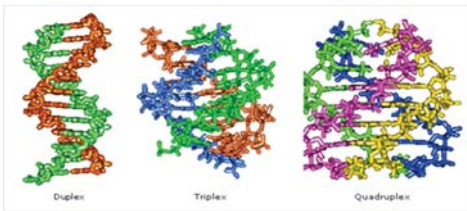


第二章 核酸的结构与功能

Chapter 2 Structure and Function of Nucleic Acids



✓ What's nucleic acid?

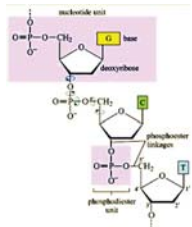
- 核酸是存在于细胞中的一类大分子酸性物质，包括核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 和脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 两大类。

- RNA和DNA都是以单核苷酸 (nucleotide) 为基本单位所组成的多核苷酸长链。
- RNA主要参与遗传信息的表达，而DNA则是遗传信息的载体。

第一节 核酸的化学组成及一级结构

Section 1 The Chemical Composition and Primary Structure of Nucleic Acid

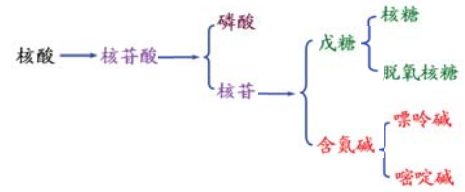
www.med126.com



需要解决的问题:

- 核酸的基本化学组成有哪些?
- 这些化学组成的结构有何特点?
- 核苷和核苷酸的化学结构是怎样的? 如何进行命名?
- 什么是核酸的一级结构? 怎样表示核酸的一级结构?

核酸的水解产物



一、核苷酸是构成核酸的基本单位

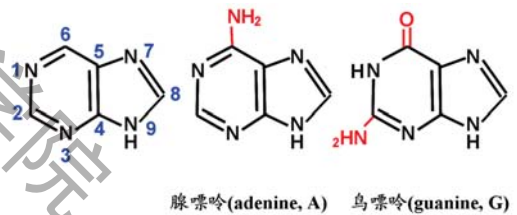
The Basic Units of Nucleic Acids are Nucleotides

(一) 核苷酸中的碱基组成 (Bases in Nucleotides)

1. 嘧啶碱 (pyrimidine)

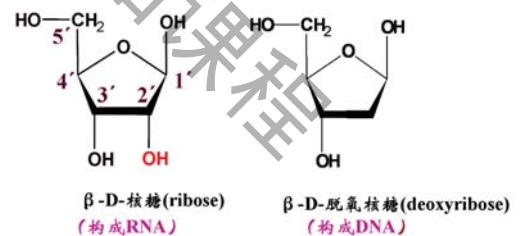


2. 嘌呤碱 (purine)



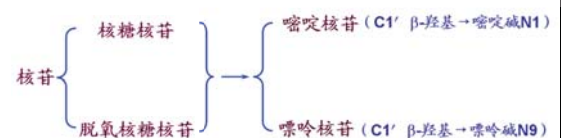
(二) 戊糖与核苷 (Pentose and Nucleoside)

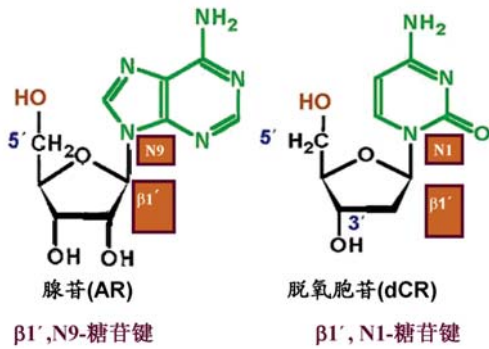
1. 戊糖 (pentose):



