

第 3 版

神经遗传病学

主编 刘焯霖 梁秀龄 张 成



人民卫生出版社

第4版

神经遗传病学

（第4版）



人民卫生出版社

神经遗传病学

第 3 版

主 编 刘焯霖 梁秀龄 张 成

副主编 周列民 李洵桦 徐评议

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 柠 (福建医科大学附属第一医院)	周列民 (中山大学附属第一医院)
王一鸣 (中山大学中山医学院)	袁 云 (北京大学附属第一医院)
王国相 (北京中日友好医院)	贾建平 (首都医科大学宣武医院)
邬玲仟 (中南大学中国医学遗传学 国家重点实验室)	夏家辉 (中南大学中国医学遗传学 国家重点实验室)
刘焯霖 (中山大学附属第一医院)	顾卫红 (北京中日友好医院)
李洵桦 (中山大学附属第一医院)	徐文桢 (四川大学华西医院)
吴志英 (复旦大学华山医院)	徐评议 (中山大学附属第一医院)
余 龙 (复旦大学遗传所)	唐北沙 (中南大学湘雅医院)
张 成 (中山大学附属第一医院)	梁秀龄 (中山大学附属第一医院)
陈 争 (中山大学中山医学院)	梁德生 (中南大学中国医学遗传学 国家重点实验室)
陈 彪 (首都医科大学宣武医院)	薛启冀 (北京友谊医院)
林世和 (吉林大学第一医院)	

学术秘书: 伍振富 耿 嘉

编 者 (以姓氏笔画为序)

于美娟	王 莹	王艳云	王淑辉	王朝霞	孔 杰	石 铸	冯善伟
冯慧宇	吕冰清	伍振富	汤其强	许二赫	苏全喜	李才明	李亚勤
李秋玲	李婉仪	李蜀渝	杨 娟	杨丽白	杨丽卿	杨海华	利 婧
陈 菲	陈 曦	陈子怡	尚延昌	周珏倩	周桃峰	赵翠萍	姚晓黎
骆飞飞	耿 嘉	高 空	郭奕斌	席 静	曾 纓	操基清	

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经遗传病学/刘焯霖等主编. —3 版. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 6
ISBN 978-7-117-14228-1

I. ①神… II. ①刘… III. ①神经系统疾病: 遗传病
IV. ①R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 052837 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

神 经 遗 传 病 学
第 3 版

主 编: 刘焯霖 梁秀龄 张 成
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 中国农业出版社印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 39
字 数: 1234 千字
版 次: 1988 年 11 月第 1 版 2011 年 6 月第 3 版第 3 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-14228-1/R · 14229
定 价: 189.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

神经遗传病学的研究在迅猛发展，应国内学者的要求我们继续编写《神经遗传病学》第3版。

神经遗传病学是神经病学和遗传病学的重要组成部分，它的进展对神经病学和遗传病学有重要意义，对疾病的发病机制、表现、诊断、治疗和预防都有很多促进作用。

国内在神经遗传病的基础研究、临床特征、发病机制、诊断、治疗、康复和预防等方面也取得了长足的进步。我们根据本书所涉及的内容，在全国范围内邀请有特长的专家，共同编写该书的有关章节，因此第3版不仅反映了国外进展动态，同时也显示了我国在这一领域的进步。

与第2版相比，我们增加了各种疾病新的发病机制的内容。为了便于临床医生参考，我们在治疗和遗传咨询方面增加了内容，同时增加了一些病例的图片，以帮助读者理解。

神经遗传科学领域近年来有迅猛的发展，本版不一定能全面反映最新动态，请读者见谅，并请提出宝贵意见。

对参与本书的编著者及有关工作人员付出的辛勤劳动，表示衷心的感谢。

主编 刘焯霖 梁秀龄 张成

目 录

第一章 遗传性疾病的分子基础	1
第一节 遗传的物质基础	1
第二节 基因突变	9
第三节 遗传方式	15
第二章 神经系统遗传病概论	22
第一节 神经遗传病发病概况	22
第二节 神经遗传病的分类	25
第三节 神经遗传病发病机制	26
第四节 神经遗传病的症状学	27
第五节 神经系统遗传病的诊断	32
第六节 神经系统遗传病的预防和治疗	41
第三章 遗传性周围神经系统疾病	58
第一节 概述	58
第二节 Leber 遗传性视神经病	58
第三节 遗传性孤立性睑下垂	60
第四节 先天性面肌双瘫	61
第五节 Marcus-Gunn 综合征	62
第六节 遗传性运动感觉性周围神经病	62
第七节 Dejerine-Sottas 综合征	66
第八节 植烷酸贮积病	67
第九节 遗传性复发性局灶性神经病	69
第十节 遗传性感觉和自主神经病	70
第十一节 家族遗传性淀粉样变性周围神经病	73
第十二节 血卟啉病性周围神经病	76
第十三节 遗传性压迫易感性神经病	81
第十四节 家族性自主神经功能不全	82
第四章 脊髓-小脑-脑干疾病	85
第一节 概述	85
第二节 Friedreich 共济失调	96
第三节 Joseph 病	99
第四节 遗传性痉挛性共济失调	101

第五节 橄榄脑桥小脑萎缩·····	102
第六节 小脑-橄榄萎缩·····	102
第七节 脊髓-脑桥变性·····	103
第八节 后柱性共济失调·····	103
第九节 β 脂蛋白缺乏症·····	104
第十节 肌阵挛性小脑协调障碍·····	105
第十一节 Marinesco-Sjögren 综合征·····	105
第十二节 周期性共济失调·····	106
 第五章 遗传性痉挛性截瘫·····	110
 第六章 锥体外系疾病·····	122
第一节 肝豆状核变性·····	122
第二节 亨廷顿病·····	145
第三节 原发性肌张力障碍·····	149
第四节 多巴反应性肌张力障碍·····	153
第五节 发作性运动障碍·····	155
第六节 原发性震颤·····	158
第七节 遗传性过度惊跳综合征·····	162
第八节 图雷特综合征·····	164
第九节 Fahr 综合征·····	168
 第七章 运动神经元病·····	172
第一节 家族性肌萎缩侧索硬化症·····	172
第二节 脊肌萎缩症·····	178
第三节 慢性进行性远端脊肌萎缩症·····	183
第四节 肩胛腓骨肌萎缩症·····	184
第五节 脊髓延髓肌萎缩症·····	186
 第八章 肌肉疾病·····	194
第一节 进行性肌营养不良症·····	194
第二节 骨骼肌离子通道病·····	256
第三节 先天性肌病·····	269
第四节 先天性肌无力综合征·····	274
 第九章 线粒体遗传病·····	286
 第十章 神经皮肤综合征·····	305
第一节 结节性硬化症·····	305
第二节 多发性神经纤维瘤病·····	309
第三节 脑-面血管瘤病·····	314
第四节 着色性干皮病·····	316
第五节 色素失禁症·····	318
第六节 脱色素性色素失禁症·····	319

