解放军总医院
叶 平	主任医师、教授	解放军总医院
叶棋浓	研究员	军事医学科学院
司艺玲	助理研究员	解放军总医院
母义明	主任医师、教授	解放军总医院
李 琦	实验师	解放军总医院
谷志远	研究员	解放军总医院
宋海静	高级实验师	解放军总医院
陈添弥	研究员	军事医学科学院
赵亚力	研究员	解放军总医院
段聚宝	副研究员	军事医学科学院
黄建华	研究员	解放军总医院
焦顺昌	副主任医师、副教授	解放军总医院

## 内 容 提 要

本书分上、下二篇,共十七章。上篇为分子生物学基础理论,阐释了生物大分子,DNA复制、转录、翻译,基因表达调控,基因工程等内容;下篇为分子生物学与临床医学,重点讨论了肿瘤、心血管疾病、遗传病、线粒体病和内分泌疾病的分子基础,基因诊断、基因治疗的基本理论和临床应用。

本书体现基础理论与临床实践相结合,从基础理论知识和临床医学两个视角论述医学分子生物学。书中采用大量图表,形象简洁,是一部内容新颖而丰富的医学专著。可作为医学院校本科生、研究生教学用书和临床医师、科研人员参考书。

责任编辑 姚 磊 杨德胜

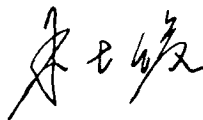
## 第一版序言

分子生物学和生物高技术的迅速发展及其向医学各领域的广泛渗透和应用,促使医学从细胞水平进入分子水平,更新了人们对疾病的认识;为医学诊断、治疗及新疫苗、新药物的研制开辟了新途径;使医学科学中原有学科分化组合,医学分子生物学等新学科分支不断产生,使医学发生了深刻的变革。

科学家预言,生命科学将是 21 世纪的主导学科。当前作为生命科学重要组成部分的医学科学呈现为多学科交叉融合和多种新技术应用所形成的全方位研究体系;医学模式已从“生物医学”模式转变为“生物—社会—心理—技术(工程)”模式;现代医学新理论、新概念日新月异,高新技术不断涌现,而需要解决的问题更复杂、更困难。面对 21 世纪医学科学发展的趋势,人们需要运用多学科知识,通过基础与临床相结合,综合认识和解决医学面临的复杂问题,而具备单一学科知识和技能的医务工作者很难有较大作为。医学分子生物学是医学领域中公认的最具活力的带头学科,运用医学分子生物学的理论及技术,力图从更深层次揭示各种疾病的发生、发展及转归的机制,从而提高对某些危害人类健康的重大疾病的诊治水平,是当今医学科学研究的特征。由此可见,当代临床医师、医学研究生及医学生了解并掌握医学分子生物学理论知识和技术是十分必要和非常迫切的。

我院是培养军队高层次临床医学人才的主要基地之一,经过多年的建设和发展,已形成了具有特色的医院办学模式和同期在校研究生、进修生等近千名的办学规模。为培养跨世纪高素质临床医学人才和造就一代名医,促使研究生在本学科专业基础上掌握坚实宽广的基础理论和系统深入的专门知识,早在五年前我院就为研究生开设了医学分子生物学课程。由于医学分子生物学的飞速发展,原教学讲义已不能适应当前需要。为此,我院临床医学基础研究所分子生物学研究室与军事医学科学院专家合作编写了《现代医学分子生物学》。本书不仅介绍了医学分子生物学基础理论知识,还着重介绍了临床疾病的分子生物学和医学分子生物学常用实验技术,内容丰富、新颖,反映了国内外新观点、新成就和新技术,紧密联系临床,注重实用。我相信本书的出版,将为医学研究生、医学生和临床医师提供一本有实用价值的参考书,对于医学分子生物学与临床医学的沟通,将起到积极作用。我以欣喜的心情,特为作序。

解放军总医院院长  
解放军军医进修学院院长



## 第二版前言

本书第一版自 1998 年出版以来,已 3 次重印,受到广大读者的欢迎。在过去 5 年中生命科学发生了重大变革,随着 21 世纪人类完整基因组图谱的获得,我们进入了人类后基因组时代。原书的一些内容显然与当前医学分子生物学日新月异的发展及培养 21 世纪高素质医学人才的教学要求不相适应。因此,在对原书认真剖析的基础上,我们重新编写了本书。

