



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材 • 供药学类专业用

药学分分子生物学 第3版

主编 史济平



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材
供药学类专业用

药分子生物学

第 3 版

主 编 史济平

编 者 (以姓氏笔画为序)

史济平 (复旦大学药学院)

宋大新 (复旦大学生命科学院)

杨渝珍 (华中科技大学同济医学院)

张景海 (沈阳药科大学)

陈建华 (中国药科大学)

崔景荣 (北京大学药学院)

楼 滨 (复旦大学药学院)

秘 书 董继斌 (复旦大学药学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药学生物学/史济平主编. —3 版. —北京:人民卫生出版社,2007. 7

ISBN 978-7-117-08925-8

I. 药… II. 史… III. 药理学-分子生物学-高等学校-教材 IV. R915

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 100835 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

药学生物学

第 3 版

主 编: 史济平

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: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26.5

字 数: 603 千字

版 次: 2000 年 11 月第 1 版 2007 年 7 月第 3 版第 9 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08925-8/R·8926

定 价: 37.00 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)

前 言

《药学生物学》(第3版)已列入普通高等教育“十一五”国家级规划教材。按照2006年6月在南京召开的全国高等学校药学专业第六轮规划教材主编人会议精神,围绕21世纪药学教学模式转化为药学、化学、生物学需要,本教材重点阐述药学生物学基础理论、基本知识和基本技能。以药学生物学理论、技术与药学教育和研究相结合为出发点,适量补充遗传学、细胞生物学基本理论,强调微生物学、生物化学、遗传学、药学等学科的相互渗透,反映药学生物学新理论、新技术以及其在药学研究中的地位和作用。

由于人类基因组学研究进展迅猛,推动药物基因组学进入到药物蛋白质组学层面,深化了药物作用机制的研究,促进新药筛选和新药治疗靶标的发现,所以从事教学和科研的第一线老师在编写教材过程中,以国内外相关文献为对照,注重了药学生物学核心内容知识渐进性,完善了基因和基因组概念,引入了非基因组序列(编码蛋白质和RNA以外)新的概念和作用方式,突出了基因芯片、基因组学、蛋白质组学研究进展,强化了代谢调控和基因表达理论以及增加了基因工程载体研究和基因敲除等内容在制药工业中的应用。书末附有药学生物学等相关专业名词英语注释。本书为全国高等医药院校药学类专业学生教学用书,也可供相关学科研究生和工作人员等作为参考书。授课时可根据对象、学时、选择重点讲授。

在教材编写过程中,上海复旦大学药学院领导和人民卫生出版社的编辑们给予大力支持,在此一并致以衷心感谢。

鉴于分子生物学发展十分迅速,囿于我们的知识面和学术水平有限,疏漏和错误等不足之处在所难免,敬请老师、同行和学生批评指正,不胜感激。

主编 史济平

2007年3月

目 录

绪论	1
一、分子生物学与药学分子生物学	1
二、分子生物学发展的回顾	2
三、分子生物学和现代医药科学	3
第一章 核酸的分子结构、性质和功能	5
第一节 DNA 的结构与功能	6
一、DNA 的一级结构与种属的差异	6
二、DNA 的二级结构——双螺旋模型	7
三、DNA 的三级结构	9
四、三链 DNA	9
第二节 RNA 的结构与功能	10
一、mRNA、tRNA、rRNA	10
二、其他小分子 RNA	14
第三节 核酸的分子杂交	15
一、核酸分子杂交的基本原理	15
二、核酸探针及标记	16
三、核酸分子杂交的应用	16
第四节 反义核酸及药物	18
一、反义核酸概述	18
二、反义技术与药物	18
第五节 RNAi	20
一、RNAi 的发现及作用方式	20
二、RNAi 的应用	20
第六节 病毒核酸	21
一、病毒的基本概念	21
二、病毒核酸的一般特征	21
三、DNA 病毒的核酸结构	22
四、RNA 病毒的核酸结构	23
第二章 染色质、染色体、基因和基因组	25
第一节 染色质和染色体	25
一、染色质和染色体的形态	25

