

临床血液学图谱

Color Atlas of Clinical Hematology

(第4版)

原 著 A.Victor Hoffbrand
John E.Pettit
Paresh Vyas

主 译 任汉云



北京大学医学出版社

临床血液学图谱

Color Atlas of Clinical Hematology

(第 4 版)

LINCHUANG XUEYEXUE TUPU

图书在版编目 (CIP) 数据

临床血液学图谱：第4版 / (英) 霍夫布兰德(Hoffbrand,A.V.), (英) 佩蒂特 (Pettit,J.E.), (英) 维雅斯 (Vyas,P.) 著; 任汉云译. -- 北京: 北京大学医学出版社, 2012.11

书名原文: Color Atlas of Clinical Hematology

ISBN 978-7-5659-0465-3

I. ①临… II. ①霍… ②佩… ③维… ④任… III. ①血液学—图谱 IV. ①R331.1-64

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第235156号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2012-5464

Color Atlas of Clinical Hematology, 4th edition

A.Victor Hoffbrand, John E. Pettit, Paresh Vyas.

ISBN-13: 978-0-323-04453-0

ISBN-10: 0-323-04453-0

Copyright © 2010 by Mosby, LTD, an affiliate of Elsevier Ltd. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2012

2012年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2012 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与Elsevier (Singapore) Pte Ltd.在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)协议出版。本版仅限在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)出版及标价销售。未经许可之出口,是为违反著作权法,将受法律之制裁。

临床血液学图谱 (第4版)

主 译: 任汉云

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 宋建君 赵爽 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889 mm × 1194 mm 1/16 印张: 34 字数: 865 千字

版 次: 2013 年 1 月第 4 版 2013 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0465-3

定 价: 368.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

临床血液学图谱

Color Atlas of Clinical Hematology

(第4版)

原著 A.Victor Hoffbrand

John E.Pettit

Paresh Vyas

主译 任汉云

译者名单 (按姓氏拼音排序)

岑溪南	董玉君	房立娟	李 渊	李刚革
梁贻隐	刘 微	姜丽丽	欧晋平	乔淑凯
邱志祥	任汉云	孙玉华	王 玫	王 萌
王 倩	王 颖	王冰洁	王东海	王莉红
王茫桔	王清云	王文生	王小艺	许蔚林
尹 玥	袁 景	赵 珺	朱璐婷	



北京大学医学出版社

译者前言

随着科学技术日新月异的发展，医学发展也呈现出一派欣欣向荣的景象。以前对很多疾病只有症状和体征的描述，随着医学的发展，逐渐从基因和蛋白质层面揭示了疾病的本质，从而获得了对疾病的精确诊断和新治疗方法的应用，提高了疾病控制水平和治愈率，为人类的健康和预期寿命的延长带来了革命性的贡献。血液病学和其他专业医学一样，近十余年来，分子生物学基础研究的发展促进了诊断和治疗水平的进步。世界卫生组织（2008）将这些新的研究进展和新的知识用于血液肿瘤的分类，从而确定并细化了血液系统疾病的性质，并将很多新的病名纳入该分类。分子遗传学也广泛应用于良性血液病，如地中海贫血、遗传性骨髓衰竭综合征、难治性缺铁性贫血、血色病和遗传性凝血性疾病的诊断和分类。

随着对血液系统疾病发病机制认识的不断深入，新的诊断方法，以及依据疾病遗传学和分子生物学对疾病进行分类和预后模式的建立，极大丰富了血液系统疾病的内容。为了便于对这些新知识的系统理解，迫切需要将这此新知识进行系统、全面地整理，以适应广大从事血液学基础研究的研究人员、血液系统疾病诊断和临床治疗的医务工作者对血液系统基础知识和疾病了解的需要，同时也为医学教育提供充实的知识宝库，在此背景下，由 A. Victor Hoffbrand 教授主编的《临床血液学图谱》应运而生。

自该图谱出版以来已再版 4 次，每一版均较前一版扩充了更多新的进展。第 4 版临床血液学图谱在知识更新方面体现得尤为明显，这要归功于近年来在血液学研究方面的突飞猛进的发展。该书首先介绍了血细胞形成的基础，包括细胞机制、造血细胞生物学和生长因子，为系统描述疾病的发病机制和诊断方法提供了理论基础。在血液系统疾病的各个章节采用科学插图、细胞学涂片、细胞遗传学图片对疾病进行系统描述，荧光染色体原位杂交（FISH）和基因芯片技术也贯穿全书始终。流式细胞术（FACS）和新的影像技术，如 PDG-PET 在血液肿瘤诊断中的应用，在该书中也作了深入的论述。

该书作者均为从事血液学基础理论研究、疾病诊断和治疗的知名专家，血液病理学图片、细胞遗传学、FISH 和 FACS 图片及影像学资料由全世界多国专业研究人员慷慨提供，并配备了专业插图，是一本为系统、全面了解血液系统理论基础和疾病的发病机制及新的诊断方法提供了迄今为止内容最全面、最翔实的参考书。为了向国内同行介绍血液学研究和血液系统疾病研究和诊断方面的最新进展，北京大学医学出版社组织我们翻译了这本最新的图谱，以期对国内血液学的发展产生推动作用，同时也为从事医学教育的老师和医学生提供一本不可多得的参考书。

作为该书主译，我要由衷地感谢我的同事们在繁忙的临床、科研和教学工作的间隙精心翻译了自己负责的章节，我要感谢北京大学医学出版社在编辑出版过程中所给予的帮助。我们希望这本中译版的《临床血液学图谱》成为深入阐述疾病性质和理解血液系统疾病的最新的百科全书。由于时间仓促及专业知识和英语水平所限，书中不可避免地会出现某些错误，希望广大读者给予批评指正，在此表示衷心感谢！

主译：任汉云
2012 年 9 月

编者前言

自第3版于2000年问世以来，血液系统疾病的分子生物学基础研究取得了巨大进展。世界卫生组织（2008）将这些新的研究进展和知识用于血液肿瘤的分类，从而确定并细化了疾病的性质，并将很多新的病名纳入该分类。分子遗传学也广泛应用于良性血液病，如地中海贫血、遗传性骨髓衰竭综合征、难治性缺铁性贫血、血色病和遗传性凝血性疾病的分类。我们试图在《临床血液学图谱》第4版中充分阐述这些新的知识。科学插图、细胞遗传学图片、荧光染色体原位杂交（FISH）和基因芯片技术均被包括其中且贯穿全书始终。流式细胞术（FACS）和新的影像技术，包括PDG-PET，被广泛用于霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的诊断，在本书中也作了深入的论述。

两位从事该方面研究工作的原作者由Weatherall分子医学研究所的Paresh Vyas博士邀请参与了该书的再版工作，Paresh Vyas博士负责前3章的编写，内容为血细胞形成的基础，包括细胞机制、造血细胞生物学和生长因子。我只是对治疗方面进行了简单的描述，并就前一版遗漏的有关细针穿刺在非血液系统疾病中的表现给予了补充，因为细针穿刺在血液学实践中很大程度上已经取代了切除活检。

我们感谢全世界的很多同行慷慨提供图片和影像学资料，尤其感谢Elisabeth Nacheva博士和Wendy Erber博士提供很多细胞遗传学、FISH、FACS和血液病理学图片，没有他们的帮助，这本书是不可能完成的。当我们需要很多额外的图片来充分阐述WHO2008淋巴瘤分类的时候，Elias Campo教授总是提供及时的帮助。我们同时感谢Elaine Jaffe教授无私的帮助。Peter Isaacson教授和Alan Ramsay博士也慷慨提供了很多免疫组织化学图片。令我们感到哀痛的是，该图谱第3版的主要作者David Mason教授，一位杰出的血液病理学家，也是我的同事，于2008年病逝了。

我们由衷地感谢出版社，尤其是Dolores Meloni, Michael Troy, Joan Sinclair和John Ormiston在将大量复杂的内容组合成最终版式方面所提供的大力帮助。我们感谢Jane Fallows女士所提供的专业科学插图，以及皇家自由医院医学插图部在将很多电子图片组合为发表的形式时所给予的专业帮助。感谢他们在我们多次要求增加和更新内容方面表现出的巨大耐心。我们也对Avril van der Loo对大多数章节文字方面所给予的专业帮助表示感谢。