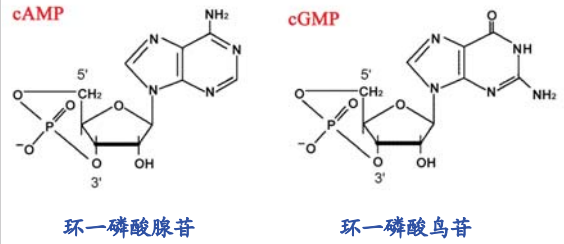
2. 核苷 (nucleoside):

- 核苷是由戊糖与含氮碱基经脱水缩合 (β , N 糖苷键) 而生成的化合物。





环核苷酸的分子结构



“稀有核苷”是由“稀有碱基”所生成的核苷。



核苷酸的命名及缩写符号

脱氧	碱基	磷酸基数目	磷酸
d	A	M	P
	G	D	
	T	T	
	C		
	U		

(三) 核苷酸的结构与命名 (Structure and Nomenclature of Nucleotide)

✓ What's nucleotide?

核苷酸是由核苷与磷酸经脱水缩合后生成的磷酸酯类化合物，包括核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸两大类。

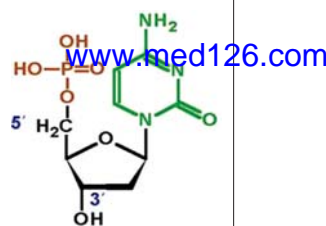
二、核酸的一级结构是核苷酸的排列顺序 Primary Structure of Nucleic Acid Is Sequence of Nucleotides

一分子核苷酸的3'-位羟基与另一分子核苷酸的5'-位磷酸基通过脱水可形成3',5'-磷酸二酯键，从而将两分子核苷酸连接起来。

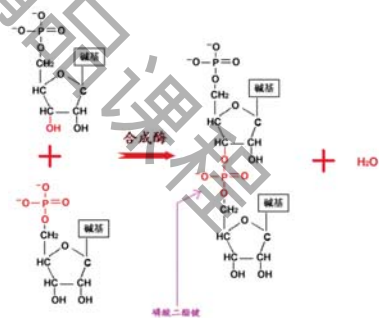
核酸就是由许多核苷酸单位通过3',5'-磷酸二酯键连接起来形成的不含侧链的长链状化合物，称为多核苷酸链。

核苷酸由于与磷酸基缩合的位置不同而分别生成2'-核苷酸、3'-核苷酸和5'-核苷酸。

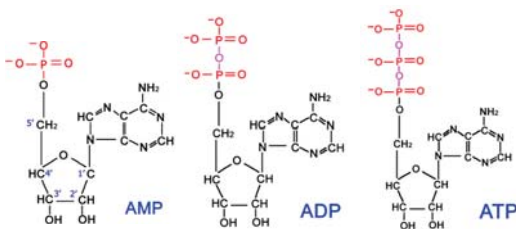
最常见的核苷酸是5'-核苷酸(5'常被省略)。



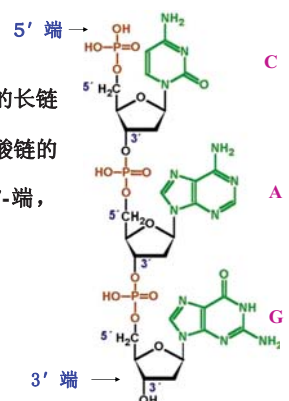
3',5'-磷酸二酯键的形成



5'-核苷酸又可按其在5'位缩合的磷酸基的多少，分为一磷酸核苷(核苷酸)、二磷酸核苷和三磷酸核苷。



核酸是具有方向性的长链状化合物，多核苷酸链的两端，一端称为5'-端，另一端称为3'-端。



- DNA分子主要由dAMP、dGMP、dCMP和dTMP四种脱氧核糖核苷酸所组成。
- DNA的一级结构就是指DNA分子中脱氧核糖核苷酸的排列顺序及连接方式（3',5'-磷酸二酯键）。