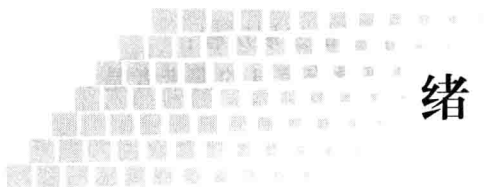
二、染色质和染色体的化学成分及组成	30
三、染色质和染色体的功能	32
第二节 基因	39
一、基因生物学定义	39
二、基因的分子生物学定义	42
三、原核生物基因特征	43
四、真核生物基因特征	44
五、细胞器基因	49
六、亚细胞结构基因特征	50
七、原核和真核细胞中基因和顺反子的关系	51
八、癌基因与抑癌基因	52
第三节 基因组	53
一、基因组定义	53
二、基因组的结构特点	54
三、基因组的染色体倍数性和数目	56
四、遗传图谱、物理图谱、基因图谱	56
五、人类基因组	59
第三章 可移动的遗传因子(转座子)和染色体外的遗传因子	68
第一节 转座子	68
一、转座子分类和结构特征	69
二、转座子机制	71
三、转座效应——引起 DNA 重排	77
四、逆转录病毒和逆转录转座子	79
第二节 质粒	82
一、质粒遗传学类型	82
二、质粒 DNA 特性	83
三、特殊细菌质粒	86
四、真核生物中的质粒	87
第三节 遗传重组	88
一、同源重组	89
二、位点特异性重组	96
三、等位基因间重组	101
第四章 DNA 的复制、突变、损伤和修复	103
第一节 DNA 的复制	103
一、DNA 复制的一般特征	103
二、原核生物的 DNA 复制	110
三、真核生物 DNA 复制	113

四、线粒体 DNA 复制	118
五、噬菌体和病毒 DNA 的复制	121
第二节 基因突变	133
一、突变概念和类型	133
二、突变原因	135
三、突变体的分离与分析	142
四、突变与人类疾病	143
五、基因突变在药物评价中的应用	145
第三节 DNA 的修复系统	145
一、复制修复	145
二、损伤修复	148
三、复制后修复	151
四、限制与修饰	153
五、DNA 损伤修复系统与药物	153
第五章 转录、转录后加工	155
第一节 转录的基本原理	155
一、基本概念	155
二、转录与复制的异同	155
第二节 与转录起始和终止有关的 DNA 结构	156
一、原核生物启动子和终止子	156
二、真核生物启动子	161
三、原核生物和真核生物转录启动子的结构异同	163
第三节 原核生物和真核生物转录及抑制剂	164
一、原核生物转录的起始	164
二、原核生物转录的延长	165
三、原核生物转录的终止和新合成 RNA 链的释放	166
四、真核生物的转录	166
五、RNA 生物合成抑制剂	167
第四节 转录后加工及其机制	169
一、mRNA 前体的加工	169
二、rRNA 前体的加工	171
三、tRNA 前体的加工	172
四、RNA 的剪接	173
五、RNA 催化活性	178
六、RNA 编辑	179
第六章 蛋白质生物合成——翻译及翻译后过程	182
第一节 遗传密码	182

一、遗传密码及密码的破译	182
二、遗传密码的性质	185
三、阅读框架	187
第二节 蛋白质的生物合成	188
一、生物合成的模板——mRNA	188
二、蛋白质生物合成的场所——核蛋白体	189
三、蛋白质生物合成的机制	193
四、蛋白质生物合成的调节	202
第三节 蛋白质合成后的折叠与修饰加工	208
一、蛋白质合成后的正确折叠是其行使功能的基础	209
二、细胞内蛋白质正确折叠的质量保障机制	209
三、蛋白质翻译后的加工修饰的方式及对功能蛋白的重要性	210
第四节 蛋白质转运	219
一、新合成的蛋白质分选和运输的一般细胞学过程	219
二、蛋白质跨膜转运的相关理论	221
三、原核和真核生物的蛋白质跨膜运输	226
第五节 功能蛋白质研究进展	230
一、蛋白质的功能域及其模拟肽	230
二、蛋白质组学和药物蛋白质组学	233
 第七章 基因表达的调控	237
第一节 概述	237
一、基因表达调控的元件和作用方式	237
二、原核生物与真核生物的基因调控策略	238
第二节 原核生物的基因表达调控	240
一、乳糖操纵子	241
二、色氨酸操纵子	243
三、转录水平调控	245
四、翻译水平调控	253
五、链霉菌的基因表达调控系统	263
第三节 真核生物的基因表达调控	267
一、染色体重排的调控	268
二、染色质水平调控	271
三、DNA 水平的调控	274
四、转录水平调控	277
五、转录起始与加工调节	285
六、翻译水平调控	286
七、基因的协调表达	291
八、RNA 对基因表达的调控	299