我们希望这本书将成为深入阐述疾病性质和理解血液系统疾病的最新的百科全书。我们对为再版提供新的图片和对书中出现错误和遗漏给予批评建议的读者表示感谢！

A. Victor Hoffbrand
John E. Pettit
Paresh Vyas
2009

注 意

在这个领域中，专业知识和最佳实践是在不断变化的。随着新的研究和临床经验在不断拓展我们的知识，在研究方法、专业实践或治疗方面做出某种改变也许是必需的。

在评价和应用本书提供的任何信息、方法、化合物或实验时，执业医师和研究人员必须始终依靠他（她）们自己的经验和知识。在应用这些信息或方法时，他（她）们必须注意自己和他人的安全，包括他（她）们负有专业责任的组织的安全。

至于本书提供的任何药物或药剂，建议读者核对：（1）有关操作过程的最新信息，或（2）每种产品的生产厂商的最新产品信息，以确认推荐的剂量或处方、方法、服用时间和禁忌证。确定诊断、决定患得的最佳服药剂量和最佳治疗方式以及采取适当的安全预防措施是经治医师的责任，这有赖于他（她）们的个人经验和对每一位患者的了解。

在法律允许的范围内，出版商、作者、著者或编者对于与本书所包含的任何方法、产品、指示或观点相关而引起的任何人身损伤或财产损失，均不承担任何责任。

出版者

目 录

第一章	细胞机制	1
第二章	造血的细胞基础	25
第三章	生长因子	35
第四章	血细胞的成熟及外周血和骨髓的血细胞检查	47
第五章	低色素性贫血	77
第六章	卟啉病和铁超负荷	95
第七章	巨幼细胞性贫血	101
第八章	溶血性贫血	117
第九章	血红蛋白的遗传学异常	137
第十章	吞噬细胞的良性疾病	165
第十一章	淋巴细胞良性疾病	179
第十二章	急性白血病	199
第十三章	慢性粒细胞白血病和粒单核细胞 / 骨髓增殖性疾病	243
第十四章	骨髓增生异常综合征	257
第十五章	骨髓增殖性疾病	267
第十六章	组织细胞病	295
第十七章	再生障碍性贫血及红细胞生成异常性贫血	311
第十八章	慢性淋巴细胞白血病	323
第十九章	非霍奇金淋巴瘤：成熟 B 细胞淋巴瘤	341
第二十章	外周 T 细胞淋巴瘤	375
第二十一章	霍奇金淋巴瘤	393
第二十二章	骨髓瘤及相关疾病	409
第二十三章	组织配型与干细胞移植	427
第二十四章	由血管和血小板因素引发的出血性疾病	445
第二十五章	遗传性及获得性凝血障碍	461
第二十六章	血 栓 症	477
第二十七章	非造血系统疾病中的继发性贫血及骨髓表现	493
第二十八章	寄生虫疾病	517
第二十九章	输 血	525

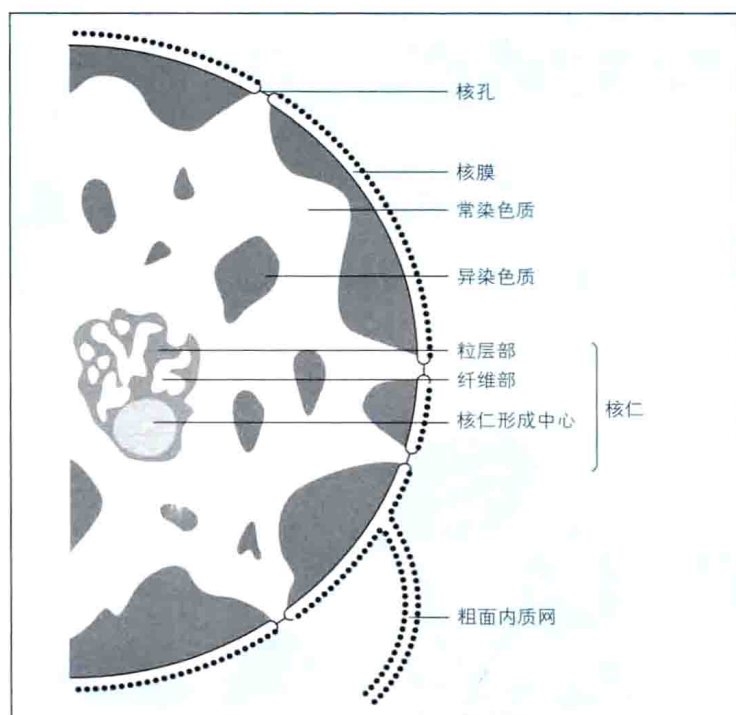


图 1-2 部分细胞核结构示意图。细胞核精细分区，包含各种特殊结构。核仁由粒层部、纤维部和核仁形成中心组成，核仁负责合成 t-RNA。细胞核由核膜包裹，粗面内质网包裹核膜。细胞可调控物质经由核孔进出细胞核。

光镜下可分辨的明或暗的条带，并且进行编号（图 1-3 B）。当细胞处于分裂中期以外的其他阶段时，染色体将分散到细胞核各处。最新的证据显示，不同的染色体通常占据细胞核内不同的区域（称为染色体域，图 1-3C）。这些区域可能是不连续的，有时其他染色体也能占用。但是关于染色体在细胞核内的分布，仍有很多不清楚的地方。两个比较重要的问题是，（1）什么物质或者机制把染色体限定在特定的区域？（2）这些区域如何影响基因调控？近十年来，新的证据显示染色体域中的染色质呈环状，同一染色体中，有时甚至不同染色体中活跃表达的基因可聚集形成一个特殊结构，称为“转录工厂”（见下文）。

人类基因组工程是生物学上的一个里程碑。其成果使得研究人员可以把分布于不同染色体上的各种基因进行分类（图 1-4）。人类的基因可分为蛋白编码基因（约有 21 000 个），编码不同类型的核糖核酸（RNA）（如核糖体 RNA，微小 RNA，微核 RNA）的基因，以及一些作为 RNA 组分但并不翻译成功能性蛋白或 RNA 的基因（假基因）。这是我们体内遗传物质构成的概况。随着我们对不同基因如何协调运行的认识逐步深入，对人类基因组的了解也在逐渐精细。

