

医学分子生物学

Medical Molecular Biology

主讲教师: Tsing Yu

医学分子生物学(第一讲)

绪论

发展史

基因的结构与功能

原核生物

真核生物

第一讲重点掌握内容

- 医学分子生物学的定义, 基因的现代概念
- DNA和RNA的化学组成; DNA的一级结构; DNA的主要二级结构。
- 结构基因的概念; 断裂基因的概念; 真核生物结构基因的特点; 顺式作用元件的概念; 反式作用因子的概念。
- 信使RNA的结构特征; 转运RNA的结构特征。
- 核酸酶的概念; 核酶的概念。

绪论

Introduction

Concept

- ✦ 分子生物学(molecular biology)是一门从分子水平研究生命现象的科学。
- ✦ 分子生物学通过采用生物学、物理学、化学和数学等技术方法, 试图阐明生物分子, 特别是生物大分子的结构, 并在此基础上理解生物大分子的功能。

Concept

- ✦ 医学分子生物学是分子生物学的重要分支学科。
- ✦ 医学分子生物学主要从分子水平研究人体在正常和疾病状态下的生命活动规律, 以期对人类疾病的**预防、诊断和治疗**提供理论依据。



细胞成分	蛋白质	约占66%
	核酸	约占27%
	其它: 如脂类和无机物质	少量
	脱氧核糖核酸(DNA)	约占6%

- 1865年, Mendel: **hereditary factor**
- 1869年, Miescher在研究细胞核时发现了DNA, 随后, RNA也被发现。
The word protein was first used in 1838.
- 1879年, Flemming研究细胞分裂--染色体。

www.med126.com

What is gene?

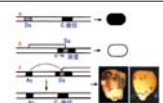
- 1903年, Sutton和Boveri: **factor--chromosome**
 - 1909年, Johansen: **gene (birth)**
 - 1926年, Morgan: **line, smallest unit of mutation**
- A: Where is gene?**
Q: Which is gene, DNA or protein?

What is gene?

- 1928年, Griffith: **Griffith riddle (R+S)**
- 1941年, Beadle和Tatum: **one gene, one enzyme**
- 1944年, Avery: **gene--DNA**



What is gene?



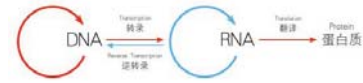
- 1949年, Pauling: **gene--amino acid sequences**
 - 1950年, McClintock: **gene is jumping!**
C-Ds-Ac operate system, 转座因子, maize madam
 - 1952年, Hershey和Chase: **gene--DNA (Herriott hypothesis)**
- A: Which contains gene, DNA or protein?**
Q: How does a gene work? What does it look like?

What is gene?

- 1953年4月25日, Watson和Crick: **DNA double helix Birthday!** (Wilkins, Franklin, Pauling, Chargaff)
- 1956年, Kornberg: **DNA聚合酶**
- 1956年, Ingram: 珠蛋白第6位氨基酸残基由Glu突变为Val是镰刀状红细胞贫血的致病原因。
- 1957年, Benzer: **顺反子Cistro muton and recon: gene is not the smallest unit**

What is gene?

- 1958年, Weiss: **RNA聚合酶**
- 1958年, Crick: **Central dogma semiconservative replication**
- 1958年, Meselson和Stahl: **证明DNA半保留复制**



What is gene?

- 1959年, Lejeune: **Down氏综合征**是由于21号染色体三体突变所致。
- 1960年, Kendrew等完成了抹香鲸血红蛋白三维结构的高分辨X-射线衍射分析。
- 1960年, Hirs, Moore和Stein: **RNase的一级结构**

What is gene?

- 1961年, Jacob和Monod: **operon theory, mRNA**
- 1964年, Nirenberg和Khorana: **the Genetic Code**
 $4 \times 4 \times 4 = 64 = 61 + 3 > 20$, initiation codon—AUG and GUG
termination codon UAG, UAA and UGA

What is gene?

		Second letter of codon			
		U	C	A	G
First letter of codon (5' end)	U	UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu	UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA Stop UAG Stop	UGU Cys UGC Cys UGA Stop UGG Trp
	C	CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu	CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro	CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg
	A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg
	G	GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val	GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala	GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly

Genetic Code of Eukaryotes

What is gene?

- 1965年, 中国科学家人工合成了牛胰岛素。
- 1967年, Weiss发现了T4噬菌体DNA连接酶。
- 1968年, Okazaki提出DNA不连续复制学说。
- 1970年, Temin和Baltimore发现了逆转录酶。

What is gene?

- 1972年, Berg将病毒SV40的DNA与噬菌体P22的DNA在体外重组成功。
- 1973年, Kim用X-射线衍射法测定了酵母苯丙氨酸tRNA的三级结构。

What is gene?

