

1.3 核酸的分子结构



核酸的研究历史和重要性

核酸种类和分布

*DNA*的一级结构

*DNA*的二级结构

*RNA*的类别

tRNA、*rRNA*、*mRNA*的空间结构

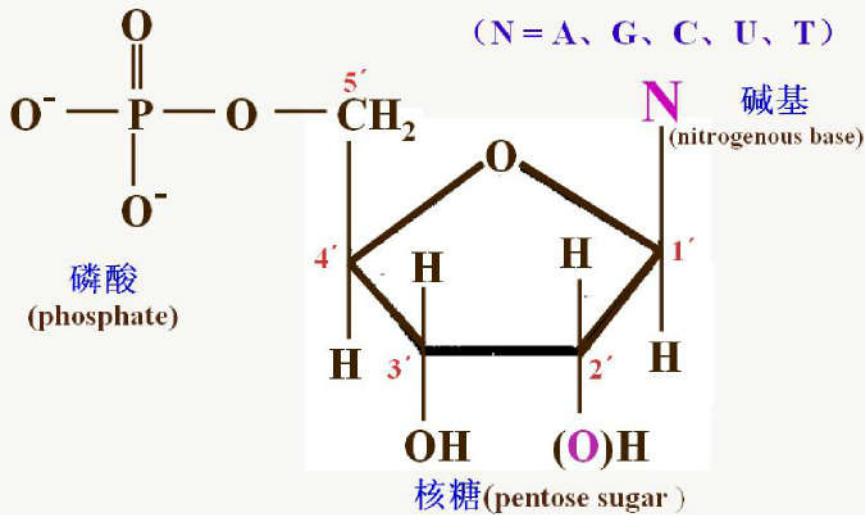


- **1869 Miescher**从脓细胞的细胞核中分离出了一种含磷酸的有机物，当时称为核素（**nuclein**），后称为核酸（**nucleic acid**）；此后几十年内，弄清了核酸的组成及在细胞中的分布。
- **1944 Avery** 等成功进行肺炎球菌转化试验；**1952年Hershey**等的实验表明³²P-DNA可进入噬菌体内，证明**DNA**是遗传物质。
- **1953 Watson**和**Crick**建立了**DNA**结构的双螺旋模型，说明了基因的结构、信息和功能三者间的关系，推动了分子生物学的迅猛发展。
- **1958 Crick**提出遗传信息传递的中心法则，
- **60年代 RNA**研究取得大发展（操纵子学说，遗传密码，逆转录酶）。
- **70年代** 建立**DNA**重组技术，改变了分子生物学的面貌，并导致生物技术的兴起。
- **80年代 RNA**研究出现第二次高潮：**ribozyme**、反义**RNA**、“**RNA**世界”假说等等。
- **90年代以后** 实施人类基因组计划（**HGP**），开辟了生命科学新纪元。
人类基因组测序完成后，生命科学进入后基因组时代：
 - 功能基因组学（**functional genomics**）
 - Hapmap**(单体型图) (基于**SNP**)
 - 蛋白质组学（**proteomics**）

脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) :

遗传信息的贮存和携带者，生物的主要遗传物质。在真核细胞中，DNA主要集中在细胞核内，线粒体和叶绿体中均有各自的DNA。原核细胞没有明显的细胞核结构，DNA存在于称为拟核 (nucleoid) 的结构区。每个原核细胞一般只有一个染色体，每个染色体含一个双链环状DNA。

5'-磷酸核苷酸的基本结构

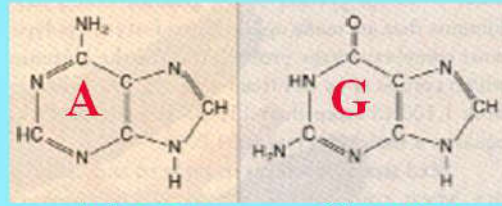
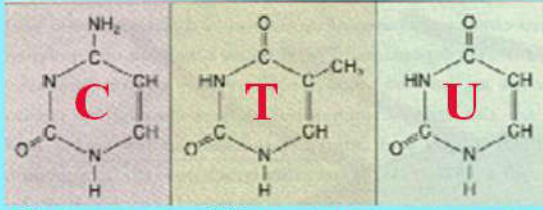


碱基(base)、核苷(nucleoside)、核苷酸(nucleotide)的概念和关系



Pyrimidine

Purine



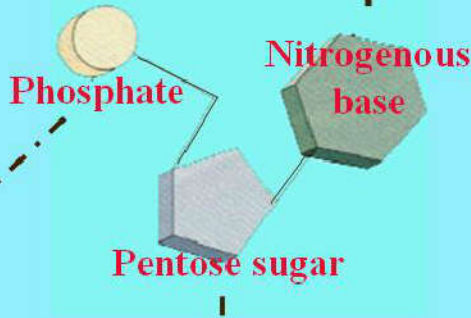
Cytosine

Thymine

Uracil

Adenine

Guanine



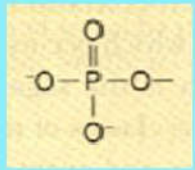
核苷酸

核苷

磷酸

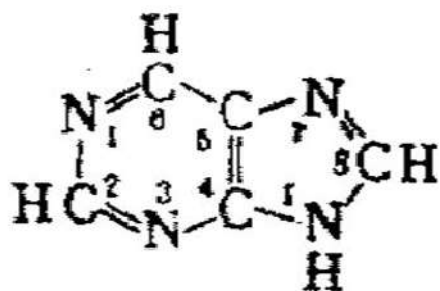
戊糖

碱基



登高必自卑，行远必自迩

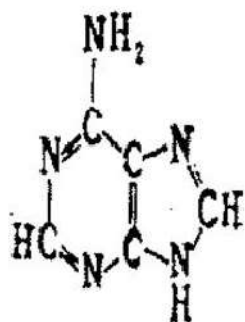
基本碱基结构和命名



嘌呤 (purine)

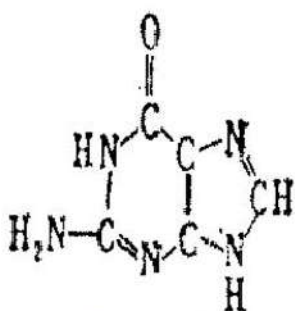


嘧啶 (pyrimidine)



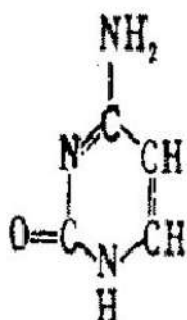
Adenine

(A)



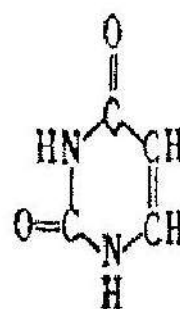
Guanine

(G)



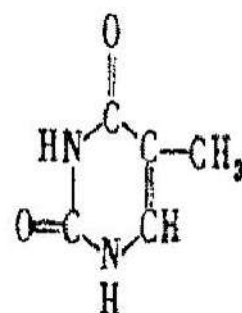
Cytosine

(C)