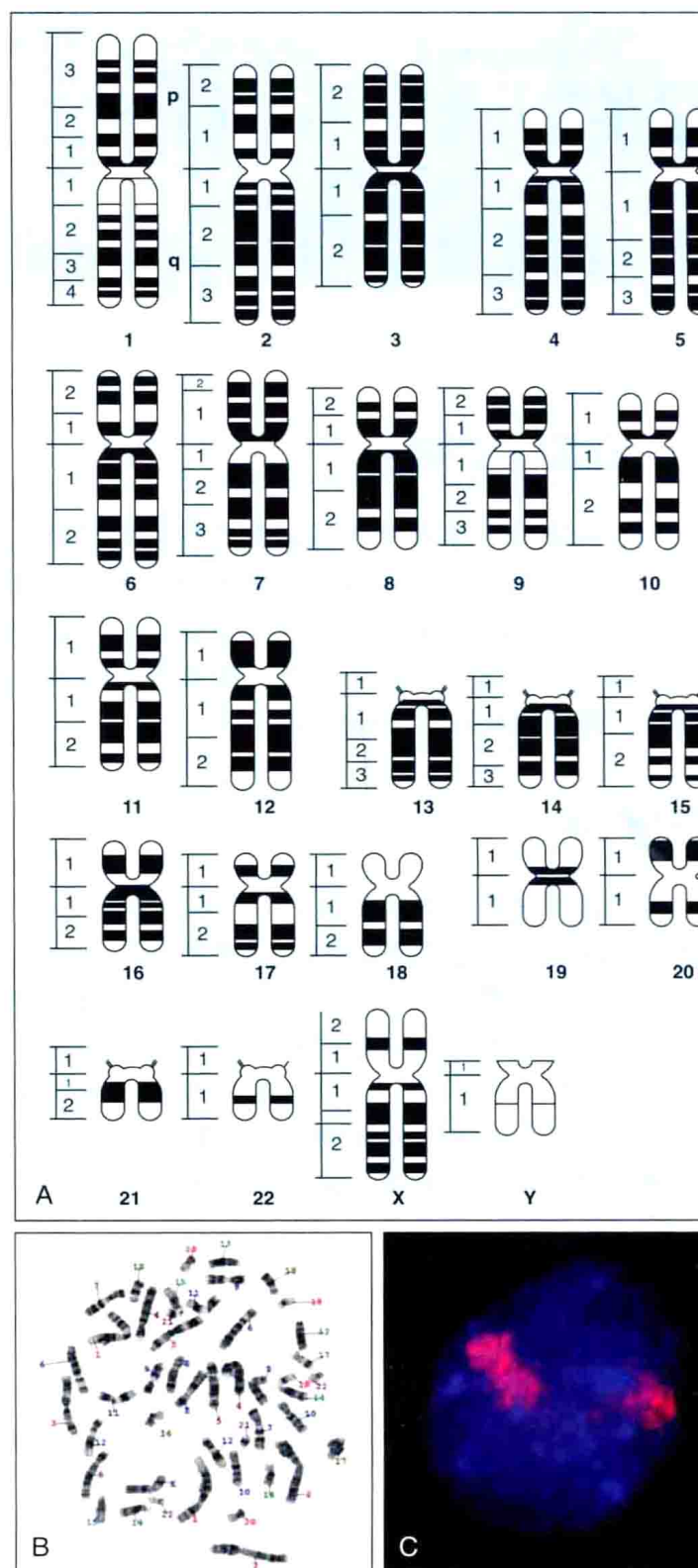


图 1-3 A，细胞核内的 DNA 组合形成 46 条染色体。22 号常染色体分别有两条，另外还有两条性染色体（XX 或 XY）。每条染色体均由一条短臂（p）和一条长臂（q）组成，然后可以继续分成数字编码的区。例如 1 号染色体短臂（1p）分为 3 个区，长臂（1q）分为 4 个区。B，染色体经过简单的蛋白水解作用后，进行 Giemsa 染色，可以在光镜下看到各条染色体的大体分区情况。C，在分裂间期细胞核中，染色体的分布是不连续的。本图显示了在羊红细胞中 11 号染色体（红色）占据的区域（B, Courtesy of Professor H. Lodish. C, Courtesy of Jo Green and Dr. Veron Buckle）（See also Chapter 12）。

■ 染色体 1		■ 染色体 7		■ 染色体 13	
长度:	247,249,719 bps	长度:	158,821,424 bps	长度:	114,142,980 bps
已知蛋白编码基因	2,146	已知蛋白编码基因	984	已知蛋白编码基因	358
新蛋白编码基因	54	新蛋白编码基因	68	新蛋白编码基因	10
假基因	159	假基因	48	假基因	41
微小RNA (miRNAs) 基因	43	微小RNA (miRNAs) 基因	31	微小RNA (miRNAs) 基因	14
核糖体RNA基因 (rRNAs)	42	核糖体RNA基因 (rRNAs)	14	核糖体RNA基因 (rRNAs)	9
微核RNA (snRNAs)	178	微核RNA (snRNAs)	64	微核RNA (snRNAs)	29
小核仁RNA基因 (snoRNAs)	60	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	27	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	12
混杂RNA基因	93	混杂RNA基因	62	混杂RNA基因	34
单核苷酸多态性	959,707	单核苷酸多态性	612,979	单核苷酸多态性	405,240
■ 染色体 2		■ 染色体 8		■ 染色体 14	
长度:	242,951,149 bps	长度:	146,274,826 bps	长度:	106,368,585 bps
已知蛋白编码基因	1,375	已知蛋白编码基因	736	已知蛋白编码基因	661
新蛋白编码基因	84	新蛋白编码基因	32	新蛋白编码基因	28
假基因	40	假基因	19	假基因	25
微小RNA (miRNAs) 基因	23	微小RNA (miRNAs) 基因	17	微小RNA (miRNAs) 基因	51
核糖体RNA基因 (rRNAs)	24	核糖体RNA基因 (rRNAs)	14	核糖体RNA基因 (rRNAs)	14
微核RNA (snRNAs)	116	微核RNA (snRNAs)	61	微核RNA (snRNAs)	42
小核仁RNA基因 (snoRNAs)	37	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	21	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	56
混杂RNA基因	74	混杂RNA基因	39	混杂RNA基因	38
单核苷酸多态性	897,485	单核苷酸多态性	579,334	单核苷酸多态性	351,504
■ 染色体 3		■ 染色体 9		■ 染色体 15	
长度:	199,501,827 bps	长度:	140,273,252 bps	长度:	100,338,915 bps
已知蛋白编码基因	1,111	已知蛋白编码基因	921	已知蛋白编码基因	657
新蛋白编码基因	47	新蛋白编码基因	38	新蛋白编码基因	65
假基因	45	假基因	66	假基因	34
微小RNA (miRNAs) 基因	24	微小RNA (miRNAs) 基因	26	微小RNA (miRNAs) 基因	15
核糖体RNA基因 (rRNAs)	21	核糖体RNA基因 (rRNAs)	11	核糖体RNA基因 (rRNAs)	6
微核RNA (snRNAs)	89	微核RNA (snRNAs)	43	微核RNA (snRNAs)	43
小核仁RNA基因 (snoRNAs)	30	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	15	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	95
混杂RNA基因	66	混杂RNA基因	47	混杂RNA基因	35
单核苷酸多态性	741,052	单核苷酸多态性	582,297	单核苷酸多态性	336,612
■ 染色体 4		■ 染色体 10		■ 染色体 16	
长度:	191,273,063 bps	长度:	135,374,737 bps	长度:	88,827,254 bps
已知蛋白编码基因	828	已知蛋白编码基因	819	已知蛋白编码基因	915
新蛋白编码基因	59	新蛋白编码基因	35	新蛋白编码基因	49
假基因	32	假基因	52	假基因	25
微小RNA (miRNAs) 基因	21	微小RNA (miRNAs) 基因	16	微小RNA (miRNAs) 基因	14
核糖体RNA基因 (rRNAs)	13	核糖体RNA基因 (rRNAs)	17	核糖体RNA基因 (rRNAs)	13
微核RNA (snRNAs)	81	微核RNA (snRNAs)	64	微核RNA (snRNAs)	39
小核仁RNA基因 (snoRNAs)	16	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	8	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	14
混杂RNA基因	58	混杂RNA基因	42	混杂RNA基因	31
单核苷酸多态性	775,836	单核苷酸多态性	584,001	单核苷酸多态性	372,250
■ 染色体 5		■ 染色体 11		■ 染色体 17	
长度:	180,857,866 bps	长度:	134,452,384 bps	长度:	78,774,742 bps
已知蛋白编码基因	922	已知蛋白编码基因	1,390	已知蛋白编码基因	1,232
新蛋白编码基因	63	新蛋白编码基因	52	新蛋白编码基因	60
假基因	23	假基因	61	假基因	56
微小RNA (miRNAs) 基因	19	微小RNA (miRNAs) 基因	19	微小RNA (miRNAs) 基因	32
核糖体RNA基因 (rRNAs)	22	核糖体RNA基因 (rRNAs)	19	核糖体RNA基因 (rRNAs)	10
微核RNA (snRNAs)	74	微核RNA (snRNAs)	51	微核RNA (snRNAs)	47
小核仁RNA基因 (snoRNAs)	18	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	40	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	29
混杂RNA基因	67	混杂RNA基因	47	混杂RNA基因	52
单核苷酸多态性	662,967	单核苷酸多态性	566,679	单核苷酸多态性	311,411
■ 染色体 6		■ 染色体 12		■ 染色体 18	
长度:	170,899,992 bps	长度:	132,349,534 bps	长度:	76,117,153 bps
已知蛋白编码基因	1,103	已知蛋白编码基因	1,088	已知蛋白编码基因	293
新蛋白编码基因	29	新蛋白编码基因	51	新蛋白编码基因	20
假基因	81	假基因	38	假基因	8
微小RNA (miRNAs) 基因	17	微小RNA (miRNAs) 基因	21	微小RNA (miRNAs) 基因	9
核糖体RNA基因 (rRNAs)	16	核糖体RNA基因 (rRNAs)	15	核糖体RNA基因 (rRNAs)	5
微核RNA (snRNAs)	82	微核RNA (snRNAs)	77	微核RNA (snRNAs)	42
小核仁RNA基因 (snoRNAs)	25	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	21	小核仁RNA基因 (snoRNAs)	12
混杂RNA基因	56	混杂RNA基因	65	混杂RNA基因	21
单核苷酸多态性	724,817	单核苷酸多态性	532,785	单核苷酸多态性	314,228

