

医学硕士研究生入学考试

辅导丛书

医学分子生物学

德 伟 丁国英 主编

本丛书

- 依据人民卫生出版社最新规划教材及部分医药院校自编教材
- 汇总全国重点医药院校近年试题
- 揭示 **专业课**、**专业基础课** 考试题型及各部分考点分布比重
- 体现专业研究热点及命题者研究方向
- 覆盖教材各部分重点、难点

 科学技术文献出版社

医学硕士研究生入学考试辅导丛书

医学分子生物学

主 编 德 伟 丁国英

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁国英(南京医科大学)

王招娣(南京医科大学)

王树强(扬州大学医学院)

吴士良(苏州大学医学院)

范乐明(南京医科大学)

季晓辉(南京医科大学)

袁榴娣(东南大学医学院)

袁 标(南京医科大学)

钱 晖(江苏大学医学技术学院)

德 伟(南京医科大学)

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

医学分子生物学/德伟,丁国英主编. -北京:科学技术文献出版社,2003.8

(医学硕士研究生入学考试辅导丛书)

ISBN 7-5023-4310-5

I. 医… II. ①德… ②丁… III. 医药学:分子生物学-研究生-入学考试-自学参考资料 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 038737 号

出 版 者:科学技术文献出版社

地 址:北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编辑部电话:(010)68514027,(010)68537104(传真)

图书发行部电话:(010)68514035(传真),(010)68514009

邮 购 部 电 话:(010)68515381,(010)68515544-2172

网 址:<http://www.stdph.com>

E-mail:stdph@istic.ac.cn;stdph@public.sti.ac.cn

策 划 编 辑:薛士滨

责 任 编 辑:薛士滨

责 任 校 对:唐 炜

责 任 出 版:王芳妮

发 行 者:科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者:北京国马印刷厂

版 (印) 次:2003 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

开 本:850×1168 32 开

字 数:272 千

印 张:8.875

印 数:1~10000 册

定 价:13.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书内容主要参照人民卫生出版社最新出版的七年制全国高等医药院校教材《医学分子生物学》及相关教材而编写。每章均列出知识要点,分重点掌握、掌握和一般了解三个层次的内容,提出重点、难点所在,对典型试题进行分析、解答,以求举一反三,以点带面。为增强实际效果,各章提供了大量的考研自测题及参考答案。书后附模拟试卷。

本书可供备战医学硕士研究生入学考试的师生参考。亦可供医药院校各专业本科生使用。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

前 言

分子生物学是一门从分子水平研究生命现象、生命本质、生命活动及其规律的一门科学。其相关内容是医学各专业学生必须学习的课程之一,它将为学好各学科专业知识,为将来各学科领域的研究奠定坚实的基础。

为了帮助学生通过考试,进入硕士研究生或博士研究生学习阶段,本书为考生介绍了医学分子生物学的考试范围、内容和形式,并附有详细的参考答案,内容力求配合高校的教学内容,着重于学生必须掌握的资料,给考生一定的启发、指导,以提高考生的知识水平、应试能力和应试技巧。

本书编排主要参照人民卫生出版社最新出版的七年制全国高等医药院校教材《医学分子生物学》及相关教材而编写。各章均列出知识要点,分重点掌握、掌握和一般了解三个层次的内容,提出重点、难点所在;对典型试题进行分析、解答,以求举一反三,以点带面;并附有参考

答案,便利考生自学、复习。为了满足考生对考试应变的需要,在选择题中我们列举了A型选择题、B型选择题、X型选择题三种题型。另外还有名词解释和问答题及多份模拟试卷和参考答案。

医学分子生物学是一门新兴学科,目前还没有用于医学本科生教学的全国统编教材,各高等院校、各学科招考研究生时,对考生的要求也不尽相同,这给编写合适的统一模拟试卷带来了一定的难度。本考研辅导书涉及的分子生物学知识范围较广,除本学科的专业老师参加编写外,还邀请了其他学科的专家编写了相应章节。十分感谢病理生理学范乐明教授和病原生物学季晓辉教授在百忙中参加了此书的编写工作,给了我们很大的支持。所以考生可以较全面地了解本学科的内容,以不变应万变,适应各种形式的考试。限于篇幅,本书内容未必详尽,难免有不足,敬请老师、同学指正。