Uracil

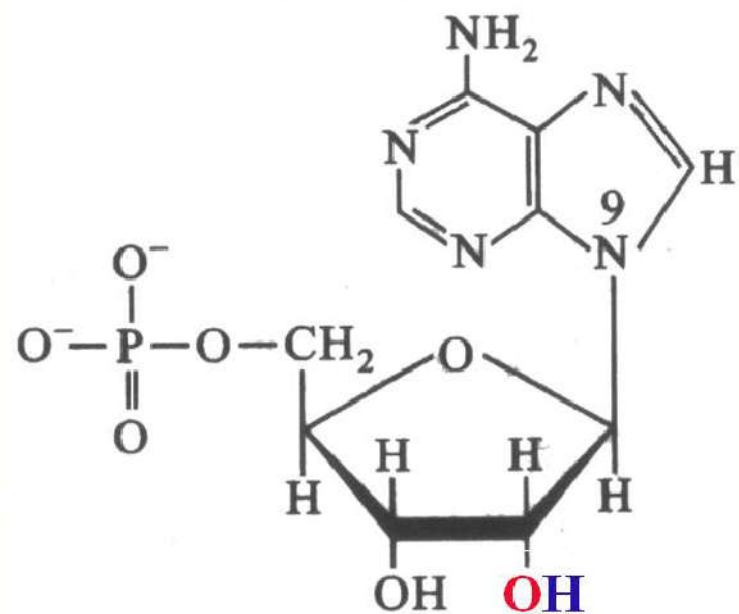
(U)



Thymine

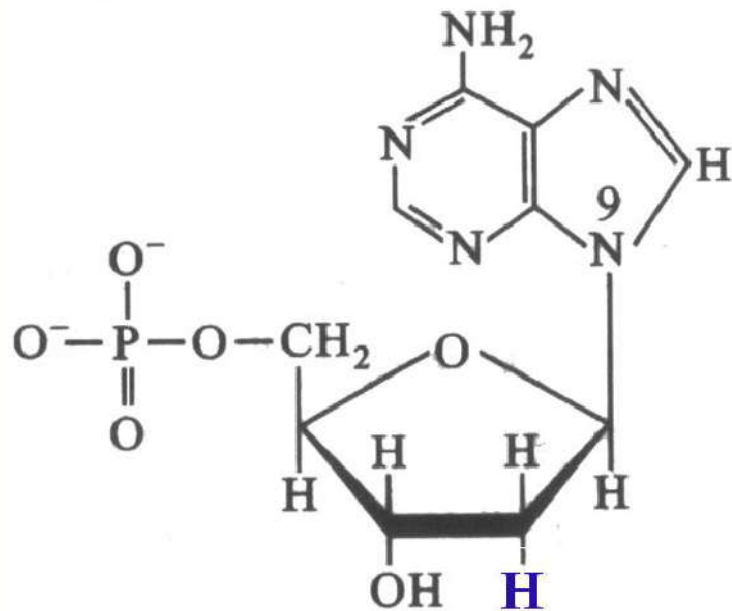
(T)

常见（脱氧）核苷酸的结构和命名



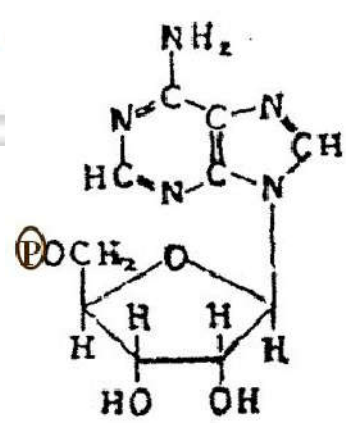
腺嘌呤核苷酸（AMP）
Adenosine monophosphate

鸟嘌呤核苷酸（GMP）
胞嘧啶核苷酸（CMP）
尿嘧啶核苷酸（UMP）

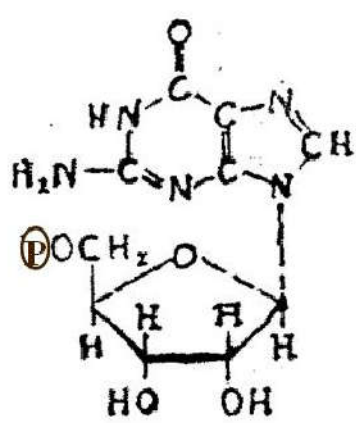


脱氧腺嘌呤核苷酸（dAMP）
Deoxyadenosine monophosphate

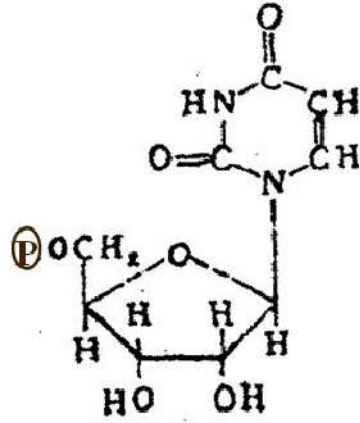
脱氧鸟嘌呤核苷酸（dGMP）
脱氧胞嘧啶核苷酸（dCMP）
脱氧胸腺嘧啶核苷酸（dTMP）



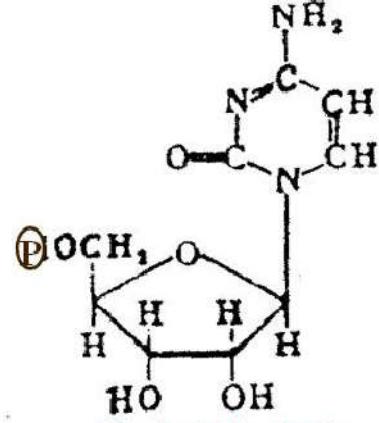
腺嘌呤核苷酸
(AMP)



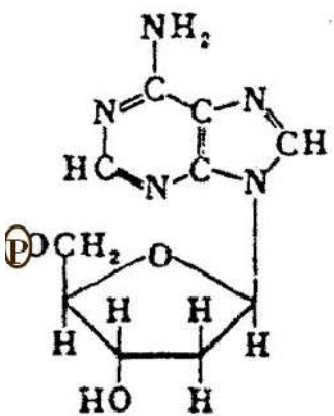
鸟嘌呤核苷酸
(GMP)



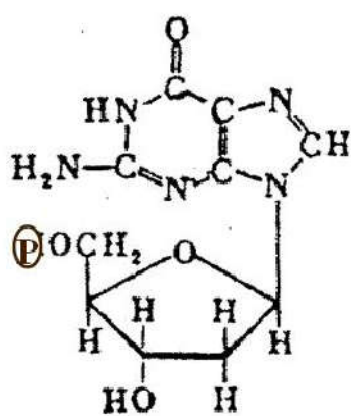
尿嘧啶核苷酸
(UMP)