A

图 1-4 人类基因组计划完成后, 我们对人类所有的基因和开放读码框都有了一定的认知。本图显示了每一条染色体中的碱基对、已知的蛋白编码基因、新蛋白编码基因、假基因、基因编码的微小RNA (miRNAs)、核糖体RNA基因 (rRNAs)、微核RNA (snRNAs)、小核仁RNA (snoRNAs)、其他RNA (混杂RNA,) 及单核苷酸多态性 (SNPs) 的数量。MT, 线粒体 (Data from NCBI database, Human genome, Build 36.3, www.ncbi.nlm.nih.gov)。

■ 染色体 19 长度: 63,811,651 bps 已知蛋白编码基因 1,428 新蛋白编码基因 49 假基因 45 微小RNA (miRNAs) 基因 71 核糖体RNA基因 (rRNAs) 6 微核RNA (snRNAs) 14 小核仁RNA 基因 (snoRNAs) 12 混杂RNA基因 18 单核苷酸多态性 243,927	■ 染色体 21 长度: 46,944,323 bps 已知蛋白编码基因 271 新蛋白编码基因 23 假基因 9 微小RNA (miRNAs) 基因 7 核糖体RNA基因 (rRNAs) 3 微核RNA (snRNAs) 10 小核仁RNA 基因 (snoRNAs) 5 混杂RNA基因 6 单核苷酸多态性 169,215	■ 染色体 X 长度: 154,913,754 bps 已知蛋白编码基因 878 新蛋白编码基因 37 假基因 80 微小RNA (miRNAs) 基因 58 核糖体RNA基因 (rRNAs) 19 微核RNA (snRNAs) 64 小核仁RNA 基因 (snoRNAs) 25 混杂RNA基因 48 单核苷酸多态性 424,094
■ 染色体 20 长度: 62,435,964 bps 已知蛋白编码基因 612 新蛋白编码基因 15 假基因 29 微小RNA (miRNAs) 基因 16 核糖体RNA基因 (rRNAs) 8 微核RNA (snRNAs) 32 小核仁RNA 基因 (snoRNAs) 16 混杂RNA基因 34 单核苷酸多态性 324,911	■ 染色体 22 长度: 49,691,432 bps 已知蛋白编码基因 509 新蛋白编码基因 26 假基因 39 微小RNA (miRNAs) 基因 15 核糖体RNA基因 (rRNAs) 2 微核RNA (snRNAs) 18 小核仁RNA 基因 (snoRNAs) 11 混杂RNA基因 20 单核苷酸多态性 196,364	■ 染色体 Y 长度: 57,772,954 bps 已知蛋白编码基因 86 新蛋白编码基因 27 假基因 2 微小RNA (miRNAs) 基因 2 核糖体RNA基因 (rRNAs) 6 微核RNA (snRNAs) 14 小核仁RNA 基因 (snoRNAs) 3 混杂RNA基因 2 单核苷酸多态性 60,414
		■ 染色体 MT 长度: 16,571 bps 已知蛋白编码基因 13

B

图 1-4 续

基因本身是由脱氧核糖核酸 (DNA) 组成的 (图 1-5)，而 DNA 由四种核苷酸组成的。一个磷酸基团通过磷酸二酯键连接到一个戊糖分子 (核糖) 上，就形成了一个核苷酸。这种戊糖分子缺乏羟基，因此被称为脱氧核糖。每个脱氧核糖可以链接下述四种有机环状分子中的一种。这四种含碳和氮的杂环分子分别是：腺嘌呤 (adenine, A)，胞嘧啶 (cytosine, C)，鸟嘌呤 (guanine, G) 和胸腺嘧啶 (thymine, T)。C 和 T 属于嘧啶，而 A 和 G 称为嘌呤。这些碱基通过磷酸二酯键链接成多聚核苷酸。Watson 和 Crick 精确地预测了四种碱基的架构方式：四种碱基形成两条逆向平行的多核苷酸链，方向都是 5′ 端到 3′ 端，也就是双螺旋结构。两条链严格遵循碱基配对原则：A 通过两个氢键与 T 配对，C 通过三条氢键与 G 连接。疏水性和范德华力以及成千上万的氢键，使得双螺旋结构非常稳定。在普通 “B” 型结构中，双螺旋为右手螺旋，每隔 3.4nm (约 10 个碱基) 完全转一圈 (图 1-5)。两条链之间的空隙分别形成大沟和小沟。在湿度较低的环境里，DNA 会形成更紧密的形式：每个圈有 11 对碱基 (“A” 型)。最后，由一些稀有嘌呤或嘧啶碱基组成的 DNA 短链可以形成一种少见的堆叠 Z 型结构。

基因转录和 mRNA 的翻译： mRNA 的产生和进程

转录 (transcription) 是 DNA 基因信息在细胞核内转换成核糖核酸 (RNA) 的过程。RNA 经过加

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

工后，转运到胞质。根据 RNA 中的信息在胞质内合成蛋白质的过程称为翻译。毫无疑问，这些过程非常复杂，使得细胞可以精细地调控蛋白的合成，同时也使得这个过程非常容易出错，从而可导致各种疾病产生。

基因转录过程存在三种不同的 RNA 多聚酶 (RNA Pols)。绝大多数蛋白编码基因由 RNA 多聚酶 II 转录。除了 RNA 多聚酶 II 转录的基因外，编码核糖体 RNA、微核 RNA (small nuclear RNAs) 和一些转运 RNA (参与蛋白质的翻译过程) 的基因由 RNA 多聚酶 I 和 III 转录。虽然本书将不涉及这些基因，但是需要记住的是：在一个典型的迅速生长的哺乳动物细胞中，核糖体 RNA 大约占总 RNA 的 80%，转运 RNA 大约占 15%。

RNA 转录的过程就是基因表达的过程。每个基因的转录都是从位于 5′ 端的转录起始点 (transcriptional start site, TSS) 开始 (图 1-6)。基因的转录起始点可以是单一的，也可以有多个转录起始点，这些起始点还可以横跨多个核苷酸。基因 5′ 端有助于调控转录的 DNA 序列称为增强子 (the promoter)。这一序列与其他序列 (称为调控序列或者 cis- 元件，见后述) 协同作用，精细地调控转录所得的信使 RNA (mRNA) 的数量。本书第 9 章将讨论球蛋白基因的调控序列。

基因的主体被中间序列 (内含子, introns) 隔断成不同的外显子。外显子序列可分为蛋白质编码和非编码序列。RNA Pol II 转录整个基因的 RNA 拷贝 (初级转录产物)。这种初级产物在核内