第十一章	发作性疾病	322
第一节	癫痫	322
第二节	热性惊厥	358
第三节	偏头痛	361
第四节	遗传性 Q-T 间期延长综合征	365
第十二章	遗传代谢病	372
第一节	概述	372
第二节	氨基酸和有机酸代谢病	373
第三节	鞘脂代谢病	391
第四节	黏多糖贮积病、黏脂贮积病、寡糖苷贮积病	404
第五节	过氧化体病	410
第六节	脂蛋白和蛋白脂代谢病	414
第七节	核酸与核蛋白代谢病	416
第八节	糖代谢病	420
第九节	脂肪酸代谢病	427
第十节	重金属代谢病	430
第十一节	其他类型的代谢病	433
第十三章	染色体疾病	438
第一节	先天愚型	439
第二节	18 三体综合征	443
第三节	13 三体综合征	444
第四节	特纳综合征	445
第五节	先天性睾丸发育不全	449
第六节	脆性 X 染色体综合征	451
第十四章	朊蛋白病	470
第一节	朊蛋白病历史简要回顾	470
第二节	克-雅病	471
第三节	致死性家族性失眠症	476
第四节	Gerstmann-Straussler 病	478
第五节	我国朊蛋白病的研究历史及现状	479
第十五章	三核苷酸重复序列动态突变性遗传病	482
第一节	概述	482
第二节	三核苷酸重复疾病	482
第三节	三核苷酸重复疾病的共同特点	486
第四节	三核苷酸重复序列与精神疾病	487
第五节	三核苷酸重复序列的检测方法	488
第十六章	脑血管病的遗传学	492
第一节	缺血性脑血管病概述	492
第二节	与遗传有关的缺血性脑血管病的流行病学研究	492

第三节	缺血性脑血管病的危险因素与遗传·····	493
第四节	缺血性脑血管病的遗传学研究方法·····	495
第五节	基因多态性与缺血性脑血管病·····	497
第六节	遗传性缺血性脑血管病·····	499
第十七章	帕金森病的遗传学·····	514
第十八章	阿尔茨海默病的遗传学·····	529
第十九章	多发性硬化的遗传学·····	539
第二十章	神经系统先天畸形·····	560
第一节	神经管缺陷·····	560
第二节	颅脑先天畸形·····	563
第三节	枕骨大孔区畸形·····	579
第四节	脊髓畸形·····	583
附录	·····	587
一、	脑性瘫痪·····	587
二、	胆红素脑病·····	589
中英文对照索引	·····	593

遗传性疾病的分子基础

第一节 遗传的物质基础

生命所具有的指令其生长与发育、维持其结构与功能所必需的信息称为遗传信息,遗传信息由遗传物质所携带。生物主要的遗传物质是基因,它是遗传的功能单位,其本质是特定的核酸序列。基因通过转录、翻译,合成具有生物活性的蛋白质分子,从而完成生命活动。遗传病是指由于生殖细胞或受精卵的遗传物质异常所引起的疾病,它常具有垂直传递和终生性的特征。遗传病发生的根本基础是基因异常,它通过蛋白质分子的改变而表现出来。染色体是基因的载体,所以染色体畸变也归入遗传物质改变之列。因此,遗传的物质基础可以从染色体、核酸和蛋白质3种水平上来研究。

一、核酸

核酸(nuclear acid)根据结构和功能可分为两类:含核糖的称为核糖核酸(RNA),含脱氧核糖的称为脱氧核糖核酸(DNA)。绝大多数生物,包括人类的基因组都由DNA组成,只有少数病毒的基因组为RNA。RNA主要存在于细胞质中,执行其特定的生理功能。DNA主要存在于细胞核中,但细胞核外也有少量存在,如线粒体DNA。DNA所携带的遗传信息,通过DNA模板转录形成RNA拷贝,再通过RNA拷贝的翻译,形成生物体内结构和功能各异的蛋白质,从而得到表达。基因结构和表达水平的变异,造成其表达产物蛋白质发生质和量的改变,引起疾病的发生。DNA、RNA和蛋白质结构与功能的变化,是一切生命活动的基础。

(一) 核酸的组成和结构

1. 核酸的化学组成和结构单位

(1) 化学组成:DNA和RNA完全水解后得到磷酸、戊糖和含氮碱基3种组分,也就是说,核酸是由磷酸、戊糖和含氮碱基3种物质组成。所不同的是,DNA中所含的戊糖是D-2-脱氧核糖,而RNA中则是D-核糖,其2'碳原子上的基团为2'-OH,而不是2'-H。由于2'-OH比2'-H的化学性质更为活泼,这一微小的差别决定了RNA与DNA整个理化性质和生物学功能的巨大差别。

DNA中的碱基包含4种类型,它们分别是腺嘌呤(adenine, A)、鸟嘌呤(guanine, G)、胞嘧啶(cytosine, C)和胸腺嘧啶(thymine, T),而RNA则以尿嘧啶(uracil, U)取代胸腺嘧啶,也就是说,RNA含有的碱基为A、G、C、U。

下面以DNA为例(图1-1-1),说明这三种成分。

1) 2-脱氧核糖(2-deoxyribose):这是一种呋喃型环状结构戊糖,由5个碳原子组成,2'碳原子上连接的羟基基团(-OH)由氢原子(-H)取代。

2) 含氮碱基(nitrogenous base):核糖的1'碳原子为不对称碳原子,通过 β -N-糖基键分别与嘧啶环的1'氮原子和嘌呤环的9'氮原子共价连接。由核糖分子与碱基组成的分子称为核苷。