编 者

目 录

第一章	DNA 的结构和功能	(1)
第二章	基因表达的调控	(28)
第三章	基因克隆	(52)
第四章	细胞信息传递	(74)
第五章	癌基因、抑癌基因与生长因子	(96)
第六章	基因诊断.....	(109)
第七章	基因治疗.....	(129)
第八章	细胞凋亡、人类端粒和端粒酶	(146)
第九章	神经分子生物学.....	(159)
第十章	免疫分子生物学.....	(183)
第十一章	病毒分子生物学.....	(220)
附	模拟试卷.....	(267)

第一章

DNA 的结构和功能

一、知识要点

+++++

(一)DNA 结构

重点掌握:DNA 的碱基组成;DNA 的一级结构及连接键;DNA 的 B 型双螺旋结构。

掌握:DNA 超螺旋结构;真核生物核小体的基本组成。

了解:DNA 的 A 型、Z 型双螺旋结构特点。

(二)DNA 的生物合成(复制)

重点掌握:DNA 半保留复制概念,复制主要过程、参与的酶和蛋白因子及其作用。

掌握:DNA 突变(损伤)、修复的基本概念;滚环复制的概念;逆转录过程催化的酶,反应的特点。DNA 修复的基本过程。

了解:引发体的生成,引发突变的因素。

(三)RNA 的生物合成(转录)

重点掌握:原核生物 RNA 聚合酶亚基的组成和功能;RNA 转录机制的要点及主要过程。

掌握:基因的模板链及编码链;启动子;转录起始、转录的延长和终止要点。转录产物合成后的加工及修饰;真核细胞转录起始复合物形成的过程。

了解:RNA 的复制,真核细胞转录特点。

(四)蛋白质的生物合成(翻译)

重点掌握:蛋白质生物合成体系的组成。三类 RNA 的作用:mRNA 与密码子、tRNA 与 mRNA 二者互补原则、rRNA 组成核糖体;氨酰-tRNA 合成酶的作用;原核生物 70S 起始复合物的形成。

掌握:肽链延长过程及延长因子的作用;肽链合成的终止及释放;多核糖体循环;肽链合成后加工。真核生物翻译起始的特点。

了解:蛋白质生物合成的干扰和抑制。

二、重点、难点及复习方法

(一)DNA 结构

1. DNA 的碱基组成

DNA 由 A、T、G、C 四种碱基组成,其中 A=T、G=C;一级结构是指其分子中的脱氧核糖核苷酸残基的排列顺序。

2. DNA 的 B 型双螺旋结构

糖—磷酸骨架位于双螺旋外侧,碱基在中间。以 A—T、G—C 配对,碱基对处于同一平面且垂直于螺旋轴。相邻碱基对之间夹角是 36° ,旋转一周为 10 个碱基对,螺距为 3.4nm,直径为 2nm,为右手螺旋。DNA 的外面有 1 个浅沟和 1 个深沟。双螺旋结构的稳定因素是碱基堆砌力和氢键。DNA

螺旋的种类有 B 型和 Z 型, A 型螺旋每圈有 11bp, Z 型是左手螺旋, 糖、磷酸骨架呈锯齿状排列, 外侧只有一条沟。

3. DNA 的超螺旋

环状 DNA 三级结构形式为超螺旋, 分正超螺旋和负超螺旋。正超螺旋是指与 DNA 双螺旋内部缠绕相同方向扭转, 使 DNA 更加紧密。负超螺旋是指顺时针右手螺旋的 DNA 结构以相反方向围绕它的轴扭转而成。

4. 核小体

核小体是构成染色质的基本结构单位, 由核心颗粒(core particle)和连接区 DNA(linker DNA)两部分组成。在电镜下可见其成捻珠状, 前者包括组蛋白 H₂A、H₂B、H₃ 和 H₄ 各两分子构成的致密八聚体(又称核心组蛋白), 以及缠绕其上长度为 146bp 的 DNA 链构成了核小体核心颗粒; 两相邻核心颗粒间约由 60bp 的 DNA 和组蛋白 H₁ 构成的连接区连接, 形成串珠样结构。在此基础上, DNA 链进一步折叠成每圈 6 个核小体直径 30nm 的纤维状结构, 这种 30nm 纤维再扭曲成襻, 许多襻环绕染色体骨架(scaffold)形成棒状的染色体。