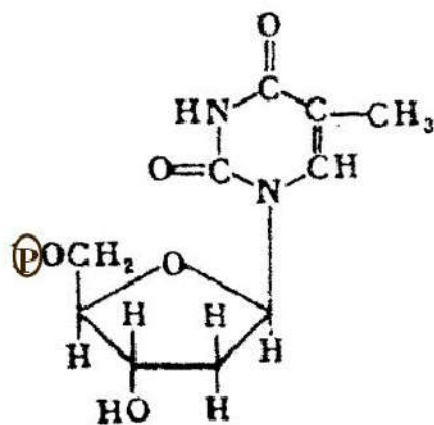
胞嘧啶核苷酸
(CMP)



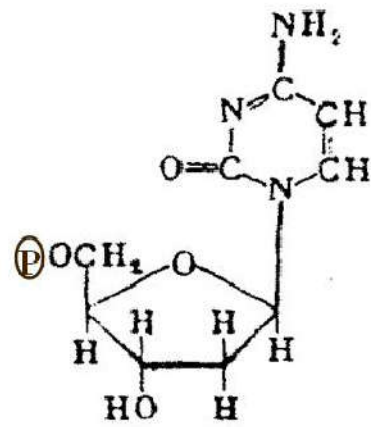
脱氧腺嘌呤核苷酸
(dAMP)



脱氧鸟嘌呤核苷酸
(dGMP)



脱氧胸腺嘧啶核苷酸
(dTMP)



脱氧胞嘧啶核苷酸
(dCMP)

- 作为核酸的单体
- 细胞中的携能物质（如**ATP**、**GTP**、**CTP**、**TTP**）
- 酶的辅助因子的结构成分（如**NAD**）(**nicotinamide adenine dinucleotide**, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)
- 细胞通讯的媒介（如**cAMP**、**cGMP**）



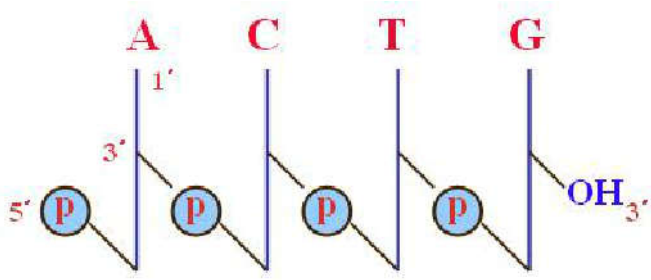
DNA 的一级结构



DNA分子中各脱氧核苷酸之间的连接方式（3'-5'磷酸二酯键）和排列顺序叫做DNA的一级结构，简称为碱基序列。一级结构的走向的规定为5' → 3'。不同的DNA分子具有不同的核苷酸排列顺序，因此携带有不同的遗传信息。

- 一级结构的表示法

结构式，线条式，字母式

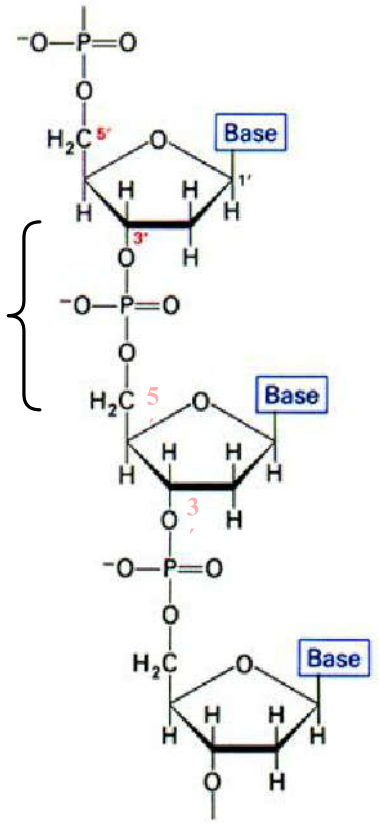


线条式

5' ACTGCATAGCTCGA 3'

字母式

3'-5'磷酸二酯键



结构式

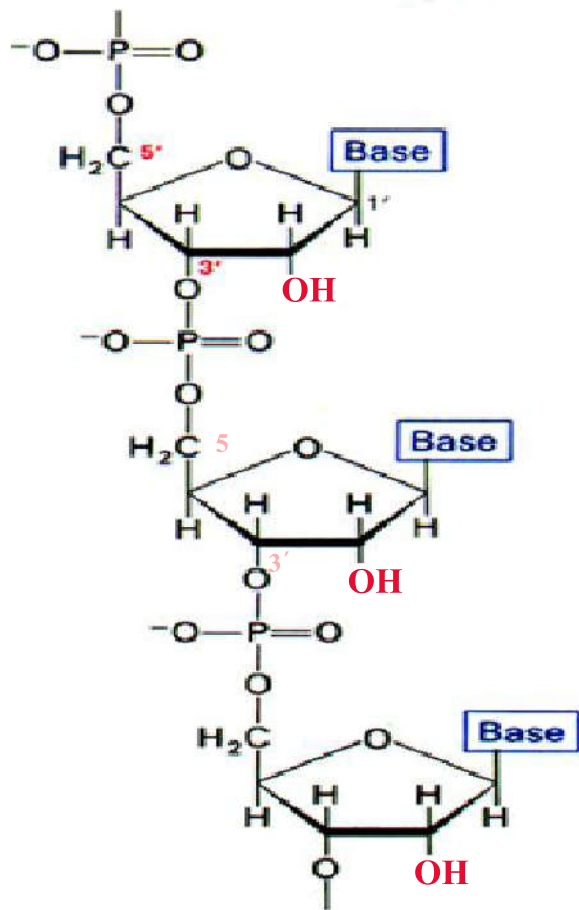


Chargaff首先注意到DNA碱基组成的某些规律性，在1950年总结出DNA碱基组成的规律：

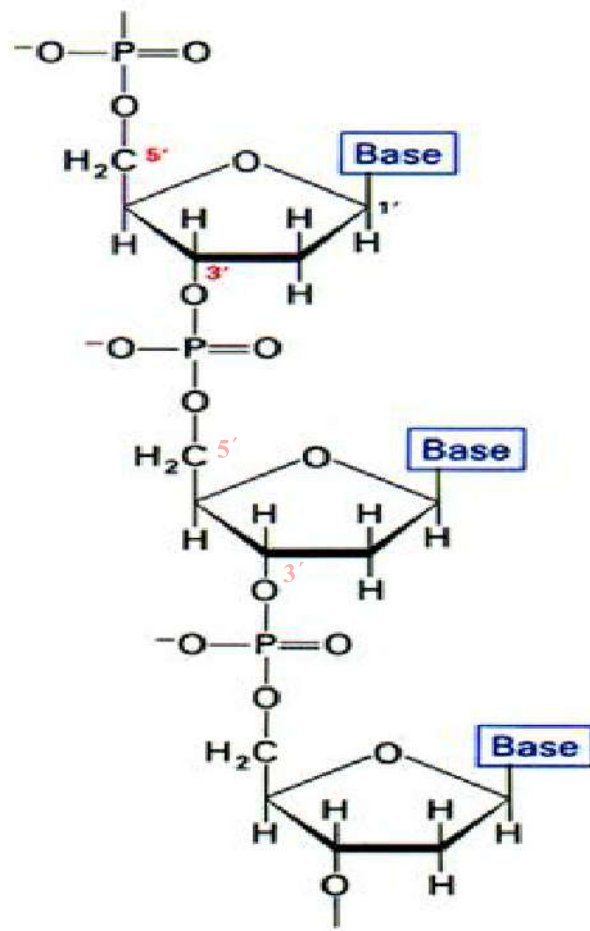
- 腺嘌呤和胸腺嘧啶的摩尔数相等，即 $A=T$ 。
- 鸟嘌呤和胞腺嘧啶的摩尔数也相等，即 $G=C$ 。
- 含氨基的碱基总数等于含酮基碱基总数，即