- 1973年, 中国科学家用X-射线衍射法测定了牛胰岛素的空间结构。
- 1975年, Sanger建立DNA序列测定的加减法。
- 1976年, Maxam和Gilbert建立了DNA序列测定的化学法。

What is gene?

- 1976年, Varmus和Bishop: 病毒癌基因v-src, 随后又提出了癌基因假说。
- 1977年, Sanger: **DNA序列测定的末端终止法。**
- 1977年, Sanger: **基因具有重叠性。**
- 1977年, Boyer将生长激素释放抑制因子基因在*E. coli*中表达成功。

What is gene?



- 1977年, Roberts和Sharp: **真核基因具有内含子和外显子, 提出了断裂基因的概念。**
- 1978年, Kan YM第一次利用DNA多态性与致病基因的关联性成功地对镰刀状红细胞贫血进行了产前诊断。
- 1981年, Costantini和Lacy首次报告转基因小鼠获得成功。

What is gene?

- 1982年, Cech发现了四膜虫RNA具有自催化活性, 并提出了核酶(ribozyme)的概念。
- 1983年, Mullis建立了PCR技术。
- 1983年, 第一次将亨廷顿病的致病基因定位于第4号染色体上。
- 1986年, 第一个人类致病基因—慢性肉芽肿病的致病基因被定位和克隆。

What is gene?

- 1987年, 美国开发完成DNA自动测序仪。
- 1990年, Blaese等完成了首例针对腺苷脱氨酶缺陷基因的基因治疗。
- 1990年, 人类基因组计划启动, 并于2006年完成了人类基因组DNA的全部测序工作。

What is gene?

- 1990~2000年, 完成了多种致病微生物基因组的测序工作, 其中包括流感病毒基因组、支原体基因组、结核杆菌基因组等。
- 1998年, Fire和Mello: RNA interference 阐明gene silencing的机制, RNAi已被广泛用作研究基因功能的一种手段, 有望在未来帮助科学家开发出治疗疾病的新疗法(基因治疗)。

What is gene?



1990年, Jorgensen 1995年, Guo和Kemphues

Both RNA and Protein can regulate gene expression.

✚ **基因(gene)**是指核酸分子中贮存与表达遗传信息的单位, 包括编码序列、非编码序列和调控序列。大部分生物中构成基因的核酸物质是DNA, 少数生物(如RNA病毒)中是RNA。

分子生物学在医学上的应用

(一) 探索重要生物学功能的分子基础

1. 细胞增殖、分化与衰老的分子机制。
2. 免疫、内分泌及神经精神活动的分子机制。

➤ (二) 临床应用

1. 基因诊断。
2. 基因治疗。
3. 生物制药。

➤ (三) 疾病预防

1. 疫苗制备。
2. 环境监测与净化。

www.med126.com

第一章 基因的结构与功能

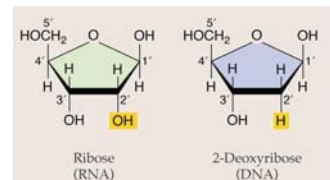
Chapter 1 Structure and Function of Gene

