

实用女性生殖内分泌学

Practical Female Reproductive Endocrinology

主 编 / 葛秦生 副主编 / 田秦杰



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

实用女性生殖内分泌学

Practical Female Reproductive

Endocrinology and Gynecology

第二版 2008 年 12 月第 1 次印刷

9 78750658 420000 >

实用女性生殖内分泌学

Practical Female Reproductive Endocrinology

主 编 葛秦生 副主编 田秦杰

编 者 (按拼音排序)

- | | | | |
|-----|----------------|-----|----------------|
| 邓成艳 | 北京协和医院妇产科 | 马琳琳 | 北京协和医院妇产科 |
| 范光升 | 北京协和医院妇产科 | 孙 强 | 北京协和医院乳腺外科 |
| 葛秦生 | 北京协和医院妇产科 | 孙爱达 | 北京协和医院妇产科 |
| 郭丽娜 | 北京协和医院病理科 | 孙爱军 | 北京协和医院妇产科 |
| 何方方 | 北京协和医院妇产科 | 田秦杰 | 北京协和医院妇产科 |
| 金 滢 | 北京协和医院妇产科 | 乌毓明 | 北京协和医院妇产科 |
| 金利娜 | 北京协和医院妇产科 | 俞 瑾 | 复旦大学附属妇产科医院 |
| 李宏军 | 北京协和医院泌尿外科 | 郁 琦 | 北京协和医院妇产科 |
| 连利娟 | 北京协和医院妇产科 | 甄璟然 | 北京协和医院妇产科 |
| 林 燕 | 北京协和医院乳腺外科 | 朱燕宁 | 北京协和医院妇产科 |
| 林守清 | 北京协和医院妇产科 | 左萍萍 | 中国医学科学院基础医学研究所 |
| 罗会元 | 中国医学科学院基础医学研究所 | | |

秘 书 杨艳侠 北京协和医院妇产科



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

实用女性生殖内分泌学 / 葛秦生主编. —北京: 人民卫生出版社, 2008.12

ISBN 978-7-117-10247-6

I. 实… II. 葛… III. 女生殖器—内分泌学—研究
IV. R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 071242 号

实用女性生殖内分泌学

主 编: 葛秦生

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 33.75

字 数: 800 千字

版 次: 2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10247-6/R·10248

定 价: 85.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



历时三年，主要由北京协和医院老、中、青三代临床医生数易其稿的《实用女性生殖内分泌学》终于完成了。我就像看到自己刚出生的孩子一样，有喜有忧。

女性生殖内分泌是妇产科中最年轻的专业，近年来发展迅速，已成为妇产科的重要专业之一，全国从事女性生殖内分泌专业的医务人员也越来越多。女性生殖内分泌是研究女性一生从小到老、有关下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的各种生殖内分泌疾患的一门科学，包括性发育异常、性早熟、功能性子宫出血、多囊卵巢综合征、闭经、高泌乳素血症、不育及围绝经期、绝经后治疗等等。所以生殖内分泌学是一个既有年龄阶段性、又有发展连续性的科学。

1956年我在林巧稚大夫的安排鼓励下开始了女性生殖内分泌学的研究。林巧稚大夫是我国现代妇产科学的奠基者之一，她不仅医德高尚、经验丰富、技术精湛，而且高瞻远瞩，统筹全局，不断将学科发展推向前沿。经过几十年的不懈努力，我们对女性性早熟、性发育异常、功能性子宫出血、闭经、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、更年期综合征及骨质疏松症等的诊治，从基础到临床都进行了深入的研究，达到了国际先进水平。对生殖内分泌疾病的分类、诊断与治疗进行整理，取得了丰硕的成果，多次荣获国家及卫生部级科研奖项，并已完成和出版了《临床生殖内分泌学：女性与男性》和《生殖内分泌与妇科疾病诊治手册》，受到了广泛欢迎，尤其是后者，因为携带方便、内容简洁，已多次再版。近年来，随着科学研究领域的进展，一些热点话题的出现，如对绝经后激素治疗的争议，有必要将最新的知识和经验介绍给广大的同行，将内容集中于女性生殖内分泌专业上，突出实用、方便的特色，这是出版这本书的主要目的。