本书编写定位是更新第一版,力求反映医学分子生物学的最新进展和发展趋势,并介绍有待解决的问题;注重实用,介绍基本理论、基本知识、联系临床实践,突出相关理论在医学中的应用;体现深入浅出,利于读者接受理解。

再版中对第一版内容和篇幅作了全面更新修订,重写了 DNA 复制、DNA 损伤修复与基因突变、蛋白质生物合成、基因及基因组的结构、基因治疗和肿瘤的遗传改变等 6 章,增添了激素作用和血液系统恶性肿瘤分子基础等 2 章,第一版基本实验技术篇的内容已不能适应当前研究生掌握的分子生物学实验技能要求,我们已在教学培训中进行了充实完善、限于篇幅,本书不再列入,拟另编讲义。

本书编者都是从事医学分子生物学相关基础或临床研究的中青年学者,尽管各自工作任务繁重,仍不辞辛苦为本书撰稿。在本书策划、立项和编写过程中得到我院领导和训练处赵炜处长的热情鼓励和支持。在成书过程中,李雪为编务组织、校对文稿、绘制图表做了大量工作,杨贵舫主任热情相助,绘制精美插图,马学斌在搜集资料,校对文稿中做了不少工作,谨此一并致谢。

本书在编写中,引用了许多有关书籍及文献资料,谨向诸位作者、编者深致谢意。  
限于编著者水平,错误之处敬祈读者指正。

谷志远 赵亚力

2004 年 1 月

# 目 录

## 上篇 分子生物学基础知识

<b>第一章 核酸结构</b> .....	(3)
第一节 核酸结构概述 .....	(3)
第二节 DNA .....	(7)
第三节 RNA .....	(12)
第四节 核酸的变性、复性与杂交 .....	(16)
<b>第二章 蛋白质的结构与功能</b> .....	(19)
第一节 蛋白质的组成 .....	(19)
第二节 蛋白质的结构 .....	(20)
第三节 蛋白质分子结构和功能的关系 .....	(27)
<b>第三章 DNA 复制</b> .....	(35)
第一节 DNA 复制基本规律 .....	(35)
第二节 大肠杆菌 DNA 复制过程 .....	(41)
第三节 真核生物 DNA 复制的特点 .....	(45)
<b>第四章 DNA 损伤、修复和基因突变</b> .....	(53)
第一节 DNA 损伤 .....	(53)
第二节 DNA 损伤的修复 .....	(63)
第三节 基因突变 .....	(70)
<b>第五章 基因转录及转录后加工</b> .....	(76)
第一节 基因转录的基本特征 .....	(76)
第二节 DNA 指导的 RNA 聚合酶 .....	(77)
第三节 与转录有关的 DNA 结构 .....	(78)
第四节 基因转录的过程 .....	(81)
第五节 基因转录后加工 .....	(85)
第六节 逆转录 .....	(98)
<b>第六章 蛋白质的生物合成</b> .....	(102)
第一节 mRNA 和遗传密码 .....	(102)
第二节 转移 RNA .....	(104)
第三节 核糖体 .....	(107)



第四节	蛋白质生物合成的各个阶段·····	(110)
第五节	蛋白质的翻译后加工·····	(118)
<b>第七章</b>	<b>基因表达调控</b> ·····	(123)
第一节	概述·····	(123)
第二节	基因表达调控的基本原则及相关蛋白·····	(125)
第三节	原核基因表达调控·····	(132)
第四节	真核基因表达调控·····	(143)
<b>第八章</b>	<b>基因及基因组的结构</b> ·····	(162)
第一节	基因的概念·····	(162)
第二节	原核生物基因组的特点·····	(164)
第三节	真核生物基因组的特点·····	(165)
第四节	基因组医学·····	(173)
<b>第九章</b>	<b>基因工程</b> ·····	(179)
第一节	基因工程工具酶·····	(180)
第二节	基因工程载体·····	(186)
第三节	目的基因的分离·····	(194)
第四节	目的基因与载体的连接·····	(199)
第五节	重组 DNA 分子导入受体细胞·····	(203)
第六节	重组体的筛选·····	(206)
第七节	克隆基因的表达·····	(211)
第八节	基因工程技术在医学方面的应用·····	(216)