第八章 基因工程及其在医药工业的应用	304
第一节 基因工程的诞生、原理、技术路线和发展	304
一、基因工程基本原理	306
二、基因工程的技术路线及应用	306
第二节 基因工程相关的酶学	307
一、核酸限制性内切酶与 DNA 分子体外切割	308
二、DNA 连接酶	312
三、聚合酶	312
四、DNA 和 RNA 的修饰酶	314
五、核酸酶	315
第三节 基因工程的载体	315
一、大肠杆菌载体	316
二、链霉菌高拷贝质粒 pIJ101 载体	322
三、 λ 噬菌体载体	323
四、粘尾质粒	325
五、M13 噬菌体	325
六、真核细胞载体	327
第四节 目的基因制备和常用分离方法	330
一、已知基因的获得	330
二、未知基因获得	335
第五节 载体 DNA 与目的基因的连接	339
第六节 重组分子引入受体细胞	345
一、重组 DNA 导入大肠杆菌	347
二、抗生素生物合成基因引入链霉菌载体宿主系统	347
三、酵母菌转化	349
四、重组 DNA 导入哺乳动物细胞	350
第七节 重组体的鉴定和分析	351
一、生物学方法	351
二、核酸分子杂交法	352
三、免疫分析筛选	353
四、PCR 法	353
五、限制性内切酶图谱的鉴定	353
六、双脱氧终止法测序 (Sanger 法)	353
第八节 克隆基因在大肠杆菌中表达系统策略	355
一、真核基因在原核细胞中表达的特点	355
二、外源基因在大肠杆菌表达系统中影响因素及研究进展	355
三、真核基因在大肠杆菌中的表达	360
四、表达蛋白提取纯化和鉴定	362
第九节 克隆目的基因在酵母中表达	364

一、常用宿主	365
二、酵母表达载体特点	365
三、在酵母中高效表达外源基因的策略	365
四、酵母表达系统应用	366
第十节 重组原核微生物生产药物	366
一、生产小分子药物	366
二、生产蛋白类药物	369
三、基因工程疫苗	372
 第九章 基因敲除与药学	375
第一节 基因敲除的原理	375
一、基因敲除与转基因技术的概念	375
二、基因敲除的产生背景	375
三、基因敲除的原理	376
第二节 基因敲除的策略	376
一、基因敲除载体构建	376
二、基因敲除载体导入 ES 细胞	379
三、筛选与鉴定	380
四、基因敲除动物产生	383
第三节 基因敲除进展与应用	384
一、条件性基因敲除	385
二、体细胞基因敲除	388
三、基因诱捕	388
四、应用	389
 参考文献	392
中英文对照索引	394



绪 论

一、分子生物学与药学分子生物学

生物学经历一个漫长的研究过程。由于生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学、细胞生物学、有机化学、物理化学的相互渗透、相互促进,从而使生物学研究进入细胞的水平。直到 20 世纪中叶,生物学引入了生物大分子为研究目标以后,开创了独立生物学科——分子生物学。

分子生物学(molecular biology)是在分子水平研究生命现象的科学,是现代生命科学的“共同语言”。它的核心内容是通过生物的物质基础——核酸、蛋白质、酶等生物大分子的结构、功能及其相互作用等的研究来阐明生命分子基础,从而探索生命的奥秘。