$$A+C=G+T。$$

- 嘌呤的总数等于嘧啶的总数，即 $A+G=C+T$ 。



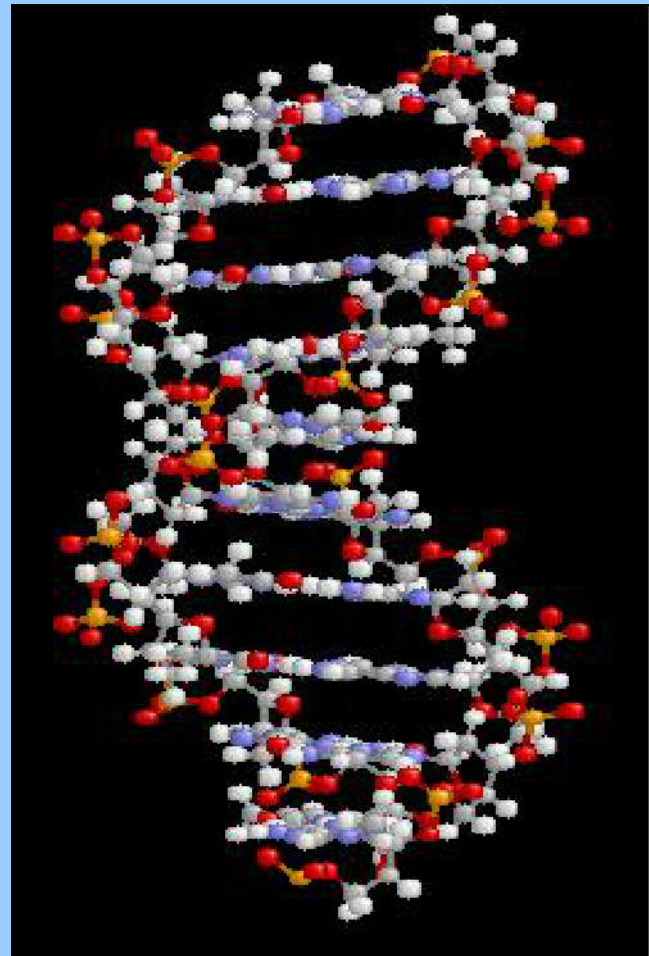
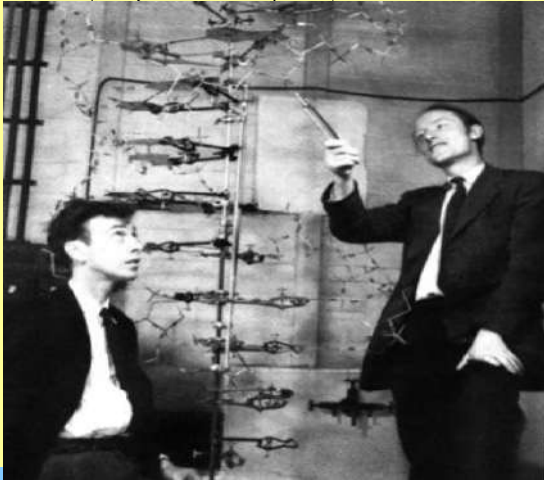
RNA一级结构



DNA一级结构

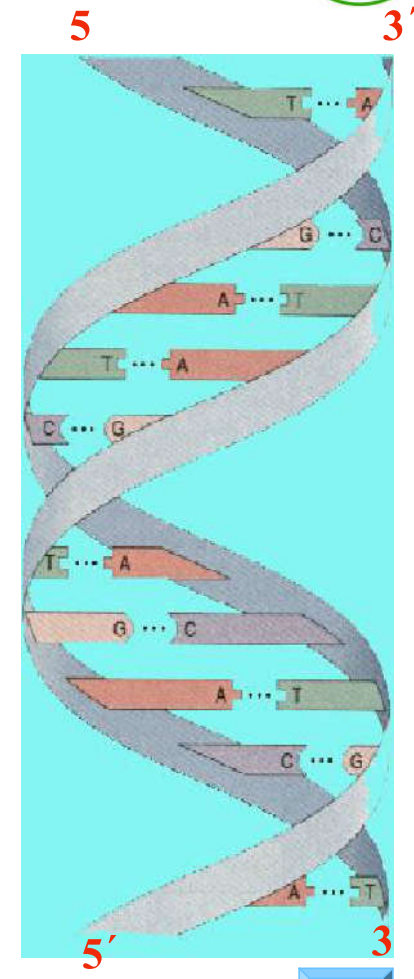
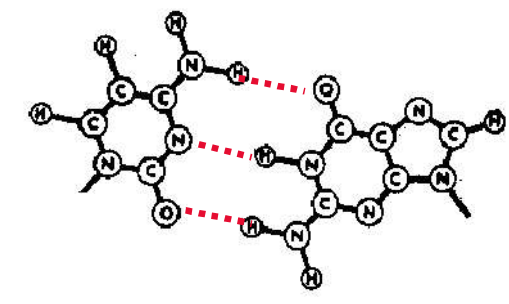
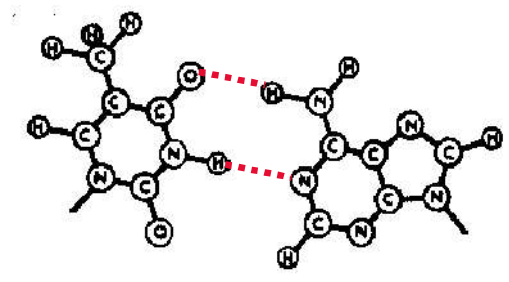
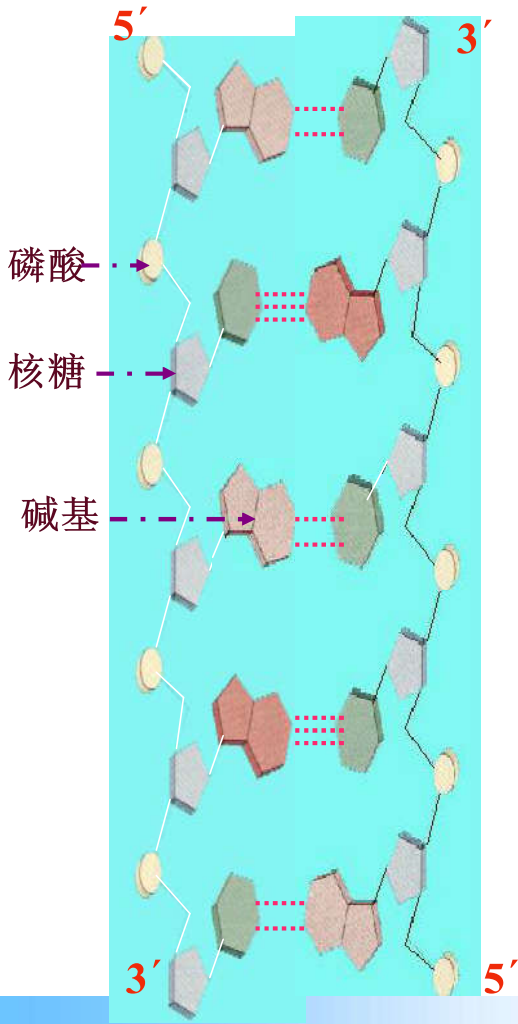
DNA的二级结构指DNA的双螺旋结构。