下篇 分子生物学与临床医学

<b>第十章</b>	<b>基因诊断</b> ·····	(223)
第一节	基因诊断基本概念·····	(223)
第二节	核酸分子杂交·····	(224)
第三节	聚合酶链反应技术·····	(235)
第四节	基因芯片技术·····	(243)
<b>第十一章</b>	<b>基因治疗</b> ·····	(248)
第一节	基因治疗的基本概念和发展简史·····	(248)
第二节	基因治疗的种类和策略·····	(250)
第三节	基因治疗的原则·····	(251)
第四节	基因转移的方法·····	(253)
第五节	基因治疗在临床上的应用·····	(258)
<b>第十二章</b>	<b>肿瘤的遗传改变</b> ·····	(268)
第一节	癌基因与抑癌基因·····	(268)
第二节	DNA 甲基化·····	(274)

第三节	错配修复基因缺陷·····	(277)
第四节	细胞凋亡·····	(278)
第五节	端粒与端粒酶·····	(281)
第六节	肿瘤遗传改变的复杂性·····	(283)
<b>第十三章</b>	<b>心血管疾病的基因异常</b> ·····	(287)
第一节	血脂异常·····	(287)
第二节	原发性高血压·····	(296)
第三节	动脉粥样硬化·····	(300)
第四节	其他心血管疾病·····	(302)
<b>第十四章</b>	<b>遗传性疾病的分子生物学</b> ·····	(309)
第一节	概述·····	(309)
第二节	染色体病·····	(310)
第三节	单基因病·····	(317)
第四节	多基因病·····	(321)
<b>第十五章</b>	<b>线粒体 DNA 突变与线粒体疾病</b> ·····	(325)
第一节	线粒体 DNA 及其突变·····	(325)
第二节	线粒体病·····	(329)
第三节	线粒体 DNA 突变和衰老·····	(333)
<b>第十六章</b>	<b>激素作用的分子生物学机制</b> ·····	(339)
第一节	激素的分类和作用特点·····	(339)
第二节	膜受体激素的作用机制·····	(340)
第三节	核受体激素的作用机制·····	(357)
<b>第十七章</b>	<b>血液系统恶性肿瘤的分子基础</b> ·····	(367)
第一节	相关癌基因的活化·····	(367)
第二节	融合基因·····	(369)
第三节	抑癌基因·····	(375)
第四节	转录因子·····	(376)
第五节	DNA 甲基化·····	(379)
第六节	组蛋白乙酰化与脱乙酰化·····	(380)

上 篇

# 分子生物学基础知识



# 第一章 核酸结构



核酸(nucleic acid)是重要的生物大分子,是一切生物的遗传物质,担负着生命信息的贮存和传递的使命,核酸研究是分子生物学中最重要的研究领域。

1868年,瑞士青年科学家 Miescher 从外科绷带上脓细胞的细胞核中分离出了一种有机物质,它的含磷量超过任何当时已经发现的有机化合物,并有很强的酸性。由于该物质是从细胞核分离出来的,当时称之为核素(nuclein)。这就是最早的核酸制品。

1943年,Chargaff 等用纸层析及分光光度法研究不同来源的 DNA, 尽管不同生物的碱基组成不同,但总是  $A=T, G=C$ , 提示了 A-T, G-C 之间互补的概念。这一重要发现,为以后的双螺旋结构模型提供了重要依据。

1944年,由 Avery 等所完成的著名的肺炎球菌转化试验,证明了使肺炎球菌的遗传发生改变的转化因子是 DNA,而不是蛋白质。这一发现极大地推动了对核酸结构与功能的研究。

1953年, Watson 和 Crick 在前人工作的基础上,根据 DNA 纤维 X 射线分析的结果,提出了 DNA 的双螺旋分子模型,这一杰出成就被认为是 20 世纪自然科学的重大突破之一,他们两人由此而获得了 1962 年诺贝尔化学奖,这一开创性的工作是核酸研究的一个重要里程碑,揭开了现代分子生物学研究的序幕。

## 第一节 核酸结构概述

核酸是一种线性多聚体(linear polymer),基本结构单元是核苷酸(nucleotide)。核苷酸由碱基、戊糖和磷酸三部分构成(图 1-1)。根据所含戊糖种类不同,核酸可分为脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)。