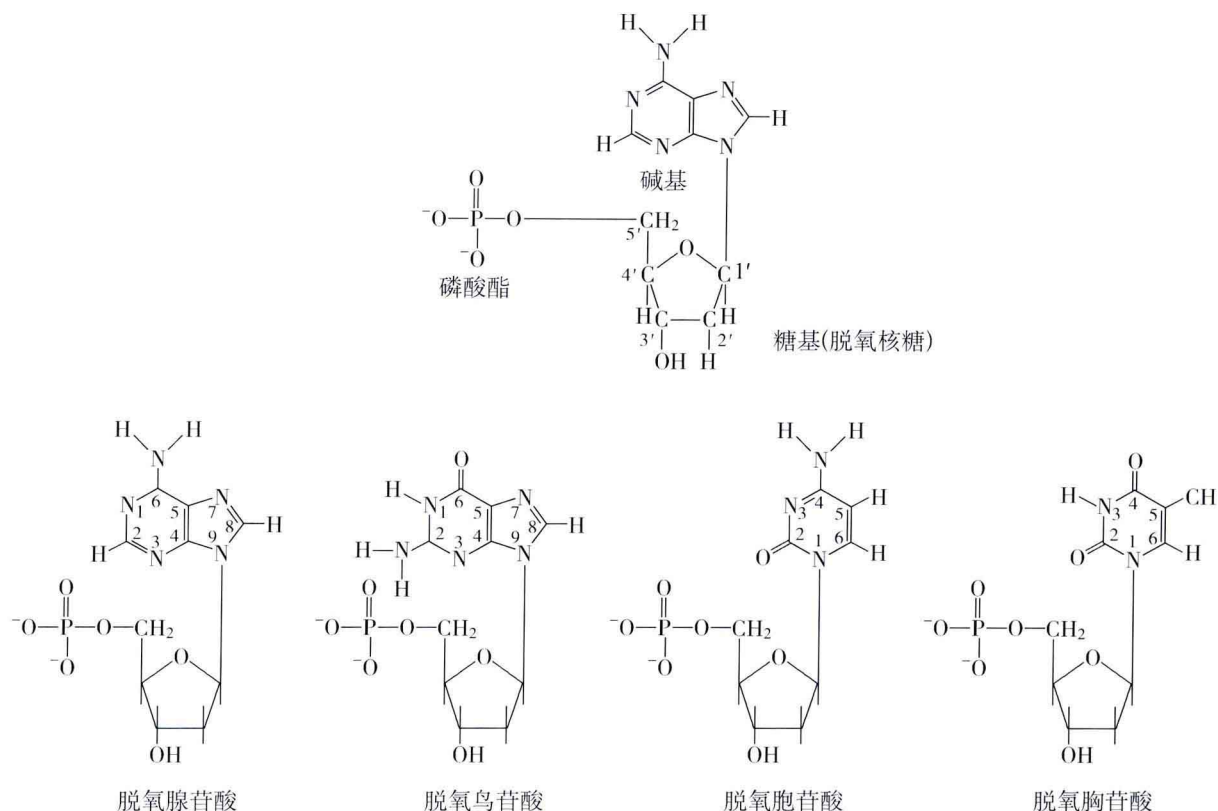


图 1-1-1 组成 DNA 的四种脱氧核苷酸

3) 磷酸基团:磷酸基团与核糖分子的 5'碳原子相连。核苷与磷酸发生酯化反应相连后,即形成核苷酸。根据磷酸基团的数量,核苷酸可以分为 3 类,即单磷酸、双磷酸、三磷酸。其中三磷酸核苷酸为合成 DNA 的底物。

(2) 结构单位:当核酸进行不完全水解时,可得到寡核苷酸,寡核苷酸是分子量较小的多核苷酸片段,也是由核苷酸组成,进一步水解也可得到核苷酸。因此,核苷酸是组成核酸的基本结构单位。

核苷酸之间通过磷酸二酯键连接而形成无分支的多核苷酸链。两个多核苷酸之间的磷酸分子一方面与一个核苷的戊糖 3'羟基形成酯键,同时又与另外一个核苷的戊糖 5'羟基形成第二个酯键,故称为 3',5'磷酸二酯键。各种脱氧核苷酸按一定顺序通过磷酸二酯键连接而成多核苷酸链,每条多核苷酸链有两个末端,其中最后一个核苷的戊糖上 3'位碳相连的磷酸基(或羟基)的一端称为 3'-端,而具有 5'为磷酸基(或羟基)的一端称为 5'-端。由此聚合成长链分子。

核酸分子的合成按照 5'→3'方向进行,每个新加入的核苷酸总是以 5'-磷酸与核酸单链的最后 1 个核苷酸 3'-OH 缩合形成磷酸酯键。

2. DNA 的结构

(1) 一级结构:DNA 由 4 种脱氧核苷酸(脱氧腺嘌呤核苷酸、脱氧鸟嘌呤核苷酸、脱氧胞嘧啶核苷酸和脱氧胸腺嘧啶核苷酸)组成,这 4 种脱氧核苷酸的排列顺序构成 DNA 的一级结构,它包括了生物体的全部遗传信息。由于构成 DNA 的核苷酸之间的差别只是碱基的不同,所以 DNA 分子的一级结构实际上就是分子中 4 种碱基的排列顺序。

(2) 高级结构:Watson 和 Crick 于 1953 年提出的 DNA 分子双螺旋结构模型(图 1-1-2)圆满地解释了 DNA 的空间结构和遗传信息的传递、复制,是遗传学史上最重大的成就之一。

双螺旋结构模型有如下特点:

- 1) 两条多核苷酸链围绕同一中轴缠绕,而且两链是反向平行的。
- 2) 磷酸和核糖之间通过 3'-5'-磷酸二酯键相连,构成 DNA 分子骨架,位于 DNA 分子外侧,而连接在