本书从基本的内分泌理论、生殖内分泌病史及检查、各种疾病的诊治到生殖内分泌的辩证思维方法，对女性生殖内分泌相关的内容进行了全面的介绍，既全面又简明，而且融入了新观念、新技术，是具有协和特色的经验与总结。此外，对相关的乳腺疾病、性功能与性功能障碍也有专门章节阐述。所以，这本手册无论对青年医师抑或有一定经验的医师都有重要的理论与实践价值。

本书虽然多数作者是北京协和医院妇产科的资深医师,但也博采众长,邀请了北京协和医院外科的专家和上海的俞瑾教授,从中西医结合的角度对多囊卵巢综合征进行了独到、细致、全面的介绍,有助于我们开拓视野。基础研究所的罗会元教授亲手执笔撰写医学分子遗传学章节,认真修改补充内容,希望能让这些内容成为临床医师手头可查阅的参考资料,这种严谨、求精的态度也是协和取得成就的关键。

党的十七大提出要坚持科学发展观,要以人为本,要有创新思维,要走有中国特色的社会主义道路。这些精神贯穿在这本书的立意和完成中,也体现在我们对自然科学的客观认识上,体现在对疾病的辩证认识和治疗中,体现在预防为主、改善妇女生活质量的努力中。希望这本书能起到抛砖引玉的作用,让更多的妇产科医生对生殖内分泌有更多的了解,以提高和改善妇女的生活质量。

中国医学科学院
北京协和医院妇产科



2008年5月16日于北京



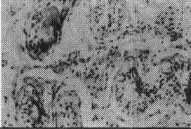
第一章 医学分子遗传学的基本概念	1
第一节 染色体与基因	1
第二节 人类的细胞分裂	3
第三节 基因的化学组成与结构	6
第四节 基因的表达	10
第五节 突变	15
第六节 检出突变的方法与工具	16
第七节 基因诊断	21
第八节 基因治疗	26
第二章 女性生殖的神经内分泌调节	29
第一节 下丘脑和垂体的神经内分泌结构	29
第二节 下丘脑-垂体轴的神经内分泌学	32
第三节 下丘脑对神经垂体系统的调控	35
第三章 卵巢的生命周期	38
第四章 女性生殖内分泌激素的合成、代谢与调节机制	46
第一节 促性腺激素	46
第二节 性甾体激素	53
第五章 人类月经周期的神经内分泌调节与子宫内膜周期变化	61
第一节 月经初潮与周期的特征	61
第二节 月经周期的神经内分泌调节	64
第三节 子宫内膜周期变化	66
第六章 前列腺素和生殖	72
第七章 性分化与发育异常	80
第一节 正常性分化发育过程	80
第二节 性发育异常的分类	83

第三节	性染色体异常疾病	84
第四节	性腺发育异常	91
第五节	性激素量与功能异常	95
第六节	外生殖器性别不清的鉴别诊断	108
第八章	性早熟与青春期发育延迟	111
第一节	性早熟	111
第二节	青春期发育延迟	118
第九章	功能失调性子宫出血	129
第一节	无排卵型功能失调性子宫出血	129
第二节	排卵型功能失调性子宫出血	134
第十章	子宫内膜增生	137
第十一章	闭经	147
第一节	定义、分类与病因	147
第二节	生理性闭经	148
第三节	病理性闭经	148
第四节	诊断步骤	158
第五节	闭经的处理	159
第十二章	高泌乳素血症	161
第一节	引言	161
第二节	泌乳素在女性体内的生理	163
第三节	女性高泌乳素血症	169
第十三章	多囊卵巢综合征	188
第一节	认识的演变和方向	188
第二节	临床表现和病理生理	190
第三节	病因和病理机制的探讨	212
第四节	诊断与鉴别诊断	214
第五节	治疗和预后	216
第十四章	不育	231
第一节	不育的发生率	231
第二节	不育的病因	232
第三节	不育的检查	232
第四节	不育的治疗	236