(二) 复制

1. 概念

(1) 半保留复制: 在 DNA 复制时, 母链的双螺旋 DNA 解开成两股单链各自作为模板, 以四种脱氧核苷三磷酸为原料, 按碱基互补的原则合成另一条链, 子代 DNA 的一条链是完全从亲代接受过来的, 另一条是新合成的。

(2) 半不连续复制: 领头链复制是连续进行的, 随从链是不连续的复制。

2. DNA 复制的酶学

(1) 解螺旋酶: 利用 ATP 供能来解开 DNA 双螺旋。

(2) DNA 拓扑异构酶: 解除 DNA 解链过程中的缠绕、打结现象。

(3) 单链 DNA 结合蛋白(SSB): 与模板 DNA 的单链结合, 在复制中维

持模板处于单链状态。

(4)引物酶:是一种依赖 DNA 的 RNA 聚合酶按碱基配对原则,以母链作为模板催化合成 RNA 引物。

(5)DNA 连接酶:连接 DNA 链 3'-末端和相邻 DNA 链的 5'-末端,生成磷酸二酯键,把两段相邻的 DNA 链连成完整的链,也是在 DNA 损伤修复及基因重组中不可缺少的酶,其连接两端的碱基与对应链互补,它不能连接单独存在的 DNA 单链。

(6)DNA 聚合酶Ⅲ:完成领头链和随从链 DNA 的延伸。

DNA 聚合酶Ⅰ:校读、修复、填补引物切除后留下的空隙。

3. DNA 复制的过程

分起始、延长和终止。

由 DNA 拓扑异构酶、解螺旋酶将双链 DNA 打开,单链 DNA 结合蛋白结合在 DNA 单链上,引发体中的相关蛋白识别复制起始点,引物酶合成 RNA 引物。在 DNA 聚合酶Ⅲ的作用下,在 RNA 引物的 3'-羟基端按与模板链碱基配对原则逐个加入 dNTP 以磷酸二酯键相连,使合成的新链沿着 5'→3'的方向延长。领头链上,DNA 的合成是连续的;而随从链的合成是不连续的,不连续的 DNA 片段称为冈崎片段。切除引物,由 DNA 聚合酶Ⅰ填补空隙。在消耗 ATP 的情况下由 DNA 连接酶连接两个冈崎片段成为一条完整的链。

4. 滚环复制

一些简单低等生物或染色体以外的 DNA 采取的特殊复制形式。环状双链 DNA 先打开一个缺口,5'端伸出环外,伸展出的单链模板可使新链由 5'→3'进行复制,没有开环的另一个单链,一边滚动一边进行复制,最后合成两个环状子双链。

5. DNA 损伤与修复

(1)DNA 突变:又称为 DNA 损伤(DNA damage),指一个或多个脱氧核糖核苷酸的构成、复制或表型功能的异常变化。即遗传物质结构改变引起

遗传信息的改变。可分为错配、缺失、插入和重排。

(2)损伤的修复:是对已发生的缺陷施行的补救机制,主要有下述四种方式。

1)光修复(light repairing):300~600nm 光激活光修复酶,可使紫外线照射引起的嘧啶二聚体分解为原来的非聚合状态。

2)切除修复(excision repairing):细胞内主要的修复方式,主要由 DNA 聚合酶 I 及连接酶完成修复,其作用机制是通过一种内切核酸酶将 DNA 分子中的损伤部分切除,同时以另一条完整的 DNA 链为模板,由 DNA 聚合酶 I 催化填补被切除部分的空隙,再由 DNA 连接酶封口,使 DNA 恢复正常结构。

3)重组修复(recombination repairing):先复制再修复。当 DNA 分子的损伤面较大时,来不及修复就进行复制,损伤部位因无模板指引,复制出来的新子链会出现缺口,用健康母链与缺口的部分进行交换,以填补缺口。所以损伤没有消失,但不断复制后,比例越来越低。