1953年，J. Watson和F. Crick在前人研究工作的基础上，根据DNA纤维和DNA结晶的X-衍射图谱分析及DNA碱基组成的定量分析以及DNA中碱基的物化数据测定，提出了著名的DNA双螺旋结构模型，并对模型的生物学意义作出了科学的解释和预测。

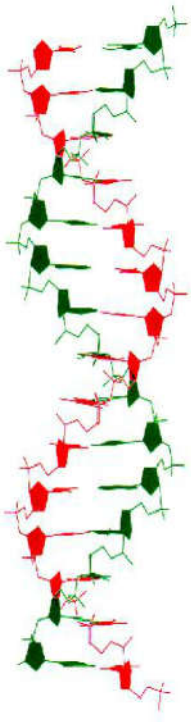


豆问经自平，行选经自处

DNA的双螺旋结构的形成



DNA的双螺旋模型特点



a. 两条反向平行的多聚核苷酸链沿一个假设的中心轴右旋相互盘绕而形成。

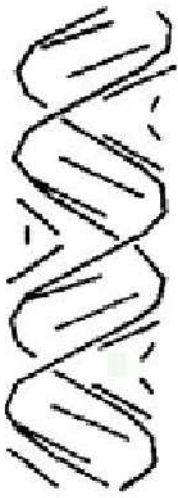
b. 磷酸和脱氧核糖单位作为不变的骨架组成位于外侧，作为可变成分的碱基位于内侧，链间碱基按A—T，G—C配对（碱基配对原则，Chargaff定律）

c. 螺旋直径2nm，相邻碱基平面垂直距离0.34nm,螺旋结构每隔10个碱基对（base pair, bp）重复一次，间隔为3.4 nm

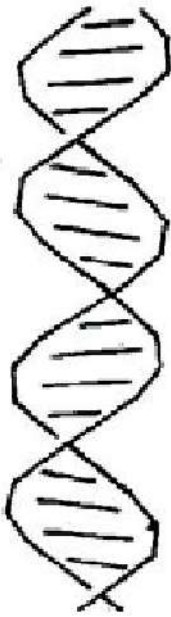
DNA双螺旋的不同构象



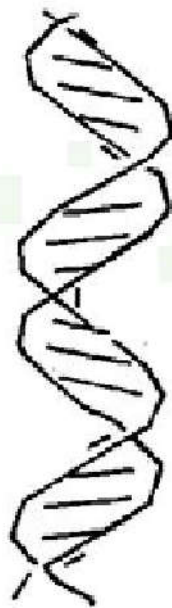
A-DNA



B-DNA



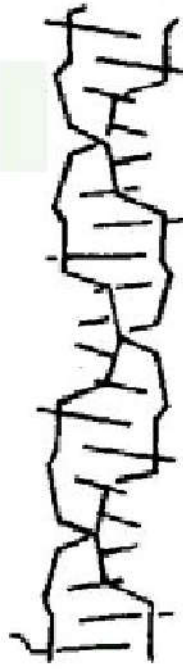
C-DNA

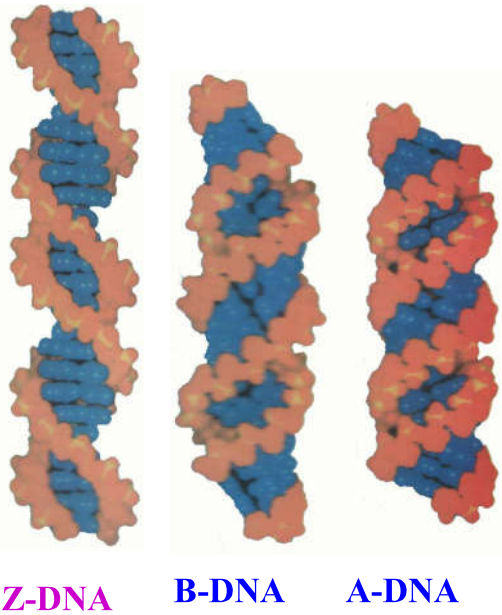


D-DNA



Z-DNA





	A	B	Z
外型	粗短	适中	细长
螺旋方向	右手	右手	左手
螺旋直径	2.55nm	2.37nm	1.84nm
碱基直升	0.23nm	0.34nm	0.38nm
每圈碱基数	11	10	12
碱基倾角	20°	0°	7°
大沟	很窄很深	很宽较深	平坦
小沟	很宽、浅	窄、深	较窄很深

DNA的三级结构——超螺旋 (supercoil)