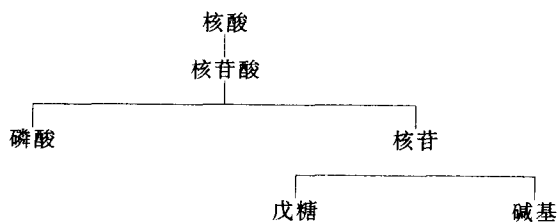


图 1-1 核苷酸的构成

### 一、碱基

碱基可分为两类,即嘌呤碱(purine)和嘧啶碱(pyrimidine)。嘌呤碱主要有 2 种,即腺嘌呤

(adenine A)和鸟嘌呤(guanine G),这两种嘌呤碱在 DNA 和 RNA 分子中都是相同的。核酸中的嘧啶碱主要有 3 种:胞嘧啶(cytosine C)、胸腺嘧啶(thymine T)、尿嘧啶(uracil U)。其中胞嘧啶是 DNA 和 RNA 共有的,胸腺嘧啶只存在于 DNA 中,尿嘧啶则存在于 RNA 中(图 1-2)。

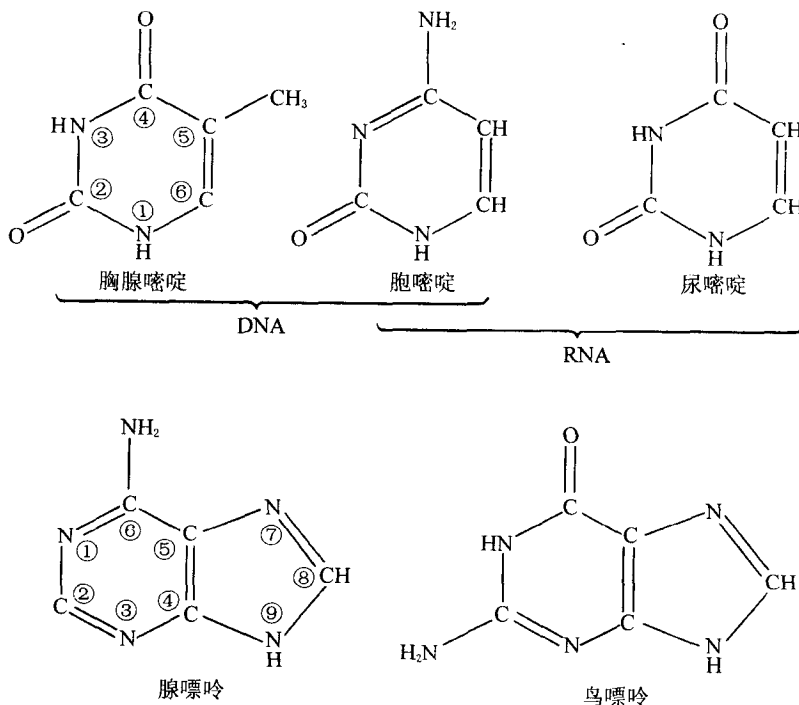


图 1-2 主要嘌呤和嘧啶的结构

## 二、戊糖

DNA 所含的戊糖为脱氧核糖(deoxyribose),RNA 所含的戊糖为核糖(ribose)(图 1-3)。

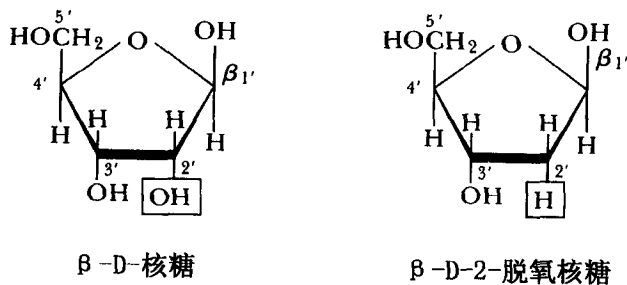


图 1-3 两种核糖的结构

## 三、核 苷

核苷由碱基与核糖或脱氧核糖缩合而成。嘌呤类核苷是由嘌呤碱第九位氮原子与核糖的第一位碳原子形成糖苷键(N-C),嘧啶类核苷是由嘧啶碱第一位氮原子与核糖的第一位碳原子形成糖苷键,由于基本核糖有两种,因此核苷又可分为核糖核苷及脱氧核糖核苷(图 1-4,表 1-1)。