4)SOS 修复(SOS repairing):SOS 是国际海难信号,SOS 修复是一类应急性的修复方式。由于 DNA 损伤广泛致难以复制,由此引发一系列复杂的反应。但修复的 DNA 保留的错误会较多,引起较广泛的、长期的突变。

6. 逆转录

以 RNA 为模板,按照 RNA 中核苷酸的排列顺序,以 dNTP 为原料合成 DNA 的过程。该过程由逆转录酶催化,该酶也称为 RNA 指导的 DNA 聚合酶。在其一条肽链上有多种酶的活性,主要有 DNA 聚合酶、核糖核酸酶 H、DNA 旋转酶、及 tRNA 结合活性等。

7. 引发体

DnaB 蛋白、DnaC 蛋白、引物酶、DNA 的复制起始区组成的复合物。

其蛋白部分可在 DNA 链上移动,并需由 ATP 供给能量。引发体到达适当位置就可按照模板的碱基序列,催化 NTP 的聚合,生成引物。

(三) 转录

1. 概念

(1) 不对称转录: 以 DNA 为模板合成 RNA 的过程称为转录。不对称转录有两方面含义, 一是在 DNA 双链分子上, 一股链可转录, 另一股链不可转录, 其二是模板链并不是都在同一单链上, 转录的这种选择性称为不对称转录。

(2) DNA: 双链能中按碱基配对原则指引转录生成 RNA 单股链的称为模板链(template strand), 相对应的另一股则称为编码链(coding strand)。

(3) E: coli RNA 聚合酶: 全酶是由 4 种亚基 α 、 β 、 β' 、 σ 组成的五聚体($\alpha_2\beta\beta'\sigma$)。 σ 亚基(又称 σ 因子)辨认转录起始点, $\alpha_2\beta\beta'$ (去掉 σ 亚基的部分)称为核心酶, 催化转录的延长。

(4) 真核生物 RNA 聚合酶: 有三种 ① DDRP I: 存在于核仁中, 合成大多数 rRNA 前体, 对 α -鹅膏蕈碱不敏感。② DDRP II: 存在于核质中, 合成 hnRNA 和大多数 SnRNA, 对 α -鹅膏蕈碱很敏感。③ DDRP III: 存在于核质中, 合成 tRNA、SnRNA、5S rRNA, 对 α -鹅膏蕈碱敏感。

(5) 启动子: RNA 聚合酶与模板结合的部位, 也是控制转录的关键部位, 由起始部位、结合部位、识别部位组成。启动子的核苷酸序列具有特殊性, 在 DNA 上开始转录的第一个碱基定为 +1, 为起始部位, 沿转录方向顺流而下的核苷酸序列均用正值表示; 逆流而上的核苷酸序列均用负值表示。在 -10 区的一致序列是 TATAAT, 是 RNA 聚合酶的结合位点, 又称为结合部位或 Pribnow 盒; 在 -35 区是 TTGACA, 是 RNA 聚合酶的识别位点, 为识别部位。

2. 原核生物转录过程

分起始、延长、终止。

(1) 起始: ①在原核生物中, 当 RNA 聚合酶的 σ 亚基发现其识别位点时, 全酶就与启动子的 -35 区序列结合形成一个封闭的启动子复合物。②由于全酶分子较大, 其另一端可到 -10 区的序列, 在某种作用下, 整个酶分

子向-10序列转移并与之牢固结合,在此处发生局部DNA12-17bp的解链,形成全酶和启动子的开放性复合物。③在开放性启动子复合物中,起始位点和延长位点被相应的核苷酸前体充满,在RNA聚合酶 β 亚基催化下形成RNA的第一个磷酸二酯键。RNA合成的第一个核苷酸总是GTP或ATP,以GTP常见。前面9个核苷酸的合成不需要RNA聚合酶移动。④ σ 亚基从全酶解离下来,靠核心酶在DNA链上向下游滑动,而脱落的 σ 亚基与另一个核心酶结合成全酶反复利用。