生物体闭环DNA都以超螺旋形式存在，如细菌质粒、病毒、线粒体DNA。线性DNA分子或环状DNA分子中有一条链有缺口时不能形成超螺旋。

超螺旋的意义：紧密，体积更小；能影响双螺旋的解链程序，因而影响DNA分子与其它分子之间的相互作用。

螺旋和超螺旋电话线
超螺旋是DNA三级结构的一种普遍形式，双螺旋DNA的松开导致负超螺旋，而拧紧则导致正超螺旋。





优酷

登高必自卑，行远必自迩

- 信使RNA（messenger RNA, **mRNA**）：在蛋白质合成中起模板作用；
- 核糖体RNA（ribosomal RNA, **rRNA**）：与蛋白质结合构成核糖体（ribosome），核糖体是蛋白质合成的场所；
- 转移RNA（transfer RNA, **tRNA**）：在蛋白质合成时起着携带活化氨基酸的作用。

tRNA一级结构具有以下特点



分子量25000左右，大约由70-90个核苷酸组成，沉降系数为4S左右。

分子中含有较多的修饰成分。

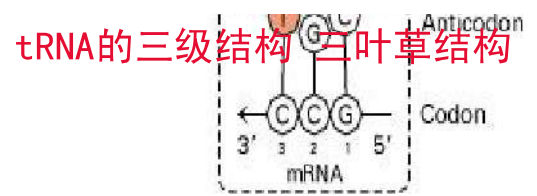
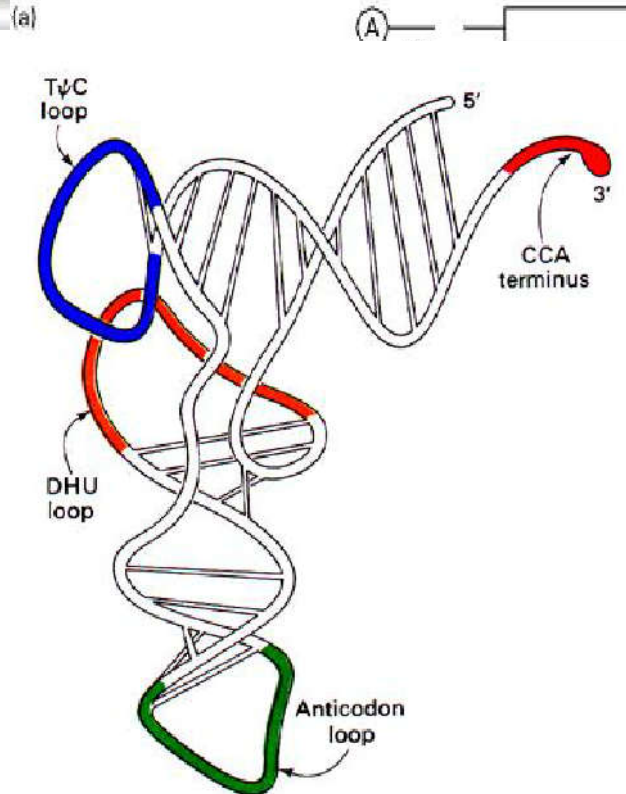
3'-末端都具有CpCpA_{OH}的结构。5'端多为pG, 也有pC。

约占总RNA的10-15%。

它在蛋白质生物合成中起翻译氨基酸信息，并将相应的氨基酸转运到核糖核蛋白体的作用。

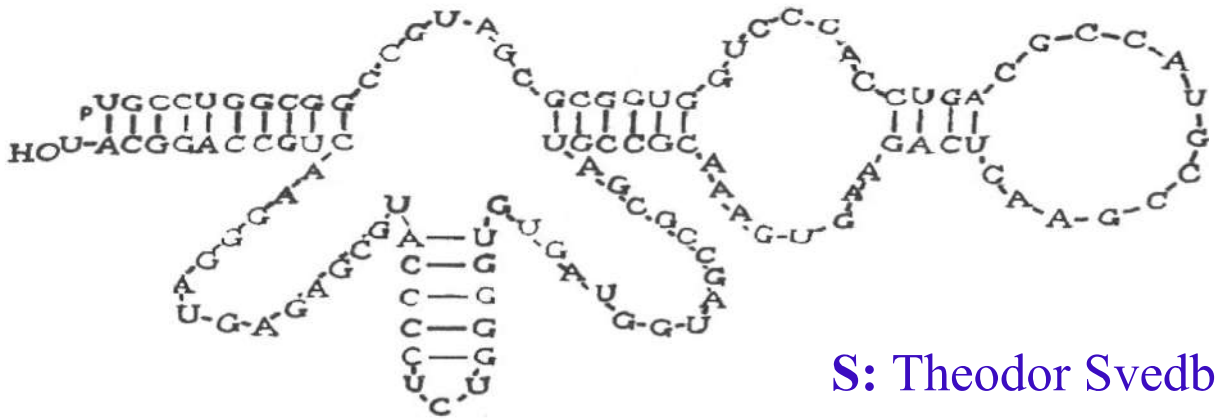
已知每一个氨基酸至少有一个相应的tRNA。

tRNA分子的大小很相似，链长一般在73-93个核苷酸之间。



rRNA的分子结构

- 特征**
- 单链，螺旋化程度较tRNA低
 - 与蛋白质组成核糖体后方能发挥其功能



5S RNA的二级结构

rRNA与核糖体蛋白共同构成核糖体，后者是蛋白质合成的场所。



核糖体的组成

		原核生物 (70S, 小30s大50S)	真核生物 (80S, 小40s大60s)
小亚基	rRNA蛋白质	16S (有mRNA识别结合位点)	18S (有mRNA识别结合位点)
		21种	33种
大亚基	rRNA	23S、5S (识别、结合tRNA)	28S、5S、5.8S (识别、结合tRNA)
	蛋白质	34种	49种

一切生物的遗传密码都要在核糖体上翻译。病毒本身没有核糖体，其mRNA要靠宿主细胞的核糖体来翻译。

核糖体蛋白如何识别rRNA上的结合位点，如何和rRNA结合，不同核糖体蛋白彼此如何识别，怎样互相联结，组装成为功能性的核糖体，尚在研究之中。目前只知道彼此所处的相对位置，联结的细节不明。

登高必自卑，行远必自迩

约占总RNA的5%。

不同细胞的mRNA的链长和分子量差异很大。

它的功能是将DNA的遗传信息传递到蛋白质，指导蛋白质的合成。

mRNA一级结构的特点

真核：单顺反子、5' -末端有“帽子”、3' -末端有polyA片段
和非编码区

原核：多顺反子 5' -末端无“帽子”、3' -末端 无polyA片段
(病毒除外)