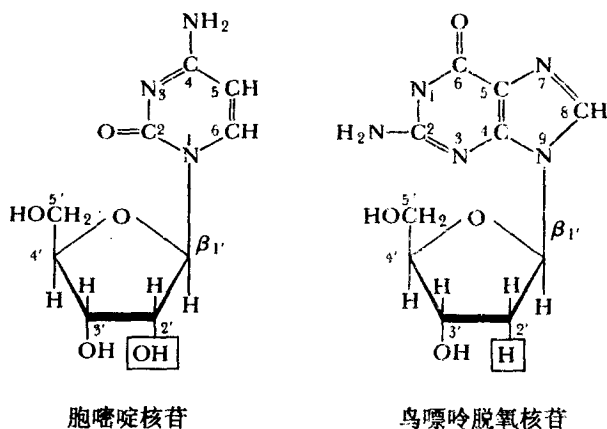


图 1-4 两种核苷的结构

表 1-1 各种常见核苷

碱基	核糖核苷	脱氧核糖核苷
腺嘌呤	腺嘌呤核苷(adenosine)	腺嘌呤脱氧核苷(deoxyadenosine)
鸟嘌呤	鸟嘌呤核苷(guanosine)	鸟嘌呤脱氧核苷(deoxyguanosine)
胞嘧啶	胞嘧啶核苷(cytidine)	胞嘧啶脱氧核苷(deoxycytidine)
尿嘧啶	尿嘧啶核苷(uridine)	---
胸腺嘧啶	---	胸腺嘧啶脱氧核苷(deoxythymidine)

#### 四、核苷酸

核苷酸的戊糖羟基与磷酸形成酯键,即成为核苷酸。最常见的酯化部位是在核糖或脱氧核糖的 5' 和 3' 位上。单核苷酸分子中的磷酸主要连接在 5' 位上,按照所加的磷酸数目,分别称为核苷一磷酸、核苷二磷酸和核苷三磷酸,其中一、二、三位磷酸分别标记为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ (图 1-5, 表 1-2)。

表 1-2 常见的核苷酸

碱基	核糖核苷酸	脱氧核糖核苷酸
腺嘌呤	腺嘌呤核苷酸(adenosine monophosphate, AMP)	腺嘌呤脱氧核苷酸(deoxyadenosine monophosphate, dAMP)
鸟嘌呤	鸟嘌呤核苷酸(guanosine monophosphate, GMP)	鸟嘌呤脱氧核苷酸(deoxyguanosine monophosphate, dGMP)
胞嘧啶	胞嘧啶核苷酸(cytidine monophosphate, CMP)	胞嘧啶脱氧核苷酸(deoxycytidine monophosphate, dCMP)
尿嘧啶	尿嘧啶核苷酸(uridine monophosphate, UMP)	---
胸腺嘧啶	---	胸腺嘧啶脱氧核苷酸(deoxythymidine monophosphate, dTMP)