(2)延长:RNA链的延长靠核心酶的催化,RNA链的合成方向是5'→3'。

(3)终止:当核心酶沿模板3'→5'滑至终止信号区域,转录终止。DNA模板上的转录终止信号有两类:一类是不依赖于蛋白质因子而实现的终止作用;另一类是依赖蛋白质辅因子才能实现终止作用,这种蛋白质辅因子称为释放因子,通常又称 ρ 因子。

3. 真核生物的转录

TF相互作用,RNA聚合酶加入形成起始前复合物。真核转录终止与转录后修饰密切相关。在模板链读码框架的3'端之后,常有一组共同序列AATAAA,再下游还有相当多的GT序列,这些序列是转录终止的修饰点。

4. 转录后加工

(1)真核生物mRNA的加工修饰,主要包括对5'端加帽、3'端加polyA尾以及对中间部分内含子进行剪接。

(2)原核生物和真核生物转录生成的tRNA前体一般无生物学活性,需进行剪切和拼接、碱基修饰、3'-OH连接—CCA结构。

(3)原核生物rRNA转录后加工,包括以下几方面:rRNA前体被剪切成一定链长的rRNA分子;rRNA在修饰酶催化下进行碱基修饰;rRNA与蛋白质结合形成核糖体的大、小亚基。另外,RNA可进行自我剪接,也就是说RNA具有酶的活性,称为核酶。

5. RNA 复制

以 RNA 为模板合成 RNA 的过程,主要见于病毒的繁殖。

(四) 翻译

1. 概念

(1)生物合成体系:蛋白质的生物合成,以 mRNA 为模板,tRNA 为运载体,核蛋白体为装配场所,还需起始因子(initiation factors, IF),延长因子(elongation factors, EF),释放因子(release factors, RF),核蛋白体释放因子(ribosomal release factors, RR)共同协调完成。

(2)mRNA 是翻译的直接模板,遗传信息以三联体密码传递,4 种核苷酸通过不同排列组合,组成 64 个密码子。mRNA 从 5'→3'方向阅读,从起始密码 AUG 开始,到终止密码结束称为一个开放阅读框架。遗传密码有如下特点:连续性、简并性、摆动性、通用性。

(3)核蛋白体是蛋白质生物合成的场所,由大、小两个亚基组成,每个亚基又含有不同的蛋白质和 rRNA。原核生物的核糖体由 30S 的小亚基和 50S 大亚基组成;真核生物核糖体由 40S 小亚基和 60S 大亚基组成。

(4)tRNA 是氨基酸的携带者,其 3'末端 CCA—OH 是氨基酸的结合位点,其反密码环上的反密码子与 mRNA 上的密码子配对。

(5)氨酰 tRNA 合成酶:利用 ATP 供能,催化氨基酸的羧基活化,形成氨酰基—AMP—酶中间复合物,而后氨酰基转移到 tRNA 的 CCA—OH 上。该酶的种类很多,每一种氨基酸至少有一种氨酰 tRNA 合成酶。此酶的作用有如下特点:①高度专一性:两个识别位点,识别特异的氨基酸和特异的 tRNA。该特征可使特定的氨基酸连接到特定的蛋白质中,保证蛋白合成的正确性。②校正作用:水解错误的氨酰基,保证蛋白合成的正确。

2. 翻译的过程

分起始、延长、终止。

(1)翻译的起始。

1) 原核生物 70S 起始复合物的形成, 在 IF_1 、 IF_3 的帮助下, 核蛋白体的小亚基拆离, mRNA 在核蛋白体的小亚基上就位, mRNA 上的 S-D 序列与 16S-rRNA 近 3'-末端处的一段短序列互补; fMet- tRNA 在 IF_2 的协助下辨认并结合于 mRNA 的起始密码子 AUG 上, 形成 30S 起始复合物; 起始因子脱落, 核蛋白体大亚基重新与小亚基结合, 与 mRNA 及 fMet- tRNA 共同形成 70S 起始复合物。