- RNA分子主要由AMP, GMP, CMP, UMP四种核糖核苷酸组成。
- RNA的一级结构就是指RNA分子中核糖核苷酸的排列顺序及连接方式。

核酸一级结构的表示方法

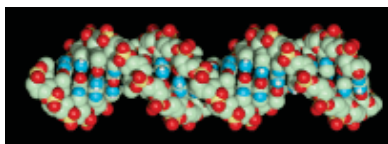
DNA的一级结构:
5'-AGTCCATG-3' AGTCCATG
3'-TCAGGTAC-5'

RNA的一级结构:
5'-AGUCCAUG-3' AGUCCAUG

第二节 DNA的空间结构与功能

www.med126.com

Section 2 Dimensional Structure and Function of DNA

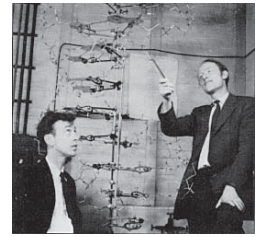


需要解决的问题:

1. 什么是Chargaff规则?
2. 什么是DNA的二级结构? 哪些科学家对DNA双螺旋结构模型的提出作出了贡献?
3. DNA的双螺旋结构有哪些特点?
4. 什么是DNA的高级结构?
5. DNA具有哪些生物学功能?
6. 什么是基因? 什么是基因组?

一、DNA的二级结构——双螺旋结构模型 Secondary Structure of DNA —— Double-helix Structural Model

- DNA双螺旋结构是DNA二级结构的一种重要形式,它是Watson和Crick两位科学家于1953年提出来的一种结构模型(获1962年度诺贝尔奖)。

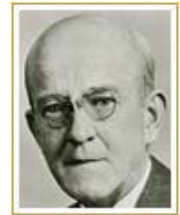


James Watson (L) and Francis Crick (R), and the model they built of the structure of DNA

(一) 对DNA双螺旋结构模型作出贡献的科学家

1. Oswald Avery (1877-1955)

- Microbiologist Avery led the team that showed that DNA is the unit of inheritance. One Nobel laureate has called the discovery "the historical platform of modern DNA research", and his work inspired Watson and Crick to seek DNA's structure.



— Nature, 2003

2. Erwin Chargaff (1905-2002)

- Chargaff discovered the pairing rules of DNA letters, noticing that A matches to T and C to G. He later criticized molecular biology, the discipline he helped invent, as "the practice of biochemistry without a licence", and once described Francis Crick as looking like "a faded racing tout".



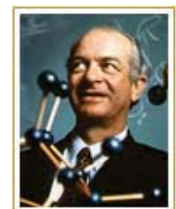
— Nature, 2003

Chargaff 研究小组的贡献

- 1950~1953, Chargaff研究小组对DNA的化学组成进行了分析研究,发现:
 - ① DNA碱基组成有物种差异,且物种亲缘关系越远,差异越大;
 - ② 相同物种,不同组织器官中DNA碱基组成相同,而且不因年龄、环境及营养而改变;
 - ③ DNA分子中四种碱基的摩尔百分比具有一定的规律性,即A=T、G=C、A+G=T+C。这一规律被称为Chargaff规则。

3. Linus Pauling (1901-1994)

- The titan of twentieth-century chemistry. Pauling led the way in working out the structure of big biological molecules, and Watson and Crick saw him as their main competitor. In early 1953, working without the benefit of X-ray pictures, he published a paper suggesting that DNA was a triple helix.



— Nature, 2003

4. Rosalind Franklin (1920-1958)

- Franklin, trained as a chemist, was expert in deducing the structure of molecules by firing X-rays through them. Her images of DNA - disclosed without her knowledge - put Watson and Crick on the track towards the right structure. She went on to do pioneering work on the structures of viruses.