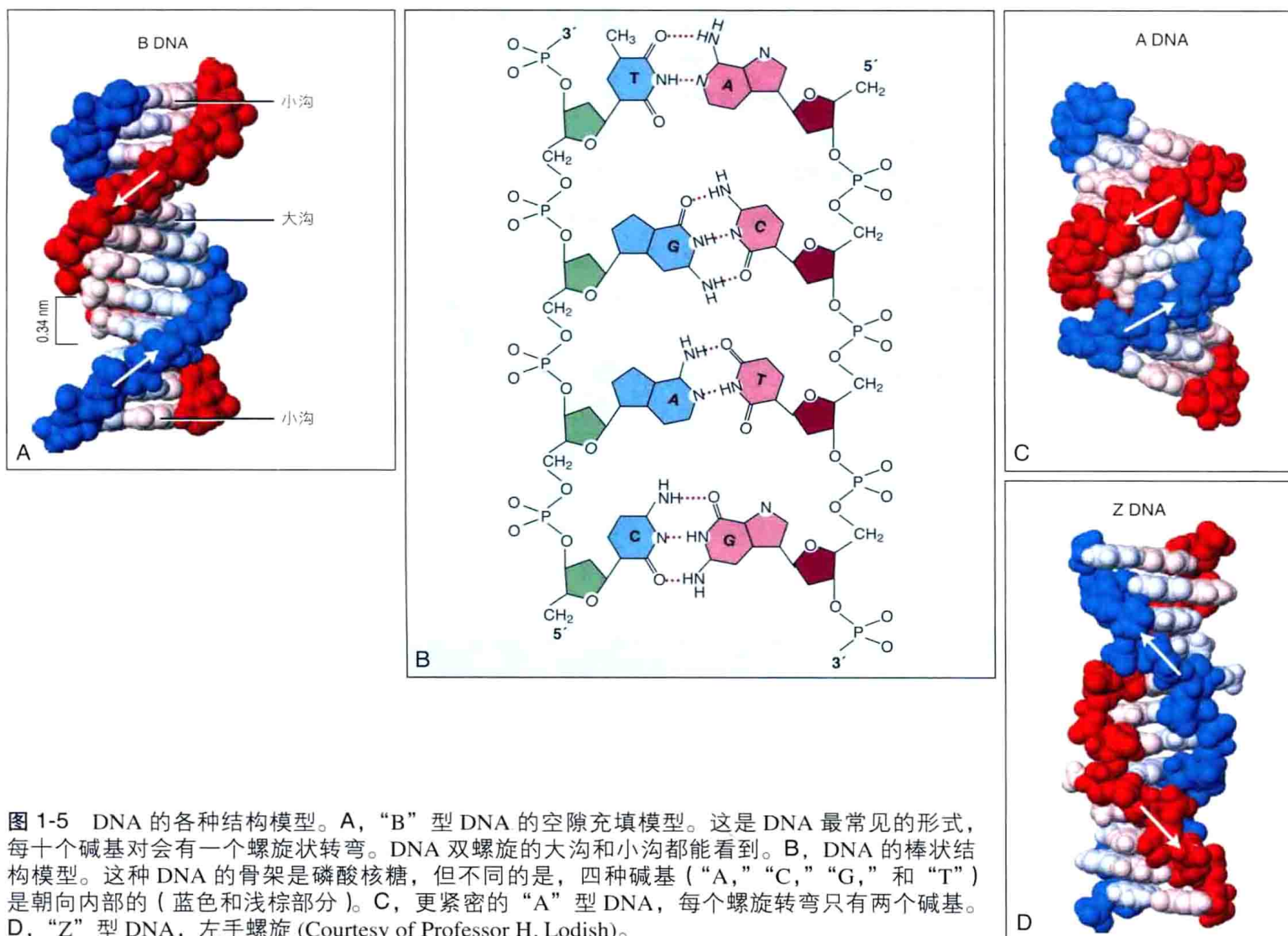
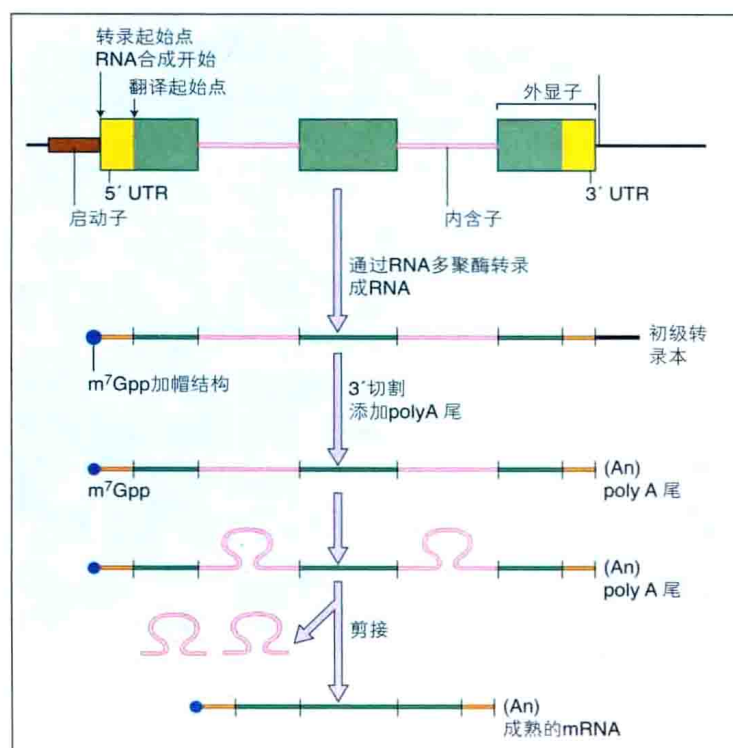


图 1-5 DNA 的各种结构模型。A, “B” 型 DNA 的空隙充填模型。这是 DNA 最常见的形式, 每十个碱基对会有一个螺旋状转弯。DNA 双螺旋的大沟和小沟都能看到。B, DNA 的棒状结构模型。这种 DNA 的骨架是磷酸核糖, 但不同的是, 四种碱基 (“A,” “C,” “G,” 和 “T”) 是朝向内部的 (蓝色和浅棕部分)。C, 更紧密的 “A” 型 DNA, 每个螺旋转弯只有两个碱基。D, “Z” 型 DNA, 左手螺旋 (Courtesy of Professor H. Lodish)。

图 1-6 大多数蛋白编码基因可以经由多个步骤转录为成熟的信使 RNA (mRNA)。图上部分, 基因由多个外显子组成 (方框), 中间由内含子 (粉线) 分割开来。转录区前是启动子区 (棕色方框), 启动子可以调控转录的时机和速度。转录起始位点标志着转录的开始。转录区的起始部位和结束部位通常不翻译成蛋白质, 因此被称为 5' 和 3' 非翻译区 (UTRs) (黄色方框)。转录区域标注为绿色方框。

从转录起始位点开始的整个基因在 RNA 聚合酶的作用下开始转录, 产生初级转录本。初级转录产物的 5' 有一个特殊的帽状结构, 可以保护它不被降解。3' 端被切除, 由多个 “A” 核苷酸残基形成的尾巴 (称为 poly-A 尾—“An”) 被加到 RNA 链的 3' 端 (可以使这一端免被降解)。然后内含子序列形成环状结构膨出 (详见下文) 并最终被切除, 从而形成 mRNA。



进一步被加工修饰。新生长形初级转录产物出现后，5'端 7 个甲级鸟嘌呤帽将会被加到新生 RNA 的 5'端，以防止 RNA 被酶降解。另外，当新 RNA 转录产物 [异源 RNA, (hnRNA)] 由 RNA Pol II 转录完成后，新 RNA 表面覆盖了大量核蛋白，形成一种称为异源核糖颗粒 (heterogeneous ribonuclear particles, hnRNPs) 的结构。hnRNP- 相关蛋白对 RNA 剪接产物的转运非常重要，同时可能有助于 RNA 产物的加工。初级转录产物一旦形成，转录产物的 3'端将被一个包括内切酶在内的蛋白复合体识别，内切酶可以剪切 RNA 转录产物以形成 RNA 的 3'端。然后，poly (A) 多聚酶将在 3'端添加一条由同源多聚 A 残基组成的序列，称为多聚 -A 尾 (a poly-A tail)。最近越来越多的证据显示转录的起始，RNA 多聚酶 II 介导的延伸，以及 3'端加工等过程

都可以一起调控。

然后，内含子被剪切掉，成熟的 mRNA 形成 (图 1-7 是这一过程的简图)。剪接是一个涉及多个步骤的复杂过程，由剪接复合体 (或者剪接酶体, spliceosome) 催化。剪接复合体是由微核 RNA (snRNAs) 和一些蛋白质共同组成微核糖颗粒 (small nuclear ribonuclear particles, snRNPs)。参与 mRNA 剪接过程的蛋白超过 100 种。对于这一过程的第一印象是，用这种复合体调控转录起始和翻译太复杂了。细胞费这么大力气去调控 mRNA 剪接的原因之一是可以使细胞从单一基因获得多种不同的 mRNA 剪接型，从而使机体可以从有限的基因序列中获取尽可能多的生物多样性。剪接的重要特点是，位于内含子内部且与外显子序列交界的两个核苷酸几乎不变 (图 1-7)。因此，内含子的 5'端的两个核