1953 年, Watson 和 Crick 共同提出脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构模型,为解开遗传信息复制和转录的秘密奠定了基础,紧接着 Crick 提出中心法则,明确了遗传信息传递的规律。从此以后,核酸分子生物学迅速发展,分子生物学成为生命科学中的领先学科,促进了现代生命科学的内涵和外延不断扩展,并向各个领域延伸。

药学研究对象是应用于人类疾病的诊断、预防和治疗的药物。由于分子生物学的新理论、新技术渗入药学研究领域,从而使药物学研究以化学、药学的培养模式转化为以生命科学、药学和化学相结合的新药模式。因此,药学分子生物学(pharmaceutical molecular biology)的概念也就应运而生。

从广义来讲,蛋白质(酶)和核酸等生物大分子结构和功能、运动、代谢、作用机制及规律的研究内容都属于分子生物学的范畴。然而人们常常采用狭义的概念,即将分子生物学研究范畴侧重于核酸(基因)的分子生物学。从基因展开,围绕 DNA 复制、转录、表达和调控等方面给予论述,当然对其中所涉及相关过程的酶和蛋白也加以讨论。近几年关于重要调控过程中相关的蛋白质和非编码的核糖核酸(noncoding RNA, ncRNA)结构与功能的分子生物学研究较多,所以本教材仍以脱氧核糖核苷酸为主线,从分子生物学的基本原理、机制加以展开,并简单介绍包括小干扰 RNA 和微小 RNA 在内的小分子 RNA 对细胞生长发育、凋亡的调节以及核酶的作用,最后将基因工程及其在医药工业中的应用(基因敲除与转基因生物技术)做较为详细的应用性介绍,供学生们学习。

二、分子生物学发展的回顾

自从分子生物学诞生到今天,追溯过去 50 多个春秋,这个领域发展突飞猛进,始终领导着生命科学的最新潮流。重大事件构成了分子生物学的发展历程:

1944 年,Avery 等人在肺炎链球菌转化实验中,发现遗传信息的携带者是 DNA 而不是蛋白质。

1953 年,Watson 和 Crick 阐明 DNA 双螺旋结构。

1954 年,Crick 提出遗传信息传递规律中心法则。

1958 年,Meselson 和 Stahl 提出了 DNA 半保留复制模型。

1967 年,发现了可将 DNA 连接起来的 DNA 连接酶。

1970 年,Smith 分离到第一种限制性核酸内切酶,它在特定位置切断 DNA 分子。

1973 年,Boyer 和 Cohen 建立了 DNA 重组技术。

1982 年,第一个由基因工程菌生产药物——胰岛素在美国和英国获准使用。

1988 年,PCR 方法问世;Watson 出任“人类基因组计划”首席科学家,协调举世瞩目的人类基因组测序工作的进行。

1990 年,生命科学的登月计划——国际人类基因组计划启动。借助先进的 DNA 测序技术及相关基因分析,探明了人类基因组(genome)全部核苷酸的顺序。

1995 年 9 月,英国“自然”杂志发表了人类全基因组物理图,以及 3 号、16 号和 22 号人染色体的高密度物理图谱。

1996 年,完成了酵母基因组 DNA(125×10^5 bp)的全序列测定工作。

1997 年,英国爱丁堡罗斯林研究所培养出第一只克隆羊多莉。

1999 年,中国正式加入“人类基因组计划”(human genome project,HGP)。负责测定人类基因组序列的 1%。

2000 年 6 月 26 日,中、日、德、英、美、法公布人类基因工作框架。

2001 年 2 月,参加国际人类基因组计划科学家、美国 Celera Genomics 公司、美国“科学”杂志和英国“自然”杂志联合宣布绘制了更加准确的人类基因组图谱。人类基因组草图将蛋白质组学的研究提上议事日程。

2003 年,美国“科学”杂志连续三年将 RNA 组学研究成果(包括 RNA 干扰以及 siRNA 和 miRNA 在内的小分子调控 RNA)评为当年突破性的重大科研成果。