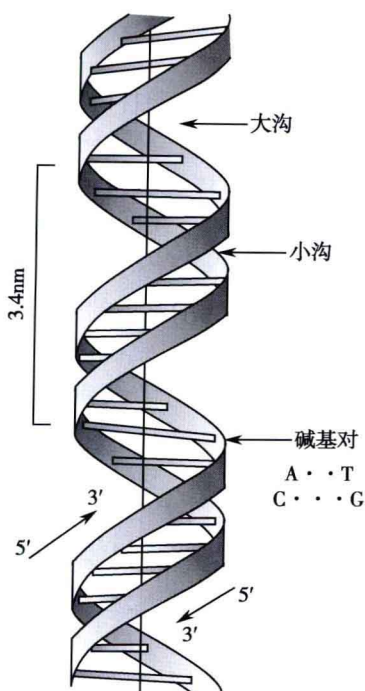


图 1-1-2 DNA 分子双螺旋结构模型

核糖上的碱基位于双螺旋内侧。两条多核苷酸链均为右手螺旋,每条链的方向取决于磷酸二酯键的走向。双螺旋结构上有两条螺旋形的凹沟,分别称为大沟和小沟,它们对 DNA 分子和蛋白质的结合起重要作用。

3) 双螺旋平均直径为 2nm,两个相邻碱基之间距离为 0.34nm,两个核苷酸之间的夹角为 36° ,沿中轴旋转一周有 10 个核苷酸,每一圈的高度为 3.4nm。

4) 两条多核苷酸链依靠碱基之间形成的氢键连接在一起。一条链上的嘌呤碱基与另一条链上的嘧啶碱基根据碱基互补原则,A 只能与 T 配对,形成两个氢键,G 与 C 配对,形成 3 个氢键。碱基互补配对原则是 DNA 复制、转录的分子基础。

DNA 是染色体的主要成分,在生理条件下,DNA 分子很少以双螺旋形式存在,而是经过进一步的扭曲,形成超螺旋结构,并与组蛋白等其他分子结合,经过包扎、压缩形成染色体结构。

3. RNA 与 DNA 相似,RNA 也是线性、无分支的多聚核苷酸链,然而它的核苷酸链是由 4 种核糖核酸组成,即腺嘌呤核糖核酸、鸟嘌呤核糖核酸、胞嘧啶核糖核酸和尿嘧啶核糖核酸。这 4 种核苷酸也是通过 3'-5'-磷酸二酯键相连。天然 RNA 都是单链线性分子,只是通过自身回折,局部可产生一些螺旋结构。RNA 大部分分布在

细胞质中,但细胞核中也有少量 RNA 存在,称为核内小 RNA。RNA 主要有 3 种:信使 RNA (messenger RNA, mRNA)、转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA (ribosome RNA, rRNA)。细胞中约 80% 的 RNA 为 tRNA 和 rRNA,约 5% 为 mRNA,其余为核内小 RNA 等。RNA 根据结构和分布位置的不同,执行着不同的生理功能。

(1) mRNA:mRNA 是基因的转录产物,可以翻译成相应的蛋白质,遗传信息就是通过 mRNA 从基因传递到蛋白质的。一般来说,每种蛋白质都有其相应的 mRNA 分子,因此 mRNA 的种类很多。真核细胞的 mRNA 有两个特点,一是其 3'端都有一个多聚腺苷酸 (poly A) 序列,长 150 ~ 200 个核苷酸,它与 mRNA 的稳定性有关。二是 mRNA 分子的 5'端都有一个帽子结构,其结构通式为 3'-^mG-5'ppp5'-N^m-3'-p,5'末端的鸟嘌呤 N₇ 被甲基化,鸟嘌呤核苷酸经焦磷酸与相邻的一个核苷酸以 5',3'-磷酸二酯键连接。5'帽子结构与蛋白质合成的起始有关,并保护 mRNA 不被核酸酶降解。

成熟的 mRNA 不是由基因直接转录而来。基因先转录成一个分子量较大的 mRNA 前体,然后在细胞核中经过 5'加帽、3'加尾和剪除非翻译结构,才拼接成为成熟的 mRNA,进入细胞质中,与核糖体结合,行使其翻译模板的功能。

(2) tRNA:tRNA 是一种分子量较小的 RNA,它由约 70 ~ 90 个核苷酸组成,在蛋白质合成的过程中,它在酶的作用下能识别各种特定的氨基酸并与之结合,通过读取 mRNA 上相应的密码子,把特定的氨基酸掺入到多肽链的特定位置中。tRNA 的组成中有较多的稀有碱基。

(3) rRNA:rRNA 是构成核糖体的主要成分,而核糖体是合成蛋白质的工厂,mRNA 只有结合在核糖体上,才能被翻译成蛋白质。真核生物先在核仁内转录出 rRNA 的前体,与核糖体蛋白质结合成核蛋白的颗粒,然后穿过质膜小孔进入细胞质中。这些颗粒上的 rRNA 和蛋白质再经过一系列加工,才能成为有功能的核糖体。动物细胞的 rRNA 根据大小可分为不同的几类,如 5S rRNA、18S rRNA 等。许多 rRNA 的一级和二级结构都已阐明。

4. DNA 携带遗传信息 20 世纪 20 年代,科学家们证实染色体是由等量的 DNA 和蛋白质组成。由于 DNA 成分过于简单,人们猜测,遗传物质是多样性丰富的蛋白质。直到 20 世纪中期,通过 2 项关键的实验报道,才证实了遗传信息的载体是 DNA,而非蛋白质。

1944 年,哥伦比亚大学 Avery 及其合作者设计了肺炎双球菌转化试验,通过提取致病菌株的不同大分

子成分与非致病菌株进行温育,发现只有 DNA 可将非致病株转化为致病株,说明这一遗传性状是由 DNA 提供的。

1952 年,冷泉港美国国家实验室的 Alfred 和 Chase 通过放射性标记的噬菌体感染大肠杆菌,保温数分钟以使噬菌体吸附在细胞表面并将其内部的 DNA 注入到细胞中,通过振荡使噬菌体蛋白质外壳脱落,再离心收集含有噬菌体基因的细菌。结果证实,有 70% 的噬菌体 DNA 和 20% 的噬菌体蛋白质保留在细菌组分中。在完成新一轮生活史循环后,新产生的噬菌体中仍然含有 50% 原来的放射性 DNA,而原来的放射性蛋白质含量降为 1%。其结果表明,DNA 是噬菌体的遗传物质,并可遗传到子代噬菌体中。