— Nature, 2003

5. Maurice Wilkins (1916-2004)

- Like Crick, New Zealand-born Wilkins trained as a physicist, and was involved with the Manhattan project to build the nuclear bomb. Wilkins worked on X-ray crystallography of DNA with Franklin at King's College London, although their relationship was strained. He helped to verify Watson and Crick's model, and shared the 1962 Nobel with them.



— Nature, 2003

- 1953年由Franklin和Wilkins等人完成的研究工作，发现了DNA晶体的X线衍射图谱中存在两种周期性反射，并证明DNA是一种螺旋构象。

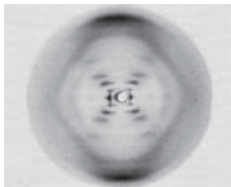


Fig. 51

6. James Dewey Watson (1928-)

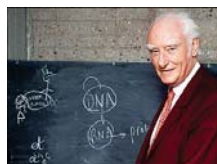
- Watson went to university in Chicago aged 15, and teamed up with Crick in Cambridge in late 1951. After solving the double helix, he went on to work on viruses and RNA, another genetic information carrier. He also helped launch the human genome project, and is president of Cold Spring Harbor Laboratory in New York.



— Nature, 2003

7. Francis Crick (1916-2004)

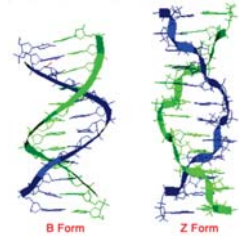
- Crick trained and worked as a physicist, but switched to biology after the Second World War. After co-discovering the structure of DNA, he went on to crack the genetic code that translates DNA into protein. He now studies consciousness at California's Salk Institute.



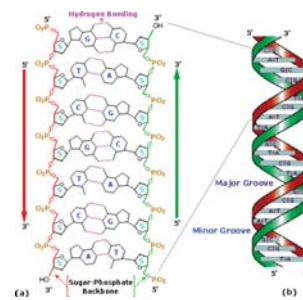
— Nature, 2003

(二) DNA双螺旋结构模型 (Double-helix Model of DNA)

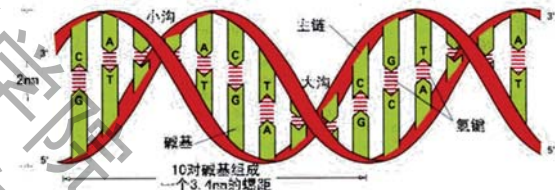
- 目前已知DNA双螺旋结构可分为A、B、C、D及Z型等数种，除Z型为左手双螺旋外，其余均为右手双螺旋。



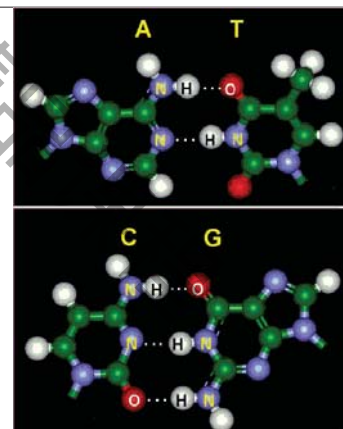
B型DNA双螺旋结构模式图



B型双螺旋DNA的结构特征



碱基配对及氢键形成

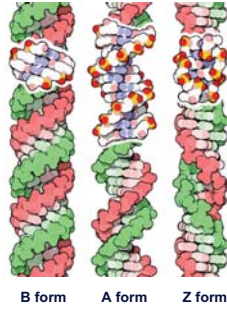


B型双螺旋DNA的结构特点

- 为右手、反平行双螺旋；
- 主链位于螺旋外侧，碱基位于内侧；
- 两条链间存在碱基互补：A与T或G与C配对形成氢键，称为碱基互补原则（A与T为两个氢键，G与C为三个氢键）；
- 螺旋的稳定因素为氢键和碱基堆砌力；
- 螺旋的螺距为3.4nm，直径为2nm。