2003 年 4 月 14 日,人类基因组序列图绘制成功,人类基因组计划的目标全部实现。

由于人类遗传密码基因组(genomics)全部碱基对解读完成,HGP 计划重心转向后基因组学(postgenomics)。“基因组学”主要解决人类基因组的“结构”。后基因组学,包括环境基因组学(environmental genomics)、肿瘤基因组学(cancer genomics)和药物基因组学(pharmacogenomics),研究内容是基因的识别、鉴定以及基因功能信息提取鉴定。由此可见,是由结构基因组学研究演变为功能基因组学研究。

纵观分子生物学发展提示,人类基因组序列图完成帮助人类进行了自我认识。21 世纪将是生命科学、环境科学和信息科学全面取得成就的世纪。分子生物学和人类基因组学的深入研究将为寻找不同人群之间基因差异,破译不同基因功能奠定基础,为彻

底解码生命本质做出崭新的贡献。

三、分子生物学和现代医药科学

医药科学事业的发展和生物学的发展是相互依赖与相互丰富的。分子生物学在医学和药学各个领域中的渗透使医药科学进入分子水平。分子生物学的发展和人类基因组学的研究成果——破解基因功能将解决大量医药科学的重大前沿课题,包括基因结构与功能关系、疾病发生机制、生育控制、肿瘤防治、脏器移植、新药开发等。只有从分子水平深入研究,才能揭开生命的奥秘,为医学理论、临床实践、新药研究和生产等开拓灿烂的前景。

(一) 分子生物学发病机制和药学研究中的应用

1. 遗传性高血脂症可诱发冠状动脉粥样硬化 现通过基因分析定位明确患者具有编码胆甾烯脂转移蛋白(CETP)两等位基因,发现其中一个影响动脉硬化,它对高密度脂蛋白(HDL)胆固醇代谢起关键作用,普伐他丁降低胆甾烯脂转移蛋白水平,可以治疗冠状动脉粥样硬化。通过发病机制基因型预测证实了只对遗传水平的高 CETP 有效,说明基因型和疾病过程具有相关性,与药物动力学和药效学无关。

2. 对某些病毒致病作用的研究 通过乙肝病毒(HBV) DNA 资料发现,肝癌细胞 DNA 整合有 HBV-DNA,认为乙肝与肝癌的发生有密切的关系。

3. 认识了某些遗传疾病的发病机制 根据人类基因组计划的作图测序,利用遗传图、物理图、转录图(人类基因图的锥形)、序列图寻找遗传性疾病基因,如 Down 综合征是由于基因突变所致,并确证突变位置不同,临床表现也有差异。

(二) 分子生物学技术在疾病诊断中的应用

DNA 基因芯片(DNA-Chip)是最重要的一种生物芯片(Bio-chip)。它将在 DNA 诊断及核酸测序技术等方面应用。基因芯片有可能成为现代医学科学及医学诊断学发展强有力的工具,促进医学从第二阶段医学“系统、血管、组织和细胞层次”转换为“DNA、RNA、蛋白质及其相互作用层次”的第三阶段医学,并使其快速应用临床。文献报道通过“DNA 芯片”检测确证遗传性乳腺和卵巢癌是由于 BRCA1 第 11 外显子突变所致。此外,p53 抑癌基因突变检测芯片也在商品化。

(三) 分子生物学在疾病治疗中的应用

基因治疗是将基因加以修饰,转移至某个体细胞内,以达到治疗的目的。早期用于单基因遗传病,现在已扩展到肿瘤、心血管疾病、自身免疫病及病毒感染等危害较大而且不能有效治疗的疾病。科学家设计了恶性肿瘤基因特异治疗也取得一定成果,基因治疗途径很多,如导入抑癌基因的基因治疗,抑癌基因的两个等位基因中只要有一个有功能就可以抑制正常细胞癌变,但实际上癌症患者常常是抑癌基因的两个等位基因都缺失或突变。如将 p53 基因导入结肠癌细胞,肿瘤细胞将会失去活性。