有非编码区

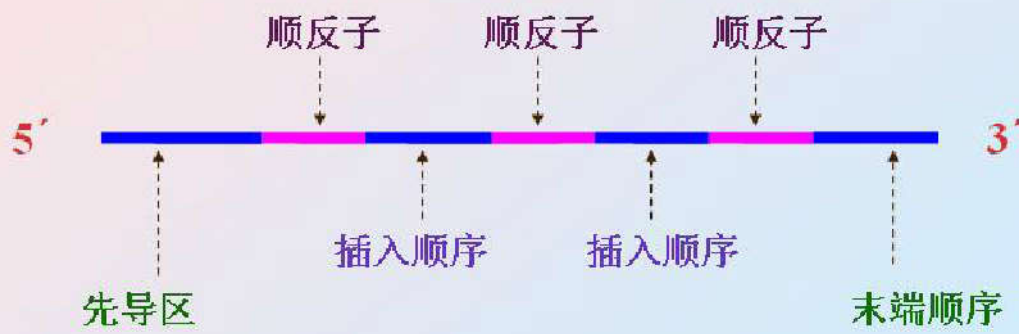
有非编码区

顺反子： mRNA上具有翻译功能的核苷酸顺序。

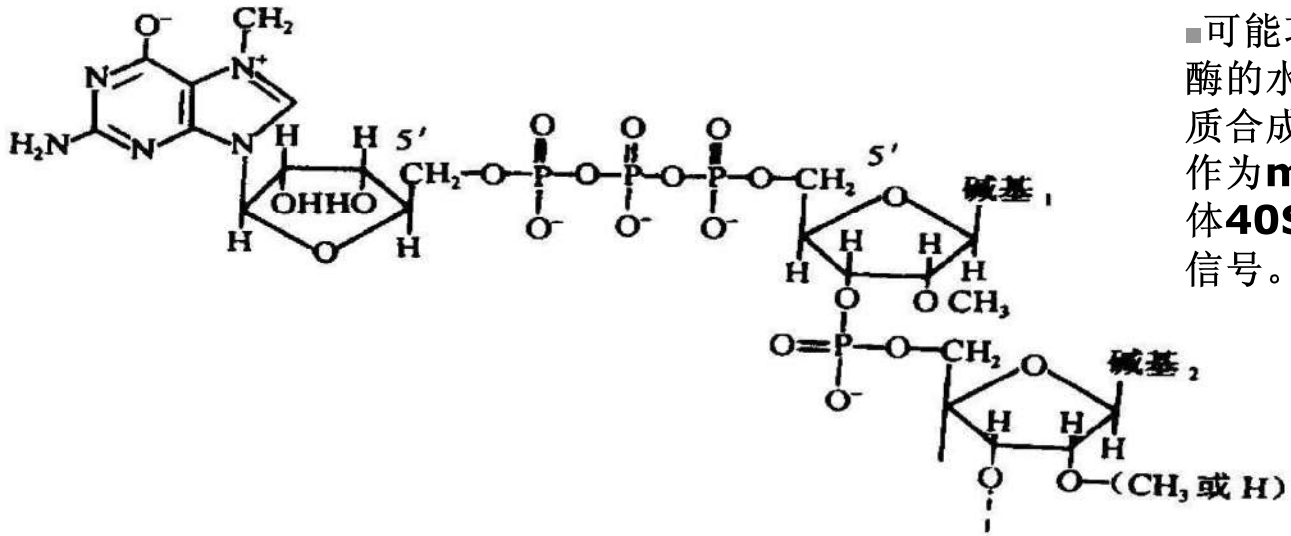
polyA片段： 指20-250个多聚腺苷酸。

“帽子”结构： 5' -末端的G被甲基化，通过焦磷酸与另一个发生了核糖上甲基化的核苷酸以5'、5' -磷酸二酯键相连。

原核细胞mRNA的结构特点



真核细胞的5'末端有帽子结构。



■可能功能：抗核酸酶的水解；与蛋白质合成起始有关；作为mRNA与核糖体40S亚基结合的信号。

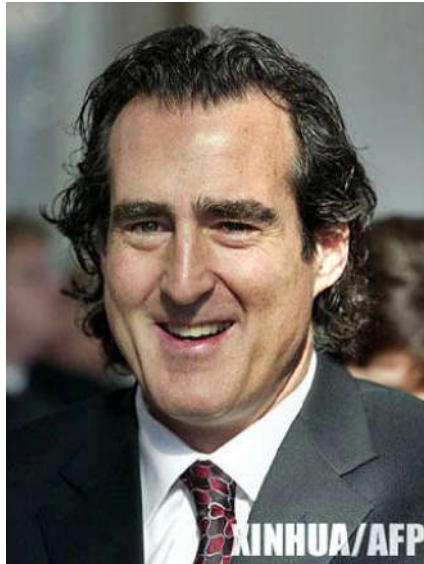
mRNA 5'端帽子 $m^7GpppN_1mpN_2$ 的结构

发现了RNA干扰现象



Andrew Z. Fire

斯坦福医学院病理学
和遗传学教授



Craig C. Mello

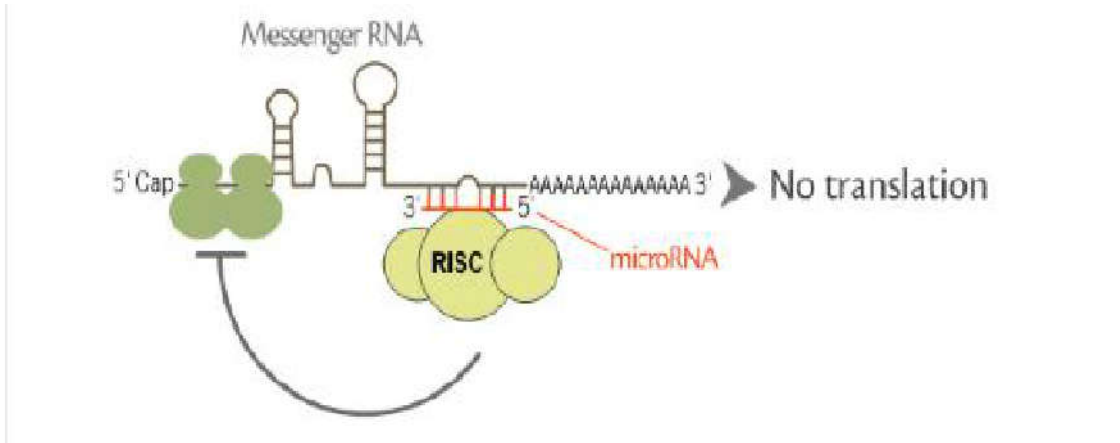
马萨诸塞州医学院分子
医学教授

至今为止共发现了三类小**RNA**：它们分别是：
小干扰**RNA**（**siRNA**）
微小**RNA**（**miRNA**）
与**piwi**相互作用的（**piRNA**）

非编码的小**RNA**在真核生物内大量存在，组成了十分复杂的调控网络。

目前非编码的小**RNA**研究已经成为生命科学研究热门领域，并取得了一系列振奋人心的研究成果。

MicroRNAs (miRNAs) 是一种小的内源性非编码RNA分子，大约由21—25个核苷酸组成。通过与靶基因的3' -UTR的配对，促进mRNA的降解或抑制mRNA的翻译，从而抑制其靶基因的表达。



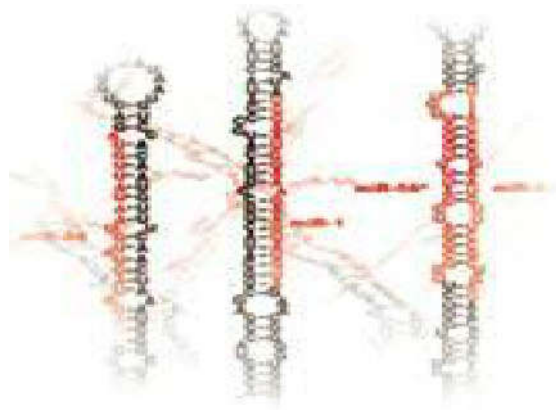
1993年，Lee等在秀丽新小杆**线虫**中发现第一个可时序调控胚胎后期发育的miRNA **lin-4**;