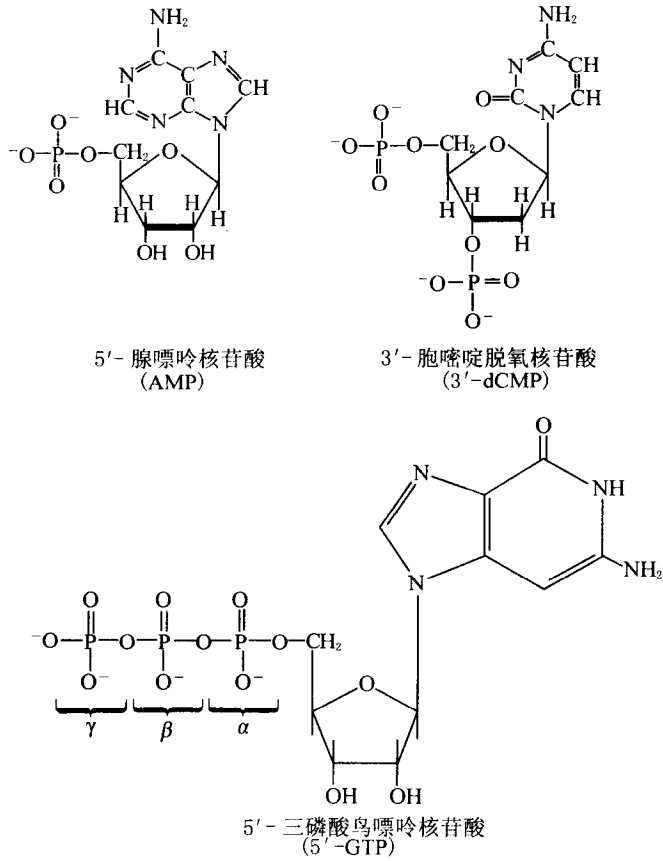


图 1-5 三种核苷酸的结构

如为脱氧核苷酸,其命名方法和核苷酸的命名方法相同,在相应的核苷酸前面加上脱氧,或在缩写名词前面加上 d 字符。

多核苷酸和脱氧多核苷酸就是 RNA 和 DNA,由许多个单核苷酸或脱氧单核苷酸借 3'-5' 磷酸二酯键连接而成。图 1-6 表示多核苷酸和脱氧多核苷酸链的结构特征,注意 3'-5' 磷酸二酯键链及不对称的两个末端,即在上方末端有一个 5' 位的磷酸基,另一端为未结合的 3'-OH 基,因此多核苷酸链(或脱氧多核苷酸链)的两端分别称为 5' 端和 3' 端,在书写或作图时习惯上将 5' 放在左侧(或上方),将 3' 端放在右侧(或下方)。



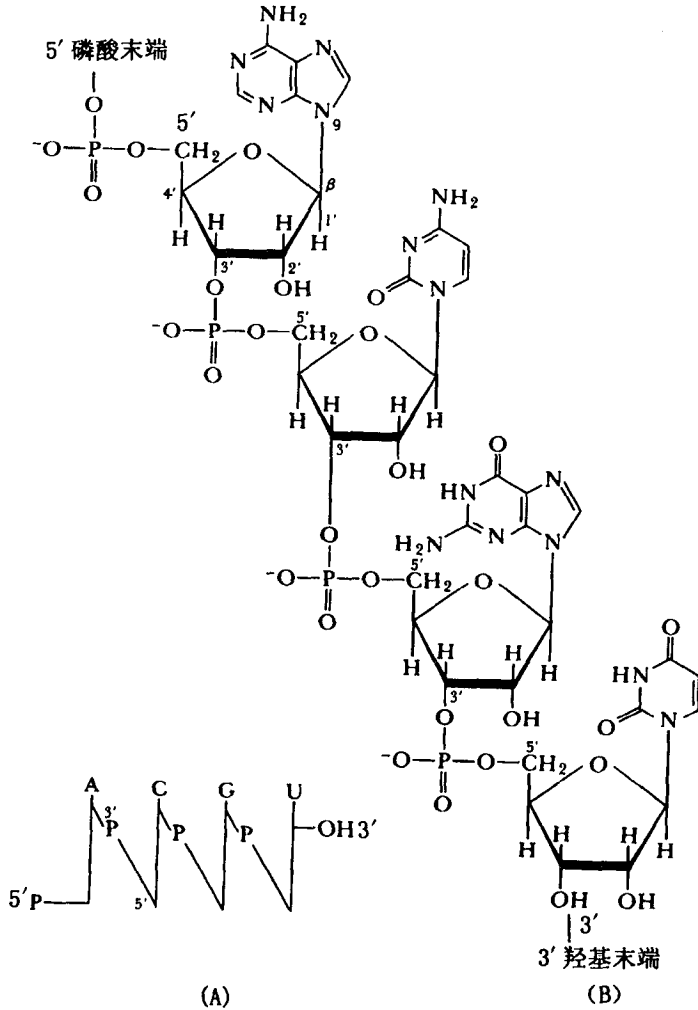


图 1-6 多核苷酸的分子结构

注:(A)为线条式;(B)为分子结构式

## 第二节 DNA

### 一、DNA 的一级结构

DNA 的一级结构即指 DNA 分子中核苷酸的连接方式和排列顺序。因为各种 DNA 分子核糖和磷酸组成都是相同的,所以用碱基顺序代表不同 DNA 分子的核苷酸顺序。DNA 是生物界的主要信息分子,碱基的顺序就是信息所要表达的内容,碱基顺序略有改变,就可能引起遗传信息很大的改变,可见顺序测定对于阐明 DNA 的结构和功能具有重要的意义。

DNA 是由数目巨大的 4 种脱氧核糖核苷酸通过 3',5'磷酸二酯键聚合而成的直线形或环形分子。一般真核生物 DNA 是直线形,而细菌和一些噬菌体 DNA 是环形分子。组成 DNA 的 4 种脱氧核苷酸可以任意排列,因此可形成各种特异性的 DNA 片段。同时,DNA 分子十