(四) 分子生物学在医药工业中的应用

1. DNA 重组技术与新药研究

(1) 重组微生物是利用重组技术和组合生物技术生产有用小分子代谢产物(如维生素类、氨基酸、染料、抗生素以及生物多聚体的前体等)的反应器。

(2) 研制亚单位或合成肽疫苗。

- (3) 应用基因工程技术生产细胞因子、激素及血液因子等。
- (4) 利用转基因动物或转基因植物生产药用蛋白。
- (5) 开发第二代生物技术药品,如糖(糖肽+有机小分子化合物),核酸(反义核苷酸和肽核酸)和脂类(脂蛋白酶基因 LPL 基因)等药物。

2. 药物基因组学、药物蛋白质组学与现代药物研究

(1) 药物基因组学研究提示药物疗效与患者基因相关,即与基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)有关,所以药物生产必须考虑药物投放地区人群中相关等位基因的频率,这样医疗处方也趋向个体化,如非典型抗精神活性药氯氮平就是个体差异较大的药物。

(2) 药物基因组学指导了药物设计、新药寻找,发展了生物制药工业。此外参与药物作用的靶基因,成为现代药学研究新方向。因为具有药用前景基因和可作为药物作用的靶基因增加,将为每年增加新治疗药物而进入市场,加之生物芯片和纳米技术更简化筛选方法,所以进一步促进医药发展。

(3) 药物蛋白质组学(Pharmacoproteomics)是基因、蛋白质、疾病三者相连的桥梁科学。一个基因可以对应产生一个以上蛋白质,这样人类有3万左右基因,而蛋白质要有几十万或甚至更多,由此可见药物蛋白质组学将更复杂,但是它是立足于一条代谢途径上所有蛋白质的研究,而比药物基因组学研究更易卓见成效。

20世纪化学与药理学结合,在医药工业沃土中结出了丰硕的成果。在21世纪,由于分子生物学新理论、新技术应用和人类基因组研究成就,则生命科学和化学、药学更加有机、紧密结合,将使沃土中的成果更加绚丽多彩。

(史济平)

第一章 核酸的分子结构、性质和功能

早在 1868 年,瑞士人 F. Miescher 从外科绷带上脓细胞的细胞核中分离出一种含磷量非常高的有机化合物,而且具有很强的酸性,当时称之为核素(nuclein)。核素实际上就是今天所说的脱氧核糖核酸与相应的蛋白质所构成的染色质。随后在细胞中又分离出另外一类与核素(脱氧核糖核酸)的理化性质、组成、结构相像的有机化合物,即核糖核酸。由于历史原因,且最早是由细胞核分离得来,人们将上述两类有机化合物统称为核酸(nucleic acid)。依据其化学组成,核酸分为脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)两大类型。

早在 1883~1889 年间,Weismann 的种质学说就预言道:“遗传物质是具有特定分子结构的化合物”。在证实 DNA 和 RNA 是遗传物质之前很长的时间里,人们认识到,遗传物质这种特殊的分子必须具备以下基本特点:

- (1) 必须稳定地含有有机体细胞结构、功能、发育和繁殖的各种信息;
- (2) 必须能精确地复制,这样后代细胞才能具有和亲代细胞相同的信息;
- (3) 必须能够变异,如果没有变异,生物就不能改变而适应环境,进化也不会发生。

从 19 世纪中期到 20 世纪初,科学家们大多认为遗传物质是蛋白质。1928 年英国 Frederick Griffith 的转化(transformation)实验首先发现了 DNA 是遗传物质。1943 年 Oswald Avery 等人在 Griffith 转化实验工作的基础上,经过了十年的努力,终于完成了令人信服的体外转化实验,弄清了遗传因子的化学本质是 DNA,而不是蛋白质或其他的大分子。1952 年 Hershey-Chase 的噬菌体转导(transduction)实验进一步证实了 DNA 是遗传物质的结论。DNA 作为遗传物质真正被人们所接受是在 1953 年 Watson 和 Crick 提出 DNA 右手双螺旋结构模型。大部分生物的遗传物质是 DNA,但也有某些病毒,其遗传物质是 RNA。1956 年 A. Gierer 和 G. Schraman 发现从烟草花叶病毒分离的 RNA 也能感染植物,产生典型的烟草花叶病毒所致的病斑,如用 RNA 酶处理,则 RNA 就失去感染的能力,而分离的蛋白部分没有这种感染力,这个实验的结果证明烟草花叶病毒的遗传物质是 RNA,而不是蛋白质。