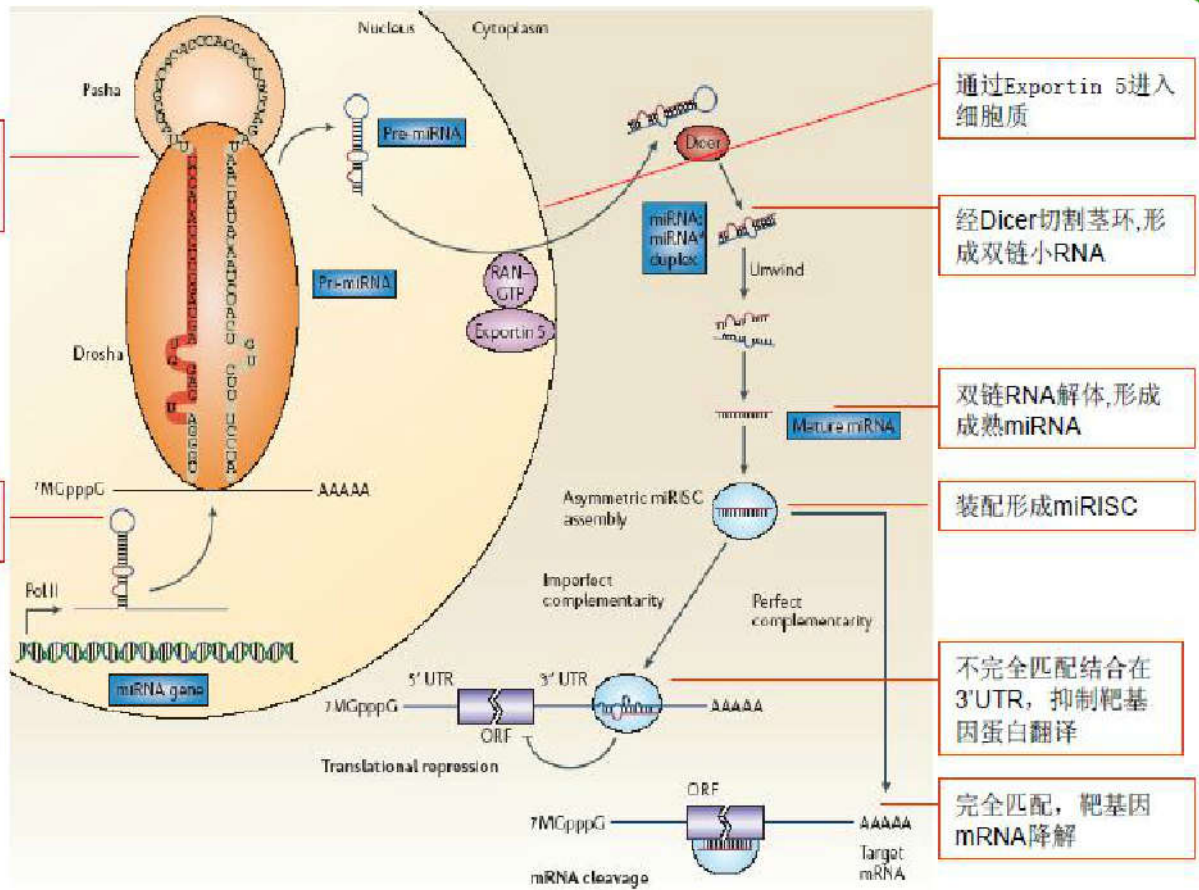
2002年，Reinhart等又在**线虫**中发现第二个异时性开关miRNA家族 **let-7** 。

迄今为止，研究者们已在拟南芥、线虫、果蝇、小鼠和人等多种生物中发现了数以千计的microRNA分子。

现在进一步的研究表明，microRNA分子参与了包括**发育**、**细胞分化**、**细胞凋亡**、**脂类代谢和激素分泌**等多种生理过程，以及包括白血病、肺癌、结肠癌、糖尿病和**病毒感染**等多种病理过程。

小分子RNA研究，摘取2002年度SCIENCE十大发现第一名的桂冠。其中最引人注目的是**microRNA**







MicroRNA是由一系列内切酶、转运蛋白和聚合酶等逐步加工完成的。

首先在细胞核内，**RNA聚合酶 II**从microRNA编码基因转录出初级转录本，属于**RNase III**家族的**Drosha**将pri-MicroRNA剪切成长度约为80bps的发卡结构pre-microRNA（microRNA前体）

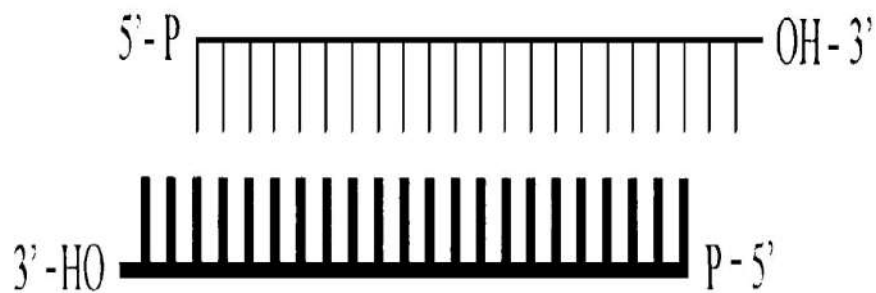
再由核质转运蛋白转运至细胞质。在细胞质内，由**RNase III**家族**Dicer**将pre-microRNA加工成长度约为22个碱基的双链RNA，

双链中的一条降解，一条则与含Argonautes的RNA诱导的基因沉默复合物形成**RISC**-microRNA复合物，然后结合到**靶基因mRNA的3'UTR**，从而调控靶标基因的表达。

优酷



siRNA: 双链RNA经酶切后形成的很多长约21~25 个核苷酸的特殊双链RNA。这些小片段一旦与信使RNA (mRNA) 中的同源序列互补结合, 会导致mRNA降解失去功能, 即不能翻译产生蛋白质, 也就是使基因“沉默”了。



miRNA与siRNA的比较

	microRNA	siRNA
产生	细胞内固有成分之一（正常）	RNAi的活性形式，病毒感染和人工插入dsRNA之后诱导而产生（异常）
来源	内源转录本	转基因或病毒RNA（外源）
直接来源	Pri-miRNA，形成发夹形状	dsRNA
结构	单链	双链，3'端有2个非配对碱基，通常为UU
互补性	完全互补/不完全匹配	完全互补
对靶RNA特异性	相对较低，一两个突变不影响功能	较高，一个突变即引起RNAi沉默效应的改变
对RNA的影响	在RNA的各个层面进行调控，调节内源基因的表达，在蛋白质合成水平发挥作用	在转录后水平发挥作用，影响mRNA的稳定性；降解靶mRNA；抑制转座子活性和病毒感染；