(三) DNA双螺旋结构的多态性

- 除B构象之外，DNA的二级结构还包括右手双螺旋结构的A构象、C构象和D构象等多种构象，以及左手双螺旋结构的Z构象。

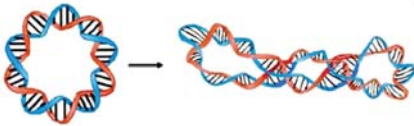


二、DNA的高级结构是超螺旋结构 Superhelix is Super-structure of DNA

- 超螺旋结构 (superhelix 或supercoil)**
DNA双螺旋链再盘绕即形成超螺旋结构。
- 正超螺旋 (positive supercoil)**
盘绕方向与DNA双螺旋方向相同。
- 负超螺旋 (negative supercoil)**
盘绕方向与DNA双螺旋方向相反。

(一) 原核生物DNA的高级结构 (Super-structure of DNA in Prokaryote)

- 绝大多数原核生物的DNA都是共价封闭的环状双螺旋。如果再进一步盘绕则形成麻花状的超螺旋结构。

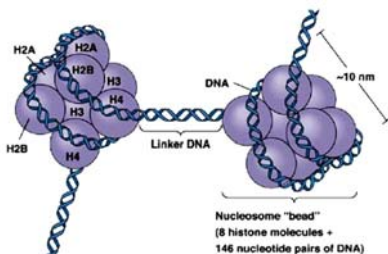


(二) DNA在真核生物细胞核内的组装 (Assembly of DNA in Nuclei of Eukaryotic Cells)

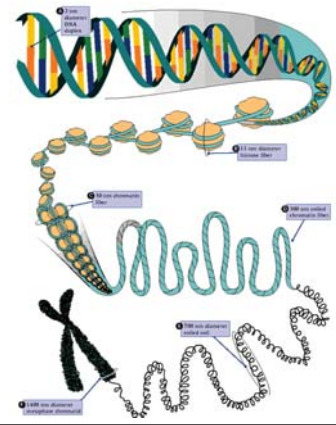
- 在真核生物中，双螺旋的DNA分子围绕一蛋白质八聚体进行盘绕，从而形成特殊的串珠状结构，称为核小体 (nucleosome)。



核小体的结构

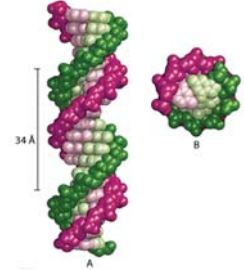


核小体、染色质与染色体



三、DNA是遗传信息的载体 DNA is a Carrier of Inherit Information

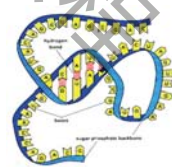
- DNA的基本功能是为遗传信息的载体，为生物遗传信息复制以及基因信息的转录提供模板。



- DNA分子中具有特定生物学功能的片段称为**基因 (gene)**。
- 一个生物体的全部DNA序列称为**基因组 (genome)**。
- 基因组的大小与生物的复杂性有关，如病毒SV40的基因组大小为 5.1×10^3 bp，大肠杆菌为 5.7×10^6 bp，人为 3.2×10^9 bp。

第三节 RNA的结构与功能

Section 3 Structure and Function of RNA

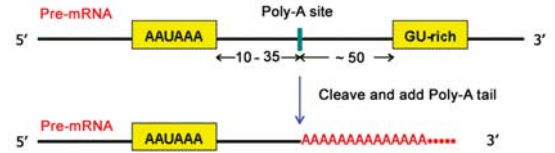


需要解决的问题:

- RNA包括哪些种类？各种RNA分别有哪些生理功能？
- mRNA的一级结构具有哪些特点？
- tRNA的一级结构和二级结构各具有哪些特点？tRNA二级结构各部分各具有何功能？
- rRNA种类有哪些？各有何功能？
- 什么是snmRNA？各有何功能？