第十五章 辅助生殖技术的种类和适应证	244
第十六章 肥胖与生殖功能的关系	249
第一节 肥胖的定义、诊断和流行病学	249
第二节 肥胖的发生机制及分类	251
第三节 肥胖对生殖功能的影响	252
第四节 肥胖不育妇女的减重治疗	254
第五节 肥胖的预防	257
第十七章 反复流产	260
第一节 定义及危害	260
第二节 病因	260
第三节 诊断	266
第四节 治疗	267
第十八章 子宫内膜异位症与子宫腺肌病	272
第一节 子宫内膜异位症	272
第二节 子宫腺肌病	280
第十九章 月经相关问题	285
第一节 原发痛经	285
第二节 黄体功能不全	287
第三节 经前综合征	288
第二十章 绝经与激素替代治疗	294
第一节 更年期综合征	294
第二节 泌尿生殖道萎缩	298
第三节 绝经与骨质疏松症	301
第四节 激素替代治疗与心血管疾病	323
第五节 激素替代治疗与老年性痴呆	330
第二十一章 乳房疾病	344
第一节 成人乳房的解剖结构	344
第二节 乳房的物理检查	345
第三节 乳房良性疾病	349
第四节 乳腺癌	354
第二十二章 女性性功能障碍	375
第一节 分类及定义	375

第二节	流行病学	380
第三节	病因与发病机制	382
第四节	诊断	388
第五节	治疗	397
第六节	展望	406
第二十三章	具有分泌激素功能的卵巢肿瘤	409
第一节	卵巢肿瘤的分类	409
第二节	卵巢性腺间质肿瘤	410
第三节	卵巢生殖细胞肿瘤	428
第四节	卵巢类固醇细胞瘤	429
第五节	卵巢性腺母细胞瘤	431
第六节	卵巢上皮性肿瘤	431
第七节	卵巢小细胞癌	432
第八节	与卵巢肿瘤相关的卵巢内肽类激素	432
第二十四章	激素类避孕药的临床应用	438
第一节	短效避孕药	439
第二节	长效避孕药	450
第三节	探亲避孕药	459
第四节	紧急避孕药	462
第五节	抗孕激素药物	465
第二十五章	女性生殖内分泌疾病的诊断方法	472
第一节	生殖内分泌病史与体格检查	472
第二节	基础体温测定	478
第三节	宫颈黏液检查	483
第四节	阴道脱落细胞涂片细胞学检查	485
第五节	宫腔镜检查	487
第六节	腹腔镜检查	489
第七节	子宫内膜活检与诊断性刮宫	493
第八节	女性生殖内分泌的激素测定与功能试验	495
第九节	染色体检查	497
第十节	分子生物学技术	502
第二十六章	女性生殖内分泌疾病的处理方法	505
	中英文对照索引	509

第一章



医学分子遗传学的基本概念

分子遗传学是探索遗传物质结构、功能与作用的一门学科，与医学相关的部分称为医学分子遗传学。人的基因组(genome)是指人体的全部遗传信息，这些信息储存于DNA(脱氧核糖核酸)中，而DNA则存在于细胞核内。在细胞核内，基因组的DNA与核蛋白(组蛋白与非组蛋白)共同组成23对(即46条)染色体。基因是染色体上含有遗传信息的DNA序列，是决定性状的遗传单位(细胞质中的线粒体也有少量基因组DNA)。人类基因组的基因估计有2.5万个左右，基因的突变及基因调控的变异是导致遗传病及常见疾病的遗传易感性的主要成因。目前医学分子遗传学正迅速渗入医学的各个分支，今后还将更深入地与之结合。为此，所有临床医生对分子遗传学必须有一定的了解，对于基础知识的理解有助于临床医生掌握临床表现的复杂性和处理原则。当然，并不要求临床医生对基础研究的技术和复杂过程有详细的掌握，但应了解一些最重要的原理和概念。希望本章可作为他们手头的一种参考资料。

第一节 染色体与基因

一、染色体(chromosome)

人的23对同源染色体(homologous chromosomes)中有一对在性发育中起决定性作用，称性染色体(sex chromosomes)，其余22对对称常染色体(autosomes)。除性染色体外，每对染色体由两条同源染色体组成，分别来自父亲与母亲。两条同源染色体的大小与形态完全相同。女性的两条性染色体，大小与形态也完全相同，称X染色体。男性的一条与X相同，另一条则小得多，称Y染色体。女性的染色体组成，即核型(karyotype)为46, XX，男性的则为46, XY，故男性的性染色体只是部分同源。

染色体是由染色质(chromatin)组成的。染色质是细胞间期核内伸展的DNA蛋白质纤维。而染色体则是高度螺旋化的DNA-蛋白质纤维，是间期染色质结构紧密缠绕折叠的结果。人类体细胞的46条染色体包括22对常染色体和1对性染色体，也称双倍体(diploid)。而人类生殖细胞为单倍体(haploid)，由22条常染色体和1条性染色体组成。