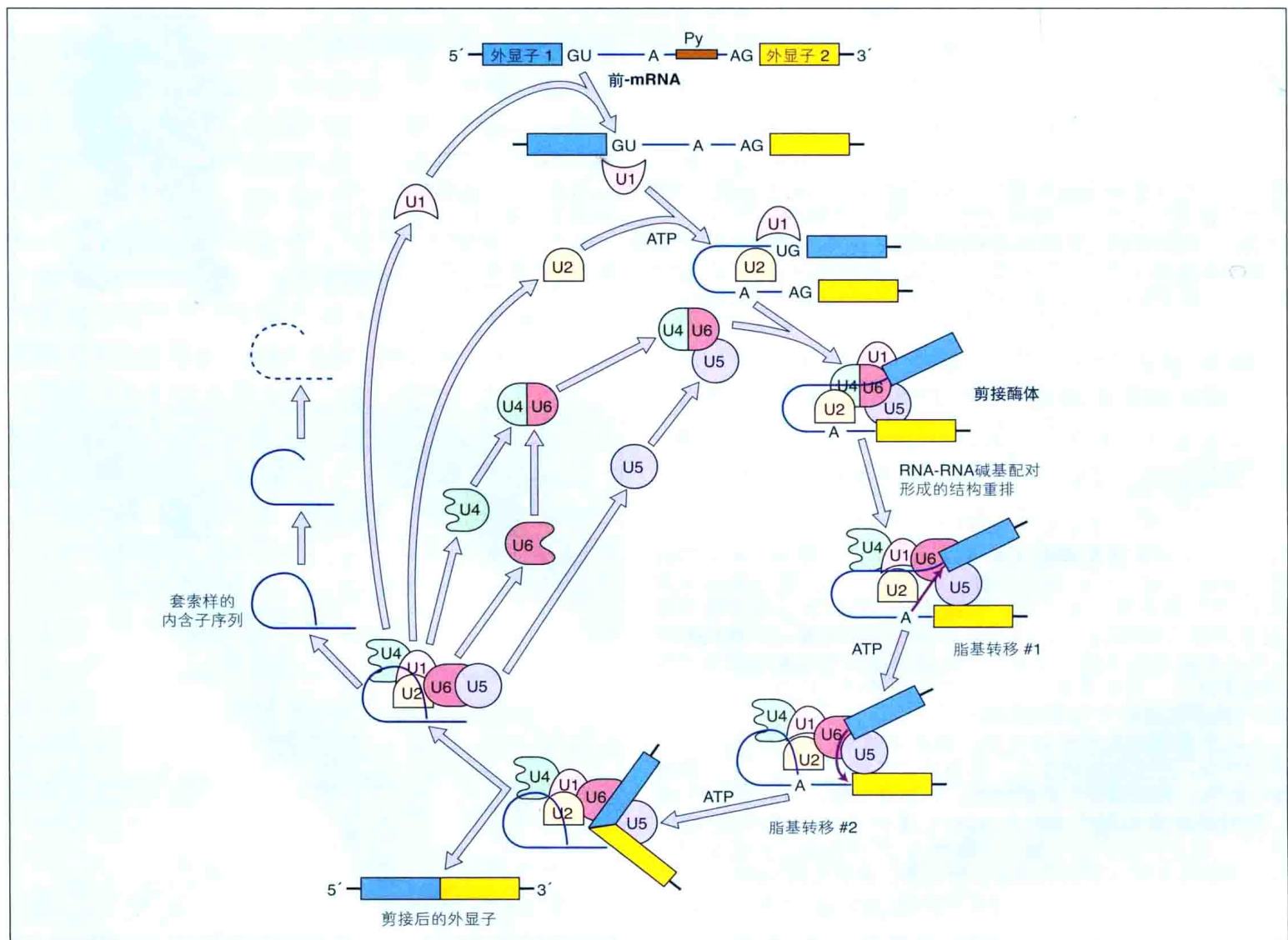


图 1-7 切除内含子的细节，由切除小核核糖蛋白颗粒 (snRNPs) U1、U2 和 U4 ~ U6 协调完成。U1 和 U2 snRNPs 在特定位置顺序与未剪接的转录物结合，这些特定位置分别是 5' 内含子 - 外显子交界处包含“GU”的序列，以及称为分支点的“A”核苷酸附近的嘧啶通道 (a pyrimidine tract, Py)。接着 U4 ~ U6 装配到位，以 ATP 依赖的方式催化形成 RNA 碱基配对对结构的重排。接着 snRNPs 催化两个脂基转移反应，使得外显子可以插入。两个外显子之间的内含子形成一个套索样结构，些套索样结构随后被降解，snRNPs 可以循环使用。

核苷酸序列通常是“GU”，而3'端的两个核苷酸通常是“AG”。

与hnRNA类似，mRNA通常也被伴侣蛋白质包裹，形成信使核糖颗粒（messenger ribonuclear particles, mRNPs）。这些核糖颗粒将通过疏水性的双层磷脂被运出细胞核。这种双层磷脂就是核膜（nuclear envelope），上面点缀着各种蛋白质和孔洞（图1-8和图1-9）。核孔复合体（the nuclear pore complex, NPC）是一种分子量约1.25亿道尔顿的大型结构，体积约是核糖体的30倍。NPC由大量（约100种）多拷贝蛋白质组成。NPC有一个环-蓝状结构（a ring-basket structure）。环状结构指向细胞核，细丝形成一个蓝状结构。这一结构被包埋在核膜内。mRNP通过NPC以GTP（guanosine triphosphate）依赖的方式被动转运到胞质中。一些含有氨基酸序列且有核输出信号（nuclear export signals, NESs）的RNP蛋白质可协助转运。同样，在胞质中产生的

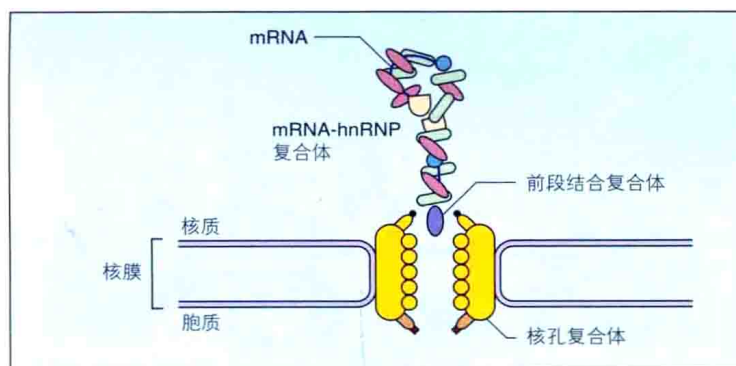


图1-8 新合成的转录产物和mRNAs与核蛋白结合后可形成异源核糖蛋白颗粒（hnRNPs）。一些hnRNPs的功能是把mRNA运出细胞核。mRNA-hnRNP复合体（mRNP）的5'端与前段结合复合体（CBC）连接后，通过一种特殊的核孔复合体（NPC）被运出细胞核。另一些hnRNPs仍在细胞核内，并循环利用。然后mRNA与胞质中的mRNP-结合蛋白相互作用，mRNP被运输到核糖体进行翻译。mRNP的外运是一个活动的、受控并相互协调的过程。

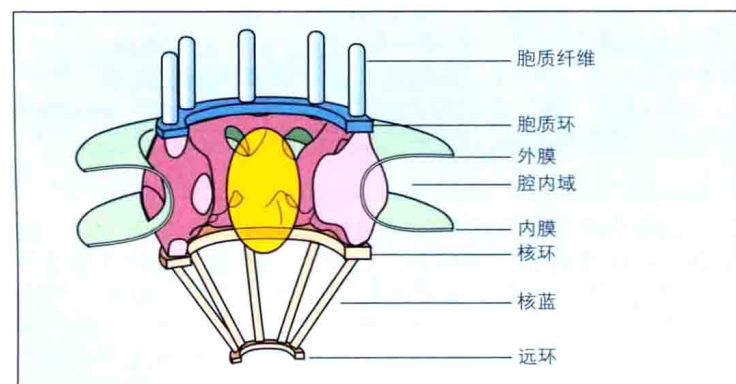


图1-9 真核细胞核孔复合体。它是一种包埋在核膜和胞质膜中的高度秩序化的结构。

蛋白质进入细胞核也要通过NPC。这些蛋白质经常，但不是都具有核定位信号（nuclear localization signal, NLS）序列。

mRNA一旦进入胞质，就会被胞质蛋白覆盖。mRNA的稳定性有很大差异，且可通过各种方式调控稳定性（见第5章）。这将有助于确定用于蛋白质合成的mRNA的量。

与产生DNA和mRNA需要巨大的分子装置一样，以mRNA为模板进行蛋白质的翻译也在一种称为“核糖体”的大型结构中进行。细节参见图1-10。各种大小不等的核糖体亚单位在特异性翻译起始蛋白（因子）的帮助下，以GTP依赖的方式定位于翻译起始部位。翻译起始部位通常是第一个编码氨基酸的密码子（RNA三联序列）。因为翻译密码由三个连续的mRNA核苷酸组成，因此核糖体识别mRNA三联序列时，将有三种不同的方式，称为读码框（reading frames）。起始密码的位置决定了所选择的读码框。核糖体一旦与mRNA结合，将沿着mRNA进行翻译，顺序识别mRNA上的三联核苷酸序列（密码子），并往逐渐延长的多肽链上添加相应的氨基酸（图1-10B）。添加到肽链上的氨基酸是由选定的RNA密码子决定的，如图1-11所示，不同的RNA密码子编码特定的氨基酸序列。需要注意的是，特定的RNA密码子有特定的可以导致肽链终止的“终止”信号（如前所述的起始信号）。在真核细胞（也就是有各种内部结构的细胞，如哺乳动物的细胞）中，为了提高蛋白质翻译的效率，通常会有多个核糖体与同一mRNA结合，同时翻译这一序列，从而形成环状多聚体。当核糖体完成了3'端的翻译后，各个亚单位会迅速重新组装，在mRNA的5'端重复开始蛋白质的合成过程。