任何生命有机体均无一例外地含有核酸,从生命有机体进化角度来看,从细菌到动植物都含有 DNA 和 RNA, DNA 主要分布于细胞核内(或类核区),线粒体、叶绿体等亚细胞单位中也含有 DNA, RNA 主要分布于细胞浆中。就病毒而言,有的只含有 DNA,或只含有 RNA,为此将病毒分为 DNA 病毒和 RNA 病毒两大类。

第一节 DNA 的结构与功能

生物大分子的结构概念与一般化学结构的概念不同,生物大分子的结构概念是在一般化学结构概念的基础上,对生物大分子从整体的宏观逐步深入到微观。核酸的结构概念非常类同蛋白质的结构概念,目前一般划分为一级、二级、三级和四级结构四个阶段。

一、DNA 的一级结构与种属的差异

DNA 的一级结构是指构成 DNA 的基本组成单位——四种脱氧核苷酸,通过 3', 5'-磷酸二酯键彼此间连接起来的线型多聚体,以及其组成单位的数量和排列顺序,即由四种脱氧核苷酸——脱氧腺苷酸、脱氧鸟苷酸、脱氧胸腺苷酸、脱氧胞苷酸,经 3', 5'-磷酸二酯键连接成一定长度的多聚体(脱氧核苷酸的数量),以及这些脱氧核苷酸的排列顺序。虽然 DNA 只有四种脱氧核苷酸组成,但是,由于这四种脱氧核苷酸可以有任何的随机排列顺序,因而也就构成了 DNA 分子结构的多样性。例如,由 1 000 个脱氧核苷酸所组成的 DNA 分子,它就可以有 4^{1000} 个排列组合,也就是说可以组成 4^{1000} 种结构不同的 DNA 分子。

DNA 一级结构的书写有线条式缩写和文字式缩写。如图 1-1 所示,从同一个磷酸基的 3'-酯键到 5'-酯键的方向定为核酸链的正方向。在大多数 DNA 分子长链的两端,总是有一个戊糖的 5'位带有磷酸基,而另一端戊糖的 3'位是自由的羟基,前者称 5'端,后者称 3'端。DNA 链的书写方向就是从 5'端到 3'端。在习惯写法中,如 pACTG……,左边总是 5'端,右边是 3'端。3'端的自由羟基一般省略不写,但有其他基团,应标明清楚。而 5'端的磷酸基(p),有时也可以不写。

DNA 一级结构的不同是物种间差异的根本原因,因为生物的结构和功能越复杂,所需的基因数量就越多,基因是由肽链或者 DNA 的编码区以及调控该编码区转录的调控区所组成的一段特定 DNA 序列。基因数量相近的物种间差异,也是物种 DNA 一级结构不同的结果。基因的结构特征是由该段 DNA 分子中脱氧核苷酸的数量和排列顺序——DNA 一级结构所决定,也就是说不同的基因,不仅仅是其脱氧核苷酸的组成数量不同(长短不同),而且最关键的是其排列顺序不同。