染色质又可分为常染色质(euchromatin)与异染色质(heterochromatin)。在间期细胞(interphase cell)的细胞核中常染色质呈松散状，染色较浅而均匀。它相当于染色体的常染色区，或Q显带(quinacrine banding)染色体的暗带。常染色区的基因密度高，DNA

缠绕的程度较松散,其 DNA 的复制在细胞周期的 S 早期。在间期核中呈致密状的异染色质着色深,有时形成染色中心(chromocenter),相当于染色体的紧密区。它基本不含基因,也不被转录,但近来发现有些多拷贝基因,如 tRNA(转移 RNA)与 rRNA(核糖体 RNA)基因皆位于异染色质区。另外,人类女性胚胎的两条 X 染色体在胚胎期有一条被灭活(inactivation),在间期核中仍紧密缠绕,浓缩成 Barr 小体。它不被转录,复制延迟,但在卵子生成前,又被激活。

染色体的长度不一,均有一狭窄区,称为着丝粒(centromere),将染色体分为两个臂(短臂 p 和长臂 q)。根据其长短与着丝粒位置,染色体被命名为 1~22 号,及 X 与 Y 染色体。随着分带技术(banding technique)的问世,通过各自的特异带型,已能将每条染色体明确区分开来。

孟德尔研究了豌豆的一些性状(如花色的不同、植株的高矮等)的遗传。他推断出,每种性状是由一对遗传因子(现称之为基因)所决定的。但在形成配子的减数分裂中(见后),每对因子分开,分别进入一个配子中(分离律,law of segregation)。决定两种性状的两对因子各自在分开后,进入一个配子时的组合是随机的(自由组合律,law of independent assortment)。这两个定律是公认的最根本的遗传规律。染色体在配子形成过程中的行为与基因的行为非常相似。它们在体内皆成双存在。在形成配子时相互分开,分开后又自由组合进入配子。Morgan 等的基因连锁研究,证明基因在染色体上呈直线排列。染色体是基因的载体。两条同源染色体上的基因相同、座位也相同。

若两对基因皆位于同一对同源染色体上,形成配子时就不可能出现自由组合,除非是由于互换产生基因间的重组。若在一条染色体上的两个基因相距很近,它们之间也就不大可能产生互换而出现重组;它们是紧密连锁(linked)的。若相距很远,它们虽在同一条染色体上,但它们之间很可能发生互换,故不表现为连锁,它们只是同线性的(syntenic)。

二、基 因

一个基因(gene)是染色体上含有遗传信息的一段 DNA 序列,是决定性状的遗传因子。一个基因在染色体上的位置,称为基因座(locus)。一对基因位于一对同源染色体的同一位置上,称为等位基因(allele)。在这一位置上可有多个等位基因,但就一个个体而言,只能有其中的两个,即一对基因。例如 ABO 血型基因位于 9 号染色体长臂末端。该基因座有三个主要等位基因, A、B、O。任何人只能有其中的两个,即 AA、AO(同为 A 血型), BB、BO(同为 B 血型), AB(AB 血型)或 OO(O 血型)。如果决定某一性状的一对基因由相同的等位基因组成,称为纯合子(homozygote),如 AA、BB、OO;如果决定某一性状的一对基因由不同的等位基因组成,则称为杂合子(heterozygote),如 AO、BO、AB。在杂合状态下表现出来的基因为显性(dominant)基因,不表现的为隐性(recessive)基因。隐性基因只是在纯合状态下才能得到表现。在 ABO 血型中, A 与 B 具共显性(co-dominance),两者对 O 而言皆为显性, O 属隐性。因此, AO 属 A 型, BO 属 B 型, AB 表现为 AB 型。机体的基因组成称为基因型(genotype),由某一基因型决定的外表称为表型(phenotype),不同的基因组可以产生相同的表型。

现已知某些基因决定某个蛋白质或酶蛋白分子。某些基因虽不决定具体的蛋白质或酶,但决定参与蛋白质合成的 RNA(核糖核酸),包括转运 RNA 与核糖体 RNA。这些基因统称为“结构基因”(structural gene)。还有一些基因有控制其他基因的作用,称为“控