(二) DNA 的复制 DNA 是遗传信息的载体,生物体在进行生长繁殖时,其子代细胞中的 DNA 必须保持与亲代 DNA 完全相同的结构,才能保证遗传信息的稳定,从而使性状保持不变。因此在进行细胞分裂前,亲代 DNA 必须以自身为模板,合成一条与其结构完全一致的 DNA,然后传递给子代细胞。这个 DNA 合成的过程称为复制。

1. DNA 的复制方式及特征

(1) 半保留复制:Waston 和 Crick 提出 DNA 分子双螺旋结构模型的同时,也提出了半保留复制的假说。1957 年,Taylor 以蚕豆根尖细胞为原料证明了真核细胞染色体 DNA 复制是通过半保留复制方式进行的。半保留复制的基本特征就是 DNA 在复制过程中,分别以双螺旋 DNA 分子中的两条链为模板,通过碱基互补配对原则,合成两条双链 DNA 分子,新合成的 DNA 分子中均保留一条亲代 DNA 单链。

(2) 复制的起点和方向:DNA 分子的复制通常都起始于一些特定的位置,这就是复制起点。大多数复制起点都位于 A、T 富集区域,由于它们之间的键能较低,容易解链,因而更易于与单链结合蛋白相结合并开始复制。真核生物的 DNA 分子量非常大,它在复制时通常并不是从一个位置开始,而是从很多个复制起点开始,双向复制。

(3) 复制需要 RNA 引物:DNA 聚合酶在合成核苷酸链时,不是从无到有地合成,而是必须在一段寡核苷酸链引物的引导下,顺次加上新的核苷酸。DNA 复制所需要的引物是 RNA 片段。RNA 引物(RNA primer)在合成结束后通过 DNA 聚合酶的外切活性被切除。

(4) DNA 复制的半不连续性:DNA 新链的合成主要是在 DNA 聚合酶Ⅲ的作用下进行的,该酶只具有 5'→3'方向合成的活性。作为模板的 DNA 双螺旋两条链是反向平行的,因此如果两条链的复制同时进行,两条 DNA 链就必须完全解开,各自从 5'端开始复制。然而这种复制实际上是无法进行的。1968 年,Okazaki 提出了 DNA 不连续合成的概念,DNA 在复制时双链出现叉状,称为复制叉。一条新的单链以 3'→5'方向的母链为模板,按 5'→3'方向连续合成,称为前导链(leading strand)。而另一条新的单链以 5'→3'方向的母链为模板,从多个起点开始,按 3'→5'的方向不连续地合成一些小 DNA 片段,这种 DNA 小片段称为冈崎片段(Okazaki fragments)。冈崎片段聚集在复制叉的周围,待各个片段邻接时,在 DNA 聚合酶Ⅰ和连接酶的作用下,切去 RNA 引物,把小片段连接成一条长的 DNA 分子。这条链被称为后随链(lagging strand)。由于前导链的合成是连续的,而后随链的合成是不连续的,因此这种复制被称为半不连续复制。

2. DNA 复制中的酶和蛋白因子 DNA 复制是一个复杂的过程,有许多种酶和蛋白因子参与。

(1) DNA 聚合酶:DNA 聚合酶(DNA polymerase)主要有三类:DNA 聚合酶Ⅰ、DNA 聚合酶Ⅱ、DNA 聚合酶Ⅲ。它们共同的特性是都具有 5'→3'聚合活性,即可在模板 DNA 链的指导下,在寡核苷酸的 3'羟基上引入一个核苷酸。DNA 聚合酶Ⅰ和 DNA 聚合酶Ⅲ还具有 3'→5'外切活性,可将错误掺入的核苷酸切除,提高了复制的准确性。

(2) 拓扑异构酶:天然 DNA 分子为超螺旋状态,进行复制时,DNA 分子必须先将超螺旋松开,复制结束后再恢复为超螺旋。催化这一反应的酶称为拓扑异构酶(topoisomerase)。拓扑异构酶分为两类,拓扑异构酶Ⅰ可以切开超螺旋双链中的一条,使 DNA 分子变为松弛的构象,然后再封闭切口。拓扑异构酶Ⅱ也称促旋酶,它可以引入负超螺旋,也能使新合成的单链由于快速旋转所造成的过度扭曲而形成的正超螺旋解开。

(3) DNA 连接酶:DNA 连接酶(DNA ligase)可修补双链 DNA 中的单链缺口,它可使缺口上相邻的两个核苷酸的 3'-羟基和 5'-磷酸形成二酯键。在复制中,它可将冈崎片段连接起来。

(4) 单链 DNA 结合蛋白:单链 DNA 结合蛋白(SSB)在复制起始时,与解旋酶催化产生的局部单链 DNA 结合,防止链间或链内 DNA 碱基配对以及核酸酶对单链 DNA 的降解。

(5) DnaB 蛋白:DnaB 蛋白可以指导 DNA 复制过程中 RNA 引物的合成位置。

3. DNA 复制过程 DNA 复制是一个十分复杂的过程(图 1-1-3),它需要大约 30 多种酶和其他基因产物的参与。它的基本过程是:首先解旋酶与双链 DNA 结合,使其氢键变弱而使双链松开,单链结合蛋白随后与单链 DNA 结合,DnaB 蛋白再与之结合,引发了引物酶合成 RNA 引物;DNA 聚合酶Ⅲ同时按照模板合成新的 DNA 链,前导链的合成是连续进行的;DnaB 蛋白在单链 DNA 上移动,寻找新的复制起点,并合成新的 RNA 引物;然后后随链上合成的冈崎片段在 DNA 聚合酶Ⅰ的作用下,切除多余的 RNA 引物,再在 DNA 连接酶的作用下连接成单链 DNA,后随链上的合成是不连续的。如此循环,直至复制结束。