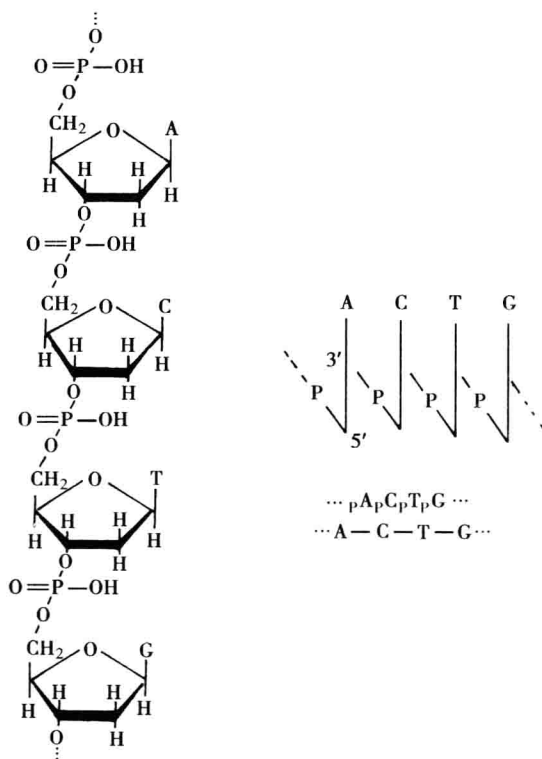


图 1-1 核酸的一级结构缩写

A 为腺嘌呤;G 为鸟嘌呤;T 为胸腺嘧啶;C 为胞嘧啶

除了少数的 RNA 病毒外, DNA 几乎是所有生物遗传信息的携带者。DNA 分子携带着两类不同的遗传信息:一类是基因;另一类是有关基因选择性表达的信息,即调控基因。

生物体所表现的生命行为,是其生物分子互相作用的结果,而在生命体的生物分子相互作用中,蛋白质分子起着独一无二的作用,不仅本身表现出各种各样的生理功能,而且还调节其他生命分子的生物活性。生命体中的蛋白质,归根到底是由生命体本身的 DNA 所决定,即 DNA 分子中的结构基因的碱基顺序决定着蛋白质分子的氨基酸排列顺序。正如遗传中心法则所述,生命体中的蛋白质,其氨基酸序列是由相应的 mRNA 分子中碱基序列所决定,而 mRNA 分子中的碱基序列,则是由相应的 DNA 分子中的结构基因所决定的。此外,编码功能 RNA 基因的转录产物,一方面参与蛋白质的生物合成,另一方面参与基因表达的调控。

生命体的生长、发育、繁殖等生命活动的各阶段,均需由 DNA 分子所携带的另一类遗传信息所决定,即决定基因选择性表达的信息。在原核生物中,基因占基因组的比例很大,特别是在亚细胞生命体——噬菌体中,这一比例就更高。然而,在高等哺乳动物中,基因占基因组的比例就很小,这些似乎多余的 DNA 起什么作用呢?可以肯定的一点是,基因组中大部分 DNA 序列是用来编码基因选择性表达的遗传信息,即细胞周期的不同时相中,个体发育的不同阶段中,不同器官和组织中,在不同的外界环境下,各种基因是关闭还是表达、表达量的多少都是各不相同的。用来调节基因选择性表达 DNA 序列并不是单独发挥作用,而是与基因 DNA 序列相关联,但二者还是有所差别。基因的转录和翻译,都强烈地依赖于转录酶系和一套蛋白质合成机构,而核酸序列本身的差异只是提供了这些酶和蛋白质识别的基础。对于调控 DNA 序列来说,除了上面作用之外,可能还会与其调控蛋白质相互作用主动修饰自己的双螺旋空间结构,以便更好地被调控蛋白质所识别。

除了上面所述的两种遗传信息外, DNA 还与生命的异常情况,如肿瘤发生、放射损伤、遗传性疾病等密切相关。可以说,人类几乎所有疾病,最终均与 DNA 有关。

二、DNA 的二级结构——双螺旋模型

DNA 的二级结构是指两条脱氧核苷酸链以反向平行的形式,围绕同一个中心轴盘绕所形成的双螺旋结构。DNA 二级结构模式分为两大类:一类是右手螺旋,如 A 型、B 型(图 1-2)、C 型、D 型等;另一类是左手螺旋,如 Z 型(图 1-2)。表 1-1 列举了 A 型、B 型和 Z 型-DNA 分子结构的一些主要特征。

表 1-1 A 型、B 型和 Z 型-DNA 分子结构主要特征

	螺旋类型		
	A	B	Z
外形	粗短	适中	细长
每对碱基之距离	0.23nm	0.34nm	0.38nm
螺旋直径	2.55nm	2.37nm	1.84nm
螺旋方向	右手	右手	左手
每圈螺旋碱基对数目	11	10.4	12
螺距	2.53nm	3.54nm	4.56nm
碱基对与中心轴之倾角	19°	1°	9°
大沟	狭,很深	宽,深	平坦
小沟	很宽,浅	狭,很深	很狭,深