制基因”(control gene)。

基因组 DNA 中的核苷酸序列,有的是单拷贝序列(single copy sequence),有的是重复序列(repetitive sequence)。结构基因多属单拷贝序列;重复序列的功能多不明。某些重复序列拷贝数较少,只有 1~10 个,有的则很多,可达 5 万~100 万。序列长的一般拷贝数较少,序列短的拷贝数大。人类基因组 DNA 中的非编码区大多是由这些重复序列以及内含子与拟基因组成。哺乳类动物的单倍体基因组约含 3×10^9 bp。人类基因的总数在 2 万左右。

第二节 人类的细胞分裂

一、细胞周期

所有的增殖细胞皆经历一个细胞周期(cell cycle),即个体细胞的生活周期。它包括两个时期,即分裂期和间期(细胞增长期)。对体细胞(somatic cells)而言,细胞周期可具体划分为 4 个时期或时相。

1. G₁ 期 又称为 DNA 合成前期(pre-DNA synthesis phase)。
2. S 期 或 DNA 合成期(DNA synthesis phase),有 DNA 复制和组蛋白的合成。
3. G₂ 期 DNA 合成后期(post DNA synthesis phase)。
4. M 期(mitosis) 即有丝分裂期。

对于增长的哺乳动物细胞来说,S 期、G₂ 期和 M 期的时间大致是一样的,分别为 7 小时、3 小时和 1 小时左右,最可变的是 G₁ 期,可由 2~3 小时到数天。人体细胞的细胞周期大约是 24 小时,其中各期分别约为:G₁ 期 8~12 小时,S 期 6~8 小时,G₂ 期 3~5 小时,M 期 0.5~1 小时。

二、有丝分裂

体细胞的增殖是通过有丝分裂(mitosis)来实现的。有丝分裂可分成 4 个时期(图 1-1):

(一) 前期(prophase)

细胞在这一阶段开始分裂,染色体逐渐收缩变粗,在显微镜下已清晰可见。每条染色体已一分为二,形成两条姊妹染色单体(sister chromatids),但着丝粒尚未分裂,两条姊妹染色单体仍通过着丝粒相连。中心粒(centriole)也自身复制,一分为二,向两极迁移。此时核仁已消失,核膜也逐渐消失。当核膜完全消失后,前期结束,进入中期。

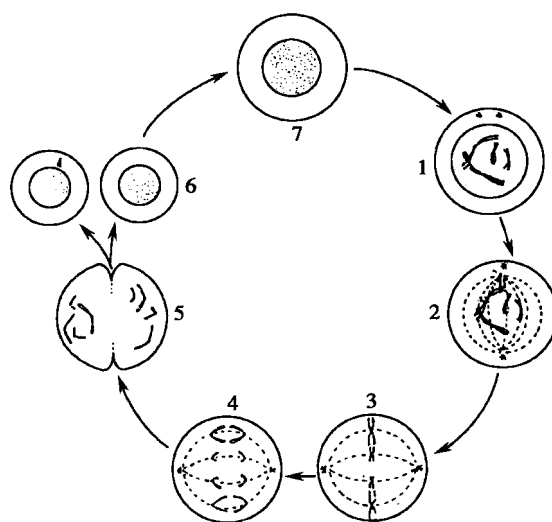


图 1-1 有丝分裂(图中只显示两对染色体)

1. 前期; 2. 前中期; 3. 中期; 4. 后期; 5. 终末期; 6、7. 间期

(二) 中期(metaphase)

染色体已最大限度地收缩, 每条染色体移行至细胞中部, 着丝粒在赤道板上排列成线。自中心粒发出由微管蛋白组成的纺锤丝与着丝粒相连, 形成纺锤。

(三) 后期(anaphase)

姊妹染色单体沿纵轴开始分开, 着丝粒也一分为二, 形成两条子染色体。纺锤丝收缩, 把两条子染色体分别拉向两极。

(四) 终末期(telophase)

当两套子染色体全部到达两极时, 纺锤丝消失, 核仁又出现, 染色体则逐渐变细。核膜再次形成。于是细胞质与细胞膜也一分为二, 形成两个子细胞。子细胞的染色体数与母细胞相同。