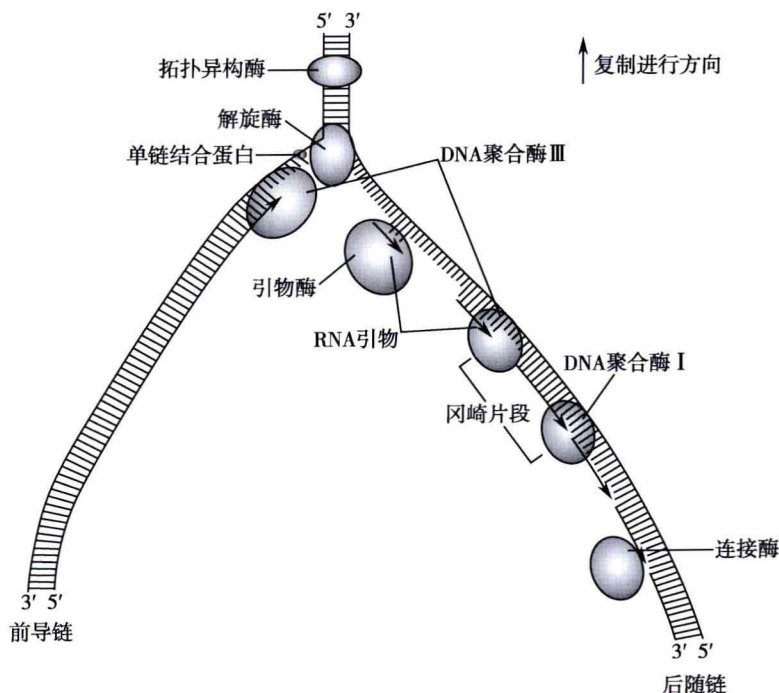


图 1-1-3 DNA 复制叉

(三) 基因及其表达

1. 基因表达与中心法则 DNA 中所储存的遗传信息,经过转录和翻译,转变成具有生物活性的蛋白质分子,这个过程称为基因表达。在基因表达的过程中,遗传信息的流向是从 DNA 传递给 RNA,再从 RNA 传递给蛋白质。这个遗传信息由 DNA 到 RNA 再到蛋白质的传递过程,以及遗传信息从 DNA 传递给 DNA 的复制过程,被称为中心法则(图 1-1-4),中心法则是生物遗传所遵循规律。

研究发现,遗传信息并不总是从 DNA 单向地流向 RNA。某些病毒 RNA 可以通过自我复制,或者以 RNA 为模板反转录合成 DNA,实现遗传信息从 RNA 向 DNA 传递的过程,这些过程是对中心法则的补充。

(1) 转录:基因所携带的遗传信息传递给 mRNA 的过程叫做转录。这一过程的实质就是以 DNA 为模板合成 mRNA 的过程。在基因的上游有一段核苷酸序列,称为转录起始信号,RNA 聚合酶能识别该信号,并结合在单链 DNA

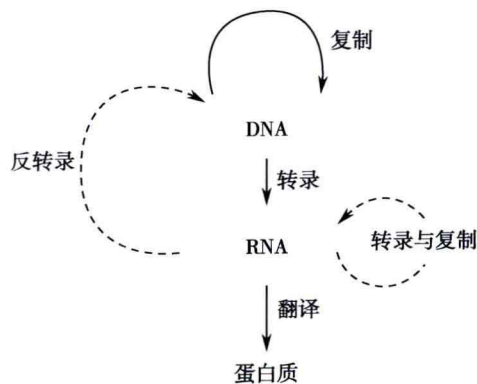


图 1-1-4 中心法则

上,以其为模板在特定的位置开始 RNA 的合成。在体内, RNA 聚合酶只能转录双链 DNA 中的一条,被转录的一条称为模板链或反义链,另一条不被转录的称为有义链或编码链。在基因的下流同样存在转录终止信号, RNA 聚合酶到此便不再继续作用。

转录在核内进行,按照 DNA 模板转录出来的初级转录产物,称为前体 mRNA,它经过剪切作用切去不编码蛋白质的内含子和其他不必要的成分,再经过 5'加帽、3'加尾等修饰,才能成为成熟 mRNA,再通过质膜转移到细胞质中去。

(2) 翻译:遗传信息从 mRNA 传递到蛋白质的过程叫翻译,即蛋白质的生物合成过程。基因中的 4 种核苷酸排列顺序包含着遗传信息,三个相邻的核苷酸决定了一种氨基酸,称为三联体密码。

在以 mRNA 为模板合成蛋白质的过程中,遗传信息即传递给了蛋白质。三联体密码具有简并性,即几种密码子对应同一种氨基酸,同时各密码子之间是连续的、不重叠的,它们对绝大多数生物都是适用的。

成熟的 mRNA 进入细胞质后,与核糖体相结合,特定的 tRNA 识别 mRNA 上的密码并把相应的氨基酸运输到特定的位置,在一系列蛋白因子和酶的作用下,根据 mRNA 上的信息合成多肽链,多肽再经过进一步加工成为成熟的蛋白质,执行其特定的功能。如果遗传密码错误,即发生了基因突变,根据错误信息所合成蛋白质的功能也必然发生变化,从而导致表型发生改变。

2. 基因表达的调控

(1) 转录水平调控:基因转录为 mRNA 的过程受许多因素控制,基因结构、增强子、启动子及其他许多顺、反式作用元件均可对转录水平产生较大影响。基因结构可以对转录产生影响,如强直性肌营养不良患者的致病基因——肌张力蛋白激酶(myotonin protein kinase, MT-PK)转录产物 mRNA 在受累组织中持续高表达。同时发现该基因的 3'非翻译区 CAG 重复拷贝数显著提高。这种重复序列的异常扩展在其他疾病中也有所发现。因此,它可能是使致病基因转录水平提高的原因。

(2) 转录后水平调控:前体 mRNA 必须经过 5'加帽、3'加尾、剪切及其他修饰,才能成为成熟 mRNA,然后转移到细胞质中翻译,这些过程都涉及许多酶系统及调控信号。最易理解的就是同一种前体 mRNA 经过可变剪切,可以形成编码不同蛋白质的成熟 mRNA。虽然剪切的具体分子机制尚不完全清楚,但无疑转录后调控在基因的表达中起重要作用。