第一节 基因的化学结构

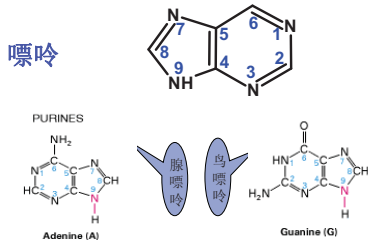
Section 1 Chemistry Structure of Gene

知识要点回顾：一级结构

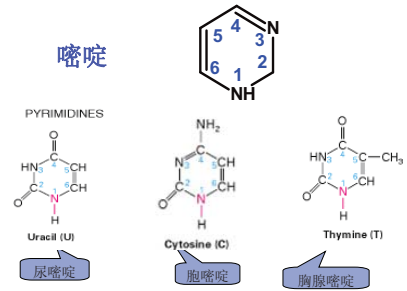
戊糖



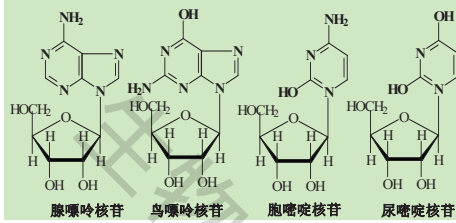
碱基



碱基

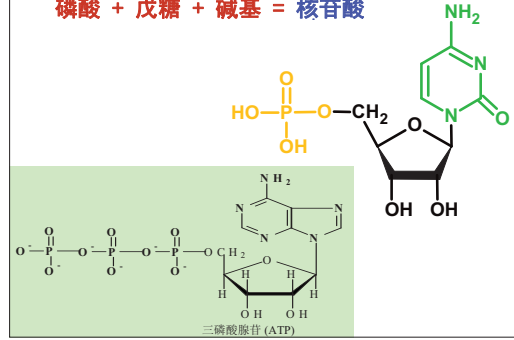


核苷

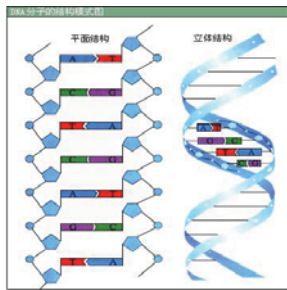


DNA中为脱氧核苷，2'位是H而不是OH

磷酸 + 戊糖 + 碱基 = 核苷酸



知识要点回顾：二级结构



double helix
Chargaff rule
anti-parallel

第二节 基因的功能和结构

Section 2 Function and Structure of Gene

一、结构基因与转录调控序列

■ 基因包括结构基因和调控序列

www.med126.com

■ 基因的组成:

一个编码特定多肽链的DNA序列(结构基因)

+

与蛋白质编码无关的DNA序列(调控序列)

(一) 结构基因

定义: 在基因片段中, 贮存一特定转录RNA分子的DNA序列, 这段序列决定该RNA分子的一级结构, 结构基因又称为编码序列。

(二) 基因的转录调控序列

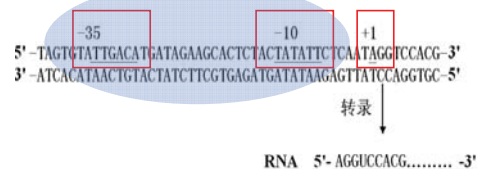
定义: 与转录相关的、结构基因以外的序列

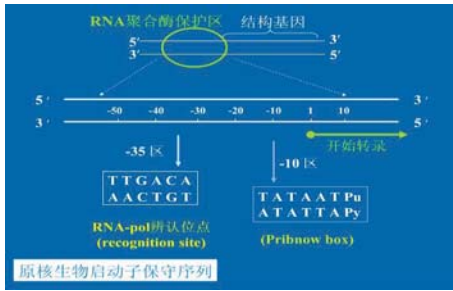
● 原核生物基因的转录调控序列

1. 启动子 (promoter)

是RNA聚合酶特异性识别和结合的DNA序列。位于结构基因转录起始点的上游, 启动子本身并不被转录。

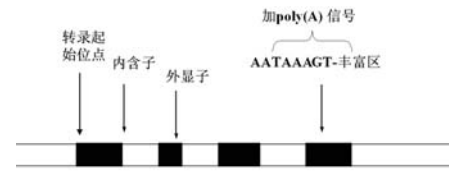
包括三个部分: 转录起始部位 (+1 bp)、-10 bp区和-35 bp区。RNA聚合酶全酶中的σ因子识别并结合在-35 bp区和-10 bp区





真核生物结构基因与转录调控序列

结构基因



外显子 (exon)

指结构基因中与成熟RNA分子中的保留序列相对应的序列

内含子 (intron)

指与RNA分子剪接时删除部分相对应的结构基因序列

- 内含子Chambon规则 (GT-AG规则)：5'GT-AG3'是真核chrDNA剪接酶的识别信号
- GC岛 (GC island)：人类DNA中有基因密集的“城市中心”，GC含量很高

转录调控序列

- 与转录调控有关的DNA序列称为**顺式作用元件** (cis-acting elements)
- 顺式作用元件**：包括启动子、上游启动子元件、增强子、加尾信号和一些反应元件等。

1. 启动子

- RNA聚合酶特异性识别和结合的DNA序列。
- 多数位于转录起始点的上游，启动子本身不被转录。但有一些启动子（如tRNA启动子）可以位于转录起始点的下游，这些DNA序列可以被转录。

2. 上游启动子元件

- 指TATA盒上游的一些特定的DNA序列
- 与TATA盒共同组成启动子
- 是反式作用因子（转录激活蛋白）识别与结合的位点

常见的上游启动子元件

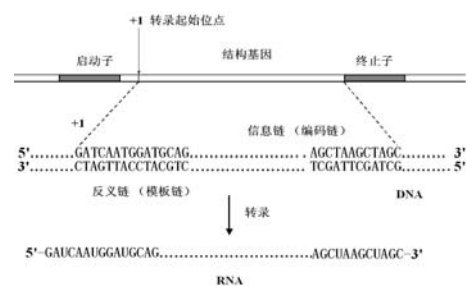
- CAAT盒：含有5'GGNCAATCT3'核心序列
-80 bp~-90 bp
- CACA盒：含有5'GCCACACCC3'核心序列
-80 bp~-90 bp (大多数真核生物基因具有)
- GC盒：含有5'CCGCC 3'核心序列
-70 bp和-120 bp (组成型基因具有)