2) 真核生物翻译起始特点: 真核生物的核蛋白体是 80S, 起始因子 (eIF) 比 IF 的种类多, 真核生物的起始 tRNA 携带的甲硫氨酸不需甲酰化。mRNA 分子结构上, 真核生物 mRNA 未发现有核蛋白体结合位点 (ribosomal binding site, RBS), 但有 5'-端帽子结构和 3'-端 (poly A) 尾巴。在翻译起始过程需要帽子结合蛋白 (cap-site binding protein, CBP) 结合 mRNA 上的帽子结构, 并促使 mRNA 与 40S 核蛋白体亚基的结合。

真核生物的翻译起始先由 eIF_2 与 met- tRNA^{met} 及 GTP 结合成复合体, 在 eIF_3 及 eIF_{4C} 的协助下, 结合到 40S 核蛋白体小亚基上, 然后 mRNA 上的 AUG 才辨认 tRNA^{met} 上的反密码子, 在各种 eIF_4 的协助下进入 40S 小亚基。起始因子脱落, 形成 80S 起始复合物。

(2) 肽链延长, 也称为核蛋白体循环。

分三个步骤: 进位 (entrance) 或称注册 (registration), 氨酰-tRNA 进入核糖体的 A 位, 需延长因子 EFTu 和 EFTs 参与, 并消耗 GTP; 成肽 (peptide bond formation) 由转肽酶催化, 形成肽键。转位 (translocation) 核糖体沿模板向 3' 端移动一个密码子, 空载的 tRNA 脱落, 需延长因子 G 的帮助。循环一次, 肽链延长一个氨基酸, 不断重复, 直至肽链合成终止。

(3) 肽链合成的终止

肽链合成的终止包括: 终止密码的辨认、肽链从肽酰-tRNA 水解下来, mRNA 从核蛋白体中分离大、小亚基的拆开。终止过程也需称为释放因子 (RF, RR) 的蛋白质因子参与。RF 的作用是辨认终止密码和促进肽链 C 端与 tRNA 3'-OH 酯键的水解, 使肽链从翻译中的核蛋白体上释放下来。RR 的作用是把 mRNA 从核蛋白体上释出。现至少发现三种 RF: RF-1 能辨认 UAA、UAG 终止密码, RF-2 辨认 UAA、UGA, RF-3 是酯酶的激活物, 酯酶水解肽-tRNA 之间的酯键。

3. 翻译后加工

肽链从核蛋白体释放后,经过细胞内各种修饰处理过程成为有活性的成熟蛋白质,称为翻译后加工(post-translational processing)。翻译后加工可分为高级结构的修饰,一级结构的修饰和靶向输送三方面:①高级结构的修饰,亚基聚合和辅基连接。②一级结构的修饰,去除 N-甲酰基或 N-蛋氨酸和个别氨基酸的修饰及水解修饰。③蛋白质合成后的靶向输送,蛋白质合成后,定向地到达其执行功能的目标地点,称为靶向输送(protein targeting)。穿过合成所在的细胞到其他组织细胞去的蛋白质,可统称为分泌性蛋白质(secretory proteins)。分泌性蛋白的合成过程现在已知是和其他蛋白质基本一样的,但其 mRNA 上往往要有一段疏水氨基酸较多的肽编码,这段肽称为信号肽(signal peptide),其作用是把合成的蛋白质移向胞膜并与胞膜结合,然后把合成的蛋白质送出胞外。蛋白质合成后透过膜性结构必须具备三个条件:信号肽、蛋白质自身的结构特点和转运的机构。

三、典型试题分析

(一) A 型选择题

1. 下列关于 DNA 双螺旋结构特点的叙述中,哪一个是错误的
A. 两条正向平行的 DNA 链绕轴上升,形成右手螺旋
B. 碱基在螺旋内侧, A—T, G—C 互补配对
C. 两条 DNA 单链之间以氢键相连
D. 维持 DNA 双螺旋结构的稳定主要是靠氢键和碱基间的堆砌力
E. DNA 变性就是破坏双螺旋结构,一级结构并没破坏

答案:A

本题考点:DNA 双螺旋结构特征。DNA 双螺旋为反向平行的两条链组成的。

2. 下列关于 DNA 复制的说法正确的是
A. 按全保留复制机制进行 B. 按 3'→5' 方向进行