三、减数分裂

原始生殖细胞 (primordial germ cells) 在形成成熟的配子时须通过减数分裂 (meiosis)。它由两次细胞分裂组成, 产生 4 个配子。但在这一过程中, DNA 只复制一次, 染色体数只增加一倍, 因此生成的四个配子的染色体数皆减为亲代的一半。

(一) 第一次减数分裂(图 1-2)

1. 前期 这一期的时间较长, 可分五个阶段。

(1) 细线期(leptotene): 染色体的螺旋化逐渐加强, 并收缩变粗。在显微镜下呈细线状, 但已分裂成两条姊妹染色单体。

(2) 偶线期(zygotene): 通过联会复合体(synaptonemal complex), 同源染色体(homologous chromosomes)配对, 又称联会(synapsis)。每对同源染色体形成一个二价体(bivalent)。

(3) 粗线期(pachytene): 染色体进一步变粗, 可清晰看到每个二价体由四条染色单体组成, 称四分体(tetrad)。

(4) 双线期(diplotene): 联会解体, 二价体的两条同源染色体相互排斥, 导致相互分离, 但在一处或数处它们仍结合在一起, 形成交叉(chiasma)。在交叉处同源染色体互换(crossing-over)了遗传物质。然后交叉向两端移动, 称交叉端化(terminalization of chiasmata)。一般情况下, 每条染色体平均会出现一个交叉。

(5) 终变期(diakinesis): 染色体已最大限度地收缩, 交叉端化已近于完成。核仁、核膜消失, 纺锤体开始形成。

2. 中期[图 1-2(5a, 5b)] 二价体沿赤道板排列, 形成纺锤, 此时同源染色体可有两种不同的排列。

3. 后期[图 1-2(6a, 6b)] 纺锤丝收缩, 同源染色体分离, 各向一极移动。由于同源染色体在中期的不同排列, 同源染色体中的任何一条都可能向某一极移动。

4. 终末期[图 1-2(7a, 7b)] 形成两个子细胞, 其染色体数已减为一半。然而每条染色体已分裂成两条姊妹染色单体。由于着丝粒尚未分裂, 它们仍连在一起, 称为二分体(dyads)。

(二) 第二次减数分裂(图 1-3)

两次减数分裂的间期很短。第二次减数分裂很像一次有丝分裂。此时着丝粒分裂,

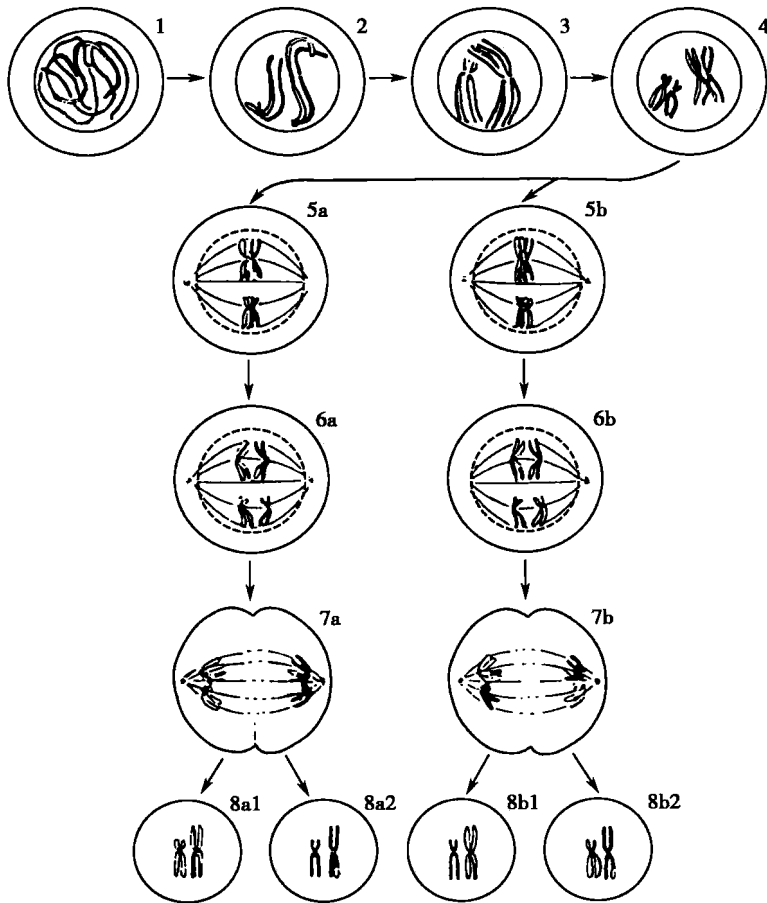


图 1-2 第一次减数分裂

图中只显示两对染色体，其中一对在前期的双线期有一个交叉

1. 细线期；2. 偶线期；3. 粗线期；4. 双线期；
5. 中期，示染色体对的两种排列；6. 后期；7. 终末期，染色体数减半；
8. 第一次减数分裂结束时，两对同源染色体可能形成的四种分布