3. 反应元件

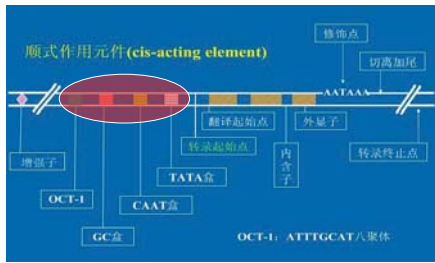
- 一类能介导基因对细胞外的某种信号产生反应的特定的DNA序列
- 特点：
具有较短的保守序列
通常位于启动子附近、启动子内或增强子区域

4. poly(A)信号

- II类基因除了调控转录起始的序列外，在结构基因的3'端下游还有加尾信号。由AATAAA序列和GT丰富区，或T丰富区组成。
- 作用：终止mRNA转录和为其加上poly(A)尾



真核生物结构基因的转录调控



真核生物结构基因与调控序列

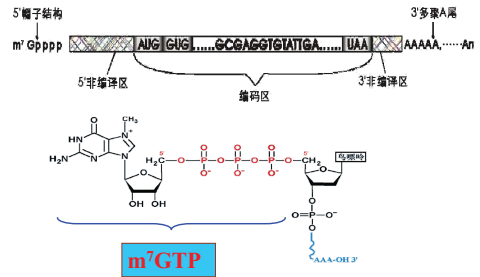
第三节 RNA的结构与功能

Section 3 Structure and Function of RNA

知识点回顾：mRNA的结构与功能

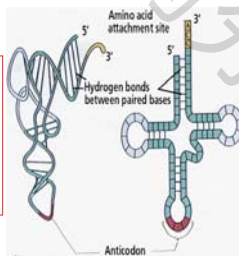
- ◆ 原核生物mRNA的结构特点：多顺反子结构
- ◆ 真核生物mRNA的结构特点：

- ① 单顺反子结构，只编码一条多肽链
- ② 3'-端具有polyA的“tail”结构，不由DNA编码，防止mRNA被核酸酶水解，核质转运有关
- ③ 5'端具有m⁷G⁵pppN的“cap”结构，防止核酸外切酶对mRNA的降解，识别起始点（核糖体识别mRNA）



知识点回顾：tRNA的结构与功能

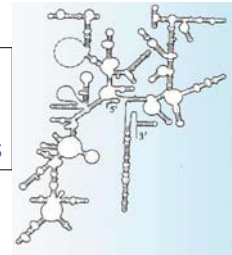
- 分子量25KD左右，沉降系数4S；多数为70~90个核苷酸
- 三叶草形结构
- 3'末端（接受末端）CAOH结构，接受活化的aa
- 5'端多为pG，也有pC结构的
- 具有不等的稀有碱基及位置不变的恒定核苷酸2



知识点回顾：rRNA的结构与功能

- 原核生物的rRNA：
16S、5S、23S
- 真核生物的rRNA：
18S、5S、5.8S、28S

16S rRNA



知识点回顾：小分子RNA

1. 真核细胞的小分子RNA
 - snRNA 参与mRNA的剪接
 - snoRNA参与rRNA前体的剪接
 - scRNA参与蛋白质的翻译和转运
 - miRNA、siRNA、antisense RNA参与基因表达调控
2. 原核细胞的小分子RNA：
 - antisense RNA

www.med126.com

第四节 核酸酶

Section 4 Nuclease

核酸酶

核酸酶是指所有可以水解核酸的酶

1. 依据底物不同分类
 - DNA酶 (deoxyribonuclease, DNase)，专一切割DNA
 - RNA酶 (ribonuclease, RNase)，专一切割RNA
2. 依据切割部位不同
 - 核酸内切酶 限制性核酸内切酶 非限制性核酸内切酶
 - 核酸外切酶 5'→3'或3'→5'核酸外切酶

核酸酶的功能

生物体内的核酸酶负责细胞内外催化核酸的降解

- ◆ 参与DNA的合成与修复及RNA合成后的剪接等重要基因复制和基因表达过程
- ◆ 负责清除多余的，结构和功能异常的核酸，同时也可以清除侵入细胞的外源性核酸
- ◆ 消化液中降解食物中的核酸以利吸收
- ◆ 体外重组DNA技术中的重要工具酶

核酶 (ribozyme)

是一类具有催化活力的RNA

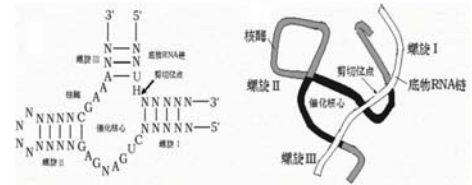
- 功能

主要参与RNA的加工和成熟

- 应用

剪切、破坏特定的RNA分子，如切割RNA的基因组或癌基因的mRNA等，达到治疗疾病的目的

锤头核酶的二、三级结构



生物化学与分子生物学精品课程