(3) 翻译水平调控:蛋白质的生物合成过程也是一个非常复杂的过程,有许多起始因子和延伸因子参与。这些因子可对翻译水平产生巨大影响。血红素可以通过真核起始因子(eIF-2)激酶选择性地使 eIF-2 磷酸化从而使其失去活性,eIF-2 激酶又可通过 cAMP 依赖性的蛋白激酶 A 催化磷酸化而有活性。当细胞中有血红素时,蛋白激酶 A 不被 cAMP 活化,eIF-2 激酶以无活性的形式存在,eIF-2 有翻译起始活性;反之,无血红素则蛋白质合成不能起始。

(4) 其他水平调控:基因的表达还具有其他水平上的调控,如转录前的调控,它主要是基因结构本身对基因表达的影响。而多肽链合成之后要成为真正有生物活性的蛋白质也需要一系列的加工。因此,基因表达的调控是一个涵盖极广、意义重大的课题,它对理解疾病的病因及治疗方法有直接的指导意义。

3. 人类基因和基因组 人类基因组由包含人类全部遗传信息的片段所构成。人类基因组主要可以分为两个部分:

(1) 核基因组:人类核基因组长度约为 3.2×10^9 个碱基对,分散为长度不一的线性 DNA 分子,通过与蛋白质的结合,形成特定的染色体。绝大多数细胞为二倍体,具有两组常染色体,分别来自父源和母源,每组 22 条。男子细胞另加 X 和 Y 染色体,称为性染色体,女子细胞为两条 X 染色体。因此,绝大多数人类细胞的染色体总数为 23 对 46 条,22 对常染色体、1 对性染色体。

(2) 线粒体基因组:线粒体是为细胞提供能量的细胞器。人类线粒体基因组为一环形 DNA 分子,长度为 16 569 碱基对。人类细胞平均含 800 个线粒体,每个线粒体含 10 个基因组拷贝。线粒体 DNA 突变也是遗传病的一个重要病因。

人类基因组中,编码蛋白质的结构基因约有 8 万~10 万个,其基因长度只占整个基因组的 2%~3%,其余大部分序列为重复序列,包括卫星 DNA、微卫星 DNA、中等重复序列等。

人类基因与低等生物的不同之处主要有以下几点:

1) 断裂基因:大多数真核生物的基因都是由编码序列和非编码序列组成,编码序列称为外显子,非编码序列称为内含子。在基因转录成 mRNA 的过程中,可把内含子剪切掉,形成不含内含子的 mRNA 序列。在某些特定条件下,一些基因可有不同的剪切方式,即可变剪切,可以把某些外显子也作为内含子剪切掉,从而形成不同的 mRNA,使蛋白质产物有所不同。

2) 多基因家族:由一个祖先基因经过重复和突变产生的一组基因,可以聚集在相对集中的位置上,称为多基因家族。它们可以是一个基因的多个拷贝在同一条染色体上串联排列,也可以是一个基因家族中的不同成员成簇地分布在不同的染色体上,各个基因之间通常有较长的间隔顺序。如编码人血红蛋白的 α 亚基和 β 亚基的基因可组成 2 个基因家族, α -球蛋白基因家族有 3 个成员, β 球蛋白基因家族有 5 个成员。

二、蛋白质

蛋白质是一类生命活动必需的生物大分子。它是细胞内含量最高的组分,占人体干重的 45%,其结构和功能非常复杂,是生命体的支柱,基本上所有的生命活动过程都有蛋白质的参与。

蛋白质是遗传信息的直接体现。遗传信息通过基因的转录、翻译,成为具有特定结构和功能的蛋白质,在特定的生命活动中起作用。同时,基因的转录、翻译过程也需要特殊蛋白因子的调节。因此,蛋白质是一种信号分子。遗传信息的复杂性,也决定了蛋白质分子的复杂性。酶、抗体、多肽激素、运输载体分子、信号传导分子及细胞自身的骨架无一不是蛋白质构成。每种蛋白质有其独特的结构,在特定的环境和时期,相互协调作用,共同完成分子代谢、能量合成、抵御外敌及繁殖生存等所有的生命活动。

(一) 蛋白质的组成和结构

1. 氨基酸 氨基酸是蛋白质的基本结构单位,常见的天然氨基酸有 20 种,均为 α -氨基酸。根据侧链 R 基团的差异,可分为烷羟基氨基酸、芳香基氨基酸、酸性氨基酸、碱性氨基酸、含硫氨基酸等。根据 R 基团的极性还可分为非极性氨基酸、不带电荷的极性氨基酸、带正电荷的氨基酸以及带负电荷的氨基酸。组成蛋白质的 20 种氨基酸其 R 基的结构、极性、理化性质均有很大的差异,因此,由它们排列组合形成的蛋白质种类繁多,功能各异。

氨基酸在溶液中以兼性离子存在,与 α -碳原子相连接的羧基和氨基可分别失去或得到一个质子,从而表现出酸性或碱性,再加上侧链 R 基的影响,20 种氨基酸在溶液中的酸碱性各不相同。氨基酸净电荷为零时的 pH 值称为等电点。在等电点 pH 时,氨基酸在电场中处于兼性离子状态,它既不向正极也不向负极移动,极少数解离成阳离子和阴离子,但阴、阳离子的数目相同。

2. 多肽 一个氨基酸的 α -羧基与另一氨基酸的 α -氨基缩合失去 1 分子水所形成的共价键,称为肽键。由两个氨基酸缩合而成的肽称为二肽,三个氨基酸缩合而成的肽称为三肽,以此类推。由 10 个以上的氨基酸组成的肽称为多肽。

蛋白质就是由许多氨基酸按一定顺序通过肽键相连而成的多肽链,多肽与蛋白质没有本质区别,通常人们把由 50 个以下氨基酸组成的肽链称为多肽,而 50 个以上的称为蛋白质。胰岛素为最小的蛋白质,它由 51 个氨基酸组成。