形成的两条子染色体相互分离，各自向一极移动，最后形成两个子细胞。每个子细胞的染色体数为亲代的一半。

人有 23 对同源染色体，每对的一条来自父亲，另一条来自母亲，共 46 条（二倍体，diploid）。经过减数分裂，每个原始生殖细胞生成 4 个配子，各含 23 条染色体（单倍体，haploid）。受精时，卵子精子结合，形成合子（zygote）。合子的染色体数又恢复二倍体数。

由于在第一次减数分裂的后期，每对同源染色体的成员可有两种分离方式，人的成熟配子就可有 2^{23} 种不同的染色体组合。合子染色体的组成就可有 $2^{23} \times 2^{23}$ 或 2^{46} 种。因此，除同卵双生子外，兄弟姐妹的外表没有完全相同的，也就不足为奇了。这种遗传组成的差别，由于同源染色体间在第一次减数分裂中的互换而进一步扩大。

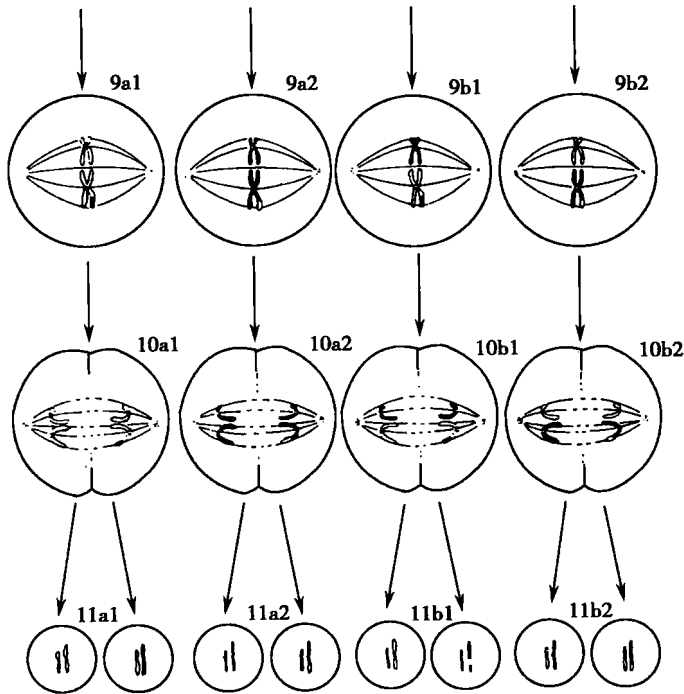


图 1-3 第二次减数分裂(接图 1-2)

9. 中期; 10. 后期; 11. 产生的配子, 其染色体的组成可能有 8 种

第三节 基因的化学组成与结构

一、基因的化学组成

基因是含有遗传信息的一段 DNA 序列。20 世纪 40 年代末, 人们已经知道, DNA 分子无论其来源, 都含有磷酸与脱氧核糖。不同 DNA 分子的差别在于嘌呤与嘧啶(即碱基, base)含量的不同。各种 DNA 各自都含有两种嘌呤, 即腺嘌呤(adenine, A)与鸟嘌呤(guanine, G), 以及两种嘧啶, 即胸腺嘧啶(thymine, T)与胞嘧啶(cytosine, C)。G 与 C 的数目相等, A 与 T 的数目也相等, 也就是说, 不同来源 DNA 分子的差别只在于 GC 对与 AT 对的比例不同。