新生肽链需要经过精确折叠，氨基酸经过修饰和分类，然后可以被输送到相应的细胞器中，或者经过标记后被运送出来。带有特定信号序列的蛋白质将核糖体引导到内质网上，在内质网中完成蛋白质的合成过程，肽链被导向高尔基复合体，分类后被运送到不同的目的地（分泌途径）（图1-12和图1-13）。另外，蛋白质还可以在胞质核糖体中合成，然后被运输到其他细胞器（细胞核、线粒体或过氧化物酶体）。蛋白的转运依赖信号序列（如核定位信号）或者特定受体/转运蛋白之间的相互作用。

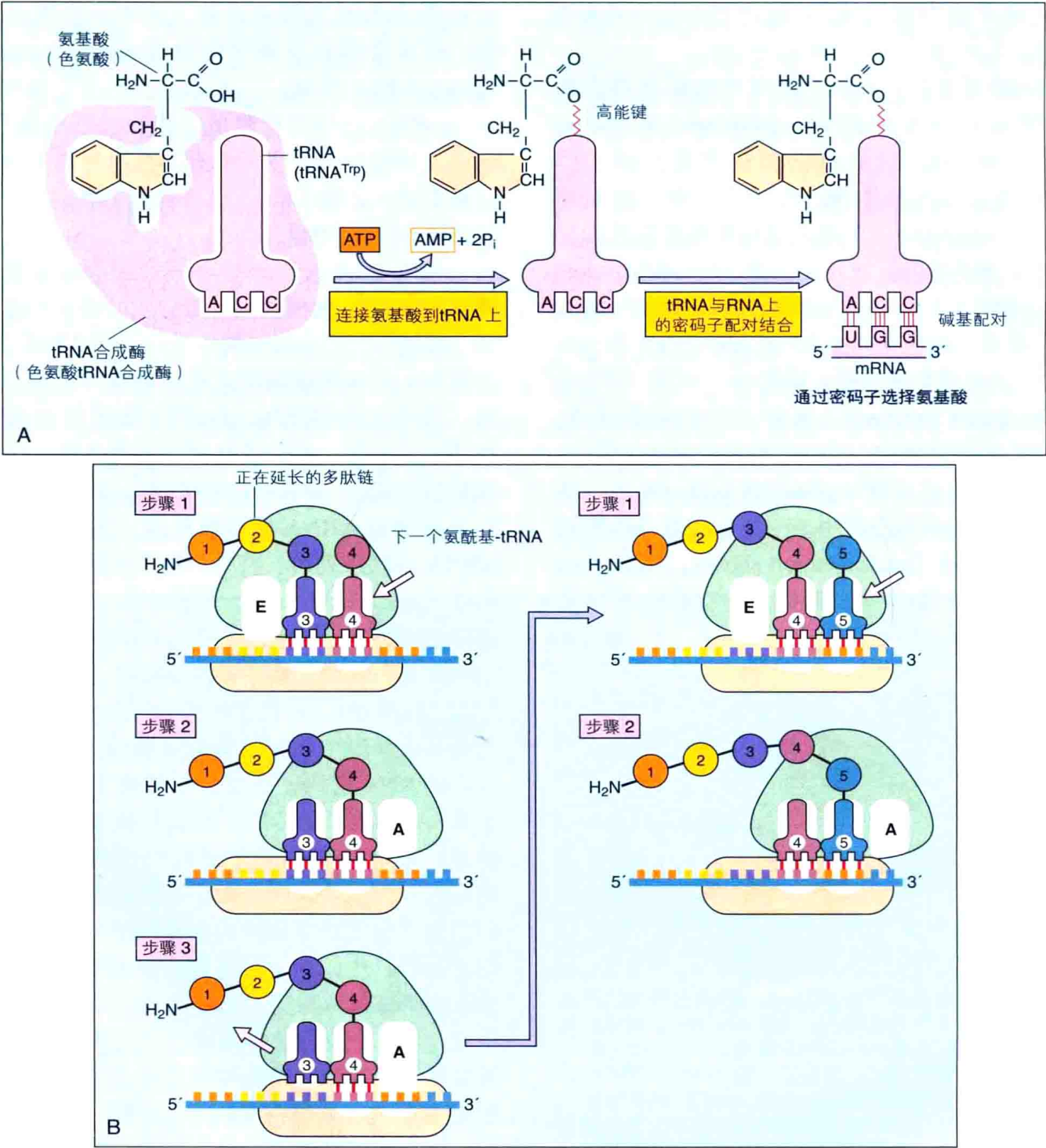


图 1-10 mRNA 被翻译成蛋白质。A，mRNA 锚定在核糖体上，与结合氨基酸的转运 RNA (tRNA) 相互作用。氨基酸会结合特定的 tRNA 分子。这里显示的是接头分子氨酰-tRNA 合成酶通过依赖 ATP 的反应，把色氨酸分子偶联到特定的 tRNA^{Trp} 上。tRNA^{Trp} 上的三联 RNA 核苷酸序列“ACC”(反密码子)然后会与 mRNA 上的三联 RNA 序列“UGG”(密码子)配对结合。这样通过密码子和反密码子的识别，就可以挑选出特定的氨基酸。B，为了在核糖体中把以 mRNA 为基础形成的多肽链逐渐延长，通过密码子和反密码子的相互配对识别，特定的 tRNA 募集相应氨基酸分子。本图中第一步，左边氨基酸分子 1、2 和 3 已经装配完成，氨基酸 (4) 通过特定的 tRNA 锚定在氨基酸 3 旁边。第二步中，氨基酸 4 已经与氨基酸 3 结合，新的 tRNA 锚定位置 (“A”) 空出，以方便下一个 tRNA 进入。第三步中，mRNA 向 “A” 位的反方向移动，携带氨基酸 3 的 tRNA 被退出。图的右边显示这些步骤重复一次，携带氨基酸 5 的 tRNA 锚定后，把氨基酸添加到正在延长的多肽链上。

GCA GCC GCG GCU Ala A	AGA AGG CGA CGC CGG CGU Arg R	GAC GAU Asp D	AAC AAU Asn N	UGC UGU Cys C	GAA GAG Glu E	CAA CAG Gln Q	GGA GGC GGG GGU Gly G	CAC CAU His H	AUA AUC AUU Ile I	
UUA UUG CUA CUC CUG CUU Leu L	AAA AAG Lys K	AUG Met M	UUC UUU Phe F	CCA CCC CCG CCU Pro P	AGC AGU UCA UCC UCG UCU Ser S	ACA ACC ACG ACU Thr T	UGG Trp W	UAC UAU Tyr Y	GUA GUC GUG GUU Val V	UAA UAG UGA stop

图 1-11 编码氨基酸的不同 RNA 密码子。左上显示丙氨酸（三个字母缩写是 Ala，黄色方框标注；一个字母的密码是 A，蓝色方框标注）有四个密码子：“GCA,” “GCC,” “GCG,” 和 “GCU”。密码子 “UAA,” “UAG,” 和 “UGA” 可终止氨基酸分子的延伸，因此是一个“停止”信号，称为终止密码。