- RNA通常以单链形式存在，但也可形成局部的双螺旋结构。
- RNA分子的种类较多，分子大小变化较大，功能多样化。
- 主要的RNA种类有rRNA、mRNA、tRNA、HnRNA、SnRNA、SnoRNA、ScRNA等。

真核生物mRNA 3'-端的polyA结构



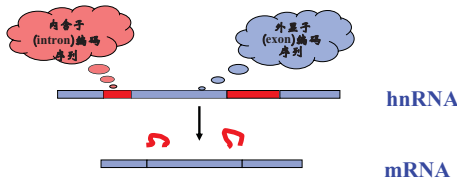
RNA的种类、分布与功能

细胞核和胞液	线粒体	功能
核蛋白体RNA rRNA	mt rRNA	核蛋白体组分
信使RNA mRNA	mt mRNA	蛋白质合成模板
转运RNA tRNA	mt tRNA	转运氨基酸
核内不均一RNA HnRNA		成熟mRNA的前体
核内小RNA SnRNA		参与hnRNA的剪接、转运
核仁小RNA SnoRNA		rRNA的加工、修饰
胞浆小RNA scRNA/7SL-RNA		蛋白质内质网定位合成的信号识别体的组分

- mRNA分子中带有遗传密码，其功能是为蛋白质的合成提供模板 (template)。
- mRNA分子中每三个相邻的核苷酸组成一组，在蛋白质翻译合成时代表一个特定的氨基酸，这种核苷酸三联体称为遗传密码 (codon)。

一、mRNA是蛋白质合成的模板 mRNA is a Template for Protein Synthesis

- mRNA可形成局部双螺旋结构的二级结构。
- mRNA在真核生物中的初级产物称为hnRNA，经剪接过程转变为成熟的mRNA。



二、tRNA是蛋白质合成的氨基酸载体 tRNA is a Carrier of Amino Acids for Protein Synthesis

- tRNA是分子最小，但含有稀有碱基最多的RNA，其稀有碱基的含量可多达20%。
- tRNA是保守性最强的RNA。
- tRNA是单链核酸，但其分子中的某些局部也可形成双螺旋结构。

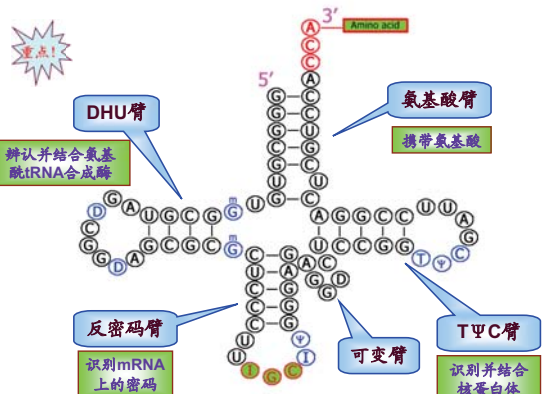
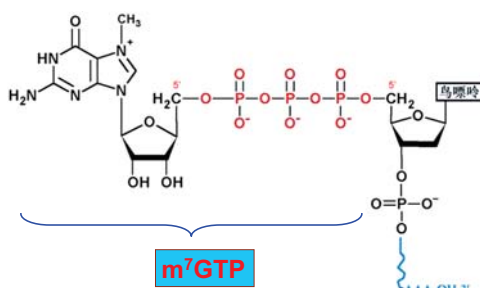
(一) tRNA的二级结构