碱基与脱氧核糖结合形成脱氧核苷, 再与磷酸结合形成脱氧核苷酸(deoxynucleotide)(图 1-4)。

脱氧核苷酸是 DNA 分子的基本单位。每个脱氧核苷酸通过其 5' 端的磷酸与相邻核苷酸 3' 端的羟基以酯键相连, 形成磷酸二酯键(phosphodiester bond)。DNA 分子是脱氧核苷酸的多聚体。DNA 分子特别大, 分子量约为 $10^6 \sim 10^9$ 。分子中所含核苷酸皆为脱氧核苷酸。不同的 DNA 分子不但碱基组成不同, 更重要的是, 碱基的排列顺序也不同。

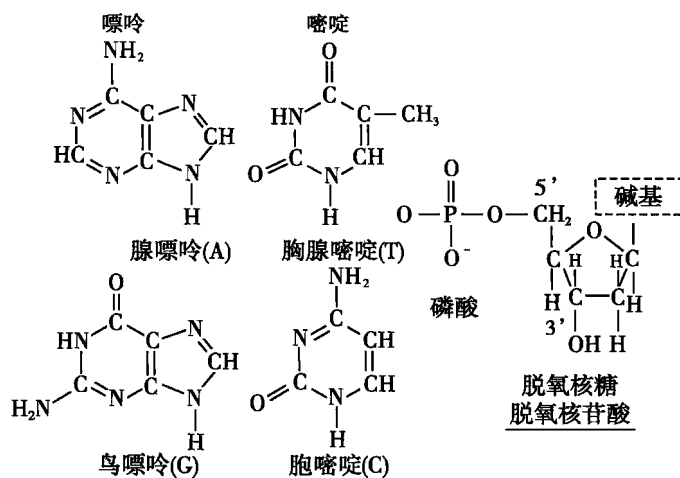


图 1-4 DNA 基本单位——脱氧核苷酸

二、DNA 的立体结构与复制

1953 年 Watson 与 Crick 根据 DNA 的化学分析与 X 线衍射资料, 提出了现今公认的 DNA 双螺旋结构模型(图 1-5)。

根据此模型, DNA 分子由两条多聚脱氧核苷酸链组成。每条脱氧核苷酸链以磷酸脱氧核糖为骨架, 并以右手螺旋方式绕着同一中心轴盘旋。但两条链的走向相反, 一条的磷酸二酯键是 $3' \rightarrow 5'$ 走向, 另一条则为 $5' \rightarrow 3'$ 走向。磷酸脱氧核糖骨架位于双螺旋的外部, 嘌呤与嘧啶碱基则位于螺旋的内部, 而且总是 A 与 T 成对、G 与 C 成对。A 与 T 之间有两个氢键, G 与 C 之间有三个氢键(图 1-6)。

每一个碱基对的碱基处于同一平面, 并与螺旋的中心轴垂直。每对碱基之间的距离为 0.34nm。螺旋每一转沿其中心轴的距离长为 3.4nm, 故螺旋每一转含有 10 个碱基对。螺旋的直径为 2nm。整个结构有如一螺旋形阶梯, 磷酸核糖可比作扶手, 嘌呤、嘧啶碱基对可比作其梯级。从 DNA 的双螺旋结构就很容易推断 DNA 是如何复制的。

DNA 的复制(replication)必须先暴露出双螺旋的 DNA 单链, 以作为模板(template)。这是通过解螺旋酶(helicase)与拓扑异构酶(topoisomerase)的作用达到的。前者先切断连接碱基对的氢键(hydrogen bond), 后者继而松开 DNA 双链以暴露单链。然后, DNA 聚合酶(DNA polymerase)根据与单链模板 DNA 的碱基相互补(即 A 与 T 配对、C 与 G 配对)的原则, 按 $5' \rightarrow 3'$ 的方向, 逐个将

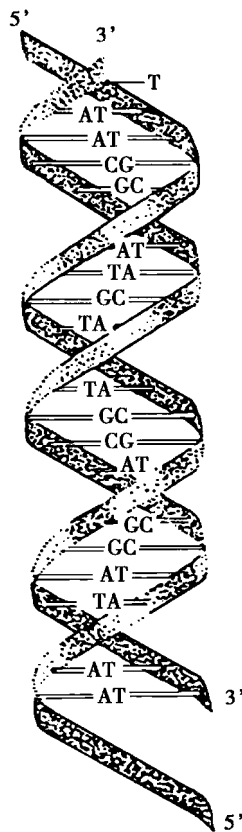


图 1-5 DNA 双螺旋示意图