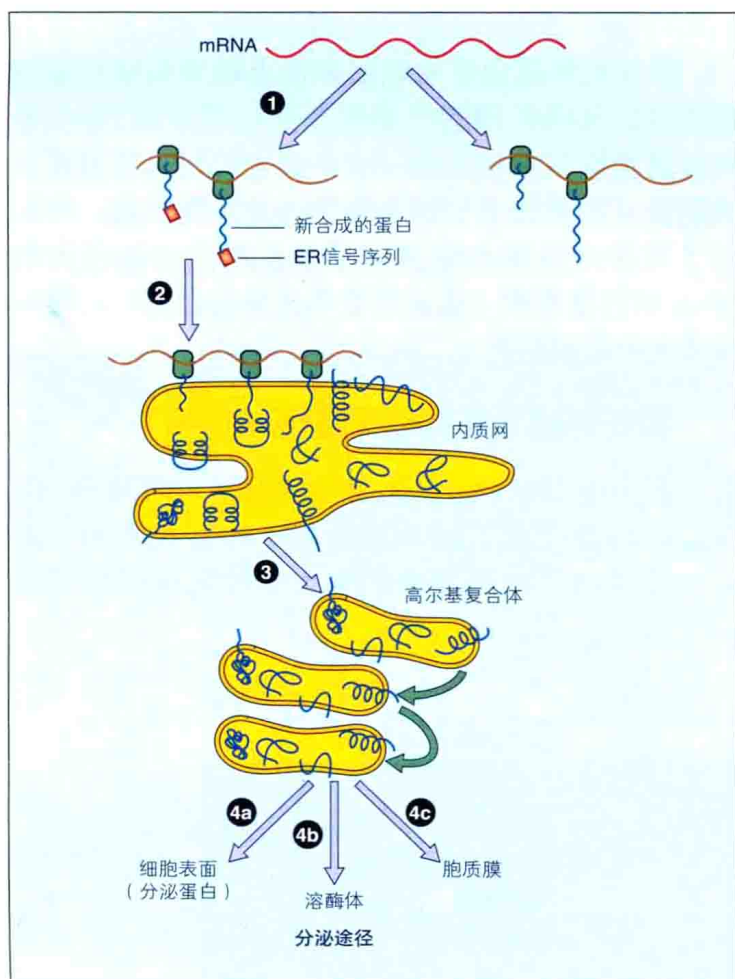


图 1-12 新合成的分泌蛋白质在粗面内质网和高尔基体上进行折叠和翻译后修饰。第一步，核糖体（绿色长方体）根据 mRNA 模板（红色线状）合成多肽链（蓝色线状）。粗面内质网捕捉到带有信号序列（粉色方框）的蛋白，并在粗面内质网中完成翻译。没有信号序列的蛋白质的翻译在胞质的游离核糖体中完成。第二步，蛋白质在粗面内质网中折叠和翻译后修饰。第三步，通过转运囊泡转移的高尔基复合体。第四步，折叠后的蛋白质准备分类运输。

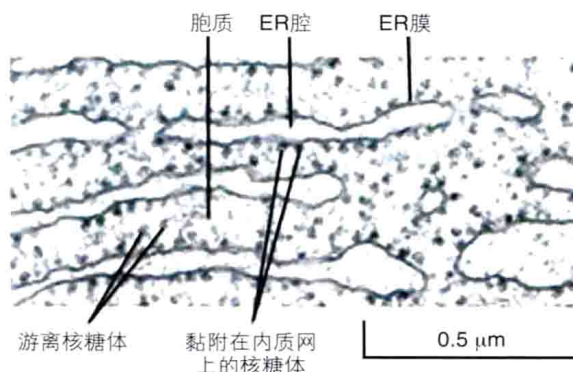


图 1-13 胰腺细胞的电镜图片：显示核糖体黏附在粗面内质网（ER）上。

DNA 突变可通过各种机制改变蛋白质的合成

基因位点不同部位的 DNA 突变均可导致 mRNA 和蛋白质的合成异常（图 1-14 和图 1-15）。例如，编码序列中单个核苷酸的替换可以导致单个氨基酸的替换（错意突变）或者引入一个终止密码子（无义突变）（图 1-14）。增加或者减少的核苷酸数目不是三的倍数时，可以导致读码框的改变（frameshift mutation，移码突变）。除了编码序列突变以外，启动子（或其他远处顺式 - 调控元件）的突变可能使转录发生改变；内含子 - 外显子交界部位的内含子中恒定剪接契合位点（the invariant splice acceptor donor sites）的突变可以影响剪接；控制 3' 端加工（添加 poly A 的位点）和 5' 端加工（加帽部位）的突变也可能影响 mRNA 的产生（图



图 1-14 基因 DNA 序列编码区的变化引起蛋白质变异。图上部是野生型（正常）蛋白质和相应的 mRNA 和 DNA 序列。可以引起蛋白质中氨基酸序列改变的点突变称为错意突变。这里 5' 端到 3' 端的 DNA 序列中“T”至“A”的变化，导致蛋白序列中的苯丙氨酸（Phe）变成亮氨酸（Leu）。有时氨基酸的变化会影响蛋白质的功能。下面的点突变（“C”变为“A”）引入一个终止密码子，称为无义突变。再往下，如果一个或几个核苷酸插入（核苷酸“T”）或缺失（“CGAT”）将改变读码框（三联核苷酸被识别为密码子的顺序）和蛋白中氨基酸的序列，称为移码突变。无义突变和移码突变对蛋白质序列的影响通常更复杂。

1-15 和 图 9-6)。这些突变谱的例子可参见 β-地中海贫血时的 β-珠蛋白基因胚系突变（见第 9 章），或者急性髓系白血病的获得性 FMS-样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 突变（图 1-16）（见第 12 章）。FLT3 突变时，DNA 突变导致异常增殖信号上调，从而促进白血病细胞的生长。



图 1-16 FLT3 激酶功能域晶体结构的条带模型（活化环状区为绿色，跨膜区为黄色，JM 功能域）。图中显示了导致 FLT3 活化的内部串联重复序列（internal tandem duplications, ITDs）在 JM 功能域中的位置。右图，JM 功能域（黄色标记）中突变位置的放大图。示意图中的结构为一个条带状骨架，带有侧链的为彩色的柱状图。

基因表达的转录调控

机体控制蛋白质生成的主要机制是调控 mRNA 的转录。任何基因的表达都是通过调节性 DNA 序列（顺式调控元件，cis-elements）和调控基因转录的蛋白（转录因子和转录辅助因子）完成的。转录因子直接或间接与顺式调控元件结合，染色质中 DNA 的折叠堆积（通过改变染色质的结构）可控制两者是否可以结合。

顺式调控元件和转录因子（TFs）

图 1-17 显示顺式调控元件定位于基因附近。例如，启动子决定了转录起始位点和转录方向。定位于距基因一定距离外的顺式调控元件可以促进

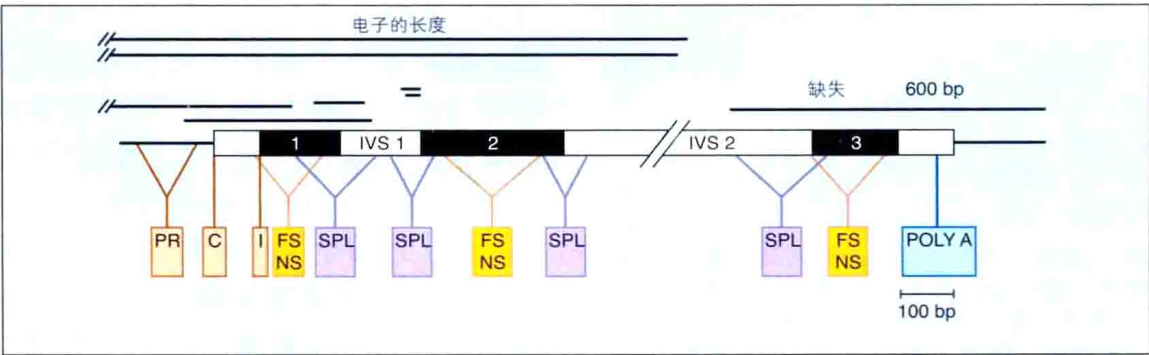


图 1-15 β-地中海贫血：导致 β-地中海贫血的一系列突变。600 碱基对的缺失也可以导致 β-地中海贫血。其他罕见的缺失也可能累及 β-珠蛋白基因，β 和 δ 基因，或者 γ、δ 和 β 基因。PR，启动子；C，CAP 位点；I，起始密码子；FS，移码突变；NS，无义突变（肽链提前终止）；SPL，剪接突变；POLY A：polyA 加尾处突变 (Courtesy of Professor D. J. Weatherall)。