- tRNA的二级结构由于局部双螺旋的形成而呈现“三叶草”形，故称为“三叶草”结构。

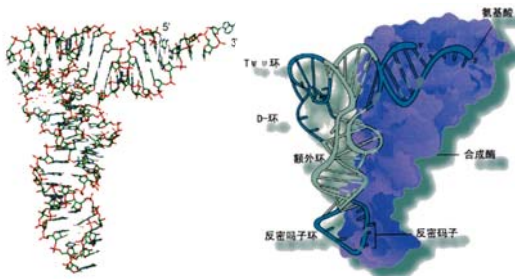


- 大多数真核成熟的mRNA分子具有典型的5'-端的7-甲基鸟苷三磷酸 (m⁷GTP) 帽子结构和3'-端的多聚腺苷酸 (polyA) 尾巴结构。

真核生物mRNA 5'-端帽子结构



(二) tRNA的三级结构



- snmRNA
- 核内小RNA (snRNA)
 - 核仁小RNA (snoRNA)
 - 胞质小RNA (scRNA)
 - 催化性小RNA (ribozyme)
 - 小片段干扰RNA (siRNA)

- 这些snmRNA的主要功能是参与基因表达的调控。

三、以rRNA为组分的核糖体是蛋白质合成的场所 Ribosome Containing rRNA is a Place for Protein Synthesis

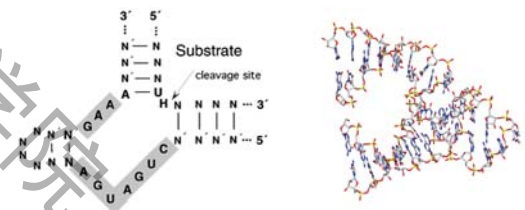
- rRNA是细胞中含量最多的RNA，占总量的80%。
- rRNA与蛋白质一起构成核糖体（核蛋白体），作为蛋白质生物合成的场所。



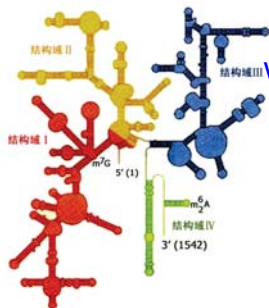
- 某些小分子RNA具有催化特定RNA降解的活性，这种具有催化作用的小RNA被称为核酶 (ribozyme)。
- 核酶通常具有特殊的分子结构，如锤头结构。

- | | | |
|------|---|------------------------|
| 原核生物 | } | 16S rRNA → 构成核蛋白体的小亚基 |
| | | 5S rRNA |
| | | 23S rRNA → 构成核蛋白体的大亚基 |
| 真核生物 | } | 18S rRNA → 构成核蛋白体的小亚基 |
| | | 5S rRNA |
| | | 5.8S rRNA → 构成核蛋白体的大亚基 |
| | | 28S rRNA |

核酶的锤头结构



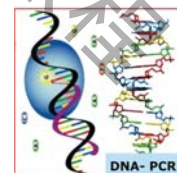
大肠杆菌16S rRNA的二级结构



www.med126.com

第四节 核酶的理化性质

Section 4 The Physical and Chemical Characters of Nucleic Acids



四、snmRNA参与基因表达调控 snmRNA Plays a Role in Regulation of Gene Expression

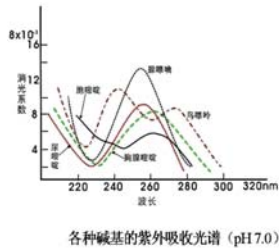
- 细胞内不同部位存在的其他种类的小分子RNA统称为非mRNA小RNA (snmRNA)。
- RNA组学主要研究细胞中snmRNA的种类、结构与功能。

需要解决的问题:

1. 核酸具有哪些理化性质?
2. 什么是核酸的变性和复性? 核酸变性后发生哪些性质的改变?
3. 什么是核酸的分子杂交? 包括哪些操作方式?