由于多肽是由许多氨基酸通过肽键相连而形成的链状结构,没有分支,因此称为多肽链结构。这种结构有以下几个特点:

(1) 多肽中的肽键都是 α -羧基和 α -氨基脱水缩合而成, β -、 γ -羧基和 ε -氨基均不参与。

(2) 肽链结构中有规律的 N-C-C-N-C-C-N-C-C……重复结构组成肽链的骨架,称为主链。而氨基酸结构中的 R 基团则被称为侧链,侧链上的一些极性基团与维持蛋白质的高级构象和功能密切相关。

(3) 多肽链中氨基酸由于形成肽键而失去 1 分子水,故已不是完整的氨基酸,称为氨基酸残基。

(4) 一条多肽链两端仅保留一个游离的 α -羧基和 α -氨基,其余的全部参与肽链的形成,通常把含游离的 α -氨基的一端称为氨基端或 N 端,作为多肽链的头部,含游离 α -羧基的一端称为羧基端或 C 端,作为尾部。

蛋白质分子不都是简单的线状肽链,有些可形成环状,也可以由一条以上多肽链组成。在连接氨基酸的共价键中,除肽键外,还有一种共价键成为二硫键,是由两个半胱氨酸 R 基团上的巯基脱氢连接而成。二硫键是肽链间和链内形成高级结构的主要桥键,它虽然为数不多,但对稳定蛋白空间构象和维持生物活性起到了重要作用。很多蛋白质分子和天然多肽,当其二硫键被破坏后,即导致生物活性丧失。

多肽链中氨基酸的排列是有一定顺序和方向性的,不能轻易改变,有些部位只要有一个氨基酸的改变就有可能影响蛋白质的功能。氨基酸的顺序对蛋白质的空间结构和生物功能起决定作用。

3. 蛋白质的结构等级 蛋白质是高分子量多肽,它的分子量变化很大,从大约 6kD 到 1000kD 或更大。蛋白质在生物体内不是以简单的链状形式来行使其功能,而是只有在其独特的空间构象下才有生物活性(图 1-1-5)。蛋白质的构象一般分为 4 个层次,即蛋白质的 1~4 级结构。

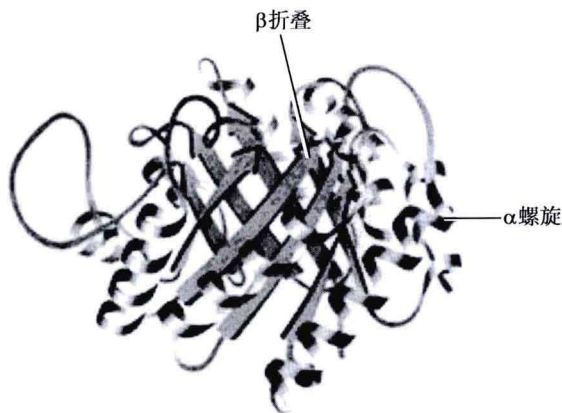


图 1-1-5 丙酮酸激酶的空间构象

(1) 氨基酸通过肽键连接形成多肽链,其中氨基酸排列顺序构成蛋白质的一级结构。多肽链的合成方向是由氨基向羧基,即 $N \rightarrow C$ 。蛋白质的一级结构决定蛋白质的高级结构。

(2) 多肽链通过自身化学键的作用,盘曲折叠形成蛋白质的二级结构。蛋白质主要的二级结构包括 α 螺旋 (α -helix)、 β 折叠 (β -sheet)、 β 转角 (β -turn),以及无规卷曲等。

(3) 多肽链中的二级结构之间相互作用,进一步盘曲折叠,形成蛋白质的三级结构。维持蛋白质的三级结构的作用力包括氨基酸之间的氢键,以及带有非极性基团的侧链之间的疏水性作用。

(4) 2 个或 2 个以上三级结构的多肽链相互作用结合,构成含有多个亚基的蛋白质,称为蛋白质的四级结构。并不是所有的蛋白质都具有四级结构。

(二) 蛋白质的分类、功能及其与疾病的关系 蛋白质分子是生命活动的物质基础。1949 年,Pauling 等对镰状细胞贫血进行研究,发现致病原因是血红蛋白的一条多肽链上氨基酸的改变,从而提出了分子病的概念。经过半个多世纪的研究,人们对蛋白质分子的结构与功能有了较为透彻的了解。很多蛋白质分子与疾病的发生密切相关,而一些蛋白质在疾病的诊断和治疗上得到广泛应用。蛋白质分子按功能主要分为以下几类:

1. 酶 酶是一种生物催化剂。生物体内的一切化学反应几乎都是在酶的催化下进行的,被酶作用的物质称为该酶的底物。几乎所有的酶都是蛋白质。酶是细胞的生长和繁殖、代谢物的合成和分解、能量的产生和利用等生命活动所必需的,某些酶类活性的丧失或破坏,可导致疾病的发生。

(1) 酶的分类及功能:根据酶蛋白分子的特点可将酶分为单体酶、寡聚酶和多酶体系三种。国际系统分类法一般是根据酶促反应的性质来分,共有以下六大类:

- 1) 氧化还原酶类:催化氧化还原反应。
- 2) 转移酶类:催化功能基团的转移反应。
- 3) 水解酶类:催化水解反应。
- 4) 裂合酶类:催化从底物上移去一个基团而形成双键的反应或其逆反应。
- 5) 异构酶类:催化各种同分异构体的相互转变。
- 6) 合成酶类:催化一切必须与 ATP 分解相耦联,并由两种物质合成一种物质的反应。

(2) 酶催化作用的特点:①高效性。酶的催化活性比其他非生物催化剂活性高 $10^7 \sim 10^{13}$ 倍,因此它可催化大量反应在短时间内完成;②专一性。酶的专一性是指一种酶只能催化一种或一类反应,作用于一种或一类底物。有些酶对底物要求非常严格,只能作用于一种底物,对与其结构类似的分子没有作用,称为绝对专一性。但多数酶对底物具有相对专一性,即其底物是一些结构相近的分子。有些酶只能作用于底物的立体异构体中的一种,称为立体异构专一性。催化作用的专一性是酶的重要特征,生物体的代谢过