一、核酸能吸收紫外光 Nucleic Acids could Absorb Ultraviolet

- 核酸具有酸性；粘
度大；能吸收紫外
光，最大吸收峰为
260nm。
- 故常用紫外分光光
度法测定核酸的含
量。



二、DNA变性是双链解离为单链的过程 Denaturation of DNA is a Process of Double-helix Separated into Single Chains

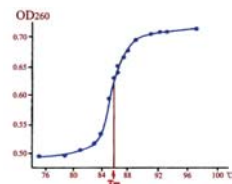
- 在理化因素作用下，DNA双螺旋的两条互补链松散而分开成为单链，从而导致DNA的理化性质及生物学性质发生改变，这种现象称为**DNA的变性 (denaturation)**。
- 引起DNA变性的因素主要有：①高温，②强酸强碱，③有机溶剂等。

DNA变性后的性质改变

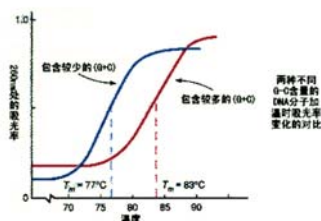
- ① **增色效应 (hyperchromic effect)**：指DNA变性后对260nm紫外光的光吸收度增加的现象；
- ② 旋光性下降；
- ③ 粘度降低；
- ④ 生物学功能丧失或改变。

DNA的变性温度

加热DNA溶液，使其对260nm紫外光的吸收度突然增加，达到其最大值一半时的温度，就是DNA的变性温度（融解温度， **T_m** ）。



- T_m 的高低与DNA分子中G+C的含量有关，G+C的含量越高，则 T_m 越高。



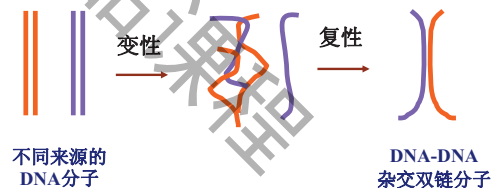
三、DNA的复性与分子杂交 Renaturation of DNA and Molecular Hybridization

- 将热变性后的DNA溶液缓慢冷却，在低于变性温度约25~30°C的条件下保温一段时间（退火，**annealing**），则变性的两条单链DNA可以重新互补而形成原来的双螺旋结构并恢复原有的性质。
- 将变性DNA经退火处理，使其重新形成双螺旋结构的过程，称为**DNA的复性**。

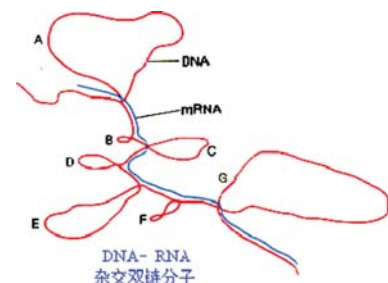
- 两条来源不同的单链核酸（DNA或RNA），只要它们有大致相同的互补碱基顺序，经退火处理即可复性，形成新的杂种双螺旋，这一现象称为**核酸的分子杂交 (hybridization)**。

- 核酸杂交可以是DNA-DNA，也可以是DNA-RNA杂交。
- 不同来源的，具有大致相同互补碱基顺序的核酸片段称为**同源顺序 (homologous sequence)**。

DNA-DNA杂交示意图



DNA-RNA杂交示意图



- 利用核酸的分子杂交，可以确定或寻找不同物种中具有同源顺序的DNA或RNA片段。
- 常用的核酸分子杂交技术有：**原位杂交**、**斑点杂交**、**Southern杂交**及**Northern杂交**等。

- 在核酸杂交分析过程中，常将已知顺序的核酸片段用放射性同位素或生物素进行标记。
- 带有一定标记的已知顺序的核酸片段称为**探针 (probe)**。

第五节 核酸酶

Section 5 Nuclease

- 凡是能水解核酸的酶都称为**核酸酶(nuclease)**。
- 凡能从多核苷酸链的末端开始水解核酸的酶称为**核酸外切酶**。
- 凡能从多核苷酸链的中间开始水解核酸的酶称为**核酸内切酶**。



- 能识别特定的核苷酸顺序，并从特定位点水解核酸的内切酶称为**限制性核酸内切酶 (限制酶, restriction enzyme)**。

